

Ungewöhnliche titanocenvermittelte Reaktionen

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. Nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Vorgelegt von

Daniel Geich-Gimbel

aus

Bonn

Bonn 2006

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

1. Referent: Prof. Dr. A. Gansäuer
2. Referent: Prof. Dr. F. Vögtle
3. Referent: Prof. Dr. E. Niecke
4. Referent: Prof. Dr. K. Maier

Tag der Promotion: 2006

Die vorliegende Arbeit wurde am *Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* in der Zeit von Oktober 2002 bis Januar 2006 in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. A. Gansäuer* angefertigt.

Herrn Prof. Dr. A. Gansäuer möchte ich für die interessante und anspruchsvolle Themenstellung danken. Seine stets gewährte, engagierte und persönliche Unterstützung haben erheblich zum Fortschritt dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. F. Vögtle danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Abkürzungen und Anmerkungen

18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AIBN	Azobisisobutyronitril
BDE	Bindungsdissoziationsenergie
ber.	berechnet
br.	breit(es Signal)
Bu	Butyl
^t Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
CH	Cyclohexan
chem.	chemischen
Coll	Collidin
Cp	Cyclopentadien
d	Dublett
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydr-2(1H)-pyrimidon
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	diastereomeric ratio
DTBB	Di- <i>tert</i> -butylbiphenyl
EE	Essigsäureethylester
ee	enantiomeric excess
eq.	Äquivalente
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
FGI	Functional Group Interconversion
gef.	gefunden
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IR	Infrarotspektrum

kat.	katalytische Menge
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
M	Molarität
m	Multipllett
<i>m</i> -CPBS	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
<i>m</i> -NBA	<i>meta</i> -Nitrobenzylalkohol
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MM	Molecular Mechanics
MOM	Methoxymethyl-
MS	Massenspektrum
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
MTO	Methyltrioxorhenium
N	Normalität
n.d.	nicht detektiert
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
Pr	Propyl
q	Quartett
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin
SET	Single Electron Transfer
Smp.	Schmelzpunkt
stöch.	stöchiometrische Menge
t	Triplett
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TTMSS	Tris-(trimethylsilyl)silan
UV	ultraviolettes Licht (400-60 nm)
u. U.	unter Umständen
Vgl.	Vergleich

Bei allen in den Tabellen und Abbildungen dargestellten Strukturen handelt es sich um racemische Verbindungen, auch wenn graphisch nur ein Stereoisomer abgebildet wurde.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Radikale in der Organischen Synthese	1
1.2	Titanocen(III)chlorid als SET-Reagenz in der Radikalchemie	9
1.2.1	Titanocene und Carbonylverbindungen	9
1.2.2	Radikalreaktionen von Titanocenen mit Epoxiden	10
1.2.3	Titanocen(III)chlorid und stickstoffhaltige Gruppen	24
1.3	Radikalische 3- und 4- <i>exo</i> Zyklisierung	33
1.4	Ziel der Arbeit	42
2	Titanocenvermittelte 3-<i>exo</i> Zyklisierung	45
2.1	Allgemeines	45
2.2	Vorarbeiten und Vorüberlegungen	47
2.3	Der Weg zur Titanocen katalysierten 3- <i>exo</i> Zyklisierung	50
2.3.1	Das gepufferte System	50
2.3.2	Mesomeriestabilisierte Radikale	50
2.3.2.1	Styrole und Diene als Akzeptorgruppen für die 3- <i>exo</i> Zyklisierung	51
2.3.2.2	Das Prinzip des "Polarity Matching"	56
2.3.2.3	"Acrylate" als Akzeptoren	58
2.4	Postulierter Mechanismus der 3- <i>exo</i> Zyklisierung	62
2.5	Ein weiteres Substrat	66
2.6	Der Mechanismus der 3- <i>exo</i> Zyklisierung	70
2.6.1	Die bisherigen Ergebnisse	70
2.6.2	Einfluss der Substitution	70
2.6.3	Auswahl der Verbindungen	71
2.6.4	Berechnungen und deren Vergleich mit den Experimenten	73
2.6.5	Experimentelle Nachweise für eine reversible Zyklisierung	77
2.7	Theoretische Betrachtung der mesomeriestabilisierten Akzeptorfunktionen	82
2.8	Zusammenfassung	84
3	Titanocen(III)chlorid und stickstoffhaltige Gruppen	85
3.1	Allgemeines	85
3.2	Titanocen(III)chlorid und Azide	87

3.2.1	Allgemeines und Vorüberlegungen	87
3.2.2	Synthese des Zyklisierungsvorläufers	90
3.2.3	Titanocenvermittelte Reaktion	92
3.2.4	Ergebnisse der Zyklisierungen auf Azide	96
3.3	Titanocen(III)chlorid und Hydrazone	98
3.3.1	Allgemeines und Vorüberlegungen	98
3.3.2	Synthese des Zyklisierungsvorläufers	103
3.3.3	Titanocenvermittelte Reaktion der Hydrazone	104
3.3.4	Ergebnisse der Zyklisierungen auf Hydrazone	105
3.4	Titanocen(III)chlorid und Imine	107
3.4.1	Allgemeines und Vorüberlegungen zur Zyklisierung auf Imine	107
3.4.2	Synthese des Zyklisierungsvorläufers	112
3.4.3	<i>N</i> -Phosphinylimine	113
3.4.4	Ergebnisse der Titanocenvermittelten Zyklisierung auf Imine	118
3.5	Titanocen(III)chlorid und Oxime	119
3.5.1	Allgemeines und Vorüberlegungen zur Addition auf Oxime	119
3.5.2	Synthese und titanocenvermittelte Zyklisierung eines Oxims	120
3.5.3	Intermolekulare Addition auf einen Oximether	121
3.5.4	Ergebnisse zur titanocenvermittelten Additionen auf Oximgruppen	122
3.6	Titanocen(III)chlorid und Nitrone	123
3.6.1	Allgemeines und Vorüberlegungen zur Addition auf Nitrone	123
3.6.2	Zyklisierung auf ein Nitron	124
3.6.3	Intra- und intermolekulare Addition auf Nitrone	126
3.6.4	Ergebnisse der Addition auf Nitrone	127
3.7	Zusammenfassung	128
4	Experimenteller Teil	129
4.1	Allgemeines	129
4.1.1	Experimenteller Teil	129
4.1.1.1	Absolute Lösungsmittel	129
4.1.1.2	Lösungsmittel für die Chromatographie	130
4.1.2	Allgemeine Arbeitsweise	131
4.1.3	Chromatographie	132
4.1.4	NMR-Spektroskopie	132

4.1.5	Massenspektrometrie	133
4.1.6	Infrarotspektroskopie	134
4.1.5	CHNS-Analysen	134
4.2	Experimente	135
4.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	135
4.2.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Carbonyl- und Esterfunktionen mit Lithiumaluminiumhydrid (<i>AAV 1</i>)	135
4.2.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Alkoholen unter <i>Swern-Bedingungen</i> (<i>AAV 2</i>)	135
4.2.1.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die <i>Wittig-Reaktion</i> (<i>AAV 3</i>)	136
4.2.1.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Epoxidierung von Olefinen mit <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure (<i>AAV 4</i>)	136
4.2.1.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Phosphonsäureestern (<i>AAV 5</i>)	136
4.2.1.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die <i>Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion</i> (<i>AAV 6</i>)	137
4.2.1.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kondensation von Carbonylverbindungen mit Hydrazinen (<i>AAV 7</i>)	137
4.2.1.8	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Titanocen katalysierten Radikalcyclisierung (<i>AAV 8</i>)	137
4.3	Synthesen	139
5	Auswertung von AB-Signalen	198
6	Literatur	199

1 Einleitung

1.1 Radikale in der Organischen Synthese

Das Ziel vieler synthetisch arbeitender Chemiker ist neben der Entwicklung neuer organischer Reaktionen, die Totalsynthese einfacherer und komplexerer Naturstoffe. Diese Strukturen lassen sich nicht ohne das Wissen um die Reaktivitäten und Selektivitäten organischer Reaktionen aufbauen. Sie können sowohl auf Basis kationischer als auch anionischer Reaktionsmechanismen aufgebaut werden. In den letzten dreieinhalb Jahrzehnten hat sich das Wissen um Stereoselektivitäten enorm verbessert. Hinzu kamen neue Reaktionen in der Radikalchemie und der Katalyse. Das besondere Interesse lag dabei auf stereochemischen Reaktionen. Sie umfassen mittlerweile diastereoselektive, enantioselektive und auxiliarkontrollierte Varianten. Das Spektrum reicht bis zu hochselektiven katalytischen Verfahren mit Übergangsmetallen. Neben der Anwendung dieser Methoden steht die fortwährende Weiterentwicklung bekannter Reaktionen und Methoden im Mittelpunkt des Interesses. Somit stellt vor allem die Einführung immer neuerer, selektiverer und effizienterer Synthesestrategien und Konzepte einen zentralen Baustein der chemischen Forschung dar.

Die Radikalchemie fand lange Zeit keine sonderliche Beachtung. Über Jahrzehnte lag das Interesse an der Radikalchemie brach, wesentliche Fortschritte blieben aus. Nur vereinzelt beschäftigte man sich mit radikalischen Reaktionen. Für das Gros der Forscher galten sie jedoch als kurios. Ein Grund war sicherlich die hohe Reaktivität und die damit einhergehende vermeintliche Unkontrollierbarkeit des Reaktionsverlaufs. Die scheinbar geringere Selektivität und der daraus resultierende geringere synthetische Nutzen trugen ihr Übriges dazu bei. Dies konnten auch Reaktionen, wie z. B. die *Kolbe-* oder die *Meerwein-Arylierung*,^{1,2} die früh geleistete Arbeit von *Kharasch* zur *anti-Markownikoff-Addition* von Bromwasserstoff an Alkene³ oder die *Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion*⁴ nicht ändern. Die *Birch-Reduktion* von Aromaten war in dieser Zeit ein seltenes Beispiel für Elektronentransferreagenzien⁵ und die von *Ziegler* entwickelte allylische Bromierung mit N-Bromsuccinimid⁶ konnte auch keine Vorurteile entkräften.

Zu Beginn der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts rückte die Radikalchemie immer mehr in das Blickfeld theoretischer und synthetischer Betrachtungen und bescherte ihr so einen bisher

nicht gekannten Aufschwung. Immer mehr Forschungsgruppen zeigten ihr Interesse und intensivierten ihre Forschung auf dem Gebiet der Radikalchemie, so dass die Zahl der Publikationen auf diesem Gebiet seitdem stetig steigt. Es entwickelte sich ein Verständnis für radikalische Reaktionsmechanismen. Daraus leitete man Konzepte für stereoselektive Reaktionen und Synthesen ab.

Man sollte jedoch nicht die Ursprünge der Radikalchemie vor mehr als 100 Jahren aus den Augen verlieren. Es begann mit der Entdeckung der ersten stabilen organischen Radikale, wie das *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*p*-phenyldiamin-Radikalkation (*Wurster's Blau*)⁷ oder das Ketylradikalanion vom Benzophenon. Die endgültige Erklärung der elektronischen Struktur konnte jedoch erst zum Jahrhundertwechsel mit der Entdeckung des Elektrons durch *Rutherford* gegeben werden.

Der eigentliche Begründer der Radikalchemie ist zweifelsohne *Gomberg*. Er stieß mit seinen Arbeiten über die Synthese und Reaktivität des Triphenylmethylradikals, welches mit seinem Dimer im Gleichgewicht liegt, das Tor für eine seit mehr als einhundert Jahren offen stehende Welt auf.⁸ Sein eigentliches Ziel war jedoch die Synthese von Tetraphenylmethan und Hexaphenylethan. Tetraphenylmethan ließ sich nur schwer und in geringer Ausbeute darstellen, stattdessen zeigte eine der damals üblichen Nachweisreaktionen ungepaarte Elektronen im Syntheseprodukt an. Auf der Grundlage dieser Befunde wurde die elektronische Struktur dieser Verbindung erstmals als radikalisch beschrieben (*Abbildung 1*).

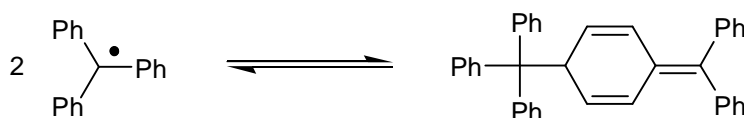


Abbildung 1: Gomberg'sches Triphenylmethylradikal und sein Dimer.

Ende der 20er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde ein weiterer "Meilenstein" der Radikalchemie passiert. *Paneth* konnte mit seinem Bleispiegelversuch die Existenz auch weniger stabilisierter Alkyldradikale nachweisen (*Abbildung 2*).⁹

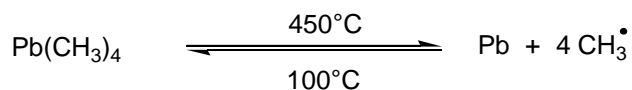


Abbildung 2: Paneth'scher Bleispiegelversuch.

Weitere entscheidende Entwicklungen waren sicherlich die schon erwähnten Arbeiten von *Kharasch* zur *anti-Markownikoff*-Addition oder die für die Industrie sehr wichtige radikalische Polymerisation. Zum tieferen Verständnis der Kinetik von Radikalreaktionen, gerade solchen mit dem Ziel kleinere Moleküle darzustellen, trugen die Forschungen von *Fischer*, *Ingold* und anderen entscheidend bei.¹⁰ Vor ungefähr drei Jahrzehnten begann man mit der Radikalchemie gezielt Ringsysteme aufzubauen. Dies wäre ohne die genaue Kenntnis der Selektivitäten und Reaktivitäten nicht möglich gewesen. Einen großen Anteil trugen dazu die theoretischen und kinetischen Untersuchungen von *Beckwith*¹¹ und *Houk*¹² bei. Auf der Basis dieser Ergebnisse kann der Verlauf einer Zyklisierungsreaktion gut vorhergesagt werden. Zu den Pionieren, die eine Plattform für synthetische Anwendung von Radikalen geschaffen haben, gehören u. a. *Giese*, der zeigen konnte, dass die reduktive Addition nucleophiler Radikale an Olefine ohne einhergehende Polymerisation möglich ist,¹³ und *Barton*.¹⁴ Er verwendete erstmals Thiohydroxamate als Quelle für kohlenstoff- und heteroatomzentrierte Radikale. Ein weiterer Pionier ist *Ogibin*. Er präsentierte erste Arbeiten zur radikalischen 5-*exo* Zyklisierung auf Nitrile.¹⁵ Es war so möglich, die Regio- und Stereoselektivität in Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfungen zu kontrollieren. So wurden unter der Anleitung von *Storck* erstmals Radikale in Schlüsselschritten komplexer Synthesen eingesetzt.¹⁶ *Porter* gelangen die ersten radikalischen Makrozyklisierungen.¹⁷ *Kagan et al.* führten Samarium(II)iodid als Elektronentransferreagenz in die Radikalchemie ein.¹⁸ Sie alle schufen eine breite Basis für synthetische Anwendungen von Radikalen.

Neben der immer bedeutender werdenden synthetischen Arbeit mit Radikalen zeigt aber auch ein Blick in die Natur, dass Radikale eine große Bedeutung in vielen biologischen Prozessen haben. Viele synthetische Polymere als ein Spiegelbild des industriellen Fortschritts wären ohne radikalische Polymerisation nicht denkbar. Radikalreaktionen kommen in vielen einfachen und komplexen Naturstoffsynthesen in mindestens einem Additions- oder Zyklisierungsschritt vor. Reaktive kohlenstoff- oder heteroatomzentrierte Radikale zeigen dabei neue Strategien in der Organischen Synthese auf. Hierbei spielen sie einen ihrer großen Vor-

teile heraus, der so lange nicht erkannt wurde. Sie zeichnen sich vielfach durch ihre Selektivität und die milden Reaktionsbedingungen aus.¹⁹ Daneben weisen sie eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf und erlauben eine breite Variation der Reaktionsbedingungen. Radikale lassen sich unter neutralen Konditionen erzeugen, d.h. es sind keine starken Lewis-Säuren oder -Basen notwendig. Sie sind unter protischen Bedingungen in der Regel stabil. Das erweitert die Wahl des Lösungsmittels zusätzlich um Alkohole und/oder Wasser. Protische funktionelle Gruppen, wie z.B. Hydroxy- oder Aminofunktionen, verhalten sich inert und benötigen aufgrund ihrer hohen homolytischen Bindungsdissoziationsenergie keinerlei Schutz. Die Schutzgruppen-Transformation, wie sie bei einigen ionischen Reaktionen notwendig ist, entfällt hier. So können beispielsweise eine Naturstoffsynthesen entscheidend verkürzt werden. Das im Kontrast zu vielen ionischen Reaktionen stehende Verhalten der Radikalchemie führte dazu, dass mittlerweile bei vielen Synthesen auf die Radikalreaktionen zurückgegriffen wurde.

Die Radikalchemie konnte ihren Einzug in das Repertoire der Organischen Synthese antreten und sich als ein gleichwertiger Partner neben der Ionischen Chemie etablieren. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der chemischen und physikalischen Analytik (z.B. Elektronenspinresonanz, Gasphasenuntersuchungen), dazu optimierte, kürzere und einfachere Messmethoden (z.B. in der Kernspinresonanz, Femtosekundenspektroskopie) trugen ebenso ihren Teil zum tieferen Verständnis bei. Mittels immer leistungsstärkerer Rechner und optimierter Rechenmethoden können viele Radikalreaktionen auf der Basis neuer theoretischer Berechnungen im Detail sehr viel genauer verstanden werden. Als Folge hieraus verstand man es, die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass man zum gewünschten Produkt in höherer Ausbeute und Selektivität gelang. Man musste die stationäre Radikalkonzentration während des Reaktionsverlaufs so gering halten, dass man nun die Selektivität steuern konnte und unerwünschte Nebenreaktionen ausblieben oder zumindest größtenteils unterdrückt werden konnten. Genauer gesagt bedeutet das für eine Addition oder Zyklisierung, dass das Alkylradikal schneller die Additionsreaktion durchführen muss, als es im Stande ist, ein Wasserstoffatom von einem Wasserstoffdonor zu abstrahieren. Das gebildete Addukt seinerseits muss jedoch schneller ein Wasserstoffatom aufnehmen, um nicht mit einer anderen Doppelbindung zu kombinieren. Die Folge wären unerwünschte Polymerisationsprodukte. Die Geschwindigkeit der Addition auf eine Doppelbindung ist von deren Entfernung relativ zum Alkylradikal und von der Struktur der Substituenten abhängig. So wirken sich elektronenziehende Substituenten deutlich positiv

auf die Reaktionsgeschwindigkeit und damit auf die Produkte aus. Sterische und elektronische Faktoren sind verantwortlich für die Orientierung der Addition oder Zyklisierung.

Um den Fortschritt exemplarisch zu verdeutlichen, sollen hier nur einige Beispiele vorgestellt werden. Durch die *Barton-McCombie Reaktion* in Verbindung mit einer Zyklisierung eines Enolethers **3** konnte das *Corey-Lacton* **5** ausgehend von 3-Desoxyglucose **1** synthetisiert werden (*Abbildung 3*). Tributylstannan dient zur Defunktionalisierung des Alkoholderivats **2** und dessen Zyklisierung zum Dioxinderivat **4**.²⁰

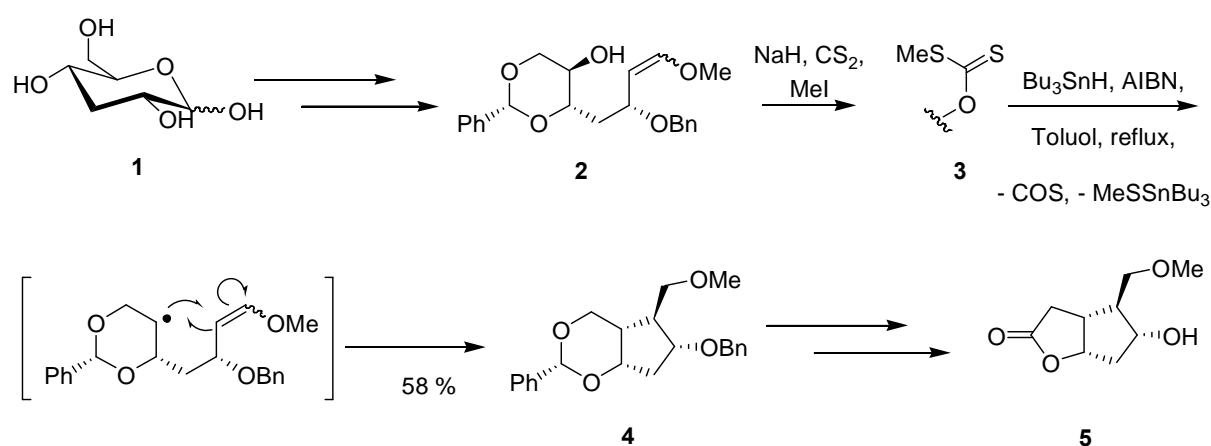


Abbildung 3: Darstellung des Corey-Lactons 5 durch Radikalchemie.

Wie das Beispiel zeigt, kommt es in Gegenwart von Doppelbindungen zu einer Additionsreaktion des Alkylradikals auf die Mehrfachbindung und damit zur Ausbildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Analog dazu können auch Reaktionen auf Dreifach-Bindungen stattfinden. Sie führen dann zu funktionalisierten Alkenen. Neben dem Interesse, einzelne isolierte oder kondensierte Ringe zu synthetisieren, richtet sich das besondere Augenmerk auch auf den Aufbau polyzyklischer Systeme, speziell fünf- oder sechsgliedriger Ringsysteme, wie man sie beispielsweise von Steroiden kennt. Dies lässt sich ebenfalls bequem über radikalische Addition eines Radikalzentrums auf eine Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder eine Kohlenstoff-Heteroatom-Mehrfachbindungen mit einer sich daran anschließenden erneuten Zyklisierung bewerkstelligen. Der Reaktionsverlauf wird dabei hauptsächlich durch die Kinetiken der einzelnen Radikalreaktionen gelenkt. Solche als Tandemzyklisierungen bezeichneten Reaktionen gehen auf Arbeiten von *Curran et al.* zurück.²¹ Auf der Grundlage gemessener und berechneter Reaktionsgeschwindigkeiten kann man nun komplexe Reaktionsverläufe theoretisch vorausplanen, modifizieren und umsetzen. Herkömmliche Synthesemethoden

geraten hierbei oftmals an ihre Grenzen. Exemplarisch sollen hier die Synthesen für (\pm)-Hirsuten **6** (Abbildung 4) oder Hypnophilin **8** (Abbildung 5) erläutert werden. Curran *et al.* legten beiden Schlüsselschritten, dem Aufbau eines *tri*-zyklischen Systems, eine radikalische Tandem-Zyklisierung zugrunde. Aus kinetischen Messungen weiß man, dass die Bildungsgeschwindigkeiten der möglichen Konkurrenzzyklisierungen unterschiedlich sind. Die *5-exo* Zyklisierung ist gegenüber der Bildung sechs- oder siebengliedriger Ringsysteme generell deutlich im Vorteil.^{21b,22}

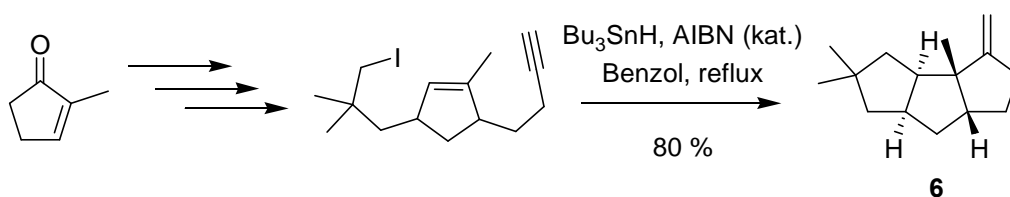


Abbildung 4: Darstellung von (\pm) Hirsuten **6** nach Curran *et al.*.

Bei der Darstellung von (\pm) Hirsuten **6** wird in Gegenwart katalytischer Mengen des Radikalstarters AIBN das Tributylstannyl-Radikal generiert, das das Iodatome der CH_2 -Gruppe abstrahiert und so ein kohlenstoffzentriertes Radikal erzeugt. Vom kohlenstoffzentrierten Radikal aus kann nun die Zyklisierung auf den benachbarten 5-Ring erfolgen. Ein neues Radikal wird erzeugt, welches nun auf die Dreifachbindung zyklisiert. Das zuletzt gebildete Radikal wird durch Wasserstoffdonor abgefangen, die terminale Doppelbindung wird gebildet und man gelangt zum Trizyklus **6**. Die thermodynamische Triebkraft der Iod-Abstraktion basiert auf den verschiedenen Bindungsdissoziationsenergien. Die Ausbildung der Zinn-Iod- und der Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung verläuft stark exotherm.²³

Tributylstannan eignet sich daher bestens zur Generierung von kohlenstoffzentrierten Radikalen aus den entsprechenden Kohlenstoff-Heteroatomvorläufern. Neben den Halogeniden (Abbildung 4) und Alkoholderivaten (z.B. Thiocarbonsäureester oder Xanthogenate) lassen sich auch Thiocarbamate²⁴ in die um ein Kohlenstoffatom verkürzten Allylradikale überführen. Hingegen werden bei der reversiblen Addition von Zinn- oder Schwefelradikalen an Alkene oder Alkine Alkyl- bzw. Vinylradikale erzeugt. Es zeigen sich jedoch bei der Verwendung von zinnorganischen Verbindungen in der Synthese zwei gravierende Probleme. Zum einen sind diese metallorganischen Verbindungen toxisch. Zum anderen bereitet die Aufreinigung oftmals Probleme. Man kann den Nachteil der Toxizität in manchen Anwendungen dadurch

minimieren, dass man Tributylstannan in Gegenwart von Natriumborhydrid *in situ* erzeugt und so nur katalytische Mengen der Zinnverbindung benötigt.²⁵

Die *Single-Electron-Transfer*-Reagenzien (SET) stellen eine wichtige Alternative in der Radikalchemie dar. Mit ihnen kann man nicht nur funktionelle Gruppen koordinieren und aktivieren. Sie sind darüber hinaus in der Lage, eine Vielzahl funktioneller Gruppen via Oxidation oder Reduktion in das entsprechende Radikal zu transferieren. Hierfür eignen sich besonders metallhaltige Verbindungen wie das in *Abbildung 5* vorgestellte Samarium(II)iodid.²⁶

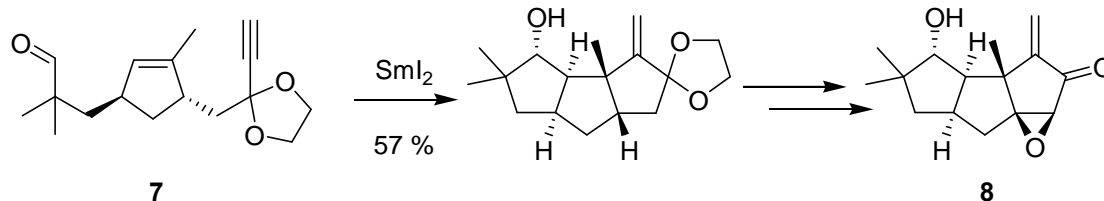


Abbildung 5: Darstellung von Hypnophilin 8 nach Curran et al..

Samarium(II)iodid addiert an die Aldehydfunktion des Hypnophilinvorläufers **7**, wodurch die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung homolytisch gespalten wird. Es bildet sich ein kohlenstoffzentriertes Radikal, welches nun seinerseits die Zyklisierungssequenz sehr rasch starten kann. Aufgrund des großen Reduktionspotentials kann es zu einer unerwünschten Konkurrenzreaktion, der Reduktion zu Anionen, kommen. Die Ausbeuten liegen im konkreten Fall unter denen der zinnhaltigen Radikalreaktionen. Samarium(II)iodid bietet noch weitere Reaktionsmöglichkeiten. So können unter SET-Bedingungen beispielsweise Carbonylverbindungen in Gegenwart des stark reduzierend wirkenden Samarium(II)iodids (Reduktionspotential 1.47 V) intermediär in Ketylradikale überführt werden. Ketylradikale können dann weiter zu Anionen reduziert oder zu Alkoholen protoniert und damit zu Pinacolprodukten werden.²⁷ Ein anderes Beispiel arbeitet mit Samarium(II)iodid in einer *Reformatsky*-²⁸ oder *Barbier-Reaktion*.²⁹ Analog dazu lassen sich hiermit auch Kohlenstoff-Halogen-Bindungen homolytisch spalten und so beispielsweise Zyklisierungen auf Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfach-Bindungen durchführen. Diese und andere Zyklisierungen machen den Hauptteil der Radikalchemie des Samariums aus.

Bei dem stetigen Fortschreiten der Radikalchemie wird keinesfalls deren Ursprung vergessen. So spielt nach mehr als 100 Jahren das Triphenylmethylradikal immer noch eine entscheidende

de Rolle. Dies zeigt sich beispielsweise in der Synthese des Lactons **13**.³⁰ Ausgehend vom Oximether **9** gelangt man durch Tributylstannan vermittelte Zyklisierung zum Stickstoffzentrierten Radikal **10** (Abbildung 6). Hieraus kann leicht das stabile Triphenylmethan **11** abgespalten werden. Man gelangt über die Nitrosoverbindung **12** zum Oxim **13**.

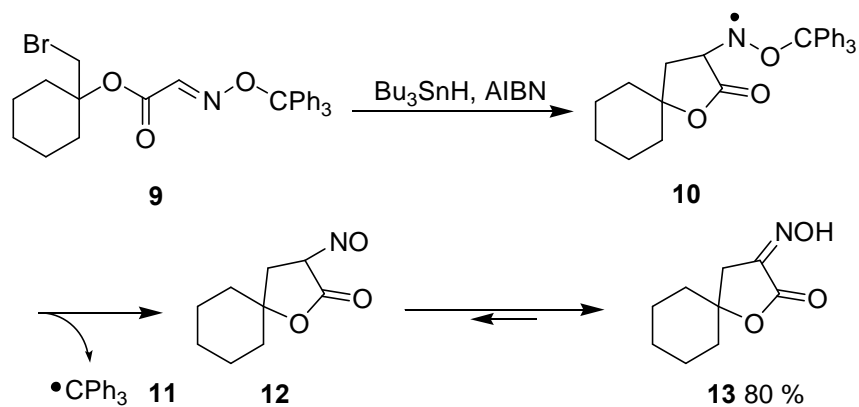


Abbildung 6: Bei der Fragmentierung des Radikals **10** wird das Gomberg Radikal **11** freigesetzt.

Ohne die schon von *Gomberg* um 1900 beobachtete große Stabilität des Triphenylradikals wäre diese Synthese nicht möglich gewesen.

1.2 Titanocen(III)chlorid als SET-Reagenz in der Radikalchemie

1.2.1 Titanocene und Carbonylverbindungen

Neben Samarium(II)iodid als SET-Reagenz kann man auch niedervalentes Titan zur reduktiven Erzeugung von Radikalen nutzen. Dabei geht man u. a. in der für die Organische Synthese immer wichtiger werdenden *McMurry-Reaktion* von Carbonylverbindungen aus.³¹ Neuere Entwicklungen zeigen auch die intramolekulare Kupplung von Estern oder Amiden.³² Steuert man die Reaktionsbedingungen so, dass die Bildung von Alkenen unterdrückt wird, kann man Titan auch zur Pinakolkupplung nutzen (*Abbildung 7*).

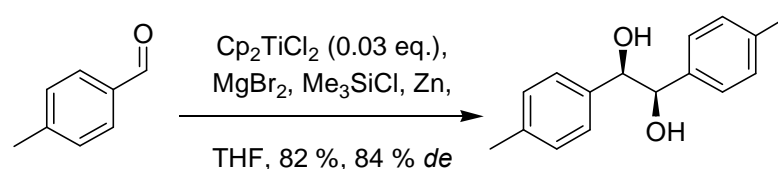


Abbildung 7: Katalytische Variante der Pinakolkupplung.

Der Katalysator wird hierbei durch Silylierung der Titan-Sauerstoff-Bindung mit Chlortrimethylsilan generiert. Arbeitet man allerdings mit Samarium(II)iodid anstelle des Titanocen(III)chlorid, so gelangt man zu höheren Ausbeuten.³³

Titanocen ist unter milden Bedingungen sogar in der Lage, Ketone via Ketylradikalen zu sekundären Alkoholen zu reduzieren.³⁴ Milde Bedingungen bedeuten für diese Reaktion, dass die Verwendung absoluter Lösungsmittel nicht notwendig ist. Es ist dagegen vollkommen ausreichend ein sauerstofffreies THF/Wasser-Gemisch als Reaktionsmedium, Raumtemperatur, Titanocen(IV)chlorid in katalytischen Mengen und Zink zur Generierung der aktiven Titan(III)-Spezies zu verwenden. Wasser dient der Reaktion als Protonendonator. Dies und der aufgestellte Mechanismus offenbaren die mögliche Einführung von Deuterium in die Hydroxylfunktion. Die im Vergleich zu den Aldehyden größere Raumbeanspruchung verhindert eine Pinakolkupplung.

1.2.2 Radikalreaktionen von Titanocenen mit Epoxiden

Die Radikalchemie der Titanocene ist allerdings zum größten Teil mit der Radikalchemie der Epoxide verbunden. Dies zeigt ein Vergleich zwischen Titan(III)chlorid und Samarium(II)iodid. Die Titanverbindung ist das mildere SET-Reagenz und in der Lage, Epoxide homolytisch, reduktiv zu öffnen.³⁵ Es bilden sich intermediär kohlenstoffzentrierte β -Titanoxyradikale. Unter oxidativen Bedingungen werden dagegen CH-acide Gruppen, wie z.B. Carbonylfunktionen in Gegenwart von Mangan(III)acetat, in Enolradikale überführt.³⁶

Beide Komponenten harmonisieren in idealer Weise, es kommt, wenn überhaupt, nur in geringem Ausmaß zu unerwünschten Nebenreaktionen. Um diesem Mechanismus zu erklären, muss man das Reaktionsverhalten von Epoxiden genauer betrachten (*Abbildung 8*). In der ionischen Chemie wird ein Epoxid üblicherweise von einem Nucleophil nach einem S_N2 -Mechanismus heterolytisch gespalten. Das Nucleophil greift den elektropositiven Kohlenstoff an und verdrängt den Sauerstoff, es kommt zur Ausbildung einer neuen Bindung. In einem neueren Beispiel aus der Organischen Synthese greift ein Stickstoffatom die Oxiranfunktion nucleophil an. Es kommt zur Bildung von β -Aminoalkoholen.³⁷

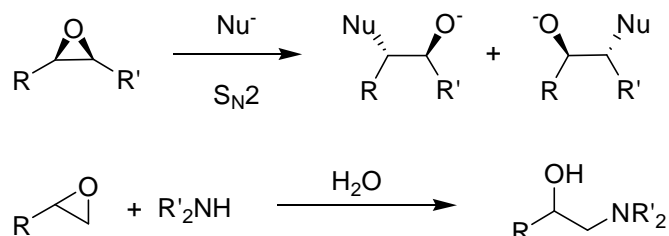


Abbildung 8: Nucleophile Epoxidöffnungen.

Die Verwendung von Titanocen(III)chlorid als SET-Reagenz zur Öffnung des Epoxids hat einige entscheidende Vorteile. Es müssen jedoch folgende Bedingungen beachtet werden: So darf das verwendete Reagenz an keinen S_N1 - oder S_N2 -Prozessen bezüglich einer nucleophilen Epoxidöffnung teilnehmen (*Abbildung 8*). Das kann durch die Verwendung nicht nucleophiler Liganden, die die Stärke des lewis-sauren Metallzentrums durch σ - und/oder π -Donorwechselwirkungen herabsetzen, erreicht werden. Titanocen(III)chlorid erfüllt in idealer Weise diese Voraussetzungen (*Abbildung 9*).

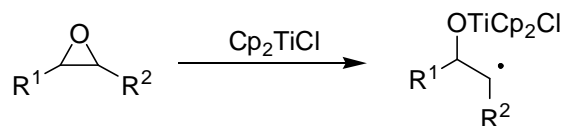


Abbildung 9: Reduktive Epoxidöffnung mit Titanocen(III)chlorid.

Triebkraft für die reduktive Epoxidöffnung ist dabei der Abbau der Ringspannung und die Ausbildung der Titan-Sauerstoff-Bindung. Bei der Umsetzung des Epoxids mit Titanocen(III)chlorid wird somit, anders als zum Beispiel bei der Chloridabstraktion durch Tributylstannan, kein metallfreies Radikal gebildet. Durch den an das Sauerstoffatom in β -Position zum Radikalzentrum gebundenen Titanocen-Komplex kann daher prinzipiell die Reaktivität des Radikals beeinflusst werden.

Bis es jedoch soweit war, dass man es verstand, Epoxide unter radikalischen Bedingungen mit SET-Reagenzien zu öffnen und mit dem kohlenstoffzentrierten Radikal vielleicht noch Folgereaktionen durchzuführen, bedurfte es, wenn man sich die Anfänge der Radikalchemie mit Epoxiden vor gut 50 Jahren betrachtet, eines langen Weges. So stammt der erste Bericht zur radikalischen Epoxidöffnung durch SET-Reagzien aus dem Jahre 1950. Norborneol **17** wurde aus Norbornenoxid **14** unter stark reduzierenden protischen *Birch*-Bedingungen generiert (Abbildung 10).³⁸ Durch die Übertragung eines Elektrons auf das Epoxid wird dabei zunächst das β -Metalloxy-Radikal **15** gebildet, das in einem zweiten Reduktionsschritt in die entsprechende Organolithium-Verbindung **16** überführt wird. Anschließende Protolyse der Lithium-Sauerstoff- und Lithium-Kohlenstoff-Bindungen führt zum Alkohol **17** in 93 % Ausbeute.

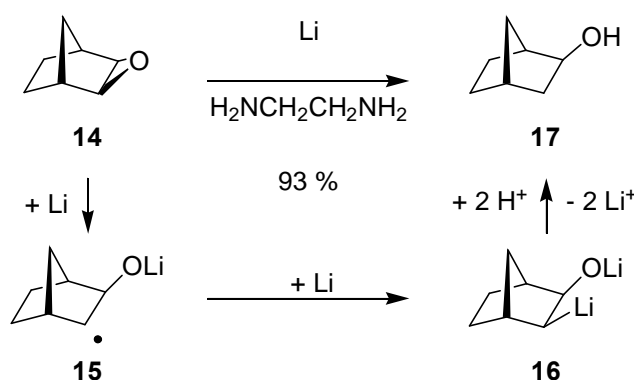


Abbildung 10: Birch Reduktion von Norbornenoxid **14** zu Norborneol **17**.

Üblicherweise findet bei höheren Temperaturen unter β -Eliminierung von „Dilithiumoxid“ ein Zerfall von β -Lithio-Lithiumoxy-Verbindungen in die analogen Alkene statt. Jedoch verhindert die starre Struktur des Norbornen-Systems die dafür nötige *trans*-diaxiale Anordnung der Lithium-Reste. Die Nebenreaktion kann somit unterdrückt werden. Unter den protischen *Birch*-Bedingungen gelang es allerdings nicht die intermediär gebildete Organolithium-Verbindung **15** mit anderen Elektrophilen abzufangen.³⁹

Ein weiterer Schritt hin zur gewünschten Reaktion wurde 1986 erstmals von *Bartmann* mit der Einführung aprotischer Reaktionsbedingungen demonstriert. Danach lassen sich Epoxide auch durch aromatische Radikal-Anionen in Diethylether unter Elektronen-Transfer öffnen (*Abbildung 11*).⁴⁰

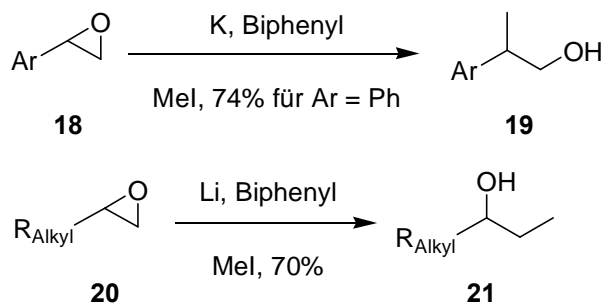


Abbildung 11: Reduktive Epoxidöffnung nach Bartmann.

Die Selektivitäten sind dabei vom Substituenten der Oxiranfunktion abhängig. So gelangt man beispielsweise mit Phenylsubstituenten **18** zu Enolaten und Benzylolithiumverbindungen **19**. Die Epoxidöffnung mit Alkylsubstituenten **20** führt hingegen zu den weniger substituierten Organolithiumderivaten **21**. Die intermediär auftretende β -Lithio-Lithiumoxy-Spezies kann bei den niedrigen Reaktionstemperaturen (-90 °C) erfolgreich mit geeigneten, reaktiven Elektrophilen, wie Aldehyden, Allylhalogeniden oder Disulfiden abgefangen werden.⁴¹

Der Gründe für die regioselektive Öffnung und die Frage nach der Reversibilität der Epoxidöffnung konnten durch Rechnungen wenig später dargelegt und beantwortet werden. So ergaben sich neben der Irreversibilität der Epoxidöffnung auch noch eine niedrigere Energie und damit eine höhere Stabilität des sekundären Alkoxids gegenüber dem tertiären. Der gegenläufige Trend der Radikalstabilität wird dadurch überkompensiert.⁴²

Wie von *Nugent* und *RajanBabu* 1988 zum ersten Mal als Konzept beschrieben, können Epoxide auch unter wesentlich milderen Bedingungen reaktiv durch Aktivierung mit einer Lewis-Säure und Elektronentransfer zur Oxiranfunktion durch einen Metallkomplex geöffnet werden.⁴³

Sie vermuteten, dass β -Metalloxyradikalkomplexe, bestehend aus Epoxiden und paramagnetischen Übergangsmetallen mit einem halbgefüllten d -Orbital, eine elektronische Äquivalenz zu dem Cyclopropylmethyl-Radikal besäßen. Das Cyclopropylmethyl-Radikal unterliegt einer schnellen Ringöffnungsreaktion ($k \approx 1.2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$) (*Abbildung 12*).⁴⁴ Durch die Komplexierung des Epoxids an das zugleich als Elektronentransfer-Reagenz fungierende Übergangsmetall, wird das σ^* -Orbital des dreigliedrigen Rings energetisch abgesenkt und so das Epoxid für den SET-Schritt zusätzlich aktiviert.

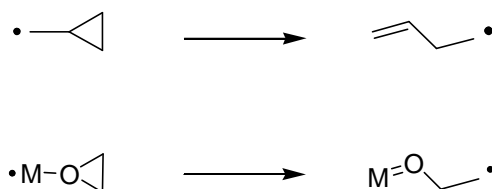


Abbildung 12: Elektronische Äquivalenz zwischen dem β -Metalloxyradikal und dem Cyclopropylmethyl-Radikal.

Mit dem bereits bei Pinakolkupplungen erfolgreich verwendeten SET-Reagenz Titanocen(III)chlorid gelang es ihnen dementsprechend Epoxide zu den analogen β -Titanoxyradikalen zu öffnen.⁴⁵ Das so gebildete Radikal **22** (vgl. auch *Abbildung 9*) ist langlebig genug, um verschiedene radikalische Folgereaktionen einzugehen (*Abbildung 13*). Diese Folgereaktionen können im weiteren Verlauf zu Additions-, Reduktions- oder Zyklisierungsprodukten führen.

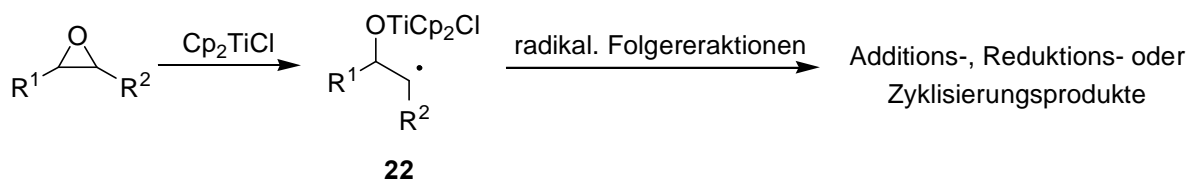


Abbildung 13: Nugents und RajanBabus radikalische Epoxidöffnung.

Wenn im Reaktionsmedium außer dem in stöchiometrischen Mengen zugesetzten Titanocen(III)chlorid keine weiteren potenziellen Reaktionspartner für das primär erzeugte β -Titanoxy-Radikal vorhanden sind, erfolgt eine Desoxygenierung des Epoxids. Betrachtet man allerdings die im Allgemeinen eingesetzten Vorläufer vieler Epoxide, nämlich Alken-derivate, so stellt diese Transformation eine Synthesevariante von eher untergeordneter Bedeutung dar. In manchen Fällen ist sie sogar eine unerwünschte Nebenreaktion.

Die gewünschte Desoxygenierung kann jedoch dann zur Anwendung gelangen, wenn Naturstoffe mit Oxiranfunktionen durch Deoxygenierung zu wertvolleren Produkten umgewandelt werden können. Leurosin **23**, ein gut zu erhaltendes Alkaloid, kann so wie von *Doris et al.* beschrieben zum Anhydrovinblastin **24** desoxygeniert werden (*Abbildung 14*).⁴⁶ Anhydrovinblastin stellt ein Schlüsselintermediat in der Synthese des Tumorthapeutikums Navelbin dar, welches wiederum Anwendung als Zytostatikum in der Krebstherapie gefunden hat.

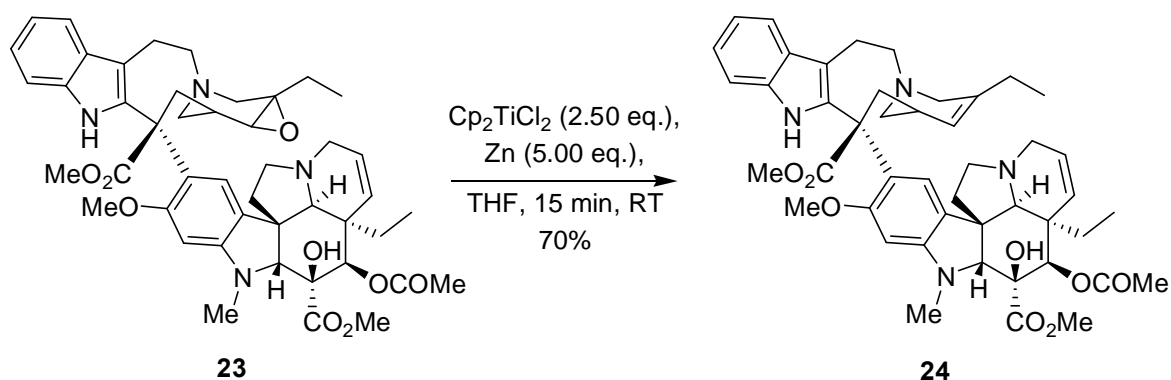


Abbildung 14: Synthese von Anhydrovinblastin 24 nach Doris et al..

Das Epoxid **23** wird durch Titan(III) geöffnet und es bildet sich ein kohlenstoffzentriertes β -Titanoxy-Radikal, das seinerseits von einem weiteren Äquivalent Titanocen(III)chlorids zu einer *di*-Titanocen-Verbindung **25** reduziert wird (*Abbildung 15*). Unter den Reaktionsbedingungen findet hieran anschließend die Eliminierung der *di*-Titanoxy-Gruppierung statt. Es kommt zur Bildung des Alkens **24**.

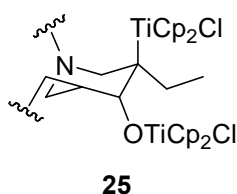


Abbildung 15: Di-Titanocen-Verbindung 25.

Die Titanocen(III)chlorid induzierte Desoxygenierung von Epoxiden lässt sich aber auch nahezu vollständig vermeiden. Dazu werden der Reaktionsmischung einfach geeignete Wasserstoff-Donoren, wie *tert*-Butylthiol, H₂O oder 1,4-Cyclohexadien, zugegeben. Das intermediär gebildete β -Titanoxy-Radikal **26** wird so durch Wasserstoffabstraktion abgefangen. Bei der anschließenden Protolyse der Titan-Sauerstoff-Bindung wird der reduzierte Alkohol **27** freigesetzt (Abbildung 16).⁴⁷

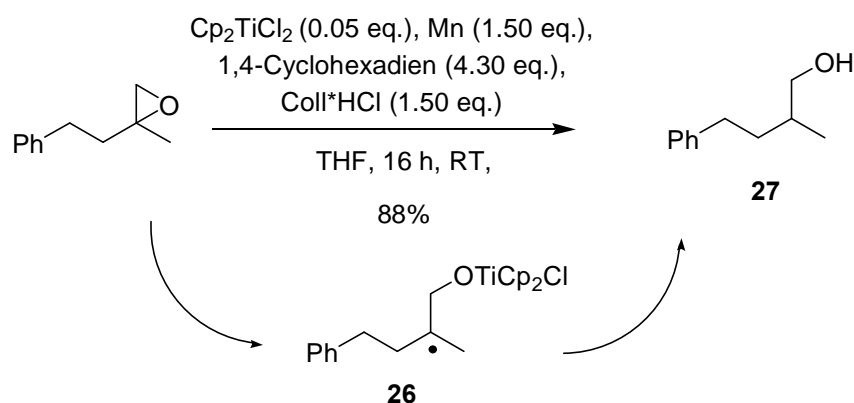


Abbildung 16: Katalytische reduktive Öffnung eines Epoxids zum Alkohol.

Die Reaktion kann, und das ist der nächste entscheidende Schritt in der Entwicklung von Titanocenvermittelten Epoxidöffnungen, auch mit substöchiometrischen Mengen an Titanocen(IV)chlorid durchgeführt werden. Es fällt auf, dass der katalytischen Reaktion Collidin-Hydrochlorid in stöchiometrischen Mengen zugesetzt wurde. Warum man die Reaktion in dieser Art und Weise betreiben kann, ergibt sich aus den folgenden Überlegungen: Das während der Reaktion verbrauchte Titanocen(III)chlorid muss *in situ* regeneriert werden. Wie schon bei der stöchiometrischen Variante (Abbildung 13) kann auch hierbei Mangan- oder Zinkpulver als Reduktionsmittel verwendet werden. Die Anwesenheit eines Überschusses der elementaren Metalle im Reaktionsmedium stört dabei im Allgemeinen nicht. Allerdings reicht die alleinige Gegenwart des Reduktionsmittels nicht aus, um den katalytischen Prozess aufrecht zu erhalten. Dies wird bei einem Blick auf den Reaktionsverlauf deutlich. Während der Reaktion werden Titan-Sauerstoff bzw. nach inter- oder intramolekularen Additionsreaktionen mit nachfolgendem Reduktionsschritt auch Titan-Kohlenstoff-Bindungen ausgebildet. Aus diesen kann jedoch der Metall-Komplex unter den Reaktionsbedingungen nicht mehr freigesetzt werden. Erst eine *in situ* Spaltung dieser Bindungen kann Titanocendichlorid freisetzen und so die Titanspezies für weitere Epoxidöffnungen regenerieren.

Bei der katalytischen Pinakolkupplung aromatischer Aldehyde mit Titanocen(IV)chlorid kann eine Regeneration des Katalysators durch Silylierung der Titan-Sauerstoff-Bindung mit Chlortrimethylsilan erreicht werden (vgl. auch *Abbildung 7*). In Gegenwart von Epoxiden ist dieses Reagenz jedoch unbrauchbar, denn es vermag diese aufgrund seiner Lewisacidität schnell zu den Chlorhydrinen zu öffnen. Zudem kann die Chlorhydrinbildung auch durch die Anwesenheit weiterer Lewis-Säuren, wie zum Beispiel von Zink-Salzen, forciert werden.⁴⁸

Alternativ hierzu lassen sich die entsprechenden Titan-Bindungen auch durch Hydrolyse spalten. Dies geschieht unter den Bedingungen der stöchiometrischen Epoxidöffnung während der Aufarbeitung. Eine *in situ* Protonierung der Titan-Sauerstoff-Bindung erscheint daher interessant (*Abbildung 16*), stellt aber zugleich mehrere Anforderungen an die zu verwendende Säure: Die Acidität der verwendeten Säure muss groß genug sein, um die Titan-Sauerstoff- bzw. Titan-Kohlenstoff-Bindung durch Protolyse zu spalten, allerdings darf sie keine säurekatalysierte Epoxidöffnung verursachen. Eine Oxidation des Metallpulvers oder des Titanocen(III)chlorids durch die Protonen oder das Anion der Säure ist ebenfalls zu vermeiden. Zudem darf die zur eingesetzten Säure konjugierte Base nicht zu nucleophil und nicht zu basisch sein, sonst würde das Titanocen komplexiert oder das Epoxid nucleophil geöffnet werden. Ergebnis dieser Überlegungen ist die Verwendung von Pyridinderivaten, speziell Collidin-Hydrochlorid, als geeignete Säure. Die Regeneration des Katalysators Titanocen(III)chlorid wird so ermöglicht. Es bleiben alle Vorteile der von *Nugent* und *RajanBabu* zuvor vorgestellten stöchiometrischen Variante erhalten.⁴⁹

Aus dem Zusammenspiel von Titanocen(IV)chlorid bzw. Titanocen(III)chlorid, einem Metall, Collidin-Hydrochlorid und einem geeigneten H-Atom-Donor, nachfolgend handelt es sich dabei um 1,4-Cyclohexadien, gelangt man zu dem nachfolgend skizzierten katalytischen Kreislauf (*Abbildung 17*).

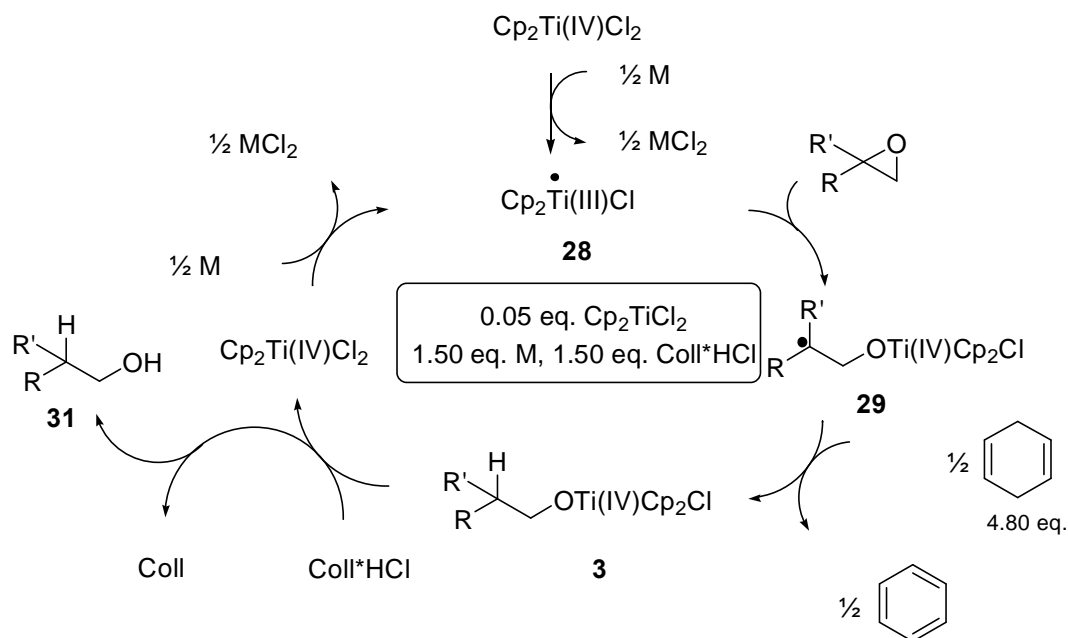


Abbildung 17: Katalytischer Kreislauf der radikalischen Epoxidöffnung.

Zunächst wird Titanocen(IV)chlorid durch das im Überschuss zugesetzte Reduktionsmittel (Mangan- oder Zinkpulver) zu Titanocen(III)chlorid **28** reduziert. Dieses vermag durch einen Single-Electron-Transfer das Epoxid zu dem entsprechenden β -Titanoxy-Radikal **29** zu öffnen. Es folgt ein Wasserstoffatom-Transfer von dem aufgrund seiner hohen Aromatisierungstendenz als H-Donor fungierendem 1,4-Cyclohexadien auf das primäre Alkylradikal.⁵⁰ Dabei wird das Radikal **29** in das Alkoxylat **30** überführt. Bei der Protonierung der Titan-Sauerstoff-Bindung durch Collidin-Hydrochlorid werden das Titanocen(IV)chlorid und der reduzierte Alkohol **31** freigesetzt. Titanocen(IV)chlorid kann *in situ* erneut durch das zugesetzte Reduktionsmittel regeneriert werden.

Unter optimierten katalytischen Bedingungen gelingt es, in Gegenwart eines Überschusses an Collidin-Hydrochlorid (1.50 eq.) und an Reduktionsmittel (Mn 1.50 eq.), die für die reduktive Öffnung des Epoxids benötigte Menge an Titanocen(IV)chlorid auf bis zu 0.05 Äquivalente zu reduzieren (Abbildung 16).

Der Gruppe unter Leitung von *Oltra* und *Cuerva* ist es gelungen, die katalytische Variante der titanocenvermittelten Epoxidöffnung mit einem gepufferten System auf der Basis von Chlortrimethylsilan zu betreiben. Das in Gegenwart von Collidin gebildete 2,4,6-Trimethyl-1-trimethylsilylpyridinium Chlorid ermöglicht eine Regeneration des Titanocen(III)chlorids unter nicht protischen Bedingungen. Dies ist möglich, obwohl die hohe Lewis-Acidität des

Siliziums schon von sich aus für eine Epoxidöffnung sorgen würde. Dagegen werden von dieser Reagenzkombination nur die Titan-Sauerstoff-Bindungen gespalten.^{47b}

Die titanocenvermittelte reduktive Öffnung unsymmetrisch substituierter Epoxide kann zu regioisomeren Produkten führen, wobei sowohl sterische als auch elektronische Faktoren die Richtung der Ringöffnung beeinflussen.⁵¹ Diese Faktoren können zum einem auf Substituenten in Nachbarschaft der Oxiranfunktion oder auf Substituenten des verwendeten Titanocens basieren. Epoxide endständiger Alkene, in denen keine weiteren komplexierenden oder dirigierenden funktionellen Gruppen vorhanden sind, bilden mit hoher Selektivität das stabilere Radikal aus.^{47a} Über die Reaktionssequenz Epoxidierung und reduktive radikalische Öffnung ist somit das gleiche Produkt zugänglich, das auch bei der Hydroborierung des Alkens mit nachfolgender Oxidation des Substrats entsteht: Es wird das *anti*-Markownikov Produkt der Addition von Wasser an das Alken gebildet (Abbildung 16).⁵²

In Nachbarschaft zum entstehenden Radikalzentrum befindliche Carbonyl- oder Phenyl-Gruppen üben eine dirigierende Wirkung auf die Radikalerzeugung aus und können die Regiochemie der Epoxidöffnung entsprechend beeinflussen. Wie von *Doris et al.* gezeigt werden konnte, wird bei der Umsetzung des α,β -Epoxyketons **32** selektiv das β -Hydroxyketon **33** gebildet, obwohl man aufgrund der geminalen Disubstitution durch die Methyl-Gruppen eine umgekehrte Regioselektivität erwarten würde (Abbildung 18).⁵³ Formal entsteht somit das Produkt einer Aldoladdition.

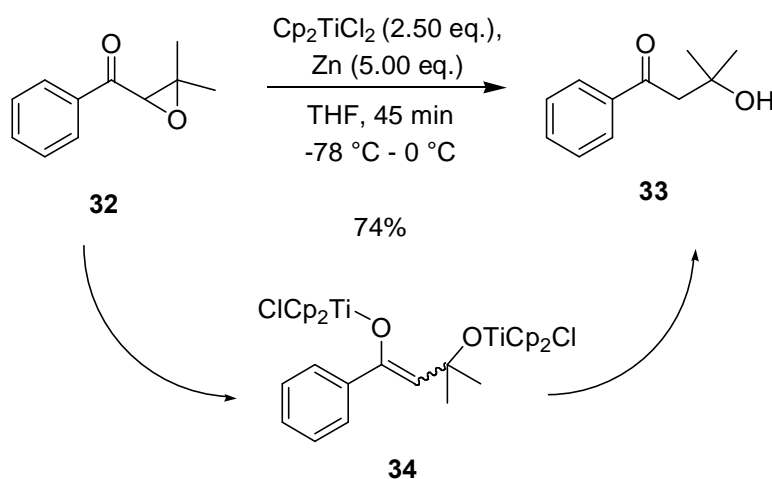


Abbildung 18: Reduktive Öffnung von α,β -Epoxyketonen nach *Doris et al.*.

Der Zusatz eines H-Atom-Donors ist in diesem Fall nicht erforderlich, da das primär gebildete Radikal durch ein weiteres Äquivalent des Titanocen(III)chlorids unter Ausbildung des entsprechenden Titanenolats **34** abgefangen wird.

Die Regioselektivität der Epoxidöffnung kann, wie zuvor schon angedeutet, auch durch die Struktur des Titanocen-Katalysators gesteuert werden. Einfache 1,2-disubstituierte Epoxide weisen im Allgemeinen keine strukturelle Präferenz für eine regioselektive Epoxidöffnung auf. Allerdings kommt es bei der Komplexierung des Epoxids an den Katalysator zu sterischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten des Epoxids und den Liganden des Titanocens. Wie von *Gansäuer et al.* an der Öffnung von *meso*-Epoxiden nachgewiesen werden konnte, lassen sich diese Wechselwirkungen bei der Verwendung enantiomerenreiner Titanocene zur enantioselektiven Radikalerzeugung ausnutzen (*Abbildung 19*).^{54,55}

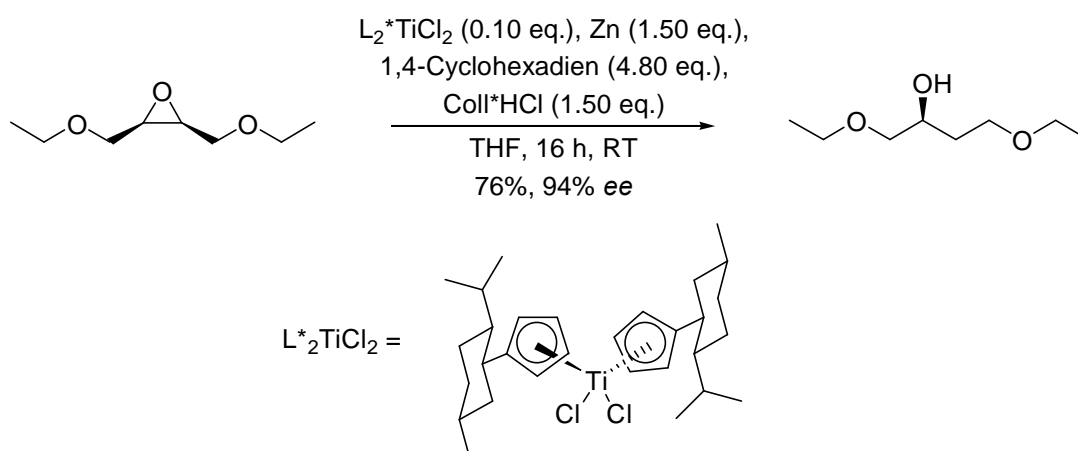


Abbildung 19: Enantioselektive Epoxidöffnung durch chirale Titanocene.

Die durch die Epoxidöffnung generierten kohlenstoffzentrierten β -Titanoxyradikale stellen geeignete Intermediate für die Addition an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen oder Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindungen dar. Durch Zugabe eines geeigneten Radikalakzeptors zur Reaktionsmischung kann es zu einer intermolekularen Addition an eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindung und somit zur Ausbildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff- und neuer Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen kommen. Bei der intermolekularen Addition des β -Titanoxyradikals an akzeptorsubstituierte Alkene werden die entsprechenden Propansäure-Derivate meist in guten Ausbeuten erhalten.

Ein Exemplar eines Radikalakzeptors, dass die hohe Chemoselektivität dieser Methode beweist, stellt der von *Dötz et al.* verwendete Phenylethynylchromcarben-Komplex **36** dar. Die Reaktion findet unter stöchiometrischer Zugabe von Titanocen(III)chlorid statt. Dabei wird das Glycalepoxid **35** unter den milden Reaktionsbedingungen geöffnet. Das kohlenstoffzentrierte Radikal reagiert mit dem Akzeptor **36** zu der 1,2-Anhydroglucose **37** (*Abbildung 20*).⁵⁶ Eine Umesterung mit der aus dem Epoxid generierten Alkoxyfunktion führt in einem weiteren Reaktionsschritt zur Ausbildung des bicyklischen Carben-Komplexes **37**.

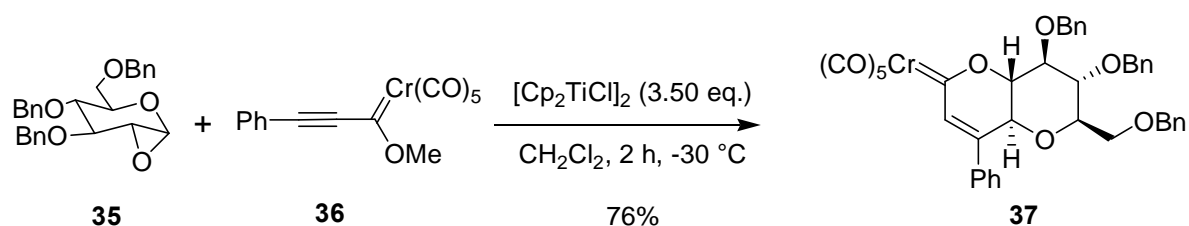
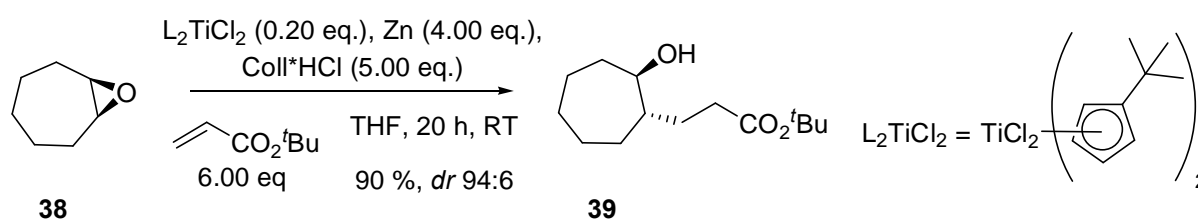


Abbildung 20: Dihydropyranosyliden Synthese.

Acrylsäureesterderivate eignen sich ganz besonders gut zur Titanocenvermittelten intermolekularen Addition von geöffneten Epoxiden an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen. Man kann so unter Verwendung von alkylsubstituierten Titanocen(III)chloriden hochdiastereoselektiv zu δ -Hydroxyestern, δ -Lactonen, δ -Hydroxyamiden oder δ -Hydroxynitrilen kommen (*Abbildung 21*).^{47a,57} Nach erfolgter reduktiver Öffnung des Epoxids **38** mit einem enantio-merenreinen Katalysator zum enantiomerenreinen Titanocenalkoholderivat kann es anschließend zu einer intermolekularen Addition an die akzeptorsubstituierte Doppelbindung kommen. Nach erfolgter Aufarbeitung der Reaktion gewinnt man den Vorläufer eines Lactons **39** (*Abbildung 21*). Die gefundene Stereochemie zugunsten der *trans*-Isomere lässt sich mit der *anti*-Regel nach *Giese* erklären.⁵⁸



*Abbildung 21: Titanocenvermittelte intermolekulare Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.*⁵⁹

Eine größere Bedeutung besitzt jedoch die intramolekulare Addition von β -Titanoxyradikalen an Kohlenstoff-Mehrfach- oder Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindungen. Bei dieser Variante kommt es ebenfalls zur Ausbildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Anders als bei der intermolekularen Addition gibt es im Molekül bereits eine oder mehrere Mehrfachbindungen, auf die dann zyklisiert wird. Die Produkte sind demnach zyklisch bzw. heterozyklisch, es soll daher im Folgenden anstelle von intramolekularer Addition von Zyklisierung gesprochen werden.

Ein Vergleich der Zyklisierungsgeschwindigkeiten offenbart, dass die hohe Geschwindigkeit der 5-*exo* Zyklisierung diese in einer idealen Weise für eine radikalische Zyklisierungsreaktion prädestiniert.⁶⁰ Daneben spielt die 6-*endo* Zyklisierung ebenfalls eine wichtige Rolle. Bei beiden Zyklisierungen kommt man ohne stabilisierende Substituenten am erzeugten Radikal aus, da es nicht zum Ablauf der Rückreaktionen kommt. Sie sind daher auch Bestandteil vieler Synthesen, praktischer und theoretischer Untersuchungen sowie Schlüsselschritt vieler Naturstoffsynthesen. Anders als bei der zuvor besprochenen intermolekularen Reaktion ist eine Substitution der Radikalakzeptoren durch elektronenziehende Reste bei der 5-*exo* Zyklisierung ebenso nicht notwendig. So zyklisiert das geöffnete kohlenstoffzentrierte Radikal **40**, ausgehend von dem spirozyklischen Epoxid, intramolekular auf die endständige Doppelbindung der Alkylkette in α -Position (*Abbildung 22*). Es bildet sich ein Bicyclo[3.3.0]-System mit einem endständigen kohlenstoffzentrierten Radikal **41**. Dieses wird nun von dem redoxaktiven Titanocen(III)chlorid abgefangen, um so das Alkyl-Titanocen(IV)chlorid **42** zu generieren. Wie eingangs zur katalytischen Variante bereits erwähnt, werden die Titan-Sauerstoff- und die Titan-Kohlenstoff-Bindungen durch Collidin-Hydrochlorid gespalten. Das Zyklisierungsprodukt **43** und Titanocen(III)chlorid werden freigesetzt.

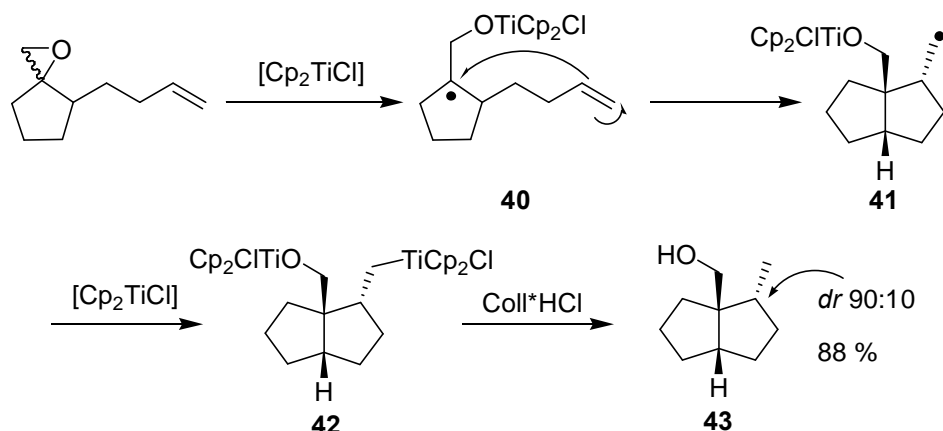


Abbildung 22: Titanocenvermittelte intramolekulare 5-exo Zyklisierung.

Die Reaktion muss keineswegs beim "einfachen" Zyklisierungsprodukt beendet sein. Fügt man dem Reaktionsmedium und damit der Zyklisierung noch ein geeignetes Akzeptormolekül (z. B. ein Acrylsäureester, ein Acrylamidderivat oder Acrylnitril) hinzu (Abbildung 23), so ist es möglich, das kohlenstoffzentrierte Radikal **44** abzufangen.⁶¹ Es bildet sich ein tetrasubstituiertes Alken **45**, ähnlich dem der intermolekularen Reaktion (vgl. am Beispiel **39** der intermolekularen Addition). Die gesamte Reaktionsfolge lässt sich als Domino-Zyklisierungs-Addition bezeichnen. Wird die Zyklisierung mit endständigen Alkinresten in α -Position zum spirozyklischen Epoxid durchgeführt, erhält man ein tetrasubstituiertes Alken mit exzellenter Diastereoselektivität.

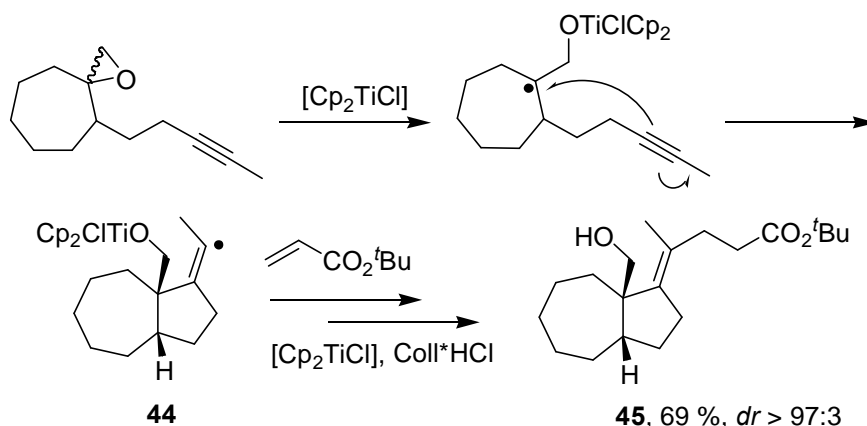


Abbildung 23: Bildung des Additionsproduktes **45** in einer radikalischen Domino-Zyklisierungs-Additions-Reaktion.

Die Bandbreite dieser Domino-Zyklisierungs-Additions-Reaktion läßt sich auch auf heterozyklische Produkte ausdehnen. Durch den Einbau von Sauerstoff- oder Stickstoffatomen in das Grundgerüst gelangt man zu heterozyklischen Verbindungen. *Abbildung 24* zeigt die Generierung des Tetrahydrofuranderivats **46**. Durch reduktive Öffnung des Epoxids **47** entsteht nach intramolekularer Zyklisierung das Intermediat **48**. In diesem Beispiel befindet sich als Radikalakzeptor *N,N*-Dimethylacrylamid in der Lösung. Es kommt zur Addition an dieses Radikal. Das bedeutet, dass auch beim Aufbau heterozyklischer Verbindungen die Möglichkeit einer Domino-Zyklisierungs-Additions-Reaktion besteht.⁶¹

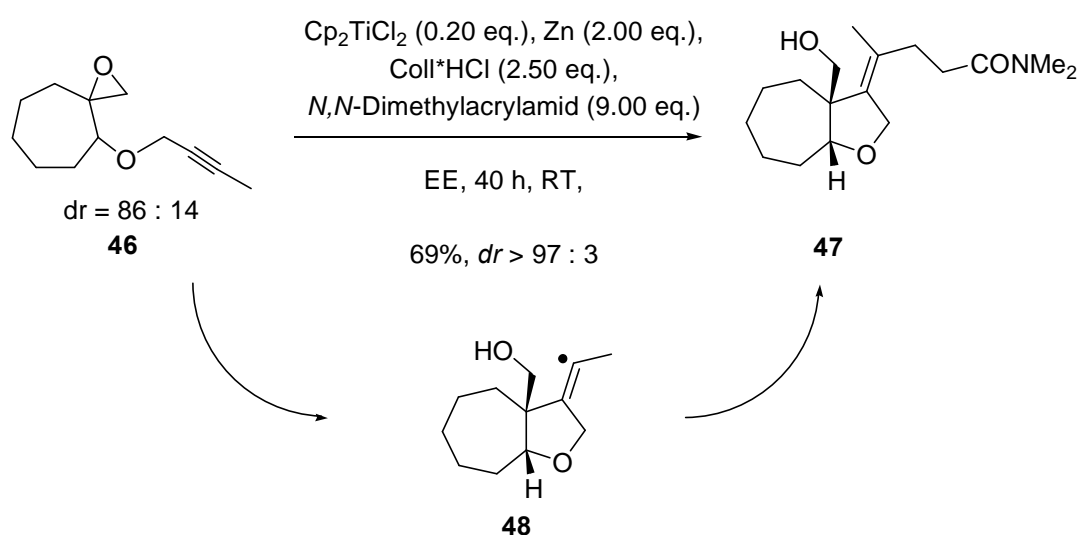


Abbildung 24: Radikalische Domino-Zyklisierungs-Additions-Reaktion mit heteroatomarer Seitenkette.

Zum Abschluss dieses Kapitels soll noch eine Naturstoffsynthese basierend auf den bisher vorgestellten Erkenntnissen vorgestellt werden. So konnten *Oltra et al.* die Tandemzyklisierung bei der Synthese des Labdan Diterpenoids **51**, eines γ -Steroids aus der Pflanze *Nolana-rostrota*, erfolgreich anwenden (*Abbildung 25*). Ausgehend von einem käuflichen Terpen gelangten sie über mehrere Stufen zum Epoxid **49**. Mittels Titanocen(III)chlorid vermittelter Epoxidöffnung wurde zunächst auf die Doppelbindung in ϵ -Stellung zum kohlenstoffzentrierten Radikal zyklisiert. Der 6-*endo* Zyklisierung folgte eine weitere 6-*endo* Zyklisierung zum Bicyklus **50**.⁶²

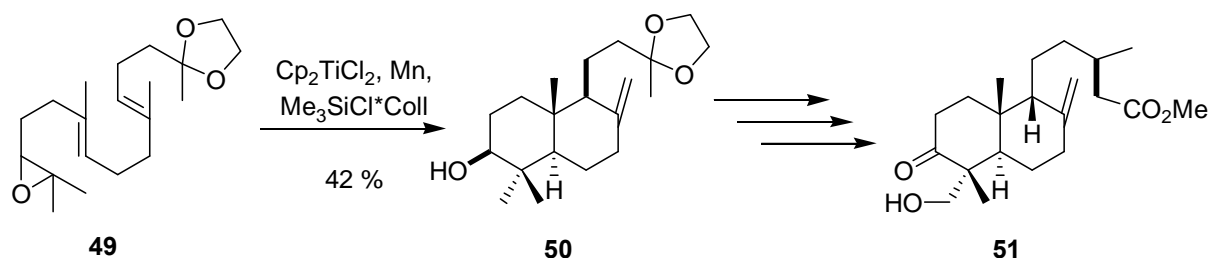


Abbildung 25: Radikalische Tandem-Zyklisierungs-Reaktion zur Darstellung eines Steroids.

Die in diesem Kapitel aufgeführten Reaktionen unterstreichen die Möglichkeiten, die die Radikalchemie ausgehend von der Epoxidöffnung mittels Titanocen(III)chlorid der Organischen Synthese offeriert. Es ist davon auszugehen, dass dieser Bereich keineswegs die Grenzen des Machbaren erreicht hat. Die Zukunft wird wohl noch einige interessante Reaktionen, Naturstoffsynthesen und Konzepte auf der Basis der reduktiven Epoxidöffnung mit oder ohne anschließender Zyklisierung, Tandemreaktion oder Addition an das Radikalzentrum bieten.

1.2.3 Titanocen(III)chlorid und stickstoffhaltige Gruppen

Das Thema Titanocen(III)chlorid, stickstoffhaltige funktionelle Gruppen und Radikalreaktionen ist aus der Sichtweise des Organischen Chemikers relativ schnell abgehandelt. Es gibt nur eine Handvoll Veröffentlichungen, in denen die Begriffe Radikal, Titanocen und Stickstoffderivate als Akzeptorgruppe gemeinsam erwähnt werden.⁶³ Das Thema der Radikalchemie im Zusammenhang mit Stickstoffderivaten ist dagegen schon merklich umfangreicher. Es soll dennoch ein Einblick in die Titanocenchemie der Aminderivate unternommen werden. Ein anschließender Einblick in die Radikalchemie der Akzeptorgruppen auf Stickstoffbasis soll zeigen, wozu diese in der Lage sind. Die Schlüsse daraus sollen dann in den folgenden Kapiteln ein Ziel der Arbeit definieren.

Seit einigen Jahren kennt man die Darstellung von β -Aminoalkoholen durch Titanocenvermittelte Epoxidöffnung. Sie verläuft nicht über eine Addition oder Zyklisierung eines kohlenstoffzentrierten Radikals auf eine stickstoffhaltige Akzeptorgruppe. Es steht aber außer Frage, dass β -Aminoalkohole wichtige organische Verbindungen mit einem vielseitigen Potential in der Biochemie, der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie, sowie in der Auxiliarchemie darstellen.⁶⁴ Aus diesen Gründen soll hier in Anknüpfung zu den im Kapitel zuvor ge-

machten Aussagen zur Zyklisierung mit Heteroatomen noch der Einbau von Stickstoffatomen in das Grundgerüst erwähnt werden.

Enthält die Alkylkette einen tosylgeschützten Stickstoff **52** (Abbildung 26), so entsteht bei der Titanocenvermittelten Zyklisierung der Bicyklus **53** in 77 % Ausbeute.⁶⁵ Diese Pyrrolderivate treten in der Natur- und Wirkstoffchemie als immer wiederkehrende Grundgerüste auf.⁶⁶ Darüber hinaus sollten sie durch Oxidation des Alkohols und anschließender Entschützung des Stickstoffatoms in nicht natürliche zyklische β -Aminosäuren überführt werden können. So würde man beispielsweise zur zyklischen Aminosäure **54** gelangen. Zum Nachteil kann sich allerdings die bislang verwendete Tosylschutzgruppe entwickeln. Diese lässt sich nur schwer wieder aus dem Molekül entfernen. Der tosylgeschützte Alkohol fällt als kristalliner Feststoff an und kann somit durch Röntgenstrukturanalyse weiter charakterisiert werden. Es müsste also eine andere Schutzgruppe verwendet werden oder sogar eine andere Schutzgruppenstrategie in der Synthese angewendet werden. Die endgültige Darstellung von zyklischen oder den analogen azyklischen β -Aminoalkoholen wurde bislang nicht durchgeführt. Sie stellen ein interessantes Gebiet für zukünftige Untersuchungen dar.

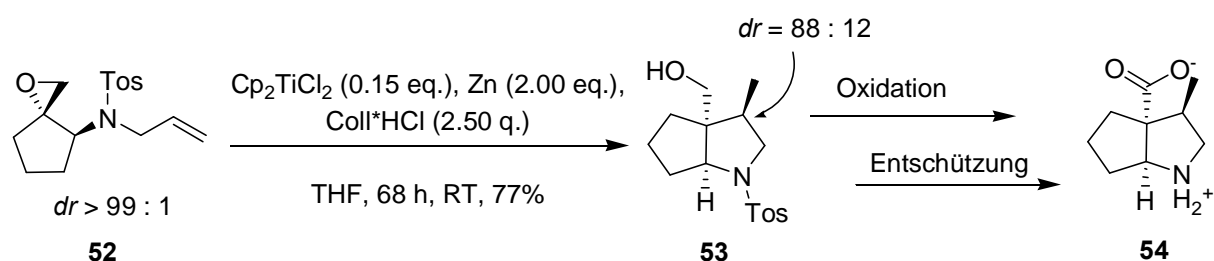


Abbildung 26: Radikalische Zyklisierung zum Aufbau bicyklischer Pyrrole.

Die Titanocen(III)chlorid vermittelte Reaktion verläuft im Gegensatz zu Reaktionen über freie Radikale mit großer Diastereoselektivität. Daneben werden bei der Verwendung von Tributylstannan oftmals funktionelle Gruppen durch reduktive Terminierung aus dem Molekül entfernt. Kennzeichen aller bislang auf Basis Titanocen(III)chlorid vermittelter Radikalreaktionen dargestellter β -Aminoalkohole ist die α -Position der Allylamingruppe zur Epoxidfunktion.

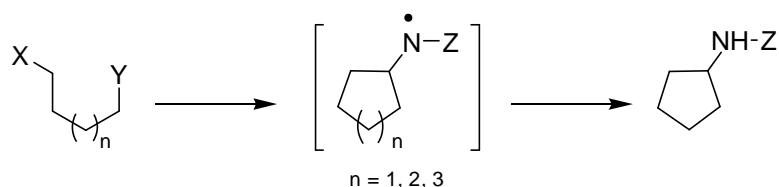
Lacôte et al. verwenden für ihre mit stöchiometrischen Mengen an Titanocen(III)chlorid dargestellten β -Aminoalkohole azyklische tosylgeschützte Epoxyamine. In der von ihnen beschriebenen Vinylierungsreaktion sind die Doppelbindungen mit Sulfoximen oder Phospin-

oxiden substituiert. Diese unterliegen einer β -Eliminierung und führen zu *exo* Alkyldenpyrrolidenen mit einem stereogenen Zentrum in β -Position zum Stickstoff.⁶⁷

Diese Untersuchung stellt zugleich eine der Grenzen der heutigen Titanocenchemie im Zusammenhang mit Stickstoff dar.

Alkylnradikaladditionen oder Zyklisierungen auf Kohlenstoff-Stickstoff-Mehrfachbindungen sind noch recht wenig verbreitet. Für Titanocen(III)chlorid sind diese inter- und intramolekularen Additionen bisher ein weitgehend unbekanntes Gebiet. Die Reaktionen mit dem Ziel einen stickstoffhaltigen Heterozyklus oder eine Kohlenstoffkette mit einem Stickstoffatom in α - oder β -Position zu einer sauerstofftragenden funktionellen Gruppe aufzubauen, zählen daher zu den wichtigen Zielen der radikalischen Synthese. Man gelangt so mittelbar oder unmittelbar zu den entsprechenden α - oder β -Aminosäuren. Nicht nur die α -Aminosäuren sind ein begehrenswertes Ziel vieler biochemischer, pharmazeutischer oder medizinischer Untersuchungen. In jüngster Zeit steigt auch das Interesse an den nicht natürlich vorkommenden β -Aminosäuren. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich die Anzahl der sich damit beschäftigenden Arbeitsgruppen in den letzten Jahren immer weiter vergrößert hat. So konnten zunehmend enantioselektive Synthesen zur Aminosäuredarstellung mit zum Teil sehr guten Ausbeuten in den Pool der Synthesemethoden der Organischen Chemie eingebracht werden. Dabei kann man beispielsweise von natürlichen α -Aminosäuren ausgehen und durch entsprechende Reaktionen in die gewünschte Aminosäure überführen.

Die Radikalchemie kennt zur Einführung stickstoffhaltiger Funktionen die intermolekulare oder intramolekulare Addition auf ungesättigte Kohlenstoff-Stickstoff-Systeme.⁶⁸ Unter Verwendung von Tributylstannan, Licht oder auch vereinzelt Samarium(II)iodid⁶⁹ werden Radikalreaktionen mit stickstoffhaltigen Gruppen durchgeführt, d.h. im Radikalakzeptorsystem wird der eine Teil des π -Systems von einem Kohlenstoffatom, der andere von Stickstoffatom bereitgestellt. Als mögliche stickstoffhaltige Zielobjekte treten dabei organische Azide,⁷⁰ Hydrazone,⁷¹ Imine, Nitrile oder Oxime auf (*Abbildung 27*). Das erzeugte Radikal zyklisiert auf das Stickstoffderivat und generiert ein stickstoffzentriertes Radikal. Die üblichen Ringgrößen sind dabei 5-, 6- und 7-gliedrige Ringe. Kleine Ringe sind seltener. Mittlere und größere heterozyklische Ringsysteme bilden das Grundgerüst vieler Naturstoffe und sind daher von besonderem Interesse.



X = Br, I, SR, SePh, O(C=S)OPh, O(C=S)Im aber auch C-X = C=O, CBr=CH₂, C≡C-H, CH=C=CR₂

Y = C=N-OR, C=N-NR₂, C=NR, C≡N, N₃

Z = OR, NR₂, R, H; NR, N₂

Abbildung 27: Schematische Darstellung der radikalischen Zyklisierung auf stickstoffhaltige π -Systeme.

Nitrile sind bereits als Radikalakzeptoren für Titanocenvermittelte Radikalreaktionen beschrieben worden. *Itoh et al.* verwendeten allerdings *in situ* dargestelltes Cp₂TiPh zur reduktiven radikalischen Zyklisierung von Cyanoketonen.^{63c,72} Die Reaktionen wurden unter der Annahme gemacht, dass die Titanspezies sowohl am Sauerstoff als auch am Stickstoff koordiniert. Das LUMO der Cyanofunktion wird so abgesenkt und ermöglicht eine irreversible Zyklisierung ohne die intermediäre Bildung der instabilen Iminyl- oder Alkoxyradikale. Die Aufarbeitung liefert α -Ketoalkohole.

2004 veröffentlichten *Fernández-Mateos et al.* eine Arbeit zur radikalischen Zyklisierung von Epoxynitrilen.⁷³ Sie benutzten jedoch Titanocen(III)chlorid zur reduktiven Öffnung der Epoxide. Dabei tritt im Vergleich zur intramolekularen Addition auf kohlenstoffhaltige Akzeptorgruppen eine Reduzierung der Zyklisierungsgeschwindigkeit um einen Faktor von etwa 25 auf (Abbildung 28).

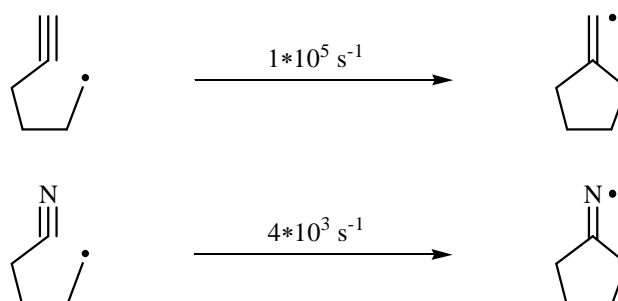


Abbildung 28: Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten der radikalischen Zyklisierungen an Alkine und Nitrile.

Die Zyklisierung auf Nitrile ist irreversibel, mit Ausnahme der Fälle in denen die Ringspannung zur Bildung eines stabilisierten Radikals zu groß ist. So beobachtet man keine 3-*exo* Zyklisierungsprodukte. Alle Reaktionen wurden mit stöchiometrischen Mengen an Titanocen durchgeführt (*Abbildung 29*). Bei den katalytischen Versionen lagen die Ausbeuten deutlich darunter. Die Aufarbeitung liefert die entsprechenden Ketoalkohole in erstaunlich guten Ausbeuten.

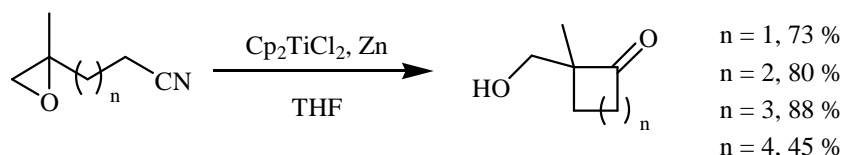
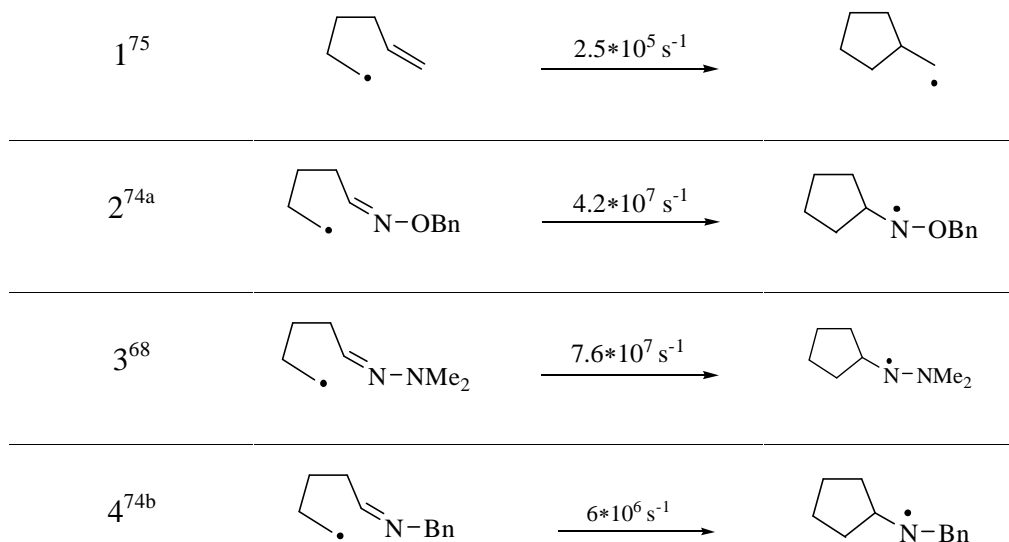


Abbildung 29: Cycloalkane durch Zyklisierung von Epoxynitrilen.

Im Gegensatz zu den Nitrilen sind nach kinetischen Studien Hydrazone und Oxime bessere Radikalakzeptoren als Olefine und Alkine.⁶⁸ Die Additionen von Alkyldradikalen an die C=N-Bindung sind um etwa zwei Größenordnungen schneller als die Additionen an Olefine. Die Reaktivität der Imine liegt dazwischen.⁷⁴ Dabei stellt das Hydrazone einen besseren Radikalakzeptor dar als das Oxim. Die Zyklisierungen scheinen jeweils irreversibel zu verlaufen (*Tabelle 1*).

Tabelle 1: Kinetische Daten der Additionen von Alkyldradikalen an Oxime, Hydrazone und Imine.



Nicht nur aufgrund dieser kinetischen Voraussetzungen ist die C=N-Doppelbindung ein interessanter Radikalakzeptor. Sie hat basierend auf ihren Derivaten eine breite Anwendung in der Radikalchemie gefunden. Die Ausnahme bildet jedoch die Chemie von Titanocen(III)chlorid im Zusammenhang mit diesen stickstoffhaltigen Gruppen. Die erwarteten Zyklisierungsprodukte sind bereits wertvolle Synthesebausteine oder können vielfach leicht in solche umgewandelt werden.

Die größte Verbreitung haben Oximether gefunden. Es wäre an dieser Stelle möglich, eine Aufstellung der Radikalchemie und stickstoffhaltige Akzeptorgruppen einzubringen. Dies würde aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es wird daher, wie bereits angekündigt, nur anhand von ausgewählten Beispielen gezeigt, was mittels der Radikalchemie und der jeweiligen Akzeptorgruppen möglich ist. So fanden bereits 1983 Oximether als Akzeptoren in den Arbeiten von *Corey et al.* Einzug in die Radikalchemie.⁷⁶ Diese Gruppen zeigten, dass man mit einem Trimethylsilylgeschützten Ketylradikal **56** auf Oxime zyklisieren kann. Dieses wurde *in situ* aus einem Cyclopentanonderivat **55** durch Behandlung mit Zink und Trimethylchlorsilan generiert. Sie erhielten den β -Aminoalkohol **57** als einziges Diastereomer in 84 % Ausbeute (*Abbildung 30*).

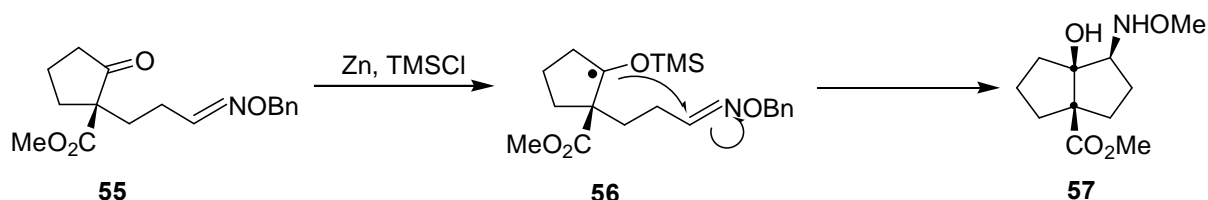


Abbildung 30: Eine der ersten radikalischen Zyklisierungen auf Oxime.

Im Zusammenhang mit Oximethern als Akzeptorgruppe spielen auch Tributylstannan und Samarium(II)iodid eine bedeutende Rolle.^{69d, 77}

Die Untersuchungen zum Einsatz von Hydrazone und Iminen tragen erst seit Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts Früchte.⁷⁸ Stellvertretend für die Anwendung von Hydrazone als Radikalakzeptoren sollen hier die Arbeiten von *Friestad et al.* kurz skizziert werden.⁷¹ Chirale N-Acylhydrazone werden als Akzeptoren in einer asymmetrischen Aminsynthese verwendet. Ziel dieser Radikalreaktionen ist die katalytische Synthese chiraler Amine. Als Basis dienen dabei u. a. die Untersuchungen und Darstellungen der SAMP- und RAMP-

Hydrazone durch *Enders et al.* Ein chirales Oxazolidinon **58** wird am Stickstoff aminiert und anschließend wird das gebildete Hydrazin **59** in einer Kondensation mit einer Carbonylverbindung zum chiralen Hydrazone **60** umgesetzt (*Abbildung 31*).⁷⁹

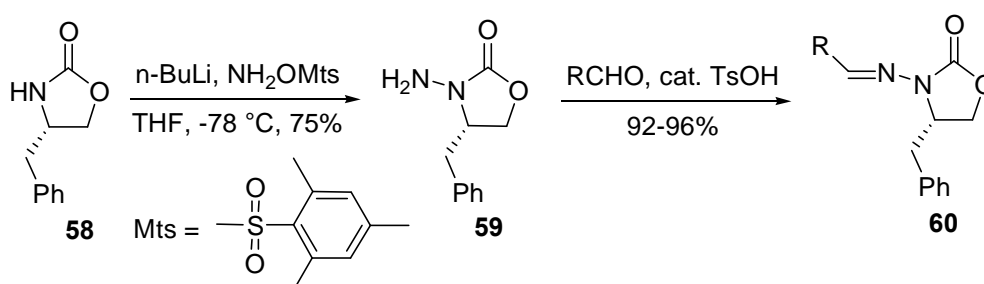


Abbildung 31: Darstellung des chiralen Hydrazons.

Die Addition an des Kohlenstoff-Stickstoff- π -System **61** wird durch eine Lewis-Säure unterstützt (*Abbildung 32*). Sie chelatisiert zum einen an einen Stickstoff und zum anderen an den Sauerstoff des Heterozyklus. Der Bisoxazolinligand (*t*BuBox) koordiniert zusätzlich ans Metallzentrum. Nach der Addition erhält man ein chirales Hydrazone **62**, aus dem man durch Abspaltung des Oxazolidinonringes das gewünschte Amin gewinnt. Die Abspaltung lässt sich mit verschiedenen Reagenzkombinationen durchführen. Dazu gehören u. a. BH_3/THF , $\text{SmI}_2/\text{HMPA}/\text{THF}$ oder $\text{SmI}_2/\text{DMPU}/\text{THF}$. Neben der Addition von Alkylresten können auch Wasserstoffatome eingebracht werden.

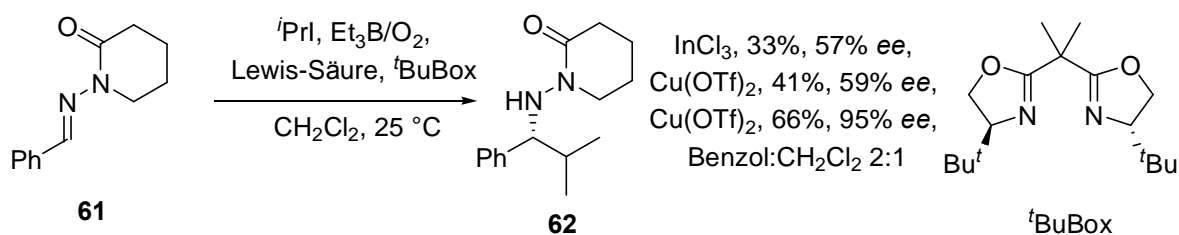


Abbildung 32: Addition an das Kohlenstoff-Stickstoff- π -System.

Der Grundgedanke vieler Zyklisierungen und Additionen auf Azide als Radikalakzeptoren ist die Freisetzung molekularen Stickstoffs. Dies erhöht, da ein Reaktionspartner als gasförmige Komponente das Reaktionsmedium verlässt, zum einen die Entropie und wirkt sich auch zum Vorteil der Ringschlussreaktion aus. Die Ringschlussreaktion ist somit energetisch bevorteilt. Azide wirken so als hervorragende Akzeptoren für kohlenstoff- oder heteroatomzentrierte Radikale. Nach dem Verlust von molekularem Stickstoff bildet sich ein Aminylradikal, wel-

ches im weiteren Verlauf zu einem Amin reduziert wird.⁸⁰ Diese Ideen begleiten den Schlüsselschritt in einer Naturstoffsynthese von *Murphy et al.*. Ausgehend vom Iodoarylazid **61** wird über eine Tandemzyklisierung der Heterozyklus **63** erhalten (*Abbildung 33*). Weitere Reaktionen führen schließlich zur tetrazyklischen Verbindung **64**. Basierend auf der Verbindung **64** gibt es einige Synthese zur Darstellung (\pm)-Vindolin **65**.⁸¹ Vindolin kommt in den sehr wichtigen Antikrebsmitteln Vinblastin und Vincristin vor.⁴⁶ Diese wiederum können nur in geringen Mengen aus der Pflanze *Vinca rosea* gewonnen werden.

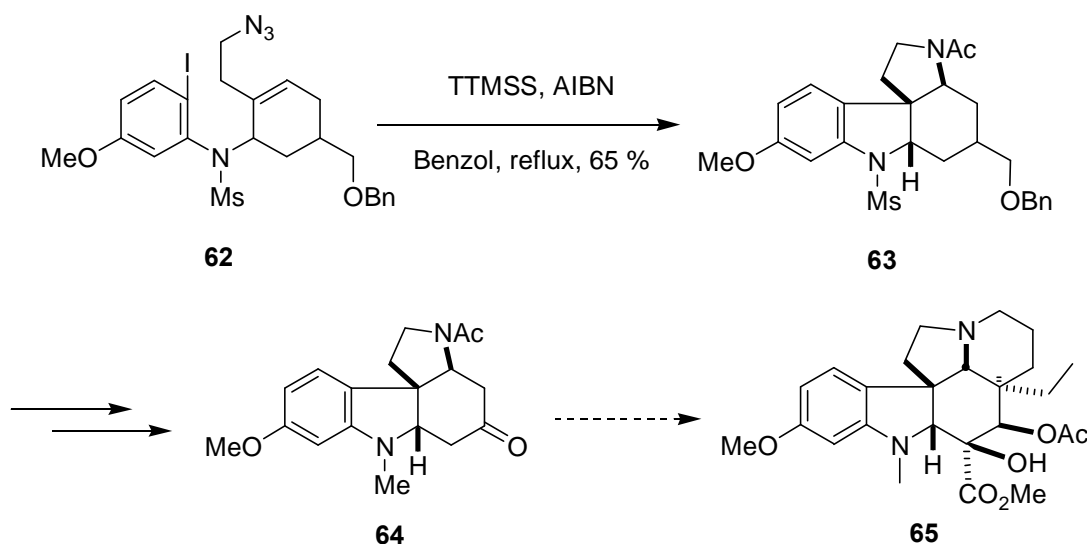


Abbildung 33: Zyklisierung eines kohlenstoffzentrierten Radikals auf ein Azid.

Der letzte Akzeptor, der hier kurz mit einem Beispiel beschrieben wird, ist zugleich auch der am seltensten genutzte in der Organischen Synthese. Wie bei den zuvor genannten Akzeptoren, gibt es auch mit Titanocenen keine Arbeiten zu Iminen. Um aber dennoch eine Besonderheit der Imine zu demonstrieren, soll hier die Synthese von Cryptostylin erläutert werden. *Takano et al.* zyklisierten das Bromid **66** in Gegenwart von Tributylstannan und AIBN zum Isochinolingerüst **66** (*Abbildung 34*). Bei der 6-*endo* Zyklisierung auf die Kohlenstoff-Stickstoff- π -Bindung kommt es zur Ausbildung eines stickstoffzentrierten Radikals, welches in der Aufarbeitung durch einem H-Atom-donator abgefangen wird. Neben dem gewünschten Produkt entsteht auch das Pyrrolidinderivat **69**. Dies geschieht vermutlich durch eine Umlagerung im Anschluss an die Zyklisierung. Die Abtrennung des Nebenprodukts und die weitere Umsetzung von Verbindung **68** führt zu Cryptostylin **70**, einem Alkaloid aus der Gattung *Orchidaceae*.⁸²

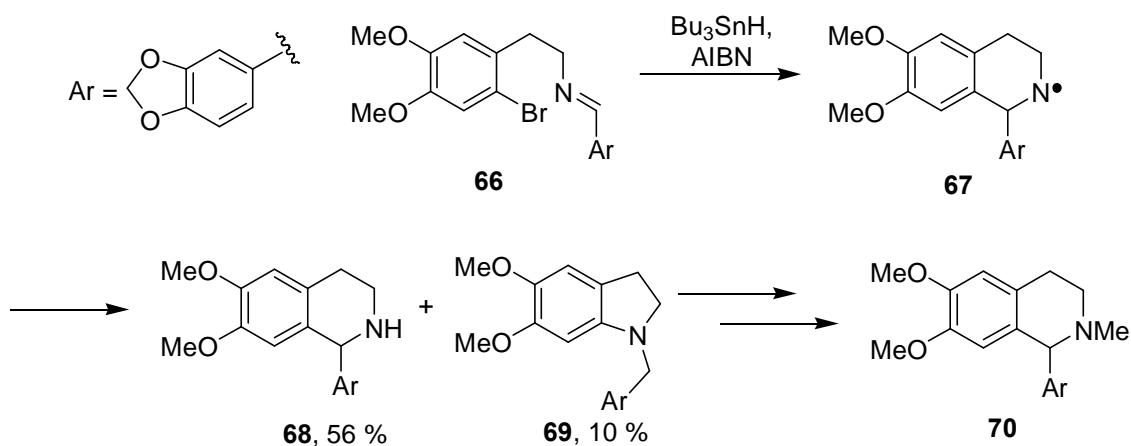


Abbildung 34: Eine Iminfunktion als Radikalakzeptor.

Ergebnisse der Zyklisierungen auf Imine zeigen eine Präferenz für die 6-endo gegenüber der 5-exo Zyklisierung.⁸³ Bei der Zyklisierung auf Alkene ist dagegen die 5-exo Zyklisierung bevorzugt.

1.3 Radikalische 3- und 4-*exo* Zyklisierung

Wie das Kapitel zuvor gezeigt hat, bietet die radikalische Titanocen(III)chlorid-Chemie ausgehend von Epoxiden ein weites Feld an Möglichkeiten zur Bildung von 5- und 6-Ringen an. Das sieht für die radikalische Bildung von kleinen Ringen (Cyclopropyl- und Cyclobutylsysteme) und größeren Ringen (Cycloheptylsysteme und größere Systeme) bisher ganz anders aus. Radikalische Zyklisierungen mit dem Ziel, einen 3-, 4-, 7- oder 8-gliedrigen Ring aufzubauen, gelten als ungewöhnlich und sind daher selten.⁸⁴ Im Folgenden soll ein Abriss über den aktuellen Stand der radikalischen 3- und 4-*exo* Zyklisierung gegeben werden. Dabei soll nicht nur auf die Möglichkeiten, die Titanocen(III)chlorid im Zusammenspiel mit Epoxiden bietet, eingegangen werden. Es soll vielmehr aufgezeigt werden, wie auf Basis anderer radikalischer Reaktionsmöglichkeiten dieses Ziel erreicht wurde. Nicht behandelt werden sollen die Darstellung größerer Ringsysteme, da sie nicht zum Themengebiet dieser Arbeit gehören werden. Es sei daher lediglich auf die Literatur verwiesen.^{26b,85}

Die radikalische Darstellung von funktionalen Cyclopropan- und Cyclobutanderivaten zählt immer noch zu den großen Herausforderungen der Organischen Synthese und hat bis heute nichts von ihrem Reiz eingebüßt. Dies ist an der steigenden Anzahl von Publikationen auf diesem Gebiet erkennbar. Weitere Aspekte für das anhaltende Interesse sind die Schwierigkeiten von geeigneten Vorläufern ausgehend zum gespannten Zyklus zu gelangen.⁸⁶ Diese Probleme zeigen sich zum einen in der hohen Ringöffnungsgeschwindigkeit des intermediären Cyclopropylcarbinylnradikals, die zu den schnellsten der Radikalreaktionen gehört ($k \sim 10^8\text{-}10^9 \text{ s}^{-1}$)^{44,87}, und zum anderen an der geringen Ringschlussgeschwindigkeit ($k \sim 1 \text{ s}^{-1}$) des Pentenylcarbinylnradikals,⁸⁸ einer der langsamsten Radikalreaktionen (*Abbildung 35*).

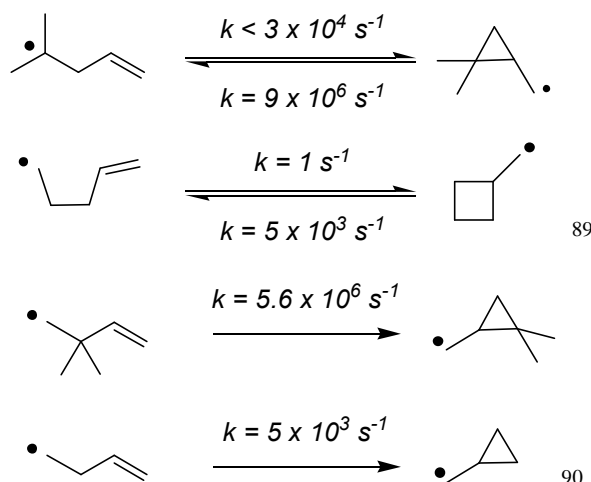


Abbildung 35: Reaktionsgeschwindigkeiten der 3- und 4-exo Zyklisierung bei 300 K (oben) und Zyklisierungsgeschwindigkeit bei geminale Disubstitution (unten).

Genauer betrachtet variiert die Zyklisierungsgeschwindigkeit der Cyclopropanssysteme mit der Substitution in α -Position zum radikalzentrierten Kohlenstoffatom (Abbildung 35). Der *gem-Dialkyleffekt* bezeichnet die Beschleunigung von Zyklisierungsreaktionen durch den Austausch von Wasserstoff- durch Alkylgruppen an einem Kohlenstoffatom, das die beiden reaktiven Zentren eines Moleküls miteinander verbindet.⁹¹ Die Erklärung dieses Effekts wurde erstmals von *Thorpe* und *Ingold* gegeben.⁹² Ursache der Geschwindigkeitszunahmen ist eine Winkelkontraktion am substituierten Kohlenstoffatom. Nach diesem als *Thorpe-Ingold-Effekt* bezeichneten Phänomen nimmt 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 ab (Abbildung 36).



Abbildung 36: Thorpe-Ingold-Effekt.

Ringschluss- und Ringöffnungsgeschwindigkeit bilden ein Gleichgewicht. Vergleicht man die Reaktionsgeschwindigkeiten und die Ringspannungen der kleinen Systeme mit denen der 5- und 6-Ringe, so wird sofort ersichtlich, warum die Zyklisierung zu funktionalisierten Cyclo-

pentanen bzw. Cyclohexanen sehr viel populärer sind. In den beiden zuletzt genannten Systemen ist die Ringspannung sehr viel geringer. Dies macht sich sowohl im Übergangszustand als auch im Produkt bemerkbar, so dass beide Zyklisierungen kinetisch und thermodynamisch ungünstig sind. Die Aspekte verdeutlichen, welchen Schwierigkeiten man auf dem Weg zu Cyclopropan und -butan begegnet.

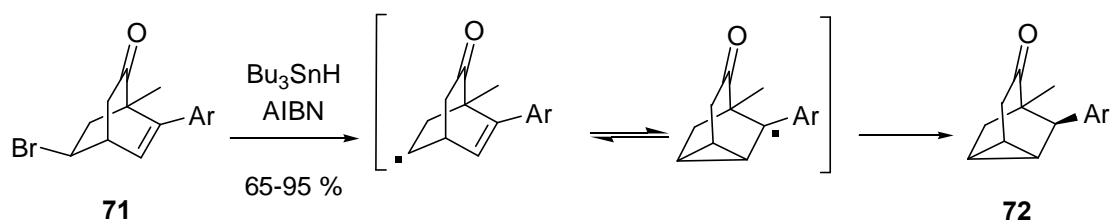
Cyclopropane als Teil oder Basis eines Naturstoffes kommen nicht so häufig vor wie Cyclobutanringe. Man findet beide Strukturelemente beispielsweise in maritimen Stoffen oder Terpenen. Der Cyclobutanring ist vermutlich daher für die Organische Synthese das interessantere Objekt. Bisher wurde dieses Strukturelement oftmals über eine photochemische [2+2]-Zyklisierung dargestellt. Erst im Jahre 1973 wurde die erste Arbeit zur radikalischen 4-*exo* Zyklisierung vorgestellt. *Picardi et al.* konnten ein Tetrafluorcyclobutanderivat erhalten, indem sie Tetrakohlenstoff zu 3,3,4,4-Tetrafluorhexa-1,5-dien gaben.⁹³ Seit den Berechnungen von *Newcomb et al.* wissen wir, damit es zu einer erfolgreichen radikalischen Zyklisierung kommt, dass das Kohlenstoffatom C-2 quartär sein muss und am Terminus der Alkenfunktion muss sich eine elektronenziehende Gruppe befinden.^{89b}

Die Grenzen der klassischen Chemie zur Darstellung kleinerer Ringsysteme sind sehr viel enger als die der Radikalchemie. Der synthetisch arbeitende Chemiker kann sich in der Ionischen Chemie die Addition von Carbenen an Alkene zur Darstellung von Cyclopropanen zunutze machen. Dazu gehören Reaktionen wie die *Simmons-Smith-Reaktion*⁹⁴ oder übergangsmetallkatalysierte Zersetzungen von Diazoverbindungen mit anschließender Addition des Carbens an die Doppelbindung.⁹⁵ Die Darstellung von Cyclobutanen erfolgt hauptsächlich über perizyklische Reaktionen, intramolekulare nucleophile Substitutionen oder Additionen. Die Radikalchemie macht keine Differenzierung zwischen Cyclopropanen und -butanen. So kennt man die intramolekulare Addition auf Akzeptorsysteme, die nucleophile homolytische Substitution sowie die intramolekulare Dimerisierung eines Diradikals.⁹⁶

Die intramolekulare nucleophile Substitution oder Addition führt jedoch nur dann zu einem gespannten Zyklus, wenn auf dem Reaktionsweg Vorläufer mit Substituenten oder strukturellen Merkmalen vorhanden sind, welche die Zyklisierung bevorzugen und andererseits die Öffnung verhindern.

Ein Beispiel hierzu kommt aus der zinnorganischen Radikalchemie. Tributylstannan und AIBN gehörten zu den ersten Reagenzkombinationen der Radikalchemie. Vor etwa 10 Jahren

veröffentlichten *Sikrishna et al.* ihre Arbeiten zur 3-*exo* Zyklisierung auf der Basis von Tributylstannan (*Abbildung 37*). Ausgehend vom Vorläufer **71** gelangt man zum 3-*exo* Produkt **72**. Das Cyclopropylmethylradikals ist in solchen Verbindungen mesomeriestabilisiert.⁹⁷



*Abbildung 37: Zinnvermittelte 3-*exo* Zyklisierung.*

Die Geometrie des Moleküls zwingt das Gleichgewicht zwischen Öffnung und Schluss des Ringsystems auf die Ringschlussseite und lässt auch nur eine Zyklisierungsmöglichkeit zu.

Bei der Darstellung des kondensierten Cyclopropanringes **78** wurde eine weitere Strategie verwendet, um das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite zu verschieben. So kann durch Einführen einer Abgangsgruppe die Reaktionsrichtung gesteuert werden. Diese Abgangsgruppe kann zum einen ein Radikal sein und die Propagation fortsetzen oder, wie bei dem Heterozyklus **74** gezeigt, neutral sein (*Abbildung 38*). Vom Vorläufer **73**, einem Thioxothiazol, ausgehend gelangt man durch Abspaltung des Heterozyklus **71** zum eigentlichen Radikal **75**. Dieses addiert an ein elektronenarmes Alkin und erzeugt ein Vinylradikal **76**. Nach einer 5-*exo* Zyklisierung entsteht aus dem Cyclopentenylcarbonylradikal **77** durch Abspaltung des Phenylsulfonylradikals der kondensierte 3-Ring **78**. Die abgespaltene Schwefelgruppe initiiert neue Ringschlussreaktionen. Die Ausbeuten liegen jedoch unter denen durch Elektronentransferreagenzien vermittelten Reaktionen.⁹⁸

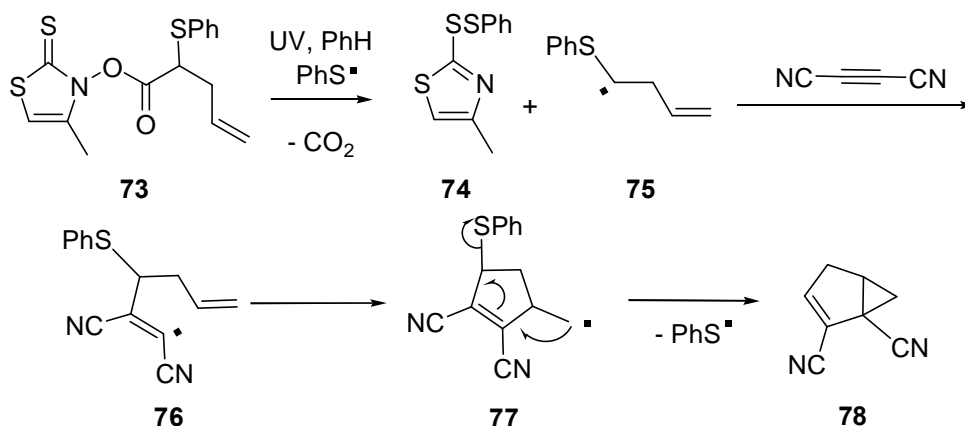


Abbildung 38: Metallfreie 3-*exo* Zyklisierung.

Die intramolekulare Addition freier Radikale an ungesättigte Akzeptorgruppen hat, wie auch bei der Darstellung von 5- und 6-Ringen, einen großen Stellenwert in der Generierung von kleinen Ringen und liefert gute bis sehr gute Ausbeuten mit z. T. beachtlichen Diastereoselektivitäten. Dabei wird nicht immer auf substituierte Alkene als Akzeptorgruppe für eine 3-*exo* bzw. 4-*exo* Zyklisierung zurückgegriffen, wie die Arbeiten von *Fernández-Mateos et al.* auf dem Gebiet der Titanocen(III)chlorid vermittelten radikalischen Zyklisierungen demonstrieren. Nach der reduktiven Öffnung des Epoxids durch das SET-Reagenz zyklisiert das Radikalzentrum auf eine Aldehydfunktion. Basierend auf α -Cyclocitral konnten *Fernández-Mateos et al.* das β -Formyl-Epoxid **79** mit stöchiometrischen Mengen an Titanocen(III)chlorid in das funktionalisierte Cyclopropanol **80** überführen (Abbildung 39).⁹⁹ Schnelles Abfangen des intermediären Radikals durch Wasserstoffabstraktion von Lösungsmittelmolekülen verhindert vermutlich die Ringöffnung. Das Zyklisierungsprodukt kann so erhalten werden.

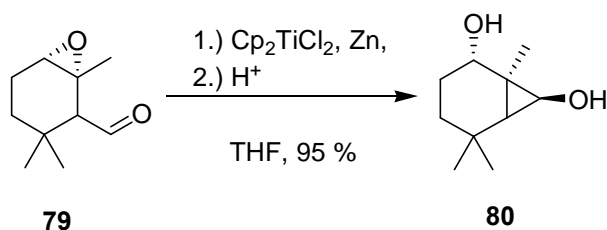


Abbildung 39: Titanocenvermittelte 3-*exo* Zyklisierung von γ -Carbonyl-Epoxiden.

Ebenso konnte das analoge γ -Formyl-Epoxid **81** über eine mit stöchiometrischen Mengen Titanocen(III)chlorid versehene Reaktion in das Cyclobutanolprodukt **82** überführt werden (Abbildung 40).

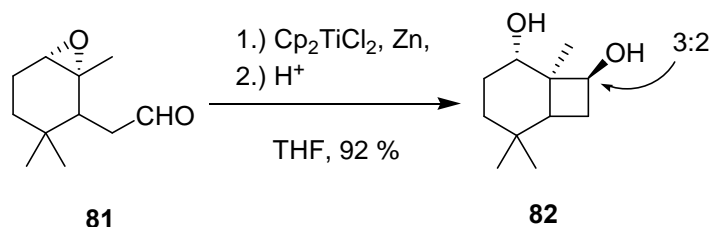


Abbildung 40: Titanocenvermittelte 4-exo Zyklisierung von δ -Carbonyl-Epoxiden.

In dem Bereich der auf Samarium(II)iodid basierenden Radikalchemie kennt man die intramolekulare Addition auf Akzeptorsysteme zur 3-exo Zyklisierung seit den Arbeiten von *Guibé et al.*¹⁰⁰ und *Lange et al.*¹⁰¹ (Abbildung 41). Bei diesen Akzeptorsystemen handelt es sich nicht wie zuvor bei Titan um einen Aldehyd als Akzeptor, sondern um eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung in der entsprechenden Position relativ zum generierten Radikalzentrum. In den nachfolgenden Beispielen werden die Zyklisierungen durch Abstraktion eines Iodids von einem δ -Iodo- α,β -ungesättigten Ester **83/85** mittels Samarium(II)iodid eingeleitet. Dabei bilden sich Homoallylradikale. Diese zyklisieren dann, basierend auf einem 3-exo-trig Mechanismus, schnell zum α -carbalkoxy-substituierten Cyclopropylmethylradikal. Nach der Zyklisierung agiert der Metallkomplex als SET-Transferreagenz und reduziert das Cyclopropylcarbinylradikal. Die gespannten Intermediate werden jeweils durch eine Akzeptorgruppe, hier je eine Esterfunktion, stabilisiert. Die Reaktionssequenz wird durch das Abfangen mittels eines Protons beendet. Es werden **84** und **86** gebildet. Die Ringöffnung des [2+2]-Photo-zyklisierungsprodukts ist sicherlich als Vorteil für den Reaktionsverlauf zu werten. Beide Reaktionen zeigen, dass das Vorhandensein einer Akzeptorgruppe, sei es eine Ester-, Keto-, Nitril-, Aren- oder Phenylthiofunktionen, die Reaktion zum gespannten zyklischen System fördert.^{88b,102}

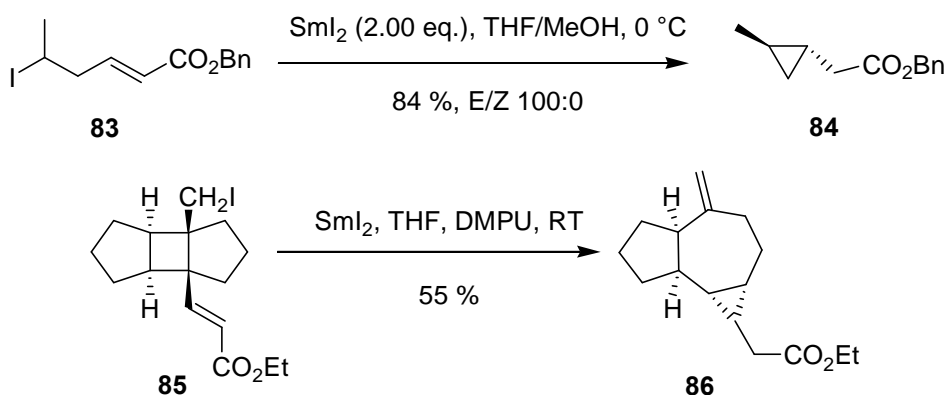


Abbildung 41: 3-exo Zyklisierung nach *Guibé et al.*, darunter Ringerweiterung mit anschließender 3-exo-trig Zyklisierung nach *Lange et al.*.

Neuere Beispiele aus der Samariumchemie beschäftigen sich auch mit Generierung mehrfach-funktionalisierter Cyclopropane.¹⁰³ So gelangt man ausgehend von dem δ -oxo- α,β -ungesättigten Ester **87** mittels Samarium(II)iodid vermittelter 3-*exo* Zyklisierung zum *anti*-Cyclopropanolderivat **88** (Abbildung 42). Die Diastereoselektivität lässt sich mit dem Vorhandensein des *anti*-Rotamers **89** im Zyklisierungsschritt darlegen. Die Konfiguration der Doppelbindung, d.h. *E* oder *Z* im Edukt, spielt für die spätere Produktkonfiguration keine Rolle. Als Protonenquelle gibt man der Reaktionsmischung *tert*-Butanol zu. Verwendet man anstelle des gezeigten Restes R eine *iso*-Propylgruppe, so führt die Aufarbeitung zur Abspaltung des Benzylrestes der Esterfunktion und man gewinnt als Hauptprodukt ein γ -Lacton.

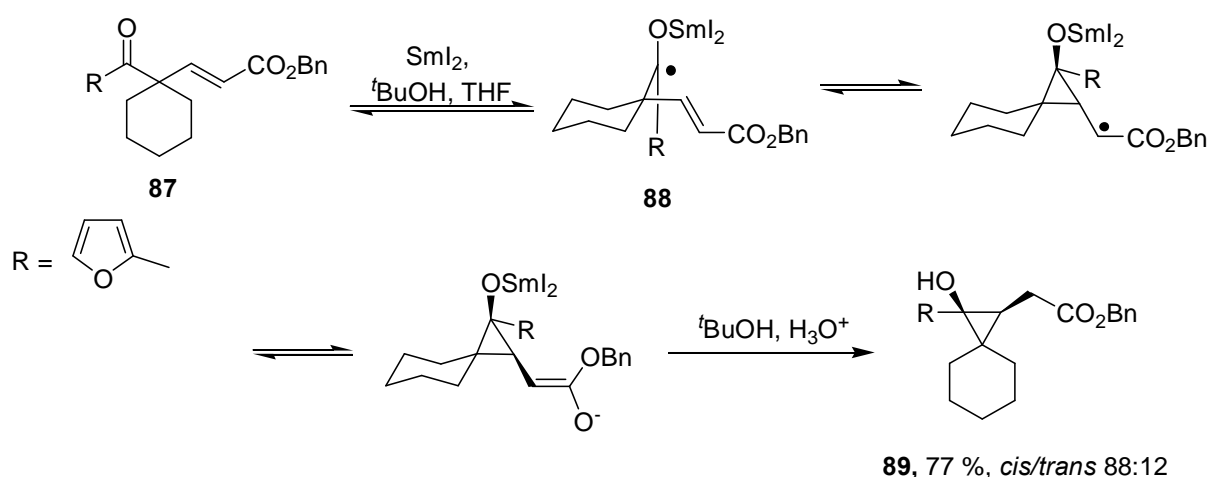


Abbildung 42: Samariumvermittelte 3-*exo* Zyklisierung.

Es existieren auch Beispiele für Samariumvermittelte 4-*exo* Zyklisierungen. So konnten Procter *et al.* für die Zyklisierung des γ,δ -ungesättigten Aldehyds **90** gute Ausbeuten an funktionalisiertem Cyclobutanol **91** erhalten (Abbildung 43). Es zeigte sich, dass eine Disubstitution im Kohlenstoffgerüst, wie zuvor schon berechnet, entscheidend für die Zyklisierung war. Die Ausbeute für Ester lag über der von Sulfonen. Wie schon die 3-*exo* Zyklisierung verläuft auch die 4-*exo* Zyklisierung mit *anti*-Stereokontrolle.¹⁰⁴

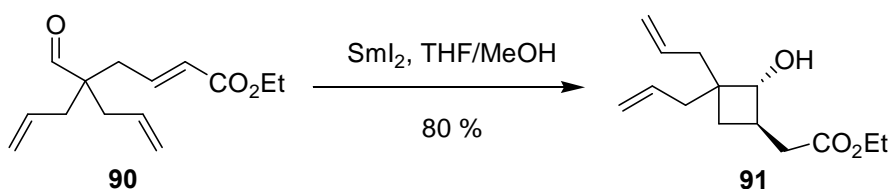
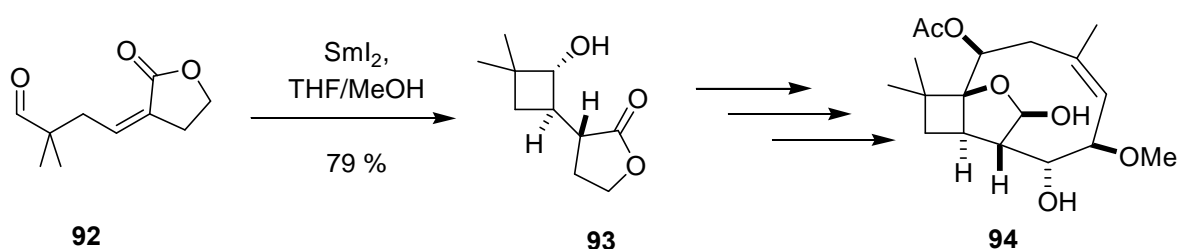


Abbildung 43: Samariumvermittelte 4-*exo* Zyklisierung.

Das Konzept der intramolekularen Zyklisierung auf eine substituierte Doppelbindung konnte bei der Synthese von Pestalotiopsin A **94** erfolgreich umgesetzt werden (*Abbildung 44*). Es handelt sich hierbei um Caryophyllen-Typ Sesquiterpen, welches man alternativ auch aus den endophytischen Pilzen der *Taxus brevifolia*, einer pazifischen Eibe, isolieren kann. Das Terpenderivat zeigt das Immunsystem unterdrückende Eigenschaften und zytostatische Wirkung. Einer der Schlüsselschritte ist die 4-*exo-trig* Zyklisierung des γ,δ -ungesättigten Aldehyds **92** in Gegenwart von Samarium(II)iodid und einem 4:1 Gemisch THF/MeOH. Es wird selektiv das *anti*-Konformer **93** gebildet. Weitere Reaktionen führen schließlich zum gewünschten cyclobutanhaltigen Naturstoff.¹⁰⁵



*Abbildung 44: Darstellung von Pestalotiopsin A **94** durch Samarium vermittelte 4-*exo* Zyklisierung.*

Die radikalische Darstellung von Cyclopropanen und -butanen mittels Tributylstannan gelang *Jung et al.*¹⁰⁶ und *Ogura et al.*¹⁰⁷ gegen Anfang der 90er Jahre. Sie basieren ebenfalls, wie zuvor schon bei den durch samariumiodidvermittelten Zyklisierungen, auf der Gegenwart elektronenziehender Gruppen an einer Doppelbindung in der entsprechenden Entfernung zum kohlenstoffzentrierten Radikal.^{100, 103b, 108}

Die aufgeführten Beispiele zeigen, dass es möglich ist gespannte Cyclopropane und -butane mit zum Teil sehr guten Ausbeuten über geeignete Molekülstrukturen und Reaktionswege darzustellen. Dazu gehören Methylsubstituenten in Position 2 oder elektronenziehende Gruppen als Terminus des Alkens. Trotz der Tatsache, dass die 4-*exo* Zyklisierung die langsamste bekannte Radikalreaktion ist und die entsprechende Ringöffnung oft sehr viel schneller abläuft, gibt es damit einige bemerkenswerte Beispiele für ihre Realisierung.

Daneben gibt es für den Aufbau heterozyklischer Cyclopropan- und Cyclobutanderivate viele Beispiele in der Organischen Synthese und Naturstoffchemie. Sie sollen hier jedoch nicht

näher thematisiert werden. Für ausführlichere Information zu deren Darstellung und möglichen Anwendung in speziellen Synthesen sei daher auf die angegeben Literatur verwiesen.¹⁰⁹

1.4 Ziel der Arbeit

Die in Kapitel 1.2.2 aufgeführten Beispiele zeigen die breite Anwendbarkeit von stickstoffhaltigen Akzeptorgruppen in der Radikalchemie. Tributylstannan, Samarium(II)iodid und andere Reagenzien vermitteln eine Vielzahl von radikalischen Zyklisierungen auf Azide, Imine, Oxime und Hydrazone. Eine Untersuchung mit Titanocen(III)chlorid fehlt in dieser Reihe noch. Es ist überraschend, dass es angesichts seines bisher gezeigten Potentials noch keine Veröffentlichungen zu katalytischen oder stöchiometrische Zyklisierungen von durch Titan(III) reaktiv geöffneten Epoxiden auf solche Systeme gibt. Zyklisierungen mit Radikalen die aus Epoxiden durch Elektronentransfer mit Titanocen(III)chlorid generiert wurden, bieten interessantere Perspektiven, da sich zahlreiche neue Zugänge zu wichtigen Substanzklassen eröffnen (Abbildung 45).

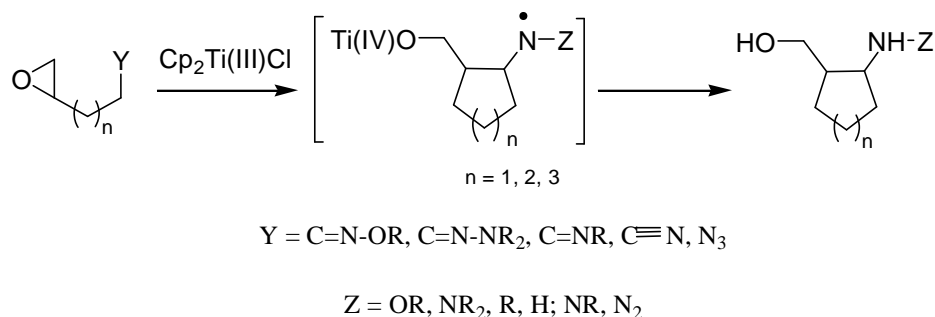


Abbildung 45: Mögliche titanocenvermittelte Reaktion.

Lediglich Nitrile sind bisher als stickstoffhaltige Akzeptorgruppen im Zusammenhang mit stöchiometrischen Titanocen(III)chlorid beschrieben worden (Abbildung 46).⁷³

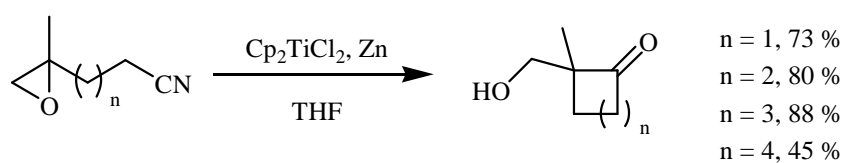


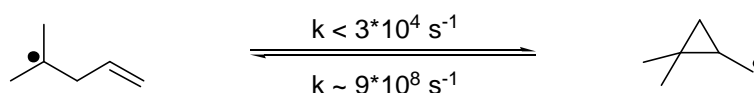
Abbildung 46: Titanocenvermittelte Zyklisierung auf Nitrile.

Die Chemie der stickstoffhaltigen Akzeptorgruppen eröffnet den Zugang zu einer Fülle von Synthesebausteinen, die sich unmittelbar durch Zyklisierung auf die oben genannten funktionellen Gruppen ergibt. Die Folgeprodukte der Zyklisierungen oder Addition bieten der Orga-

nischen Synthese eine noch umfangreichere Auswahl an Synthesebausteinen und Möglichkeiten an. Mit der Verwendung von Stickstoff als Teil einer Akzeptorgruppe in einer Titanocen(III)chlorid vermittelten inter- oder intramolekularen Addition würde sich der Radikalchemie ein breiterer Zugang in die Chemie der Aminoalkohole oder Aminosäuren eröffnen.

Ziel dieser Arbeit ist es, auf Basis der von *Gansäuer et al.* entwickelten Titanocenvermittelten reduktiven Epoxidöffnung die radikalische Addition und Zyklisierung auf stickstoffhaltige Akzeptorfunktionen zu realisieren.⁴⁹

Die Erläuterungen zur radikalische 3-*exo* Zyklisierung haben gezeigt, dass immer noch ein großer Anreiz für die Organische Synthese von der Darstellung von Cyclopropanen ausgeht. Dies ist nicht zuletzt auf die ungünstige Gleichgewichtslage zurückzuführen, gegen die der synthetisch arbeitende Chemiker "ankämpfen" muss (*Abbildung 47*).⁸⁷



*Abbildung 47: Vergleich der Zyklisierungs- und Öffnungsgeschwindigkeiten für eine 3-*exo* Zyklisierung ($T = 300 \text{ K}$).*

Wenn man sich die bereits auf dem Gebiet der funktionalisierten Cyclopropane und Cyclobutane entwickelten Methoden anschaut, so stellt man hierbei fest, dass auf der Basis von Titanocen(III)chlorid, Samarium(II)iodid, Tributylstannan und anderen Reagenzien verschiedene radikalchemische Methoden existieren. Diese Methoden variieren im Prinzip dahingehend, dass sie verschiedene Zwänge auf das Gleichgewicht zwischen Ringschluss und Ringöffnung ausüben und dieses zugunsten der Produkte verschieben.

Eine weiteres Ziel dieser Arbeit soll daher die Entwicklung einer Methoden zur titanocenkatalysierten Cyclopropandarstellung sein. Als Basis soll dabei die in unserem Arbeitskreis entwickelte katalytische reduktive Epoxidöffnung unter Generierung von kohlenstoffzentrierten Radikalen sein. Diese intermediär erzeugten Radikale sollen dann, ähnlich wie in der von *Gansäuer et al.* beschriebenen katalytischen Darstellung von 5- und 6-Ringen, auf geeignete Akzeptorfunktionen zyklisieren und so zu funktionalisierten Cyclopropanen zu führen.⁶¹

Die Aufgabenstellung impliziert eine Methodenentwicklung, die entweder die bisher immer als ungünstig angenommene Gleichgewichtslage zugunsten der Cyclopropylcarbinylradikale verschiebt oder dazu führt, dass das zyklische Radikal selektiv aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Der Mechanismus der Zyklisierung wird in Kooperation mit rechnerischen Untersuchungen durchgeführt (*Abbildung 48*).

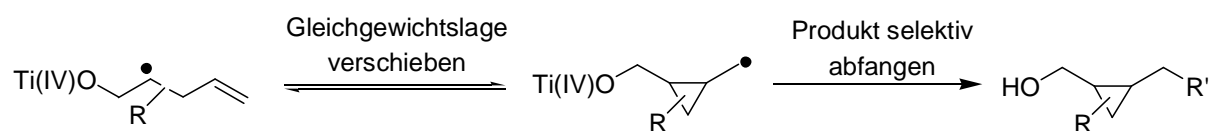


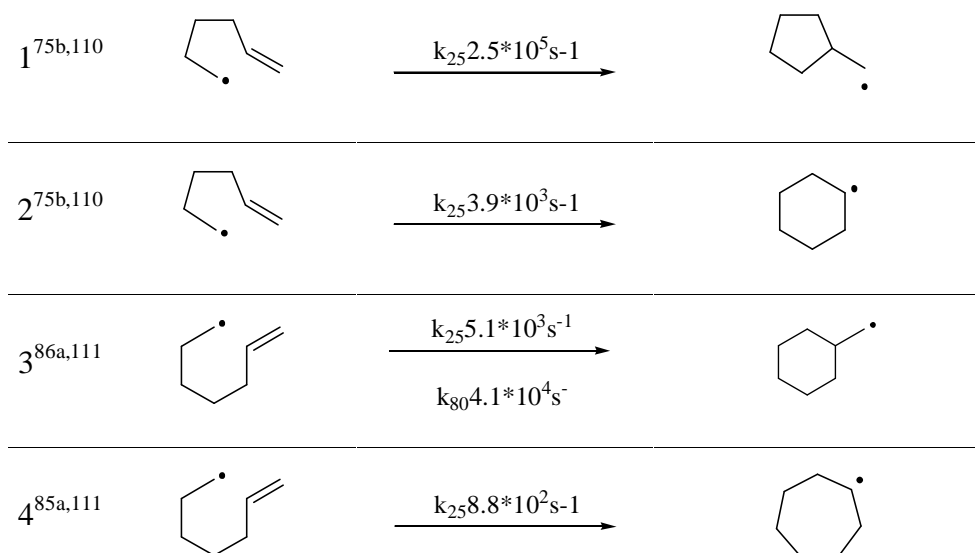
Abbildung 48: Abfangen der ungünstigen Gleichgewichtslage.

2 Titanocenvermittelte 3-*exo* Zyklisierung

2.1 Allgemeines

Zu den Fundamenten der modernen Radikalchemie gehören Umlagerungsreaktionen, der Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, die Totalsynthese von Naturstoffen und vor allem Zyklisierungen. Die Radikalchemie der Zyklisierungen hat in den letzten 25 Jahren eine Vielzahl von Methoden zur Darstellung von 5-, 6- und 7-gliedrigen Ringsystemen für homotomare Kohlenstoffzyklen und heteroatomare Systeme hervorgebracht.⁵⁸ Die Reaktionsgeschwindigkeiten dieser irreversiblen Zyklisierungen hängen außer von der Temperatur im Wesentlichen von der Größe und damit von der Art der Zyklisierung ab (Tabelle 2). Die 5-*exo* (Eintrag 1) ist gegenüber der 6-*endo* Zyklisierung bevorzugt (Eintrag 2). Die 6-*exo* (Eintrag 3) oder die 7-*endo* (Eintrag 4) Zyklisierung stellen mittlerweile keine ungewöhnliche Reaktionen mehr dar.

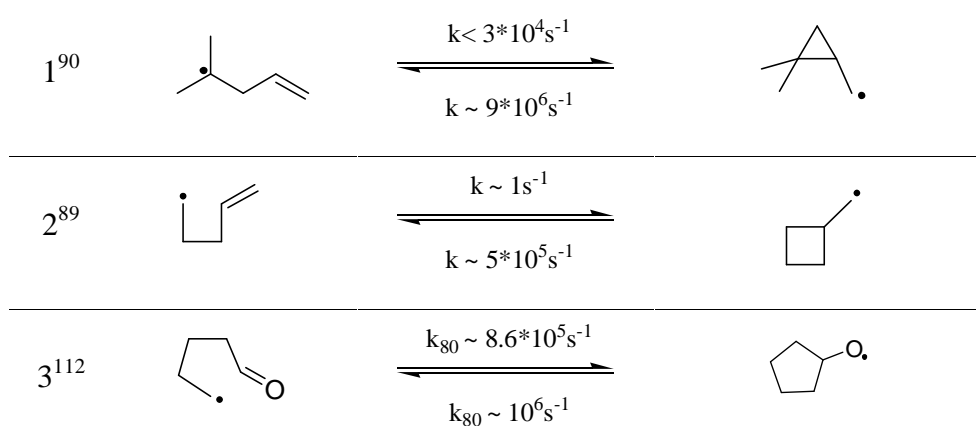
Tabelle 2: Kinetische Daten einiger Zyklisierungen.



Diese Systeme reagieren in relativ einfacher Art und Weise und mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Tabelle beschreibt für die gängigsten Zyklisierungen die Reaktionsgeschwindigkeiten und zeigt darüber hinaus, dass diese Zyklisierungen irreversibel sind.

Man darf aber keines Falls die ungewöhnlichen reversiblen Zyklisierungen (*Tabelle 2*) zur Darstellung von Cyclopropanen (*Eintrag 1*) und -butanen (*Eintrag 2*) außer Acht lassen. Die intramolekulare Addition an eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung (*Eintrag 3*) muss man, wenn man sich die einzelnen Geschwindigkeitskonstanten anschaut, ebenfalls zu den ungewöhnlichen Zyklisierungen zählen. Die Ringschlussreaktion führt zu einem Zyklus mit *exo* ständigem sauerstoffzentriertem Radikal.

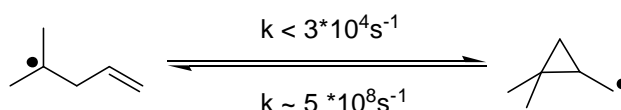
Tabelle 3: kinetische Daten einiger "ungewöhnlicher" Zyklisierungen.



Diese Beispiele zeigen deutlich die Herausforderung für die Radikalchemie, neue Methoden zu entwickeln, die es ermöglichen auch kinetisch ungünstige Zyklisierungen durchführen zu können. Ich möchte mich im Folgenden auf die Methodenentwicklung zur Darstellung kleiner Cycloalkane beschränken. Der synthetische Nutzen, der mit einer Methodenentwicklung zur bequemen Zyklisierung auf Carbonylfunktionen entstände soll dabei keines Falls geschmälert werden. Diese Methode muss zu einem späteren Zeitpunkt behandelt werden.

2.2 Vorarbeiten und Vorüberlegungen

Radikalische Darstellungen kleiner Ringsysteme gehören sicherlich mit zu den interessantesten und anspruchsvollsten Aufgabe der Organischen Synthese. Mittlerweile bietet sich ein breites Spektrum von Methoden an, mit deren Hilfe es uns ermöglicht wird, funktionalisierte Cyclopropane via Radikalreaktionen mit anschaulichen Ausbeuten und Selektivitäten zu erhalten. Allen Methoden ist, wie bereits in der Einleitung dargelegt, gemein ihr Streben die ungünstige Gleichgewichtslage zwischen Ringschluss und Öffnung des Cyclopropylradikals so zu steuern, dass die Ringöffnung entweder vermieden wird oder der Zyklus aus dem Gleichgewicht durch eine Folgereaktion entfernt wird (*Abbildung 49*).¹¹³



*Abbildung 49: Kinetik der 3-*exo* Zyklisierung.*

Ein interessanter Ansatz stellt die von *Fernández-Mateos et al.* entwickelte Titanocen(III)chlorid vermittelte Ringschlussreaktion zur Darstellung funktionalisierter Cyclopropane dar. Mittels einer stöchiometrischen Menge Titanocen(III)chlorid wurde das Epoxid **95** reaktiv geöffnet und das dabei entstandene kohlenstoffzentrierte Radikal **96** intramolekular mit einer Aldehydfunktion abgefangen. Das intermediär vorliegende und sich vermeintlich im Gleichgewicht befindliche Cyclopropylcarbinolradikal **97** kann leichter von einem weiteren Titanocen(III)chlorid abgefangen werden als das offene kohlenstoffzentrierte Radikal **96**. Die Begründung liegt in der sehr hohen Reaktivität der Alkoxyradikale. Das sauerstoffzentrierte Radikal **97** ist sehr viel reaktiver gegenüber reduzierenden Spezies wie beispielsweise Titanocen(III)chlorid als das kohlenstoffzentrierte Radikal **96**. Protische Aufarbeitung der Ditanocenspezies **98** führte dann zum Cyclopropanderivat **99** (*Abbildung 50*).^{99a}

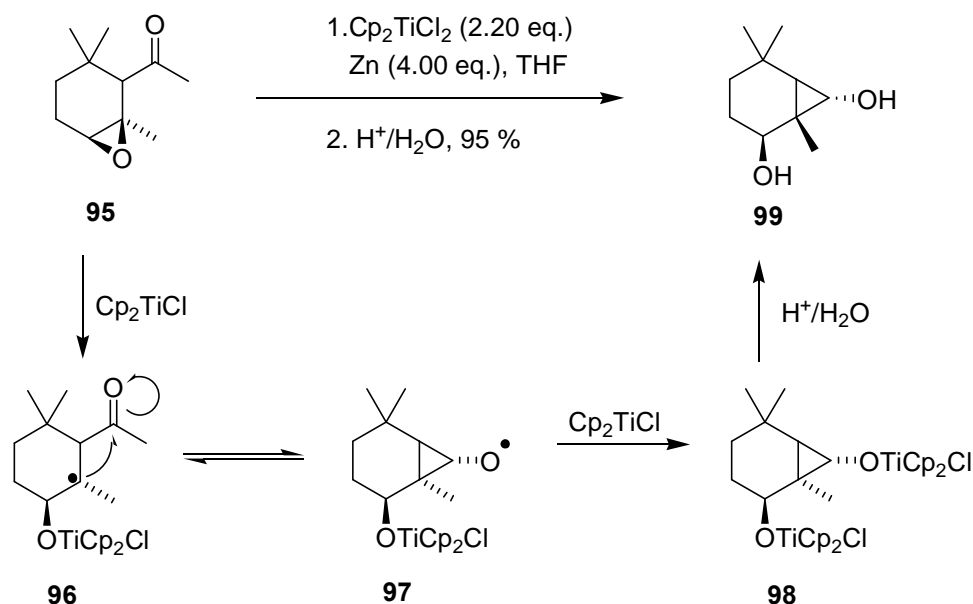


Abbildung 50: Reaktionsmechanismus der Cyclopropanolbildung nach Fernández-Mateos et al..

An dieser Stelle begannen unsere Arbeiten mit dem Versuch die Reaktion von *Fernández-Mateos et al.* mit katalytischen Mengen an Titanocendichlorid, stöchiometrischen Mengen an Collidin-Hydrochlorid und Zink durchzuführen. Knackpunkt dieser Untersuchung war das Abfangen des sauerstoffzentrierten Radikals **97**. Das vermeintlich ungünstige Gleichgewicht der 3-*exo* Zyklisierung sollte so durch schnelles Abfangen effektiv auf die Seite der erwünschten Produkte verschoben werden. Es gelang es jedoch nicht, ausgehend von den gleichen Edukten wie *Fernández-Mateos et al.*, diese Reaktion katalytisch durchzuführen. Die Reaktion führte zu einem Aldehyd **100**, einem Baustein, der am Syntheseanfang des Zyklisierungsvorläufers **95** steht (Abbildung 50).^{99b} Die Gegenwart von Collidin-Hydrochlorid und die damit einhergehenden sauren Bedingungen mögen ein Grund für das Ausbleiben der Zyklisierung sein. Ein weiterer Aspekt der im Zusammenhang mit dem Versagen der gewünschten Reaktion stehen könnte, bezieht sich auf die Abstraktion eines Wasserstoffradikals durch das Lösungsmittel THF. Solche Abstraktionen sind bekannt, sie laufen sehr schnell ab ($10^7 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$)¹¹⁴ und sind thermodynamisch begünstigt. Ein Vergleich der Bindungsdissoziationsenergien (BDE) zeigt, dass eine Abstraktion durch eine α -CH-Bindung des THF ($92.1 (\pm 1.6) \text{ kcal/mol}$)¹¹⁵ gegenüber einem Alkohol (107 kcal/mol) klar bevorteilt ist. Der Versuch THF durch den schlechteren Wasserstoffdonor Ethylacetat zu ersetzen, um diese Nebenreaktion auszugrenzen, wurde nicht unternommen.

Ein weiterer Störfaktor, der das instabile Produkt beeinflussen könnte, liegt in den sauren Bedingungen der katalytischen Reaktionsführung. Während des Katalysezyklus wird die Titan-Sauerstoff-Bindung durch Protonierung des Sauerstoffs bzw. durch Kombination eines Chlorids mit Titan(III) gespalten. Als Protonen- und Chloridquelle fungiert hierbei Collidin-Hydrochlorid. Eine einfache Variation der Reaktionsbedingungen konnte helfen, die Synthese funktionalisierter Cyclopropanole durchzuführen.

2.3 Der Weg zur Titanocen katalysierten 3-exo Zyklisierung

2.3.1 Das gepufferte System

Die Lösung des Problems bestand darin, das katalytische System mit Collidin abzupuffern und das sehr säurelabile Zyklisierungsprodukt **98** so zu stabilisieren. Die Umsetzung dieser Idee und eine säurefreie Aufarbeitung führten zum gewünschten Produkt. Die im Vergleich zur stöchiometrischen Variante geringere Ausbeute trägt jedoch nicht zur Untermauerung der katalytischen Reaktionsführung zur Darstellung von Cyclopropanolderivaten bei (*Abbildung 51*).^{99b}

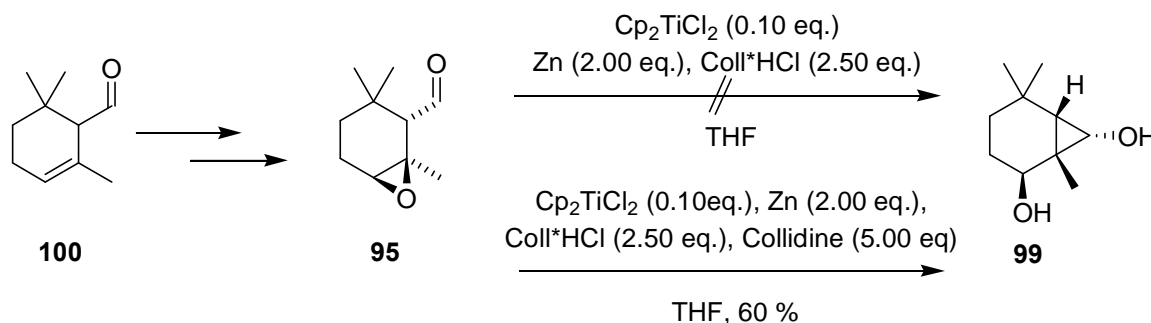


Abbildung 51: Katalytischen Variante (oben) und gepuffertes System (unten).

Es ist also möglich, diese Zyklisierung mit einer katalytischen Menge Titanocen(III)chlorid zu betreiben. Eine weitere Optimierung dieser speziellen Reaktion zur Darstellung von funktionalisierten Cyclopropanen erscheint für die katalytische Variante schwierig. Das eigentliche Problem, stellt das Abfangen des instabilen Produkts **98** dar. Wir entschieden uns daher für die katalytische Reaktionsführung ein System zu untersuchen, das stabilisierte Cyclopropylcarbinylradikale verwendet.

2.3.2 Mesomeriestabilisierte Radikale

Dieses alternative Konzept der Realisierung von 3-exo Zyklisierungen, die zudem zu hoch funktionalisierten Cyclopropanen und nicht zu Cyclopropanolen führt, besteht in der Verwendung von mesomeriestabilisierten Cyclopropylcarbinylradikalen. Hierfür kommen besonders Styrole **101** und Diene **102**, aber auch Acrylate **103** als geeignete Akzeptorgruppen in Betracht (*Abbildung 52*).

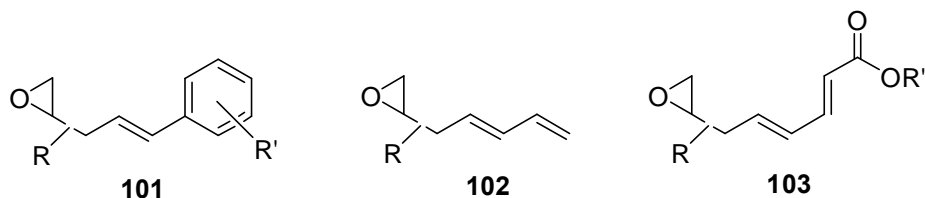


Abbildung 52: Intramolekulare Akzeptorgruppen für ein reaktiv geöffnetes Epoxid.

Zunächst sollen nachfolgend die Styrole **101** und Diene **102** als Akzeptorgruppe diskutiert werden.

2.3.2.1 Styrole und Diene als Akzeptorgruppen für die 3-*exo* Zyklisierung

In der klassischen Chemie freier Radikale konnten solche Substituenten bereits erfolgreich Cyclopropylradikale stabilisieren.^{84b,116} Durch diese Substituenten sollte ein Radikal in benzylicher Position **104** eine Stabilisierungsenergie von 10 kcal/mol gegenüber dem primären Radikal erfahren. Für eine Stabilisierung in allylischer Position **105** sollten sich gegenüber einem primären Radikal noch 11 kcal/mol ergeben.^{84b} Entscheidend zur zusätzlichen Stabilisierung der beiden Radikale gegenüber dem primären Radikal tragen die einzelnen mesomeren Grenzformeln bei (Abbildung 53).

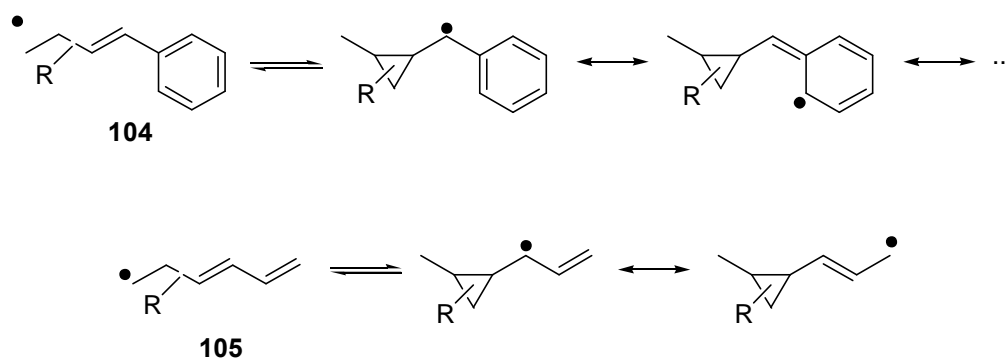


Abbildung 53: Mesomere Stabilisierung eines benzylichen Radikals (oben) und eines allylischen Radikals.

Zur Verifizierung dieser Theorie wurden zwei Epoxide, eines mit einer β -Styrylfunktion **106** und das andere mit einer 1,3-Butadienfunktion **107** als jeweilige Akzeptorfunktion synthetisiert (Abbildung 54).

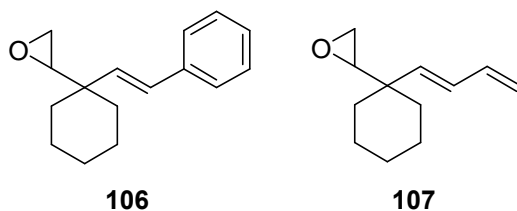


Abbildung 54: Epoxide **106** und **107** dienen zur Untersuchung des Akzeptorverhaltens.

Die retrosynthetische Betrachtung offenbart, dass sich beide Moleküle auf das gemeinsame Edukt **108** zurückführen lassen. Hiervon ausgehend gelangt man über mehrere Retrosyntheseschritte zu Cyclohexancarbonsäureethylester **113** als kommerziell erhältlichem Edukt. Der vermeintlich am schwersten zu bewerkstellende Schritt der Retrosynthese war die Differenzierung innerhalb des Diesters **112**. Dieses Esterderivat sollte als Edukt für das terminale Olefin **108** auftreten (Abbildung 55).

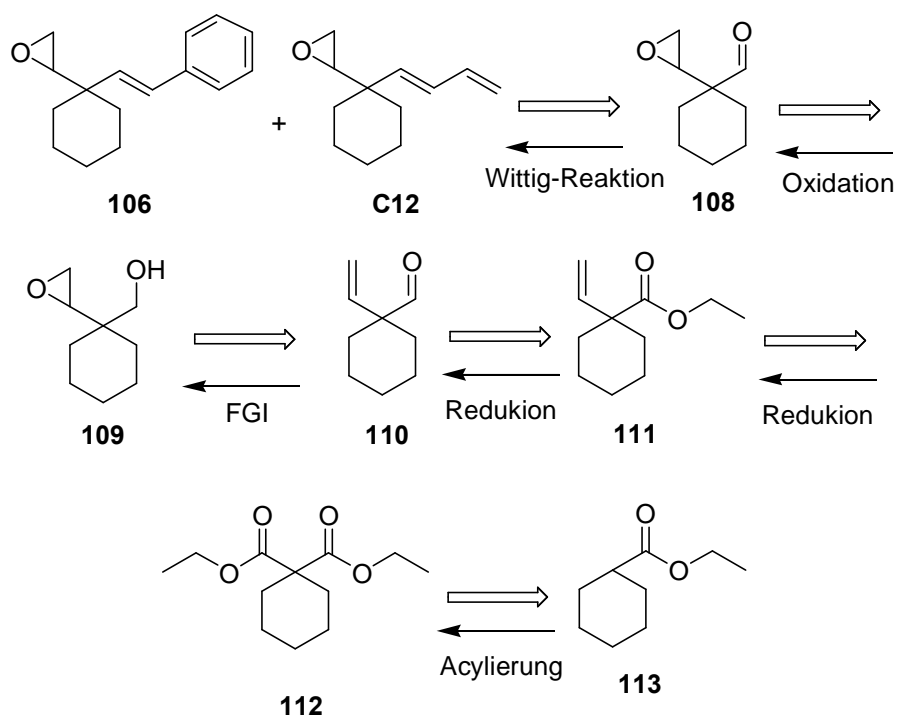


Abbildung 55: Retrosynthetische Analyse der Epoxide **106** und **107** führt zu Cyclohexancarbonsäureethylester **113**.

Die Retrosynthese verläuft über eine Oxidation zwischen **108** und **109**. Der Schritt vom β,γ -ungesättigten Aldehyd **110** zum Epoxyaldehyd **111** wurde als FGI-Schritt bezeichnet, er

beinhaltet jedoch eine Reduktion des Aldehyds und eine Epoxidierung des Olefins. Der Aldehyd sollte sich über zwei Reduktionen aus **111** bzw. aus dem Diester **112** darstellen lassen.

Beide Moleküle wurden basierend auf Cyclohexancarbonsäure **114** in mehreren Stufen synthetisiert. Cyclohexancarbonsäure **114** war leichter verfügbar und ist darüber hinaus kostengünstiger zu erwerbendem als Ethylcyclohexancarboxylat **113**. Die Veresterung der Carbonsäure **114** stellt keinen besonderen synthetischer Aufwand dar und kann in beliebig großen Mengen in relativ kurzer Zeit durchgeführt werden. Die anschließende Umsetzung des Esters **113** mit Diethylcarbonat lieferte den Malonester **112**. An dieser Stelle stand die Synthese zunächst vor einem strategischen Problem. Die retrosynthetische Analyse gab hier eine Transformation einer der Estergruppen in eine Aldehydfunktion vor, da im nächsten Syntheseschritt die Transformation dieser Carbonylfunktion in ein terminales Olefin durchzuführen war. Wie konnten zwei identische funktionelle Gruppen in einem symmetrischen Molekül unterschieden werden? *Burton et al.* beschrieben eine Möglichkeit eine Esterfunktion selektiv zu einem Aldehyd zu reduzieren, ohne dass dabei die zweite Esterfunktion ebenfalls reduziert wird.¹¹⁷ Sie reduzierten einen Diester in guten Ausbeuten mit DIBAL-H zum gewünschten β -Formylester. Die Behandlung des Esters **112** mit zwei Äquivalenten DIBAL-H in THF bei -78 °C führte unter den von *Burton et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen zum Aldehyd **111**. Die *Wittig*-Reaktion mit Triphenylmethylphosphoniumbromid ergab das terminale Olefin **111**.¹¹⁸ Nach Reduktion **116** und Oxidation konnte der Aldehyd **110** erhalten werden (*Abbildung 56*).

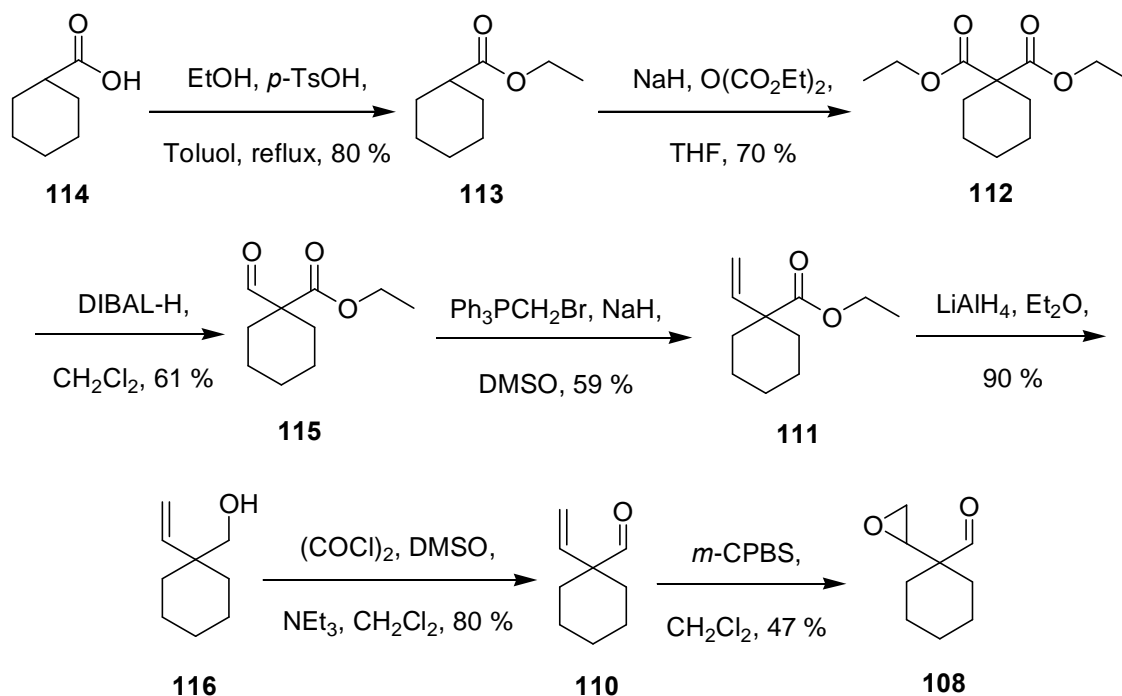


Abbildung 56: Synthese des gemeinsamen Vorläufers **108**.

An dieser Stelle musste, um im späteren Molekül keine unnötige Unterscheidung von mehreren terminalen Olefinen vornehmen zu müssen, zunächst die Doppelbindung epoxidiert werden. Erst danach konnte der Epoxyaldehyd **108** auf dem Wege einer *Wittig*-Reaktion zu den jeweiligen Edukten für die Titanocen(III)chlorid vermittelte Reaktion umgesetzt werden. Die *E/Z*-Diastereomere der *Wittig*-Reaktion wurden nicht getrennt (Abbildung 57).

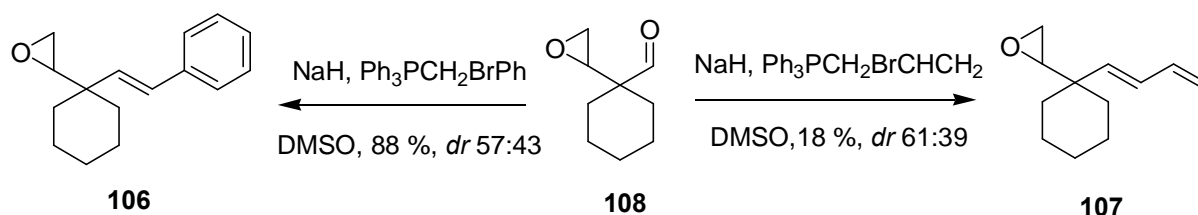


Abbildung 57: Die *Wittig*-Reaktion lieferte die Epoxide **106** und **107**.

Die anschließende Titanocen-katalysierte Reaktion lieferte für keines der Epoxide das erhoffte Cyclopropanderivat **117** und **118** (Abbildung 58). Die Reaktion führte für **106** zu einem komplexen Produktgemisch. Bei der Reaktion von **107** erhielten wir zusätzlich ein Gemisch von Dimeren. Beide Produkte konnten nicht weiter aufgereinigt werden.

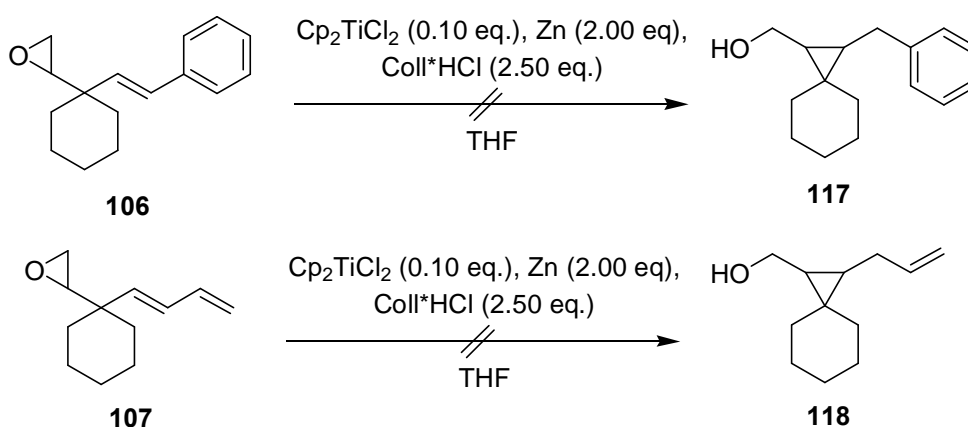


Abbildung 58: 3-*exo* Zyklisierung der Epoxide **106** und **107**.

Die Gründe für das Ausbleiben der 3-*exo* Zyklisierung liegen vermutlich in einer zu geringen Reaktivität der beteiligten Cyclopropylcarbinyldradikale gegenüber dem Abfangreagenz Titanocen(III)chlorid. Wobei sterische Faktoren eine mitbestimmende Rolle spielen. Berechnungen für das Benzylradikal zeigen, dass die Abfanggeschwindigkeit für das Cyclopropylbenzylradikal sehr viel langsamer sein sollte als für das entsprechende Alkylradikal. Dies gilt auch für den Fall, wenn das stabilisierte organometallische Intermediat gebildet wird.¹¹⁹ Im Falle der Reduktion des vinylsubstituierten Cyclopropylradikals sind sterische Faktoren zu vernachlässigen. Auch wenn das Gleichgewicht auf der Seite des zyklischen Radikales liegen dürfte, bedarf es darüber hinaus einer ausreichenden Reaktivität gegenüber dem Titan(III), um schließlich zum Produkt zu führen. Dies scheint hier nicht der Fall zu sein.¹²⁰

Die Einführung einer Ethylesterfunktion in *para*-Position am Benzylsubstituenten sollte durch einen (-M)-Effekt zu einem leichter zu reduzierendem Cyclopropylcarbinyldradikal führen. Basierend auf dem Epoxyaldehyd **108** wurde dieser erneut in einer *Wittig*-Reaktion umgesetzt. Hierbei wurden die Diastereomere nicht aufgetrennt und das erhaltene Produkt der Zyklisierungsreaktion zugeführt. Allerdings führte die anschließende Zyklisierung des Epoxids **119** ebenfalls nicht zum erhofften Cyclopropanderivat **120**, sondern lieferte ein polymeres Gemisch. Auf eine weitere Aufreinigung musste verzichtet werden (Abbildung 59).

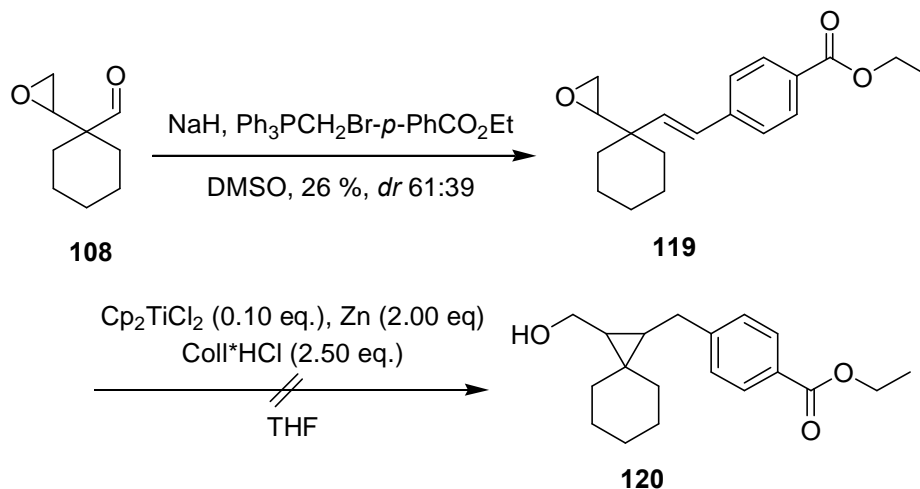


Abbildung 59: 3-exo Zyklisierung des Epoxids **119** mit para-substituiertem Akzeptor.

Die Gründe für das Misslingen der 3-exo Zyklisierung dürften sich nicht wesentlich von denen des Phenylsystems **106** unterscheiden. Die Epoxide **106**, **107** und **119** haben gezeigt, dass für einen Erfolg der Reaktion sterische Faktoren nicht allein ausreichend sind. Die Reaktivität des Cyclopropylradikals gegenüber Titanocen(III)chlorid ist zu niedrig. Es ist demnach notwendig, der Titan(III)verbindung eine reaktivere Position innerhalb des Cyclopropylcarbonylradikals anzubieten. Die thermodynamische Unterstützung der 3-exo Zyklisierung durch entsprechende Substituenten wird daher für die weitere Entwicklung geeigneter Substituenten keine weitere Rolle spielen.¹²¹ Der Nutzen konjugierter Akzeptorfunktionen sollte jedoch noch weiter vertieft werden.

Mit der erfolgreichen Zyklisierung auf einen Aldehyd unter katalytischen Bedingungen konnte *Lauterbach* bereits demonstrieren, dass eine Differenzierung durch elektronische Faktoren viel versprechender ist (vgl. *Abbildung 49*).

2.3.2.2 Das Prinzip des "Polarity Matching"

Der nächste Schritt in Richtung einer erfolgreichen katalytischen Reaktionsführung sah die Übertragung des Prinzips des Polarity Matching¹²² auf die Olefinzyklisierung vor. Es ging darum, die durch die Polarität kontrollierte unterschiedliche Reaktivität von Alkylradikalen und Enylradikalen in Bezug auf Titanocen(III)chlorid zu nutzen.

Dazu wurden α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen als Akzeptoren in das Epoxid eingeführt. Auf diese Weise liegen zwei Spezies mit unterschiedlicher Reaktivität im Gleichge-

wicht. Es sollte so möglich sein, die Bildung und das Abfangen von Cyclopropylcarbinylradikalen katalytisch zu betreiben (*Abbildung 60*).

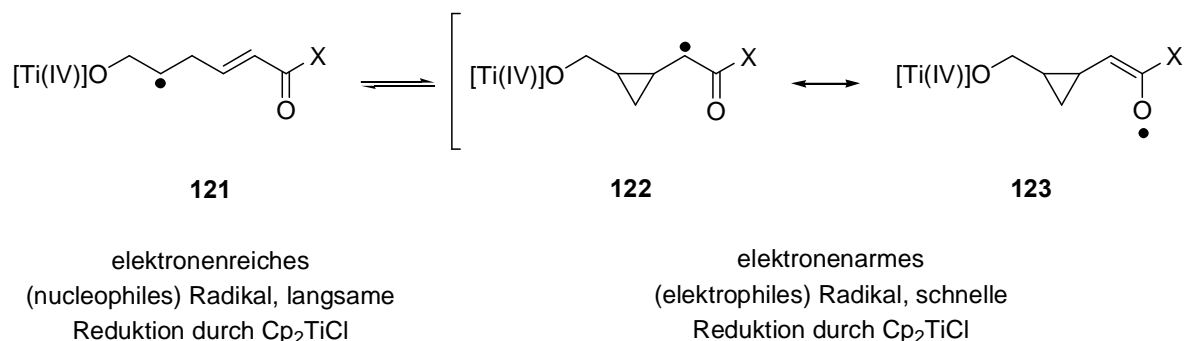
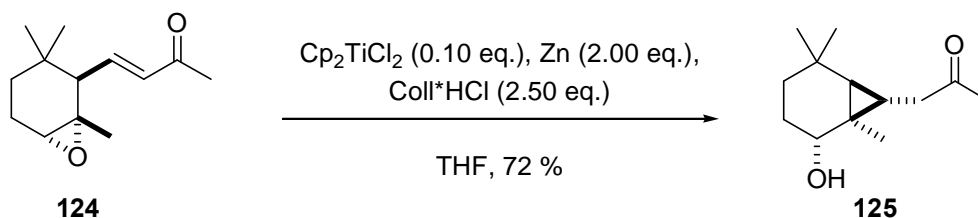


Abbildung 60: Polaritäten der sich im Gleichgewicht befindlichen Radikale.

Das elektrophile Cyclopropylcarbinylradikal **122/123** sollte sich deutlich leichter durch das elektronenreiche Titanocen(III)chlorid reduzieren lassen, als das offenkettige elektronenreiche Radikal **121**. Die Affinität des Titans zu Sauerstoff ist stärker ausgeprägt als die zu Kohlenstoff.

Der erste Versuch zur 3-*exo* Zyklisierung auf ein solches System wurde mit α -Jononoxid **124** unternommen. Die Zyklisierung zum Cyclopropylderivat **125** vollzog sich unter katalytischen Bedingungen in guten Ausbeuten. Die Anwendung des Prinzips der Polaritätsübereinstimmung auf Radikale zeigt hier seine beeindruckende Wirkung für den Verlauf der Reaktion. Das Konzept erlaubt das erfolgreiche Abfangen des zyklischen Radikals aus dem als ungünstig angenommenen Gleichgewicht und somit die Darstellung von Cyclopropanderivaten (*Abbildung 61*).



*Abbildung 61: 3-*exo* Zyklisierung von α -Jononoxid **124**.*

Die von *Doris et al.* beschriebene direkte Reduktion eines α,β -ungesättigten Ketons mit Titanocen(III)chlorid zur gesättigten Verbindung bleibt hier weitgehend aus.¹²³ Die Affinität des Titans zum Epoxid ist demnach größer als die zum Keton.

2.3.2.3 "Acrylate" als Akzeptoren

Neben der Übertragung des Konzepts der Polaritätsübereinstimmung für α,β -ungesättigte Ketone sollte auch der Versuch unternommen werden, andere Radikalakzeptoren für eine erfolgreiche 3-*exo* Zyklisierung zu verwenden.

In der Einführung zur radikalischen Zyklisierung kleiner Ringsysteme haben wir einige grundsätzliche Methoden kennen gelernt, die es uns ermöglichen, das als ungünstig angenommene Gleichgewicht zwischen dem offenen Radikal und dem Cyclopropylradikal zu ignorieren und so zum gewünschten zyklischen Produkt zu gelangen.¹²⁴ Bei den durch Samarium(II)iodid vermittelten 3-*exo* Zyklisierungen konnten *Guibé et al.* durch die Einführung α,β -ungesättigter Ester gute bis sehr gute Resultate erzielen.^{100, 108} Der Mechanismus dieser Umsetzung soll hier nur grob umrissen werden. Zunächst wird das Homoallylradikal **127** durch einen *Single-Electron-Transfer*-Schritt zwischen Samarium(II)iodid und der Halogenfunktion des Edukts **126** generiert. Es folgt die Zyklisierung des Radikals auf die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters. Trotz der Gegenwart des Estersubstituenten liegt das Gleichgewicht, wie kinetische Argumente beweisen zu scheinen, auf der Seite des geöffneten Radikals. Jedoch ist das Verhältnis sehr viel weniger günstig als beim nicht akzeptorsubstituierten System.¹²⁵ Diese Gleichgewichtslage hat aber offenbar keinerlei Auswirkung für die Gesamtreaktion. Der entscheidende Schritt, die nachfolgende Reduktion des Cyclopropylradikals **128** zum korrespondierenden Enolat **129**, wird hiervon nicht betroffen. Stöchiometrisches Reduktionsmittel ist hierbei das SET-Reagenz Samarium(II)iodid. Die Protonenquelle *tert*-Butanol überführt schließlich das Enolat **129** zum esterfunktionalisierten Cyclopropan **130** (*Abbildung 62*).

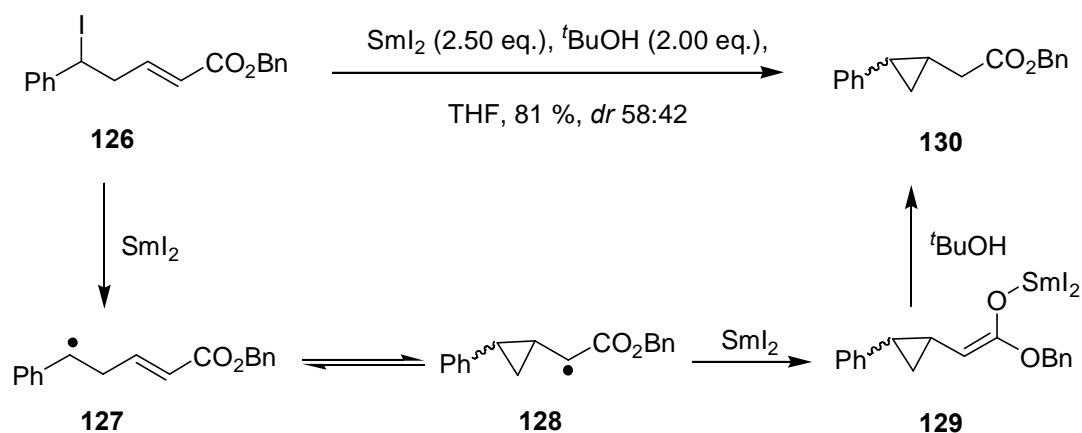


Abbildung 62: Mechanismus der SmI_2 vermittelten 3-*exo* Zyklisierung.

Die Reaktion wird allerdings im Gegensatz zur Titanocen(III)chlorid vermittelten Reaktion mit einer stöchiometrischen Menge an Samarium(II)iodid durchgeführt. Dieser Vergleich war aber nicht der Grund für die Erwähnung der samariumvermittelten Reaktion. Es soll vielmehr gezeigt werden, wie durch die Einführung eines bestimmten strukturellen Merkmals, hier ist es der α,β -ungesättigte Ester, die Reaktion entscheidend beeinflusst werden kann. Durch diese Akzeptorfunktion gelingt es einen gewissen Teil der zyklischen Radikale, die sich im Gleichgewicht befinden, so zu aktivieren, dass sie ausschließlich im nächsten Schritt durch das SET-Reagenz abgefangen werden können.

Basierend auf dem Konzept der Polaritätsübereinstimmung und dem Beispiel aus der radikalischen Samariumchemie musste nun versucht werden das Konzept auf die katalytische 3-*exo* Zyklisierung zu erweitern und zu verifizieren. Es musste also untersucht werden, ob Radikalakzeptoren wie Acrylamide und Acrylester auch das aufgestellte Konzept unterstützen und die Reaktion in guten Ausbeuten ermöglichen.

Die dafür notwendigen Epoxide ließen sich ausgehend vom Aldehyd **110** mittels der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Variante der *Wittig*-Reaktion und einer sich daran anschließender Epoxidierung *E*-selektiv darstellen (Abbildung 63).

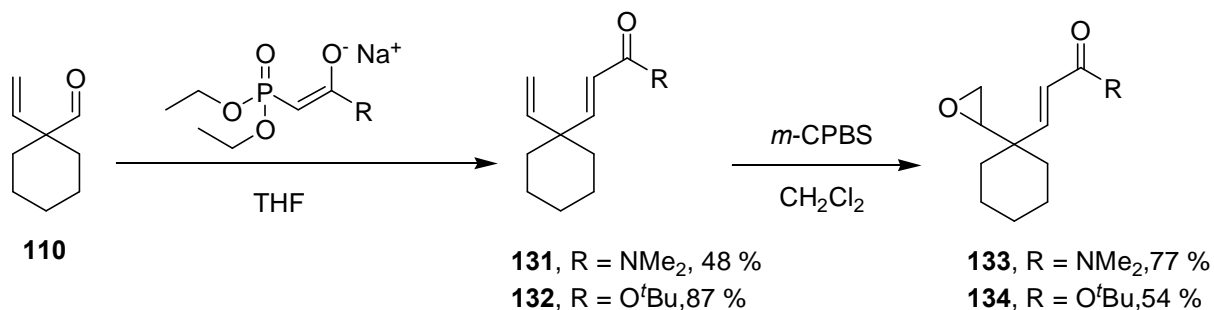


Abbildung 63: Synthese der Zyklisierungsvorläufer ausgehend vom Aldehyd **110**.

Alle Epoxide **135** wurden unter den gleichen Reaktionsbedingungen und mit den gleichen Mengen an den weiteren Reaktionskomponenten zum 3-gliedrigen System **136** umgesetzt. Diese Standardbedingungen sind in der folgenden Abbildung beschrieben, wobei die Konzentration an Epoxid bei 0.10 mol/L lag (Abbildung 64).

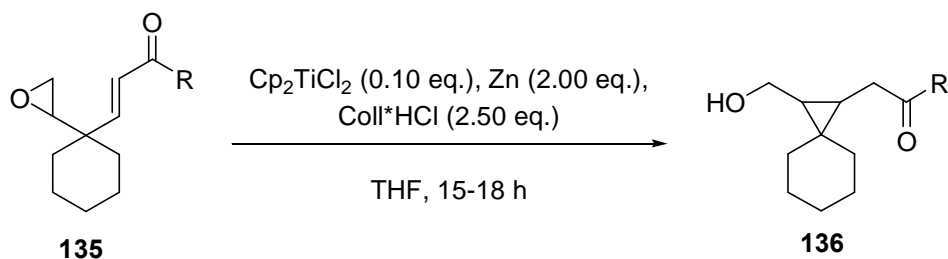
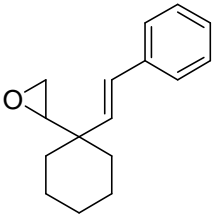
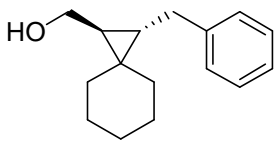
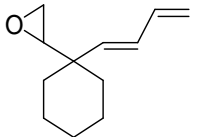
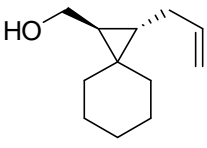
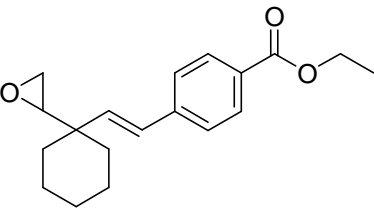
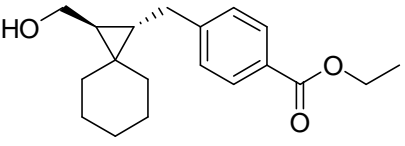
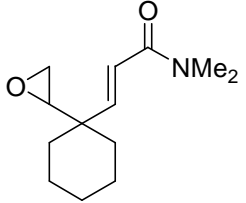
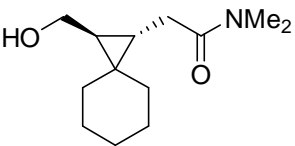
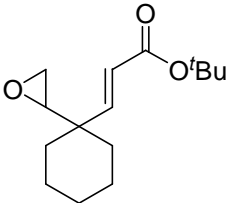
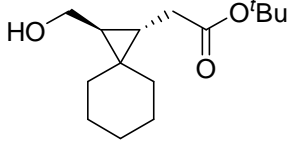


Abbildung 64: Standardreaktionsbedingungen für die 3-exo Zyklisierungen.

Alle bisherigen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Tabelle 3). Die Zyklisierungen verliefen mit guten bis sehr guten Ausbeuten zum erhofften 3-exo Produkt. Die Zyklisierungen auf α,β -ungesättigte Esterfunktionen und Amide ergaben die höchsten Ausbeuten. Die Diastereoselektivitäten sind gut und für Radikalreaktionen typisch.

Tabelle 4: Ergebnisse der 3-*exo* Zyklisierung.

Epoxid	Zyklisierungsprodukt	Ausbeute
 <p>106</p>	 <p>117</p>	-
 <p>107</p>	 <p>118</p>	-
 <p>119</p>	 <p>120</p>	-
 <p>133</p>	 <p>137</p>	88 %, <i>dr</i> 80:20
 <p>134</p>	 <p>138</p>	80 %, <i>dr</i> 79:21

2.4 Postulierter Mechanismus der 3-exo Zyklisierung

Wir wissen inzwischen, wie wir das Epoxid gestalten müssen und welche Reaktionsbedingungen vorliegen müssen, damit die Zyklisierung zum gespannten Ringsystem ablaufen kann. Mit diesem experimentellen Wissen ist es daher sinnvoll, für die Reaktion einen Mechanismus zu postulieren. Genauere Untersuchungen sollen im weiteren Verlauf diesen vermuteten Mechanismus untermauern. Der Zyklus ist für die Darstellung des Cyclopropylamids **137** gezeigt, er sollte aber davon unabhängig für alle anderen Substrate mit aktivierter Doppelbindung gelten (*Abbildung 65*).

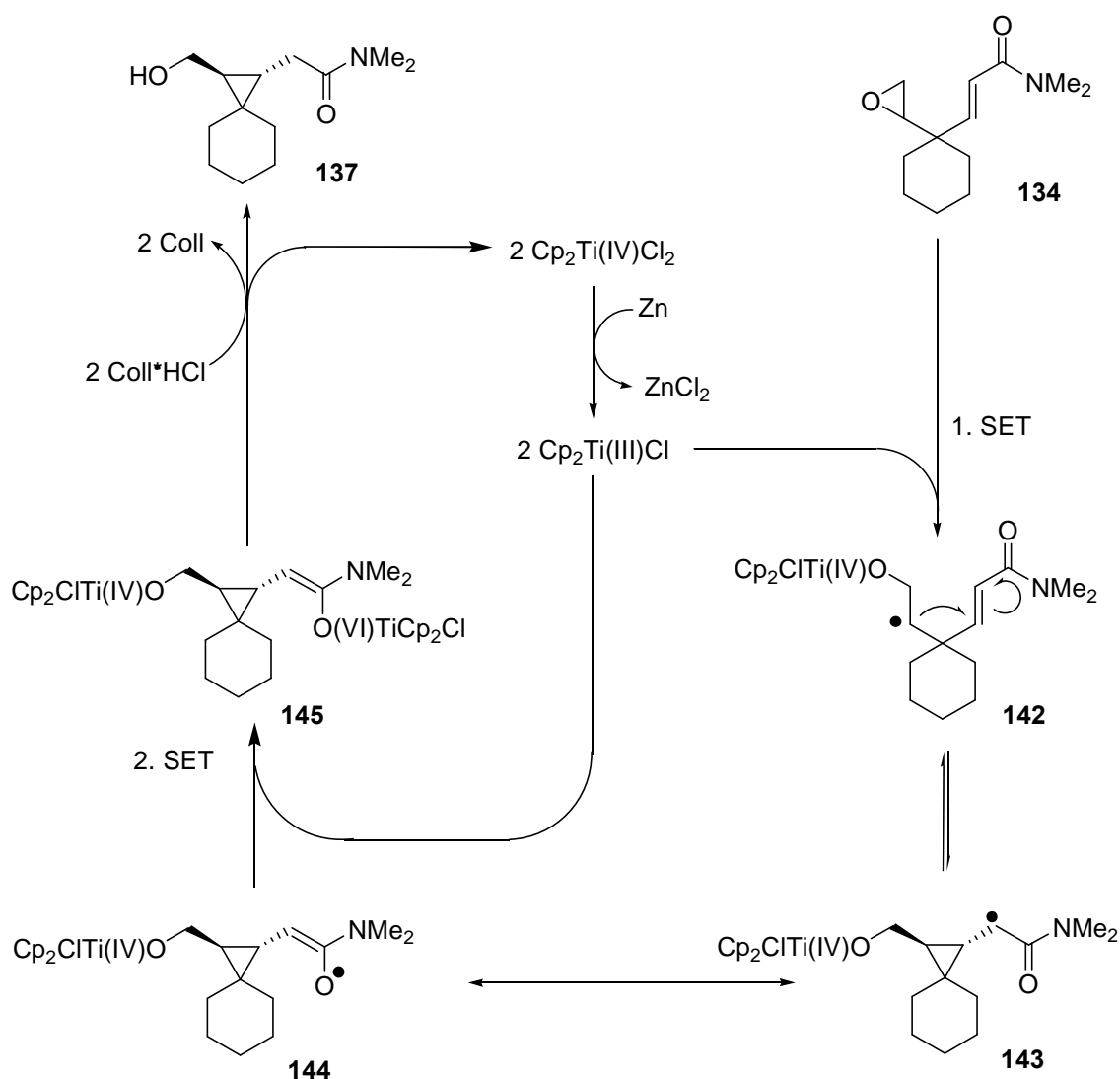


Abbildung 65: Provisorischer Mechanismus 3-exo Zyklisierungen.

Zunächst wird, wie dies auch in den bisherigen Mechanismen für die Katalyse mit Titanocen(III)chlorid gezeigt wurde, das Epoxid **134** reduktiv geöffnet. Das gebildete offene β -Titanoxyradikal **142** befindet sich im Gleichgewicht mit seiner geschlossenen Form **143/144**. Das Cyclopropylcarbinyradikal liegt zum einen in der Amid- **143** und zum anderen in der Enylform **144** vor. Da hier eine reversible Zyklisierung angenommen wird, sollte die Stereoselektivität der Reaktion unter thermodynamischer Kontrolle stehen. Auf diese soll im weiteren Verlauf durch die entsprechenden Experiment und Berechnungen noch eingegangen werden. Ähnlich wie bei der stöchiometrischen Variante der Titanocen(III)chlorid vermittelten 3-*exo* Zyklisierung von *Fernández-Mateos et al.* (vgl. *Abbildung 51*)¹²⁶ und der von *Guibé et al.* vorgestellten Variante der Samarium(II)iodid vermittelten Zyklisierung (vgl. *Abbildung 61*)¹⁰⁹ stellt auch hier die Bindung des SET-Reagenzes an das intermediär gebildete Enolat **144** den entscheidenden Schritt dar. Durch die Bildung des Titanocen(IV)enolats **145** wird das Produkt aus dem vermeintlich ungünstigen Gleichgewicht gezogen. Die Bindung der beiden Radikale, d.h. die Kombination des Enolradikals und Titanocen(III)chlorids, und damit die Ausbildung einer starken Titan-Sauerstoff-Bindung stellt die Triebkraft für das selektive Abfangen des Gleichgewichts dar. Anschließende Protonierung des Enolats **145** durch Collidin-Hydrochlorid setzt das Cyclopropanderivat **139** und Titan(IV) frei. Die Titan(IV)spezies wird durch das zugesetzte Metall, in diesem Fall ist es Zink, wieder reduziert. Der katalytische Prozess kann erneut durchlaufen werden.

Fassen wir die Ergebnisse aus *Tabelle 4* und dem Mechanismus (*Abbildung 65*) einmal zusammen, so werden die Gründe für das Versagen der Zyklisierung bei den ersten Beispielen deutlich. Die durch Mesomerie stabilisierten Epoxide **108** und **107** können, vorausgesetzt diese zyklischen Intermediate existieren, nur sehr schlecht aus dem Gleichgewicht abgefangen werden. Somit kann es im zweiten SET-Schritt nicht zu einer Ausbildung einer starken Titan-Sauerstoff-Bindung kommen. Es könnte hierbei lediglich zur Ausbildung einer im Vergleich schwächere Titan-Kohlenstoff-Bindung kommen. Da es allerdings im NMR-Spektrum keinerlei Spuren eines Cyclopropanderivats gibt, liegt die Vermutung nahe, dass es bereits in einer früheren Phase des katalytischen Zyklus zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt. Diese möglichen Nebenreaktionen konnten wir allerdings nicht weiter untersuchen. Polymerisationen liegen nahe. Man erhielt daher nur nicht näher bestimmbare komplexe Produktgemische. Bei der Reaktion des Epoxids **119** wird es vermutlich zu einer Kombination zwischen Titan(IV) und dem Sauerstoff des Esters kommen. Angesichts der Tatsache, dass man nur Spuren eines 3-gliedrigen Rings im NMR-Spektrum finden kann, hat diese Kombination kei-

ne entscheidende Auswirkung auf das Gleichgewicht. Die Akzeptorwirkung durch den (-M)-Effekt und damit die Stabilisierung durch den aromatischen Esters ist wohl nicht ausreichend. Erst beim Vorhandensein geeigneterer Akzeptorfunktionen läuft die gewünschte Reaktion in guten bis sehr guten Ausbeuten ab. Damit wird das Konzept des Polarity Matching zum Abfangen des Cyclopropylcarbinyradikales bestätigt.

Die im Vergleich zu den Estern und dem Amid geringere Ausbeute an dem Cyclopropylketon **125** kann u. a. auf einer von *Doris et al.* beschriebenen Nebenreaktion beruhen. Sie konnten demonstrieren, dass sich α,β -ungesättigte Ketone mit Titanocen(III)chlorid direkt reduzieren lassen (*Abbildung 66*).¹²⁵

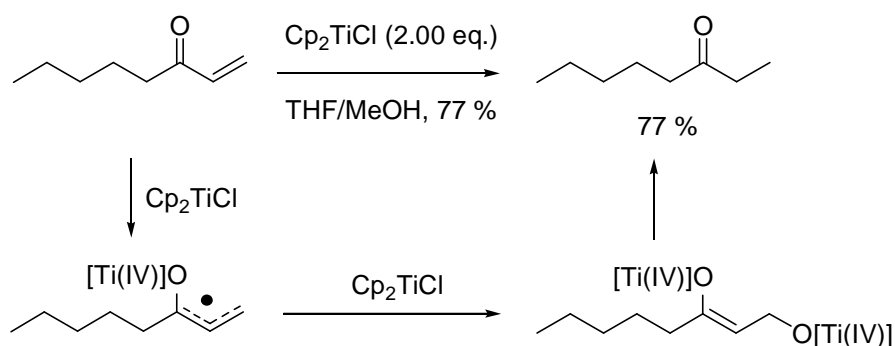

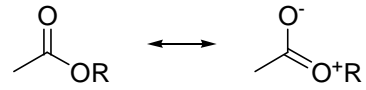
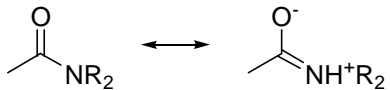


Abbildung 66: Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen durch Ti(III)-Verbindung.

Zudem sind Amide und Ester deutlich bessere Lewisbasen als Ketone. Daher können diese Gruppen das zur Reduktion nötige Titanocen(III)chlorid besser binden.

Für eine mesomere Stabilisierung des Radikals in α -Position des Carbonyls muß die Ester- bzw. die Amidresonanz aufgegeben werden. (*Tabelle 5*). Trotz der Tatsache, dass dies beim Amid den größten Energiebetrag erfordert, läuft die Reaktion hier am besten ab. Somit scheint die Abfangreaktion durch das Titan der entscheidende Schritt der Reaktion zu sein. Die Lage des Gleichgewichts ist für die Produktbildung unerheblich.

Tabelle 5: Resonanzenergien¹²⁷

funktionelle Gruppe	Resonanzenergie
	-
	14 kcal/mol
	22 kcal/mol

2.5 Ein weiteres Substrat

Bei den bisherigen Synthesen stand die Empfindlichkeit der Oxiranfunktion im Mittelpunkt. Nach dem diese zu irgendeinem Zeitpunkt in des betreffende Molekül eingeführt wurde, sollten die sich daran anschließenden Syntheseschritte unbedenklich für die Oxiranfunktion sein. Eine ungewollte und frühzeitige Öffnung sollte vermieden werden. Daher wurden die Bedingungen bei Synthese der Verbindungen **106**, **107** und **119** so neutral wie möglich gewählt. Die Oxiranfunktionen überstanden die Oxidation des Alkohols und die *Wittig-Reaktionen* unbeschadet. Die Synthesen der Moleküle **134**, **135** und **136** wurden so gestaltet, dass die Oxiranfunktion zuletzt eingeführt wurden. Auf diese Weise konnte auch eine mögliche Überoxidation, wie sie durch die *Bayer-Villiger-Oxidation*¹²⁸ beschrieben wird, vermieden werden. Ein wohlmöglich sehr viel gravierendes Problem als die Öffnung einer Oxiranfunktion oder eine Desoxygenierung wäre eine ungewollte Isomerisierung (*Abbildung 66*). Die Wiederherstellung einer geöffneten oder desoxygenierten Oxiranfunktion ist relativ zu einer isomerisierten Doppelbindung ein geringerer synthetischer Aufwand. Es sollte also eine Möglichkeit gefunden werden, dieser unerwünschten Nebenreaktion die Triebkraft zu entziehen und diese so zu vermeiden.

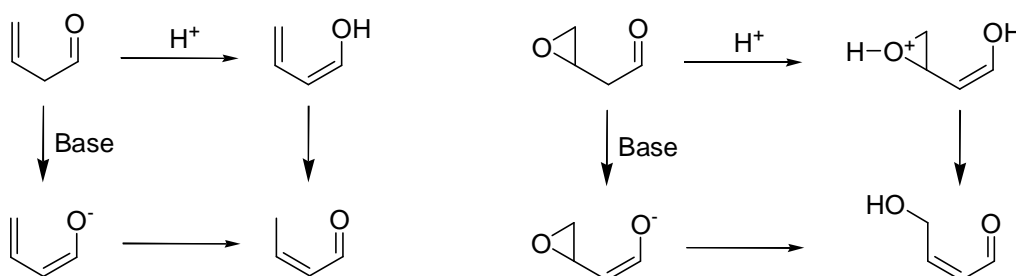


Abbildung 66: Isomerisierung eines β,γ -ungesättigten Aldehyds (rechts) und eines β -Epoxyaldehyds.

Die Triebkraft hinter der beiden Isomerisierungen ist die jeweilige Bildung einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung, d. h. eines konjugierten Systems. Das lässt sich durch die Verwendung eines quartären Kohlenstoffs in Nachbarschaft zur Carbonylfunktion vermeiden. Für die Synthese eines weiteren Systems ist es notwendig, das System mit einer Alkylgruppe zwischen die Carbonylfunktion und den α,β -ungesättigten Ester bzw. Amid auszustatten. Daneben bräute eine Alkylgruppen an dieser Position einen weiteren entscheidenden Vorteil

für die Synthese. Durch das Wegfallen des aciden Wasserstoffs an dieser Position und dem Vorhandensein einer Alkylgruppe, könnte die eingesetzte Base innerhalb der *Wittig*-Reaktion diesen Wasserstoff nicht abstrahieren.

Uns bot sich somit eine Möglichkeit basierend auf einem Aldehyd durch Variation des eingesetzten Phosphonosäureesters, verschiedene Vorläufer der 3-*exo* Zyklisierung zu generieren.

Wir entschieden uns das spiro-zyklische Cyclopropylsystem aus den ersten Zyklisierungen dahingehend abzuwandeln, dass als Produkt ein kondensiertes, bizyklisches Systems vorliegen sollte. So wurde ausgehend von Cycloheptanon **146** der Aldehyd **151** synthetisiert. Zunächst wurde der β -Ketoesters **147** generiert, welcher an der CH-aciden Position mit Methylodid alkyliert wurde. Die Verbindung **148** trägt somit ein quartäres Kohlenstoffatom. Die *Wittig*-Reaktion führte eine Methylengruppe anstelle des Ketons in das System **149** ein. Reduktion zum Alkohol **150** und dessen Oxidation zum Aldehyd **151** brachte die Edukte für die *HWE*-Reaktion hervor (*Abbildung 67*). Es war allerdings nicht möglich die beiden diastereomeren Epoxide zu trennen. Bei der anschließenden Radikalreaktion ist dies auch nicht notwendig, da wir am stereogenen Kohlenstoffatom ein β -Titanoxyradikal erzeugen möchten. Die stereochemische Information wird also nicht weiter gegeben.

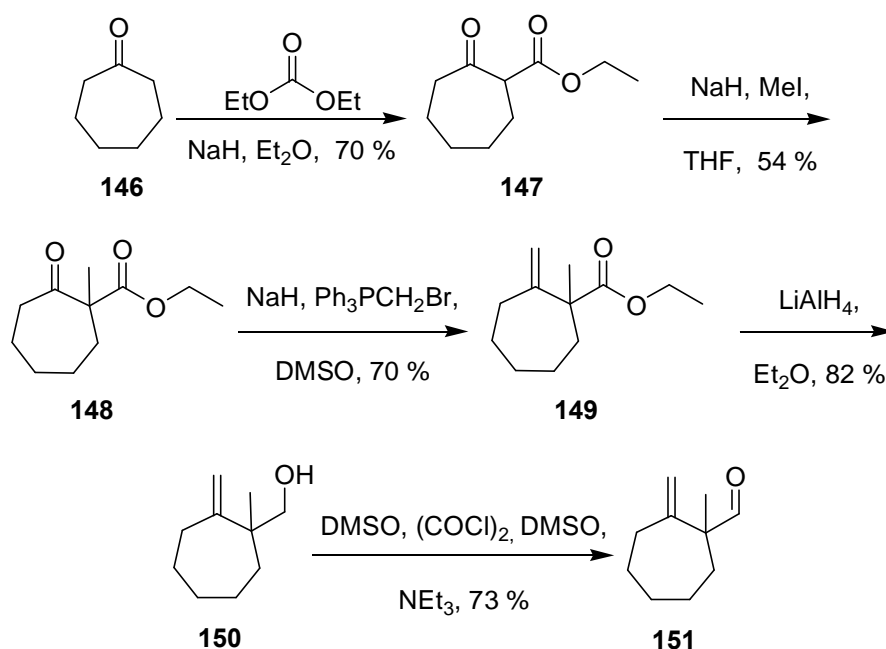


Abbildung 67: Synthese des Aldehyds 151.

Von dem Aldehyd **151** ging es auf dem zuvor für die spiro-zyklischen Verbindungen **131**, **132** und **133** skizzierten Weg analog weiter. Wieder wurde ein und derselbe Aldehyd mit verschiedenen Phosphorestern umgesetzt. Die *HWE-Olefinierung* lieferte ausschließlich das *E*-Olefin (*Abbildung 68*).

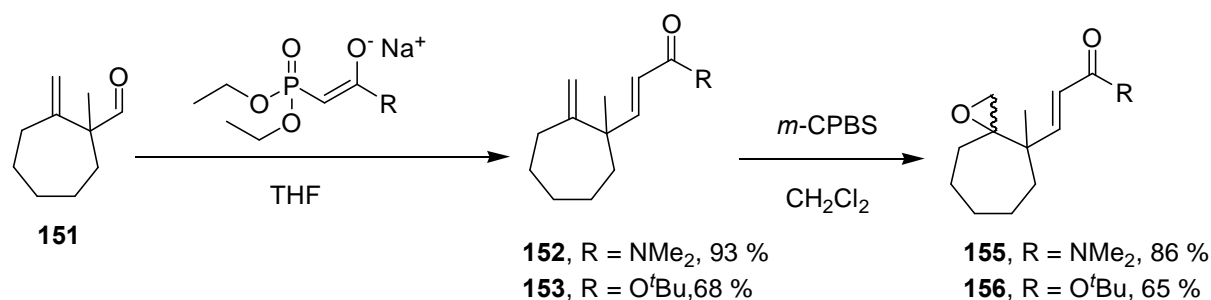


Abbildung 68: Synthese der Zyklisierungsvorläufer ausgehend vom Aldehyd 151.

Die Epoxide **155** und **156** wurden alle unter den gleichen Bedingungen zur Reaktion mit Titanocendichlorid gebracht. Die Konzentration des Epoxids in THF lag bei 0.1 mol/L. Das Reduktionsmittel war Zink (2.00 eq.), daneben wurden 2.50 eq. Collidin-Hydrochlorid zur Abspaltung der Titan(III)verbindung zugesetzt. Die Ergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst (*Tabelle 6*)

Tabelle 6: Ergebnisse der 3-exo Zyklisierung.

Epoxid	Zyklisierungsprodukt	Ausbeute
 155	 158	84 %, <i>dr</i> 75:25
 156	 159	63 %, <i>dr</i> 58:42

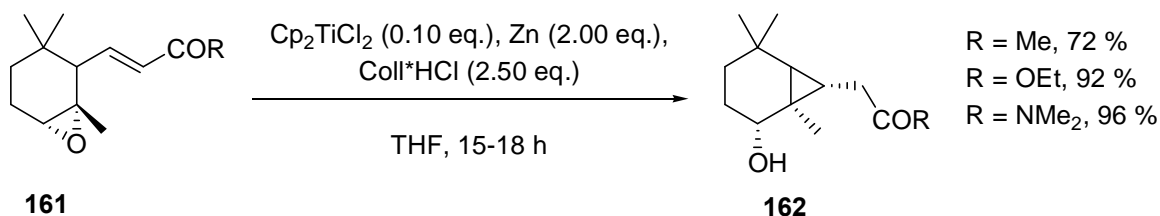
Wir konnten die Konfiguration der *cis*- und *trans*-Diastereomere auf Basis des ^{13}C -NMR-Signals der CH_2OH -Funktion zuordnen. *Charette et al.* berichteten, dass diese ^{13}C -NMR-Signale des *cis*-Derivats üblicherweise um 4-5 ppm gegenüber den Signalen des *trans*-Derivat hochfeldverschoben sind.¹²⁹

2.6 Der Mechanismus der 3-*exo* Zyklisierung

Wir waren zu diesem Zeitpunkt an einem sehr viel tieferen Verständnis des Mechanismus interessiert. Aus diesem Grunde wurde das Forschungsgebiet in Zusammenarbeit mit Herrn *Lauterbach* aus unserem Arbeitskreis und Herrn *Friedrich* aus dem Arbeitskreis von Herrn *Dolg* im Rahmen des SFB 624 erweitert.[‡] Das Zusammenspiel von theoretischen Berechnungen und Organischer Synthese sollte uns helfen, aus dem Vergleich und der Analyse dem Mechanismus und einem genaueren Verständnis näher zukommen.

2.6.1 Die bisherigen Ergebnisse

Wir konnten auf zwei Systemen basierend eine Methode vorstellen, die es erlaubt radikalische 3-*exo* Zyklisierungen mit katalytischen Mengen an Titanocen(III)chlorid durchzuführen. Die Ausbeuten und die Diastereoselektivitäten lagen im guten bis sehr guten Bereich. Bei der Darstellung eines [4.1.0]-Cycloheptansystems **161** auf Basis eines α -Jononderivats konnte **162** *Lauterbach* in Abhängigkeit von der Akzeptorfunktion sogar Ausbeuten von 72-96 % erhalten. Alle Zyklisierungen verliefen hoch diastereoselektiv (*Abbildung 69*).¹³⁰



*Abbildung 69: Titanocen katalysierte 3-*exo* Zyklisierung eines α -Jononderivats nach Lauterbach.*

2.6.2 Einfluss der Substitution

Um den Einfluss der Substitution verstehen zu können, war es notwendig die Zyklisierungen mit verschiedenen substituierten Epoxiden durchzuführen. Mögliche Substrate für die theoretischen und experimentellen Untersuchungen wurden in verschiedene Gruppen aufgeteilt.

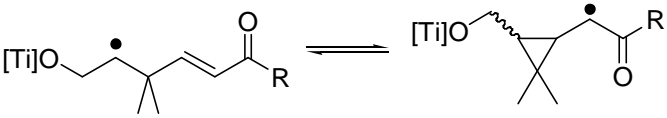
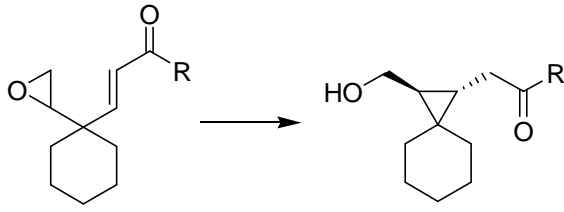
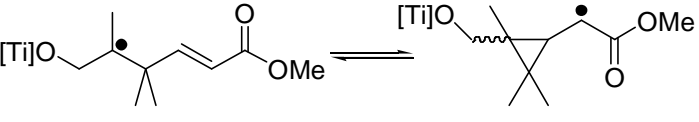
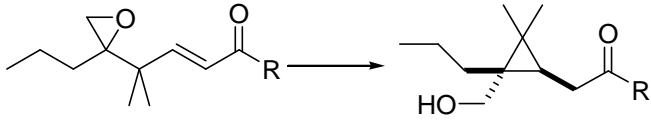
[‡] SFB 624 Template - Vom Design chemischer Schablonen zur Reaktionssteuerung, Teilprojekt A2

Diese Aufteilung sah zum einen die Untersuchungen tetrasubstituierter Cyclopropane und zum anderen die Synthese di- und trisubstituierter Cyclopropane vor. Zwischen den Verbindungen der theoretischen und der experimentellen Betrachtung gibt es z. T. große strukturelle Unterschiede. Diese befinden sich allerdings nicht an den für die Zyklisierung entscheidenden Stellen, wie dem Cyclopropylgrundgrüst, sondern in der davon entfernten Peripherie. Diese Unterschiede haben keine nachvollziehbaren negativen Einflüsse auf die Vergleiche und damit auch nicht auf die Ergebnisse. Die Moleküle mussten zum einen aus synthetischen und zum anderen aus praktisch physikalischen Eigenschaften angepasst werden. Zwischen einer gezeichneten Struktur und der dahinter steckenden Synthese können schwer zu überwindende Grenzen in Bezug auf Umsetzung und praktische Ausführung liegen. Oft schränken die einfachen physikalischen Eigenschaften, wie Siedepunkte oder Erstarrungspunkte die praktische Handhabbarkeit erheblich ein. Auf der Seite der theoretischen Betrachtungen war es von notwendig die Moleküle, so weit dies möglich war, zu vereinfachen. Die Gründe werden offensichtlich, wenn man bedenkt, dass jede zusätzliche Gruppe den Rechenaufwand um ein Vielfaches erhöht, ohne jedoch den Erkenntnisgewinn entscheidend zu vertiefen. Die nachfolgend gefundenen Kompromisse verdeutlichen, dass es sehr gut möglich ist, experimentelle und praktische Anforderungen mit denen der rechnerischen Betrachtung zu verknüpfen.

2.6.3 Auswahl der Verbindungen

Für die rechnerische Untersuchung tetrasubstituierter Cyclopropane wurden einfache Moleküle verwendet. Dem gegenübergestellt sind die entsprechenden Analoga der experimentellen Analyse (*Tabelle 7 und 8*). In den Tabellen ist das jeweilige Hauptdiastereomer gezeigt.

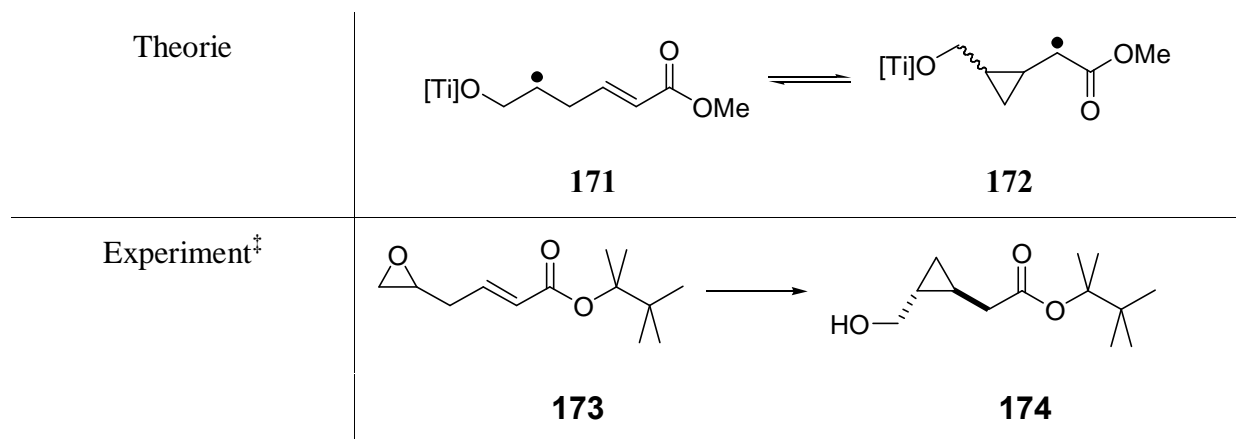
Tabelle 7: tetrasubstituierte Cyclopropane.

Theorie	 <p style="text-align: center;">163 164</p>
Experiment	 <p style="text-align: center;">134, R = NMe₂ 139, R = NMe₂ 135, R = O^tBu 140, R = O^tBu</p>
Theorie	 <p style="text-align: center;">165 166</p>
Experiment [‡]	 <p style="text-align: center;">167, R = NMe₂ 169, R = NMe₂ 168, R = O^tBu 170, R = O^tBu</p>

Aus einem Vergleich der Verbindung aus *Tabelle 7* mit der nachfolgenden *Tabelle 8* erkennt man, dass in der nachfolgenden Untersuchung auf eine Dialkylsubstitution verzichtet wurde. Es wurde eine Verbindung ohne α -Substitution am Kohlenstoffgrundgerüst in Nachbarschaft zum α,β -ungesättigten Ester sowohl berechnet als auch synthetisiert.

[‡] wurde von T. Lauterbach synthetisiert

Tabelle 8: di- und tetrasubstituierte Cyclopropane.



Bei diesen Verbindung kann kein *Thorpe-Ingold-Effekt* auftreten. Wie bereits eingangs erwähnt, liegen die Zyklisierungsgeschwindigkeiten der nicht substituierten Verbindungen um 2-3 Zehnerpotenzen unter denen mit Dialkylfunktionen in α -Position zum kohlenstoffzentrierten Radikal. Diese Zunahme lässt sich jedoch nicht vollkommen mit der Winkelkontraktion erklären. Man lässt hier die positive induktive Wirkung der Alkylgruppen auf das Kohlenstoffatom außer Acht. Von den Alkylgruppen wird den Kohlenstoffatomen im gespannten Ringsystem zusätzliche Elektronendichte zugeführt. Sie erfahren eine zusätzliche Stabilisierung (6-10 kcal/mol).¹³¹

2.6.4 Berechnungen und deren Vergleich mit den Experimenten

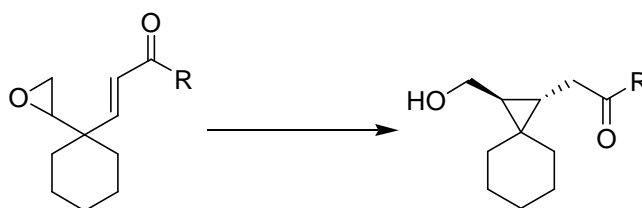
In den nachfolgenden Tabellen sind die berechneten Diastereoselektivitäten für die verschiedenen Substitutionsmuster den experimentell ermittelten gegenübergestellt (*Tabelle 9, 10 und 11*).

[‡] Wurde von T. Lauterbach synthetisiert

Tabelle 9: Vergleich der berechneten mit den experimentell bestimmten Diastereoselektivitäten.

Theorie	RI-BP86/TZVPP//RI-BP86/TZVP Energien [kcal/mol]	
163	Aktivierungsenergie	164 , Reaktionsenergie
	<i>trans cis</i>	<i>trans cis</i>
R = OH	1.9 0.7	-6.0 -4.9
R = OMe	0.8 0.9	-5.9 -4.7
R = NHMe	3.0 2.6	-3.8 -3.1
	Übergangszustand	3-Ring
	<i>trans/cis</i>	<i>trans/cis</i>
R = OH	88/12	87/13
R = OMe	55/45	89/11
R = NHMe	66/34	76/24

Experiment



140, R = NMe₂, 88 %, *dr* 80:20

141, R = O^tBu, 80 %, *dr* 79:21

Es fällt auf, dass die Aktivierungsenergien sehr niedrig sind, wobei die für die Carbonsäuren und den Ester sogar noch merklich unter der Energie des Amids liegen. Die Zyklisierung verläuft demnach sehr schnell. Sie ist zudem thermodynamisch unerwartet günstig, was wohl auf eine Delokalisierung im Enoylradikal zurückzuführen ist (Abbildung 70).

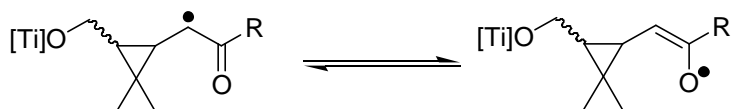


Abbildung 70: Stabilisierung im Enoylradikal.

Aus dem Vergleich der berechneten mit den experimentell ermittelten Selektivitäten geht hervor, dass es sich hierbei vermutlich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt. Die Stereoselektivität der Reaktion sollte somit thermodynamischer Kontrolle unterliegen.

Tabelle 10: Vergleich der berechneten mit den experimentell bestimmten Diastereoselektivitäten.

Theorie	RI-BP86/TZVPP//RI-BP86/TZVP Energien [kcal/mol]	
165	Aktivierungsenergie <i>trans cis</i> 2.2 3.0	166 , Reaktionsenergie <i>trans cis</i> -1.7 -1.4
	Übergangszustand <i>trans/cis</i> 80/20	3-Ring <i>trans/cis</i> 64/36

Experiment



169, R = NMe₂, 95 %, *dr* 63:37

170, R = O^tBu, 88 % *dr* 55:45

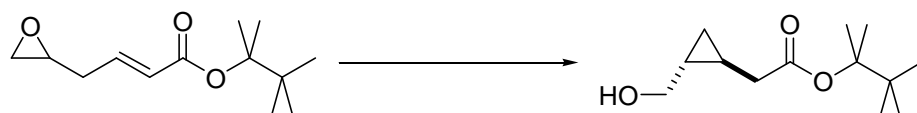
Die beobachtete Stereoselektivität der Zyklisierung passt nicht zu den berechneten Werten eines kinetisch kontrollierten Reaktionsverlaufs. Es zeigt sich jedoch eine gute Übereinstimmung für die übrigen Werte, was die Vermutung einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion unterstützt. Daneben deuten auch hier die geringen Energiebarrieren für die Ringöffnung auf eine Gleichgewichtsreaktion mit einem sich schnell einstellendem Gleichgewicht hin.

Bei der folgenden Reaktion wurde auf ein quartäres Kohlenstoff in α -Position zum Epoxid verzichtet, so dass hierbei die Reaktion über ein sekundäres Radikal abläuft (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse für die Diastereoselektivitäten der 3-exo Zyklisierung.

Theorie	RI-BP86/TZVPP//RI-BP86/TZVP Energien [kcal/mol]	
171	Aktivierungsenergie <i>trans cis</i> 3.3 3.5 Übergangszustand <i>trans/cis</i> 59/41	172 , Reaktionsenergie <i>trans cis</i> -3.5 -2.1 3-Ring <i>trans/cis</i> 92/8

Experiment



174, 19 %, *dr* > 95:5

Aus dem Vergleich mit der theoretischen Analyse von **163/164** geht hervor, dass auch hier der *Thorpe-Ingold-Effekt* nicht zum tragen kommt. Es kommen vielmehr elektronische Faktoren zum Zuge. Der Einfluss der nicht vorhandenen *gem*-Dialkylgruppen, wie sie in System

163/164 auftreten, bewirkt eine höhere Aktivierungs- und Reaktionsenergie. Der Übergangszustand und das gespannte Cyclopropylbinyllcaradikal erfahren im Vergleich eine sehr viel geringe Stabilisierung. Im Prinzip ähneln die Ergebnisse dann denen der tertiären Radikale. Es handelt sich um eine reversible Reaktion, deren Stereoselektivität thermodynamisch gesteuert ist.

2.6.5 Experimentelle Nachweise für eine reversible Zyklisierung

Die bisher diskutierten Rechnungen und experimentellen Stereoselektivitäten geben einen deutlichen Hinweis auf eine Reversibilität der Zyklisierung. Es bedurfte dafür jedoch noch eines weiteren experimentellen Beweises. Sollte es sich tatsächlich um eine reversible Reaktion handeln, so müsste die Diastereoselektivität der Reaktion unabhängig von der Geometrie der Doppelbindung des Edukts der Konformation des Epoxids und dessen Konzentration im betreffenden Lösungsmittel sein. Es wurden also Experimente mit den Diastereomeren eines Epoxid durchgeführt werden. Das *Z*-Isomer und das *E*-Isomer wurden unter identischen Bedingungen zum Cyclopropan umgesetzt werden. Zusätzlich wurde die Konzentration der Reaktionslösung variiert.

Bei irreversiblen Zyklisierungsreaktionen, wie beispielsweise die 5-*exo* Zyklisierung, weiß man, dass die Diastereoselektivität der Produkte von der Geometrie der Edukte abhängt. Die Selektivität wird also schon in den vorherigen Syntheseschritten dahingehend bestimmt, ob ein *E*- oder *Z*-Olefin vorliegt.¹³²

Als Basis dieser Untersuchungen diente die bereits bekannte Reaktion des Epoxids **156** zum Bicyklus **159**. Die Zyklisierung des Aldehyds **156** führte zu einem Diastereomerenverhältnis von 58:42 zugunsten des *syn*-Isomers (Abbildung 71).

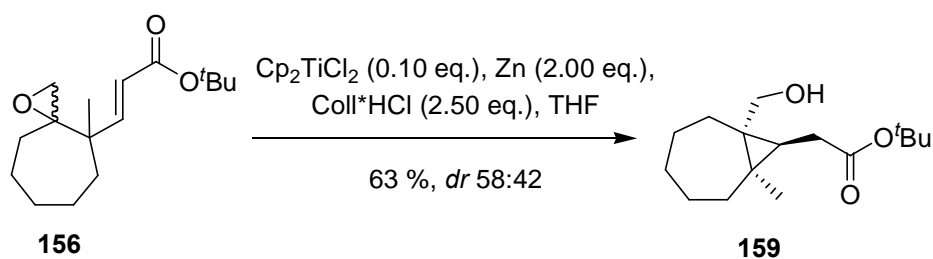


Abbildung 71: Zyklisierung zum Bicyklus **156** dient als Basis der Reversibilitätsuntersuchung.

Es sollte nun das zu **156** isomere *Z*-Olefin synthetisiert werden. *Still et. al.* veröffentlichten 1983 erstmals eine Variante der *HWE*-Reaktion mit der es möglich war die Olefinierung *Z*-Selektiv durchzuführen.¹³³ Sie verwendeten hierfür einen fluorierten Phosphorester **175**, NaHMDS und 18-Krone-6. Die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten lagen in einem sehr guten Bereich (*Abbildung 72*).

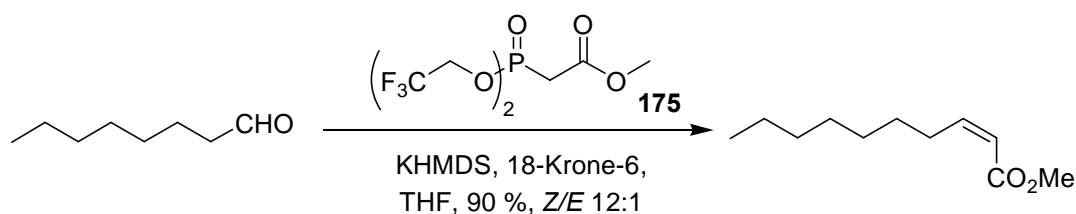


Abbildung 72: Still-Gennari-Variante der HWE-Reaktion

Es wurde nun versucht mittels dieser Reaktion das Verhältnis auf die Seite des *Z*-Isomers zu verschieben. So wurde der Aldehyd **151** den Reaktionsbedingungen dieser Variante gemäß mit dem fluorierten Phosphorsäureester **176** zur Reaktion gebracht. Es zeigte sich jedoch keine Reaktion zum erwarteten *Z*-Olefin **177**, stattdessen erhielten wir den Aldehyd zurück (*Abbildung 73*).

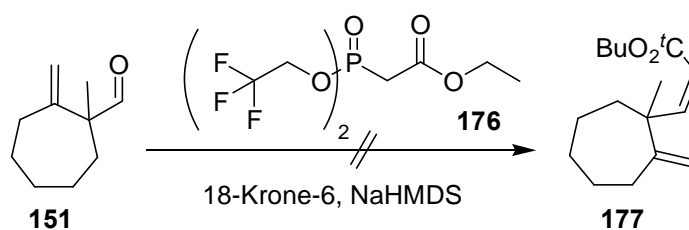


Abbildung 73: Die Still-Gennari-Reaktion des Aldehyds 151.

Dies ist insofern verwunderlich, weil wir zuvor die gleiche Reaktion mit Cyclohexancarbaldehyd **178** und dem fluorierten Phosphorsäureester **179** durchgeführt haben und hierbei hochdiastereoselektiv das *Z*-Olefin **180** in 48 % Ausbeute erhalten haben (*Abbildung 74*).

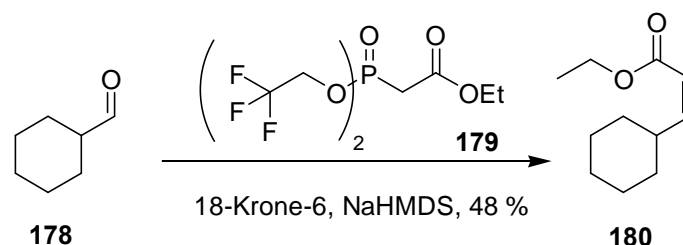


Abbildung 74: Hochdiastereoselektive Wittig-Reaktion.

Vermutlich übt das quartäre α -Kohlenstoffatom des Aldehyds **151** einen Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Reaktanden aus und verhindert hierbei die Annäherung der Phosphorverbindung und damit die gesamte Reaktion. Dagegen bereitete, wie zuvor dargelegt, die Darstellung des isomeren Olefins auf dem Wege der "normalen" *HWE*-Reaktion keinerlei Probleme.

Es war notwendig eine andere Olefinierungsreaktion zur Einführung des *Z*-Olefins zu finden. Die eigentliche *Wittig-Reaktion* verläuft nicht so selektiv wie ihre *Horner-Wadsworth-Emmons*-Variante. Der Aldehyd **151** wurde in einer *Wittig-Reaktion* mit dem entsprechenden Phosphorylid **181** umgesetzt. Die am besten geeigneten Reaktionsbedingungen lagen bei -20 °C in Methanol. Das Olefin **182** wurde dabei in einer *E/Z*-Mischung gewonnen, die sich jedoch nicht trennen ließ (Abbildung 75).

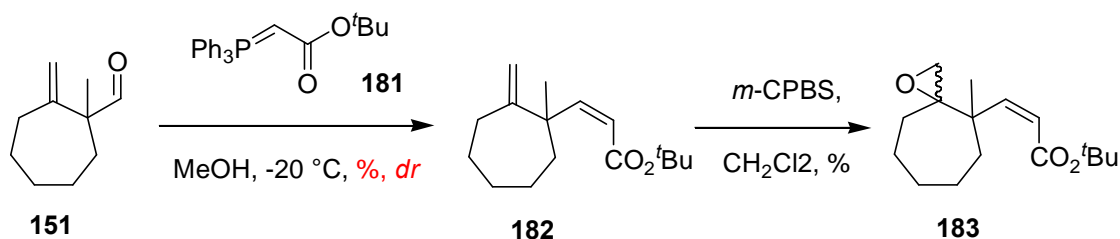


Abbildung 75: Darstellung des *Z*-Olefins mittels Wittig-Reaktion mit anschließender Epoxidierung.

Das Phosphorylid **181** konnte in zwei Stufen aus Triphenylphosphan **185** und Chloressigsäure-*tert*-butylester **184** dargestellt werden. Das erhaltene Wittigsalz **186** wurde in das Ylid **181** überführt (Abbildung 76).

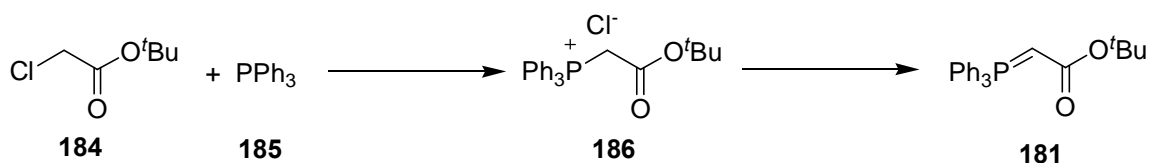


Abbildung 76: Darstellung des Ylids **181**.

Erst auf Stufe der Epoxide **183** war es möglich beide Isomere zu trennen. Die anschließende Titanocen vermittelte radikalische Zyklisierung von Verbindung **183** ergab ein Cyclopropan-derivat **187** mit der gleichen Diastereoselektivität, wie sie schon zuvor in Verbindung **159** erreicht wurde. Dies ist nur möglich, wenn die Abfangreaktion langsamer ist als die Ringöffnung (*Abbildung 77*).

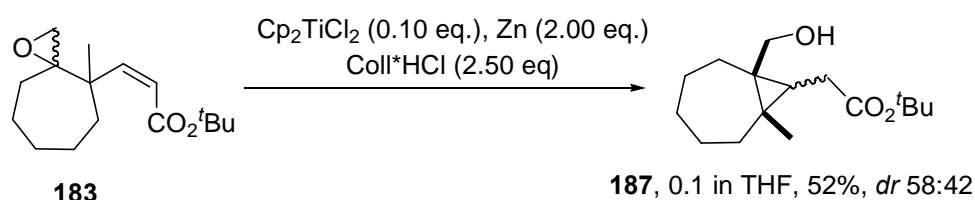


Abbildung 77: Zyklisierung des E-Olefins 183.

Das Verdünnungsexperiment wurde mit dem Epoxid **156** in einer im Vergleich um den Faktor 10 geringeren Konzentration durchgeführt. Die Diastereoselektivität des Produkts **188** war im Rahmen der Genauigkeit mit den bisherigen Ergebnissen identisch (*Abbildung 78*).

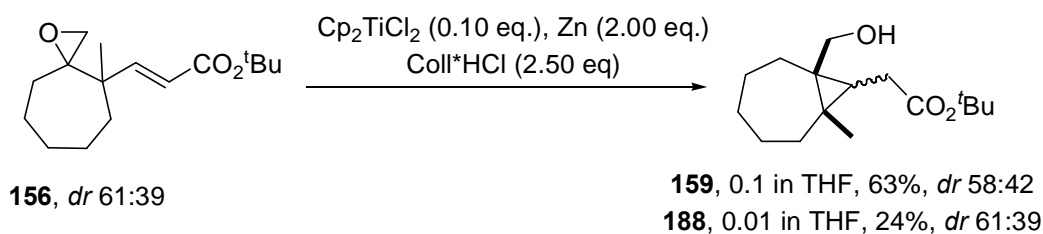


Abbildung 78: Diastereoselektivitäten bei Veränderung der Konzentration.

Im Einklang mit allen rechnerischen und experimentellen Ergebnissen ist die Stereoselektivität der Zyklisierung unabhängig von der Olefingeometrie und der Konzentration des Epoxids. Die 3-*exo* Zyklisierung ist reversibel, wohingegen die Abfangreaktion des Cyclopropylcarbinylradikals irreversibel und langsamer ist.

Für den zweiten SET-Schritt ist der Aufwand der Rechnung zu groß. In diesem Schritt hätte ein weiteres Titanocen(III)chlorid in die Rechnung mit eingebracht werden müssen. Es war jedoch möglich die relativen Energien für diesen Reaktionsschritt zu bestimmen. Friedrich erhielt bei diesen Berechnungen einen Energiegewinn von mehr als 20 kcal/mol. Dies unter-

stützt die Hypothese einer irreversiblen Abfangreaktion durch ein zweites Titanocen(III)chlorid.

2.7 Theoretische Betrachtung der mesomeriestabilisierten Akzeptorfunktionen

Bisher konnten wir durch den Vergleich von Experimenten und Rechnungen die durchgeführte Reaktion sehr gut erklären. Es bleibt jedoch noch die Frage nach dem Fehlschlag, der Zyklisierungsreaktion der Epoxide **106** bzw. **107** offen (Abbildung 79).

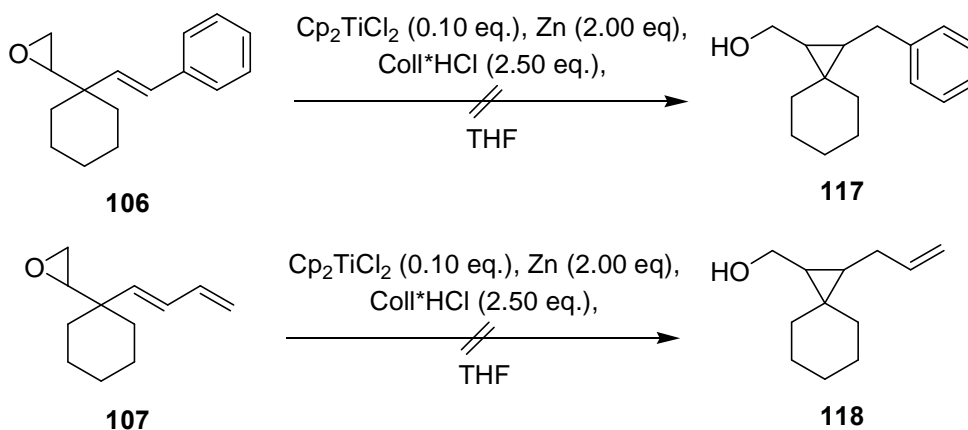


Abbildung 79: Styrole und Vinylgruppen als Akzeptorfunktionen.

Für die Berechnungen wurde das System **163/164** der Phenylgruppe aus **106** entsprechend angepasst. Die Ergebnisse sollten sich auf **106** ohne weiteres übertragen lassen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Berechnungen für eine phenylsubstituierte Akzeptorfunktion.

Theorie	RI-BP86/TZVPP//RI-BP86/TZVP Energien [kcal/mol]	
189	Aktivierungsenergie	
	<i>trans</i>	<i>cis</i>
	1.3	1.2
	190, Reaktionsenergie	
	<i>trans</i>	<i>cis</i>
	-8.1	-6.8

Die Rechnung bestätigt, dass es sich um eine exotherme Reaktion handelt, die vollständig auf Seiten des zyklischen Produkts liegt. Ursache für das nicht zu Stande kommen der Zyklisierung schiebt die Abfangreaktion zu sein. Das fehlende Polarity Matching der beteiligten Substrate und die im Vergleich zur Titan-Sauerstoff-Bindung schwächere Titan-Kohlenstoff-Bindung wirken sich vermutlich auch auf die Stabilität des Radikals aus. Die Persistenz des Radikals ermöglicht ganz andere Reaktionspfade zu durchlaufen. Statt zum gewünschten Abfangprodukt zu gelangen, bilden sich beispielsweise Polymerisationsprodukte.

Vergleicht man die berechneten Geometrien der zyklischen Radikale mit einem Styrol- bzw. Acrylatakzeptor so lässt sich vermuten, dass zusätzlich sterische Faktoren einen Einfluss ausüben könnten.

Der Carbonylsauerstoff des Enolradikals **192** ragt aus dem Molekül heraus und kann leicht ein Elektron auf ein weiteres Äquivalent Titanocen(III)chlorid übertragen. Bei dem Radikal **191** sieht das anders aus. Das benzyllische Radikal befindet sich innerhalb des Moleküls. Das raumbeanspruchende Cp_2TiCl hat es schwer das Radikal zu erreichen und dieses zu reduzieren (*Abbildung 80*).

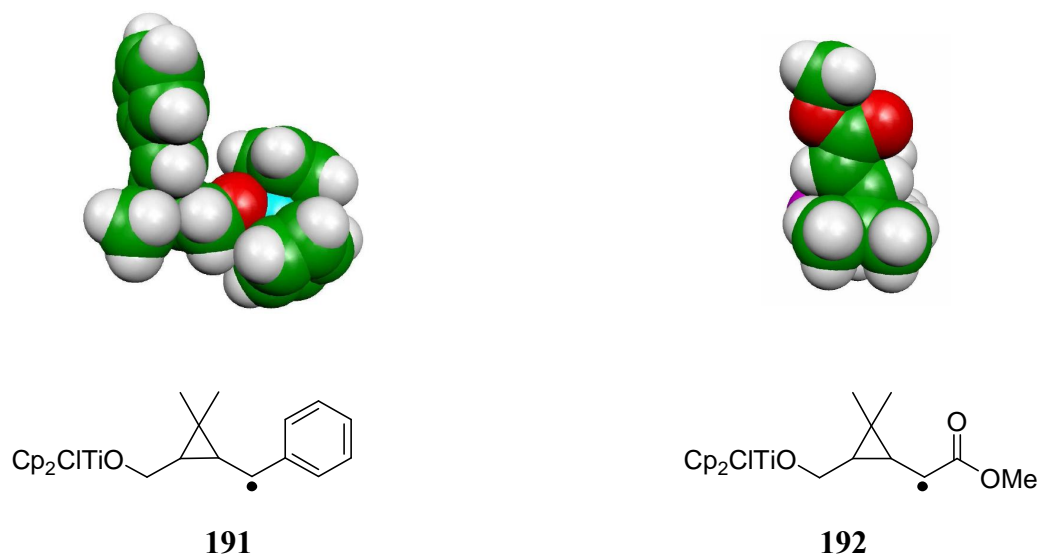


Abbildung 80: Geometrie des styrylhaltigen (links) und des acrylhaltigen Systems (rechts).

2.8 Zusammenfassung

Wir konnten eine Methode etablieren, die es ermöglicht, funktionalisierte Cyclopropansysteme mittels Radikalchemie katalytisch mit sehr guten Ausbeute und guten bis sehr guten Diastereoselektivität darzustellen. Durch die Einführung einfacher carbonylsubstituierter Olefine als Radikalakzeptor können die sich im Gleichgewicht befindlichen Intermediate stabilisiert und durch ein weiteres Titanocen(III)chlorid abgefangen werden (*Abbildung 81*).

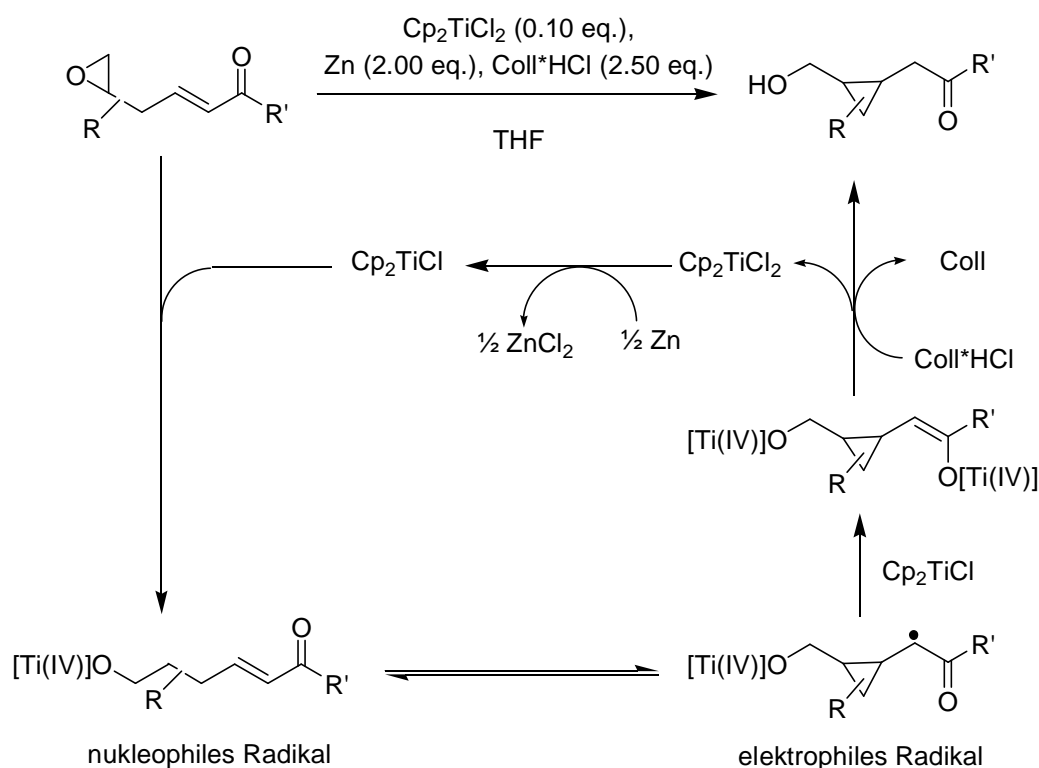


Abbildung 81: Titanocen vermittelte katalytische 3-exo Zyklisierung.

Das Konzept konnte erfolgreich auf verschiedenen Substrate angewendet werden.

Durch die gemeinsamen präparativen und rechnerischen Untersuchungen der Arbeitskreise *Gansäuer* und *Dolg* konnte zudem etabliert werden, dass die 3-exo Zyklisierung reversibel verläuft und deren Stereoselektivitäten somit thermodynamisch kontrolliert ist.

3 Titanocen(III)chlorid und stickstoffhaltige Gruppen

3.1 Allgemeines

Zyklisierungen und Additionen auf stickstoffhaltige Akzeptorfunktionen stellen heutzutage für einen großen Teil der Radikalchemie nichts Ungewöhnliches mehr dar. Es gibt mittlerweile zahlreiche Methoden, Ringe auf Basis stickstoffhaltiger Akzeptorgruppen aufzubauen. Zu den gängigsten Akzeptorfunktionen gehören Azide, Hydrazone, Oxime, Imine und Nitrile. Die Radikalreaktionen werden hierbei hauptsächlich durch Stannane, Silane, Zink und Samarium(II)iodid vermittelt.^{69b,134} Titanocen(III)chlorid wurde bisher nur zur intramolekularen Addition auf Nitrile benutzt. *Fernández-Mateos et al.* setzten Epoxynitrile **193** in einer radikalischen Zyklisierung mit stöchiometrischen Mengen Titanocendichlorid und Zink nach Hydrolyse zu den entsprechenden Hydroxyketonen **194** um (*Abbildung 82*).⁷³

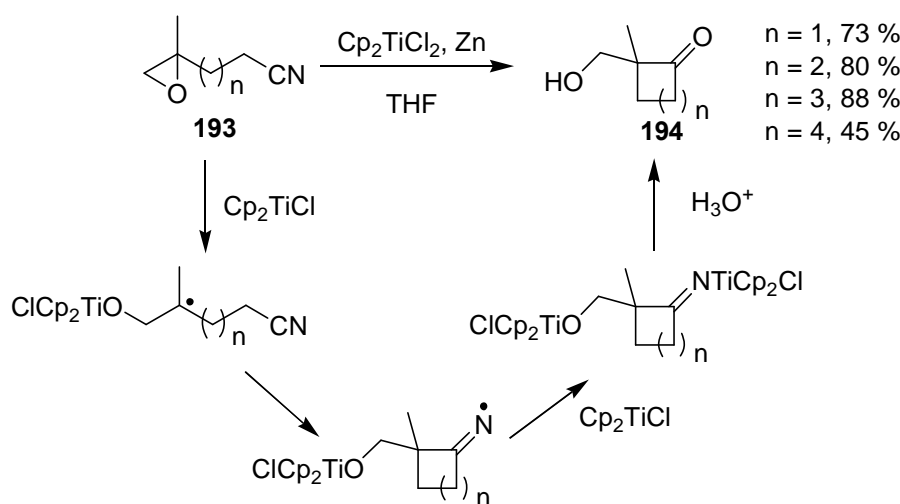


Abbildung 82: Durch Zyklisierung auf Nitrile lassen sich Hydroxyketone erhalten.

Es wurden allerdings keine 3-*exo* Zyklisierungsprodukte gefunden. Die Zyklisierung auf Nitrile ist nicht reversibel, ausgenommen die Fälle in denen die Ringspannung zur Bildung eines stabilisierten Radikals zu groß ist. Die Zyklisierung wurde außerdem mit den Bedingungen für die katalytische Reaktionsführung durchgeführt.^{47a,135} Jedoch lag die Ausbeute noch unter der der stöchiometrischen Variante (*Abbildung 83*).

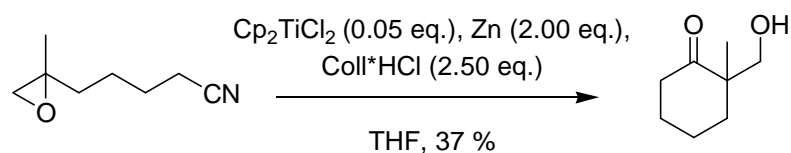


Abbildung 83: Titanocen katalysierte Zyklisierung auf Nitrile.

T. Hirao et al. verwendeten für ihre radikalische Zyklisierung eines Ketonitrils **J-3** ein Katalysatorsystem aus Titanocendichlorid, Zink, Imidazol und Trimethylsilylchlorid. Die Ausbeuten für diese stereoselektive reduktive Zyklisierung liegen allerdings nicht im selben Bereich wie bei dem eingangs erwähnten Beispiel. So erhielten sie 65 % des Zyklisierungsprodukts **J-4** mit einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 zugunsten des *trans*-Produkts. Die Titanspezies befindet sich in katalytischen und nicht in stöchiometrischen Mengen im Reaktionsmedium (Abbildung 84).^{63d}

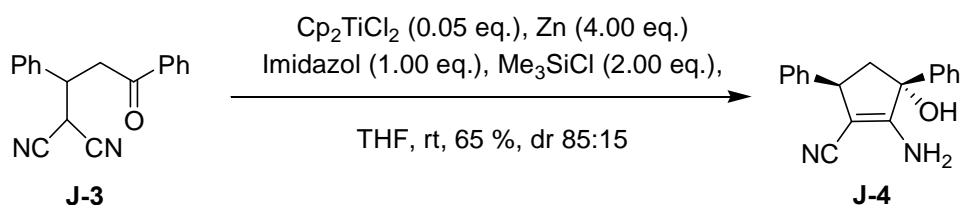


Abbildung 84: Titanocen katalysierte reduktive Zyklisierung eines Ketonitrils.

3.2 Titanocen(III)chlorid und Azide

3.2.1 Allgemeines und Vorüberlegungen

In der Organischen Chemie werden Azide seit dem neunzehnten Jahrhundert als energiereiche Reagenzien vielseitig eingesetzt.^{70,136} Zu den bekanntesten Anwendungen gehören beispielsweise die *Curtius*-¹³⁷ oder die *Schmidt-Umlagerung*¹³⁸ sowie die *Ugi*-¹³⁹ oder *Staudinger-Reaktion*.¹⁴⁰ Einen Aufschwung nahm die Chemie der Azide in der Mitte des letzten Jahrhunderts.¹⁴¹

Die Vielseitigkeit der Azid-Chemie resultiert aus den physikalischen und chemischen Eigenschaften organischer Azide. Die polaren mesomeren Strukturen erklären einige dieser Eigenschaften (*Abbildung 85*).

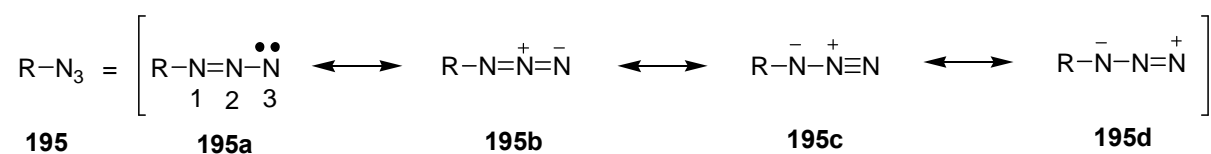


Abbildung 85: Mesomere Strukturen organischer Azide.

Die dipolaren Strukturen **195c** und **195d** erläutern die leichte Zersetzung zu den analogen Nitrenen und molekularem Stickstoff. Das Reaktionsverhalten als 1,3-Dipol kann ebenfalls mittels dieser Strukturen erklärt werden.¹⁴² Für die nahezu lineare Struktur der Azidfunktion wurden verschiedene Bindungsordnungen bestimmt. Die Bindungsordnung zwischen dem sp^2 -hybridisierten Stickstoffatom N_1 und seinem Nachbarn N_2 beträgt 1.5. Für die andere Stickstoff-Stickstoff-Bindung beträgt sie 2.5. Die polaren Grenzstrukturen **195b** und **195c** zeigen, warum es zu einer starken IR-Absorption für Phenylazid bei 2114 cm^{-1} kommt[‡] und weshalb es eine starke UV-Absorption für Alkylazide bei 287 und 216 nm gibt. Ebenso kann mit diesen Strukturen das schwache Dipolmoment (1.44 D für Phenylazid) und die Acidität aliphatischer Azide begründet werden.¹⁴³ Allgemein werden die Azidfunktion und das Azidation als Pseudohalogen bzw. Pseudohalogenid angesehen, so liegt der Wert für die Elektronegativität für N_3 (7.7 eV) nach *Muliken* zwischen dem für Chlor (8.3 eV) und Brom (7.5 eV).¹⁴⁴ Ihr chemisches Verhalten ähnelt daher vielfach dem der Halogene. Dies spiegelt

[‡] weitere Schwingungen liegen bei $1340\text{-}1180 \text{ cm}^{-1}$ und 680 cm^{-1} .

sich auch in der Darstellung und das Reaktionsverhalten organischer Azide. Die breite Anwendung der Azide begründet sich auf ihrem elektrophilen und nucleophilen Reaktionsverhalten, hinzu kommt ihr Verhalten als 1,3-Dipol in Zyklisierungsreaktionen. Zusätzlich liefern organische Azide reaktive Nitrene unter thermischen und photochemischen Reaktionsbedingungen.^{140a} Für die Darstellung haben sich einige Methoden etabliert. So kann man eine N₃-Gruppe direkt durch Substitution¹⁴⁵ oder Addition einführen.¹⁴⁶ Es lässt sich eine N₂-Gruppe durch Diazotransfer einbringen oder man gelangt via Diazotierung zum gewünschten Azid.¹⁴⁷ Weitere Methoden basieren auf der Spaltung von Triazenen oder Umlagerungen.¹⁴⁸

Im Fokus vieler radikalischer Zyklisierungen auf Azide als Akzeptorfunktion liegt die Eliminierung molekularen Stickstoffs. Innerhalb des Reaktionsverlaufs verlässt nach erfolgter Zyklisierung ein Reaktionspartner als gasförmige Komponente die Reaktionsmischung und sorgt so für einen Entropieanstieg (*Abbildung 86*).

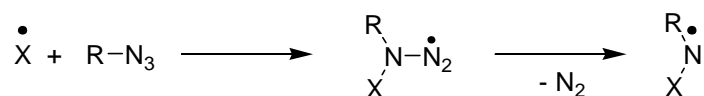


Abbildung 86: Radikalische Addition auf ein Azid.

Den praktischen Nutzen soll ein Beispiel von *Kim et al.* veranschaulichen.¹⁴⁹ Liegt zu Beginn lediglich ein offenkettiges Molekül **196** vor, so entstehen nach Einführung des Radikals in das Molekül, Zyklisierung und Abspaltung von Stickstoff zwei Moleküle. Durch die Zyklisierung auf die Azidfunktion und die anschließende Aufarbeitung erhält man eine Vielzahl der entsprechenden heterozyklischen Systeme **197** (*Abbildung 87*).

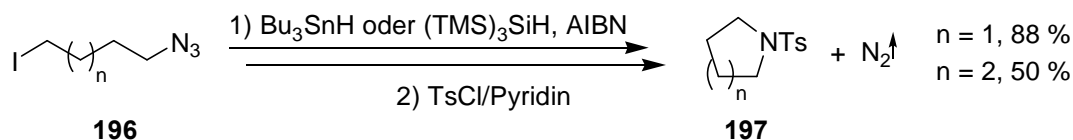


Abbildung 87: Zyklisierung nach Kim et al. auf ein Azid.

Aufgrund der hohen Reaktivität der Azidgruppe gegenüber Tributylstannan kann nur die Iodfunktion als Radikalvorläufer unter Standardbedingungen genutzt werden. Die Azidgruppe ist gegenüber einem direkten Angriff durch das Tris(trimethylsilyl)silylradikal inert. Dies

schränkt aber nicht die Fähigkeit der Azidfunktion ein, nach erfolgter Induktion eines Radikals an einer anderen Stelle des Moleküls, als Radikalfalle gegenüber diesem Reagenz zu wirken. Es ist bemerkenswert, dass die Azidgruppe nicht nur als Radikalakzeptor eingesetzt werden kann. Dies ist dann der Fall, wenn Aldehyde und Ketone als Radikalakzeptoren vorliegen.¹⁵⁰ Die Azidgruppe eignet sich somit in idealer Weise als Akzeptorfunktion für kohlenstoff- oder heteroatomzentrierte Radikale. Nach der Abspaltung von molekularem Stickstoff wird das gebildete Aminylradikal schließlich zu einem Amin reduziert.⁸⁰

Üblicherweise beginnen Untersuchungen mit einer gründlichen Literaturrecherche. Dazu werden chemische Datenbanken nach Stichwörtern durchsucht. In diesem Fall lagen die Stichwörter "Titanocen, Radikalchemie und Azide" der Suche zu Grunde. Die Recherche führte aber zu keinen Literaturstellen. Es sind bisher keine Arbeiten veröffentlicht worden, in denen alle oder zumindest ein Teil der Begriffe mit einer Verknüpfung untereinander erwähnt werden. Die Liste der Veröffentlichungen, die sich mit Aziden in der Radikalchemie beschäftigt umfasst lediglich Stannane,¹⁵¹ Eisen(II)chlorid¹⁵² und Organozinkverbindungen. Zu Beginn unserer Untersuchungen betraten wir somit ein für die Radikalchemie der SET-Reagenzien Neuland.

Unser Ziel war es, die in unserem Arbeitskreis entwickelte Titanocen(III)chlorid vermittelte reduktive Epoxidöffnung zur Zyklisierung oder intermolekularen Addition auf Azidfunktionen zu nutzen.

Ein Epoxid **198** sollte geöffnet werden und das so erzeugte β -Titanoxyradikal **199** durch eine Azidfunktion in geeignetem Abstand abgefangen werden. Es würde so zur Ausbildung einer neuen Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung und zur Eliminierung von molekularem Stickstoff kommen. Das neu generierte stickstoffzentrierte Radikal **200** würde durch Lösemittelmoleküle **201** und im weiteren Verlauf durch Collidin-Hydrochlorid abgefangen werden. Der Katalysator würde frei gesetzt werden und nach erfolgter Aufarbeitung sollte man einen zyklischen α -Aminoalkohol **202** gewinnen. Von hier aus wäre es durch eine Oxidation möglich, zu der entsprechenden α -Aminosäure **203** zu gelangen (*Abbildung 88*).

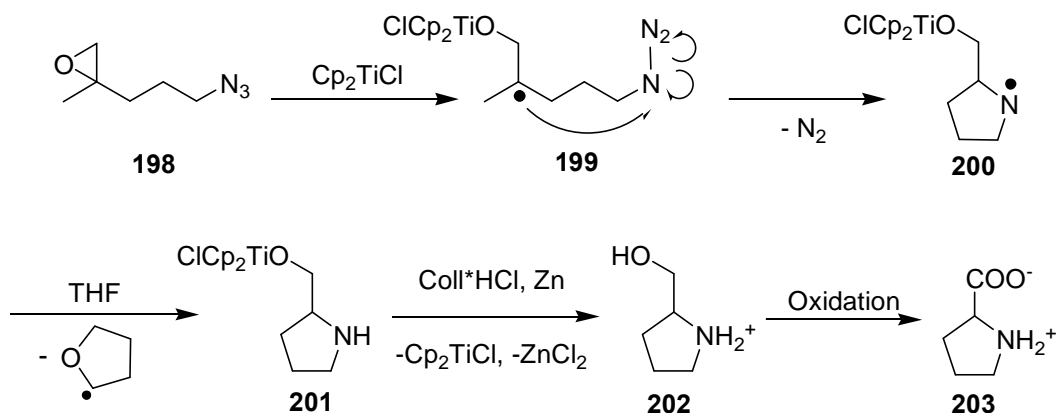


Abbildung 88: Geplante titanocenvermittelte Methode zur Zyklisierung auf Azidfunktionen.

3.2.2 Synthese des Zyklisierungsvorläufers

Vergleicht man die Reaktionsgeschwindigkeiten für 5-*exo* und 6-*exo* Zyklisierungen auf verschiedene stickstoffhaltige Akzeptorfunktionen, so zeigt sich eine kinetische Präferenz für die 5-*exo* gegenüber der 6-*exo* Zyklisierung. Für die Zyklisierung eines kohlenstoffzentrierten Radikals mit einer Azidfunktion gibt es bislang keine kinetischen Daten, so dass wir uns hier auf die Vergleiche mit anderen stickstoffhaltigen Gruppen beschränken müssen.

Wir wählten daher für unseren Zyklisierungsvorläufer die entsprechende Distanz zwischen Epoxid und Azidgruppe, um so eine 5-*exo* Zyklisierung zu ermöglichen. Als geeignete Basis erschien uns das Epoxid **214**. Dieses sollte mittels einer katalytischen Menge Titanocen(III)chlorid reaktiv geöffnet werden und auf die Azidgruppe zyklisieren. Nach Ablauf der Reaktion sollte die Aufarbeitung zum Aminoalkohol **215** führen (Abbildung 89).

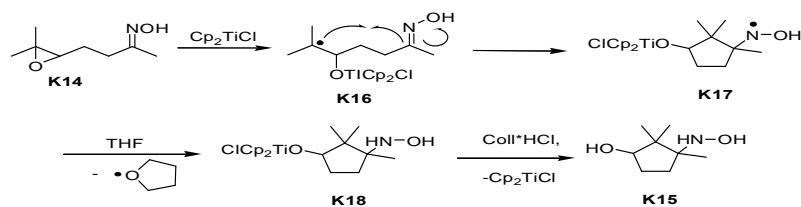


Abbildung 89: Geplante titanocenvermittelte Zyklisierung.

Die retrosynthetische Analyse führt über ein Olefin **216** zum Alkohol **217**. Dieser sollte durch *Wittig*-Reaktion, Oxidation und Reduktion aus dem β -Ketoester **218** zu erhalten sein. Als Start unserer Synthese könnte das kommerziell erhältliche Keton **219** verwendet werden (*Abbildung 90*).

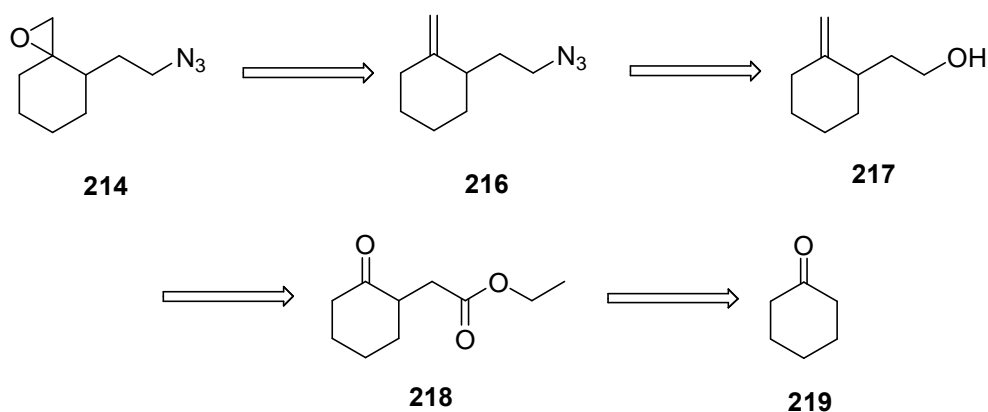


Abbildung 90: Retrosynthetische Analyse des Zyklisierungsvorläufers 214.

Ob sich an Stelle des Olefins **216** ebenso gut das entsprechende Keton via *Mattheson-Epoxidierung* einsetzen ließ, ist nur schwer abzuschätzen.¹⁵³ Man müsste das Epoxid bereits vor der Reduktion des β -Ketoesters **218** in das Molekül einführen oder diese Carbonylfunktion durch eine geeignete Schutzgruppenstrategie erhalten. Die Einführung und das spätere Entfernen einer solchen Schutzgruppe verlangt allerdings zwei weitere Syntheseschritte, d. h. zwei zusätzliche Reinigungsschritte und zwei zusätzliche Schritte, die die Ausbeute senken würden. Ob eine Epoxyfunktion während einer nucleophilen Substitution toleriert wird, ist der nächste zu klärende Aspekt. Eine weitere Möglichkeit bestünde in der Generierung des Epoxids aus dem Keton in Gegenwart des Azids. Für die *Mattheson-Epoxidierung* benötigt man Dibrommethan und *n*-Butyllithium. Zwar befindet sich immer nur soviel Butyllithium im Reaktionsgemisch, wie gerade zur Reaktion mit der Bromverbindung gebraucht wird. Dennoch könnte auch diese geringe Menge an basischem Reagenz genügen, um die Azidfunktion aus dem Molekül zu entfernen.

Wir entschieden uns, eine möglichst kurze und einfach wie möglich gehaltene Syntheseroute zu verwirklichen. Ausgehend von **219** wurde **220** dargestellt. Anschließende Umsetzung mit Chloressigsäureethylester lieferte **218**. Vor dessen Reduktion wurde das Keton mittels *Wittig-Reaktion* in **221** überführt. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führte in sehr guten Ausbeuten zu **217**. Azide lassen sich bequem unter den Reaktionsbedingungen der *Fin-*

kelstein-Reaktion einführen.¹⁵⁴ Über das Intermediat **222** konnte durch nucleophile Substitution Azid **216** erhalten werden. An dieser Stelle wurde das Olefin durch *m*-CPBS epoxidiert. Die Epoxidierung verlief in Gegenwart des Azids ohne Probleme und führte in guter Ausbeute zum Epoxid **213** (*Abbildung 91*).

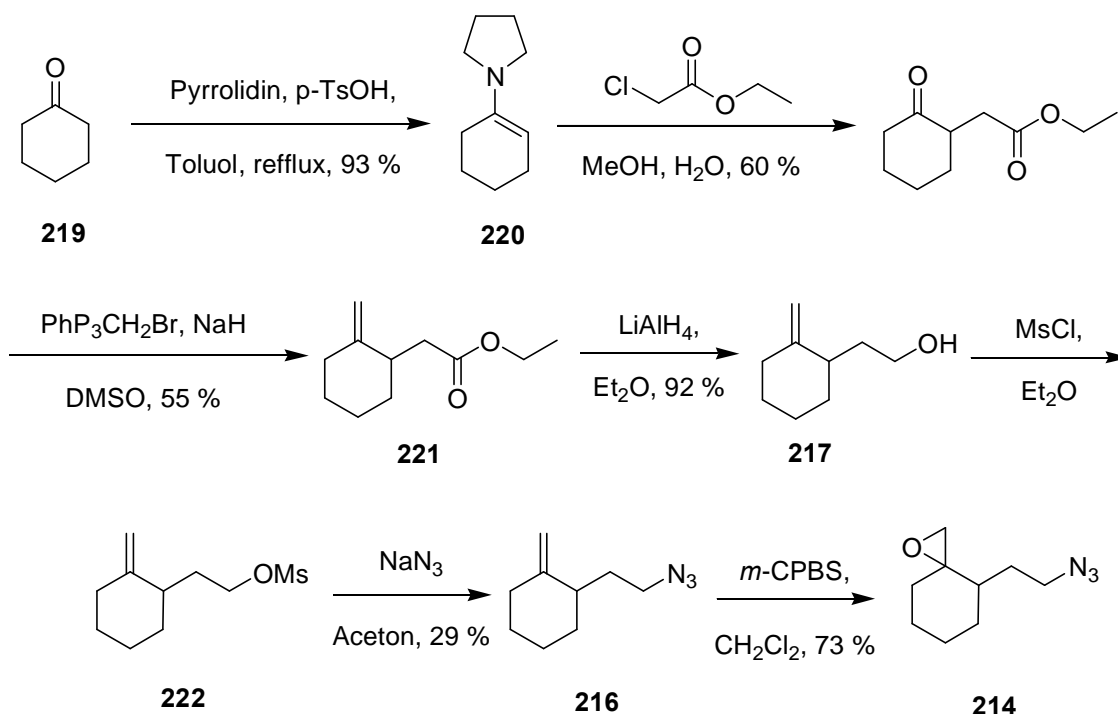


Abbildung 91: Synthese des Zyklisierungsvorläufers 214.

3.2.3 Titanocenvermittelte Reaktion

Die Zyklisierungsreaktion sollte unter den Standardbedingungen der Titanocen(III)chlorid katalysierten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Daher wurden die Bedingungen der titanocenvermittelten homoatomaren 5-*exo* Zyklisierung gewählt. Die Konzentration des Epoxids **214** in der Lösung lag bei 0.1 mol/L. Die Reaktion führte unter den gewählten Bedingungen nicht zum erhofften Zyklisierungsprodukt **215** (*Abbildung 92*).

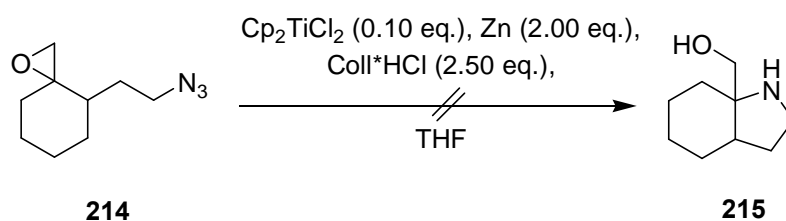


Abbildung 92: Titanocen(III)chlorid katalysierte Reaktion.

Die Analyse des Rohprodukts brachte ein polymeres Produkt hervor, welches sich auch durch eine anschließende säulenchromatographische Reinigung sowohl über Silicagel als auch über Aluminiumoxid nicht weiter aufreinigen ließ. Das NMR-Spektrum lieferte keinen Hinweis auf das erhoffte Reaktionsprodukts **215**.

Der nächste Schritt sah die Veränderung der Reaktionsbedingungen innerhalb der Parameter vor, die eine katalytische Reaktionsbedingung zulassen. Dazu gehört der Austausch von Zink gegenüber dem weniger Lewis-sauren Mangan.¹⁵⁵ Dieser Austausch führte nicht zum gewünschten 5-gliedrigen Ringsystem **215**. Eine Veränderung der Temperatur zeigte keinerlei Auswirkungen.

Bisher hat es keine Untersuchungen zur Zyklisierungsgeschwindigkeit von Radikalen auf Azide gegeben. Wir wissen also nicht, ob die Zyklisierung sehr langsam abläuft und ob so mögliche schnellere Nebenreaktionen stattfinden können.

Eine weitere Variationsmöglichkeit bot der Titankatalysator. Um eine zu große Reaktivität des Titanocendichlorids gegenüber dem Azid auszuschließen, sollte die katalytische Reaktion mit den Titanocenen **223** und **224** durchgeführt. Die Katalysatoren **223** und **224** sind an einem bzw. an beiden Cyclopentadienylingen substituiert. Im Titanocenkomplex **224** ist das Metallzentrum zusätzlich über einen "Henkel" mit einem Cp-Liganden verbrückt (Abbildung 93).

55d,e

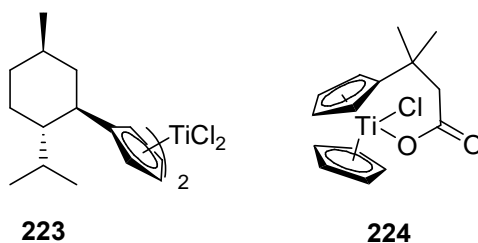


Abbildung 93: Die Titanocenkomplexe **223** und **224**.

Beide Katalysatoren sollten aufgrund der Substitution am Cp-Ring bzw. am Titan eine geringere Aktivität gegenüber einem direkten Angriff auf die Azidfunktion zeigen. Der Titanocenkomplex **223** wurde in drei Syntheseschritten aus *Neo*-Menthol **227** erhalten. Zunächst wurde **227** über Menthon durch die *Jones-Oxidation* und anschließende stereoselektiver Reduktion mit L-Selectrid® in L-Menthol **226** überführt. Die Mesylierung führte zu **227**. Cyclopentadien wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und das erhaltene Cyclopentadienylianion mit **227** umgesetzt. Menthylcyclopentadien wurde ohne weitere Aufarbeitung metalliert. Die Aufarbeitung des Rohprodukts lieferte den Titanocenkomplex **223** (*Abbildung 94*).

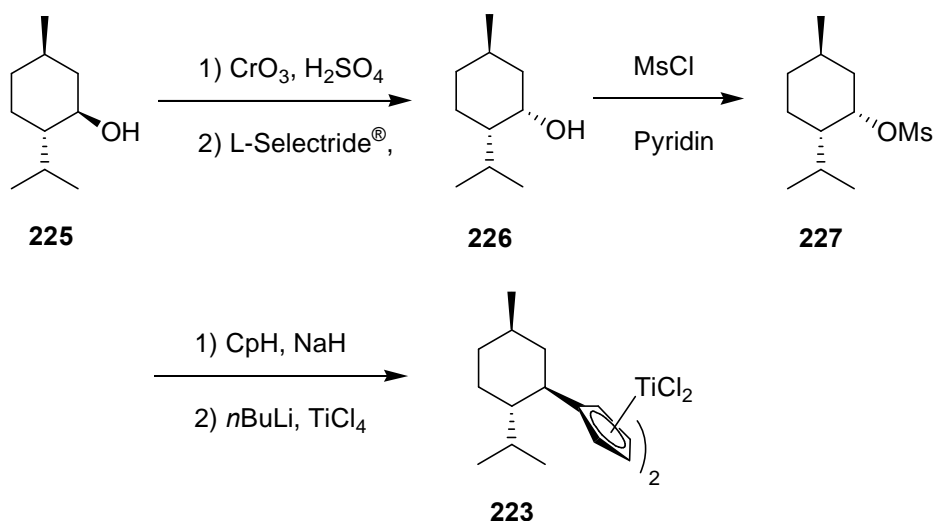


Abbildung 95: Darstellung des Titanocenkomplexes 223.

Die katalytisch durchgeführten Reaktionen führten erneut zu einem komplexen, nicht auf-trennbaren Produktgemisch (*Abbildung 96*).

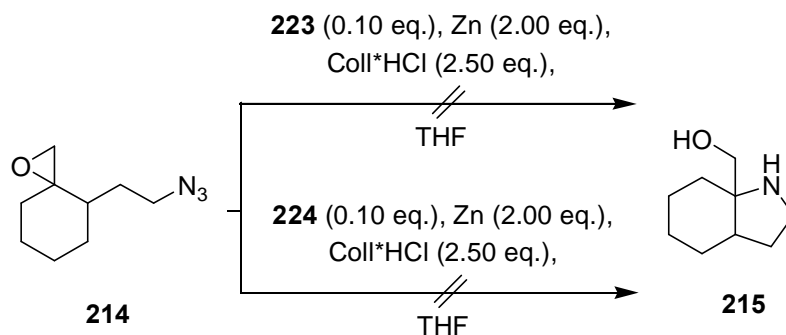


Abbildung 96: Zyklisierung auf ein Azid durch die Vermittlung der Titanocenkomplexe 223 und 224.

Die Verwendung der Titanocenkatalysatoren **223** und **224** führte ebenfalls nicht zum gewünschten Bicyclus **215**. Zum einen könnte die Reaktivität der eingesetzten Titanocen gegenüber der Azidfunktion zu groß sein, zum anderen könnten die sauren Reaktionsbedingungen die Azidfunktion zersetzen.

Wir haben anschließend versucht, die Reaktion im gepufferten, katalytischen System durchzuführen. Dazu wurden 5 eq. Collidin der Reaktion zugegeben. Die sich daran anschließende säurefreie Aufarbeitung führte nicht zum gewünschten Produkt.

In der stöchiometrischen Reaktionslösung befindet sich kein Collidin-Hydrochlorid, jede Störung der Reaktion durch die saure Komponente kann somit vermieden werden. Die Reaktion wurde unter den Bedingungen der stöchiometrischen Reaktionsführung durchgeführt, d.h. es befanden sich 2.2 eq. Titanocendichlorid und 4 eq. Zink im Reaktionsmedium. Als Ergebnis erhielten wir erneut ein nicht definierbares Polymer.

Als Ergebnis unserer Versuche bleibt festzuhalten, dass es bisher nicht möglich ist, ein β -Titanoxyradikal auf eine Azidfunktion zu zyklisieren. Wir verfügen allerdings über keine Informationen darüber, ob es überhaupt zur reduktiven Epoxidöffnung kommt oder ob eine Addition des Titans an das Azid bevorzugt wird. Um diesen Sachverhalt abzuklären, war es notwendig, ein Alkylazid unter den katalytischen und stöchiometrischen Bedingungen mit der Titan(III)spezies zu rühren. Das Azid **216** wurde einige Stunden unter den angegebenen Reaktionsbedingungen gerührt und anschließend NMR-Spektroskopisch untersucht. In keinem der Fälle konnten wir das Azid **216** zurückgewinnen (*Abbildung 97*).

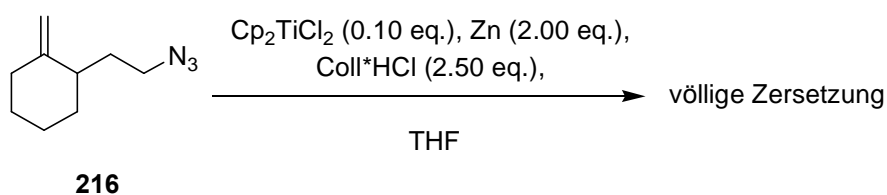


Abbildung 97: Kontrollexperiment zur Stabilität von Aziden in Gegenwart von Titan(III).

Es kommt also zu einer Reaktion zwischen dem Titanocen(III)chlorid und den Azidgruppen. Dies scheint der Hauptgrund für das Ausbleiben der Zyklisierung zu sein. Die Zersetzung des Azids und auch die der Titan(III)spezies verläuft schneller als die reduktive Öffnung des Epoxids.

3.2.4 Ergebnisse der Zyklisierungen auf Azide

Es kommt in keiner Variante der titanocenvermittelten Umsetzung zu einer Reaktion zwischen einer Azidgruppe und einem β -Titanoxyradikal. Die Veränderung einzelner Reaktionsparameter führte nicht zum gewünschten Cyclopropanderivat. Eine Analyse des Verhaltens der Azidgruppe im Reaktionsmedium der Zyklisierung zeigte, dass es zur Zersetzung des Azids durch die Einwirkung der Titan(III)verbindung kommt.

Die Literatur zeigt uns noch eine weitere Möglichkeit der Reaktionsfolge der Azide. *Spagnolo et al.* verwendeten für ihre Methode der Darstellung des heterozyklischen Ringsystems **217** Stannylaminylnradikale **218**. Als Akzeptoren kamen Nitrilfunktionen zum Einsatz (*Abbildung 98*).¹⁵⁶

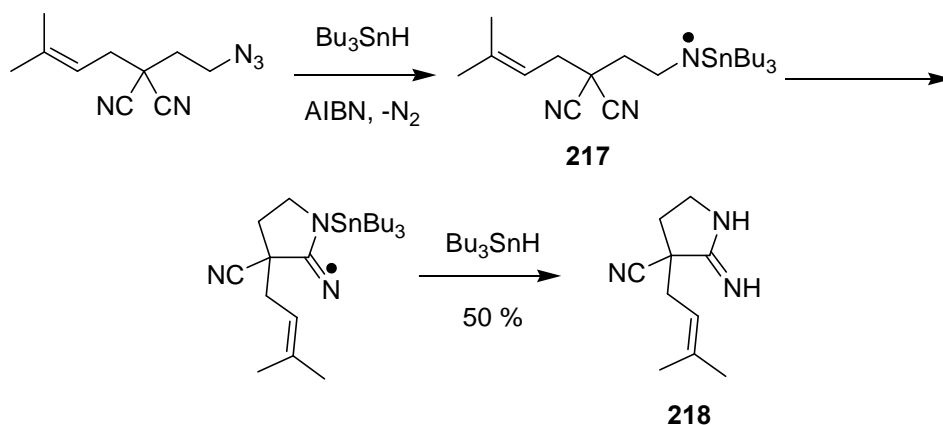


Abbildung 98: Azide wirken als Basis für stickstoffzentrierte Radikale.

In dieser Reaktion ist die Rolle der Azide umgekehrt worden. Sie wirken nicht als Akzeptoren sondern vielmehr als Radikalvorläufer. Sie werden von Tributylstannan homolytisch gespalten. Die intermediär gebildeten Aminylradikale können nun selber auf eine geeignete Akzeptorfunktion zyklisieren. Es kommt zur Ausbildung einer neuen Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung.

Um nun die Frage zu beantworten, ob diese Sequenz auch von Titanocen(III)chlorid initiiert werden könnte, wurde das Alkylazid **216** unter den titanocenvermittelnden Bedingungen mit *tert*-Butylacrylat umgesetzt. Sowohl die katalytische als auch die stöchiometrische Reaktion führten nicht zum erhofften Additionsprodukt **219** (*Abbildung 99*).

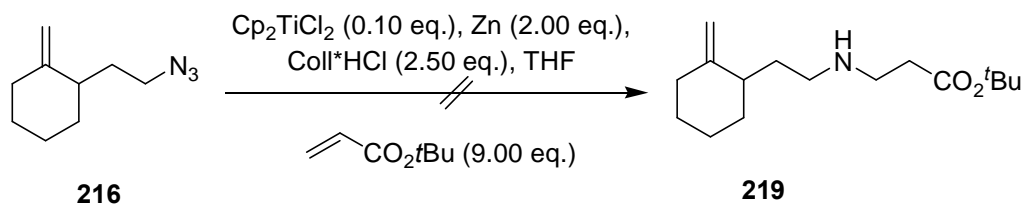


Abbildung 99: Kontrollexperiment zur Verwendung einer Azidgruppe Initiator einer Radikaladdition.

Es ist somit bisher nicht möglich, ein Azid über Titanocen(III)chlorid vermittelte Umsetzung mit einem geöffneten Epoxid oder einem anderen Radikalakzeptor zur Reaktion zu bringen.

3.3 Titanocen(III)chlorid und Hydrazone

3.3.1 Allgemeines und Vorüberlegungen

Begonnen haben die Arbeiten mit Hydrazonen als Radikalakzeptoren in Zyklisierungsreaktionen im Jahr 1991 und somit erst relativ spät.⁷⁸ Schon sehr bald zeigte sich allerdings das umfangreiche Potential dieser Akzeptoren. Nach erfolgter Umsetzung bieten viele Hydrazine die Möglichkeit die Stickstofffunktion weiter zu derivatisieren. Durch geeignete Folgereaktionen gelangt man beispielsweise zu Amiden oder zyklischen β -Aminoalkoholen. Hydrazone stellen noch viel bessere Akzeptoren als Oximether dar.¹⁵⁷ Innerhalb der Hydrazone bilden *N,N*-Diphenylhydrazone die am häufigsten genutzte Akzeptorgruppe, die noch reaktiver als *N,N*-Dimethylhydrazone sind und sehr einfach in Aminogruppen umgesetzt werden können. Die Radikalchemie der Hydrazone wird durch Stannane, Samarium, Indium, Organoborverbindungen und Zink vermittelt.¹⁵⁸

Zu den spektakulärsten Hydrazonakzeptoren gehören 2-Phenyl-*N*-aziridinylimine **220**. *Kim et al.* konnten zeigen, dass 6-*exo* Zyklisierungen in höherer Ausbeute als 5-*exo* Zyklisierung verlaufen. Basierend auf der *Eschenmoser-Tanabe-Fragmentierung*¹⁵⁹ kommen die Teilschritte Zyklisierung **221**, Öffnung des Cyclopropanrings **222** und die sich daran anschließende β -Fragmentierung **223** zustande (*Abbildung 100*).⁷⁸

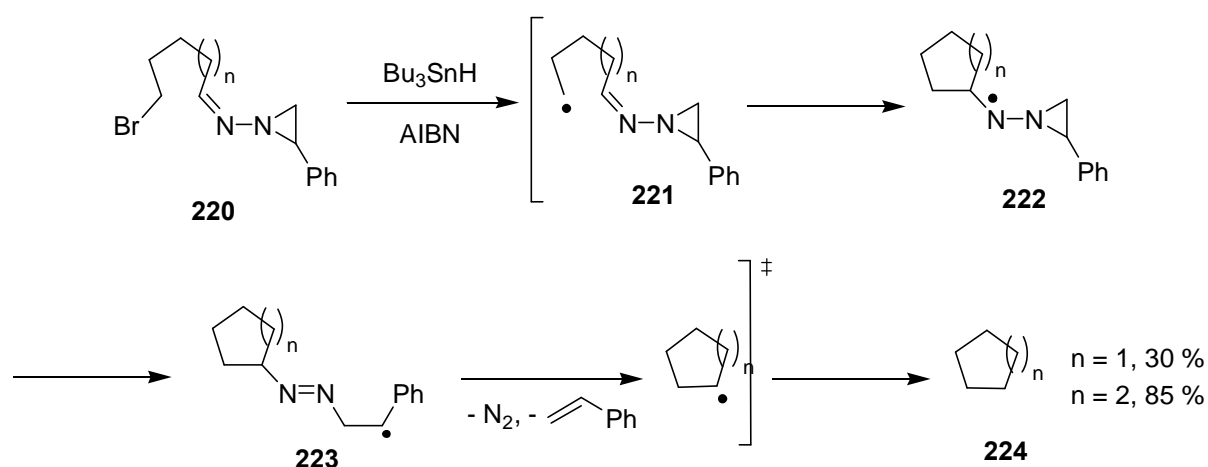
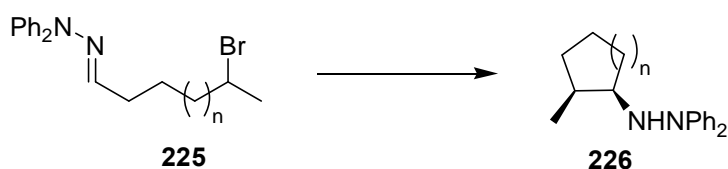


Abbildung 100: Bildung von Cyclopentanen und -hexanen.

Die Zyklisierungen auf N-Aziridinylimine haben den Weg zur Generierung von 5- und 6-gliedrigen Ringsystemen **224** eröffnet, die formal einer 5-*endo* oder 6-*endo* Zyklisierung entsprechen. Die Systeme verfügen allerdings nach Abschluss der Reaktion über keine stickstoffhaltige Funktion mehr. Eine weitere Funktionalisierung scheidet somit aus.

Fallis *et al.* etablierten *N,N*-Diphenylhydrazone **225** als Radikalakzeptoren für die Synthese stickstofffunktionalisierter Cyclopentane **226** und -hexane. Halogen- und Carbonylhydrazone werden unter Vermittlung von Bu_3SnH oder SmI_2 direkt zum Hydrazin zyklisiert. Im Gegensatz zu den *syn/anti*-Mischungen bei der Darstellung von Oximen, können Hydrazone selektiv als *E*-Isomer dargestellt werden. Die Reaktionstemperatur beeinflusst die Diastereoselektivität der Zyklisierung in signifikanter Weise. Samarium(II)iodid liefert eine bessere Selektivität bei tieferen Temperaturen und besonders im Vergleich zu Tributylstannan (Abbildung 101).^{137b}



		<i>cis/trans</i>		
n = 1	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	80 °C	2:1	95 %
	SmI ₂	-42 °C	7:1	88 %
	SmI ₂	21 °C	6:1	88 %
n = 2	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	80 °C	k. a.	92 %
	SmI ₂	-42 °C	3:1	63 %

Abbildung 101: Bildung von Hydrazinen.

Das Zyklisierungsprodukt **226** kann über eine weitere Reaktion, die eine Carbonylgruppe in das Molekül **227** einführt, zum Amid **228** reduziert werden (Abbildung 102).

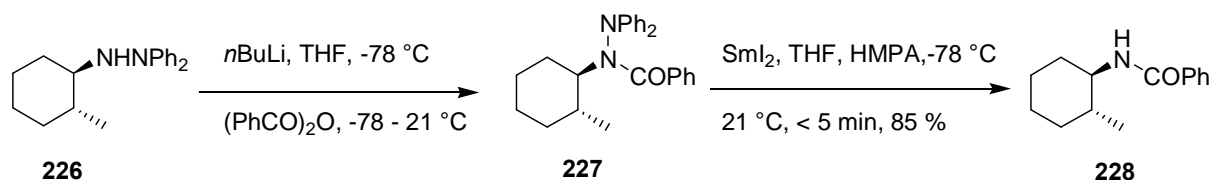


Abbildung 102: Überführung des Hydrazins **226** in das Amid **228**.

Bei der Zyklisierung des Ketohydrazons **229** konnte eine noch sehr viel bessere Diastereoselektivität von 25:1 zugunsten des *cis*-Produkts **231** beobachtet werden. Diese hohe Diastereoselektivität lässt sich mit einem neun-gliedrigen Chelatkomplex **230** erklären. Dem raumbespruchenden Diphenylaminosubstituenten wird hier eine pseudoaxiale Anordnung ermöglicht. Der Sauerstoff der Ketogruppe reduziert die *gauche* Wechselwirkungen auf dem Weg zum beobachteten Produkt. Die anschließende Reduktion des Hydrazins führt zum β -Aminoalkohol **232** (Abbildung 103).

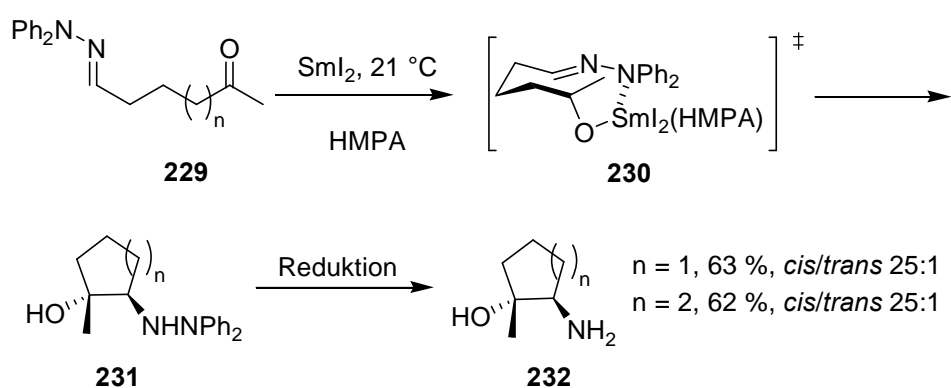


Abbildung 103: Reaktion des Hydrazons **229** zum Aminoalkohol **232**.

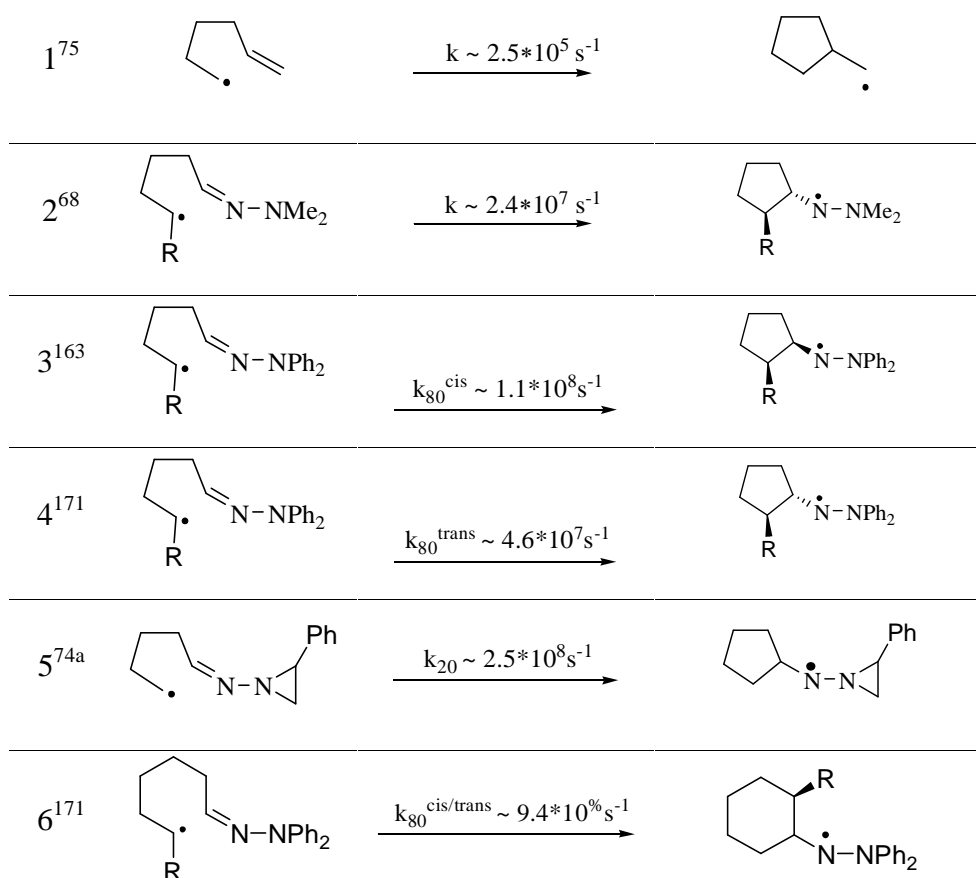
Daneben gibt es eine Fülle weiterer Stickstoffderivate, die sich durch Folgereaktionen aus den unmittelbaren Zyklisierungsprodukten darstellen lassen. Dazu gehören beispielsweise Pyrazolidinone,¹⁶⁰ α -Hydrazinocycloalkanone, α -Aminolactone¹⁶¹ oder Tandem-Zyklisierungsprodukte.¹⁵⁹

Hydrazone bieten der Radikalchemie einen direkten oder indirekten Zugang zu einer Vielzahl interessanter Funktionalitäten. Die hier und in der Einleitung gezeigten Beispiele verdeutlichen dies anschaulich. Ein weiteres interessantes Ziel der Radikalchemie besteht in der Anwendung chiraler N-Acylhydrazone als Radikalakzeptoren. Es können so diastereoselektiv Aminderivate synthetisiert werden.¹⁶²

Der Vergleich der Geschwindigkeiten der irreversiblen Zyklisierungen der Hydrazone (Tabelle 13, Eintrag 2-6) und eines homoatomaren Systems (Tabelle 13, Eintrag 1) zeigt höhere Geschwindigkeiten zugunsten der heteroatomaren Systeme. Die Zyklisierungsgeschwindigkeit auf Dimethylhydrazone (Tabelle 13, Eintrag 2) erreicht ca. 50 % der Geschwindigkeit der vergleichbaren Diphenylhydrazone (Tabelle 13, Eintrag 3). Dies unterstreicht die ein-

gangs erwähnte größere Reaktivität der phenylsubstituierten Hydrazone und deren breitere Anwendbarkeit. Für die Reaktion zum *cis*-Produkt (Tabelle 13, Eintrag 3) zeigt die Tabelle ebenfalls einen größeren Wert als für das isomere *trans*-Produkt (Tabelle 13, Eintrag 4). Die Zyklisierung auf N-Aziridinylimine (Tabelle 13, Eintrag 5) gehört zur schnellsten Additionsreaktionen innerhalb der Radikalchemie stickstoffsubstituierter Akzeptorgruppen.

Tabelle 13: Zyklisierungsgeschwindigkeiten einiger Hydrazone:



Die aufgeführten Beispiele und die aufgelisteten Reaktionsgeschwindigkeiten unterstreichen den möglichen Nutzen einer Hydrazongruppe als Radikalfänger für ein β -Titanoxyradikal. Ziel meiner Untersuchungen war es, ein Molekül zu synthetisieren, das eine geeignete Hydrazonfunktion in günstigem Abstand zu einer Oxiranfunktion trägt. Die Zyklisierungsgeschwindigkeiten zeigen, dass es dabei unerheblich ist, ob wir ein 5-gliedriges oder 6-gliedriges (Tabelle 8, Eintrag 6) Ringsystem erzeugen wollen. Die Zyklisierungsgeschwindigkeiten weichen um den Faktor 100 zugunsten der 5-*exo* Zyklisierung voneinander ab. Die Reaktion zum 6-gliedrigen Zyklus ist dennoch schneller als die zum analogen Cyclopentanderivat. Auch

wird es vermutlich keinen ausschlaggebenden Unterschied machen, ob wir Dimethylhydrazon (Tabelle 13, Eintrag 2) oder Diphenylhydrazon (Tabelle 13, Eintrag 3) innerhalb des Moleküls vorliegen haben werden. Die geeignete Basis für meine Untersuchungen bildete das Hydrazon **233**, welches durch eine titanocenvermittelte reduktive Epoxidöffnung in das Hydrazin **234** überführt werden sollte (Abbildung 104).

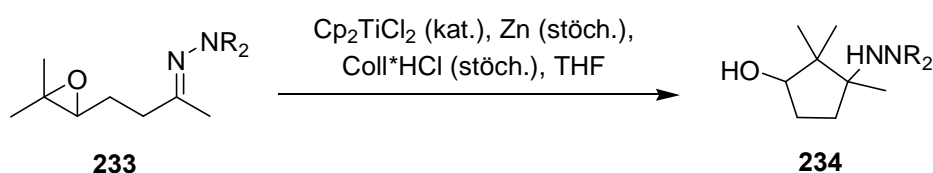


Abbildung 104: Geplante Titanocen katalysierte Zyklisierung eines Hydrazons.

Das Epoxid **233** soll reduktiv durch Titanocen(III)chlorid geöffnet werden, und das kohlenstoffzentrierte radikalische Intermediat **235** soll durch die Hydrazongruppe abgefangen werden. Es käme zur Ausbildung eines stickstoffzentrierten Radikals **236**. Dieses würde im weiteren Verlauf durch THF zum Hydrazin **237** reduziert werden. Collidin-Hydrochlorid setzt den Katalysator als Titanocendichlorid frei. Es sollen hierfür die Standardreaktionsbedingungen der katalytischen Variante benutzt werden. Das erhoffte Hydrazin würde so über die Titanocen(III)chlorid-Chemie einen Zugang zu weiteren Stickstoffderivaten bieten (Abbildung 105).

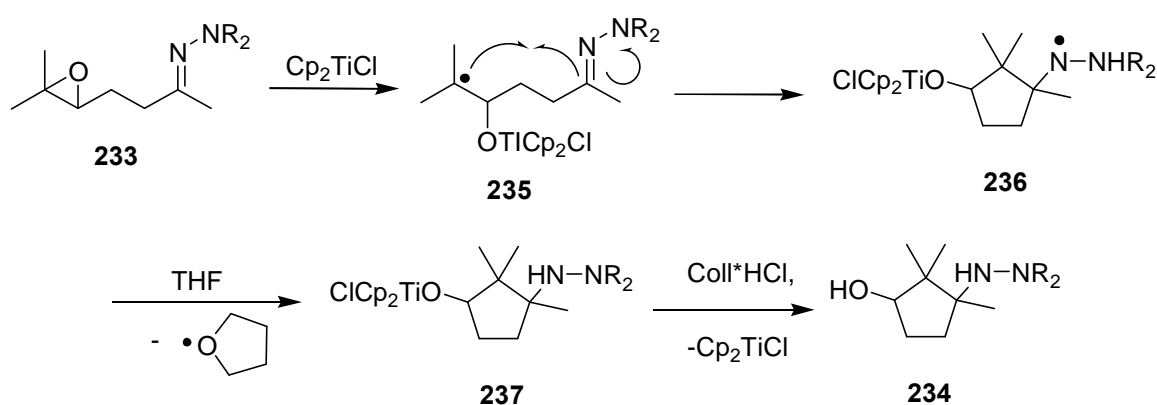


Abbildung 105: Möglicher Mechanismus für die geplante Reaktion.

3.3.2 Synthese des Zyklisierungsvorläufers

Der Vorläufer des Epoxids **233** ist ohne größeren retrosynthetischen Aufwand leicht auszumachen. Den Ausgangspunkt für die Synthese des Hydrazons **233** bildet 6-Methylhept-5-en-2-on **238**, das kommerziell zur Verfügung steht. Dieses lässt sich über zwei Syntheserouten in den Zyklisierungsvorläufer **233** umwandeln:

Zum einen kann man zunächst **238** durch säurekatalysierte Kondensation, beispielsweise mit unsymmetrischem *N,N*-dimethylhydrazin und Trifluoressigsäure, in das Hydrazon **239** überführen. Die anschließende Epoxidierung mit *m*-CPBS würde jedoch das Hydrazon spalten.¹⁶⁴ Diese Route stellt somit keinen Zugang zum Vorläufer **233** dar. Ein anderer Weg besteht darin, zunächst die Epoxidierung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung mit *m*-CPBS durchzuführen und anschließend das Epoxid **240** mit unsymmetrischem Hydrazin zu kondensieren. Die Kondensation verläuft jedoch unter säurekatalysierten Bedingungen und würde so zu einer Zersetzung der Oxiranfunktion führen (*Abbildung 106*).

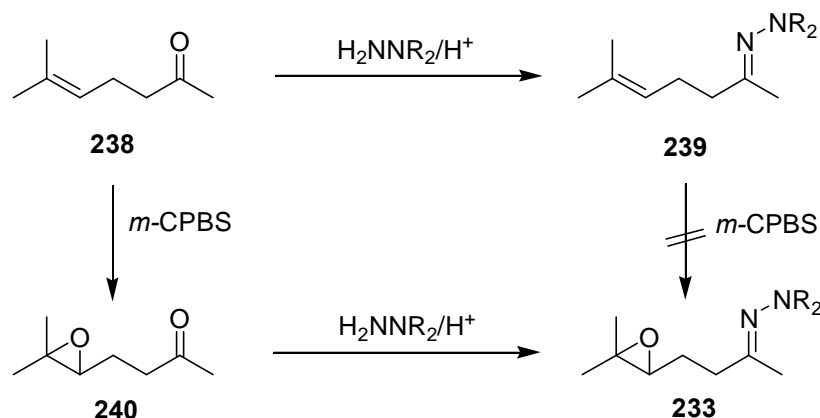


Abbildung 106: Zwei mögliche Syntheserouten für die Darstellung des Hydrazons 233.

Es war daher nötig, die Bedingungen der Kondensation dahingehend zu modifizieren, dass das Hydrazin unter säurefreien Bedingungen in das bereits epoxidierte Molekül **240** eingebracht werden konnte. Die Bildung eines Hydrazons ist eine Gleichgewichtsreaktion, bei der Wasser entsteht. Dazu wurde der Kondensation eine Reihe von Trockenmitteln zugegeben, um so das Gleichgewicht auf die kondensierte Seite zu verschieben. Unter diesen trockenmitteln erwiesen sich Natrium- und Magnesium als die wirksamsten und führten zu einem Umsatz von etwa 85 %. Das verbliebene Edukt sollte für die anschließende Zyklisierung keinen

Störfaktor darstellen. Das Zielmolekül **241** enthält ein *N,N*-Dimethylhydrazon (Abbildung 107).

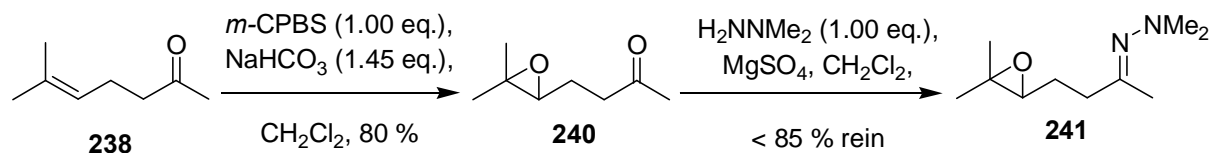


Abbildung 107: Synthese des Zyklisierungsvorläufers **241**.

3.3.3 Titanocenvermittelte Reaktion der Hydrazone

Die Titanocen(III)chlorid vermittelte radikalische Zyklisierung wurde unter Standardbedingungen in THF durchgeführt. Die Konzentration des Hydrazons **241** lag bei 0.10 mol/L. Die Reaktion des *N,N*-Dimethylhydrazons **241** führte allerdings nicht zum erwarteten Cyclopentanolderivat **242**. Die Aufarbeitung brachte lediglich ein Polymer hervor, das nicht näher untersucht wurde (Abbildung 108).

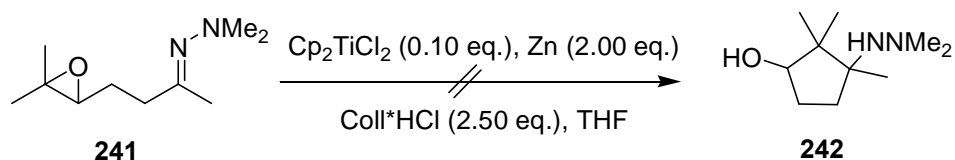
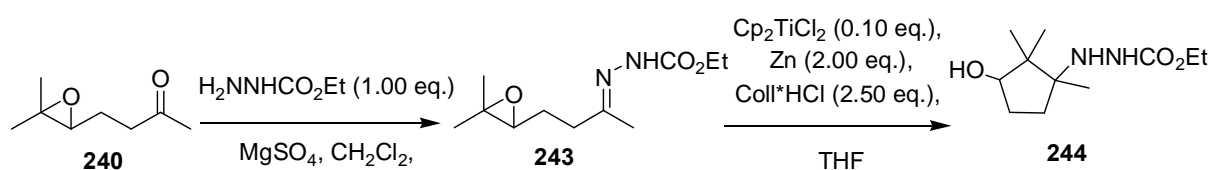


Abbildung 108: Titanocen(III)chlorid vermittelte Reaktion.

Die Variation der Reaktionsparameter, wie die Verwendung von Mangan anstelle von Zink, oder der Austausch des Lösungsmittels durch Ethylacetat oder die Veränderung der Temperatur führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **242**. Das Puffern des katalytischen Systems mit 5 eq. Collidin war erfolglos. Die stöchiometrische säurefreie Reaktionsführung verlief ebenfalls erfolglos. Bislang wussten wir allerdings nicht, ob es überhaupt zu einer Reaktion kommt. Es wäre auch möglich, dass das 5-gliedrige Zyklisierungsprodukt in der Reaktion gebildet wird und bei der Aufarbeitung zerstört oder gar in der wässrigen Phase gelöst wird. Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen erneut durchgeführt, allerdings verzichteten wir auf eine anschließende Aufarbeitung und filtrierten das Reaktionsgemisch ab. Die Entfernung des Lösungsmittels und eine Reinigung des Rohprodukts lieferte keine positiven Ergebnisse in Bezug auf das gewünschte Produkt. Wie schon zuvor, wurden die Reaktionsbedingungen variiert.

Einer der Gründe für das Ausbleiben der erwarteten Zyklisierung kann die relativ geringe Akzeptorwirkung der *N,N*-Dimethylhydrazongruppe sein. Um diesen Faktor zu minimieren, wurde eine Ethylestergruppe in die Hydrazonfunktion eingebaut. Die titanocenvermittelte Radikalzyklisierung des Hydrazons **243** führte unter den Standardreaktionsbedingungen der katalytischen Variante nicht zum erwarteten Cyclopentanol **244**. Auch ein Screening der Reaktionsparameter, wie wir dies schon zuvor bei Verbindung **243** unternahmen, blieb erfolglos. Alle Reaktionen führten mit und ohne Aufreinigung zu einem Polymer, welches nicht näher untersucht wurde (*Abbildung 109*).



*Abbildung 109: Titanocen(III)chlorid vermittelte Reaktion des estersubstituierten Hydrazons **243**.*

3.3.4 Ergebnisse der Zyklisierungen auf Hydrazone

Das Ziel, eine Zyklisierung auf eine Hydrazonfunktion durchzuführen, konnte also bisher nicht verwirklicht werden. Bei allen reduktiven Epoxidöffnungen mit Titanocen(III)chlorid in der katalytischen oder in der stöchiometrischen Variante konnte kein Cyclopentanol und kein Edukt gefunden werden. Alle Reaktionen führten zu einem Polymer, dessen Struktur auch durch eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts mit anschließender NMR-Spektroskopie nicht untersucht werden konnte. Die mit Collidin gepufferte Reaktionsführung blieb ebenfalls ohne Erfolg. Die Veränderung der Reaktionsparameter hat also keinen positiven Einfluss auf die Reaktion gehabt. Man kann daher davon ausgehen, dass die verschiedenen Substanzen zu keinerlei Behinderung der Reaktion führen würden.

Die Zyklisierung sollte, so zeigen es die Reaktionsgeschwindigkeiten (*Tabelle 8*), sehr schnell ablaufen und gegenüber der Konkurrenzreaktion, einer Ringöffnung, bevorzugt sein. Für andere Substanzen, wie beispielsweise Stannane oder Samarium(II)iodid, die Radikalreaktionen vermitteln, konnten Cyclopentan- und -hexanderivate in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

Das Ausbleiben der intramolekularen Addition muss daher andere Gründe haben. Wir kennen auch hierbei nicht die Affinität der Titanspezies in Bezug auf das Hydrazon. Es wäre durch-

aus denkbar, dass eine Addition des Titans an die Stickstoffgruppe gegenüber einer reduktiven Öffnung des Epoxids bevorzugt wäre. So würde diese Reaktion sehr viel schneller ablaufen, als die eigentlich erhoffte. Um dies zu untersuchen wurde ein Hydrazon **245** und *tert*-Butylacrylat unter den radikalischen Reaktionsbedingungen mit Titanocen(III)chlorid umgesetzt. Das Hydrazon **245** konnte in einem Kondensationsschritt aus Cycloheptanon erhalten werden. Sollte es zu einer durch Titan(III) vermittelten Addition kommen, so müsste man das Hydrazin **246** beobachten. Dieser Ansatz führte erneut zu einem Polymer und wurde nicht weiter verfolgt (Abbildung 110).

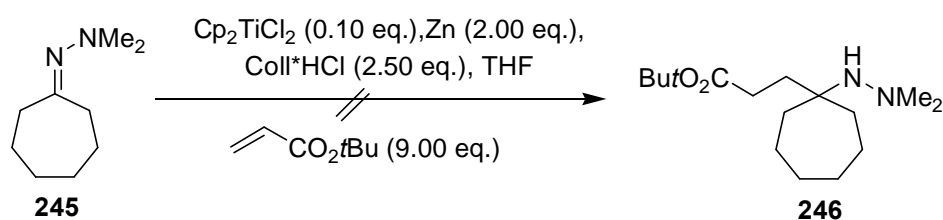


Abbildung 110: Titanocen(III)chlorid vermittelte Reaktion zwischen einem Hydrazon und einem Acrylat.

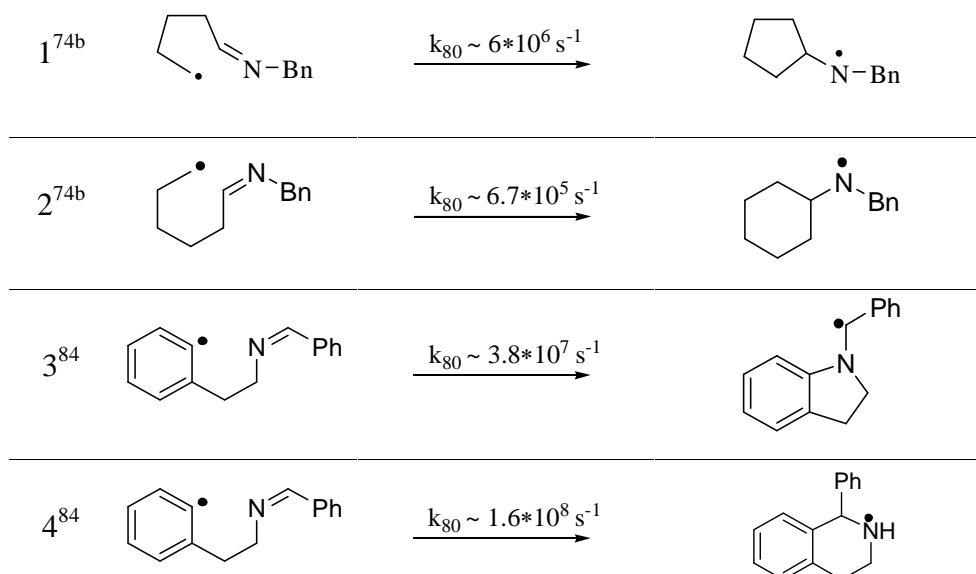
Es muss daher, bis zum Beweis des Gegenteils, davon ausgegangen werden, dass es nicht möglich ist, über eine Titanocen(III)chlorid vermittelte reduktive Epoxidöffnung mit anschließender intramolekularer Addition auf ein Hydrazon zu den analogen Hydrazinen zu gelangen. Wäre dies möglich, so würde sich der Radikalchemie allerdings ein neuer Weg zu funktionalisierten Aminen bieten.

3.4 Titanocen(III)chlorid und Imine

3.4.1 Allgemeines und Vorüberlegungen zur Zyklisierung auf Imine

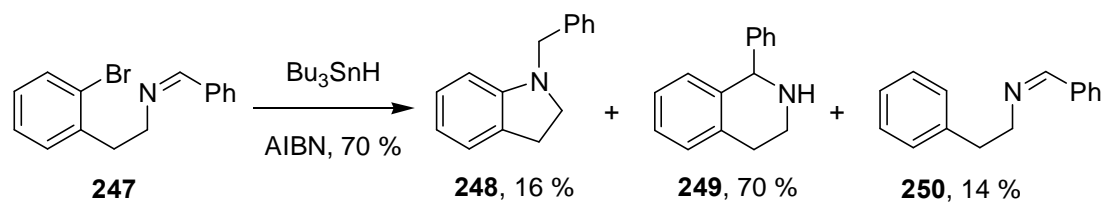
Aus einem Vergleich der kinetischen Daten für die intramolekulare Addition auf Iminfunktionen geht hervor, dass Imine (*Eintrag 1 und 2, Tabelle 9*) geringfügig schlechtere Akzeptoren darstellen als Hydrazone (*Tabelle 14*) oder Oximether.

Tabelle 14: Zyklisierungsgeschwindigkeiten auf Imine:



Die Tabelle zeigt uns, dass Zyklisierungen auf Imine im Gegensatz zu Hydrazonen und Oximethern auch zu heterozyklischen Produkten führen können (*Eintrag 3 und 4*). In der 5-*exo* Zyklisierung kommt es zur Addition auf das Stickstoffatom und damit zur Ausbildung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung (*Eintrag 3*). Die 6-*endo* Zyklisierung führt zu einem Isochinolinderivat gebildet. Die Tatsache, dass beide Reaktionen ablaufen, schränkt den synthetischen Nutzen dieser Reaktion allerdings stark ein. Aus dem Vergleich der Zyklisierungsgeschwindigkeiten der Imine mit denen der Olefine ergibt sich, dass die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung ein sehr viel besserer Akzeptor als die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung sein sollte. Die intramolekularen Additionen sind irreversibel.

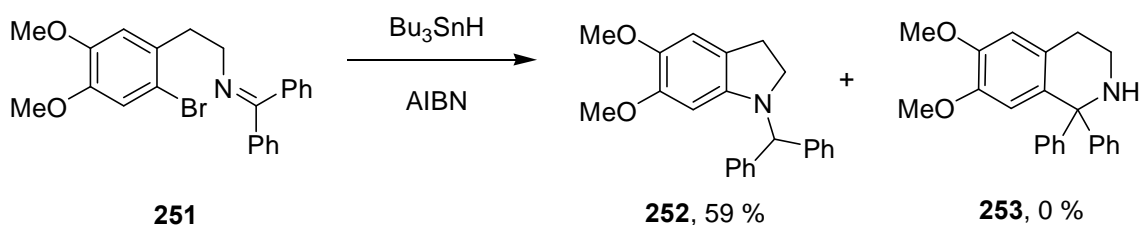
Tomaszewski et al. erhielten bei der durch Stannan vermittelten Zyklisierung auf das Imin **247** ein heterozyklisches Produktgemisch aus *exo*- **248** und *endo*-Produkt **249** und zusätzlich reduziertes Edukt **250**. Wird die Reaktion mit geringeren Konzentrationen an Tributylstannan durchgeführt, so wird der Reaktionspfad zum 6-*endo* Produkt und damit eine Zyklisierung auf das Kohlenstoffatom noch stärker bevorzugt. Die Zyklisierungen auf Imine zeigen eine Präferenz für die 6-*endo* gegenüber der 5-*exo* Zyklisierung (*Abbildung 111*).⁸⁴



*Abbildung 111: Zyklisierung führt zum 5-*exo*, 6-*endo* und zum reduzierten Produkt.*

Dagegen kommt es bei der Addition auf Alkene bevorzugt zur Ausbildung des 5-*exo* Produkts. Bei der Zyklisierung auf eine Iminfunktion ist die Ausbildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung gegenüber einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung um etwa 10 KJ/mol bevorzugt. Demgegenüber ist der Winkel der C-C=N-Gruppe mit 119° bevorzugt für eine *endo*-Addition. Dies ist bei Alkenen mit ihrem etwas größeren Winkel von 125° anders. Der Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten der Zyklisierungen spiegeln die Dominanz der 6-*endo* gegenüber der 5-*exo* Zyklisierung wieder.¹⁶⁵

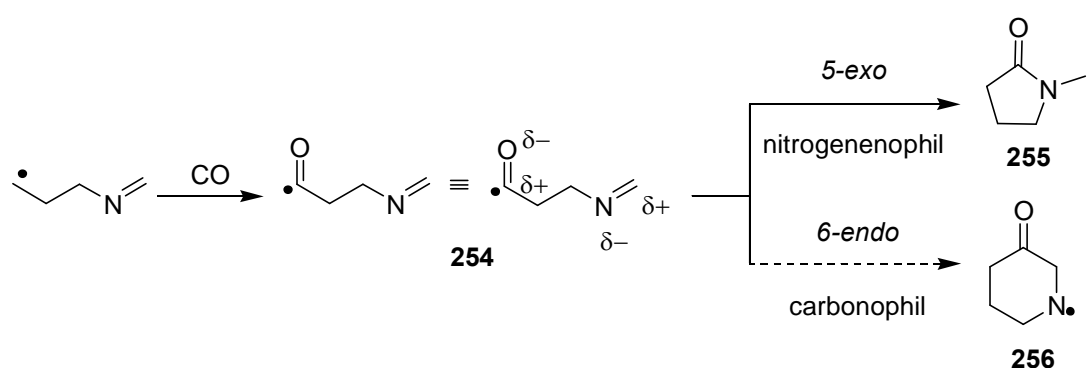
Die Selektivität des Zyklisierungsprodukts hängt allerdings stark den Substituenten des Imins ab. Die elektronischen Eigenschaften der Substituenten wirken sich darauf aus, ob es zur Bildung eines 6-*endo* Produkts kommt oder ob das kinetisch benachteiligte 5-*exo* Produkt gebildet wird. So erhielten *Takano et al.* für die Zyklisierung der aromatischen Verbindung **251** ausschließlich das 5-*exo* Produkt **252**. Es wurde kein 6-*endo* Produkt **253** beobachtet (*Abbildung 112*).¹⁶⁶



*Abbildung 112: Favorisierung des 5-*exo* Produkts.*

Durch Optimieren der Iminsubstituenten ist es also möglich die Konkurrenz zwischen dem 5-*exo* und 6-*endo* Reaktionsweg zu steuern.

Neben der Darstellung von Aminen erlaubt die Radikalchemie der Imine auch die Bildung von Lactamen. *Ryu et al.* entwickelten eine Zyklisierung mit einem nitrogenenphilen Acylradikal. Das Prinzip des Polarity matching erklärt,¹²⁵ warum das 5-*exo* gegenüber dem 6-*endo* Produkt bevorzugt ist. Die polare Komponente **254** ermöglicht eine Selektivität der Addition auf eine Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung zugunsten der 5-*exo* Zyklisierung **255**. Die Bildung des 6-*endo* Produkts **256** ist auf Grund der ungünstigen Polarität benachteiligt (*Abbildung 113*).



*Abbildung 113: Die Übereinstimmung der Polarität führt zur Bildung des 5-*exo* Systems.*

So wurde das Lactam **258** in einem Schritt aus dem Imin **257** unter Kohlenmonoxidatmosphäre synthetisiert (*Abbildung 114*).¹⁶⁷

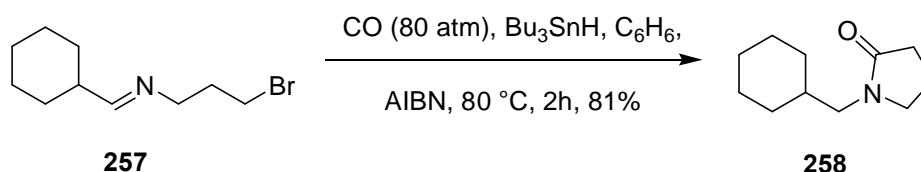


Abbildung 114: Darstellung eines Lactams 258.

Zugang zur Radikalchemie der Imine bieten nur wenige Radikalreagenzien. Dazu gehören Stannane,⁶⁸ Indium¹⁶⁸ und Zink.¹⁶⁹ Für Samarium(II)iodid oder Titanocendichlorid sind bislang keine Beispiele bekannt.

Obwohl Imine bisher nur in geringem Umfang als Radikalakzeptoren verwendet wurden, zeigen die Beispiele ein grosses Potential für die Organische Synthese. Die Regioselektivität der Zyklisierung erreicht durch die Verwendung geeigneter Substitutionsmuster oder polarer Radikale bessere Werte als dies für kleine Substituenten oder nicht polarisierte Radikale der Fall ist. Die Verwendung von Iminen erweist sich als Vorteilhaft, da sie leicht aus den entsprechenden Carbonylverbindungen zugänglich sind. Sie lassen sich meist durch einfache Kondensation in guten Ausbeuten darstellen.

Es wurde daher versucht, mittels titanocenvermittelter Epoxidöffnung β -Titanoxyradikale auf Imine zu zyklisieren. Die Iminfunktion sollte als Radikalfänger für ein β -Titanoxyradikal dienen. Das Grundgerüst für einen Zyklisierungsvorläufer bot sich mit dem bei den Hydrazonen eingesetzten Epoxid **220**. Die geplante Zyklisierung sah ausgehend von einem Imin **259**, die Bildung zweier möglicher Produkte vor: Es sollte möglich sein, über die Ausbildung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zum 5-*exo* Produkt **260** und über die Ausbildung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung zum 6-*endo* Produkt **261** zu gelangen (*Abbildung 115*).

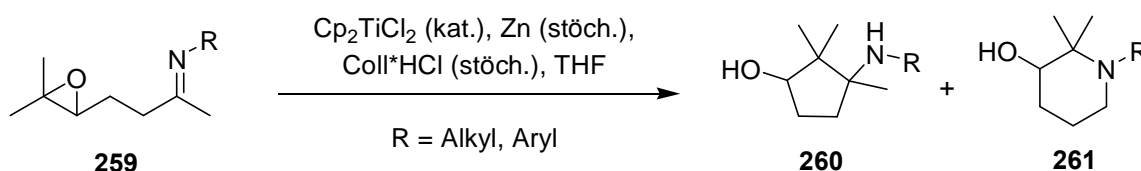


Abbildung 115: Geplante Zyklisierung eines Imins 259.

Die Selektivität der Reaktion sollte, wenn man sich die elektronischen Eigenschaften der Substituenten ansieht, nicht besonders ausgeprägt sein. Entscheidender für die Selektivität sind die Polaritäten innerhalb des Moleküls. Dazu sollen die Ergebnisse der Polaritätsübereinstimmung, wie wir sie bereits bei der 3-*exo* Zyklisierung und bei dem Beispiel von *Ruy et al.* gesehen haben, angewendet werden.

Das Epoxid **259** wird reduktiv von Titanocen(III)chlorid geöffnet und erzeugt so ein kohlenstoffzentriertes Radikal **Ü17**. Das Radikal selber - und nicht der Kohlenstoff ist negativ polarisiert. Neben dieser polarisierten Stelle, ist die Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung ebenfalls polarisiert. Die Bindung ist auf Seiten des Kohlenstoffs positiv polarisiert und auf Seiten des Stickstoffs entsprechend negativ. Innerhalb des Intermediats **262** kann es nun zu zwei unterschiedlichen Additionen kommen: Entweder wird das 5-*exo* Produkt **260** gebildet oder es

kommt zur Ausbildung des 6-gliedrigen Heterozyklus **261**. Wahrscheinlicher erscheint im Hinblick auf die Ergebnisse des Prinzips des Polarity match ein Reaktionsablauf zum 5-*exo* Produkt ablaufen. Welcher Effekt stärker ist, muss der experimentelle Vergleich zeigen (*Abbildung 116*).

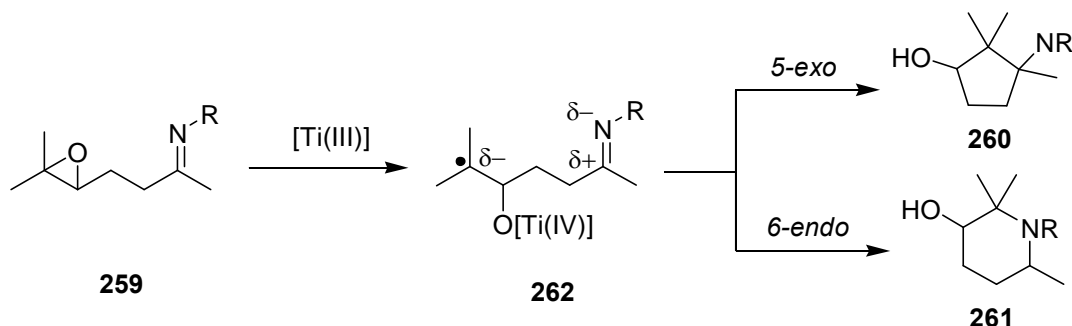
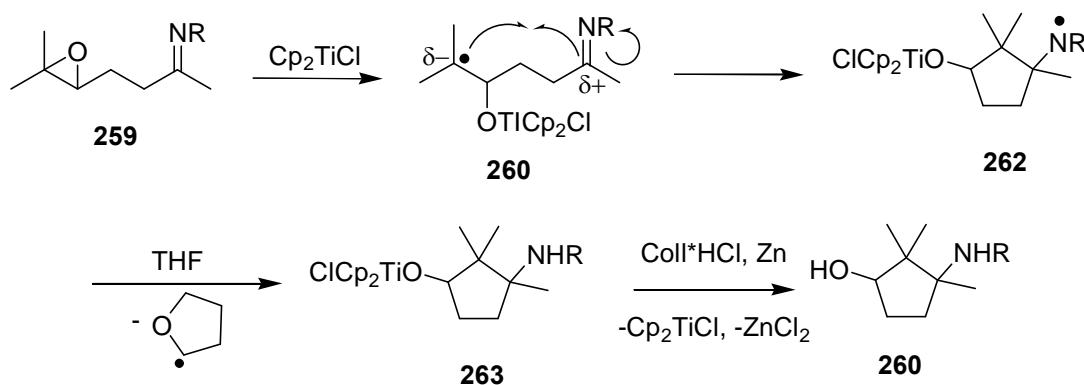


Abbildung 116: Geplante Zyklisierung eines Imins 259.

Der Mechanismus für das 5-*exo* Produkt könnte, wie nachfolgend beschrieben, ablaufen. Reduktive Epoxidöffnung des Epoxids **259** führt zur Generierung des kohlenstoffzentrierten Radikals **262**. Dieses reagiert intramolekular mit der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung zum stickstoffzentrierten Radikal **263**. Das Radikal **263** würde von Lösemittelmolekülen zu Verbindung **263** reduziert. Die anschließende Reaktion mit Collidin-Hydrochlorid würde das gewünschte Produkt **260** liefern und den Katalysator freisetzen (*Abbildung 118*).



*Abbildung 117: Mechanismus für die intramolekulare Additionsreaktion zum 5-*exo* Produkt.*

Die Knüpfung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung, d. h. die Zyklisierung des kohlenstoffzentrierten Radikals auf den Stickstoff des Intermediats **262**, würde über eine 6-*endo* Zyklisierung zum heterozyklischen Radikal **264** führen. Die Reduktion des Radikals durch Löse-

mittelmoleküle würde über Verbindung **265** und anschließende Reaktion mit Collidin-Hydrochlorid zum Piperidinolderivat **261** führen (*Abbildung 118*).

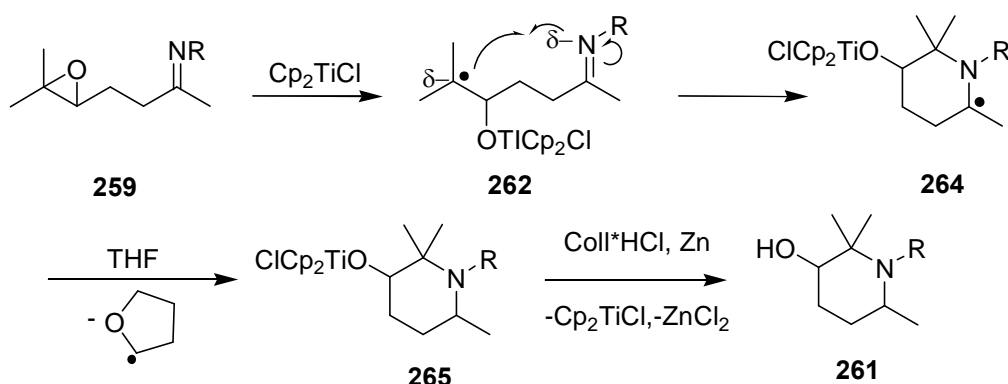


Abbildung 118: Mechanismus für die 6-endo Zyklisierung.

Bei der Bildung des 6-endo Produkts kann es nicht zu einer Übereinstimmung der Polaritäten nach dem Polarity matching Prinzip kommen. Die Polaritäten innerhalb des Intermediats **262** passen hier nicht zueinander.

3.4.2 Synthese des Zyklisierungsvorläufers

Die Ausgangspunkte für die Synthese der Imine bilden das Keton **238** und das daraus generierte Epoxid **240**. Bei der Kondensation des Epoxids **240** mit einem primären Amin würde zur Bildung des Imin **259**. Die Bildung mit vertauschter Abfolge der funktionellen Gruppen würde ebenfalls nicht zum gewünschten Zyklisierungsvorläufer **259** führen. Die Aufarbeitung des Epoxidierungsprodukts **266** wird mit wässrigen, salzhaltigen Lösungen durchgeführt, was vermutlich zur Hydrolyse des Imins führt. Diese Bedingungen mussten so gewählt sein, dass die bereits eingeführte Oxiranfunktion nicht während der Kondensation geöffnet wird (*Abbildung 119*).

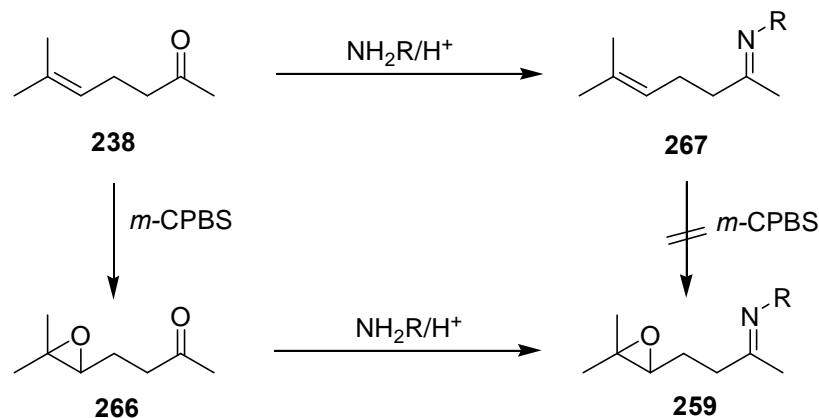


Abbildung 119: Zwei mögliche Syntheserouten für die Darstellung des Imins **259**.

Die Bildung der Imine ist eine Gleichgewichtsreaktion. Wie wir dies schon bei der Darstellung der Hydrazone getan haben, wurde das Gleichgewicht durch die Zugabe von Trockenmitteln auf die Produktseite verschoben (Abbildung 120).

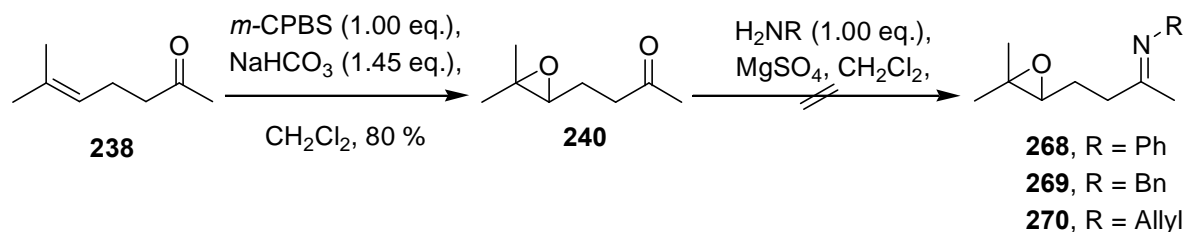


Abbildung 120: Synthese der Zyklisierungsvorläufer.

Die Kondensation verschiedenen primären Aminen sollte zu den entsprechenden Iminderivaten **268**, **269** und **270** führen. Jedoch konnte keines der erhofften Produkte isoliert werden. Die intramolekulare Addition auf eine Imingruppe lässt sich somit nicht auf Basis des Epoxids **240** durchführen.

3.4.3 N-Phosphinylimine

Die weiteren Untersuchungen zum Verhalten von Iminderivaten in radikalischen Additionsreaktion wurden mit einem Epoxid **271** und einem Iminderivat **272** durchgeführt. D. h. in den folgenden Reaktion sollte es zu einer intermolekularen Addition **273** zwischen einem Epoxid und einem Imin kommen. Die Reaktion sollte zu einem β -Aminoalkohol **274** führen (Abbildung 121).

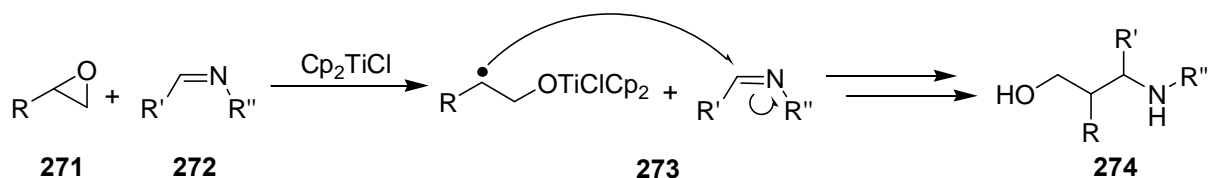


Abbildung 121: Intramolekulare Addition zwischen einem Epoxid 271 und einem Imin 272 zur Darstellung eines Aminoalkohols 274.

Die Untersuchungen intermolekularen Addition begannen mit dem Imin 277. Dieses wurde durch Kondensation von *p*-Benzaldehyd 275 und Cyclohexylamin 276 erhalten (Abbildung 121).

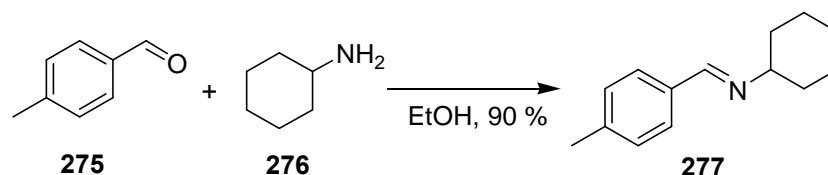


Abbildung 121: Kondensation des Aldehyds 275 und des primären Amins 276.

Das Epoxid 279 wurde aus dem Keton 278 synthetisiert. Um einen Vergleich für die folgenden intermolekularen Additionen zu besitzen, wurde das Epoxid unter katalytischen Bedingungen reaktiv geöffnet. Der erhaltene Alkohol 280 sollte sich für den Fall des Ausbleibens der Reaktion trotzdem bilden. Als Hydridquelle diente hierbei mit Argon durchgespültes Wasser (Abbildung 122).

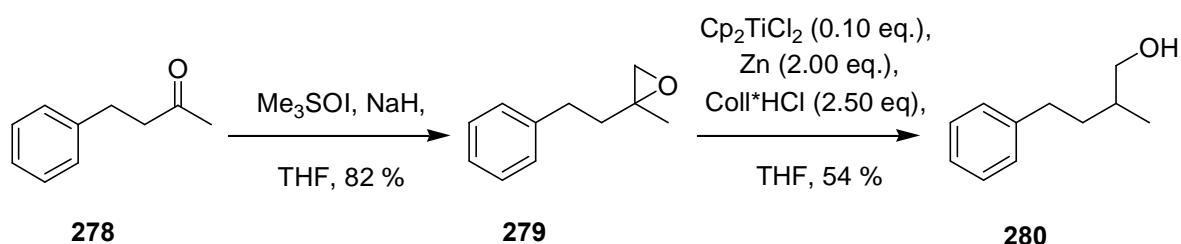


Abbildung 122: Darstellung des Epoxids 279 und titanocenvermittelte Synthese der Vergleichssubstanz 280.

Die katalytisch durchgeführte titanocenvermittelte Addition des Epoxids führte nicht zum erhofften Additionsprodukt 281. Es konnte lediglich ein komplexes, nicht näher zubestimmbares Produkt erhalten werden. Auch kam es nicht zur Bildung des Alkohols 280. Die stöchiometrische und die gepufferte Reaktionsführung lieferten ebenfalls nicht das erhoffte Produkt 277 oder den Alkohol 280 (Abbildung 123).

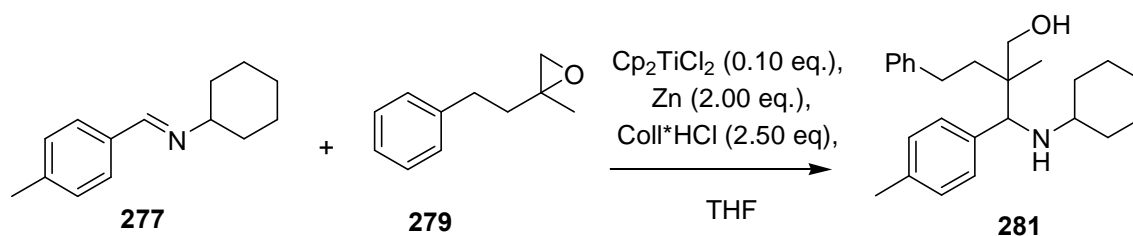


Abbildung 123: Titanocenvermittelte Additionsreaktion zwischen dem Imin **277** und dem Epoxid **279**.

Die Polarität und damit auch die Akzeptorwirkung der Imingruppe sollte durch die Einführung eines Phosphonates am Stickstoff erhöht werden. Eine Möglichkeit hierzu bieten *N*-Phosphonylimine **282** (Abbildung 124).

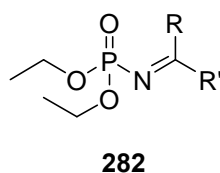


Abbildung 124: *N*-Phosphonylimin

In der klassischen Chemie dienen diese elektrophilen Bausteine, bzw. ihre reaktiven Intermediate zur Darstellung vieler stickstoffhaltiger Moleküle. Sie treten beispielsweise in der *Aza-Henry-Reaktion*¹⁷⁰ oder in der *Aza-Baylis-Hillmann Reaktion*.¹⁷¹ Zu den möglichen Produkten gehören Amine, die auf Basis der dieser Imine diastereo- oder enantioselektiv dargestellt werden können.¹⁷²

Aus Benzaldehyd **283** wurde durch Umsetzung mit Hydroxylamin zunächst das Oxim **284** generiert. Die weitere Reaktion mit Triethylphosphit liefert den Akzeptor **285** (Abbildung 125).

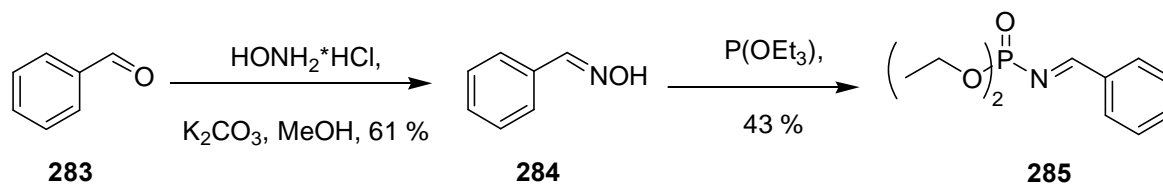
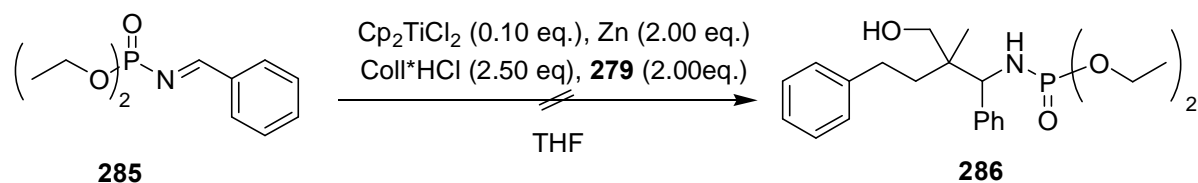


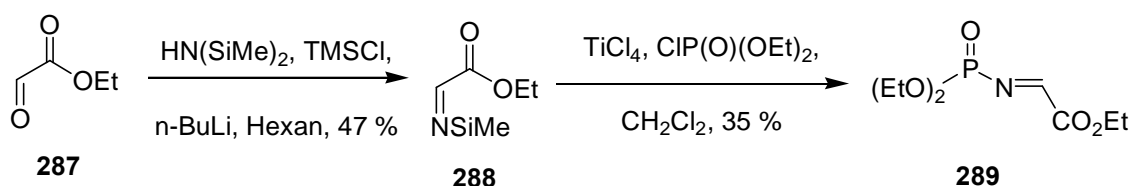
Abbildung 125: Darstellung des Akzeptors **285** aus Benzaldehyd.

In der intramolekularen Addition sollte das Epoxid **279** unter katalytischen Bedingungen der titanocenvermittelten Reaktion vom Akzeptor **285** abgefangen werden. Die Reaktion führte jedoch nicht zum erhofften Additionsprodukt **286**, sondern lieferte ein nicht näher analysierbares Produkt. Es konnte auch kein Alkohol isoliert werden (*Abbildung 126*).



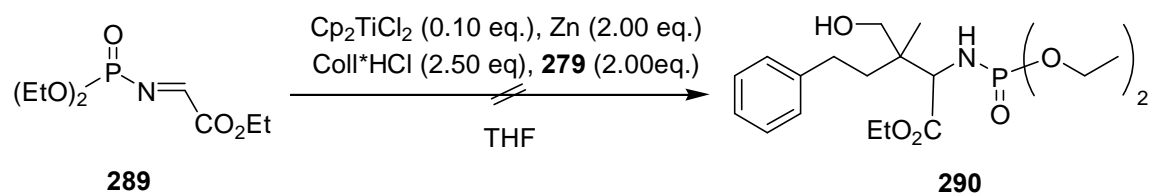
*Abbildung 126: Titanocenvermittelte Reaktion zwischen dem N-Phosphonylimin **285** und dem Epoxid **279**.*

Die Elektrophilie und damit die Akzeptorwirkung des Imins wurde durch Verwendung einer Esterfunktion am Kohlenstoffatom der Iminfunktion erhöht. Das Oxalat **287** wurde mit Hydroxylamin zum Hydroxyimin **288** umgesetzt. Die anschließende Reaktion mit Triäthylphosphit führte zum Akzeptor **289** (*Abbildung 127*).



*Abbildung 127: Synthese des Akzeptor **289**.*

Die Radikalreaktion des Akzeptors **289** mit dem Epoxid **279** führte nicht zum erhofften Additionsprodukt **290**. Es entstand ein komplexes Produktgemisch, dessen weitere Analytik nicht möglich war. Die Reaktion lieferte auch nicht den Alkohol **280** (*Abbildung 128*).



*Abbildung 128: Additionsreaktion zwischen dem Epoxid **279** und dem Imin **289**.*

Die gepufferte und die stöchiometrische Reaktion führten ebenfalls nicht zum Additionsprodukt **290** oder dem Alkohol **280**.

In einem weiteren Schritt sollte die Elektrophilie auf Seiten des Imins weiter erhöht werden. Das *N*-Phosphinylimin **289** wurde mit einer Trifluormethylgruppe in α -Position zum Iminkohlenstoff substituiert. Das Phosphit **291** wurde mit Ammoniak zum Phosphoramidat **292** umgesetzt. Unter milden Bedingungen reagierte **292** mit Trifluoropyruvate zum stabilen Additionsprodukt **293**. Die Substitution der Hydroxylgruppe durch Chlorid und die anschließende Dechlorierung mit Triethylamin lieferten das Imin **294** (Abbildung 129).

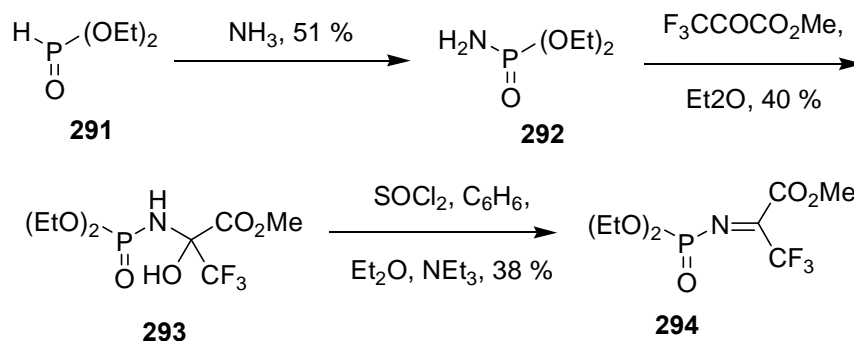


Abbildung 129: Darstellung von 2-Diethoxyphosphorylimino-3,3,3-trifluoropropionat **294**.

Die intermolekulare Addition des Imins **294** und des Epoxids **279** blieb sowohl in der katalytischen als auch in der stöchiometrischen Variante aus. Die Reaktion führte für das gepufferte System ebenfalls nicht zum erhofften Addukt **295**. Es wurde ein nicht näher bestimmbares Produktgemisch reisoliert. Die Reaktion führte nicht zum Alkohol **280** (Abbildung 130).

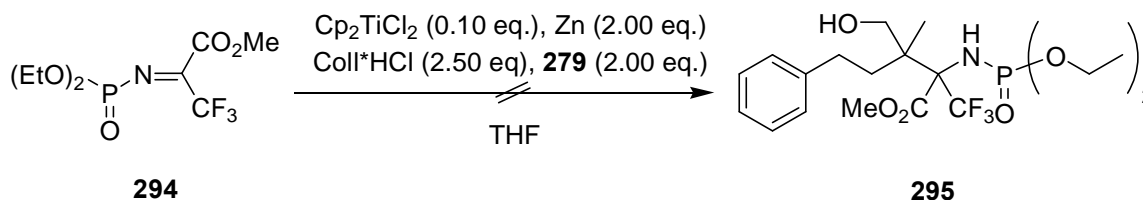


Abbildung 130: Titanocenvermittelte Additionsreaktion zwischen dem Imin und dem Epoxid.

3.4.4 Ergebnisse der Titanocenvermittelten Zyklisierung auf Imine

Es hat sich gezeigt, dass es nicht möglich ist mittels titanocenvermittelter Epoxidöffnung auf Imine inter- oder intramolekular zu addieren. In allen Fällen war es nicht möglich, das Edukt oder die desoxygenierte Spezies zu erhalten. Die Reaktion lieferte in keinem Fall den Alkohol **280**. Stattdessen brachten die Reaktionen ein komplexes Produkt hervor, dessen weitere Analyse nicht möglich war.

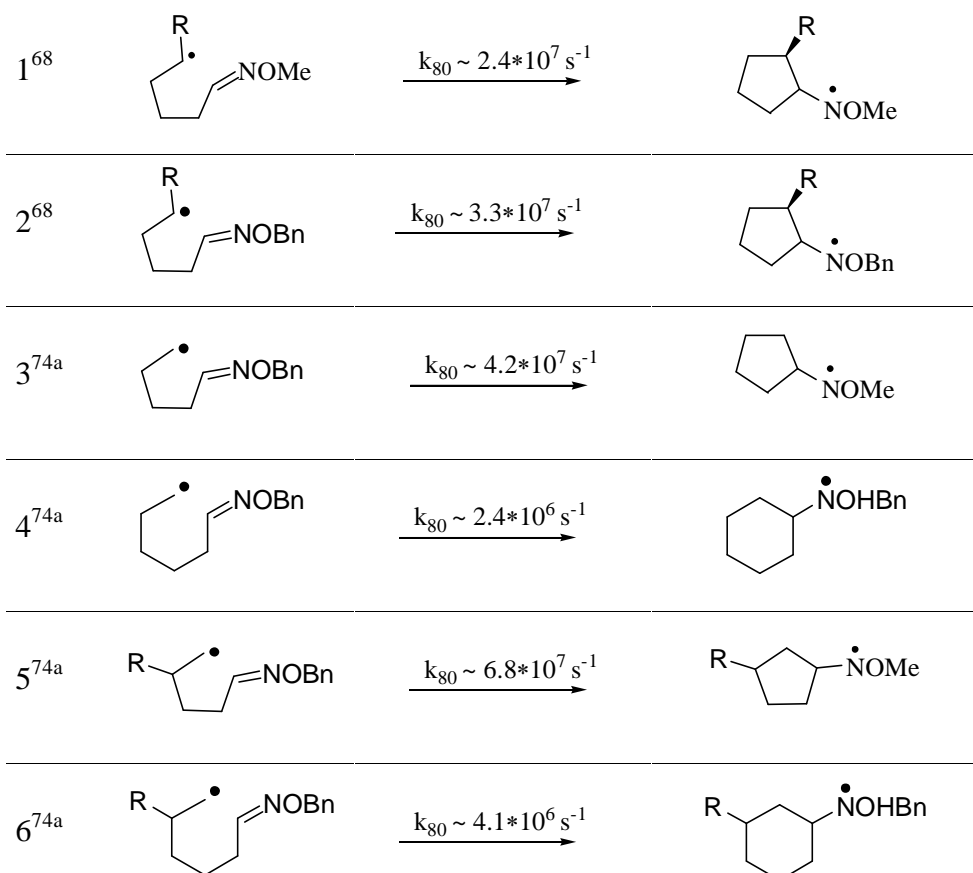
Die Iminfunktion ist unter den Reaktionsbedingungen der katalytischen und stöchiometrischen Reaktionsführung nicht stabil.

3.5 Titanocen(III)chlorid und Oxime

3.5.1 Allgemeines und Vorüberlegungen zur Addition auf Oxime

Oximether fanden vor mehr als 20 Jahren als erster Akzeptor mit einer Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung Einzug in die Radikalchemie.⁷⁶ Oximether gehören zu den populärsten stickstoffhaltigen Akzeptorgruppen der Radikalchemie. Die Konstanten der Zyklisierungsgeschwindigkeit für Oximether befinden sich im gleichen Bereich wie die Konstanten für Hydrazone oder Imine (*Tabelle 14*). Gegenüber der intramolekularen Addition eines kohlenstoffzentrierten Radikals auf eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung sind sie um den Faktor 10 bis 100 größer.

Tabelle 14: Zyklisierungsgeschwindigkeiten der Oximether:



Oximether gelten nicht zuletzt wegen der zusätzlichen Stabilisierung des intermediär auftretenden Aminylradikals als hervorragende Akzeptoren. Diese Stabilisierung basiert auf der Bereitstellung des freien Elektronenpaares durch das benachbarte Heteroatom (*Abbildung 131*).

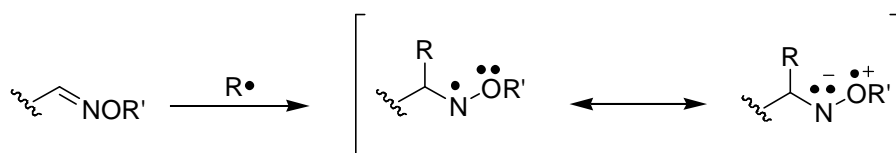


Abbildung 131: Stabilisierung des Oxims durch das benachbarte Sauerstoffatom.

Die gängigen Radikalreagenzien im Zusammenhang mit Oximethern sind Zink, Tributylstanan und Samarium(II)iodid.^{69b,77} Titanocendichlorid wurde bisher in Verbindung mit Oximethern nicht erwähnt.

3.5.2 Synthese und titanocenvermittelte Zyklisierung eines Oxims

Unsere Arbeiten sollten mit der Zyklisierung auf das Oxim **296** beginnen. Dieses sollte analog den Hydrazonen aus dem Epoxid **240** durch Umsetzung Hydroxylchlorid dargestellt werden. (*Abbildung 132*).

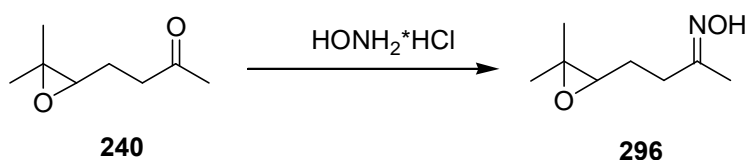


Abbildung 132: Darstellung des Oxims 296.

Ein möglicher Mechanismus der geplanten Zyklisierung sieht wie folgt aus: Die Zyklisierung sollte durch die reduktive Epoxidöffnung von **296** initiiert werden. Das kohlenstoffzentrierte radikalische Intermediat **297** soll durch die Oximgruppe abgefangen werden. Es käme zur Ausbildung eines stickstoffzentrierten Radikals **298**. Dieses würde im weiteren Verlauf durch THF zum Hydroxylamin **299** reduziert werden. Collidin-Hydrochlorid setzt zum einen den Katalysator als Titanocendichlorid frei. Zum anderen bildet sich der Alkohol **300** (*Abbildung 133*).

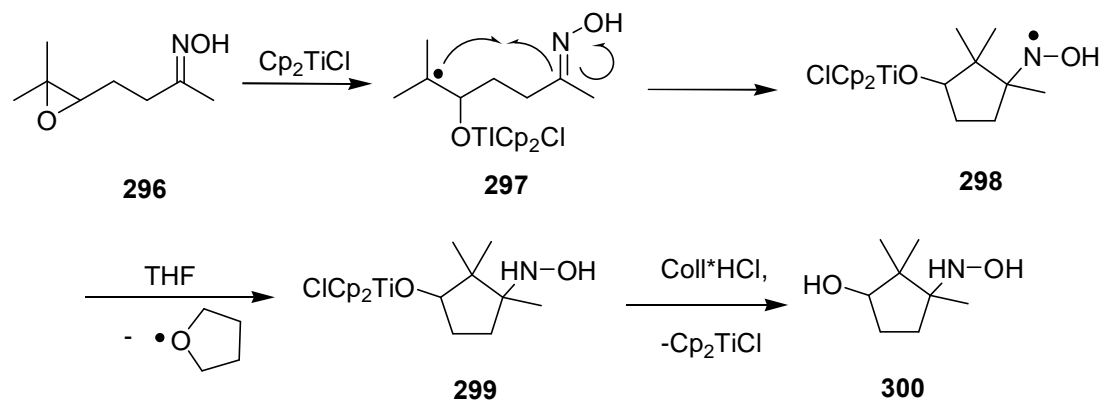


Abbildung 133: Mechanismus der titanocenvermittelten Zyklisierung auf eine Oximgruppe.

Die Darstellung des Oxims gelang jedoch mit verschiedenen Oximderivaten nicht (Abbildung 134).

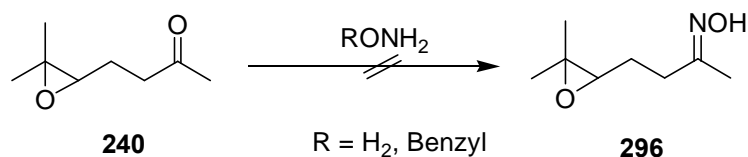


Abbildung 134: Darstellung eines Oxims auf Basis des Epioxids **240**.

3.5.3 Intermolekulare Addition auf einen Oximether

Wir entschlossen uns daher die Addition auf eine Oximethergruppe intermolekular durchzuführen. Es wurde eine geeigneter stickstoffhaltiger Akzeptor synthetisiert. Dieser sollte in einer anschließenden Additionsreaktion mit einem Epoxid umgesetzt werden. Sollte es hierbei nicht zu einer titanocenvermittelten intermolekularen Addition zwischen dem Epoxid und dem Oximethergruppe kommen, so sollte sich zumindest das Epoxid reisolieren lassen.

Ausgehend vom Hydroxylamin **301** wurde das Benzylloxim **302** durch Reaktion mit Formaldehyd dargestellt. Die anschließende titanocenvermittelte intramolekulare Addition zwischen dem Oxim und dem Epoxid führte jedoch nicht zum erhofften Addukt **303**. Die gepufferte Reaktion führte ebenso wie die stöchiometrische Variante nicht zum Additionsprodukt **303** (Abbildung 135).

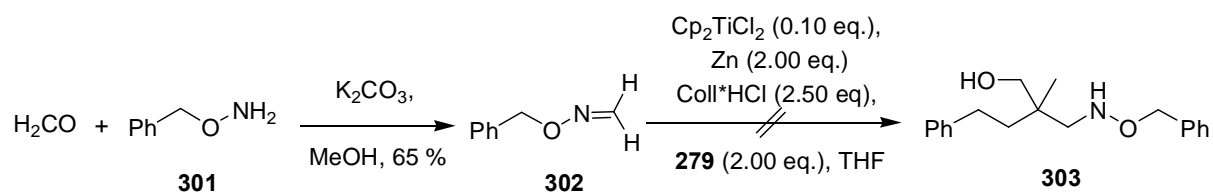


Abbildung 135: Darstellung des Akzeptors und anschließende titanocenvermittelte intramolekulare Addition.

Die Reaktionen führten jeweils zu einem nicht näher zu analysierenden komplexen Produkt. Darüber hinaus war es nicht möglich den Alkohol **280** zu detektieren.

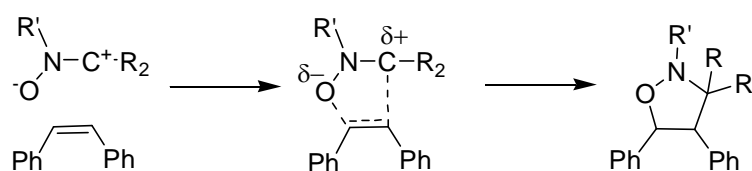
3.5.4 Ergebnisse zur titanocenvermittelten Additionen auf Oximgruppen

Es ist bisher noch nicht möglich Oximgruppen als Akzeptorfunktionen in der Radikalchemie des Titanocen(III)chlorids zu verwenden. Alle Reaktionen führten zu komplexen Produkten. Daneben war es nicht möglich in der intermolekularen Reaktion das Folgeprodukt der Epoxidöffnung, den entsprechenden Alkohol **280** zudetektieren.

3.6 Titanocen(III)chlorid und Nitrone

3.6.1 Allgemeines und Vorüberlegungen zur Addition auf Nitrone

In der Organischen Chemie werden Nitrone vorwiegend als 1,3-Dipolare Reagenzien für dipolare Zykloadditionsreaktionen eingesetzt.¹⁷³ Daher bezeichnet man diese Substanzklasse auch als 1,3-Dipole. Sie sind isoelektronisch mit dem Allyl-Anion und enthalten vier π -Elektronen in drei parallel angeordneten p_z -Orbitalen. Es lässt sich mindestens eine Resonanzstruktur formulieren, in der entgegen gesetzte Ladungen auf den Atomen 1 und 3 lokalisiert sind. In der klassischen Chemie ist der andere Reaktionspartner - das Dipolarophil - üblicherweise ein Alken oder Alkin. Daneben werden auch andere funktionelle Gruppen mit Mehrfachbindungen eingesetzt. Das können beispielsweise Imine, Azogruppen oder Nitrosogruppen sein (*Abbildung 136*).



Möglichkeiten der Nitron-Chemie resultieren aus den physikalischen und chemischen Eigenschaften organischer Nitrone. Die polaren mesomeren Strukturen erklären einige dieser Eigenschaften (*Abbildung 137*). Es lassen sich zwei Strukturen **304** und **305** zeichnen, in welchen die drei Atome ein Elektronenoktett haben. Zusätzlich existieren zwei Resonanzstrukturen **306** und **307** in denen die Atome 1 oder 3 jeweils ein Elektronensextett besitzen.

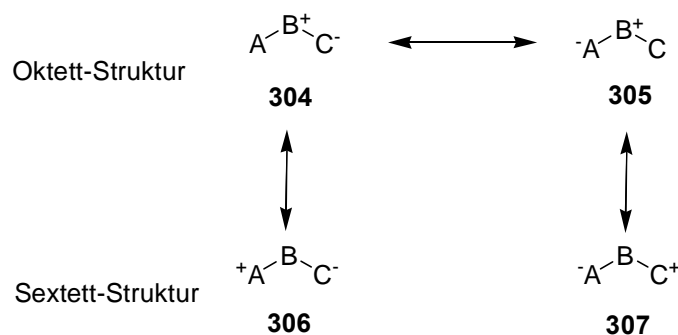


Abbildung 137: Mesomere Strukturen organischer Nitrone.

Auf Grund ihrer dipolaren Struktur und dem daraus resultierenden elektrophilen Stickstoff sollten sich Nitrone bestens als Akzeptoren für Radikal eignen.

Skrydstrup *et al.* entwickelten eine Samarium(II)iodid vermittelte intermolekulare Radikaladdition von Nitronen **308** auf α,β -ungesättigte Amide und Ester **309**. Die Reaktion führte hierbei zum Ester **310**. Es entsteht somit ein Zugang über das Stickstoffäquivalent des Ketylradikals zu γ -Aminosäuren (Abbildung 138).¹⁷⁴

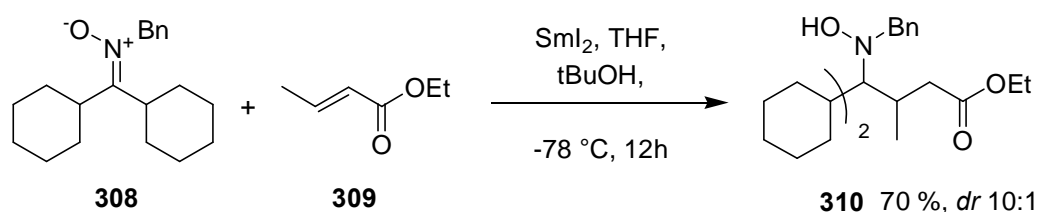


Abbildung 138: SmI₂ vermittelte Addition von Nitronen auf α,β -ungesättigte Ester.

Die enantioselektive Synthese dieser γ -Aminosäuren gelingt durch Vermittlung von Samarium(II)iodid und der Einführung chiraler Auxiliare. Diese Auxiliare leiten sich von den entsprechenden Kohlenhydraten ab.¹⁷⁵

Ein Epoxid sollte reaktiv durch Titanocen(III)chlorid geöffnet werden. Unser Ziel war es, eine Zyklisierung des gebildeten β -Titanoxyradikals auf ein Nitron unter katalytischen Bedingungen durchzuführen. Das zuvor bereits zur Darstellung anderer Stickstoffderivate verwendete Epoxid **240** bildete zunächst die Basis für die intramolekulare Addition.

Die Synthese sollte sich wie folgt gestalten: Ausgehend vom Oxim **284** könnte das Hydroxylamin **310** durch Reduktion mit Natriumcyanborhydrid generiert werden. Eine anschließende Kondensation würde den Zyklisierungsvorläufer **311** erzeugen (Abbildung 139).

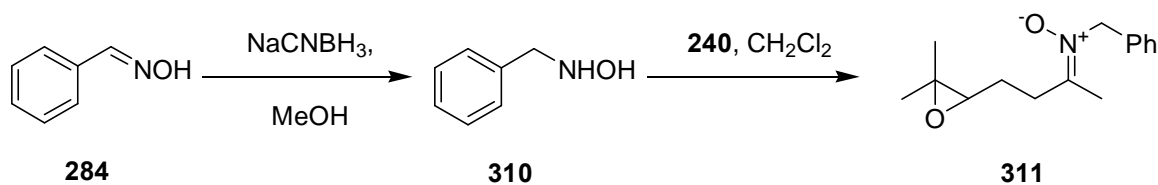


Abbildung 139: Geplante Synthese des Zyklisierungsedukts **311**.

3.6.2 Zyklisierung auf ein Nitron

Ein möglicher Mechanismus der erhofften Reaktion sieht wie folgt aus: Die Zyklisierung sollte durch die reduktive Epoxidöffnung von **240** initiiert werden. Das kohlenstoffzentrierte radikalische Intermediat **313** sollte durch die Nitrongruppe abgefangen werden. Es käme zur Ausbildung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung und eines stickstoffzentrierten Radikals **314**. Dieses würde im weiteren Verlauf durch THF zum Hydroxylamin **315** reduziert werden. Collidin-Hydrochlorid setzt den Katalysator als Titanocendichlorid frei. Daneben hätte sich der Aminoalkohol **316** gebildet (Abbildung 140).

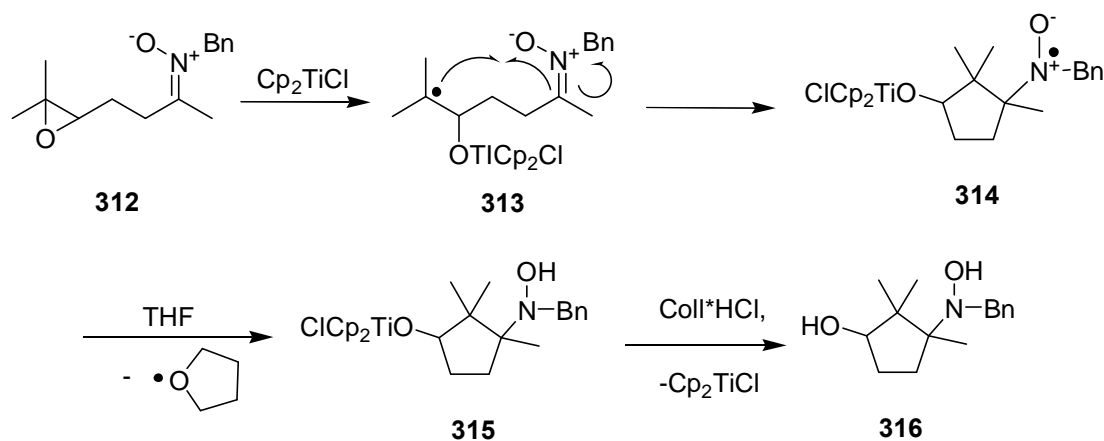


Abbildung 140: Möglicher Mechanismus für eine Titanocen(III)chlorid vermittelte Reaktion eines Nitrons.

Die Kondensationsreaktion des Hydroxylamins **310** mit dem Epoxid **240** führte nicht zum erwarteten Radikalvorläufer **311**. Die Kondensation lässt aufgrund der Labilität des Epoxids **240** keinen grossen Spielraum, um die Reaktionsparameter zu variieren (Abbildung 141).

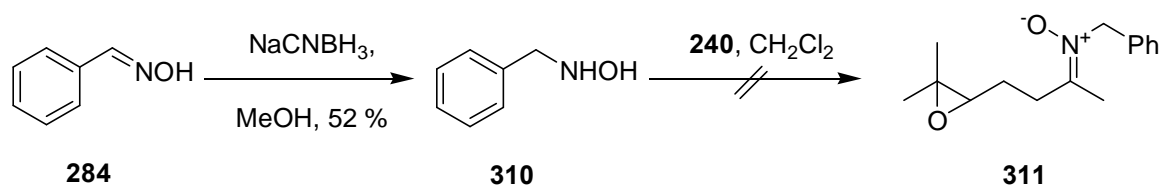


Abbildung 141: Kondensation zum Nitron **312**.

Die Zyklisierung wurde auch unter den Reaktionsbedingungen der stöchiometrischen Variante durchgeführt. Erneut führte die Reaktion zu einem nicht näher bestimmbar komplexen Produkt. Es wurde für keine der durchgeführten Reaktionen das erhoffte Zyklisierungsprodukt **316** gefunden.

3.6.3 Intra- und intermolekulare Addition auf Nitron

Ein weiteres Substrat und dessen Verhalten in einer intermolekularen Addition sollte untersucht werden. Das Nitron **308** (vgl. *Abbildung 138*) sollte in einer intermolekularen Reaktion mit dem Epoxid **279** zum Additionsprodukt **317** reagieren (*Abbildung 143*). Die Synthese des Nitrons **308** folgte der von *Miyaura et al.* beschriebenen Route. Den Ausgangspunkt bildete das Hydroxylamin **310**. Durch Reaktion mit Cyclohexancarbaldehyd bildete sich schließlich der Akzeptor HH (*Abbildung 142*).

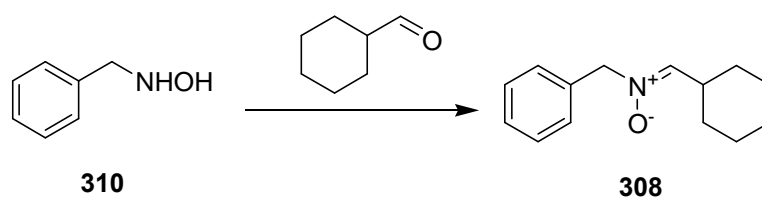


Abbildung 142: Darstellung des Akzeptors 308 für intermolekulare Addition.

Alle Reaktionskomponenten wurden in einem Stickstoffkolben miteinander zur Reaktion gebracht. Die anschließenden spektroskopischen Untersuchungen offenbarten jedoch nur ein komplexes Produkt und zeigten keine Signale für die Bildung des Produkts **317** oder des Alkohols **280** (*Abbildung 143*).

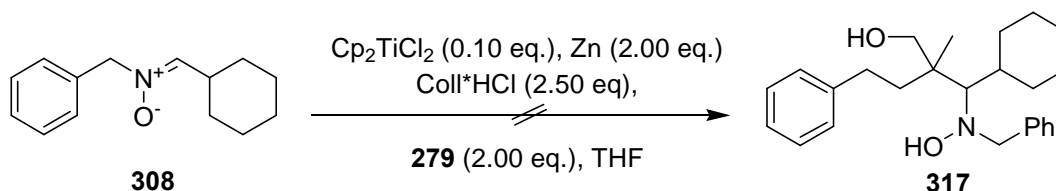


Abbildung 143: Katalytische Additionsreaktion zwischen einem Nitron 308 und einem Epoxid 279.

Die stöchiometrische Variante, die ohne den Zusatz von Collidine-Hydrochlorid durchgeführt wurde, lieferte auch nicht das erwartete Reaktionsprodukt. Das gepufferte System konnte auch nichts an diesem Ergebnis ändern.

In keiner Reaktion konnte das zugegebene Epoxid oder das einfache Reduktionsprodukt dieser Reaktionen gefunden werden.

3.6.4 Ergebnisse der Addition auf Nitro

Sowohl die Zyklisierung als auch die intermolekulare Addition führte nicht zum erhofften Reaktionsprodukt. Nitro sind bis heute nicht in der Lage, in der radikalischen Titanocenchemie als Akzeptoren aufzutreten. Es war nicht möglich das Startmaterial der titanocenvermittelten Reaktion wieder zu finden.

3.7 Zusammenfassung

Bei allen in dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen kam es nicht zu einer Reaktion zwischen einer Epoxidgruppe oder der jeweiligen stickstoffhaltigen Akzeptorfunktion. Die Reaktionen führen zu nicht näher bestimmbar, komplexen Produkten. Auf eine weitere Analyse wurde verzichtet. Es kommt nicht zur Addition auf Azide, Hydrazone, Imine, Oxime oder Nitrone (*Abbildung 144*).

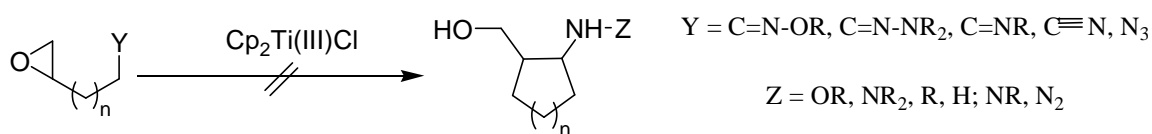


Abbildung 144: Ausbleiben der erhofften Reaktion.

Die Gründe für das Ausbleiben der erhofften Reaktion liegen vermutlich u. a. in einer zu großen Reaktivität der jeweiligen Stickstoffgruppe gegenüber dem Katalysator. Auch die Durchführung der intramolekularen Addition mit Derivaten des Titanocendichlorids lieferte nicht das erwartete Reaktionsprodukt. Es kann nach einem Angriff der Titan(III)verbindung zu radikalischen Folgereaktionen und damit zur Ausbildung von nicht näher bestimmbar, polymeren Stickstoffverbindungen kommen. Diese Tatsache wird durch die Ergebnisse der Kontrollexperimente untermauert. In den Kontrollexperimenten wurde lediglich die Stickstoffverbindung einige Stunden mit Titanocen(III)chlorid in THF gerührt. Ich konnte in keinem dieser Experimente das stickstoffhaltige Startmaterial reisolieren.

Auch der Wechsel des Metalls oder die Reaktionsdurchführung in einem gepufferten System brachte nicht die erhofften Ergebnisse hervor.

Die Gegenwart von Collidin-Hydrochlorid im katalytischen System hat keinen Einfluss auf die Reaktion. Die stöchiometrische Variante der titanocenvermittelten Epoxidöffnung mit anschließender intra- oder intermolekularen Addition bringt nicht das erhoffte Ergebnis hervor.

Der Versuch mittels Titanocen(III)chlorid Azide zu spalten, um anschließend an eine geeignete Akzeptorfunktion zu addieren blieb ebenfalls erfolglos.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

4.1.1 Experimenteller Teil

4.1.1.1 Absolute Lösungsmittel

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

<i>Tetrahydrofuran</i> (THF)	durch Refluxieren über Kalium; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon;
<i>Dichlormethan</i> (CH ₂ Cl ₂)	durch Refluxieren über Calciumhydrid; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon;
<i>Diethylether</i> (Et ₂ O)	durch Vortrocknen über Kaliumhydroxid; Absolutieren durch Refluxieren über Kalium-Natrium-Legierung (17:4); Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon;
<i>Essigsäureethylester</i> (EE)	durch Refluxieren über Calciumhydrid; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon;
<i>Petrolether 40/60</i> (PE)	durch Refluxieren über Calciumhydrid; Destillation vor dem unmittelbaren Gebrauch unter Argon;
<i>Pentan</i>	durch Trocknen von Pentan, <i>reinst</i> (Wasser < 0.1%) über CaCl ₂ .

Dimethylsulfoxid (DMSO) durch Trocknen über CaH₂ bei 80 °C und anschließender Destillation unter vermindertem Druck.[‡]

Methanol (MeOH) durch Trocknen über CaH₂ bei erhöhter Temperatur und anschließender Destillation unter Argon.

Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄) durch Trocknen über CaH₂ bei erhöhter Temperatur und anschließender Destillation unter Argon.

Diisopropylamin (DA) durch Trocknen über CaH₂ unter refluxierenden Bedingungen unter Argon, unmittelbare Destillation vor dem Gebrauch.

Dimethylformamid (DMF) 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 angegebenen Reaktionen eingesetzt.

4.1.1.2 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;

[‡] Destilliert mit bei 90 °C, 200 mbar – 40 mbar. Die Destillationsbrücke wurde mittels Kryostaten auf 22 °C erwärmt

<i>tert-Butylmethylether</i> (MTBE)	zur Abtrennung von hochsiedenden Verunreinigungen durch Destillation unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer;
<i>Essigsäureethylester</i> (EE)	zur Abtrennung von hochsiedenden Verunreinigungen durch Destillation über eine Füllkörperkolonne (1 m) bei Normaldruck;
<i>Cyclohexan</i> (CH)	zur Abtrennung von hochsiedenden Verunreinigungen durch Destillation über eine Füllkörperkolonne (1 m) bei Normaldruck;
<i>Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemische</i> (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.

Diethylether (Et₂O), *reinst*, wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Triethylamin (NEt₃), *reinst*, wurde ohne weitere Reinigung den Laufmittel zugegeben.

4.1.2 Allgemeine Arbeitsweise

Alle Reaktionen in denen sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien eingesetzt wurden, wurden in im Vakuum ausgeheizten und mit Argon gespülten Reaktionsgefäßen durchgeführt. Absolute Lösungsmittel, flüssige Reagenzien und zuvor gelöste Substanzen wurden über Plastikspritzen zugegeben, die gegebenenfalls zuvor mit Argon gespült wurden. Feststoffe wurden, sofern dies notwendig war unter Argon-Gegenstrom abgewogen und ebenfalls unter Argon-Gegenstrom in das Reaktionsgefäß gefüllt. Der Gehalt der verwendeten *n*-Butyllithium- oder Methyllithium-Lösung wurde nach *Suffert* bestimmt.¹⁷⁶

4.1.3 Chromatographie

Für die Flash-Chromatographie¹⁷⁷ wurde Kieselgel der Firmen *Merck* und *Macherey-Nagel* (Korngröße , 40-63 μm , 230-400 mesh, ASTM) und Aluminiumoxid 90, standartisiert der Firma *Merck* verwendet. Als Eluentien wurden Cyclohexan-Essigsäureethylester- bzw. für niedrigsiedende Verbindungen Petrolether-Diethylether-Gemische und Pentan verwendet.

Die Chromatographie-Bedingungen wurden wie folgt angegeben: [M_xO_y , X:Y ($x:y$)], wobei M_xO_y die Art des verwendeten Säulenmaterials, ν die Füllhöhe des Chromatographiematerials in der Säule, w den Säulendurchmesser, X und Y die verwendeten Eluenten im Volumenverhältnis $x:y$ und z die Fraktionsgröße angeben. Wurde bei der chromatographischen Aufreinigung ein Polaritätsgradient verwendet, so wird das durch einen Pfeil beschrieben.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F₂₅₄ bzw. Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ 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.

4.1.4 NMR-Spektroskopie

Für die ¹H-NMR-Spektroskopie standen die Geräte DRX 300 und AM 400 der Firma *Bruker* zur Verfügung. Als interne Standards dienten bei den Messungen die nicht bzw. nicht vollständig deuterierten Verbindungen Trichlormethan (CHCl_3) und Pentadeuterobenzol ($\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$), sowie Dimethylsulfoxid DMSO- d_6 (CD_6SO) und Methanol- d_4 (CD_3OD) die stets als „Verunreinigung“ in den entsprechenden volldeuterierten Lösungsmitteln zu finden waren.¹⁷⁸ Die Kopplungskonstanten (J) wurden in Hertz (Hz), Chemische Verschiebungen (δ) in parts per million (ppm) angegeben. Die getroffenen Zuordnungen stimmten mit den gefundenen ¹H-

NMR-Integralen überein. Alle Signale, mit Ausnahme der als AB-Signal gekennzeichneten, wurden nach erster Ordnung ausgewertet.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf den Geräten DRX 300 und AM 400 der Firma *Bruker* aufgenommen. Als interne Standards wurden die mittleren Linien von Deuterotrithlormethan (CDCl_3) und Hexadeuterobenzol (C_6D_6) der entsprechenden deuterierten Lösungsmittel verwendet. Die chemische Verschiebung (δ) wurde in parts per million (ppm) angegeben. Bei der Darstellung der Dept (135)-Spektren wurde die jeweilige Peak-Orientierung wie folgt angegeben: "-" = CH und CH_3 , "+" = CH_2 . Quartäre Kohlenstoffatome wurden hierbei nicht berücksichtigt. Die Zuordnung der Signale erfolgte, soweit möglich, per Analogieschluss zu ähnlichen Verbindungen oder durch Inkrementberechnungen.¹⁷⁹

Die ^{19}F -NMR-Spektren wurden auf den Geräten DRX 300 und AM 400 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Eichung erfolgte mit Trichlorfluormethan (CFCl_3 ; 0.00 ppm).¹⁸⁷

Die Aufnahme von ^{31}P -NMR-Spektren erfolgte ebenfalls auf den Geräten DRX 300 und AM 400 der Firma *Bruker*. Als externer Standard diente 85%-ige Phosphorsäure (H_3PO_4 ; 0.00 ppm).¹⁸⁰

Wurden Gemische von Diastereoisomeren analysiert, erfolgte eine zusätzliche Kennzeichnung der Signale durch:

A	Signal des Hauptdiastereoisomers
B	Signal des Nebendiastereoisomers
A,B	Zuordnung erfolgte zu beiden Isomeren

4.1.5 Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden von *Frau Peters-Pflaumbaum*, *Frau Sondag*, *Herrn Dr. Eckhardt* und *Frau Dr. Engesser* 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.

4.1.6 Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Spektrometer 1620 der Firma *Perkin Elmer* von *Frau Dahmen* und *Herrn Luppertz* aufgenommen. Flüssigkeiten wurden als Film zwischen KBr-Platten, Feststoffe als KBr-Presslinge vermessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgte in ganzen Zahlen, deren letzte Stelle auf Null oder Fünf gerundet wurde.

4.1.5 CHNS-Analysen

CHNS-Analysen wurden von *Frau Martens* am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn an einem Elementar vario EL der Firma *Vario* und von *Herrn Hambloch* am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen angefertigt.

4.2 Experimente

4.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

4.2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Carbonyl- und Esterfunktionen mit Lithiumaluminiumhydrid (*AAV 1*)

Bei 0 °C gab man zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (380 mg, 10.0 mmol, 0.50 eq.) in Et₂O (50 mL) portionsweise die Carbonylverbindung (20.0 mmol, 1.00 eq.) hinzu. Die Reaktion rührte für 30 min bei 0 °C und wurde dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Ablauf der angegebenen Reaktionszeit wurde die Reaktion unter Eiskühlung durch Zugabe von H₂O (0.4 mL), 15%-iger NaOH (0.4 mL) und H₂O (1.2 mL) abgebrochen. Zur weissen Suspension wurde Et₂O (40 mL) gegeben und die Reaktionsmischung abfiltriert. Der Filterrückstand wurde mit Et₂O (40 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Destillation oder per Flash-Chromatographie gereinigt.¹⁸¹

4.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Alkoholen unter *Swern-Bedingungen* (*AAV 2*)

Oxalylchlorid (7.62 g, 60.0 mmol, 1.20 eq.) wurde bei -60 °C in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst, hierzu gab man tropfenweise in CH₂Cl₂ (30 mL) gelöstes DMSO (9.38 g, 120.0 mmol, 2.40 eq.) und rührte die Mischung für 15 min. Anschließend kam der entsprechende Alkohol (50.0 mmol, 1.00 eq.) hinzu und es wurde für weitere 3h gerührt bevor Triethylamin (25.3 g, 0.25 mol, 5.00 eq.) zugegeben wurde. Es wurde mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O (2 x 50 mL) und gesättigter NaCl (2 x 50 mL) gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird anschließend über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das verbliebene Rohprodukt wird via Flash-Chromatographie gereinigt.

4.2.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die *Wittig-Reaktion* (AAV 3)

Natriumhydrid (936 mg, 39.0 mmol, 1.30 eq.) wurde in DMSO (50 mL) bei 70 °C 1h gerührt, danach erfolgte die tropfenweise Zugabe von in DMSO (100 mL) gelöstem Wittig-Salz (0.039 mmol 1.30 eq.) und es wurde für eine weitere Stunde gerührt. Zur orange-braunen Lösung gab man nun die Carbonylverbindung (30.0 mmol, 1.00 eq.) und rührte die Mischung für 16h bei 55 °C. Nach der Zugabe von H₂O (50 mL) wurde die Reaktionsmischung mit Cyclohexan versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Cyclohexan (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer Mischung aus 1:1 DMSO/H₂O (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck bis zum Rohprodukt eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt.

4.2.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Epoxidierung von Olefinen mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBS) (AAV 4)

Zu einer Lösung des Alkens (10 mmol, 1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde bei 0 °C über einen Zeitraum von 20 min portionsweise *m*-Chlorperbenzoesäure (2.58 g, 15.0 mmol, 1.50 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung rührte nun über Nacht unter erwärmen auf Raumtemperatur. Nach Zugabe von 2N NaOH (20 mL) wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das verbliebene Rohprodukt wurde per Flash-Chromatographie gereinigt.¹⁸⁹

4.2.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Phosphonsäureestern (*Arbuzov-Reaktion*) (AAV 5)

Unter *Nicht-absoluten* Bedingungen wurden Triethylphosphit (3.66 g, 22.0 mmol, 1.10 eq.) und das Halogenessigsäureesterderivat (20.0 mmol, 1.00 eq.) für 3h bei 145 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert.

4.2.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die *Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion (AAV 6)*

Bei Raumtemperatur fügte man zu einer Suspension von Natriumhydrid (450 mg, 18.8 mmol, 1.25 eq.) in THF (50 mL) tropfenweise den Phosphorsäureester (22.5 mmol, 1.50 eq.). Man rührte so lange bis sich das Reaktionsgemisch unter Gasentwicklung klar wurde. Dann wurde die Carbonylverbindung (15.0 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und man es wurde über den angegebenen Zeitraum weitergerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (30 mL) beendet und mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gereinigt, über MgSO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch per Flash-Chromatographie gereinigt.

4.2.1.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kondensation von Carbonylverbindungen mit Hydrazinen (AAV 7)

4-(3,3-Dimethyl-oxiranyl)-butan **238** (1.42 g, 10.0 mmol, 1.00 eq), MgSO₄ (10.0 g) und das unsymmetrische Hydrazin (50.0 mmol, 5.00 eq.) wurden in CH₂Cl₂ (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung rührte für den angegebenen Zeitraum und wurde anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel und über schüssiges Hydrazin wurden bei vermindertem Druck durch Destillation entfernt.

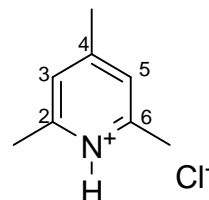
4.2.1.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Titanocen katalysierten Radikalcyclisierung (AAV 8)

Zunächst wurde eine Mischung aus Titanocendichlorid (24.9 mg, 100 µmol, 0.10 eq.), Zn-Staub (134 mg, 2.00 mmol, 2.00 eq.) und Collidin-Hydrochlorid (394 mg, 2.50 mmol, 2.50 eq.) im Vakuum getrocknet bis das Collidin-Hydrochlorid sublimierte. Dann wurde trockenes THF (10 mL) zugegeben und die Mischung rührte solange bis zu trüb-grünlich war, üblicher weise 30min. Es folgte die Zugabe des Epoxids (1.00 mmol) und die Reaktionsmischung rührte für den angegebenen Zeitraum. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (20 mL) abgebrochen und mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden mit 2N HCl (2 x 10 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 x 10 mL) und H₂O (2 x 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das verbliebene Rohprodukt per Flash-Chromatographie gereinigt.

4.3 Synthesen

2,4,6-Trimethylpyridin Hydrochlorid (Collidin-Hydrochlorid)



Zu einer tiefgekühlten Lösung (Ethanol/Trockeneis) aus 2,4,6-Trimethylpyridin in CH_2Cl_2 leitete man solange einen leichten HCl -Gasstrom ein, bis - nach anfänglichem Ausfallen eines weißen Feststoffes – wieder eine klare Lösung vorlag. Überschüssiges HCl -Gas wurde durch Spülen der Lösung mittels Argonstrom aus der Lösung entfernt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der dabei erhaltenen Feststoff wurde mit MTBE gewaschen, gemörtsert und im Ofen getrocknet ($\sim 60^\circ \text{C}$).

Man erhielt 2,4,6-Trimethylpyridin Hydrochlorid als weißen Feststoff.

Smp.: $>260^\circ \text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.03$ (s, 2H, 3-H, 5-H); 2.50 (s, 6H, 2- CH_3 , 6- CH_3); 2.19 (s, 3-H, 4- CH_3).

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

$\delta = 157.73$ (C-4); 151.77 (C-2, C-6); 124.84 (C-3, C-5); 21.39 (4- CH_3)*; 18.38 (2- CH_3 , 6- CH_3)*; * Zuordnung u. U. vertauschbar.

MS (FAB) (Matrix: *m*NBA)

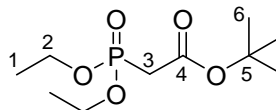
$m/z = 122.1$ (100%, $[\text{M-HCl+H}]^+$, 279 (17%, $[\text{2M-HCl+H}]^+ \{^{35}\text{Cl-Isotop}\}$), 281 (5%, $[\text{2M-HCl+H}]^+ \{^{37}\text{Cl-Isotop}\}$).

IR (Film):

$\nu = 2995, 1925, 1645, 1440, 1370, 1085, 765, 625 \text{ cm}^{-1}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{55b}

Diethoxyphosphorylessigsäure-*tert*-butylester



Entsprechend *AAV 5* wurden Triethylphosphit (10.2 g, 61.7 mmol, 1.03 eq.) und Pivalinsäurechlormethylester (9.33 g, 60.0 mmol, 1.00 eq.) miteinander umgesetzt. Das Rohprodukt wurde destillativ (4 mbar, 140 °C) gereinigt und man erhielt den Phosphorester als farblose Flüssigkeit (11.9 g, 79 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.06-4.12 (m, 4 H, 2-H), 2.83 (d, ² $J_{3H,P}$ = 21.5 Hz, 2 H, 3-H), 1.44 (s, 9 H, 6-H), 1.31 (t, ³ $J_{1H,2H}$ = 7.1 Hz, 6 H, 1-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 165.0 (d, ² $J_{C,P}$ = 6.0 Hz, C-4), 82.0 (C-5), 62.5 (d, ² $J_{C,P}$ = 6.0 Hz, 2 C, C-2), 35.7 (d, ¹ $J_{C,P}$ = 132.8 Hz, C-3), 28.0 (C-6), 16.4 (d, ² $J_{C,P}$ = 6.0 Hz, 2 C, C-1).

¹³C-NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl₃):

δ = "+" 62.5 (C-2), "+" 35.7 (C-3), "-" 28.0 (C-6), "-" 16.4 (C-1).

MS (EI/70 eV):

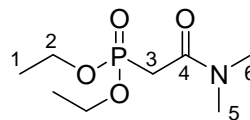
m/z (%) = 237.1 (0.3, [M-CH₃]⁺), 197.0 (47, [M-C₄H₇]⁺), 179.0 (100, [M-C₄H₉O]⁺), 151.0 (39, [M-C₅H₉O₂]⁺), 137.0 (7, [M-C₆H₁₁O₂]⁺), 122.9 (32).

IR (Film):

ν = 3485(w), 2980(s), 2955(s), 2935(m), 1730(s), 1455(w), 1395(m), 1370(m), 1260(s), 1170(s), 1115(s), 1030(s), 970(s), 885(w), 830(w) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸²

**Diethyl 2-(dimethylamino)-2-oxo-
ethylphosphonat**



Triethylphosphit (17.1 g, 10.3 mmol, 1.03 eq.) und Amid (11.9 g, 100 mmol) wurden wie in *AAV 5* umgesetzt. Das Rohprodukt erhaltene Rohprodukt wurde via Destillation (3.1 mbar, 140 °C) gereinigt, man erhielt dabei den Phosphonester als farblose Flüssigkeit (16.7 g, 75 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.06-4.16 (m, 4 H, 2-H), 3.06 (s, 3 H, 6-H), 2.99 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 21.8$ Hz, 2 H, 3-H), 1.28 (t, $^3J_{\text{H,2H}} = 7.1$ Hz, 6 H, 1-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 164.7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 5.4$ Hz, C-4), 62.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.6$ Hz, 2 C, C-2), 33.3 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 133.4$ Hz, C-3), 38.4 (C-5), 35.7 (C-6), 16.2 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.0$ Hz, 2 C, C-1).

¹³C-NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl₃):

δ = "+" 62.4 (C-2), "+" 33.3 (C-3), "-" 38.4 (C-5), "-" 35.7 (C-6), "-" 16.2 (C-1).

MS (EI/70 eV):

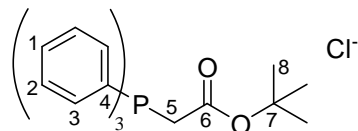
m/z (%) = 223.1 (76, [M⁺]), 195.1 (3, [M-C₂H₄]⁺), 179.1 (100, [M-C₂H₆N]⁺), 152.1 (90, [M-C₃H₅NO]⁺), 151.1 (43, [M-C₃H₆NO]⁺), 125.1 (91), 123.1 (80), 108 (38).

IR (Film):

ν = 3530(m), 2985(s), 1650(s), 1390(s), 1250(s), 1165(m), 1030(s), 965(s), 870(m), 735(w), 675(m) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸³

**(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)benzyl)-
triphenyl-phosphonium chlorid (186)**



Chloressigsäure-*tert*-butylester (10.5 g, 70.0 mmol) und Triphenylphosphin (18.4 g, 70.0 mmol, 1.00 eq.) wurden in Toluol (100 mL) gelöst und unter Rückfluß für 5h erhitzt. Der dabei entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Toluol (3 x 50 mL) gewaschen. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet, man erhielt **186** (21.4 g, 83 %) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

δ = 7.90 (ddd, ³*J*_{2H,3H} = 7.4 Hz, ⁴*J*_{1H,3H} = 1.1 Hz, ³*J*_{1H,P} = 13.3 Hz, 6 H, 3-H), 7.76 (m, 3 H, 1-H), 7.65 (d, ³*J*_{2H,3H} = 7.6 Hz, ⁴*J*_{1H,P} = 3.6 Hz, 6 H, 2-H), 5.50 (d, ²*J*_{5H,P} = 14.2 Hz, 2 H, 5-H), 1.18 (s, 9 H, 8-H) .

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 163.5 (d, ²*J*_{C,P} = 3.8 Hz, C-6), 135.0 (d, ⁴*J*_{1C,P} = 3.0 Hz, 3 C, C-1), 134.1 (d, ³*J*_{2C,P} = 10.6 Hz, 6 C, C-2), 130.2 (d, ²*J*_{3C,P} = 13.2 Hz, 6 C, C-3), 118.2 (d, ¹*J*_{4C,P} = 88.3 Hz, 3 C, C-4), 84.6 (C-7), 33.9 (d, ¹*J*_{5C,P} = 54.1 Hz, C-5), 27.7 (C-8) .

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, C₆D₆):

δ = "+" 135.0, "+" 134.1, "+" 130.2, "-" 33.9, "+" 27.7 .

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 210.2 (100, [M-C₄H₈]⁺), 193.2 (31, [M-C₅H₉O]⁺), 179.1 (12, [M-C₄H₇O₂]⁺), 165.2 (36, [M-C₅H₂O₂]⁺), 126.1 (41), 57.1 (48 [C₃H₅O]⁺).

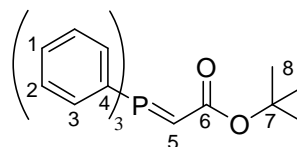
HRMS (EI, 70 eV): *m/z* calcd. for C₁₂H₁₈O₃ [M-C₄H₈]⁺, 210.1256; found 210.1260 [M-C₄H₈]⁺.

IR (Film):

ν = 2930(s), 2860(m), 1710 (s), 1650(m), 14.60(m), 1370 (s), 1315(s), 1155(s), 970(w), 850(w) cm⁻¹.

Die analytischen daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁴

***tert*-Butyl-2-(triphenyl-phosphinyliden)
acetat (**181**)**



186 (20.4 g, 80.0 mmol) wurde in MeOH (100 mL) gelöst, unter Rühren gab man solange 10 %ige Natronlauge hinzu, dass der pH-Wert ≤ 9 blieb. Das ausgefallene Ylid wurde abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Das Ylid wurde in heißem Ethylacetat umkristallisiert. Man filtrierte ab und tzrocknete im Vakuum. Das Ylid **181** fällt als weißer Feststoff an (13.4 g, 76 %).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

$\delta = 7.40\text{-}7.85$ (m, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H), 1.74 (s, 9 H, 8-H), 0.86-1.21 (br, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

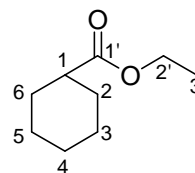
$\delta = 175.0$ (C-6), 133.0 (d, ³J_{2C, P} = 10.0 Hz, 6 C, C-2), 131.9 (d, ⁴J_{1C, P} = 2.8 Hz, 3 C, C-1), 131.8 (C-5), 128.5 (d, ³J_{3C, P} = 12.2 Hz, 6 C, C-2), 49.0 (C-7), 29.1 (C-8)

IR (Film):

$\nu = 2970(\text{w}), 1640(\text{s}), 1440(\text{m}), 1285(\text{s}), 1155(\text{s}), 1105(\text{s}), 1005(\text{m}), 930(\text{w}), 690(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$.

Die analytischen daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁵

Cyclohexancarbonsäureethylester (113**)**



Cyclohexancarbonsäure (19.7 g, 153 mmol) wurde unter Rückfluß mit *p*-Toluolsulfonsäure (Spatespitze) und Ethanol (12.4 g, 270 mmol, 1.75 eq.) in Toluol erhitzt. Nachdem sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat, wurde das Lösungsmittel unetr vermindertem

Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (80 °C, 20 mbar) gereingt. Man erhielt **113** (19.1 g, 80 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.09 (q, ³J_{2H, 3'H} = 7.2 Hz, 2 H, 2'-H), 1.38-1.92 (br m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.23 (t, ³J_{2H, 3'H} = 7.1 Hz, 3 H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 176.2 (C-1'), 60.1 (C-2'), 43.4 (C-1), 29.2 (2 C, C-2, C-6), 26.3 (C-4), 25.9 (2 C, C-3, C-5), 14.3 (C-3').

MS (EI/70 eV):

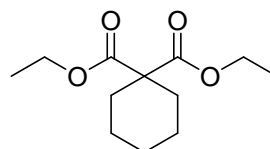
m/z (%) = 156.0 (37, [M-H]⁺), 141.0 (7, [M-CH₅]⁺), 128.0 (22, [M-C₂H₄]⁺), 111.1 (33, [M-C₂H₅]⁺), 83 (100).

IR (Film):

ν = 2930(s), 2855(s), 1730(s), 1450(m), 1315(m), 1170(s), 1135(m), 1045(s), 895(w) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁶

Cyclohexancarbonsäureethylester (**112**)



Bei 0 °C gab man zu einer Lösung aus Diisopropylamin (18.3 g, 181 mmol, 1.50 eq.) in THF (150 mL) langsam n-BuLi (123 mL, 181 mmol, 1.50 eq., 1.47M in n-Hexan). Nach erfolgter Zugabe wurde bei -78 °C **113** (18.9 g, 121 mmol) zugegeben. Die Mischung rührte bei der angegebenen Temperatur für eine Stunde. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte für eine weitere Stunde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) abgebrochen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (140 °C, 9 mbar) gereingt. Man erhielt **112** (20.1 g, 73 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.15 (q, $^3J_{2H, 3'H} = 7.0$ Hz, 4 H, 2'-H), 1.92-2.00 (m, 4 H, 2-H, 6-H), 1.37-1.56 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.22 (t, $^3J_{2H, 3'H} = 7.2$ Hz, 6 H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 176.2 (C-1'), 60.1 (C-2'), 43.4 (C-1), 29.2 (2 C, C-2, C-6), 26.3 (C-4), 25.9 (2 C, C-3, C-5), 14.3 (C-3').

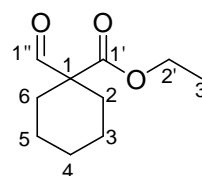
IR (Film):

ν = 2940(s), 2840(s), 1715(s), 1455(s), 1180(s), 1130(m), 1045(s), 890(m) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁷

Ethyl 1-formylcyclohexancarboxylat

(115)



Bei -78 °C wurde zu einer Lösung aus **112** (19.3 g, 84.7 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) langsam DIBAL-H (170 mL einer 1M-Lösung in Cyclohexan, 170 mmol, 2.00 eq.) zugetropft und für weitere 3h rühren gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (68 mL) und 4 %-ige HCl (84 mL) beendet. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Die Mischung wurde über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte abfiltriert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE:Et₂O 95:5) gereinigt, man erhält **115** (9.50 g, 61 %) als farbloses Öl, R_f=0.1 (PE:Et₂O 95:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 9.54 (s, 1 H, 1''-H), 4.19 (q, $^3J_{2H, 3'H} = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 1.40-2.00 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.26 (t, $^3J_{2H, 3'H} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H).

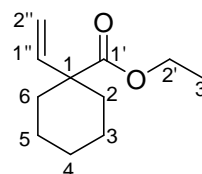
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 199.7 (C-1''), 171.5 (C-1'), 61.5 (C-1), 59.2 (C-2'), 28.7 (2 C, C-2, C-6), 31.5 (C-4), 22.4 (2 C, C-3, C-5) 14.3 (C-3').

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 183.1 (6, [M-H]⁺), 173.1 (10, [M-CH]⁺), 156.2 (73, [MC₂H₄]⁺), 128.1 (44, [M-C₄H₈]⁺), 110.1 (39), 81.1 (100).

Ethyl 1-vinylcyclohexanecarboxylate (111)



Entsprechend *AAV 3* wurden **112** (11.0 g, 60.0 mmol), Natriumhydrid (1.70 g, 66.0 mmol, 1.10 eq.) und Methyltriphenylphosphoniumbromid (24.0 g, 66.0 mmol, 1.10 eq.) in DMSO (40 mL, bzw. 80 mL) miteinander zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde nach 14h durch beendet, die säulenchromatographische (CH:EE 98:2) Aufarbeitung führte zu **111**, einem farblosen Öl (6.45 g, 59 %), R_f=0.2 (CH:EE 97:3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5.69 (dd, ³J_{1''H, 2''H(B)}} = 10.6 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)}} = 17.7 Hz, 1 H, 1''-H), 4.99 (dd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)}} = 0.8 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)}} = 17.6 Hz, 1 H, 2''(A)-H), 4.98 (dd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)}} = 0.8 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)}} = 10.8 Hz, 1 H, 2''(A)-H), 4.03 (q, ³J_{2'H, 3'H}} = 7.1 Hz, 2 H, 2'-H), 1.25-1.55 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.13 (t, ³J_{2'H, 3'H}} = 7.1 Hz, 3 H, 3'-H),.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 175.1 (C-1'), 142.6 (C-1''), 114.2 (C-2''), 60.5 (C-2'), 49.7 (C-1), 33.7 (2 C, C-2, C-6), 25.6 (C-4), 23.2 (2 C, C-3, C-5), 14.3 (C-3').

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, CDCl₃):

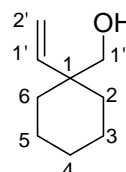
δ = "-" 142.6 (C-1''), "+" 114.2 (C-2''), "+" 60.5 (C-2'), "+" 33.7 (2 C, C-2, C-6), "+" 25.6 (C-4), "+" 23.2 (2 C, C-3, C-5), "-" 14.3 (C-3').

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 182.1 (16, $[M]^{+\bullet}$), 154.1 (8, $[M-C_2H_4]^{+\bullet}$), 136.1 (14, $[M-C_2H_4O]^{+\bullet}$), 109.1 (52, $[M-CH_3O]^{+\bullet}$), 81.1 (26), 67.1 (100), 55.1 (35, $[C_3H_3O]^{+\bullet}$).

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁸

Ethy (1-vinylcyclohexyl)methanol (**116**)



Entsprechend *AAV1* wurde **111** (5.00 g, 27.0 mmol) mit $LiAlH_4$ (520 mg, 13.5 mmol, 0.50 eq.) in Et_2O (80 mL) reduziert. Die Destillation des Rohprodukts ergab **116** (3.40 g, 90 %) als ein farbloses Öl.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 5.62 (dd, $^3J_{1'H, 2'H(A)} = 10.9$ Hz, $^3J_{1'H, 2'H(B)} = 17.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.59 (dd, $^2J_{2'H(A), 2'H(B)} = 1.4$ Hz, $^3J_{1'H, 2'H(B)} = 11.0$ Hz, 1 H, 2'(B)-H), 5.08 (dd, $^2J_{2'H(A), 2'H(B)} = 1.5$ Hz, $^3J_{1'H, 2'H(A)} = 17.8$ Hz, 1 H, 2'(A)-H), 3.31 (s, 1 H, OH), 1.65-1.40 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H), 1.25-1.36 (m, 2 H, 4-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 143.9 (C-1'), 115.8 (C-2'), 71.2 (C-1''), 42.6 (C-1), 32.4 (2 C, C-2, C-6), 26.6 (C-4), 22.0 (2 C, C-3, C-5).

^{13}C -NMR (DEPT (135), 100 MHz, $CDCl_3$):

δ = "-" 143.9 (C-1'), "+" 115.8 (C-2'), "+" 71.2 (C-1''), "+" 32.4 (2 C, C-2, C-6), "+" 26.6 (C-4), "+" 22.0 (2 C, C-3, C-5).

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 183.1 (6, $[M-H]^{+\bullet}$), 173.1 (10, $[M-CH]^{+\bullet}$), 156.2 (73, $[MC_2H_4]^{+\bullet}$), 128.1 (44, $[M-C_4H_8]^{+\bullet}$), 110.1 (39), 81.1 (100).

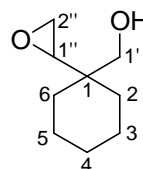
IR (Film):

$\nu = 3390(\text{m}), 2930(\text{s}), 2855(\text{s}), 1635(\text{w}), 1450(\text{m}), 1040(\text{m}), 920(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁹

(1-(Oxiran-2-yl)cyclohexyl)methanol

(110)



Die Epoxidierung von **116** (3.80 g, 27.1 mmol) erfolgte nach in den *AAV 4* beschriebenen Bedingungen mit *m*-CPBS (8,05 g, 46.6 mmol, 1.50 eq.) in CH_2Cl_2 (100 mL). Die Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 80:20) des Rohprodukts lieferte **110** (3.53 g, 83 %), $R_f=0.2$ (CH:EE 75:25).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.50$ (d, $^3J_{2'\text{H}(\text{A}), 2'\text{H}(\text{B})} = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2'(A)-H), 3.39 (dd, $^2J_{2'\text{H}(\text{A}), 2'\text{H}(\text{B})} = 11.3 \text{ Hz}$, $^4J_{2'\text{H}(\text{B}), 1''\text{H}} = 1.1 \text{ Hz}$, 1 H, 2'(B)-H), 2.81 (ddd, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H}(\text{A})} = 3.8 \text{ Hz}$, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H}(\text{B})} = 3.2 \text{ Hz}$, $^3J_{1''\text{H}, 1'\text{H}(\text{B})} = 0.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1''-H), 2.59 (ddd, $^2J_{2''\text{H}(\text{A}), 2''\text{H}(\text{B})} = 4.6 \text{ Hz}$, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H}(\text{A})} = 3.0 \text{ Hz}$, $^5J_{1''\text{H}, 2''\text{H}(\text{A})} = 1.0 \text{ Hz}$, 2''(A)-H), 2.43 (ddd, $^2J_{2''\text{H}(\text{A}), 2''\text{H}(\text{B})} = 5.2 \text{ Hz}$, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H}(\text{B})} = 3.6 \text{ Hz}$, $^5J_{1''\text{H}, 2''\text{H}(\text{B})} = 0.8 \text{ Hz}$, 2''(B)-H), 2.45-2.27 (m, 1 H, OH), 1.59-1.24 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 65.7$ (C-1'), 58.6 (C-1''), 43.8 (C-2''), 37.2 (C-1), 30.0 (C-2)[#], 29.4 (C-6)[#], 26.3 (C-4), 22.0 (C-3)[#], 21.7 (C-5)[#].

[#] können u.U. vertauscht werden

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT (135), 75 MHz, CDCl_3):

$\delta = \text{"+"}$ 65.7 (C-1'), "-" 58.6 (C-1''), "+" 43.8 (C-2''), "+" 30.0 (C-2)[#], "+" 29.4 (C-6)[#], "+" 26.3 (C-4), "+" 22.0 (C-3)[#], "+" 21.7 (C-5)[#].

[#] können u.U. vertauscht werden

HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_9H_{16}O_2$, 156.1150, eine hochaufgelöste Masse konnte bis jetzt noch nicht erhalten werden.

MS (EI/70 eV):

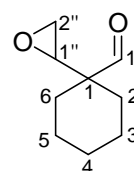
m/z (%) = 158.0 (5, $[M+2H]^+$), 156.0 (14, $[M]^+$), 141.0 (3, $[^{158.0}\text{-OH}]^+$), 139.0 (11, $[M\text{-OH}]^+$), 125.1 (38, $[M\text{-CH}_3\text{O}]^+$), 108.1 (100), 95.1 (52), 81.1 (85, $[M\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}_2]^+$), 67.1 (63).

IR (Film):

$\nu = 3365$ (w), 2925(s), 2855(s), 1450(m), 1010(m), 895(w) cm^{-1} ..

1-(Oxiran-2-yl)cyclohexancarbaldehyd

(108)



Zu einer Suspension von Kieselgur (9.33 g) und Molsieb 4\AA (1.51 g) in CH_2Cl_2 (106 mL) wurden **110** (2.60 g, 16.6 mmol) und Pyridiniumchlorochromat (2.99 g, 19.2 mmol, 1.15 eq.) gegeben. Die Reaktion wurde über Dünnschichtchromatographie verfolgt und nach 4.5 h abgebrochen. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 92:8) des Rohprodukts lieferte **108** (1.20 mg, 47 %), $R_f=0.6$ (CH:EE 75:25).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6):

$\delta = 9.22$ (s, 1 H, 1'-H), 2.44 (dd, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(A)}} = 3.7$ Hz, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(B)}} = 3.0$ Hz, 1 H, 1''-H), 2.21 (ddd, $^2J_{2''\text{H(A)}, 2''\text{H(B)}} = 4.4$ Hz, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(A)}} = 2.7$ Hz, $^5J_{2/6\text{H}, 2''\text{H(A)}} = 0.7$ Hz, 1 H, 2''(A)-H), 2.13 (ddd, $^2J_{2''\text{H(A)}, 2''\text{H(B)}} = 4.5$ Hz, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(B)}} = 2.8$ Hz, $^5J_{2/6\text{H}, 2''\text{H(B)}} = 0.9$ Hz, 1 H, 2''(B)-H), 1.39-1.24 (m, 4 H, 2-H, 6-H), 1.21-0.92 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6):

$\delta = 203.7$ (C-1''), 55.9 (C-1'), 50.00 (C-1), 42.6 (C-2'), 28.5 (C-2), 28.2 (C-6), 25.6 (C-4), 22.4 (C-3), 22.4 (C-5).

¹³C-NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl₃):

δ = "-" 203.7 (C-1"), "-" 55.9 (C-1'), "+" 42.6 (C-2'), "+" 28.5 (C-2), "+" 28.2 (C-6), "+" 25.6 (C-4), "+" 22.4 (C-3), "+" 22.4 (C-5).

CHNS-Analyse:

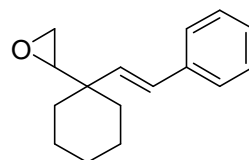
Ber.	C 70.10	H 9.15
Gef.	C 69.82	H 9.08

[entspricht C₉H₁₄NO₂ (223.31)]

IR (Film):

ν = 2930(s), 2855(s), 2710(w), 1725(s), 1450(m), 1390(w), 1265(w), 1130(w), 840(m) cm⁻¹.

2-(1-styrylcyclohexyl)oxiran (106)



Wie in *AVV 3* beschrieben wurden Natriumhydrid (108 mg, 4.50 mmol, 1.50 eq.), **108** (422 mg, 3.00 mmol) und Benzyltriphenylphosphoniumbromid (1.95 g, 4.50 mmol, 1.50 eq.) in DMSO (4 mL, bzw. 10 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 99:1) des Rohprodukts lieferte **106** (600 mg, dr 57:38, 88 %), R_f=0.1 (CH:EE 98:2).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆):

δ = 7.32-7.10 (m, 5 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.32-7.10 (m, 5 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H)*, 6.62 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 12.8 Hz, 1 H, 1'-H), 6.34 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 16.6 Hz, 1 H, 1'-H)*, 5.93 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 16.6 Hz, 1 H, 2'-H)*, 5.37 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 12.8 Hz, 1 H, 2'-H), 2.76 (dd, ³J_{1''H, 2''H(A)}} = 3.8 Hz, ³J_{1''H, 2''H(B)}} = 3.2 Hz, 1 H, 1''-H), *2.75 (dd, ³J_{1''H, 2''H(A)}} = 4.0 Hz, ³J_{1''H, 2''H(B)}} = 3.2 Hz, 1 H, 1''-H)*, 2.56 (dd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)}} = 2.9 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)}} = 4.8 Hz, 1 H, 2''(A)-H)*, 2.53 (dd, ²J_{H-H} = 4.8 Hz, ³J_{H-H} = 3.9 Hz, ¹H²J_{2''H(A), 2''H(B)}} = 2.9 Hz, ³J_{1''H, 2''H(B)}} = 4.8 Hz, 1 H, 2''(B)-H)*, 2.48 (dd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)}} = 2.9 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)}} = 4.8 Hz, 1 H, 2''(A)-H), 2.41 (dd, ²J_{H-H} = 4.8 Hz, ³J_{H-H} = 3.9 Hz, ¹H²J_{2''H(A), 2''H(B)}} = 4.1 Hz, ³J_{1''H, 2''H(B)}} = 4.8 Hz, 1 H, 2''(B)-H), 1.75-1.00 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.75-1.00 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)*.

* Mindermengendiastereomer

^{13}C -NMR (75 MHz, C_6D_6):

$\delta = ^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, C_6DC_3): $\delta = 138.9$ (C-3'), 137.7 (C-3')*, 135.2 (C-1'), 133.2 (C-1')*, 132.4 (C-5'), 130.9 (C-5')*, 128.6 (C-6')*, 128.6 (C-6'), 127.8 (C-4'), 127.3 (C-4')*, 126.7 (C-2'), 126.2 (C-2')*, 59.5 (C-1'')*, 59.2 (C-1''), 44.6 (C-2''), 43.7 (C-2'')*, 40.7 (C-1), 39.6 (C-1)*, 34.8 (C-2), 33.2 (C-2)*, 32.3 (C-6)*, 31.2 (C-6), 26.3 (C-4)*, 26.0 (C-4), 22.2 (C-5), 22.0 (C-5)*, (C-3), 22.0 (C-3)*.

* Mindermengendiastereomer

^{13}C -NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl_3):

$\delta =$ "-" 135.2 (C-1'), "-" 133.2 (C-1')*, "-" 132.4 (C-5'), "-" 130.9 (C-5')*, "-" 128.6 (C-6')*, "-" 128.6 (C-6'), "-" 127.8 (C-4'), "-" 127.3 (C-4')*, "-" 126.7 (C-2'), "-" 126.2 (C-2')*, "-" 59.5 (C-1'')*, "-" 59.2 (C-1''), "+" 44.6 (C-2''), "+" 43.7 (C-2'')*, "+" 34.8 (C-2), "+" 33.2 (C-2)*, "+" 32.3 (C-6)*, "+" 31.2 (C-6), "+" 26.3 (C-4)*, "+" 26.0 (C-4), "+" 22.2 (C-5), "+" 22.2 (C-5)*, "+" 22.0 (C-3), "+" 22.0 (C-3)*.

* Mindermengendiastereomer

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 229.1 (5, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 228.1 (32, $[\text{M}]^+$), 198.1 (55, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^{++}$), 197.1 (100, $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$), 185.1 (99, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$), 180.1 (19), 155.1 (25 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$), 141.1 (43, $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}]^+$), 129.1 (54, $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}]^+$), 117.1 (77, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}]^+$), 91 (69, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$), 77 (15, $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$).

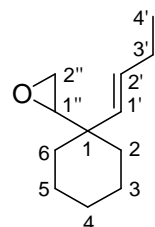
HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$, 228.1514; gefunden 228.1513 $[\text{M}]^+$.

IR (Film):

$\nu = 2930(\text{s})$, 2855(s), 1600(w), 1490(m), 1450(m), 1390(w), 1265(w), 1070(w), 950(m), 875(m), 695(m) cm^{-1} .

2-(1-(buta-1,3-dienyl)cyclohexyloxiran

(107)



Entsprechend der in *AVV* 3 angegebenen Vorgehensweise wurden Natriumhydrid (108 mg, 4.50 mmol, 1.50 eq.), **108** (422 mg, 3.00 mmol) und Allyltriphenylphosphoniumbromid (1.72 g, 4.50 mmol, 1.50 eq.) in DMSO (4 mL, bzw. 10 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 96:4) des Rohprodukts lieferte **107** (96 mg, dr 61:39 (E:Z), 18 %), $R_f=0.2$ (CH:EE 95:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.84$ (dddd, $^3J_{4'H(A)}$, $^3H = 16.7$ Hz, $^3J_{4'H(B)}$, $^3H = 11.4$ Hz, $^3J_{2'H}$, $^3H = 10.1$ Hz, $^4J_{1'H}$, $^3H = 1.2$ Hz, 1 H, 3'(E)-H), 6.30 (dddd, $^3J_{4'H(A)}$, $^3H = 16.9$ Hz, $^3J_{4'H(B)}$, $^3H = 10.1$ Hz, $^3J_{2'H}$, $^3H = 10.2$ Hz, $^4J_{1'H}$, $^3H = 0.6$ Hz, 1 H, 3'(Z)-H)*, 6.07 (dd, $^3J_{1'H}$, $^2'H = 15.5$ Hz, $^3J_{2'H}$, $^3H = 10.6$ Hz, 1 H, 2'(Z)-H)*, 6.06 (dd, $^3J_{1'H}$, $^2'H = 12.0$ Hz, $^3J_{2'H}$, $^3H = 11.5$ Hz, 1 H, 2'(E)-H), 5.40 (d, $^3J_{1'H}$, $^2'H = 15.9$ Hz, 1 H, 1'(Z)-H)*, 5.09 (d, $^3J_{1'H}$, $^2'H = 11.5$ Hz, 1 H, 1'(E)-H)*, 5.07 (ddd, $^2J_{4'H(A)}$, $^4'H(B) = 17.0$ Hz, $^3J_{4'H(A)}$, $^3'H = 11.2$ Hz, $^4J_{4'H(A)}$, $^2'H = 1.9$ Hz, 1 H, 4'(A)/(E)-H), 4.98 (ddd, $^2J_{4'H(A)}$, $^4'H(B) = 17.4$ Hz, $^3J_{4'H(A)}$, $^3'H = 10.2$ Hz, $^4J_{4'H(A)}$, $^2'H = 1.6$ Hz, 1 H, 4'(A)/(Z)-H)*, 2.71 (dd, $^2J_{2''H(A)}$, $^2''H(B) = 3.9$ Hz, $^3J_{1''H}$, $^2''H(A) = 2.8$ Hz, 1 H, 2''(A)-H), 2.55 (dd, $^2J_{2''H(A)}$, $^2''H(B) = 3.9$ Hz, $^3J_{1''H}$, $^2''H(A) = 2.7$ Hz, 1 H, 2''(A)-H)*, 2.43 (dd, $^3J_{''H}$, $^2''H(B) = 5.1$ Hz, $^3J_{1''H}$, $^2''H(A) = 2.7$ Hz, 1 H, 1''-H), 2.31 (dd, $^2J_{2''H(A)}$, $^2''H(B) = 3.9$ Hz, $^3J_{1''H}$, $^2''H(B) = 5.1$ Hz, 1 H, 2''(B)-H), 2.30 (dd, $^2J_{2''H(A)}$, $^2''H(B) = 3.9$ Hz, $^3J_{1''H}$, $^2''H(A) = 1.5$ Hz, 1 H, 1''-H)*, 2.23 (dd, (dd, $^2J_{2''H(A)}$, $^2''H(B) = 3.9$ Hz, $^3J_{1''H}$, $^2''H(B) = 5.0$ Hz, 1 H, 2''(B)-H)*, 1.55-1.00 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.55-1.00 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)*.

* Mindermengendiastereomer

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

$\delta = 138.2$ (C-3'), 137.9 (C-3')*, 134.8 (C-1'), 134.1 (C-3')*, 132.3 (C-2'), 132.1 (C-2')*, 115.8 (C-4'), 115.7 (C-4'), 59.0 (C-1''), 58.9 (C-1'')*, 43.0 (C-2''), 42.9 (C-2'')*, 40.9 (C-1), 39.7 (C-1)*, 33.3 (C-2), 32.8 (C-2)*, 32.1 (C-6), 31.9 (C-6)*, 26.5 (C-4), 26.5 (C.4)*, 22.4 (C-3), 22.3 (C-5), 22.2 (C-3)*, 22.2 (C-5)*.

* Mindermengendiastereomer

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT (135), 100 MHz, CDCl_3):

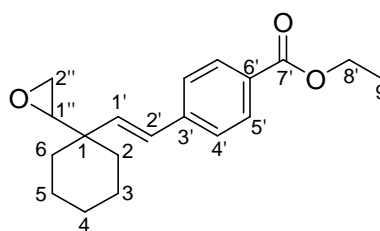
$\delta =$ "-" 138.2 (C-3'), "-" 137.9 (C-3')*, "-" 134.8 (C-1'), "-" 134.1 (C-3')*, "-" 132.3 (C-2'), "-" 132.1 (C-2')*, "+" 115.8 (C-4'), "+" 115.7 (C-4'), "-" 59.0 (C-1''), "-" 58.9 (C-1'')*, "+" 43.0 (C-2''), "+" 42.9 (C-2'')*, "+" 33.3 (C-2), "+" 32.8 (C-2)*, "+" 32.1 (C-6), "+" 31.9 (C-6)*, "+" 26.5 (C-4), "+" 26.5 (C.4)*, "+" 22.4 (C-3), "+" 22.3 (C-5), "+" 22.2 (C-3)*, "+" 22.2 (C-5)* [ppm]

HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$, 178.1358, gefunden 178.1348 [M] $^+$.

IR (Film):

$\nu = 3425$ (w), 2930 (s), 2855 (s), 1720 (w), 1450 (m), 1275 (w), 1005 (m), 950 (w), 905 (m), 875 (m) cm^{-1} .

4-[2-(1-Oxiranyl-cyclohexyl)-vinyl]-
benzoesäure ethyl ester (**119**)



Entsprechend *AAV 3* wurden Natriumhydrid (108 mg, 4.50 mmol, 1.50 eq.), **108** (422 mg, 3.00 mmol) und (4-(Ethoxycarbonyl)benzyl)triphenylphosphoniumbromid (2.27 g, 4.50 mmol, 1.50 eq.) in DMSO (4 mL, bzw. 10 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 96:4) des Rohprodukts lieferte **119** (237 mg, dr 61:39, 26%), $R_f=0.1$ (CH:EE 98:2).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆):

δ = 8.18 (dd, ³J_{4H, 5H} = 8.4 Hz, ⁵J_{5H, 2H} = 1.8 Hz, 2 H, 5'(A)-H, 5'(B)-H)*, 8.10 (dd, ³J_{4H, 5H} = 8.0 Hz, ⁵J_{5H, 2H} = 1.5 Hz, 2 H, 5'(A)-H, 5'(B)-H), 7.24 (dd, ³J_{4H, 5H} = 7.9 Hz, ⁵J_{4H, 2H} = 1.8 Hz, 2 H, 4'(A)-H, 4'(B)-H) 7.19 (dd, ³J_{4H, 5H} = 8.4 Hz, ⁵J_{4H, 2H} = 1.4 Hz, 2 H, 4'(A)-H, 4'(B)-H)*, 6.46 (d, ³J_{1H, 2H} = 13.0 Hz, 1 H, 2'-H), *6.32 (d, ³J_{1H, 2H} = 16.0 Hz, 1 H, 2'-H)*, 6.00 (d, ³J_{1H, 2H} = 13.3 Hz, 1 H, 1'-H)*, 5.20 (d, ³J_{1H, 2H} = 13.0 Hz, 1 H, 1'-H), 4.16 (q, ³J_{8H, 9H} = 7.2 Hz, 2 H, 8'-H)*, 4.13 (q, ³J_{8H, 9H} = 7.2 Hz, 2 H, 8'-H), 2.63 (dd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)} = 2.8 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)} = 3.8 Hz, 1 H, 2''(A)-H), *2.60 (dd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)} = 2.8 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)} = 4.0 Hz, 1 H, 2''(A)-H)*, 2.34 (dd, ³J_{1''H, 2''H(B)} = 3.0 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)} = 2.8 Hz, 1 H, 1''-H), 2.33 (dd, ²J_{2''H, 2''H(B)} = 3.0 Hz, ³J_{2''H(A), 2''H(B)} = 3.0 Hz, 1 H, 2''(B)-H), 2.25 (dd, ²J_{1''H, 2''H(B)} = 5.1 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)} = 4.0 Hz, 1 H, 1''-H)*, 2.22 (dd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)} = 4.0 Hz, ³J_{1''H, 2''H(B)} = 5.1 Hz, 1 H, 2''(B)-H)*, 1.60-1.10 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.60-1.10 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)*, 1.04 (t, ³J_{8H, 9H} = 7.2 Hz, 3 H, 9'-H)*, 1.02 (t, ³J_{8H, 9H} = 7.1 Hz, 3 H, 9'-H).

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆):

δ = 166.1 (C-7')*, 166.1 (C-7'), 143.8 (C-3'), 142.3 (C-3')*, 136.4 (C-1')*, 136.2 (C-1'), 131.8 (C-6'), 131.3 (C-6')*, 130.3 (C-5'), 130.1 (C-5')*, 129.4 (C-2')*, 129.0 (C-2'), 127.0 (2 C, C-4')*, 126.4 (2 C, C-4'), 60.8 (C-1'')*, 60.8 (C-1''), 59.0 (C-8')*, 58.8 (C-8'), 43.9 (C-2''), 43.1 (C-2'')*, 41.2 (C-1), 41.0 (C-1)*, 34.9 (2 C, C-2, C-6), 33.2 (2 C, C-2, C-6)*, 32.4 (C-4)*, 31.8 (C-4), 22.4 (2 C, C-3, C-5)*, 22.2 (2 C, C-3, C-5), 14.3 (C-9'), 14.3 (C-9')*.

* Mindermengendiastereomer

¹³C-NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl₃):

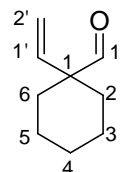
δ = "-" 136.4 (C-1')*, "-" 136.2 (C-1'), "-" 130.3 (2 C, C-5'), "-" 130.1 (2 C, C-5')*, "-" 129.4 (C-2')*, "-" 129.0 (C-2'), "-" 127.0 (2 C, C-4')*, "-" 126.4 (2 C, C-4'), "-" 60.8 (C-1'')*, "-" 60.8 (C-1''), "+" 59.0 (C-8')*, "+" 58.8 (C-8'), "+" 43.9 (C-2''), "-" 43.1 (C-2'')*, "+" 34.9 (2 C, C-2, C-6), "+" 33.2 (2 C, C-2, C-6)*, "+" 32.4 (C-4)*, "+" 31.8 (C-4), "+" 22.4 (2 C, C-3, C-5)*, "+" 22.2 (2 C, C-3, C-5), "-" 14.3 (C-9'), "-" 14.3 (C-9')*.

* Mindermengendiastereomer

IR (Film):

$\nu = 2930(\text{s}), 2855(\text{m}), 1720(\text{s}), 1610(\text{m}), 1280(\text{s}), \text{cm}^{-1}$.

1-vinylcyclohexancarbaldehyd (**110**)



Der Alkohol **116** (4.00 g, 28.6 mmol) wurde entsprechend der in *AAV 2* beschriebenen Bedingungen mit Oxalylchlorid (4.35 g, 34.3 mmol, 1.20 eq.), DMSO (5.39 g, 69.0 mmol, 2.40 eq.) und NEt_3 (14.4 g, 143 mmol, 5.00 eq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) oxidiert. Destillation (6.6 mbar, 126 °C) des Rohproduktes lieferte **110**, eine farblose Flüssigkeit (3.16 g, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 9.29$ (s, 1 H, 1''-H), 5.59 (dd, $^3J_{1\text{H}, 2\text{H(A)}} = 15.4$ Hz, $^3J_{1\text{H}, 2\text{H(B)}} = 10.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.26 (dd, $^2J_{2\text{H(A)}, 2\text{H(B)}} = 1.2$ Hz, $^3J_{1\text{H}, 2\text{H(A)}} = 15.0$ Hz, 1 H, 2'(A)-H), 5.10 (dd, $^2J_{2\text{H(A)}, 2\text{H(B)}} = 1.1$ Hz, $^3J_{1\text{H}, 2\text{H(B)}} = 11.0$ Hz, 1 H, 2'(B)-H), 1.85-1.95 (m, 4 H, 2-H, 6-H), 1.25-1.65 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 202.6$ (C-1''), 138.9 (C-1'), 117.4 (C-2'), 53.5 (C-1), 30.8 (2 C, C-2, C-6), 25.7 (C-4), 22.4 (2 C, C-3, C-5).

MS (EI/70 eV):

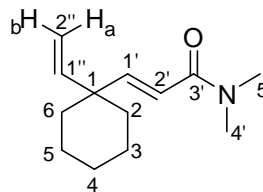
m/z (%) = 138.1 (4, $[\text{M}^+]$), 120.1 (2, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 109.1 (82, $[\text{M}-\text{CHO}]^+$), 81.1 (21, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$), 67.1 (100, $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$), 55.1 (35, $[\text{C}_3\text{H}_3\text{O}]^+$).

IR (Film):

$\nu = 3085(\text{w}), 2930(\text{s}), 2865(\text{s}), 2800(\text{w}), 2700(\text{w}), 1725(\text{s}), 1630(\text{w}), 1450(\text{m}), 995(\text{w}), 920(\text{m}), 745(\text{m}) \text{cm}^{-1}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁰

(E)-N,N-dimethyl-3-(1-(vinylcyclohexyl)acryamid (131)



110 (1.00 g, 7.25 mmol) wurde entsprechend *AAV 6* mit Natriumhydrid (0.23 g, 9.10 mmol, 1.25 eq.) und DGG 312 (2.43 g, 10.9 mmol, 1.50 eq.) in Et₂O (50 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 75:25) ergab **131** (1.08 g, 48 %), R_f=0.2 (CH:EE 60:40).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.73 (dd, ³J_{1'H, 2'H} = 15.4 Hz, ⁴J_{1'H, 1''H} = 2.8 Hz, 1 H, 1'-H), 6.11 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 15.5 Hz, ⁵J_{2'H, 1''H} = 2.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.64 (ddd, ³J_{1''H, 2''H(A)} = 17.6 Hz, ³J_{1''H, 2''H(B)} = 10.8 Hz, ⁴J_{1''H, 1'H} = 2.6 Hz, 1 H, 1''-H), 5.05 (ddd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)} = 2.6 Hz, ³J_{1''H, 2''H(A)} = 17.6 Hz, ⁵J_{1''H, 2''H(A)} = 1.2 Hz, 1 H, 1''(A)-H), 4.95 (ddd, ²J_{2''H(A), 2''H(B)} = 2.6 Hz, ³J_{1''H, 2''H(B)} = 10.8 Hz, ⁵J_{1''H, 2''H(B)} = 1.1 Hz, 1 H, 1''(B)-H), 3.00 (s, 3 H, 4'-H)[#], 2.95 (s, 3 H, 5'-H)[#], 1.34-1.49 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H).

[#] können u.U. vertauscht werden,

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 167.2 (C-3'), 152.6 (C-1'), 144.3 (C-1''), 118.2 (C-2'), 113.7 (C-2''), 43.2 (C-1), 37.4 (C-5)[#], 35.8 (C-4')[#], 35.4 (2 C, C-2, C-6), 26.1 (C-4), 22.2 (2 C, C-3, C-5).

[#] können u.U. vertauscht werden,

MS (EI/70 eV):

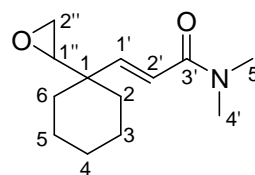
m/z (%) = 207.2 (40, [M⁺]), 192.1 (10, [M-CH₃]⁺), 166.1 (11, [M-NC₂H₃]⁺), 135.2 (73, [M-NC₄H₁₀]⁺), 87.1 (43), 72.1 (100, [NC₄H₁₀]⁺).

HRMS (EI, 70 eV): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₁NO: 207.1623, gefunden 207.1620 [M]⁺.

IR (Film):

$\nu = 3485(\text{w}), 3080(\text{w}), 2930(\text{s}), 2855(\text{w}), 1730(\text{w}), 1650(\text{m}), 1450(\text{m}), 1390(\text{s}), 1265(\text{w}), 1140(\text{s}), 1060(\text{w}), 985(\text{m}), 915(\text{m}), 850(\text{w}) \text{ cm}^{-1}$.

(E)-N,N-dimethyl-3-(1-(oxiran-2-yl)cyclohexyl) acryamid (133)



Wie in *AAV 4* beschrieben wurde **131** (1.00 g, 4.80 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) mit *m*-CPBS (1.25 g, 7.24 mmol, 1.50 eq.) epoxidiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH:EE 75:25) gereinigt und man erhält **133** (722 mg, 67 %) als farbloses Öl, $R_f=0.2$ (CH:EE 60:40).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 6.62$ (d, $^3J_{1'\text{H}, 2'\text{H}} = 15.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.26 (d, $^3J_{1'\text{H}, 2'\text{H}} = 15.8$ Hz, 1 H, 2'-H), 3.04 (s, 3 H, 4'-H)[#], 2.96 (s, 3 H, 5'-H)[#], 2.76 (dd, $^2J_{2''\text{H(A)}, 2''\text{H(B)}} = 2.9$ Hz, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(A)}} = 3.9$ Hz, 1 H, 2''(A)-H), 2.58 (dd, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(A)}} = 3.9$ Hz, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(B)}} = 4.7$ Hz, 1 H, 1''-H), 2.55 (dd, $^2J_{2''\text{H(A)}, 2''\text{H(B)}} = 3.0$ Hz, $^3J_{1''\text{H}, 2''\text{H(B)}} = 4.7$ Hz, 1 H, 2''(B)-H), 1.65 - 1.50 (m, 4 H, 2-H, 6-H), 1.48 - 1.30 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H).

[#] können u.U. vertauscht werden,

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

$\delta = 166.7$ (C-3'), 147.8 (C-1'), 121.4 (C-2'), 58.5 (C-1''), 39.9 (C-2''), 33.3 (C-1), 37.5 (C-5')[#], 35.8 (C-4')[#], 31.7 (2 C, C-2, C-6), 22.0 (C-4), 21.9 (2 C, C-3, C-5).

[#] können u.U. vertauscht werden,

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, CDCl₃):

δ = "-" 147.8 (C-1'), "-" 121.4 (C-2'), "-" 58.5 (C-1''), "+" 39.9 (C-2''), "-" 37.5 (C-5')[#], "-" 35.8 (C-4')[#], "+" 31.7 (2 C, C-2, C-6), "+" 22.0 (C-4), "+" 21.9 (2 C, C-3, C-5).

[#] können u.U. vertauscht werden,

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 223.2 (10, [M⁺]), 206.2 (4, [M-OH]⁺⁺), 193.2 (14, [M-C₂H₆]⁺), 180.2 (50, [M-C₂H₃O]⁺⁺), 151.2 (64, [M-C₄H₁₀N]⁺), 121 (26, [M-C₅H₁₂NO]⁺), 98.1 (43, [C₅H₈NO]⁺), 91.2 (40), 72.1 (100, [C₄H₁₀N]⁺).

HRMS (EI, 70 eV): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₁NO₂: 223.1572, gefunden 223.1575 [M]⁺.

IR (Film):

ν = IR (film): 3445(w), 2930(s), 2855(m), 1655(s), 1610(s), 1450(m), 1395(m), 1265(w), 1150(m), 985(m), 950(w), 880(m) cm⁻¹.

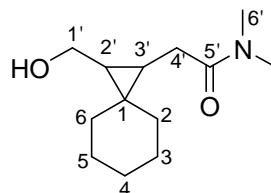
CHNS-Analyse:	Ber.	C 69.92	H 9.48	N 6.27
	Gef.	C 69.45	H 9.41	N 6.14

[entspricht C₁₃H₂₁NO₂ (223.31)]

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, CDCl₃):

δ = "-" 152.6 (C-1'), "-" 144.3 (C-1''), "-" 118.2 (C-2'), "+" 113.7 (C-2''), "-" 37.4 (C-5')[#], "-" 35.8 (C-4')[#], "+" 35.4 (2 C, C-2, C-6), "+" 26.1 (C-4), "+" 22.2 (2 C, C-3, C-5).

**2-(2-Hydroxymethyl-spiro[2.5]oct-1-yl)-
N,N-dimethyl-acetamid (137)**



Die Zyklisierung von **133** (223 mg, 1.00 mmol) wurde entsprechend *AAV 8* mit Collidin-Hydrochlorid (394 mg, 2.50 mmol, 2.50 eq.), Zn (131 mg, 2.00 mmol, 2.00 eq.), Cp₂TiCl₂ (25.0 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.) in THF (10 mL) durchgeführt. Säulenchromatographische

(CH:EE 90:10 → 50:50) Reinigung lieferte **137** (202 mg, 90 %) als farbloses Öl, $R_f=0.1$ (CH:EE 90:10).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.98$ (dd, $^2J_{1\text{H(A)}, 1\text{H(B)}} = 10.6$ Hz, $^3J_{1\text{H(A)}, 2\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 1'(A)-H), 3.90 (dd, $^2J_{1\text{H(A)}, 1\text{H(B)}} = 11.9$ Hz, $^3J_{1\text{H(A)}, 2\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 1'(A)-H)*, 3.44 (dd, $^2J_{1\text{H(A)}, 1\text{H(B)}} = 11.7$ Hz, $^3J_{1\text{H(B)}, 2\text{H}} = 11.6$ Hz, 1 H, 1'(B)-H)*, 3.27 (dd, $^2J_{1\text{H(A)}, 1\text{H(B)}} = 10.5$ Hz, $^3J_{1\text{H(B)}, 2\text{H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 1'(B)-H), 3.08 (s, 3 H, 6'-H)*, 2.96 (s, 3 H, 7'-H)*, 2.95 (s, 3 H, 6'-H), 2.94 (s, 3 H, 7'-H), 2.88 (dd, $^2J_{4\text{H(A)}, 4\text{H(B)}} = 15.5$ Hz, $^3J_{4\text{H(A)}, 3\text{H}} = 3.4$ Hz, 1 H, 4'(A)-H)*, 2.79 (dd, $^2J_{4\text{H(A)}, 4\text{H(B)}} = 17.1$ Hz, $^3J_{4\text{H(A)}, 3\text{H}} = 3.9$ Hz, 1 H, 4'(A)-H), 2.32 (dd, $^3J_{1\text{H(A)}, \text{OH}} = 15.5$ Hz, $^3J_{1\text{H(A)}, \text{OH}} = 9.3$ Hz, 1 H, OH)*, 2.24 (dd, $^3J_{1\text{H(A)}, \text{OH}} = 17.1$ Hz, $^3J_{1\text{H(A)}, \text{OH}} = 10.3$ Hz, 1 H, OH) 2.05 (dd, $^2J_{4\text{H(A)}, 4\text{H(B)}} = 15.3$ Hz, $^3J_{4\text{H(B)}, 3\text{H}} = 10.7$ Hz, 1 H, 4'(B)-H)*, 1.93 (dd, $^2J_{4\text{H(A)}, 4\text{H(B)}} = 17.1$ Hz, $^3J_{4\text{H(B)}, 3\text{H}} = 11.2$ Hz, 1 H, 4'(B)-H), 1.55-1.28 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.55-1.28 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)*, 0.78 (ddd, $^3J_{3\text{H}, 4\text{H(B)}} = 11.8$ Hz, $^3J_{3\text{H}, 4\text{H(A)}} = 8.5$ Hz, $^3J_{2\text{H}, 3\text{H}} = 3.3$ Hz, 1 H, 3'-H)*, 0.71 (ddd, $^3J_{3\text{H}, 4\text{H(B)}} = 10.7$ Hz, $^3J_{3\text{H}, 4\text{H(A)}} = 5.5$ Hz, $^3J_{2\text{H}, 3\text{H}} = 4.0$ Hz, 1 H, 3'-H) 0.61 (dd, $^3J_{2\text{H}, 1\text{H(B)}} = 10.5$ Hz, $^3J_{2\text{H}, 3\text{H}} = 5.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 0.58 (dd, $^3J_{2\text{H}, 1\text{H(B)}} = 11.8$ Hz, $^3J_{2\text{H}, 3\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 2'-H)*.

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

$\delta = 174.6$ (C-5)*, 173.6 (C-5'), 63.9 (C-1)*, 62.5 (C-1)', 58.8 (C-4'), 58.6 (C-4)*, 39.7 (2 C, C-2, C-6), 39.3 (2 C, C-2, C-6)*, 37.9 (C-6)*, 36.9 (C-6'), 35.9 (C-7)*, 35.8 (C-7'), 33.2 (C-2'), 28.8 (C-2')*, 26.9 (C-4)^{#*}, 26.7 (C-4)[#], 26.2 (2 C, C-3, C-5)^{#*}, 26.0 (2 C, C-3, C-5)[#], 25.5 (C-3'), 25.4 (C-1), 23.9 (C-1)*, 23.6 (C-3')*.

[#] können u.U. vertauscht werden, * Mindermengendiastereomer

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT (135), 100 MHz, CDCl_3):

$\delta =$ "+" 63.9 (C-1)*, "+" 62.5 (C-1)', "+" 58.8 (C-4'), "+" 58.6 (C-4)*, "+" 39.7 (2 C, C-2, C-6), "+" 39.3 (2 C, C-2, C-6)*, "-" 37.9 (C-6)*, "-" 36.9 (C-6'), "-" 35.9 (C-7)*, "-" 35.8 (C-7'), "-" 33.2 (C-2'), "-" 28.8 (C-2')*, "+" 26.9 (C-4)^{#*}, "+" 26.7 (C-4)[#], "+" 26.2 (2 C, C-3, C-5)^{#*}, "+" 26.0 (2 C, C-3, C-5)[#], "-" 25.5 (C-3'), "-" 23.6 (C-3')*.

[#] können u.U. vertauscht werden, * Mindermengendiastereomer

MS (EI/70 eV):

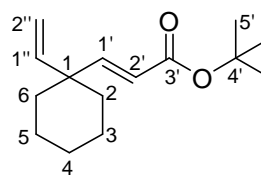
m/z (%) = 225.1 (3, $[M^+]$), 208.1 (10, $[M-OH]^+$), 195.1 (4, $[M-C_2H_6]^+$), 181.1 (11, $[M-C_2H_6N]^+$), 121.1 (9, $[M-C_4H_{10}NO_2]^+$), 87.0 (100, $[C_5H_{11}O]^+$), 72.0 (100, $[C_4H_{10}O]^+$).

HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{13}H_{23}NO_2$, 225.1729, gefunden 225.1723 $[M]^+$.

IR (Film):

ν = 3400(s), 2925(s), 1725(s), 1635(s), 1400(s), 1265(s), 1025(s), 845(w), 755(m) cm^{-1} .

(E)-tert-butyl 3-(1-vinylcyclohexyl)acrylate (131)



110 (1.00 g, 7.25 mmol) wurde entsprechend *AAV 6* mit Natriumhydrid (0.23 g, 9.10 mmol, 1.25 eq.) und DGG 278 (2.57 g, 10.9 mmol, 1.50 eq.) in THF umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EE 96:4) erhielt man **131** (1.50 g, 87 %) als farbloses Öl, $R_f=0.3$ (CH:EE 95:5).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 6.75 (d, $^3J_{1'H, 2'H} = 16.0$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.11 (d, $^3J_{1'H, 2'H} = 16.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.67 (dd, $^3J_{1'H, 2''H(A)} = 17.6$ Hz, $^3J_{1'H, 2''H(B)} = 10.7$ Hz, 1 H, 1''-H), 5.10 (dd, $^2J_{2''H(A), 2''H(B)} = 1.0$ Hz, $^3J_{1'H, 2''H(B)} = 10.8$ Hz, 1 H, 2''(B)-H), 4.99 (dd, $^2J_{2''H(A), 2''H(B)} = 1.0$ Hz, $^3J_{1'H, 2''H(A)} = 17.6$ Hz, 1 H, 1''(A)-H), 1.63-1.54 (m, 4 H, 2-H, 6-H), 1.54-1.45 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.48 (s, 9 H, 5'-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 166.6 (C-3'), 154.6 (C-1'), 144.0 (C-1''), 121.0 (C-2'), 114.0 (C-1''), 80.2 (C-4'), 43.1 (C-1), 35.2 (2 C, C-2, C-6), 28.2 (C-5'), 26.2 (C-4), 22.2 (2 C, C-3, C-5).

^{13}C -NMR (DEPT (135), 75 MHz, $CDCl_3$):

δ = "-" 154.6 (C-1'), "-" 144.0 (C-1''), "-" 121.0 (C-2'), "+" 114.0 (C-1''), "+" 35.2 (2 C, C-2, C-6), "-" 28.2 (C-5'), "+" 26.2 (C-4), "+" 22.2 (2 C, C-3, C-5).

MS (EI/70 eV):

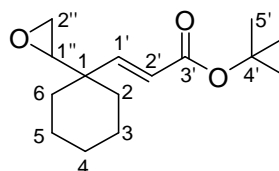
m/z (%) = 235.2 (1, [M-H]⁺), 221.2 (1, [M-CH₃]⁺), 208.2 (2, [M-C₂H₄]⁺), 194.2 (2, [M-C₃H₆]⁺), 180.2 (87, [M-C₄H₈]⁺), 163.2 (22, [M-C₄H₉]⁺), 121.2 (13, [M-C₆H₁₁O₂]⁺), 107.2 (13, [C₈H₁₁]⁺), 99.1 (24).

HRMS (EI, 70 eV): m/z calcd. for C₁₁H₁₆O₂ [M-C₄H₈]⁺: 180.1150, found 180.1141 [M-C₄H₈]⁺.

IR (Film):

ν = 2930(s), 2855(m), 1715(s), 1645(m), 1450(m), 1390(m), 1370(m), 1310(s), 1150(s), 985(m), 920(w), 865(m) cm⁻¹.

(E)-tert-butyl 3-1(oxiran-2-yl)cyclohexylacrylat (134)



Die Epoxidierung von **131** (1.43 g, 6.05 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) erfolgte wie in *AAV 4* beschrieben mit *m*-CPBS (2.33 g, 9.10 mmol, 1.50 eq.). Säulenchromatographische Aufreinigung (CH:EE 98:2) lieferte **134** (0.84 g, 54 %) als ein farbloses Öl, R_f=0.2 (CH:EE 95:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.68 (d, ³ $J_{1'H, 2'H}$ = 16.2 Hz, 1 H, 1'-H), 5.80 (d, ³ $J_{1'H, 2'H}$ = 16.2 Hz, 1 H, 2'-H), 2.81 (dd, ³ $J_{1''H, 2''H(A)}$ = 4.0 Hz, ³ $J_{1''H, 2''H(B)}$ = 2.8 Hz, 1 H, 1''-H), 2.63 (dd, ² $J_{2''H(A), 2''H(A)}$ = 4.6 Hz, ³ $J_{1''H, 2''H(A)}$ = 4.3 Hz, 1 H, 2''(A)-H), 2.60 (dd, ² $J_{2''H(A), 2''H(B)}$ = 4.8 Hz, ³ $J_{1''H, 2''H(A)}$ = 2.8 Hz, 1 H, 2''(B)-H), 1.62-1.53 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.49 (s, 9 H, 5'-H), 1.38-1.18 (m, 4 H, 2-H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 166.1 (C-3'), 150.3 (C-1'), 124.1 (C-2'), 80.5 (C-4'), 58.8 (C-1''), 43.7 (C-2''), 40.0 (C-1), 33.0 (2 C, C-2, C-6), 28.3 (C-5'), 26.0 (C-4), 22.0 (2 C, C-3, C-5).

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, CDCl₃):

δ = "+" 150.3 (C-1'), "+" 124.1 (C-2'), "+" 58.8 (C-1''), "-" 43.7 (C-2''), "-" 33.0 (2 C, C-2, C-6), "+" 28.3 (C-5'), "-" 26.0 (C-4), "-" 22.0 (2 C, C-3, C-5).

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 237.1 (6, [M-CH₃]⁺), 209.1 (4, [M-C₃H₇]⁺), 196.1 (7, [M-C₄H₈]⁺), 179.1 (33, [M-C₄H₉O]⁺), 165.1 (14, [M-C₄H₇O₂]⁺), 151.1 (100, [M-C₅H₉O₂]⁺),

HRMS (EI, 70 eV): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₁O₃ [M-CH₃]⁺: 237.1491, gefunden 237.1478 [M-CH₃]⁺.

CHNS-Analyse:

Ber. C 71.39 H 9.59

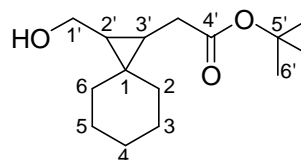
Gef. C 71.43 H 9.48

[entspricht C₁₅H₂₄O₃ (252.17)]

IR (Film):

ν = 2930(s), 2855(m), 2860(s), 1715(s), 1670(m), 1645(m), 1455(m), 1390(w), 1370(m), 1320(m), 1155(s), 990(w) cm⁻¹.

2-(Hydroxymethyl-spiro[2.5]oct-1-yl) essigsäure-*tert*-butylester (138)



134 (240 mg, 0.95 mmol) wurde wie in *AAV* 8 dargestellt mit Collidin-Hydrochlorid (371 mg, 2.35 mmol, 2.50 eq.), Zn (127 mg, 1.90 mmol, 2.00 eq.) und Cp₂TiCl₂ (23.8 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.) über eine Dauer von 16h in THF umgesetzt. Die anschließende säulenchromatographische Aufarbeitung (CH:EE 95:5 → 60:40) lieferte **138** (192 mg, *dr* 79:21, 80 %), R_f=0.1 (CH:EE 90:10).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

δ = 3.81 (dd, ²J_{1'H(A), 1'H(B)}} = 10.8 Hz, ³J_{1'H(A), 2'H}} = 5.9 Hz, 1 H, 1'(A)-H), 3.43 (dd, ²J_{1'H(A), 1'H(B)}} = 16.6 Hz, ³J_{1'H(A), 2'H}} = 9.6 Hz, 1 H, 1'(A)-H), *, 3.40 (dd, ²J_{1'H(A), 1'H(B)}} = 10.9 Hz, ³J_{1'H(B), 2'H}} = 8.4 Hz, 1 H, 1'(B)-H), 2.43-2.51 (m, 1 H, OH), 2.43-2.51 (m, 1 H, OH)*, 2.34

(dd, ${}^2J_{1^H(A), 1^H(B)} = 16.6$ Hz, ${}^3J_{1^H(A), 2^H} = 5.0$ Hz, 1 H, 1'(B)-H)*, 2.30 (dd, , ${}^2J_{4^H(A), 4^H(B)} = 15.6$ Hz, ${}^3J_{4^H(A), 3^H} = 5.4$ Hz, 1 H, 4'(A)-H)*, 2.14 (dd, , ${}^2J_{4^H(A), 4^H(B)} = 15.0$ Hz, ${}^3J_{4^H(A), 3^H} = 8.6$ Hz, 1 H, 4'(A)-H)*, 2.03 (dd, ${}^2J_{4^H(A), 4^H(B)} = 15.9$ Hz, ${}^3J_{4^H(B), 3^H} = 9.9$ Hz, 1 H, 4'(B)-H)*, 1.88 (dd, ${}^2J_{4^H(A), 4^H(B)} = 17.0$ Hz, ${}^3J_{4^H(B), 3^H} = 9.3$ Hz, 1 H, 4'(B)-H), 1.40-1.10 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), *1.40-1.10 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.36 (s, 9 H, 7'-H)*, 1.35 (s, 9 H, 7'-H), 1.00-0.88 (m, 1 H, 3'-H), 0.87-0.78 (m, 1 H, 3'-H)*, 0.56-0.47 (m, 1 H, 2'-H), 0.56-0.47 (m, 1 H, 2'-H)*.

${}^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 174.1$ (C-5')*, 173.6 (C-5'), 80.3 (C-6')*, 80.2 (C-6'), 62.4 (C-1'), 58.9 (C-1')*, 39.8 (C-4')*, 39.7 (C-4'), 37.4 (2 C, C-2, C-6), 37.0 (2 C, C-2, C-6)*, 32.8 (C-2'), 32.2 (C-2')*, 28.2 (C-7'), 28.0 (C-7')*, 27.3 (C-4), 27.0 (C-4)*, 26.1 (2 C, 3-C, 5-C)*, 26.0 (2 C, 3-C, 5-C), *25.8, 25.3 (C-3'), 25.0 (C-3')*.

* Mindermengendiastereomer

MS (EI/70 eV):

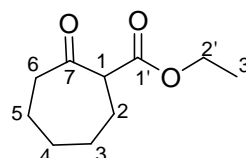
m/z (%) = 237.1 (6, $[\text{M-CH}_3]^+$), 209.1 (4, $[\text{M-C}_3\text{H}_7]^+$), 196.1 (7, $[\text{M-C}_4\text{H}_8]^+$), 179.1 (33, $[\text{M-C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$), 165.1 (14, $[\text{M-C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$), 151.1 (100, $[\text{M-C}_5\text{H}_9\text{O}_2]^+$),

HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 254.1882, gefunden 254.1891 $[\text{M}]^+$.

IR (Film):

$\nu = 3415(\text{w}), 2925(\text{s}), 1725(\text{s}), 1450(\text{m}), 1365(\text{m}), 1155(\text{s}), 1030(\text{w}), 845(\text{w}), 760(\text{w}) \text{ cm}^{-1}$.

Ethyl 2-oxocycloheptancarboxylat (147)



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (9.60 g, 0.40 mol, 2.00 eq.) in Et_2O (150 mL) gab man Diethylcarbonat (47.3 g, 0.40 mol, 2.00 eq.) und refluxierte anschließend für 2h. Während des Refluxierens tropfte man zur Mischung Cycloheptanon (22.4 g, 0.20 mol). Das viskose Produkt wurde in einem Eisbad abgekühlt und mit Essigsäure (40 mL) und Eis (80 g)

versetzt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die Etherphase wurde mit einem Eis/Wasser-Gemisch (40 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde zunächst säulenchromatographisch (CH:EE 92:8) und anschließend via Kugelrohrdestillation (130 °C, 6 mbar) gereinigt. Man erhielt **DGG 286** (55.0 g, 75 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.12 (q, ³J_{2H, 3H} = 7.2 Hz, 2 H, 2'-H), 3.47 (m, 1 H, 1-H), 2.55 (m, 2 H, 6-H), 2.08-1.55 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.20 (t, ³J_{2H, 3H} = 7.2 Hz, 3 H, 3'-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 209.0 (C-7), 170.6 (C-1'), 61.0 (C-2'), 59.0 (C-1), 43.1 (C-2), 29.7 (C-6), 28.3 (C-4), 27.0 (C-3), 24.4 (C-5), 14.1 (C-3').

¹³C-NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl₃):

δ = "+" 61.0 (C-2'), "-" 59.0 (C-1), "+" 43.1 (C-2), "+" 29.7 (C-6), "+" 28.3 (C-4), "+" 27.0 (C-3), "+" 24.4 (C-5), "-" 14.1 (C-3').

MS (EI/70 eV):

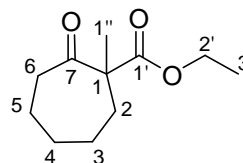
m/z (%) = 184.1 (12, [M⁺]), 156.2 (26, [M-C₂H₄]⁺⁺), 138.1 (32, [M-C₂H₆O]⁺), 128.1 (18, [M-C₄H₈]⁺), 110.1 (18, [M-C₃H₆O₂]⁺⁺), 55.1 (59, [C₃H₃O]⁺), 45.0 (100, [C₂H₅O]⁺).

IR (Film):

ν = 2930(m), 1740(s), 1640(w), 1455(w), 1380(m), 1310(w), 1215(m), 1025(w), 825(w) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹¹

**Ethyl 1-methyl-2-oxocyclo-
heptancarboxylat (148)**



Natriumhydrid (2.88 g, 0.12 mol, 1.20 eq.) wurde bei 0 °C in THF (200 mL) vorgelegt, hierzu tropfte man **147** (18.4 g, 0.10 mol) und ließ die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur weiterrühren. Bei 0 °C wurde Methyljodid (17.7 g, 125 mmol, 1.25 eq.) tropfenweise zugeführt. Die Reaktionsmischung rührte für weitere 3h bei Raumtemperatur und wurde durch die Zugabe von H₂O (50 mL) abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1N HCL (50 mL), H₂O (50 mL), gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Destillation (5 mbar, 160 °C) gereinigt, wobei man **148** (72 g, %) als farblose Flüssigkeit erhielt.

¹H-NMR (300 MHz, CHCl₃ CDCl₃):

$\delta = 4.11$ (t, $^3J_{2'H, 3'H} = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 2.67 (dm, $^2J_{6H(A),m, 6H(B)} = 9.6$ Hz, 1 H, 6(A)-H)[#], 2.67 (dm, $^2J_{6H(A),m, 6H(B)} = 8.5$ Hz, 1 H, 6(B)-H)[#], $1.40-1.80$ (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.26 (s, 3 H, 1''-H), 1.19 (q, $^3J_{2'H, 3'H} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H).

[#] können u.U. vertauscht werden,

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 210.2$ (C-7), 173.4 (C-1'), 61.1 (C-2'), 58.7 (C-1), 42.0 (C-2), 35.4 (C-6), 30.1 (C-4), 25.7 (C-3), 24.7 (C-5), 21.4 (C-1''), 14.0 (C-3').

¹³C-NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl₃):

$\delta = "+"$ 61.1 (C-2'), 42.0 (C-2), 35.4 (C-6), 30.1 (C-4), 25.7 (C-3), 24.7 (C-5), $-"$ 21.4 (C-5), $-"$ 14.0 (C-3').

MS (EI/70 eV):

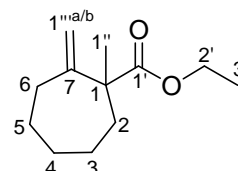
m/z (%) = 200.2 (2, $[M+2H]^{++}$), 198.2 (18, $[M^+]$), 184.1 (4, $[M-CH_2]^{++}$), 170.2 (11, $[M-C_2H_4]^+$), 152.1 (100, $[M-C_2H_6O]^+$), 141.1 (11, $[M-C_4H_9]^+$), 125.1 (43, $[M-C_3H_5O_2]^+$), 87.1 (43, $[C_4H_7O_2]^+$), 55.1 (67, $[C_3H_3O]^+$).

IR (Film):

ν = 2935(s), 2860(m), 1710 (s), 1460(m), 1376(m), 1230(m), 1150(m), 1100(m), 1060(w), 1020(m), 940(w), 860(w) cm^{-1} .

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹²

**Ethyl 1-methyl-2-methylencycloheptan-
carboxylat (149)**



Entsprechend *AAV 3* wurden Natriumhydrid (2.65 g, 105 mmol, 1.05 eq.), **148** (19.8 g, 100 mmol) und Methyltriphenylphosphoniumbromid (38.0 g, 105 mmol, 1.05 eq.) in DMSO (52 mL, bzw. 105 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 98:2) des Rohprodukts lieferte **149** (8,82 mg, 45 %), $R_f=0.2$ (CH:EE 95:5).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 4.94 (s, 1 H, $1'''^a$ -H), 4.85 (s, 1 H, $1'''^b$ -H), 4.09 (q, $^3J_{2'H, 3'H} = 7.1$ Hz, 2 H, $2'$ -H), 2.15 (d, $^2J_{6H(A),m, 6H(B)} = 9.2$ Hz, 1 H, $6(A)$ -H)[#], 2.12 (d, $^2J_{6H(A),m, 6H(B)} = 9.3$ Hz, 1 H, $6(B)$ -H)[#], 1.41-1.70 (m, 8 H, 2 -H, 3 -H, 4 -H, 5 -H), 1.31 (s, 3 H, $1''$ -H), 1.20 (t, $^3J_{2'H, 3'H} = 7.1$ Hz, 3 H, $3'$ -H).

[#] können u.U. vertauscht werden,

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ = 176.9 (C-1'), 153.9 (C-7), 113.0 (C-1'''), 60.6 (C-2'), 51.0 (C-1), 38.4 (C-2), 35.1 (C-6), 31.3 (C-4), 30.5 (C-5), 25.7 (C-3), 25.0 (C-1''), 24.5 (C-3), 14.2 (C-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT (135), 75 MHz, CDCl_3):

$\delta =$ "-" 113.0 (C-1'''), "-" 60.6 (C-2'), "-" 38.4 (C-2), "-" 35.1 (C-6), "-" 31.3 (C-4), "+" 25.7 (C-3), "+" 25.0 (C-1''), "-" 24.5 (C-3), "+" 14.2 (C-3').

MS (EI/70 eV):

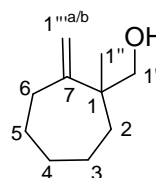
m/z (%) = 196.1 (11, $[\text{M}^{+\bullet}]$), 181.1 (21, $[\text{M-CH}_3]^+$), 167.0 (21, $[\text{M-C}_2\text{H}_5]^+$), 153.0 (46, $[\text{M-C}_3\text{H}_7]^+$), 140.0 (12, $[\text{M-C}_4\text{H}_8]^+$), 123.1 (51, $[\text{M-C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$), 81.0 (100, $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$).

IR (Film):

$\nu =$ 2930(m), 2860(m), 1730 (s), 1450(w), 1235(m), 1155(m), 1100(w), 895(w), 800(w) cm^{-1} .

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹³

(1-methyl-2-methylencycloheptyl)methanol (150)



Die Reduktion erfolgte wie in *AAV 1* beschrieben, d.h. es wurden Lithiumaluminiumhydrid (898 mg, 22.5 mmol, 0.50 eq.) und **149** (8.82 mg, 45.0 mmol) in Et_2O (100 mL) umgesetzt. Destillation (4.8 mbar, 130-135 $^\circ\text{C}$) des Rohprodukts lieferte **150** (g, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta =$ 4.94 (s, 1 H, 1''^a-H), 4.74 (s, 1 H, 1''^b-H), 3.22 (dd, $^2J_{1\text{H(A)}, 1\text{H(B)}} = 10.6$ Hz, $^3J_{1\text{H(A)}, \text{OH}} = 3.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.16 (dd, $^2J_{1\text{H(A)}, 1\text{H(B)}} = 10.4$ Hz, $^3J_{1\text{H(B)}, \text{OH}} = 9.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 2.18 (dd, $^3J_{1\text{H(A)}, \text{OH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{1\text{H(B)}, \text{OH}} = 9.4$ Hz, 1 H, OH), 1.40-1.39 (m, 2 H, 2-H), H 1.28-1.18 (m, 4 H, H-3, H-4), 1.03 (s, 3 H, 1''-H).

können u.U. vertauscht werden,

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

$\delta =$ 156.1 (C-7), 113.0 (C-1'''), 70.2 (C-1'), 37.3 (C-4), 34.5 (C-6), 32.2 (C-2), 31.0 (C-5), 23.6 (C-3), 23.2 (C-1'').

¹³C-NMR (DEPT (135), 75 MHz, CDCl₃):

δ = "+" 113.0 (C-1'''), "+" 70.2 (C-1'), "+" 37.3 (C-4), "+" 34.5 (C-6), "+" 32.2 (C-2), "+" 31.0 (C-5), "+" 23.6 (C-3), "-" 23.2 (C-1'').

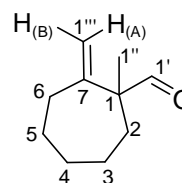
MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 154.1 (3, [M⁺]), 123.2 (46, [M-CH₃O]⁺), 107.0 (14, [M-C₂H₇O]⁺), 95.1 (20, [M-C₃H₇O]⁺), 81.1 (100, [C₅H₅O]⁺), 67.1 (48).

IR (Film):

ν = 2930(m), 2860(m), 1730 (s), 1450(w), 1235(m), 1155(m), 1100(w), 895(w), 800(w) cm⁻¹.

**1-methyl-2-methylcycloheptan-
carbaldehyd (151)**



Entsprechend *AAV 2* wurden Oxalylchlorid (6.32 g, 49.8 mmol, 1.20 eq.), DMSO (7.77 g, 99.5 mmol, 2.40 eq.) und **150** (6.30 g, 41.5 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH:EE 99:1) und man erhielt **151** als farblose Flüssigkeit (g, 60 %), R_f=0.3 (CH:EE 98:2).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 9.40 (s, 1 H, 1'-H), 5.09 (s, 1 H, 1''^a-H), 4.81 (s, 1 H, 1''^b-H), 2.26 (dd, ²J_{6H(A)}, _{6H(B)} = 13.1 Hz, ⁴J_{6H, 5H} = 1.6 Hz, 1 H, 6(A/B)-H), 2.14 (dd, ²J_{6H(A)}, _{6H(B)} = 13.1 Hz, ⁴J_{6H, 5H} = 1.6 Hz, 1 H, 6(A/B)-H), 2.02 (d, ²J_{2H(A)}, _{2H(B)} = 15.1 Hz, 1 H, 2-H(A)), 1.99 (s, ²J_{2H(A)}, _{2H(B)} = 14.7 Hz, 1 H, 2-H(B)), 1.78 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.20 (s, 3 H, 1''-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 202.6 (C-1''), 151.6 (C-7), 115.3 (C-1'''), 55.2 (C-1), 35.1 (C-2), 34.4 (C-6), 31.6 (C-4), 30.6 (C-5), 24.0 (C-3), 22.4 (C-1'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT (135), 75 MHz, CDCl_3):

$\delta =$ "+" 115.3 (C-1'''), "+" 35.1 (C-2), "+" 34.4 (C-6), "+" 31.6 (C-4), "+" 30.6 (C-5), "+" 24.0 (C-3), "-" 22.4 (C-1'').

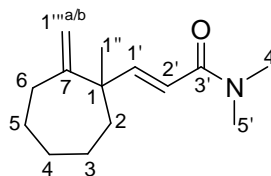
MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 152.2 (9, $[\text{M}^{+\bullet}]$), 137.2 (10, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 123.2 (38, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$), 109.1 (11, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$), 95.1 (19, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$), 81.1 (100, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$), 67.1 (47).

IR (Film):

$\nu =$ 3085(w), 2925(s), 2855(s), 2695(m), 1725(s), 1630(m), 1440(m), 1370(m), 905(m), 695 (m) cm^{-1} .

(E)-N,N-dimethyl-3-(1-methylcycloheptyl) acrylamid (152)



Entsprechend *AAV 6* wurden **151** (1.52 g, 10.0 mmol), Natriumhydrid (300 mg, 12.5 mmol, 1.25 eq.) und Amid-HWE (3.71 g, 15.0 mmol, 1.50 eq.) in Et_2O (40 mL) miteinander umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 90:10 \rightarrow 50:50) des Rohprodukts lieferte **152** (1.94 g, dr :, 93 %), $R_f=0.2$ (CH:EE 50:50).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta =$ 6.86 (dd, $^3J_{1\text{H},2\text{H}} = 15.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.09 (d, $^3J_{1''\text{H}(\text{A}),1''\text{H}(\text{B})} = 15.4$ Hz, 1 H, 1'''(A)-H), 6.08 (d, $^3J_{1\text{H},2\text{H}} = 15.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 4.86 (s, 1 H, 1'''^a-H), 4.73 (s, 1 H, 1'''^b-H), 3.00 (s, 3 H, 4'-H)[#], 2.95 (s, 3 H, 5'-H)[#], 2.04-2.20 (m, 2 H, 6-H), 1.30-1.68 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.15 (s, 3 H, 1''-H).

[#] können u.U. vertauscht werden,

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 167.3 (C-3'), 156.3 (C-7), 153.8 (C-1'), 116.2 (C-2'), 112.9 (C-1'''), 45.4 (C-1), 40.0 (C-2), 37.3 (C-5')[#], 35.7 (C-4')[#], 34.1 (C-6), 31.8 (C-4), 30.7 (C-5), 26.8 (C-1''), 23.8 (C-3).

[#] können u.U. vertauscht werden,

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, CDCl₃):

δ = "+" 153.8 (C-2'), "+" 116.2 (C-1'), "-" 112.9 (C-1'''), "-" 40.0 (C-2), "+" 37.3 (C-5')[#], "+" 35.6 (C-4')[#], "-" 34.1 (C-6), "-" 31.8 (C-4), "-" 30.7 (C-5), "+" 26.8 (C-1''), "-" 23.8 (C-3), 32.2 (C-2), "+" 31.0 (C-5), "+" 23.6 (C-3), "-" 23.2 (C-1'').

[#] können u.U. vertauscht werden,

MS (EI/70 eV):

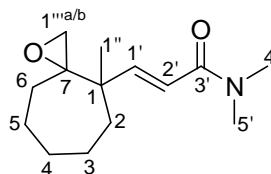
m/z (%) = 221.2 (34, [M⁺]), 206 (16, [M-CH₃]⁺), 192.2 (13, [M-NCH₃]⁺), 178.2 (12, [M-NC₂H₅]⁺), 149.2 (69, [M-NC₄H₁₀]⁺), 107.2 (40,), 72.2 (100, [NC₄H₁₀]⁺).

HRMS (EI, 70 eV): *m/z* calcd. for C₁₃H₂₁NO: 221.1780; found 221.1776 [M]⁺.

IR (Film):

v = 3485(w), 2930(s), 2860(m), 1660(s), 1620(s), 1450(m), 1390(s), 1270(w), 1150(m), 980(m), 895(m) cm⁻¹.

(E)-N,N-dimethyl-3-(1-methyl-oxiranyl-cycloheptyl)-acrylat (155)



Wie in AAV 3 beschrieben, wurden *m*-CPBS (2.60 g, 11.5 mmol, 1.50 eq.) und **152** (1.60 g, 7.70 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) über eine Reaktionszeit von 14h miteinander umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 50:50) lieferte **155** (1.56 g, dr :, 86 %), R_f=0.15 (CH:EE 50:50).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.79$ (d, $^3J_{1^{\text{H}}, 2^{\text{H}}} = 15.6$ Hz, 1 H, 1'-H)*, 6.75 (d, $^3J_{1^{\text{H}}, 2^{\text{H}}} = 15.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.14 (d, $^3J_{1^{\text{H}}, 2^{\text{H}}} = 15.6$ Hz, 1 H, 2'-H)*, 6.07 (d, $^3J_{1^{\text{H}}, 2^{\text{H}}} = 15.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 3.01 (s, 3 H, 4'-H)*, 3.01 (s, 3 H, 4-H), 2.93 (s, 3 H, 5'-H)*, 2.93 (s, 3 H, 5'-H), 2.59 (dd, $^2J_{1''^{\text{H}}(\text{A}), 1''^{\text{H}}(\text{B})} = 4.9$ Hz, $^4J_{1''^{\text{H}}(\text{A}), 6^{\text{H}}} = 0.8$ Hz, 1 H, 1'''(A)-H), 2.57 (dd, $^2J_{1''^{\text{H}}(\text{A}), 1''^{\text{H}}(\text{B})} = 5.2$ Hz, $^4J_{1''^{\text{H}}(\text{A}), 6^{\text{H}}} = 0.8$ Hz, 1 H, 1'''(A)-H)*, 2.38 (d, $^2J_{1''^{\text{H}}(\text{A}), 1''^{\text{H}}(\text{B})} = 4.8$ Hz, 1H), 2.35 (d, $^2J_{1''^{\text{H}}(\text{A}), 1''^{\text{H}}(\text{B})} = 5.2$ Hz, 1 H, 1'''(B)-H)*, 1.74 - 1.40 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.74 - 1.40 (m, 10 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)*, 0.94 (s, 3 H, 1''-H), 0.94 (s, 3 H, 1''-H)*.

Mindermengendiastereomer

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 167.5$ (C-3')*, 166.9 (C-3'), 150.9 (C-1'), 150.0 (C-1')*, 118.1 (C-2')*, 117.0 (C-2'), 63.8 (C-7), 63.0 (C-7)*, 52.6 (C-1'''), 51.1 (C-1''')*, 42.6 (C-1)*, 42.6 (C-1), 40.0 (C-2)*, 39.8 (C-2), 37.5 (C-4')*#, 37.3 (C-4')#, 37.7 (C-5')#, 35.6 (C-5')*#, 32.7 (C-6), 32.5 (C-6)*, 30.5 (C-4), 30.0 (C-4)*, 25.6 (C-3), 25.2 (C-3)*, 23.7 (C-5)*, 23.1 (C-5), 23.0 (C-1'')*, 21.5 (C-1'').

können u.U. vertauscht werden, * Mindermengendiastereomer

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, CDCl₃):

$\delta =$ "-" 150.9 (C-1'), "-" 150.0 (C-1')*, "-" 118.1 (C-2')*, "-" 117.0 (C-2'), "-" 63.8 (C-7), "-" 63.0 (C-7)*, "+" 52.6 (C-1'''), "+" 51.1 (C-1''')*, "+" 40.0 (C-2)*, "+" 39.8 (C-2), "-" 37.5 (C-4')*#, "-" 37.3 (C-4')#, "-" 37.7 (C-5')#, "-" 35.6 (C-5')*#, "+" 32.7 (C-6), "+" 32.5 (C-6)*, "+" 30.5 (C-4), "+" 30.0 (C-4)*, "+" 25.6 (C-3), "+" 25.2 (C-3)*, "+" 23.7 (C-5)*, "+" 23.1 (C-5), "-" 23.0 (C-1'')*, "-" 21.5 (C-1'').

können u.U. vertauscht werden, * Mindermengendiastereomer

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 237.2 (7, [M⁺]), 222.2 (10, [M-CH₃]⁺), 208.2 (48, [M-NCH₃]⁺), 193.2 (27, [M-NC₂H₆]⁺), 180.2 (7, [M-C₄H₉]⁺), 165.2 (95, [M-C₃H₆NO]⁺), 178.2 (14, [M-C₄H₇NO]⁺), 112.2 (100, [C₆H₁₀NO]⁺), 72.2 (83, [NC₄H₁₀]⁺).

HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für $C_{14}H_{23}NO_2$: 237.1729; gefunden 237.1725 $[M]^+$.

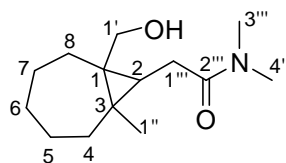
CHNS-Analyse:	Ber.	C 70.85	H 9.77	N 5.90
	Gef.	C 70.16	H 9.77	N 5.86

[entspricht $C_{14}H_{23}NO_2$ (237.34)]

IR (Film):

$\nu = 2925(s), 2854(m), 1660(s), 1615(s), 1460(m), 1390(m), 1270(w), 1215(w), 1140(m), 1065(w), 980(m), 910(w) \text{ cm}^{-1}$.

**2-(1-(hydroxymethyl)-7-methyl-
bicyclo[5.1.0]octan-8-yl)-*N,N*-
dimethylacetamid (158)**



Entsprechend der *AAV 8* dargestellt wurden Collidin-Hydrochlorid (370 mg, 2.35 mmol, 2.50 eq.), Zn (121 mg, 1.88 mmol, 2.00 eq.), Cp_2TiCl_2 (23.5 mg, 0.09 mmol, 0.10 eq.) und **155** (223 mg, 0.94 mmol) in THF (10 mL) über eine Reaktionszeit von 20h miteinander umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 85:15 \rightarrow 50:50) lieferte **158** (200 mg, dr :, 88 %), $R_f=0.05$ (CH:EE 85:15).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = *3.87$ (d, $^2J_{1'H(A), 1'H(B)} = 12.1$ Hz, 1 H, 1'(A)-H), 3.74 (d, $^2J_{1'H(A), 1'H(B)} = 12.1$ Hz, 1 H, 1'(A)-H), $^2J=12.06$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $^2J_{1'H(A), 1'H(B)} = 12.2$ Hz, $^4J_{1'H(B), 8H} = 1.4$ Hz, 1 H, 1'(B)-H), *3.28 (dd, $^2J_{1'H(A), 1'H(B)} = 10.5$ Hz, $^4J_{1'H(B), 8H} = 1.8$ Hz, 1 H, 1'(B)-H), 3.06 (s, 3 H, 3'''-H), *2.98 (s, 3 H, 3'''-H), 2.96 (s, 3-H, 4'''-H), *2.92 (s, 3 H, 4'''-H), *2.90 (m, 2 H, 1'''-H), 2.65 (m, 2 H, 1'''-H), 2.19-1.55 (m, 10 H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), *2.19-1.55 (m, 10 H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), *1.13 (s, 3 H, 1''-H), 0.97 (s, 3 H, 1''-H), 0.95-0.73 (m, 1 H, 2-H), *0.63 (dd, $^3J_{2H, 1'''H(A)} = 10.1$ Hz, $^4J_{2H, 1'H(B)} = 2.8$ Hz, 1 H, 2-H).

* Mindermengendiastereomer

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 174.9$ (C-2''), *173.5 (C-2''), *66.4 (C-1'), 60.5 (C-1'), *41.2 (C-4), 38.0 (C-3'''), *37.0 (C-3'''), 36.0 (C-4'''), *35.8 (C-4'''), 34.7 (C-1'''), *34.3 (C-1'''), *33.5 (C-1), 33.4 (C-1), 32.0 (C-8), *29.8 (C-8), 28.8 (C-4), 26.7 (C-4), *26.5 (3 C, C-5, C-6, C-7), *26.3 (3 C, C-5, C-6, C-7), *22.1 (C-3), 15.0 (C-3) ppm.

* Mindermengendiastereomer

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 239.2 (18, [M⁺]), 222.2 (26, [M-CH₅]⁺), 209.2 (11, [M-NCH₄]⁺), 192.2 (11, [M-NC₂H₈]⁺), 166.2 (4, [M-C₃H₇NO]⁺), 87.1 (100), 72.2 (76).

HRMS (EI, 70 eV): m/z berechnet für C₁₄H₂₅NO₂: 239.1885, gefunden 239.1889 [M]⁺.

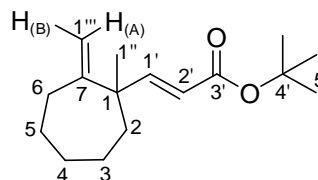
CHNS-Analyse:

Ber.	C 70.25	H 10.53	N 5.85
Gef.	C 70.09	H 10.34	N 5.68
[entspricht C ₁₄ H ₂₅ NO ₂ (239.10)]			

IR (Film):

$\nu = 3340$ (m), 2920(s), 1620(s), 1465(m), 1400(m), 1260(w), 1125(w), 1020(m) cm⁻¹.

**(E)-tert-butyl 3-(1-methyl-2-methylen-
cycloheptyl)-acrylat (153)**



Die Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion wurde entsprechend *AAV 6* mit Natriumhydrid (300 mg, 12.5 mmol, 1.25 eq.), der *tert*-Butylphosphorester (4.26 g, 15.0 mmol, 1.50 eq.) und **151** (1.52 g, 10.0 mmol) in Et₂O (40 mL) durchgeführt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 98:2) des Rohprodukts lieferte **153** (1.70 g, 68 %), R_F=0.3 (CH:EE 95:5).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

δ = 6.88 (d, ³J_{H1', 2'H} = 15.8 Hz, 1 H, 1'-H), 5.63 (d, ³J_{H1', 2'H} = 15.9 Hz, 1 H, 2'-H), 4.87 (s, 1 H, 1'''(A)-H), 4.74 (s, 1 H, 1'''(B)-H), 2.22-2.09 (m, 2 H, 6-H), 1.61-1.38 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.44 (s, 9 H, 5'-H), 1.16 (s, 3 H, 1''-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 166.8 (C-3'), 155.9 (C-7), 155.7 (C-1'), 119.0 (C-2'), 113.1 (C-1'''), 80.0 (C-4'), 45.3 (C-1), 39.9 (C-2), 36.4 (C-6), 35.0 (C-4), 30.9 (C-5), 28.3 (C-1''), 23.9 (C-3), 16.4 (C-5').

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, C₆D₆):

δ = "+" 155.7 (C-1'), "+" 119.0 (C-2'), "-" 113.1 (C-1'''), "-" 39.9 (C-2), "-" 36.4 (C-6), "-" 35.0 (C-4), "-" 30.9 (C-5), "+" 28.3 (C-1''), "-" 23.9 (C-3), "+" 16.4 (C-5').

MS (EI/70 eV):

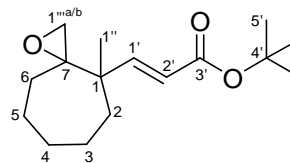
m/z (%) = 250.2 (2, [M]⁺), 237.1 (5, [M-CH₃]⁺), 194.1 (40, [M-C₄H₈]⁺), 179.1 (100, [M-C₄H₇O]⁺), 169.1 (11), 149.2 (35), 57.2 (30, [M-C₃H₅O]⁺).

HRMS (EI, 70 eV): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₆O₂ 250.1933; found 250.1937 [M]⁺.

IR (Film):

ν = 3445(w), 2975(s), 2930(s), 2855(s), 1715(s), 1645(m), 1455(m), 1390(m), 1370(s), 1155(s), 1030(s), 970(m), 895(w) cm⁻¹.

(E)-tert-butyl 3-(1-methyl-2-oxiranylcycloheptyl)-acrylat (156)



Entsprechend *AAV3* wurden *m*-CPBS (2.01 g, 9.00 mmol, 1.50 eq.) und **153** (1.50 g, 6.00 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) über eine Reaktionszeit von 8h miteinander umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 95:5) lieferte **156** (0.74 g, dr 61:39:, 65 %), R_f=0.2 (CH:EE 95:5).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

δ = 7.32 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 16.0 Hz, 1 H, 1'-H), 7.03 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 15.9 Hz, 1 H, 1'-H)*, 5.91 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 16.0 Hz, 1 H, 2'-H), 5.81 (d, ³J_{1'H, 2'H} = 15.9 Hz, 1 H, 2'-H)*, 2.43 (d, ²J_{1'''H(A), 1'''H(B)} = 4.7 Hz, 1 H, 1'''(A)-H), 2.36 (d, ²J_{1'''H(A), 1'''H(B)} = 4.8 Hz, 1 H, 1'''(A)-H)*, 2.08 (d, ²J_{1'''H(A), 1'''H(B)} = 4.8 Hz, 1 H, 1'''(B)-H), 2.08 (d, ²J_{1'''H(A), 1'''H(B)} = 4.9 Hz, 1 H, 1'''(B)-H)*, 1.77-1.67 (m, 1, 6-H), 1.77-1.67 (m, 1 H, 6-H)*, 1.63-1.24 (m, 9 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), *1.63-1.24 (m, 9 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)*, 1.55 (s, 9 H, 5'-H), 1.51 (s, 9 H, 5'-H)*, 0.95 (s, 3 H, 1''-H), 0.84 (s, 3 H, 1''-H)*.

* Mindermengendiastereomer

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 166.1 (C-3'), 166.0 (C-3')*, 153.7 (C-1'), 152.8 (C-1')*, 121.0 (C-2')*, 120.3 (C-2'), 79.8 (C-4'), 79.7 (C-4')*, 63.4 (C-7)*, 62.3 (C-7), 52.2 (C-1'''), 51.0 (C-1''')*, 42.9 (C-1), 42.8 (C-1)*, 40.3(C-2)*, 39.6 (C-2), 32.5 (C-6), 32.3 (C-6)*, 30.7 (C-4), 30.5 (C-4)*, 28.3 (C-3)[#], 25.5 (C-5)[#], 25.3 (C-3)[#]*, 23.7 (C-5)[#]*, 23.1 (C-1'')*, 21.5(C-1'') ..

* Mindermengendiastereomer, [#] können u.U. vertauscht werden,

¹³C-NMR (DEPT (135), 100 MHz, C₆D₆):

δ = "+" 153.7 (C-1'), "+" 152.8 (C-1')*, "+" 121.0 (C-2')*, "+" 120.3 (C-2'), "-" 52.2 (C-1'''), "-" 51.0 (C-1''')*, "-" 40.3 (C-2)*, "-" 39.6 (C-2), "-" 32.5 (C-6), "-" 32.3 (C-6)*, "-" 30.7 (C-4), "-" 30.5 (C-4)*, "-" 28.3 (C-3)[#], "-" 25.5 (C-5)[#], "-" 25.3 (C-3)^{#*}, "-" 23.7 (C-5)^{#*}, "+" 23.1 (C-1'')*, "+" 21.5 (C-1'').

* Mindermengendiastereomer, [#] können u.U. vertauscht werden,

MS (EI/70 eV):

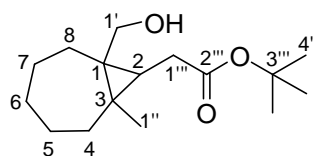
m/z (%) = 210.2 (100, [M-C₄H₈]⁺), 193.2 (31, [M-C₅H₉O]⁺), 179.1 (12, [M-C₄H₇O₂]⁺), 165.2 (36, [M-C₅H₂O₂]⁺), 126.1 (41), 57.1 (48 [C₃H₅O]⁺).

HRMS (EI, 70 eV): *m/z* calcd. for C₁₂H₁₈O₃ [M-C₄H₈]⁺, 210.1256; found 210.1260 [M-C₄H₈]⁺.

IR (Film):

v = 2930(s), 2860(m), 1710 (s), 1650(m), 14.60(m), 1370 (s), 1315(s), 1155(s), 970(w), 850(w) cm⁻¹.

***tert*-butyl 2-(1-(hydroxymethyl)-7-methylbicyclo[5.1.0]octan-8-yl)acetat**
(159)



Entsprechend *AAV 8* wurden Collidin-Hydrochlorid (394 mg, 2.50 mmol, 2.50 eq.), Zn (131 mg, 2.00 mmol, 2.00 eq.), Cp₂TiCl₂ (25.0 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.) und **156** (266 mg, 1.00 mmol) in THF (10 mL) über eine Reaktionszeit von 18h miteinander umgesetzt. Die Reaktion lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10 → 50:50) **159** (166 mg, *dr* 58:42, 63 %), R_f=0.1 (CH:EE 90:10).

Das Verdünnungsexperiment wurde wie in *AAV 8* beschrieben mit **156** (0.50 mmol, 134 mg), Zink (65.5 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq.), Collidin-Hydrochlorid (197 mg, 1.25 mmol, 2.50 mmol) und Cp₂TiCl₂ (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 eq.) in THF (50 mL) durchgeführt. Die umgesetzt.

Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 90:10 → 50:50) lieferte **188** (32.0 mg, *dr* 61:39, 24 %).

Die Reaktion des Z-Isomers **183** wurde wie in *AAV* 8 beschrieben durchgeführt. Die Reaktionsmischung aus **183** (70.0 mg, 0.26 mmol), Cp₂TiCl₂ (6.5 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq.), Collidin-Hydrochloride (102 mg, 0.65 mmol, 2.50 eq.) und Zink (34.1 mg, 0.52 mmol, 2.00 eq.) rührte für 16 h in THF (2.5 mL). Die säulenchromatographische Aufarbeitung lieferte **187** (36.0 mg, *dr* 58:42, 52 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3.85 (d, ²J_{1'H(A), 1'H(B)} = 10.7 Hz, 1 H, 1'(A)-H)*, 3.74(d, ²J_{1'H(A), 1'H(B)} = 12.1 Hz, 1 H, 1'(A)-H), 3.44(dd, ²J_{1'H(A), 1'H(B)} = 12.1 Hz, ³J_{1'H(B), OH} = 1.6 Hz, 1 H, 1'(B)-H), 3.26 (dd, ²J_{1'H(A), 1'H(B)} = 12.1 Hz, ³J_{1'H(B), OH} = 1.9 Hz, 1 H, 1'(B)-H)*, 2.56 (dd, ²J_{1''H(A), 1''H(B)} = 17.9 Hz, ³J_{2H, 1''H(A)} = 5.1 Hz, 1 H, 1''(A)-H)*, 2.51 (dd, ²J_{1''H(A), 1''H(B)} = 18.3 Hz, ³J_{2H, 1''H(A)} = 4.1 Hz, 1 H, 1''(A)-H), 2.17 (dd, ²J_{1''H(A), 1''H(B)} = 18.3 Hz, ³J_{2H, 1''H(B)} = 11.1 Hz, 1 H, 1''(B)-H)*, 2.13 (dd, ²J_{1''H(A), 1''H(B)} = 15.6 Hz, ³J_{2H, 1''H(B)} = 11.2 Hz, 1 H, 1''(B)-H), 1.90-1.79 (m, 2 H, 8-H), 1.90-1.79 (m, 2 H, 8-H)*, 1.73-1.55 (m, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.73-1.55 (m, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H)*, 1.46 (s, 9 H, 4'''-H), 1.44 (s, 9 H, 4'''-H)*, 1.28-1.15 (m, 2 H, 4-H), 1.28-1.15 (m, 2 H, 4-H)*, 1.03 (s, 3 H, 1''-H)*, 0.95 (s, 3 H, 1''-H), 0.79 (dd, ³J_{2H, 1''H(B)} = 11.1 Hz, ³J_{2H, 1''H(A)} = 5.2 Hz, 1 H, 2-H) ³J_{H-H}=11.1 Hz, 5.2 Hz, 1H)*, 0.75 (dd, ³J_{2H, 1''H(B)} = 11.3 Hz, ³J_{2H, 1''H(A)} = 4.1 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 175.0 (C-2'''), 174.3 (C-2''')*, 81.4 (C-3'''), 80.9 (C-3''')*, 66.6 (C-1'), 60.9 (C-1')*, 40.9 (C-4), 40.9 (C-4)*, 34.4 (C-1'''), 34.3 (C-1'''), 33.3 (C-8), 33.0 (C-8)*, 32.9 (C-1)*, 32.7 (C-1), 32.1 (C-6)*, 31.9 (C-6), *31.2, 30.6, 28.4 (C-4''')*, *28.1, 28.0 (C-4'''), *27.0, 26.9, 26.7, 26.6, *26.5, *26.3, 26.1 (C-3)*, 14.8 (C-3).

* Mindermengendiastereomer, # können u.U. vertauscht werden,

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 268.3 (1, $[M]^+$), 212.2 (17, $[M-C_4H_8]^+$), 194.2 (100, $[M-C_4H_8O]^+$), 182.2 (10), 165.1 (16, $[M-C_5H_{11}O_2]^+$), 152.1 (18, $[M-C_6H_{16}O_2]^+$), 135.1 (25), 121.1 (29), 108.1 (18), 93.1 (22), 81.1 (24).

HRMS (EI, 70 eV): m/z calcd. for $C_{16}H_{26}O_3$, 268.2038; found 268.2035 $[M]^+$.

CHNS-Analyse:

Ber. C 71.60 H 10.52

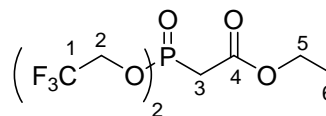
Gef. C 71.44 H 10.42

[entspricht $C_{16}H_{28}O_3$ (268.39)]

IR (Film):

ν = 3450(m), 2920(s), 2860(m), 1730(s), 1465(m), 1370(m), 1335(m), 1255(m), 1150(s), 1020(m), 950(w), 850(w) cm^{-1} .

Ethyl 2-(bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl)acetat (179)



Zu Triethylphosphonat (4.00 g, 16.0 mmol, 1.00 eq.) gab man bei $\text{= }^\circ\text{C}$ in Portionen PCl_5 (12.8 g, 62.0 mmol, 3.88 g). Nach erfolgter Zugabe rührte die Mischung für ein Stunde bei Raumtemperatur und anschließend für 3 h bei 75°C . Durch Destillation unter vermindertem Druck entfernte man die Nebenprodukte (PCl_5 , POCl_3). Das erhaltene Chlorid wurde in Toluol (50 mL) gelöst. Bei 0°C wurde die Lösung mit NEt_3 (5.96 mL, 41.0 mmol, 2.55 eq.) und Trifluorethanol (3.20 g, 41.0 mmol, 2.55 eq.) versetzt. Es wurde für eine weitere Stunde gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 90:10) des Rohprodukts lieferte **179** (1.05 g, 14 %), $R_f=0.2$ (CH:EE 75:25).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

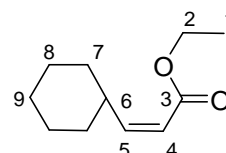
δ = 4.36-4.43 (m, 2 H, 5-H), 4.12-4.20 (m, 4 H, 2-H), 3.11 (d, $^2J_{3\text{H(A)}, 3\text{H(B)}} = 21.2$ Hz, 1 H, 3(A)-H), 3.10 (d, $^2J_{3\text{H(A)}, 3\text{H(B)}} = 21.3$ Hz, 1 H, 3(A)-H), 1.24 (m, 3 H, 6-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 164.6$ (q, $^2J_{C4,P} = 4.17$ Hz, 1 C, C-4), 122.4 (dq, $^1J_{C1,F} = 277.3$ Hz, $^3J_{C1,P} = 7.5$ Hz, 1 C, C-1), 62.5 (dq, $^2J_{C2,F} = 37.9$ Hz, $^2J_{C2,P} = 6.1$ Hz, 1 C, C-2), 60.0 (C-5), 13.8 (C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein¹⁹⁴

(Z)-Ethyl 3-cyclohexylacrylat (180)



Eine Lösung aus 18-Krone-6 (0.66 G, 2.50 mmol, 5.00 eq) und 179 (166 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) in THF (10 mL) wurde auf -78 °C gekühlt. Man gab KHMDS (100 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) und Cyclohexancarbaldehyd (56.0 mg, 0.50 mmol) hinzu. Nach 90 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (10 mL). Es wurde mit Et₂O extrahiert (2 x 10 mL), über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein Rohspektrum zeigte das erhoffte Olefin **180** an.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.97$ (dd, $^3J_{5H,4H} = 11.5$ Hz, $^3J_{5H,6H} = 9.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.61 ($^3J_{4H,5H} = 11.5$ Hz, 1 H, 6-H), 4.07 (q, $^3J_{2H,1H} = 7.0$ Hz, 2 H, 2-H), $1.60-1.75$ (m, 5 H, 6-H, 7-H), $1.20-1.35$ (m, 6 H, 8-H, 9-H), 1.19 (t, $^3J_{2H,1H} = 7.2$ Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

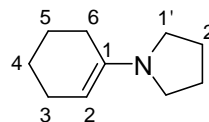
$\delta = 166.3$ (C-3), 155.5 (C-4), 117.7 (C-5), 59.6 (C-2), 37.3 (C-6), 32.3 (2 C, C-8), 25.9 (C-9), 25.5 (2 C, C-7), 14.2 (C-1).

IR (Film):

$\nu = 2925$ (s), 2850 (m), 1720 (s), 1640 (w), 1450 (w), 1220 (w), 1180 (s), 1135 (m), 820 (m) cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein¹⁹⁵

1-Cyclohexenylpyrrolidin (220)



Cyclohexanon (29.5 g, 0.30 mmol), Pyrrolidin (42.7 g, 0.60 mmol, 2.00 eq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.50 g, 2.63 mmol, 0.008 eq.) wurden solange in Toluol (150 mL) refluxiert bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde destillativ (107 °C, 6.5 mbar) gereinigt. Man erhielt **220** als farblose Flüssigkeit (42.1 g, 93 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 4.42 (t, $^2J_{1H,2H}$ = 3.8 Hz, 1 H, 1-H), 1.87 (m_c, 4 H, 1'-H, 4'-H), 2.26 (m_z, 2 H, 2-H)*, 2.12-2.06 (m, 2 H, 5-H)*, 1.68-1.56 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 1.53 (m_z, 4 H, 2'-H, 3'-H).

* Zuordnung u. U. vertauschbar.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 143.0 (C-6), 99.4 (C-1), 47.4 (2 C, C-1',C-4'), 27.9 (C-2)*, 25.1 (C-5)*, 24.8 (2 C, C-2', C-3'), 23.9 (C-3)*, 23.7 (C-4)*.

* Zuordnung u. U. vertauschbar.

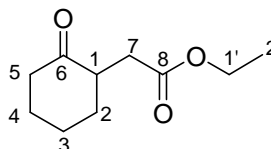
MS (EI/70 eV):

m/z (%) = = 151.2 (68, [M]⁺), 136.2 (46, [M-CH₃]⁺), 123.1 (39, [M-C₂H₆]⁺), 108.1 (21, [M-C₂H₅N]⁺), 98.1 (61), 70.1 (46), 55.1 (100).

IR (Film):

ν = 2925, 1645, 1390, 1345, 1305, 1260, 990, 910 cm⁻¹.

Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁶

1-Ethyl 2-(2-oxocyclohexyl)acetat (220a)

Bromessigsäure (27.3 g, 163 mmol, 1.23 eq.) wurde tropfenweise zu einer siedenden Mischung aus **220** (20.0 g, 130 mmol) und Toluol (200 mL) gegeben. Es wurde für eine weitere Stunde refluhiert. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Methanol und Wasser für zwei Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde anschließend am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Et₂O (100 mL) versetzt und mit H₂O (2 x 50 mL), 2N HCl (50 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen. Die Organische Phase wurde abgetrennt und über NaSO₄ getrocknet. Anschließende Destillation (131-134 °C, 17 mbar) lieferte **220a** (78.0 mmol, 60 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 4.05$ (q, $^3J_{1'-H,2'-H} = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H), 2.79 (dddd, $^3J_{1-H,2-H(A)} = 12.7$ Hz, $^3J_{1-H,7-H(A)} = 6.8$ Hz, $^3J_{1-H,7-H(B)} = 6.0$ Hz, $^3J_{1-H,2-H(B)} = 5.8$ Hz, 1 H, 1-H), 2.69 (dd, $^2J_{7-H(A),7-H(B)} = 16.4$ Hz, $^3J_{7-H(A),1-H} = 7.1$ Hz, 1 H, 7-H(A)), $2.10-2.01$ (m, 1 H, 2-H(A))* , $2.35-2.24$ (m, 2 H, 5-H), 2.07 (dd, $^2J_{7-H(A),7-H(B)} = 16.4$ Hz, $^3J_{7-H(A),1-H} = 6.1$ Hz, 1 H, 7-H(A)), $1.86-1.30$ (m, 7 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H(B))* , 1.18 (t, $^3J_{2-H,1'-H} = 7.1$ Hz).

* Zuordnung u. U. vertauschbar.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 210.7$ (C-6), 172.5 (C-8), 60.3 (C-1), 47.0 (C-1'), 41.8 (C-5), 34.4 (C-7)*, 33.8 (C-2)*, 27.7 (C-3)**, 25.2 (C-4)**, 14.1 (C-2').

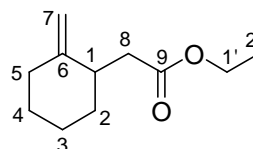
* Zuordnung u. U. vertauschbar.

IR (Film):

$\nu = 2965, 1730, 1455, 1375, 1185, 1035, 925, 860, 815$ cm⁻¹.

Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁷

Ethyl 2-(2-methylcyclohexyl)acetat (**221**)



Bei 0 °C befand sich Methyltriphenylphosphoniumbromid (37.5 g, 105 mmol, 1.05 eq.) in THF (300 mL), hierzu gab man tropfenweise n-Buthyllithium (43.8 mL, 2.40 M in n-Hexan, 105 mmol, 1.05 eq.). Die Mischung rührte anschließend für zwei Stunden bei dieser Temperatur. Nach Zugabe von **220a** (18.4 g, 100 mmol) wurde für weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (100 mL) beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Cyclonexan (4 x 70 mL) extrahiert. Die organischen Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH:EE 97:3) gereinigt, R_f=0.4 (CH:EE 95:5). Man erhielt **221** (6.27 g, 34 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.63 (s, 1 H, 7-H(A)), 4.50 (s, 1 H, 7-H(B)), 4.12 (q, ³J_{1'-H,2'-H} = 7.1 Hz, 2 H, 1'-H), 2.55 (dd, ²J_{8-H(A),8-H(B)} = 17.0 Hz, ³J_{8-H(A),1-H} = 6.9 Hz, 1 H, 8-H(A)), 2.55-2.48 (m, 1 H, 1-H), 2.29-2.22 (m, 1 H, 5-H(A)), 2.26 (dd, ²J_{8-H(B),8-H(A)} = 17.0 Hz, ³J_{8-H(A),1-H} = 9.9 Hz, 1 H, 8-H(A)), 2.02 (ddd, ²J_{5-H(A),5-H(B)} = 13.6 Hz, ³J_{5-H(A),4-H(B)} = 9.8 Hz, ³J_{5-H(A),4-H(A)} = 4.1 Hz, 1 H, 5-H(A)), 1.78-1.15 (m, 6 H, 2-H₂, 3-H₂, 4-H₂), 1.22 (t, ³J_{2'-H,1'-H2} = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

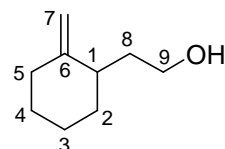
δ = 173.0 (C-9), 151.5 (C-6), 105.3 (C-7), 60.1 (C-1'), 39.8 (C-1), 38.1 (C-8)*, 35.5 (C-2)*, 34.0 (C-5)*, 28.5 (C-3)**, 25.0 (C-4)**, 14.2 (C-2').

*,** Zuordnung u. U. vertauschbar.

IR (Film):

ν = 2930, 1740, 1645, 1445, 1280, 1165, 1030, 890 cm⁻¹.

Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁸

2-(2-Methylene-cyclohexyl)-ethanol**(217)**

Die Reduktion erfolgte wie in *AAV I* beschrieben, d.h. es wurden Lithiumaluminiumhydrid (645 mg, 17.0 mmol, 0.50 eq.) und **221** (6.23 g, 34.0 mmol) in Et₂O (100 mL) umgesetzt. Destillation (9.0 mbar, 110 °C) des Rohprodukts lieferte DGG 245 (4.39 g, 92 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.65 (s, 1 H, 7-H(A)), 4.59 (s, 1 H, 7-H(B)), 3.64 (t, ³*J*_{9-H,8-H3} = 6.7 Hz, 2 H, 9-H), 2.25-2.17 (m, 2 H, 1-H, 5-H(A)), 2.02 (ddd, ²*J*_{5-H(B),5-H(A)} = 13.0 Hz, ³*J*_{5-H(B),4-H(B)} = 7.5 Hz, ³*J*_{5-H(B),4-H(A)} = 5.0 Hz, 1 H, 5-H(B)), 1.85 (brs, 1 H, OH), 1.76-1.25 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 152.7 (C-6), 105.9 (C-7), 61.3 (C-9), 39.8 (C-1), 35.0 (C-2)*, 34.5 (C-5)*, 33.9 (C-8)*, 28.7 (C-3)**, 23.9 (C-4)**.

*,** Zuordnung u. U. vertauschbar.

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 140.1 (18, [M]⁺), 123.1 (2, [M-OH]⁺), 122.1 (22, [M-OH₂]⁺), 109.1 (65, [M-CH₃O]⁺), 107.1 (42, [M-CH₅O]⁺), 96.1 (100, [M-C₂H₄O]⁺), 81.1 (90), 67.1 (66).

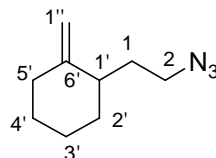
IR (Film):

ν = 3335, 2925, 1645, 1445, 1050, 1010, 890, 630 cm⁻¹.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁹⁹

1-(2-azidoethyl)-2-methylcyclohexan

(216)



Eine Lösung aus Et₂O (400 mL), **217** (20.6 g, 147 mmol) und Triethylamin (19,4 g, 192 mmol, 1.30 eq.) rührte für 20 Minuten bei 0 °C. Nach Zugabe von Methansulfonsäurechlorid (16.9 g, 147 mmol, 1.00 eq.) rührte die Mischung noch eine Stunde. Die Reaktionsmischung wurde mit 1N HCl (100 mL) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit Et₂O gewaschen (2 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der mesylierte Alkohol **222** wurde mit Natriumazid (9.56 g, 147 mmol, 1.00 eq.) in DMF (400 mL) für 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von H₂O (200 mL) beendet. Anschließende Extraktion mit Et₂O (3 x 100 mL), trocknen über MgSO₄ führte zum Rohprodukt. Fraktionierte Destillation lieferte DGG 253 (12.9 g, 53 %, 90 °C, 12.0 mbar) und den mesylierten Alkohol (5.45 g, 17 %, 110 °C, 12.0 mbar). Das gewünschte Produkte lag zu diesem Zeitpunkt nicht in der geforderten Reinheit vor. Eine anschließende säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 98:2) führte schließlich zu einem sauberen Produkt **216** (7.02 g, 29 %), R_f=0.8 (CH:EE 95:5).²⁰⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.71 (s, 1 H, 1''-H(A)), 4.58 (s, 1 H, 1''-H(B)), 3.25-3.33 (m, 3 H, 2'-H, 5'-H), 2.16-2.26 (m, 2 H, 2-H), 2.01-2.09 (m, 1 H, 1'-H), 1.43-1.70 (m, -H, 3'-H, 4'-H).

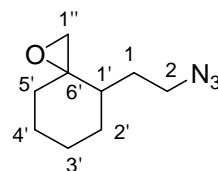
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 151.5 (C-6'), 106.7 (C-1''), 49.9 (C-2), 40.4 (C-1'), 34.4 (C-5'), 33.8 (C-2'), 31.2 (C-1), 28.7 (C-3'), 24.0 (C-1).

IR (Film):

ν = 3075 (w), 2930(s), 2855(m), 2095(s), 1645(w), 1450(m), 1265(m), 890(m) cm⁻¹.

4-(2-Azido-ethyl)-1-oxa-spiro[2.5]octan
(DGG 254)



Die Epoxidierung von **216** (4.95 g, 30.0 mmol) erfolgte nach in den *AAV 4* beschriebenen Bedingungen mit *m*-CPBS (7.77 g, 45.0 mmol, 1.50 eq.) in CH₂Cl₂ (100 mL). Das Rohprodukt wurde durch Kugeldestillation (100 °C, 1.40 mbar) gereinigt, man erhielt **214** (3.94 g, 73 %) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆):

δ = 3.52-3.80 (brm, 4 H, 1-H, 2-H), 2.58 (d, ²J_{1''-H(A),1''-H(B)}} = 4.5 Hz, 1 H, 1''-H(A)), 2.49 (dd, ²J_{1''-H(A),1''-H(B)}} = 4.8 Hz, ⁴J_{1''-H(B),1'-H}} = 1.0 Hz, 1 H, 1''-H(B)), 2.27 (dd, ³J_{1'-H,1-H}} = 4.8 Hz, ⁴J_{1''-H(B),1'-H}} = 1.8 Hz, 1 H, 1'-H), 1.40-1.85 (brm, .

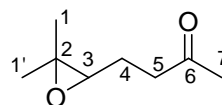
¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆):

δ = 66.5 (C-6'), 50.9 (C-1''), 38.6 (C-2), 37.8 (C-1'), 33.3 (C-2'), 31.9 (C-5'), 25.5 (C-1), 23.8 (C-4'), 22.5 (C-3').

IR (Film):

ν = 3330 (w), 3040(w), 2935(s), 2860(s), 2095(s), 1450(s), 1260(s), 1160(w), 925(m) cm⁻¹.

4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butan-2-on
(240)



6-Methyl-hept-5-en-2-on (9.47 g, 75.0 mmol) wurde bei 0 °C in CH₂Cl₂ (100 mL) vorgegeben. Hierzu gab man nun Natriumhydrogencarbonat (9.24 g, 110 mmol, 1.50 eq.) und über einen Zeitraum von 30 min portionsweise *m*-CPBS (18.4 g, 75.0 mmol, 1.00 eq.) und rührte die Reaktionsmischung für 3h. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 x 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch über eine Alox-Säule

(Al₂O₃, CH:EE 93:7) gereinigt. Man erhielt **240** (5.91 g, 56 %) als ein fardloses Öl, R_f=0.5 (Al₂O₃, CH:EE 85:15).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

δ = 2.50 (dd, ³J_{4H(A)}, _{3H} = 7.8 Hz, ³J³J_{4H(B)}, _{3H} = 4.7 Hz, 1H, 3-H), 2.11 (dd, ³J_{4H(A)}, _{3H} = 6.4 Hz, ³J_{4H(A)}, _{5H(A)} = 5.7 Hz, 1H, 4-H^A) 2.09 (dd, ³J_{4H(B)}, _{3H} = 6.4 Hz, ³J_{4H(B)}, _{5H(B)} = 5.7 Hz, 1H, 4-H^B), 1.73 (ddt, ²J_{5H(A)}, _{5H(B)} = 14.2 Hz, ³J_{4H(A)}, _{5H(A)} = 4.7 Hz, ⁴J_{5H(A)}, _{3H} = 2.5 Hz, 1H, 5-H^A), 1.64 (s, 3H, 7-H), 1.48 (ddt, ²J_{4H(B)}, _{5H(B)} = 14.1 Hz, ³J_{4H(B)}, _{5H(B)} = 6.4 Hz, ⁴J_{5H(B)}, _{3H} = 2.7 Hz, 1H, 5-H^B) 1.08 (s, 3H, 1-H), 1.04 (s, 3H, 1'-H)

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆):

δ = 206.6 (C-6), 62.8 (C-3), 57.8 (C-2), 40.0 (C-5), 29.3 (C-7), 24.8 (C-1), 23.3 (C-4), 18.7 (C-1').

¹³C-NMR (APT, 100 MHz, C₆D₆):

δ = "+" 62.8 (C-3), "-" 40.0 (C-5), "+" 29.3 (C-7), "+" 24.8 (C-1), "-" 23.3 (C-4), 18.7 "+" (C-1').

MS (EI/70 eV):

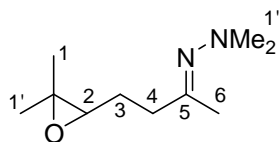
m/z = 142.1 (11 %, [M⁺]), 127.1 (9 %, [M⁺-CH₃]), 99.1 (18 %, [M⁺-C₂H₅O]), 84.1 (58 %, [M⁺-C₃H₆O]), 72.1 (100 %, [C₄H₈O⁺]), 57.1 (30 %, [C₃H₅O⁺])

IR (Film):

v = 1720(s), 1170(s) cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰¹

(E)-ethyl 2-(4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butan-2-yliden)hydrazincarboxylat
(241)



4-(3,3-Dimethyl-oxiranyl)-butan-2-on **240** (142 mg, 1.00 mmol), MgSO₄ (1.00 g) und *N,N*-Dimethyl-hydrazin (300 mg, 5.00 mmol, 5.00 eq) wurden in CH₂Cl₂ (5 ml) gegeben Die

Mischung wurde 16 h gerührt und anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazin wurden bei vermindertem Druck abdestilliert. **241** (186mg, Reinheit < 90 %) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

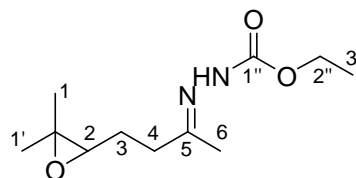
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

δ = 2.45 (dd, $^3J_{2H, 3H(A)} = 5.3$ Hz, $^3J_{2H, 3H(B)} = 6.8$ Hz, 1 H, 2-H), 2.39 (s, 6 H, 1''-H), 2.30-2.11 (m, 2 H, 3-H), 1.73 (s, 3 H, 6-H), 1.77-1.65 (m, , 2 H, 4-H, überlagert von dem Signal bei 1.73), 1.12 (s, 2 H, 3-H), 1.07 (s, 3 H, 1'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆):

δ = 165.3 (C-5), 63.3 (C-2), 57.6 (C-3), 47.6 (N-CH₃), 47.1 (N-CH₃), 35.8 (C-4), 24.9 (C-1), 24.8 (C-1'), 18.8 (C-4), 16.8 (C-6).

(E)-ethyl 2-(4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butan-2-yliden)hydrazincarboxylat
(**243**)



240 (5.91 g, 41.6 mmol), MgSO₄ (41.6 g, 347 mmol, 8.30 eq.) und Hydrazincarbonsäureethylester (21.7 g, 208 mmol, 5.00 eq.) wurden 16h in CH₂Cl₂ (100 mL) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazin wurden am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH:EE 66:34) und man erhielt **243** (g, mmol) ein gelbliches Öl, R_f=0.1 (CH:EE 66:34).

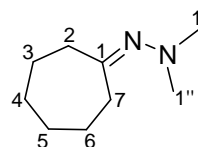
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₅H als interner Standard in C₆D₆):

δ = 4.12 (q, $^3J_{2''H, 3''H} = 7.1$ Hz, 2 H, 2''-H), 2.37 (dd, $^3J_{2H, 3H(A)} = 5.4$ Hz, $^3J_{2H, 3H(B)} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H), 2.30-2.11 (m, 2 H, 3-H), 1.75-1.63 (m, 2 H, 4-H), 1.76 (s, 3 H, 6-H), 1.20 (q, $^3J_{2''H, 3''H} = 7.3$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.12 (s, 2 H, 3-H), 1.07 (s, 3 H, 1'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆ als interner Standard in C₆D₆):

δ = 167.5 (C-1''), 64.0 (C-2), 59.5 (C-2''), 55.6 (C-3), 35.82 (C-4), 24.9 (C-1), 24.8 (C-1'), 18.8 (C-4), 16.8 (C-6), 14.0 (C-3'').

2-Methyl-4-phenylbutan-1-ol (246)



N,N-Dimethylhydrazin (1.40 g, 24.0 mmol, 1.20 eq.), Cycloheptanon (2.24 g, 20.0 mmol), *p*-Toluolsulfonsäure (344 mg, 2.00 mmol, 0.10 eq.) wurden in Toluol (30 mL) mit einem Wasserabscheider refluxiert. Nach 3 h ließ man die Reaktionsmischung abkühlen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Destillation (86 °C, 18 mbar) des Rohprodukt lieferte ein klares, gelbliches Öl (2.28 g, 74 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.62 (t, ³*J*_{2H, 3H} = 6.0 Hz, 2 H, 2-H), 2.42 (s, 6 H, 1'-H, 1''-H), 2.43-2.39 (m, 2 H, 7-H), 1.76-1.52 (m, 8 H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

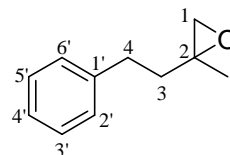
δ = 178.4 (C-1), 47.3 (2 C, C-1', C-1''), 37.3, 31.1 (2 C, C-2, C-7), 30.7, 30.0, 27.5, 25.2 (4 C, C-3, C-4, C-5, C-6).

IR (Film):

ν = 3410(w), 2980(m), 2925(s), 2855(s), 2810(m), 2775(m), 2675(m), 1620(s), 1470(m), 975(m) cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰²

2-Methyl-2-phenethyloxiran (279)



Zu einer Suspension von Trimethylsulfoxoniumylid (g, mmol, 1.40 eq.) in THF (mL) gab man Natriumhydrid (g, mmol, 1.20 eq.) und rührte für 30 Minuten. Anschließend wurde 4-Phenylbutan-2-on (g, mmol) tropfenweise zugegeben. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionsmischung mit MTBE (mL) versetzt und mit H₂O (3 x mL) gewaschen. Die organi-

sche Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 95:5) des Rohprodukts lieferte **279** Als ein farbloses Öl, $R_f=0.1$ (CH:EE 95:5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

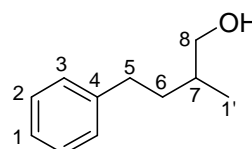
$\delta = 7.24-7.30$ (m, 2 H, 5'-H, 3'-H), 7.15-7.20 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 2.56-2.77 (m, 2 H, 4-H), 2.59 (d, $^2J_{1\text{-H(A)},1\text{-H(A)}} = 4.8$ Hz, 1 H, 1-H(A)), 2.56 (d, $^2J_{1\text{-H(A)},1\text{-H(B)}} = 4.8$ Hz, 1 H, 1-H(B)), 1.75-1.98 (m, 2 H, 3-H), 1.36 (s, 3 H, CH_3).

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

$\delta = 141.6$ (C-1'), 128.4 (2 C, C-3', C-5'), 128.3 (2 C, C-2', C-6'), 126.0 (C-4'), 56.7 (C-2), 53.9 (C-1), 38.6 (C-3), 31.5 (C-4), 21.1 (CH_3).

Die analytischen daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰³

2-Methyl-4-phenylbutan-1-ol (**280**)



Zunächst wurden Collidin-Hydrochlorid (236 mg, 1.50 mmol, 1.50 eq.), Zn (98.0 mg, 1.50 mmol, 1.50 eq.) und Titanocendichlorid (25.0 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.) im Vakuum getrocknet. Nach Zugabe von THF (10 mL) wurden das Epoxid (162 mg, 1.00 mmol) und mit Argon durchgespültes H_2O (2 mL) der Reaktionsmischung zugesetzt. Die Reaktion wurde nach 24 h durch Zugabe von 2N HCl (10 mL) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert (2 x 25mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und H_2O (10 mL) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 95:5) des Rohprodukts lieferte **280** (92.0 mg, 56 %) als ein farbloses Öl, $R_f=0.1$ (CH:EE 90:10).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.40-7.27$ (m, 2 H, 2-H), 7.22-7.14 (m, 3 H, H-1, H-3), 3.51 (dd, $^2J_{8\text{H(A)},5\text{H(B)}} = 10.4$ Hz, $^3J_{8\text{H(A)},2\text{H}} = 5.9$ Hz, 1 H, 8(A)-H), 3.45 (dd, $^2J_{8\text{H(A)},8\text{H(B)}} = 10.5$ Hz, $^3J_{8\text{H(B)},2\text{H}} = 6.3$ Hz, 1 H,

8(B)-H), 2.70 (ddd, $^2J_{5H(A), 5H(B)} = 13.7$ Hz, $^3J_{5H(A), 6H(A)} = 10.1$ Hz, $^3J_{5H(A), 6H(B)} = 5.4$ Hz, 1 H, 5(A)-H), 2.60 (ddd, $^2J_{5H(A), 5H(B)} = 13.5$ Hz, $^3J_{5H(B), 6H(B)} = 10.0$ Hz, $^3J_{5H(B), 6H(A)} = 5.5$ Hz, 1 H, 5(B)-H), 1.80-1.58 (m, 2 H, 6-H), 1.45-1.38 (m, 2 H, 7-H, OH), 0.97 (d, $^3J_{7H, 1'H} = 6.8$ Hz, 3-H, 1'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 142.6$ (C-4), 128.4 (4 C, C-2, C-3), 125.8 (C-1), 68.2 (C-8), 35.4 (C-7), 35.0 (C-5)[#], 33.4 (C-6)[#], 16.5 (C-1').

[#] können u.U. vertauscht werden,

MS (EI/70 eV):

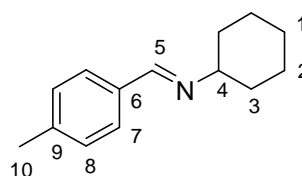
m/z (%) = 164.1 (25, $[\text{M}]^+$), 146.1 (18, $[\text{M OH}_2]^+$), 131.1 (45, $[\text{M-CH}_3\text{O}]^+$), 117.1 (30, $[\text{M-C}_2\text{H}_7\text{O}]^+$), 104.1 (80, $[\text{M-C}_3\text{H}_8\text{O}]^+$), 91.1 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$), 77.1 (5, $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$), 65 (10).

IR (Film):

$\nu = 3385(\text{w})$, 2890(s), 1600(s), 1495(m), 1020(m), 735(w), 680(w) cm^{-1} .

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰⁴

**N-(4-methyl-
benzyliden)cyclohexylamin (227)**



4-Methylbenzaldehyd (240 mg, 2.00 mmol) und Cyclohexylamin (198 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) wurde in Ethanol (5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung in den Kühlschrank gestellt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Imin musste nicht weiter aufgereinigt werden. Man erhielt **227** als gelbliches Öl (160 mg, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.25$ (s, 1 H, 5-H), 7.60 (d, $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 7-H), 7.16 (d, $^3J_{7\text{-H},8\text{-H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 8-H), 3.15 (dddd, $^3J_{3\text{-H},4\text{-H}} = 10.3$ Hz, $^3J_{3\text{-H},4\text{-H}} = 10.3$ Hz, $^3J_{3\text{-H},4\text{-H}} = 4.2$ Hz, $^3J_{3\text{-H},4\text{-H}} = 4.2$ Hz, 1 H, 4-H), 2.31 (s, 3 H, 10-H), 1.90-1.60 (m, 6 H, 1-H, 3-H), 1.40-1.10 (m, 4 H, 2-H).

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

$\delta = 158.5$ (C-5), 140.5 (C-9), 134.1 (C-6), 129.2 (C-8), 128.1 (C-7), 70.0 (C-4), 34.4 (C-3), 25.7 (C-1), 24.9 (C-2), 21.5 (C-10).

MS (EI/70 eV):

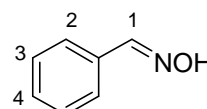
m/z (%) = 201.1 (100, $[\text{M}+1]^+$), 200.1 (57, $[\text{M}]^+$), 186.1 (21, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 172.1 (61, $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$), 158.1 (67, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6]^+$), 146.1 (21), 131.0 (13, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{N}]^+$), 118.0 (58, $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{N}]^+$).

IR (Film):

$\nu = 2925(\text{s}), 2855(\text{s}), 1705(\text{w}), 1645(\text{s}), 1610(\text{m}), 1575(\text{w}), 1450(\text{s}), 1385(\text{m}), 810(\text{s}) \text{ cm}^{-1}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰⁵

Benzaldehyd oxim (**227**)



Zu einer Mischung von Methanol (180 mL) und Benzaldehyd (5.31 g, 50.0 mmol) gab man Hydroxylaminhydrochlorid (6.49 g, 100 mmol, 2.00 eq.) und K_2CO_3 (6.91 g, 50.0 mmol, 1.00 eq.). Die Mischung rührte für 3 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O 95:5) des Roprodukts lieferte **227** (2.13 g, 36 %), $R_f=0.1$ (PE:Et₂O 90:10).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.17$ (s, 1 H, 1-H), 7.55-7.61 (m, 7.55-7.61 (m, .

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

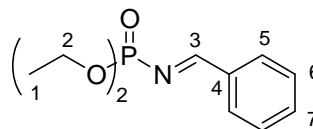
$\delta = 150.4$ (C-1), 132.0 (C-2), 130.1 (C-3), 129.1 (C-2), 127.1 (C-4).

MS (EI/70 eV):

m/z (%) = 123.0 (33, [M+2]⁺), 104.0 (4, [M-OH]⁺), 91.0 (57, [M-NO]⁺), 77.0 (8, [C₆H₅]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰⁶

Diethyl benzyldenphosphoramidat (**285**)



Wie in *AAV* 5 beschrieben wurden Triethylphosphit (830 mg, 5.00 mmol) und **227** (666 mg, 5.50 mmol, 1.10 eq.) für 3 h im Kolben auf 140 °C erhitzt. Anschließende Destillation (160 °C, 6 mbar) des Rohprodukts lieferte **285** (720 mg, 69 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

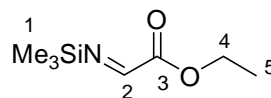
δ = 8.14 (s, 1 H, 3-H), 7.45-7.58 (m, 7.20-7.30 (m, .

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 150.0 (C-3), 132.3 (C-4), 129.8 (2 C, C-6), 128.7 (2 C, C-5), 127.0 (C-7), 63.9 (C-2), 16.3 (C-1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰⁷

Ethyl 2-(trimethylsilylimino)acetat (**288**)



Bei 0 °C wurden Hexamethyldisilazan (5.40 g, 33.0 mmol, 1.10 eq.) und n-BuLi (19.4 mL, 33.0 mmol, 1.10 eq., 1.45M in n-Hexan) in THF (100 mL) gegeben. Nach 30 Minuten wurde auf -78 °C gekühlt und Glyoxylsäureethylester (3.06 g, 30.0 mmol) wurde über den Zeitraum von einer Stunde zugegeben. Nach einer weiteren Stunde ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und gab unter Kühlung Trimethylsilylchlorid (3.91 g, 36.0 mmol, 1.20 eq.) hinzu. Die Reaktionsmischung rührte anschließend 2 h bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Destillation (100 °C, 5 mbar) lieferte **288** (1.97 g, 38 %), ein gelbliches Öl.

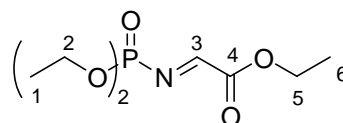
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6):

$\delta = 5.00$ (s, 1 H, 2-H), 3.78 (q, $^3J_{1\text{-H},2\text{-H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 4-H), 1.01 (q, $^3J_{1\text{-H},2\text{-H}} = 7.4$ Hz, 3 H, 5-H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6):

$\delta = 173.0$ (C-3), 81.1 (C-2), 60 (C-4),

Ethyl 2-(diethoxyphosphorylimino)acetate (289)



Unter Eiskühlung gab zu **288** (86.5 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) TiCl_4 (142 mg, 0.75 mmol, 1.50 eq.) und rührte für 5 Minuten. Anschließend kam Diethyl phosphorochloridat (173 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq.) hinzu. Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert. Destillation (63°C , 2.1 mbar) des Rohprodukts lieferte **289** (47.0 mg, 40 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.45$ (s, 1 H, 3-H), $3.94\text{-}4.10$ (br m, 6 H, 2-H, 5-H), $1.15\text{-}1.25$ (m, 9 H, 1-H, 6-H).

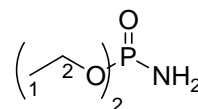
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 163.5$ (C-4), 141.4 (d, $^2J_{\text{C}3,\text{P}} = 24.5$ Hz, 1 C, C-3), 64.1 (C-5), 62.1 (C-2), 16.4 (C-1), 14.3 (C-6).

$^{31}\text{P-NMR}$ (120 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.0$.

Diethyl -phosphoramidat (292)



In eine Lösung aus Iodoform (3.90 g, 10.0 mmol) und Diethylphosphat (1.51 g, 11.0 mmol, 1.10 eq.) in Toluol (35 mL) leitete man solange NH₃ ein bis die gelbe Farbe verschwand. Das Lösungsmittel wurde abrotiert. Das Rohprodukt wurde destilativ (100 °C, 1.3 mbar) gereinigt. Man erhielt **292** (860 mg, 57 %) als klares Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 3.93 (q, ³J_{1-H,2-H} = 7.3 Hz, 4 H, 2-H), 3.30-3.38 (br s, 2 H, NH₂), 1.67 (q, ³J_{1-H,2-H} = 7.1 Hz, 6 H, 1-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

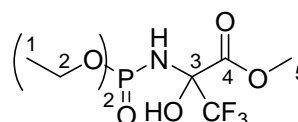
δ = 62.2 (2 C, C-2), 16.1 (2 c, C-1).

³¹P-NMR (120 MHz, CDCl₃):

δ = 13.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰⁸

**Methyl 2-(diethoxy-phosphorylamino)-
3,3,3-trifluoro-2hydroxypropanoat (293)**



Zu **292** ((3.85 g, 25.0 mmol) gab man Trifluorpyruvat (3.87 g, 25.0 mmol, 1.00 eq.) und rührte für 20 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit PE gewaschen. Man erhielt **293** (4.32 g, 56 %) als ein gelbliches Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

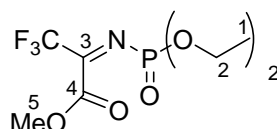
δ = 5.95-6.30 (br s, 1 H, OH), 4.02-4.15 (m, 4 H, 2-H), 3.92 (s, 3 H, 5-H), 1.26-1.36 (m, 6 H, 1-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 167.1$ (d, $^2J_{C_3, P} = 5.4$ Hz, 1 C, C-4), 122.4 (dq, $^1J_{C_3, F} = 288.2$ Hz, $^2J_{C_3, P} = 8.4$ Hz, 1 C, C-3), 62.5 (m, 2 C, C-2), 60.0 (C-5), 16.0 (m, C-1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰⁹

**Methyl 2-diethoxy-phosphorylimino-
3,3,3-trimethylpropionate (294)**



Eine Mischung aus SOCl_2 (1.65 g, 14.0 mmol, 1.05 eq.) und **293** (4.08 g, 13.2 mmol) wurde für 4 h in Benzol (15 mL) refluxiert. Der Überschuss an SOCl_2 und Benzol wurden abdestilliert. Das Zwischenprodukt wurde in Et_2O (20 mL) gelöst und auf -15 °C gekühlt. Nach erfolgter Zugabe von NEt_3 (1.47 g, 14.5 mmol, 1.10 eq.) wurde die Mischung noch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand destilliert (80 °C, 1 mbar). Man erhielt **294** (1.33 g, 35 %) als ein gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 4.20$ - 4.30 (m, .

$^{19}\text{F-NMR}$ (280 MHz, CDCl_3):

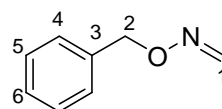
$\delta = -74.8$.

$^{31}\text{P-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = -1.5$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁰

Formaldehyd *O*-benzyl oxim (302)



In H_2O (100 mL) wurden *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (3.20 g, 20.0 mmol) und Pyridin (1.74 G, 22.0 mmol, 1.10 eq.) vorgegeben. Hierzu gab man Paraformaldehyd (1.20 g, 40.0 mmol, 2.00 eq.) und ließ über Nacht rühren. Es wurde mit EE (3 x 50 mL) extrahiert. Die

organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Nach trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 90:10) lieferte **302** (780 mg, 36 %) als klare Flüssigkeit, R_f=0.15 (EE:CH 90:10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

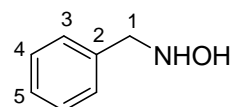
δ = 7.35 (s, 2 H, 1-H), 7.35 (s, 7.00 (d, ³J_{5-H,6-H} = 8.3 Hz, 1 H, 6-H), 6.38 (d, ³J_{4-H,5-H} = 8.2 Hz, 2 H, 4-H),, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 137.6 (C-3), 128.5 (C-5), 128.2 (C-4), 128.0 (C-6), 76.1 (C-2).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁰

N-benzylhydroxylamin (310)



Zu einer Lösung aus dem Oxim **284** (10.8 g, 89.0 mmol) in MeOH (100 mL) gab man bei -40 °C tropfenweise 6N HCl und NaCNBH₃ in MeOH. Wobei Methylorange den pH-Wert 3 anzeigen sollte. Anschließend ließ man die Mischung über einen Zeitraum von 2 Stunden auf -20 °C erwärmen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Bei 0 °C wurde die Substanz mit gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) versetzt. Durch die Zugabe von 6N KOH-Lösung wurde der basische pH-Bereich erreicht. Es wurde mit Et₂O (3 x 40 mL) eextrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließende Destillation (100 °C, 10 mbar) des Rohprodukts lieferte **310** als farbloses Öl (8.05 g, 73 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

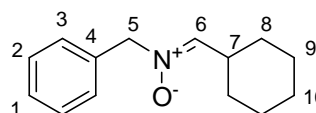
δ = 7.18-7.30 (m, 0-5.65 (br s, 1.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 137.0 (C-2), 129.2 (C-4), 128.5 (2 C, C-3), 127.4 (C-5), 58.2 (C-1).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹¹

***N*-(cyclohexymethylen)
(phenyl)methnamin oxid (**308**)**



Zu einer Mischung aus Cyclohexancarbaldehyd (3.14 g, 28.0 mmol, 1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (150 mL) wurde portionsweise **310** (3.50 g, 28.0 mmol) und zuvor im Ofen getrocknetes MgSO₄ (3.37 g, 28.0 mmol, 1.00 eq.) gegeben. Nach 4 Stunden rühren wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abrotiert. Die Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE) des Rohprodukts lieferte **308** (494 mg, 11 %) als gelbliches Öl, R_f=0.10 (EE:CH 90:10). rodukts lieferte **310** als farbloses Öl (8.05 g, 73 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.36 (m, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.44 (d, ³J_{6-H,7-H} = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), .

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 162.4 (C-6), 133.3 (C-4), 129.1 (C-2), 128.9 (C-3), 128.8 (C-1), 69.4 (C-5), 35.1 (C-7), 28.8 (2 C, C-8), 26.0 (C-10), 25.3 (2 C, C-9).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹¹

5 Auswertung von AB-Signalen

Die AB-Signale wurden wie folgt ausgewertet:

- a) Die vier – u. U. zusätzlich aufgespaltenen – *Banden* werden von 1 bis 4 nummeriert (Tiefeld → Hochfeld) und ihre Lage in Hertz (Hz) angeben:

$$v_1 = \dots \text{ Hz}, v_2 = \dots \text{ Hz}, v_3 = \dots \text{ Hz}, v_4 = \dots \text{ Hz}.$$

- b) Die Lage des *Bandenschwerpunkt* S ergibt sich aus:

$$S = \frac{v_2 + v_3}{2} = \frac{v_1 + v_4}{2} = \dots \text{ Hz} .$$

- c) Die *Linienabstände* D_{n-m} werden wie folgt bestimmt:

$$D_{1-2} = v_1 - v_2 = D_{3-4} = v_3 - v_4 = \dots \text{ Hz};$$

$$D_{1-3} = v_1 - v_3 = D_{2-4} = v_2 - v_4 = \dots \text{ Hz};$$

$$D_{1-4} = v_1 - v_4 = \dots \text{ Hz};$$

$$D_{2-3} = v_2 - v_3 = \dots \text{ Hz}.$$

- d) Die *Kopplungskonstante* J_{AB} entspricht dem Abstand $D_{1-2} = D_{3-4}$:

$$J_{AB} = D_{1-2} = D_{3-4} = \dots \text{ Hz}.$$

- e) Die *Differenz der chem. Verschiebung* von A und B berechnet sich nach:

$$\Delta v_{AB} = \sqrt{(D_{1-3})^2 - (J_{AB})^2} = \dots \text{ Hz} .$$

- f) Die *chem. Verschiebungen* von A und B ergeben sich aus den Beziehungen:

$$v_A = S + \frac{\Delta v_{AB}}{2} = \dots \text{ Hz} \Rightarrow \delta_{H(A)} = \frac{v_A}{v_{\text{Sender}}} \cdot 10^6 = \dots [\text{ppm}]$$

$$v_B = S - \frac{\Delta v_{AB}}{2} = \dots \text{ Hz} \Rightarrow \delta_{H(B)} = \frac{v_B}{v_{\text{Sender}}} \cdot 10^6 = \dots [\text{ppm}]$$

6 Literatur

- ¹ G. Nuding, F. Vögtle, K. Danielmeier, E. Steckhan, *Synthesis* **1996**, 71.
- ² A. V. Dombrovskii, *Russ. Chem. Rev.* **1984**, 53, 943.
- ³ a) M. S. Karasch, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2468.
b) M. S. Karasch, M. C. McNab, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2521.
c) M. S. Karasch, C. W. Hannum, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 712.
d) M. S. Karasch, J. A. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1212.
- ⁴ M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55.
- ⁵ P. W. Rabideau, Z. Marcinow, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55.
- ⁶ K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 551, 80.
- ⁷ C. Wurster, *Ber. Chem. Gesell.* **1879**, 12, 522.
- ⁸ M. Gomberg *Chem. Ber.* **1900**, 33, 3150.
- ⁹ F. Paneth, W. Hafeditz, *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1335
- ¹⁰ C. K. Ingold, S. Sako, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1922**, 120, 1117.
- ¹¹ A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073.
- ¹² D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.
- ¹³ B. Giese, *Angew Chem* **1985**, 97, 555.
- ¹⁴ D. H. R. Barton, S. I. Parekh, *Half a Century of Radical Chemistry*;
Cambridge University Press; Cambridge, **1993**.
- ¹⁵ Y. N. Obigin, E. I. Royanskii, G. I. Nikishin, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1975**, 1461.
- ¹⁶ G. Stork, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 149.
- ¹⁷ N. A. Porter, D. R. Magnin, B. T. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2789.
- ¹⁸ H. B. Kagan, *Tetrahedron.* **1985**, 41, 3943.
- ¹⁹ a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *"Stereochemistry of Radical Reactions"*,
Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
b) T. Linker, M. Schmittel, *"Radikale und Radikalreaktionen in der organischen Synthese"*,
Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- ²⁰ W. Hartwig, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2603.

-
- ²¹ a) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.
b) D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943.
c) T. L. Fevig, R. L. Elliot, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5064.
- ²² T. L. Fevig, R. L. Elliot, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5064.
- ²³ J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, "*Free Radicals in Organic Synthesis*", John Wiley & Sons, Masson, **1995**.
- ²⁴ E. J. Corey, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3205.
- ²⁵ a) P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3272.
Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, *37*, 3072.
b) A. Stauder, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835.
c) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.
- ²⁶ a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
b) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351.
- ²⁷ a) G. A. Molander, *Org. React.*, **1994**, *46*, 211.
b) F. A. Khan, R. Zimmer, *J. Prakt. Chem.*, **1997**, *339*, 101.
- ²⁸ P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
- ²⁹ a) J. Soupe, L. Danon, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Organometal. Chem.* **1983**, *50*, 227.
b) H. B. Kagan, J. L. Namy, P. Girard, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 175.
- ³⁰ D. L. J. Clive, R. Subedi, *Chem. Commun.* **2000**, 237.
- ³¹ J. E. McMurry, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1513.
- ³² A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 2582.
- ³³ a) A. Gansäuer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 457.
b) A. Gansäuer, M. Moschioni, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923.
c) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1097.
d) Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5717.
e) M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.
- ³⁴ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079.
- ³⁵ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2771.
b) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 465.

- ³⁶ a) T. Linker, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 661, 159.
b) B. B. Snider, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 339.
- ³⁷ N. Azizi, M. R. Saidi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3649.
- ³⁸ A. J. Birch, *J. Proc. R. Soc. N.S.W.* **1950**, 83, 245.
- ³⁹ a) J. Barluenga, J. Flóres. M. Yus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1153.
b) J. Barluenga, F. J. Fananás, J. Villamana, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2865.
- ⁴⁰ E. Bartmann, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 629.
- ⁴¹ T. Cohen, I. H. Jeong, B. Mudryk, M. Bhupathy, M. M. A. Awad, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1528.
- ⁴² A. E. Dorigo, K. N. Houk, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8976.
- ⁴³ a) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8561.
b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4525.
c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6408.
- ⁴⁴ V. W. Bowry, J. Luszyk, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5687.
- ⁴⁵ T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 986.
- ⁴⁶ a) C. Hardouin, E. Doris, B. Rousseau, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1151.
b) C. Hardouin, E. Doris, B. Rousseau, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6571.
- ⁴⁷ a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12849.
b) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1935.
- ⁴⁸ a) R. C. Mehrotra, P. Bajaj, *J. Organomet. Chem.* **1970**, 22, 41.
b) G. C. Andrews, T. C. Crawford, L. G. Contillo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3803.
c) I. Mathieu-Pelta, S. A. Evans, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3409.
- ⁴⁹ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 107.
Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 101.
- ⁵⁰ M. Newcomb, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 206.
- ⁵¹ T. K. Chakraborty, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2313.
- ⁵² R. W. Hoffmann, E. Haeberlin, T. Rohde, *Synthesis* **2002**, 207.
- ⁵³ C. Hardouin, F. Chevallier, B. Rousseau, E. Doris, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1046.

-
- ⁵⁴ a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909.
b) A. Gansäuer, H. Bluhm, T. Lauterbach, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785.
- ⁵⁵ zur Darstellung und Verwendung chiraler Titanocene siehe:
a) R. L. Halterman, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 965.
b) H. Bluhm, *Dissertation*, Bonn 2001.
c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, M. Keller, *Organometlics*, **2001**, *20*, 914.
d) T. Lauterbach, *Dissertation*, Bonn **2006**.
e) A. Gansäuer, D. Franke, T. Lauterbach, M. Nieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11622.
- ⁵⁶ K. H. Dötz, E. Gomes da Silva, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8291.
- ⁵⁷ A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531.
- ⁵⁸ B. Gieses, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 993.
- ⁵⁹ A. Gansäuer, J. D. Garcia Velazquez, F. A. Keller, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- ⁶⁰ J. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- ⁶¹ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3341;
Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, *41*, 3206.
- ⁶² J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265.
- ⁶³ a) K. Selvakumar, J. F. Harrod, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2129.
b) A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio Gonzáles, *Synlett* **2004**, *6*, 1011.
c) Y. Yamamoto, D. Matsumi, R. Hattori, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224.
d) L. Zhou, T. Hirao, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6927.
e) P. Kraft, W. Eichenberger, D. Frech, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3233.
f) X. Allonas, J. P. Fouassier, M. Kaji, M. Miyasaka, T. Hidaka, *Polymer* **2001**, *42*, 7627.
- ⁶⁴ a) D. J. Ager, I. Parakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, 835.
b) E. J. Corey, F. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931.
c) P. O'Brian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 326.
- ⁶⁵ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Synthesis* **2001**, 2500.
- ⁶⁶ W. R. Bowmann, C. F. Bridge, P. Brooks, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 1.

- ⁶⁷ D. Leca, K. Song, M. Albert, M. Grangeio Gonçalves, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Synthesis* **2005**, 9, 1405.
- ⁶⁸ A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17543.
- ⁶⁹ a) H. Miyabe, M. Torieda, T. Kiguchi, T. Naito, *Synlett* **1997**, 580.
b) H. Miyabe, S. Kanehira, K. Kume, H. Kandori, T. Naito, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5883.
- ⁷⁰ S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5320.
- ⁷¹ G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157.
- ⁷² Y. Yamamoto, D. Matsumi, K. Itoh, *Chem. Commun.* **1998**, 875.
- ⁷³ M. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio Gonzáles, *Synlett* **2004**, 1011.
- ⁷⁴ a) S. Kim, G. Joe, J. Y. Do, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3328.
b) S. Kim, K. S. Yoon, Y. S. Kim, *Tetrahedron* **1997**, 53, 73.
c) D. Griller, P. Schmid, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 831.
- ⁷⁵ a) A. J. Beckwith, C. J. Easton, T. Lawrance, A. K. Saelis, *Aus. J. Chem.* **1983**, 36, 545.
b) A. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 373.
- ⁷⁶ E. J. Corey, S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2821.
- ⁷⁷ P. A. Bartlett, K. L. McLaren, P. C. Ting, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1633.
- ⁷⁸ S. Kim, I. S. Kee, S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9882.
- ⁷⁹ Y. Shen, G. K. Friestad, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6236.
- ⁸⁰ B. P. Roberts, H. S. J. Dang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1493.
- ⁸¹ a) M. Ando, G. Büchi, T. Ohnuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6880.
b) Y. Ban, Y. Sekine, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 151.
c) S. Kobayashi, T. Ueda, T. Fukuyama, *Synlett* **2000**, 883.
- ⁸² S. Takano, M. Suzuki, A. Kijima, K. Ogasawara, *Chemistry Lett.* **1990**, 315.
- ⁸³ M. J. Tomszweski, J. Warkentin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2123.
- ⁸⁴ P. Renaud, M. Sibi, "Radicals in organic synthesis", Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- ⁸⁵ Weitere führende Literatur zur Darstellung größerer Ringsystemen siehe:
a) A. L. J. Beckwith, G. Moad, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 472.
b) L. Yet, *Tetrahedron* **1999**, 55, 9349.
c) N. A. Porter, V. H. T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4976.

-
- d) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campan, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Bunuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 0000.
- ⁸⁶ A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 931.
- ⁸⁷ a) M. Newcomb, S. Y. Choi, J. H. Horner, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1225.
b) M. Newcomb, A. G. Glenn, W. G. Williams, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2675.
- ⁸⁸ a) J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 173.
b) S. U. Park, T. R. Varick, M. Newcomb, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2975.
- ⁸⁹ K. U. Ingold, B. Maillard, J. C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 970.
- ⁹⁰ M. Newcomb, A. G. Glenn, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 275.
- ⁹¹ M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
- ⁹² a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080.
b) C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 305.
- ⁹³ P. Piccardi, P. Massardo, M. Modena, E. Santoro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1973**, 982.
- ⁹⁴ H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323.
- ⁹⁵ L. S. Hegedus, "Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules", University Science Books, 2nd Ed., **1999**.
- ⁹⁶ a) A. Srikrishna in P. Renaud, M. Sibi (Hrsg.), "Radicals in organic synthesis", Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 151ff.
b) C. H. Schiesser, L. M. Wild, *Tetrahedron* **1998**, *52*, 13265.
c) R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71.
- ⁹⁷ a) A. Srikrishna, G. V. R. Sharma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 177.
b) A. Srikrishna, S. Daniëldos, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7863.
c) A. Srikrishna, R. Viswajanani, T. J. Reddy, D. Vijaykumar, P. P. Kumar, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5232.
- ⁹⁸ a) Ž. Čeković, R. N. Saičić, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6085.
b) Ž. Čeković, R. N. Saičić, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8975.
- ⁹⁹ a) A. Fernández-Mateos, E. M. de la Nava, G. C. Poca, A. R. Silvo, R. R. Gonzáles, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607.
b) T. Lauterbach, *Diplomarbeit*, Göttingen, **2002**.
- ¹⁰⁰ H. David, C. Alfonso, M. Bonin, G. Doisneau, M. G. Guillerez, F. Guibé, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8557.

- ¹⁰¹ G. L. Lange, A. Merica, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7897.
- ¹⁰² a) M.E. Jung, R. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6527.
b) W. Zhang, P. Dowd, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7307.
c) M. Toyota, M. Yokota, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1551.
d) H. Ishibashi, C. Kameoka, K. Kodama, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 489.
- ¹⁰³ a) H. Villar, F. Guibé, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9517.
b) S. Bezenine-Lafolleé, F. Guibé, H. Villar, R. Zriba, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6931.
- ¹⁰⁴ a) K. Weiniges, S. B. Schmidbauer, H. Schick, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1305.
b) D. Johnston, D. M. McCusker, D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913.
c) D. Johnston, D. M. McCusker, K. Muir, D. J. Procter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 681.
d) T. K. Hutton, K. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2345.
- ¹⁰⁵ D. Johnston, N. Francon, D. J. Edmonds, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2001.
- ¹⁰⁶ a) M. E. Jung, I. D. Trifunovich, N. Lensen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *33*, 6719.
b) M. E. Jung, M. Kiankarimi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7013.
- ¹⁰⁷ K. Ogura, N. Sumitani, A. Kayano, H. Iguchi, M. Fujita, *Chemistry Lett.* **1992**, 1487.
- ¹⁰⁸ a) H. Villar, F. Guibé, C. Aroulandab, P. Lesotb, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1465.
b) R. Zriba, S. Bezenine-Lafollée, F. Guibé, M. G. Guillerez, *Synlett* **2005**, 2362.
- ¹⁰⁹ a) J. C. Walton und die darin beschriebene Literatur
- ¹¹⁰ A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, T. Lawrence, A. K. Sælis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *111*, 2674.
- ¹¹¹ C. Chatgililogu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739.
- ¹¹² A. L. J. Beckwith, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2674.
- ¹¹³ J. C. Walton, Buchkapitel
- ¹¹⁴ a) V. Malatesta, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 609.
b) V. Malatesta, J. C. Scaiano, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1455.
c) K. W. Busfield, I. D. Grice, I. D. Jenkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1079.
- ¹¹⁵ L. J. J. Laarhoven, P. Mulder, *J. Physical Chemistry B* **1997**, *101*, 73.
- ¹¹⁶ a) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289.
b) M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 718.
c) P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6764.

-
- ¹¹⁷ C. R. Davis, D. C. Swenson, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6843.
- ¹¹⁸ B. R. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- ¹¹⁹ A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3815. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687.
- ¹²⁰ J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansäuer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071;
- ¹²¹ a) S. Züffle, H. D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Liebigs Ann.* 1995, 877.
b) J. J. Brocks, F. M. Welle, H. D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7721.
c) J. J. Brocks, H. D. Beckhaus, A. L. J. Beckwith, C. Rüchardt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1935.
d) M. L. Coote, A. Pross, L. Radom, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4689.
- ¹²² a) B. Roberts, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, 25.
b) Y. Cai, B. Roberts, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1376.
c) Y. Cai, B. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1858.
- ¹²³ L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2013.
- ¹²⁴ H. Lebel, J. F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- ¹²⁵ a) J. H. Horen, N. Tanaka, M. J. Newcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *120*, 10379.
b) A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2710.
- ¹²⁶ A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607.
- ¹²⁷ R. Brückner, "Reaktionsmechanismen", Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, 3. Aufl.
- ¹²⁸ a) A. v. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625.
b) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5675.
- ¹²⁹ A. B. Charette, C. Molinaro, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168.
- ¹³⁰ A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983.
- ¹³¹ D. R. Bach, O. J. Dimitrenko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2588.
- ¹³² a) E. J. Enholm, A. Trivellas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1063.
b) E. J. Enholm, A. Trivellas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6463.

- ¹³³ W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.
- ¹³⁴ a) J. L. Chiara, A. Garcia, *Synlett* **2005**, 2607.
b) C. F. Sturino, A. G. Fallis, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7447.
c) J. L. Chiara, A. Garcia, G. Cristobal-Lumbroso, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4142.
- ¹³⁵ A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771.
- ¹³⁶ a) E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297.
b) G. L'Abbé, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345.
- ¹³⁷ a) T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1894**, 50, 275.
b) P. A. S. Smith, *Org. React.* **1946**, 3, 337.
- ¹³⁸ K. Sahasrabudhe, V. Gracias, K. Furness, B. T. Smith, C. E. Katz, D. S. Reddy, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7914.
- ¹³⁹ G. Ross, I. Ugi, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6127.
- ¹⁴⁰ H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Acta* **1919**, 2, 635.
- ¹⁴¹ J. H. Boyer, F. C. Canter, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1.
- ¹⁴² a) Y. G. Golotobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, 46, 1353.
b) L. Pauling, L. O. Brockway, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 13.
c) L. O. Brockway, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1933**, 19, 860.
- ¹⁴³ A. Breuning, R. Vicik, T. Schirmeister, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3301.
- ¹⁴⁴ I. C. Torniepoth-Oetting, T. M. Klapötke, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 559.
Angew. Chem. Int. Ed. **1995**, 34, 511.
- ¹⁴⁵ a) G. P. Miller, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2404.
b) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8112.
c) I. A. Sayyed, A. Sudali, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3111.
d) P. S. Hara, A. L. Zagrofos, D. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3716.
e) K. S. Feldmann, A. G. Karatjas, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2849.
f) H. Tanaka, A. M. Sawayama, T. J. Wandless, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6864.
g) P. N. D. Singh, S. Muthukrishnan, R. S. Murphy, R. F. Klima, S. M. Mandel, M. Hawk, N. Yarbrough, A. D. Gudmundsdóttir, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9169.
- ¹⁴⁶ A. Hassner, F. P. Boerwinkle, A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4879.
- ¹⁴⁷ a) P. E. Eaton, A. M. Fisher, R. E. Hormann, *Synlett* **1990**, 737.
b) P. E. Eaton, R. E. Hormann, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1268.

-
- ¹⁴⁸ R. Kühn, H. Jensen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 869.
- ¹⁴⁹ S. Kim, G. H. Joe, J. Y. Do, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5521.
- ¹⁵⁰ H. Ishibashi, N. Nakamura, K. Ito, S. Kitayama, M. Ikeda, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1781.
- ¹⁵¹ a) S. Kim, G. H. Joe, J. Y. Do, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5521.
b) L. Benati, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, S. Strazzari, G. Zanardi, G. Calestani, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3485.
- ¹⁵² T. Bach, B. Schlummer, K. Harms, *Synlett* **2000**, 1330.
- ¹⁵³ T. J. Michnick, D. S. Matteson, *Synlett* **1991**, 631.
- ¹⁵⁴ a) H. Finkelstein, *Ber. dt. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528.
b) C. K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", 2nd Ed., **1969**, Cornell Univ. Press, London, p. 435.
- ¹⁵⁵ A. F. Hollemann, N. Wiberg, "Lehrbuch der Anorganischen Chemie", 101. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, **1995**.
- ¹⁵⁶ L. Benati, G. Bencivenni, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, R. Scialpi, P. Spagnolo, G. Zanardi, C. Rizzoli, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 417.
- ¹⁵⁷ J. W. Grissom, D. Klingenberg, D. Huang, B. J. Slattery, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 603.
- ¹⁵⁸ a) H. Miyabe, M. Ueda, A. Nishimura, T. Naito, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4227.
b) H. Miyabe, M. Ueda, K. Fujii, A. Nishimura, T. Naito, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5618.
c) H. Miyabe, M. Ueda, A. Nishimura, H. Sugino, T. Naito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2857.
- ¹⁵⁹ a) A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **1968**, *51*, 1461.
b) M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3943.
- ¹⁶⁰ J. L. Belletire, C. E. Hagedorn, D. M. Ho, J. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 797.
- ¹⁶¹ D. L. J. Clive, J. Zhang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 549.
- ¹⁶² a) H. Ding, G. K. Friestad, *Synthesis* **2005**, 2815.
b) H. Miyabe, M. Ueda, T. Naito, *Synlett* **2004**, 1140.
- ¹⁶³ C. F. Sturino, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6514.
- ¹⁶⁴ M. Duraisami, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3410.
- ¹⁶⁵ M. J. Tomszweski, J. Warkentin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 966.
- ¹⁶⁶ S. Takano, M. Suzuki, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1994**, *37*, 146.
- ¹⁶⁷ I. Ryu, K. Matsu, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5838.

- ¹⁶⁸ H. Miyabe, M. Ueda, A. Nishimura, T. Naito, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131.
- ¹⁶⁹ a) M. Ueda, *Yakugaku Zasshi* **2004**, *124*, 311.
b) H. Miyabe, M. Ueda, T. Naito, *Chem. Commun.* **2000**, 2059.
- ¹⁷⁰ T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemeto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.
- ¹⁷¹ M. Shi, G. L. Zhao, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1205.
- ¹⁷² S M. Weinreb, R. K. Orr, *Synthesis* **2005**, 1205.
- ¹⁷³ K. U. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- ¹⁷⁴ D. Riber, T. Skrydstrup, *Organic Lett.* **2003**, *5*, 229.
- ¹⁷⁵ S. A. Jahannesen, S. Albu, R. G. Hazell, T. Skrydstrup, *Chem. Commun.* **2004**, *17*, 1962.
- ¹⁷⁶ J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.
- ¹⁷⁷ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ¹⁷⁸ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nidelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- ¹⁷⁹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, „*Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*“, Georg Thiem Verlag, Stuttgart, **1995**, 5. überarb. Aufl..
- ¹⁸⁰ H. Friebolin, „*Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*“, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, **1999**, 3. Aufl..
- ¹⁸¹ B. Rinker, *Dissertation*, Universität Bonn, **2003**.
- ¹⁸² H. C. Brown, M. M. Midland, G. W. Kabalka, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1024.
- ¹⁸³ E. E. Aboujaoude, N. Collignon, M. P. Teulade, P. Savignac, *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1985**, *25*, 57.
- ¹⁸⁴ M. P. Cooke, D. L. Burman, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4955.
- ¹⁸⁵ F. W. Nader, A. Brecht, S. Kreis, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1196.
- ¹⁸⁶ A. Etinger, A. Idina, A. Mandelbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7397.
- ¹⁸⁷ J. McKenna, J. M. McKenna, B. G. Hutley, *Chem. Commun.* **1974**, 522.
- ¹⁸⁸ C. Pigerol, J. C. Vernieres, P. Eymard, J. Simiand, M. Broll, J. Y. Lacolle, *Compositions of cyclohexylcarboxylic acid derivatives*, **1979**, 43, Belgien.
- ¹⁸⁹ I. Ryu, A. Hirai, H. Suzuki, N. Sonoda, S. Murai, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1409-1410.
- ¹⁹⁰ D. Michelot, R. Lorne, C. Huynh, S. Julia, *Bull. Soc. Chem. France*, **1976**, 1482.
- ¹⁹¹ H. J. Liu, W. L. Yeh, E. N. C. Browne, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1135.
- ¹⁹² a) A. L. J. Beckwith, D. M. Shea, S. Gerba, S. W. Westwood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 666.

-
- b) T. Shono, N. Kise, N. Uematsu, S. Morimoto, E. Okazaki, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5037.
- ¹⁹³ R. Greenwald, M. Chaykovsky, E. J. Corey *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1128
- ¹⁹⁴ S. D. Broady, J. E. Rexhausen, E. J. Thoma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1083.
- ¹⁹⁵ S. D. Broady, J. E. Rexhausen, E. J. Thoma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1083.
- ¹⁹⁶ a) H. Baumgarten, P. L. Creger, A. E. Villars, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6609.
b) K. Nagarajan and S. Rajappa, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *27*, 2293.
- ¹⁹⁷ A. Sergre, R. Viterbo, G. Parisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3503.
- ¹⁹⁸ L. Strekowski, M. A. Battiste, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 279.
- ¹⁹⁹ T. Ikeda, S. Yue, C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5193.
- ²⁰⁰ R. Meissner, X. Garcias, S. Mecozzi, and J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 78
- ²⁰¹ Y. Naruse, T. Esaki, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4747.
- ²⁰² J. Goerdeler, M. Bischoff, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3566.
- ²⁰³ J. L. Charlton, G. J. Williams, G. N. Lypka, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1271.
- ²⁰⁴ J. L. Namy, G. Boireau, D. Abenhaim, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3191.
- ²⁰⁵ K. A. W. Parry, P. J. Robinson, P. J. Sainsbury, M. J. Waller, *J. Chem. Soc. [Section] B: Phys. Org.* **1970**, *4*, 700.
- ²⁰⁶ W. K. Anderson, A. N. Jones, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1559.
- ²⁰⁷ L. Bari, S. Guillarme, S. Hermitage, J. A. K. Howard, D. A. Jay, G. Pescitelli, A. Whiting, D. S. Yufit, *Synlett* **2004**, 708-710.
- ²⁰⁸ J. J. Monagle, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3851.
- ²⁰⁹ P. P. Onys'ko, Y. V. Rassukanaya, A. D. Sinita, *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72*, 1699.
- ²¹⁰ D. J. Hart, F. L. Seely, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1631.
- ²¹¹ A. C. Cope, A. C. Haven, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4896.