

**Studien zur Totalsynthese von
(-)-Papuamin**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von

Andrea Elisabeth Jantsch
aus Wolfsberg (Österreich)

2005

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Eilbracht

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Januar 2006

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Juli 2002 bis Juni 2005.

im Gedenken an Pauline König †

für meine Eltern

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, danke ich herzlich für die herausfordernde Themenstellung, für seine Förderung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Doktorarbeit sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn Prof. Dr. Eilbracht, Universität Dortmund, danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Mein herzlicher Dank gilt ebenso:

Den analytischen Abteilungen des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung für die Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Besonders möchte ich dabei Herrn Alfred Deege, Frau Heike Hinrichs, Herrn Georg Breitenbruch, Frau Stefanie Schröder und Frau Katarina Jocks aus der LC-Abteilung und Herrn Dr. Richard Mynott, Frau Barbara Gabor und Frau Conny Wirtz aus der NMR-Abteilung hervorheben, durch deren großartigen Einsatz viele Probleme gelöst werden konnten.

Frank Schulz (Arbeitskreis Reetz) für die Durchführung der enzymatischen Experimente.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner für die freundschaftliche Atmosphäre und das sehr angenehme, motivierende Arbeitsklima und ihre Unterstützung während der gesamten Zeit.

Frau Monika Lickfeld für ihren unermüdlichen Einsatz in organisatorischen Angelegenheiten.

Herrn Günther Seidel für die großzügige Bereitstellung von diversen Chemikalien, vor allem des Schrock-Katalysators.

Meinen zwei „Büromamas“ Karin Radkowski und Sigrid Holle dafür, dass sie immer für mich da waren, wenn es Probleme gab, und dass sie mir in vielen Dingen helfend zur Seite standen.

Phibu (Philipp Buchgraber) und Egi (Egmont Kattinig) für ihre hervorragende Arbeit bei der Korrektur der vorliegenden Arbeit und Karin Radkowski, Melli (Melanie Bonnekessel) und Herrn Dr. Mauler (Christoph Müller) dafür, dass sie den österreichischen Einschlag in der ursprünglichen Version in ein klares Deutsch verwandelt haben.

Meinen Eltern Elisabeth und Wilhelm, meinem Bruder Alfons, meiner restlichen Familie sowie Janne Perätalo und Kerstin Lasnig danke ich besonders für ihre Geduld, ihre tatkräftige Unterstützung und Motivation während meiner gesamten Ausbildung.

Ohne all diese Menschen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

I. Allgemeiner Teil

1.	Einleitung	1
1.1.	Wirkstoffe aus den Ozeanen	1
1.2	Papuamin und seine biologische Wirkung	5
1.3.	Literaturbekannte Synthesen von Papuamin und Synthesestrategien	9
1.3.1.	Synthese von Barrett <i>et al.</i>	9
1.3.2.	Synthese von Weinreb <i>et al.</i>	11
1.3.3.	Synthese von Heathcock <i>et al.</i>	13
1.3.4.	Synthesestrategie von Bhattacharjya <i>et al.</i>	13
1.3.5.	Biomimetischen Synthesestrategie von Baldwin <i>et al.</i>	15
1.3.6.	Taber's Synthese von (-)-Haliclondiamin	16
1.4.	Fehlgeschlagene Strategien	17
2.	Ziel der Doktorarbeit	23
3.	Syntheseverlauf	24
3.1.	Synthese von <i>trans</i> -Hexahydroindan-2-on	24
3.1.1.	Theoretische Betrachtungen	24
3.1.2.	Synthese	28
3.2.	Alkylierung von <i>trans</i> -Hexahydroindan-2-on	31
3.3.	Darstellung von <i>cis</i> -alkyliertem <i>trans</i> -Hexahydroindan-2-on	36
3.4.	Versuche zur Racematspaltung	37
3.4.1.	Überführung der Racemate in trennbare Diastereomere	37
3.4.2.	Enzymatische Racematspaltung	44
3.4.3.	Racematspaltung durch stereoselektive Reduktion	45
3.4.4.	Racematspaltung mit Hilfe chiraler HPLC	50
3.4.5.	Fazit	50

3.5.	Reduktive Aminierung	52
3.6.	Schutzgruppen-Manipulationen	55
3.7.	Ringschlussalkinmetathese	57
3.7.1.	Theoretische Betrachtungen	57
3.7.2.	Durchführung der RCAM	61
3.8.	Darstellung des freien, ringgeschlossenen Diamins	65
3.9.	Synthese von Modellen	66
3.10.	Basenkatalysierte Isomerisierung der Dreifachbindung	70
3.10.1.	Theoretische Betrachtungen	70
3.10.2.	Isomerisierungsstudien an verschiedenen Modellen	74
3.10.3.	Isomerisierungsstudien am bicyclischen Molekül	81
3.11.	Dienbildung in mehreren Stufen aus der Dreifachbindung	84
3.11.1.	Modellstudien	84
3.11.2.	Anwendung der Mehrstufenstrategien auf das bicyclische Molekül	90
3.12.	Fazit	92
4.	Zusammenfassung	96
5.	Ausblick	104

II. Experimenteller Teil

1.	Allgemeine Bemerkungen	107
1.1.	Arbeitstechniken	107
1.2.	Lösungsmittel	107
1.3.	Bestimmung der physikalischen Daten	108

2.	Synthesen	111
2.1.	Darstellung von (\pm)- <i>trans</i> -Hexahydroindan-2-on	111
2.1.1.	Nebenprodukte der <i>trans</i> -Hexahydroindan-2-on Synthesen	112
2.2.	Alkylierung von (\pm)- <i>trans</i> -Hexahydroindan-2-on	114
2.2.1.	Anwendung der RAMP/SAMP-Hydrazon-Methode	118
2.3.	Reduktive Aminierung	125
2.4.	Schutzgruppen-Manipulationen	127
2.5.	Alkinmetathese	130
2.6.	Darstellung des freien, ringgeschlossenen Diamins	138
2.7.	Weitere Versuche zur Racematspaltung	141
2.7.1.	Diastereomere Ketale	141
2.7.2.	Darstellung von (\pm)- <i>trans</i> -Hexahydroisochroman-3-on	143
2.7.3.	Racematspaltung durch stereoselektive Reduktion	144
2.8.	Modellstudien	150
2.9.	Basenkatalysierte Isomerisierung der Dreifachbindung	180
2.10.	Dienbildung in mehreren Stufen aus der Dreifachbindung	191

III. Anhang

1.	Kristallstrukturen	203
2.	Abkürzungsverzeichnis	222
3.	Literaturverzeichnis und Anmerkungen	225

I. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

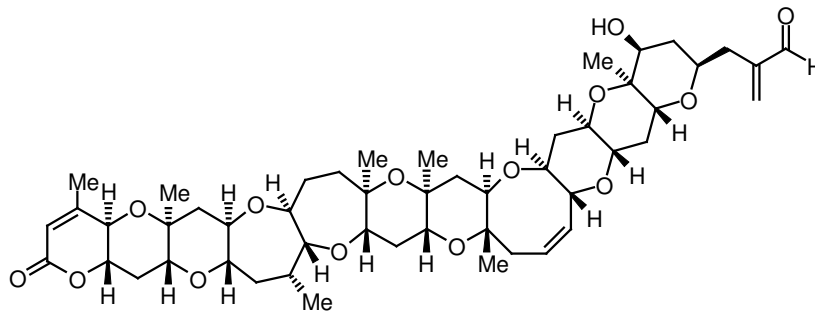
1.1. Wirkstoffe aus den Ozeanen

Wirkstoffe, die in Pflanzen vorkommen bzw. aus ihnen isoliert werden, dienen schon seit vielen Jahrhunderten als Heilmittel. Seit der Entdeckung des Penicillins durch Sir Alexander Fleming^[1] im Jahr 1928 wurde auch in terrestrischen Mikroorganismen systematisch nach neuen Wirkstoffen gesucht und es konnten dabei erfolgreich neue Familien von Antibiotika gefunden werden. Da jedoch die Menschheit immer öfter mit neuen, infektiösen Krankheiten (z. B. AIDS oder SARS) konfrontiert wird und viele bekannte Krankheitserreger gegen die vorhandenen Wirkstoffe resistent geworden sind, ist der Ruf nach neuen, wirksameren Medikamenten laut geworden. So gelangte eine bis dahin vernachlässigte, potentielle Quelle für neue Wirkstoffe in den Blickpunkt der Forscher: die Ozeane. Die Ozeane bedecken 70% der Erdoberfläche und ihre komplizierten Ökosysteme bieten Platz für eine große Artenvielfalt. Mehr als 300000 bekannte Spezies aus Fauna und Flora finden dort ihren Lebensraum. Diese große Artenvielfalt ist auch die Ursache dafür, dass viele Meeresbewohner einem hohen evolutionären Druck unterliegen und im Laufe der Zeit verschiedenste Strategien entwickeln mussten, die ihr eigenes Fortkommen garantieren. Eine dieser Strategien umfasst die Entwicklung von diversen Stoffwechselprodukten, die aufgrund ihrer Giftigkeit Angriffe von Feinden (z. B. Fressfeinde und Parasiten) abwehren können. Über die Jahrtausende wurden so von den diversen Arten viele verschiedene Sekundärmetaboliten mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften entwickelt. Diese Verbindungen könnten potentiell zu neuen Medikamenten führen und so zur Bekämpfung von Krankheiten nützlich sein. Der Boom marine Naturstoffe zu isolieren, zu identifizieren und ihre Wirksamkeit zu untersuchen, startete in den 70er Jahren. Kollaborationen zwischen Forschern aus dem akademischen und industriellen Bereich führten zu großen Fortschritten bei der Entdeckung neuer Wirkstoffe aus Meerestieren und -pflanzen. So konnten zwischen 1969 und 1999 ca. 300 Patente über biologisch aktive, marine Substanzen angemeldet werden. Bis 2002 wurden insgesamt mehr als 10000 Verbindungen aus marinen Organismen isoliert.^[2]

Bei den marinen Wirkstoffen handelt es sich meistens um kleine Moleküle mit einem Molekulargewicht unter 1000 g/mol. Eine Charakteristik dieser Naturstoffe ist ihre begrenzte phylogenetische Verteilung. Während primäre Stoffwechselprodukte, wie Aminosäuren, Kohlenhydrate und Nucleoside, in fast allen Organismen identisch sind, finden sich sekundäre Stoffwechselprodukte meist nur in speziellen Arten oder Untergruppen von Arten.^[2c]

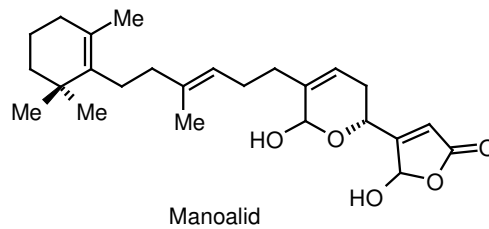
Die isolierten, marinen Naturstoffe können in verschiedene Klassen eingeteilt werden, je nachdem aus welchen charakteristischen Bausteinen sie aufgebaut sind:^[2c]

- a.) Polyketide: Sie werden aus Acetatbausteinen (C_2) bzw. Propionat-Einheiten (C_3) aufgebaut. Größere Synthesebausteine sind eher selten. Ein Beispiel für einen solchen Naturstoff ist das aus der Alge *Ptychodiscus brevis* isolierte, cytotoxische Brevetoxin B:^[3]

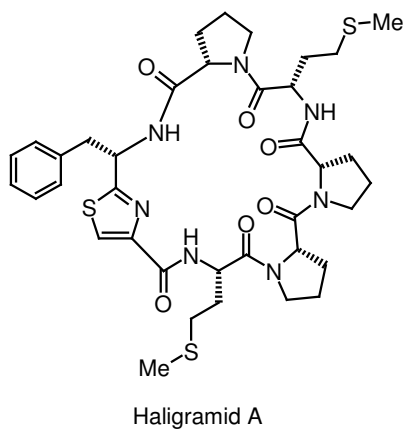


Brevetoxin B

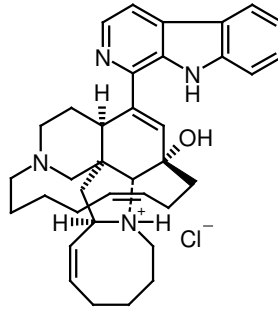
- b.) Terpene: Sie zeigen in ihrer Struktur charakteristische C₅-Isopreneinheiten. Marine Naturstoffe können bis zu 6 Isopren-Einheiten (Diterpene) besitzen. Größere Terpene sind eher unüblich. Ein Naturstoff aus dieser Klasse ist z. B. das Manoalid, ein entzündungshemmendes, antibiotisches Terpen, das aus 5 Isopren-Einheiten aufgebaut wird und aus dem Schwamm *Luffariella variabilis* isoliert wurde:^[4]



- c.) Von Aminosäuren abstammende Naturstoffe: Es handelt sich dabei um lineare oder cyclische Peptide, die aus den üblichen oder modifizierten Aminosäuren bestehen. Zu dieser Naturstoffklasse zählt unter anderem das aus dem Schwamm *Haliclona nigra* isolierte, cytotoxische Haligramid A.^[5] Naturstoffe dieser Klasse können neben Peptidbindungen auch Esterbindungen enthalten (Depsipeptide). Des Weiteren können auch Polyketid-Einheiten im Molekül eingebaut sein.

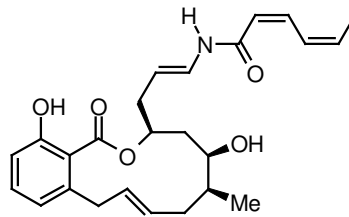


- d.) Alkaloide: Es handelt sich dabei um stickstoffhaltige, meist aromatische Verbindungen, die keine weiteren charakteristischen Strukturelemente aufweisen. Ein Beispiel für einen alkaloiden Naturstoff ist das cytotoxische Manzamin A, das aus einem Meeresschwamm der Gattung *Haliclona* isoliert wurde:^[6]



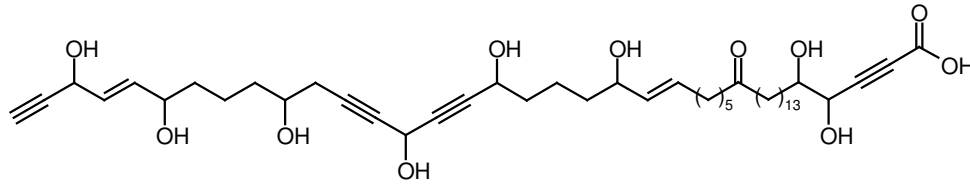
Manzamin A

- e.) Benzolactonenamide: Diese Naturstoffe sind Makrolactone mit einer Salicylsäure-Einheit und einer Enamid-Seitenkette. Ein Vertreter dieser Naturstoffgruppe ist das aus dem Schwamm *Haliclona* sp. isolierte, cytotoxische Makrolid (-)-Salicylihalamid A:^[8]



(-)-Salicylihalamid A

- f.) Polyacetylene: Das Charakteristikum dieser Naturstoffgruppe ist das Auftreten mehrerer Dreifachbindungen im Molekülskelett. Ein Beispiel hierfür ist das aus *Haliclona osiris* isolierte Osirisyn A[‡], welches gegenüber menschlichen Leukämie-Tumorzellen aktiv ist:^[9]



Osirisyn A[‡]

Die angegebenen Naturstoffklassen geben nur einen groben Überblick über bisher isolierte sekundäre Stoffwechselprodukte. Es ist zu erwarten, dass mit der Entdeckung neuer Wirkstoffe weitere Naturstoffklassen hinzukommen.

So vielfältig wie die Strukturen der isolierten Naturstoffe ist auch ihr Anwendungsspektrum. Bereits jetzt sind einige potentielle Wirkstoffe zur Behandlung diverser Krankheiten, u. a. Entzündungen, Pilzinfekte, Tuberkulose, Wurmbefall, Infektionen durch Protozoen (z. B. Malaria, Leishmanien, Chagas-Krankheit, Schlafkrankheit), Bakterien- und Vireninfektionen oder Krebs identifiziert worden.^[2a]

1.2. Papuamin und seine biologische Wirkung

Unter den Meeresbewohnern müssen sich vor allem festsitzende oder langsam fortbewegende Organismen (wie z. B. die Meeresschwämme) gegen Fressfeinde oder Übergriffe wehren, da für sie die Möglichkeit zur Flucht nicht besteht. Mit ihrer Fähigkeit giftige Sekundärmetaboliten zu bilden, sind Schwämme somit eine reiche Quelle mariner Naturstoffe, die aufgrund ihres medizinisch-pharmakologischen Potentials interessant sind.

[‡] In der Literatur^[9] finden sich keine Angaben zur Stereochemie von Osirisyn A.

Es gibt etwa 5000 Arten von Schwämmen (*Porifera*). Ihr Lebensraum erstreckt sich von den Küstenregionen bis zu Tiefen von 6000 Metern. Meist sind die einfach aufgebauten, wirbellosen Tiere fest mit dem Untergrund verbunden. Ihre Größe kann von wenigen Millimetern bis zu einigen Metern Durchmesser reichen.^[10]

Meeresschwämme der Gattung *Haliclona* fielen in den letzten Jahren besonders auf, da aus ihnen eine Vielfalt strukturell unterschiedlicher, biologisch aktiver Verbindungen isoliert werden konnte. Einige biologisch interessante Vertreter wurden bereits erwähnt (Manzamin A, Osirisyn A und Salicylhalimid), andere sind in Abb. 1 gezeigt.^[10,11]

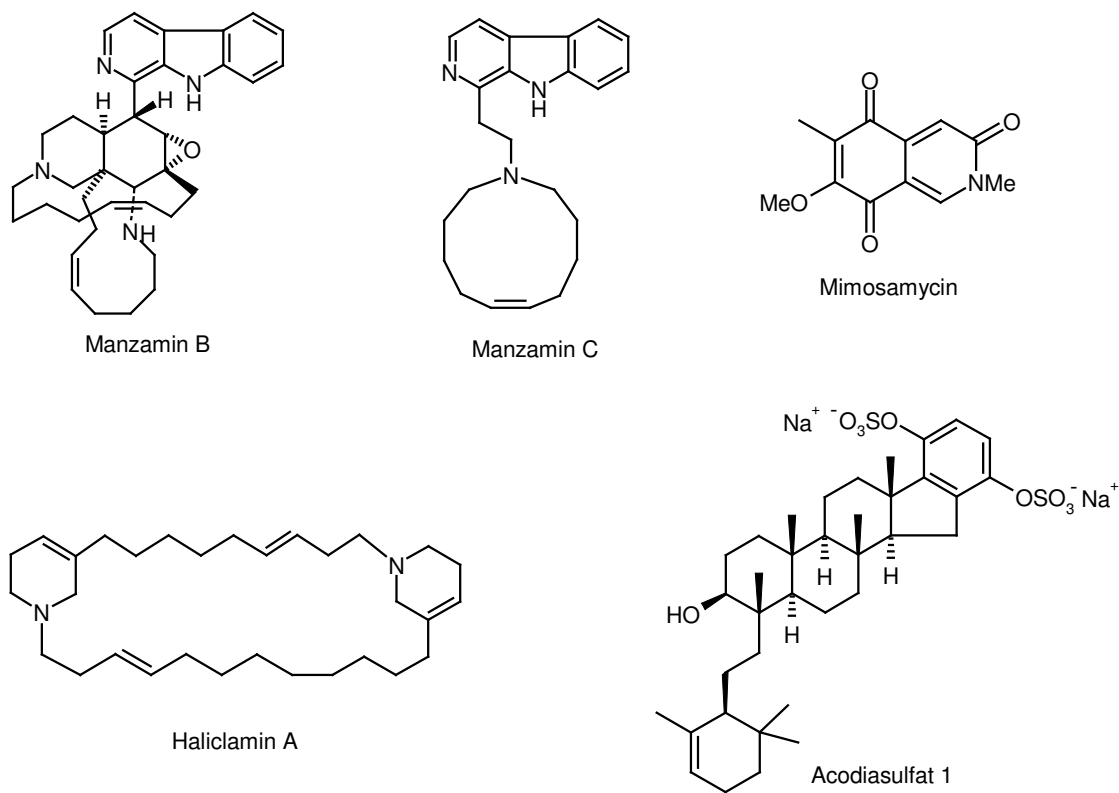


Abb. 1: Einige, aus Schwämmen der Gattung *Haliclona* isolierte, aktive Naturstoffe.

Manzamin B und C zeigen, gleich wie Haliclamin A, cytotoxische Eigenschaften gegenüber P-388-Leukämie-Krebszellen von Mäusen.^[6,7a] Mimosamycin ist cytotoxisch gegenüber menschlichen Tumorzelllinien^[7b] und Acodiasulfat 1 hemmt das Motor-Protein Kinesin.^[7c]

Im Jahr 1985 wurde von Paul Scheuer's Gruppe ein neuer Vertreter der Gattung *Haliclona* vor der Küste von Papua-Neuguinea gefunden. Aus dem hellroten, verkrusteten Meeresschwamm *Haliclona* sp., der Korallen überwächst und diese abtötet, konnte als Hauptmetabolit das pentacyclische Alkaloid Papuamin (**1**) isoliert werden (Abb. 2).^[12]

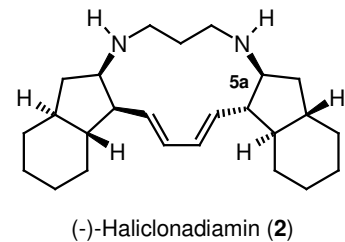
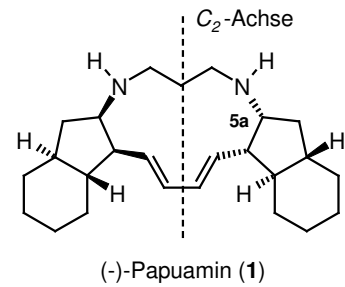


Abb. 2: (-)-Papuamin und (-)-Halicionadiamin aus dem Schwamm *Haliclona* sp.

Kurz nach der Veröffentlichung dieser Entdeckung publizierte die Arbeitsgruppe um John Faulkner, dass sie Papuamin (**1**) als Nebenbestandteil aus einem Exemplar von *Haliclona* sp. isolieren konnten, das auf einem Riff vor der Insel Palau gefunden wurde. Der in Palau heimische Schwamm enthält die zwei isomeren Alkaloide Halicionadiamin (**2**) und Papuamin (**1**) im Verhältnis von etwa 2:1 (Abb. 2).^[13,14]

Beide Alkaloide unterscheiden sich nur in der Stereochemie eines chiralen Zentrums (C_{5a} in Abb. 2). Außerdem weisen sie keine biogenetische Ähnlichkeit mit anderen bekannten Metaboliten aus Schwämmen der Gattung *Haliclona* auf. Beide Naturstoffe bestehen aus zwei *trans*-Hexahydroindan-Einheiten, die an einen zentralen 13-gliedrigen Ring geknüpft sind, der zwei Amingruppen und ein konjugiertes (*E,E*)-Dien enthält. Während Papuamin eine C_2 -symmetrische Struktur aufweist, ist Halicionadiamin asymmetrisch.

Papuamin und Haliclonadiamin zeigen antimikrobiische Aktivität. Sie inhibieren zum Beispiel das Wachstum von *Candida albicans* (ein Pilz, der vor allem bei Risikogruppen Haut und Schleimhäute befallen kann), *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* (dieses Bakterium ist Auslöser von Infektionen, Entzündungen und Lebensmittelvergiftungen).

Papuamin zeigt außerdem eine effektive fungistatische bzw. fungizide Aktivität gegen den Fadenpilz *Trichophyton mentagrophytes* (Auslöser für Hautkrankheiten). Außerdem zeigen jüngere Untersuchungen, dass Papuamin in die Dynamik der Golgi-Membranen eingreift, die für die Sortierung, Modifizierung und Verteilung von Proteinen zuständig ist.^[12-14]

Papuamin wurde aufgrund seiner signifikanten Aktivitäten gegen Bakterien, Pilze und Protozoen vor kurzem patentrechtlich geschützt, wobei eine selektive Aktivität gegen den Pilz *Cryptococcus neoformans*, gegen *Mycobacterium tuberculosis* und gegen Methicillin-resistente Staphylokokken beschrieben wird. Außerdem ist Papuamin aktiv gegen Malaria D6 und W2 Klone von *Plasmodium falciparum*.^[15]

Diese höchst interessante antimikrobiische Aktivität macht Papuamin zu einer wichtigen Leitstruktur für die Behandlung von AIDS-OIs (OIs = opportunistic illnesses). Es handelt sich dabei um Infektionskrankheiten, die durch Mikroorganismen ausgelöst werden, wie zum Beispiel Tuberkulose, die vor allem Personen mit geschwächtem Immunsystem angreifen und zu deren Tod führen können. Betroffen sind vor allem HIV-infizierte, Chemotherapie-Patienten, Personen mit Transplantaten, Neugeborene, sowie Personen mit Stoffwechselkrankheiten oder Immundefekten.^[15,16]

Die sehr geringen Ausbeuten von Papuamin durch Extraktion aus dem Meeresschwamm (1.3% des Trockengewichts) und die zeitaufwendige, kostenintensive Sammlung der relativ kleinen Schwämme, machen die synthetische Herstellung dieses Naturstoffs notwendig.^[17,18]

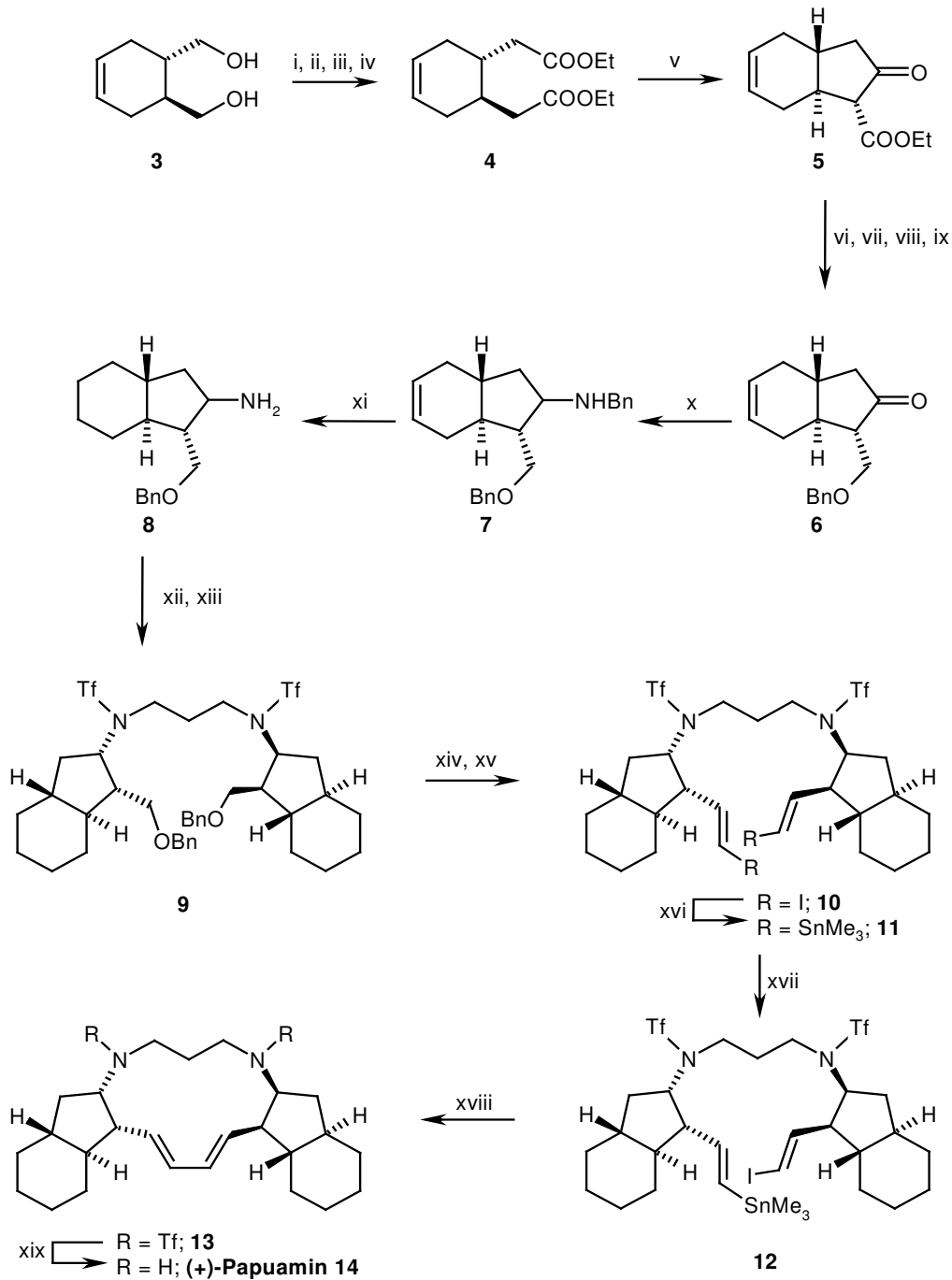
1.3. Literaturbekannte Synthesen von Papuamin und Synthesestrategien

Wegen seiner einzigartigen Struktur und seiner viel versprechenden Aktivität in biologischen Testreihen wurde Papuamin bereits von mehreren Arbeitsgruppen als Syntheseziel gewählt.

1.3.1. Synthese von Barrett *et al.*

Die Arbeitsgruppe um A. G. M. Barrett konnte 1994 die erste Totalsynthese von (+)-Papuamin veröffentlichen und dabei die absolute Stereochemie des natürlich auftretenden Alkaloids (-)-Papuamin festlegen.^[19,20] Nur (-)-Papuamin weist die besprochenen, antimikrobischen Aktivitäten auf.

Der Syntheseweg von Barrett ist in Schema 1 skizziert. Ausgehend vom literaturbekannten chiralen Diol **3**^[267] wurde Diester **4** gewonnen. Daraus konnte durch Anwendung der Dieckmann-Kondensation^[268] Ketoester **5** gebildet und weiter zu Keton **6** umgesetzt werden. Nach reduktiver Aminierung und selektiver, katalytischer Transferhydrierung der cyclischen Doppelbindung^[269] resultierte Amin **8**, welches, als Trifluormethansulfonamid geschützt, mit 1,3-Dibrompropan und K_2CO_3 doppelt alkyliert wurde (Verbindung **9**). Nach reduktiver Abspaltung der Benzylgruppen wurde der freie Alkohol oxidiert und mittels Takai-Reaktion^[270] in Bisvinyliodid **10** und weiter zu Distannan **11** umgesetzt. Da eine metallkatalysierte Makrocyclisierung weder mit Intermediat **10** noch mit Verbindung **11** funktionierte, musste eine Desymmetrisierungsreaktion zu Iodstannan **12** vorgenommen werden. Daraus konnte schließlich mit $[Pd(PPh_3)_4]$ in Toluol bei 100°C Makrocyclus **13** durch Stille Reaktion^[271] in 39% Ausbeute hergestellt werden. Nach reduktiver Entschützung resultierte schließlich (+)-Papuamin (**14**), das enantiomere Gegenstück zum aktiven Naturstoff.

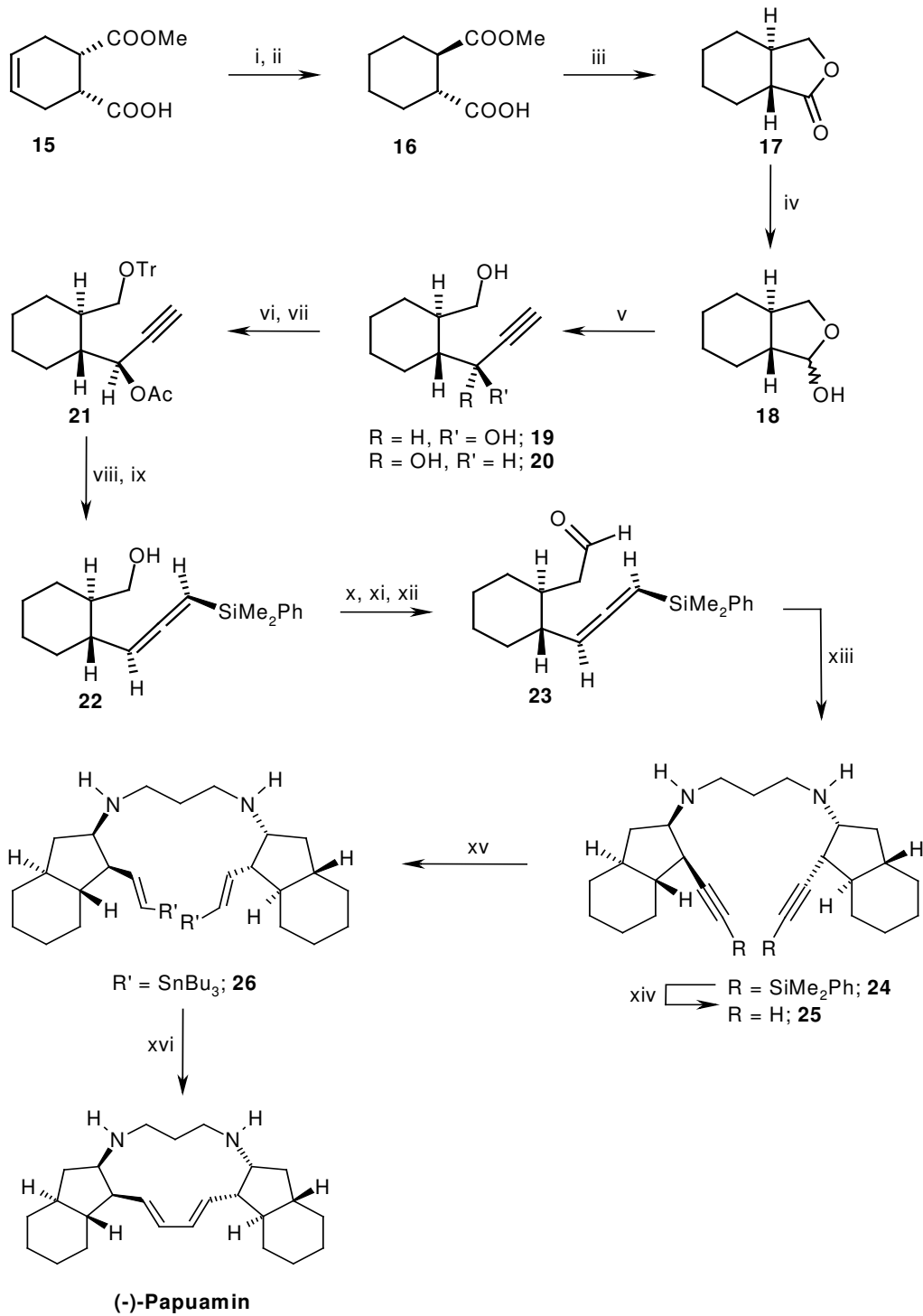


Schema 1: Barrett's Synthese von (+)-Papuamin; Reagenzien und Reaktionsbedingungen: i, TsCl, Pyridin, 83%; ii, NaCN, EtOH, 86%; iii, KOH, H₂O, Δ, 95%; iv, EtOH, H₂SO₄, 99%; v, NaH, THF, Δ, 95%; vi, Ethylenglykol, TsOH, Benzol, Molekularsieb (4 Å), Δ, 100%; vii, LiAlH₄, Et₂O, 99%; viii, NaH, BnBr, DMF, 92%; ix, 0.2 M HCl, THF, 25 – 60°C, 97%; x, Benzylamin, AcOH, NaBH(OAc)₃, THF, 85%; xi, NH₄O₂CH, 10% Pd/C, MeOH, Δ, 86%; xii, Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, –78°C, 97%; xiii, 1,3-Dibrompropan, K₂CO₃, KI (kat.), MeCN, Δ, 90%; xiv, H₂, 10% Pd/C, EtOH, 95%; xv, (a) Swern Oxidation, (b) CHI₃, CrCl₂, 1,4-Dioxan/THF (6:1), 71%; xvi, Hexamethyldizinn, Li₂CO₃, [PdCl₂(PPh₃)₂], THF, 60°C, 51%; xvii, I₂ (1eq), Et₂O, 44%; xviii, 30mol% [Pd(PPh₃)₄], Toluol, 100°C, 39%; xix, LiAlH₄, Et₂O, Δ, 42%.

1.3.2. Synthese von Weinreb *et al.*

Kurz nach der Veröffentlichung von A. G. M. Barrett, beschrieben S. M. Weinreb und seine Mitarbeiter die Totalsynthese von (-)-Papuamin^[21,22] unter Ausnutzung einer neuartigen Imino-En-Reaktion^[274] (Schema 2).

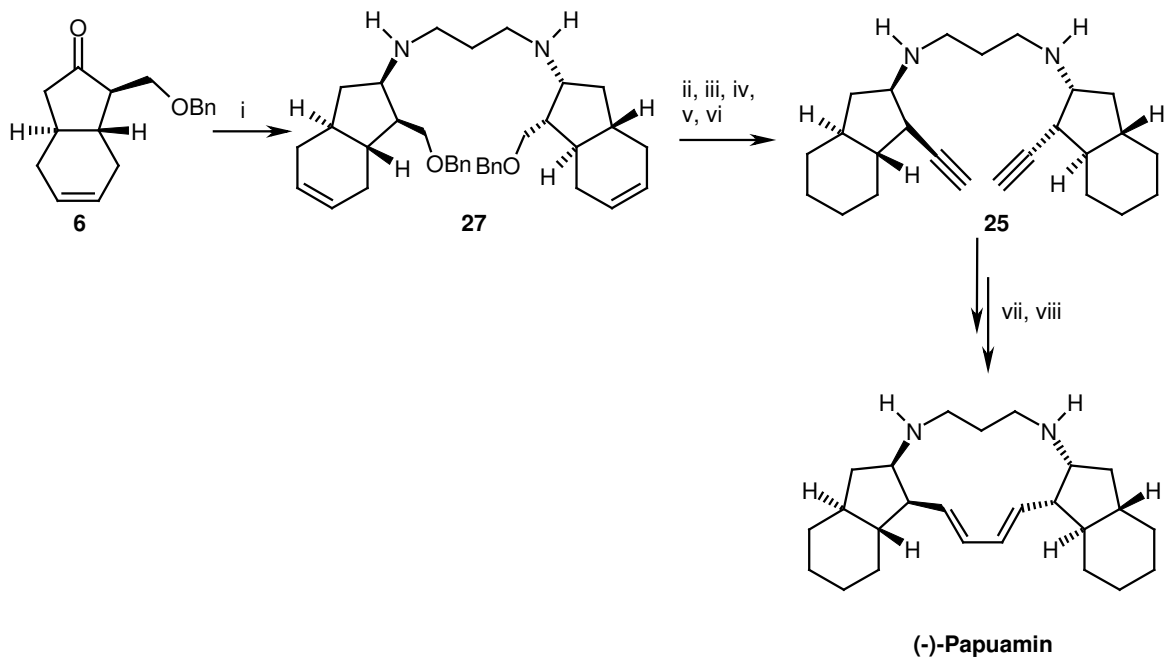
Die beschriebene Synthese startete mit dem literaturbekannten Säureester **15**,^[272] der nach Reduktion der Doppelbindung und basenkatalysierter Epimerisierung der Estergruppe die *trans*-substituierte Verbindung **16** lieferte. Durch Reduktion der Ester-Gruppe wurde zuerst γ -Lacton **17** erhalten, welches weiter zum Lactol **18** reduziert wurde. Die Addition von Ethynylmagnesiumbromid an Intermediat **18** führte zu einer 1:1-Mischung der diastereomeren Alkohole **19** und **20**, die chromatographisch trennbar waren. Propargylalkohol **20** wurde weiter in Tritylether **21** umgewandelt und anschließend mit einem Silylcuprat zu Allenylsilan **22** umgesetzt.^[273] Addition von KCN und Reduktion lieferten Aldehyd **23**. Dieser Schlüsselbaustein wurde mit 0.5 eq 1,3-Diaminopropan in Toluol bei Rückfluss stereoselektiv zum tetracyclischen Bissilylacetylen **24** umgesetzt.^[275] Desilylierung zu Diamin **25** und Addition von Bu₃SnH unter radikalischen Bedingungen führten zu Bis-(*E*)-Vinylstannan **26**, das unter Pd^(II)-Katalyse^[276,277b] mit 48% Ausbeute zu (-)-Papuamin reagierte.



Schema 2: Weinreb's Synthese von (-)-Papuanin; *Reagenzien und Reaktionsbedingungen:* i, 10% Pd/C, EtOH, 15 psi H₂, 99%; ii, NaOMe, MeOH, Δ, 5 d, 96%; iii, Na/NH₃, EtOH, 70%; iv, DibalH, Toluol, -78°C, 95%; v, Ethynylmagnesiumbromid, THF, 0°C, 95%; vi, Ph₃CCl, DMAP, Et₃N, DMF, 45°C, 18 h, 95%; vii, Ac₂O, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, Rt, 16 h, 99%; viii, Me₂PhSiLi, CuCN, THF, -78°C, 88%; ix, TsOH, MeOH, Rt, 3 h, 97%; x, MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, Rt, 14 h, 99%; xi, KCN, DMSO, 45°C, 2 d, 70%; xii, DibalH, Toluol, -78°C bis 0°C, 77%; xiii, 1,3-Diaminopropan, Toluol, Δ, 16 h, 70%; xiv, TBAF, THF, 74%; xv, Bu₃SnH, AIBN, THF, Δ, 80%; xvi, [PdCl₂(PPh₃)₂], DMF, O₂, Rt, 48%.

1.3.3. Synthese von Heathcock *et al.*

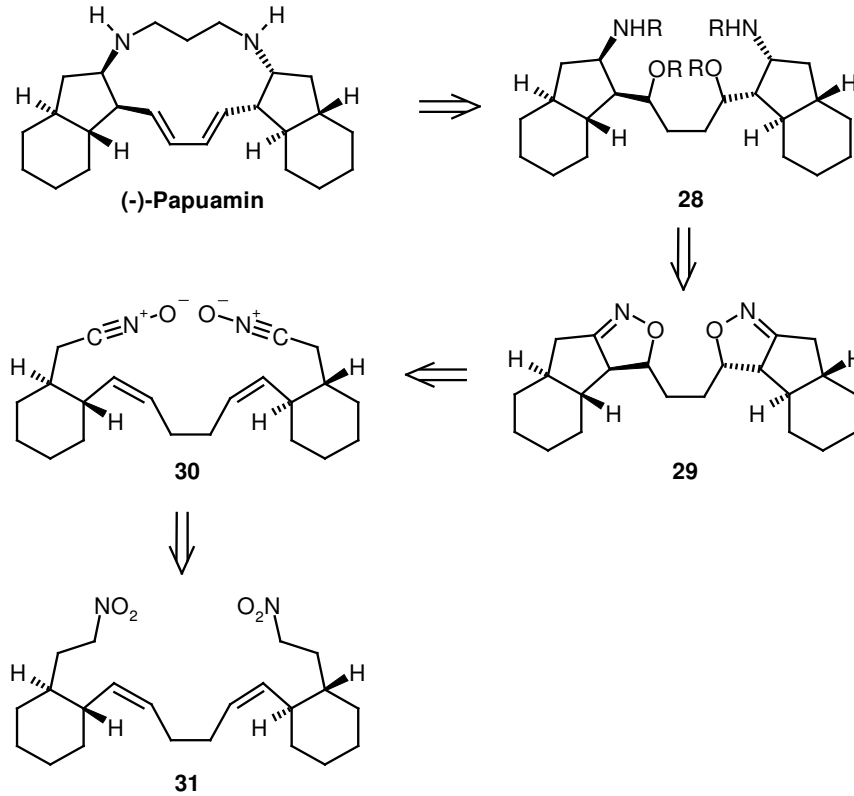
Die Arbeitsgruppe um C. H. Heathcock veröffentlichte 1996 eine Synthese von (-)-Papuanin,^[23] die konzeptionell der Barrett-Synthese ähnelt. Ausgehend von Barrett's Keton **6** (vgl. Schema 1) wurde Diamin **27** durch eine reduktive Aminierung synthetisiert.^[104,107] Durch Anwendung der Seyferth-Reaktion^[278] konnte Dialkin **25** erhalten werden (diese Zwischenstufe ist bereits aus der Weinreb-Synthese bekannt – Schema 2). Der finale Ringschluss zu (-)-Papuanin erfolgte durch eine Pd^(II)-katalysierte, CuI-vermittelte Stille-Kupplung^[277] in 34% Ausbeute.



Schema 3: Heathcock's Synthese von (-)-Papuanin.; Reagenzien und Reaktionsbedingungen: i, 1,3-Diaminopropan, NaBH(OAc)₃, Dichlorethan/Essigsäure, Rt, 72 h, 58%; ii, (Boc)₂O, CH₂Cl₂, Rt, 95%; iii, H₂, Pd/C, EtOH, 100%; iv, TPAP, NMO, CH₂Cl₂, Rt, 15 min, 92%; v, N₂CHPO(OMe)₂, KO^tBu, THF, -78°C bis Rt, 12 h, 95%; vi, CH₂Cl₂, TFA, 93%; vii, Bu₃SnH, AIBN, Toluol, Δ, 93%; viii, [PdCl₂(PPh₃)₂], CuI, DMF, Luftsauerstoff, 34%.

1.3.4. Synthesestrategie von Bhattacharjya *et al.*

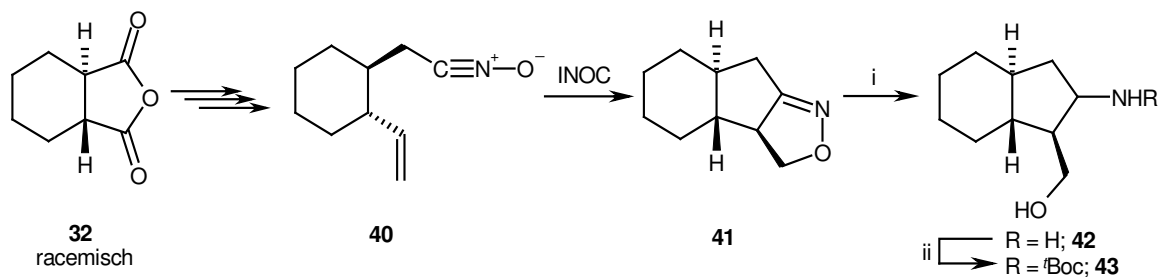
1997 veröffentlichten A. Bhattacharjya *et al.* einen interessanten Vorschlag zur Synthese von (-)-Papuanin, in dem eine intramolekulare Nitriloxid-Cycloaddition (INOC) als Schlüsselschritt zur Anwendung kommen sollte.^[24] Schema 4 zeigt die geplante Retrosynthese.



Schema 4: Retrosynthese für (-)-Papuamin von Bhattacharjya *et al.*

Ausgehend von der Dinitroverbindung **31** sollte Bisnitroxid **30** hergestellt und mittels intramolekularer Cycloaddition in Bisoxazolin-Derivat **29** umgewandelt werden. Nach reduktiver Spaltung und Einbau der C₃-Brücke sollte (-)-Papuamin synthetisiert werden können.

Anhand des literaturbekannten Modells **43**^[20] wurde die INOC untersucht (Schema 5).

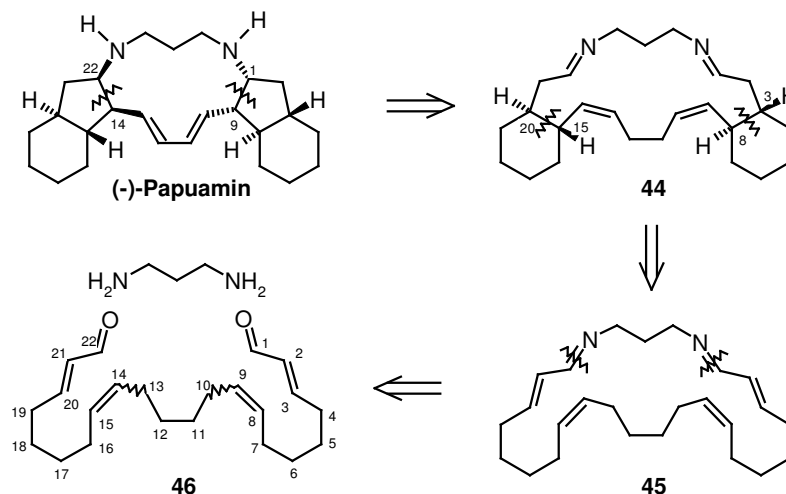


Schema 5: Stereoselektive Synthese eines *trans*-Hexahydroindan-Modells in racemischer Form; Reagenzien und Reaktionsbedingungen: i, LiAlH₄, Et₂O, 88%; ii, Boc₂O, EtOAc, 90%.

Ausgehend vom racemischen Säureanhydrid **32** wurde Nitriloxid **40** in mehreren Stufen hergestellt. Nach der intramolekularen Cycloaddition wurde Isoxazolin **41** als einziges Produkt gebildet.^[279] Reduktive Spaltung und Schützung des freien Amins als *t*-Butylcarbammat führten zur racemischen Modellverbindung **43** in guten Ausbeuten. Weitergehende Arbeiten wurden bisher jedoch nicht publiziert.

1.3.5. Biomimetische Synthesestrategie von Baldwin *et al.*

J. E. Baldwin und seine Mitarbeiter veröffentlichten im Jahr 2000 einen plausiblen Vorschlag zur Biosynthese von Papuamin und Haliclonadiamin.^[25] Formell sind beide Epimere aus einer unverzweigten C₂₂-Kohlenwasserstoff-Kette und 1,3-Diaminopropan zusammengesetzt. In Schema 6 sind die theoretischen Überlegungen zur Biosynthese von (-)-Papuamin dargestellt. Die Bindungen C₁-C₉ und C₁₄-C₂₂ in Papuamin könnten durch Imino-En-Reaktionen aus Diimin **44** erhalten werden. Diimin **44** sollte durch Kohlenstoff-En-Reaktionen ausgehend vom makrocyclischen Tetraen-Diimin **45** zugänglich sein. Dieser Makrocyclus könnte schließlich aus Dialdehyd **46**, einem möglichen Polyketid- oder Fettsäurederivat, und 1,3-Diaminopropan aufgebaut werden.

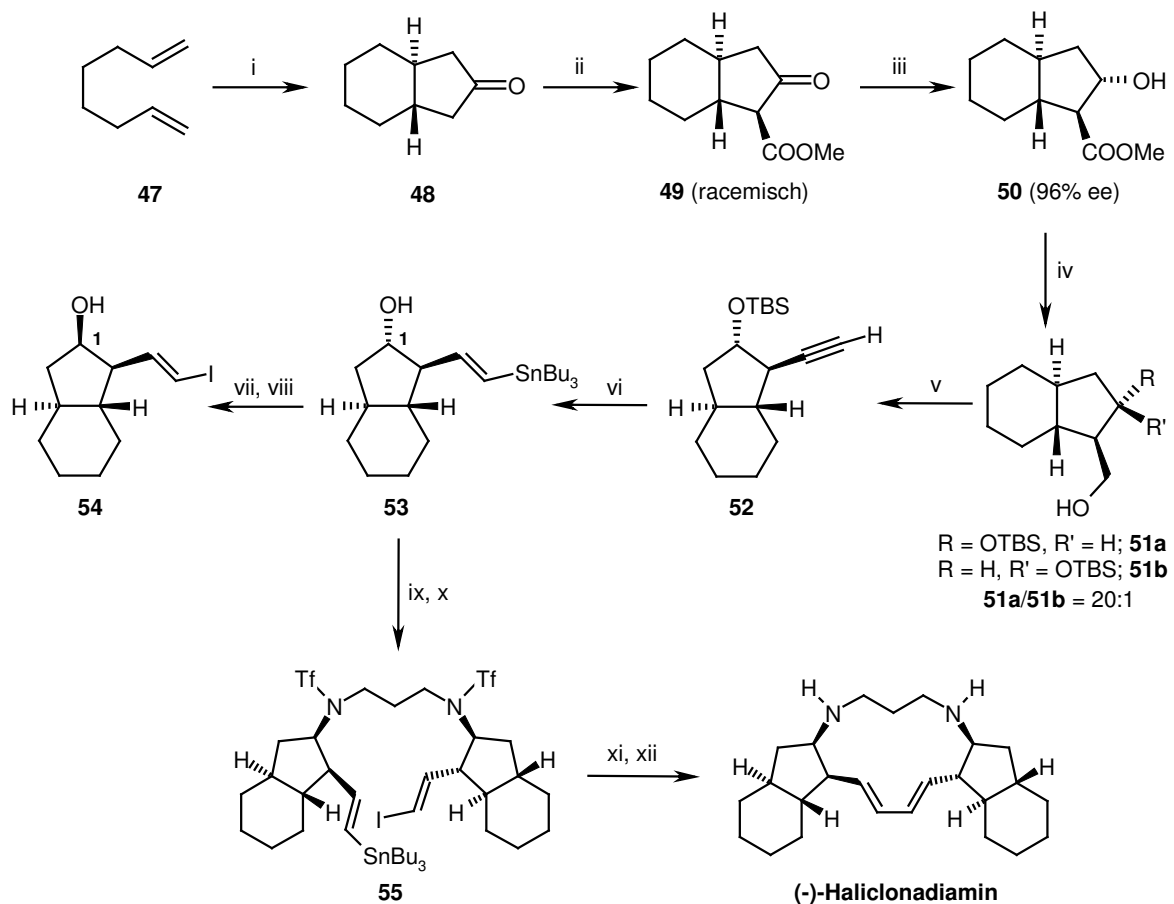


Schema 6: Vorschlag zur Biosynthese von (-)-Papuamin.^[25]

Modellstudien zur biomimetischen Synthese von (-)-Papuamin zeigten, dass für die intramolekulare En-Cyclisierung die Doppelbindungsgeometrie an C₈ und C₁₄ entscheidend ist und in der biosynthetischen Vorstufe **46** wahrscheinlich (*E*)-konfiguriert sein muss. Weitere Untersuchungen dazu sind im Gange.

1.3.6. Taber's Synthese von (-)-Halicionadiamin

Die Synthesestrategie von D. Taber *et al.* zur Totalsynthese von (-)-Halicionadiamin ist auch für die Synthese von (-)-Papuamin interessant.^[26] Vor allem der kurze Herstellungsweg zu den relevanten *trans*-Hexahydroindan-Vorstufen, unter Verwendung einer intramolekularen Dien-Cyclozirconierungs-Carbonylierungsreaktion, könnte für die Papuamin-Synthese adaptiert werden (Schema 7).



Schema 7: Taber's Synthese von (-)-Halicionadiamin; *Reagenzien und Reaktionsbedingungen:* i, (a) Cp_2ZrCl_2 , $^n\text{BuLi}$, (b) 75°C , 3 h, (c) CO , -78°C , 24 h, (d) HOAc , 79%; ii, Methylcarbonat, NaH , DME, 69%; iii, RuBINAP, H_2 , HCl , 87%, (ee = 96%); iv, (a) TBDMSCl, (b) DibalH, 83%; v, (a) Swern-Oxidation, (b) $\text{AcCN}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$, K_2CO_3 , MeOH, 88%; vi, (a) H^+ , MeOH, (b) Bu_3SnH , AIBN, 87%; vii, I_2 ; viii, (a) ArCO_2H , PPh_3 , DEAD, (b) K_2CO_3 , MeOH, 79%; ix, *N,N'*-Bistriflyl-1,3-Diaminopropan, PPh_3 , DEAD, 66%; x, **54**, PPh_3 , DEAD, 56%; xi, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 105°C , Toluol, 43%; xii, LiAlH_4 , Et_2O , 70°C , 34%.

Taber's Synthese startete mit *trans*-Hexahydroindan-2-on (**48**), das in einem Schritt durch eine Cyclozirconierungs-Carbonylierungssequenz aus 1,7-Octadien **47** hergestellt

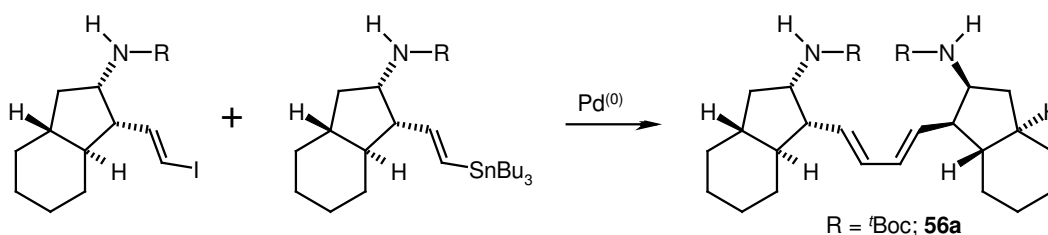
wurde.^[34,35,38] Nach einer Carbomethoxylierung und anschließender kinetischer Resolution mittels Noyori-Hydrierung^[280] konnte Alkohol **50** mit 96% ee isoliert werden. Silylierung und Reduktion von **50** führten zu einer 20:1-Mischung der diastereomeren Alkohole **51a** und **51b**, wobei der in geringerer Menge vorliegende *cis*-Alkohol **51b** auf dieser Stufe abgetrennt werden konnte. Oxidation von Alkohol **51a**, gefolgt von einer Ohira-Reaktion^[281] ergaben Alkin **52**. Entschützung und radikalische Addition von Bu₃SnH führten zu (*E*)-Vinylstannan **53**. Durch Behandlung mit Iod und Invertierung des freien Alkohols an C₁ mittels Mitsunobu-Reaktion^[282] wurde ein Teil von Stannan **53** in (*E*)-Vinyljodid **54** überführt. Die Einführung der Diaminopropanbrücke in einer doppelten Mitsunobu-Reaktion mit *N,N'*-Bistriflyl-1,3-diaminopropan^[283] führte zu Iodstannan **55**, welches unter Pd⁽⁰⁾-Katalyse den Ringschluss in 43% Ausbeute einging.^[19] Nach Abspaltung der Triflat-Schutzgruppen resultierte schließlich (-)-Haliclondiamin.

1.4. Fehlgeschlagene Strategien

A. G. M. Barrett,^[20] S. M. Weinreb^[22] und C. H. Heathcock^[23] beschreiben in ihren Veröffentlichungen neben der jeweils erfolgreichen Papuamin-Synthese auch Strategien, die nicht zum gewünschten Ziel führten. Vor allem der Ringschluss zum 13-gliedrigen Makrocyclus scheint problematisch zu sein.

Versuchter Ringschluss über die Diaminobrücke:

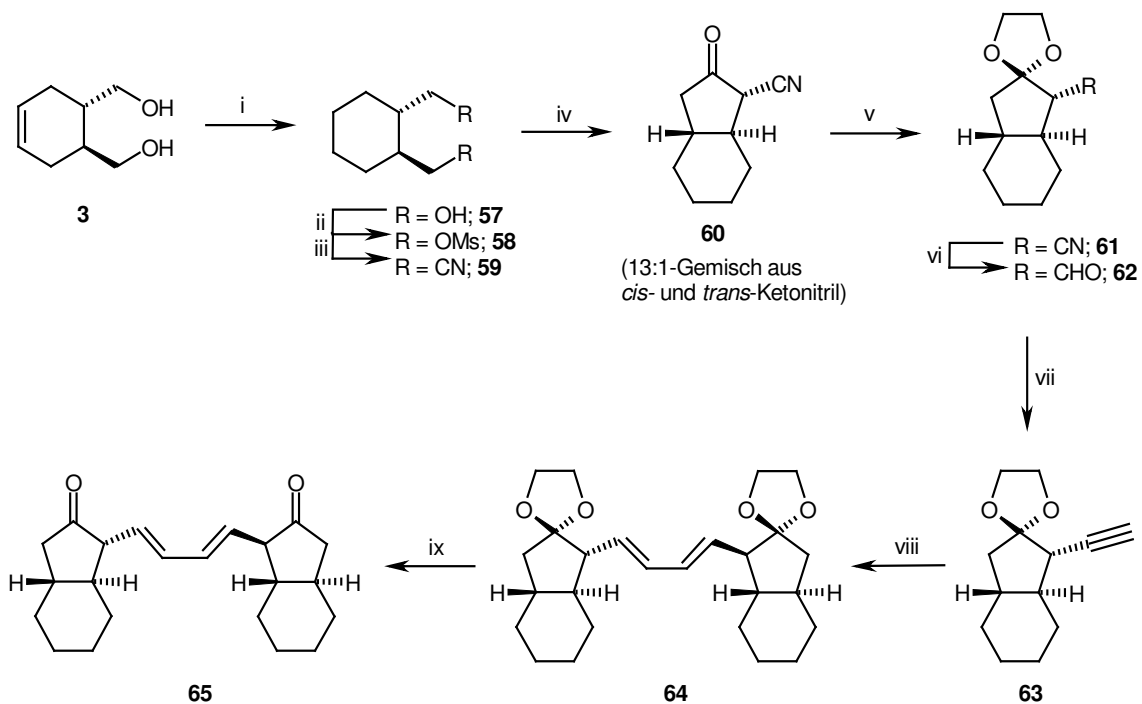
Barrett's ursprünglicher Plan war es, Diamin **56a** mittels Stille Reaktion^[271a,284] zu synthetisieren und danach eine doppelte N-Alkylierung durchzuführen, um den 13-gliedrigen Ring zu schließen und (+)-Papuamin zu erhalten. Dabei konnte (*E,E*)-Dien **56a** aber nur in niedrigen Ausbeuten und mit unbefriedigender Stereoselektivität hergestellt werden, sodass die N-Alkylierung gar nicht mehr untersucht wurde (Schema 8).



Schema 8: Herstellung von Diamin **56a**.

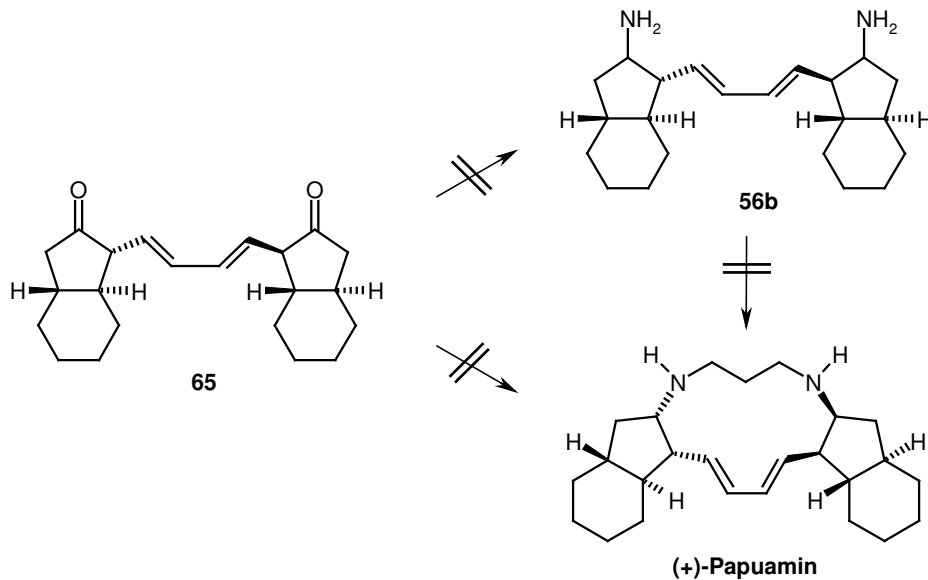
Heathcock erprobte ebenfalls eine andere Route zum Papuamin. In Schema 9 ist sein ursprünglicher Syntheseansatz zu (+)-Papuamin skizziert (zu diesem Zeitpunkt war die absolute Stereochemie des Naturstoffs noch nicht bekannt und die Stereochemie wurde willkürlich gewählt).

Ausgehend von Diol **3** wurde in einer Substitutionsreaktion Dinitril **59** erzeugt und durch eine Thorpe-Ziegler-Cyclisierung^[285] weiter zu Ketonitril **60** umgesetzt. Nach der Acetalisierung des Ketons und Reduktion der Nitrilgruppe konnte aus Aldehyd **62** unter Seyferth-Bedingungen Alkin **63** gebildet werden.^[278] Umsatz des Alkins mit dem Schwartz-Reagenz^[286] führte zur Vinylzirconium-Verbindung, die nach Behandlung mit CuCl Dien **64** in 57% Ausbeute lieferte.^[44] Nach Abspaltung der Acetal-Schutzgruppen konnte Diketon **65** als temperaturempfindliches Intermediat isoliert werden.



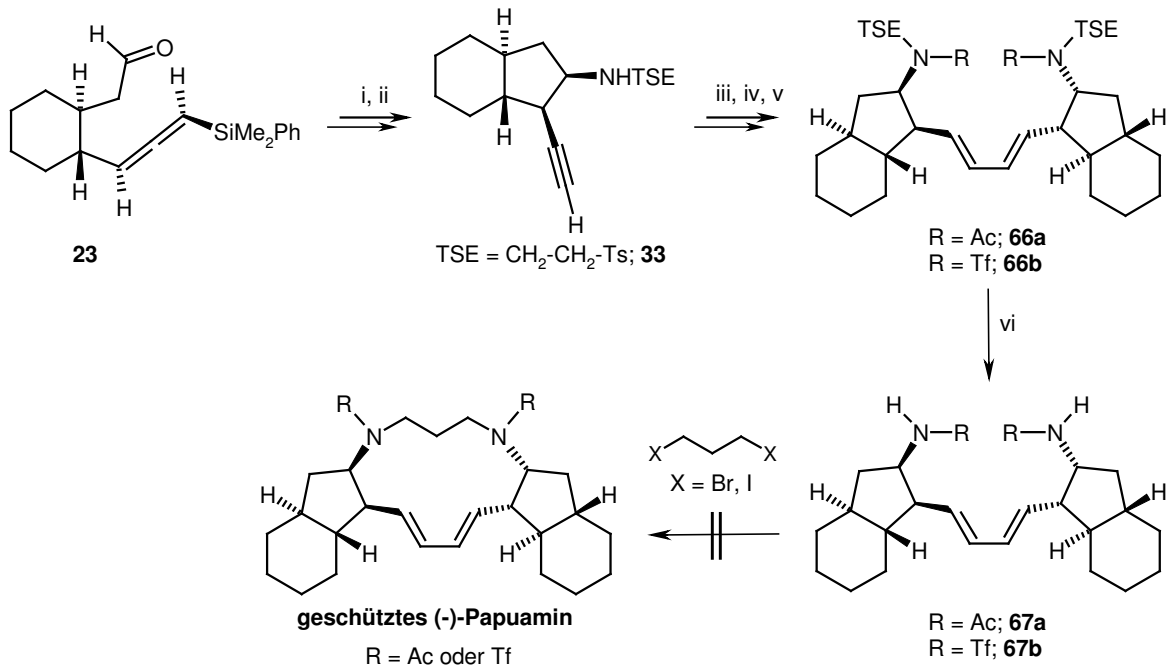
Schema 9: Syntheseansatz für (+)-Papuamin von Heathcock *et al.*; Reagenzien und Reaktionsbedingungen: i, H₂, Pd/C, EtOH; ii, MsCl, Et₃N, Ether; iii, KCN, DMSO, Δ; iv, (a) *N*-Methylanilin, NaH, THF, (b) H⁺; v, Ethylenglykol, *p*-TsOH, Benzol, Δ; vi, DibalH, Toluol, -78°C; vii, N₂CHPO(OMe)₂, KO^tBu, THF, -78°C bis Rt; viii, (a) Cp₂ZrCl(H), THF, (b) CuCl; ix, *p*-TsOH, Aceton/H₂O, Δ.

Sowohl die direkte reduktive Aminierung von Diketon **65** mit 1,3-Diaminopropan, als auch die Versuche, Diamin **56b** aus dem Diketon **65** herzustellen, scheiterten (Schema 10). Die beobachtete geringe Reaktivität von Diketon **65** wurde auf die Tautomerisierung zum Tetraen-Diol unter den angewendeten Reaktionsbedingungen zurückgeführt.^[23]



Schema 10: Versuchter Ringschluss über die Diaminobrücke.

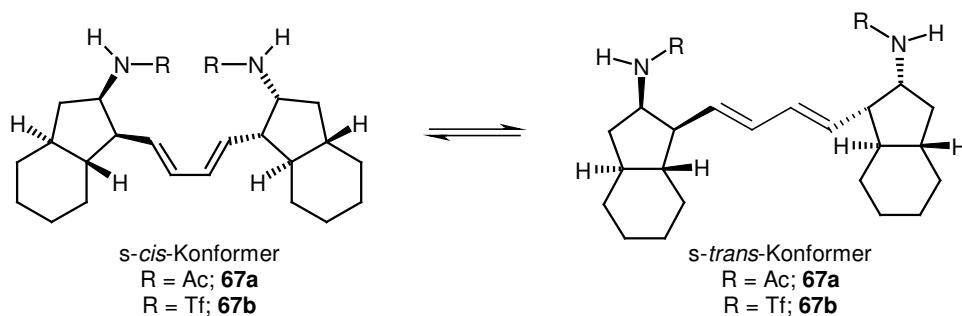
Auch Weinreb wollte ursprünglich Papuamin durch Ringschluss über die Diaminopropanbrücke herstellen. Dazu wurde der bereits aus Schema 2 bekannte Aldehyd **23** durch Anwendung der Imino-En-Reaktion^[287] mit β -Tosylethylamin und SnCl_4 zum geschützten Aminoalkin **33** umgesetzt und als (*E*)-Vinylstannan zu den gewünschten (*E,E*)-Dienen **66a** bzw. **66b** homogekuppelt.^[288,289] Ausgehend von den teilweise entschützten Diaminen **67a** und **67b** wurden zahlreiche Versuche unternommen, den Ring durch doppelte N-Alkylierung mit 1,3-Diodpropan oder 1,3-Dibrompropan zu schließen.^[290] Das geschützte Papuamin war aber auf keinem dieser Wege zugänglich (Schema 11).



Schema 11: Versuch einer doppelten N-Alkylierung um den Ring zu schließen; Reagenzien und Reaktionsbedingungen: i, TsCH₂CH₂NH₂, SnCl₄/PhH oder PhMe/Δ; ii, TBAF, THF, 62%; iii, Ac₂O, DMAP, Pyridin, 84% bzw. Tf₂O, Et₃N; iv, [PdCl₂(PPh₃)₂], Bu₃SnH, 89%; v, [Cu(NO₃)₂], THF, 69%; vi, KO^tBu, THF, 56%.

Die zahlreichen, vergeblichen Versuche, den Ring über die Diaminopropanbrücke zu schließen, sprechen dafür, dass der finale Ringschluss zum Papuamin-Gerüst an der Dienbrücke erfolgen muss.

In den Diamino-Dienen **67a** und **67b** (bzw. in den enantiomeren Dienen **56a** und **56b**) gibt es ein Gleichgewicht zwischen *s-cis*- und *s-trans*-Konformeren. Das *s-trans*-Konformer ist dabei stabiler (Schema 12). Es ist anzunehmen, dass vor dem Ringschluss zum Papuamingerüst ein Konformationswechsel zum *s-cis*-Konformer erfolgen muss, wofür ein Energieaufwand von 6.5 kcal/mol erforderlich ist. Diese Energiebarriere könnte ein Grund dafür sein, dass der Ringschluss zum *s-cis*-Papuamingerüst nicht gelang.^[27]



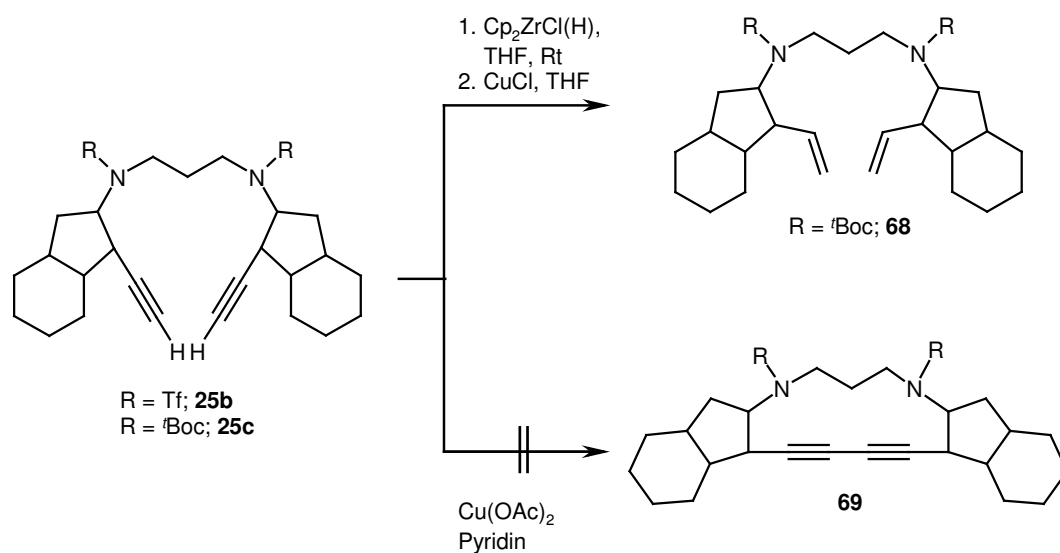
Schema 12: Gleichgewicht zwischen *s-cis*- und *s-trans*-Konformeren im offenkettigen Diamino-Dien.

Versuchter Ringschluss durch metallkatalysierte Kupplungsreaktion:

Alle unter Punkt 1.3. beschriebenen, erfolgreichen Papuamin-Synthesen verwenden für den Ringschluss eine Pd-katalysierte Kupplungsreaktion. Aber auch diese Reaktion verläuft in den meisten Fällen nicht glatt. So gelang es Barrett^[20] erst nach einer Desymmetrisierung des Bisvinylstannans **11** zu Iodstannan **12** (Schema 1) den Ring mittels Stille-Reaktion zu schließen. Zu bemerken ist, dass die Aminfunktionalität in Bisvinylstannan **11** als Trifluormethansulfonamid geschützt war. Weinreb^[22] und Heathcock^[23] beschrieben außerdem, dass die Pd⁽⁰⁾-katalysierte Makrocyclisierung des Bisstannans **26** (Schema 2) erst erfolgreich war als das freie Amin eingesetzt wurde. Die Schutzgruppen am Diamin scheinen also einen großen Einfluss auf das Gelingen der Cyclisierungsreaktion zu haben. Vermutlich stabilisieren sie im offenen Molekül eine für die intramolekulare Kupplung ungünstige Konformation.^[27]

Barrett und Heathcock versuchten den Ringschluss zum Papuamin auch noch auf anderen Wegen. Beide untersuchten eine intramolekulare, reduktive Diin-Kupplung ausgehend von den Bisalkinen **25b** bzw. **25c** (Schema 13). Hydrozirconierung der Verbindungen **25b** bzw. **25c** und nachfolgende Transmetallierung des Zirconiums auf Kupfer sollten das gewünschte Papuamin-Gerüst liefern.^[44,291] Weder Barrett noch Heathcock konnten jedoch das gewünschte makrocyclische Dien isolieren. Heathcock konnte als einziges Produkt das terminale Alken **68** beschreiben, das durch Hydrozirconierung und anschließende Proto-Demetallierung entsteht. Da die reduktive Diin-Kupplung aber im intermolekularen Fall erfolgreich war (siehe Darstellung von Verbindung **64** in Schema 9) und auch die Hydrozirconierung erfolgreich verlief, führte Heathcock das Problem darauf zurück, dass die intermediäre Vinylzirconium-Spezies keine für den Ringschluss geeignete Konformation erreichen konnte.

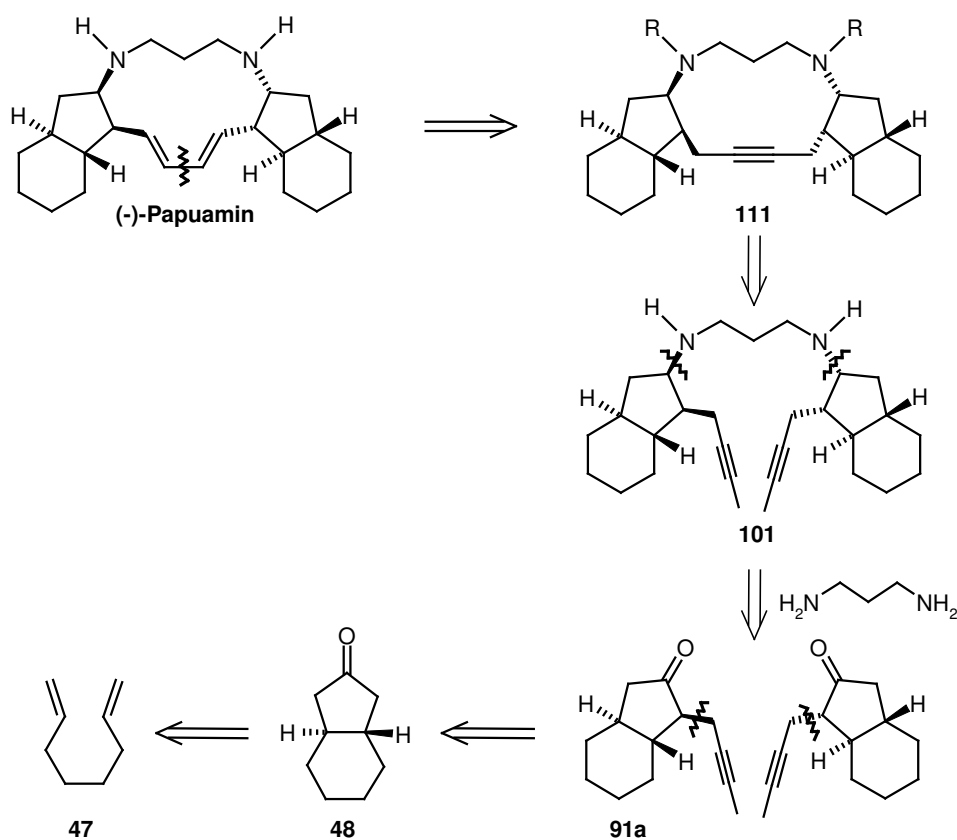
Barrett versuchte außerdem eine intramolekulare Acetylen-Kupplungsreaktion (Schema 13). Die Behandlung von Diin **25b** unter den von Eglinton beschriebenen Bedingungen^[292] führte aber zu nicht identifizierbaren Produkten. Dass Reaktionsprodukt **69** nicht erhalten werden konnte, wurde von Barrett auf die zu große Ringspannung im 13-gliedrigen Ring zurückgeführt.



Schema 13: Versuchte Alternativen zum Pd-katalysierten Ringschluss. Die Stereochemie wird nicht angegeben, da bei den Reaktionen einmal die Vorstufe von (+)-Papuamin und einmal die Vorstufe von (-)-Papuamin eingesetzt wurden.

2. Ziel der Doktorarbeit

Wie in der Einleitung erläutert, gibt es zur Herstellung von (-)-Papuamin bereits einige literaturbekannte Synthesen,^[19-23] die jedoch mit verschiedenen Problemen verbunden sind. Vor allem der Aufbau des pentacyclischen Grundgerüsts scheint problematisch. Auch die Darstellung der enantiomerenreinen Synthesebausteine ist oft kompliziert und stufenreich. Im Zuge der Doktorarbeit sollte ein neuer, effizienterer Syntheseweg für die Totalsynthese von (-)-Papuamin und dessen Derivaten gefunden werden. Wie aus Schema 14 ersichtlich, könnte eine Ringschlussalkinmetathese (RCAM) eine gute Alternative zur Pd-katalysierten Makrocyclisierung sein, um den zentralen 13-gliedrigen Ring von Papuamin aufzubauen. Das resultierende Alkin könnte dann durch eine basenkatalysierte Isomerisierungsreaktion oder über einen Mehrstufenprozess ins Dien überführt werden. Die Vorstufe für die RCAM **101** sollte durch eine konvergente, reduktive Aminierung aus alkyliertem Hydrindanon **91a** und 1,3-Diaminopropan hergestellt werden. Hydrindanon **48** sollte aus 1,7-Octadien **47** mit Hilfe einer literaturbekannten Zirconacyclisierungs/Carbonylierungssequenz in einem Schritt synthetisiert werden.



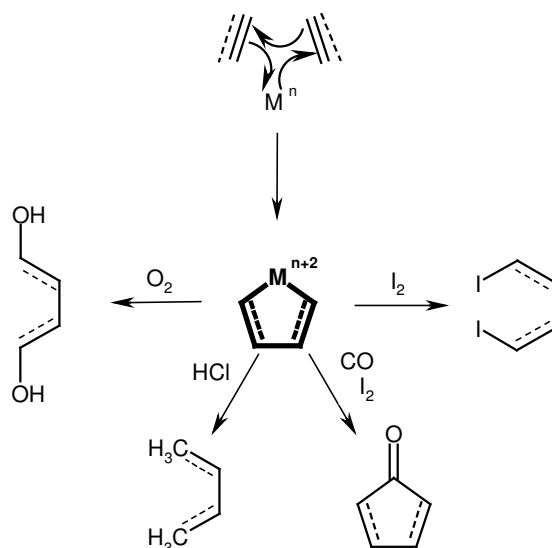
Schema 14: Retrosynthese von (-)-Papuamin.

3. Syntheseverlauf

3.1. Synthese von *trans*-Hexahydroindan-2-on

3.1.1. Theoretische Betrachtungen

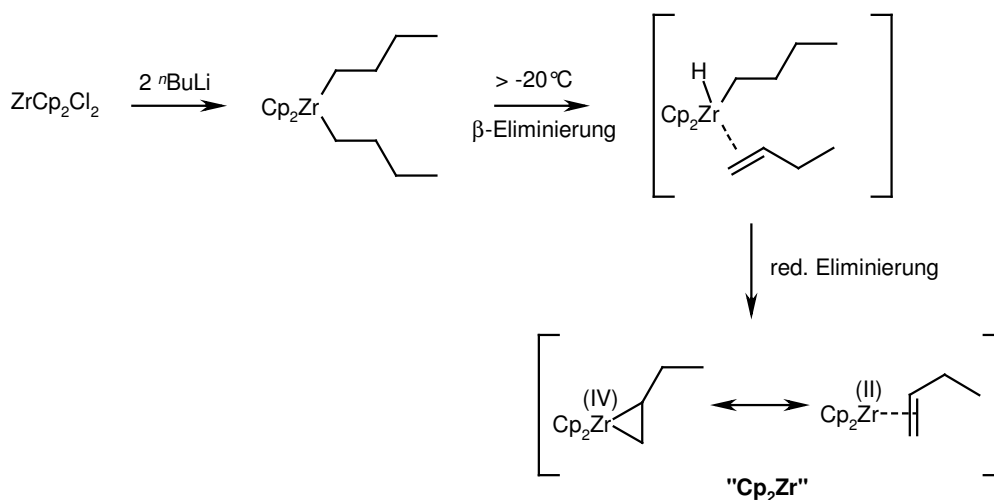
Niedervalente, frühe (Ti, Zr) und späte Übergangsmetalle (Ni) können mit Alkenen und Alkinen 5-gliedrige Metallacyclen ausbilden, in denen formell die ungesättigten Substrate reaktiv gekuppelt und das Metall oxidiert werden. Diese Metallacyclen lassen sich in eine Reihe interessanter organischer Verbindungen überführen (Schema 15).



Schema 15: Reduktive Cyclodimerisierung von Alkenen und Alkinen und Folgereaktionen.

Der am besten untersuchte Komplex, der solche reduktiven Cyclodimerisierungen vermittelt, ist der instabile, ungesättigte d^2 $Zr^{(II)}$ -Komplex „Zirconocen“ (Cp_2Zr). Zirconocen kann auf verschiedene Weisen hergestellt werden. So führt die Behandlung von Cp_2ZrCl_2 mit 10 eq Mg und 1 eq $HgCl_2$ zum gewünschten Komplex.^[29] Da aber die Chemo Selektivität von Mg gering und $HgCl_2$ toxisch ist, wurden alternative Methoden entwickelt. E.-I. Negishi und T. Takahashi fanden, dass die Behandlung von Cp_2ZrCl_2 mit Alkylolithium- oder Alkylgrignard-Reagenzien ein Zirconocen-Äquivalent erzeugt, das in

der Zirconium-vermittelten Cyclisierung von ungesättigten Verbindungen eingesetzt werden kann.^[30] In Schema 16 ist die Bildung dieses Zirconocen-Äquivalents erläutert.

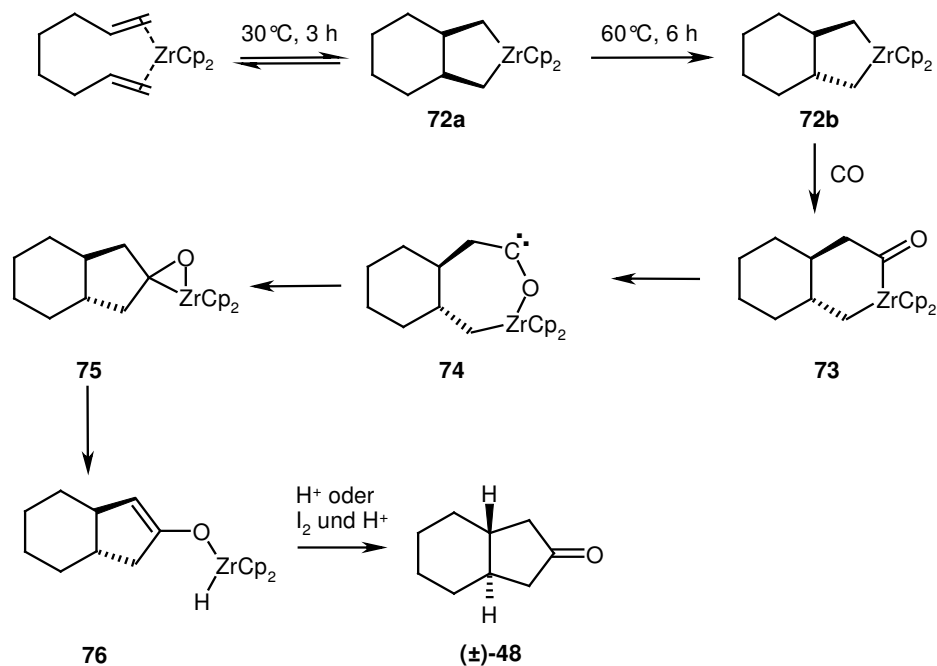


Schema 16: Bildung eines Zirconocen-Äquivalents.

Die Behandlung von Cp_2ZrCl_2 mit 2 eq $^n\text{BuLi}$ bei -78°C führt zur Ausbildung eines instabilen Dibutylkomplexes. Bei höheren Temperaturen ($> -20^\circ\text{C}$) kommt es zuerst zu einer β -Eliminierung und dann zu einer reduktive Eliminierung, wobei das Zirconocen-Äquivalent in Form eines Zirconium-Buten-Komplexes entsteht. Der Zirconium-Buten-Komplex kann als $\text{Zr}^{\text{(II)}}$ -Alken-Komplex oder $\text{Zr}^{\text{(IV)}}$ -Metallacyclopropan betrachtet werden. Dabei ist die Metallacyclopropan-Form wahrscheinlich die adäquatere Beschreibung, wie Untersuchungen der Bindungsverhältnissen des stabilen PMe_3 -Addukts zeigten.^[29,31]

Der gebildete Zirconium-Buten-Komplex tauscht in Gegenwart von geeigneten, ungesättigten Substraten seine Liganden aus. Dabei bilden sich in der Folge die in Schema 15 beschriebenen Metallacyclen. Sind die ungesättigten Substrate Diene, Diene oder Enine, so kommt es zur Bildung von Zirconium-haltigen Bicyclen. Da Zirconium ein relativ billiges Metall ist und die Cyclodimerisierungen operativ einfach durchgeführt werden können, ist die Zirconium-vermittelte Cyclisierung eine nützliche Methode zur Darstellung carbocyclischer bzw. heterocyclischer Ringe.^[32-37]

Eine Zirconium-vermittelte Bicyclisierung kann auch zur Synthese von *trans*-Hexahydroindan-2-on (**48**) genutzt werden (Schema 17).^[26,38,39]



Schema 17: Reaktionsmechanismus zur Bildung von *trans*-Hexahydroindan-2-on.

Ausgehend von 1,7-Octadien und „Cp₂Zr“ werden die Zirconabicyclen **72a** und **72b** gebildet. Bei Raumtemperatur bildet sich der kinetisch bevorzugte, *cis*-konfigurierte Bicyclus **72a**. Dieser geht bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten (~ 6 h bei 60°C) in einer Gleichgewichtsreaktion in den thermodynamisch stabileren *trans*-Komplex **72b** über. Semi-empirische Berechnungen bestätigten, dass der *trans*-Komplex **72b** um 2.8 kcal/mol stabiler ist als der *cis*-Komplex **72a**.^[36] Die geringere Stabilität des *cis*-Metallacyclus kann auf eine ungünstige sterische Wechselwirkung eines Cp-Liganden mit dem bicyclischen Ringsystem zurückgeführt werden.

In Gegenwart von CO kommt es dann zu einer Insertionsreaktion, wobei das Alkylacyl-Intermediat **73** gebildet wird. Durch Wanderung der Carbonylgruppe in den Ring bildet sich Oxycarben **74** als Zwischenstufe, welches sich durch Umlagerung zum Zirconaoxiran **75** stabilisiert. Aus dem Oxiran bildet sich durch Dehydrozirconierung der Hydrido-enolato-Komplex **76**, der durch Hydrolyse bzw. Iodolyse in das gewünschte Keton **48** übergeht.^[38]

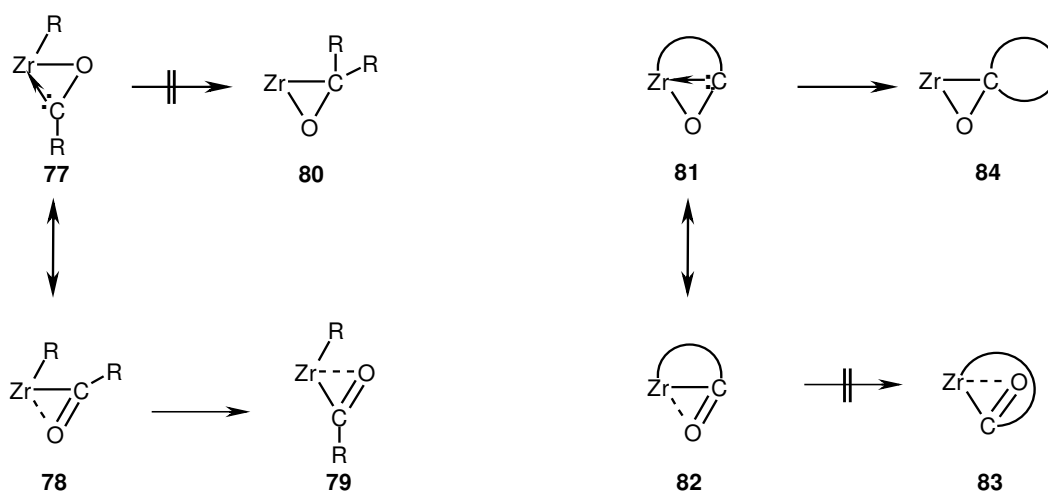
Ein anderer möglicher Reaktionsmechanismus wäre eine direkte reduktive Eliminierung von Cp₂Zr aus Intermediat **73** zum bicyclischen Keton **48**. Da die Bildung des

Hydridoenolats **76** spektroskopisch nachgewiesen werden konnte, ist dieser alternative Reaktionsmechanismus aber eher unwahrscheinlich. Zu bemerken ist, dass die Insertion von CO unter Retention der Konfiguration erfolgt.^[38]

Durch Carbonylierungsstudien an offenkettigen und cyclischen Zirconocenverbindungen konnten weitere Indizien für den Hydridoenolat-Mechanismus gefunden werden:

Werden offenkettige Zirconocenverbindungen Cp_2ZrR_2 ($\text{R} = \text{Alkyl}$) carbonyliert, bildet sich bei tiefen Temperaturen zuerst das Acylisomer **78** aus, das bei höheren Temperaturen in das stabilere Isomer **79** übergeht (Schema 18).

Bei der Carbonylierung eines Zirconacyclus (vgl. Verbindung **72** in Schema 17), kommt es aufgrund ungünstiger sterischer Effekte zu keiner Isomerisierung. Die Acyl-Zwischenstufe **82** (Schema 18) stabilisiert sich aber dadurch, dass der zweite organische Rest vom Zirconium zum Acylkohlenstoffatom wandert und sich ein Zirconaoxiran bildet. Dieses Zirconaoxiran geht letztlich durch Dehydrozirconierung in das Enolat über.^[38,44]



Schema 18: Carbonylierung von offenkettigen und cyclischen Zirconocenverbindungen.

3.1.2. Synthese

Für die Synthese von *trans*-Hexahydroindan-2-on wurde zunächst eine von D. Taber veröffentlichte Vorschrift verwendet.^[26] Die darin publizierte Ausbeute von 79% war jedoch auch nach mehrfacher Wiederholung und unter Anwendung modifizierter Reaktionsbedingungen nicht reproduzierbar. Das gewünschte Produkt konnte nur in mäßigen Ausbeuten von 25 – 35% erhalten werden. Bei der Reaktion entstanden zahlreiche andere Produkte, von denen 2-(2-Methylcyclohexyl)ethanol **88** und *trans*-Octahydro-2(1*H*)-naphthalenon **89** isoliert wurden. Auch Spuren von Hexahydroindan **90** konnten erhalten werden (Abb. 3).

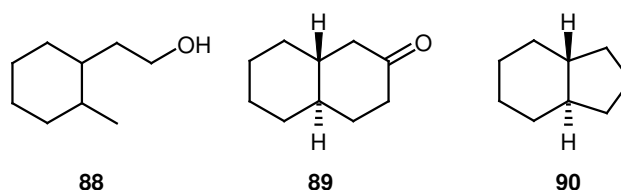
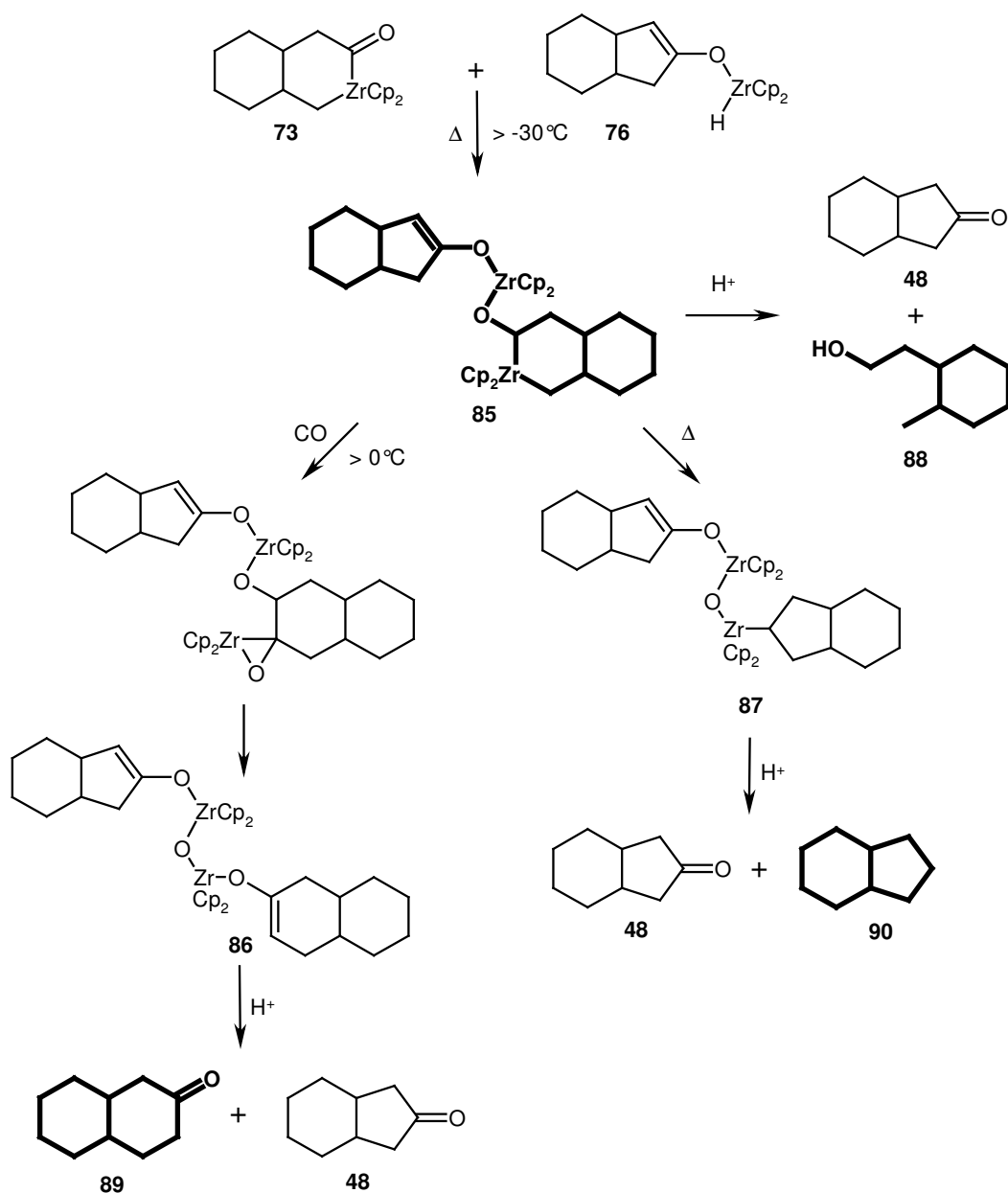


Abb. 3: Nebenprodukte bei der Herstellung von *trans*-Hexahydroindan-2-on.

Das Auftreten ähnlicher Nebenprodukte wurden auch von G. Erker bei der Carbonylierung von 1-Zirconaindan beobachtet.^[43] Analog der Beschreibung von Erker sind in Schema 19 plausible Mechanismen angegeben, die zur Bildung der Nebenprodukte **88** – **90** führen könnten.^[43,44]

Erker geht davon aus, dass der im ersten Schritt der Carbonylierung gebildete Acylkomplex **73** (Schema 18) nur bis ca. -30°C stabil ist. Oberhalb dieser Temperatur kommt es zu einer thermischen Dimerisierung von **73** mit der Hydridoenolat-Zwischenstufe **76**, wobei das dimere Intermediat **85** entsteht. Aus diesem können sich je nach Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte bilden. Die Hydrolyse von **85** führt zum bicyclischen Keton **48** und 2-(2-Methylcyclohexyl)ethanol **88**. Bei 0°C reagiert Intermediat **85** in einer irreversiblen Reaktion mit CO zu Verbindung **86**, welche nach Hydrolyse Keton **48** und *trans*-Octahydronaphthalenon **89** liefert. Bei noch höheren Temperaturen lagert sich **85** in die Zwischenstufe **87** um, aus der nach Hydrolyse das Keton **48** sowie Hexahydroindan **90** resultieren.



Schema 19: Mögliche Mechanismen für die Bildung der Nebenprodukte.

Die Anwendung einer von E.-I. Negishi und seiner Arbeitsgruppe beschriebenen Vorschrift für Zirconacyclisierung/Carbonylierungsreaktionen führte schließlich zum gewünschten, bicyclischen Keton **48** in guten und reproduzierbaren Ausbeuten von bis zu 65%.^[34,39]

Bei Anwendung der Negishi-Vorschrift traten anfänglich Probleme auf. Waren die zur Umwandlung des *cis*- in den *trans*-Zirconabicyclus notwendigen Heizperioden zu kurz (< 6 h), so wurden größere Mengen ($\sim 10\%$) an *cis*-Hexahydroindan-2-on als schwer

abtrennbares Nebenprodukt gebildet. Zu langes Erwärmen (12 – 14 h) führte hingegen zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen. Als optimal erwiesen sich 6 – 10 h Reaktionszeit in THF unter Rückfluss.

Die Unterschiede in den Vorschriften von D. Taber und E.-I. Negishi sind in Tabelle 1 aufgeführt. Negishi verwendete eine iodolytische Aufarbeitung, um die mögliche Bildung des entsprechenden Alkohols durch Hydrolyse zu unterbinden.^[40-42]

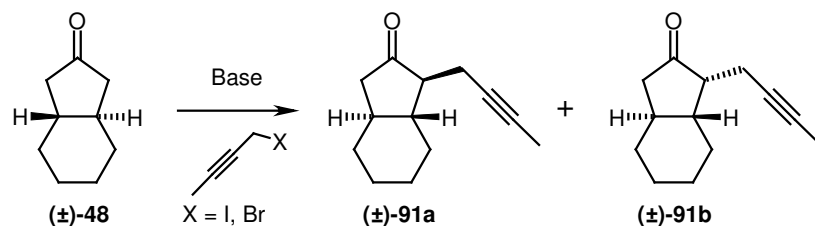
Tabelle 1: Unterschiede in den Vorschriften von D. Taber und E.-I. Negishi.

Taber-Protokoll ^[26]	Negishi-Protokoll ^[34]
<ul style="list-style-type: none"> • Toluol als Lösungsmittel • alle zur Reaktion nötigen Reagenzien werden sofort vereinigt • 3 h Erhitzen auf 75 – 80°C • Carbonylierung bei –78°C und Rühren bei Raumtemperatur für 14 h • Aufarbeitung durch Protonolyse mit Essigsäure 	<ul style="list-style-type: none"> • THF als Lösungsmittel • zuerst wird der Zirconium-Dibutylkomplex gebildet und erst dann das Dien zugegeben • 6 – 10 h Erhitzen auf 60 – 65°C • Carbonylierung bei 0°C • iodolytische Aufarbeitung

Mit den richtigen Reaktionsbedingungen ist die Zirconium-vermittelte Bicyclisierungs-Carbonylierungsreaktion eine verlässliche Methode um racemisches *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**], ausgehend von billigem 1,7-Octadien, in einer einstufigen Reaktion im Multigramm-Maßstab herzustellen.

3.2. Alkylierung von *trans*-Hexahydroindan-2-on

Die Schlüsselfragmente (\pm)-**91a** und (\pm)-**91b** sollten unter Anwendung literaturbekannter Alkylierungsmethoden^[45-49] aus Verbindung (\pm)-**48** aufgebaut werden (Schema 20). Da die Alkylierungsreaktion nicht selektiv verläuft, werden die Produkte als ~ 1:1-Diastereomerengemisch in racemischer Form erwartet.



Schema 20: Alkylierung von *trans*-Hexahydroindan-2-on.

Bei der Durchführung der Alkylierungsreaktionen konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Je nach Reaktionsbedingungen wurden unterschiedliche Mengen an nicht näher identifizierten, mehrfachalkylierten Produkten gebildet. MS-Untersuchungen sprechen dafür, dass es sich um die in Abb. 4 gezeigten Verbindungen handelt.

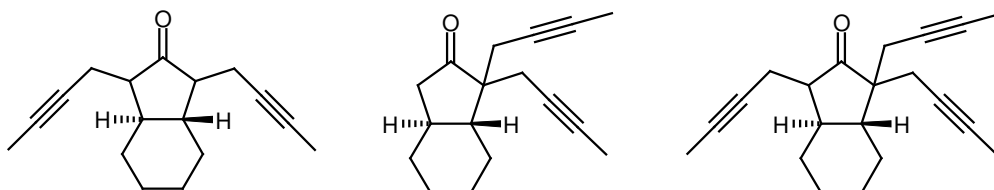


Abb. 4: Mehrfachalkylierte *trans*-Hexahydroindan-2-one.

Um den Umsatz zu verbessern und die Mehrfachalkylierung zu verringern, wurden zahlreiche Optimierungsversuche durchgeführt und mittels GC-MS ausgewertet. Einige der untersuchten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Ausbeuten an den gewünschten Produkten (\pm)-**91a** und (\pm)-**91b** lagen etwa zwischen 60 – 75%, wobei es jedoch nie gelang, die mehrfachalkylierten Ketone ganz abzutrennen. Für die Optimierung wurden unter anderem unterschiedliche Basen und Alkylierungsmittel eingesetzt. Es stellte sich heraus, dass die Alkylierung mit 1-Iod-2-butin^[50] einen höheren Umsatz und weniger mehrfachalkylierte Produkte lieferte als die Alkylierung mit 1-Brom-

2-Butin (Einträge 1 und 2, sowie 6 und 7 in Tabelle 2). Die optimale Reaktionstemperatur lag bei -78°C . Bei -20°C wurde ein höherer Anteil an Mehrfachalkylierung beobachtet (Einträge 3 und 8). Mit LDA als Base konnten im Allgemeinen bessere Ergebnisse erzielt werden als mit LiHMDS. Durch den Zusatz von 20Vol% DMPU zur Reaktionsmischung wurde die Mehrfachalkylierung ebenfalls zurückgedrängt.

Tabelle 2: Untersuchte Alkylierungsbedingungen.^[c]

Eintrag	Base (eq)	Alkylierungsmittel (eq)	Reaktionstemperatur	Umsatz ^[a]	Mehrfachalkylierung ^[a]
1	LiHMDS (1.1)	1-Iod-2-Butin (1.1)	-78°C	90%	20%
2	LiHMDS (1.1)	1-Brom-2-Butin (1.1)	-78°C	85%	25%
3	LiHMDS (1.1)	1-Iod-2-Butin (1.1)	-20°C	90%	25%
4 ^[b]	LiHMDS (1.7)	1-Iod-2-Butin (1.5)	-78°C	95%	15%
5 ^[b]	LiHMDS (2.0)	1-Iod-2-Butin (2.0)	-78°C	90%	25%
6	LDA (1.1)	1-Iod-2-Butin (1.1)	-78°C	90%	15%
7	LDA (1.1)	1-Brom-2-Butin (1.1)	-78°C	80%	20%
8	LDA (1.1)	1-Iod-2-Butin (1.1)	-20°C	90%	30%
9 ^[b]	LDA (1.5)	1-Iod-2-Butin (2.0)	-78°C	95%	15%
10^[b]	LDA (1.7)	1-Iod-2-Butin (2.6)	-78°C	95%	5%

[a] Der Umsatz und die mehrfachalkylierten Produkte in Prozent wurden mittels GC-MS bestimmt.

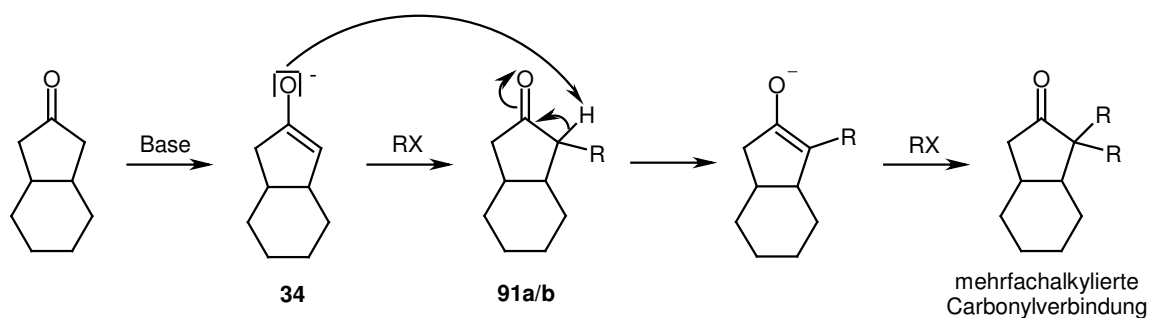
[b] In Gegenwart von 20 Vol% DMPU.

[c] Alle Reaktionen wurden in THF als Lösungsmittel durchgeführt.

Das beste Ergebnis (95% Umsatz, 5% Mehrfachalkylierung, 70% Ausbeute) wurde durch den Einsatz von 1.7 eq LDA und 2.6 eq 1-Iod-2-Butin unter Zusatz von 20Vol% DMPU bei -78°C erhalten (Eintrag 10 in Tabelle 2).

Da die nicht abtrennbaren, mehrfachalkylierten Nebenprodukte selbst unter optimierten Reaktionsbedingungen immer noch gebildet wurden und auch der Einsatz von 2.6 eq des Alkylierungsmittels unvorteilhaft ist, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt.

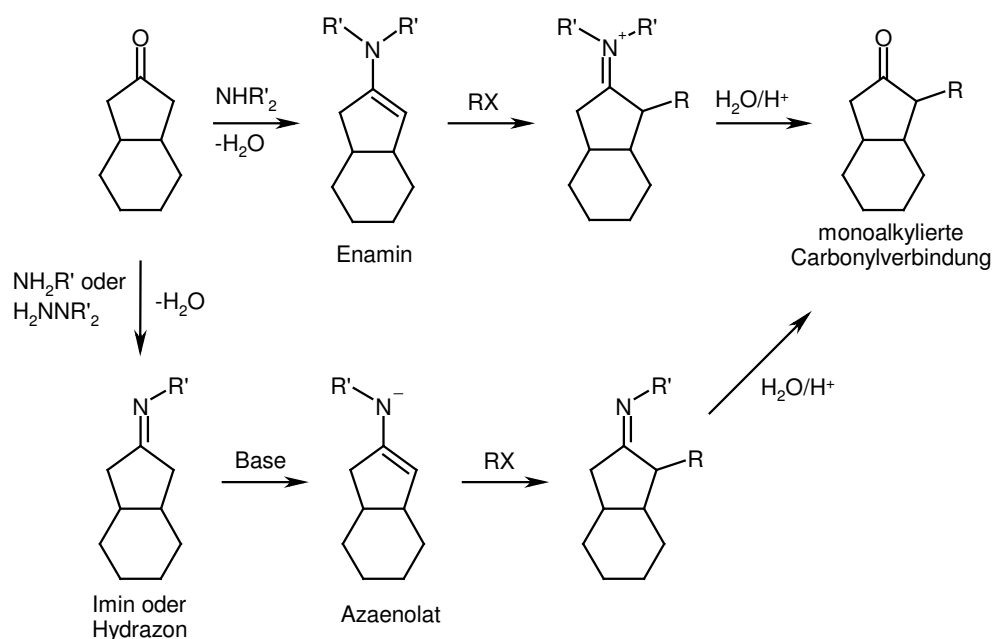
Das Auftreten der mehrfachalkylierten Nebenprodukte kann durch den in Schema 21 skizzierten Mechanismus erklärt werden.^[51,52] Dabei kann das primär gebildete Enolat **34** als Base fungieren und das bereits alkylierte Produkt **91a/b** deprotonieren. Ein weiterer Angriff des Alkylierungsmittels auf das dabei gebildete, höhersubstituierte Enolat resultiert dann in der Mehrfachalkylierung.



Schema 21: Mechanismus der Mehrfachalkylierung von Hexahydroindan-2-on.

Zur Vermeidung der Mehrfachalkylierungen kann die zu alkylierende Carbonylverbindung mit primären Aminen, sekundären Aminen oder Hydrazinen in das entsprechende Imin, Enamin oder Hydrazone überführt, und dann alkyliert werden. Nachfolgende Hydrolyse führt in meist guten Ausbeuten zu den gewünschten, monoalkylierten Carbonylverbindungen. Die Präferenz zur Bildung monoalkylierter Produkte kann mit der größeren Nucleophilie der Enamine und Azaenolate begründet werden. Die Enamine bzw. Azaenolate sind außerdem nicht basisch genug um eine Deprotonierung der bereits alkylierten Verbindung zu bewirken.

Die sogenannte „Enamin-Methode“ zur Monoalkylierung von Carbonylverbindungen wurde von G. Stork in die Literatur eingeführt, der vor allem Pyrrolidin-Enamine verwendete.^[51-53] Schema 22 zeigt den wahrscheinlichen Reaktionsverlauf.



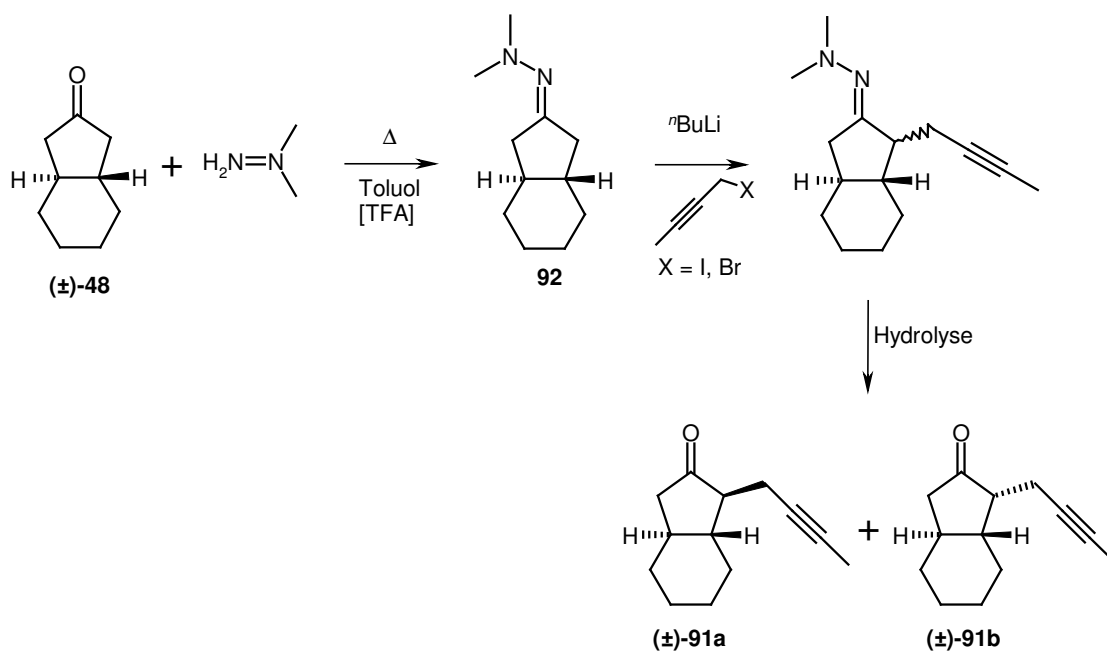
Schema 22: Reaktionsverlauf bei der Alkylierung von Stickstoff-Analoga.

Unsere Wahl fiel auf das entsprechende Dimethylhydrazon, für welches bereits gute Literaturpräzedenzen vorhanden sind.^[53-55]

Wie in Schema 23 gezeigt, wurde das Dimethylhydrazon **92** ausgehend vom *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**] durch azeotrope Destillation in Gegenwart von Dimethylhydrazin und einer katalytischen Menge an TFA hergestellt. Hydrazon **92** wurde mit unterschiedlichen Äquivalenten an $^n\text{BuLi}$ und Alkylierungsmittel umgesetzt und im Zuge der Aufarbeitung mit 2 M Salzsäure zu den gewünschten monoalkylierten Produkten (±)-**91a** und (±)-**91b** hydrolysiert. Das alkylierte Dimethylhydrazon selbst wurde nicht isoliert.

Die Umwandlung in Dimethylhydrazon **92** verlief mit quantitativer Ausbeute. Nach der Alkylierung konnten die gewünschten Ketone (±)-**91a** und (±)-**91b** unter optimalen Bedingungen (1.1 eq $^n\text{BuLi}$, 1.05 eq Alkylierungsmittel) in Ausbeuten von bis zu 65% isoliert werden. Unter den optimalen Alkylierungsbedingungen wurden aber auch stets 5% des Startmaterials reisoliert. Ein Versuch, die Menge an Base und Alkylierungsmittel zu erhöhen, resultierte zwar in einem vollständigen Umsatz, aber es kam dann zur Bildung von mehrfachalkylierten Produkten.

Dennoch ist die Alkylierung über das Dimethylhydrazon eine sehr verlässliche, gut reproduzierbare Reaktion um die gewünschten Produkt (\pm)-**91a/b** in racemischer Form herzustellen.

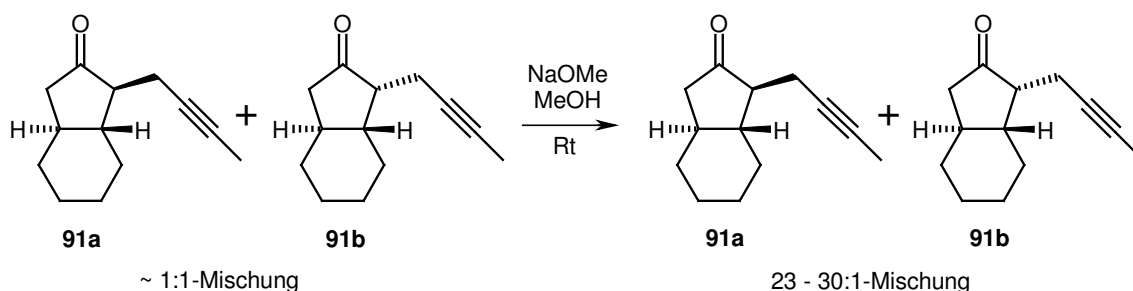


Schema 23: Herstellung von alkyliertem *trans*-Hexahydroindan-2-on über das Dimethylhydrazon.

3.3. Darstellung von *cis*-alkyliertem *trans*-Hexahydroindan-2-on

Da die Alkylierungsreaktion 1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on als eine ~ 1:1-Mischung aus *cis*[‡]- (**91a**) und *trans*-alkylierter[‡] (**91b**) Verbindung lieferte, und nur die *cis*-alkylierte[‡] Verbindung **91a** für die weitere Synthese benötigt wird, musste eine Epimerisierungsreaktion^[45] durchgeführt werden. Dabei werden α -substituierte Carbonylgruppen mit Hilfe von Basen in einer Gleichgewichtsreaktion in das thermodynamisch stabilere Isomer überführt.

Durch Behandlung der ~ 1:1-Mischung aus **91a** und **91b** mit 0.5 eq Natriummethanolat in Methanol bei Raumtemperatur für einige Tage konnte die thermodynamisch stabilere Verbindung **91a** stark angereichert werden. Es resultierten 23 – 30:1-Gemische der *cis*[‡]- und *trans*-alkylierten[‡] Verbindungen in Ausbeuten > 95% (Schema 24).



Schema 24: Epimerisierung zur thermodynamisch stabileren, *cis*-alkylierten[‡] Verbindung **91a**.

Die Bestimmung der relativen Stereochemie des thermodynamisch stabileren Ketons **91a** mit Hilfe von NMR-Analysen ist nicht eindeutig. Ausgehend von (\pm)-**91a** konnten jedoch nach Durchführung einer Alkin-Kreuzmetathese Kristallstrukturen erhalten werden, welche die vermutete *cis*-Stereochemie[‡] von **91a** bestätigen (vgl. Schema 40 und Abb. 9).

[‡] Anmerkung: *cis* und *trans* beziehen sich auf die Stereochemie der Alkinkette und des dazu benachbarten Brückenkopf-Wasserstoff-Atoms {siehe auch Anmerkung [303]}.

3.4. Versuche zur Racematspaltung

Die bisher hergestellten Synthesebausteine liegen in racemischer Form vor. Um (-)-Papuamin in enantiomerenreiner Form herzustellen, müssen die synthetisierten Racemate getrennt werden. Die Racematspaltung wurde auf der Stufe der Intermediate (\pm)-**48** und (\pm)-**91a** untersucht (Abb. 5). Eine Trennung der Racemate auf dieser frühen Synthesestufe wäre vorteilhaft, da die Moleküle hier noch strukturell einfach sind und eine überschaubare Anzahl an Stereozentren besitzen.

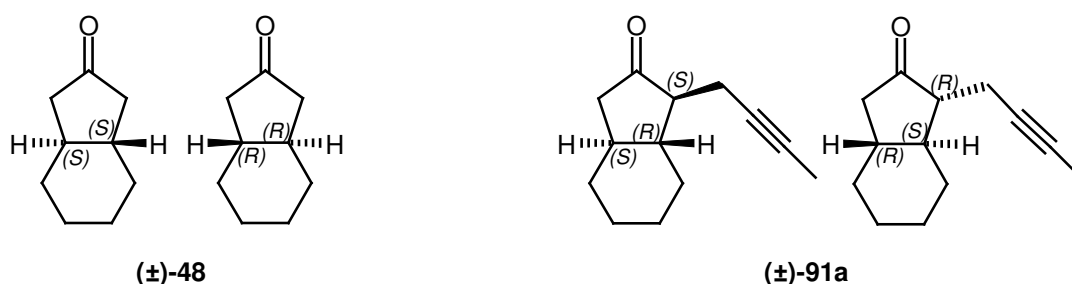


Abb. 5: Für eine Racematspaltung relevante, racemische Synthesebausteine.

Zur Racematspaltung wurden verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen:

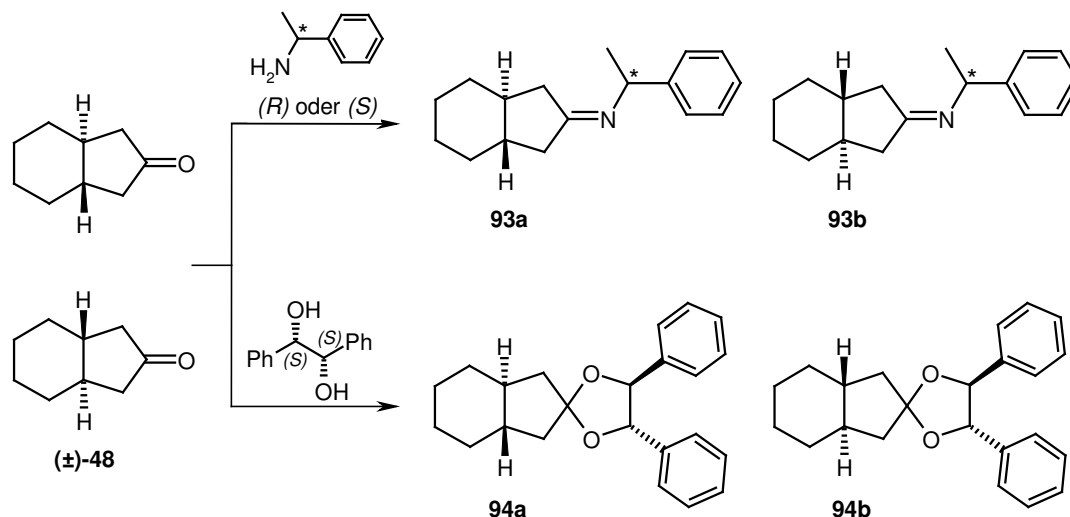
3.4.1. Überführung der Racemate in trennbare Diastereomere

Eine Möglichkeit zur Enantiomerentrennung besteht im Umsatz eines Racemats mit einem enantiomerenreinen Reagenz zu einem Diastereomerengemisch, welches durch physikalische Trennmethoden (Kristallisation oder Säulenchromatographie) getrennt werden kann.

Racemische Ketone können beispielsweise in entsprechende diastereomere Ketale, Schiff'sche Basen, oder Hydrazone überführt werden. Nach erfolgreicher Trennung genügt eine hydrolytische Aufarbeitung, um die enantiomeren-angereicherten Ausgangsprodukte zurückzuerhalten.^[56]

a.) Herstellung diastereomerer Schiff'scher Basen und Ketalen

Der Umsatz von racemischem *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**] mit (*R*)- bzw. (*S*)-1-Phenylethylamin bzw. mit (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol zu den entsprechenden Schiff'schen Basen **93a/b** bzw. Ketalen **94a/b**,^[57-61] führte zu untrennbaren Diastereomerengemischen (Schema 25).

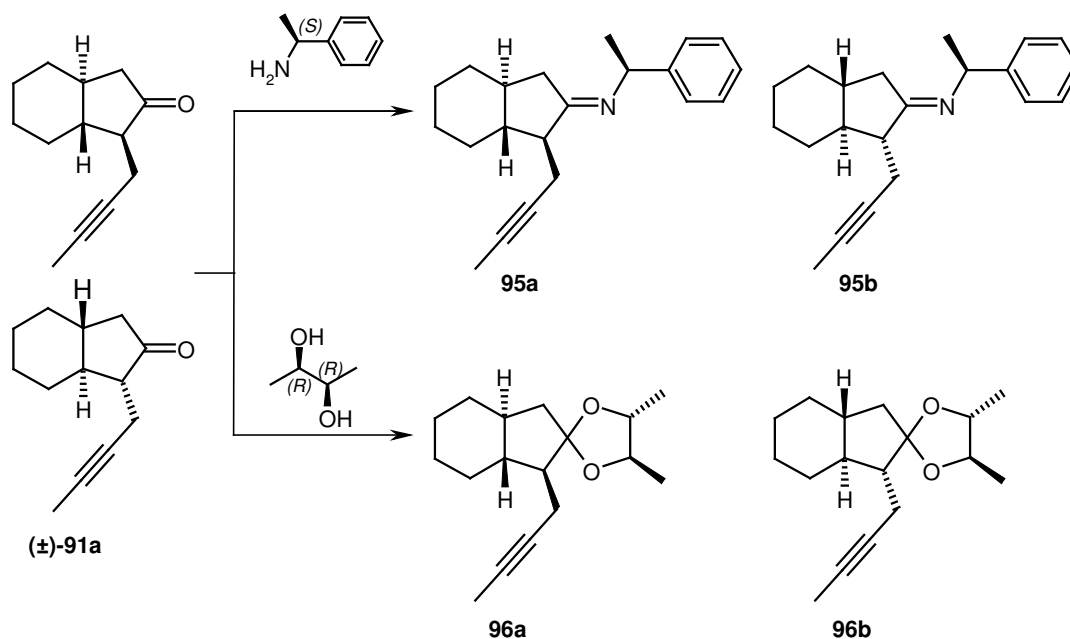


Schema 25: Überführung von *trans*-Hexahydroindan-2-on in diastereomere Schiff'sche Basen bzw. Ketalen.

Der Versuch das Diastereomerengemisch **93a/b**, das in 95% Ausbeute erhalten wurde, mittels präparativer HPLC-Technik zu trennen, resultierte in einer Zersetzung der Produkte. Auch die fraktionierte Kristallisation führte zu keinem Erfolg.

Die in 74% Ausbeute isolierten diastereomeren Ketalen **94a** und **94b** waren deutlich stabiler als die entsprechenden Schiff'schen Basen. Dennoch konnte das Diastereomerengemisch weder durch präparativer HPLC noch durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden.

Die Reaktionen wurden auch auf das alkylierte *trans*-Hexahydroindan-2-on (±)-**91a** angewendet, da durch das zusätzliche Stereozentrum eine bessere Trennung der Racemate erwartet wurde (Schema 26).



Schema 26: Diastereomere Schiff'sche Basen bzw. Ketale des alkylierten *trans*-Hexahydroindan-2-ons.

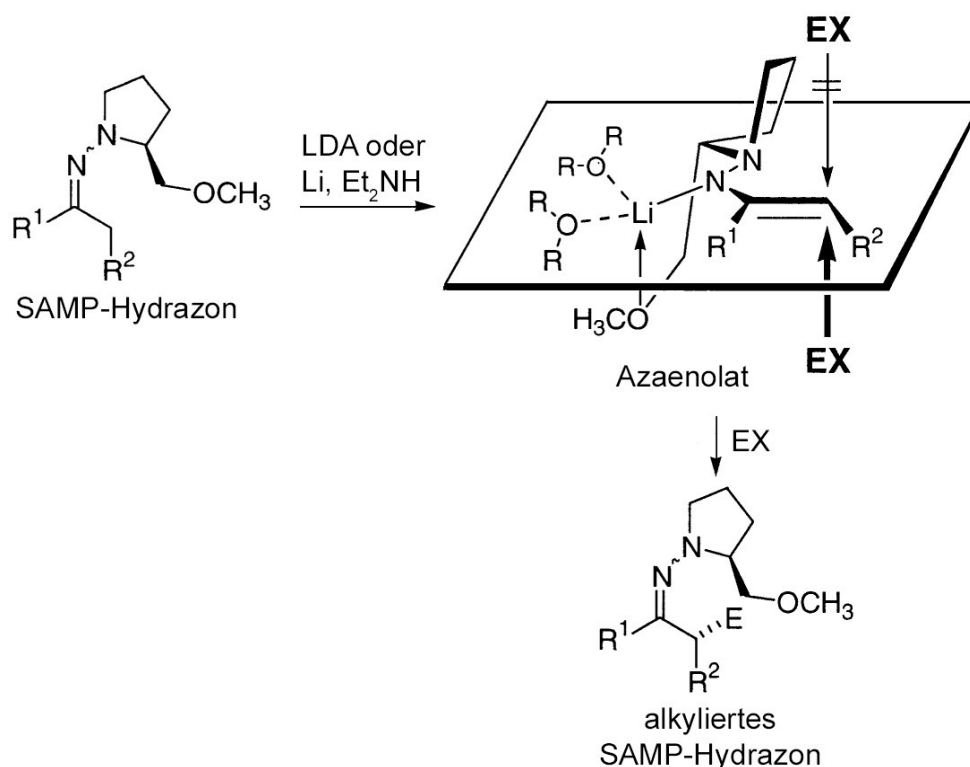
Die Schiff'schen Basen **95a** und **95b**, die in quantitativer Ausbeute gebildet wurden, erwiesen sich als stabiler als die Verbindungen **93a** und **93b** und konnten mittels präparativer HPLC getrennt werden. Die Ausbeute an getrennten Produkten war jedoch sehr niedrig (~ 30%).

Die in 81% Ausbeute isolierten Ketale **96a** und **96b** zersetzten sich bei dem Versuch das Diastereomeregemisch mittels präparativer HPLC-Technik zu trennen.

b.) Anwendung der RAMP/SAMP-Hydrason-Methode

Die RAMP/SAMP-Hydrason-Methode wurde von D. Enders für asymmetrische Alkylierungen von Carbonylverbindungen entwickelt. Bei dieser Methode werden durch Reaktion der entsprechenden Carbonylverbindung mit (*R*)- oder (*S*)-1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidin (= **RAMP**- bzw. **SAMP**-Hydrasin) die chiralen Hydrazone hergestellt. Deren Deprotonierung mit Lithiumbasen führt zu Azaenolaten, die diastereoselektiv alkyliert werden können. Bei der Deprotonierung können theoretisch vier verschiedene Isomere gebildet werden. Untersuchungen bezüglich der (*E/Z*)-Geometrie zeigen, dass bei der Deprotonierung mit Lithiumbasen jeweils nur die (*E*)_{CC}-(*Z*)_{CN}-Spezies resultieren (Schema 27). Diese Beobachtung wurde durch Abfangreaktionen, MNDO-Berechnungen,

spektroskopische Untersuchungen sowie Röntgenstrukturanalysen bestätigt. Im monomeren Azaenolat liegt das Lithium-Atom etwa 20° unter der CCNN-Ebene und wird intramolekular von der Methoxygruppe am RAMP/SAMP chelatisiert. In diesem starren Intermediat kann das stark positiviert Lithiumatom das Elektrophil von der gleichen Seite an den Azaenolat-Kohlenstoff heranführen, sodass der Angriff mit einer hohen diastereo-facialen Differenzierung verläuft und in Hydrazonen mit oft großem Diastereomerenüberschuss resultiert. Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars kann die enantiomerenangereicherte, alkylierte Carbonylverbindung erhalten werden.^[62,63]

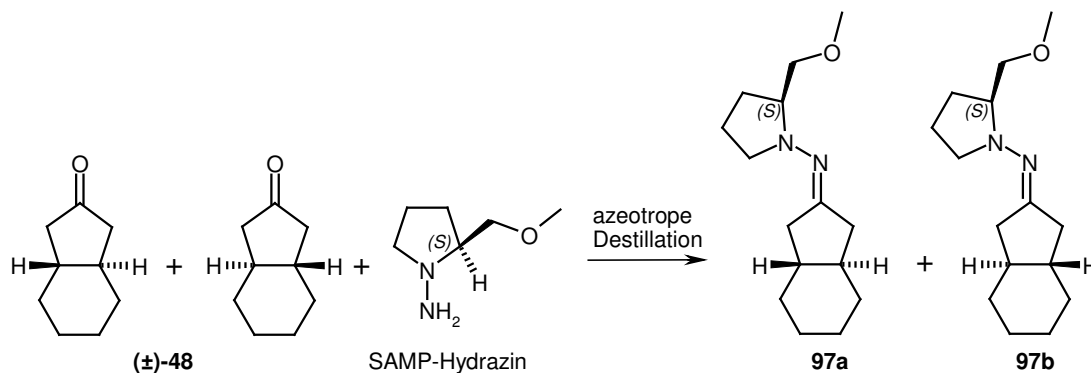


Schema 27: Alkylierung des SAMP-Hydrazons.

Da bei der Alkylierung ohnehin ein Stickstoff-Analogon erzeugt werden muss um die Mehrfachalkylierung zu vermeiden (Punkt 3.2.), könnte durch den Einsatz von RAMP bzw. SAMP aus dem racemischen *trans*-Hexahydroindan-2-on ein potentiell trennbares Diastereomergemisch erzeugt werden, das nach der Trennung separat alkyliert werden könnte.

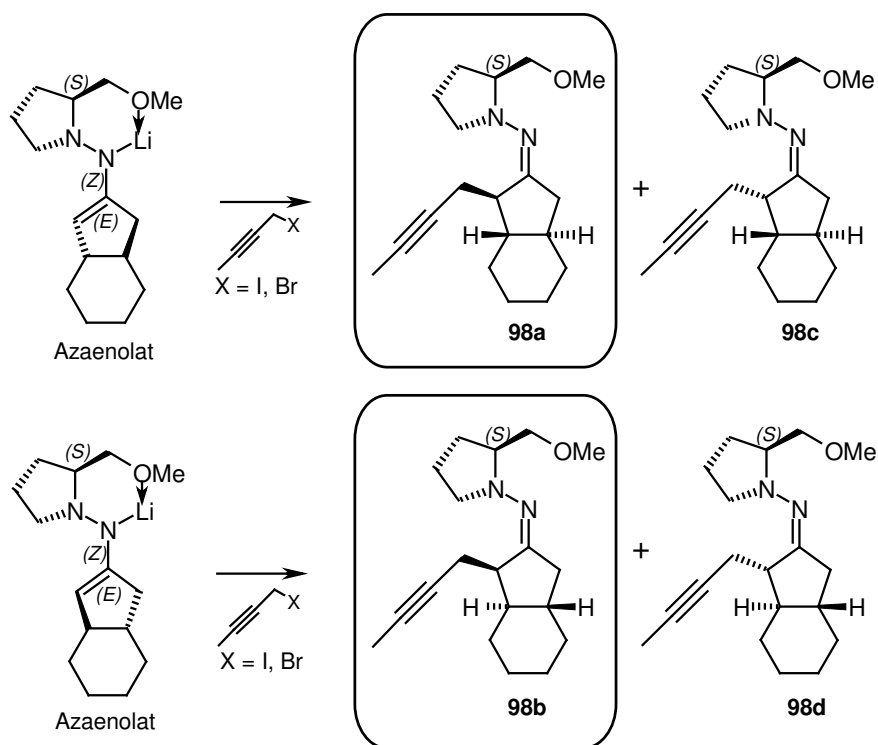
Die Synthese der entsprechenden diastereomeren SAMP-Hydrazone **97a** und **97b** erfolgte ausgehend von Keton (\pm)-**48** durch azeotrope Destillation in ausgezeichneten Ausbeuten

von über 95% (Schema 28). Allerdings konnte eine Trennung der Diastereomeren weder mittels präparativer GC, noch mit Hilfe präparativer HPLC erreicht werden. Da eines der Diastereomeren kristallin war, wurde die Trennung ebenfalls durch fraktionierte Kristallisation versucht. Dabei konnte jedoch keine vollständige Trennung erreicht werden. Eine Wiederholung der Reaktion mit RAMP-Hydrazin resultierte, wie erwartet, ebenfalls in untrennbaren, diastereomeren RAMP-Hydrazonen.^[63-67]



Schema 28: Herstellung der *trans*-Hexahydroindan-2-on-SAMP-Hydrazone.

Da die diastereomeren SAMP-Hydrazone nicht trennbar waren, wurde das Gemisch alkyliert.^[63-67] Dabei sind potentiell vier verschiedene diastereomere Produkte **98a – d** zu erwarten (Schema 29). Als Hauptprodukte sollte das *cis*-alkylierte^[303] Produkt eines Diastereomeren (**98a**) und das *trans*-alkylierte^[303] Produkt des anderen Diastereomeren (**98b**) gebildet werden. Die Produkte **98c** und **98d** sollten lediglich in geringen Mengen auftreten.



Schema 29: Herstellung der alkylierten *trans*-Hexahydroindan-2-on-SAMP-Hydrazone.

Die Alkylierung erfolgte am besten mit 1.1 eq $tBuLi$ und 1.05 eq Alkylierungsmittel, obwohl damit der Umsatz nicht vollständig war. Eine Erhöhung der Mengen an Base und Alkylierungsmittel resultierte wieder in der Bildung von schwer abtrennbaren mehrfachalkylierten Produkten. Nach der Trennung mittels präparativer HPLC-Technik konnten die diastereomeren Produkte in Gesamtausbeuten zwischen 55% und 70% erhalten werden. Die Alkylierung wurde auch mit den RAMP-Hydrazonen in analoger Weise durchgeführt.

Eine genaue Strukturaufklärung der getrennten Diastereomere mittels NMR-Analyse war nicht möglich, da sich die in Schema 29 gezeigten Diastereomere nicht nur in den Stereozentren, sondern auch in ihrer Geometrie unterscheiden können. Durch (*E/Z*)-Isomerie der C=N-Bindung sowie Rotation der Pyrrolidin-Einheit um die N-N-Einfachbindung ist die Bildung unterschiedlicher geometrischer Isomere möglich. Die teilweise Umlagerung der isolierten, *trans*-alkylierten^[303] Diastereomere in die thermodynamisch stabileren *cis*-alkylierten^[303] Verbindungen führte zudem zu Gemischen, welche die NMR-Auswertung zusätzlich erschwerten. Mittels NMR-Analyse konnte dennoch bestätigt

werden, dass es sich bei den Hauptprodukten (**98a** und **98b**) um das erwartete *cis*- bzw. *trans*-alkylierte^[303] SAMP-Hydrazon handelt.

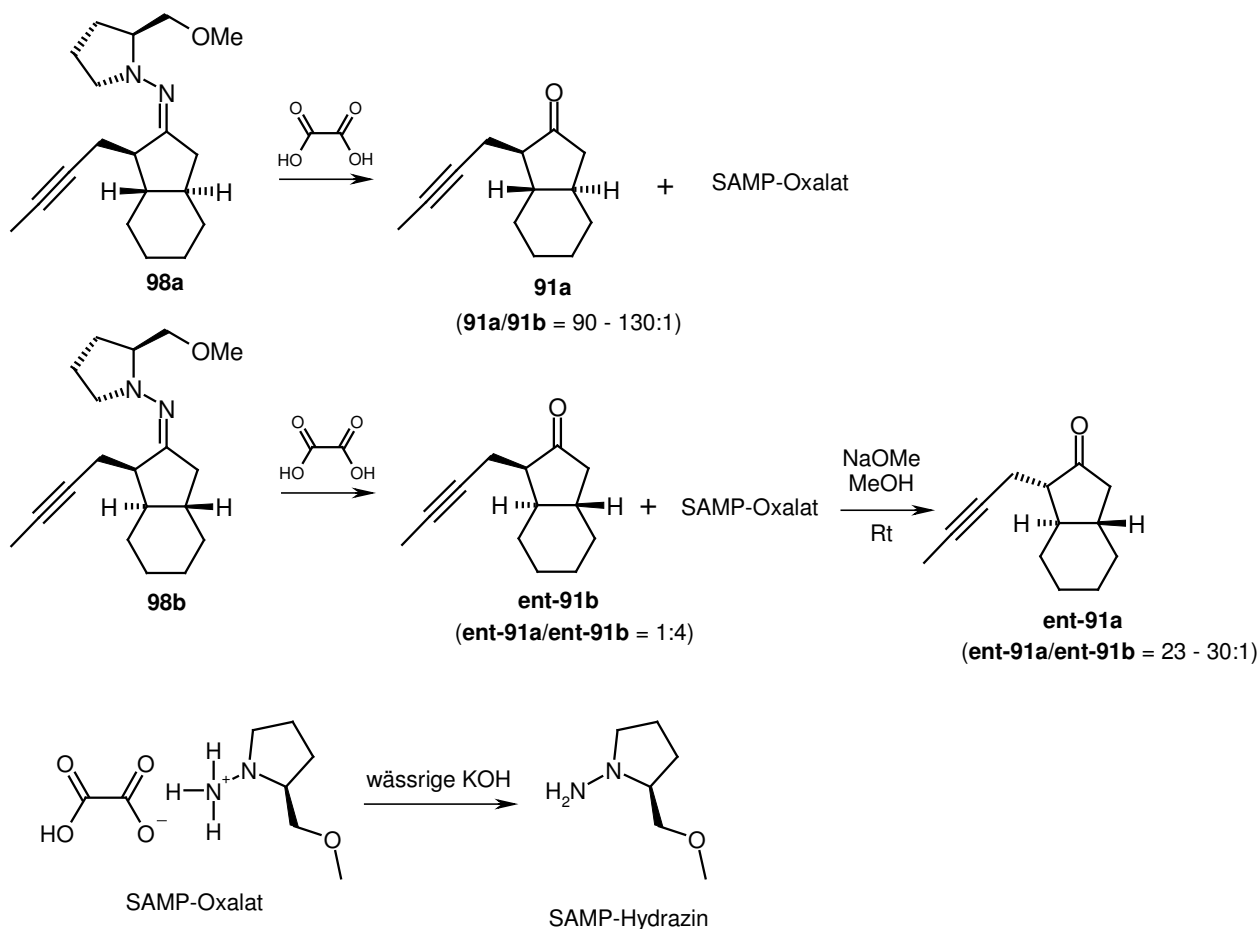
Aus den getrennten Diastereomeren musste schließlich das chirale Auxiliar wieder abgespalten werden. Dazu wurden einige literaturbekannte Methoden, u. a. die sauer katalysierte Hydrolyse von SAMP/RAMP-Methiodid-Derivaten, die Ozonolyse sowie weitere oxidative Methoden in Betracht gezogen. Bei der Abspaltung des Auxiliars ist vor allem auf eine mögliche Epimerisierung bzw. Racemisierung des neu geformten, chiralen Zentrums zu achten.

Die Umwandlung der SAMP-Hydrzone mit Methyliodid in die Methiodide mit anschließender, saurer Hydrolyse dieser Salze, lieferte die gewünschten Produkte nur in mäßige Ausbeuten (~ 60%).^[68] Ebenso konnte mit der CuCl₂ vermittelten Hydrolyse das Produkt nur in 25 – 35% Ausbeute isoliert werden. Der Rest war nicht umgesetztes Startmaterial.^[69] Eine Ozonolyse wurde wegen der Alkinfunktionalität nicht durchgeführt.

Mit gesättigter, wässriger Oxalsäure konnte das SAMP-Hydrazon schließlich reproduzierbar und mit sehr guten Ausbeuten (85 – 93%) gespalten werden. Der Vorteil dieser Spaltungsmethode liegt zudem darin, das chirale SAMP-Hydrazin nach Behandlung der wässrigen SAMP-Oxalat-Phase mit wässriger KOH wieder zurückzugewinnen zu können. (Schema 30).^[70]

Wie aus Schema 30 ersichtlich, resultierte die Abspaltung des Auxiliars aus Diastereomer **98a** in den alkylierten Ketonen **91a** und **91b** im Verhältnis von 90-130:1. Aus Diastereomer **98b** entstanden **ent-91a** und **ent-91b** im Verhältnis von etwa 1:4. Durch eine Epimerisierungsreaktion (siehe Punkt 3.3.) konnte daraus Verbindung **ent-91a** bis zu einem Verhältnis von 30:1 angereichert werden.

Der Enantiomenüberschuss von den *cis*-alkylierten^[303] Enantiomeren **91a** bzw. **ent-91a** wurde mittels GC bestimmt. Beide Enantiomere von **91a** konnten mit der RAMP/SAMP-Methode mit einem ee von bis zu 99% erhalten werden.

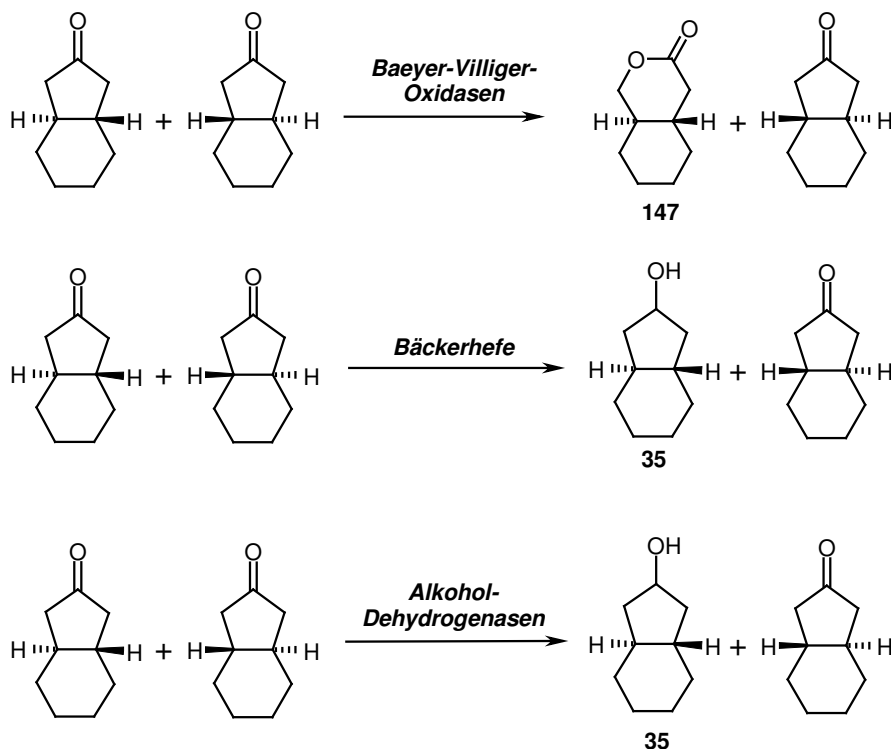


Schema 30: Spaltung und Recycling des SAMP-Auxiliars.

3.4.2. Enzymatische Racematspaltung

In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für enzymatische Racematspaltungen chiraler Ketone.^[71-83] In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Reetz wurden einige Möglichkeiten der Racematspaltung von *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**] mit Hilfe von Enzymen untersucht. In Schema 31 sind die verschiedenen Versuche zur kinetischen Racematspaltung zusammengefasst.

Die kinetische Racematspaltung von *cis*-Hexahydroindan-2-on (**151**) mit Baeyer-Villiger-Oxidase ist literaturbekannt.^[71,72] Mit *trans*-Hexahydroindan-2-on reagierten die untersuchten Baeyer-Villiger-Oxidase [a.) Cyclohexanon-Monooxygenase aus *Acinetobacter* sp. NCIMB 9871, exprimiert in *E. Coli* BL21(DE3), eingesetzt in einer Ganzzellkatalyse; b.) Phenylacetone-Monooxygenase] jedoch nicht.



Schema 31: Racematspaltung mit Hilfe von Enzymen.

Des Weiteren wurde versucht, eines der Enantiomeren mit Bäckerhefe^[81,82] bzw. einer sekundäre Alkohol-Dehydrogenase aus *Thermoanaerobacter ethanolicus* (exprimiert in *E. coli* Dh5 α , eingesetzt in einer *in vitro* Biokatalyse mit NADPH-Recycling durch Isopropanol-Zugabe)^[83] selektiv zu reduzieren. Jedoch konnte auch hierbei keine Selektivität erzielt werden.

Obwohl der enzymatische Ansatz zur Racematspaltung bis jetzt noch nicht erfolgreich war, sollte diese Möglichkeit weiter in Betracht gezogen werden. Eventuell ist mit der alkylierten Verbindung [(\pm)-**91a**] eine bessere Stereodifferenzierung möglich. Außerdem besteht die Möglichkeit, unterschiedliche Enzyme durch gezielte Mutationen für das gewünschte Substrat zu evolvieren.^[78-80]

3.4.3. Racematspaltung durch stereoselektive Reduktion

Das gewünschte, enantiomerenreine Keton könnte auch ausgehend von racemischem *trans*-Hexahydroindan-2-on [(\pm)-**48**] durch eine kinetische Racematspaltung mittels stereo-

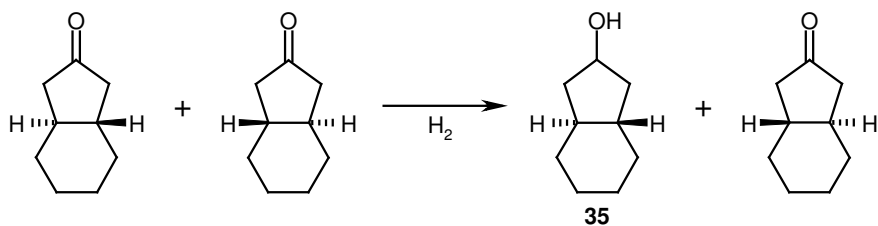
selektiver Reduktion hergestellt werden.^[84,85] Dabei sollte eines der Enantiomeren schneller reduziert werden als das andere.

Wie aus Schema 32 ersichtlich, wurden dazu einige Versuche mit bekannten stereoselektiven Reduktionsmitteln durchgeführt.

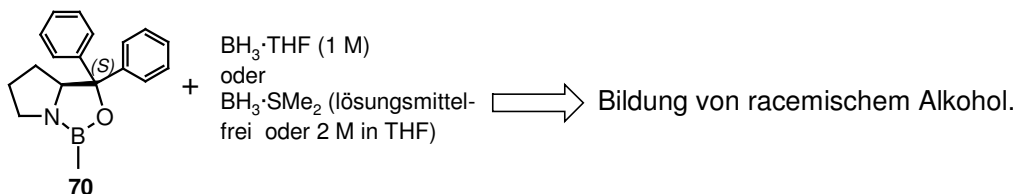
Durch die katalytische Corey-Bakshi-Shibata (CBS) Reduktion^[86,87] wurde *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**] stets vollständig zum racemischen Alkohol (±)-**35** umgesetzt. Eine kinetische Racematspaltung konnte unter den gewählten Bedingungen nicht erreicht werden. Ein Kontrollexperiment, bei dem nur die Boranquelle ohne Katalysator eingesetzt wurde, zeigte ebenfalls vollständigen Umsatz zum Alkohol. Das chirale Oxaborolidin ist daher wahrscheinlich nicht an der Reduktion beteiligt.

Unter den Bedingungen einer Noyori-Transferhydrierung^[93,94] konnten bei ca. 50% Umsatz nur racemische Produkte (Startmaterial und Alkohol) isoliert werden.

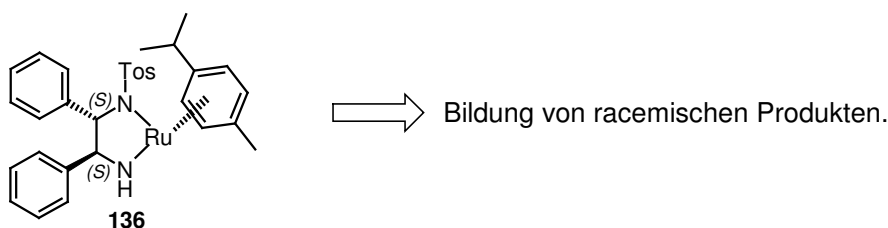
Die asymmetrische Noyori-Hydrierung unter Einsatz des Ru^(II)-(*S*)-BINAP-Katalysators **135**^[95,96] führte vorwiegend zur Bildung des Dimethoxyketals von *trans*-Hexahydroindan-2-on (**148**). Daneben konnten racemisches Startmaterial sowie Spuren racemischen Alkohols (±)-**35** isoliert werden.



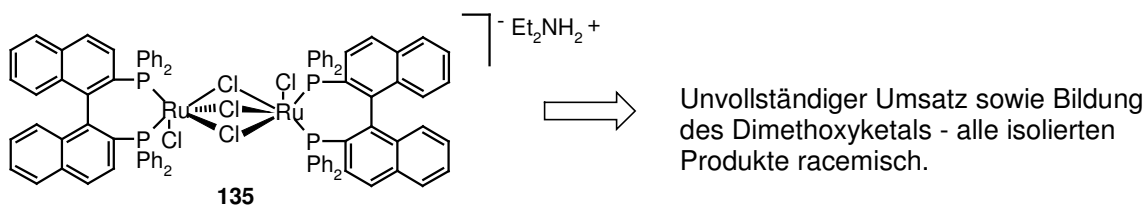
CBS-Reduktion:



Noyori-Transferhydrierung:



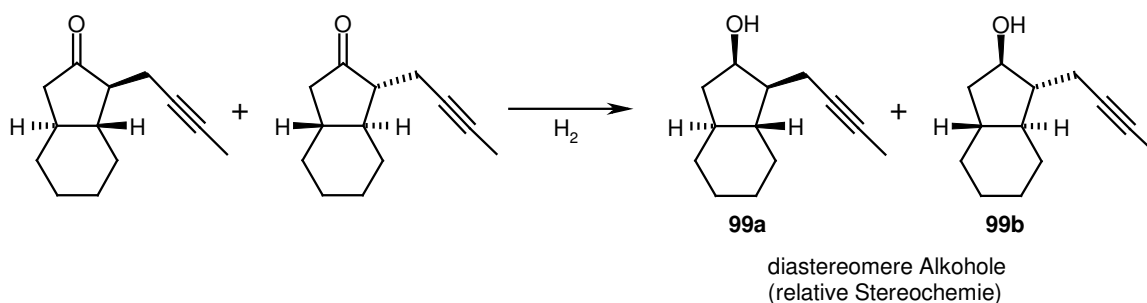
Noyori-Hydrierung:



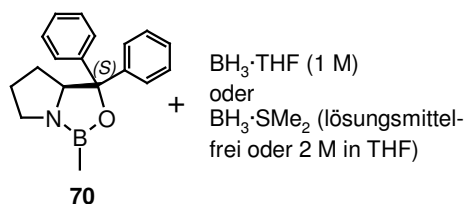
Schema 32: Versuche einer stereoselektiven Reduktion von *trans*-Hexahydroindan-2-on.

Diese Ergebnisse zeigen, dass im *trans*-Hexahydroindan-2-on die beiden diastereotopen Seiten nicht unterschiedlich genug sind und somit der Angriff des H-Nucleophils von keiner der beiden diastereotopen Seiten bevorzugt erfolgt.

Im alkylierten *trans*-Hexahydroindan-2-on (\pm)-**91a** könnte das zusätzliche Stereozentrum eine ausreichende Differenzierung der beiden diastereotopen Seiten ermöglichen. Bei der Reduktion werden zwei diastereomere Alkohole (**99a** und **99b**) erwartet. Die durchgeführten Experimente sind in Schema 33 zusammengefasst.



CBS-Reduktion:



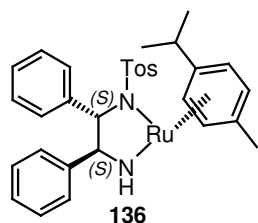
BH₃·THF (1 M)
oder
BH₃·SMe₂ (lösungsmittel-
frei oder 2 M in THF)



Mit 0.1 eq CBS-Katalysator: komplexe Mischung;
Isolierung von racemischem Startmaterial.

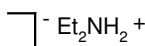
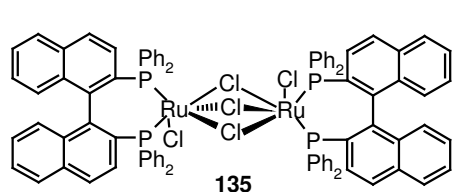
Mit 1 eq CBS-Katalysator: unvollständiger
Umsatz, aber Stereinduktion möglich.

Noyori-Transferhydrierung:



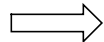
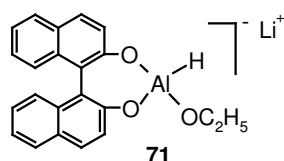
Umsatz zu racemischen Alkoholdiastereomeren.

Noyori-Hydrierung:



Reduktion der Alkin-Dreifach-
Bindung.

Noyori-Reduktion mit (R)-BINAL-H:



Umsatz zu Alkoholdiastereomeren mit geringem ee.

Schema 33: Versuche einer stereoselektiven Reduktion von alkyliertem *trans*-Hexahydroindan-2-on.

Die katalytische CBS-Reduktion^[87] führte zu einer komplexen Mischung nicht-identifizierter Produkte, aus der lediglich racemisches Startmaterial reisoliert werden konnte. Das Auftreten der Produktalkohole wurde nicht beobachtet. Das Kontroll-experiment mit der Boranquelle allein zeigte wiederum die gleiche komplexe Produktmischung. Dieses Experiment deutet darauf hin, dass das im Überschuss

vorhandene Boran (BH_3) ungewünschte Nebenreaktionen eingeht. Vermutlich kommt es zur Hydroborierung der Alkin-Dreifachbindung.

Wird bei der Reduktion jedoch eine stöchiometrische Menge an CBS-Katalysator **70** verwendet,^[88,89] kommt es zum teilweisen Umsatz. Diastereomer **99a** konnte dabei mit 16% Ausbeute und 68% ee, Diastereomer **99b** mit 14% Ausbeute und 83% ee isoliert werden. Daneben wurden 30% des Startmaterials mit 5% ee zurückgewonnen. Die niedrige Ausbeute kann mit Problemen bei der nicht vollständig ablaufenden Hydrolyse des intermediär gebildeten Borinats mit MeOH erklärt werden. Weitere Optimierungen der Reaktion wurden bis dato noch nicht durchgeführt.

Bei der Noyori-Transferhydrierung^[93,94] wurde Alkoholdiastereomer **99a** zwar in 75% Ausbeute aber in racemischer Form erhalten. Daneben konnte racemisches Startmaterial in 19% Ausbeute reisoliert werden. Die Bildung des Alkoholdiastereomers **99b** wurde nur in Spuren beobachtet.

Die Anwendung der Noyori-Hydrierung mit dem $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-(S)-BINAP}$ -Katalysator-System **135**^[95,96] führte zur vollständigen Reduktion der Alkin-Dreifachbindung, wobei 1-Butyl-*trans*-hexahydroindan-2-on (**134**) in 81% Ausbeute in racemischer Form erhalten wurde (Abb. 6).

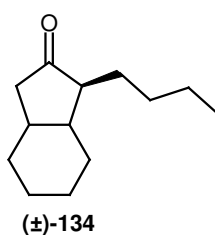


Abb. 6: 1-Butyl-*trans*-hexahydroindan-2-on [(±)-**134**].

Eine weitere, von Noyori entwickelte, literaturbekannte Reduktion von Carbonylverbindungen ist die Reduktion unter Verwendung von BINAL-H,^[97] welches *in situ* aus (*R*)- oder (*S*)-Binaphthol, LiAlH_4 und Ethanol erzeugt wird. Bei Verwendung von (*R*)-BINAL-H (**71**) konnte Diastereomer **99a** in 36% Ausbeute mit einem ee von 8%, Verbindung **99b** mit einer Ausbeute von 49% und einem ee von lediglich 2% isoliert werden.

3.4.4. Racematspaltung mit Hilfe chiraler HPLC

Das racemische Gemisch von alkyliertem *trans*-Hexahydroindan-2-on (\pm)-**91a** konnte mit Hilfe einer präparativen HPLC-Trennung auf einer chiralen Säule (Chiralpak AS AS00CJ-DH004 von Daicel) getrennt werden. Beide Enantiomere wurden nach der Trennung mit insgesamt 88% Ausbeute in enantiomerenreiner Form (ee > 99%) isoliert.

Die verwendete Säule ist jedoch nur zur Trennung kleiner Mengen geeignet. Größere Mengen (> 500 mg) konnten nicht mehr getrennt werden.

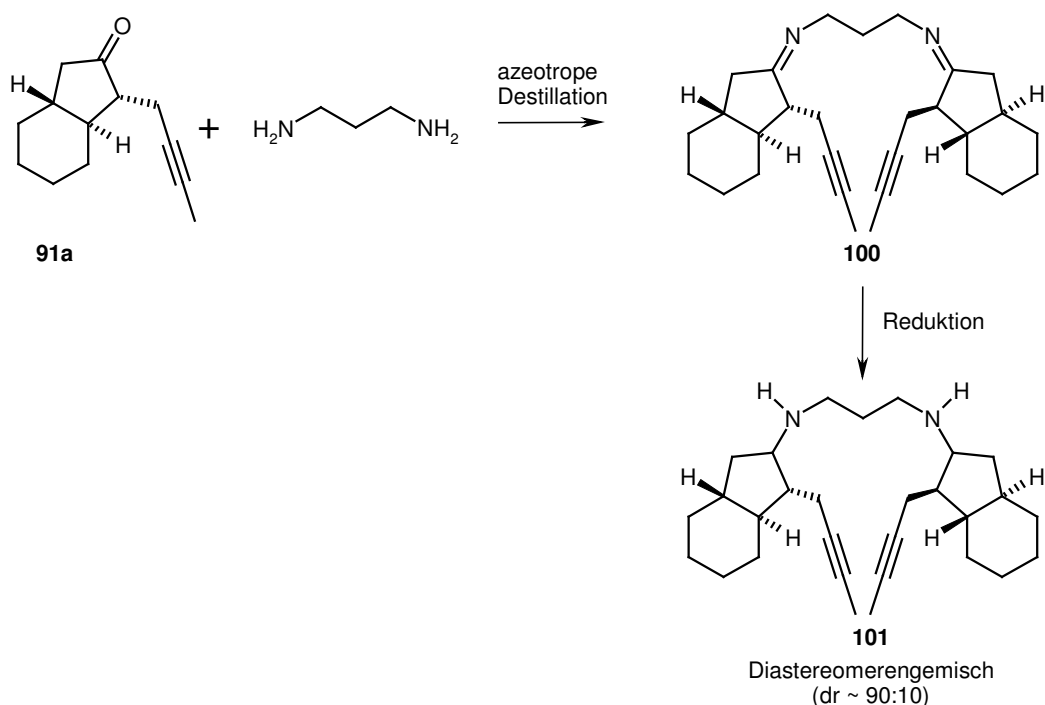
3.4.5. Fazit

Um komplexe Diastereomeregemische bei der enantioselektiven Herstellung des Endprodukts zu vermeiden, wurde die Racematspaltung in einem frühen Stadium der Synthese durchgeführt. Die Spaltungsversuche von racemischem *trans*-Hexahydroindan-2-on [(\pm)-**48**] bzw. racemischem *cis*-alkylierten^[303] Keton (\pm)-**91a** ließen jedoch erkennen, dass üblicherweise eingesetzte Methoden zur Racematspaltung von Ketonen, beispielsweise durch die Herstellung diastereomerer Schiff'scher Basen und Ketale, auf diese Moleküle nicht anwendbar waren. Auch mit Hilfe von Enzymen konnte keine Racematspaltung erzielt werden. Von den durchgeführten Ketonreduktionen war einzig die stöchiometrische CBS-Reduktion^[88,89] des alkylierten *trans*-Hexahydroindan-2-ons (\pm)-**91a** teilweise erfolgreich. Alle anderen Methoden resultierten in niedrigen ee's und/oder der Bildung von Nebenprodukten. Zu bemerken ist, dass in der Literatur zur CBS-Reduktion von Alkinonen nur Beispiele für α,β -Inone gefunden wurden.^[90-92] Scheinbar ist es für eine stereoselektive Reduktion ungünstiger, wenn die Alkinfunktionalität weiter von der Carbonylgruppe entfernt liegt, da das Alkin im Vergleich sterisch zugänglicher ist und eventuell selbst vom CBS-Katalysator angegriffen werden kann. Die Racematspaltung über die CBS-Reduktion, die zwei zusätzliche Schritte in der Synthese mit sich bringt und die Verwendung einer stöchiometrischen Menge des CBS-Reagenzes erfordert, ist jedoch nicht praktikabel. Daher wurde ein traditionellerer Weg eingeschlagen: Mit Hilfe der RAMP/SAMP-Methode^[62,63] wurde die Mehrfachalkylierung des Ketons verhindert und die so gebildeten, alkylierten SAMP-Hydrazon-Diastereomere **98a – d** konnten durch präparative HPLC getrennt werden. Nach

Abspaltung des chiralen Auxiliars wurden beide Enantiomere **91a** bzw. **ent-91a** mit einem ee bis zu 99% gewonnen. Die Methode hat außerdem den Vorteil, dass das chirale Auxiliar im Zuge der Aufarbeitung zurückgewonnen und für weitere Synthesen eingesetzt werden kann.^[70]

3.5. Reduktive Aminierung

Der nächste Schritt in der Synthese besteht aus der Verknüpfung zweier *cis*-alkylierter^[303] Ketone **91a** über eine Diaminopropanbrücke. Die Methode der Wahl ist hierfür eine reduktive Aminierung (Schema 34). Für die enantioselektive Synthese wurde das alkylierte Keton eingesetzt, dass nach Abspaltung des SAMP-Auxiliars keiner zusätzlichen Epimerisierung unterzogen wurde (vgl. Schema 30). Bei diesem Molekül handelt es sich gemäß der Theorie von Enders^[63] vermutlich um das (1*R*,3*aR*,7*aS*)-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on (**91a**), das in weiterer Folge zum (+)-Papuanin führen sollte.



Schema 34: Reduktive Aminierung von *cis*-alkyliertem^[303] *trans*-Hexahydroindan-2-on.

Da C. H. Heathcock in seiner Papuanin-Synthese ebenfalls eine reduktive Aminierung einsetzt, wurden zuerst die von ihm beschriebenen Bedingungen angewendet. Dazu wurde als Reduktionsmittel $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ *in situ* aus Essigsäure und NaBH_4 hergestellt und mit Keton **91a** und 1,3-Diaminopropan umgesetzt.^[23] Unter diesen Bedingungen wurde jedoch nur Startmaterial reisoliert. Auch die Wiederholung der Reaktion mit kommerziell erhältlichem $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ lieferte kein Produkt.

Als nächstes wurden die „Borch“-Bedingungen mit und ohne Zusatz von Molekularsieb getestet.^[98-100] Dabei wurden Keton **91a**, 1,3-Diaminopropan, methanolische HCl-Lösung, NaBH₃CN und gegebenenfalls Molekularsieb in MeOH vereinigt. Anstelle der methanolischen HCl-Lösung wurde auch Ti(OiPr)₄ in EtOH eingesetzt.^[101] Da bei keinem der Ansätze ein Umsatz erzielt wurde, stellte sich die Frage ob die Bildung der Imin-Zwischenstufe **100** unter den verwendeten Reaktionsbedingungen überhaupt zustande kommt.

Um diesen Sachverhalt zu überprüfen, wurde Diimin **100** durch azeotrope Destillation in Toluol unter Zusatz von katalytischen Mengen an TFA in quantitativen Ausbeuten hergestellt.

Für die Reduktion von Iminen sind zahlreiche Methoden bekannt.^[102-104] Dabei muss auf die Kompatibilität des verwendeten Reduktionsmittels mit den Alkinfunktionalitäten in Verbindung **100** geachtet werden.

Die Reduktion mit NaBH₄ in MeOH^[105,106] führte zu keinem Umsatz und nach der Aufarbeitung konnte nur Keton **91a** reisoliert werden. Um zu überprüfen, ob unter den verwendeten Reduktionsbedingungen wirklich Diimin **100** vorliegt, wurde dessen Stabilität in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht. Wie erwartet war **100** in aprotischen Lösungsmitteln wie Toluol, Ether, THF und 1,2-Dichlorethan stabil, in polar protischen Lösungsmitteln wie Alkoholen zerfiel es aber spontan in Keton **91a** und Diaminopropan.

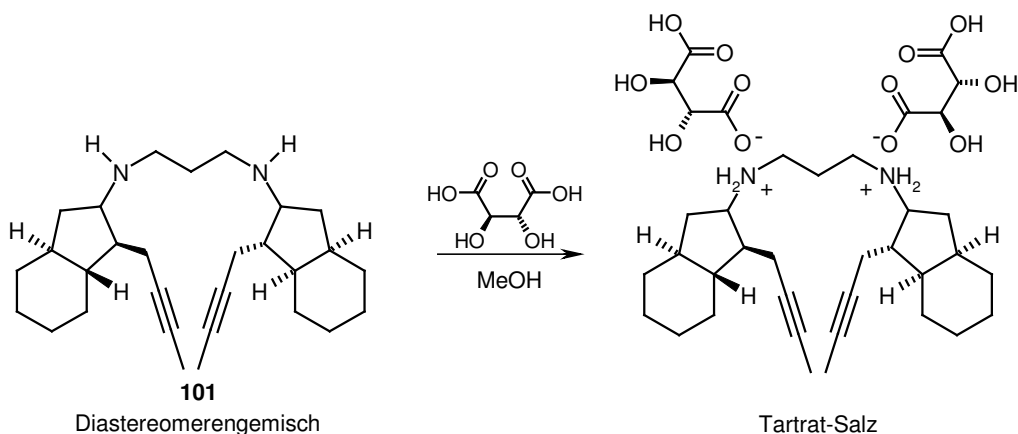
Daher wurde in der Folge THF als Lösungsmittel für die Reduktion ausgewählt. Da die gängigen Natriumborhydride NaBH₄ und NaBH₃CN sich jedoch nur in polaren protischen Lösungsmitteln gut lösen, wurde als Reduktionsmittel NaBH(OAc)₃ eingesetzt, welches durch Zusatz von 1 eq an Essigsäure aktiviert wurde.^[107-109]

Das beste Ergebnis für die reduktive Aminierung von **91a** konnte erzielt werden, wenn das Diimin **100** zuerst durch azeotrope Destillation in Toluol hergestellt und dann ohne weitere Reinigung mit NaBH(OAc)₃/AcOH in THF reduziert wurde. Die Gesamtausbeute der reduktiven Aminierung betrug dabei etwa 85%. Der Versuch, die Reduktion direkt in der

Toluol-Reaktionslösung durchzuführen, resultierte in einer geringeren Ausbeute und einem unsauberem Produkt.

Das entstehende Diamin wurde dabei jeweils als Diastereomeregemisch isoliert. Die Bildung eines Gemisches ist bei Einsatz von racemischem Keton (\pm)-**91a** zu erwarten. Aber auch bei der reduktiven Aminierung des enantiomeren-angereicherten Ketons **91a** (ee zwischen 94 und 97%) resultierte nach säulenchromatographischer Reinigung ein diastereomeres Diamingemisch, wobei die Hauptkomponente zu jeweils etwa 90% enthalten war. Eine genaue Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses aus den vorliegenden NMR-Spektren war jedoch nicht möglich.

Bei der reduktiven Aminierung racemischen Startmaterials wurde eine komplexe Mischung an Diaminprodukten erhalten. Der Versuch, daraus diastereomerenreine bzw. enantiomerenreine Weinsäure-Kristalle durch fraktionierte Kristallisation abzutrennen scheiterte (Schema 35).^[110] Aus dem erzeugten Tartrat-Salz konnten keine geeigneten Kristalle isoliert werden.

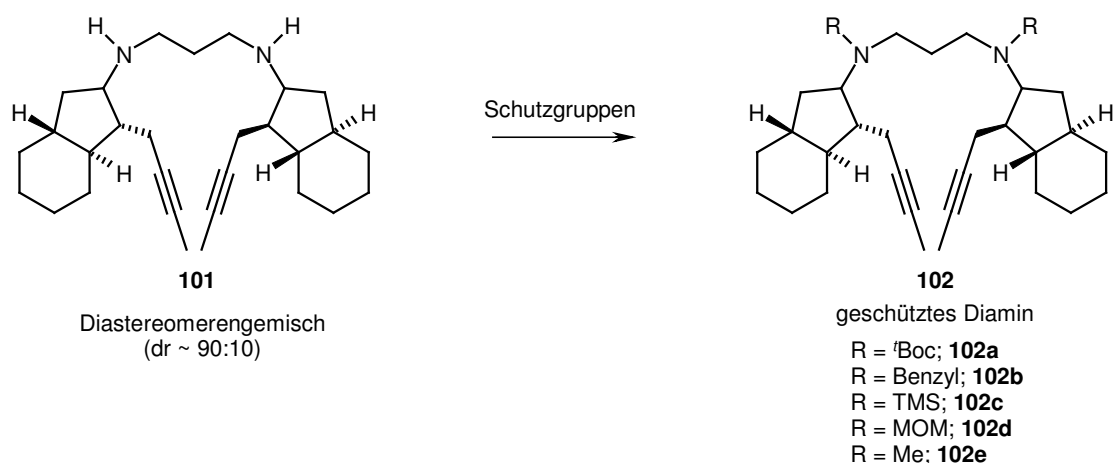


Schema 35: Versuch, das diastereomere Diamin als Tartrat-Salz zu kristallisieren.

3.6. Schutzgruppen-Manipulationen

Bevor der Ringschluss mittels RCAM zum makrocyclischen Alkin durchgeführt werden konnte, mussten die aciden Wasserstoffatome der Diaminopropanbrücke in Verbindung **101** geschützt werden, um die Wirkungsweise der RCAM-Katalysatoren nicht zu beeinträchtigen.

Wie in Schema 36 gezeigt, wurden verschiedene Schutzgruppen in Erwägung gezogen.^[111] Wie sich später herausstellte, war die Wahl der Schutzgruppen für die geplante Isomerisierungsreaktion zum Dien essentiell (siehe Modellstudien).



Schema 36: Schutzgruppen-Manipulationen.

Die Schützung des Diamins **101** mit ^tBoc-Anhydrid unter Standardbedingungen,^[23] verlief mit 97% Ausbeute. Das resultierende ^tBoc-Diamin **102a** konnte jedoch mittels NMR-Analyse nicht untersucht werden, da es durch die Carbamat-Schutzgruppen zur Bildung von Rotameren kommt, die eine erhebliche Peakverbreiterung in den Spektren verursachen.

Umsatz von **101** mit Benzylbromid und K₂CO₃ unter Standardbedingungen lieferte Diamin **102b** in 95% Ausbeute.^[112] Das benzylierte Diamin wurde zwar mittels NMR analysiert, die genaue Zusammensetzung des Diastereomerenmisches konnte aber aufgrund von überlagerten NMR-Signalen nicht bestimmt werden.

Die Einführung anderer Schutzgruppen erwies sich als problematisch. Die Schützung mit TMSCl in Gegenwart von Et₃N scheiterte an der Empfindlichkeit des entstehenden Produkts.^[113]

Versuche, das Diamin mit MOMCl und NaH als Verbindung **102d** zu schützen, resultierten nur in einer komplexen Mischung an Produkten.^[114,115]

Schließlich wurde noch versucht, das Diamin mit Formaldehyd und Ameisensäure als Hydridquelle (Eschweiler-Clarke-Bedingungen) reduktiv zu methylieren.^[62,115,116] Die Methylgruppe ist eigentlich keine Schutzgruppe, aber das methylierte Produkt **102e** könnte für eine Studie der Isomerisierungsreaktion interessant sein. Da **102e** keine zusätzlichen funktionellen Gruppen enthält, könnte der Ablauf einer „unbeeinflussten“ Isomerisierungsreaktion analysiert werden. Auch bei dieser Reaktion konnte aber nur ein komplexes Gemisch isoliert werden.

3.7. Ringschlussalkinmetathese

3.7.1. Theoretische Betrachtungen

In den letzten Jahrzehnten hat sich vor allem die Olefinmetathese als gängiges Synthesewerkzeug in der präparativen organischen Chemie etabliert, was kürzlich auch durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie an Y. Chauvin, R. H. Grubbs und R. R. Schrock anerkannt wurde. Insbesondere die Ringschlussolefinmetathese (Ring Closing Metathesis, RCM) wurde schon bei vielen Naturstoffsynthesen als Schlüsselschritt eingesetzt. Durch die Entwicklung von neuen Katalysatoren, können nun auch hochfunktionalisierte und sterisch anspruchsvolle Olefine unter milden Reaktionsbedingungen umgesetzt werden.^[118-121,293]

Während für die Metathese von Olefinen eine Vielzahl von Katalysatoren (vor allem solche auf Basis von Ruthenium- bzw. Molybdän-Alkyliden-Komplexen) bekannt sind, haben sich für die Alkinmetathese, die sich erst in den letzten Jahren zu einer leistungsstarken Synthesemethode entwickelt hat, bisher nur drei geeignete Systeme durchgesetzt (Abb. 7).

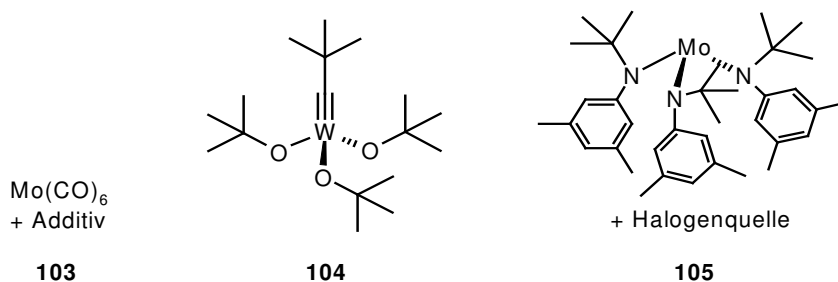


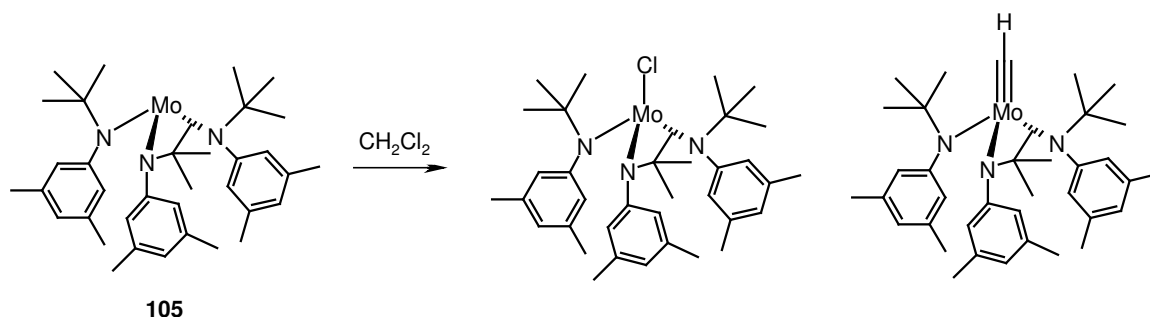
Abb. 7.: Gängige Katalysatorsysteme für die Alkinmetathese.

Das Molybdän-Präkatalysatorsystem **103** wurde bereits im Jahr 1974 von Mortreux in die Literatur eingeführt.^[122] Die bis dato strukturell unbekannt katalytisch aktive Spezies wird dabei *in situ* aus Molybdänhexacarbonyl und phenolischen Additiven [*p*-(Trifluormethyl)phenol, *p*-Chlorphenol usw.] gebildet.^[123-127] Eine höhere Aktivität dieses Katalysatorsystems kann durch eine *in situ*-Aktivierung mit 3-Hexin oder Zusatz von *o*-Fluorphenol erreicht werden.^[128-129] Die Vorteile des Mortreux-Systems sind eine unproblematische

Reaktionsführung sowie billige, kommerziell erhältliche Katalysatorbausteine. Nachteilig für das System wirkt sich aus, dass die katalytisch aktive Spezies erst bei hohen Temperaturen (120 – 150°C) gebildet wird, was das System für den Einsatz bei Naturstoffsynthesen unattraktiv macht.

Im Jahr 1981 wurden von Schrock Alkyldinkomplexe aus verschiedenen Übergangsmetallen entwickelt. Dabei überzeugte vor allem der auf Wolfram basierende Alkyldinkomplex **104** als leistungsstarker Katalysator.^[130] Die Schrock-Alkinmetathesekatalysatoren weisen zum einen eine hohe Aktivität auf und sind zum anderen strukturell definiert und mechanistisch gut untersucht.^[131-133] Des Weiteren sind sie relativ tolerant gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen.

Fürstner gelang es 1999, basierend auf Arbeiten von Cummins, ein weiteres Katalysatorsystem zu entwickeln. In Gegenwart einer Halogenquelle, wie Dichlormethan oder TMSCl, bildet sich aus dem Trisamido-Molybdän-Präkatalysator **105** eine Mischung an Komplexen, die katalytische Aktivität gegenüber von Alkinen zeigt (Schema 37).^[134-137]



Schema 37: Aktivierung des Trisamido-Molybdän-Komplexes **105**.

Bislang konnte noch nicht geklärt werden, wie der katalytisch relevante Komplex mit Alkinen wechselwirkt und welche Struktur die entscheidenden Zwischenstufen während der Reaktion aufweisen. Das Molybdäntrisamido-System zeichnet sich vor allem durch seine besonders hohe Toleranz gegenüber Substraten mit funktionellen Gruppen aus, auch solchen, die mit dem Wolfram-Alkyldinkomplex nicht umgesetzt werden können. So können selbst Diene, die beispielsweise Thioether- oder Pyridin-Einheiten enthalten, umgesetzt werden.

In Gegenwart eines geeigneten Katalysators kommt es bei der Alkinmetathese zu einem wechselseitigen Austausch der Alkylidineinheiten zweier Alkine (Abb. 8).

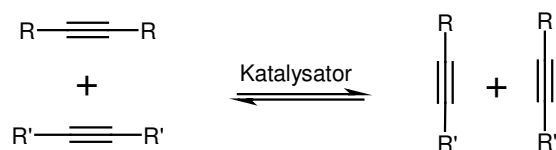
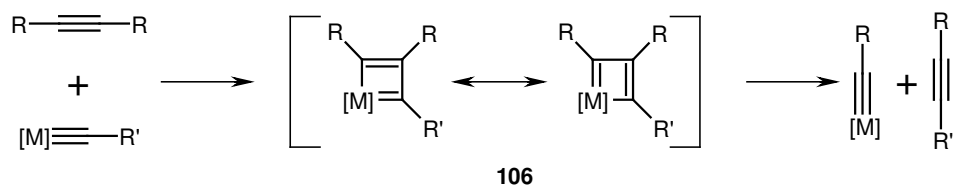


Abb. 8: Metathese von Alkinen.

Der Mechanismus der Alkinmetathese ist vergleichbar mit dem für die Olefinmetathese postulierten „Chauvin-Mechanismus“, bei dem eine Reihe von formalen [2+2]-Cycloadditions- bzw. Cycloreversionsschritten durchlaufen werden (Schema 38).^[139]



Schema 38: Postulierter Mechanismus der Alkinmetathese.

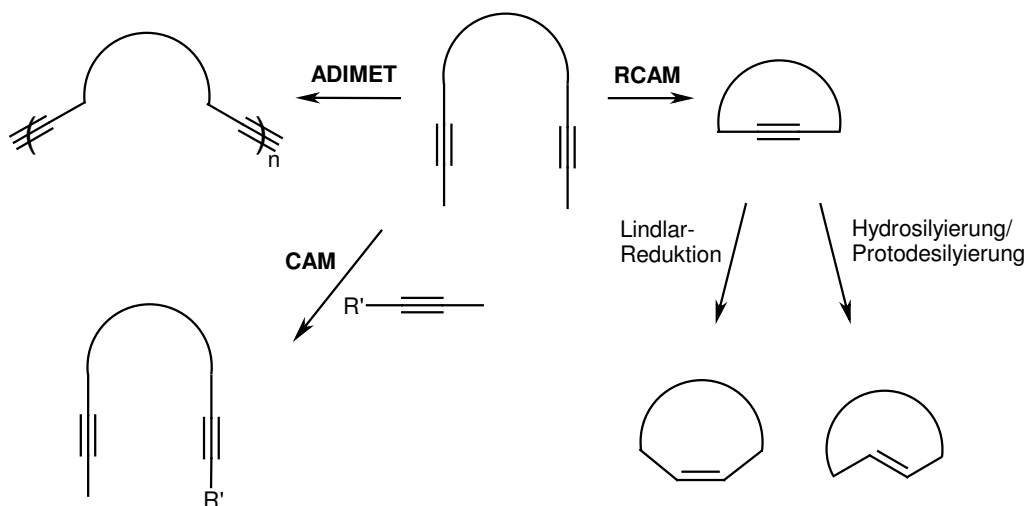
Das Alkin reagiert dabei mit der katalytisch aktiven Alkylidin-Spezies zu einem Metallacyclobutadien-Komplex **106**. Dieser Komplex bildet durch anschließende Cycloreversion einen neuen Alkylidin-Komplex und das Metatheseprodukt. Metallacyclen wie **106** wurden bereits 1975 von Katz als Intermediate bei der Alkinmetathese vorgeschlagen.^[138] 1984 konnte Schrock solche Zwischenstufen isolieren, charakterisieren und ihre katalytische Aktivität nachweisen.^[132]

Ein Einsatz von terminalen Alkinen bei der Alkinmetathese ist nicht möglich, da sie zu katalytisch inaktiven, deprotonierten Metallacyclobutadien-Komplexen führen.^[140] Normalerweise werden daher Alkine umgesetzt, die eine terminale Methyl- oder TMS-Gruppe tragen.

Die in der Literatur beschriebenen Anwendungen der Alkinmetathese beschränkten sich lange Zeit auf die Synthese spezieller Polymere [durch ringöffnende Alkinmetathese-Polymerisation (ROMP) oder acyclische Diinmetathese (ADIMET)] sowie die Dimerisierung bzw. Kreuzmetathese (cross alkyne metathesis, CAM) einfacher Acetylen-

derivate.^[141-150] Außerdem wurden mittels der Alkinmetathese diverse kohlenstoffreiche, organometallische Verbindungen synthetisiert.^[151-153]

Fürstner konnte 1998 erstmals die Ringschlussalkinmetathese (RCAM) erfolgreich zur Synthese von Makrocyclen anwenden.^[154] Seitdem ist die Alkinmetathese ein fester Bestandteil der organischen Chemie geworden. Ein Vorteil der Alkinmetathese liegt darin, dass chemoselektiv Alkine neben Alkenen umgesetzt werden können.^[155] Durch Kombination von RCAM und anschließender stereoselektiver Reduktion bzw. Hydrosilylierung/Protodesilylierung können selektiv (*Z*)- bzw. (*E*)-Alkene und Cycloalkene erzeugt werden, die mittels Olefinmetathese oft nicht zugänglich sind.^[156-158] Viele Totalsynthesen, die auf einer Alkinmetathese-Strategie basieren, konnten bis dato erfolgreich abgeschlossen werden.^[159-166] Schema 39 gibt einen Überblick über die vielseitigen Anwendungsbereiche der Alkinmetathese.



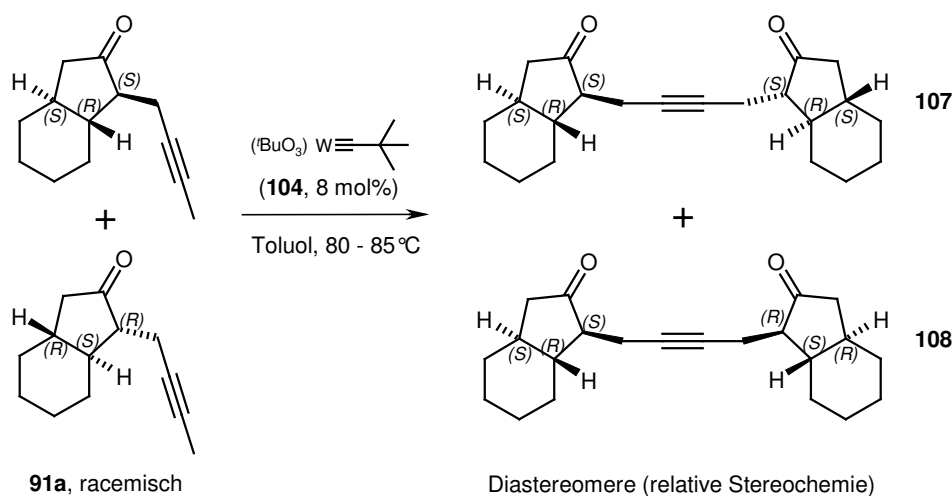
Schema 39: Anwendungsbereiche der Alkinmetathese.

3.7.2. Durchführung der RCAM

a.) Alkin-Kreuzmetathese:

Um die Substratkompatibilität unter Verwendung des Schrock-Katalysators **104** zu überprüfen, wurde vor der RCAM eine Alkin-Kreuzmetathese mit racemischem 1-(2-Butinyl)-*trans*-hexahydroindan-2-on [(±)-**91a**] durchgeführt (Schema 40).

Im Gegensatz zur Ringschlussalkinmetathese muss bei der Alkin-Kreuzmetathese nicht auf eine hohe Verdünnung geachtet werden. Es konnte daher mit einer relativ hohen Substratkonzentration (0.17 M) gearbeitet werden. Nach 4 h war der Umsatz zum diastereomeren Produktgemisch vollständig. Mit Hilfe einer Lobar[®]-Fertigsäule konnten die Diastereomere **107** und **108** in getrennter Form in einem Verhältnis von etwa 1:1 (GC-MS) erhalten werden (66% Gesamtausbeute nach der Trennung).



Schema 40: Alkin-Kreuzmetathese von (±)-**91a**.

Bei den Diastereomeren handelt es sich um das C_2 -symmetrische 1,1'-(2-Butin-1,4-diyl)-bis-*trans*-hexahydroindan-2-on (**107**) und die *meso*-Verbindung 1,1'-(2-Butin-1,4-diyl)-bis-*trans*-hexahydroindan-2-on (**108**). Von beiden Diastereomeren konnten Kristallstrukturen erhalten werden (Abb. 9), die zur Bestätigung der vermuteten *cis*-Stereochemie^[303] von *trans*-Hexahydroindan-2-on **91a** verwendet werden konnten.

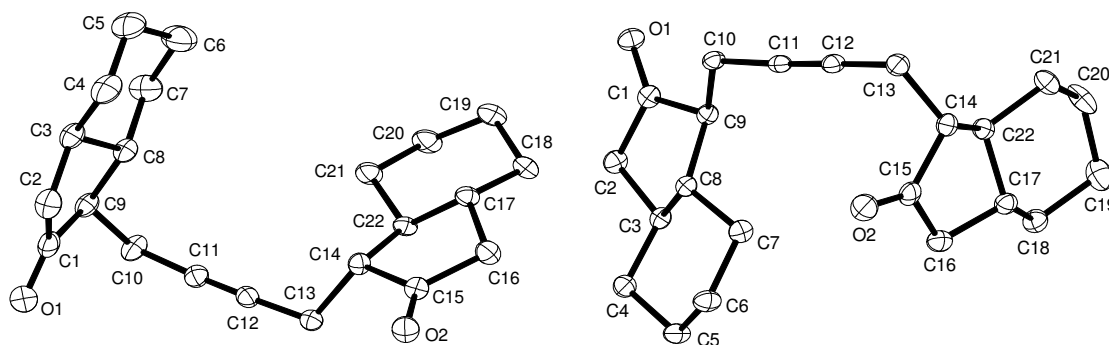


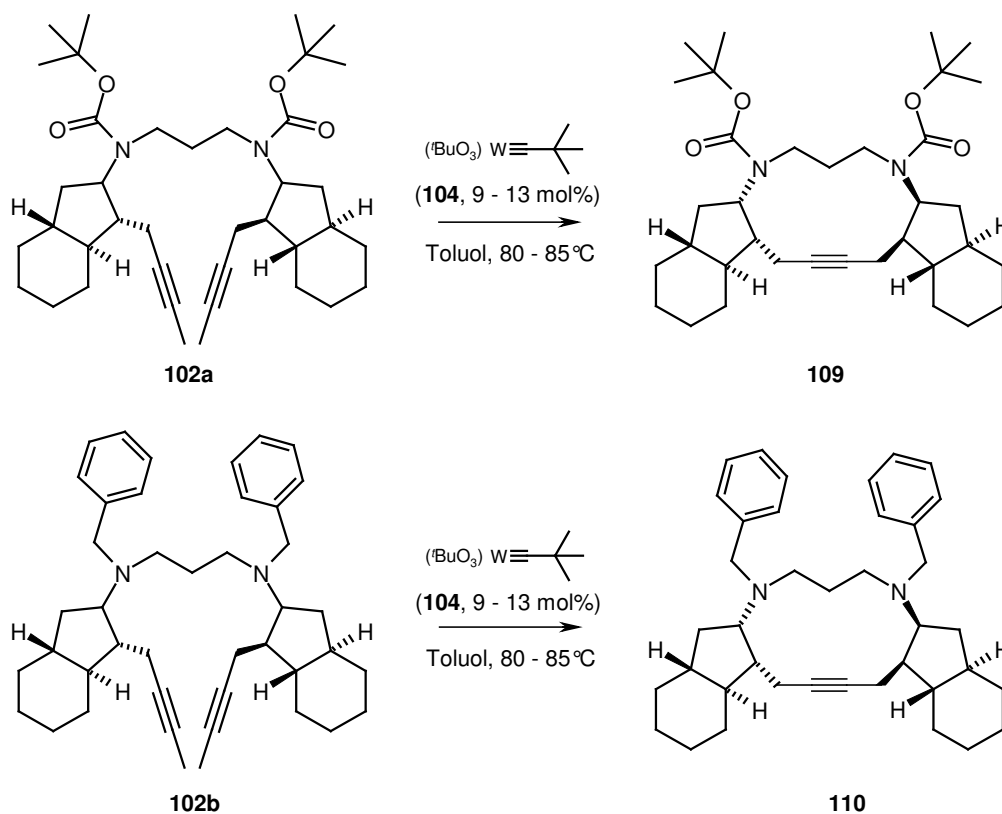
Abb. 9: Kristallstrukturen von **107** (links) und **108** (rechts).

b.) RCAM:

Da die Alkin-Kreuzmetathese mit dem Schrock-Katalysator **104** erfolgreich verlief, wurde die Ringschlussalkinmetathese auch mit den geschützten Diamin-Vorstufen **102a** und **102b** durchgeführt.

In beiden Fällen konnte das jeweilige Produkt (**109** bzw. **110**) in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 41). Essentiell für ein Gelingen der Reaktion war es, die Substrate vor dem Umsatz gründlich zu trocknen. Dies wurde durch azeotrope Destillation der Substrate in Toluol erreicht. Außerdem musste bei der Reaktion auf eine ausreichende Verdünnung ($> 10^{-3}$ M) geachtet werden, um eine Dimerisierung der Substrate unter den Reaktionsbedingungen zu vermeiden. Für die RCAM reichte der Einsatz von 9 – 13 mol% an Schrock-Katalysator **104** aus. Vollständiger Umsatz wurde nach 14 h beobachtet.

Die beiden Produkte **109** und **110** wurden jeweils als diastereomere Mischungen erhalten, die mit normaler Säulenchromatographie nicht trennbar waren. Das nach der RCAM isolierte Gemisch spiegelt die Diastereomerenverhältnisse der Startmaterialien wieder. Bei Einsatz von enantiomeren-angereichertem Startmaterial entstand ein Hauptdiastereomer und Spuren anderer Diastereomere, die jedoch aufgrund der geringen Menge nicht weiter untersucht wurden. Im Fall von racemischem Startmaterial konnten zwei Hauptdiastereomere im Verhältnis von etwa 1:1 isoliert werden.



Schema 41: RCAM der geschützten 1,3-Propandiamine **102a** und **102b**.

Eine Trennung der Diastereomergemische war schließlich mittels präparativer HPLC möglich. Der Nachteil der HPLC-Trennung liegt aber in der schlecht reproduzierbaren Ausbeute. Im enantiomerenreinen Fall konnte das diastereomerenreine Hauptprodukt **109** mit Ausbeuten zwischen 42 – 72%, das Hauptdiastereomere von **110** mit einer Ausbeute von 51% gewonnen werden. In beiden Fällen war der Umsatz während der Reaktion annähernd vollständig (es konnten nur Spuren von Startmaterial detektiert werden; das Auftreten von Nebenprodukten wurde nicht beobachtet).

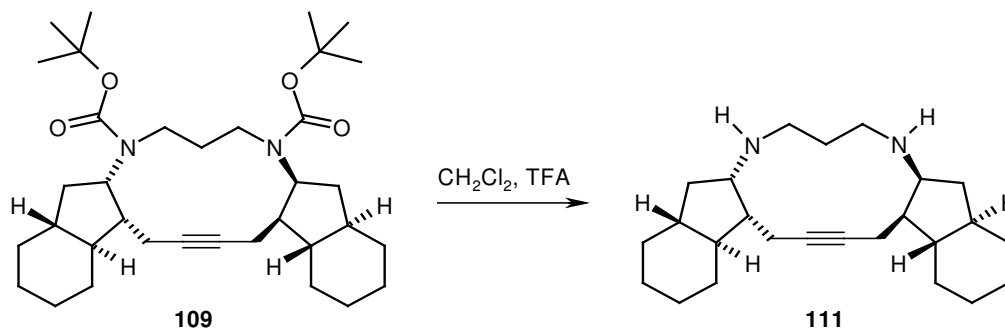
Die Enantiomerenreinheit konnte im Fall von Verbindung **109** mittels chiraler HPLC bestätigt werden. Bei Verbindung **110** war dies nicht möglich, denn das Racemat konnte auf der chiralen Säule nicht getrennt werden.

Die bei Einsatz des racemischen Startmaterials resultierenden, getrennten RCAM-Produkte, konnten nicht mittels NMR-Spektroskopie identifiziert werden. In Verbindung **109** stören die ¹Boc-Schutzgruppen, die durch Rotamerenbildung zu einer Signalverbreiterung im NMR führen und so eine Auswertung der Spektren unmöglich machen.

Auch Verbindung **110** konnte aufgrund zu breiter NMR-Signale nicht zugeordnet werden. Durch den Ringschluss werden die Benzylgruppen von Verbindung **110** wahrscheinlich so nahe aneinander gebracht, dass sie sich überlagern. Dieses „ π -stacking“ führt zu komplizierten Austauschprozessen, welche die Signalverbreiterung verursachen. Die NMR-Spektren der offenkettigen Verbindung **102b** zeigen diesen Austauschprozess nicht, alle NMR-Signale sind gut erkennbar. Scheinbar nehmen die Benzylringe im offenkettigen System die für die Auswertung der NMR-Spektren ungünstige Konformation nicht ein. Interessant ist, dass diese Austauschprozesse im benzylierten, ringgeschlossenen Modell ebenfalls nicht beobachtet werden (siehe Modellstudien). Wahrscheinlich sind die zusätzlich annellierten Sechsringe für das „ π -stacking“ der Benzylringe verantwortlich.

3.8. Darstellung des freien, ringgeschlossenen Diamins

Um die relative Stereochemie der mittels RCAM dargestellten Hauptdiastereomere zu bestimmen, wurden die freien Diamine hergestellt. Dazu wurden die ^tBoc-Schutzgruppen von Verbindung **109** säurekatalysiert gespalten^[23] und die entsprechenden Diamine **111** mit Ausbeuten über 90% isoliert (Schema 42).



Schema 42: Abspaltung der ^tBoc-Schutzgruppen.

Wie durch NMR-Untersuchungen am freien Diamin bestätigt werden konnte, lieferte die RCAM von enantiomeren-angereichertem Startmaterial das C_2 -symmetrische Diamin **111a** als Hauptdiastereomer. Im Gegensatz dazu wurden ausgehend von racemischem Startmaterial nach der RCAM und Abspaltung der ^tBoc-Schutzgruppen zwei Hauptdiastereomere (das C_2 -symmetrische Diamin **111a** und das *meso*-Diamin **111b**) identifiziert (Abb. 10). Die Diamine **111a** und **111b** unterscheiden sich in den 2d-HSQC-Spektren durch eine unterschiedliche Aufspaltung der Protonen an C₈ (Abb. 10): während das C_2 -symmetrische Diamin **111a** nur ein Signal für diese Protonen zeigt, werden bei der *meso*-Verbindung **111b** zwei Signale dafür beobachtet.

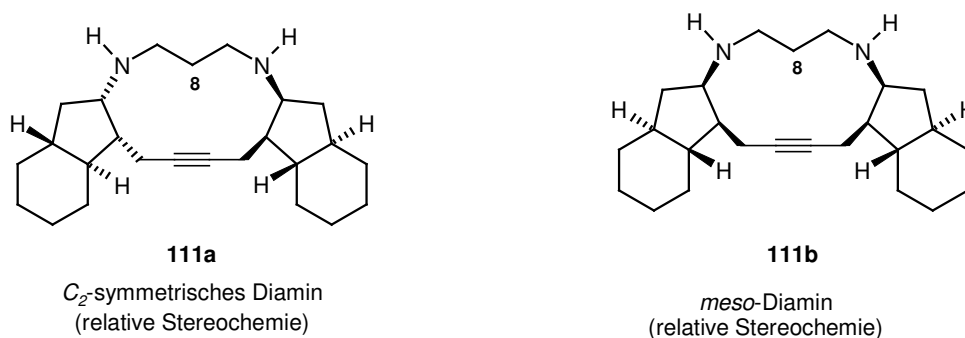


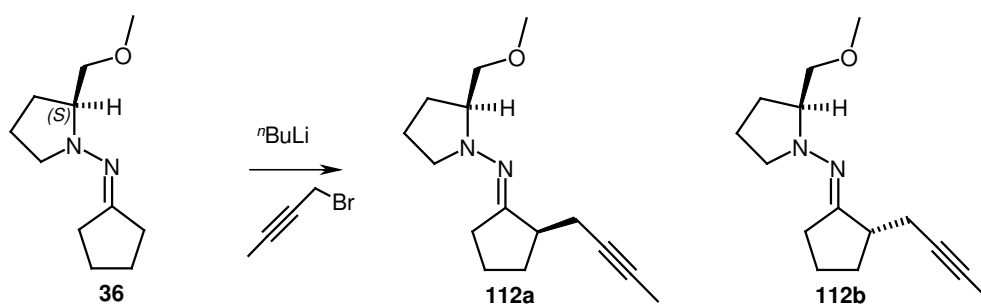
Abb. 10: Symmetrie der isolierten Diamine.

3.9. Synthese von Modellen

Wie vorne beschrieben, konnte das C_2 -symmetrische Cycloalkin mit unterschiedlichen Schutzgruppen bzw. in freier Form sowohl in racemischer, als auch in enantiomerenreiner Form in einer konvergenten Synthese mittels reduktiver Aminierung und RCAM hergestellt werden. Um die wertvollen, enantiomerenreinen RCAM-Produkte nicht unnötigerweise zu verbrauchen, wurden darüber hinaus verschiedene Modelle hergestellt, an denen erste Untersuchungen zur Isomerisierung der Dreifachbindung zum gewünschten 1,3-(*E,E*)-Dien durchgeführt werden sollten.

Als Modell wurde Diamin **113** gewählt, welches ausgehend von Cyclopentanon in analoger Weise zum bicyclischen Diamin **101** in racemischer Form in Ausbeuten zwischen 55 und 60% hergestellt werden konnte.

Ein Versuch, das Modell unter Anwendung der SAMP-Hydrason-Methode enantiomerenrein darzustellen, scheiterte. Durch Alkylierung von Cyclopentanon-SAMP-Hydrason **36**, wurde lediglich ein 1.3:1-Diastereomergemisch aus den Hydrasonen **112a** und **112b** in einer Gesamtausbeute von 53% erhalten (Schema 43). Auf eine Optimierung der Reaktion wurde verzichtet.

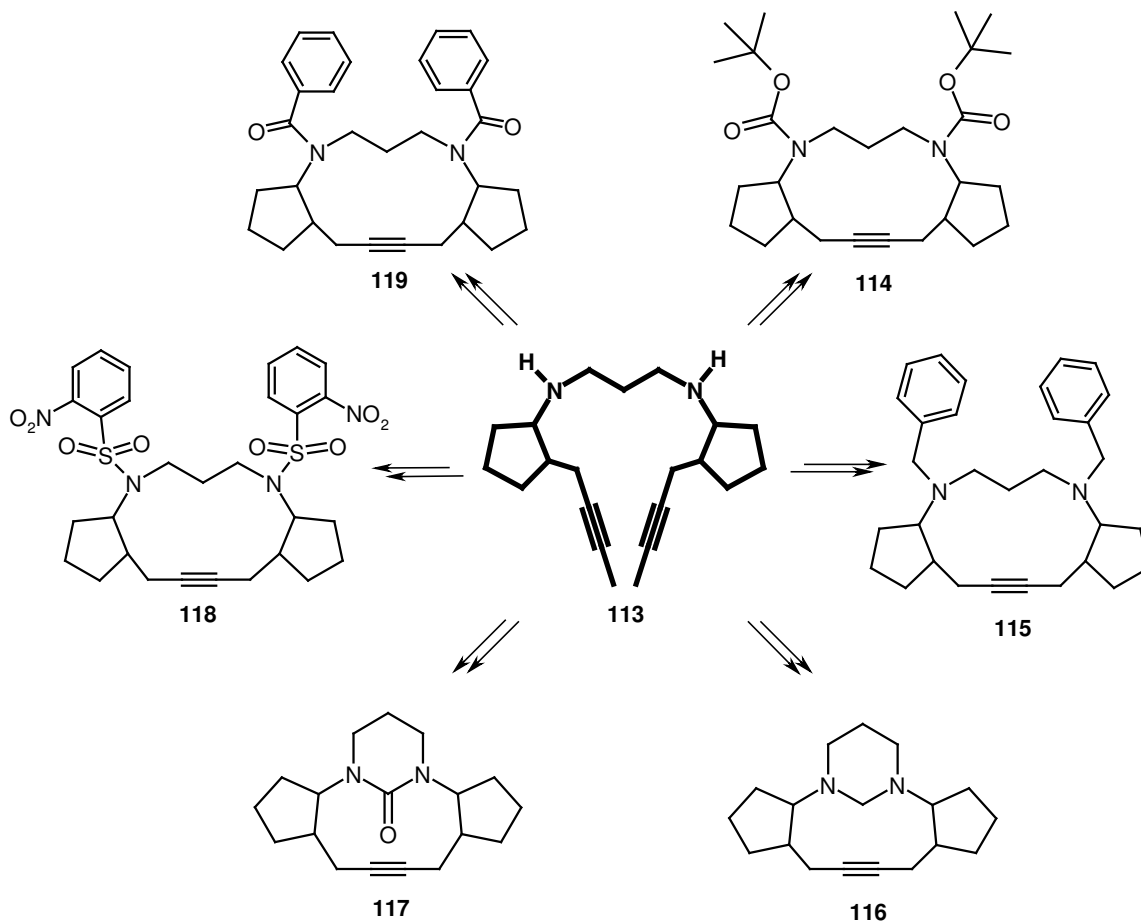


Schema 43: Anwendung der SAMP-Hydrason-Methode auf Cyclopentanon.

Die Diaminopropanbrücke im racemischen Modell **113** wurde mit unterschiedlichen Schutzgruppen {*t*Boc (86% Ausbeute),^[23] Benzyl (85% Ausbeute),^[112] Pyrimidon (89% Ausbeute),^[167,168] Nosyl (26% Ausbeute),^[169,170] Benzoyl (95% Ausbeute)^[169]} geschützt. Bei der Wahl der Schutzgruppen wurde darauf geachtet, dass sie potentiell mit den Reaktionsbedingungen einer basenkatalysierten Isomerisierung kompatibel waren.

Beim Versuch, das Modell als MOM-Amin zu schützen,^[171-174] wurde ein Dialkin mit Tetrahydropyrimidin-Ring in 94% Ausbeute erhalten, welches in weiterer Folge zu Verbindung **116** umgesetzt wurde.

Die geschützten Vorstufen lieferten nach der RCAM mit dem Schrock-Katalysator **104** die in Schema 44 aufgeführten cyclischen Produkte **114** – **119**.



Schema 44: Darstellung verschiedener Modelle.

Die RCAM-Produkte **114** – **117** konnten, unter Anwendung der bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen in guten Gesamtausbeuten (zwischen 80 und 90%) erhalten werden. Die RCAM-Produkte **118** und **119** wurden hingegen nur in geringen Gesamtausbeuten (22% für **118** und 39% für **119**) isoliert, obwohl bis zu 25 mol% des Schrock-Katalysators **104** bei einer Reaktionstemperatur von 100°C eingesetzt wurden. Neben diesen Produkten wurde immer auch Startmaterial reisoliert. Der Versuch, das nosylgeschützte Modell **118** mit dem Cummins-Fürstner-Trisamidomolybdän-System umzusetzen, führte zu keinem

Umsatz.^[136,160] Scheinbar sind die Nosyl- und Benzoylschutzgruppen für die RCAM nicht geeignet. Außerdem war der Umsatz bei Einführung der Nosylschutzgruppen nicht vollständig.

Bei allen isolierten RCAM-Produkten handelte es sich um komplexe Diastereomeren-gemische, die meistens nur mit Hilfe von präparativer HPLC getrennt werden konnten. Wie erwartet traten stets zwei Hauptdiastereomere im Verhältnis von etwa 1:1 auf, deren relative Stereochemie mit Hilfe von NMR-Analysen bestimmt werden konnte. Bei den Hauptdiastereomeren handelt es sich jeweils um eine C_2 -symmetrische und eine *meso*-Verbindung (Abb. 11).

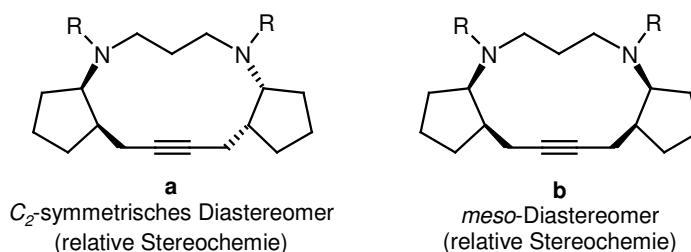


Abb. 11: Relative Stereochemie der Hauptdiastereomere der verschiedenen Modellverbindungen.

Bei den ¹Boc-geschützten Modellen konnte die Stereochemie wegen der Signalverbreiterung in den Spektren erst nach Abspaltung der Schutzgruppen mit TFA bestimmt werden.

Bei den benzoilierten Modellen konnte die Stereochemie nicht bestimmt werden, da die NMR-Spektren aufgrund von Rotamerenbildung nicht eindeutig waren.

Das Diastereomeregemisch **116** konnte nicht vollständig getrennt werden, da die Produkte für eine präparative HPLC-Trennung zu basisch sind. Nach mehreren säulenchromatographischen Reinigungen konnte das C_2 -symmetrische Diastereomer **116a** aber angereichert werden.

Die Diastereomere der Gemische **115** und **118** konnten mittels präparativer HPLC getrennt und eindeutig zugeordnet werden. Von der *meso*-Verbindung **115b** konnte auch eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden (siehe Abb. 12). Zu bemerken ist, dass es in den NMR-Spektren von **115a** und **115b** keine Signalverbreiterung durch Austauschprozesse gibt, wie sie bei der bicyclischen Verbindung **110** beobachtet wurde.

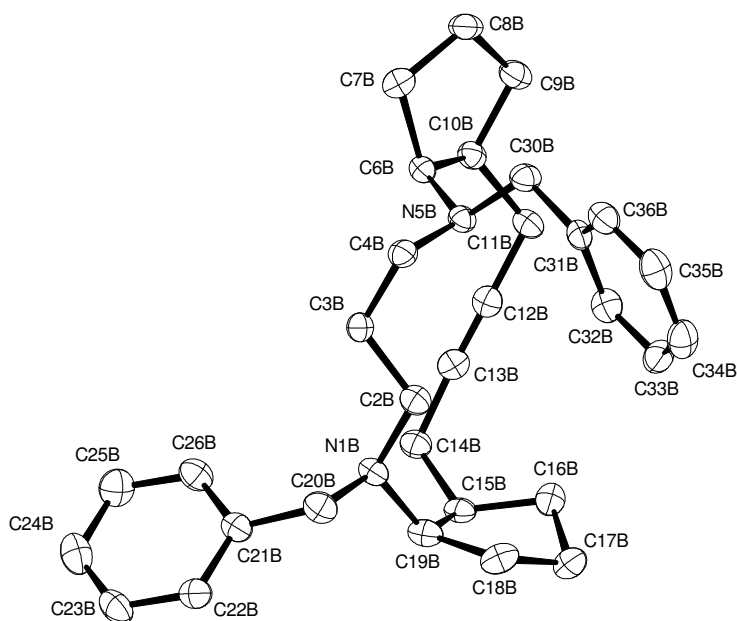


Abb. 12: Kristallstruktur der *meso*-Verbindung **115b**.

Bei Modell **117** konnte zwar die *meso*-Verbindung **117b** ohne Probleme zugeordnet werden, bei der Zuordnung von **117a** traten jedoch Probleme auf. Das C_2 -symmetrische Molekül zeigt im ^{13}C -Spektrum einen vollen Signalsatz, der auf eine asymmetrische Verbindung hindeutet. Es wird angenommen, dass das Molekül in Lösung eine asymmetrische Konformation einnimmt, die sich im ^{13}C -Spektrum widerspiegelt. Eine genauere Zuordnung dieser asymmetrischen Molekülkonformation, die nur mit einem erheblichen NMR-Messaufwand möglich wäre, wurde nicht vorgenommen. Verbindung **117a** wird weiterhin als C_2 -symmetrisches Molekül bezeichnet.

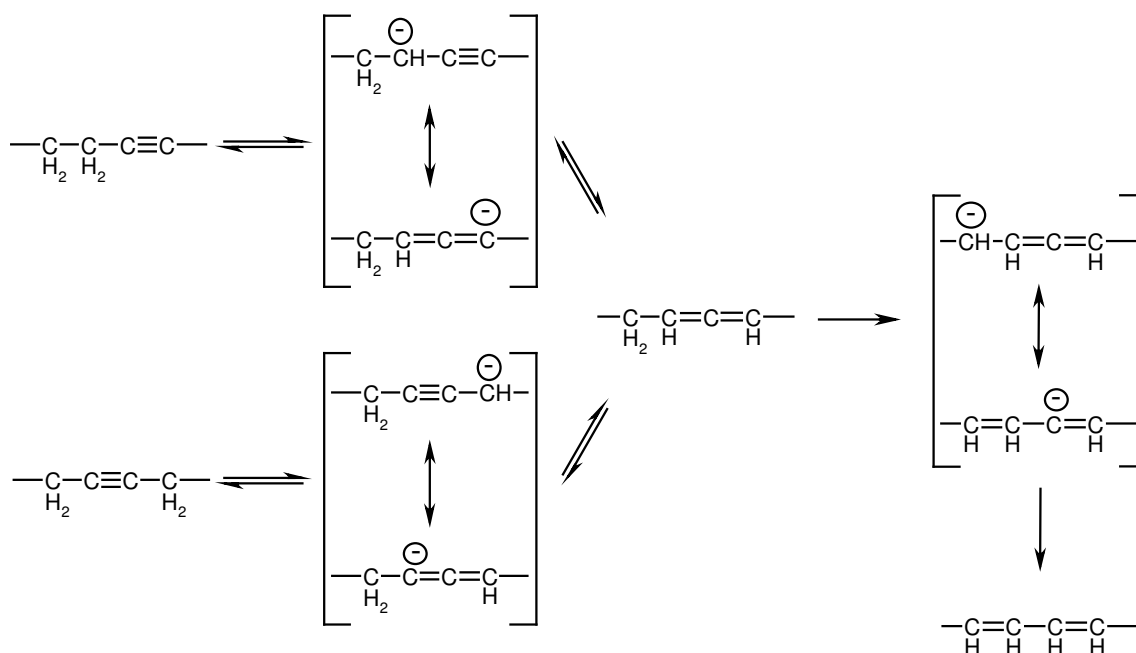
3.10. Basenkatalysierte Isomerisierung der Dreifachbindung

3.10.1. Theoretische Betrachtungen

Die Behandlung von konjugierten oder nicht-konjugierten Alkinverbindungen mit einer Base führt im Allgemeinen zu einer Mischung von Produkten mit der gleichen Anzahl an π -Elektronen.^[175-179, 202] Das Verhältnis der verschiedenen Verbindungen in der Mischung wird von äußeren (Basenstärke, Lösungsmittel, Temperatur) und „inneren“ Faktoren (Konjugation mit Doppel- oder Dreifachbindungen oder Heteroatomen, Hyperkonjugation sowie Elektronegativitätseffekte) bestimmt. Das Resultat der Isomerisierung ist häufig eine Gleichgewichtsmischung bestehend aus Startmaterial und isomeren Alkinen, Dienen oder Allenen. Die Zusammensetzung der Mischung wird durch die relative thermodynamische Stabilität der Isomere bestimmt. Unter harscheren Reaktionsbedingungen werden bevorzugt konjugierte Diene (wenn die Kohlenstoffkette des Alkins ausreichend lang ist) oder Polyene gebildet. In einigen Fällen können auch cyclische Produkte und Polymere die Endprodukte sein. Da die einzelnen Komponenten der Reaktionsmischung häufig schwierig zu trennen sind, beschränkt sich die Anwendung basenkatalysierter Isomerisierungen in der Synthese auf Fälle, in denen vorwiegend ein Produkt selektiv gebildet wird^[175,176] (beispielsweise die Bildung von 2-Alkinen aus terminalen Alkinen^[180] oder die „kontra-thermodynamische“ Wanderung interner Alkine zu terminalen Alkinen bei Behandlung mit dem Kalium-3-aminopropylamid = KAPA^[181]).

Es gibt viele verschiedene Basen-Lösungsmittel-Systeme, die eine Isomerisierung von Dreifachbindungen bewirken können [u. a. $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$, $\text{KO}^t\text{Bu}/^t\text{BuOH}$, $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3(\text{l})$ und KAPA/APA sowie eine Reihe anderer Alkoxide und Hydroxide in verschiedenen Lösungsmitteln].

Die basenkatalysierte Isomerisierung ist mechanistisch gesehen eine prototrope Umlagerung.^[177] Durch die starke Base kommt es zur Deprotonierung eines der Dreifachbindung benachbarten Kohlenstoffatoms. Dabei entsteht ein zur Mesomerie befähigtes Anion, welches nach Umlagerung das Proton wieder anlagert (Schema 45). Das Resultat der Umlagerung sind in der Regel Produkte, die thermodynamisch stabiler sind als die eingesetzten Ausgangsmaterialien (wie das 1,3-Dien in Schema 45).

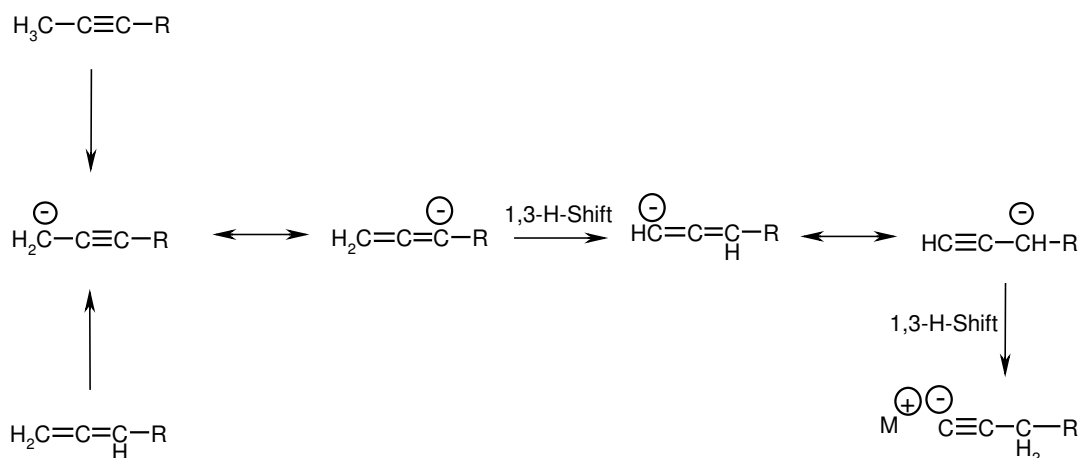


Schema 45: Basenkatalysierte Isomerisierung eines Alkins.

Wie in Schema 45 gezeigt, verläuft die thermodynamische Umlagerung über eine Allen-Zwischenstufe. Aus Untersuchungen geht hervor,^[178] dass die Allen-Konzentration in der Gleichgewichtsmischung in offenkettigen und makrocyclischen Alkinen zu jeder Zeit gering ist. Sie steigt jedoch an, wenn es sich um Cycloalkine mittlerer Größe handelt. Beispielsweise beträgt das Allen:Alkin-Verhältnis im 9-gliedrigen Ring bei 100°C 93:7, im 10-gliedrigen Ring 65:35 und im 11-gliedrigen Ring 26:74. Dieses Verhalten liegt darin begründet, dass eine Allen-Einheit, bei der drei Atome linear angeordnet sind, aufgrund von sterischen Faktoren leichter in einem kleinen Ring untergebracht werden kann, als eine Alkin-Gruppe, die vier kolineare Ringatome erfordern würde.^[178,182-184]

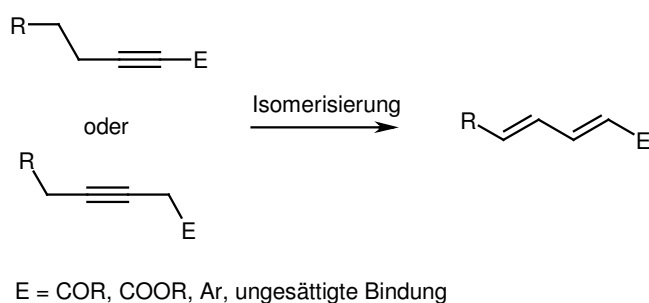
Bei basenkatalysierten Umlagerungen gibt es zudem Fälle, in denen nicht das thermodynamisch stabilste Produkt gebildet wird. Solche Isomerisierungen sind als „kontra-thermodynamische“ Umlagerungen bekannt. Ein Beispiel ist die Umlagerung von internen Alkinen zu terminalen Alkinen. Im Allgemeinen sind Alkine mit einer internen Dreifachbindung thermodynamisch stabiler als solche mit einer terminalen Dreifachbindung. Wenn aber interne Alkine oder Allene mit starken Basen (z. B. BuLi in aprotischen Lösungsmitteln, Alkalamiden in flüssigem Ammoniak, KAPA/APA) behandelt werden, kann das Alkali-Acetylid erhalten werden. Das metallierte Acetylen

wird aufgrund seiner hohen kinetischen Stabilität in einer Reihe von Deprotonierungsreaktionen und 1,3-H-Umlagerungen gebildet (Schema 46).^[181,185,186]



Schema 46: „Kontra-thermodynamische“ basenkatalysierte Isomerisierung von Alkinen.

In der Literatur sind zahlreiche Beispiele für basenkatalysierte bzw. Übergangsmetallkatalysierte Isomerisierungen von Dreifachbindungen zu konjugierten 1,3-Dienen bekannt.^[187,192] In diesen Fällen liegt jedoch die zu isomerisierende Dreifachbindung in unmittelbarer Nähe elektronenentziehender Systeme (Carbonylfunktionalitäten, aromatische Gruppen, andere Doppel- bzw. Dreifachbindungen), sodass bei der Isomerisierung ein konjugiertes System entstehen kann (Schema 47).



Schema 47: Isomerisierung von Alkinen zum durchkonjugierten 1,3-Dien.

Obwohl es für die Isomerisierung von Cycloalkinen ohne funktionelle Gruppen zum 1,3-Dien kaum Literaturpräzedenzen gibt,^[175,193] ermutigten uns semi-empirische

Berechnungen[‡] der Bildungsenthalpien ΔH von (-)-Papuamin und einigen seiner Alkin- bzw. Alkenisomere, die basenkatalysierte Isomerisierung experimentell zu untersuchen. Ein Vergleich dieser Werte zeigt, dass konjugierte Diene thermodynamisch deutlich stabiler sein sollten, als die entsprechenden Alkin oder Allen-Isomere (Abb. 13). Die Berechnungen machen aber auch deutlich, dass die unterschiedlichen Doppelbindungsisomere von (-)-Papuamin energetisch ähnlich sind. Im Zuge der Isomerisierungsreaktionen wird daher mit einem Gemisch aus konjugierten Dienen mit unterschiedlicher Doppelbindungsgeometrie zu rechnen sein.

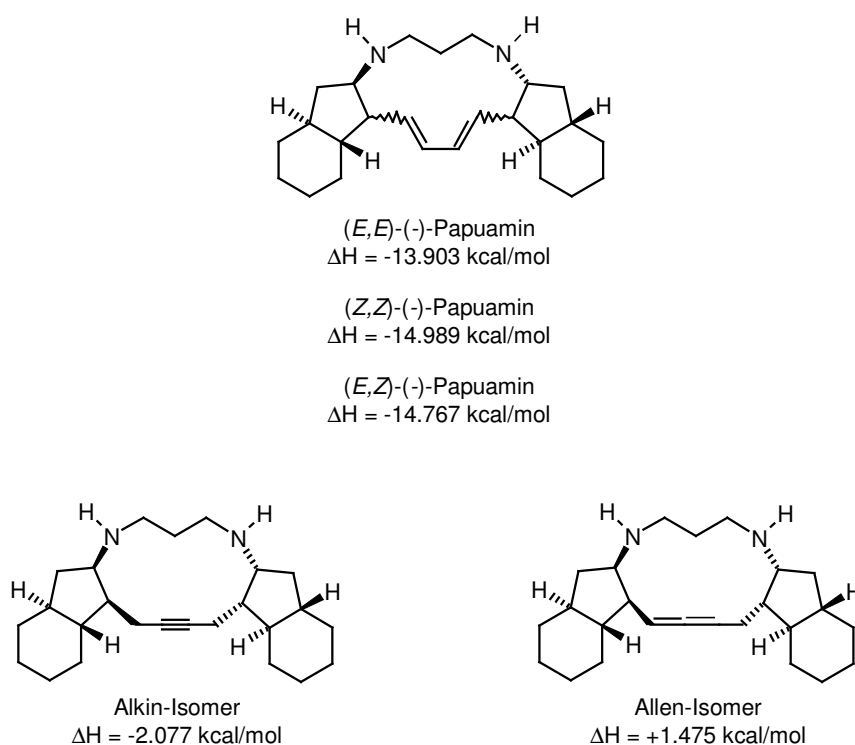


Abb. 13: Berechnete Bindungsenthalpien für (-)-Papuamin-Isomere.

[‡] Die Berechnungen wurden mit PC Spartan '02 Wavefunction Inc. auf PM3-Niveau durchgeführt. Berechnet wurden die Gleichgewichtsgeometrien im Grundzustand.

3.10.2. Isomerisierungsstudien an verschiedenen Modellen

Als erstes Basen/Lösungsmittelpaar wurde KO^tBu und DMSO an einigen offenkettigen Alkinen, darunter 5-Decin, 4-Octin und 3-Hexin, untersucht. Die Alkine wurden mit jeweils 2 eq KO^tBu in DMSO bei 80 – 85°C umgesetzt.^[185,192,193] Nach etwa 5 Std. wurden die Reaktionen abgebrochen und die unterschiedlichen Isomere mittels GC-MS analysiert. Obwohl in allen Fällen komplexe Reaktionsmischungen entstanden, konnten als Hauptprodukt die konjugierten Diene beobachtet werden [4,6-Decadien; 3,5-Octadien und 2,4-Octadien; 2,4-(*E,E*)-Hexadien und 2,4-(*Z,Z*)-Hexadien].

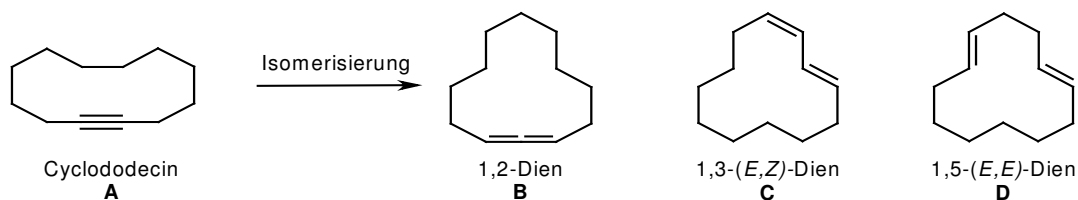
Die Isomerisierungen scheinen im Fall von offenkettigen Verbindungen nicht sehr selektiv zu verlaufen. Deswegen wurden die Versuche auf Cyclododecin, als Vertreter einfacher cyclischer Alkine, ausgedehnt. Tabelle 3 fasst die Ergebnisse zusammen.

Die Tabelle zeigt den Einfluss verschiedener Basen/Lösungsmittel-Systeme auf die Isomerisierung von Cyclododecin bei verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten. Die in der Tabelle angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf GC-MS-Messungen der jeweiligen Reaktion nach der angegebenen Reaktionszeit. Die Messungen wurden ohne Standard vorgenommen und geben daher nur einen Überblick über die Isomerenverteilung.

Bei der Isomerisierung von Cyclododecin konnten vor allem drei Hauptisomere beobachtet werden. Bei kürzerer Reaktionszeit und Raumtemperatur waren unter allen getesteten Bedingungen das 1,2-Cyclododecadien (Allen) und das 1,3-(*E,Z*)-Cyclododecadien in der Reaktionsmischung vorherrschend. Bei längerer Reaktionszeit und höheren Reaktions-temperaturen wurde verstärkt das Auftreten von 1,5-(*E,E*)-Cyclododecadien beobachtet. Diese Bevorzugung eines nicht-konjugierten Isomers kann auf konformative Gründe zurückgeführt werden. Es gibt Literaturpräzedenz dafür, dass 1,3-Cyclodiene mit einer Ringgröße unter C₁₈ sterisch gespannt sind und so bevorzugt in nicht-konjugierte Systeme übergehen.^[201]

Neben den Hauptisomeren konnten auch noch andere Isomere in geringeren Mengen beobachtet werden. Diese wurden jedoch nicht in der Tabelle berücksichtigt.

Tabelle 3: Isomerisierungsversuche von Cyclododecin unter verschiedenen Bedingungen. Die in der Tabelle angegebenen Prozentzahlen zeigen das Fortschreiten der jeweiligen Reaktionen nach den angegebenen Reaktionszeiten und beziehen sich auf GC-MS-Messungen.



Eintrag	Basen/Lösungsmittel-System	Reaktionszeit, Temperatur	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
1	2 eq KO ^t Bu/DMSO	5 h; Rt und 2.5 h; ~ 85°C	59 -	37 -	Spuren ~ 70	- ~ 10
2	2 eq KO ^t Bu/Toluol	14 h; Rt und 2 h; ~ 85°C	100 97	- 3	- -	- -
3	2 eq KO ^t Bu/ ⁿ BuOH	14 h; Rt und 14 h; Rückfluss	100 98	- Spuren	- -	- -
4	NaNH ₂ /NH ₃ (l)	14 h; Rückfluss	60	28	Spuren	-
5	30 mol% K/Al ₂ O ₃	2.5 h; Rt und 14 h; ~ 70°C	- -	- -	77 21	1.5 45
6	25 mol% K/Al ₂ O ₃ /THF	2.5 h; Rt und 14 h; ~ 55°C	54 36	42 25	Spuren 19	- -
7	29 mol% K/Al ₂ O ₃ /Benzol	1.5 h; Rt und 3 h; ~ 55°C und 14 h; ~ 55°C	26 Spuren Spuren	20 Spuren -	31 58 19	Spuren 13 41
8	26 mol% K/Al ₂ O ₃ /Toluol	1.5 h; Rt und 3 h; ~ 55°C und 14 h; ~ 55°C	45 Spuren -	34 Spuren -	9 77 39	- Spuren 30
9	59 mol% K/Al ₂ O ₃ /Toluol	4 h; Rt und 14 h; Rt und 3 d; Rt	6 - -	4 - -	68 71 57	Spuren 5 19
10	19 mol% K/Al ₂ O ₃ /Toluol	14 h; Rt	Spuren	-	79	3

Die besten Bedingungen, um mit KO^tBu das 1,3-(*E,Z*)-Cyclododecadien zu bilden,^[185,192,193] erforderten DMSO als Lösungsmittel und eine Reaktionstemperatur von etwa 85°C (Eintrag 1 in Tabelle 3). Die Reaktionen in anderen Lösungsmitteln, wie Toluol oder ^tBuOH, resultierten auch nach Erhitzen in keiner detektierbaren Isomerisierung (Einträge 2 und 3).

Kalium auf Al₂O₃, das oft für die Isomerisierung von Doppelbindungen eingesetzt wird,^[194-200] wurde ebenfalls in verschiedenen Lösungsmitteln bzw. lösungsmittelfrei eingesetzt. In Benzol und Toluol (Einträge 7 – 10) konnte im Vergleich zu THF (Eintrag 6) die bevorzugte Bildung des 1,3-Diens beobachtet werden. Von den eingesetzten Mengen waren etwa 20 mol% K/Al₂O₃ bei Raumtemperatur am vorteilhaftesten (vgl. Eintrag 10). Eine Temperaturerhöhung führte vermehrt zur Bildung des 1,5-Diens.[‡]

Mit dem System NaNH₂ in NH₃(l)^[184] konnten nur Spuren von 1,3-Dien beobachtet werden (Eintrag 4).

Neben den in der Tabelle erwähnten Basen/Lösungsmittel-Systemen wurde auch noch KAPA/APA untersucht.^[181,186] Dabei wurde als Hauptprodukt anstelle der Cyclododecin-Isomeren, Cyclododecanon gebildet. Es ist wahrscheinlich, dass sich unter den Reaktionsbedingungen ein Enamin bildet, welches im Zuge der wässrigen Aufarbeitung zum Cyclododecanon hydrolysiert.

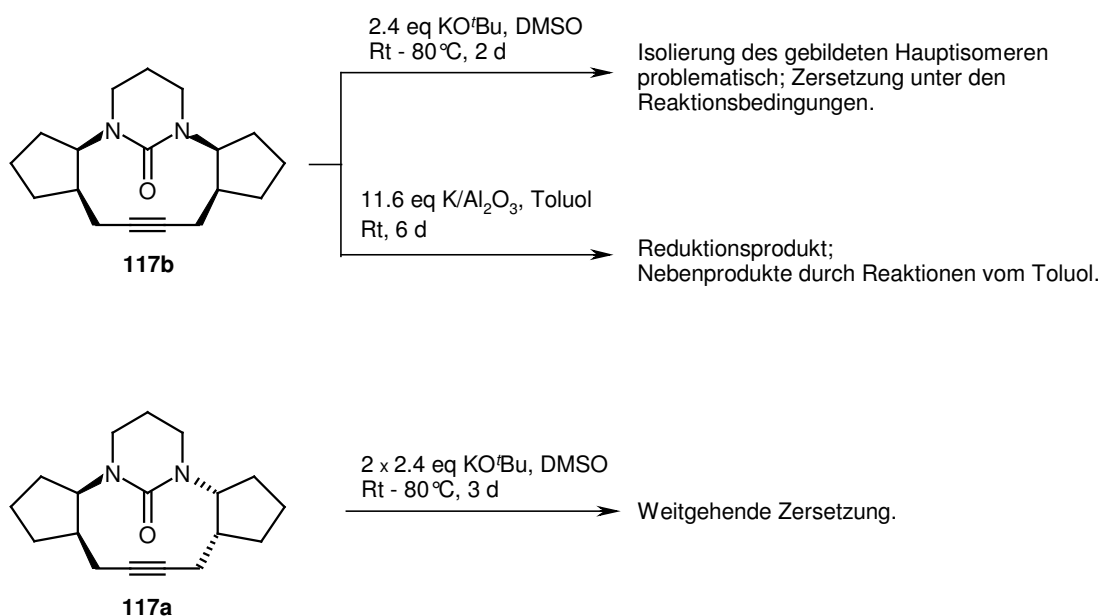
Die bei der Optimierung an Cyclododecin erhaltenen, aussichtsreichsten Reaktionsbedingungen (Einträge 1 und 10 in Tabelle 3), wurden im Folgenden auf die unter Punkt 3.9. beschriebenen Papuamin-Modelle übertragen (Schemata 48 – 51).

Beim Umsatz des Pyrimidon-geschützten Modells **117b** mit KO^tBu in DMSO wurde nach zwei Tagen bei erhöhter Temperatur, neben nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten, ein neues Produkt mit der gewünschten Masse beobachtet. Dieses konnte nach Aufarbeitung allerdings nicht in ausreichender Menge isoliert werden.

[‡] Versuche, die während der Isomerisierungsreaktion gebildeten 1,3-Diene durch Bildung von stabilen Eisen-tricarbonyl-Komplexen besser aus dem Reaktionsgemisch abtrennen zu können, resultierten in komplexen, nicht identifizierbaren Gemischen.^[28,203-209]

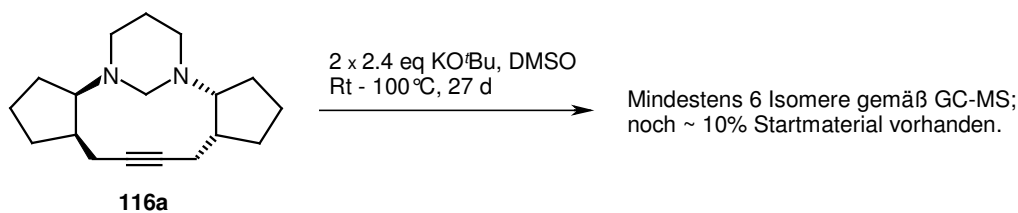
Die Isomerisierung von **117b** mit $\text{K}/\text{Al}_2\text{O}_3$ war deutlich langsamer. Mit 11.6 eq $\text{K}/\text{Al}_2\text{O}_3$ konnte erst nach 6 Tagen bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. GC-MS-Analysen der Reaktionsmischung ließen ein Hauptprodukt mit einem Molekülpeak $[\text{M}^+] = (\text{Eduktmasse} + 2)$ erkennen. Vermutlich wurde das Startmaterial unter den Reaktionsbedingungen reduziert. Außerdem zeigten sich im GC-MS große Mengen an Dibenzyl, das vermutlich durch Homokupplung von Toluol gebildet wurde.

Die Isomerisierung des C_2 -symmetrische Pyrimidon-geschützten Modells **117a** mit $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ war ebenfalls sehr langsam. Erst nach Zugabe von insgesamt 4.8 eq KO^tBu und 3 Tagen bei 80°C war der Umsatz vollständig. Aus der komplexen Reaktionsmischung konnten aber keine Isomerisierungsprodukte isoliert werden (Schema 48).



Schema 48: Isomerisierung der Pyrimidon-geschützten Modelle **117**.

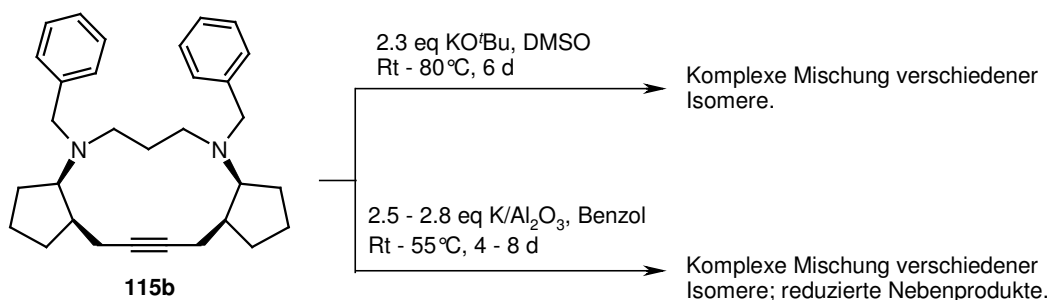
Die Isomerisierung des Tetrahydropyrimidin-geschützten Modells **116a** erforderte einen größeren Überschuss an K^tOBu (4.8 eq) und eine Reaktionstemperatur von 100°C . Nach 27 Tagen zeigte die GC-MS-Analyse, neben 10% Startmaterial, mindestens 6 Isomere, die nicht isoliert wurden (Schema 49).



Schema 49: Isomerisierung des C_2 -symmetrischen Tetrahydropyrimidin-geschützten Modells **116a**.

Die Resultate dieser ersten Isomerisierungsstudien zeigen, dass weder die Pyrimidon-Schutzgruppe noch die Tetrahydropyrimidin-Schutzgruppe für die Isomerisierungsreaktionen geeignet sind.

Die Isomerisierungsstudien wurden daher auf die benzylierten Modelle **115a** und **115b** ausgedehnt (Schemata 50 und 51).



Schema 50: Isomerisierung der Benzyl-geschützten *meso*-Verbindung **115b**.

Bei der Isomerisierung der *meso*-Verbindung **115b** kam es sowohl mit KO^tBu in DMSO als auch mit $\text{K/Al}_2\text{O}_3$ in Benzol zur Bildung eines komplexen Isomerengemisches (Schema 50).

Beim Ansatz mit $\text{K/Al}_2\text{O}_3$ wurden mittels LC-MS einige reduzierte Nebenprodukte detektiert. Aus der komplexen Mischung konnten durch präparative HPLC-Trennung zwei Produkte isoliert und mittels NMR-Analyse (siehe Experimenteller Teil) als Verbindungen **120** und **121** identifiziert werden (Abb. 14).

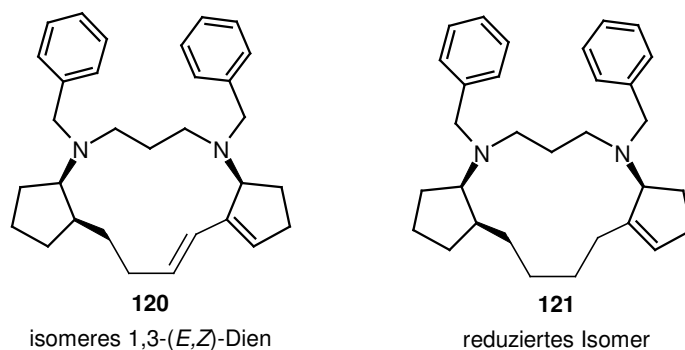
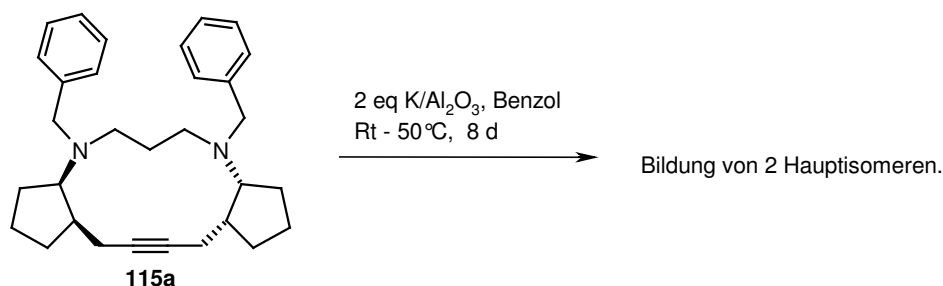


Abb. 14: Nach der Isomerisierung von **115b** isolierte Produkte.

Wie aus Abb. 14 ersichtlich, entstand bei der Isomerisierung nicht das erhoffte, symmetrische 1,3-(*E,E*)-Dien. Stattdessen bildete sich ein vermutlich thermodynamisch stabileres, konjugiertes 1,3-Dien (**120**) mit einer dreifachsubstituierten (*Z*)-Doppelbindung im Cyclopentanring. Es ist durchaus möglich, dass das gewünschte Isomer zwar ebenfalls im Zuge der Reaktion gebildet wurde, aber von den anderen entstandenen Isomeren nicht abgetrennt werden konnte. Das bei der Reaktion reduzierte Verbindungen wie **121** gebildet werden, hängt mit der reduzierenden Wirkung von metallischem Kalium zusammen.

Die Isomerisierung des C_2 -symmetrischen Modells **115a** mit K/Al_2O_3 in Benzol (Schema 51), führte nach 4 Tagen bei Raumtemperatur und 4 Tagen bei $50^\circ C$ zu zwei Hauptisomeren, sowie geringen Mengen an reduzierten Produkten. Die Isomerisierung des C_2 -symmetrischen Modells **115a** verlief eindeutig selektiver als die Isomerisierung der *meso*-Verbindung **115b**.



Schema 51: Isomerisierung des C_2 -symmetrischen Benzyl-geschützten Modells **115a**.

Die zwei Hauptisomere wurden durch präparative HPLC abgetrennt und mittels NMR-Analyse (siehe Experimenteller Teil) identifiziert (Abb. 15).

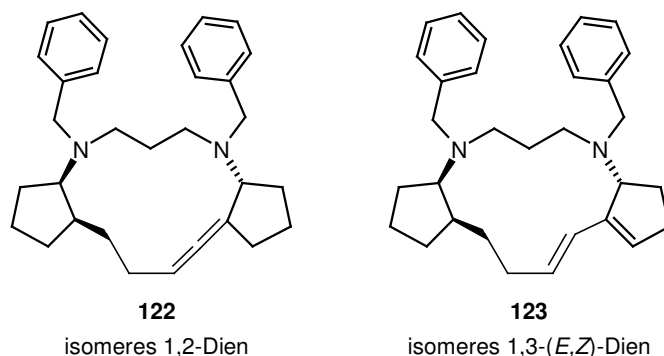


Abb. 15: Nach der Isomerisierung von **115a** isolierte Produkte.

Wieder konnte das erhoffte, symmetrische 1,3-(*E,E*)-Dien nicht isoliert werden. Stattdessen wurden das 1,2-Dien **122** und das 1,3-(*E,Z*)-Dien **123** erhalten. Bemerkenswert ist die Stabilität des Allens **122**. Das 1,3-Dien **123** zeigte die gleiche Lage der Doppelbindungen wie Verbindung **120** in Abb. 14.

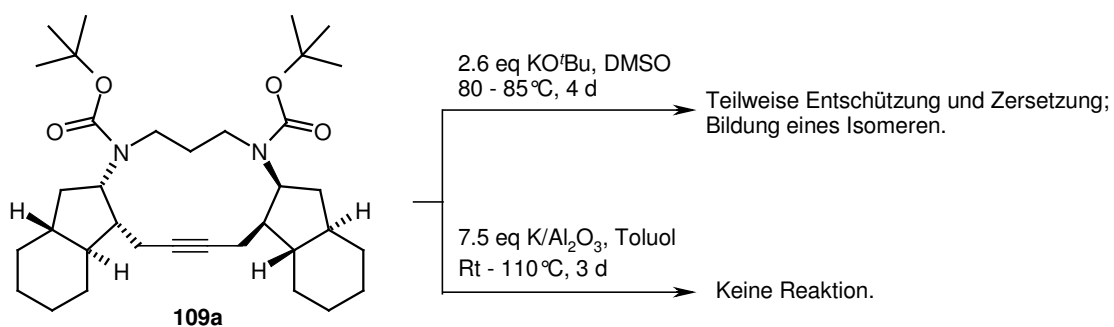
Die Untersuchungen an den einfachen Modellen verdeutlichen die Schwierigkeiten bei der Vorhersage solcher Isomerisierungsreaktionen. Für die Umlagerung der Dreifachbindung scheinen viele Faktoren eine Rolle zu spielen. Neben der Kompatibilität der verschiedenen Schutzgruppen mit den Reaktionsbedingungen beeinflusst vor allem die Konformation der verschiedenen Startmaterialien das Ergebnis. Durch die annellierte Sechsringe dürfte sich die Konformation des bicyclischen Moleküls wahrscheinlich stark von der Konformation der Modelle unterscheiden. Eine eindeutige Aussage über das mögliche Isomerisierungsverhalten des bicyclischen Systems kann aus den Modellstudien daher nicht abgeleitet werden. In den Modellen kann die unerwartete Wanderung der Doppelbindung in den Cyclopentanring durch eine größere thermodynamische Stabilität der erhaltenen Moleküle **120** und **123** erklärt werden. Eine solche Wanderung würde im bicyclischen System zu Brückenkopf-Alkenen führen, die aufgrund der resultierenden hohen Ringspannung jedoch nicht bevorzugt sein sollten (Bredtsche Regeln^[302]).

Die an den Modellen getesteten Isomerisierungsmethoden wurden anschließend auf die bicyclischen Moleküle übertragen.

3.10.3. Isomerisierungsstudien am bicyclischen Molekül

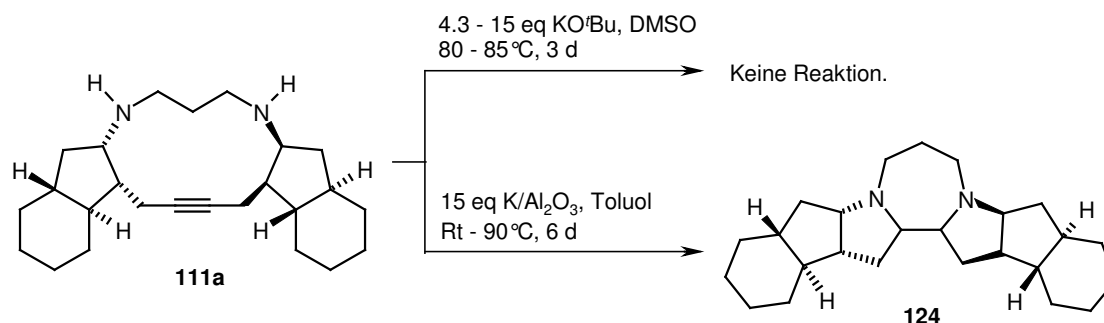
Bei der Isomerisierung der C_2 -symmetrischen, enantiomerenreinen ^tBoc-geschützten Verbindung **109a** mit KO^tBu in DMSO entstand bei erhöhter Reaktionstemperatur ein neues Produkt mit der gewünschten Masse. LC-MS-Untersuchungen zufolge konnten daneben verschiedene Zersetzungsprodukte detektiert werden, die vor allem auf die Abspaltung der ^tBoc-Schutzgruppen zurückzuführen waren (Schema 52). Nach der Aufarbeitung und präparativen Trennung konnte das Isomer in 36% Ausbeute erhalten werden. Das Massenspektrum des neuen Produkts war dem des Startmaterials identisch. Da für ein Dien andere MS-Signale erwartet werden, dürfte es sich beim isolierten Isomer um ein isomeres Alkin oder ein Allen handeln. Der Versuch, aus dem Isomer das freie Amin durch Abspaltung der ^tBoc-Schutzgruppen mit TFA herzustellen, resultierte in einer vollständigen Zersetzung des Produkts.

Bei der Isomerisierung von **109a** mit K/Al₂O₃ in Toluol wurde keine Isomerisierung beobachtet. Neben dem Startmaterial wurden geringe Mengen an Zersetzungsprodukten reisoliert (Schema 52).



Schema 52: Isomerisierung von **109a**.

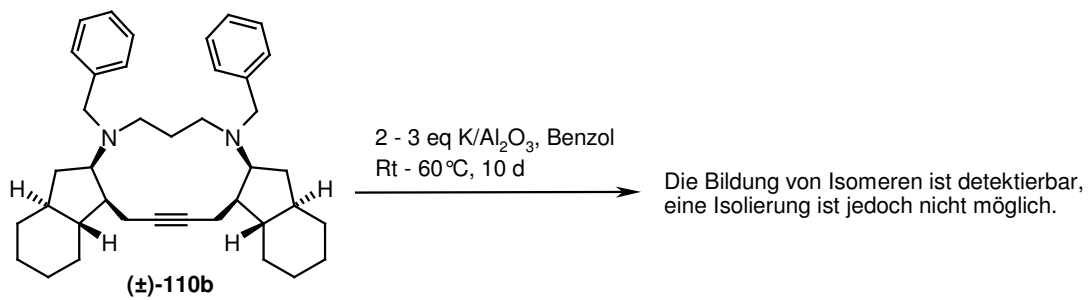
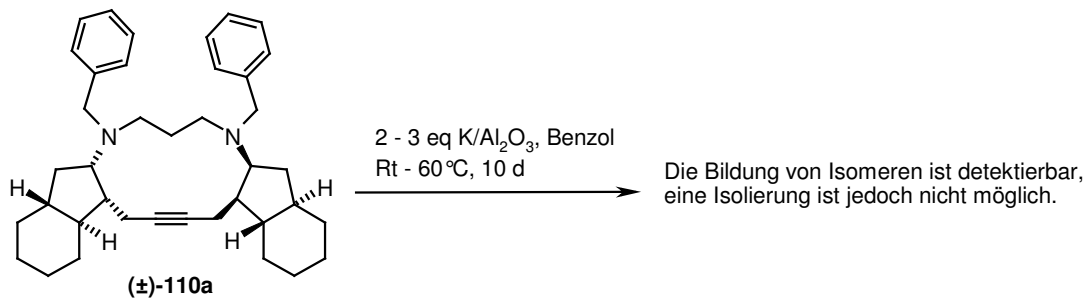
Da die ^tBoc-Schutzgruppen unter den stark basischen Bedingungen teilweise gespalten wurden, erschien es sinnvoll, die Isomerisierungen mit dem enantiomerenreinen, freien Diamin **111a** durchzuführen (Schema 53).



Schema 53: Isomerisierung von **111a**.

Während bei der Isomerisierung mit KO^tBu in DMSO auch bei Verwendung eines großen Überschusses an Base keine Reaktion beobachtet wurde, konnte mit $\text{K/Al}_2\text{O}_3$ das neue Isomer **124** in 14% Ausbeute isoliert werden. Diesem wurde durch NMR-Analysen eine interessante heptacyclische Struktur zugeordnet (Schema 53). Die geringe Ausbeute, bedingt durch die kleine Ansatzgröße, kann optimiert werden. Die Bildung von Verbindung **124** ist durch eine doppelte, basenkatalysierte Hydroaminierung erklärbar.^[210-212] Es ist literaturbekannt, dass Alkalimetalle Hydroaminierungen katalysieren können.^[213] Die relative Stereochemie und C_2 -Symmetrie des Startmaterials wurde auch im Produkt beobachtet.

Die Isomerisierung der Benzyl-geschützten, racemischen Verbindungen (\pm)-**110a** und (\pm)-**110b** mit $\text{K/Al}_2\text{O}_3$ in Benzol (Schema 54) verlief sehr langsam und das Reagenz musste stetig erneuert werden. Durch LC-MS konnte zwar das Auftreten von Isomeren beobachtet werden, aber ein Versuch, diese aus der Reaktionsmischung abzutrennen, scheiterte. Das Isomerengemisch wurde auch mittels NMR analysiert, aber eine Auswertung der NMR-Spektren war durch eine starke Peakverbreiterung nicht möglich. Es könnte sein, dass die beim Startmaterial **110** beschriebenen Austauschprozesse auch in den isomerisierten Produkten auftreten.



Schema 54: Isomerisierung von (±)-110a und (±)-110b.

3.11. Dienbildung in mehreren Stufen aus der Dreifachbindung

Die bisherigen Reaktionsergebnisse zeigen, dass das gewünschte 1,3-(*E,E*)-Dien nicht oder nur schwer durch eine basenkatalysierte Alkin-Isomerisierung herzustellen ist. Im Folgenden werden daher einige mehrstufige Prozesse untersucht, mit denen, ausgehend von einem Alkin, konjugierte Diene hergestellt werden könnten.^[214]

3.11.1. Modellstudien

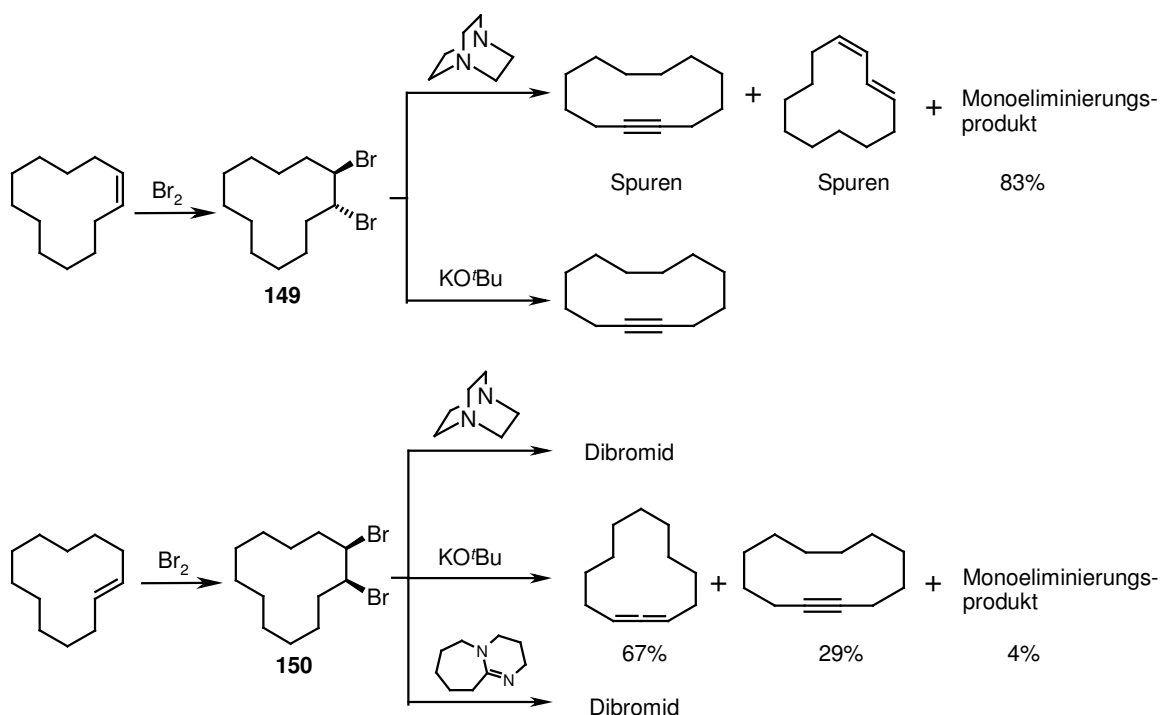
a.) Bromierung/Dehydrobromierung

Eine weit verbreitete Methode zur Darstellung von Dienen, ist die Bromierung von Alkenen gefolgt von einer basenkatalysierten Dehydrobromierung.^[215] Da die Bromierung normalerweise stereospezifisch über ein cyclisches Bromonium-Ion verläuft, sollten aus (*Z*)-Alkenen *anti*-Dibromide und aus (*E*)-Alkenen *syn*-Dibromide erhalten werden. Die Dehydrobromierung sollte bevorzugt über eine *anti*-Eliminierung von HBr ablaufen. Abhängig von den Reaktionsbedingungen können aber auch *syn*-Eliminierungen auftreten. Für eine Dehydrohalogenierung werden meistens sterisch anspruchsvolle, wenig nucleophile Basen verwendet, um etwaige Substitutionsreaktionen zu vermeiden.^[53,62]

Um die Reaktionsfolge zu testen, wurden (*Z*)- und (*E*)-Cyclododecen entsprechend der Literatur^[216] zum *trans*- (**149**) bzw. *cis*-1,2-Dibromcyclododecan (**150**) bromiert. Die Dehydrobromierung wurde anschließend mit verschiedenen Basen untersucht (Schema 55).^[221]

Bei der Dehydrobrominierung von *trans*-Dibromcyclododecan (**149**) mit DABCO^[217] war der Umsatz sehr langsam und die Reaktion blieb bei einem Monoeliminierungsprodukt unbekannter Struktur stehen. Auch höhere Reaktionstemperaturen, eine verlängerte Reaktionszeit und ein Überschuss an Base konnten keine weitere HBr-Abspaltung bewirken. Das gewünschte 1,3-Dien konnte nur in Spuren detektiert werden.

Bei der Reaktion von *trans*-Dibromcyclododecan (**149**) mit KO^tBu^[218,219] wurde, anstatt des 1,3-Diens, innerhalb weniger Stunden bei Raumtemperatur lediglich Cyclododecin erhalten.



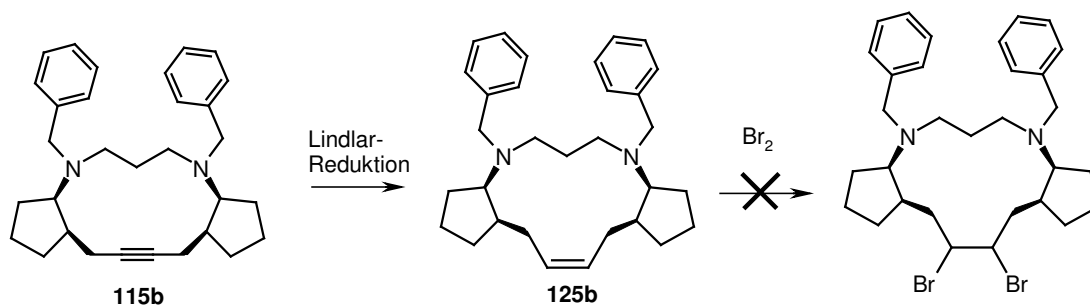
Schema 55: Bromierung und Dehydrobromierung von (*Z*)- bzw. (*E*)-Cyclododecen.

Mit dem *cis*-Dibromcyclododecan (**150**) konnte bei Einsatz von DABCO und DBU^[220] nach einem Tag bei 50°C keine Reaktion beobachtet werden. Mit KOtBu als Base bildete sich bei Raumtemperatur relativ schnell das Monoeliminierungsprodukt, welches bei etwa 50°C kontinuierlich zum Cyclododecin und 1,2-Cyclododecadien weiterreagierte. Die Bildung des 1,3-Diens wurde nicht beobachtet. Die große Menge an Allen wird vermutlich durch eine basenkatalysierte Isomerisierung des ursprünglich gebildeten Cyclododecins erzeugt.

Trotz dieser wenig erfolgreichen Resultate wurde die Bromierungs-/Dehydrobromierungssequenz auch mit anspruchsvolleren Modellen studiert (Schemata 56 und 57). Dazu wurden die Verbindungen **114b** und **115b** zuerst mittels Lindlar-Reduktion in Ausbeuten von über 90% in die entsprechenden (*Z*)-Alkene umgewandelt.^[222-224] Die (*Z*)-Alkene sollten anschließend in das jeweilige *trans*-Dibromid überführt werden und dann durch HBr-Eliminierung die 1,3-(*E,E*)-Diene ergeben.

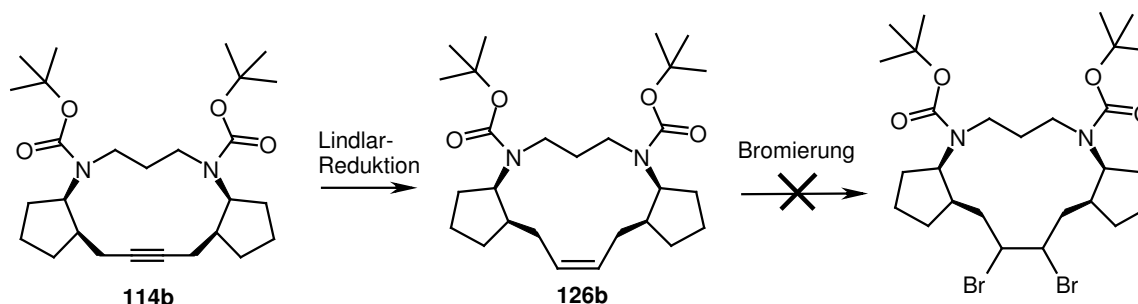
Bereits bei der Bromierung traten verschiedene Probleme auf. Beim benzylierten Modell **115b** (Schema 56) konnte nach Anwendung gängiger Bromierungsbedingungen^[225] nur

eine komplexe Reaktionsmischung erhalten werden. Mittels LC-MS konnten jedoch weder das Dibromid noch HBr-Eliminierungsprodukte nachgewiesen werden.



Schema 56: Lindlar-Reduktion und versuchte Bromierung des Modells **115b**.

Da sich eventuell die Benzyl-Schutzgruppe störend auf den Reaktionsverlauf auswirkt, wurde die Bromierung mit dem reduzierten, ^tBoc-geschützten Modell **126b** wiederholt (Schema 57).



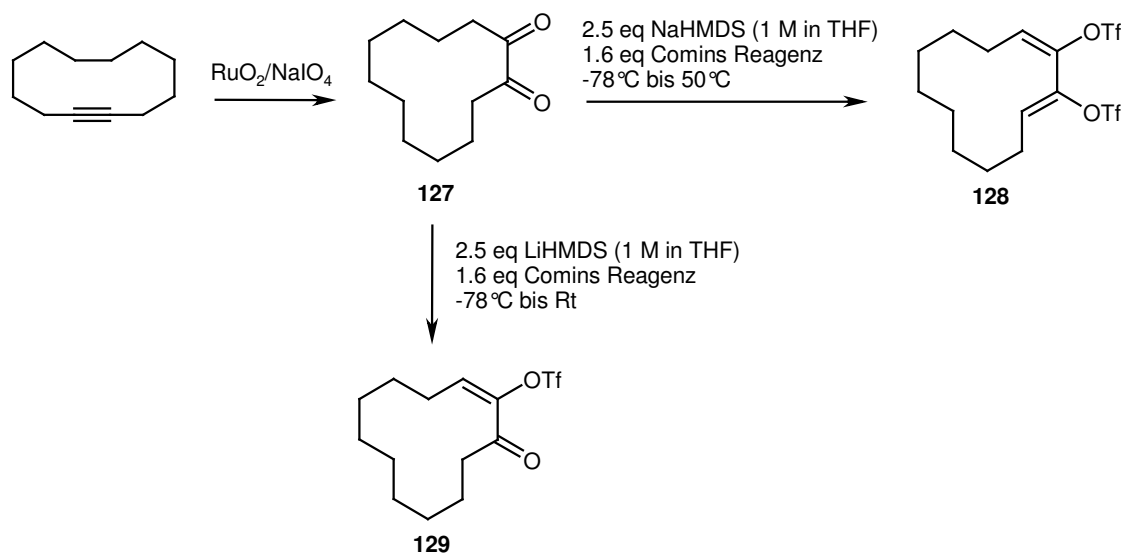
Schema 57: Lindlar-Reduktion und versuchte Bromierung des Modells **114b**.

Obwohl zahlreiche Bromierungsbedingungen untersucht wurden (elementares Brom mit und ohne Zusatz einer Base oder Pyridin-Hydrobromid-Perbromid),^[216,226] war das Resultat gemäß der HPLC- und LC-MS-Messungen stets eine komplexe Mischung aus Ausgangsmaterial, Monoeliminierungsprodukten, teilweise entschützten, bromierten Verbindungen und Dibromiden mit und ohne ^tBoc-Schutzgruppen. Die Abspaltung der Schutzgruppe wurde auch dann beobachtet, wenn in der Reaktionsmischung Triethylamin als HBr-Fänger vorhanden war. Eine Trennung des komplexen Gemisches war nicht möglich. Der Versuch, das Rohprodukt mit KO^tBu zu behandeln um eine Dehydrobromierung zu erzielen,^[218,219] resultierte ebenfalls in einem komplexen, nicht-trennbaren Gemisch.

b.) Palladium-katalysierte Reduktion von Bisenoltriflaten

Bei dieser Strategie sollte das Alkin zuerst zum 1,2-Diketon oxidiert und anschließend zum Bisenoltriflat umgesetzt werden. Durch eine nachfolgende Palladium-katalysierte Reduktion könnte daraus das Dien erhalten werden. Diese Methode ist in der Literatur weit verbreitet um Alkene aus Ketonen herzustellen. Für die Darstellung von Dienen aus einem Bisenoltriflat wurden jedoch keine Präzedenzen gefunden.

Wieder wurde die Reaktion am einfachen Cyclododecin-Modell untersucht (Schema 58). Die Oxidation zum 1,2-Cyclododecadion (**127**) konnte entweder mit KMnO_4 in Aceton bzw. KMnO_4 in Gegenwart von FeCl_3 ^[227,228] mit etwa 30% Ausbeute, oder mit $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{NaIO}_4$ in einem Tetrachlorkohlenstoff/Acetonitril/Wasser-Gemisch^[229,230] mit über 80% Ausbeute erreicht werden.



Schema 58: Herstellung von Bisenoltriflat **128** und Oxoenoltriflat **129**.

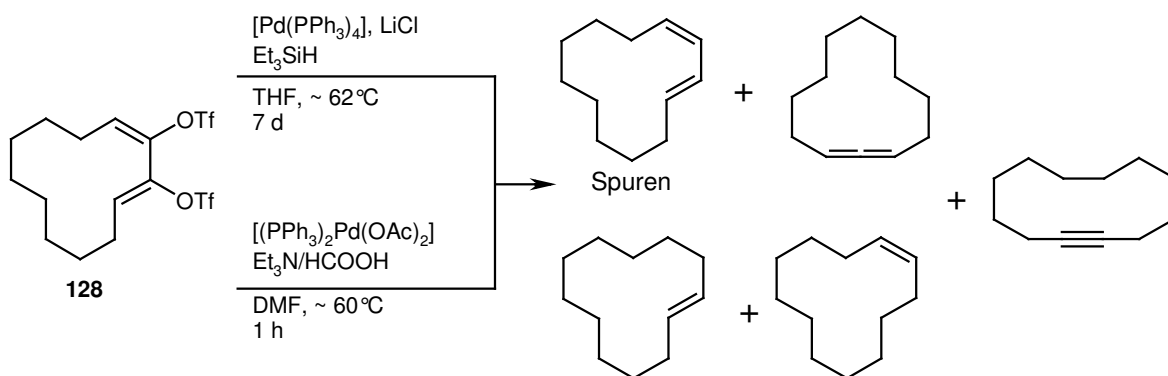
Die Herstellung des Bisenoltriflats **128** war nicht trivial. Mit den in Schema 58 angegebenen, „optimierten“ Reaktionsbedingungen konnte **128** nur mit einer Ausbeute von etwa 7% erhalten werden. Der Einsatz von anderen Basen (KHMDS, LDA oder 1,6-Di-*t*-Butylpyridin) und Triflatdonoren {Trifluormethansulfonsäureanhydrid, *N*-Phenyltriflimid (Hendrickson-McMurry-Reagenz)^[239] sowie *N*-(2-Pyridyl)triflimid und *N*-(5-Chloro-2-pyridyl)triflimid (Comins-Reagenzien)^[231]} führte zu keiner Produktbildung oder

geringeren Ausbeuten.^[231-236] Mit LiHMDS konnte immer nur das Oxoenoltriflat **129** isoliert werden (Schema 58).

Die Vollständigkeit der Bisenolat-Bildung konnte durch Quenchen der Reaktion mit D₂O und GC-MS-Untersuchungen bestätigt werden. Die Probleme während der Reaktion scheinen daher erst bei Zugabe des Triflatdonors zu entstehen.

Trotz der geringen Ausbeuten für die Bisenoltriflat-Bildung, wurde die anschließende Reduktion zum entsprechenden Dien weiter untersucht (Schema 59).

Die Reaktion mit [Pd(PPh₃)₄] und Triethylsilan als Hydridquelle^[237] war sehr langsam. Erst nach 7 Tagen Reaktionszeit und Zugabe weiterer Äquivalente der Reagenzien konnte vollständiger Umsatz erreicht werden. GC-MS-Untersuchungen der Reaktionsmischung zeigten ein komplexes Produktgemisch. Das gewünschte 1,3-Dien konnte nur in Spuren beobachtet werden. Daneben traten größere Mengen an (*E*)- und (*Z*)-Cyclododecen auf. Auch Cyclododecin konnte detektiert werden.



Schema 59: Palladium-katalysierte Reduktion des Bisenoltrifalts **128**.

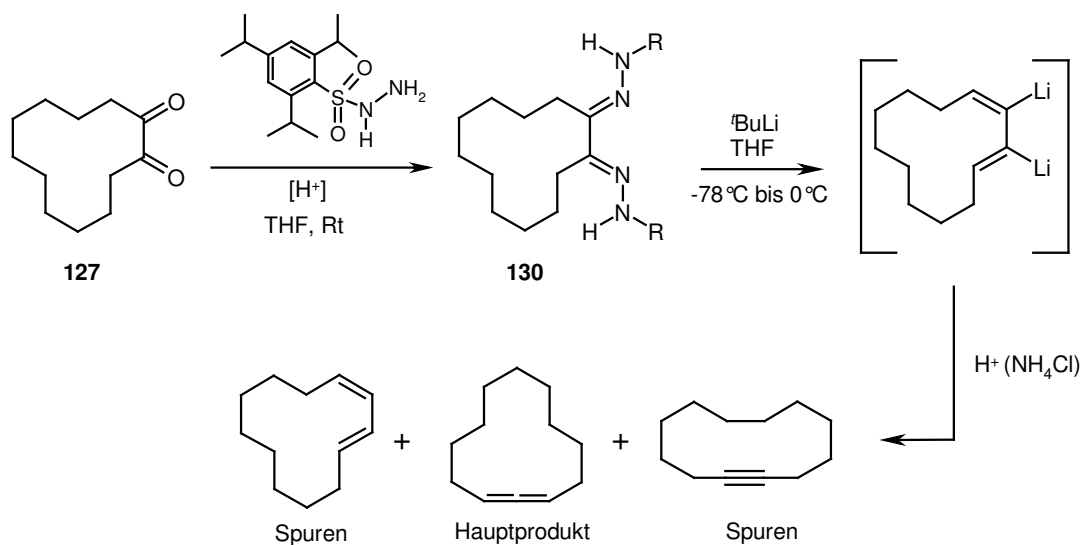
Die Reduktion mit [(PPh₃)₂Pd(OAc)₂] und *in situ* hergestelltem Triethylammoniumformat lief schneller ab.^[238] Bereits nach einer Stunde konnte eine komplexe Mischung an ungesättigten, cyclischen Produkten isoliert werden. Die Reaktion verlief sauberer als mit dem [Pd(PPh₃)₄]/Et₃SiH-System. Die Hauptprodukte der Reaktion waren gemäß der GC-MS-Analyse 1,2-Cyclododecadien und (*Z*)-Cyclododecen. Cyclododecin, (*E*)-Cyclododecen und das gewünschte 1,3-Cyclododecadien wurden etwa zu gleichen Teilen gebildet.

Obwohl die Reduktion optimierbar ist, limitiert die nicht effiziente Darstellung des Bisenoltriflats die Anwendbarkeit dieser Strategie. Da diese Probleme schon beim einfachsten Modell auftraten, wurde die Synthesestrategie nicht weiter verfolgt.

c.) Shapiro-Reaktion

Auch mit Hilfe der Shapiro-Reaktion, einer Variante der Bamford-Stevens-Reaktion, kann ausgehend von einer Carbonylgruppe eine Doppelbindung erzeugt werden.^[240-242] Dazu muss die Carbonylgruppe zuerst in ein Sulfonylhydrazon verwandelt werden. Dieses wird in Gegenwart von Alkylolithium- oder Grignard-Verbindungen gespalten, wobei ein Vinylanion entsteht, das mit verschiedenen Elektrophilen bzw. protischen Lösungsmitteln zu olefinischen Produkten abreagieren kann.

Wieder wurde die Reaktion zuerst am einfachsten Modell, dem Cyclododecadien **127** untersucht (Schema 60).



Schema 60: Shapiro-Reaktion ausgehend von Cyclododecadien **127**.

Umsatz von **127** mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurehydrazid^[243] führte zu Bishydrazon **130** in 86% Ausbeute. Die nach Behandlung mit $t\text{BuLi}$ und ges. NH_4Cl -Lösung.^[244] resultierende Reaktionsmischung wurde mittels GC-MS analysiert. Neben Spuren des gewünschten 1,3-Cyclododecadiens und Spuren von Cyclododecin wurde als

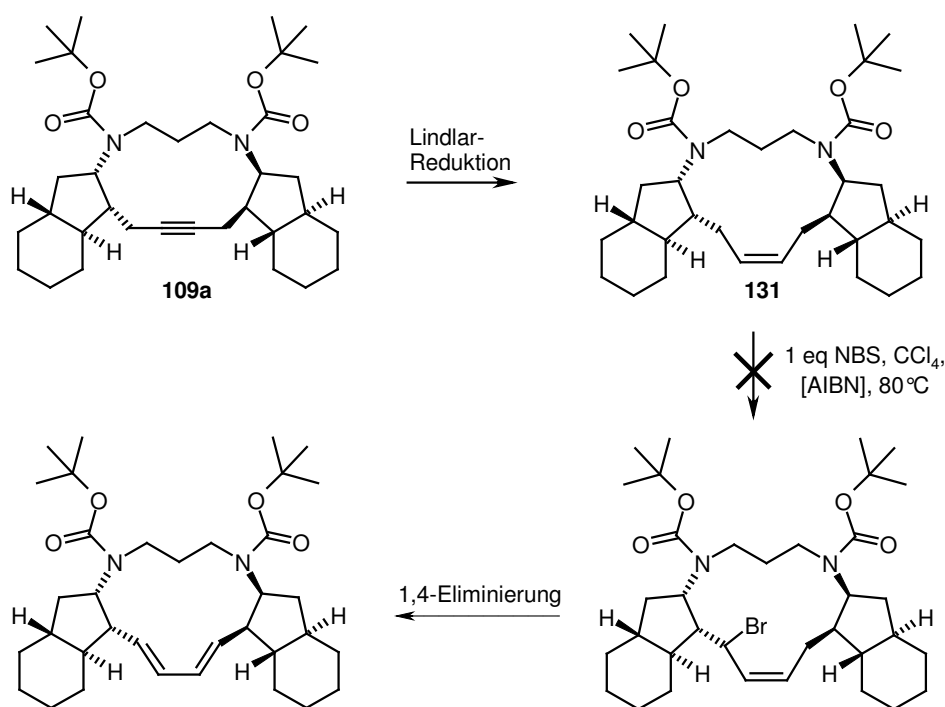
Hauptprodukt das 1,2-Cyclododecadien detektiert, welches sich wahrscheinlich durch eine Isomerisierung aus dem zuerst gebildeten Cyclododecin unter den stark basischen Bedingungen gebildet hat. Ein Vergleich mit der Literatur bestätigt, dass Shapiro-Reaktionen von cyclischen 1,2-Bishydrasonen vorwiegend zu Cycloalkinen führen.^[240]

3.11.2. Anwendung der Mehrstufenstrategien auf das bicyclische Molekül

Da die Mehrstufenstrategie zur Herstellung eines 1,3-Diens aus einem Alkin bei den verschiedenen Modellen nicht erfolgreich war, wurden mit dem bicyclischen Molekül nur einige ausgewählte Versuche durchgeführt.

a.) Allylische Bromierung

Die geplante Strategie ist in Schema 61 beschrieben. Nach Lindlar-Reduktion der enantiomerenreinen, 'Boc-geschützten Verbindung **109a**, sollte durch radikalische Bromierung das entsprechende Allylbromid hergestellt werden, aus dem dann durch 1,4-Eliminierung von HBr das gewünschte Dien entstehen sollte.^[245]



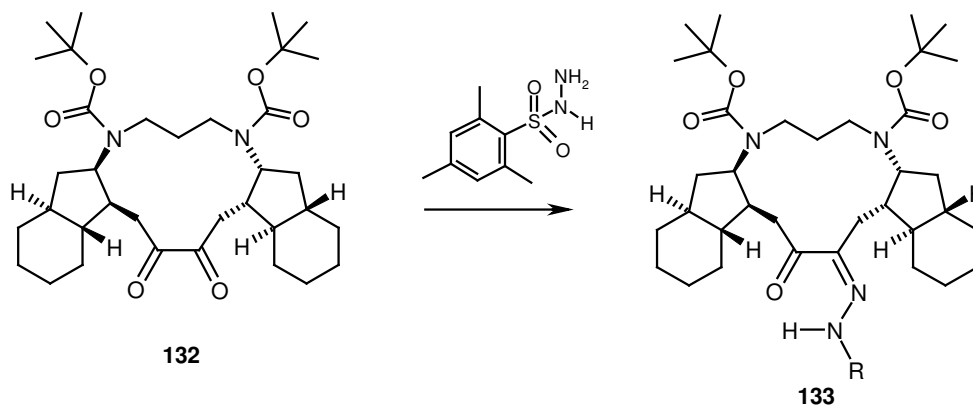
Schema 61: Allylische Bromierung von Alken **131** mit nachfolgend geplanter 1,4-Eliminierung.

Die Lindlar-Reduktion^[222] von **109a** lieferte Alken **131** in quantitativer Ausbeute. Für die allylische Bromierung wurde NBS in Verbindung mit AIBN bzw. Benzoylperoxid eingesetzt.^[62,246] Das Resultat war in beiden Fällen eine komplexe Mischung, bestehend aus Startmaterial, entschützten Verbindungen, gesättigten, bromierten Verbindungen und weiteren, nicht-identifizierbaren Nebenprodukten. Das gewünschte allylische Bromid konnte nicht nachgewiesen werden.

b.) Shapiro-Reaktion

Obwohl die Shapiro-Reaktion von Cyclododecadien nur Spuren des gewünschten 1,3-Diens lieferte (Schema 60), wurde diese Strategie auch auf das bicyclische Molekül übertragen.

Wie Schema 62 zeigt, konnte das für die Reaktion benötigte Bishydrizon aber nicht hergestellt werden. Ausgehend von Diketon **132**, das durch Oxidation des racemischen Alkins (\pm)-**109a** mit $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ in quantitativer Ausbeute erzeugt wurde, konnte vermutlich aus sterischen Gründen nur das Monohydrizon **133** in 48% Ausbeute isoliert werden. Dieses wurde nicht weiter umgesetzt.



Schema 62: Versuchte Darstellung des Bishydravons aus Verbindung **132**.

3.12. Fazit

Die geplante Umwandlung der nach der RCAM gebildeten Dreifachbindung in ein konjugiertes Dien unter Anwendung verschiedener Synthesestrategien erwies sich als problematisch. Im Zuge der durchgeführten Isomerisierungsreaktionen konnten daraus jedoch einige wertvolle Informationen gewonnen werden.

Die Probleme bei der basenkatalysierten Isomerisierung lagen vor allem in der selektiven Bildung einzelner Isomere sowie in der Abtrennung der neu gebildeten Isomere aus den erzeugten Gemischen.

Auch wurde festgestellt, dass die Wahl der Schutzgruppen das Ergebnis stark beeinflusst. Nur jene Isomere, die durch Reaktion der benzylgeschützten Modelle gebildet wurden, konnten in guten Ausbeuten isoliert werden. Mit anderen Schutzgruppen bildeten sich vor allem nicht-identifizierbare Zersetzungsprodukte.

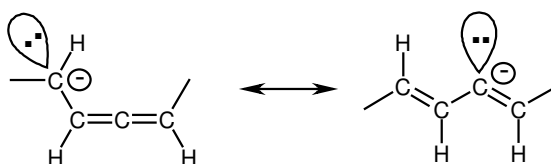
Von den verschiedenen untersuchten Isomerisierungssystemen lieferte K/Al_2O_3 in Benzol das beste Ergebnis. Mit KO^tBu in DMSO bildeten sich neben den Isomerisierungsprodukten immer auch Zersetzungsprodukte. K/Al_2O_3 ist KO^tBu in DMSO auch im Bezug auf die Reaktionsführung überlegen. Während bei Einsatz von KO^tBu in DMSO die Entfernung von DMSO und seiner Zersetzungsprodukte aus dem Reaktionsgemisch oft schwierig ist, genügt im Fall von K/Al_2O_3 eine einfache Filtration um das Reagenz zu entfernen.

Neben der Wahl der Schutzgruppen, scheint auch die Konformation der Moleküle einen großen Einfluss auf das Ergebnis der Isomerisierung zu haben. Dieses wird deutlich an den unterschiedlichen Reaktionsergebnissen der benzylierten Modelle **115a** und **115b** zu (vgl. Abb. 14 und 15). Während die Isomerisierung im Falle des C_2 -symmetrischen Modells **115a** relativ selektiv zum konjugierten 1,3-Dien **123** und zum Allen **122** verlief, entstand aus dem *meso*-Modell **115b** unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein komplexes Isomerengemisch. Daraus konnte neben der reduzierten Verbindung **121**, lediglich das analoge konjugierte 1,3-Dien **120** isoliert werden. Die Bildung des Allens wurde nicht beobachtet.

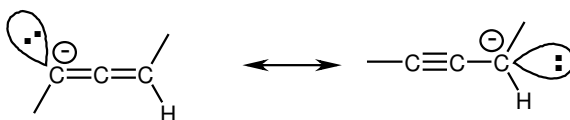
Die bei der Isomerisierung der benzylierten Modelle erzeugten 1,3-Diene **120** und **123** besitzen eine doppelt sowie eine dreifach substituierte Doppelbindung im Cyclopentanring. Sie weisen somit einen höheren Substitutionsgrad als das gewünschte symmetrische 1,3-(*E,E*)-Dien des Papuamins auf und wurden vermutlich aufgrund ihrer höheren thermodynamischen Stabilität bevorzugt gebildet. Es ist möglich, dass durch den annellierten Sechsring im bicyclischen System die Wanderung der Doppelbindung in Ring aufgrund der unterschiedlichen sterischen Gegebenheiten verhindert werden könnte.

Die Energieverhältnisse bei der Bildung eines 1,3-Diens durch basenkatalysierte Isomerisierung hängen von einigen Faktoren ab. Wie in Schema 45 veranschaulicht, verläuft die basenkatalysierte Isomerisierung normalerweise über ein Allen als Zwischenstufe. Um daraus das 1,3-Dien zu erzeugen, ist es notwendig das Allen in α -Stellung zu deprotonieren. Diese Deprotonierung verläuft aber relativ langsam und benötigt harschere Reaktionsbedingungen (höhere Temperatur, stärkere Basen) als eine entsprechende Deprotonierung des Allens selbst. Dies deutet darauf hin, dass der Methylenwasserstoff in α -Stellung zum Allen weniger acide ist als das „quasi-olefinische“ Wasserstoffatom am Allen. Eine Begründung dafür kann bei genauerer Betrachtung der Resonanzstrukturen der durch die Deprotonierung entstehenden Anionen gefunden werden (Schema 63).^[178,259]

Deprotonierung in α -Stellung zum Allen:



Deprotonierung am Allen direkt:



Schema 63: Mesomere Stabilisierung verschiedener Anionen, die bei der Isomerisierung auftreten können.

Bei der Deprotonierung der α -Stellung des Allens entsteht ein Anion, das sich durch Ausbildung einer nicht-äquivalenten 1,3-Dien-Resonanzstruktur stabilisieren kann. Die Bildung dieser Resonanzstruktur ist aufgrund der unterschiedlichen Geometrie aber

energetisch ungünstig und der Energiegewinn durch die mesomere Stabilisierung dadurch eher gering.

Wird hingegen der Allen-Wasserstoff selbst deprotoniert, führt dies zu einer propargylischen Resonanzstruktur, die derjenigen des ursprünglich gebildeten Anions geometrisch ähnlich ist. Zur Bildung dieser „quasi-äquivalenten“ Resonanzstruktur ist daher ein geringerer Energieaufwand nötig, weshalb sich ein Anion dieser Art bei milderer Reaktionsbedingungen (niedrige Temperatur, schwächere Basen) bildet.

1,3-Diene werden bei Isomerisierungsreaktionen daher erst dann gebildet werden, wenn durch Delokalisierung im konjugierten System mehr Energie gewonnen wird als bei der Deprotonierung des Allens in α -Position aufgewendet werden muss.

Bei der Isomerisierung spielen natürlich auch noch sterische Motive eine Rolle. Wie bereits erwähnt, zeigen Untersuchungen, dass konjugierte Diene unter einer Ringgröße von 18 immer sterische Wechselwirkungen aufweisen.^[201] Im Papuamin-Gerüst und auch in den Modellen besteht der zentrale Ring aus 13 C-Atomen. Es könnte daher sein, dass aufgrund von sterischen Gründen, die Bildung eines konjugierten 1,3-Diens in diesem Ring nicht bevorzugt ist.

Die Übertragung der aussichtsreichsten Isomerisierungsbedingungen (Benzyl-Schutzgruppe und Einsatz von K/Al_2O_3 in Benzol) auf die Naturstoffintermediate, führte leider zu keinem auswertbaren Ergebnis.

In Abb. 16 sind semi-empirische Berechnungen[‡] der Bildungsenthalpien ΔH verschiedener Papuamin-Isomere dargestellt, unter Berücksichtigung höher substituierter Doppelbindungsisomere (vgl. auch Abb. 13).

[‡] Die Berechnungen wurden mit PC Spartan '02 Wavefunction Inc. auf PM3-Niveau durchgeführt. Berechnet wurden die Gleichgewichtsgeometrien im Grundzustand.

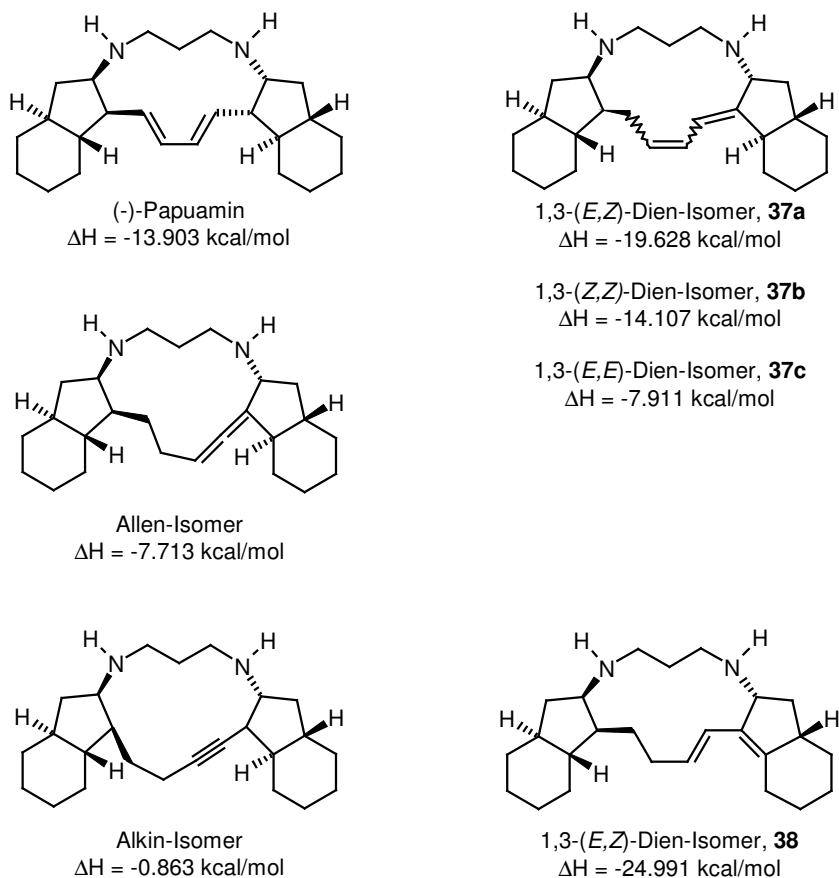


Abb. 16: Weitere berechnete Bindungsenthalpie-Werte für (-)-Papuanin-Isomere.

Isomer **38**, mit der Doppelbindung im Ringsystem ist laut Berechnungen am stabilsten. Auch das asymmetrische 1,3-(*E,Z*)-Dien **37a** ist gemäß der Berechnung sehr stabil, was auf die dreifach substituierte Doppelbindung zurückgeführt werden kann. Die anderen berücksichtigten Isomere unterscheiden sich nicht sonderlich stark vom berechneten Wert für (-)-Papuanin. Sollte aufgrund sterischer Wechselwirkungen im Papuanin-Gerüst die Wanderung der Doppelbindung in das Ringsystem erschwert sein, so ist es aufgrund der Berechnungen vorstellbar, dass das gewünschte, symmetrische 1,3-Dien in der Reaktion gebildet wird (wenn auch als Gemisch mit den anderen Isomeren).

Der Einsatz der Mehrstufenstrategie zur Herstellung des gewünschten 1,3-Diens verlief, wie unter Punkt 3.11. beschrieben, ebenfalls nicht erfolgreich. Unter den untersuchten Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Isomer nicht erhalten werden.

4. Zusammenfassung

(-)-Papuanin (**1**), das aus Meeresschwämmen der Gattung *Haliclona* sp. isoliert wurde, ist ein strukturell einzigartiges, marines Alkaloid mit viel versprechenden, antimikrobischen und fungiziden Eigenschaften.^[12,13] Der Naturstoff weist eine C_2 -symmetrische, pentacyclische Struktur auf (Abb. 17). Wegen dieser ungewöhnlichen Struktur und aufgrund seiner interessanten biologischen Aktivitäten wurde Papuanin bereits von mehreren Arbeitsgruppen synthetisiert.^[19-23] Da die bisher bekannten Synthesen aber sehr linear und stufenreich sind (z. B. Barrett's Synthese:^[19] 20 Stufen und ~ 1% Gesamtausbeute; Weinreb's Synthese:^[21] 16 Stufen und ~ 5% Gesamtausbeute; Heathcock's Synthese: 17 Stufen und ~ 4% Gesamtausbeute^[23]) sollte im Zuge der hier vorliegenden Dissertation ein einfacherer und effizienterer Zugang zu (-)-Papuanin gefunden werden.

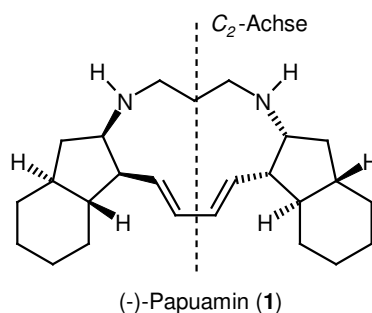
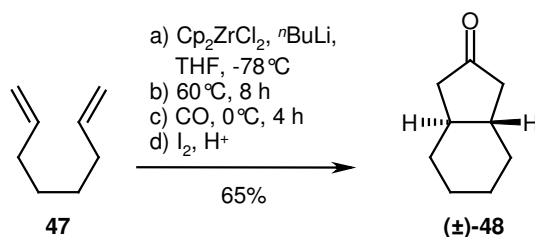


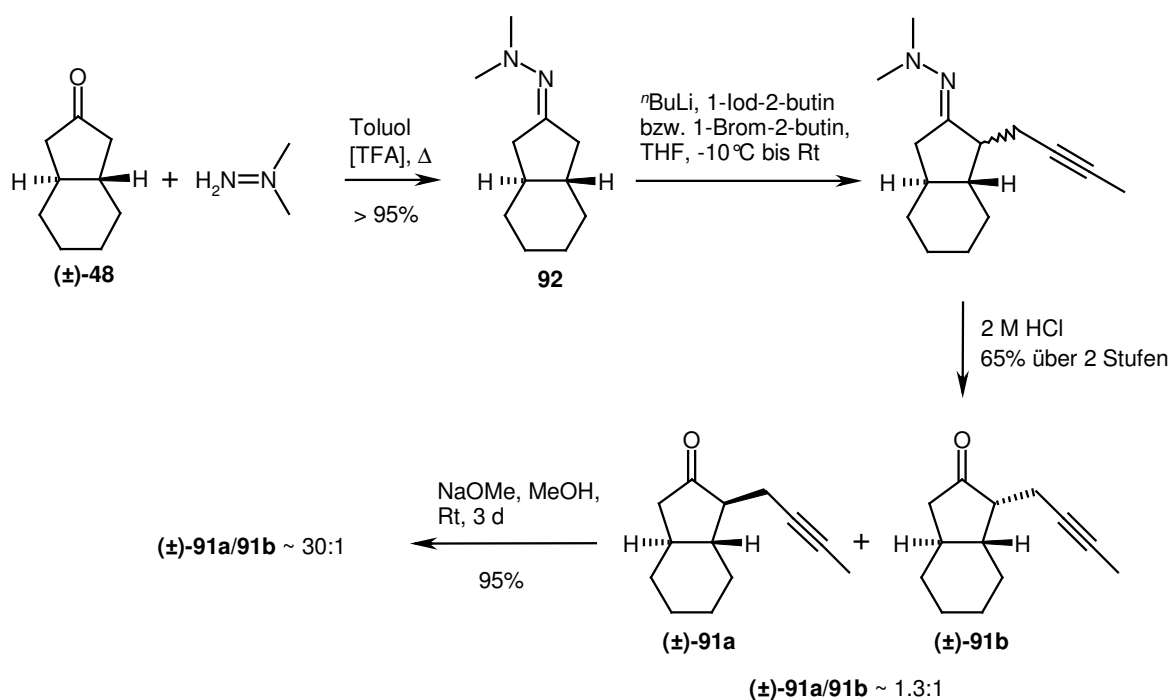
Abb. 17: (-)-Papuanin.

Startpunkt der Synthese war das kommerziell erhältliche 1,7-Octadien, das durch Anwendung und Optimierung einer von E.-I. Negishi^[34,39] entwickelten Zirconacyclisierungs/Carbonylierungssequenz in einem Schritt in das racemische *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**] in 65% Ausbeute überführt werden konnte (Schema 64). Andere literaturbekannte Reaktionsbedingungen^[26] führten zu schlecht reproduzierbaren Ergebnissen.



Schema 64: Darstellung von (±)-*trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**].

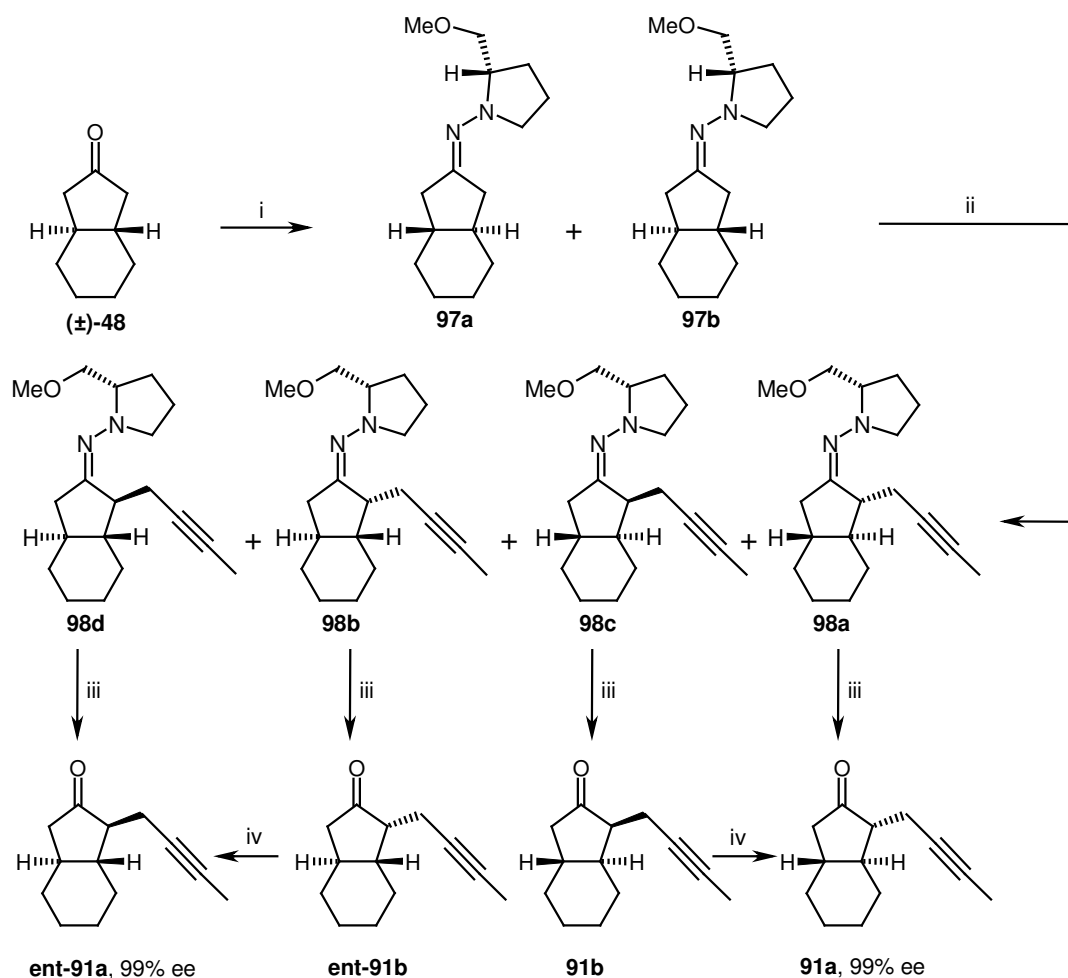
Bei der Alkylierung des bicyclischen Ketons (\pm)-**48** unter Standardbedingungen^[45-49] kam es vermehrt zum Auftreten von Mehrfachalkylierung, die erst unterbunden werden konnte, nachdem das Keton in das entsprechende Dimethylhydrazone überführt wurde.^[53-55] Die Alkylierung des Dimethylhydrazons lieferte nach hydrolytischer Aufarbeitung ein ~ 1.3:1-Diastereomergemisch aus den racemischen *cis*- und *trans*-alkylierten^[303] Ketonen (\pm)-**91a** und (\pm)-**91b** in Ausbeuten von bis zu 65%. Mit Hilfe einer basenkatalysierten Epimerisierungsreaktion^[45] war es aber möglich, das Gemisch ohne nennenswerte Verluste in ein ~ 30:1-Gemisch zugunsten des *cis*-alkylierten^[303] Ketons (\pm)-**91a** zu überführen (Schema 65).



Schema 65: Herstellung von (\pm)-*cis*-alkylierten^[303] *trans*-Hexahydroindan-2-on (\pm)-**91a**.

Um komplexe Diastereomergemische bei der enantioselektiven Herstellung des Endprodukts zu vermeiden, wurde die Racematspaltung in einem frühen Stadium der Synthese durchgeführt. Gängige Methoden zur Spaltung von racemischen Ketonen (z. B. die Herstellung diastereomerer Schiff'scher Basen und Ketale, Racematspaltungen mit Hilfe von Enzymen oder stereoselektive Reduktionen) führten bei *trans*-Hexahydroindan-2-on [(\pm)-**48**] bzw. *cis*-alkyliertem^[303] Keton (\pm)-**91a** nicht zum Erfolg. Erst nach Umwandlung des bicyclischen Ketons (\pm)-**48** in die diastereomeren SAMP-Hydrazone **97a** und **97b** und anschließender Alkylierung mit 1-Iod-2-butin oder 1-Brom-2-butin,

resultierten die alkylierten SAMP-Hydrazon-Diastereomere **98a – d** ohne Mehrfachalkylierung in 75% Ausbeute.^[63-67] Die Trennung der Diastereomere war mittels präparativer HPLC in 90% Ausbeute möglich. Die Abspaltung des chiralen Auxiliars mit gesättigter, wässriger Oxalsäure lieferte die enantiomerenreinen alkylierten Ketone **91** in Ausbeuten über 90%.^[70] Die *trans*-alkylierten^[303] Ketone **91b/ent-91b** konnten durch Epimerisierung^[45] mit NaOMe in Methanol ebenfalls in die gewünschten *cis*-alkylierten^[303] Verbindungen **91a/ent-91a** überführt werden. Durch Anwendung der SAMP-Methode (Schema 66) konnten somit beide Enantiomere **91a** bzw. **ent-91a** mit einer optischen Reinheit von bis zu 99% erhalten werden. Die Methode hat außerdem den Vorteil, dass das chirale Auxiliar im Zuge der Aufarbeitung zurückgewonnen und für weitere Synthesen eingesetzt werden kann.^[70]

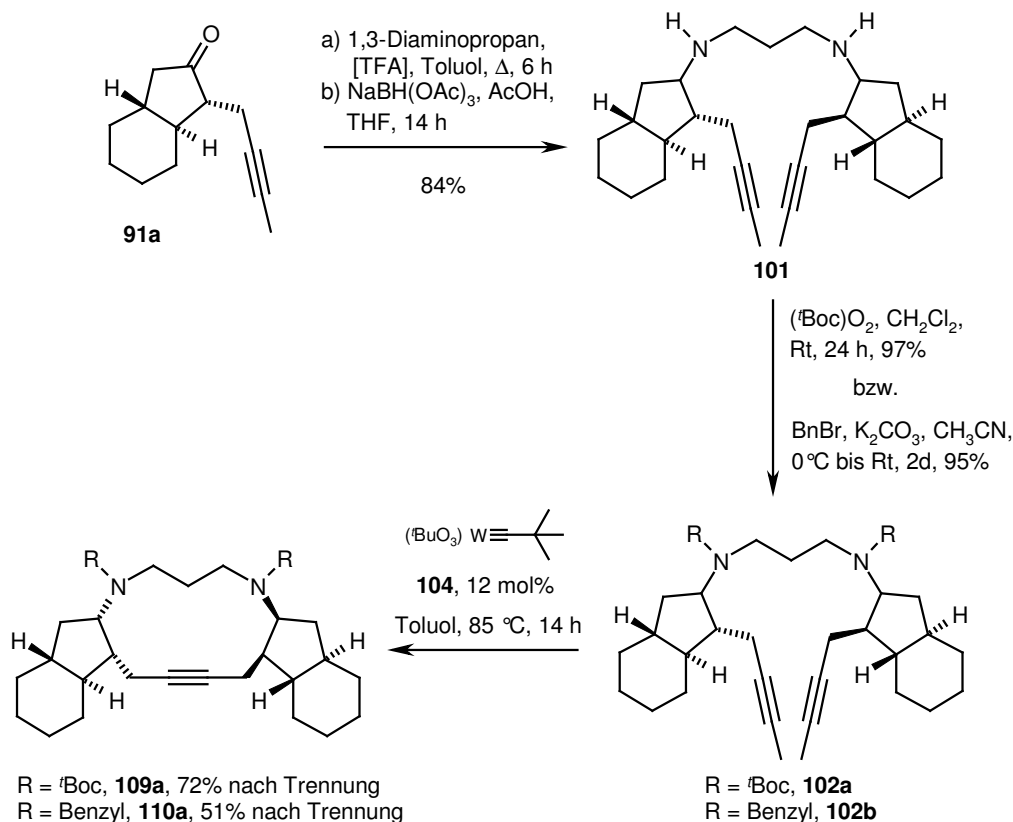


Schema 66: Darstellung der enantiomerenreinen, alkylierten Ketone **91a** bzw. **ent-91a**; Reagenzien und Reaktionsbedingungen: i, SAMP-Hydrazin, [TFA], Toluol, Δ , 95%; ii, n BuLi, 1-Iod-2-butin bzw. 1-Brom-2-butin, THF, -10°C bis Rt, 70% nach HPLC-Trennung; iii, wässrige gesättigte Oxalsäure, Ether, Rt, 90%; iv, NaOMe, Methanol, Rt, 3 d, 95%.

Ausgehend vom enantiomerenreinen, alkylierten Keton **91a** wurde mit einer konvergenten reduktiven Aminierung das offenkettige Dialkin **101** in 84% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 90:10 hergestellt.^[107-109] Dabei war es essentiell zuerst das entsprechende Diimin durch azeotrope Destillation herzustellen und dieses erst dann, in einem zweiten Reaktionsschritt zu reduzieren.

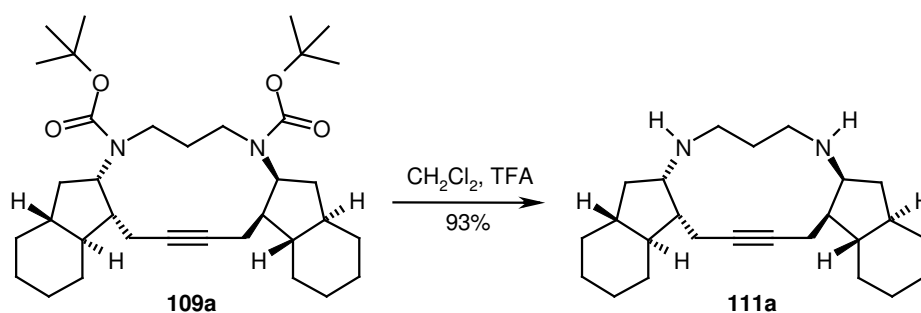
Vor der Schlüsselreaktion der Synthese, der Ringschlussalkinmetathese (RCAM), war es notwendig, die aciden Aminowasserstoffe von Diamin **101** zu schützen. Während die Herstellung der ^tBoc- und benzylgeschützten Diamine **102a** und **102b** unter Anwendung von Standardbedingungen in Ausbeuten von $\geq 95\%$ abliefen, scheiterte die Einführung von TMS oder MOM-Schutzgruppen an der Empfindlichkeit der resultierenden Produkte.

Der zentrale 13-gliedrige Ring des Naturstoffs konnte durch RCAM unter Verwendung von 9 – 13% des Schrockschen Wolfram-Alkylidin-Katalysators **104**^[130] gut reproduzierbar bei vollständigem Umsatz geschlossen werden.^[154] Die entsprechenden RCAM-Produkte **109** bzw. **110** wurden als Diastereomergemisch isoliert. Die ringgeschlossenen Produkte, die das Diastereomerenverhältnis des Startmaterials **101** widerspiegeln, konnten auf dieser Stufe mit Hilfe der präparativen HPLC-Technik getrennt werden. Die diastereomeren- und enantiomerenreinen C_2 -symmetrischen RCAM-Produkte **109a** und **110b** resultierten in Ausbeuten von 72% bzw. 51% (Schema 67).



Schema 67: Darstellung der diastereomeren- und enantiomerenreinen RCAM-Produkte **109a** und **110a**.

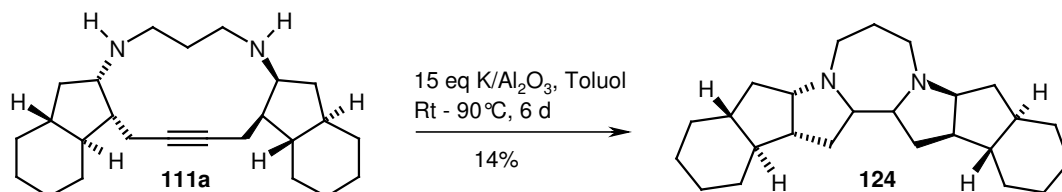
Nach der säurekatalysierten Abspaltung der $t\text{Boc}$ -Schutzgruppen aus **109a** konnte schließlich das diastereomeren- und enantiomerenreine Papuamin-Alkin-Isomer **111a** in 93% Ausbeute hergestellt werden (Schema 68)



Schema 68: Darstellung des diastereomeren- und enantiomerenreinen Papuamin-Alkin-Isomeren **111a**.

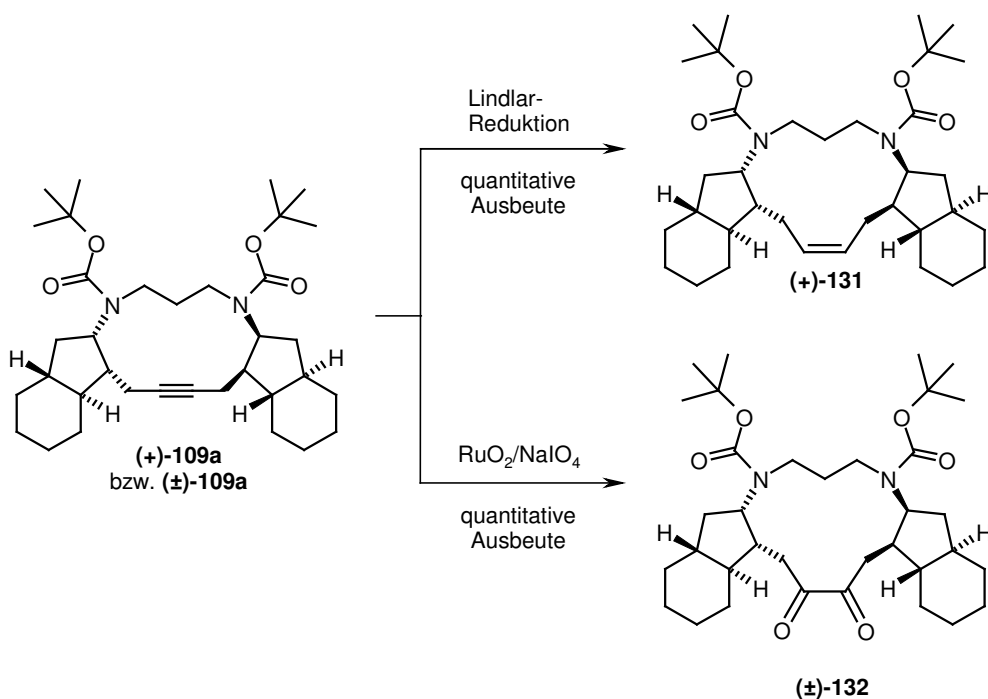
Ausgehend von den RCAM-Produkten **109a**, **110a** und **111a** wurden zahlreiche Versuche unternommen, um eine basenkatalysierte Isomerisierung der Dreifachbindung in das im Naturstoff vorhandene, 1,3-(*E,E*)-Dien zu bewirken.^[175,185,192-194] Diese Versuche führten jedoch nicht zum gewünschten Naturstoff. Bei der Isomerisierung von Verbindung **111a**

mit K/Al_2O_3 in Toluol konnte allerdings das interessante, heptacyclische Papuamin-Isomer **124** in 14% Ausbeute erhalten werden (Schema 69). Die Ausbeute ist nicht optimiert.



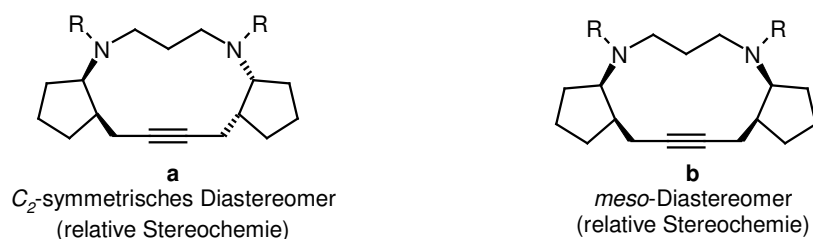
Schema 69: Isomerisierung zum diastereomeren- und enantiomerenreinen Heptacyclus **124**.

Versuche, das 1,3-(*E,E*)-Dien über eine Mehrstufenstrategie aus den RCAM-Produkten zu erhalten (z. B. Bromierung/Dehydrobromierung^[215] des entsprechenden Alkens oder die Shapiro-Reaktion^[240-242] ausgehend vom 1,2-Dion) blieben ohne Erfolg. Im Zuge dieser Untersuchungen konnten aber die Papuamin-Derivate (+)-**131** und (±)-**132** in quantitativen Ausbeuten erhalten werden (Schema 70).



Schema 70: Durch Reduktion^[222] und Oxidation^[230] erhaltene Papuamin-Derivate.

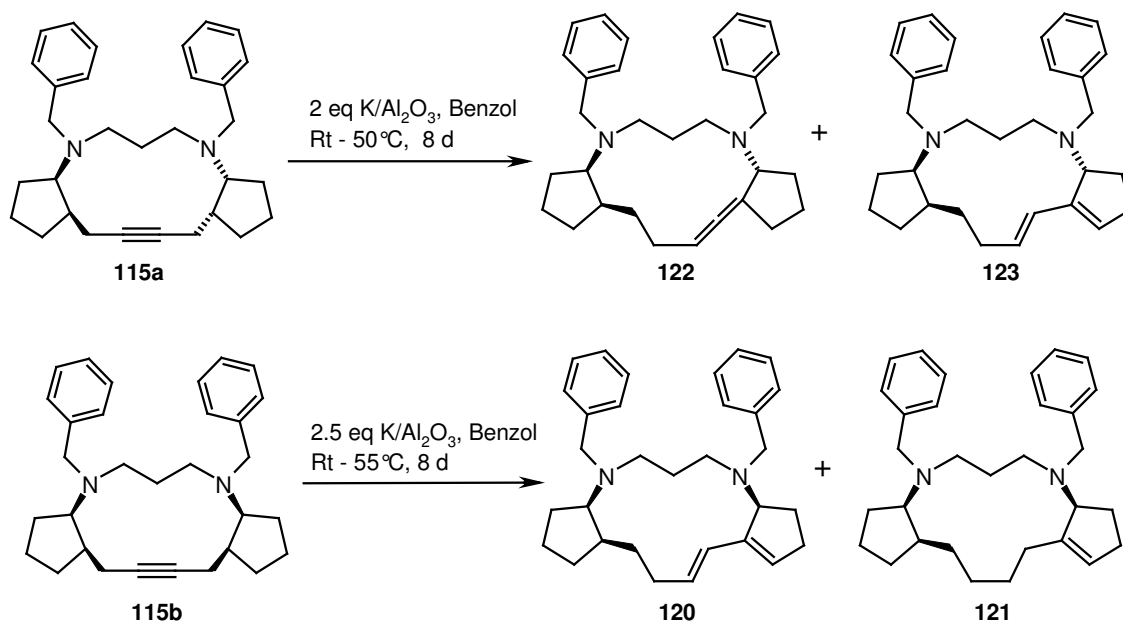
Isomerisierungsstudien wurden auch an racemischen Modellen durchgeführt, die ausgehend von Cyclopentanon in analoger Weise zu den bicyclischen Molekülen erzeugt wurden. Mit Hilfe der unterschiedlich geschützten Modelle (Abb. 18) konnte auch die Kompatibilität des Schrock-Katalysators **104** mit diversen funktionellen Gruppen geklärt werden. Die RCAM mit den ^tBoc-, Benzyl-, Pyrimidon-, und Tetrahydropyrimidin-geschützten Verbindungen verlief problemlos und die RCAM-Produkte **114a/b** – **116a/b** konnten in guten Gesamtausbeuten isoliert werden. Bei den Nosyl- bzw. Benzoyl-geschützten Verbindungen konnte dagegen auch mit einer erhöhten Katalysatorladung (bis 25%) und einer höheren Reaktionstemperatur von 100°C kein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Die entsprechenden RCAM-Produkte **118a/b** und **119a/b** wurden nur in geringen Ausbeuten neben den entsprechenden Startmaterialien isoliert. Bei allen isolierten RCAM-Produkten traten stets zwei Hauptdiastereomere im Verhältnis von etwa 1:1 auf, deren relative Stereochemie mit Hilfe von NMR-Analysen bestimmt werden konnte. Bei den Hauptdiastereomeren handelt es sich jeweils um eine C_2 -symmetrische und eine *meso*-Verbindung (Abb. 18).



R = ^tBoc, **114a/114b**, Gesamtausbeute 91%
 R = Benzyl, **115a/115b**, Gesamtausbeute 89%
 R = CH₂, **116a/116b**, Gesamtausbeute 87%
 R = CO, **117a**, Ausbeute 48%
 R = CO, **117b**, Ausbeute 77%
 R = Nosyl, **118a/118b**, Gesamtausbeute 22%
 R = Benzoyl, **119a/119b**, Gesamtausbeute 39%

Abb. 18: Papuamin-Modelle.

Bei der Isomerisierung der benzylierten Verbindungen **115a** und **115b** mit K/Al₂O₃ in Benzol konnten aus dem Reaktionsgemisch einige interessante Isomerisierungsprodukte, u. a. das 1,2-Dien **122** und die 1,3-Diene **120** und **123** isoliert werden. Auch das partiell reduzierte Isomer **121** wurde erhalten (Schema 71).



Schema 71: Produkte, die aus der Isomerisierungsreaktion der Modelle **115a** und **115b** resultieren.

Im Zuge der vorliegenden Arbeit konnte das diastereomeren- und enantiomerenreine Papuamin-Alkin-Isomer **111a** in 9 Stufen und einer Gesamtausbeute von etwa 20% hergestellt werden. Daraus konnten durch eine basenkatalysierte, doppelte Hydroaminierung das heptacyclische Papuamin-Isomer **124** erfolgreich gebildet werden. Daneben wurden noch einige Papuamin-Derivate durch Oxidation und Reduktion aus Verbindung **109a** und im Zuge der Modellstudien erhalten.

Durch die Synthese der Papuamin-Isomere und auch durch die Herstellung der unterschiedlichen Modelle konnte die Effizienz der RCAM zur Synthese von Makrocyclen erneut unterstrichen werden. Besonders bemerkenswert ist dabei, dass auch sterisch anspruchsvolle Makrocyclen, wie der von zwei Bicyclen umgebene, zentrale 13-gliedrige Ring des Papuamin-Gerüsts problemlos und in guten Ausbeuten geschlossen werden können.

5. Ausblick

Ein Nachteil der im Zuge dieser Arbeit entwickelten Synthese der enantiomerenreinen (-)-Papuamin-Vorstufen ist die Methode der Racematspaltung. Mit Hilfe der RAMP/SAMP-Methode können die enantiomerenreinen alkylierten Ketone **91a** zwar in hoher optischer Reinheit (ee = 99%) erhalten werden, die notwendige präparative HPLC-Trennung der diastereomeren SAMP-Hydrazone **98a – d** ist jedoch wenig praktikabel. Um eine bessere Trennung der entstehenden Diastereomere zu erzielen, wäre der Einsatz sterisch anspruchsvollerer, chiraler Hydrazine zu prüfen. (Abb. 19).^[294-296] So ist literaturbekannt, dass der Einsatz von SAPP zu diastereomeren Hydrazonen führt, die in manchen Fällen durch fraktionierte Kristallisation trennbar sind.^[297]

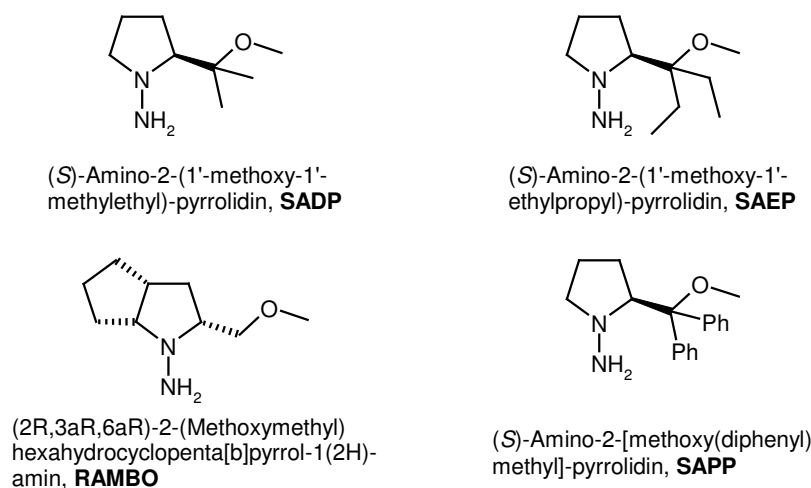


Abb. 19: Sterisch anspruchsvolle, chirale Hydrazine.

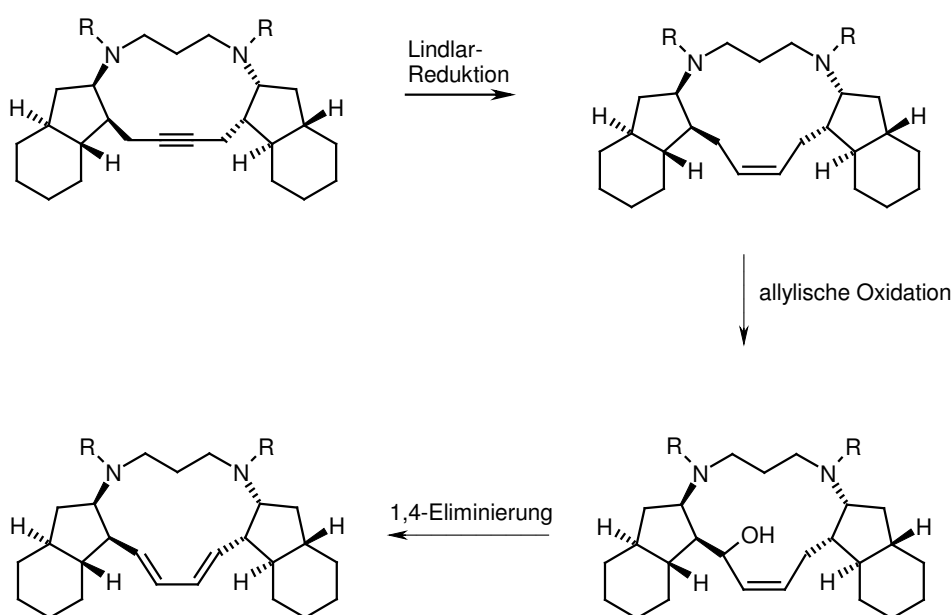
Eine andere, elegante Methode zur Herstellung der enantiomerenreinen Vorstufen könnte die Entwicklung einer stereoselektiven Zirconacyclisierung/Carbonylierungsreaktion sein. Beispielsweise könnten chirale η^5 -Cyclopentadienyl-Zirconium-Komplexe^[298,299] oder Brintzinger-artige *ansa*-Zirconocen-Komplexe^[300,301] für eine solche Reaktion verwendet werden.

Neben den bereits getesteten Reaktionsbedingungen zur Herstellung des gewünschten 1,3-Diens aus den RCAM-Produkten, gibt es noch einige andere interessante Reaktionen die in Erwägung gezogen werden sollten.

Beispielsweise wäre es sinnvoll, für die Isomerisierungsstudien der Papuamin-Vorstufen neue Schutzgruppen einzusetzen, die die NMR-Analyse erleichtern. Eine Allyl-Schutzgruppe könnte hierbei eine interessante Alternative darstellen.^[111] Da diese Schutzgruppe selbst isomerisieren kann und im Anschluss leicht hydrolytisch abgespalten wird, müsste jedoch zuerst abgeklärt werden, inwieweit sie mit den Isomerisierungsbedingungen kompatibel ist. Auch die kürzlich von J. Barluenga beschriebene 2-Arylallyl-Schutzgruppe könnte diesbezüglich untersucht werden.^[260]

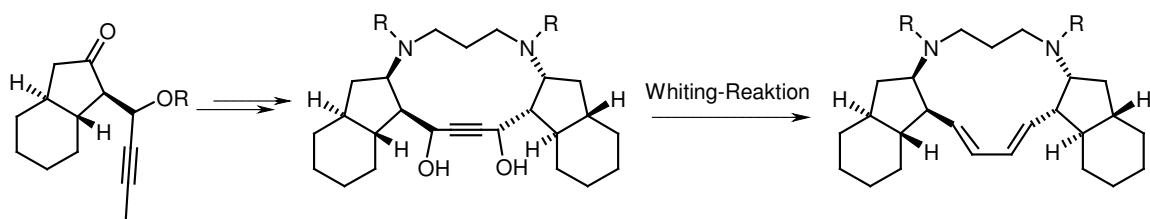
Neben den bereits unter Punkt 3.11. erwähnten Mehrstufenstrategien, gibt es weitere Möglichkeiten, um ausgehend von RCAM-Produkten zu 1,3-Dienen zu kommen.

Beispielsweise könnte ausgehend vom Lindlar-reduzierten Molekül mittels allylischer Oxidation (z. B. mit SeO_2) ein allylischer Alkohol hergestellt werden, der direkt oder nach Überführung in eine bessere Abgangsgruppe (durch Tosylierung oder Acylierung), im Zuge einer 1,4-Eliminierung das gewünschte Produkt liefern könnte (Schema 72).^[53,214]



Schema 72: Durch allylische Oxidation und 1,4-Eliminierung zum gewünschten 1,3-Dien.

In Schema 73 ist die sogenannte „Whiting-Reaktion“ gezeigt, mit der aus Alkindiolen nach Behandlung mit LiAlH_4 1,3-Diene erzeugt werden können.^[53,263] Ob die dafür nötige Vorstufe mit der RCAM vereinbar ist, müsste erst abgeklärt werden.



Schema 73: Durchführung der Whiting-Reaktion

Die im Zuge der vorliegenden Arbeit erzeugten Papuamin-Isomere und Derivate, müssen auch noch auf ihre potentielle, biologische Aktivität hin untersucht werden.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen

1.1. Arbeitstechniken

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen unter Argon-Atmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

Zum Einengen der Lösungsmittel und Reaktionsmischungen wurden Rotationsverdampfer der Firmen Heidolph oder Büchi verwendet.

Säulenchromatographische Trennungen wurden nach dem Flash-Verfahren unter Verwendung von Kieselgel der Firma Merck (Typ 9385, 230 – 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser),^[248] sowie mit automatischen Chromatographiesystemen (Lobar[®]-Fertigsäulen von Merck bzw. CombiFlash[®] von Isco Inc.) durchgeführt.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden 40 x 80 mm Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel eingesetzt (Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄ und Polygram[®] Alox N/UV₂₅₄). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht oder durch Anfärben mit wässriger, schwefelsaurer Cerammoniumnitrat/Ammoniummolybdat-Lösung oder basischer Kaliumpermanganat-Lösung und Entwicklung in der Hitze.

1.2. Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über den in Klammern angegebenen Reagenzien getrocknet: Aceton, Acetonitril, DMSO, *N,N'*-Diisopropylamin, Triethylamin, Dichlormethan, *iso*-Propanol (CaH₂); Ethanol, Methanol (Mg); Hexan, Pentan, Toluol, Benzol (Na/K-Legierung); Diethylether, THF (Mg-Anthracen oder Na/K-Legierung).^[247] Sämtliche Lösungsmittel wurden unter Argon aufbewahrt.

1.3. Bestimmung der physikalischen Daten

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden vom „Mikroanalytischen Labor H. Kolbe“ in Mülheim an der Ruhr durchgeführt. Die Werte sind mit einer Genauigkeit von $\pm 0.4\%$ angegeben.

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an Bruker FT-NMR Geräten aufgenommen: DMX 600 (^1H : 600.1 MHz, ^{13}C : 150.5 MHz), AV 400 bzw. AMX 400 (^1H : 400.1 MHz, ^{13}C : 100.5 MHz) und DPX 300 bzw. AMX 300 (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz). Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan oder dem entsprechenden Lösungsmittelsignal als Referenz angegeben (CDCl_3 : $\delta_{\text{C}} \equiv 77.0$ ppm; $\delta_{\text{H}} \equiv 7.24$ ppm; CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{C}} \equiv 53.8$ ppm; $\delta_{\text{H}} \equiv 5.32$ ppm; THF- d_8 : $\delta_{\text{C}} \equiv 67.4$ und 25.3 ; $\delta_{\text{H}} \equiv 3.58$ und 1.73 ppm). Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz angegeben. Die in Tabellenform angegebenen NMR-Daten sind eindeutig; die Nummerierung der in den dazugehörigen Schemata angegebenen Moleküle ist willkürlich. Die Zuordnungen basieren auf 1D und 2D Spektren, die mit Bruker Standardpulsprogrammen aufgenommen wurden [DEPT; COSY (cosygs und cosydqt); HSQC (invietgssi) optimiert für $^1J(\text{C,H}) = 145$ Hz; HMBC (inv4gslplmd) für $^nJ(\text{C,H})$ -Korrelationen; HSQC-TOCSY (invietgsm) mit einer MLEV17 Mischzeit von 120 ms]. Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplet, ddt = Dublett vom Dublett vom Triplet, dm = Dublett vom Multiplett, t = Triplet, tt = Triplet vom Triplet, q = Quartett, qi = Quintett, m = Multiplett, br = breites Signal.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem Nicolet Magna-IR750 Spektrometer aufgenommen. Charakteristische Absorptionsbanden sind in cm^{-1} angegeben.

Massenspektrometrie

EI-Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 8200 oder Finnigan MAT 8400 Spektrometer aufgenommen. ESI-Messungen wurden an einem Bruker ESQ3000 Spektrometer durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer gemessen.

Analytische Gaschromatographie

Analytische GC/MS-Messungen wurden an Hewlett-Packard HP 6890 bzw. Agilent 6890 Geräten mit einer 0.25mm x 30m x 0.25 μ m Kapillarsäule (HP-5MS, Crosslinked 5% Phenylmethylsiloxan) und einem Agilent 5973*Network* Massendetektor, sowie an einem Hewlett Packard HP 5890 Gaschromatographen mit Finnigan MAT SSQ 7000 Massendetektor durchgeführt. Der quantitativen Auswertung liegt die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung der Responsefaktoren zugrunde.

Zur ee-Bestimmung mittels chiraler GC wurden folgende Säulensysteme eingesetzt:

- 30 M BGb 176/SE52 G/451 mit 0.6 bar Wasserstoff für *trans*-Hexahydroindan-2-on (**48**) und die (1*S**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-ole (**99a/99b**).
- 25 M LIPODEX G/G 364 mit 0.6 bar Wasserstoff für (1*S**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)-hexahydroindan-2-on (**91a**).
- 25 M HYDRODEX-B-TBDAC G/498 mit 0.6 bar Wasserstoff für *trans*-Hexahydroindan-2-ol (**35**).

Analytische Flüssigkeitschromatographie

HPLC-Messungen erfolgten an Shimadzu LC-10A Anlagen mit Diodenarraydetektor oder UV-Detektor. LC-MS-Kopplungen wurden an einem Shimadzu-Gerät (LCMS-2010) ausgeführt.

Zur ee-Bestimmung des 'Boc-RCAM-Produkts **109a** mittels chiraler HPLC wurden folgende Systeme eingesetzt:

- Säule: 250 mm Chiralcel OD-H, 4.6 mm Innendurchmesser;
Mobile Phase: ⁿHeptan/2-Propanol 99.9:0.1
- Säule: 250 mm Chiralpak AD, 4.6 mm Innendurchmesser;
Mobile Phase: ⁿHeptan/2-Propanol 99:1

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi Schmelzpunktapparatur B-540 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Drehwertbestimmungen

Drehwerte wurden am Polarimeter Model 343 der Firma Perkin-Elmer bei $\lambda = 589$ nm in einer 10 cm Küvette bei 20°C gemessen und sind als spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ angegeben (Gl. 1):

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha_D^{20} \cdot 100}{c [g / 100mL] \cdot 1 dm} \quad (\text{Gl. 1})$$

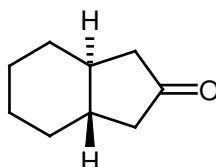
Kristallstrukturen

Kristallstrukturen wurden auf einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer mit einer Drehstromanode mit 0.3 mm Fokus gemessen. Die Elementarzellparameter wurden mit DENZO und Scalepack bestimmt.^[264] Die Strukturen wurden mit Hilfe der Programmpakete SHELXS-97 gelöst und mit SHELXL-97 verfeinert.^[265] Die grafische Darstellung erfolgte mit DIAMOND.^[258] Zur Datensammlung diente die „Collect Software“.^[266]

2. Synthesen

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Abbildungen und Beschreibungen der entsprechenden Verbindungen auf ihre relative Stereochemie.

2.1. Darstellung von (\pm)-*trans*-Hexahydroindan-2-on [(\pm)-48]^[26,34,39-42]



In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 8.24 g (28.2 mmol) Cp_2ZrCl_2 in 38 mL THF suspendiert und auf -78°C gekühlt. Zur weiß-grauen Suspension werden 36.2 mL (56.5 mmol) $n\text{BuLi}$ (1.56 M in Hexan) über einen Zeitraum von 75 min zugetropft. Die resultierende gelb-braune Suspension wird für weitere 1.5 h bei -78°C gerührt. Anschließend werden 3.10 g (28.2 mmol) 1,7-Octadien zugetropft. Die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt, wobei sich der Niederschlag löst und kurzzeitig eine klare, orange-braune Lösung entsteht. Aus dieser klaren Lösung fällt nach einiger Zeit erneut ein feinkörniger Niederschlag aus (vermutlich LiCl). Die orange Suspension wird dann für 9 h auf $60 - 65^\circ\text{C}$ erhitzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 14 h wird die dunkelbraune Suspension auf 0°C gekühlt und die Apparatur vorsichtig mit einer Membranpumpe auf 70 ± 10 mbar evakuiert. Dann wird bei 0°C unter Verwendung eines Einleiterohrs und eines mit CO -gefüllten Ballons CO für 4 h direkt in die Reaktionsmischung eingeleitet. Die Reaktionsmischung wird durch Iodolyse aufgearbeitet. Dazu wird eine Lösung aus 7.90 g (31.1 mmol) Iod und 23 mL THF langsam bei 0°C zur Reaktionsmischung getropft. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 45 mL 3 M Salzsäure versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur entsteht ein heller Niederschlag, der über Kieselgur filtriert wird. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird mit Pentan/Ether 1:1 extrahiert, wobei erneut ein Niederschlag entsteht, der abfiltriert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Die resultierende organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und

eingengt. Es resultiert eine orange-braune, ölige Flüssigkeit, die einige Stunden bei Raumtemperatur gelagert wird, wobei eine grün-schwarze Suspension entsteht. Diese Suspension wird säulenchromatographisch gereinigt (Pentan; Pentan/Ether 50:1; Pentan/Ether 35:1). Es resultieren 2.46 g *trans*-Hexahydroindan-2-on als gelb-orange Flüssigkeit (63% Ausbeute).

Bemerkungen: Mit der Negishi-Vorschrift kann *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**] in reproduzierbaren Ausbeuten zwischen 60 und 65% erhalten werden.

Als Nebenprodukt bei der Synthese können, abhängig von der Dauer des Erhitzens 1 – 6% *cis*-Hexahydroindan-2-on (**151**) isoliert werden (analytische Daten siehe unten).

Die Reaktionsmischung kann auch destillativ gereinigt werden (Kp: 40 – 50°C bei $3 \cdot 10^{-2}$ – $4 \cdot 10^{-2}$ mbar).

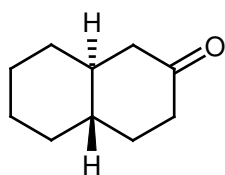
Analytische Daten:

$R_f = 0.5$ (Hexan/Essigester 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.28$ (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 218.1, 45.6, 43.9, 31.3, 26.2$; IR (kap.): $\nu = 2925, 2854, 1745 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 138 (86) [M^+], 109 (41), 96 (31), 95 (39), 94 (100), 82 (27), 81 (87), 79 (21), 68 (29), 67 (63), 55 (22), 54 (31), 53 (14), 41 (34), 39 (24), 27 (11); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$: 138.1045, gefunden: 138.1044. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten für *trans*-Hexahydroindan-2-on überein.^[38,26]

2.1.1. Nebenprodukte der *trans*-Hexahydroindan-2-on Synthesen

Im Zuge der Optimierung der *trans*-Hexahydroindan-2-on Synthese bildeten sich neben dem gewünschten *trans*-Hexahydroindan-2-on auch diverse Nebenprodukte. Die analytischen Daten einiger dieser Nebenprodukte sind hier angegeben.

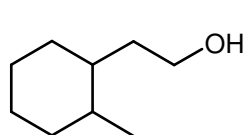
trans-Octahydro-2(1H)-naphthalenon (**89**)



$R_f = 0.4$ (Hexan/Essigester 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 2.40 - 2.27$ (m, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1 H), 1.96 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 4H), 1.44 – 0.94 (m, 7H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 211.6, 48.7, 43.4, 41.8, 41.6, 34.3, 33.7, 32.8, 26.2,$

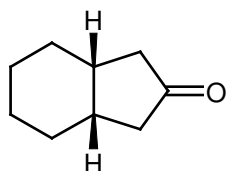
25.7; IR (kap.): $\nu = 2921, 2854, 1717 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 152 (100) [M^+], 137 (13), 134 (12), 123 (22), 119 (10), 110 (28), 109 (22), 108 (77), 97 (15), 96 (19), 95 (24), 93 (13), 82 (19), 81 (51), 79 (20), 68 (12), 67 (30), 55 (31), 54 (12), 53 (10), 41 (23), 39 (16); HRMS (EI): berechnet für $C_{10}H_{16}O$: 152.1201, gefunden: 152.1203. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten für *trans*-Octahydro-2(1*H*)-naphthalenon überein.^[249]

2-(2-Methylcyclohexyl)ethanol (88)



$R_f = 0.2$ (Hexan/Essigester 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 3.67$ (m, 2H), 1.90 – 1.58 (br m, 5H), 1.35 – 0.93 (br m, 7H), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), OH nicht zu sehen; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 61.0, 41.1, 37.3, 36.8, 35.9, 32.2, 26.6, 26.5, 20.4$; IR (kap.): $\nu = 3334, 2920, 2853, 1461, 1446, 1377, 1055, 1038, 1011 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 142 (< 1) [M^+], 97 (24), 96 (100), 95 (24), 81 (40), 69 (12), 68 (13), 67 (23), 55 (50), 41 (22); HRMS (CI): berechnet für $C_9H_{19}O$ (M+H): 143.1436, gefunden: 143.1435.

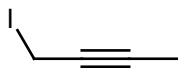
cis-Hexahydroindan-2-on (151)



$R_f = 0.4$ (Hexan/Essigester 10:1) und 0.7 (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 2.38 - 2.24$ (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 3H), 1.99 – 1.74 (m, 1H), 1.66 – 1.12 (br m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 220.4, 43.2, 35.5, 27.4, 22.4$. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten für *cis*-Hexahydroindan-2-on überein.^[38]

2.2. Alkylierung von (\pm)-*trans*-Hexahydroindan-2-on

Darstellung von 1-Iod-2-butin

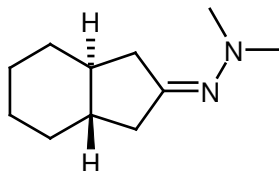


In einem Zweihalskolben werden 320 mL Dichlormethan vorgelegt und nacheinander 21.1 g (80.4 mmol) Triphenylphosphin und 5.49 g (80.6 mmol) Imidazol zugegeben. Nachdem sich das Imidazol aufgelöst hat, werden 20.4 g (80.4 mmol) Iod zugegeben. Es bildet sich eine dunkelgelbe Suspension mit einem feinen, weißen Niederschlag von Imidazoliumiodid. Zur Suspension werden 4.68 g (66.8 mmol) 2-Butin-1-ol in 20 mL Dichlormethan gegeben. Nach 3.5 h ist der Umsatz laut DC (Hexan/Essigester 4:1) vollständig, und die Reaktionsmischung wird filtriert. Das resultierende orange-rote, klare Filtrat wird eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Pentan). Es resultieren 8.7 g 1-Iod-2-butin als hellgelbe Flüssigkeit (72% Ausbeute).

Analytische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 3.68$ (q, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.83 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 82.1, 76.0, 4.0, -16.9$. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten für 1-Iod-2-butin überein.^[160]

Darstellung von *trans*-Hexahydroindan-2-on-dimethylhydrazon [(\pm)-92]



In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 3.08 g (22.3 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on [(\pm)-48], 1.62 g (26.9 mmol) Dimethylhydrazin, 12 μL (0.16 mmol) TFA und 24 mL Toluol vereinigt und das Gemisch 6 h auf Rückfluss erhitzt (vollständiger Umsatz laut GC-MS). Die gelb-braune Reaktionsmischung wird auf

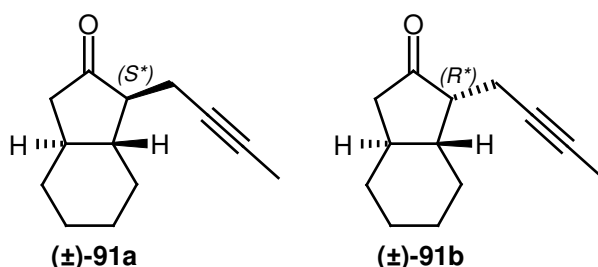
Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel abgezogen. Die resultierende Flüssigkeit wird mit 50 mL Ether verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Einengen und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Ether 10:1 – 1:1) resultieren 3.99 g *trans*-Hexahydroindan-2-on-dimethylhydrazon als orange-braune Flüssigkeit (99% Ausbeute).

Bemerkung: Das isolierte Rohprodukt kann auch ohne säulenchromatographische Reinigung weiter umgesetzt werden.

Analytische Daten:

R_f = 0.2 (Hexan/Essigester 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 2.75 („dd“, J = 17.2 Hz, 5.7 Hz, 1H, Teil eines nicht vollständig aufgelösten ABX-Systems), 2.51 – 2.45 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.03 – 1.76 (br m, 6H), 1.29 (m, 4H), 1.11 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 173.8, 47.1 (nur 1 Peak für zwei Methylgruppen), 44.7, 44.3, 40.1, 36.5, 31.5, 31.4, 26.3, 26.3; IR (kap.): ν = 2982, 2923, 2852, 2815, 2770, 1657, 1466, 1447, 1424 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 180 (100) [M⁺], 179 (16), 165 (18), 95 (16), 67 (15), 45 (21), 44 (49), 43 (19), 42 (14), 41 (16); HRMS (EI): berechnet für C₁₁H₂₀N₂: 180.1626, gefunden: 180.1627; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 73.28, H 11.18, N 15.54; gefunden: C 73.20, H 11.12, N 15.62.

Darstellung von (±)-(1*S/*R**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on [(±)-91a bzw. (±)-91b]**



In einem Zweihalskolben werden 2.16 g (12.0 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on-dimethylhydrazon [(±)-92] in 45 mL THF vorgelegt. Bei –10°C werden 8.30 mL (12.9 mmol) ⁿBuLi (1.56 M in Hexan) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird nach Zugabe der Base dunkler. Die orange-braune Lösung wird für 2 h bei –10°C gerührt.

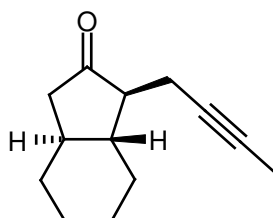
Anschließend wird eine Lösung von 2.22 g (12.3 mmol) 1-Iod-2-butin in 1.5 mL THF zugetropft, wobei die Reaktionsmischung wieder heller und trüb wird. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h ist der Umsatz vollständig (GC-MS) und die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 24 mL 2 M wässriger Salzsäure aufgearbeitet. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die resultierende dunkelbraune Flüssigkeit wird säulenchromatographisch gereinigt (Pentan, Pentan/Ether 40:1). Es können 1.46 g einer gelben Flüssigkeit isoliert werden, die (\pm)-**91a** und (\pm)-**91b** im Verhältnis von 1.3:1 (GC-MS) enthält (64% Ausbeute).

Bemerkung: Die Alkylierung kann auch mit 1-Brom-2-butin in identischen Ausbeuten durchgeführt werden.

Analytische Daten: [Gemisch aus (\pm)-**91a** und (\pm)-**91b**]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 – 2.22 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 4H), 1.70 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.15 (m, 2H);
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 219.4, **217.5**, 76.8, **76.7**, **76.2** (nur 1 Peak für beide Diastereomere), **54.2**, 49.9, **47.8**, 47.1, 45.6, **44.6**, **41.3**, 40.2, 32.3, **31.3**, **30.5**, 29.6, 26.5, **26.3**, 26.1, **26.1**, **16.8**, 16.5, **3.4** (nur 1 Peak für beide Diastereomere). Alle fett geschriebenen Verschiebungen entsprechen Keton **91a**.

Epimerisierung zu (\pm)-(1*S,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on [(\pm)-**91a**]**



In einem Zweihalskolben werden 2.94 g (15.4 mmol) des 1.3:1-Gemisches aus (\pm)-**91a** und (\pm)-**91b**, 400 mg (7.40 mmol) Natriummethanolat und 60 mL Methanol vereinigt und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4.5 d beträgt das Verhältnis von (\pm)-**91a** zu

(±)-**91b** 22:1 (GC-MS). Die Reaktionsmischung wird eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und erneut eingengt. Das resultierende orange-braune Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 4:1). Es resultieren 2.80 g eines 23:1-Gemisches aus (±)-**91a** und (±)-**91b** in Form einer gelben Flüssigkeit (95% Ausbeute).

Analytische Daten: [(±)-**91a**]

R_f = 0.6 (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 – 2.32 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.16 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 217.5, 76.8, 76.2, 54.2, 47.8, 44.6, 41.3, 31.4, 30.5, 26.3, 26.1, 16.8, 3.4; IR (kap.): ν = 2921, 2854, 1744, 1447, 1084 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 190 (3) [M⁺], 108 (100), 91 (15), 79 (12), 67 (12), 41 (12); HRMS (EI): berechnet für C₁₃H₁₈O: 190.1358, gefunden: 190.1359; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 82.06, H 9.53; gefunden: C 81.76, H 9.43.

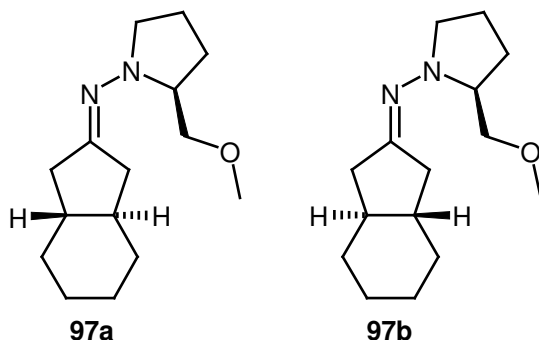
Eine kleine Menge von (±)-**91a** [97.5 mg (0.51 mmol)] kann mittels chiraler, präparativer HPLC getrennt werden (Stationäre Phase: Chiralpak AS AS00CJ-DH004; Säule: Daicel, 250*20 mm; Mobile Phase: Hexan/2-Propanol 98:2; Flussgeschwindigkeit: 10 mL·min⁻¹; T: 308 K). Es werden zwei Fraktionen (jeweils farblose Öle) isoliert:

A: 41.2 mg **91a**, 97%ig laut GC; [α]_D²⁰ = -211.0 (*c* = 1.14, Dichlormethan); ee > 99%.

B: 44.2 mg **ent-91a**, 94%ig laut GC; [α]_D²⁰ = +187.1 (*c* = 1.12, Dichlormethan); ee > 99%.

2.2.1. Anwendung der RAMP/SAMP-Hydrazon-Methode auf *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-48]

Darstellung der *trans*-Hexahydroindan-2-on SAMP-Hydrazone (97a/97b)



In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wird eine Lösung von 479 mg (3.47 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-48], 486 mg (3.73 mmol) SAMP, 1.8 μ L (24 μ mol) TFA und 11 mL Toluol für 2.5 h auf Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels GC-MS). Anschließend wird die gelb-braune Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und eingengt. Die resultierende rotbraune Flüssigkeit wird mit Ether verdünnt und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen wird ein dunkelbraunes Öl (867 mg) isoliert, das säulenchromatographisch (Hexan/Essigester 2:1) gereinigt wird. Es werden 819 mg *trans*-Hexahydroindan-2-on SAMP-Hydrazone als rotbraunes Öl (Ausbeute: 94%) mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 (GC-MS) erhalten. Ein Diastereomer kristallisiert beim Lagern im Kühlschrank aus und kann nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Pentan bei tiefen Temperaturen (-20°C oder -78°C) und einer weiteren säulenchromatographischen Reinigung relativ sauber ($> 90\%$ laut GC-MS) als hellgelber Feststoff (267 mg) abgetrennt werden. Die verbleibenden 526 mg der Reaktionsmischung, die beide Diastereomere im Verhältnis von 1:3.5 (GC-MS) enthalten, können weder durch Kristallisation und Säulenchromatographie noch mittels präparativer HPLC [es wurden zwei „reversed phase“-Systeme (Nuclodur 100-16- C_{18} /A und Microsorb 5- C_{18}) sowie ein „normal phase“-Kieselgelsystem getestet] getrennt werden.

Bemerkung: Das nach der Aufarbeitung resultierende Diastereomeregemisch kann auch ohne weitere Reinigung für die folgende Alkylierung eingesetzt werden.

Analytische Daten: (kristallines SAMP-Hydrazon)

$R_f = 0.3$ (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 3.44$ („dd“, $J = 9.0$ Hz, 3.8 Hz, 1H, Teil eines nicht vollständig aufgelösten ABX-Systems), 3.35 (s, 3H), 3.26 – 3.16 (m, 3H), 2.63 – 2.46 (m, 3H), 2.03 – 1.76 (br m, 9H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), 1.38 – 1.19 (m, 4H), 1.14 – 1.04 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 171.8$, 75.4, 66.3, 59.2, 54.4, 44.9, 44.5, 40.9, 36.8, 31.5, 31.4, 26.6, 26.4, 26.3, 22.2; IR (KBr): $\nu = 2976$, 2920, 2882, 2845, 1647, 1134, 1114, 1099 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 250 (7) [M^+], 206 (15), 205 (100), 95 (21), 70 (23); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 250.2045, gefunden: 250.2044; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 71.96, H 10.47, N 11.19; gefunden: C 71.78, H 10.39, N 11.14.

Analytische Daten: (~ 1:1-Gemisch aus **97a** und **97b**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.45 - 3.38$ (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 6H), 2.66 (dd, $J = 16.9$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 2.59 – 2.37 (m, 5H), 2.02 – 1.58 (br m, 20 H), 1.35 – 1.16 (m, 8H), 1.10 – 1.01 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.7$, 169.4, 75.6, **75.4**, 66.3*, 66.3*, 59.1*, 59.1*, **54.4**, 53.7, **44.9**, 44.8, 44.6, **44.4**, **40.9**, 39.6, 38.3, **36.8**, 31.5, **31.4**, 31.4, **31.3**, 26.6*, 26.6*, 26.3*, 26.3*, 26.3*, 26.2*, 22.2 (nur 1 Peak für beide Diastereomere). Alle fett geschriebenen Verschiebungen entsprechen dem oben beschriebenen, reinen Diastereomeren. Bei allen mit * gekennzeichneten Verschiebungen ist keine genaue Zuordnung zu einem der Diastereomeren möglich.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der alkylierten RAMP/SAMP-Hydrazone (AV 1)

Zu einer 0.2 M Lösung aus 1 eq RAMP/SAMP-Hydrazon (Diastereomeregemisch) in THF werden bei -10°C 1.1 – 1.2 eq $^n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft und die resultierende Lösung wird bis zu 2 h bei -10°C gerührt. Danach werden 1.05 – 1.4 eq Alkylierungsmittel zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels GC-MS. Bei vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung durch Zusatz von Eiswasser und Extraktion mit Ether aufgearbeitet. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Nach einer Vortrennung mittels normaler Säulenchromatographie, CombiFlash[®] oder Lobar[®]-Fertigsäule wird das Diastereomeren-gemisch, wenn nötig, mittels präparativer HPLC getrennt.

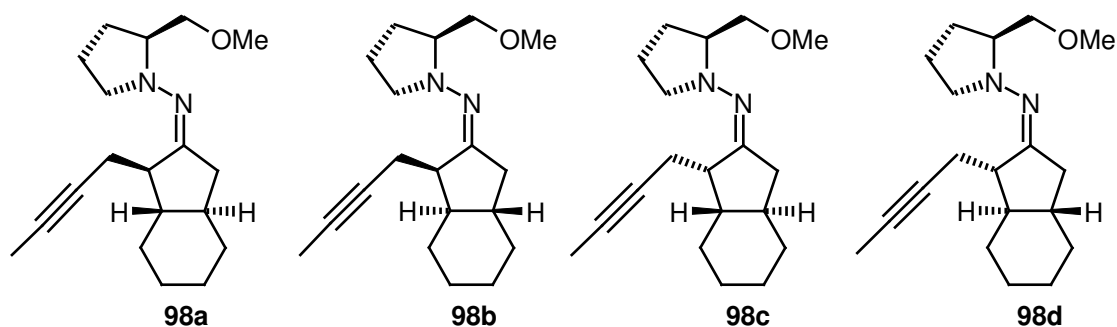
Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung des RAMP/SAMP-Auxiliars (AV 2)

Eine 0.1 M Lösung des alkylierten RAMP/SAMP-Hydrazons in Ether wird mit wässriger, gesättigter Oxalsäure (3 – 5 mL Säure/mmol Hydrazon) versetzt und bei Raumtemperatur stark gerührt. Bei vollständigem Umsatz (Reaktionskontrolle mittels GC-MS) wird die wässrige Phase, die SAMP-Oxalat enthält, von der Reaktionsmischung abgetrennt und mit Ether extrahiert. Aus der wässrigen Phase kann das chirale SAMP-Auxiliar zurückgewonnen werden. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan aufgenommen, wobei ein Niederschlag ausfällt, der über Kieselgur filtriert wird. Das Filtrat wird eingeengt und das resultierende Öl säulen-chromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 30:1 – 10:1). Die Abspaltung des Auxiliars erfolgt in Ausbeuten von bis zu 90%.

Recycling des chiralen SAMP-Auxiliars^[70]

Die wässrigen Phasen, die das bei der Abspaltung des chiralen Auxiliars entstehende SAMP-Oxalat enthalten, werden vereinigt und konzentriert. Die resultierende Mischung wird durch Zusatz von KOH-Plättchen basisch gemacht und mit einer 2:1-Ether/THF-Mischung verdünnt. Zur Reaktionsmischung werden bis zum Festwerden der wässrigen Phase abwechselnd MgSO₄ und K₂CO₃ gegeben. Die Reaktionsmischung wird stark gerührt, dann filtriert. Der feste Rückstand wird mehrmals mit der Ether/THF-Mischung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das nach destillativer oder säulenchromatographischer Reinigung resultierende SAMP kann erneut für die SAMP-Hydrazon Bildung eingesetzt werden.

Darstellung der (3aS*,7aR*)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on SAMP-Hydrazone (98a – d)



Gemäß AV 1 werden 680 mg (2.72 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on SAMP-Hydrazone **97a/97b** (Diastereomenverhältnis 1:1), 1.90 mL (3.04 mmol) ⁿBuLi (1.6 M in Hexan) und 400 mg (3.01 mmol) 1-Brom-2-butin in 15 mL THF umgesetzt. Nach 2 d wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Das resultierende orange-braune Öl wird mittels CombiFlash[®] (40 g-Säule, Hexan/MTBE-Gradient) gereinigt, wodurch 672 mg alkylierte SAMP-Hydrazone als orange Flüssigkeit isoliert werden (82% Ausbeute).

Da die vollständige Trennung der Diastereomere nur mittels präparativer HPLC möglich ist und die HPLC-Trennung mit einer größeren Menge an Substanz effizienter ist, wird das erhaltene Diastereomergemisch mit einem weiteren Ansatz (580 mg Produkt) vereinigt. Die Vortrennung mittels Lobar[®]-Fertigsäule (Säulengröße: B; Mobile Phase: Hexan/Essigester 15:1 und 10:1) liefert folgende zwei Fraktionen:

A: 548 mg eines gelben Öls, das mit einem Diastereomeren angereichert ist (96%ig laut GC-MS).

B: 380 mg eines gelben Öls, in dem ein Diastereomergemisch vorliegt.

Die Fraktionen **A** und **B** werden mittels präparativer HPLC weiter getrennt (Stationäre Phase: LiChrospher Si60 12 µm, Lot F1230854 451; Säule: NW 50, 214 x 48 mm; Mobile Phase: Hexan/2-Propanol 99:1 + 0.1% Triethylamin; Flussgeschwindigkeit: 50 mL·min⁻¹; T: 308 K).

Aus Fraktion **A** resultieren 501.6 mg eines diastereomerenreinen, alkylierten SAMP-Hydrazons (gemäß der Enders-Theorie^[63] vermutlich **98a**) als hellgelbes Öl.

Analytische Daten: (Fraktion **A**)

$R_f = 0.3$ (Hexan/Essigester 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 3.48$ („dd“, $J = 8.5$ Hz, 3.1 Hz, 1H, Teil eines nicht vollständig aufgelösten ABX-Systems), 3.35 (s, 3H), 3.34 – 3.24 (m, 3H), 2.63 (dd, $J = 16.3$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 2.04 – 1.76 (br m, 6H), 1.74 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 4H), 1.14 – 1.03 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta = 167.9, 77.7, 76.0, 75.7, 66.3, 59.2, 53.8, 49.1, 48.4, 43.4, 38.2, 31.6, 30.5, 26.7, 26.3, 26.2, 22.4, 21.3, 3.5$; IR (kap.): $\nu = 2979, 2946, 2916, 2850, 2810, 1645, 1461, 1444, 1128, 1101, 1065$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 302 (1) [M^+], 258 (20), 257 (100), 189 (37), 107 (14), 81 (13), 70 (43), 41 (11); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$: 302.2358, gefunden: 302.2357; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 75.45, H 10.00, N 9.26; gefunden: C 75.33, H 10.11, N 9.08.

Aus Fraktion **B** resultieren nach der präparativen Trennung vier Fraktionen unterschiedlicher Diastereomere bzw. Diastereomere: 25.5 mg (**B1**), 225.5 mg (**B2**), 16.1 mg (**B3**), 46.6 mg (**B4**). Fraktionen **B3** und **B4** enthalten jeweils dasselbe Diastereomeregemisch, jedoch in unterschiedlichen Verhältnissen.

Analytische Daten:

Fraktion **B1**: $R_f = 0.3$ (Hexan/Essigester 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.49$ („dd“, $J = 9.3$ Hz, 3.7 Hz, 1H, Teil eines nicht vollständig aufgelösten ABX-Systems), 3.32 (s, 3H), 3.27 – 3.13 (m, 3H), 2.59 – 2.49 (m, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.75 (br m, 6H), 1.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 3H), 1.21 – 1.03 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2, 77.7, 75.7, 75.0, 66.4, 59.1, 53.7, 49.3, 48.8, 43.1, 36.7, 31.5, 30.5, 26.4, 26.4, 26.2, 22.1, 19.1, 3.5$.

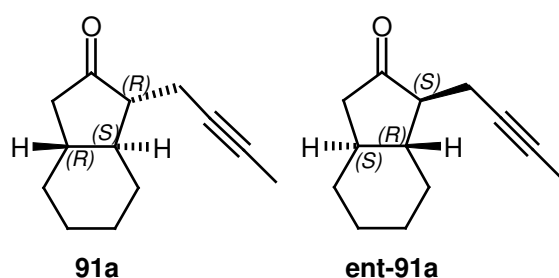
Fraktion **B2**: $R_f = 0.3$ (Hexan/Essigester 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.45$ – 3.40 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30 – 3.16 (m, 3H), 2.61 – 2.49 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.98 – 1.72 (br m, 9H), 1.70 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.68 – 1.20 (br m, 5H), 1.02 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl₃): δ = 171.7, 78.1, 76.4, 75.3, 66.2, 59.1, 54.6, 47.8, 47.2, 40.7, 36.4, 32.3, 27.6, 26.7, 26.6, 26.3, 22.4, 19.6, 3.4.

Fraktionen B3/B4: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.27 – 3.16 (m, 6H), 2.77 (m, 2H), 2.59 – 2.18 (br m, 8H), 1.99 – 1.23 (br m, 28H), 1.71 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.69 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 0.99 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = **171.7**, 170.9, 79.0, **78.1**, **76.4**, 76.0, 75.9, **75.3**, 66.3, **66.2**, **59.1**, 59.0, **54.6**, 53.8, 49.1, **47.8**, **47.2**, 44.2, 40.9, **40.7**, 40.0, **36.4**, 32.3, **32.3**, **27.6**, 27.5, 27.0, **26.7**, **26.5** (nur 1 Peak für beide Diastereomere), **26.3**, 26.1, 22.7, **22.4**, **19.6**, 13.6, 3.5, **3.4**. Alle fett geschriebenen Verschiebungen entsprechen dem Diastereomer aus Fraktion **B2**, das in geringerer Menge vorhanden ist.

Bemerkungen: Bei der präparativen Trennung können vier verschiedene Produkte isoliert werden. Eine genaue Identifizierung der getrennten Produkte mittels NMR-Analyse ist nicht möglich, denn die Unterschiede der einzelnen Diastereomere können sowohl von der unterschiedlichen Stereochemie der chiralen Zentren als auch von einer Rotation der Pyrrolidin-Einheit um die N-N-Einfachbindung stammen.

Abspaltung des SAMP-Auxiliars und Darstellung von enantiomerenreinem (1R*,3aR*,7aS*)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on (91a bzw. ent-91a)



Nach der Abspaltung des chiralen Auxiliars gemäß AV 2 und einer säulenchromatographischen Reinigung (Hexan/Essigester 10:1) resultieren:

aus **Fraktion A:** 264 mg einer farblosen Flüssigkeit, die **91a** und **91b** im Verhältnis von 90:1 (GC-MS) enthält. Der ee beträgt laut chiraler GC 99%. Gemäß der Enders-

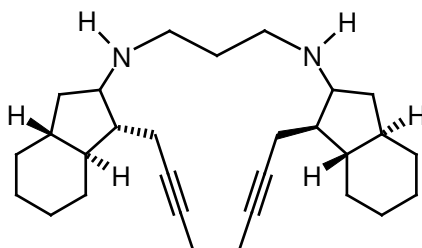
Theorie^[63] sollte sich ausgehend vom SAMP-Hydrazon (1*R*,3*aR*,7*aS*)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on (**91a**) gebildet haben. Dieser Baustein würde zu (+)-Papuamin führen.

aus Fraktion B1: 13 mg einer farblosen Flüssigkeit, die **ent-91a** und **ent-91b** im Verhältnis von > 90:1 (GC-MS) enthält. Der ee beträgt laut chiraler GC 89%. Bei diesem Enantiomer handelt es sich gemäß der Enders-Theorie^[63] vermutlich um das (1*S*,3*aS*,7*aR*)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on (**ent-91a**).

Die Fraktionen **B2**, **B3** und **B4** liefern nach Abspaltung des chiralen Auxiliars jeweils farblose Flüssigkeiten, die **91a** und **91b** im Verhältnis von etwa 1:4 (GC-MS) enthalten. Eine ee-Bestimmung der Mischungen zeigt, dass jeweils das zweite Enantiomer (**ent-91a** bzw. **ent-91b**) vorhanden ist. Es können daher alle drei Fraktionen vereinigt und gemeinsam epimerisiert werden (Vorschrift, siehe oben). Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Hexan/Essigester 10:1) können 133 mg einer farblosen Flüssigkeit, die **ent-91a** und **ent-91b** im Verhältnis von 23:1 (GC-MS) enthält isoliert werden. Der ee beträgt laut chiraler GC 99%. Bei diesem Enantiomer handelt es sich gemäß der Enders-Theorie^[63] vermutlich um das (1*S*,3*aS*,7*aR*)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on (**ent-91a**).

2.3. Reduktive Aminierung

Darstellung von *N,N'*-Bis[(1*R**,3*aR**,7*aS**)-1-(2-butinyl)hexahydroindan-2-yl]-1,3-propandiamin (**101**)



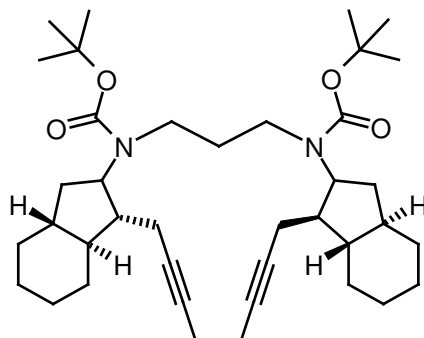
In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 177 mg (0.93 mmol) enantiomeren-angereichertes, alkyliertes Keton **91a** (ee = 98%), 39 μL (0.47 mmol) 1,3-Diaminopropan und 2.1 μL (27 μmol) TFA in 7 mL Toluol vereinigt und die resultierende Lösung wird auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels GC-MS. Nach vollständigem Umsatz zum Diimin (ca. 6 h) wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und eingengt. Die resultierenden 200 mg des Diimins werden ohne weitere Reinigung mit 280 mg (1.32 mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ und 53 μL (0.93 mmol) Essigsäure in 7 mL THF vereinigt und das Gemisch für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktion mit 5 mL 1 M Natronlauge gequencht und mit Ether extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung wird die Reaktionsmischung über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der orange, ölige Rückstand wird mehrmals säulenchromatographisch gereinigt [zuerst Hexan/Essigester 4:1 – 1:1, dann Hexan/Essigester 4:1 mit 5% Triethylamin-Zusatz und Essigester/Triethylamin 95:5 bzw. Dichlormethan/Ammoniak in Methanol (~ 7 M) 20:1 – 3:1]. Es können 165 mg *N,N'*-Bis[(1*S**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-butinyl)hexahydroindan-2-yl]-1,3-propandiamin (**101**) als Diastereomeregemisch (dr ~ 90:10 laut NMR) in Form eines gelben Öls isoliert werden (84% Ausbeute). Eine Trennung der Diastereomere durch präparative HPLC ist aufgrund der hohen Basizität der Produkte nicht möglich.

Analytische Daten:

$R_f = 0.6$ (Essigester/Triethylamin 95:5); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 3.15$ (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (br m, 9H), 1.76 (t, $J = 2.6$ Hz, 6H), 3.21 (m, 4H), 1.19 (m, 4H), 1.14 – 0.87 (br m, 11H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 79.5, 79.5, 76.0, 58.8, 58.8, 50.0, 49.9, 48.2, 48.2, 47.2, 47.1, 44.8, 40.6, 40.6, 32.4, 31.3, 31.1, 27.0, 26.7, 17.6, 3.6$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.18$ (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.73 – 2.14 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.84 – 1.57 (br m, 15H), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 6H), 1.16 (m, 4H), 1.10 – 0.81 (br m, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 79.0, 76.0, 63.5, 58.2, 58.2, 50.3, 49.3, 47.7, 47.4, 46.9, 46.7, 44.4, 43.9, 40.0, 38.1, 31.8, 31.8, 30.5, 30.5, 30.3, 26.5, 26.2, 26.2, 21.4, 17.2, 3.5, 3.5$. Die fett geschriebenen Verschiebungen entsprechen einem (oder mehreren) anderen Diamin-Diastereomeren, die zu etwa 10% in der Reaktionsmischung vorhanden sind und deren Signale teilweise mit dem Hauptdiastereomer überlappen. IR (kap.): $\nu = 3313, 2918, 2851, 1446, 1126 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 422 (2) [M^+], 218 (19), 206 (19), 205 (100), 204 (22), 121 (10), 108 (10); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2$: 422.3661, gefunden: 422.3662; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 82.40, H 10.97, N 6.63; gefunden: C 82.37, H 11.08, N 6.61.

2.4. Schutzgruppen-Manipulationen

Darstellung von *N,N'*-Bis[(1*R**,3*aR**,7*aS**)-1-(2-butynyl)hexahydroindan-2-yl]-*N,N'*-di-^t-butoxycarbonyl-1,3-propandiamin (**102a**)



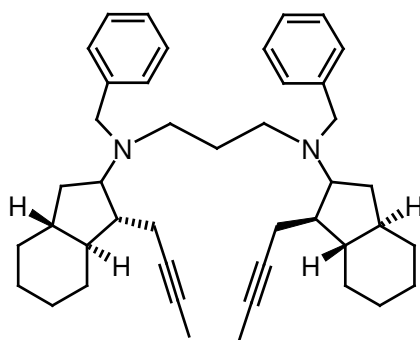
In einem Zweihalskolben werden 400 mg (0.95 mmol) enantiomeren- und diastereomerenangereichertes Diamin **101** mit 630 mg (2.89 mmol) Di-^tButyldicarbonat in 15 mL Dichlormethan vereinigt und die Lösung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt (vollständiger Umsatz laut DC in Hexan/Essigester 4:1 und Essigester/Triethylamin 95:5). Die Reaktion wird mit 1.7 mL (28 mmol) Ethanolin gequenchet und 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan und Hexan/Essigester 20:1 und 10:1). Es resultieren 565 mg ^tBoc-geschütztes Diamin **102a** als farbloses, trübes, zähflüssiges Öl (95% Ausbeute).

Analytische Daten:

R_f = 0.5 (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 2973, 2920, 2852, 1690, 1478, 1447, 1414, 1390, 1365, 1168, 1141, 773 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): *m/z* (%): 622 (2) [M⁺], 523 (14), 522 (52), 521 (100), 465 (13), 421 (12), 291 (17), 248 (15), 235 (44), 230 (23), 218 (29), 205 (24), 204 (35), 191 (32), 121 (15), 57 (70), 44 (10), 41 (14); HRMS (CI, ^tButan): berechnet für C₃₉H₆₃N₂O₄ (M+H): 623.4788,

gefunden: 623.4787; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 75.20, H 10.03, N 4.50;
gefunden: C 74.86, H 10.11, N 4.43.

Darstellung von *N,N'*-Bis[(1*R,3*aR**,7*aS**)-1-(2-butynyl)hexahydroindan-2-yl]-*N,N'*-dibenzyl-1,3-propandiamin (**102b**)**



In einem Zweihalskolben werden 395 mg (0.93 mmol) enantiomeren- und diastereomerenangereichertes Diamin **101** und 1.30 g (9.41 mmol) K_2CO_3 bei $0^\circ C$ in 40 mL Acetonitril vorgelegt. Anschließend werden 320 mg (1.87 mmol) Benzylbromid zugetropft, und die Suspension wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 d (vollständiger Umsatz laut DC in Hexan/Essigester 4:1 und Essigester/Triethylamin 95:5) wird die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert und eingengt. Der resultierende, ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan und Hexan/Essigester 20:1 und 10:1). Es resultieren 520 mg benzylgeschütztes Diamin **102b** als farbloser Sirup (93% Ausbeute). Sowohl im 1H -, als auch im ^{13}C -Spektrum sind etwa 7% anderer Diastereomere erkennbar. Die analytischen Daten werden nur für das Hauptdiastereomer angegeben.

Analytische Daten:

$R_f = 0.7$ (Hexan/Essigester 10:1); 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.38 - 7.36$ (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 4H), 1.85 - 1.63 (br m, 12H), 1.74 (t, $J = 2.4$ Hz, 6H), 1.25 (m, 6H), 0.98 (m, 8H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 141.5, 128.7, 128.4, 126.8, 80.6, 75.3, 61.6, 57.3, 52.9, 51.1, 48.1, 44.6, 32.3, 32.2, 31.0, 27.0, 26.9, 26.8, 19.2, 3.6$; IR (kap.): $\nu = 3084, 3061, 3025, 2918, 2851, 2800, 1602, 1494, 1449, 732, 698$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 602 (6) [M^+], 512 (12), 511 (31), 427

Experimenteller Teil

(29), 321 (16), 320 (10), 308 (25), 306 (11), 295 (28), 294 (100), 293 (30), 292 (44), 281 (20), 280 (29), 230 (10), 148 (27), 146 (15), 134 (12), 121 (21), 120 (17), 91 (83); HRMS (ESIpos): berechnet für $C_{43}H_{59}N_2$ (M+H): 603.4672, gefunden: 603.4672.

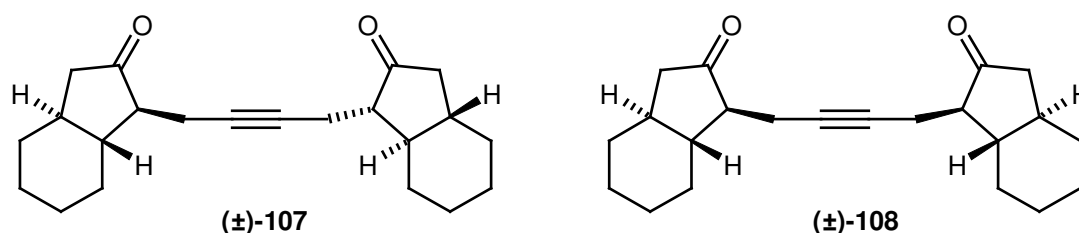
2.5. Alkinmetathese

Allgemeine Vorschrift für die Ringschlussalkinmetathese (AV 3)

Das Ausgangsmaterial wird vor der RCAM mehrmals durch azeotrope Destillation in Toluol am Rotationsverdampfer getrocknet und unter Argon belüftet. Bei der Reaktion werden etwa $1 \cdot 10^{-3}$ M Lösungen an Ausgangsverbindung in Toluol verwendet. Durch die Reaktionslösung wird ständig Argon geleitet. Toluol wird in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler auf etwa 85°C erwärmt. Das Ausgangsmaterial wird als Lösung in 10 mL Toluol zugegeben. Anschließend werden etwa 10 mol% Schrock-Katalysator **104**^[130-133] in 2 mL Toluol gelöst zugegeben. Die gelb-grüne Lösung wird für 14 h bei 85°C gerührt, wobei die Farbe der Lösung rötlich-braun wird. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels GC-MS oder HPLC. Ist der Umsatz nach 14 h unvollständig werden nochmals 5 – 10 mol% Katalysator zugesetzt. Bei vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert, mit Essigester eluiert und das Filtrat eingengt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und gegebenenfalls durch präparative HPLC weiter getrennt.

Die Vorschrift ist auch bei einer Alkin-Kreuzmetathese anwendbar, wobei die Reaktionslösung nicht so verdünnt sein muss.

Darstellung der 1,1'-(2-Butin-1,4-diy)l-bis-*trans*-hexahydroindan-2-one (\pm)-107 und (\pm)-108 mittels Alkin-Kreuzmetathese



Gemäß AV 3 werden 349 mg (1.83 mmol) (\pm)-**91a** mit 64 mg (0.14 mmol, 7.7 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 11 mL Toluol umgesetzt. Nach 4 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet, und die resultierenden 340 mg gelb-braunes Öl werden säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 11:1). Es werden 250 mg eines gelben Öls mit zwei Produkt-diastereomere im Verhältnis 1:1 (GC-MS) erhalten (84% Ausbeute).

223 mg des Diastereomerenmischungs werden mittels Lobar[®]-Fertigsäule (Säulengröße: B; Mobile Phase: Hexan/Essigester 20:1) getrennt. Es resultieren zwei diastereomerenreine Fraktionen (**A** und **B**) als weiße Feststoffe, aus denen auch geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden können.

A: 115 mg C₂-symmetrisches 1,1'-(2-Butin-1,4-diyl)-bis-*trans*-hexahydroindan-2-on (**±**)-**107**.

Analytische Daten:

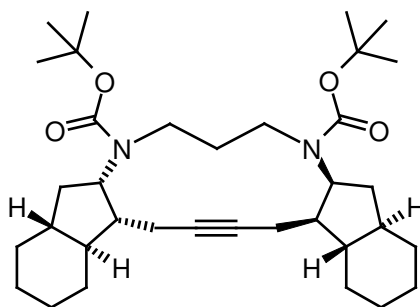
R_f = 0.3 (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 2.50 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.89 – 1.72 (br m, 8H), 1.55 (m, 4H), 1.37 (m, 4H), 1.18 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 217.4, 78.5, 54.1, 47.4, 44.7, 41.3, 31.4, 30.5, 26.3, 26.1, 16.6; IR (kap.): ν = 2923, 2856, 1744 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 326 (4) [M⁺], 244 (35), 191 (16), 190 (100), 189 (17), 188 (10), 149 (16), 137 (11), 108 (12), 107 (40), 95 (46), 94 (58), 91 (19), 81 (10), 79 (15), 67 (17), 55 (16), 41 (18); HRMS (EI): berechnet für C₂₂H₃₀O₂: 326.2246, gefunden: 326.2246; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 80.94, H 9.26; gefunden: C 80.77, H 9.17; Smp.: 91.4 – 92.5°C; Röntgenstrukturanalyse: Kristalle aus CDCl₃, siehe Anhang.

B: 85 mg *meso*-1,1'-(2-Butin-1,4-diyl)-bis-*trans*-hexahydroindan-2-on (**±**)-**108**.

Analytische Daten:

R_f = 0.2 (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 2.48 – 2.35 (br m, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (br m, 8H), 1.53 (m, 4H), 1.37 (m, 4H), 1.18 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 217.4, 78.5, 54.1, 47.6, 44.7, 41.3, 31.4, 30.5, 26.3, 26.1, 16.8; IR (kap.): ν = 2961, 2920, 2851, 1741 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 326 (8) [M⁺], 244 (47), 191 (17), 190 (100), 189 (21), 188 (15), 149 (20), 137 (13), 108 (15), 107 (51), 95 (58), 94 (73), 91 (23), 81 (12), 79 (19), 77 (11), 67 (21), 55 (19), 41 (22); HRMS (EI): berechnet für C₂₂H₃₀O₂: 326.2246, gefunden: 326.2248; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 80.94, H 9.26; gefunden: C 81.08, H 9.33; Smp.: 102.4 – 103.4°C; Röntgenstrukturanalyse: Kristalle aus Hexan, siehe Anhang.

Darstellung des enantiomerenreinen (4aR*,5aS*,10aS*,11aR*,15aS*,15bR*,19aR*,19bS*)-6,10-di-^t-butoxy-carbonyl-17,18-didehydro-2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,9,10,10a,11,11a,12,13,14,15,15a,15b,16,19,19a,19b-tetracosahydro-1H-diindeno[2,1-f:1,2-l][1,5]diazacyclotridecins (109a)

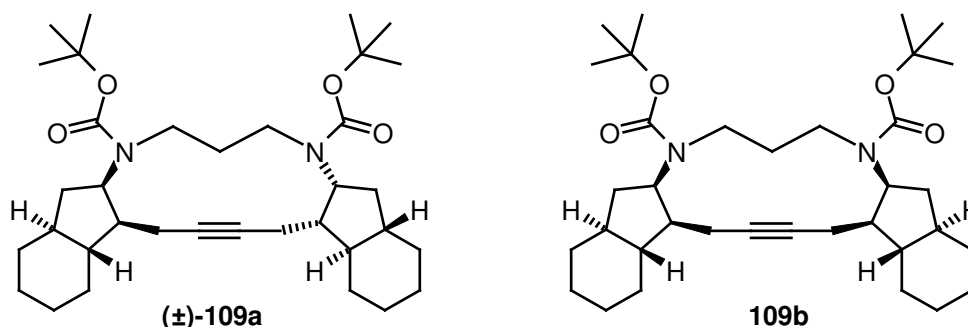


Gemäß AV 3 werden 143 mg (0.23 mmol) enantiomeren- und diastereomerenangereichertes Di-^t-Boc-diamin **102a** und 14 mg (30 μ mol, 13 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 202 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 30:1). Es resultieren 127 mg eines weißen Schaums, der durch präparative HPLC getrennt wird (Stationäre Phase: Nucleosil-100-5-C18/A; Säule: BIAX, 125 x 20 mm; Mobile Phase: Acetonitril; Flussgeschwindigkeit: 10 mL \cdot min⁻¹; T: 308 K). Es können 94.5 mg enantiomeren- und diastereomerenreines RCAM-Produkt **109a** als weißer Feststoff isoliert werden (72% Ausbeute).

Analytische Daten:

R_f = 0.6 (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (KBr): ν = 2972, 2925, 2851, 1686, 1480, 1470, 1448, 1390, 1365, 1165, 1137, 774 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 568 (< 1) [M⁺], 469 (12), 468 (41), 467 (51) [(M-^tBoc)⁺], 412 (26), 411 (53), 395 (11), 368 (23), 367 (70), 311 (11), 310 (14), 230 (16), 216 (13), 204 (14), 191 (33), 190 (62), 178 (22), 177 (44), 164 (10), 121 (20), 57 (100), 41 (13); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₅H₅₇N₂O₄ (M+H): 569.4318, gefunden: 569.4314; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 73.90, H 9.92, N 4.92; gefunden: C 73.85, H 10.28, N 4.67; Smp.: 184.7 – 185.1°C. Die Verbindung ist laut HPLC-Analyse enantiomerenrein (ee = 98%). [α]_D²⁰ = +16.2 (c = 0.52, Dichlormethan).

RCAM von (\pm)-*N,N'*-Bis[(1*S,3*aS**,7*aR**)-1-(2-butynyl)hexahydroindan-2-yl]-*N,N'*-di-^tbutoxycarbonyl-1,3-propandiamin**



Gemäß AV 3 werden 565 mg (0.91 mmol) (\pm)-**102a** und 44 mg (93 μ mol, 10 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 490 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 30:1). Es resultieren 457 mg eines weißen Schaums, der durch präparative HPLC getrennt wird (Stationäre Phase: Nucleosil-100-5-C18/A; Säule: BIAx, 125 x 20 mm; Mobile Phase: Acetonitril; Flussgeschwindigkeit: 10 mL·min⁻¹; T: 308 K). Es können zwei diastereomerenreine Fraktionen als weiße Feststoffe isoliert werden:

A: 127 mg *C*₂-symmetrisches RCAM-Produkt (\pm)-**109a** (25% Ausbeute). Die Analysendaten entsprechen dem bereits beschriebenen, enantiomerenreinen RCAM-Produkt.

B: 123 mg RCAM-Produkt **109b** (24% Ausbeute). Nach Abspaltung der ^tBoc-Schutzgruppen zeigt sich, dass das RCAM-Produkt die *meso*-Verbindung ist. (siehe Experimenteller Teil, Punkt 2.6.)

Analytische Daten: (Diastereomer **109b**)

R_f = 0.6 (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (KBr): ν = 3007, 2973, 2925, 2851, 1690, 1479, 1447, 1427, 1364, 1349, 1304, 1170, 1126, 773 cm⁻¹; MS (ED): m/z (%): 568 (< 1) [M^+], 469 (10), 468 (37), 467 (47) [$(M-^tBoc)^+$], 412 (26), 411 (47), 368 (20), 367 (59), 311 (11), 310 (15), 230 (12), 216 (10), 204 (15), 191 (34), 190 (66), 178 (26), 177 (47), 164 (10), 121 (19), 79 (11), 57 (100), 41 (17);

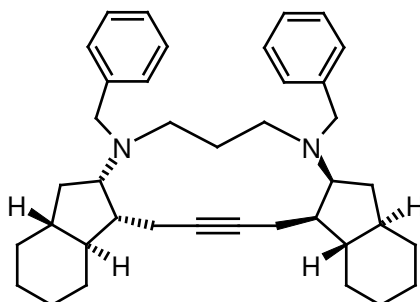
HRMS (ESIpos): berechnet für $C_{35}H_{56}N_2NaO_4$ (M+Na): 591.4132, gefunden: 591.4134; Smp.: 146.9 – 147.5°C. Das Produktdiastereomer zeigt auf der chiralen Säule (Säule: 250 mm Chiralcel OD-H, 4.6 mm Innendurchmesser; Mobile Phase: "Heptan/2-Propanol 99.9:0.1) nur einen Peak. Da es keine racemische Vergleichsprobe zu dieser Verbindung gibt, kann keine Aussage über die Enantiomerenreinheit dieses Diastereomeren getroffen werden.

Eine kleine Menge (36.7 mg) C_2 -symmetrisches RCAM-Produkt (\pm)-**109a** (Fraktion A) kann präparativ auf einer chiralen Säule getrennt werden (Stationäre Phase: Chiralpak OD; Säule: BIAx, 250*20 mm; Mobile Phase: Hexan/2-Propanol 99.9:0.1; Flussgeschwindigkeit: 10 mL·min⁻¹; T: 308 K), wobei zwei Fraktionen als weiße Feststoffe isoliert werden:

A1: 16.0 mg **109a**, Enantiomer 1, ee = 97%, entspricht dem bereits beschriebenen, enantiomerenreinen RCAM-Produkt.

A2: 17.7 mg **109a**, Enantiomer 2, ee = 94%, $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ ($c = 0.53$, Dichlormethan).

Darstellung des enantiomerenreinen (4aR*,5aS*,10aS*,11aR*,15aS*,15bR*,19aR*,19bS*)-6,10-dibenzyl-carbonyl-17,18-didehydro-2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,9,10,10a,11,11a,12,13,14,15,15a,15b,16,19,19a,19b-tetracosahydro-1H-diindeno[2,1-f:1,2-l][1,5]diazacyclotridecins (110a)



Gemäß AV 3 werden 440 mg (0.73 mmol) enantiomeren- und diastereomerenangereichertes Dibenzylamin **102b** und 40 mg (85 μ mol, 12 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 490 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet und die erhaltenen 470 mg eines orange-braunen Öls werden säulenchromatographisch

gereinigt (Hexan und Hexan/Essigester 10:1). Es können 388 mg eines weißen Schaums isoliert werden, der mittels präparativer HPLC getrennt wird (Stationäre Phase: Nucleodur-100-16-C18/A; Säule: Merck NW50, 200 x 48 mm; Mobile Phase: Methanol/0.1%ige TFA-Lösung 75:25; Flussgeschwindigkeit: 35 mL·min⁻¹; T: 308 K). Es können 205 mg enantiomeren- und diastereomerenreines RCAM-Produkt **110a** als weißer Schaum isoliert werden (51% Ausbeute).

Analytische Daten:

Eine Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund von diversen Austauschprozessen nicht möglich (siehe unten). IR (KBr): $\nu = 3083, 3060, 3025, 2920, 2849, 1602, 1494, 1449, 727, 698 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 548 (2) [M⁺], 458 (35), 457 (100), 366 (25), 91 (41); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₉H₅₃N₂ (M+H): 549.4203, gefunden: 549.4201; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 85.35, H 9.55, N 5.10; gefunden: C 85.40, H 9.51, N 5.07; Smp.: 99.2 – 99.8°C. Die Enantiomerenreinheit der Verbindung kann aufgrund von Trennproblemen nicht durch chirale HPLC bestätigt werden. $[\alpha]_D^{20} = +127.1$ ($c = 0.59$, Dichlormethan).

Bemerkungen zur NMR-Analyse: Die Spektren sind durch Austauschprozesse sehr stark verbreitert. Bei Raumtemperatur liegen einige der beobachteten Signale oberhalb der Koaleszenztemperatur, andere Signale (wie die *ipso*-C-Signale der Benzylgruppen) unterhalb der Koaleszenztemperatur. Eine eingehende Interpretation des ¹H-Spektrums ist aufgrund der starken Verbreiterung vieler Signale nicht möglich. Im ¹³C-Spektrum deutet die kleine Anzahl beobachteter Signale darauf hin, dass bei höherer Temperatur im Zeitmittel eine „symmetrische“ Verbindung vorliegt.

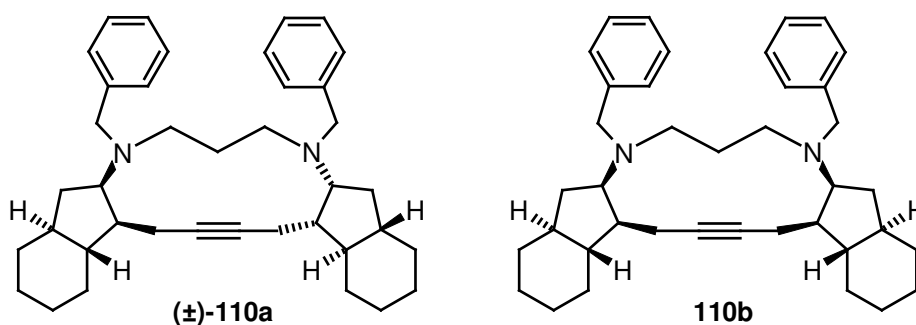
Weitere Untersuchungen der Proben am AMX-300 bei 243 K zeigen, dass die ¹³C-Signale viel schärfer werden. Bei dieser Temperatur sollten die Signale erwartungsgemäß in zwei Peaks im Verhältnis 1:1 aufspalten, viele Resonanzen spalten aber noch weiter auf (z. B. die Benzyl-*ipso*-C-Atome liefern drei Signale im Verhältnis 1.0:0.75:0.25). Diese Beobachtung spricht dafür, dass mindestens zwei unterschiedliche Konformere vorliegen.

Offenbar gibt es keine Temperatur, die für alle Aufnahmen gut geeignet ist. Wahrscheinlich muss die Probe eingehend bei verschiedenen Temperaturen untersucht werden, um relevante Informationen zu gewinnen. Da eine solche Analyse sehr

zeitaufwendig ist und die Erfolgchancen für die vollständige Aufklärung der Strukturen der Konformere unsicher sind, wird auf eine vollständige Analyse verzichtet.

Obwohl die gewonnenen Informationen stark eingeschränkt sind, können keine Widersprüche zur vermuteten C_2 -symmetrischen Struktur beobachtet werden.

RCAM von (\pm)-*N,N'*-Bis[(1*S,3*aS**,7*aR**)-1-(2-butynyl)hexahydroindan-2-yl]-*N,N'*-di-benzyl-1,3-propandiamin**



Gemäß AV 3 werden 500 mg (0.83 mmol) Dibenzyl-diamin (\pm)-**102b** und 44 mg (93 μ mol, 11 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 490 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan und Hexan/Essigester 10:1). Die resultierenden 455 mg eines weißen Schaums werden durch präparative HPLC getrennt (Stationäre Phase: Nucleodur-100-16-C18/A; Säule: Merck NW50, 200 x 48 mm; Mobile Phase: Methanol/0.1%ige TFA-Lösung 75:25; Flussgeschwindigkeit: 35 mL·min⁻¹; T: 308 K). Es können zwei diastereomerenreine Fraktionen als weiße Feststoffe isoliert werden:

A: 123 mg C_2 -symmetrisches RCAM-Produkt (\pm)-**110a** (27% Ausbeute). Die Analysendaten entsprechen dem bereits beschriebenen, enantiomerenreinen Produkt.

B: 165 mg RCAM-Produkt **110b** (36% Ausbeute). Obwohl eine genaue Aussage über die Stereochemie des isolierten Diastereomeren aus den vorhandenen NMR-Daten nicht möglich ist, handelt es sich bei Verbindung **110b**, in Analogie zu den RCAM-Produkten aus Di-^tBoc-diamin (\pm)-**102b**, vermutlich um die *meso*-Verbindung.

Analytische Daten: (Diastereomer **110b**)

Eine Interpretation des ^1H -NMR-Spektrums ist aufgrund von diversen Austauschprozessen nicht möglich (siehe unten). ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 142.5$ (s), 141.5 (s), 129.2* (d), 128.7* (d), 128.4* (d), 128.3* (d), 127.0 (d), 126.6 (d), 81.8 (s), 78.6 (s), 62.3 (d), 58.9 (d), 58.1 (t), 57.7 (t), 52.8 (t), 51.1 (t), 50.9 (d), 50.4 (d), 49.4 (d), 45.6 (d), 45.1 (d), 43.6 (d), 32.4 (t), 32.3 (t), 31.3 (nur 1 Peak für zwei CH_2 -Gruppen), 29.4 (t), 27.7 (t), 27.1 (nur 1 Peak für zwei CH_2 -Gruppen), 26.9 (t), 26.6 (t), 17.8 (t), 16.1 (t). Die mit * gekennzeichneten Verschiebungen zählen für jeweils zwei C-Atome. IR (kap.): $\nu = 3084, 3061, 3026, 2920, 2850, 2804, 1602, 1494, 1449, 726, 698 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 548 (2) [M^+], 458 (35), 457 (100), 366 (24), 91 (26); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_2$ (M+H): 549.4203, gefunden: 549.4196; Smp.: 94.9 – 96.7°C.

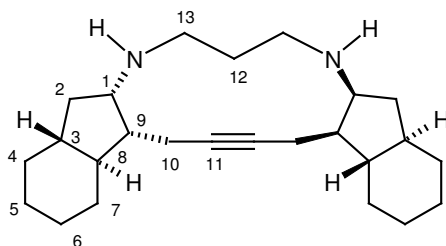
Bemerkungen zur NMR-Analyse: Auch beim RCAM-Produkt **110b** zeigen die NMR-Spektren eine Temperaturabhängigkeit. Die Anzahl der beobachteten Signale deutet darauf hin, dass die Verbindung in Lösung nicht symmetrisch ist. Fast alle Signale im ^{13}C -Spektrum sind annähernd gleich verbreitert. Wie durch ein 2D- ^{13}C -Austausch-Spektrum bestätigt, scheint ein Austauschprozess vorzuliegen, dessen Austauschrate in den meisten Fällen weit unterhalb der Koaleszenztemperatur liegt. Offenbar liegt keine Umlagerung, sondern ein Austausch zwischen der „rechten“ und „linken“ Seite des Moleküls vor. Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der austauschenden Signale zeigt, dass sich die Lagen der entsprechenden Signale des Cyclopentanrings deutlich unterscheiden. Es könnte sein, dass beide Fünfringe eine unterschiedliche Konformation aufweisen. Da viele ^1H -Signale der Ringprotonen verbreitert und stark überlagert sind, ist eine Bestimmung der Konformation durch Analyse des Protonenspektrums nur schwer (wenn überhaupt) möglich.

Es kann folgendes Postulat aufgestellt werden:

Die *meso*-Verbindung nimmt in Lösung eine asymmetrische Konformation ein. Die Symmetrie wird wahrscheinlich durch die Benzylgruppen, möglicherweise durch Stapeln der Benzolringe („ π -stacking“) erniedrigt. Die beobachteten Austauschprozesse im Spektrum könnten entweder durch Platzwechsel der Benzol-Gruppen oder durch einen Wechsel der Fünfring-Konformation zustande kommen.

2.6. Darstellung des freien, ringgeschlossenen Diamins

Darstellung des enantiomerenreinen (4a*R**,5a*S**,10a*S**,11a*R**,15a*S**,15b*R**,19a*R**,19b*S**)-17,18-didehydro-2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,9,10,10a,11,11a,12,13,14,15,15a,15b,16,19,19a,19b-tetracosahydro-1*H*-diindeno[2,1-*f*:1,2-*l*][1,5]diazacyclotridecins (**111a**)



In einem Zweihalskolben werden 54 mg (95 μ mol) enantiomerenreines ^tBoc-geschütztes Alkin **109a** bei 0°C in 3 mL Dichlormethan vorgelegt. Zur Reaktionsmischung werden langsam 0.40 mL (5.2 mmol) TFA getropft. Nach 3 h Rühren bei 0°C und 13 h Rühren bei Raumtemperatur (vollständiger Umsatz laut DC in Hexan/Essigester 10:1 und 4:1) wird die Reaktionsmischung eingengt und der Rückstand mit einer 1:1-Mischung aus 1 M Natronlauge (äquimolar zur zugesetzten TFA) und Dichlormethan aufgenommen. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt [Dichlormethan/Ammoniak in Methanol (~ 7 M) 20:1 – 4:1]. Es können 33 mg enantiomerenreines Diamin **111a** als weißer Feststoff isoliert werden (93% Ausbeute).

Analytische Daten:

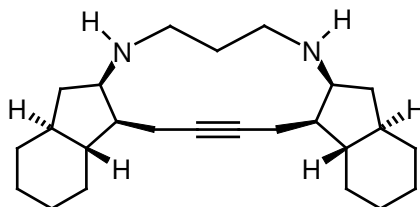
R_f = 0.3 [Dichlormethan/ Ammoniak in Methanol (~ 7 M) 20:1]; ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 3.31 (br s, zwei NH-Gruppen), 3.18 (dt, *J* = 9.2 Hz, 7.1 Hz, 2H), 2.80 (dt, *J* = 11.6 Hz, 5.4 Hz, 2H), 2.59 (dt, *J* = 11.8 Hz, 5.8 Hz, 2H), 2.31 – 2.11 (m, 6H), 1.86 – 1.64 (br m, 12H), 1.38 – 0.85 (br m, 14H); ¹³C-NMR: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 4; IR (KBr): ν = 3294, 3276, 2918, 2881, 2850, 1478, 1444, 1428, 1122, 1101 cm⁻¹; MS (ED): *m/z* (%): 368 (32) [M⁺], 367 (16), 339 (20), 326 (12), 325 (17), 259 (12), 246 (16), 245 (59), 233 (11), 232 (44), 231 (13), 230 (14), 219 (40), 218 (100), 217 (32), 216 (18),

205 (20), 204 (45), 203 (16), 202 (12), 192 (23), 191 (77), 190 (28), 178 (28), 177 (18), 121 (19), 108 (12), 95 (10), 94 (15), 93 (14), 91 (13), 81 (10), 79 (19), 67 (17), 56 (12), 55 (11), 41 (12), 30 (10); HRMS (ESIpos): berechnet für C₂₅H₄₁N₂ (M+H): 369.3270, gefunden: 369.3266; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 81.46, H 10.94, N 7.60; gefunden: C 81.33, H 11.07, N 7.69; Smp.: 133.7°C; $[\alpha]_D^{20} = +121.6$ ($c = 0.55$, Dichlormethan).

Tabelle 4: ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) von Verbindung **111a**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	δ ¹³ C [ppm]
1	58.8 (d)
2	40.2 (t)
3	44.5 (d)
4	32.3 (t)
5	26.6 (t)
6	26.9 (t)
7	30.6 (t)
8	47.5 (d)
9	49.8 (d)
10	18.0 (t)
11	80.9 (s)
12	27.6 (t)
13	48.5 (t)

Darstellung von (4aR*,5aS*,10aR*,11aS*,15aR*,15bS*,19aR*,19bS*)-17,18-didehydro-2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,9,10,10a,11,11a,12,13,14,15,15a,15b,16,19,19a,19b-tetracosahydro-1H-diindeno[2,1-f:1,2-l][1,5]diazacyclotridecin (111b)



In einem Zweihalskolben werden 49 mg (86 μmol) ^tBoc-geschütztes Alkin **109b** bei 0°C in 0.9 mL Dichlormethan vorgelegt. Zur Reaktionsmischung werden langsam 0.31 mL (4.0 mmol) TFA getropft. Nach 3 h Rühren bei 0°C und 5 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit einer 1:1-Mischung aus 1 M Natronlauge (äquimolar zur zugesetzten TFA) und Dichlormethan aufgenommen. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 4:1 und Essigester/Triethylamin 9:1). Es können 25 mg des *meso*-Diamins **111b** als weißer Feststoff isoliert werden (79% Ausbeute).

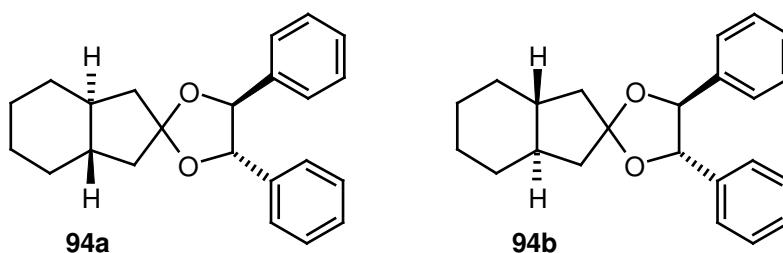
Analytische Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 3.54 (br s, zwei NH-Gruppen), 3.18 (dt, J = 9.2 Hz, 7.1 Hz, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.42 – 2.38 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.00 – 1.74 (br m, 9 H), 1.59 (m, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.08 (m, 4H), 0.91 (m, 4H); ¹³C-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 80.7, 58.3, 49.1, 48.3, 46.8, 44.3, 40.7, 32.4, 30.5, 27.8*, 26.9, 26.7, 17.4. Die mit * gekennzeichnete Verschiebung zählt für ein C-Atom, alle übrigen Verschiebungen für je zwei C-Atome. IR (kap.): ν = 3272, 2917, 2850, 2803, 1474, 1445, 1199, 1130 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 368 (36) [M⁺], 367 (12), 339 (20), 326 (11), 325 (21), 259 (10), 246 (15), 245 (58), 232 (33), 230 (11), 219 (41), 218 (100), 217 (33), 216 (16), 205 (16), 204 (36), 203 (16), 202 (11), 192 (20), 191 (64), 190 (24), 178 (22), 177 (14), 121 (20), 108 (12), 95 (12), 94 (17), 93 (17), 91 (18), 82 (10), 81 (12), 80 (11), 79 (25), 67 (22), 56 (16), 55 (15), 41 (17), 30 (12); HRMS (ESIpos): berechnet für C₂₅H₄₁N₂ (M+H): 369.3270, gefunden: 369.3266; Smp.: 129.7 – 130.2°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +3.4 (c = 0.59, Dichlormethan).

2.7. Weitere Versuche zur Racematspaltung

2.7.1. Diastereomere Ketale

a.) (*S,S*)-Hydrobenzoinketale von *trans*-Hexahydroindan-2-on (**94a/94b**)

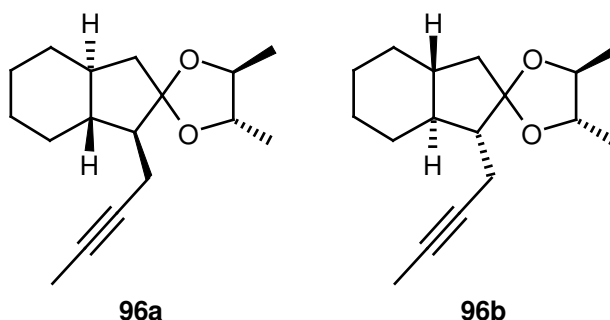


In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wird eine Lösung von 161 mg (1.16 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**], 255 mg (1.19 mmol) (*S,S*)-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol, 15 mg (60 μmol) PPTS sowie 8 mL Toluol für 4 h auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das resultierende gelb-braune Öl, welches nach einiger Zeit fest wird, wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1). Es resultieren 287 mg der Ketale **94a** und **94b** als gelbes Öl (74% Ausbeute). Eine Trennung der Diastereomere mittels HPLC ist nicht möglich.

Analytische Daten: (Diastereomergemisch)

$R_f = 0.9$ (Hexan/Essigester 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.33 (m, 12H), 7.26 – 7.21 (m, 8H), 4.71 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 8H), 1.52 – 1.30 (br m, 8H), 1.15 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 137.8, 137.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 127.2, 127.2, 118.3, 118.2, 85.8, 85.7, 46.3, 46.3, 45.2, 45.1, 31.8, 31.8, 26.8, 26.8; IR (kap.): ν = 3088, 3064, 3032, 2921, 2852, 1605, 1496, 1449, 1298, 1210, 1140, 1063, 1039, 981, 760, 698 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 334 (4) [M⁺], 229 (17), 228 (100), 180 (15), 179 (15), 167 (19), 138 (15), 91 (14); HRMS (EI): berechnet für C₂₃H₂₆O₂: 334.1933, gefunden: 334.1933.

b.) (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiolketale von (1*S,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-on (96a/96b)**

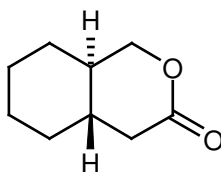


In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wird eine Lösung aus 361 mg (1.90 mmol) (\pm)-**91a**, 0.21 mL (2.31 mmol) (*R,R*)-2,3-Butandiol, 10 mg (53 μ mol) *p*-TSA sowie 8 mL Toluol für 6 h auf Rückfluss erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 h wird die gelbe Lösung mit 6 mL ges. Na₂CO₃-Lösung versetzt und für 20 min gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Es resultieren 462 mg eines orangen Öls. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester 50:1) können 405 mg der Ketale **96a** und **96b** als hellgelbe Flüssigkeit isoliert werden (81% Ausbeute). Die Trennung der Diastereomere durch präparative HPLC ist nicht möglich.

Analytische Daten: (Diastereomeregemisch)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 3.63 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 2.19 – 1.94 (br m, 6H), 1.81 – 1.69 (m, 8H), 1.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.30 – 1.18 (m, 16H, davon vier Methylgruppen), 1.09 – 0.88 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 115.7, 115.4, 79.4, 79.2, 79.0, 78.6, 77.8, 77.6, 75.2, 75.0, 53.6, 53.4, 50.4, 50.0, 46.1 (nur 1 Peak für zwei CH₂-Gruppen), 42.8, 42.7, 31.5, 31.4, 30.8, 30.7, 26.4, 26.3, 26.2, 26.2, 17.6, 17.4, 17.2, 16.7, 16.0, 16.0, 3.6, 3.5; IR (kap.): ν = 2969, 2920, 2854, 1446, 1376, 1155, 1124, 1091, 981, 934 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 262 (100) [M⁺], 234 (15), 219 (20), 209 (15), 207 (24), 189 (12), 168 (10), 166 (11), 165 (68), 162 (20), 161 (12), 153 (40), 134 (11), 133 (20), 129 (10), 128 (52), 127 (17), 121 (13), 119 (13), 114 (25), 108 (10), 105 (22), 95 (12), 93 (31), 91 (27), 81 (28), 79 (22), 77 (17), 67 (25), 56 (12), 55 (53), 53 (15), 43 (24), 41 (33), 39 (10), 29 (11); HRMS (EI): berechnet für C₁₇H₂₆O₂: 262.1933, gefunden: 262.1935.

2.7.2. Darstellung von (\pm)-*trans*-Hexahydroisochroman-3-on [(\pm)-147]^[252,253]



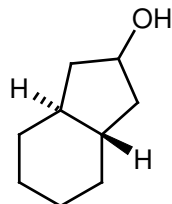
In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 163 mg (1.18 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on [(\pm)-48] und 435 mg (1.94 mmol) 77%ige *m*CPBA in 6 mL Dichlormethan vereinigt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 d ist der Umsatz laut GC-MS vollständig. Die farblose Suspension wird filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Es resultieren 175 mg eines hellgelben Öls, das säulenchromatographisch gereinigt wird (Hexan – Hexan/ Essigester 4:1). Es können 100 mg (\pm)-*trans*-Hexahydroisochroman-3-on als hellgelbe Flüssigkeit isoliert werden (55% Ausbeute). Das Produkt dient als racemische Vergleichsprobe für Versuche zur enzymatischen Racematspaltung mit Baeyer-Villiger-Oxidase, die von Frank Schulz aus dem Arbeitskreis Reetz durchgeführt werden.^[71-83]

Analytische Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.26 (dd, J = 11.1 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 18.3 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 18.1 Hz, 10.6 Hz, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.92 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 74.5, 38.0, 37.3, 36.4, 32.3, 27.1, 25.1, 25.1; IR (kap.): ν = 2925, 2855, 1737, 1226 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 154 (22) [M⁺], 124 (14), 95 (17), 82 (100), 81 (65), 80 (11), 68 (22), 67 (84), 55 (15), 54 (42), 53 (11), 41 (32), 39 (22), 27 (14); HRMS (EI): berechnet für C₉H₁₄O₂: 154.0994, gefunden: 154.0996.

2.7.3. Racematspaltung durch stereoselektive Reduktion

Darstellung von (\pm)-*trans*-Hexahydroindan-2-ol [(\pm)-**35**]^[254,255]



In einem Zweihalskolben werden 73 mg (0.53 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on [(\pm)-**48**] und 24 mg (0.63 mmol) NaBH₄ in 2.4 mL Methanol vereinigt und die Lösung bei 0°C gerührt. Nach 30 min ist der Umsatz laut DC (Hexan/Essigester 10:1) vollständig. Die Reaktionsmischung wird mit Ether verdünnt, und die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen resultiert eine hellgelbe, trübe Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird (Hexan/Essigester 10:1). Es können 53 mg (\pm)-*trans*-Hexahydroindan-2-ol als farblose Flüssigkeit isoliert werden (71% Ausbeute).

Analytische Daten:

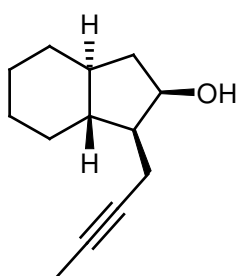
R_f = 0.2 (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 4.29 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.15 – 0.90 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 71.8, 46.3, 44.2, 43.2, 43.2, 32.1, 31.9, 26.9, 26.9; IR (kap.): ν = 3337, 2921, 2851, 1445, 1007 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 140 (2) [M⁺], 122 (56), 97 (11), 96 (100), 95 (10), 94 (11), 93 (24), 83 (16), 81 (65), 80 (29), 79 (15), 70 (16); 68 (20), 67 (48), 55 (29), 54 (20), 43 (11), 41 (30), 39 (19), 29 (16), 27 (14).

Darstellung der (\pm)-(1*S**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-ole [(\pm)-**99a** und (\pm)-**99b**]^[254,255]

Analog der Darstellung von *trans*-Hexahydroindan-2-ol [(\pm)-**35**] werden 54 mg (0.28 mmol) (\pm)-**91a** mit 13 mg (0.33 mmol) NaBH₄ in 2 mL Methanol bei 0°C umgesetzt. Nach 30 min wird die Reaktion aufgearbeitet. Es resultieren 51 mg einer hellgelben, trüben

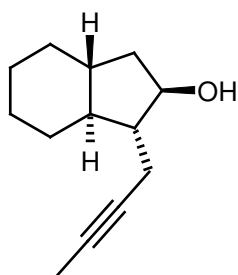
Flüssigkeit, die zwei Alkohol-Diastereomere (**99a** und **99b**) im Verhältnis von 1:1 (GC-MS) enthält. Die Diastereomere können mittels Säulenchromatographie getrennt werden (Hexan/Essigester 20:1 – 10:1). Es resultieren 25 mg (\pm)-(1*S**,2*R**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-ol [(\pm)-**99a**] und 24 mg (\pm)-(1*R**,2*R**,3*aR**,7*aS**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-ol [(\pm)-**99b**] jeweils als farblose Flüssigkeiten (insgesamt 91% Ausbeute). Die relative Stereochemie der beiden Diastereomere kann durch Analyse der ¹³C-NMR-Spektren aufgrund der unterschiedlichen Verschiebungen durch γ -Wechselwirkungen bestimmt werden.

Analytische Daten: [(\pm)-**99a**]



R_f = 0.5 (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.35 (m, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 4H), 1.76 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.23 – 0.82 (br m, 7H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 78.4, 76.7, 72.6, 49.3, 48.1, 44.1, 40.8, 31.8, 30.0, 26.5, 26.1, 16.6, 3.5; IR (kap.): ν = 3443, 2916, 2852, 1447, 1026 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 192 (3) [M⁺], 174 (65), 163 (11), 159 (29), 146 (23), 145 (31), 133 (12), 132 (17), 131 (34), 122 (11), 121 (100), 120 (22), 119 (15), 118 (11), 117 (18), 105 (23), 96 (11), 95 (60), 94 (14), 93 (34), 92 (14), 91 (43), 81 (25), 80 (13), 79 (53), 77 (22), 67 (43), 65 (12), 55 (33), 53 (26), 43 (16), 41 (49), 39 (23), 29 (18), 27 (20); HRMS (ESIpos): berechnet für C₁₃H₂₀NaO: 215.1406, gefunden: 215.1406.

Analytische Daten: [(\pm)-**99b**]



R_f = 0.3 (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.05 (m, 1H), 2.38 (dm, J = 16.5 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.83 – 1.64 (br m, 6H), 1.76 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.47 (m, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.79 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 77.9, 77.6, 76.4, 54.1, 50.0, 43.6, 40.3, 31.6, 30.0, 26.2, 26.1, 20.4, 3.4; IR (kap.): ν = 3338, 2918, 2851, 1446, 1335, 1017 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 192 (10) [M⁺], 149 (10), 138 (21), 137 (29), 135 (27), 121 (14), 110 (16), 109 (19), 105 (14), 97 (52), 96 (100), 95 (32), 93 (22), 91 (29), 81 (23), 79 (35), 77 (18), 67 (35), 55 (36), 53 (20), 43 (15), 41 (40), 39 (19), 29 (15), 27 (16); HRMS (ESIpos): berechnet für C₁₃H₂₀NaO: 215.1406, gefunden: 215.1410.

Allgemeine Vorschriften zur Reduktion von Verbindungen (\pm)-48 und (\pm)-91a

Hydrierung mittels Noyori-BINAP-Katalysator (AV 4a)

In einem Autoklaven wird das zu reduzierende Keton in entgastem Methanol unter Ar-Atmosphäre gelöst. Der Noyori-Katalysator (**S**)-**135**^[96] wird in fester Form zugegeben. Die Hydrierung erfolgt bei 20 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Hexan/Essigester 4:1) und GC-MS. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und mit Essigester eluiert. Das Filtrat wird eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

Noyori-Transferhydrierung (AV 4b)

In einem Zweihalskolben wird eine 0.1 M Lösung des zu reduzierenden Ketons in entgastem *iso*-Propanol vorgelegt. Anschließend wird der Noyori-Transferhydrierkatalysator **136**^[94] zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator löst sich mit der Zeit langsam auf, und es entsteht eine rotbraune Lösung. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Hexan/Essigester 4:1 oder 10:1). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion (AV 4c)

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 0.1 eq (bei katalytischer Reaktion) bzw. 1 eq (bei stöchiometrischer Reaktion) des (*S*)-CBS-Reagenzes **70** (1 M in Toluol) und 1 eq von $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (oder $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) in THF vereinigt und auf die entsprechende Reaktionstemperatur gebracht. Nach 30 min Rühren wird eine Lösung aus 1 eq des zu reduzierenden Ketons in THF mittels Spritzenpumpe über mehrere Stunden zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren wird die Reaktion bei 0°C mit Methanol gequench und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einigen Stunden wird die Reaktionsmischung eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

Studien zur Darstellung von enantiomeren-angereichertem *trans*-Hexahydroindan-2-ol (35)

Anwendung der Noyori-Hydrierung:

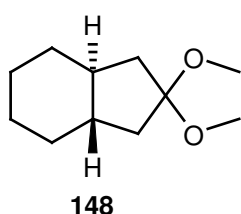
Gemäß AV 4a werden 30 mg (0.22 mmol) *trans*-Hexahydroindan-2-on [(±)-**48**] und 5 mg (3 μmol, ~ 1 mol%) Noyori-Katalysator (*S*)-**135** in 1.1 mL Methanol umgesetzt. Nach 1.5 h wird die Reaktionsmischung bei unvollständigem Umsatz aufgearbeitet und das resultierende grün-schwarze Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1). Es werden zwei Fraktionen isoliert:

A: 4 mg einer farblosen Flüssigkeit, gemäß der NMR- und MS-Analyse das *trans*-Hexahydroindan-2-on Dimethoxyketal (**148**) (10% Ausbeute).

B: 8 mg racemisches Ausgangsmaterial als farblose Flüssigkeit (26% Ausbeute).

Die geringe Ausbeute kann mit der hohen Flüchtigkeit beider Verbindungen erklärt werden.

Analytische Daten: (Fraktion A)



$R_f = 0.8$ (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.16$ (s, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.30 – 1.11 (br m, 6H), 0.99 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 111.3, 48.9, 44.2, 42.6, 31.3, 26.2$; MS (EI): m/z (%): 184 (30) [M^+], 153 (29), 152 (28), 151 (25), 141 (22), 127 (93), 121 (16), 115

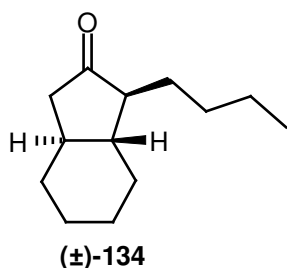
(11), 110 (12), 109 (100), 101 (46), 96 (17), 95 (12), 93 (14), 91 (20), 88 (22), 81 (25), 79 (30), 77 (14), 67 (22), 55 (22), 53 (17), 43 (23), 41 (39), 39 (21), 31 (15), 29 (18), 27 (13).

Versuchte Darstellung der enantiomeren-angereicherten (1*S**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-one (99a/99b)

Anwendung der Noyori-Hydrierung:

Gemäß AV 4a werden 54 mg (0.28 mmol) (\pm)-**91a** und 4.7 mg (2.8 μ mol, 1 mol%) Noyori-Katalysator (*S*)-**135** in 1.4 mL Methanol umgesetzt. Nach 2.5 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet und das resultierende grün-schwarze Öl säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1). Es können 44 mg (\pm)-(1*S**,3*aS**,7*aR**)-1-Butylhexahydroindan-2-on [(\pm)-**134**] als farblose Flüssigkeit isoliert werden (81% Ausbeute).

Analytische Daten:



R_f = 0.8 (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.31 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.36 – 1.06 (br m, 9H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 219.6, 55.3, 48.8, 44.9, 41.5, 31.4, 30.9, 29.4, 27.4, 26.3, 26.3, 23.0, 13.9; IR (kap.): ν = 2954, 2925, 2856, 1742, 1448 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 194 (23) [M^+], 138 (100), 137 (30), 98 (12), 95 (31), 81 (18), 67 (21), 55 (21), 41 (25); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$): 217.1563, gefunden: 217.1563.

Anwendung der CBS-Reduktion:

Bei Anwendung der stöchiometrischen Variante der CBS-Reaktion^[88] werden gemäß AV 4c 50 mg (0.26 mmol) (\pm)-**91a**, 0.26 mL (0.26 mmol) (*S*)-CBS-Reagenz (1 M in Toluol) und 131 μ L (0.26 mmol) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (2 M in THF) in 4 mL THF bei 0°C umgesetzt. Das Keton (\pm)-**91a** wird als Lösung in 2 mL THF mittels Spritzenpumpe über 3 h zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren wird die Reaktion bei 0°C mit 2 mL Methanol gequenchet, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitergerührt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Es resultiert ein hellgelbes Öl, welches säulenchromatographisch gereinigt wird (Hexan und Hexan/Essigester 10:1). Es werden drei Fraktionen isoliert:

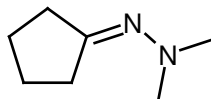
A: 15 mg (\pm)-**91a** als farblose Flüssigkeit (30% des eingesetzten Startmaterials), ee: 5%.

B: 8 mg (1*S**,2*R**,3*aS**,7*aR**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-ol (**99a**) als gelbe Flüssigkeit (16% Ausbeute), ee: 68%.

C: 7 mg (1*R**,2*R**,3*aR**,7*aS**)-1-(2-Butinyl)hexahydroindan-2-ol (**99b**) als farblose Flüssigkeit (14% Ausbeute), ee: 83%.

2.8. Modellstudien

Darstellung von Cyclopentanon-dimethylhydrazon (145)

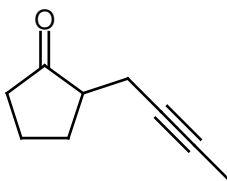


In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wird eine Lösung von 8.36 g (99.4 mmol) Cyclopentanon, 9.12 mL (120 mmol) Dimethylhydrazin, 50 μ L (0.65 mmol) TFA und 40 mL Benzol für 5 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und mit 200 mL Ether und 50 mL Wasser verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird destillativ gereinigt (60 – 65°C bei 25 mbar). Es resultieren 9.02 g Cyclopentanon-dimethylhydrazon als hellgelbe Flüssigkeit (72% Ausbeute). Die geringe Ausbeute ist mit der Flüchtigkeit des Produkts zu erklären.

Bemerkung: Der Ersatz von Benzol durch Toluol ist möglich. Dabei wird jedoch die destillative Trennung schwieriger, woraus geringere Ausbeuten resultieren.

Analytische Daten:

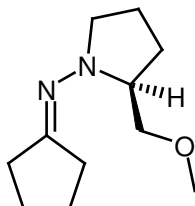
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (s, 6H), 2.31 – 2.27 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.5, 46.8 (nur 1 Peak für beide Methylgruppen), 33.3, 29.1, 24.7, 24.0; IR (ATR): ν = 2954, 2854, 2816, 1657, 1466, 1451, 1428, 1181, 1152, 1020, 973 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 126 (100) [M^+], 125 (10), 111 (29), 84 (12), 82 (62), 58 (13), 55 (33), 54 (16), 45 (14), 44 (69), 43 (79), 42 (32), 41 (18), 39 (15), 28 (12), 27 (11). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten für Cyclopentanon-dimethylhydrazon überein.^[54,250,251]

Darstellung von (±)-2-(2-Butinyl)cyclopentanon [(±)-146]

In einem Zweihalskolben mit Tropftrichter werden 3.14 g (24.9 mmol) Cyclopentanondimethylhydrazon (**145**) bei -8°C in 55 mL THF vorgelegt. Anschließend werden 21.1 mL (32.7 mmol) $n\text{BuLi}$ (1.55 M in Hexan) über 25 min zur Reaktionsmischung getropft. Der Tropftrichter wird mit 5 mL THF nachgewaschen. Nach 1 h Rühren bei -5°C werden 4.30 g (32.3 mmol) 1-Brom-2-buten zugetropft. Die klare, orange Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h wird die Reaktion mit 41 mL 3 M Salzsäure gequenchet und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Essigester und Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung wird die Reaktionsmischung über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Die resultierende dunkelbraune Flüssigkeit wird zweimal säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 15:1; Hexan und Hexan/Essigester 4:1). Es können 2.8 g (±)-2-(2-Butinyl)cyclopentanon als gelbe Flüssigkeit isoliert werden (83% Ausbeute).

Analytische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.49 - 2.42$ (m, 1H), $2.33 - 1.97$ (br m, 6H), $1.82 - 1.74$ (m, 2H), 1.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 219.3, 76.7, 76.3, 48.1, 38.1, 28.7, 20.5, 18.9, 3.4$; IR (kap.): $\nu = 2963, 2920, 2878, 2219, 1742, 1453, 1432, 1405, 1344, 1160$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 136 (11) [M^+], 108 (100), 91 (14), 79 (42), 77 (17), 55 (12), 53 (12), 39 (17), 27 (18); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$: 136.0888, gefunden: 136.0890.

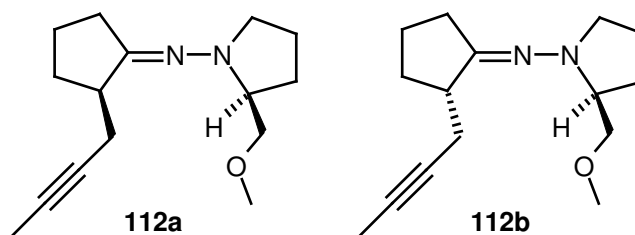
Darstellung von Cyclopentanon SAMP-Hydrason (36)

Gemäß der Darstellung von *trans*-Hexahydroindan-2-on SAMP-Hydrason werden 616 mg (7.32 mmol) Cyclopentanon, 1.00 g (7.68 mmol) SAMP und 3.4 μ L (44 μ mol) TFA in 40 mL Toluol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung (Hexan und Hexan/Essigester: 10:1 – 1:1) resultieren 1.3 g Cyclopentanon SAMP-Hydrason als gelbe Flüssigkeit (90% Ausbeute).

Analytische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.41 – 3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (m, 3H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.59 (br m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.1, 75.5, 66.3, 59.1, 53.9, 33.5, 30.4, 26.6, 25.0, 24.4, 22.2; IR (kap.): ν = 2960, 2871, 2827, 1649, 1452, 1429, 1340, 1278, 1198, 1129, 1063, 970, 911, 852 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 196 (13) [M^+], 152 (11), 151 (100), 82 (31), 70 (25), 55 (18), 45 (11), 41 (11); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: 196.1576, gefunden: 196.1574. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten für Cyclopentanon SAMP-Hydrason überein.^[65]

Darstellung der 2-(2-Butinyl)cyclopentanon SAMP-Hydrazone (112a/112b)



Gemäß AV 1 werden 1.12 g (5.72 mmol) Cyclopentanon SAMP-Hydrason (**36**), 4.1 mL (6.4 mmol) ⁿBuLi (1.55 M in Hexan) und 802 mg (6.03 mmol) 1-Brom-2-butin in 30 mL THF in einem Zweihalskolben umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 1.45 g einer orange-braunen Flüssigkeit erhalten, die durch Säulenchromatographie über eine Kieselgelsäule (Hexan/Essigester 10:1 und 4:1) und danach mittels Lobar[®]-Fertigsäule gereinigt werden (Säulengröße: C; Mobile Phase: Hexan/Essigester 9:1 und 5:1). Es resultieren 748 mg eines 1.3:1-Diastereomeregemisches (GC-MS) der SAMP-Hydrazone (**112a** und **112b**) in Form einer dunkelgelben Flüssigkeit (53% Ausbeute). Eine genaue Zuordnung der Diastereomere **112a** und **112b** mittels NMR ist nicht möglich.

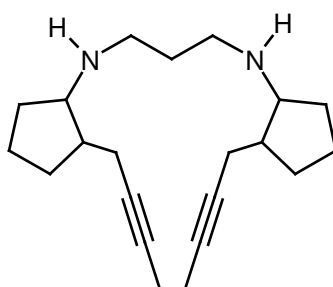
Bemerkungen: Die Ausbeute der gewünschten Hydrazone wird durch die Bildung von mehrfachalkylierten Produkten (ca. 15% laut GC-MS), die nur mit großen Verlusten vom Produkt abgetrennt werden können, stark verringert. Während der säulenchromatographischen Reinigung wird außerdem teilweise das SAMP-Auxiliar vom Produkt abgespalten, wodurch die Hydrazone-Ausbeute ebenfalls verringert wird. Die Trennung der Diastereomere mittels Standardsäulenchromatographie ist nicht möglich, und eine Trennung der Diastereomere mit Hilfe präparativer HPLC wurde nicht versucht.

Analytische Daten: (1.3:1-Diastereomeregemisch)

R_f Diastereomer A = 0.3, R_f Diastereomer B = 0.2 (Hexan/Essigester 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.46 – 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.26 – 3.16 (m, 6H), 2.55 – 2.27 (br m, 9H), 2.21 – 2.05 (m, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 4H), 1.86 – 1.73 (m, 6H), 1.72 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.71 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.69 – 1.51 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = **170.5**, 170.0, **77.9**, 77.5, **75.9**, 75.9, 75.6, **75.3**, **66.4**, 66.3, 59.1 (nur 1 Peak für zwei Methylgruppen), 53.9, **53.5**, **43.8**, 43.5, 31.1, **30.6**, **30.3**, 30.2, 26.7, **26.4**, 23.5, **23.2**,

22.5, 22.3, 22.2, **21.6**, **3.4**, 3.4. Die fett geschriebenen Verschiebungen entsprechen dem in geringerer Menge vorhandenen Diastereomer. IR (kap.): $\nu = 2959, 2919, 2873, 2828, 1650, 1460, 1450, 1431, 1198, 1125, 970, 910 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 248 (< 1) $[M^+]$, 204 (15), 203 (100), 135 (23), 134 (11), 114 (11), 107 (10), 93 (16), 91 (10), 79 (11), 70 (49), 53 (19), 45 (14), 41 (19); HRMS (ESIpos): berechnet für $C_{15}H_{25}N_2O$ (M+H): 249.1967, gefunden: 249.1963.

Darstellung von *N,N'*-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (**113**)



In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 1.69 g (12.4 mmol) (\pm)-2-(2-Butinyl)cyclopentanon [(\pm)-**146**], 460 mg (6.20 mmol) 1,3-Diaminopropan und 6.2 μL (81 μmol) TFA in 30 mL Toluol vereinigt und die resultierende Lösung wird auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels GC-MS. Nach vollständigem Umsatz zum Diimin (ca. 6 h) wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und eingeeengt. Das resultierende *N,N'*-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiimin wird ohne weitere Reinigung mit 3.50 g (16.3 mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ und 0.70 mL (12.2 mmol) AcOH in 62 mL THF vereinigt und das Gemisch für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktion mit 60 mL 1 M Natronlauge gequencht und mit Ether extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung wird die Reaktionsmischung über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das orange, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 3:1, Hexan/Essigester 3:1 + 5% Triethylamin und Essigester/Triethylamin 95:5). Es können zwei Fraktionen (**A** und **B**) isoliert werden. Eine vollständige Trennung des komplexen Diastereomerengemisches ist erst nach der RCAM möglich.

A: 1.28 g dunkelbraunes Öl (66% Ausbeute), ein untrennbares 1:1-Gemisch aus zwei symmetrischen *N,N'*-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin Diastereomeren.

Analytische Daten:

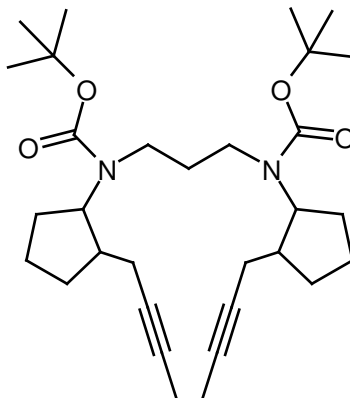
$R_f = 0.4$ (Essigester/Triethylamin 95:5); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.98$ (q, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.59 (m, 8H), 2.20 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 8H), 1.73 (t, $J = 2.5$ Hz, 12H), 1.70 – 1.35 (br m, 28H), 1.04 (br s, 4H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 78.9, 75.5, 61.6^*, 61.5^*, 47.4^*, 47.3^*, 42.0, 30.8^*, 30.7, 29.3, 21.2, 18.2, 3.4$. Die mit * gekennzeichneten Verschiebungen entsprechen jeweils zwei C-Atomen, alle übrigen Verschiebungen je vier C-Atomen. Die vorliegenden spektroskopischen Daten sprechen für ein 1:1-Gemisch aus zwei symmetrischen Diastereomeren. Manche C-Signale sind bei 400 MHz nicht aufgelöst und überlappen zu einem Peak. IR (kap.): $\nu = 3302, 2952, 2918, 2869, 2811, 2299, 1449, 1353, 1134 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 314 (< 1) [M^+], 164 (18), 152 (14), 151 (100), 150 (27), 136 (10), 122 (13); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2$ (M+H): 315.2800, gefunden: 315.2804; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 80.20, H 10.90, N 8.91; gefunden: C 79.97, H 11.06, N 8.78.

B: 302 mg dunkelbraunes Öl (15% Ausbeute), ein untrennbares 1:1-Gemisch aus zwei asymmetrischen *N,N'*-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin Diastereomeren.

Analytische Daten:

$R_f = 0.2$ (Essigester/Triethylamin 95:5); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.99$ (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.70 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.60 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.16 (m, 5H), 2.07 – 1.27 (br m, 38H), 1.74 (t, $J = 2.5$ Hz, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 78.9, 78.1, 75.9, 75.5, 64.7, 61.6, 47.3^*, 47.3^*, 47.3^*, 47.2^*, 45.1, 42.0, 33.1, 30.9, 30.8$ (nur 1 Peak für vier CH_2 -Gruppen), 29.3, 23.3, 22.8, 21.2, 18.2, 3.5, 3.4. Die mit * gekennzeichneten Verschiebungen entsprechen jeweils einem C-Atom, alle übrigen Verschiebungen je zwei C-Atomen. Die vorliegenden spektroskopischen Daten sprechen für ein 1:1-Gemisch aus zwei asymmetrischen Diastereomeren. Manche C-Signale sind bei 400 MHz nicht aufgelöst und überlappen zu einem Peak. IR (kap.): $\nu = 3295, 2951, 2918, 2868, 2738, 2299, 2230, 1469, 1450, 1355, 1134 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 314 (< 1) [M^+], 164 (18), 152 (14), 151 (100), 150 (27), 136 (10), 122 (13).

Darstellung von *N,N'*-Di-^tbutoxycarbonyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (137)

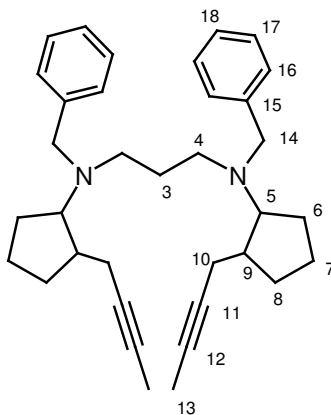


In einem Zweihalskolben werden 1.89 g (6.01 mmol) Diamin **113** mit 3.70 g (17.0 mmol) Di-^tButyldicarbonat in 40 mL Dichlormethan vereinigt und die Lösung wird 2 d bei Raumtemperatur gerührt (vollständiger Umsatz laut DC in Hexan/Essigester 4:1 und Essigester/Triethylamin 95:5). Anschließend wird die Reaktion mit 10 mL (167 mmol) Ethanolamin gequencht und 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach dem Einengen der Reaktionsmischung wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und wieder eingengt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan und Hexan/Essigester 20:1 und 10:1). Es resultieren 2.65 g *N,N'*-Di-^tbutoxycarbonyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propanediamin als gelbes Öl (86% Ausbeute). Wie sich nach der RCAM herausstellt, ist das resultierende Produkt ein Diastereomergemisch aus mindestens drei Diastereomeren.

Analytische Daten:

R_f = 0.6 (Hexan/Essigester 4:1). Die Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 2970, 2873, 1691, 1409, 1391, 1365, 1251, 1160, 774 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 514 (3) [M⁺], 414 (37), 413 (98), 357 (15), 341 (16), 313 (11), 237 (26), 194 (27), 181 (72), 176 (44), 165 (10), 164 (59), 151 (48), 150 (84), 148 (10), 138 (11), 137 (69), 136 (16), 93 (13), 79 (11), 67 (15), 57 (100), 41 (18); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₁H₅₀N₂NaO₄ (M+Na): 537.3668, gefunden: 537.3663.

Darstellung von *N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-bis[2-(2-butynyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (138)



In einem Zweihalskolben werden 201 mg (0.64 mmol) Diamin **113** und 885 mg (6.41 mmol) K_2CO_3 bei $0^\circ C$ in 35 mL Acetonitril vorgelegt. Anschließend werden 152 μL (1.28 mmol) Benzylbromid zugetropft, und die Suspension wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 d (vollständiger Umsatz laut DC in Hexan/Essigester 4:1 und Essigester/Triethylamin 95:5) wird die Reaktionsmischung über Kieselgur filtriert und eingeengt. Der resultierende, ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan und Hexan/Essigester 20:1, 10:1 und 4:1). Es resultieren 270 mg *N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-bis[2-(2-butynyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin als Diastereomergemisch in Form eines hellgelben Öls (85% Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.7$ (Hexan/Essigester 4:1), $R_f = 0.3$ (Hexan/Essigester 20:1); 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.28 - 7.25$ (m, 8H), 7.21 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.34 – 2.16 (m, 6H), 1.91 – 1.68 (br m, 10H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 6H), 1.63 – 1.37 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 140.8, 129.0, 128.4, 126.9, 79.8, 75.4, 66.3, 56.6, 49.9, 42.1, 28.7, 28.0, 21.0, 19.1^*, 19.0^*, 17.9, 3.6$. Die vorliegenden spektroskopischen Daten sprechen für ein 1:1-Gemisch aus zwei symmetrischen Diastereomeren. Die meisten C-Signale sind bei 400 MHz nicht aufgelöst und überlappen zu einem Peak. Nur bei den mit * gekennzeichneten Verschiebungen ist die Aufspaltung in zwei Peaks mit jeweils gleicher Intensität erkennbar. Wird die Verbindung bei 600 MHz gemessen, zeigt sich bei mehreren Signalen

eine deutliche Aufspaltung in zwei Peaks. Die dazugehörigen, eindeutigen spektroskopischen Daten finden sich in Tabelle 5. IR (kap.): $\nu = 3084, 3061, 3026, 2953, 2918, 2872, 2801, 1603, 1494, 1452, 1352, 1143, 736, 699 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 494 (9) [M^+], 404 (13), 403 (39), 373 (19), 267 (11), 266 (12), 254 (18), 252 (15), 241 (23), 240 (100), 239 (31), 238 (48), 227 (23), 226 (32), 176 (11), 148 (21), 146 (14), 120 (12), 91 (95); HRMS (ESIpos): berechnet für $C_{35}H_{47}N_2$ ($M+H$): 495.3739, gefunden: 495.3742.

Tabelle 5: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **138**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	$\delta \text{ } ^1\text{H}$ [ppm]	$\delta \text{ } ^{13}\text{C}$ [ppm]
3	1.52 (m, H-3a) 1.52 (m, H-3b)	18.85, 18.77 (t)
4	2.29 (m, H-4a) 2.24 (m, H-4b)	49.76, 49.75 (t)
5	2.85 (dt, $J = 10.3 \text{ Hz}, 6.6 \text{ Hz}$)	66.25, 66.25 (d)
6	1.70 (m, H-6a) 1.41 (m, H-6b)	28.01 (t)
7	1.70 (m, H-7a) 1.59 (m, H-7b)	20.94, 20.93 (t)
8	1.79 (m, H-8a) 1.71 (m, H-8b)	28.65 (t)
9	2.18 (m)	42.03, 42.02 (d)
10	2.43 (dq, H-10a, $J = 16.8 \text{ Hz}, 2.7 \text{ Hz}$) 1.86 (m, H-10b)	17.82, 17.82 (t)
11		79.77, 79.77 (s)
12		75.44, 75.43 (s)
13	1.76 (zwei t überlagert, $J = 2.5\text{Hz}$)	3.59, 3.59 (q)

Fortsetzung nächste Seite.

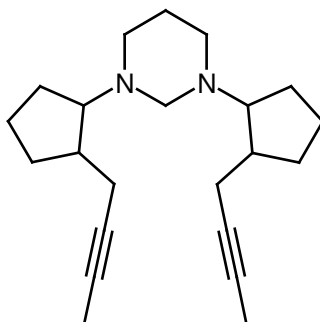
Position	δ ¹ H [ppm]	δ ¹³ C [ppm]
14	3.65 (AB-System, H-14a) 3.49 (AB-System, H-14b)	56.25 (t)
15		140.7 (s)
16	7.27 (m)	128.99, 128.98 (d)
17	7.27 (m)	128.4 (d)
18	7.21 (m)	126.9 (d)

Bemerkungen zur NMR-Analyse:

Das untersuchte Produkt, das unter Verwendung racemischer Startmaterialien erzeugt wurde, ist ein 1:1-Gemisch aus zwei symmetrischen Diastereomeren. Damit konsistent ist die Beobachtung, dass im ¹³C-Spektrum mehrere Signale doppelt im Verhältnis von ca. 1:1 vorkommen. Am größten und deutlichsten zeigt sich diese Verdopplung beim C-3 ($\Delta\delta = 0.07$ ppm). Die weiteren Aufspaltungen sind meistens so klein, dass sie unter Standardmessbedingungen nicht oder bestenfalls gerade noch aufgelöst werden können (siehe Daten der Messung am AV400 im Experimentellen Teil).

Die NMR-Spektren der beiden Diastereomere unterscheiden sich wenig, was durch die große Entfernung zwischen den chiralen Zentren (6 Bindungen) erklärt werden kann.

Darstellung von 1,3-Bis[2-(2-butynyl)cyclopentyl]hexahydropyrimidin (**139**)



Ansatz A:^[171]

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 188 mg (0.60 mmol) Diamin **113** in 3 mL Methanol vorgelegt. Zur Reaktionsmischung werden 100 mg 36.5%iges Formalin (1.22 mmol Paraformaldehyd) gegeben. Nach 5.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz laut GC-MS vollständig. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt gemeinsam mit Ansatz B.

Ansatz B:^[172-174]

In einem Zweihalskolben werden 186 mg (0.59 mmol) Diamin **113**, 3 mL Methanol und 99 mg (0.72 mmol) K_2CO_3 bei 0°C gerührt. Nach 30 min werden 98 mg 36.5%iges Formalin (1.20 mmol Paraformaldehyd) zugegeben, und die Suspension wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h ist der Umsatz laut GC-MS vollständig. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert. Die restliche Aufarbeitung erfolgt gemeinsam mit Ansatz A.

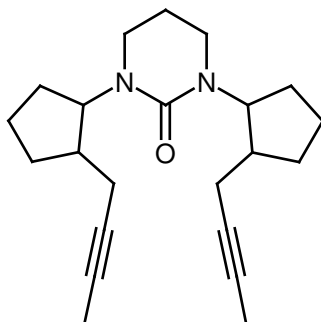
Gemeinsame Aufarbeitung der Ansätze A und B:

Die Reaktionsmischungen beider Ansätze werden vereinigt und eingengt. Das resultierende orange Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester 10:1 + 5% Triethylamin). Es können 367 mg 1,3-Bis[2-(2-butynyl)cyclopentyl]hexahydropyrimidin als Diastereomerenmischung in Form eines hellgelben, trüben Öls isoliert werden (94% Ausbeute).

Analytische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.35 (m, 1H), 3.12 (br s, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.57 – 2.41 (m, 8H), 2.33 – 2.21 (m, 6H), 2.12 (m, 4H), 1.87 – 1.50 (br m, 28H), 1.75 – 1.74 (m, Überlagerung von vier Triplets, 12H), 1.35 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 79.4, 79.3, 75.2 (nur 1 Peak für zwei quartäre C-Atome), 74.9, 74.5, 65.8, 65.4, 51.9, 51.8, 40.7, 40.6, 28.1, 28.1, 27.1, 26.9, 22.9, 22.5, 20.1, 20.0, 17.2, 17.1, 3.5 (nur 1 Peak für zwei Methylgruppen). Die vorliegenden spektroskopischen Daten sprechen für ein 1:1-Gemisch aus zwei symmetrischen Diastereomeren. IR (kap.): ν = 2957, 2918, 2872, 2767, 2637, 2229, 1450, 1433, 1353, 1244, 1219, 1200, 1124 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 326 (18) [M^+], 325 (60), 311 (11), 297 (13), 271 (27), 231 (14), 205 (26), 190 (11), 178 (13), 177 (29), 176 (100), 164 (20), 163 (17), 162 (34), 151 (24), 150 (27), 149 (12), 148 (18), 134 (12), 120 (10), 96 (11), 93 (11), 91 (12), 85 (20), 79 (15), 77 (12), 70 (14), 67 (25), 56 (10), 55 (12), 53 (11), 44 (13), 42 (13), 41 (15); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{Na}$ (M+Na): 349.2620, gefunden: 349.2615.

Darstellung von 1,3-Bis[2-(2-butynyl)cyclopentyl]tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (140)



In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter werden 240 mg (0.76 mmol) Diamin **113** und 0.35 mL (2.5 mmol) Triethylamin in 13 mL Dichlormethan bei 0°C vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung von 380 mg (1.27 mmol) Triphosgen in 13 mL Dichlormethan zur Reaktionsmischung getropft. Nach 5 h Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h ist der Umsatz laut GC-MS und DC (Hexan/Essigester 4:1) vollständig. Die Reaktionsmischung, die zwei Produktdiastereomere enthält, wird mit 12 mL 1 M Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über

MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 4:1), wobei 109 mg Diastereomer A und 39 mg Diastereomer B isoliert werden.

Die restlichen 225 mg der Probe, ein Gemisch aus beiden Diastereomeren und eines Nebenprodukts, werden mittels Lobar[®]-Fertigsäule (Säulengröße: B; Mobile Phase: Hexan/Essigester 5:1) getrennt. Es resultieren 19 mg Diastereomer A, 64 mg Diastereomer B und 100 mg eines Nebenprodukts, welches weder durch NMR-, noch durch MS-Analyse identifizierbar ist und daher verworfen wird. Nach Vereinigung der sauberen Proben resultieren 128 mg 1,3-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**Diastereomer A**) als gelbes, trübes Öl (49% Ausbeute) und 103 mg 1,3-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**Diastereomer B**) als orange-gelbes Öl (40% Ausbeute).

Analytische Daten: (Diastereomer A)

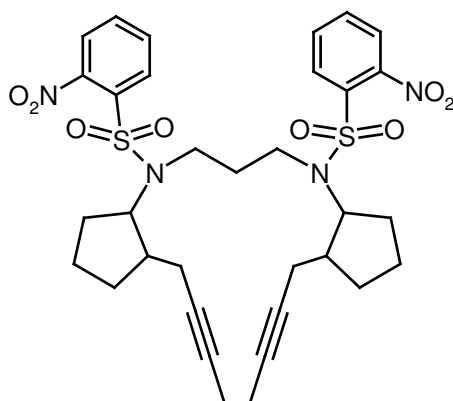
R_f = 0.3 (Hexan/Essigester 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.50 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 6H), 1.78 – 1.66 (m, 6H), 1.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.47 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.3, 78.8, 75.3, 58.6, 43.4, 41.4, 30.1, 27.6, 22.7, 22.7, 19.9, 3.4. Die spektroskopischen Daten sprechen für ein symmetrisches Diastereomer. IR (kap.): ν = 2954, 2918, 2871, 2227, 1665, 1624, 1495, 1440, 1378, 1358, 1301, 1240, 1205 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 340 (15) [M⁺], 339 (10), 325 (17), 311 (12), 297 (11), 288 (20), 287 (100), 273 (11), 221 (22), 220 (17), 219 (15), 205 (15), 204 (18), 191 (10), 176 (13), 167 (31), 166 (12), 162 (18), 150 (13), 149 (12), 139 (13), 121 (15), 120 (16), 113 (10), 101 (46), 93 (24), 91 (21), 79 (22), 77 (15), 67 (33), 56 (16), 55 (14), 53 (10), 41 (17), 40 (13); HRMS (EI): berechnet für C₂₂H₃₂N₂O: 340.2515, gefunden: 340.2511.

Analytische Daten: (Diastereomer B)

R_f = 0.2 (Hexan/Essigester 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.61 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 5H), 1.85 – 1.69 (m, 7H), 1.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 6H), 1.48 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.4, 78.9, 75.5, 58.1, 43.5, 41.6, 30.5, 27.7, 23.1, 22.3, 19.7, 3.5. Die spektroskopischen Daten sprechen für ein symmetrisches Diastereomer. Nach der RCAM kann das Diastereomer als *meso*-

Verbindung identifiziert werden (siehe Darstellung von *meso*-Dicyclopenta[b,h]-1,10-diazabicyclo[8.3.1]tetradec-5-in-14-on). IR (kap.): $\nu = 2955, 2918, 2871, 2228, 1623, 1601, 1496, 1443, 1378, 1358, 1301, 1205 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 340 (14) [M^+], 325 (16), 311 (11), 297 (11), 288 (20), 287 (100), 273 (11), 221 (21), 220 (16), 219 (14), 205 (15), 204 (18), 176 (12), 167 (30), 166 (12), 162 (17), 150 (12), 149 (11), 139 (12), 121 (14), 120 (14), 101 (44), 93 (22), 91 (18), 79 (21), 77 (14), 67 (31), 56 (15), 55 (14), 41 (16), 40 (10); HRMS (EI): berechnet für $C_{22}H_{32}N_2O$: 340.2515, gefunden: 340.2516.

Darstellung von *N,N'*-Dinosyl-*N,N'*-bis[2-(2-butynyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (141)



In einem Zweihalskolben werden 226 mg (0.72 mmol) Diamin **113** und 0.20 mL (1.4 mmol) Triethylamin bei 0°C in 9 mL Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung von 330 mg (1.49 mmol) 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 5 mL Dichlormethan zur Reaktionsmischung getropft. Die gelbe, klare Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h wird die orange-braune Reaktion mit 6 mL 0.08 M Salzsäure gequenchet. Die organische Phase wird mit ges. Na_2CO_3 -Lösung und ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 4:1, 2:1 und Essigester). Es werden mehrere Fraktionen isoliert und mittels LC-MS untersucht. Nur zwei Fraktionen (**A** und **B**) enthalten identifizierbare Produkte, die restlichen Fraktionen zeigen Startmaterial und nicht identifizierbare Nebenprodukte und werden verworfen:

A: 200 mg oranges Öl, gemäß der LC-MS-Messung verunreinigtes *N,N'*-Dinosyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)-cyclopentyl]-1,3-propandiamin.

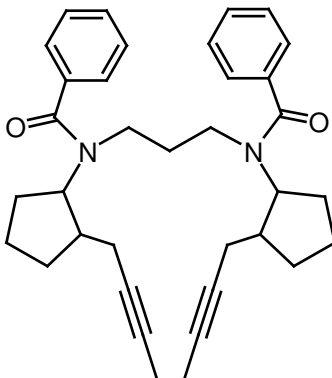
B: 87 mg dunkelbraunes Öl, gemäß der LC-MS-Messung monosyl-geschütztes Produkt.

Fraktion **A** wird weiter mittels präparativer HPLC gereinigt (Stationäre Phase: Nucleosil-100-5-C18/A; Säule: BIAX, 125 x 20 mm; Mobile Phase: Methanol/Wasser 80:20; Flussgeschwindigkeit: 10 mL·min⁻¹; T: 308 K). Es werden 126 mg *N,N'*-Dinosyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin als Diastereomergemisch in Form eines gelben Feststoffs isoliert (26% Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.7$ (Hexan/Essigester 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 7.95$ (m, 4H), 7.71 (m, 8H), 7.62 (m, 4H), 4.11 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.15 (m, 8H), 1.97 – 1.49 (br m, 32H), 1.74 (t, $J = 2.2$ Hz, 6H), 1.73 (t, $J = 2.4$ Hz, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 148.6, 148.6, 134.2, 134.1$ (nur 1 Peak für vier CH-Gruppen), 134.0, 132.3 (nur 1 Peak für vier CH-Gruppen), 130.7, 130.6, 124.6, 124.5, 78.1, 78.0, 76.6, 76.5, 62.6, 62.5, 44.7, 44.7, 42.4, 42.2, 32.5*, 32.4*, 29.4, 29.3, 28.8, 28.6, 21.7, 21.6, 20.0, 20.0, 3.5 (nur 1 Peak für vier Methylgruppen). Die mit * gekennzeichneten Verschiebungen entsprechen jeweils einer CH₂-Gruppe, alle übrigen Verschiebungen je zwei C-Atomen. Die vorliegenden spektroskopischen Daten sprechen für ein 1:1-Gemisch aus zwei symmetrischen Diastereomeren. IR (KBr): $\nu = 3095, 2959, 2919, 2877, 1544, 1372, 1347, 1160, 1125, 852, 778, 742$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 498 (100) [(*M-Nosyl*)⁺], 378 (15), 335 (11), 311 (10), 186 (67), 176 (26), 164 (13), 162 (17), 150(28), 149 (27), 148 (24), 137 (17), 122 (13), 121 (61), 120 (21), 96 (10), 93 (39), 79 (29), 77 (17), 67 (36), 56 (11), 55 (15); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₃H₄₀N₄NaO₈S₂ (M+Na): 707.2185, gefunden: 707.2190; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 57.88, H 5.89, N 8.18; gefunden: C 57.80, H 5.87, N 8.06.

Darstellung von *N,N'*-Dibenzoyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (142)

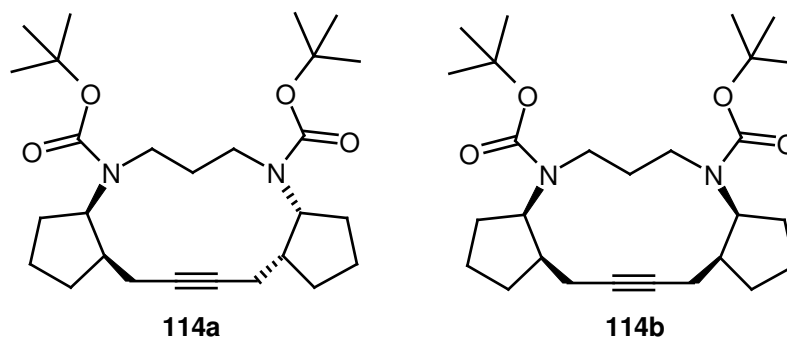


In einem Zweihalskolben werden 240 mg (0.76 mmol) Diamin **113** und 213 μL (1.53 mmol) Triethylamin bei 0°C in 7 mL Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung von 178 μL (1.53 mmol) Benzoylchlorid in 3 mL Dichlormethan zur Reaktionsmischung getropft. Die gelbe, klare Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h ist der Umsatz laut DC (Essigester und Essigester/Triethylamin 95:5) vollständig. Die Reaktion wird mit 16 mL 0.06 M Salzsäure gequencht. Die organische Phase wird mehrmals mit ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das rotbraune, ölige Rohprodukt wird zweimal säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 4:1 – 1:1). Es können 378 mg *N,N'*-Dibenzoyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin als Diastereomeregemisch in Form eines hellgelben Öls erhalten werden (95% Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.5$ (Hexan/Essigester 1:1). Die Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 3055, 3025, 2955, 2918, 2871, 1631, 1601, 1577, 1494, 1473, 1444, 1419, 785, 734, 702 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 522 (2) [M^+], 418 (14), 417 (43), 282 (11), 255 (11), 254 (15), 176 (26), 162 (12), 105 (100), 77 (17); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$): 545.3144, gefunden: 545.3145; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 80.42, H 8.10, N 5.36; gefunden: C 80.35, H 8.12, N 5.26.

Darstellung der 4,8-Di-^tbutoxycarbonyl-13,14-didehydro-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecahydro-1*H*-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecine (114a, 114b und einer asymmetrischen Verbindung)



Gemäß AV 3 werden 827 mg (1.61 mmol) *N,N'*-Di-^tbutoxycarbonyl-*N,N'*-bis[2-(2-butynyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (**137**) und 60 mg (0.13 mmol, 8 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 920 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan und Hexan/Essigester 10:1 und 4:1). Es resultieren 648 mg eines weißen Schaums (91% Ausbeute). Gemäß der LC-MS-Messung sind im Rohprodukt drei Produktdiastereomere vorhanden. Da eine Trennung der Produktdiastereomere mittels Kieselgelsäule, Lobar[®]-Fertigsäule und CombiFlash[®] nicht möglich ist, wird das Diastereomergemisch mittels präparativer HPLC getrennt.

Für die präparative Trennung werden mehrere Ansätze vereinigt und insgesamt 1.70 g der RCAM-Produkte getrennt. Die präparative Trennung (Stationäre Phase: Nucleodur-100-16-C18/A; Säule: Merck NW50, 200 x 48 mm; Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 95:5; Flussgeschwindigkeit: 35 mL·min⁻¹; T: 308 K) liefert drei diastereomerenreine Fraktionen (**A-C**), jeweils als weiße Feststoffe. Weitere 296 mg eines untrennbaren, komplexen Diastereomergemisches werden verworfen.

Die Stereochemie der isolierten Diastereomere aus Fraktion **A** und **B** wird nach Abspaltung der ^tButoxycarbonyl-Schutzgruppe mit TFA in Dichlormethan bestimmt. Das Diastereomer aus Fraktion **C** wird ohne Abspaltung der Schutzgruppen komplett

umgesetzt. Es wird angenommen, dass die Verbindung aus Analogie zu anderen Ergebnissen der Modellstudien, die *meso*-Verbindung ist.

A: 347 mg diastereomerenreines, asymmetrisches RCAM-Produkt.

Analytische Daten:

$R_f = 0.5$ (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 2969, 2871, 1689, 1479, 1391, 1365, 1245, 1161, 775, 737 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 460 (2) [M^+], 360 (32), 359 (34), 304 (19), 303 (41), 287 (21), 260 (16), 259 (69), 216 (11), 204 (10), 203 (14), 202 (21), 176 (16), 163 (10), 162 (16), 150 (13), 137 (29), 136 (93), 124 (16), 123 (32), 67 (11), 57 (100), 41 (19); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_4$ (M+Na): 483.3193, gefunden: 483.3195.

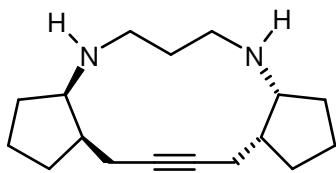
B: 351 mg diastereomerenreines, C_2 -symmetrisches RCAM-Produkt (**114a**).

Analytische Daten:

$R_f = 0.5$ (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 2970, 2870, 1686, 1478, 1454, 1393, 1365, 1249, 1165, 1121 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 460 (< 1) [M^+], 360 (25), 359 (36), 304 (19), 303 (54), 287 (15), 260 (13), 259 (50), 204 (10), 203 (11), 202 (14), 176 (19), 162 (13), 150 (12), 137 (26), 136 (77), 124 (15), 123 (30), 67 (10), 57 (100), 41 (21); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_4$ (M+Na): 483.3193, gefunden: 483.3193.

Die Abspaltung der t Boc-Schutzgruppen aus 52 mg des RCAM-Produkts aus Fraktion **B** mit TFA in Dichlormethan liefern 5 mg des C_2 -symmetrischen ($3aR^*, 8aR^*, 11aR^*, 15aR^*$)-13,14-didehydro-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecahydro-1*H*-dicyclopenta[*f,l*][1,5] diazacyclotridecins (**143**) (Ausbeute 17%).

Analytische Daten:



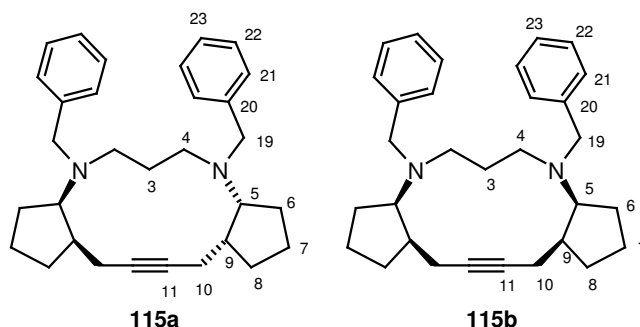
$R_f = 0.1$ (Essigester/Triethylamin 95:5); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.10$ (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 6H), 1.83 – 1.65 (br m, 8H), 1.48 (m, 4H), 1.34 (m, 2H), NH-Gruppen nicht erkennbar; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 80.4, 61.8, 47.3, 41.9, 31.1, 30.6, 28.1, 22.4, 19.7$; IR (kap.): $\nu = 3214, 2950, 2868, 1593, 1450, 1432, 729 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 260 (15) [M^+], 231 (20), 218 (16), 217 (28), 192 (11), 191 (44), 178 (27), 177 (15), 176 (26), 165 (28), 164 (100), 163 (40), 162 (35), 151 (21), 150 (55), 149 (27), 148 (30), 138 (19), 137 (77), 136 (55), 135 (14), 134 (14), 124 (33), 123 (25), 122 (21), 120 (21), 110 (17), 108 (21), 106 (14), 97 (13), 96 (25), 95 (12), 94 (20), 91 (22), 83 (12), 82 (22), 81 (13), 80 (15), 79 (18), 77 (15), 71 (10), 70 (22), 69 (13), 68 (27), 67 (44), 65 (12), 57 (11), 56 (34), 55 (17), 54 (12), 53 (12), 44 (21), 42 (16), 41 (54), 39 (13), 38 (12), 36 (37), 30 (43); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$): 261.2325, gefunden: 261.2325.

C: 543 mg diastereomerenreine, *meso*-Verbindung **114b**

Analytische Daten:

$R_f = 0.5$ (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 2971, 2937, 2870, 1689, 1480, 1391, 1364, 1245, 1165, 775, 738 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 460 (< 1) [M^+], 360 (25), 359 (43), 304 (19), 303 (52), 287 (15), 260 (13), 259 (51), 204 (11), 203 (12), 202 (14), 176 (16), 162 (12), 150 (12), 137 (26), 136 (77), 124 (15), 123 (30), 67 (10), 57 (100), 41 (20); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$): 483.3193, gefunden: 483.3193.

Darstellung der 4,8-Dibenzyl-13,14-didehydro-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecahydro-1H-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecine (115a/115b)



Gemäß AV 3 werden in zwei Ansätzen 957 mg (1.93 mmol) *N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (**138**) und 88 mg (0.19 mmol, 10 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 950 mL Toluol bzw. 869 mg (1.76 mmol) *N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (**138**) und 78 mg (0.17 mmol, 10 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 940 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h werden die Reaktionsmischungen aufgearbeitet, die Rohprodukte vereinigt und säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1). Dabei können 1.44 g eines gelben, zähflüssigen Öls, das zwei Produktdiastereomere im Verhältnis 1:2.1 (GC-MS) enthält, isoliert werden (89% Ausbeute). Da die Trennung der Produktdiastereomere mittels Standardkieselgelsäule und CombiFlash[®] nicht möglich ist, wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC getrennt (Stationäre Phase: Nucleodur-100-16-C18/A; Säule: Merck NW50, 200 x 48 mm; Mobile Phase: Methanol/0.1%ige TFA-Lösung 50:50; Flussgeschwindigkeit: 35 mL·min⁻¹; T: 308 K). Bei der präparativen HPLC-Trennung des Diastereomergemisches wird durch Einsatz von 0.1%iger wässriger TFA das Ammoniumsalz des Produkts gebildet. Die getrennten Produkte müssen daher nach der Trennung basisch durch Ausschütteln mit ges. NaHCO₃-Lösung und Extraktion mit Dichlormethan aufgearbeitet werden. Nach der Trennung und basischen Aufarbeitung resultieren zwei Fraktionen (**A** und **B**) jeweils als weiße, sirupartige Öle.

A: 534 mg diastereomerenreine, *meso*-Verbindung **115b** (33% Ausbeute). Bei der Lagerung im Kühlschrank bilden sich Kristalle, die mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden können.

Analytische Daten:

$R_f = 0.7 - 0.8$ (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 6; IR (kap.): $\nu = 3083, 3060, 3025, 2948, 2868, 2802, 1601, 1493, 1450, 728, 698\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 440 (3) [M^+], 350 (27), 349 (100), 258 (18), 226 (11), 91 (74); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2$ (M+H): 441.3270, gefunden: 441.3272; Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

Tabelle 6: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) und $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **115b**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	$\delta\ ^1\text{H}$ [ppm]	$\delta\ ^{13}\text{C}$ [ppm]
3	1.78 (m, H-3a)	27.0 (t)
	1.39 (m, H-3b)	
4	2.71 (m, H-4a)	51.1 (t)
	2.20 (m, H-4b)	
5	3.30 (m)	63.3 (d)
6	1.85 (m, H-6a)	25.3 (t)
	1.70 (m, H-6b)	
7	1.80 (m, H-7a)	24.3 (t)
	1.53 (m, H-7b)	
8	2.45 (m, H-8a)	32.0 (t)
	2.41 (m, H-8b)	
9	2.10 (m)	43.2 (d)
10	1.79 (m, H-10a)	19.6 (t)
	1.60 (m, H-10b)	
11		81.1 (s)
19	3.63 (d, $J = 14.0$ Hz, H-19a)	57.4 (t)
	3.34 (d, $J = 14.0$ Hz, H-19b)	
20		142.0 (s)
21	7.37 (m)	129.0 (d)
22	7.26 (m)	128.3 (d)
23	7.19 (m)	126.8 (d)

B: 613 mg diastereomerenreines, C₂-symmetrisches RCAM-Produkt **115a** (38% Ausbeute).

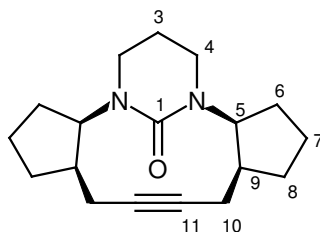
Analytische Daten:

R_f = 0.7 – 0.8 (Hexan/Essigester 4:1); ¹H-NMR und ¹³C-NMR: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 7; IR (kap.): ν = 3083, 3060, 3024, 2943, 2871, 2801, 1602, 1494, 1450, 728, 698 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 440 (2) [M⁺], 350 (27), 349 (100), 258 (17), 240 (11), 226 (11), 91 (75); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₁H₄₁N₂ (M+H): 441.3270, gefunden: 441.3271.

Tabelle 7: ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) und ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) von Verbindung **115a**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	δ ¹ H [ppm]	δ ¹³ C [ppm]
3	1.52 (m)	27.8 (t)
4	2.98 (dt, J = 12.3 Hz, 6.0 Hz, H-4a) 1.97 (dt, J = 12.3 Hz, 7.6 Hz, H-4b)	52.5 (t)
5	3.21 (m),	65.3 (d)
6	1.67 (m)	26.4 (t)
7	1.67 (m, H-7a) 1.55 (m, H-7b)	23.2 (t)
8	1.83 (m, H-8a) 1.46 (m, H-8b)	33.3 (t)
9	2.35 (m)	44.2 (d)
10	2.54 (dd, J = 15.0 Hz, 9.4 Hz, H-10a) 2.12 (m, H-10b)	20.1 (t)
11		81.5 (s)
19	3.63 (d, J = 14.9 Hz, H-19a) 3.42 (d, J = 14.9 Hz, H-19b)	57.4 (t)
20		142.3 (s)
21	7.43 (m)	128.7 (d)
22	7.28 (m)	128.3 (d)
23	7.19 (m)	126.7 (d)

Darstellung von *meso*-Dicyclopenta[b,h]-1,10-diazabicyclo[8.3.1]tetradec-5-in-14-on (117b)



Gemäß AV 3 werden 86 mg (0.25 mmol) 1,3-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**140**, Diastereomer B) und 12 mg (25 μ mol, 10 mol%) Schrock-Katalysator **104** in 212 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet, und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1 und 2:1). Es können 55 mg *meso*-Verbindung **117b** als gelblich, weißer Feststoff isoliert werden (77% Ausbeute).

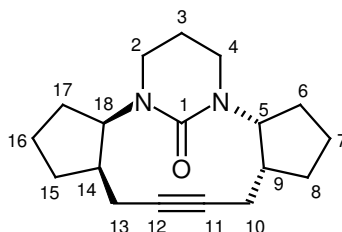
Analytische Daten:

R_f = 0.3 (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 8; IR (kap.): ν = 2950, 2897, 2865, 2224, 1632, 1488, 1480, 1437, 1304, 1212, 1200 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 287 (21), 286 (100) [M^+], 285 (13), 270 (10), 269 (46), 258 (11), 233 (32), 176 (11), 167 (28), 166 (49), 165 (13), 111 (15), 110 (23), 97 (15), 96 (16), 91 (18), 79 (11), 77 (10), 67 (27), 56 (22), 41 (23); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 286.2045, gefunden: 286.2049; Elementaranalyse berechnet (%) für: C 75.48, H 9.15, N 9.78; gefunden: C 75.53, H 9.11, N 9.67.

Tabelle 8: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) und $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **117b**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	δ ^1H [ppm]	δ ^{13}C [ppm]
1		158.0 (s)
3	1.97 (m, H-3a) 1.87 (m, H-3b)	24.0 (t)
4	3.39 (dm, $J = 10.9$ Hz, H-4a) 3.19 (m, H-4b)	43.8 (t)
5	4.44 (dt, $J = 11.0$ Hz, 8.0 Hz)	59.1 (d)
6	1.67 (m)	27.6 (t)
7	1.67 (m, H-7a) 1.43 (m, H-7b)	22.8 (t)
8	1.98 (m, H-8a) 1.05 (m, H-8b)	31.2 (t)
9	2.68 (m)	38.2 (d)
10	1.94 (m)	23.2 (t)
11		79.2 (s)

Darstellung von C_2 -symmetrischem Dicyclopenta[b,h]-1,10-diazabicyclo[8.3.1]tetradec-5-in-14-on (117a)



Gemäß AV 3 werden 112 mg (0.33 mmol) 1,3-Bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**140**, Diastereomer A) und 16 mg (35 μmol , 11 mol%) Schrock-

Katalysator **104** in 212 mL Toluol umgesetzt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet, und das Rohprodukt zweimal säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1 und 2:1). Es können 45 mg Dicyclopenta[b,h]-1,10-diazabicyclo[8.3.1]tetradec-5-in-14-on als gelblicher Feststoff isoliert werden (48% Ausbeute). Bei der isolierten Verbindung handelt es sich um das C_2 -symmetrische RCAM-Produkt **117a**, obwohl im ^{13}C -Spektrum 18 C-Signale beobachtet werden, die für eine asymmetrische Verbindung sprechen. Offenbar nimmt das Molekül, trotz symmetrischer Konnektivität, in Lösung eine Konformation ein, die für die beobachtete Asymmetrie verantwortlich ist.

Analytische Daten:

^1H -NMR und ^{13}C -NMR: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 9; IR (kap.): $\nu = 2948, 2917, 2899, 2861, 2238, 1633, 1494, 1446, 1433, 1316, 1305, 1206 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 287 (29), 286 (100) [M^+], 285 (10), 269 (20), 233 (12), 186 (24), 167 (17), 166 (39), 165 (10), 139 (11), 110 (12), 101 (30), 96 (11), 91 (19), 84 (10), 79 (16), 77 (11), 68 (11), 67 (36), 56 (25), 53 (10), 41 (33); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 286.2045, gefunden: 286.2049.

Tabelle 9: ^1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) und ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **117a**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	$\delta \text{ } ^1\text{H}$ [ppm]	$\delta \text{ } ^{13}\text{C}$ [ppm]
1		158.2 (s)
2	3.44 (m, H-2a) 3.12 (m, H-2b)	51.1 (t, $J_{\text{CH}} = 138 \text{ Hz}$)
3	1.90 (m)	24.2 (t, $J_{\text{CH}} = 130 \text{ Hz}$)
4	3.35 (m, H-4a) 3.17 (m, H-4b)	43.9 (t, $J_{\text{CH}} = 138 \text{ Hz}$)
5	4.36 (m)	58.7 (d, $J_{\text{CH}} = 141 \text{ Hz}$)
6	1.66 (m)	27.7 (t, $J_{\text{CH}} = 130 \text{ Hz}$)

Fortsetzung nächste Seite.

Position	δ ^1H [ppm]	δ ^{13}C [ppm]
7	1.67 (m, H-7a) 1.40 (m, H-7b)	23.0 (t, $J_{\text{CH}} = 130$ Hz)
8	1.97 (m, H-8a) 1.04 (m, H-8b)	31.3 (t, $J_{\text{CH}} = 130$ Hz)
9	2.68 (m)	38.4 (d, $J_{\text{CH}} = 137$ Hz)
10	1.96 (m)	23.2 (t, $J_{\text{CH}} = 129$ Hz)
11		80.5 (s)
12		77.5 (s)
13	2.47 (m, H-13a) 2.40 (m, H-13b)	19.2 (t, $J_{\text{CH}} = 129$ Hz)
14	1.99 (m)	45.3 (d, $J_{\text{CH}} = 125$ Hz)
15	2.31 (m, H-15a) 1.44 (m, H-15b)	31.5 (t, $J_{\text{CH}} = 130$ Hz)
16	2.01 (m, H-16a) 1.47 (m, H-16b)	24.6 (t, $J_{\text{CH}} = 128$ Hz)
17	2.58 (m, H-17a) 2.01 (m, H-17b)	31.2 (t, $J_{\text{CH}} = 130$ Hz)
18	3.26 (m)	68.1 (d, $J_{\text{CH}} = 137$ Hz)

Bemerkungen zur NMR-Analyse:

Eine genauere Analyse der vorhandenen Spektren zeigt, dass alle Signale einer einzigen, nicht symmetrischen Verbindung zugeordnet werden können. Da für die RCAM jedoch C_2 -symmetrisches Startmaterial eingesetzt wurde, müssen die Konnektivitäten im Molekül C_2 -symmetrisch sein. Die im Spektrum beobachtete Asymmetrie wird vermutlich durch eine asymmetrische Molekülkonformation in Lösung hervorgerufen.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind recht große Unterschiede zwischen den chemischen Verschiebungen von entsprechenden Atomen in der „rechten“ und „linken“ Hälfte des Moleküls zu beobachten, z. B.:

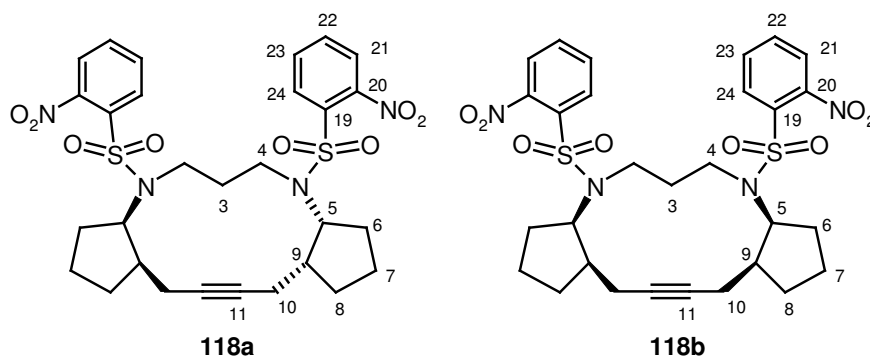
C-2, C-4:	$\Delta\delta = +7.1$
C-5, C-18:	$\Delta\delta = -9.4$
C-6, C-17:	$\Delta\delta = -3.5$
C-9, C-14:	$\Delta\delta = -6.9$
C-10, C-13:	$\Delta\delta = +4.0$

Manche J_{CH} -Kopplungskonstanten weichen etwas von den für analoge Verbindungen erwarteten Werten ab:

$^1J(\text{C-9,H}) = 137 \text{ Hz}$	- deutlich größer als erwartet (ca. 130 Hz).
$^1J(\text{C-14,H}) = 125 \text{ Hz}$	- niedriger als erwartet.
$^1J(\text{C-18,H}) = 137 \text{ Hz}$	- eher niedriger als für ein, an ein Stickstoffatom gebundenes, Cyclopentan-C-Atom erwartet.

Die beobachteten Werte legen die Vermutung nahe, dass die Konformationen der Cyclopentanringe auf beiden Seiten des Moleküls sehr unterschiedlich sind und somit die Asymmetrie im Molekül verursachen. Eine vollständige Signalzuordnung kann mit den vorhandenen 2D-NMR-Spektren (COSY, HSQC) leider nicht erreicht werden. Auch die NOESY-Daten geben keinen Aufschluss über die Konformation der Verbindung, weil mehrere, für die Bestimmung wichtige ^1H -Signale stark überlagert sind.

Darstellung der 4,8-Dinosyl-13,14-didehydro-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecaahydro-1*H*-dicyclopenta[*f*,*l*][1,5]diazacyclotridecine (118a/118b)



Gemäß AV 3 werden 115 mg (0.17 mmol) *N,N'*-Dinosyl-*N,N'*-bis[2-(2-butinyl)cyclopentyl]-1,3-propandiamin (**141**) und 7.2 mg (15 μmol , 9 mol%) Schrock-Katalysator **104**

in 225 mL Toluol umgesetzt. Nach 2 d werden aufgrund mangelnden Umsatzes nochmals 6.3 mg (13 μmol , 8 mol%) Schrock-Katalysator **104** zur Reaktionsmischung gegeben. Nach 4 d kann mittels HPLC schließlich die Bildung von Produktdiastereomeren beobachtet werden. Nach Zugabe von weiteren 3.3 mg (7.0 μmol , 4 mol%) Schrock-Katalysator **104** und Erhitzen auf 100°C wird die Reaktionsmischung nach insgesamt 5 d aufgearbeitet, obwohl kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Das resultierende orange-braune, trübe Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 4:1 und 2:1, Essigester, Dichlormethan und Essigester/Triethylamin 95:5). Es können drei Fraktionen (**A-C**) isoliert werden.

A: 38 mg hellgelbes Öl, gemäß der LC-MS-Messung Startmaterial (33% Ausbeute).

B: 24 mg gelbes Öl, gemäß der LC-MS-Messung Produktdiastereomere.

C: 10 mg hellgelbes Öl, gemäß der LC-MS-Messung eine Mischfraktion aus 58% Startmaterial und 42% Produktdiastereomeren.

Fraktion **B** wird mittels präparativer HPLC getrennt (Stationäre Phase: Nucleosil-120-5-C18/A; Säule: BIAX, 125 x 20 mm; Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 70:30; Flussgeschwindigkeit: 10 mL·min⁻¹; T: 308 K). Es resultieren zwei Fraktionen (**B1** und **B2**) als weiße Feststoffe.

B1: 10.5 mg diastereomerenreines, *meso*-RCAM-Produkt **118b** (10% Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.5 - 0.6$ (Hexan/Essigester 1:1); ¹H-NMR und ¹³C-NMR: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 10; IR (KBr): $\nu = 3093, 2955, 2874, 1545, 1372, 1351, 1164, 1141, 1127, 852, 779, 742 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 445 (27), 444 (100) [(*M*-*Nosyl*)⁺], 259 (15), 258 (58), 257 (33), 186 (20), 77 (11), 67 (13); HRMS (ESIpos): berechnet für C₂₉H₃₄N₄NaO₈S₂: 653.1716, gefunden: 653.1710.

Tabelle 10: ^1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) und ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **118b**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	δ ^1H [ppm]	δ ^{13}C [ppm]
3	2.56 (dt, $J = 13.8$ Hz, 7.2 Hz, 7.0 Hz, H-3a) 2.34 (dt, $J = 13.6$ Hz, 8.0 Hz, 5.5 Hz, H-3b)	30.7 (t)
4	3.52 (ddd, $J = 15.0$ Hz, 7.9 Hz, 7.0 Hz, H-4a) 3.28 (ddd, $J = 15.0$ Hz, 7.5 Hz, 5.5 Hz, H-4b)	49.2 (t)
5	3.98 (ddd, $J = 9.5$ Hz, 8.8 Hz, 7.5 Hz)	65.8 (d)
6	2.00 (ddt, $J = 12.5$ Hz, 7.8 Hz, 10.1 Hz, H-6a) 1.77 (m, H-6b)	29.5 (t)
7	1.75 (m, H-7a) 1.41 (m, H-7b)	23.1 (t)
8	1.79 (m, H-8a) 1.70 (m, H-8b)	30.2 (t)
9	2.28 (m)	41.9 (d)
10	2.45 (m)	20.3 (t)
11		81.3 (s)
19		133.5 (s)
20		149.4 (s)
21	7.62 (m)	124.7 (d)
22	7.70 (m)	133.8 (d)
23	7.70 (m)	132.1 (d)
24	7.81 (m)	129.2 (d)

B2: 1.8 mg diastereomerenreines, C_2 -symmetrisches RCAM-Produkt **118a** (2% Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.5 - 0.6$ (Hexan/Essigester 1:1); ^1H -NMR und ^{13}C -NMR: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 11; IR (KBr): $\nu = 3095, 2957, 2924, 2871, 1544, 1372, 1350, 1162, 1143, 1126, 852, 774, 740$ cm^{-1} . Die MS- und HRMS-Analysen sind nicht möglich, da sich die Probe im NMR-Lösungsmittel zersetzte.

Tabelle 11: ^1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) und ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **118a**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	δ ^1H [ppm]	δ ^{13}C [ppm]
3	2.42 (qi, $J = 6.9$ Hz)	32.4 (t)
4	3.48 (m)	46.5 (t)
5	3.96 (ddd, $J = 12.4$ Hz, 9.0 Hz, 6.8 Hz)	64.6 (d)
6	2.14 (qd, $J = 12.0$ Hz, 7.0 Hz, H-6a) 1.71 (ddt, $J = 11.2$ Hz, 6.5 Hz, H-6b) ^[a]	29.4 (t)
7	1.85 (m, H-7a) 1.43 (m, H-7b)	23.0 (t)
8	1.93 (ddt, $J = 12.8$ Hz, 1.2 Hz, 8.8 Hz, H-8a) 1.78 (m, H-8b)	29.0 (t)
9	2.33 (m)	39.0 (d)
10	2.68 (m, H-10a) 2.22 (m, H-10b)	21.3 (t)
11		81.4 (s)
19		131.9 (s)
20		149.6 (s)
21	7.61 (m)	124.5 (d)
22	7.72 (m)	134.1 (d)
23	7.72 (m)	132.1 (d)
24	7.85 (m)	129.7 (d)

^[a] J_t = nicht aus dem Spektrum ablesbar

2.9. Basenkatalysierte Isomerisierung der Dreifachbindung

Allgemeine Vorschrift zur Isomerisierung von Alkinen mit KO^tBu in DMSO

Eine Lösung von 1 eq Alkin und 2 – 4 eq KO^tBu in DMSO wird auf 80 – 85°C erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels GC-MS oder LC-MS. Bei vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung durch Verdünnen mit Pentan, Ether oder Dichlormethan und mehrmaligem Waschen mit Wasser aufgearbeitet. Anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Alternativ kann DMSO auch durch Destillation aus der Reaktionsmischung entfernt werden. Der nach der Destillation resultierende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung der erhaltenen Rohprodukte erfolgt säulenchromatographisch.

Allgemeine Vorschrift zur Isomerisierung von Alkinen mit K/Al₂O₃

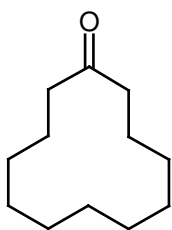
Eine Lösung von 1 eq Alkin und 0.2 eq – 3 eq K/Al₂O₃^[194] (2.07 mmol K/g) in einem geeigneten Lösungsmittel (meistens Toluol oder Benzol) wird bei Raumtemperatur gerührt. Wenn erforderlich, wird die schwarze Suspension erwärmt. Während der Isomerisierung kann K/Al₂O₃ oft ganz umgesetzt werden (erkennbar an der Entfärbung der schwarzen Suspension). Die Reaktionsmischung muss dann aufgearbeitet und die Reaktion erneut angesetzt werden. Die Aufarbeitung erfolgt durch Filtration über Kieselgur und Einengen. Das resultierende Gemisch kann säulenchromatographisch oder mittels präparativer HPLC gereinigt werden.

Isomerisierung von Cyclododecin mit dem KAPA-APA-System^[181,186]

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 300 mg (7.48 mmol) Kaliumhydrid vorgelegt und 20.0 mL (239 mmol) 1,3-Diaminopropan zugegeben. Aus der anfänglich weiß-gelben Suspension wird über einen Zeitraum von 4 h zunächst eine blaue, dann eine klare, gelbe Lösung erhalten. Dann werden 350 mg (2.13 mmol) Cyclododecin zugetropft. Die Reaktionsmischung verfärbt sich dabei zunächst rot und nach einiger Zeit dunkelbraun. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt (vollständiger

Umsatz laut GC-MS). Dann wird die Reaktion mit 25 mL Wasser bei 0°C gequenchet. Nach 30 min Rühren wird die gelbe Reaktionsmischung mit Pentan/Ether 1:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das resultierende orange Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester: 10:1). Es können 180 mg Cyclododecanon als weißer Feststoff isoliert werden (43% Ausbeute).

Analytische Daten:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 2.46 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.29 (m, 14H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS): δ = 212.8, 40.4, 24.8, 24.7, 24.3, 22.6, 22.5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten für Cyclododecanon überein.^[256,257] IR (kap.): ν = 2931, 2864, 1707, 1470 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 183 (14), 182 (83) [M⁺], 139 (26), 135 (13), 126 (15), 125 (40), 124 (29), 121 (10), 112 (23), 111 (62), 108 (10), 99 (13), 98 (94), 97 (37), 96 (24), 95 (19), 94 (10), 93 (12), 85 (14), 84 (36), 83 (51), 82 (52), 81 (29), 80 (12), 79 (13), 71 (100), 70 (31), 69 (44), 68 (24), 67 (27), 59 (30), 58 (96), 57 (21), 56 (33), 55 (97), 54 (16), 43 (60), 42 (35), 41 (94), 39 (21), 29 (30), 27 (20); HRMS (EI): berechnet für C₁₂H₂₂O: 182.1671, gefunden: 182.1669.

Isomerisierung von *meso*-Verbindung **115b** mit K/Al₂O₃ in Benzol

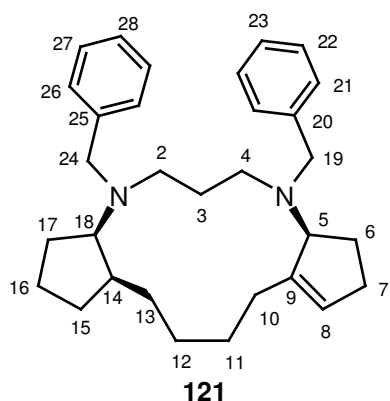
In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 500 mg (1.04 mmol K) K/Al₂O₃ in 3 mL Benzol vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung von 181 mg (0.41 mmol) *meso*-Verbindung **115b** in 7 mL Benzol zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach insgesamt 8 d Rühren bei Raumtemperatur über Kieselgur filtriert und eingeeengt. Der resultierende Rückstand wird über 2 g Kieselgel filtriert und mit Hexan/Essigester 4:1 eluiert. Es resultieren 143 mg eines gelben, trüben Öls.

Das Isomerengemisch wird nach Vereinigung mit 25 mg Rohprodukt aus einem anderen Ansatz durch präparative HPLC getrennt (Stationäre Phase: Nucleodur-100-16-C18/A; Säule: Merck NW50, 200 x 48 mm; Mobile Phase: Methanol/0.1%ige TFA-Lösung 50:50; Flussgeschwindigkeit: 35 mL·min⁻¹; T: 308 K). Bei der Trennung können neben insgesamt 107 mg eines komplexen, untrennbaren Isomerengemisches, zwei saubere Fraktionen (**A**

und **B**) isoliert werden. Die Produkte aus den Fraktionen **A** und **B** können nach einer nochmaligen säulenchromatographischen Reinigung (Hexan/Essigester 4:1) mittels NMR-Analyse identifiziert werden. Über die Enantiomerenreinheit der Verbindung kann keine Aussage getroffen werden.

A: 12.9 mg gelb-braunes Öl, gemäß der NMR-Analyse (3*aR**,8*aS**,15*aS**)-4,8-Dibenzyl-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,8*a*,9,10,12,13,14,15,15*a*-hexadecahydro-1*H*-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin (**121**), ein reduziertes Isomer.

Analytische Daten:



$R_f = 0.7 - 0.8$ (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 12; IR (kap.): $\nu = 3084, 3060, 3027, 2928, 2853, 2797, 1602, 1494, 1451, 731, 697 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 442 (20) [M^+], 352 (27), 351 (100), 309 (11), 232 (18), 146 (13), 134 (20), 120 (21), 91 (69); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2$ (M+H): 443.3421, gefunden: 443.3415.

Tabelle 12: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **121**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	$\delta \text{ } ^1\text{H}$ [ppm]	$\delta \text{ } ^{13}\text{C}$ [ppm]
2	2.53 (m, H-2a) 2.39 (m, H-2b)	51.1 (t)
3	1.61 (m, H-3a) 1.35 (m, H-3b)	27.2 (t)
4	2.55 (m, H-4a) 2.17 (m, H-4b)	48.1 (t)
5	3.83 (s)	68.6 (d)
6	1.88 (m, H-6a) 1.69 (m, H-6b)	21.4 (t)
7	2.29 (m, H-7a) 2.22 (m, H-7b)	31.3 (t)

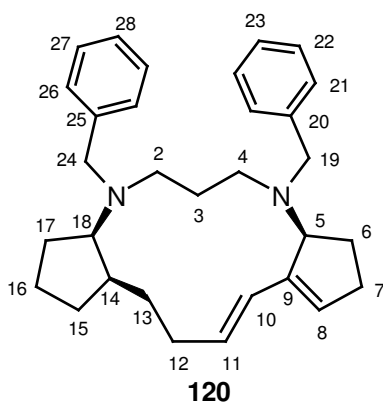
Fortsetzung nächste Seite.

Position	δ ^1H [ppm]	δ ^{13}C [ppm]
8	5.58 (s)	126.4 (d)
9		146.7 (s)
10	2.24 (m, H-10a) 2.15 (m, H-10b)	26.9 (t)
11	1.56 (m, H-11)	26.7 (t)
12	1.48 (m, H-12)	26.9 (t)
13	1.86 (m, H-13a) 1.20 (m, H-13b)	25.8 (t)
14	2.01 (m)	41.7 (d)
15	1.66 (m, H-15a) 1.49 (m, H-15b)	29.7 (t)
16	1.68 (m, H-16a) 1.50 (m, H-16b)	22.0 (t)
17	1.68 (m, H-17a) 1.49 (m, H-17b)	27.7 (t)
18	2.87 (dt, $J_d = 6.7$ Hz) ^[a]	67.4 (d)
19	3.67 (d, $J = 13.7$ Hz, H-19a) 3.17 (d, $J = 13.6$ Hz, H-19b)	55.0 (t)
20		141.9 (s)
21	7.35 (d, $J = 7.4$ Hz)	129.3 (d)
22	7.25 (t, $J = 7.6$ Hz)	128.2 (d)
23	7.17 (t, $J = 7.5$ Hz)	126.7 (d)
24	3.60 (d, $J = 14.7$ Hz, H-24a) 3.42 (d, $J = 14.6$ Hz, H-24b)	57.4 (t)
25		142.2 (s)
26	7.28 (d, $J = 7.7$ Hz)	128.8 (d)
27	7.23 (t, $J = 7.4$ Hz)	128.2 (d)
28	7.16 (t) ^[a]	126.5 (d)

^[a] J_t = nicht aus dem Spektrum ablesbar

B: 15.4 mg weißer Feststoff, gemäß der NMR-Analyse (3aR*,8aS*,15aR*)-4,8-Dibenzyl-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,14,15,15a-tetradecahydro-1H-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin (**120**), ein 1,3-(*E,Z*)-Dien.

Analytische Daten:



$R_f = 0.7 - 0.8$ (Hexan/Essigester 4:1); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 13; IR (kap.): $\nu = 3083, 3060, 3027, 2938, 2866, 2846, 2800, 1602, 1494, 1451, 1368, 969, 740, 698 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 440 (23) [M^+], 350 (27), 349 (100), 251 (17), 230 (14), 146 (15), 134 (15), 120 (16), 91 (83); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$): 441.3264, gefunden: 441.3259.

Tabelle 13: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **120**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	δ ^1H [ppm]	δ ^{13}C [ppm]
2	2.49 (ddd, $J = 14.1 \text{ Hz}, 11.1 \text{ Hz}, 6.4 \text{ Hz}$, H-2a) 2.42 (ddd, $J = 14.1 \text{ Hz}, 11.9 \text{ Hz}, 3.7 \text{ Hz}$, H-2b)	50.4 (t)
3	1.37 (m, H-3a) 1.31 (m, H-3b)	22.0 (t)
4	2.14 (ddd, $J = 13.4 \text{ Hz}, 7.0 \text{ Hz}, 2.1 \text{ Hz}$, H-4a) 2.00 (ddd, $J = 13.4 \text{ Hz}, 8.2 \text{ Hz}, 2.4 \text{ Hz}$, H-4b)	46.2 (t)
5	3.97 (dm, $J = 9.1 \text{ Hz}$)	65.8 (d)
6	1.90 (m, H-6a) 1.78 (m, H-6b)	21.4 (t)
7	2.27 (m)	31.6 (t)
8	5.58 (dt, $J = 1.8 \text{ Hz}, 2.4 \text{ Hz}$)	130.1 (d)
9		143.6 (s)
10	5.96 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$)	127.0 (d)

Fortsetzung nächste Seite.

Position	δ ^1H [ppm]	δ ^{13}C [ppm]
11	6.06 (ddd, $J = 15.7$ Hz, 9.2 Hz, 6.2 Hz)	134.3 (d)
12	2.06 (ddt, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz, 3.6 Hz, H-12a) 1.93 (tdd, $J = 13.3$ Hz, 6.2 Hz, 3.5 Hz, H-12b)	29.7 (t)
13	1.79 (m, H-13a) 1.23 (ddt, $J = 13.3$ Hz, 9.7 Hz, 3.6 Hz, H-13b)	29.3 (t)
14	2.39 (dt, $J = 9.6$ Hz, 5.5 Hz)	38.7 (d)
15	1.78 (m, H-15a) 1.59 (m, H-15b)	29.2 (t)
16	1.78 (m, H-16a) 1.67 (m, H-16b)	21.1 (t)
17	1.78 (m, H-17a) 1.29 (m, H-17b)	29.4 (t)
18	2.83 (ddd, $J = 11.0$ Hz, 6.6 Hz, 5.6 Hz)	66.9 (d)
19	3.70 (d, $J = 12.4$ Hz, H-19a) 3.43 (d, $J = 12.5$ Hz, H-19b)	59.8 (t)
20		140.6 (s)
21	7.34 (m)	130.2 (d)
22	7.31 (m)	128.3 (d)
23	7.25 (m)	127.2 (d)
24	3.69 (d, $J = 14.9$ Hz, H-24a) 3.43 (d, $J = 15.1$ Hz, H-24b)	56.6 (t)
25		142.1 (s)
26	7.32 (m)	128.9 (d)
27	7.25 (m)	128.2 (d)
28	7.17 (t, $J = 7.3$ Hz)	126.6 (d)

Bemerkungen zur NMR-Analyse:

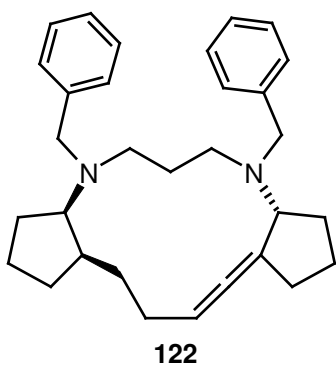
Das beobachtete konjugierte 1,3-Dien weist eine (*E*)/(*Z*)-Konfiguration auf. Die Doppelbindung im Cyclopentanring ist (*Z*)-konfiguriert.

Isomerisierung des C_2 -symmetrischen Dibenzyl-RCAM-Modells **115a** mit K/Al_2O_3 in Benzol

In einem Schlenkgefäß werden 380 mg (0.79 mmol K) K/Al_2O_3 , 173 mg (0.39 mmol) C_2 -symmetrische Verbindung **115a** und 3 mL Benzol vereinigt und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 h sind am GC-MS zwei neue Hauptisomere und noch Ausgangsmaterial erkennbar. Da der Umsatz sehr langsam ist, wird die Reaktionsmischung nach 4.5 d auf 50°C erhitzt. Nach insgesamt 4 d bei 50°C, zeigt das GC-MS drei Hauptisomere im Verhältnis 4.3:1.2:1. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, der Rückstand wird mit Dichlormethan gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt. Es resultieren 155 mg eines hellgelben Öls, welches mittels präparativer HPLC getrennt wird (Stationäre Phase: Nucleodur-100-16-C18/A; Säule: Merck NW50, 200 x 48 mm; Mobile Phase: Methanol/0.1%ige TFA-Lösung 50:50; Flussgeschwindigkeit: 35 mL·min⁻¹; T: 308 K). Es können zwei Fraktionen (**A** und **B**) isoliert werden.

A: 43.6 mg hellgelbes Öl, gemäß der NMR-Analyse (3a*R**,8a*R**,15a*R**)-4,8-Dibenzyl-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12-tetradecahydro-1*H*-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclo-tridecin (**122**), ein 1,2-Dien.

Analytische Daten:



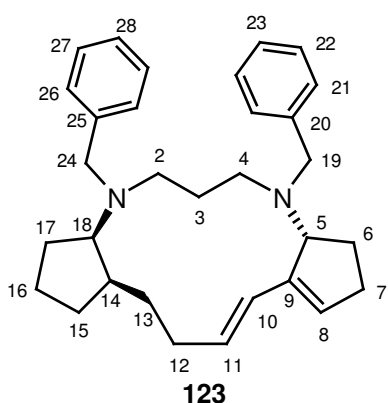
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): aufgrund geringer Verunreinigungen kann das ¹H-Spektrum nicht genau zugeordnet werden. ¹³C-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 201.4 (s), 143.3 (s), 141.7 (s), 129.9* (d), 128.4* (d), 128.2* (d), 128.2* (d), 126.9 (d), 126.3 (d), 107.5 (s), 94.3 (d), 70.8 (d), 63.5 (d), 58.1 (t), 54.6 (t), 52.8 (t), 47.8 (t), 39.2 (d), 30.3 (t), 29.6 (t), 29.3 (t), 27.7 (t), 27.6 (t), 25.2 (t), 24.8 (t), 23.8 (t), 21.1(t). Die mit * gekennzeichneten Verbindungen stehen

für jeweils zwei CH-Gruppen. Weitere Details siehe unten. IR (kap.): $\nu = 3083, 3060, 3025, 2944, 2868, 2799, 2761, 1958, 1602, 1493, 1451, 734, 698 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 440 (12) [M⁺], 350 (27), 349 (100), 306 (10), 230 (11), 134 (15), 120 (10), 91 (70); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₁H₄₁N₂ (M+H): 441.3264, gefunden: 441.3266.

Bemerkungen zur NMR-Analyse: Die vorgeschlagene Struktur kann durch die Analyse des ^{13}C -Spektrums bestätigt werden. Das Signal bei 201.4 ppm ist ein sehr starker Hinweis dafür, dass eine Allengruppe vorliegt. Alle Signale zwischen 144 und 128 ppm stammen von zwei inäquivalenten Benzylgruppen im Molekül. Die Lage des Allens kann mit dem Methin-C-Signal bei 94.3 ppm und dem Signal für ein quartäres C-Atom bei 107.5 ppm erklärt werden. Bei der vorgeschlagenen Struktur sind 3 Methin-C-Signale für die Cyclopentanringe zu erwarten, die auch zugeordnet werden können (bei 70.8, 63.5 und 39.2 ppm). Auch die zu erwartenden 13 Methylensignale können zugeordnet werden und liegen in den zu erwartenden Bereichen.

B: 27.3 mg gelbbraunes Öl, gemäß der NMR-Analyse (3a*R**,8a*R**,15a*R**)-4,8-Dibenzyl-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,14,15,15a-tetradecahydro-1*H*-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin (**123**), ein 1,3-(*E,Z*)-Dien (98%ig laut HPLC).

Analytische Daten:



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): 7.37 – 7.13 (m, 10H, Benzylring), 6.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.90 (ddd, $J = 15.9$ Hz, 10.1 Hz, 4.2 Hz, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.07 (dm, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, Teil eines AB-Systems), 3.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, Teil eines AB-Systems), 2.88 (m, 1H), 2.34 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.52 (br m, 10H), 1.42 (m, 3H), 1.12 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz,

CD_2Cl_2): eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 14; IR (kap.): $\nu = 3083, 3060, 3026, 2928, 2851, 2805, 1602, 1494, 1451, 967, 734, 698$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 440 (14) [M^+], 350 (18), 349 (68), 251 (13), 230 (12), 146 (14), 134 (14), 120 (15), 91 (100); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$): 441.3264, gefunden: 441.3266.

Tabelle 14: ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **123**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]
2	54.9 (t)
3	26.0 (t)
4	47.3 (t)
5	65.4 (d)
6	22.0 (t)
7	31.7 (t)
8	130.0 (d)
9	143.2 (s)
10	125.3 (d)
11	135.7 (d)
12	31.0 (t)
13	28.8 (t)
14	40.4 (d)
15	28.1 (t)
16	20.7 (t)
17	29.6 (t)
19	57.5 (t)
20	141.1 (s)
21	130.4 (d)
22	128.1 (d)
23	127.0 (d)
24	56.2 (br t)
25	142.9 (s)
26	128.6 (d)
27	128.1 (d)
28	126.4 (d)

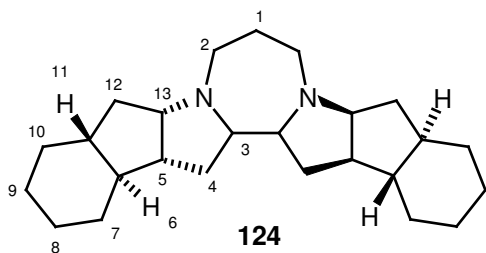
Bemerkungen zur NMR-Analyse:

Das beobachtete konjugierte 1,3-Dien weist eine (E)/(Z)-Konfiguration auf. Die Doppelbindung im Cyclopentanring ist (Z)-konfiguriert.

Isomerisierung des C_2 -symmetrischen, enantiomerenreinen RCAM-Produkts **111a** mit K/Al_2O_3 in Toluol

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 250 mg (0.52 mmol K) K/Al_2O_3 und 13 mg (35 μ mol) enantiomerenreines ($> 98\%$ ee), C_2 -symmetrisches RCAM-Produkt **111a** in 4 mL Toluol vereinigt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 h zeigen sich am GC-MS neben 61% Ausgangsmaterial drei neue Isomere. Da der Umsatz sehr langsam ist, wird die Reaktionsmischung nach insgesamt 3 d Rühren bei Raumtemperatur auf $90^\circ C$ erhitzt. Nach 4 d Rühren bei $90^\circ C$ ist das K/Al_2O_3 verbraucht, und die ockerfarbene Suspension wird aufgearbeitet. Nach Filtration über Kieselgur und Waschen mit Toluol wird die Reaktionsmischung eingeeengt. Der gelbe, ölige Rückstand (12 mg) wird zweimal säulenchromatographisch gereinigt [Dichlormethan, Dichlormethan/Ammoniak in Methanol (~ 7 M)]. Neben verschiedenen Nebenprodukten (vor allem Dibenzyl) und untrennbaren Produktisomeren werden 1.8 mg eines gelben Öls isoliert, das gemäß NMR-Analyse als das C_2 -symmetrische Hydroaminierungsprodukt (4a*R**,5a*S**,10a*S**,11a*R**,15a*S**,15b*R**,17a*R**,17b*S**)-tetracosahydro-7*H*-diindeno[1',2':4,5]pyrrolo[1,2-*a*:2,1-*c*][1,4]diazepin (**124**) identifiziert werden kann (Ausbeute 14%).

Analytische Daten:



1H -NMR und ^{13}C -NMR: eindeutig zugeordnet, siehe Tabelle 15; IR (kap.): $\nu = 2919, 2851, 1446, 1413\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 368 (22) [M^+], 367 (10), 218 (22), 205 (11), 192 (11), 191 (18), 190 (100), 178 (54), 177 (51), 59 (11); HRMS (ESIpos): berechnet für $C_{25}H_{41}N_2$ ($M+H$): 369.3264, gefunden: 369.3260.

Tabelle 15: ^1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2) und ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_2Cl_2) von Verbindung **124**. Die Zuordnungen beziehen sich auf die im obigen Schema gezeigte, willkürlich gewählte Nummerierung.

Position	$\delta\ ^1\text{H}$ [ppm] ^[a]	$\delta\ ^{13}\text{C}$ [ppm] ^[b]
1	1.68 (m)	28.8 (t, $J_{\text{CH}} = 128$ Hz)
2	2.79 (m, H-2a) 2.31 (dt, $J = 12.8$ Hz, 8.1 Hz, H-2b)	52.5 (t, $J_{\text{CH}} = 134$ Hz, 127 Hz)
3	2.23 (m),	77.7 (d, $J_{\text{CH}} = 128$ Hz)
4	1.90 (m, H-4a) 1.14 (m, H-4b)	35.0 (t, $J_{\text{CH}} = 133$ Hz, 125 Hz)
5	1.81 (m)	47.9 (d, $J_{\text{CH}} = 129$ Hz)
6	1.03 (qd, $J = 11.0$ Hz, 3.0 Hz)	53.1 (d, $J_{\text{CH}} = 134$ Hz)
7	1.82 (m, H-7a) 0.87 (m, H-7b)	30.8 (t, $J_{\text{CH}} = 128$ Hz, 122 Hz)
8	1.71 (m, H-8a) 1.18 (m, H-8b)	26.8 (t, $J_{\text{CH}} = 129$ Hz)
9	1.68 (m, H-9a) 1.14 (m, H-9b)	26.8 (t, $J_{\text{CH}} = 129$ Hz)
10	1.79 (m, H-10a) 1.09 (m, H-10b)	32.4 (t, $J_{\text{CH}} = 129$ Hz, 118 Hz)
11	1.26 (m)	48.6 (d, $J_{\text{CH}} = 118$ Hz)
12	1.92 (m, H-12a) 1.08 (m, H-12b)	38.9 (t, $J_{\text{CH}} = 134$ Hz, 124 Hz)
13	2.76 (m)	72.3 (d, $J_{\text{CH}} = 136$ Hz)

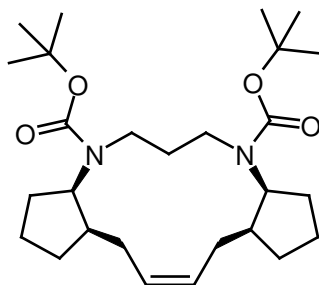
^[a] Die chemischen Verschiebungen ($\delta\ ^1\text{H}$) wurden aus dem HSQC-Spektrum (inverted) abgelesen.

^[b] Die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungen wurden aus dem nicht entkoppelten HSQC-Spektrum (inverted) entnommen.

^[a] $J_{6b,17a}$ = nicht aus dem Spektrum ablesbar

2.10. Dienbildung in mehreren Stufen aus der Dreifachbindung

Darstellung von (3a*R**,8a*S**,11a*S**,15a*R**)-4,8-Di-*t*-butoxycarbonyl-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecahydro-1*H*-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin (126b)

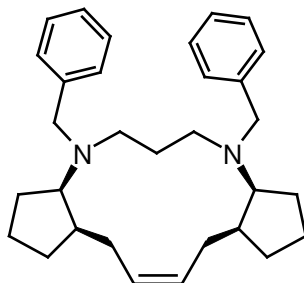


In einem Zweihalskolben mit Glashahn zur Wasserstoffeinleitung werden 208 mg (0.45 mmol) *meso*-Verbindung **114b**, 12 mL 5:1 THF/Methanol-Gemisch und 89 mg (42 μ mol, 9 mol% Pd) Lindlar-Katalysator (5% Pd/CaCO₃/Pb) vereinigt. Das Reaktionsgefäß wird mehrmals mit Wasserstoff gespült. Anschließend wird mittels Ballon Wasserstoff in die geschlossene Apparatur eingeleitet und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Da der Umsatz nach 14 h noch nicht vollständig ist, werden nochmals 65 mg (31 μ mol, 7 mol% Pd) Lindlar-Katalysator zugesetzt und die Reaktionsmischung für weitere 7 h gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung durch Filtration über Kieselgur, Waschen mit THF und Einengen aufgearbeitet. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts (Hexan/Essigester 20:1) resultieren 207 mg des Alkens **126b** in Form eines fast farblosen, trüben Öls (99% Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.4$ (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 3006, 2971, 2870, 1691, 1479, 1390, 1365, 1343, 1296, 1250, 1164, 772 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 462 (16) [M^+], 363 (14), 362 (45), 361 (42), 306 (26), 305 (33), 289 (16), 262 (24), 261 (54), 150 (16), 138 (19), 137 (12), 136 (19), 124 (21), 123 (12), 110 (20), 57 (100), 41 (17); HRMS (ESIpos): berechnet für C₂₇H₄₆N₂NaO₄ (M+Na): 485.3350, gefunden: 485.3351.

Darstellung von (3aR*,8aS*,11aS*,15aR*)-4,8-Dibenzyl-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecahydro-1H-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin (125b**)**

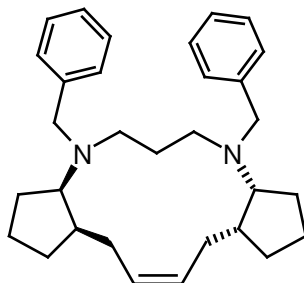


In einem Zweihalskolben mit Glashahn zur Wasserstoffeinleitung werden 78 mg (0.18 mmol) *meso*-Verbindung **115b**, 6 mL 5:1 THF/Methanol-Gemisch und 12 mg (5.4 μmol , 3 mol% Pd) Lindlar-Katalysator (5% Pd/CaCO₃/Pb) vereinigt. Das Reaktionsgefäß wird mehrmals mit Wasserstoff gespült. Anschließend wird mittels Ballon Wasserstoff in die geschlossene Apparatur eingeleitet und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Da nach 3 h noch kein Umsatz zu beobachten ist, werden nochmals 15 mg (6.8 μmol , 4 mol% Pd) Lindlar-Katalysator zugesetzt und die Reaktionsmischung wird für weitere 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung durch Filtration über Kieselgur, Waschen mit THF und Einengen aufgearbeitet. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts (Hexan/Essigester 10:1 und 4:1) resultieren 71 mg des Alkens **125b** in Form eines farblosen, trüben Öls (91% Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.5 - 0.6$ (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 7.33 - 7.31$ (m, 4H), 7.25 (m, 4H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 5.60 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.77 – 1.47 (br m, 16H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 141.8, 130.2, 129.0, 128.2, 126.7, 68.5, 57.7, 52.1, 44.4, 29.5, 28.7, 27.9, 26.2, 21.7$; IR (kap.): $\nu = 3083, 3060, 3025, 3002, 2949, 2870, 2797, 2761, 1644, 1602, 1493, 1451, 733, 698$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 442 (6) [M⁺], 353 (17), 352 (27), 351 (100), 138 (22), 91 (90); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₁H₄₃N₂ (M+H): 443.3421, gefunden: 443.3415.

Darstellung von (3aR*,8aR*,11aR*,15aR*)-4,8-Dibenzyl-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecahydro-1H-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin (125a)

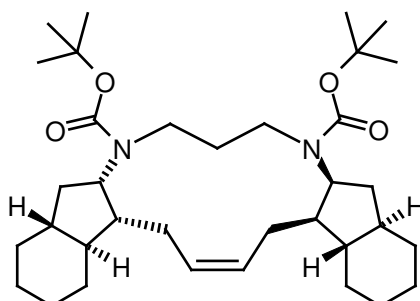


In einem Zweihalskolben mit Glashahn zur Wasserstoffeinleitung werden 80 mg (0.18 mmol) C_2 -symmetrische Verbindung **115a**, 6 mL 5:1 THF/Methanol-Gemisch und 61 mg (29 μ mol, 16 mol% Pd) Lindlar-Katalysator (5% Pd/CaCO₃/Pb) vereinigt. Das Reaktionsgefäß wird mehrmals mit Wasserstoff gespült. Anschließend wird mittels Ballon Wasserstoff in die geschlossene Apparatur eingeleitet und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Nach 7 h wird die Reaktionsmischung durch Filtration über Kieselgur, Waschen mit THF und Einengen aufgearbeitet. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts (Hexan/Essigester 10:1) resultieren 74 mg des Alkens **125a** in Form eines weißen Feststoffs (91% Ausbeute).

Analytische Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.36 – 7.34 (m, 4H), 7.27 (m, 4H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 5.75 (m, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.23 (dt, J = 12.3 Hz, 6.2 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (dt, J = 11.2 Hz, 6 Hz, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.72 – 1.43 (br m, 14H), 1.34 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 143.4, 130.8, 128.3, 128.2, 126.4, 70.9, 57.6, 53.6, 43.8, 28.9, 27.6, 26.9, 24.6, 21.0; IR (kap.): ν = 3082, 3061, 3018, 2962, 2930, 2873, 2803, 2746, 1643, 1599, 1492, 1452, 733, 696 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 442 (7) [M⁺], 352 (26), 351 (100), 138 (14), 91 (41); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₁H₄₃N₂ (M+H): 443.3421, gefunden: 443.3418.

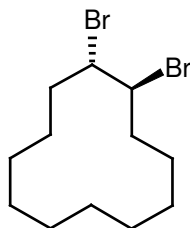
Darstellung von (4a*R,5a*S**,10a*S**,11a*R**,15a*S**,15b*R**,19a*R**,19b*S**)-6,10-Di-
 'butoxycarbonyl-2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,9,10,10a,11,11a,12,13,14,15,15a,15b,16,19,19a,19b-
 tetracosahydro-1*H*-diindeno [2,1-*f*:1,2-*I*][1,5]diazacyclotridecin (131)**



In einem Zweihalskolben mit Glashahn zur Wasserstoffeinleitung werden 32 mg (56 μmol) enantiomerenreines, C_2 -symmetrisches Alkin **109a**, 5 mL 5:1 THF/Methanol-Gemisch und 11 mg (5.3 μmol , 9 mol% Pd) Lindlar-Katalysator (5% Pd/CaCO₃/Pb) vereinigt. Das Reaktionsgefäß wird mehrmals mit Wasserstoff gespült. Anschließend wird mittels Ballon Wasserstoff in die geschlossene Apparatur eingeleitet und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h wird die Reaktionsmischung durch Filtration über Kieselgur, Waschen mit THF und Einengen aufgearbeitet. Nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts (Hexan/Essigester 10:1) resultieren 32 mg des Alkens **131** in Form eines hellgelben Öls (quantitative Ausbeute). Das Produkt besteht aus zwei Alkenisomeren [vermutlich das (*Z*)- und (*E*)-Alken] im Verhältnis 20:1 (LC-MS). Eine genaue Identifizierung der Isomere mittels NMR ist nicht möglich, da die Spektren aufgrund von Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht auswertbar sind.

Analytische Daten:

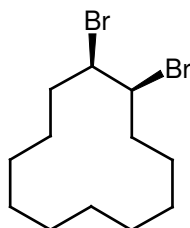
$R_f = 0.5$ (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (kap.): $\nu = 3051, 3009, 2971, 2924, 2851, 1692, 1482, 1390, 1365, 1297, 1252, 1168, 1134, 774, 738 \text{ cm}^{-1}$; MS (ED): m/z (%): 570 (6) [M^+], 471 (22), 470 (58), 469 (57), 414 (24), 413 (38), 371 (12), 370 (32), 369 (67), 204 (13), 192 (14), 191 (12), 190 (18), 178 (18), 177 (13), 164 (19), 121 (16), 67 (10), 57 (100), 41 (16); HRMS (ESIpos): berechnet für C₃₅H₅₈N₂NaO₄ (M+Na): 593.4289, gefunden: 593.4290.

Darstellung von (1*S,2*S**)-1,2-Dibromcyclododecan (149)**

In einem Zweihalskolben werden 134 mg (0.80 mmol) (*Z*)-Cyclododecen in 5 mL Dichlormethan gelöst und auf -10°C gekühlt. Anschließend werden 40 μL (0.78 mmol) Brom in 0.5 mL Dichlormethan zugetropft. Die dunkelorange Lösung wird für 25 min bei -10°C gerührt. Dann wird die Reaktion mit 2 mL ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequencht. Es bildet sich eine gelbe Suspension, die über Kieselgur filtriert wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt, und die organische Phase wird mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Es resultiert eine gelbe Flüssigkeit, aus der nach einiger Zeit ein gelber Niederschlag ausfällt. Das Rohprodukt wird zweimal säulenchromatographisch gereinigt (Pentan). Es können 225 mg (1*S**,2*S**)-1,2-Dibromcyclododecan in Form einer gelblichen Flüssigkeit isoliert werden (86% Ausbeute).

Analytische Daten:

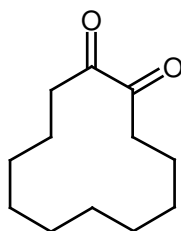
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.31$ (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.48 – 1.28 (br m, 14H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.0, 36.2, 24.7, 23.3, 23.1, 22.6$; IR (kap.): $\nu = 2934, 2864, 1469, 1444, 701, 666, 604, 583\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 324 (3) [M^+], 247 (25), 245 (28), 165 (41), 163 (10), 123 (21), 109 (84), 97 (26), 95 (82), 83 (100), 81 (51), 69 (51), 67 (43), 55 (76), 54 (12), 53 (13), 43 (18), 41 (62), 39 (17), 29 (18), 27 (12); HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Br}_2$: 324.0088, gefunden: 324.0088.

Darstellung von (1*R,2*S**)-1,2-Dibromcyclododecan (150)**

Analog der Darstellung von (1*S**,2*S**)-1,2-Dibromcyclododecan (**149**) werden 553 mg (3.32 mmol) (*E*)-Cyclododecen und 0.17 mL (3.3 mmol) Brom in insgesamt 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und dreimaliger säulenchromatographischer Reinigung (Pentan) resultieren 828 mg (1*R**,2*S**)-1,2-Dibromcyclododecan in Form einer gelblichen Flüssigkeit (76% Ausbeute).

Analytische Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.35 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.50 – 1.31 (m, 15H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 61.6, 52.9, 34.9, 30.4, 25.9, 23.4, 22.0. Sowohl das ¹H-Spektrum als auch das ¹³C-Spektrum zeigen eine starke Verbreiterung der Peaks. IR (kap.): ν = 2930, 2862, 1468, 1444, 700, 671, 603, 539 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 324 (1) [M⁺], 247 (29), 245 (30), 165 (38), 123 (20), 109 (82), 97 (27), 95 (79), 83 (100), 81 (54), 69 (46), 67 (42), 55 (79), 54 (11), 53 (14), 43 (19), 41 (64), 39 (17), 29 (18), 27 (13); HRMS (EI): berechnet für C₁₂H₂₂Br₂: 324.0088, gefunden: 324.0086.

Darstellung von 1,2-Cyclododecandion (127)

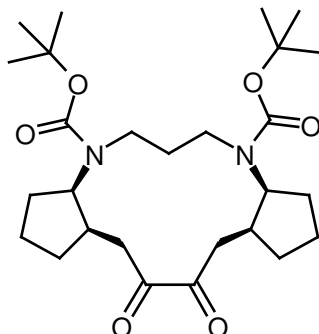
In einem Zweihalskolben werden 1.5 g (9.1 mmol) Cyclododecin in 42 mL Tetrachlorkohlenstoff, 42 mL Acetonitril und 63 mL Wasser vorgelegt. Dann werden 8.0 g (37 mmol) NaIO₄ zur Reaktionslösung gegeben, und die Reaktionsmischung wird solange bei Raumtemperatur gerührt, bis sich ein klares Zweiphasengemisch gebildet hat.

Anschließend werden 27 mg (0.20 mmol) RuO₂·H₂O zugegeben und die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Suspension verfärbt sich nach einiger Zeit schwarz und es fällt ein weißer Niederschlag aus. Nach weiterem Rühren ändert sich die Farbe der Reaktionsmischung nach dunkelgrün. Da der Umsatz nach 1 h laut GC-MS noch nicht vollständig ist, werden nochmals 4.1 mg (31 µmol) RuO₂·H₂O zur Reaktionsmischung gegeben. Nach weiteren 3 h Rühren bei Raumtemperatur ist der Umsatz vollständig, und die Reaktionsmischung wird mit 230 mL Wasser verdünnt und mit 300 mL Dichlormethan extrahiert. Die nach dem Einengen resultierende grün-gelbe Lösung wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1). Es können 1.44 g 1,2-Cyclododecandion als leuchtend gelber Feststoff isoliert werden (81% Ausbeute). Das Produkt kann auch durch Sublimation gereinigt werden (55 – 65°C bei 4·10⁻³ mbar).

Analytische Daten:

R_f = 0.6 (Hexan/Essigester 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.25 (m, 12H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.2, 36.5, 26.3, 25.2, 23.6, 22.4. Alle Verschiebungen des ¹³C-Spektrums zählen für jeweils zwei C-Atome. IR (KBr): ν = 2941, 2917, 2875, 2851, 1700, 1474, 1422 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 196 (12) [M⁺], 125 (26), 112 (14), 111 (33), 98 (45), 97 (17), 84 (19), 83 (12), 82 (10), 71 (15), 70 (11), 69 (25), 68 (13), 67 (12), 58 (22), 56 (26), 55 (68), 54 (11), 43 (37), 42 (49), 41 (100), 39 (30), 29 (37), 28 (20), 27 (31); HRMS (EI): berechnet für C₁₂H₂₀O₂: 196.1463, gefunden: 196.1465.

Darstellung von (3aR*,8aS*,11aS*,15aR*)-4,8-Di-^tbutoxycarbonylhexadecahydro-1H-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin-13,14-dion (144)

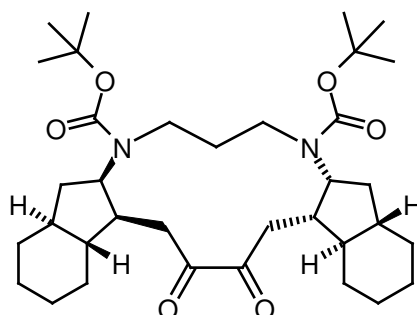


In einem Zweihalskolben werden 102 mg (0.22 mmol) *meso*-Verbindung **114b** in 1.5 mL Tetrachlorkohlenstoff, 1.5 mL Acetonitril und 2.2 mL Wasser vorgelegt. Dann werden 195 mg (0.91 mmol) NaIO₄ zur Reaktionslösung gegeben, und die Reaktionsmischung wird solange bei Raumtemperatur gerührt, bis sich ein klares Zweiphasengemisch gebildet hat. Anschließend werden 0.8 mg (6 μmol) RuO₂·H₂O zugegeben und die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 4 h Rühren ist der Umsatz laut DC (Hexan/ Essigester 4:1) vollständig, und die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die nach dem Einengen resultierenden 128 mg grün-weißer Schaum werden säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 20:1 – 4:1). Es können 78 mg des 1,2-Dions in Form eines gelben Öls isoliert werden (72% Ausbeute).

Analytische Daten:

R_f = 0.6 (Hexan/Essigester 4:1). Die Interpretation der ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (KBr): ν = 2974, 2874, 1692, 1647, 1480, 1392, 1366, 1354, 1167, 775 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 492 (5) [M⁺], 392 (35), 337 (10), 336 (48), 319 (15), 274 (34), 273 (16), 257 (21), 246 (12), 178 (24), 166 (21), 165 (11), 154 (15), 110 (11), 57 (100), 41 (16); HRMS (ESIpos): berechnet für C₂₇H₄₄N₂NaO₆: 515.3092, gefunden: 515.3096.

Darstellung von (\pm)-(4a*S,5a*R**,10a*R**,11a*S**,15a*R**,15b*S**,19a*S**,19b*R**)-6,10-Di-
 'butyloxydocosahydro-1*H*-diindeno[2,1-*f*:1,2-*l*][1,5]diazacyclotridecin-17,18(2*H*,5*H*)-
 dion [(\pm)-132]**

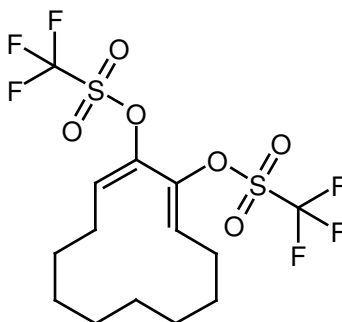


In einem Zweihalskolben werden 51 mg (90 μ mol) racemisches C_2 -symmetrisches Alkin (\pm)-109a in 1.5 mL Tetrachlorkohlenstoff, 1.5 mL Acetonitril und 2.2 mL Wasser vorgelegt. Dann werden 78.6 mg (0.37 mmol) NaIO_4 zur Reaktionslösung gegeben, und die Reaktionsmischung wird solange bei Raumtemperatur gerührt, bis sich ein klares Zweiphasengemisch gebildet hat. Anschließend werden 0.6 mg (4.5 μ mol) $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zugegeben und die Suspension wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 2 d Rühren ist der Umsatz laut DC (Hexan/Essigester 10:1) vollständig, und die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die nach dem Einengen resultierenden 58 mg grün-weißer Schaum werden säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 10:1). Es können 55 mg des racemischen 1,2-Dions (\pm)-132 in Form eines leuchtend gelben Öls isoliert werden (quantitative Ausbeute).

Analytische Daten:

$R_f = 0.4$ (Hexan/Essigester 10:1). Die Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (KBr): $\nu = 2973, 2924, 2851, 1693, 1391, 1366, 1251, 1169, 1142, 775 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 600 (< 1) [M^+], 501 (14), 500 (41), 472 (20), 468 (26), 467 (31), 444 (18), 443 (16), 427 (10), 412 (17), 411 (33), 400 (16), 399 (14), 383 (10), 382 (10), 381 (21), 372 (17), 371 (15), 368 (14), 367 (40), 310 (11), 230 (10), 221 (12), 220 (44), 219 (14), 204 (10), 192 (17), 191 (22), 190 (37), 178 (22), 177 (30), 164 (20), 152 (15), 121 (30), 93 (10), 79 (10), 57 (100), 41 (15); HRMS (ESIpos): berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$): 623.4031, gefunden: 623.4030.

**Darstellung von 12-[[Trifluormethyl)sulfonyl]oxy]-1,11-cyclododecadien-1-yl Tri-
fluormethansulfonat (128)**



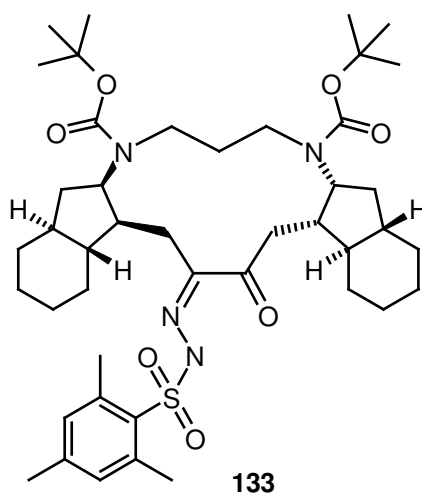
In einem Zweihalskolben werden 112 mg (0.57 mmol) sublimiertes 1,2-Cyclododecandion (**127**) in 4 mL THF bei -78°C vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung von 1.4 mL (1.4 mmol) NaHMDS (1M in THF, frisch hergestellt) zugetropft, wobei die Reaktionsmischung farblos und ein wenig trüb wird. Nach 1 h Rühren wird eine mit D_2O gequenchte Probe mittels GC-MS analysiert, um die Vollständigkeit der Bisenolatbildung zu überprüfen. Neben 90% Bisenolat ist ein zweites Produkt, vermutlich ein Cyclododecadien-Isomer, vorhanden. Nach 1.5 h wird eine Lösung von 336 mg (0.94 mmol) destilliertem *N*-(2-Pyridyl)triflimid^[231] in 2 mL THF langsam zur Reaktionsmischung getropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird bei -78°C weitergerührt. Die Reaktionskontrolle nach 1.5 h mittels GC-MS zeigt etwa 10% Produkt, Spuren von Ausgangsmaterial, etwa 70% nicht abreagiertes Comins-Reagenz und andere nicht identifizierbare Produkte. Die gelb-orange Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und nach 2 d bei vollständigem Umsatz durch Quenchen mit Wasser, Extraktion mit Ether, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO_4 aufgearbeitet. Das resultierende, komplexe Reaktionsgemisch wird mehrmals säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 100:1 und 50:1). Es können 18 mg des Bisenoltriflats **128** als gelbes Öl isoliert werden (7% Ausbeute). Bei dem Produkt handelt es sich um das asymmetrische (*E,Z*)-Dien, wie aus den ^1H - und ^{13}C -Spektren zu erkennen ist.

Analytische Daten:

$R_f = 0.5$ (Hexan/Essigester 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 6.32$ (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.43 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 141.1, 135.9, 135.8, 132.9, 118.8$ (sollte

aufgrund der CF-Kopplung in ein Quartett aufgesplattet sein, es können aber nur zwei Peaks erkannt werden, $J_{CF} = 320$ Hz. Außerdem ist nur ein Signal für beide CF_3 -Gruppen vorhanden), 28.6, 27.2, 26.5, 26.0, 25.7, 25.3, 24.9, 22.5; IR (kap.): $\nu = 2935, 2866, 1645, 1423, 1212, 1140, 949, 931, 911, 883, 845, 821, 610, 508$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 460 (8) [M^+], 327 (30), 177 (35), 161 (10), 159 (27), 149 (26), 133 (12), 117 (10), 107 (16), 95 (16), 93 (31), 91 (17), 83 (10), 81 (44), 79 (26), 69 (45), 68 (10), 67 (47), 55 (100), 53 (11), 43 (12), 41 (38), 39 (10), 27 (13); HRMS (EI): berechnet für $C_{14}H_{18}F_6NaO_6S_2$ ($M+Na$): 483.0341, gefunden: 483.0347.

Reaktion von (\pm)-(4a*S,5a*R**,10a*R**,11a*S**,15a*R**,15b*S**,19a*S**,19b*R**)-6,10-Di-^tbutyl-oxycosahydro-1*H*-diindeno[2,1-*f*:1,2-*l*][1,5]diazacyclotridecin-17,18(2*H*,5*H*)-dion [(\pm)-132] mit 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäurehydrazid**



In einem Zweihalskolben wird eine Lösung aus 42 mg (70 μ mol) C_2 -symmetrischem 1,2-Dion (\pm)-**132**, 35 mg (0.16 mmol) 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäurehydrazid, 1 μ L konz. Salzsäure (12 M) und 3 mL THF bei Raumtemperatur gerührt. Da nach 1.5 h laut DC (Hexan/Essigester 4:1) fast kein Umsatz zu erkennen ist, werden nochmals 2 μ L konz. Salzsäure (12 M) zur Reaktionsmischung gegeben. Nach 14 h kann am DC die Bildung eines neuen Produkts beobachtet werden. Um den Umsatz zu vervollständigen, werden nochmals 2 μ L konz. Salzsäure (12 M) zugegeben. Nach weiteren 14 h wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von 10 mL Ether, Waschen mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung, Wasser und ges. $NaCl$ -Lösung, Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen aufgearbeitet. Das resultierende gelbe, trübe Öl wird zweimal säulenchromatographisch gereinigt

(Hexan/Essigester 10:1, Essigester/Triethylamin 95:5; die Mischung wird mit Ether auf die Säule aufgetragen). Neben nicht identifizierten Nebenprodukten können 27 mg eines farblosen Öls isoliert werden (48% Ausbeute). Durch MS (ESI)- und IR-Analysen, kann Monohydraton **133** als Produkt identifiziert werden.

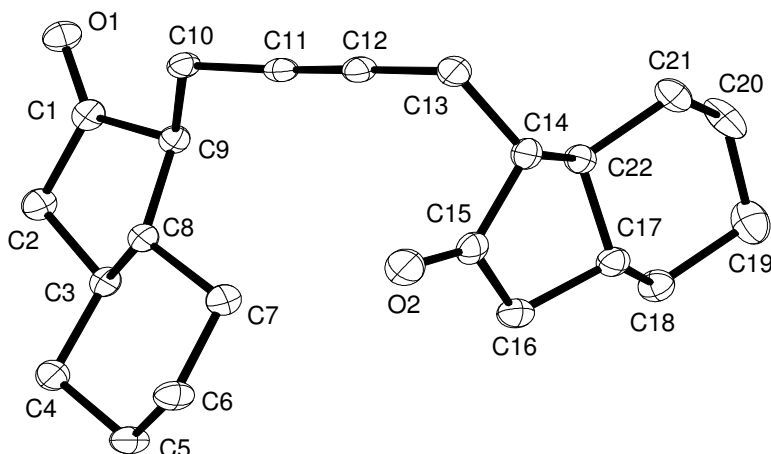
Analytische Daten:

$R_f = 0.6$ (Hexan/Essigester 4:1). Die Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren ist aufgrund der Peakverbreiterung durch Rotamerenbildung nicht möglich. IR (KBr): $\nu = 3303, 2974, 2924, 2851, 1693, 1603, 1482, 1447, 1390, 1365, 1294, 1252, 1168, 1140, 775 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): die Probe zersetzt sich; MS (ESIpos): 819 $[(M+Na)^+]$.

III. Anhang

1. Kristallstrukturen

meso-1,1'-(2-Butin-1,4-diyl)-bis-*trans*-hexahydroindan-2-on (108)



Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel	$C_{22}H_{30}O_2$	
Farbe	farblos	
Molekulargewicht	$326.46 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Messtemperatur	100 K	
Wellenlänge	1.54178 \AA	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$, (Nr. 14)	
Einheitszelle	$a = 13.5208(8) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.8289(3) \text{ \AA}$	$\beta = 102.816(3)^\circ$
	$c = 23.2825(12) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1789.21(17) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte (berechnet)	$1.212 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	0.582 mm^{-1}	
Kristallabmessungen	$0.15 \times 0.09 \times 0.05 \text{ mm}^3$	
θ -Bereich für die Datensammlung	$6.06 \text{ bis } 62.46^\circ$	
Gemessene Reflexe	7956	
Symmetrieunabhängige Reflexe	2654 [$R_{\text{int}} = 0.0257$]	
Beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	2493	
Verfeinerungsmethode	Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2	
Reflexe / Beschränkungen / Parameter	2654 / 0 / 217	
EOF	1.140	
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0476$	$wR^2 = 0.1166$
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0513$	$wR^2 = 0.1192$
Restelektronendichte	$0.182 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter (\AA^2):

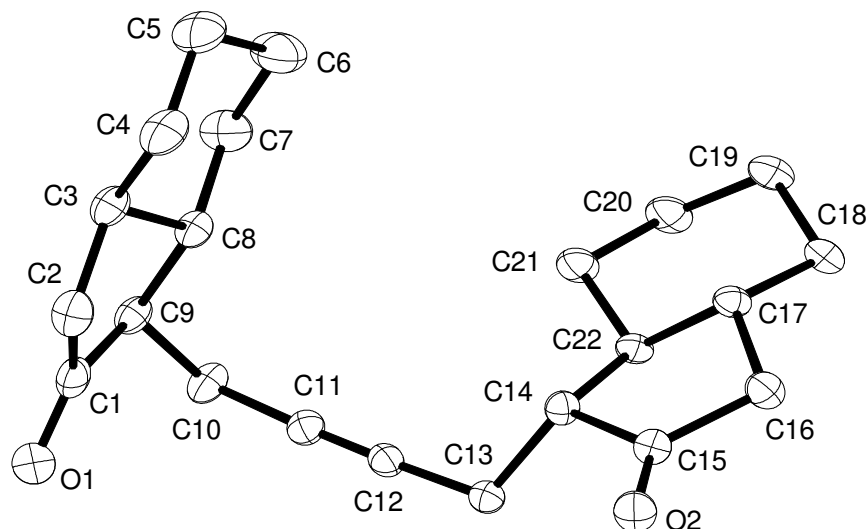
	x	y	z	U_{eq}
O(1)	0.5303(1)	0.7173(2)	0.0510(1)	0.022(1)
C(1)	0.6061(1)	0.6600(3)	0.0347(1)	0.017(1)
O(2)	0.9263(1)	-0.2424(2)	0.1181(1)	0.028(1)
C(2)	0.6391(1)	0.7507(3)	-0.0192(1)	0.020(1)
C(3)	0.7412(1)	0.6363(3)	-0.0172(1)	0.016(1)
C(4)	0.7722(1)	0.5948(3)	-0.0753(1)	0.020(1)
C(5)	0.8720(2)	0.4617(3)	-0.0642(1)	0.022(1)
C(6)	0.8665(2)	0.2388(3)	-0.0300(1)	0.023(1)
C(7)	0.8316(1)	0.2794(3)	0.0275(1)	0.019(1)
C(8)	0.7313(1)	0.4070(3)	0.0137(1)	0.015(1)
C(9)	0.6815(1)	0.4767(3)	0.0639(1)	0.016(1)
C(10)	0.6299(1)	0.2874(3)	0.0927(1)	0.017(1)
C(11)	0.6995(1)	0.1420(3)	0.1347(1)	0.017(1)
C(12)	0.7524(1)	0.0207(3)	0.1699(1)	0.019(1)
C(13)	0.8182(1)	-0.1341(3)	0.2117(1)	0.021(1)
C(14)	0.9311(1)	-0.0921(3)	0.2163(1)	0.018(1)
C(15)	0.9622(1)	-0.1096(3)	0.1572(1)	0.021(1)
C(16)	1.0443(2)	0.0658(3)	0.1558(1)	0.023(1)
C(17)	1.0766(1)	0.1445(3)	0.2199(1)	0.019(1)
C(18)	1.1290(2)	0.3749(3)	0.2337(1)	0.023(1)
C(19)	1.1495(2)	0.4190(4)	0.3002(1)	0.031(1)
C(20)	1.0541(2)	0.3950(3)	0.3252(1)	0.030(1)
C(21)	0.9965(2)	0.1712(3)	0.3075(1)	0.023(1)
C(22)	0.9772(1)	0.1367(3)	0.2413(1)	0.018(1)

Bindungslängen [Å] und -winkel [°]:

O(1)-C(1)	1.215(2)	C(1)-C(2)	1.516(2)
C(1)-C(9)	1.528(2)	O(2)-C(15)	1.211(2)
C(2)-C(3)	1.525(3)	C(3)-C(4)	1.521(2)
C(3)-C(8)	1.538(2)	C(4)-C(5)	1.528(3)
C(5)-C(6)	1.534(3)	C(6)-C(7)	1.533(3)
C(7)-C(8)	1.517(2)	C(8)-C(9)	1.527(2)
C(9)-C(10)	1.536(2)	C(10)-C(11)	1.467(3)
C(11)-C(12)	1.193(3)	C(12)-C(13)	1.472(3)
C(13)-C(14)	1.526(3)	C(14)-C(15)	1.529(3)
C(14)-C(22)	1.531(2)	C(15)-C(16)	1.515(3)
C(16)-C(17)	1.530(2)	C(17)-C(18)	1.519(3)
C(17)-C(22)	1.533(3)	C(18)-C(19)	1.533(3)
C(19)-C(20)	1.535(3)	C(20)-C(21)	1.528(3)
C(21)-C(22)	1.519(2)		
O(1)-C(1)-C(2)	125.81(16)	O(1)-C(1)-C(9)	125.33(16)
C(2)-C(1)-C(9)	108.81(15)	C(1)-C(2)-C(3)	104.68(14)
C(4)-C(3)-C(2)	117.99(15)	C(4)-C(3)-C(8)	110.37(14)
C(2)-C(3)-C(8)	102.79(14)	C(3)-C(4)-C(5)	109.77(14)
C(4)-C(5)-C(6)	111.98(15)	C(7)-C(6)-C(5)	112.49(15)
C(8)-C(7)-C(6)	108.98(15)	C(7)-C(8)-C(9)	119.59(14)
C(7)-C(8)-C(3)	110.97(14)	C(9)-C(8)-C(3)	103.08(13)
C(1)-C(9)-C(8)	102.07(13)	C(1)-C(9)-C(10)	111.95(15)
C(8)-C(9)-C(10)	117.56(14)	C(11)-C(10)-C(9)	114.81(15)
C(12)-C(11)-C(10)	177.0(2)	C(11)-C(12)-C(13)	178.03(19)
C(12)-C(13)-C(14)	113.33(15)	C(13)-C(14)-C(15)	113.37(15)
C(13)-C(14)-C(22)	118.91(15)	C(15)-C(14)-C(22)	103.26(14)
O(2)-C(15)-C(16)	126.02(17)	O(2)-C(15)-C(14)	125.09(18)
C(16)-C(15)-C(14)	108.89(15)	C(15)-C(16)-C(17)	103.48(15)
C(18)-C(17)-C(22)	111.04(15)	C(18)-C(17)-C(16)	119.29(15)
C(22)-C(17)-C(16)	103.11(15)	C(17)-C(18)-C(19)	109.42(15)
C(18)-C(19)-C(20)	112.89(17)	C(21)-C(20)-C(19)	113.37(17)
C(22)-C(21)-C(20)	110.44(15)	C(21)-C(22)-C(17)	111.08(15)
C(21)-C(22)-C(14)	117.68(15)	C(17)-C(22)-C(14)	102.43(14)

Anisotrope thermische Parameter (\AA^2):

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(1)	0.020(1)	0.021(1)	0.027(1)	-0.001(1)	0.008(1)	0.006(1)
C(1)	0.018(1)	0.013(1)	0.021(1)	-0.004(1)	0.003(1)	0.000(1)
O(2)	0.027(1)	0.029(1)	0.028(1)	-0.010(1)	0.005(1)	0.000(1)
C(2)	0.020(1)	0.016(1)	0.023(1)	0.003(1)	0.004(1)	0.003(1)
C(3)	0.015(1)	0.014(1)	0.020(1)	-0.001(1)	0.003(1)	-0.001(1)
C(4)	0.020(1)	0.019(1)	0.020(1)	0.002(1)	0.004(1)	0.000(1)
C(5)	0.022(1)	0.024(1)	0.023(1)	0.001(1)	0.011(1)	0.001(1)
C(6)	0.023(1)	0.020(1)	0.027(1)	0.001(1)	0.011(1)	0.005(1)
C(7)	0.020(1)	0.014(1)	0.022(1)	0.001(1)	0.005(1)	0.002(1)
C(8)	0.015(1)	0.013(1)	0.017(1)	-0.001(1)	0.003(1)	-0.001(1)
C(9)	0.016(1)	0.016(1)	0.018(1)	-0.002(1)	0.003(1)	0.001(1)
C(10)	0.015(1)	0.018(1)	0.019(1)	0.000(1)	0.006(1)	0.003(1)
C(11)	0.016(1)	0.019(1)	0.018(1)	-0.002(1)	0.008(1)	-0.002(1)
C(12)	0.016(1)	0.022(1)	0.020(1)	0.000(1)	0.007(1)	-0.002(1)
C(13)	0.020(1)	0.021(1)	0.020(1)	0.005(1)	0.005(1)	0.000(1)
C(14)	0.018(1)	0.017(1)	0.019(1)	0.003(1)	0.002(1)	0.004(1)
C(15)	0.017(1)	0.021(1)	0.023(1)	-0.001(1)	0.002(1)	0.007(1)
C(16)	0.021(1)	0.027(1)	0.023(1)	-0.003(1)	0.007(1)	0.001(1)
C(17)	0.017(1)	0.020(1)	0.021(1)	0.001(1)	0.005(1)	0.003(1)
C(18)	0.021(1)	0.024(1)	0.024(1)	0.001(1)	0.005(1)	-0.003(1)
C(19)	0.038(1)	0.026(1)	0.025(1)	0.000(1)	0.001(1)	-0.011(1)
C(20)	0.051(1)	0.025(1)	0.015(1)	-0.001(1)	0.008(1)	-0.004(1)
C(21)	0.031(1)	0.021(1)	0.018(1)	0.003(1)	0.006(1)	0.001(1)
C(22)	0.019(1)	0.017(1)	0.017(1)	0.002(1)	0.004(1)	0.003(1)

C₂-symmetrisches 1,1'-(2-Butin-1,4-diyl)-bis-*trans*-hexahydroindan-2-on (107)Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel	C ₂₂ H ₃₀ O ₂	
Farbe	farblos	
Molekulargewicht	326.46 g · mol ⁻¹	
Messtemperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	C2/c, (Nr. 15)	
Einheitszelle	a = 26.2590(6) Å	α = 90°
	b = 7.2941(2) Å	β = 114.3960(10)°
	c = 21.6754(5) Å	γ = 90°
Volumen	3780.93(16) Å ³	
Z	8	
Dichte (berechnet)	1.147 Mg · m ⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.071 mm ⁻¹	
Kristallabmessungen	0.31 x 0.09 x 0.03 mm ³	
θ-Bereich für die Datensammlung	2.92 bis 30.99°	
Gemessene Reflexe	30982	
Symmetrieunabhängige Reflexe	6025 [R _{int} = 0.1000]	
Beobachtete Reflexe mit I > 2σ(I)	3843	
Absorptionskorrektur	Gauss'sche Absorptionskorrektur	
Max. / min. Transmission	1.00 und 0.99	
Verfeinerungsmethode	Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F ²	
Reflexe / Beschränkungen / Parameter	6025 / 0 / 337	
EOF	1.059	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0742	wR ² = 0.1531
R-Werte (alle Daten)	R ₁ = 0.1267	wR ² = 0.1762
Restelektronendichte	0.392 e · Å ⁻³	

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter (\AA^2):

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	0.2221(1)	0.1114(3)	0.4201(1)	0.025(1)
C(2)	0.1668(1)	0.2145(3)	0.3946(1)	0.028(1)
C(3)	0.1248(1)	0.0715(3)	0.3952(1)	0.023(1)
C(4)	0.0632(1)	0.0960(3)	0.3491(1)	0.032(1)
C(5)	0.0303(1)	-0.0685(3)	0.3565(1)	0.038(1)
C(6)	0.0533(1)	-0.2507(4)	0.3435(1)	0.041(1)
C(7)	0.1162(1)	-0.2717(3)	0.3878(1)	0.032(1)
C(8)	0.1473(1)	-0.1068(2)	0.3783(1)	0.021(1)
C(9)	0.2102(1)	-0.0933(2)	0.4211(1)	0.021(1)
C(10)	0.2485(1)	-0.2130(3)	0.4000(1)	0.024(1)
C(11)	0.2374(1)	-0.1837(2)	0.3284(1)	0.021(1)
C(12)	0.2262(1)	-0.1599(2)	0.2697(1)	0.020(1)
C(13)	0.2110(1)	-0.1358(3)	0.1969(1)	0.021(1)
C(14)	0.1504(1)	-0.1913(2)	0.1530(1)	0.018(1)
C(15)	0.1320(1)	-0.1289(2)	0.0793(1)	0.020(1)
C(16)	0.0964(1)	-0.2782(3)	0.0324(1)	0.023(1)
C(17)	0.0834(1)	-0.4082(2)	0.0793(1)	0.019(1)
C(18)	0.0697(1)	-0.6068(2)	0.0576(1)	0.022(1)
C(19)	0.0610(1)	-0.7122(3)	0.1134(1)	0.026(1)
C(20)	0.1116(1)	-0.6958(3)	0.1818(1)	0.027(1)
C(21)	0.1275(1)	-0.4960(3)	0.2028(1)	0.024(1)
C(22)	0.1365(1)	-0.3966(2)	0.1460(1)	0.018(1)
O(1)	0.2681(1)	0.1782(2)	0.4368(1)	0.035(1)
O(2)	0.1440(1)	0.0167(2)	0.0622(1)	0.027(1)

Bindungslängen [Å] und -winkel [°]:

C(1)-O(1)	1.211(2)	C(1)-C(2)	1.521(3)
C(1)-C(9)	1.528(3)	C(2)-C(3)	1.522(3)
C(2)-H(2A)	1.01(2)	C(2)-H(2B)	0.97(2)
C(3)-C(4)	1.520(3)	C(3)-C(8)	1.533(2)
C(3)-H(3)	0.97(2)	C(4)-C(5)	1.526(3)
C(4)-H(4A)	1.00(3)	C(4)-H(4B)	1.00(3)
C(5)-C(6)	1.535(3)	C(5)-H(5A)	0.98(3)
C(5)-H(5B)	0.98(2)	C(6)-C(7)	1.537(3)
C(6)-H(6A)	0.98(3)	C(6)-H(6B)	0.99(2)
C(7)-C(8)	1.515(3)	C(7)-H(7A)	0.99(2)
C(7)-H(7B)	0.96(2)	C(8)-C(9)	1.527(2)
C(8)-H(8)	0.99(2)	C(9)-C(10)	1.538(3)
C(9)-H(9)	0.99(2)	C(10)-C(11)	1.471(2)
C(10)-H(10A)	1.03(2)	C(10)-H(10B)	0.97(3)
C(11)-C(12)	1.194(2)	C(12)-C(13)	1.469(2)
C(13)-C(14)	1.535(2)	C(13)-H(13A)	0.99(2)
C(13)-H(13B)	0.99(2)	C(14)-C(22)	1.534(2)
C(14)-C(15)	1.534(2)	C(14)-H(14)	0.97(2)
C(15)-O(2)	1.209(2)	C(15)-C(16)	1.519(3)
C(16)-C(17)	1.528(2)	C(16)-H(16A)	0.96(2)
C(16)-H(16B)	0.93(2)	C(17)-C(18)	1.519(2)
C(17)-C(22)	1.541(2)	C(17)-H(17)	0.99(2)
C(18)-C(19)	1.527(3)	C(18)-H(18A)	0.94(2)
C(18)-H(18B)	1.00(2)	C(19)-C(20)	1.534(3)
C(19)-H(19A)	1.00(2)	C(19)-H(19B)	1.03(2)
C(20)-C(21)	1.532(3)	C(20)-H(20A)	0.99(3)
C(20)-H(20B)	0.97(2)	C(21)-C(22)	1.529(2)
C(21)-H(21A)	1.03(2)	C(21)-H(21B)	0.98(2)
C(22)-H(22)	1.01(2)		
O(1)-C(1)-C(2)	126.46(18)	O(1)-C(1)-C(9)	124.99(18)
C(2)-C(1)-C(9)	108.55(16)	C(1)-C(2)-C(3)	104.14(15)
C(1)-C(2)-H(2A)	105.4(13)	C(3)-C(2)-H(2A)	111.6(13)
C(1)-C(2)-H(2B)	110.6(14)	C(3)-C(2)-H(2B)	116.0(15)
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.5(19)	C(4)-C(3)-C(2)	119.47(17)

Anhang

C(4)-C(3)-C(8)	110.66(16)	C(2)-C(3)-C(8)	103.18(15)
C(4)-C(3)-H(3)	110.6(12)	C(2)-C(3)-H(3)	105.9(12)
C(8)-C(3)-H(3)	105.9(12)	C(3)-C(4)-C(5)	109.49(18)
C(3)-C(4)-H(4A)	110.6(14)	C(5)-C(4)-H(4A)	107.3(14)
C(3)-C(4)-H(4B)	110.8(14)	C(5)-C(4)-H(4B)	110.6(15)
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0(19)	C(4)-C(5)-C(6)	112.18(19)
C(4)-C(5)-H(5A)	112.5(15)	C(6)-C(5)-H(5A)	108.3(15)
C(4)-C(5)-H(5B)	109.7(14)	C(6)-C(5)-H(5B)	108.3(14)
H(5A)-C(5)-H(5B)	106(2)	C(5)-C(6)-C(7)	112.0(2)
C(5)-C(6)-H(6A)	110.6(17)	C(7)-C(6)-H(6A)	110.4(16)
C(5)-C(6)-H(6B)	109.8(14)	C(7)-C(6)-H(6B)	108.3(14)
H(6A)-C(6)-H(6B)	106(2)	C(8)-C(7)-C(6)	109.62(18)
C(8)-C(7)-H(7A)	113.0(14)	C(6)-C(7)-H(7A)	106.8(13)
C(8)-C(7)-H(7B)	107.8(14)	C(6)-C(7)-H(7B)	111.5(14)
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.1(18)	C(7)-C(8)-C(9)	118.46(15)
C(7)-C(8)-C(3)	111.05(16)	C(9)-C(8)-C(3)	103.06(14)
C(7)-C(8)-H(8)	106.9(12)	C(9)-C(8)-H(8)	109.1(12)
C(3)-C(8)-H(8)	107.9(12)	C(8)-C(9)-C(1)	103.32(14)
C(8)-C(9)-C(10)	117.29(15)	C(1)-C(9)-C(10)	112.80(16)
C(8)-C(9)-H(9)	109.7(12)	C(1)-C(9)-H(9)	105.1(12)
C(10)-C(9)-H(9)	107.9(12)	C(11)-C(10)-C(9)	111.23(15)
C(11)-C(10)-H(10A)	110.0(12)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.0(13)
C(11)-C(10)-H(10B)	108.3(15)	C(9)-C(10)-H(10B)	111.6(15)
H(10A)-C(10)-H(10B)	106.6(18)	C(12)-C(11)-C(10)	177.53(19)
C(11)-C(12)-C(13)	177.95(19)	C(12)-C(13)-C(14)	112.76(15)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5(11)	C(14)-C(13)-H(13A)	107.7(12)
C(12)-C(13)-H(13B)	109.3(12)	C(14)-C(13)-H(13B)	108.1(12)
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.4(17)	C(22)-C(14)-C(13)	117.55(14)
C(22)-C(14)-C(15)	103.06(13)	C(13)-C(14)-C(15)	111.51(15)
C(22)-C(14)-H(14)	109.0(12)	C(13)-C(14)-H(14)	110.4(11)
C(15)-C(14)-H(14)	104.3(11)	O(2)-C(15)-C(16)	126.23(16)
O(2)-C(15)-C(14)	124.73(16)	C(16)-C(15)-C(14)	109.04(14)
C(15)-C(16)-C(17)	104.16(14)	C(15)-C(16)-H(16A)	110.9(12)
C(17)-C(16)-H(16A)	114.3(13)	C(15)-C(16)-H(16B)	109.3(14)
C(17)-C(16)-H(16B)	110.5(14)	H(16A)-C(16)-H(16B)	107.6(18)
C(18)-C(17)-C(16)	118.46(16)	C(18)-C(17)-C(22)	110.44(14)
C(16)-C(17)-C(22)	103.04(14)	C(18)-C(17)-H(17)	107.8(12)
C(16)-C(17)-H(17)	109.2(12)	C(22)-C(17)-H(17)	107.3(11)

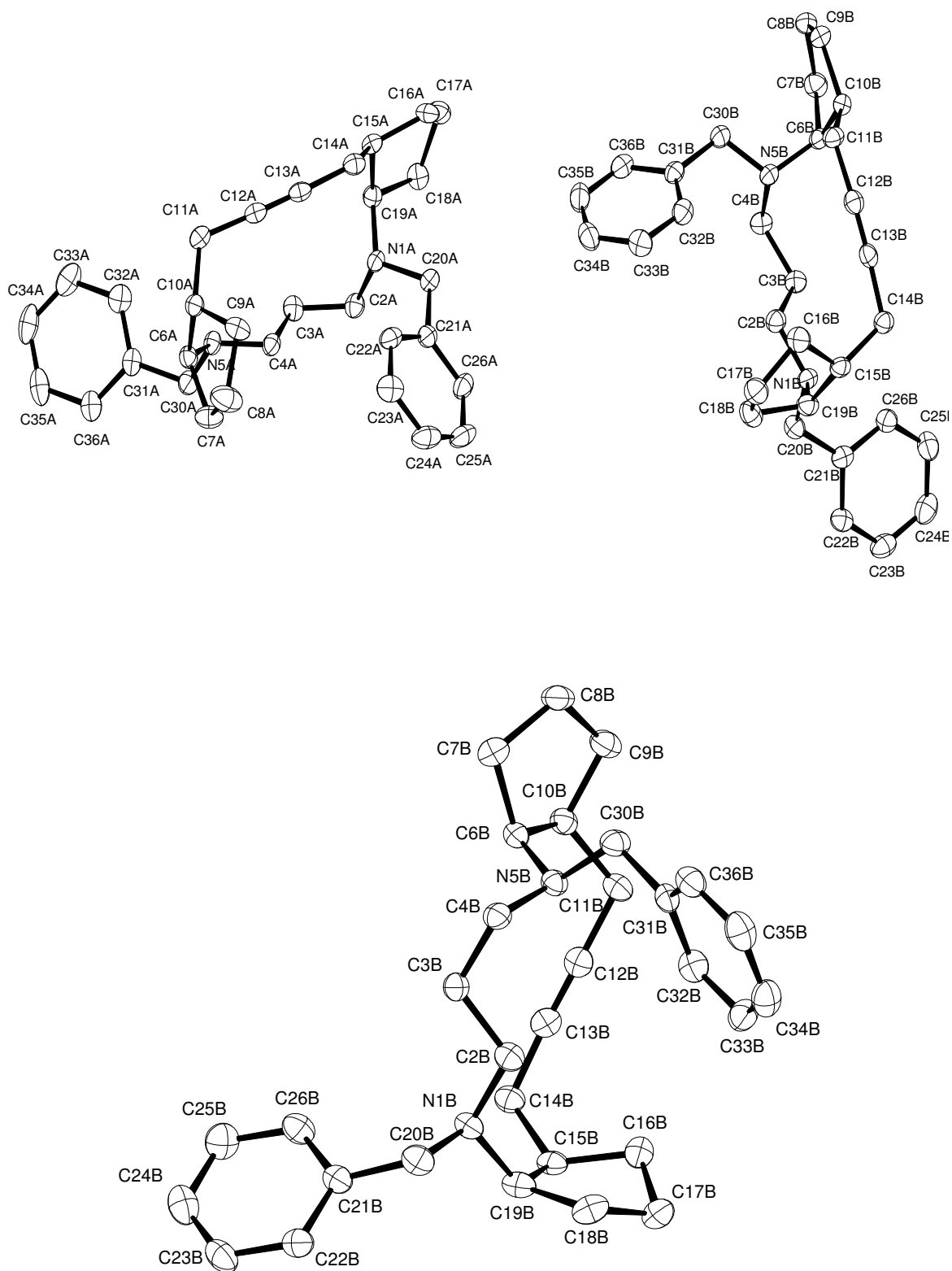
Anhang

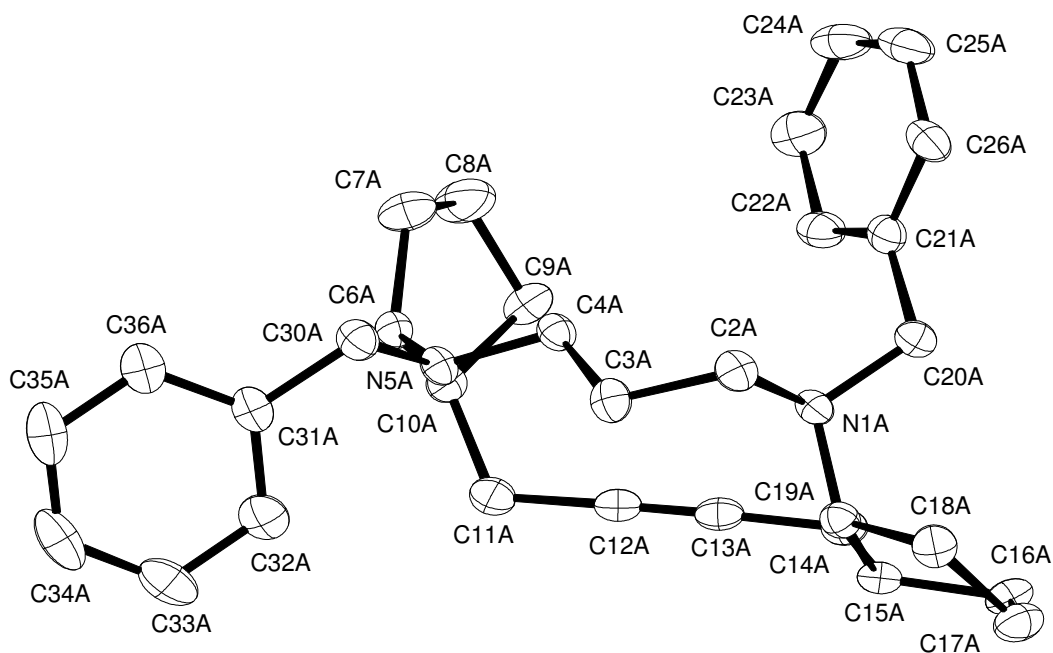
C(17)-C(18)-C(19)	109.27(16)	C(17)-C(18)-H(18A)	108.8(12)
C(19)-C(18)-H(18A)	108.9(12)	C(17)-C(18)-H(18B)	109.8(12)
C(19)-C(18)-H(18B)	112.3(12)	H(18A)-C(18)-H(18B)	107.7(17)
C(18)-C(19)-C(20)	111.87(16)	C(18)-C(19)-H(19A)	109.3(12)
C(20)-C(19)-H(19A)	108.9(11)	C(18)-C(19)-H(19B)	109.1(12)
C(20)-C(19)-H(19B)	108.7(12)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.0(17)
C(21)-C(20)-C(19)	112.46(16)	C(21)-C(20)-H(20A)	108.2(14)
C(19)-C(20)-H(20A)	109.2(13)	C(21)-C(20)-H(20B)	110.7(14)
C(19)-C(20)-H(20B)	110.1(14)	H(20A)-C(20)-H(20B)	106(2)
C(22)-C(21)-C(20)	109.02(16)	C(22)-C(21)-H(21A)	108.9(12)
C(20)-C(21)-H(21A)	111.2(12)	C(22)-C(21)-H(21B)	111.4(13)
C(20)-C(21)-H(21B)	109.8(12)	H(21A)-C(21)-H(21B)	106.5(17)
C(21)-C(22)-C(14)	119.48(15)	C(21)-C(22)-C(17)	110.45(14)
C(14)-C(22)-C(17)	103.47(13)	C(21)-C(22)-H(22)	107.1(11)
C(14)-C(22)-H(22)	108.4(12)	C(17)-C(22)-H(22)	107.4(11)

Anisotrope thermische Parameter (\AA^2):

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	0.031(1)	0.029(1)	0.015(1)	-0.001(1)	0.010(1)	-0.001(1)
C(2)	0.037(1)	0.020(1)	0.026(1)	0.002(1)	0.013(1)	0.005(1)
C(3)	0.026(1)	0.024(1)	0.021(1)	0.002(1)	0.011(1)	0.007(1)
C(4)	0.028(1)	0.039(1)	0.031(1)	0.003(1)	0.014(1)	0.015(1)
C(5)	0.027(1)	0.050(1)	0.043(1)	-0.002(1)	0.018(1)	0.006(1)
C(6)	0.030(1)	0.041(1)	0.054(2)	-0.006(1)	0.020(1)	-0.004(1)
C(7)	0.033(1)	0.024(1)	0.043(1)	0.002(1)	0.019(1)	0.002(1)
C(8)	0.021(1)	0.023(1)	0.019(1)	0.002(1)	0.008(1)	0.006(1)
C(9)	0.023(1)	0.026(1)	0.015(1)	0.003(1)	0.009(1)	0.006(1)
C(10)	0.024(1)	0.030(1)	0.019(1)	0.003(1)	0.009(1)	0.009(1)
C(11)	0.019(1)	0.021(1)	0.023(1)	-0.002(1)	0.009(1)	0.003(1)
C(12)	0.018(1)	0.019(1)	0.022(1)	-0.003(1)	0.007(1)	-0.001(1)
C(13)	0.021(1)	0.021(1)	0.019(1)	-0.001(1)	0.009(1)	-0.004(1)
C(14)	0.021(1)	0.017(1)	0.016(1)	0.001(1)	0.007(1)	0.000(1)
C(15)	0.021(1)	0.019(1)	0.020(1)	0.001(1)	0.008(1)	0.002(1)
C(16)	0.024(1)	0.022(1)	0.019(1)	0.003(1)	0.006(1)	-0.002(1)
C(17)	0.016(1)	0.021(1)	0.019(1)	0.002(1)	0.006(1)	-0.001(1)
C(18)	0.018(1)	0.021(1)	0.023(1)	-0.001(1)	0.005(1)	-0.003(1)
C(19)	0.024(1)	0.023(1)	0.031(1)	0.001(1)	0.011(1)	-0.006(1)
C(20)	0.030(1)	0.024(1)	0.026(1)	0.006(1)	0.010(1)	-0.007(1)
C(21)	0.025(1)	0.025(1)	0.021(1)	0.004(1)	0.008(1)	-0.006(1)
C(22)	0.016(1)	0.017(1)	0.019(1)	0.002(1)	0.007(1)	-0.001(1)
O(1)	0.035(1)	0.042(1)	0.032(1)	-0.009(1)	0.016(1)	-0.009(1)
O(2)	0.036(1)	0.019(1)	0.025(1)	0.003(1)	0.013(1)	-0.003(1)

(3a*R,8a*S**,11a*S**,15a*R**)-4,8-Dibenzyl-13,14-didehydro-2,3,3a,4,5,6,7,8,8a,9,10,11,11a,12,15,15a-hexadecahydro-1*H*-dicyclopenta[*f,l*][1,5]diazacyclotridecin (115b)**





Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel	$C_{31}H_{40}N_2$	
Farbe	farblos	
Molekulargewicht	$440.65 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Messtemperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 \AA	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$, (no. 14)	
Einheitszelle	$a = 11.8387(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.5131(4) \text{ \AA}$	$\beta = 99.8430(10)^\circ$
	$c = 26.3109(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$5067.90(19) \text{ \AA}^3$	
Z	8	
Dichte (berechnet)	$1.155 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	0.066 mm^{-1}	
Kristallabmessungen	$0.12 \times 0.08 \times 0.04 \text{ mm}^3$	
θ -Bereich für die Datensammlung	$3.02 \text{ to } 28.72^\circ$	
Gemessene Reflexe	59576	
Symmetrieunabhängige Reflexe	13059 [$R_{\text{int}} = 0.1458$]	
Beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	6703	
Absorptionskorrektur	Semiempirisch	
Verfeinerungsmethode	Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2	
Reflexe / Beschränkungen / Parameter	13059 / 0 / 595	
EOF	1.007	
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0831$	$wR^2 = 0.1383$
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.1775$	$wR^2 = 0.1744$
Restelektronendichte	$0.579 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter (\AA^2):

	x	y	z	U_{eq}
N(1A)	0.8045(2)	0.8939(1)	0.1441(1)	0.021(1)
C(2A)	0.8748(2)	0.9003(2)	0.1958(1)	0.025(1)
C(3A)	0.9333(2)	0.9827(2)	0.2055(1)	0.026(1)
C(4A)	1.0353(2)	0.9912(2)	0.1773(1)	0.023(1)
N(5A)	1.0857(2)	1.0724(1)	0.1833(1)	0.022(1)
C(6A)	1.1567(2)	1.0957(2)	0.1448(1)	0.024(1)
C(7A)	1.2487(2)	1.0336(2)	0.1350(1)	0.033(1)
C(8A)	1.2331(3)	1.0179(2)	0.0780(1)	0.053(1)
C(9A)	1.1098(2)	1.0407(2)	0.0567(1)	0.029(1)
C(10A)	1.0904(2)	1.1135(2)	0.0896(1)	0.023(1)
C(11A)	0.9659(2)	1.1439(2)	0.0862(1)	0.029(1)
C(12A)	0.8757(2)	1.0814(2)	0.0742(1)	0.024(1)
C(13A)	0.8019(2)	1.0323(2)	0.0628(1)	0.024(1)
C(14A)	0.7089(2)	0.9732(2)	0.0485(1)	0.025(1)
C(15A)	0.6321(2)	0.9618(2)	0.0891(1)	0.024(1)
C(16A)	0.5321(2)	0.9029(2)	0.0744(1)	0.028(1)
C(17A)	0.4905(2)	0.8903(2)	0.1257(1)	0.032(1)
C(18A)	0.6009(2)	0.8851(2)	0.1657(1)	0.028(1)
C(19A)	0.6930(2)	0.9347(2)	0.1434(1)	0.023(1)
C(20A)	0.7972(2)	0.8094(2)	0.1261(1)	0.026(1)
C(21A)	0.9083(2)	0.7809(2)	0.1108(1)	0.025(1)
C(22A)	0.9651(2)	0.8280(2)	0.0796(1)	0.029(1)
C(23A)	1.0647(3)	0.8001(2)	0.0636(1)	0.036(1)
C(24A)	1.1077(3)	0.7246(2)	0.0790(1)	0.039(1)
C(25A)	1.0521(3)	0.6774(2)	0.1102(1)	0.038(1)
C(26A)	0.9534(3)	0.7050(2)	0.1263(1)	0.030(1)
C(30A)	1.1492(2)	1.0855(2)	0.2355(1)	0.026(1)
C(31A)	1.1593(2)	1.1745(2)	0.2488(1)	0.025(1)
C(32A)	1.0651(3)	1.2255(2)	0.2367(1)	0.032(1)
C(33A)	1.0729(3)	1.3065(2)	0.2505(1)	0.039(1)
C(34A)	1.1752(3)	1.3371(2)	0.2773(1)	0.043(1)
C(35A)	1.2688(3)	1.2877(2)	0.2895(1)	0.041(1)

Anhang

C(36A)	1.2617(3)	1.2065(2)	0.2749(1)	0.031(1)
N(1B)	0.5912(2)	0.2416(1)	0.1539(1)	0.023(1)
C(2B)	0.5234(2)	0.3166(2)	0.1466(1)	0.026(1)
C(3B)	0.4185(2)	0.3128(2)	0.1734(1)	0.025(1)
C(4B)	0.3506(2)	0.3919(2)	0.1675(1)	0.025(1)
N(5B)	0.2880(2)	0.4056(1)	0.1148(1)	0.022(1)
C(6B)	0.1810(2)	0.3576(2)	0.1055(1)	0.024(1)
C(7B)	0.0765(2)	0.3927(2)	0.1262(1)	0.031(1)
C(8B)	0.0022(2)	0.4380(2)	0.0815(1)	0.030(1)
C(9B)	0.0414(2)	0.4090(2)	0.0317(1)	0.029(1)
C(10B)	0.1310(2)	0.3424(2)	0.0481(1)	0.024(1)
C(11B)	0.2189(2)	0.3347(2)	0.0118(1)	0.026(1)
C(12B)	0.3055(2)	0.2715(2)	0.0273(1)	0.025(1)
C(13B)	0.3779(2)	0.2224(2)	0.0421(1)	0.025(1)
C(14B)	0.4722(2)	0.1653(2)	0.0596(1)	0.025(1)
C(15B)	0.5936(2)	0.1995(2)	0.0602(1)	0.024(1)
C(16B)	0.6061(2)	0.2698(2)	0.0236(1)	0.032(1)
C(17B)	0.7276(2)	0.2997(2)	0.0427(1)	0.035(1)
C(18B)	0.7387(2)	0.2968(2)	0.1017(1)	0.034(1)
C(19B)	0.6616(2)	0.2253(2)	0.1139(1)	0.028(1)
C(20B)	0.6594(2)	0.2350(2)	0.2060(1)	0.029(1)
C(21B)	0.6509(2)	0.1542(2)	0.2322(1)	0.025(1)
C(22B)	0.7444(2)	0.1217(2)	0.2653(1)	0.028(1)
C(23B)	0.7337(3)	0.0523(2)	0.2936(1)	0.034(1)
C(24B)	0.6287(3)	0.0142(2)	0.2897(1)	0.037(1)
C(25B)	0.5348(3)	0.0452(2)	0.2567(1)	0.036(1)
C(26B)	0.5460(2)	0.1142(2)	0.2282(1)	0.031(1)
C(30B)	0.2729(2)	0.4929(2)	0.1049(1)	0.026(1)
C(31B)	0.3837(2)	0.5353(2)	0.1001(1)	0.023(1)
C(32B)	0.4619(2)	0.5007(2)	0.0723(1)	0.029(1)
C(33B)	0.5616(3)	0.5408(2)	0.0665(1)	0.033(1)
C(34B)	0.5862(3)	0.6156(2)	0.0892(1)	0.035(1)
C(35B)	0.5098(3)	0.6507(2)	0.1171(1)	0.036(1)
C(36B)	0.4099(2)	0.6107(2)	0.1229(1)	0.029(1)

Bindungslängen [Å] und -winkel [°]:

N(1A)-C(20A)	1.471(3)	N(1A)-C(2A)	1.472(3)
N(1A)-C(19A)	1.479(3)	C(2A)-C(3A)	1.527(4)
C(3A)-C(4A)	1.528(4)	C(4A)-N(5A)	1.465(3)
N(5A)-C(30A)	1.465(3)	N(5A)-C(6A)	1.474(3)
C(6A)-C(7A)	1.549(4)	C(6A)-C(10A)	1.555(4)
C(7A)-C(8A)	1.501(4)	C(8A)-C(9A)	1.519(4)
C(9A)-C(10A)	1.523(4)	C(10A)-C(11A)	1.544(4)
C(11A)-C(12A)	1.480(4)	C(12A)-C(13A)	1.193(4)
C(13A)-C(14A)	1.472(4)	C(14A)-C(15A)	1.529(4)
C(15A)-C(16A)	1.531(4)	C(15A)-C(19A)	1.551(4)
C(16A)-C(17A)	1.527(4)	C(17A)-C(18A)	1.535(4)
C(18A)-C(19A)	1.558(4)	C(20A)-C(21A)	1.515(4)
C(21A)-C(22A)	1.386(4)	C(21A)-C(26A)	1.394(4)
C(22A)-C(23A)	1.396(4)	C(23A)-C(24A)	1.380(4)
C(24A)-C(25A)	1.378(5)	C(25A)-C(26A)	1.386(4)
C(30A)-C(31A)	1.510(4)	C(31A)-C(32A)	1.390(4)
C(31A)-C(36A)	1.392(4)	C(32A)-C(33A)	1.385(4)
C(33A)-C(34A)	1.388(5)	C(34A)-C(35A)	1.369(5)
C(35A)-C(36A)	1.393(4)	N(1B)-C(2B)	1.471(3)
N(1B)-C(20B)	1.471(3)	N(1B)-C(19B)	1.475(3)
C(2B)-C(3B)	1.532(4)	C(3B)-C(4B)	1.527(4)
C(4B)-N(5B)	1.473(3)	N(5B)-C(30B)	1.470(3)
N(5B)-C(6B)	1.478(3)	C(6B)-C(10B)	1.547(4)
C(6B)-C(7B)	1.547(4)	C(7B)-C(8B)	1.538(4)
C(8B)-C(9B)	1.539(4)	C(9B)-C(10B)	1.538(4)
C(10B)-C(11B)	1.533(4)	C(11B)-C(12B)	1.472(4)
C(12B)-C(13B)	1.195(4)	C(13B)-C(14B)	1.473(4)
C(14B)-C(15B)	1.542(4)	C(15B)-C(16B)	1.531(4)
C(15B)-C(19B)	1.559(4)	C(16B)-C(17B)	1.522(4)
C(17B)-C(18B)	1.536(4)	C(18B)-C(19B)	1.560(4)
C(20B)-C(21B)	1.514(4)	C(21B)-C(26B)	1.394(4)
C(21B)-C(22B)	1.392(4)	C(22B)-C(23B)	1.385(4)
C(23B)-C(24B)	1.381(4)	C(24B)-C(25B)	1.386(4)
C(25B)-C(26B)	1.383(4)	C(30B)-C(31B)	1.511(4)
C(31B)-C(32B)	1.397(4)	C(31B)-C(36B)	1.394(4)
C(32B)-C(33B)	1.384(4)	C(33B)-C(34B)	1.380(4)

C(34B)-C(35B)	1.386(4)	C(35B)-C(36B)	1.386(4)
C(20A)-N(1A)-C(2A)	111.0(2)	C(20A)-N(1A)-C(19A)	115.2(2)
C(2A)-N(1A)-C(19A)	109.9(2)	N(1A)-C(2A)-C(3A)	112.8(2)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	112.0(2)	N(5A)-C(4A)-C(3A)	111.9(2)
C(30A)-N(5A)-C(4A)	111.8(2)	C(30A)-N(5A)-C(6A)	110.1(2)
C(4A)-N(5A)-C(6A)	115.7(2)	N(5A)-C(6A)-C(7A)	116.2(2)
N(5A)-C(6A)-C(10A)	115.7(2)	C(7A)-C(6A)-C(10A)	103.1(2)
C(8A)-C(7A)-C(6A)	108.1(2)	C(7A)-C(8A)-C(9A)	105.8(3)
C(8A)-C(9A)-C(10A)	102.4(2)	C(9A)-C(10A)-C(11A)	117.3(2)
C(9A)-C(10A)-C(6A)	106.3(2)	C(11A)-C(10A)-C(6A)	116.2(2)
C(12A)-C(11A)-C(10A)	115.6(2)	C(13A)-C(12A)-C(11A)	177.6(3)
C(12A)-C(13A)-C(14A)	178.7(3)	C(13A)-C(14A)-C(15A)	114.2(2)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	115.3(2)	C(14A)-C(15A)-C(19A)	116.2(2)
C(16A)-C(15A)-C(19A)	105.6(2)	C(17A)-C(16A)-C(15A)	102.4(2)
C(16A)-C(17A)-C(18A)	104.5(2)	C(17A)-C(18A)-C(19A)	106.2(2)
N(1A)-C(19A)-C(15A)	114.6(2)	N(1A)-C(19A)-C(18A)	115.9(2)
C(15A)-C(19A)-C(18A)	104.7(2)	N(1A)-C(20A)-C(21A)	112.0(2)
C(22A)-C(21A)-C(26A)	118.5(3)	C(22A)-C(21A)-C(20A)	120.9(2)
C(26A)-C(21A)-C(20A)	120.5(3)	C(21A)-C(22A)-C(23A)	120.9(3)
C(24A)-C(23A)-C(22A)	119.8(3)	C(23A)-C(24A)-C(25A)	119.8(3)
C(24A)-C(25A)-C(26A)	120.5(3)	C(25A)-C(26A)-C(21A)	120.5(3)
N(5A)-C(30A)-C(31A)	111.7(2)	C(32A)-C(31A)-C(36A)	118.6(3)
C(32A)-C(31A)-C(30A)	120.5(3)	C(36A)-C(31A)-C(30A)	120.8(3)
C(33A)-C(32A)-C(31A)	120.7(3)	C(32A)-C(33A)-C(34A)	119.8(3)
C(35A)-C(34A)-C(33A)	120.2(3)	C(34A)-C(35A)-C(36A)	120.0(3)
C(35A)-C(36A)-C(31A)	120.6(3)	C(2B)-N(1B)-C(20B)	112.7(2)
C(2B)-N(1B)-C(19B)	114.9(2)	C(20B)-N(1B)-C(19B)	111.4(2)
N(1B)-C(2B)-C(3B)	111.9(2)	C(4B)-C(3B)-C(2B)	111.8(2)
N(5B)-C(4B)-C(3B)	113.5(2)	C(30B)-N(5B)-C(4B)	110.1(2)
C(30B)-N(5B)-C(6B)	114.9(2)	C(4B)-N(5B)-C(6B)	110.7(2)
N(5B)-C(6B)-C(10B)	115.1(2)	N(5B)-C(6B)-C(7B)	117.1(2)
C(10B)-C(6B)-C(7B)	102.1(2)	C(8B)-C(7B)-C(6B)	107.4(2)
C(9B)-C(8B)-C(7B)	106.5(2)	C(10B)-C(9B)-C(8B)	106.2(2)
C(11B)-C(10B)-C(9B)	113.2(2)	C(11B)-C(10B)-C(6B)	115.7(2)
C(9B)-C(10B)-C(6B)	106.7(2)	C(12B)-C(11B)-C(10B)	113.6(2)
C(13B)-C(12B)-C(11B)	176.6(3)	C(12B)-C(13B)-C(14B)	176.7(3)
C(13B)-C(14B)-C(15B)	115.1(2)	C(16B)-C(15B)-C(14B)	117.4(2)
C(16B)-C(15B)-C(19B)	105.8(2)	C(14B)-C(15B)-C(19B)	116.5(2)

Anhang

C(17B)-C(16B)-C(15B)	103.1(2)	C(17B)-C(18B)-C(19B)	106.2(2)
N(1B)-C(19B)-C(15B)	115.4(2)	N(1B)-C(19B)-C(18B)	115.5(2)
C(15B)-C(19B)-C(18B)	104.5(2)	N(1B)-C(20B)-C(21B)	114.9(2)
C(26B)-C(21B)-C(22B)	117.9(3)	C(26B)-C(21B)-C(20B)	120.7(2)
C(22B)-C(21B)-C(20B)	121.0(3)	C(23B)-C(22B)-C(21B)	121.2(3)
C(24B)-C(23B)-C(22B)	120.1(3)	C(23B)-C(24B)-C(25B)	119.6(3)
C(26B)-C(25B)-C(24B)	120.2(3)	C(25B)-C(26B)-C(21B)	121.0(3)
N(5B)-C(30B)-C(31B)	112.8(2)	C(32B)-C(31B)-C(36B)	118.2(3)
C(32B)-C(31B)-C(30B)	121.2(3)	C(36B)-C(31B)-C(30B)	120.6(3)
C(33B)-C(32B)-C(31B)	121.1(3)	C(32B)-C(33B)-C(34B)	120.1(3)
C(33B)-C(34B)-C(35B)	119.7(3)	C(36B)-C(35B)-C(34B)	120.4(3)
C(35B)-C(36B)-C(31B)	120.6(3)		

Anisotrope thermische Parameter (\AA^2):

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(1A)	0.026(1)	0.017(1)	0.020(1)	-0.001(1)	0.003(1)	0.001(1)
C(2A)	0.031(2)	0.023(2)	0.022(1)	0.003(1)	0.005(1)	-0.001(1)
C(3A)	0.032(2)	0.028(2)	0.017(1)	-0.001(1)	0.001(1)	-0.003(1)
C(4A)	0.027(2)	0.019(1)	0.021(1)	0.001(1)	0.002(1)	0.000(1)
N(5A)	0.028(1)	0.019(1)	0.019(1)	-0.001(1)	0.004(1)	-0.002(1)
C(6A)	0.023(1)	0.023(2)	0.024(1)	-0.003(1)	0.003(1)	-0.002(1)
C(7A)	0.028(2)	0.047(2)	0.026(2)	0.005(1)	0.007(1)	0.010(1)
C(8A)	0.036(2)	0.067(3)	0.052(2)	-0.027(2)	-0.003(2)	0.015(2)
C(9A)	0.022(2)	0.043(2)	0.021(1)	0.000(1)	0.004(1)	0.002(1)
C(10A)	0.024(1)	0.022(2)	0.023(1)	0.005(1)	0.005(1)	-0.001(1)
C(11A)	0.030(2)	0.023(2)	0.032(2)	0.005(1)	0.003(1)	0.003(1)
C(12A)	0.024(2)	0.025(2)	0.022(1)	0.004(1)	0.006(1)	0.007(1)
C(13A)	0.025(2)	0.027(2)	0.019(1)	0.004(1)	0.004(1)	0.008(1)
C(14A)	0.025(2)	0.028(2)	0.023(1)	0.000(1)	0.004(1)	0.005(1)
C(15A)	0.023(1)	0.022(2)	0.026(1)	0.001(1)	0.005(1)	0.006(1)
C(16A)	0.020(1)	0.034(2)	0.030(2)	0.004(1)	0.001(1)	0.005(1)
C(17A)	0.023(2)	0.035(2)	0.037(2)	0.004(1)	0.009(1)	0.003(1)
C(18A)	0.030(2)	0.030(2)	0.026(2)	-0.002(1)	0.009(1)	-0.002(1)
C(19A)	0.024(1)	0.022(2)	0.023(1)	-0.002(1)	0.006(1)	0.001(1)
C(20A)	0.027(2)	0.021(2)	0.029(2)	0.001(1)	0.003(1)	0.001(1)
C(21A)	0.027(2)	0.024(2)	0.021(1)	-0.004(1)	-0.002(1)	0.001(1)
C(22A)	0.031(2)	0.028(2)	0.027(2)	0.001(1)	0.000(1)	0.008(1)
C(23A)	0.037(2)	0.045(2)	0.027(2)	-0.004(2)	0.006(1)	0.005(2)
C(24A)	0.036(2)	0.048(2)	0.032(2)	-0.009(2)	0.003(1)	0.019(2)
C(25A)	0.045(2)	0.032(2)	0.032(2)	-0.007(1)	-0.006(2)	0.018(2)
C(26A)	0.041(2)	0.021(2)	0.025(2)	-0.002(1)	-0.002(1)	0.003(1)
C(30A)	0.031(2)	0.025(2)	0.022(1)	-0.001(1)	0.001(1)	0.001(1)
C(31A)	0.035(2)	0.024(2)	0.017(1)	-0.001(1)	0.008(1)	-0.004(1)
C(32A)	0.038(2)	0.034(2)	0.027(2)	-0.005(1)	0.014(1)	0.000(1)
C(33A)	0.059(2)	0.030(2)	0.032(2)	-0.004(1)	0.022(2)	0.007(2)
C(34A)	0.076(3)	0.025(2)	0.031(2)	-0.008(1)	0.020(2)	-0.010(2)
C(35A)	0.056(2)	0.037(2)	0.031(2)	-0.007(2)	0.009(2)	-0.021(2)
C(36A)	0.040(2)	0.031(2)	0.022(1)	0.000(1)	0.010(1)	-0.007(1)
N(1B)	0.025(1)	0.023(1)	0.022(1)	-0.001(1)	0.001(1)	0.005(1)

Anhang

C(2B)0.027(2)	0.024(2)	0.025(1)	-0.002(1)	0.002(1)	0.002(1)
C(3B)0.026(2)	0.028(2)	0.021(1)	0.003(1)	0.005(1)	0.002(1)
C(4B)0.025(2)	0.029(2)	0.021(1)	-0.001(1)	0.006(1)	0.004(1)
N(5B)0.024(1)	0.020(1)	0.022(1)	0.000(1)	0.004(1)	0.003(1)
C(6B)0.022(1)	0.022(2)	0.028(2)	0.005(1)	0.005(1)	0.002(1)
C(7B)0.027(2)	0.034(2)	0.033(2)	0.000(1)	0.010(1)	0.001(1)
C(8B)0.021(2)	0.027(2)	0.041(2)	0.001(1)	0.006(1)	0.004(1)
C(9B)0.026(2)	0.024(2)	0.036(2)	0.002(1)	0.002(1)	0.004(1)
C(10B)0.021(1)	0.021(2)	0.028(2)	0.002(1)	0.002(1)	-0.001(1)
C(11B)0.026(2)	0.026(2)	0.024(1)	0.001(1)	0.000(1)	0.005(1)
C(12B)0.027(2)	0.027(2)	0.022(1)	-0.002(1)	0.002(1)	-0.002(1)
C(13B)0.024(2)	0.026(2)	0.026(2)	-0.005(1)	0.003(1)	-0.004(1)
C(14B)0.026(2)	0.024(2)	0.025(1)	-0.003(1)	0.003(1)	0.003(1)
C(15B)0.022(1)	0.025(2)	0.026(2)	-0.003(1)	0.005(1)	0.006(1)
C(16B)0.030(2)	0.036(2)	0.031(2)	0.007(1)	0.007(1)	0.000(1)
C(17B)0.028(2)	0.038(2)	0.042(2)	0.004(2)	0.013(1)	0.000(1)
C(18B)0.025(2)	0.040(2)	0.038(2)	-0.007(2)	0.008(1)	-0.003(1)
C(19B)0.024(2)	0.030(2)	0.029(2)	-0.005(1)	0.002(1)	0.006(1)
C(20B)0.027(2)	0.030(2)	0.029(2)	-0.003(1)	-0.001(1)	-0.001(1)
C(21B)0.030(2)	0.027(2)	0.016(1)	-0.004(1)	0.002(1)	0.006(1)
C(22B)0.026(2)	0.033(2)	0.024(2)	-0.003(1)	0.003(1)	0.002(1)
C(23B)0.041(2)	0.035(2)	0.025(2)	0.003(1)	-0.001(1)	0.010(2)
C(24B)0.054(2)	0.029(2)	0.028(2)	0.001(1)	0.006(2)	0.001(2)
C(25B)0.036(2)	0.034(2)	0.037(2)	-0.002(2)	0.004(1)	-0.007(2)
C(26B)0.030(2)	0.028(2)	0.031(2)	-0.001(1)	-0.002(1)	0.002(1)
C(30B)0.025(2)	0.023(2)	0.031(2)	-0.002(1)	0.006(1)	0.003(1)
C(31B)0.027(2)	0.023(2)	0.020(1)	0.004(1)	0.003(1)	0.002(1)
C(32B)0.034(2)	0.027(2)	0.025(2)	-0.002(1)	0.004(1)	0.000(1)
C(33B)0.032(2)	0.038(2)	0.030(2)	0.003(1)	0.010(1)	-0.001(1)
C(34B)0.034(2)	0.037(2)	0.033(2)	0.006(2)	0.000(1)	-0.011(2)
C(35B)0.044(2)	0.026(2)	0.033(2)	0.001(1)	-0.002(2)	-0.007(2)
C(36B)0.034(2)	0.027(2)	0.025(2)	0.000(1)	0.003(1)	0.006(1)

2. Abkürzungsverzeichnis

α	optischer Drehwert
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
ATR	Attenuated Total Reflectance
AV	allgemeine Vorschrift
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CI	chemische Ionisation
COSY	correlated spectroscopy
Cp	η^5 -Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
Δ	erhitzen
d	Tag(e)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromtographie/-chromatogramm
DCM	Dichlormethan
dept	distortionless enhancement by polarisation transfer
d. h.	das heißt
DMPU	1,3-Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation

Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie/-chromatogramm
ges.	gesättigt
Gl.	Gleichung
h	Stunde(n)
sp.	bezeichnet eine innerhalb der Gattung unidentifizierte Spezies
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie/-spektrum
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
kap.	kapillar
KAPA/APA	Kalium-3-aminopropylamid/Aminopropylamin
kat.	katalytisch
KHMDS	Bis(trimethylsilyl)kaliumamid
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Bis(trimethylsilyl)lithiumamid
M	Molarität (mol/L)
[M ⁺]	Molekülpeak
m/z	Verhältnis Masse/Ladung
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MNDO	modified neglect of diatomic overlap
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie/-spektrum
MTBE	Methyl- ⁴ Butylether

NaHMDS	Bis(trimethylsilyl)natriumamid
neg.	negativ
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Nosyl, Ns	2-Nitrophenylsulfonyl
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
pos.	positiv
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
R	organischer Rest
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin
RCAM	Ringschlussalkinmetathese (ring closing alkyne metathesis)
R _f	Retentionsfaktor (ratio to front)
R _t	Raumtemperatur
δ	chemische Verschiebung
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin
Smp.	Schmelzpunkt
^t Boc	<i>tertiär</i> -Butyloxycarbonyl
T	Temperatur
TEAA	Triethylammoniumacetat
TMS	Tetramethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
Triflat	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TOCSY	Total Correlated Spectroscopy
Trisyl-	Triisopropylbenzolsulfonyl-
u. a.	unter anderem
UV	ultraviolett
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

3. Literaturverzeichnis und Anmerkungen

- [1] Fleming, A. *Brit. J. Exp. Pathol* **1929**, *10*, 226.
- [2] (a) Yan, H. Y. *Changhua J. Med.* **2004**, *9*, 1 und darin zitierte Publikationen.
 (b) Molinski, T. F. *Curr. Med. Chem. – Anti-Infective Agents* **2004**, *3*, 197 und darin zitierte Publikationen.
 (c) Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. *Amer. Zool.* **2001**, *41*, 17 und darin zitierte Publikationen.
- [3] Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J. ; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.
- [4] De Silva, E. D.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1611.
- [5] Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boswell, J. L.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 956.
- [6] (a) Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, W. C.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404.
 (b) Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, W. C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493.
- [7] (a) Fusetani, N.; Yasumuro, K.; Matsunaga, S.; Hirota, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6891.
 (b) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1249.
 (c) Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Goldstein, L. S. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5565.
- [8] Erickson, K. L.; Beutler, J. A.; Cardellina II, J. H.; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188.
- [9] Shin, J.; Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Paul, V. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8711.
- [10] Markus, H. Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität, München, 2003:
http://edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/00001380/01/Heinrich_Markus.pdf und darin zitierte Publikationen.
- [11] Sera, Y.; Adachi, K.; Fujii, K.; Shizuri, Y. *Mar. Biotechnol.* **2002**, *3*, 441.
- [12] Baker, B. J.; Scheuer, P. J.; Shoolery, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 965.
- [13] Fahy, E.; Molinski, T. F.; Harper, M. K.; Sullivan, B. W.; Faulkner, J. D.; Parkany, L.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3427.
- [14] Faulkner, J. D.; Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 50.
- [15] Hamann, M. T.; Rao, K. V.; Peng, J. Methods of treating disease through the administration of a manzamine analog or derivative. U.S. Pat. Appl. 20,050,085,554, April 21, 2005.
- [16] Barrett, A. G. M.; Doubleday, W. W.; Hamprecht, D.; Kasdorf, K.; Tustin, G. J. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 383.
- [17] Emsley, John. Tropical bounty for fungal infection? *New Scientist*, June 18, 1994, p 16.
- [18] Shand, H. *Human Nature: Agricultural Biodiversity and Farm-based Food Security*; Rural Advancement Foundation International: Canada, 1997; Chapter 8.
- [19] Barrett, A. G. M.; Boys, M. L.; Boehm, T. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1881.
- [20] Barrett, A. G. M.; Boys, M. L.; Boehm, T. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 685.
- [21] Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9789.
- [22] Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905.

- [23] McDermott, T. S.; Mortlock, A. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 700.
- [24] Saha, A.; Bhattacharijya, A. *Chem. Commun.* **1997**, 495.
- [25] Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Challis, G. L.; Cox, R. J.; Pritchard, G. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 623.
- [26] Taber, D. F.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 22.
- [27] Sierra, M. A.; de la Torre, M. C. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1628.
- [28] Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed.; University Science Books: Sausalito, California, 1999.
- [29] Thanedar, S.; Faron, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *235*, 65.
- [30] Negishi, E.-I.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829.
- [31] *Metallocenes, Synthesis and Reactivity*, Vol. 1; Togni, A., Halterman, R. L., Eds.; Wiley & Sons: Weinheim, 1998; Chapter 5.
- [32] Negishi, E.-I.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568.
- [33] Nugent, W. A.; Taber, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6435.
- [34] Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E.-I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5105.
- [35] Taber, D. F.; Louey, J. P.; Wang, Y.; Nugent, W. A.; Dixon, D. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9457.
- [36] Taber, D. F.; Campbell, C. L.; Louey, J. P.; Wang, Y.; Zhang, W. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 809.
- [37] Xi, Z.; Gao, G.; Kitora, M.; Takahashi, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *663*, 13.
- [38] Akita, M.; Yasuda, H.; Yamamoto, H.; Nakamura, A. *Polyhedron* **1991**, *10*, 1.
- [39] *Organometallics in Synthesis, A Manual*, 2nd ed.; Schlosser, M., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 2002; Chapter 8.
- [40] Negishi, E.-I.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336.
- [41] Swanson, D. R.; Rousset, C. J.; Negishi, E.-I. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3521.
- [42] Takahashi, T.; Xi, Z.; Nishihara, Y.; Huo, S.; Kasai, K.; Aoyagi, K.; Denisov, V.; Negishi, E.-I. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9123.
- [43] Erker, G.; Kropp, K. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *194*, 45.
- [44] Negishi, E.-I.; Takahashi, T. *Aldrichimica Acta* **1985**, *18*, 31.
- [45] Monti, S. A.; Cowherd, F. G.; McAninch, T. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 858.
- [46] Fagnoni, M.; Schmoldt, P.; Kirschberg, T.; Mattay, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6427.
- [47] Stork, G.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775.
- [48] O'Neil, S. V.; Quickley, C. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1970.
- [49] Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385.
- [50] Lange, G. L.; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473.
- [51] Stork, G.; Brizzolarra, A.; Landesman, H.; Szmuszkowicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
- [52] Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178.
- [53] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Organische Chemie, Ein weiterführendes Lehrbuch*; VCH: Weinheim, 1995.
- [54] Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2633.
- [55] Sha, C-K.; Ho, W-Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 469.
- [56] *Asymmetric Synthesis*, 1st ed.; Aitken, R. A., Kilényi, S. N., Eds.; Chapman & Hall GmbH: Weinheim, 1992.
- [57] Reviel, G.; Pfau, M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 35.

- [58] Jabin, I.; Monnier-Benoit, N.; Le Gac, S.; Netchitaïlo, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 611.
- [59] Mash, E. A.; Torok, D. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 250.
- [60] Saucy, G.; Borer, R.; Trullinger, D. P.; Jones, J. B.; Lok, K. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3206.
- [61] Lamb, N.; Abrams, S. R. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1151.
- [62] Becker, H. G. O. *et al. Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 21. Auflage; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- [63] Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
- [64] Enders, D.; Fey, P.; Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173.
- [65] Enders, D.; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933.
- [66] Enders, D.; Knopp, M.; Runsink, J.; Raabe, G. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2442.
- [67] Enders, D.; Plant, A.; Drechsel, K.; Prokopenko, O. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1127.
- [68] Enders, D.; Hundertmark, T.; Lazny, R. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 27.
- [69] Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K. A. M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345.
- [70] Enders, D.; Hundertmark, T.; Lazny, R. *Synlett* **1998**, 721.
- [71] Mihovilovic, M. D.; Müller, B.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3711.
- [72] Mihovilovic, M. D.; Rudroff, F.; Grötzl, B. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1057.
- [73] Taschner, M. J.; Black, D. J. *J. Am Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6892.
- [74] Stewart, J. D. *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 195.
- [75] Kamerbeek, N. M.; Janssen, D. B.; van Berkel, W. J. H.; Fraaije, M. W. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 667.
- [76] Wang, S.; Kayser, M. M.; Iwaki, H.; Lau, P. C. K. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, *22*, 211.
- [77] Malito, E.; Alfieri, A.; Fraaije, M. W.; Mattevi, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 13157.
- [78] Reetz, M. T.; Brunner, B.; Schneider, T.; Schulz, F.; Clouthier, C. M.; Kayser, M. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075.
- [79] Reetz, M. T.; Daligault, F.; Brunner, B.; Hinrichs, H.; Deege, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4078.
- [80] Bocola, M.; Schulz, F.; Leca, F.; Vogel, A.; Fraaije, M. W.; Reetz, M. T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 979.
- [81] Siqueira Filho, E. P.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 847.
- [82] Watanabe, H.; Iwamoto, M.; Nakada, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4652.
- [83] Burdette, D. S.; Secundo, F.; Phillips, R. S.; Dong, J.; Scott, R. A.; Zeikus, J. G. *Biochem. J.* **1997**, *326*, 717.
- [84] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen - Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Auflage; Elsevier GmbH: München, 2004.
- [85] Brown, H. C.; Park, W. S.; Cho, B. T.; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5406.
- [86] Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- [87] Williams, D. R.; Heidebrecht Jr., R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1843.
- [88] Kita, Y.; Furukawa, A.; Futamura, J.; Ueda, K.; Sawama, Y.; Hamamoto, H.; Fujioka, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8779.
- [89] Kita, Y.; Futamura, J.; Ohba, Y.; Sawama, Y.; Ganesh, J. K.; Fujioka, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5917.

- [90] Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938.
- [91] Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214.
- [92] Ariza, X.; Bach, J.; Berenguer, R.; Farràs, J.; Fontes, M.; Garcia, J.; López, M.; Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5307.
- [93] Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045.
- [94] Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.
- [95] Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- [96] King, S. A.; Armstrong, J.; Keller, J. *Org. Synth.* **2004**, *81*, 178.
- [97] Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718.
- [98] Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Dupont Durst, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.
- [99] Lane, C. F. *Synthesis* **1975**, 135.
- [100] Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.
- [101] Mattson, R. J.; Pham, K. M.; Leuck, D. J.; Cowen, K. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2552.
- [102] Hutchins, R. O. In *Comprehensive Organic Synthesis, Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, 1993; Vol. 8, Chapter 1.2., p 25.
- [103] Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 201.
- [104] Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 317.
- [105] Tice, C. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5048.
- [106] Carson, J. R.; Almond, H. R.; Brannan, M. D.; Carmosin, R. J.; Flaim, S. F.; Gill, A.; Gleason, M. M.; Keely, S. L.; Ludovici, D. W.; Pitis, P. M.; Rebarchak, M. C.; Villani, F. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 630.
- [107] Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A.; Carson, K. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5595.
- [108] Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A. *Synlett* **1990**, 537.
- [109] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
- [110] Theilacker, W.; Winkler, H.-G. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 690.
- [111] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999.
- [112] Burguete, M. I.; Bolte, M.; Frías, J. C.; García-España, E.; Luis, V. S.; Miravet, J. F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4179.
- [113] Gol'din, G. S.; Baturina, L. S.; Kucher, A. G.; Trubnikova, O. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1971**, *41*, 2492.
- [114] Kluge, A. F.; Untch, K. G.; Fried, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7827.
- [115] Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H.; Mooiweer, H. H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6975.
- [116] Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 829.
- [117] Clarke, H. T.; Gillespie, H. B.; Weisshaus, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571.
- [118] Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140.
- [119] Blechert, S. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1393.
- [120] Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- [121] *Handbook of Metathesis*, Volumes 1 – 3; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- [122] Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 786.
- [123] Mortreux, A.; Dy, N.; Blanchard, M. *J. Mol. Catal.* **1975**, *1*, 101.
- [124] Bencheick, A.; Petit, M.; Mortreux, F.; Petit, F. *J. Mol. Catal.* **1982**, *15*, 93.

- [125] Du Plessis, J. A. K.; Vosloo, H. C. M. *J. Mol. Catal.* **1991**, *65*, 51.
- [126] Vosloo, H. C. M.; Du Plessis, J. A. K. *J. Mol. Catal. A* **1998**, *133*, 205.
- [127] Kloppenburg, L.; Song, D.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7973.
- [128] Brizius, G.; Bunz, U. H. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2829.
- [129] Grela, K.; Ignatowska, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3747.
- [130] Wengrovius, J. H.; Sancho, J.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932.
- [131] Schrock, R. R.; Clark, D. N.; Sancho, J.; Wengrovius, J. H.; Rocklage, S. M.; Pedersen, S. F. *Organometallics* **1982**, *1*, 1645.
- [132] Freudenberger, J. H.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Rheingold, A. L.; Ziller, J. W. *Organometallics* **1984**, *3*, 1563.
- [133] Schrock, R. R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177.
- [134] Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453.
- [135] Fürstner, A.; Mathes, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 221.
- [136] Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299.
- [137] Zhang, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 832.
- [138] Katz, T. J.; McGinnis, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592.
- [139] Hérrison, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
- [140] McCullough, L. G.; Listermann, M. L.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3177.
- [141] Krouse, S. A.; Schrock, R. R.; Cohen, R. E. *Macromolecules* **1987**, *20*, 903.
- [142] Krouse, S. A.; Schrock, R. R. *Macromolecules* **1989**, *22*, 2569.
- [143] Zhang, X.-P.; Bazan, G. C. *Macromolecules* **1994**, *27*, 4627.
- [144] Weiss, K.; Michel, A.; Auth, E.; Bunz, U. H. F.; Mangel, T.; Müllen, K. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 522.
- [145] Pschirer, N. G.; Bunz, U. H. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2481.
- [146] Villemin, D.; Cadiot, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5139.
- [147] Kaneta, N.; Hirai, T.; Mori, M. *Chem. Lett.* **1995**, 627.
- [148] Kaneta, N.; Hikichi, K.; Asaka, S. I.; Uemura, M.; Mori, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1055.
- [149] Bunz, U. H. F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 998.
- [150] Pschirer, N. G.; Miteva, T.; Evans, U.; Roberts, R. S.; Marshall, A. R.; Neher, D.; Myrick, M. L.; Bunz, U. H. F. *Chem. Mat.* **2001**, *13*, 2691.
- [151] Laskoski, M.; Roidl, G.; Smith, M. D.; Bunz, U. H. F. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 1460.
- [152] Laskoski, M.; Steffen, W.; Morton, J. G. M.; Smith, M. D.; Bunz, U. H. F. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *673*, 25.
- [153] Bauer, E. B.; Szafert, S.; Hampel, F.; Gladysz, J. A. *Organometallics* **2003**, *22*, 2184.
- [154] Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734.
- [155] Fürstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463.
- [156] Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2182.
- [157] Lacombe, F.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315.
- [158] Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108.
- [159] Fürstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758.
- [160] Fürstner, F.; Grela, K.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799.
- [161] (a) Fürstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608.
(b) Fürstner, A.; Seidel, G. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75.
- [162] Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1292.
- [163] Fürstner, A.; Mathes, C.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1057.
- [164] Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856.

- [165] Fürstner, A.; Castanet, A.-S.; Radkowski, K.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521.
- [166] Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307.
- [167] Juaristi, E.; Hernández-Rodríguez, M.; López-Ruiz, H.; Aviña, J.; Muñoz-Muñiz, O.; Hayakawa, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1999.
- [168] Grotjahn, D. B.; Joubran, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 745.
- [169] Cirrincione, G.; Hinz, W.; Jones, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1089.
- [170] Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- [171] Pastushok, V. N.; Bradshaw, J. S.; Bordunov, A. V.; Izatt, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6888.
- [172] Murata, Y.; Overman, L. E. *Heterocycles* **1996**, *42*, 549.
- [173] Stewart, T. D.; Bradley, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4172.
- [174] Stewart, T. D.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1098.
- [175] (a) Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*; Elsevier Publishing Company: Amsterdam, 1971; Chapter VII, p 143.
(b) Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*; Elsevier Publishing Company: Amsterdam, 1988; Chapter XI, p 231.
- [176] Brandsma, L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*, 1st ed., Elsevier Ltd.: Oxford, U.K., 2004; Chapter 17.
- [177] von Brachel, H.; Bahr, U. In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1970; Bd. V/1c.
- [178] Dale, J. In *Chemistry of Acetylenes*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1969, Chapter 1 und darin zitierte Publikationen.
- [179] Krebs, A. In *Chemistry of Acetylenes*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1969, Chapter 15 und darin zitierte Publikationen.
- [180] Wojtkowiak, B.; Romanet, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 805.
- [181] Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891.
- [182] Smadja, W. *C. R. Acad. Sci.* **1963**, *256*, 2426.
- [183] Hubert, A. J.; Dale, J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3118.
- [184] Moore, W. R.; Ward, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 86.
- [185] Brandsma, L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*, 1st ed., Elsevier Ltd.: Oxford, U.K., 2004; Chapter 3.
- [186] Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 959.
- [187] Lu, X.; Ma, D. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 723.
- [188] Rychnovsky, S. D.; Kim, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659.
- [189] Tanaka, K.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2002**, 684.
- [190] Ma, D.; Yu, Y.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1105.
- [191] Trost, B. M.; Kazmaier, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933.
- [192] Hesse, K.; Hünig, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 708.
- [193] Sicher, J.; Svoboda, M.; Závada, J.; Turner, R. B.; Goebel, P. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 659.
- [194] Fürstner, A. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis – Potassium on Alumina*; Wiley: Chichester, 1995, p 4180.
- [195] Haag, W. O.; Pines, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 387.
- [196] Hubert, A. J. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2149.
- [197] Hubert, A. J.; Dale, J. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 188.
- [198] Rienäcker, R.; Graefe, J. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 348.
- [199] Alvik, T.; Dale, J. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 1153.

- [200] Schmidt, O.; Trieschmann, H.-G. Verfahren zur Herstellung von Butadien. Reichspatentamt Patentschrift 707533, 25. Juni, 1941.
- [201] Hubert, A. J.; Dale, J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4091.
- [202] Théron, F.; Verny, M.; Vessière, R. In *The chemistry of the carbon-carbon triple bond*, Part 1; John Wiley & Sons: Chichester, 1978; Chapter 10.
- [203] Donaldson, W. A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, 1995; Vol. 12, p 623.
- [204] Deeming, A. J. In *Comprehensive Organometallic Chemistry I*; Pergamon Press: Oxford, 1982; Vol. 4, p 377.
- [205] *Science of Synthesis: Houben-Weyl, Methods of Molecular Transformations*; Lautens, M., Ed.; Georg-Thieme-Verlag: Stuttgart, 2001, Vol. 1, p 778.
- [206] Knölker, H.-J.; Braier, A.; Bröcher, D. J.; Cämmerer, S.; Fröhner, W.; Gonser, P.; Hermann, H.; Herzberg, D.; Reddy, K. R.; Rohde, G. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1075.
- [207] Arnet, J. E.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2954.
- [208] Emerson, G. F.; Mahler, J. E.; Kochhar, R.; Pettit, R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3620.
- [209] Ley, S. V.; Low, C. M. R.; White, A. D. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, C13.
- [210] Beller, M.; Breindl, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6359.
- [211] Pohlki, F.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104.
- [212] Tillack, A.; Garcia-Castro, I.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2646.
- [213] Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795.
- [214] Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations*; VCH Publishing: New York, 1989; p 241.
- [215] Raucher, S.; Bray, B. L.; Lawrence, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 442.
- [216] Bellucci, G.; Bianchini, R.; Vecchiani, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3355.
- [217] Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2002**, *56*, 313.
- [218] Dressel, J.; Chasey, K. L.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5479.
- [219] Gleiter, R.; Toyota, A.; Bischof, P.; Krennrich, G.; Dressel, J.; Pansegrau, P. D.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5490.
- [220] Bis, S. J.; Whitaker, T. D.; Johnson, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 875
- [221] Caubere, P.; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3067.
- [222] Lindel, T.; Hochgürtel, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2806.
- [223] Campos, K. R.; Cai, D.; Jounet, M.; Kowal, J. J.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3634.
- [224] Oppolzer, W.; Stammen, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3577.
- [225] Shao, Z.; Chen, J.; Tu, Y.; Li, L.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1918.
- [226] Barili, P. L.; Bellucci, G.; Marioni, F.; Morelli, I.; Scartoni, V. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4353.
- [227] Srinivasan, N. S.; Lee, D. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1574.
- [228] Lai, S.; Lee, D. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9879.
- [229] Mori, Y.; Nogami, K.; Hayashi, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9050.
- [230] Zibuck, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 237.
- [231] Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- [232] Comins, D. L.; Benjelloun, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 829.
- [233] Moman, E.; Nicoletti, D.; Mourino, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4615.
- [234] Mc Murry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979.

- [235] Ayats, C.; Camps, P.; Duque, M. D.; Font-Bardia, M.; Munoz, M. R.; Solans, X.; Vazquez, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8715.
- [236] Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072.
- [237] Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.
- [238] Cacchi, S.; Ciattini, G. P.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5541.
- [239] Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *46*, 4607.
- [240] Shapiro, R. H. *Org. React.* **1976**, *23*, 405.
- [241] Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- [242] Adlington, R. M.; Barrett, A. G. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 55.
- [243] Bourgeois, D.; Prunet, J.; Pancrazi, A.; Prangé, T.; Lallemand J.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4029.
- [244] Bourgeois, D.; Mahuteau, J.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *Synthesis* **2000**, 869.
- [245] Mehta, G.; Padma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2212.
- [246] Koerber, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. C. R. *Chimie* **2003**, *6*, 451.
- [247] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann Ltd.: Oxford, 1998.
- [248] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [249] Di Maio, G.; Migneco, L. M.; Vecchi, E.; Iavarone, C. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 108.
- [250] Conole, G.; Mears, R. J.; De Silva, H.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, *14*, 1825.
- [251] Mitra, R. B., Reddy, G. B. *Synthesis* **1989**, *9*, 694.
- [252] Khouri, F. F.; Kaloustian, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6683.
- [253] Untch, K. G.; Lüthy, C.; Konstantin, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6211.
- [254] Srikrishna, A.; Gharpure, S. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4379.
- [255] Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122.
- [256] Kornblum, N.; Erickson, A. S.; Kelly, W. J.; Henggeler, B. *J. Org. Chem.* **1982**; *47*, 4534.
- [257] Cerichelli, G.; Frachey, G.; Galli, C. *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, *116*, 683.
- [258] Brandenburg, K.; Berndt, M. Crystal Impact GbR, Bonn, 1999.
- [259] Jacobs, T. L.; Akawie, R.; Cooper, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1273.
- [260] Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C.; Ignacio, J. M. *Chem. Comm.* **2005**, 933.
- [261] Hibino, J.; Nakatsukasa, S.; Fugami, K.; Matsubara, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6416.
- [262] Yoshida, H.; Tanino, K.; Oshita, J.; Kunai, A. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5162.
- [263] Nayler, P.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4006.
- [264] Otwinowski, Z.; Minor, W. In *Methods Enzymol.*; Academic Press: London, 1997; Vol. 276, p 207.
- [265] Sheldrick, G. M. Universität Göttingen: Göttingen, 1997.
- [266] Nonius; Nonius BV: Delft, 1998.
- [267] (a) Furuta, K.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4507.
(b) Heathcock, C. H.; Davis, B. R.; Hadley, C. R. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 197.
- [268] (a) Krawczyk A. R.; Jones, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1795.
(b) Mundy, B. P.; Theodore, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2005.
- [269] Ram, S.; Spicer, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 515.
- [270] (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
(b) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2260.

- [271] (a) Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813.
(b) Stille, J. K.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3785.
(c) Kalivretenos, A.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883.
- [272] Kobayashi, S.; Kamiyama, K.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 350.
- [273] Fleming, I.; Terrett, N. K. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 99.
- [274] Laschat, S.; Grehl, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 458.
- [275] Baumann, H.; Duthaler, R. O. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1025.
- [276] Kanemoto, S.; Matsubara, S.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Chem. Lett.* **1987**, *5*.
- [277] (a) Liebeskind, L. S.; Feng, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359.
(b) Liebeskind, L. S.; Riesinger, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5681.
- [278] (a) Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.
(b) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869.
(c) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.
- [279] Kozikowski, A. P.; Stein, P. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2301.
- [280] Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1.
- [281] Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- [282] (a) Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017.
(b) Caine, D.; Kotian, P. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6587.
- [283] Bell, K. E.; Knight, D. W.; Gravestock, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8681.
- [284] (a) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
(b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845.
- [285] Baron, H.; Remfry, F. G. P.; Thorpe, Y. F. *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 1726.
- [286] (a) Schwartz, J.; Hart, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115.
(b) Buchwald, S. J.; LaMaire, S. J.; Neilsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 77.
- [287] Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M. *Synthesis* **1995**, 347.
- [288] Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857.
- [289] Ghosal, S.; Luke, G. P.; Kyler, K. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4296.
- [290] Borzilleri, R. M. Ph.D. Thesis, The Pennsylvania State University, 1994.
- [291] Yoshifuji, M.; Loots, M. J.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1303.
- [292] *Advances in Organic Chemistry*, Vol. 4; Eglinton, G., McCrea, W., Eds.; Interscience: New York, 1963; p 225.
- [293] *Alkene Metathesis in Organic Synthesis*; Fürstner, A., Ed.; Springer: Berlin, 1998.
- [294] Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Breña-Valle, L. J.; Bhushan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691.
- [295] (a) Martens, J.; Lübben, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 949.
(b) Wilken, J.; Thorey, C.; Gröger, H.; Haase, D.; Saak, W.; Pohl, S.; Muzart, J.; Martens, J. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2133 und darin zitierte Publikationen.
- [296] (a) Enders, D.; Müller, S. F.; Raabe, G. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 212.
(b) Enders, D.; Müller, S. F.; Raabe, G. *Synlett* **1999**, 741.
(c) Enders, D.; Müller, S. F.; Raabe, G.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 879.
- [297] Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. *M. Synlett* **2001**, 1158.

- [298] Web pages von Professor Richard J. Whitby, University of Southampton, U.K.: <http://www.chem.soton.ac.uk/research/profiles/organic/whitby/whitby.htm> und darin zitierte Publikationen.
- [299] (a) van der Zeijden, A. A. H.; Mattheis, C. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 555, 5.
(b) Bell, L.; Brookings, D. C.; Dawson, G.; Whitby, R. J.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14617.
- [300] Brintzinger-artiger *ansa*-Zirconocen-Komplexe:
(a) Visser, M. S.; Harrity, J. P. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3779.
(b) Visser, M. S.; Heron, N. M.; Didiuk, M. T.; Sagal, J. F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4291.
(c) Coates, G. W.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 91.
- [301] Brintzinger-artiger *ansa*-Titanocen-Komplexe:
Kelly, P. A.; Berger, G. O.; Wyatt, J. K.; Nantz, M. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8447.
- [302] Bredt, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1924**, 437, 1.
- [303] *Anmerkung: cis und trans beziehen sich auf die Stereochemie der Alkinkette und des dazu benachbarten Brückenkopf-Wasserstoff-Atoms.*

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Andrea Elisabeth Jantsch
Geburtsdatum und -ort: 15. Juni 1976 in Wolfsberg
Staatsangehörigkeit: österreichisch

Schulausbildung

1982 – 1986: Volksschule in Wolfsberg
1986 – 1990: Hauptschule in Wolfsberg
1990 - 1995: Bundeshandelsakademie in Wolfsberg
Juni 1995: Reifeprüfung (mit ausgezeichnetem Erfolg)

Studium

Ab Oktober 1995: Chemiestudium an der Karl-Franzens-Universität in Graz
Dezember 1998: Erste Diplomprüfung
Februar – Juli 2000: Auslandssemester an der *Università degli studi di Siena* in Italien im Rahmen des Erasmus-Freemover-Programms
Januar – Juni 2001: Diplomarbeit bei der Novartis Pharma AG in Basel mit dem Titel *“Untersuchung diastereoselektiver Aldolreaktionen zur Totalsynthese von Epothilonen“* unter der Anleitung von Dr. Olivier Loiseleur und Prof. Dr. Kurt Faber
März 2002: Zweite Diplomprüfung (mit Auszeichnung bestanden)
Juli 2002 – Juni 2005: Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr (Deutschland) mit dem Titel *“Studien zur Totalsynthese von (-)-Papuamin“* unter der Anleitung von Prof. Dr. Alois Fürstner

Stipendien

Februar – Juli 2000: Erasmus-Stipendium der Europäischen Union
Seit Juli 2002: Promotionsstipendium der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften

Publikationen

„Diastereoselective Titanium Enolate Aldol Reaction for the Total Synthesis of Epothilonen“
Koch, G.; Loiseleur, O.; Fuentes, D.; Jantsch, A.; Altmann, K.-H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3811.

Konferenzbeiträge

„Towards the Total Synthesis of (-)-Papuamine“ Jantsch, A.; Fürstner, A., *Posterpräsentation* beim 14. Internationalen Symposium für Homogene Katalyse (ISHC) in München **2004**.