

**Gold-katalysierte
Mehrkomponentenreaktionen
zur Darstellung spirocyclischer Pyrazolidine**

DISSERTATION

zur Erlangung des Akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt
der Fakultät Chemie und Chemische Biologie
der Technischen Universität Dortmund
von

Justin Schieven
aus Erwitte

Dortmund, 2019

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2015 bis März 2019 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause erstellt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. Ralf Weberskirch

Eingereicht am: 12.08.2019

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Norbert Krause dafür danken, dass ich diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen durfte. Seine freundliche Unterstützung und seine guten Ratschläge haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Ralf Weberskirch möchte ich für die erfolgreiche Kooperationsarbeit und die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit danken.

Herrn Dr. Andreas Brunschweiger und seinem Arbeitskreis möchte ich ebenfalls für die gute Zusammenarbeit danken. Mein Dank gilt ebenfalls Dr. Mateja Klika Škopć für die interessanten Diskussionen und die gute Zusammenarbeit.

Der NMR-Abteilung um Herrn Dr. Wolf Hiller möchte ich für die spektroskopischen Standard- und Spezialmessungen danken. Namentlich möchte ich mich besonders bei Jan Schonert bedanken, welcher durch die zahlreichen Spezialmessungen einen wichtigen Teil zu dieser Arbeit beigetragen hat. Für die spektrometrischen Messungen danke ich Sylvia Marzian und Christiane Heitbrink. Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich bei Stephanie Schulz für die zahlreichen HPLC-Messungen und die netten Gespräche.

Für die tatkräftige Unterstützung in organisatorischen Belangen bedanke ich mich bei Silvia Lessing, Kerstin Hammerschmidt-Aßmann, Ljuba Iovkova-Berends (auch für die Kristallstrukturen), Andreas Hammer und Katja Weber.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen Kollegen für die netten Diskussionen und die lustige und angenehme Zeit bedanken: Johannes Rath, Maximilian Düser, Sebastian Santo Kampling, Linda Lempke, Anja Wiegand, Kim Alexander Vogt, Martin Körner, Indre Versinskaite, Yang Zhang, Gen Onodera, Gürkan Eray Akpınar, Katrin Belger, Nanaji Arisetti, Katharina Terhorst, Monika Ballmann, Matthias Maverick Mawick, Hülya Sak und Bernd Wagner.

Den Kollegen aus den anderen Arbeitskreisen möchte für die mehr oder weniger nette Zeit bei den diversen Saalpraktika danken. Außerdem bedanke ich mich bei Hanne Petersen für die Synthese diverser Polymere, welche in dieser Arbeit verwendet wurden.

Danach verdienen meine Studenten ebenfalls ein großes Dankeschön: Carmen Schönweiß, Kevin Hares, Nicholas Jankowski und natürlich Vjosa Shabani.

Besonders möchte ich mich auch bei meinen Freunden bedanken. Mit euch hatte ich neben dem Studium immer eine gute Zeit: Jan Tepper, Johannes Sellmann, David Müller, Joschua Senger, Tobias Päsler, Mathis Börner und Robert Heinze.

Außerdem bedanke ich mich bei Bernd und Heike Sternberg für die stete Unterstützung und die große Hilfsbereitschaft, welche Vieles stark erleichtert haben.

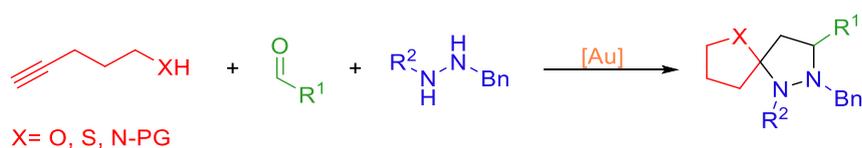
Ein großer Dank geht auch an meine Geschwister Marcel und Maurice und Eltern Silvia und Andreas, welche mich mit guten Ratschlägen unterstützt und dies alles ermöglicht haben. Ich konnte mich immer auf euch verlassen.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei den wichtigsten Menschen in meinem Leben bedanken. Meiner Partnerin Salu, welche mich durch mein gesamtes Studium begleitet hat und mir in jeder Situation zur Seite stand. Ohne dich wäre ich nicht da, wo ich heute bin. Und meinem Sohn Paul, welcher mich immer wieder zum Lachen bringt und mich alle Sorgen vergessen lässt.

Kurzfassung

Ein einfacher Zugang zu komplexen Molekülen ist nicht nur für die Organische Chemie, sondern auch für die Wirkstoffentwicklung der pharmazeutischen Industrie von großem Interesse. In diesem Zusammenhang stellen Mehrkomponentenreaktionen ein nützliches Werkzeug für die Synthese diverser hochsubstituierter Verbindungen dar. Hierbei können aus mehreren einfachen Molekülen in nur einem Syntheseschritt neue, meist komplexe Verbindungen dargestellt werden, wobei Zeit und Ressourcen gespart werden.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von funktionalisierten heterocyclischen Spiroverbindungen. Diese werden mittels Gold-Katalyse in einer Mehrkomponentenreaktion ausgehend von einem Hydrazin-Derivat, einem Aldehyd und einem Alkinol bzw. Alkinamin oder Alkinthiol dargestellt.



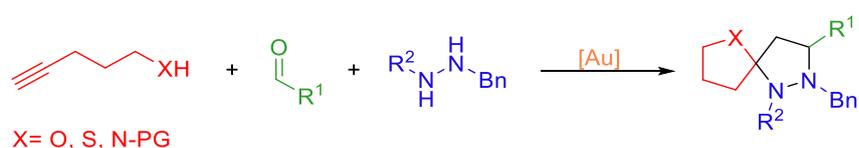
Da die nachhaltige Chemie heutzutage immer mehr an Bedeutung gewinnt, wurde ein Reaktionsweg entwickelt, bei dem der Gebrauch an organischen Lösungsmitteln vermieden wird und die Reaktion alternativ dazu im wässrigen Medium durchgeführt werden kann. Hierbei konnten unter Verwendung der mizellaren Katalyse gute Ausbeuten erzielt werden und das mizellare System über mehrere Recyclingzyklen wiederverwendet werden.

Da die oben gezeigte Spirocyclisierung bis jetzt auf die Synthese von [N,O]-Spirocyclen beschränkt ist, wurden Experimente durchgeführt, um die Reaktion auf die Synthese von [N,N]- und [N,S]-Spirocyclen zu erweitern. Hierbei konnten Ausbeuten von bis zu 93% erzielt werden. Darüber hinaus wurden Studien zur diastereoselektiven Synthese durchgeführt. Hierbei konnten unter Verwendung von Prolin-Derivaten die Diastereomerenverhältnisse beeinflusst und so erste Erfolge in der diastereoselektiven Spirocyclisierung verzeichnet werden.

Abstract

Not only in the field of organic chemistry but also for the pharmaceutical industry an easy access to highly functionalized molecules is a point of great interest. In this context, the multicomponent reaction is a useful tool for the synthesis of various compounds, starting with simple reactants to form complex molecules in only one reaction step, to save time and resources.

The general content of this thesis is the synthesis of functionalized heterocyclic spiro compounds, which was established by a gold-catalysed one pot synthesis starting with a hydrazine derivative, an aldehyde, and an alkynol or rather an alkyneamine or alkynethiol.



Nowadays, the importance of sustainable chemistry is growing more and more. For this reason, a reaction pathway was developed using micellar catalysis in an aqueous reaction medium instead of organic solvents. Under these conditions, different spiro compounds could be synthesized in good yields under mild conditions. Furthermore, the micellar reaction media could be recycled over several catalytic cycles.

Since the shown above reaction is limited to the synthesis of [N,O]-spirocycles, experiments were carried out to develop an access to [N,N] and [N,S]-spirocompounds as well. Hereby, very good yields of up to 93% could be obtained and several spiro compounds could be synthesized.

Furthermore, experiments in the field of a diastereoselective spirocyclisation have been performed. Hereby, the diastereomeric ratio could be influenced by the use of proline derivatives and thus a first success for the diastereoselective spirocyclisation could be made.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern Literaturverweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelbezeichnungen fett gedruckt. Die im experimentellen Teil angegebenen Abkürzungen (JS-...) bezeichnen Versuchsnummern im Laborjournal. Im Text und in den Formelzeichnungen werden folgende Abkürzungen benutzt.

°C	Grad Celsius	HOMO	highest occupied molecular orbital
Å	Ångström		
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
Ac	Acetyl		
Ar	Aryl	HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
Bn	Benzyl		
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl	Hz	Hertz
bs	breites Singulett	<i>i</i>	<i>iso</i>
Bu	Butyl	IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenylimidazol
c	cyclo		
Cbz	Benzyloxycarbonyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
CH	Cyclohexan	LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
d	dublett		
DC	Dünnschichtchromatographie	M	Molar
DCM	Dichlormethan	m	Multiplett
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	Me	Methyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	m	Multiplett
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis	min	Minute(n)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	mL	Milliliter
ESI	Elektronenspray-Ionisation	mmol	Millimol
Et	Ethyl	µmol	Mikromol
g	Gramm	mol%	Molprozent
GC	Gaschromatographie	MS	Massenspektrometrie / Molsieb
h	Stunde(n)	NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
Hex	Hexyl	NMR	Kernmagnetische Resonanz
		PG	Schutzgruppe

Ph	Phenyl	t	Triplett/Reaktionszeit
ppm	parts per million	T	Temperatur
Pr	Propyl	TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
PTS	Polyoxyethanyl- α -tocopheryl- sebacat	Tf	Trifluormethansulfonyl
q	quartett	TFA	Trifluoressigsäure
RT	Raumtemperatur	TMS	Trimethylsilyl
s	Singulett	TPGS	DL- α -Tocopherolmethoxy- polyethylenglycol Succinat
<i>t</i>	tertiär	THF	Tetrahydrofuran
		Ts	Tosyl

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 - Einleitung

1.1 Gold	2
1.2 Gold als Katalysator	2
1.3 Gold(I)-katalysierte Aktivierung von Alkinen	5
1.4 Spiroacetale	8
1.5 Mizellare Katalyse.....	15

Kapitel 2 - Mizellare Katalyse

2.1 Einleitung.....	22
2.2 Zielsetzung.....	27
2.3 Ergebnisse und Diskussion	28
Mizellare Gold-katalysierte Spirocyclisierung.....	28
Mizellare Gold-katalysierte Indolsynthesen	39
2.4 Zusammenfassung und Ausblick	48

Kapitel 3 - Gold-katalysierte Darstellung von [N,N]- und [N,S]-Spirocyclen

3.1 Einleitung.....	54
3.2 Zielsetzung.....	57
3.3 Ergebnisse und Diskussion	58
3.4 Zusammenfassung und Ausblick	77

Kapitel 4 - Untersuchungen zur Gold-katalysierten diastereoselektiven Darstellung heterocyclischer Spirocyclen

4.1 Einleitung.....	80
4.2 Zielsetzung.....	87
4.3 Ergebnisse und Diskussion	88
4.4 Zusammenfassung und Ausblick	108

Kapitel 5 – Experimenteller Teil

5.1 Vorbemerkungen	112
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	114
5.3 Synthese der Hydrazinderivate	116
5.4 Synthese der Alkinderivate	121
5.5 Weitere Eduktsynthesen	133
5.6 [N,O]-Spirocyclen	140
5.7 Indolsynthesen	151
5.8 Synthese der [N,N]- und [N,S]-Spirocyclen	155
5.9 Entschützungs experiment	168
5.10 Nebenprodukte	169
Kapitel 6 - Resümee.....	169
Anhang.....	177

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Gold

Gold spielt schon seit Jahrtausenden für die Menschheit eine übergeordnete Rolle. Aufgrund seines auffälligen gelben Glanzes, seiner Seltenheit und seiner Beständigkeit wurde es schon früh zu Schmuck verarbeitet oder als Zahlungsmittel verwendet. Im Laufe der Geschichte war die Gier nach Gold verantwortlich für große Eroberungszüge, Kriege und den großen Goldrausch im 19ten Jahrhundert. Heutzutage findet sich Gold beispielsweise in der Elektronikindustrie, bei Optiken sowie bei der Katalyse und besitzt nach wie vor einen besonderen Stellenwert.



Abbildung 1: Goldnugget als Sinnbild für den Goldrausch des 19ten Jahrhunderts.^[1]

1.2 Gold als Katalysator

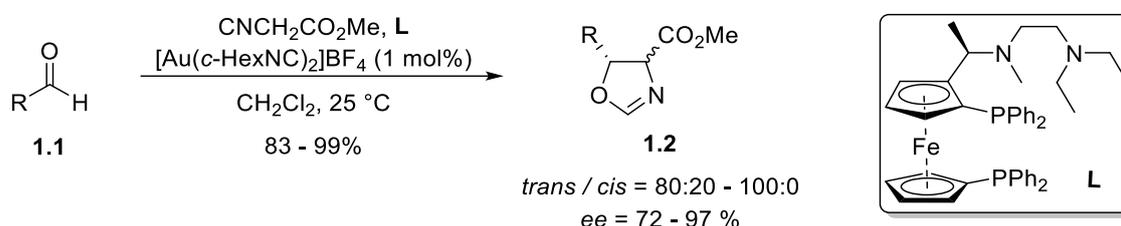
Galt Gold noch bis in die 1970er Jahre als sehr reaktionsträge und „katalytisch tot“,^[2] sind Gold-Verbindungen heutzutage nicht mehr aus der homogenen und heterogenen Katalyse wegzudenken. In chemischen Datenbanken finden sich ca. 575000 Paper zum Suchbegriff „Gold“, wovon sich ca. 27600 mit „Gold-Katalyse“ befassen (Scifinder Datenbank 2019). Gold-Verbindungen können als Katalysatoren verschiedener Reaktionstypen dienen. So kommen sie unter anderem bei Oxidationen, Hydrierungen und C-C-Bindungsknüpfungen zum Einsatz.^[3] Im ersten Drittel des 20ten Jahrhunderts kam es zwar immer wieder vereinzelt zu Veröffentlichungen, in denen über den Einsatz von Gold als Katalysator berichtet wurde, jedoch

[1] *gemeinfrei, commons.wikimedia.org.*

[2] H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, 443–444.

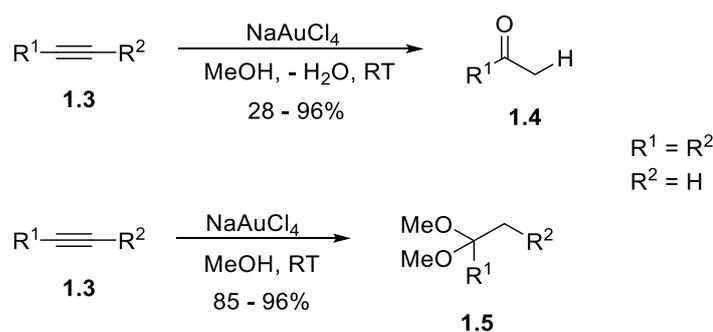
[3] a) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072; b) A. S. K. Hashmi, F. D. Toste (Eds.) *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; c) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; d) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265; e) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; f) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; g) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, 51–65.

waren diese Katalysatoren in den meisten Fällen anderen Katalysatoren unterlegen.^[4] Letztendlich waren es BOND *et al.*, denen der Durchbruch im Bereich der Gold-Katalyse gelang. 1973 war es ihnen gelungen, über trägerfixierten Gold-Katalysatoren Alkene zu hydrieren.^[5] Einige weitere Berichte zur heterogenen Gold-Katalyse folgten in den 1980er Jahren. Hier veröffentlichten HARUTA *et al.* ihre Arbeit zur Tieftemperatur-Oxidation von CO^[6] und HUTCHINGS *et al.* ihre Untersuchungen zur Hydrochlorierung von Ethin zu Vinylchlorid.^[7] Im Feld der homogenen Katalyse berichtete ITO über eine asymmetrische Aldolreaktion unter Verwendung eines Gold(I)-Katalysators in Kombination mit einem enantiomerenreinen Ferrocen-Diphosphan-Liganden (Schema 1).^[8]



Schema 1: Gold-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion nach Ito.

1991 zeigten UTIMOTO und FUKUDA, dass durch Gold(III)-Katalysatoren die Additionen von Alkoholen, Wasser- und Amin-Nucleophilen an Alkine katalysiert werden können (Schema 2).^[9]



Schema 2: Gold(III)-katalysierte Additionsreaktion nach Utimoto und Fukuda.

[4] G. C. Bond, *Gold Bull.* **1972**, 11–13.

[5] G. C. Bond, P. A. Sermon, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444–445.

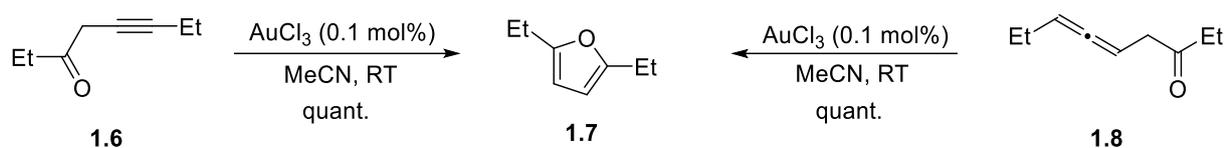
[6] M. Haruta, *Chem. Lett.* **1987**, 405–408.

[7] G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, 292–295.

[8] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 6405–6406.

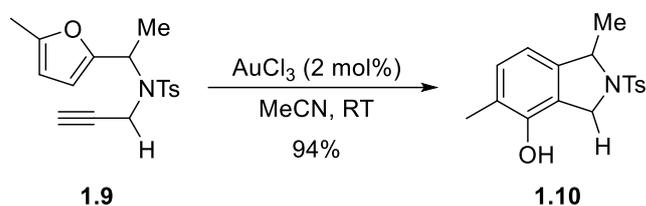
[9] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1986**, 56, 3729–3731.

Einige Jahre später verwendete TELES kationische Gold(I)-Komplexe bei der Addition von Alkoholen an Alkine und konnte damit hervorragende *Turnover Numbers* (TON's von bis zu 10^5 Mol Produkt/ Mol Katalysator) und *Turnover Frequencies* (TOF's von bis zu 5400 h^{-1}) erzielen.^[10] HASHMI berichtete im Jahr 2000 von einer neuen Gold-katalysierten Reaktion, welche eine milde selektive Cycloisomerisierung von Propargyl- und Allenylketonen ermöglicht (Schema 3).^[11] Im Vergleich hierzu können Propargylketone, unter Verwendung von Palladium-Katalysatoren, erst bei $100 \text{ }^\circ\text{C}$ zu den entsprechenden Furanen umgesetzt werden.^[12]



Schema 3: Cycloisomerisierung eines Propargylketons **1.6** und eines Allenylketons **1.8** nach HASHMI.

Im selben Jahr veröffentlichte HASHMI eine Gold-katalysierte Synthese zur Darstellung von Phenolen ausgehend von den entsprechenden ω -Alkinylfuranen (Schema 4).^[13]



Schema 4: Cycloisomerisierung eines ω -Alkinylfurans **1.9** zu dem entsprechenden Phenol **1.10** nach HASHMI.

KRAUSE *et al.* befassten sich Anfang der 2000er mit Gold-katalysierten Cycloisomerisierungen von Allenen und berichteten in diesem Zusammenhang über Cycloisomerisierungs-Reaktionen von Allenylcarbinolen, Allenylthiocarbinolen und Allenylaminocarbinolen zu den entsprechenden Dihydrofuranen^[14], Dihydrothiophenen^[15] und Dihydropyrrolen^[16]. Diese Reaktionen laufen bei Raumtemperatur ab und liefern gute Ausbeuten und hervorragende Diastereoselektivitäten (Schema 5).

[10] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

[11] A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288.

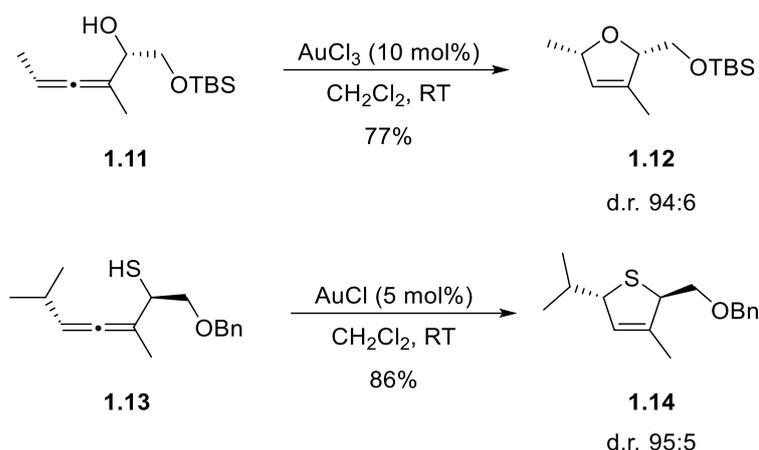
[12] H. Sheng, S. Lin, Y. Huang, *Synthesis* **1987**, 1022-1023.

[13] A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553-11554.

[14] a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, J. Canisius, *Synthesis* **2002**, 1759-1774; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Org. Lett.* **2001**, 2537-2538.

[15] N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897-1899.

[16] N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, 4121-4123.



Schema 5: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung nach KRAUSE.

Mittlerweile ist die Gold-katalysierte nukleophile Addition an Mehrfachbindungen nicht mehr aus der Organischen Chemie wegzudenken. Bei dieser Reaktionsart ermöglicht Gold durch seine „ π -Affinität“ wie kein anderes Übergangsmetall meist milde Reaktionsbedingungen und zugleich gute Umsätze. Weitere Beispiele für Gold-katalysierte nukleophile Additionen sind Reaktionen mit Alkinen^[17], Alkenen^[11,18], Ringerweiterungsreaktionen^[19] und wie schon eben erwähnt die Enicyclisierung.^[20]

1.3 Gold(I)-katalysierte Aktivierung von Alkinen

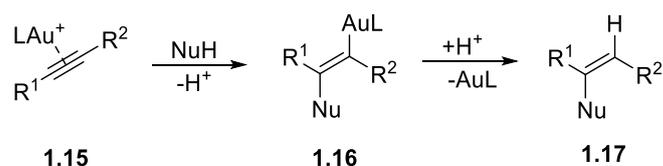
Durch eine hohe Alkinophilie sind Gold(I)-Komplexe in der Lage, selektiv π -Bindungen von Alkinen zu aktivieren,^[21,22,23] was auf den relativistischen Effekt zurückzuführen ist.^[24] Im Allgemeinen zeigt kein anderes elektrophiles spätes Übergangsmetall ein so breites Anwendungsgebiet wie

- [17] a) R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983–1987; b) K. U. Y. Fukuda, *Synthesis* **1991**, 975–978; c) M. Detlefs, H. G. Raubenheimer, M.W. Esterhuysen, *Catal. Today* **2002**, 29–41; d) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091–2093.
- [18] a) R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 811–817; b) J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798–1799; c) C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744–1747.
- [19] a) A. S. K. Hashmi, P. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432–438; b) J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708–9709.
- [20] a) J.-E. Kang, E.-S. Lee, S.-I. Park, S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7431–7433; b) S. Carretin, M. C. Blanco, A. Corma, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1283–1288; c) C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627–2635; d) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2456–2460.
- [21] a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675–691; b) S. M. Abu Sohel, R.-S. Liu, *Chem. Soc. Rev* **2009**, *38*, 2269–2281.
- [22] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [23] L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296.
- [24] P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 3573–3578.

die LEWIS-aciden Gold(I)-Katalysatoren.^[25] Alternativen stellen hier beispielsweise die weniger LEWIS-aciden Pt(II) - und Ag(I)-Komplexe^[22,26] oder die hoch elektrophilen Ga(III)- und In(III)-Komplexe^[27] dar, bei deren Verwendung aber häufig eine höhere Katalysatorbeladung notwendig ist.

Die Bindungsverhältnisse später Übergangsmetalle mit Alkinen lassen sich durch eine Kombination der Interaktion des besetzten π -Orbitals des Liganden (hier Alkin) mit einem leeren Orbital des Metalls „ dsp “ ($M \leftarrow L$, σ -Hinbindung) und der Verschiebung der Metall- d -Elektronen in das antibindende π^* -Orbital des Alkins ($M \rightarrow L$, π -Rückbindung) beschreiben. Theoretisch fungieren Alkine als $4e^-$ -Donoren, wodurch zusätzlich eine π -Hinbindung vom Alkin an das Metall sowie die δ -Rückbindung vom Metall an das Alkin zustande kommt, diese machen aber nur einen sehr geringen Teil der Gesamt-Bindungssituation aus.^[23]

Die Aktivierung eines Alkins durch einen Gold-Komplex mit anschließendem nukleophilen Angriff ist in Schema 6 dargestellt.



Schema 6: Anti-nukleophiler Angriff an ein η^2 -[AuL]⁺-aktiviertes Alkin **1.15** mit anschließender Protodeaurierung.

Durch den nukleophilen Angriff an das η^2 -[AuL]⁺-aktivierte Alkin **1.15** kommt es zur Bildung eines *trans*-Alkynyl-Gold-Komplexes **1.16**. Eine anschließende Protodeaurierung führt zur Bildung des Produkts **1.17**.^[23]

Die Aktivierung von Alkinen durch Gold-Komplexe lässt sich durch ein vereinfachtes Metall-Alkin-MO-Model nach MAITILIS^[28] veranschaulichen (Abbildung 2).

[25] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072.

[26] a) L. Añorbe, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4938–4943; b) M. P. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3164–3183.

[27] a) N. Chatani, H. Inoue, T. Kotsuma, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10294–10295; b) Y. Miyanoana, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2155–2158.

[28] E. O. Greaves, J. L. Lock, P. M. Maitlis, *Can. J. Chem.* **1968**, 3879–3891.

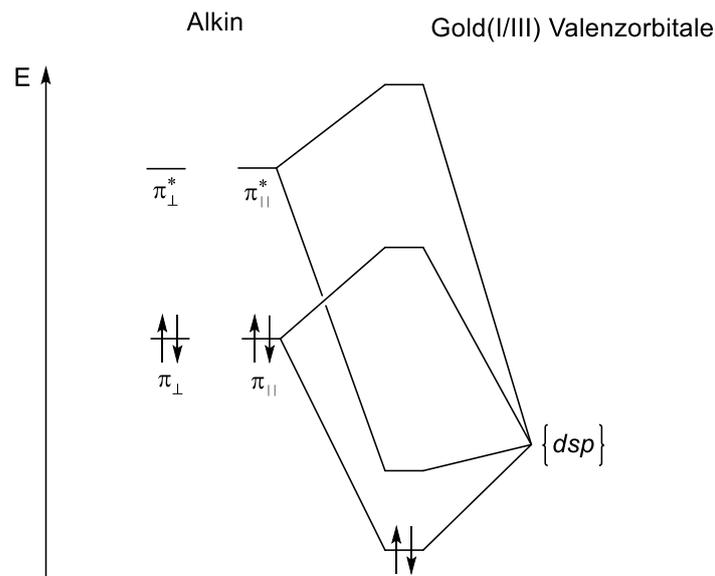


Abbildung 2: Metall-Alkin-MO-Modell zu Veranschaulichung der Bindungsverhältnisse.

Wie in Abbildung 2 zu sehen, liegen die Energien der Valenzorbitale (dsp) von Gold(I) und Gold(III)-Verbindungen energetisch niedriger als die der bindenden Alkin- π -Orbitale. Die bindenden Molekülorbitale, welche zwischen den Alkin- π und den Metall-Orbitalen gebildet werden, weisen überwiegend Metall-Charakter auf, wohingegen das antibindende Orbital überwiegend Alkin-Charakter aufweist. Hierdurch resultiert, dass das π -Elektronenpaar zu dem Metallzentrum transferiert wird. Außerdem sind die Interaktionen zwischen dem π^* -Orbital und dem Metall-Valenzorbital aufgrund der großen Energielücke schwach, wodurch die π -Rückbindung vom Metall an das Alkin ebenfalls schwach ausfällt.^[23] In Folge dessen wird durch die Koordination an die C-C-Dreifachbindung diese elektronenärmer, wodurch ein nukleophiler Angriff begünstigt wird.

1.4 Spiroacetale

Spiroacetale bestehen aus zwei Ringen, welche über ein Atom (Spiro-Atom) miteinander verknüpft sind. In direkter Nachbarschaft zum Spiro-Atom befinden sich Heteroatome, wodurch die Acetalfunktionalität zustande kommt. Hierbei können sowohl zwei gleiche Heteroatome (z.B. bei [O,O]- oder [N,N]-Spiroacetalen) als auch zwei unterschiedliche Heteroatome (z.B. bei [N,O]- oder [N,S]-Spiroacetalen) benachbart sein. Ist das Spiro-Atom ein Chiralitätszentrum, weisen die Verbindungen eine axiale Chiralität auf.

Das Grundgerüst der Spiroacetale ist in der Natur weit verbreitet und viele dieser Verbindungen weisen eine biologische Aktivität auf, was sie zum Beispiel für die Wirkstoffforschung interessant macht.^[29] Einige Naturstoffe, welche ein Spiroacetal-Grundgerüst tragen, sind Abbildung 3 zu entnehmen.

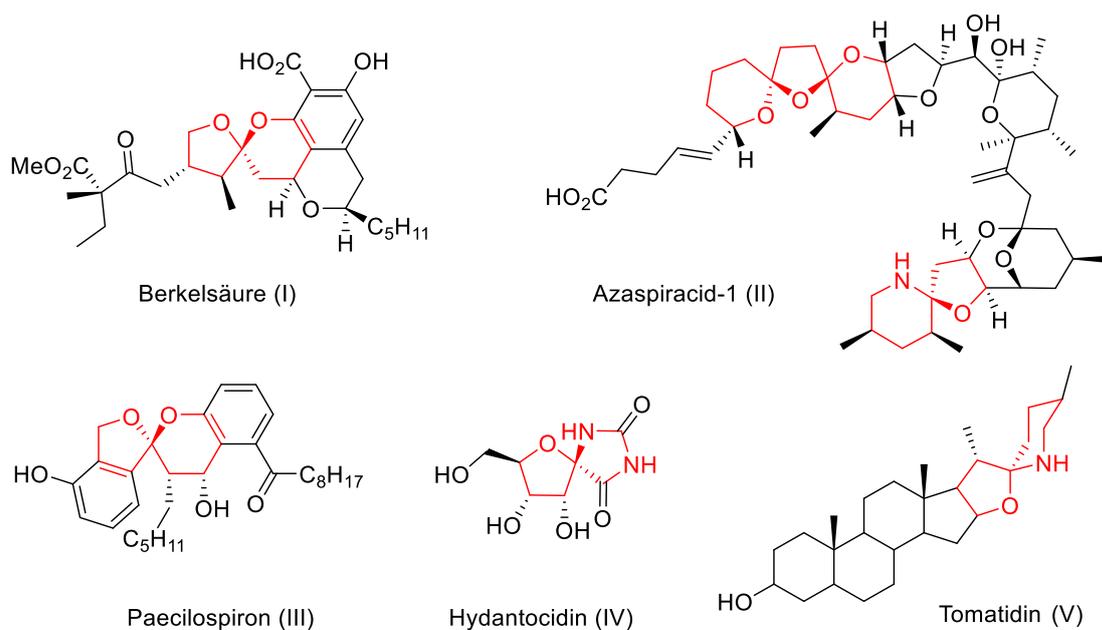


Abbildung 3: Auswahl an spirocyclischen Naturstoffen.

Die oben gezeigten Naturstoffe weisen alle biologische Aktivitäten auf. So inhibiert Berkelsäure (I)^[30] die Metallproteinase MMP-3, ein Enzym, welches bei einer speziellen Art von Eierstockkrebs überexprimiert wird. Azaspiracid-1 (II)^[31] ist ein Meeresalgentoxin, welches über die Nahrungskette in Fische und Schalentiere gelangt und beim Menschen Vergiftungen

[29] a) F. Perron, K. F. Albizzati, *Chem. Rev.* **1989**, 1617–1661; b) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406–4440.

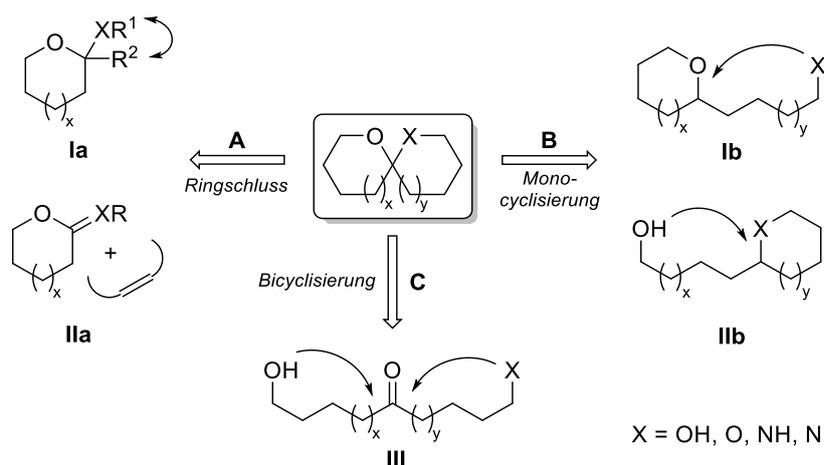
[30] H. Wu, Y.-P. He, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 460–463.

[31] M. J. Twiner, P. Hess, M.-Y. B. Dechraoui, T. McMahon, M. S. Samons, M. Satake, T. Yasumoto, J. S. Ramsdell, G. J. Doucette, *Toxicon* **2005**, *45*, 891–900.

hervorrufen. Paecilosporin (**III**)^[30] wirkt als Inhibitor von Mikrotubuli, wodurch eine korrekte Zellteilung gehemmt wird und so das Wachstum von Tumoren und Metastasen gehemmt werden kann. Hydantocidin (**IV**)^[32] wirkt als Herbizid und Tomatidin (**V**)^[33] ist ein Solanum-Alkaloid, welches Pflanzen bei der Abwehr von Schädlingen und Fressfeinden hilft.

Darstellungswege von Spiroacetalen

Die Darstellungsmethoden von Spiroacetalen lassen sich in drei verschiedene Gruppen einteilen.^[34] Die erste Möglichkeit stellt die Ringschluss-Methode **A** dar, wobei die gewünschten Spiroverbindungen beispielsweise ausgehend von Aminen bzw. Acetalen synthetisiert werden können. Die zweite Möglichkeit ist die Monocyclisierung **B** und die dritte Möglichkeit verläuft über eine Bicyclisierung ausgehend von linearen Vorläufern **C**. Eine Übersicht der Darstellungswege findet sich in Schema 7.



Schema 7: Synthesestrategien zur Darstellung von Spiroacetalen.

Strategie A: Ringschluss-Methode

Es gibt einige Beispiele für Ringschluss-Reaktionen zur Darstellung von Spiroacetalen. Hierbei besteht der Schlüsselschritt in den meisten Fällen aus einer Cycloaddition,^[35] womit sich kleine Aza-Cyclen, mit vier- oder fünfgliedrigen Ringen, synthetisieren lassen. In diesem Zusammenhang

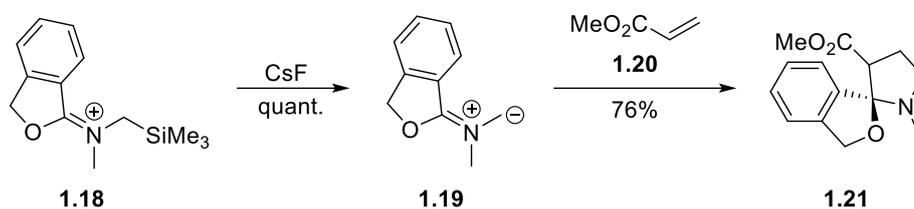
[32] H. Haruyama, T. Takayama, T. Kinoshita, M. Kondo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1637–1640.

[33] K. S. H. Ripberger (Ed.) *Solanum Steroid Alkaloids*, Academic Press, New York, **1981**.

[34] M.-E. Sinibaldi, I. Canet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4391–4399.

[35] a) J. C. P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 2947–2980; b) V. Barba, C. Hernandez, L. S. Rojas, N. Farfan, R. Santillan, *Can. J. Chem.* **1999**, 2025–2032; c) A. Göbel, W. Imhof, *Chem. Commun.* **2001**, 593–594.

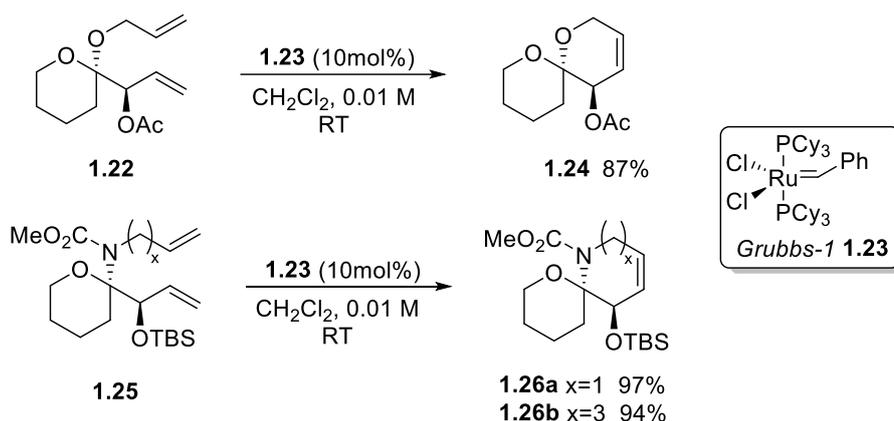
berichteten FISHWICK *et al.* über eine 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yliden mit Dipolarophilen (Schema 8).^[36]



Schema 8: 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von Spiroaminalen nach FISHWICK.

Hierbei wird das Iminium-Salz **1.18** durch die Verwendung von CsF desyliert, wodurch mit einer quantitativen Ausbeute der (*Z*)-1,3-Dipol **1.19** entsteht. Im nächsten Schritt kommt es zu einer 1,3-dipolaren Cycloaddition von **1.19** mit dem Dipolarophil **1.20** unter Bildung des Spiroaminals **1.21**.

Eine weitere Möglichkeit, Spiroacetale über eine Ringschluss-Reaktion darzustellen, stellt die Ringschlussmetathese (RCM) dar. Diese bietet den Vorteil, dass auch größere Ringe zugänglich sind. Hierbei ist die Ringgröße der Heterocyclen durch die Synthese unterschiedlicher Aminerale bzw. Acetale veränderbar.^[34] In diesem Zusammenhang stellten HSUNG *et al.* im Jahr 2006 eine Ruthenium-katalysierte Ringschlussmetathese zur Darstellung von Spiroketalen und Spiroaminalen vor (Schema 9).^[37]



Schema 9: Ringschlussmetathese zur Darstellung von Spiroacetalen nach HSUNG.

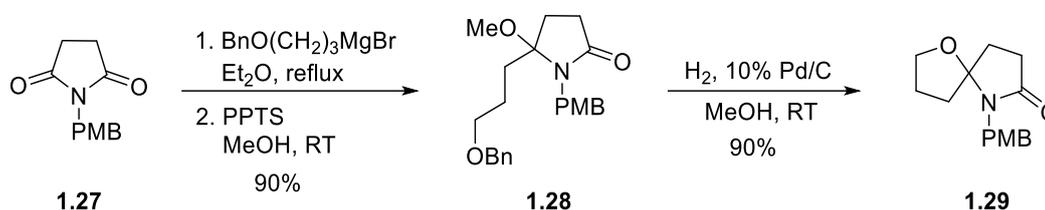
[36] A. I. D. Alanine, C. W. G. Fishwick, C. Szantay Jr., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 6573–6576.

[37] S. K. Ghosh, C. Ko, J. Liu, J. Wang, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2006**, 62, 10485–10496.

Strategie B: Monocyclisierungen

Bei der Methode der Monocyclisierung wird für den Aufbau des Spirogerüsts ein Schlüssel-Intermediat benötigt. Dieses Intermediat trägt einen Oxo- oder Aza-Zyklus, welcher in α -Position eine lineare Kette trägt. Diese Kette besitzt wiederum in ω -Position eine Oxo- oder Aza-Gruppe. Aus dieser Kette wird dann durch eine Cyclisierung der zweite Ring und somit das Spirosystem gebildet.^[34]

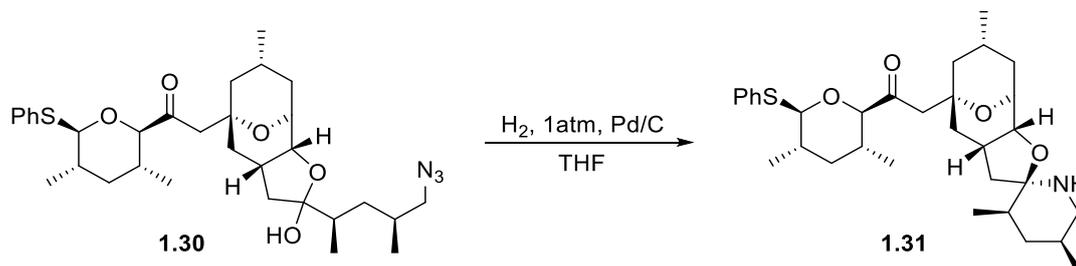
Im Jahr 2002 veröffentlichten KENDE *et al.* ihre Arbeit zur Totalsynthese von (\pm)-Stemonamid, wobei das Spirogerüst durch eine Cyclisierung unter reduktiven Bedingungen aufgebaut wird (Schema 10).^[38]



Schema 10: Spirocyclisierung bei der Totalsynthese von (\pm)-Stemonamid nach KENDE.

Bei der oben gezeigten Synthese wird durch die Reaktion des PMB-geschützten Succinimids **1.27** mit dem GRIGNARD-Reagenz das Aminal **1.28** erzeugt. Durch die Debenzylierung unter reduktiven Bedingungen und anschließendem nukleophilen Angriff entsteht die Spiroverbindung **1.29**.

Auch EVANS *et al.* benutzen bei der Totalsynthese von Azaspiracid-1 eine Monocyclisierung zum Aufbau der Spirofunktionalität (Schema 11).^[39]



Schema 11: Spirocyclisierung bei der Totalsynthese von Azaspiracid-1 nach EVANS.

[38] A. S. Kende, J. I. M. Hernado, J. B. J. Milbank, *Tetrahedron* **2002**, 61–74.

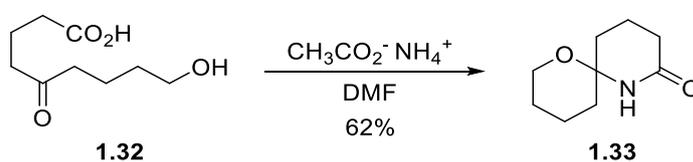
[39] D. A. Evans, T. B. Dunn, L. Kvaernø, A. Beauchemin, B. Raymer, E. J. Olhava, J. A. Mulder, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4698–4703.

EVANS reduziert bei der Reaktion die Azid-Funktionalität des Lactols **1.30**. Das entstehende Amin cyclisiert dann zum ungeschützten Spiroaminal **1.31**, wobei selektiv nur ein Diastereomer gebildet wird.

Andere Arbeitsgruppen nutzten ebenfalls den Weg der Monocyclisierung zum Aufbau von Spiroacetalen. So berichtete beispielsweise BERMEJO-GONZALES^[40] über eine oxidative Cyclisierung von Tetrahydropyridinen zur Darstellung von Spirolactamen und Spirolactonen, welche auch BOGER^[41] in ähnlicher Weise bei der Totalsynthese des Spiroaminals CHLOROFUSIN verwendete. SUAREZ *et al.* entwickelten eine Möglichkeit, Aza-Oxaspirocyclen unterschiedlicher Größe über einen radikalischen Syntheseweg darzustellen.^[42] Es wurde dabei eine intramolekulare Wasserstoffabstraktion, um die Spirocyclisierung zu induzieren.

Strategie C: Bicyclisierung von linearen Vorläufern

Bei dieser Synthesestrategie werden α -Aza- ω -oxa-funktionalisierte lineare Intermediate zu den entsprechenden Spiroverbindungen cyclisiert. Die meisten Methoden basieren hierbei auf einer nukleophilen Addition.^[34] Viele dieser Bicyclisierungsmethoden werden unter Säure-katalyse durchgeführt. So synthetisierten COHEN *et al.* schon 1978 ausgehend von einem linearen Keton ein einfaches Spirolactam (Schema 12).^[43]



Schema 12: Säure-katalysierte Spirocyclisierung nach COHEN.

Hierbei konnte das gewünschte Spiroacetal durch Zugabe von Ammoniumacetat zur Hydroxyketosäure **1.32** in DMF in einer moderaten Ausbeute von 62% gewonnen werden.

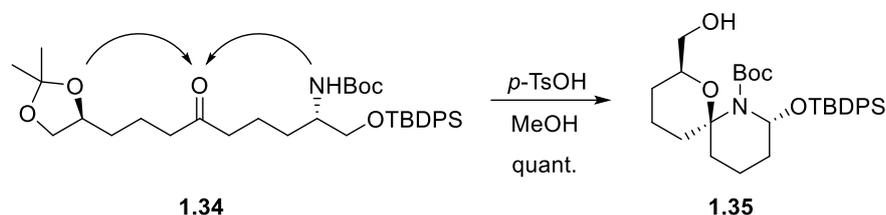
[40] M. J. Martín-López, F. Bermejo-González, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 4235–4238.

[41] S. Y. Lee, R. C. Clark, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9860–9861.

[42] R. Freire, A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 5113–5116.

[43] N. Cohen, B. L. Banner, R. J. Lopresti, H. W. Baruth, *J. Med. Chem.* **1978**, 895–900.

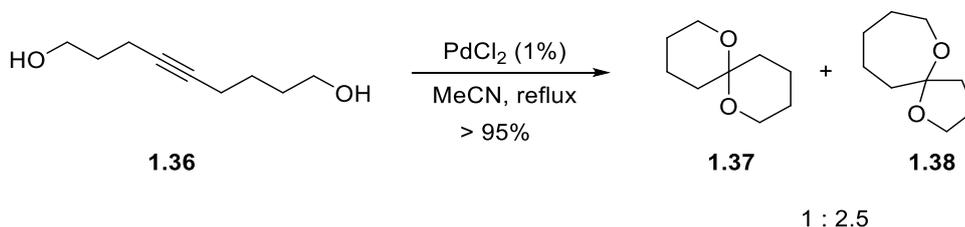
SINIBALDI und CANET nutzten ebenfalls einen Säure-katalysierten Schlüsselschritt, um Spiroaminale darzustellen (Schema 13).^[44]



Schema 13: Säure-katalysierte Spirocyclisierung nach SINIBALDI und CANET.

Sie verwendeten für die oben gezeigte Reaktion katalytische Mengen an *p*-TsOH, wodurch das Acetal der Verbindung **1.34** gespalten und so die Cyclisierung initiiert wird. Hierbei konnten sie selektiv ein Stereoisomer **1.35** in einer quantitativen Ausbeute erhalten.

Neben den Säure-katalysierten Methoden haben sich in den letzten Jahren aber auch Übergangsmetall-katalysierte Varianten etabliert. In diesem Zusammenhang berichtete BRABANDER von einer Palladium-katalysierten Synthese von Spiroketalen (Schema 14).^[45]



Schema 14: Palladium-katalysierte Spirocyclisierung nach BRABANDER.

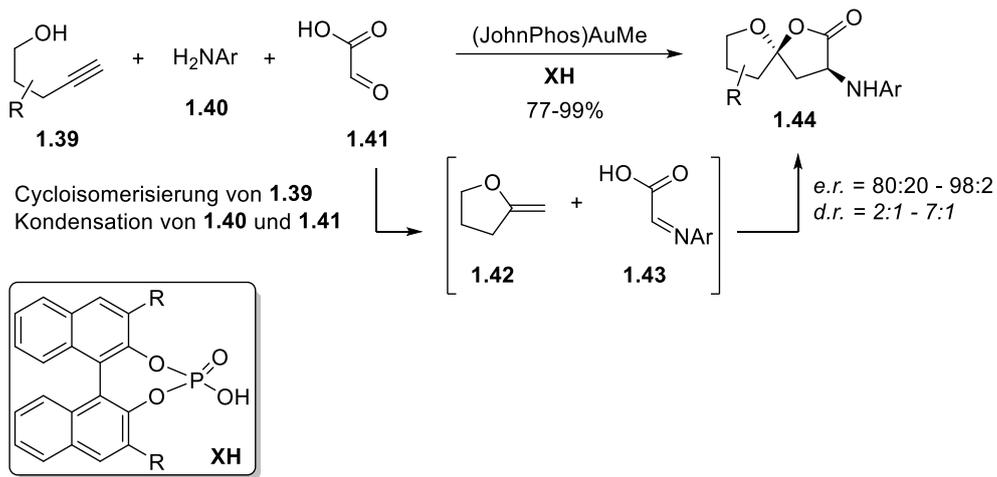
Bei dieser Reaktion wird die Dreifachbindung von Non-4-in-1,9-diol (**1.36**) mittels Palladium(II)-chlorid aktiviert und so eine Cycloisomerisierung katalysiert. Die beiden Spiroketale **1.37** und **1.38** werden im Verhältnis von 1:2.5 erhalten.

Ein weiteres Beispiel für eine metallvermittelte Spirocyclisierung stellt die im Jahr 2013 von RODRIGUEZ *et al.* entwickelte Synthese dar. Sie berichteten über eine Mehrkomponentenreaktion, in der Alkinole, Aniline und Glyoxalsäure mittels Gold-Katalyse in Gegenwart einer chiralen Brønsted Säure zu den entsprechenden Spiroketalen reagieren (Schema 15).^[46]

[44] A. Tursun, B. Aboab, A.-S. Martin, M.-E. Sinibaldi, I. Canet, *Synlett* **2005**, 2397–2399.

[45] B. Liu, J. K. de Brabander, *Organic letters* **2006**, *8*, 4907–4910.

[46] L. Cala, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5324–5330.



Schema 15: Gold-katalysierte enantioselektive Mehrkomponenten-Spirocyclisierung nach RODRIGUEZ.

Die Spiroketale können in dieser Reaktion in guten Ausbeuten und mit guten Enantioselektivitäten erhalten werden. Zwar können in Einzelfällen auch Diastereomerenverhältnisse von bis zu 7:1 erhalten werden, jedoch werden bei den meisten Substraten nur deutlich geringere Verhältnisse erreicht.

1.5 Mizellare Katalyse

Wurden organische Reaktionen lange Zeit hauptsächlich über ihre Effektivität und Selektivität definiert, rücken heutzutage Kriterien wie die Nachhaltigkeit, Sicherheit und Umweltfreundlichkeit einer Reaktion immer mehr in den Vordergrund aktueller Forschung. In diesem Zusammenhang steht der Oberbegriff der „Grünen Chemie“, welcher durch ANASTAS und WARNER geprägt wurde. Sie veröffentlichten Ende der 1990er Jahre die „Zwölf Grundprinzipien der Grünen Chemie“, welche zum Inhalt haben Umweltverschmutzung einzudämmen und Energie zu sparen, um somit möglichst umweltverträglich zu produzieren. Gleichzeitig sollen Gefahren der Produktion und des Produkts vermieden werden.^[47]

Im Bereich der „Grünen Chemie“ bietet Wasser zahlreiche Vorteile gegenüber den konventionellen organischen Lösungsmitteln. So ist es beispielsweise leicht zugänglich, nicht brennbar und untoxisch. Dennoch ist Wasser für die meisten organischen Reaktionen, aufgrund der schlechten Löslichkeit unpolarer Substanzen und der hohen Empfindlichkeit vieler Reagenzien und Übergangsmetalle gegenüber Wasser, nicht direkt verwendbar. Der Einsatz von Mizellen ist hierbei ein eleganter Weg, um diese Probleme zu umgehen.^[48]

Mizellen sind sphärische Supramoleküle, die sich aus Amphiphilen in Wasser oder wasserähnlichen Medien bilden. Amphiphile sind Moleküle, welche sich aus einer hydrophilen Kopfgruppe und einer hydrophoben Kette zusammensetzen und deshalb sowohl mit polaren als auch unpolaren Verbindungen wechselwirken können (Abbildung 4).^[49]

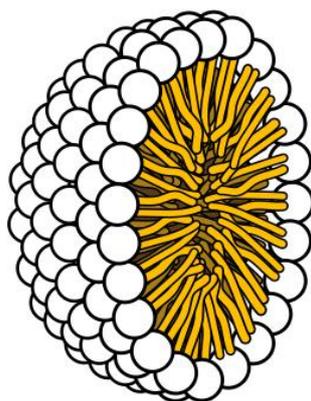


Abbildung 4: Schematischer Aufbau einer Mizelle.^[1]

[47] P. T. Anastas, J. C. Warner (Ed.) *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.

[48] S. Minkler, *Gold-Katalyse in mizellaren Systemen*, Dissertation, TU-Dortmund, **2014**.

[49] T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174-7199.

Ein wichtiger Vorteil von Mizellen gegenüber Reaktionen in reinem Wasser liegt darin, dass durch den Zusatz von Tensiden Reaktionen beschleunigt werden können, wobei dann von einer mizellaren Katalyse gesprochen wird.^[50] Die Bildung von Mizellen kann in drei Schritte unterteilt werden (Abbildung 5).

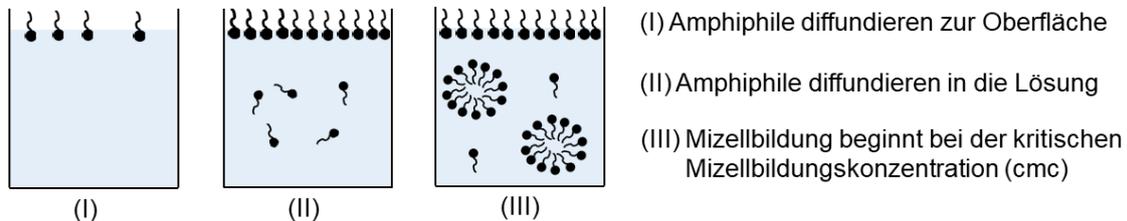


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Mizellbildungsprozesses bei zunehmender Amphiphilkonzentration.

Abbildung 5 beschreibt den Mizellbildungsprozess in einer wässrigen Lösung. Im ersten Schritt diffundieren die Amphiphile zur Oberfläche, wobei der hydrophobe Teil der wässrigen Phase abgewandt ist (I). Wird die Amphiphilkonzentration weiter erhöht, ist die Oberfläche zu einem gewissen Zeitpunkt vollständig besetzt, wodurch Amphiphilmoleküle in die Lösung diffundieren (II). Wird die Konzentration weiter erhöht, werden bei Erreichen der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) Mizellen ausgebildet (III). Hierbei wird die Größe der Mizellen durch die Amphiphile selbst, aber auch durch äußere Einflussgrößen wie die Temperatur und Additive (z.B. Lösungsmittel oder Salze) bestimmt. Diese Einflussgrößen können ebenfalls die Reaktionsgeschwindigkeiten und Umsätze der Katalyse beeinflussen.

Reaktionen, welche mit Hilfe der mizellaren Katalyse durchgeführt werden, unterscheiden sich grundsätzlich von denen, welche auf traditionelle Weise in organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Alle Komponenten einer Reaktion in mizellarer Umgebung (Amphiphilmoleküle, Edukte, Katalysatoren, Additive und Produktmoleküle) befinden sich in einem kontinuierlichen Fluss, was bedeutet, dass ein ständiger Austausch zwischen dem inneren Teil der Mizelle und der wässrigen Umgebung vorliegt.^[51] Da im Inneren der Mizelle eine hohe lokale Konzentration der Reaktanten vorliegt, können viele Reaktionen unter milden Bedingungen durchgeführt werden. So ist es beispielsweise möglich, Reaktionen wie die Heck-Kupplung bereits bei Raumtemperatur durchzuführen.^[52] Ein weiterer Vorteil der mizellaren

[50] J. H. Fendler, E. J. Fendler (Ed.) *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*, Academic Press, New York, 1975.

[51] D. Myers (Ed.) *Surfactant Science and Technology*, Wiley-Interscience, New Jersey, 2006.

[52] B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Org. Lett.* 2008, 10, 1329–1332.

Katalyse ist die Wiederverwendbarkeit mizellarer Systeme. So können Reaktanten und Produkte nach beendeter Reaktion in vielen Fällen von der wässrigen Lösung abgetrennt werden, wobei der Katalysator in der Lösung zurückbleibt. So kann die Reaktionslösung über mehrere Durchläufe mit neuen Edukten versetzt werden, wodurch die Produktion von Abfall vermieden wird.^[53]

Designer Surfactants

In der mizellaren Katalyse haben sich vor allem die sogenannten *Designer Surfactants*, wie zum Beispiel PTS oder TPGS, bei einer Vielzahl unterschiedlicher Reaktionen bewährt.^[54,55] Sie bestehen aus einer PEG/MPEG-Einheit, welche über einen Linker mit α -Tocopherol verknüpft ist (Abbildung 6).

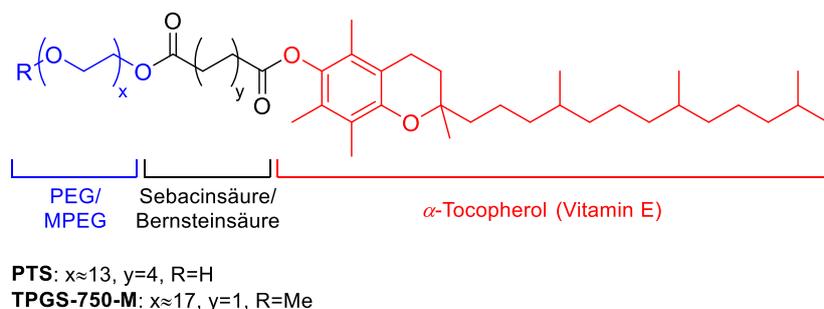


Abbildung 6: *Designer Surfactants* PTS und TPGS-750-M für die mizellare Katalyse.

Hierbei stellt die α -Tocopherol-Einheit den hydrophoben und die PEG/MPEG-Kette den hydrophilen Teil des Amphiphils dar. Diese Tenside unterscheiden sich nicht nur in Größe und Form von den konventionellen nichtionischen Tensiden,^[54] sie besitzen zusätzlich geringere kritische Mizellbildungskonzentrationen (ca. 10^{-4} M).^[51]

Die Arbeitsgruppe um LIPSHUTZ, welche unter anderem PTS und TPGS-750-M entwickelt hat, konnte bereits eine Vielzahl an Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen unter mizellaren Bedingungen durchführen.^[56]

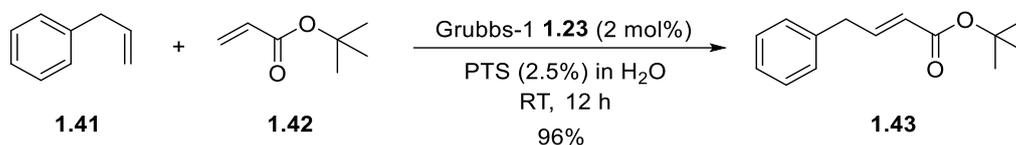
[53] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660–3679.

[54] G. La Sorella, G. Strukul, A. Scarso, *Green Chem.* **2015**, *17*, 644–683.

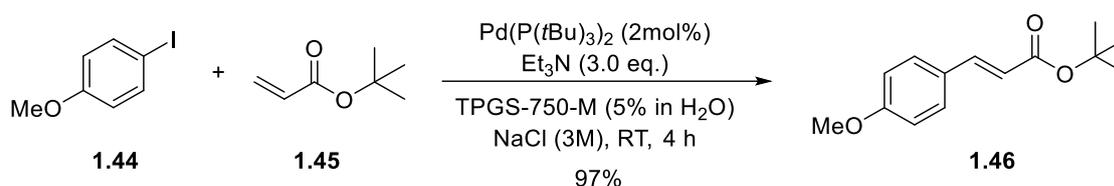
[55] a) B. H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5838–5849; b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichim. Acta* **2008**, 59–72.

[56] a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, W. W. Y. Leong, B. R. Taft, D. V. Krogstad, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5061–5073; b) B. H. Lipshutz, B. R. Taft, A. R. Abela, S. Ghorai, A. Krasovskiy, C. Duplais, *Platinum Met. Rev.* **2012**, *56*, 62–74.

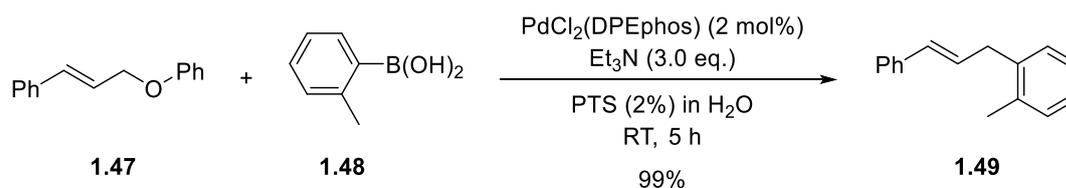
So ist es ihnen unter anderem erfolgreich gelungen, Olefin-Metathesen^[57], HECK-Reaktionen^[58] und SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen^[59] in Wasser mit guten Ausbeuten durchzuführen (Schema 16 - Schema 18).



Schema 16: Olefin-Kreuzmetathese in PTS-Mizellen.



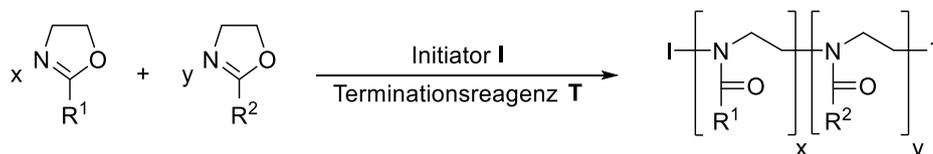
Schema 17: HECK-Kupplung in TPGS-750-M-Mizellen.



Schema 18: SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung in PTS-Mizellen, DPEphos = Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether.

Blockcopolymere

Einen anderen Typ an Mizellbildnern stellt die Polymerklasse der Poly(2-oxazoline) dar. Diese können aus verschiedenen 2-Oxazolin-Monomeren mittels einer lebenden kationischen Ringöffnungspolymerisation (ROP) dargestellt werden, was die Synthese von Polymeren mit variablen Eigenschaften ermöglicht (Schema 19).^[60]



Schema 19: Allgemeine Darstellung der ROP von Poly(2-oxazolinen).

[57] B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325–1328.

[58] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, R. D. Gaston, R. C. Gadwood, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379–4391.

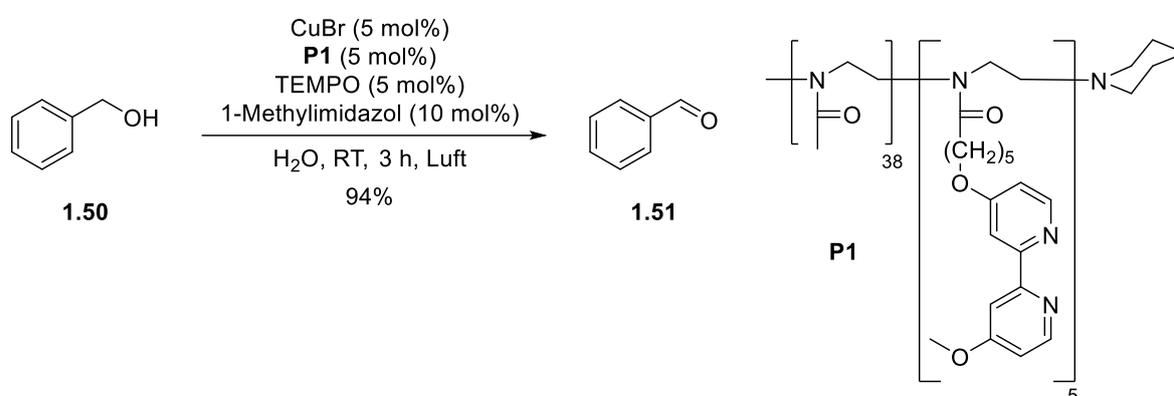
[59] T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12103–12105.

[60] S. Kobayashi, H. Uyama, *J. Polym. Sci. Part A* **2002**, *40*, 192–209.

Hierbei können durch die Wahl der Monomereinheiten die Eigenschaften der entsprechenden Polymere gestaltet werden. So können beispielsweise durch eine Variation der Kettenlänge der Reste R^1 und R^2 (Schema 19) die Löslichkeitseigenschaften und die Polarität beeinflusst werden (die hydrophilen Eigenschaften nehmen mit steigender Kettenlänge ab). Weiterhin können durch verschiedene Initiatoren und Terminierungsreagenzien die Endgruppen definiert werden.^[61]

Die Arbeitsgruppe WEBERSKIRCH beschäftigt sich schon seit einiger Zeit mit der Synthese von Poly(2-oxazolin)-Derivaten und dessen Anwendung in der Mizellaren Katalyse. In diesem Zusammenhang berichteten sie über wasserlösliche Poly(2-oxazolin)-Copolymere, welche einen katalytisch aktiven Carben/Palladium-Teil direkt am hydrophoben Abschnitt des Polymers tragen. Diese Amphiphile ermöglichen es, SUZUKI- und HECK-Reaktionen mit guten Umsätzen in Wasser durchzuführen.^[62] Ein Vorteil dieser Methode liegt darin, dass der Katalysator immobilisiert vorliegt, wodurch ein „Auswaschen“ der aktiven Spezies bei der Extraktion der Produktmoleküle verhindert wird.

In diesem Zusammenhang berichteten WEBERSKIRCH *et al.* im Jahr 2015 über den Einsatz von Bipyridin-funktionalisierten Blockcopolymeren, welche sie für die Oxidation von primären Alkoholen im wässrigen Medium nutzten (Schema 20).^[63]



Schema 20: Oxidation eines primären Alkohols **1.50** in Wasser nach WEBERSKIRCH.

Die katalytisch aktive Spezies wird hierbei direkt vor jeder Reaktion generiert. Hierzu werden Kupferbromid und das Polymer **P1** in Acetonitril vorgelegt, wodurch eine Koordination des Kupferbromids an **P1** erfolgt. Das Lösungsmittel wird anschließend entfernt und Wasser sowie

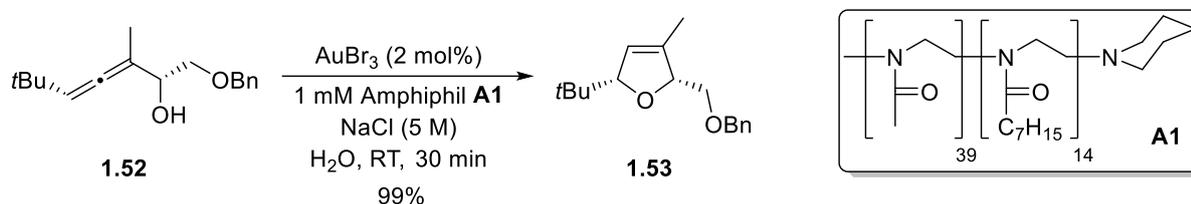
[61] Linda Lempke, *Fluorsubstituenten in der Allenchemie und Beiträge zur nachhaltigen Goldkatalyse*, Dissertation, TU Dortmund, **2016**.

[62] D. Schönfelder, O. Nuyken, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem* **2005**, *690*, 4648–4655.

[63] H. Sand, R. Weberskirch, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38235–38242.

die Reaktanten zugegeben und somit die Mizellare Katalyse gestartet. Mit dieser Methode konnte der Aldehyd **1.52** mit einer Ausbeute von bis zu 94% erhalten werden. Des Weiteren war das gezeigte System über mehrere Zyklen wiederverwendbar (Ausbeute nach dem fünften Zyklus: 87%).

Tenside mit Poly(2-oxazolin)-Struktur finden ebenfalls Anwendung in der klassischen Metallkatalyse, wobei der Katalysator nicht immobilisiert am Polymer vorliegt, sondern separat zur Reaktion hinzugegeben wird. So wurde in einer Kooperation der Arbeitsgruppen WEBERSKIRCH und KRAUSE im Jahr 2016 die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Allenen in wässrigen Medien vorgestellt (Schema 21).^[64]



Schema 21: Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Allenen in Wasser.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung von Blockcopolymeren **A1** Allene **1.52** in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Dihydrofuranen **1.53** in Wasser cyclisiert werden können.

[64] L. Lempke, A. Ernst, F. Kahl, R. Weberskirch, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1491–1499.

Kapitel 2

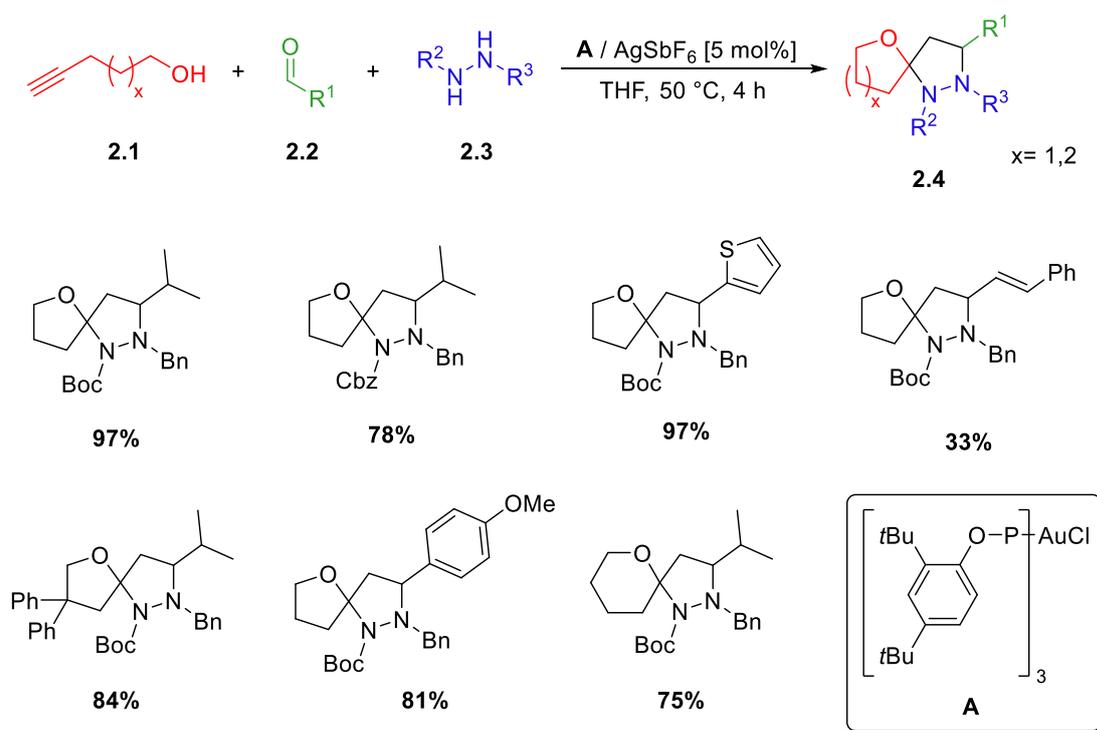
Mizellare Katalyse

2.1 Einleitung

Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion zur Darstellung von [N,O]-Spirocyclen

Wie bereits erwähnt besitzen Mehrkomponentenreaktionen einige Vorteile. So können in nur einem Syntheseschritt komplexe Moleküle ausgehend von mehreren einfachen Edukten dargestellt werden. Hierdurch werden zum einen Ressourcen gespart und zum anderen ist diese Art der Reaktion sehr atomökonomisch, wodurch eine gewisse Nachhaltigkeit gegeben ist.

In diesem Zusammenhang veröffentlichten KRAUSE und WAGNER im Jahr 2016 eine Gold-katalysierte Eintopfreaktion zur Darstellung funktionalisierter [N,O]-Spiroacetale.^[65,66] Diese Reaktion ermöglicht es, verschiedene Alkinole **2.1**, Aldehyde **2.2** und geschützte Hydrazine **2.3** zu den entsprechenden Spiroacetalen **2.4** in guten Ausbeuten umzusetzen (Schema 22).



Schema 22: Allgemeine Darstellung der Gold-katalysierten Spirocyclisierung nach KRAUSE.

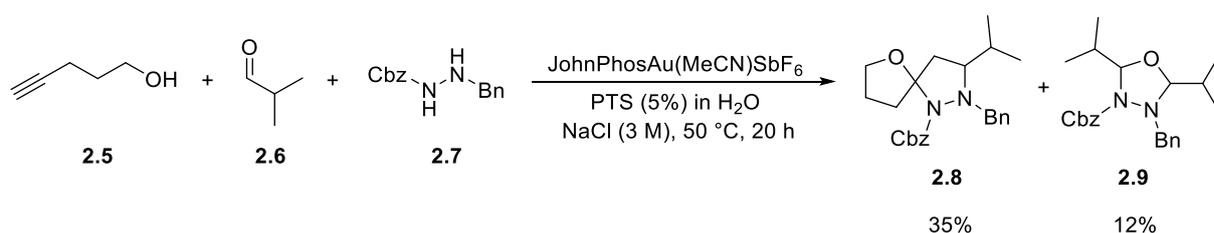
Die gezeigte Mehrkomponentenreaktion stellt einen atomökonomischen Syntheseweg zur Darstellung spirocyclischer Pyrazolidine dar, wobei als Nebenprodukt Wasser gebildet wird. Mechanistisch verläuft die Reaktion über die Cycloisomerisierung des Alkinols **2.1**, welches in

[65] B. Wagner, W. Hiller, H. Ohno, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1579–1583.

[66] B. Wagner, *Homogene Goldkatalyse zur Darstellung neuartiger heterocyclischer Spiroverbindungen*, Dissertation, TU Dortmund, **2016**.

einer weiteren Cyclisierungsreaktion mit dem *in situ* gebildeten Azomethin-Imin reagiert und so das entsprechende Produkt entsteht. Eine nähere mechanistische Betrachtung findet sich in Kapitel 4 wieder.

Wie bereits erwähnt rückt in den letzten Jahren der Aspekt der Nachhaltigkeit chemischer Reaktionen immer mehr in den Fokus aktueller Forschung. Aus diesem Grund untersuchte WAGNER in seiner Doktorarbeit Möglichkeiten, die von KRAUSE und ihm entwickelte Reaktion, nachhaltiger zu gestalten. Er versuchte hierbei THF als Lösungsmittel durch Wasser zu ersetzen und die Reaktion unter mizellarer-Katalyse durchzuführen (Schema 23).^[66]

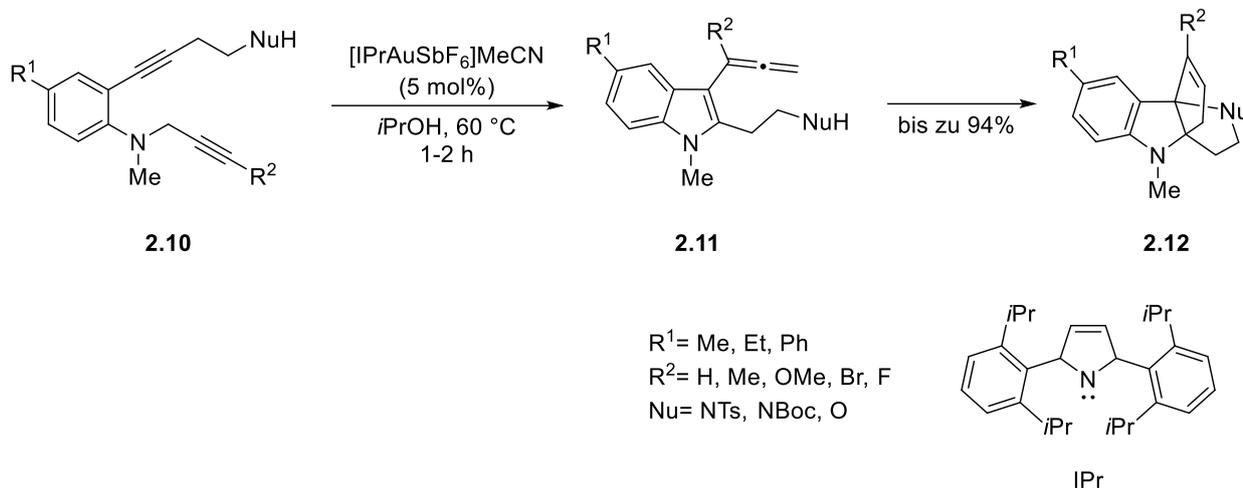


Schema 23: Gold-katalysierte Spirocyclisierung unter mizellarer-Katalyse.

Hierbei verwendete WAGNER eine Lösung aus PTS (5%) und NaCl (3M) in Wasser und konnte so eine Ausbeute von 35% erzielen. Der Zusatz von NaCl war für die Reaktion essenziell, da ohne dieses Additiv nur Spuren des Produkts **2.8** erhalten werden konnten. Ein Problem, welches bei der Spirocyclisierung in Wasser entsteht, stellt die Bildung des Oxadiazolidins **2.9** dar. Dieses unerwünschte Nebenprodukt entsteht bevorzugt, wenn die Reaktion in polaren Lösungsmitteln durchgeführt wird.^[66]

Gold-katalysierte Indolsynthesen

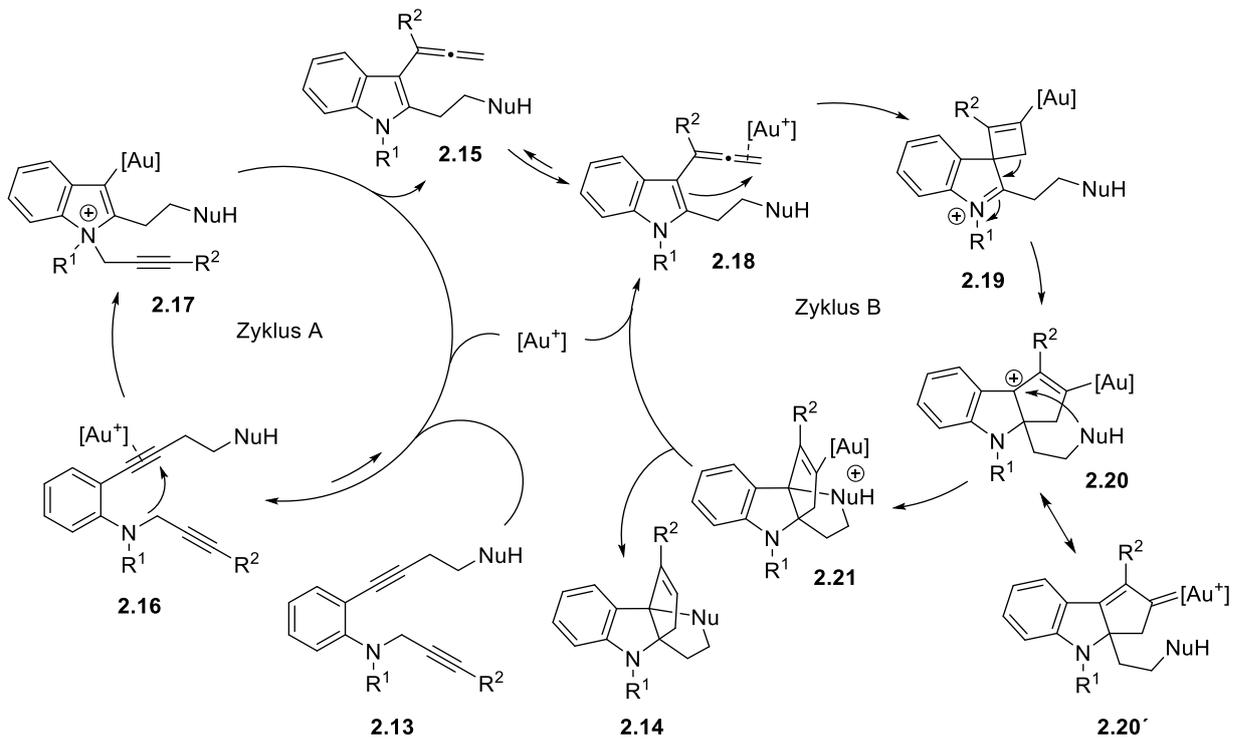
Die Arbeitsgruppe um OHNO veröffentlichte 2015 ihre Arbeit über eine neuartige Gold-katalysierte Tandemreaktion, welche einen schnellen Zugang zu dreidimensionalen Indolen ermöglicht (Schema 24).^[67]



Schema 24: Gold-katalysierte Indolsynthese nach OHNO.

Mit der oben gezeigten Synthese können vier Bindungen und drei Ringe in nur einem Syntheseschritt gebildet werden. Hierbei lassen sich komplexe Indole mit Ausbeuten von bis zu 94% darstellen, wobei eine große Zahl an Nukleophilen und funktionellen Gruppen toleriert wird. Der postulierte Mechanismus findet sich in Schema 25.

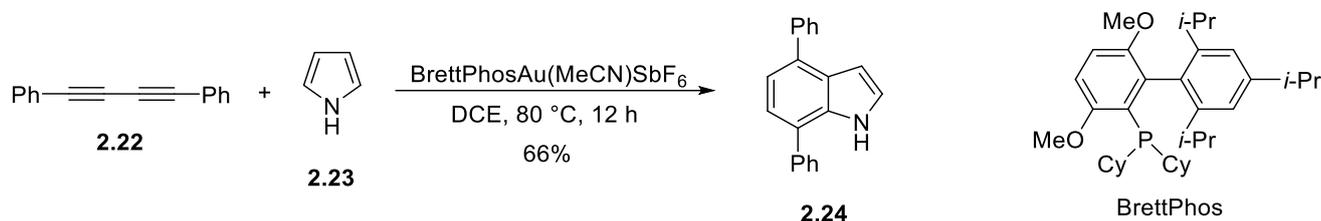
[67] Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7862–7866.



Schema 25: Von OHNO postulierter Mechanismus der Tandemcyclisierung zur Darstellung von komplexen Indolen.

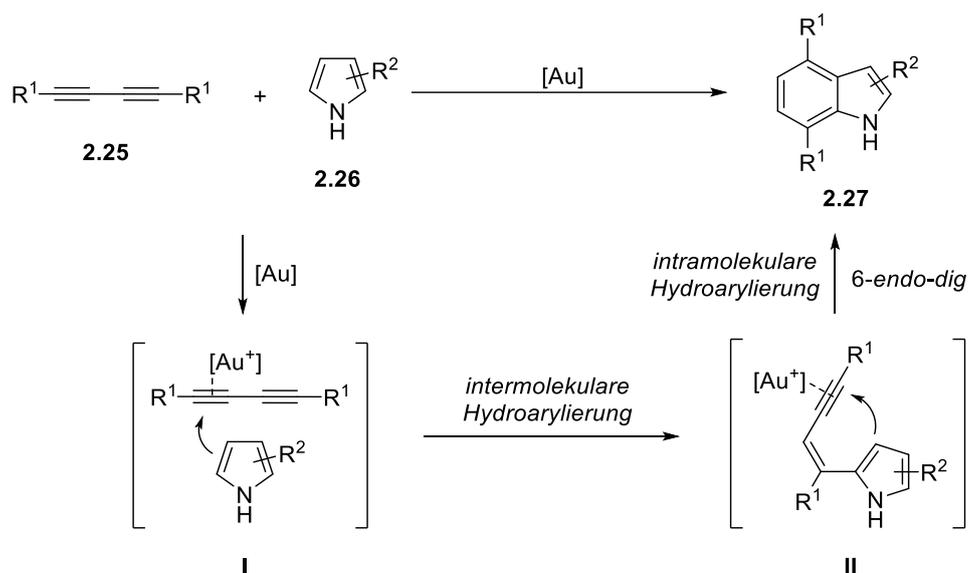
Im ersten Schritt koordiniert die kationische Katalysatorspezies an *o*-Alkinylanilin **2.13**, wodurch der Komplex **2.16** gebildet wird. Anschließend kommt es zu einem nukleophilen Angriff des Anilin-Stickstoffatoms, wodurch Indol **2.17** entsteht. Durch eine 1,3-Umlagerung der Propargylgruppe des Stickstoffatoms der Indol-Goldspezies **2.17** an die C3-Position wird Allen **2.15** gebildet. Dieses wird wiederum durch die Goldspezies aktiviert, wodurch Komplex **2.18** entsteht. Durch die Cyclisierung des aktivierten Allens **2.18** mit anschließender Ringerweiterung des Vinyl-Goldintermediats **2.19** wird **2.20** gebildet. Dieses steht im Gleichgewicht mit der Vinyl-Goldverbindung **2.20'**. Im letzten Schritt kommt es zu einer intramolekularen nukleophilen Addition gefolgt von einer Protodeaurierung, wodurch das Produkt **2.14** gebildet wird.

Eine weitere ebenfalls von OHNO *et al.* entwickelte Reaktion stellt die Gold(I)-katalysierte Indol-Synthese durch doppelte Hydroarylierung dar (Schema 26).^[68]



Schema 26: Indol-Synthese durch zweifache Arylierung nach OHNO.

Bei der Reaktion handelt es sich um eine formale Gold-katalysierte [4+2]-Cycloaddition zwischen 1,3-Diinen und Pyrrolderivaten, was einen einfachen Zugang zu 4,7-substituierten Indolen ermöglicht (Schema 27).



Schema 27: Formale Gold-katalysierte [4+2]-Cycloaddition zur Darstellung komplexer Indole.

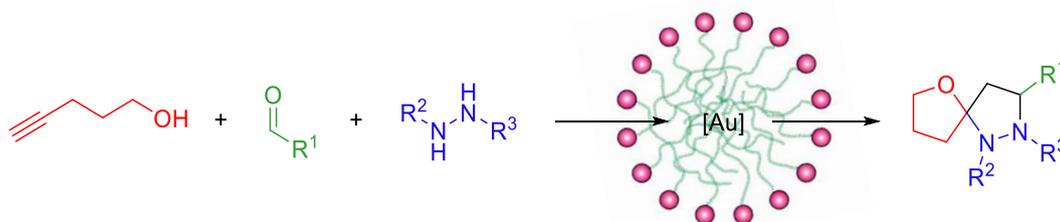
Wie in Schema 27 zu sehen ist, wird zuerst durch eine Gold-katalysierte intermolekulare Hydroarylierung ein Enin-Intermediat II gebildet, welches dann in einer ebenfalls Gold-katalysierten intramolekularen 6-*endo-dig* Hydroarylierung zu dem Indol **2.27** reagiert.

[68] Y. Matsuda, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1463–1467.

2.2 Zielsetzung

Wie bereits erwähnt gewinnt die nachhaltige Chemie immer mehr an Bedeutung, wobei ein wichtiger Schritt in Richtung umweltfreundlicher Reaktionen die Vermeidung organischer Lösungsmittel darstellt. Hierbei wird durch die mizellare Katalyse eine gute Alternative geschaffen, da sie in vielen Fällen ermöglicht, die klassischen organischen Lösungsmittel durch Wasser zu ersetzen.

In diesem Zusammenhang sollen in diesem Kapitel Experimente im Bereich der mizellaren Katalyse durchgeführt werden. Hierbei soll die von KRAUSE und WAGNER entwickelte Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion zur Darstellung von Spiroketalen unter mizellarer Katalyse in Wasser durchgeführt werden (Schema 28).



Schema 28: Mizellare Katalyse zur Darstellung von Spiroketalen.

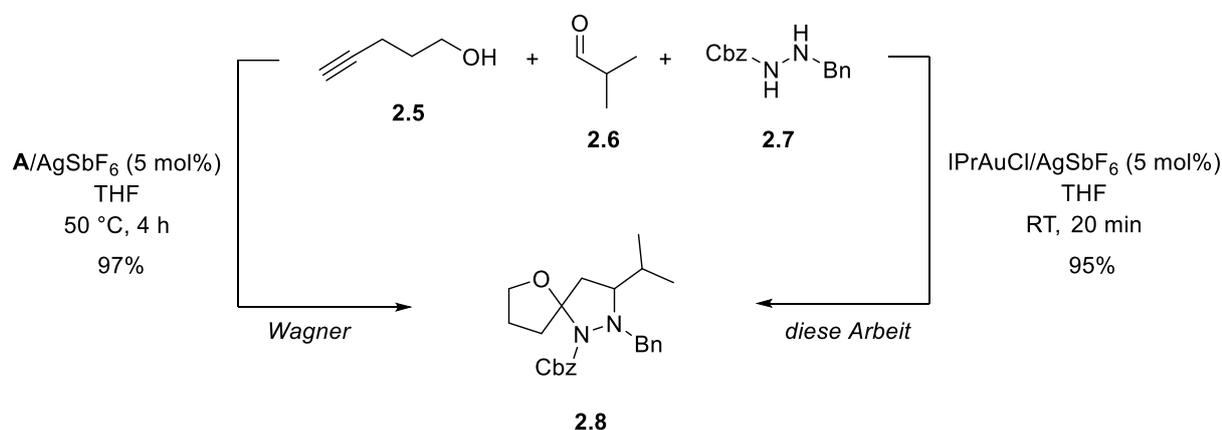
Hierzu soll auf WAGNERS Voruntersuchungen im Bereich der mizellaren Katalyse aufgebaut werden. Die von ihm erzielte Ausbeute (35%) soll hierbei durch verschiedene Optimierungsexperimente gesteigert werden. Dazu sollen neben den klassischen Tensiden wie PTS, TPGS und NOK (SPGS-550-M) auch Amphiphile mit Polyoxazolin-Grundgerüst verglichen werden. Des Weiteren soll der Einsatz verschiedener Gold-Katalysatoren und Additive untersucht werden. Mit den so optimierten Reaktionsbedingungen sollen dann Recyclingversuche durchgeführt werden und anschließend sollen verschiedene spirocyclische Verbindungen mittels mizellarer Katalyse dargestellt werden.

Neben der Spirocyclisierung sollen die in der Einleitung gezeigten Indolsynthesen (Schema 24+26), welche durch die Arbeitsgruppe um OHNO entwickelt wurden, unter mizellaren Bedingungen durchgeführt werden. Hierzu sollen ebenfalls die klassischen Tenside PTS und TPGS-750-M sowie Tenside mit Polyoxazolin-Gerüst verglichen werden, um die Indolsynthese erfolgreich in Wasser durchführen zu können.

2.3 Ergebnisse und Diskussion

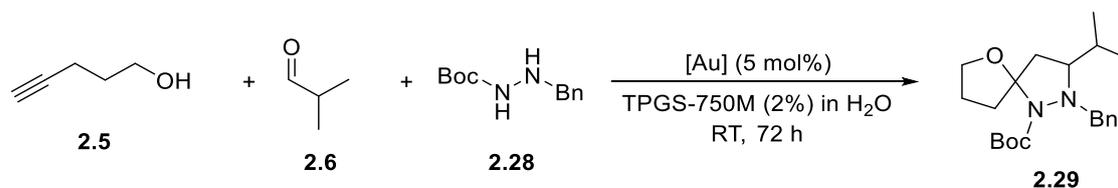
Mizellare Gold-katalysierte SpirocyclisierungKatalysatorscreening

Um zu untersuchen, welches Katalysatorsystem sich für die Gold-katalysierte Mehrkomponenten-Spirocyclisierung in Wasser am besten eignet, wurde zuerst ein Katalysatorscreening durchgeführt. WAGNER benutzte bei seinen Untersuchungen zur Spirocyclisierung hauptsächlich Phosphin-Gold-Katalysatoren,^[66] jedoch zeigten in dieser Arbeit durchgeführte Vor-untersuchungen, dass unter Verwendung von NHC-Gold-Katalysatoren in THF hervorragende Umsätze bereits bei Raumtemperatur schon nach kurzer Zeit erzielt werden können (Schema 29).



Schema 29: Gold-katalysierte Mehrkomponenten-Spirocyclisierung mit Phosphin- und NHC-Gold-Katalysator.

Aus diesem Grund wurden für das Katalysatorscreening der mizellaren Katalyse neben den Phosphin- auch NHC-Gold-Katalysatoren getestet. Als Amphiphil wurde TPGS-750-M (2% in H₂O) verwendet und die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Edukt/Produkt-Verhältnisse wurden nach drei Tagen mittels Gaschromatographie bestimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Katalysatorscreening der Spirocyclisierung mit TPGS-750-M in H₂O.

	<i>Katalysator</i>	<i>Edukt 2.28</i> [%]	<i>Produkt 2.29</i> [%] ^[a]
1.	Ph ₃ PAuNTf ₂	72	21
2.	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	18	35
3.	A / AgSbF ₆	94	3
4.	Ph ₃ PAuCl / AgSbF ₆	26	30
5.	Ph ₃ PAuCl	92	3
6.	IPrMeAuCl / AgSbF ₆	15	19
7.	IPrAuCl / AgSbF ₆	18	24
8.	IPrAuCl	90	4
9.	AuCl	89	7
10.	AuCl ₃	93	2
11.	Ph ₃ PAuNTf ₂ ^[b]	4	44
12.	Ph ₃ PAuNTf ₂ ^[b]	- ^[c]	37 ^[d]
13.	IPrAu(MeCN)SbF ₆ ^[e]	0	- ^[f]
14.	IPrAu(MeCN)BF ₄ ^[e]	0	- ^[f]
15.	IPrAuNTf ₂ ^[e]	0	- ^[f]
16.	ohne Katalysator	89	0

Reaktionsbedingungen: 1.2 eq. **2.5**, 1.2 eq. **2.6**, 1.0 eq. **2.28**; 2.00 mL H₂O.

[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt. [b] 50 °C, 14 h. [c] Edukt nicht reisoliert.

[d] Isolierte Ausbeute. [e] 50 °C, 3 h. [f] Ausschließlich Bildung von Nebenprodukt.

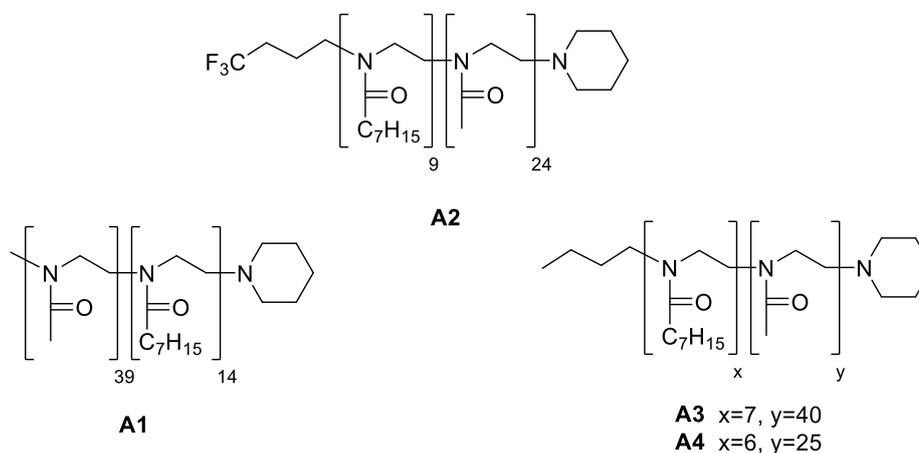
Entgegen den Erwartungen zeigen die Phosphin-Gold-Verbindungen generell bessere Umsätze zum gewünschten Produkt **2.29** als die NHC-Komplexe (Tabelle 1). So wurde unter Verwendung der NHC-Komplexe im besten Fall ein Umsatz von 24% erhalten (Eintrag 7). Im Vergleich dazu liegt der höchste Umsatz bei Verwendung von Phosphin-Gold-Verbindungen unter den gleichen Reaktionsbedingungen bei 35%. Mit einfachen Goldsalzen wie AuCl und AuCl₃ konnten lediglich geringe Umsätze (Eintrag 9, 7%; Eintrag 10, 2%) verzeichnet werden. Des Weiteren wird ersichtlich, dass die verwendeten Goldsalze ohne die Zugabe von Silbersalzen katalytisch inaktiv sind (Einträge 4 vs. 5 und 7 vs. 8). Tendenziell zeigen die Phosphin-Gold-Verbindungen, welche

bereits ein Gegenion tragen, eine höhere katalytische Aktivität (Eintrag 1, 21%; Eintrag 2, 35%). Dies deutet auf eine unvollständige Aktivierung des Gold-Komplexes durch die Silbersalze hin. Hierbei wird wahrscheinlich die sehr luft- und hydrolyseempfindliche Silberverbindung bei Kontakt mit Wasser schnell deaktiviert. Bei dem Versuch NHC-Komplexe einzusetzen, welche bereits ein Gegenion tragen, konnte zwar nach drei Stunden kein Edukt mehr nachgewiesen werden, allerdings kam es hier ausschließlich zur Bildung von Nebenprodukten (Eintrag 14 – 15). Generell konnte bei allen Reaktionen die Bildung unterschiedlicher Nebenprodukte beobachtet werden. Hierbei entsteht, neben nicht identifizierten Nebenprodukten, wie bereits erwähnt das entsprechende Oxadiazolidin **2.9** (Kapitel 2.1, Schema 23). Das Kontrollexperiment ohne Katalysator zeigte keine Produktbildung nach 72 Stunden (Eintrag 16).

Um den Umsatz weiter zu steigern, wurde die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Hierfür wurde der $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ Katalysator (Eintrag 1) gewählt, da er zwar nicht den höchsten Umsatz zum Produkt zeigte (21%), jedoch im Vergleich zu dem $\text{JohnPhosAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ -Katalysator (Eintrag 2) weniger Nebenprodukt gebildet wurde. Dies lässt sich am unverbrauchten Startmaterial erkennen (72% vs. 18%). Die Reaktion wurde bei 50 °C durchgeführt und nach 14 h konnte ein Umsatz von 44% mittels Gaschromatographie nachgewiesen werden (Eintrag 11). Anschließend wurde das Produkt isoliert, wobei eine Ausbeute von 37% erzielt wurde (Eintrag 12).

Screening verschiedener Tenside

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss verschiedener Tenside untersucht. Hierzu wurden sowohl die von LIPSHUTZ etablierten Tenside PTS, TPGS-750-M und NOK als auch die von WEBERSKIRCH *et al.* zur Verfügung gestellten Polyoxazolin-Derivate verwendet (Schema 30).

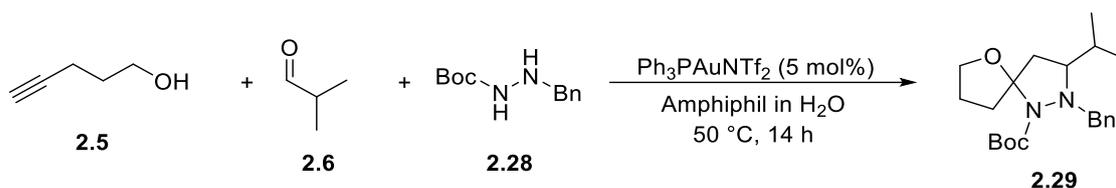


Schema 30: Bei der mi zellaren Katalyse verwendete Polyoxazolin-Derivate.

Die vier eingesetzten Polymere besitzen die gleiche Grundstruktur, unterscheiden sich allerdings in den Endgruppen und in der Länge der Reste der einzelnen Blöcke.

Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse des Screenings der verschiedenen Tenside in zwei Tabellen aufgeteilt. In Tabelle 2 finden sich die Umsätze unter Verwendung der Tenside PTS, TPGS-750-M und NOK und in Tabelle 3 die Ergebnisse der Polyoxazolin-Tenside. Als Katalysator wurde $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ verwendet und die Reaktion wurde bei 50 °C durchgeführt, da sich diese Bedingungen nach dem Katalysatorscreening als gut geeignet herausgestellt haben.

Tabelle 2: Verwendung von PTS, TPGS-750-M und NOK als Tenside.



	<i>Amphiphil</i>	<i>Konzentration [% in H₂O]</i>	<i>Produkt 2.29 [%] ^[a]</i>
1.	PTS	0.5	18
2.		1.0	46
3.		2.0	36
4.		3.0	37
5.	TPGS-750-M	0.5	2 ^[b]
6.		1.0	40
7.		2.0	44
8.		3.0	28
9.	NOK	2.0	4
10.	ohne Tensid	-	36

Reaktionsbedingungen: 1.2 eq. **2.5**, 1.2 eq. **2.6**, 1.0 eq. **2.28**; 2.00 mL H₂O.

[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt. [b] Edukte schwer löslich.

Bei Verwendung von PTS in H₂O wurden vier verschiedene Konzentrationen des Tensids getestet. Da die Viskosität mit steigender Tensidkonzentration zunimmt, ist eine Reaktion mit Konzentrationen über 3% PTS erschwert. Bei der mizellaren Katalyse mit PTS als Tensid konnte mit einer Konzentration von 1% PTS in H₂O der höchste Umsatz verzeichnet werden (Eintrag 2, 46%). Bei höheren Tensidkonzentrationen stagnierte der Umsatz (Eintrag 3 und 4) und bei niedrigeren Konzentrationen sank der Umsatz stark (Eintrag 1).

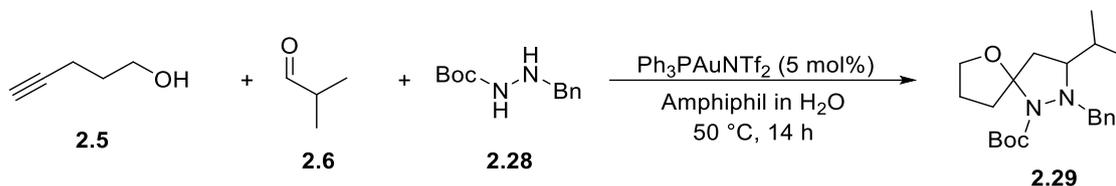
Bei Verwendung von TPGS-750-M wurden ebenfalls vier Tensidkonzentrationen getestet. Hierbei zeigte sich, dass bei Konzentrationen unter 1% des Tensids in Wasser Löslichkeitsprobleme auftreten. Dies wurde durch eine Filmbildung auf der Oberfläche der Mischung deutlich, wodurch der geringe Umsatz (Eintrag 5, 2%) zu erklären ist. Der höchste Umsatz konnte mit der 2%igen TPGS-Tensidlösung (Eintrag 7, 44%) erzielt werden. Bei einer weiteren Erhöhung der Amphiphilkonzentration sank der Umsatz wieder (Eintrag 8, 28%).

Da bereits bei der Verwendung der 2%igen NOK-Lösung lediglich ein Umsatz von 4% erzielt wurde, wurde auf weitere Untersuchungen mit diesem Tensid verzichtet (Eintrag 9).

Des Weiteren wurde eine Testreaktion ohne den Zusatz eines Tensids durchgeführt. Hierbei färbte die Lösung nach kurzer Zeit dunkel violett, was auf eine Zersetzung des Katalysators, unter Bildung von Gold-Nanopartikeln, hinweist. Dennoch konnte nach 16 h ein Umsatz von 36% (Eintrag 10) verzeichnet werden. Hierbei fand die Reaktion wahrscheinlich in Mikroemulsion statt. Allerdings ist diese Art der Reaktionsführung nicht wünschenswert, da sich hierbei das Katalysatorsystem schnell zersetzt und so ein Recycling der Reaktionslösung ohne erneute Katalysatorzugabe nicht möglich ist.

Als nächstes sind die Ergebnisse der Mizellaren Katalyse unter Verwendung der Polyoxazolin-Derivate gezeigt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Verwendung der Polyoxazolin-Derivate als Tenside.



	<i>Amphiphil</i>	Konzentration [mmol/L]	Produkt 2.29 [%] ^[a]
1.	A1	0.1	18
2.		0.5	20
3.		1.0	2
4.		3.0	6
5.	A2	0.5	32
6.		1.0	34
7.		3.0	4
8.	A3	0.1	25
9.		0.5	26
10.		1.0	37
11.		3.0	23
12.	A4	0.1	40
13.		0.5	35
14.		1.0	52
15.		3.0	32

Reaktionsbedingungen: 1.2 eq. **2.5**, 1.2 eq. **2.6**, 1.0 eq. **2.28**; 2.00 mL H₂O.

[a] Umsätze bestimmt mittels Gaschromatographie.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird, zeigt Polymer **A1** bei einer Konzentration von 0.5 mmol/L den höchsten Umsatz (Eintrag 2), welcher jedoch mit 20% weit unter dem mit PTS erzielten liegt (Tabelle 2, Eintrag 2, 46%). Sowohl durch eine Erniedrigung, als auch durch eine Erhöhung der Tensidkonzentration (Einträge 1, 3, 4) konnte der Umsatz nicht gesteigert werden.

Die optimale Polymerkonzentration von Polymer **A2** liegt bei 1 mmol/L, womit ein Umsatz von 34% verzeichnet werden konnte (Eintrag 6). Bei einer Halbierung der Konzentration auf

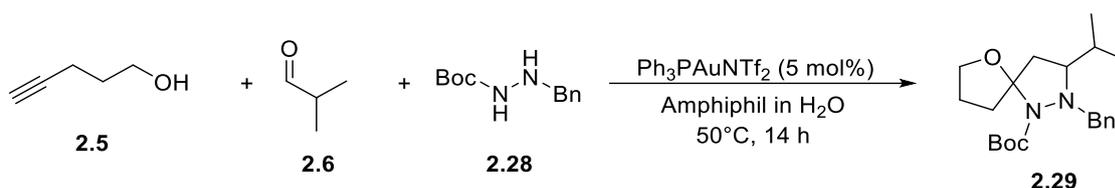
0.5 mmol/L wurde ein ähnlicher Umsatz (32%, Eintrag 5) erzielt, weshalb an diesem Punkt auf eine weitere Verringerung der Konzentration verzichtet wurde. Durch eine Erhöhung der Konzentration sank der Umsatz auf lediglich 4% (Eintrag 7).

Unter Verwendung von Amphiphil **A3** liegen die erzielten Umsätze bei allen Konzentrationen (Eintrag 8-11) nahe beieinander. Der höchste Umsatz wurde mit einer Konzentration von 1.0 mmol/L (Eintrag 10, 37%) erzielt. Sowohl bei einer Erniedrigung, als auch bei einer Erhöhung der Konzentration wurden Umsätze im Bereich von 25% verzeichnet (Eintrag 8, 10-11).

Bei Verwendung einer 1 mM Lösung aus Amphiphil **A4** in H₂O konnte mit 52% der beste Umsatz im Vergleich zu allen anderen Tensiden erreicht werden (Eintrag 14). Hierbei fiel durch eine Erniedrigung der Tensidkonzentration der Umsatz ab (Eintrag 12 + 13). Auch durch eine Erhöhung der Konzentration konnte der Umsatz nicht weiter gesteigert werden (Eintrag 15).

Die besten Ergebnisse der eingesetzten Tenside sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Zur besseren Übersicht wurden in Tabelle 2 und Tabelle 3 keine Angabe über die Höhe des unverbrauchten Edukts **2.28** gemacht. Diese Angabe findet sich in Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Zusammenfassung der besten Ergebnisse aller getesteten Tenside.



Amphiphil	Edukt 2.28 [%]	Produkt 2.29 [%] ^[a]
1. PTS (1%)	27	46
2. TPGS-750-M (2%)	4	44
3. NOK (2%)	86	4
4. A1 (0.5 mmol/L)	27	20
5. A2 (0.5 mmol/L)	33	34
6. A3 (1.0 mmol/L)	25	37
7. A4 (1.0 mmol/L)	35	52

Reaktionsbedingungen: 1.2 eq. **2.5**, 1.2 eq. **2.6**, 1.0 eq. **2.28**; 2.00 mL H₂O.

[a] Umsätze bestimmt mittels Gaschromatographie.

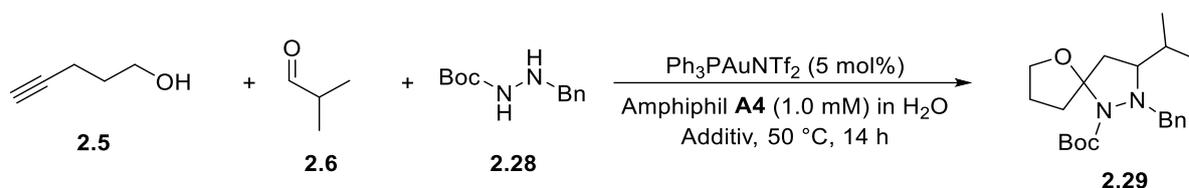
Aus Tabelle 4 wird ersichtlich, dass unter Verwendung des Polymers **A4** in einer 1mM wässrigen Lösung die besten Ergebnisse erzielt werden konnten (Eintrag 7). Zwar zeigen auch die *Designer*

Surfactants PTS und TPGS-750-M (Eintrag 1, 2) ähnliche Umsätze zum Produkt **2.29**, allerdings wurde hier deutlich mehr Edukt verbraucht, was durch das Auftreten von Nebenreaktionen erklärt werden kann. Generell zeigte sich bei der Verwendung der Polyoxazolin-Derivate eine geringere Neigung zur Nebenproduktbildung (Eintrag 4-7) als bei Verwendung der *Designer Surfactants* (Eintrag 1-3).

Verwendung von Additiven

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, kann der Zusatz von Additiven in der mizellaren Katalyse zu einer Umsatzsteigerung führen. Als Additive werden häufig Salze wie NaCl oder organische Lösungsmittel verwendet. In dieser Arbeit wurden NaCl, THF, Toluol sowie Aceton als Additive verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusatz verschiedener Additive zur mizellaren Katalyse.



<i>Additiv</i>	<i>Edukt 2.28</i> [%]	<i>Produkt 2.29</i> [%] ^[a]
1. NaCl (1M)	25	59
2. NaCl (3M)	2	94
3. NaCl (3M)	- [b]	85 [c]
4. NaCl (5M)	10	73
5. THF (10%)	75	17
6. Toluol (10%)	81	12
7. Aceton (10%)	95	5

Reaktionsbedingungen: 1.2 eq. **2.5**, 1.2 eq. **2.6**, 1.0 eq. **2.28**; 2.00 mL H_2O .

[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt. [b] Edukt nicht reisoliert. [c] Isolierte Ausbeute.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich wird, kommt es durch den Zusatz von NaCl zu einer deutlichen Erhöhung des Umsatzes (Eintrag 1-4). Hierbei ist zu erkennen, dass mit einer 3 M Lösung aus NaCl in H_2O die besten Umsätze erzielt wurden (Eintrag 3+4). So konnte nach Zusatz von NaCl das Produkt **2.29** mit einer Ausbeute von 85% isoliert werden (Eintrag 4). Höhere Konzentrationen

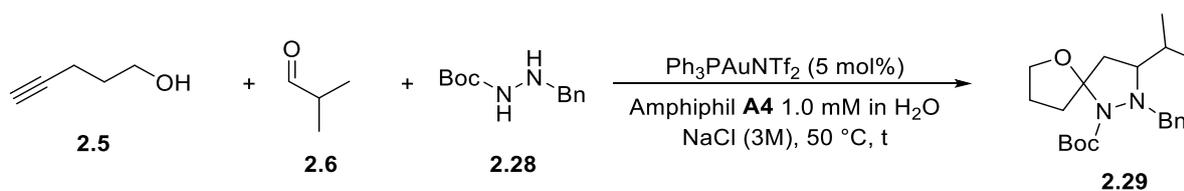
an NaCl führen zu einer deutlichen Zunahme der Viskosität, wodurch gleichzeitig das Lösen der Reaktanten erschwert ist.

Die Umsatzsteigerung, welche in vielen Fällen nach dem Zusatz von Salzen beobachtet wird, wird durch physikalische Effekte verursacht. So kommt es zu einer Vergrößerung des Mizelldurchmessers und somit auch des Reaktionsraums.^[64] Zusätzlich werden durch große Konzentrationsunterschiede zwischen dem Reaktionsraum in der Mizelle und der wässrigen Lösung außerhalb der Mizelle die Reaktanten vermehrt in das Innere der Mizelle transferiert. Hierdurch entsteht eine höhere Konzentration der Edukte und des Katalysators auf kleinem Raum, wodurch die Reaktion beschleunigt wird. Interessanterweise kam es durch den Zusatz von organischen Lösungsmitteln zu einer Erniedrigung der Umsätze (Eintrag 5-7). Die Ursache hierfür kann evtl. damit erklärt werden, dass durch das Vorhandensein von Lösungsmittel im Inneren der Mizelle die lokale Konzentration an Katalysator und Edukt im Reaktionsraum abnimmt.

Recyclingexperimente

Um zu untersuchen, ob das mizellare System über mehrere Katalysezyklen verwendet werden kann, wurden Recyclingexperimente durchgeführt. Hierzu wurden nach der Reaktion das Produkt und überschüssige Reaktanten aus dem mizellaren System mit *n*-Pentan/Diethylether extrahiert. Anschließend wurden neue Edukte zugesetzt und dieser Vorgang über mehrere Zyklen hinweg wiederholt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Recyclingexperiment der mizellaren Spirocyclisierung.



Zyklus	Edukt 2.28 [%] ^[a]	Produkt 2.29 [%] ^[a]	Zeit [h]
1.	5	85	14
2.	5	82	14
3.	10	75	16
4.	9	73	16
5.	18	61	18

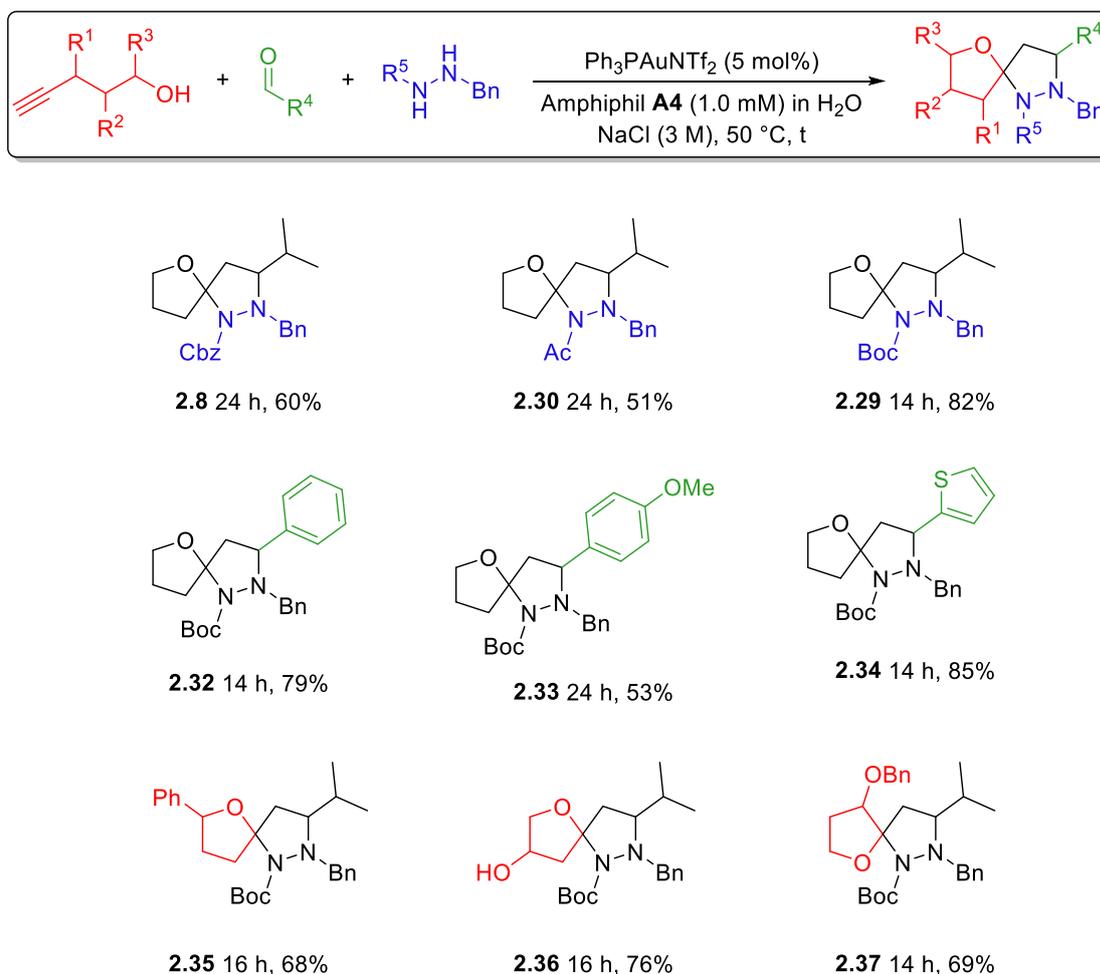
Reaktionsbedingungen: 1.2 eq. **2.5**, 1.2 eq. **2.6**, 1.0 eq. **2.28**; 2.00 mL H_2O . [a] Isolierte Ausbeute.

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich wird, konnte die Katalysatorlösung erfolgreich über fünf Zyklen wiederverwendet werden. Allerdings wurde bereits ab dem dritten Zyklus eine deutliche Abnahme der Reaktivität beobachtet. Konnte nach dem zweiten Zyklus noch nach 14 h eine Ausbeute von 82% erzielt werden, wurde nach dem dritten Zyklus nach einer verlängerten Reaktionszeit (16 h) eine Ausbeute von 75% isoliert. Nach dem vierten Zyklus konnte ebenfalls nach 16 h eine ähnliche Ausbeute (73%) isoliert werden. Nach dem fünften Zyklus fiel die Ausbeute bei einer Reaktionszeit von 18 h auf 61%.

Es wird deutlich, dass die Abnahme der erzielten Ausbeuten des Produkts **2.29** mit einem verringerten Verbrauch des Startmaterials einhergeht, was für eine verringerte katalytische Aktivität des Systems spricht. So wurde nach dem ersten Zyklus lediglich 5% des Edukts **2.28** reisoliert und nach dem fünften bereits 18%. Die stetig abnehmende katalytische Aktivität kann durch die Art der Aufarbeitung erklärt werden. So wird, wie bereits erwähnt, nach jedem Zyklus das Produkt aus dem System extrahiert, wobei eine Lösung aus *n*-Pentan mit etwas Zusatz an Et₂O verwendet wird. Das Problem besteht darin, dass nach jedem Katalysezyklus auch geringe Mengen des Katalysators aus dem System extrahiert werden.

Anwendungsbreite

Mit den erzielten Ergebnissen sollte anschließend untersucht werden, ob sich unter den optimierten Bedingungen verschiedene Substrate mittels mizellarer Katalyse umsetzen lassen. Hierzu wurden verschiedene Aldehyde, Alkinole und Hydrazine verwendet (Schema 31).



Schema 31: Anwendungsbreite der mizellaren Katalyse.

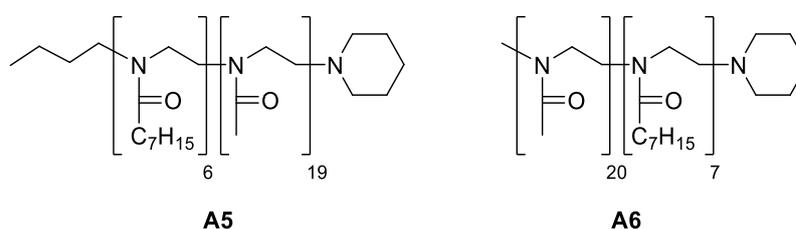
Wie in Schema 31 gezeigt, konnten diverse Spirocyclen mittels mizellarer Katalyse synthetisiert werden. So lassen sich unterschiedlich geschützte Hydrazinderivate zu den entsprechenden Spirocyclen in moderaten bis guten Ausbeuten (51-82%) umsetzen (vgl. **2.8**, **2.30**, **2.29**). Des Weiteren lassen sich sowohl aliphatische (vgl. **2.29**) als auch aromatische (vgl. **2.32**, **2.33**) und heterocyclische Aldehyde (vgl. **2.34**) mit guten Ausbeuten (53-85%) umsetzen. Auch die Verwendung unterschiedlich substituierter Alkinole ist möglich. So konnte eine Phenyl- (vgl. **2.35**, 68%) und eine Benzyl-substituierte (vgl. **2.37**, 69%) Spiroverbindung dargestellt werden. Sogar die Verwendung von Alkindiolen ist möglich (vgl. **2.36**), wobei die gewünschte Spiroverbindung mit einer guten Ausbeute von 76% isoliert werden konnte.

Mizellare Gold-katalysierte Indolsynthesen

Im Folgenden sind die Ergebnisse dargestellt, welche während eines Forschungsaufenthaltes bei Professor H. OHNO an der Kyoto-University in Japan (06/2016 - 08/2016) erzielt wurden.

Gold-katalysierte Tandemreaktion von 2-Alkynyl-N-Propargylanilinen

Um die in der Einleitung vorgestellte Indolsynthese im wässrigen Medium durchzuführen, wurden verschiedene Tenside getestet. Hierzu wurden wieder die *Designer Surfactants* PTS und TPGS-750-M sowie zwei unterschiedliche Polyoxazolin-Derivate getestet (Schema 32).

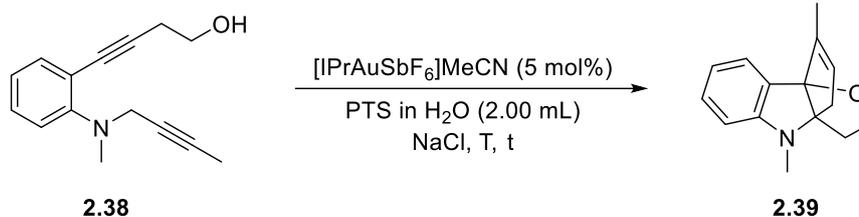


Schema 32: In der mizellaren Katalyse verwendete Polyoxazoline **A5** und **A6**.

Als Katalysator wurde $[\text{IPrAuSbF}_6]\text{MeCN}$ verwendet, da mit diesem Katalysator in organischen Lösungsmitteln die höchsten Umsätze erzielt wurden. Des Weiteren haben Voruntersuchungen gezeigt (Kapitel 2.3), dass sich kationische Katalysatoren, welche bereits ein Gegenion tragen, hervorragend für die mizellare Katalyse eignen. Die Reaktionszeiten mit den Amphiphilen PTS und TPGS-750-M wurden auf 2.5 h festgelegt. Hier hatten Voruntersuchungen gezeigt, dass nach dieser Zeit die Umsätze stagnieren. Die Reaktionszeiten der Polyoxazolin-Derivate wurden trotz der schlechteren Vergleichbarkeit auf fünf Stunden festgelegt. Hier hatten Voruntersuchungen gezeigt, dass die Umsätze der Reaktion nach 2.5 h weiter steigen. Im Folgenden werden die Katalyseexperimente der verschiedenen Amphiphile nacheinander besprochen.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der mizellaren Katalyse unter der Verwendung von PTS als Amphiphil gezeigt, wobei verschiedene Konzentrationen des Tensids verwendet wurden. Zusätzlich wurden der Einfluss der Temperatur und der Zusatz von NaCl als Additiv untersucht.

Tabelle 7: Untersuchungen der mizellaren Indolsynthese mit PTS als Tensid.



	Konzentration [%]	NaCl	Temperatur	Zeit [h]	Umsatz [%] ^[a]
1.	0.5	-	RT	2.5	48
2.	1.0	-	RT	2.5	60
3.	2.0	-	RT	2.5	64
4.	4.0	-	RT	2.5	51
5.	2.0	-	50 °C	2.5	50
6.	2.0	1 M	RT	2.5	< 5
7.	2.0	3 M	RT	1.0	-
8.	2.0	5 M	RT	1.0	-
9.	1.0	1 M	RT	12	-
10.	-	-	50 °C	2.5	< 5

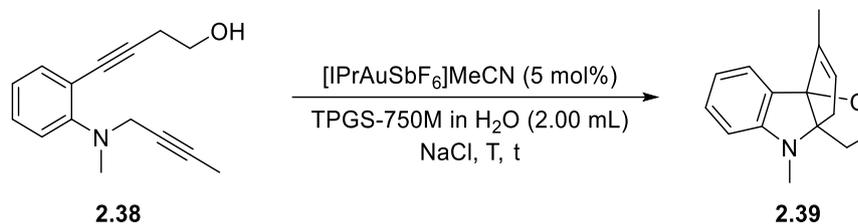
[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt.

Zuerst wurde der Einfluss verschiedener Konzentrationen des Amphiphils in Wasser untersucht (Eintrag 1-4). Hier wurde nach 2 h der höchste Umsatz (Eintrag 3, 64%) mit einer 2%igen Lösung aus PTS in Wasser erzielt. Weder durch eine höhere, noch durch eine niedrigere Tensidkonzentration konnte der Umsatz gesteigert werden. Anschließend wurde die Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht (Eintrag 5). Interessanterweise kam es hierbei zu einer Erniedrigung des Umsatzes auf 50% bei gleicher Reaktionszeit. Hierbei wurde allerdings bereits nach kurzer Zeit beobachtet, dass sich das eingesetzte Edukt teilweise als dünne Schicht am Gefäßrand absetzt, welches auch durch eine Behandlung mittels Ultraschall nicht wieder in Lösung gebracht werden konnte. Wie bereits besprochen kann durch den Zusatz von Salzen in vielen Fällen der Umsatz einer Reaktion gesteigert werden. Aus diesem Grund wurde der Reaktionslösung NaCl als Additiv in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt (Eintrag 6-8), wobei allerdings höchstens Spuren des Produkts erhalten werden konnten (Eintrag 6, 1 M NaCl). Durch die Zugabe von NaCl kam es zu Löslichkeitsproblemen, welche auch durch eine Erhöhung des Lösungsmittelvolumens nicht behoben werden konnten. So wurde nach Additivzugabe eine

Filmbildung auf der Reaktionslösung beobachtet, was eine geringere Konzentration an Reaktanten im Inneren der Mizelle zur Folge hat, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit sinkt. Durch die Verringerung der Amphiphilkonzentration konnten die Löslichkeitsprobleme zumindest optisch gelöst werden, jedoch konnte auch nach 12 h kein Umsatz zum Produkt verzeichnet werden (Eintrag 9). Das Kontrollexperiment, bei dem die Reaktion ohne Zusatz von Tensid durchgeführt wurde, zeigte, dass die Reaktion in Wasser ohne Zusatz eines Tensids nur bedingt möglich ist (Eintrag 10).

Im nächsten Schritt wurde TPGS-750-M als Amphiphil eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Untersuchungen der mizellaren Indolsynthese mit TPGS-750-M als Tensid.



	Konzentration [%]	NaCl	Temperatur	Zeit [h]	Umsatz [%] ^[a]
1.	0.5	-	RT	2.5	23
2.	1.0	-	RT	2.5	43
3.	2.0	-	RT	2.5	39
4.	1.0	-	50 °C	2.5	43
5.	1.0	1 M	RT	12	-
6.	1.0	3 M	50 °C	1.0	-
7.	2.0	1 M	RT	2.5	< 5
8.	2.0	2 M	RT	2.5	< 5
9.	2.0	3 M	RT	2.5	< 5

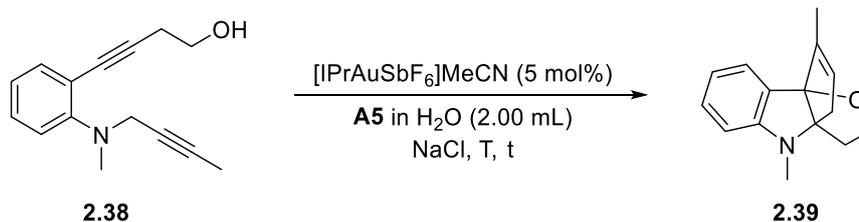
[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt.

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich wird, konnte der höchste Umsatz unter Verwendung einer 1.0%igen Lösung des Amphiphils in Wasser erreicht werden (Eintrag 2, 43%). Sowohl die Erniedrigung, als auch die Erhöhung der Tensidkonzentration führten zu einer Abnahme des Umsatzes (Eintrag 1 + 3). Auch in diesem Fall konnte durch eine Temperaturerhöhung der Umsatz nicht gesteigert werden (Eintrag 4). Bei Verwendung von NaCl als Additiv wurden dieselben

Löslichkeitsprobleme wie bereits mit der PTS-Lösung beobachtet (Eintrag 5-10). Hierbei konnte unter Verwendung der 1%igen Lösung auch nach 12 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 5). Eine Temperaturerhöhung auf 50 °C führte dazu, dass sich nach 1 h zwei Phasen bildeten, welche eine dunkel violette Farbe aufwiesen. Da nach dieser Zeit kein Produkt detektiert werden konnte, wurde die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen. Hierbei konnten auch durch die Erhöhung der Tensidkonzentration lediglich Spuren des Produktes detektiert werden (Einträge 7-9). Es wird deutlich, dass bei diesem Tensid der Zusatz von NaCl als Additiv ebenfalls einen negativen Einfluss auf die mizellare Indolsynthese besitzt.

Als nächstes wurde das Polyoxazolin-Polymer **A5** getestet. Auch hier wurde der Einfluss verschiedener Tensidkonzentrationen, Temperaturen und der Zusatz von NaCl als Additiv untersucht. Wie oben erwähnt, wurde hier die Reaktionszeit aufgrund von Voruntersuchungen auf 5 h erhöht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Untersuchungen der mizellaren Indolsynthese mit Polyoxazolin **A5** als Tensid.



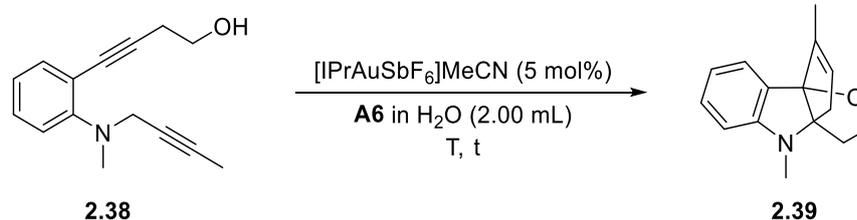
	Konzentration [mM]	NaCl	Temperatur	Zeit [h]	Umsatz [%] ^[a]
1.	0.1	-	RT	5.0	29
2.	0.5	-	RT	5.0	50
3.	1.0	-	RT	5.0	88 ^[b,c]
4.	2.0	-	RT	5.0	24
5.	1.0	1 M	RT	5.0	33 ^[d]
6.	1.0	3 M	RT	5.0	56 ^[d]
7.	1.0	5 M	RT	5.0	46 ^[d]
8.	1.0	-	50 °C	2.5	82 ^[b,c]
9.	1.0	-	60 °C	1.5	94 ^[b,c]

[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt. [b] Isolierte Ausbeute. [c] Vollständiger Umsatz. [d] Bildung vieler Nebenprodukte.

Unter Verwendung des Polymers **A5** als Tensid konnten deutlich bessere Umsätze als mit PTS (Tabelle 7) und TPGS-750-M (Tabelle 8) erzielt werden. So konnte bei Verwendung einer Lösung aus **A5** in Wasser (1.0 mmol/L) ein vollständiger Umsatz nach 5 h verzeichnet werden (Eintrag 3). Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 88% isoliert werden. Sowohl durch eine Erniedrigung (Eintrag 1, 2) als auch durch eine Erhöhung der Tensidkonzentration (Eintrag 4) konnte der Umsatz zum Produkt **2.39** nicht gesteigert werden. Der Zusatz von NaCl als Additiv führte dazu, dass die Produktumsätze bei gleicher Reaktionszeit abnahmen und sich viele Nebenprodukte bildeten (Eintrag 5-7). Durch eine Erhöhung der Temperatur auf 50 °C konnte die Reaktionszeit halbiert werden (Eintrag 8, 2.5 h). Durch eine weitere Temperaturerhöhung (60 °C) konnte die Reaktionszeit weiter reduziert (1.5 h) und das Indol **2.39** schließlich mit einer Ausbeute von 94% isoliert werden (Eintrag 9).

Als letztes wurden Untersuchungen mit dem Tensid **A6** durchgeführt. Da sich in den vorangegangenen Versuchen (Tabelle 7 - Tabelle 9) der Zusatz von NaCl als kontraproduktiv erwiesen hat, wurde in den folgenden Experimenten auf dieses Additiv verzichtet. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Untersuchungen der mi zellaren Indolsynthese mit Polyoxazolin **A6** als Tensid.



	Konzentration [mM]	Temperatur	Zeit [h]	Umsatz [%] ^[a]
1.	0.1	RT	5.0	44
2.	0.5	RT	5.0	42
3.	1.0	RT	5.0	75
4.	2.0	RT	5.0	63
5.	1.0	50 °C	2.5	87 ^[b,c]

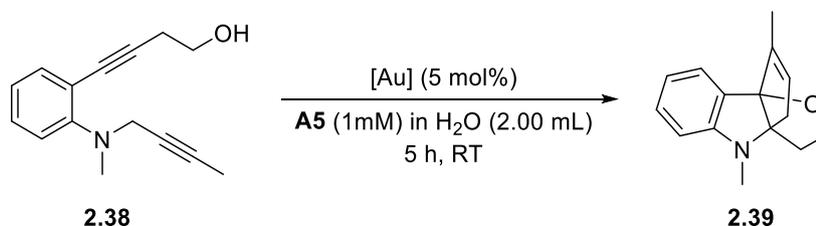
[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt. [b] Isolierte Ausbeute. [c] Vollständiger Umsatz.

Es zeigte sich, dass auch bei Polymer **A6** eine Konzentration von 1.0 mmol/L optimal war (Eintrag 3, 75%), da sowohl niedrigere als auch höhere Tensidkonzentrationen schlechtere Umsätze aufwiesen (Eintrag 1,2 + 4). Eine Erhöhung der Temperatur auf 50 °C führte, wie auch schon bei

Polymer **A5**, nach 2.5 h zu einem vollständigen Umsatz, wobei eine Ausbeute von 87% isoliert werden konnte (Eintrag 5). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem, welches mit Polymer **A5** erzielt wurde (87% vs. 82%). Auf weitere Untersuchungen musste an diesem Punkt verzichtet werden, da kein weiteres Polymer mehr vorhanden war. In weiterführenden Experimenten sollte untersucht werden, ob auch hier durch eine weitere Temperaturerhöhung die Reaktionszeit verkürzt werden kann.

Nachdem sich Polymer **A5** für das gezeigte Katalysesystem als optimal herausstellte, wurde untersucht, ob die Reaktionszeit durch Verwendung von Phosphit-Gold Katalysatoren weiter gesenkt werden kann. Hierzu wurden kationische Phosphin-Goldkomplexe getestet, welche nicht durch Silbersalze aktiviert werden müssen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Untersuchungen der mikzellaren Indolsynthese mit Polyoxazolin **A5** als Tensid und Phosphin-Gold-Katalysatoren.



<i>Katalysator</i>	<i>Umsatz [%]^[a]</i>
1. JohnPhos(MeCN)SbF ₆	13
2. Ph ₃ PAuNTf ₂	16

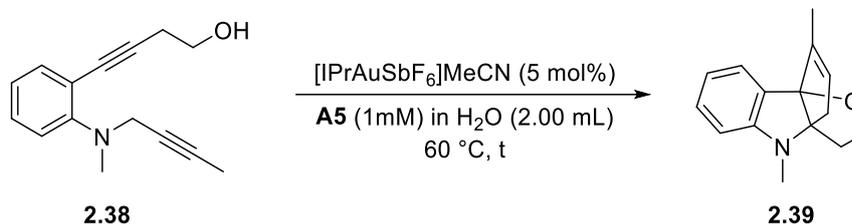
[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt.

Wie in Tabelle 11 gezeigt, eignen sich die gewählten Phosphin-Gold-Verbindungen nicht für den Einsatz in der mikzellaren Indolsynthese. Nach 5 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnten lediglich geringe Umsätze erzielt werden (Eintrag 1+2), weshalb auf weitere Experimente an dieser Stelle verzichtet wurde.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend Recyclingexperimente durchgeführt. Hierbei wurde der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie überwacht und bei vollständigem Umsatz aufgearbeitet. Hierzu wurde die Reaktionslösung mit einer Lösung aus *n*-Hexan und wenigen Tropfen EtOAc extrahiert und das in der wässrigen Reaktionslösung verbleibende organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde erneut Edukt der wässrigen Lösung zugesetzt und dieser Vorgang nach

vollständiger Reaktion wiederholt. Die Ergebnisse des Recyclingexperiments sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Recyclingexperimente der mizellaren Indolsynthese.



Zyklus	Ausbeute [%] ^[a]	Zeit [h]
1.	88	90
2.	87	120
3.	85	160
4.	85	180
5.	79	240

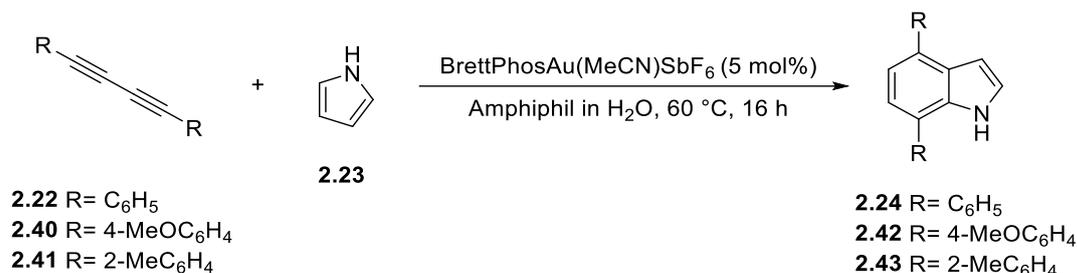
[a] Isolierte Ausbeute.

Durch das Recyclingexperiment konnte gezeigt werden, dass eine Wiederverwendung des mizellaren Systems möglich ist (Tabelle 12). Nach fünf Zyklen konnten noch 79% des Produkts **2.39** isoliert werden. Allerdings zeigte sich, dass nach jedem Zyklus die katalytische Aktivität des Systems abnahm, was durch eine steigende Reaktionszeit deutlich wurde (Zyklus 1, 90 min; Zyklus 5, 240 min). Der Verlust der Reaktivität wird dadurch verursacht, dass nach jedem Zyklus neben dem Produkt auch geringe Mengen des Katalysators mitextrahiert werden. Eventuell könnte dieses Problem vermieden werden, indem andere Lösungsmittel zur Extraktion verwendet werden, was in weiteren Experimenten untersucht werden sollte.

Gold(I)-katalysierte Indol-Synthese durch doppelte Hydroarylierung

Im Folgenden wurde die mizellare Katalyse auf die Gold-katalysierten Indol-Synthese durch die Reaktion von 1,3-Dienen mit Pyrrol angewendet. Hierfür wurden ebenfalls PTS und TPGS-750-M sowie die beiden Polyoxazolin-Derivate **A5** und **A6** verwendet. Aus Zeitgründen konnten nur wenige Testreaktionen durchgeführt werden. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Untersuchungen der mizellaren Indolsynthese mit verschiedenen Tensiden.

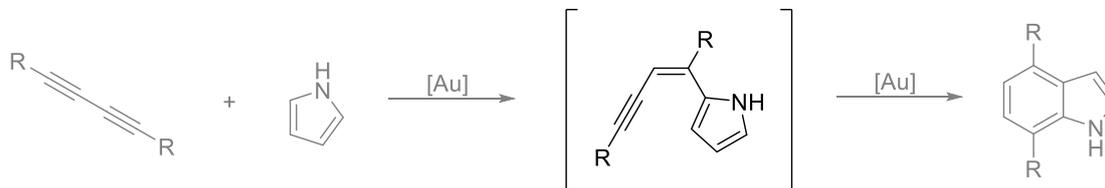


	<i>R</i>	<i>Amphiphil</i>	<i>Edukt 2.40</i> [%]	<i>Produkt</i> [%] ^[a]
1.	C ₆ H ₅	PTS (2%) ^[b]	98	-
2.	C ₆ H ₅	PTS (2%)	56	13
3.	C ₆ H ₅	TPGS-750-M (2%)	29	32
4.	C ₆ H ₅	A5 (1.0 mM)	37	22
5.	C ₆ H ₅	A6 (1.0 mM)	13	45
6.	C ₆ H ₅	A6 (1.0 mM) ^[c]	-	49 ^[d]
7.	4-OMeC ₆ H ₄	A6 (1.0 mM) ^[c]	98	-
8.	2-MeC ₆ H ₄	A6 (1.0 mM) ^[c]	77	18

[a] Umsätze mittels Gaschromatographie bestimmt. [b] Raumtemperatur, 24 h. [c] 80 °C. [d] Isolierte Ausbeute.

Da eine erste Testreaktion zeigte, dass bei Raumtemperatur nach 24 h kein Umsatz zu verzeichnen war (Eintrag 1), wurde das Screening bei 60 °C durchgeführt. Es wurde ein kleines Screening mit den vier verschiedenen Tensiden durchgeführt (Eintrag 2-5). Als Katalysator wurde BrettPhosAu[MeCN]SbF₆ verwendet, da er sich für diese Reaktion in organischen Lösungsmitteln bewährt hat.^[68] Der höchste Umsatz konnte nach 16 h mit Polymer **A6** mit 45% verzeichnet werden (Eintrag 5). Sowohl mit PTS als auch mit TPGS-750-M und Polymer **A5** konnten nur geringe Umsätze zwischen 13 und 22% erreicht werden (Eintrag 2-4). Der Umsatz von 45% (Eintrag 5) konnte durch eine Temperaturerhöhung auf 80 °C weiter gesteigert werden. So wurde nach 16 h das Edukt vollständig umgesetzt und das Produkt **2.24** konnte mit einer Ausbeute von

49% isoliert werden (Eintrag 6). Die Tatsache, dass kein Edukt mehr vorhanden war, aber dennoch nur 49% Ausbeute erzielt wurden, kann mit der Bildung einer Enin-Zwischenstufe erklärt werden (Schema 33).



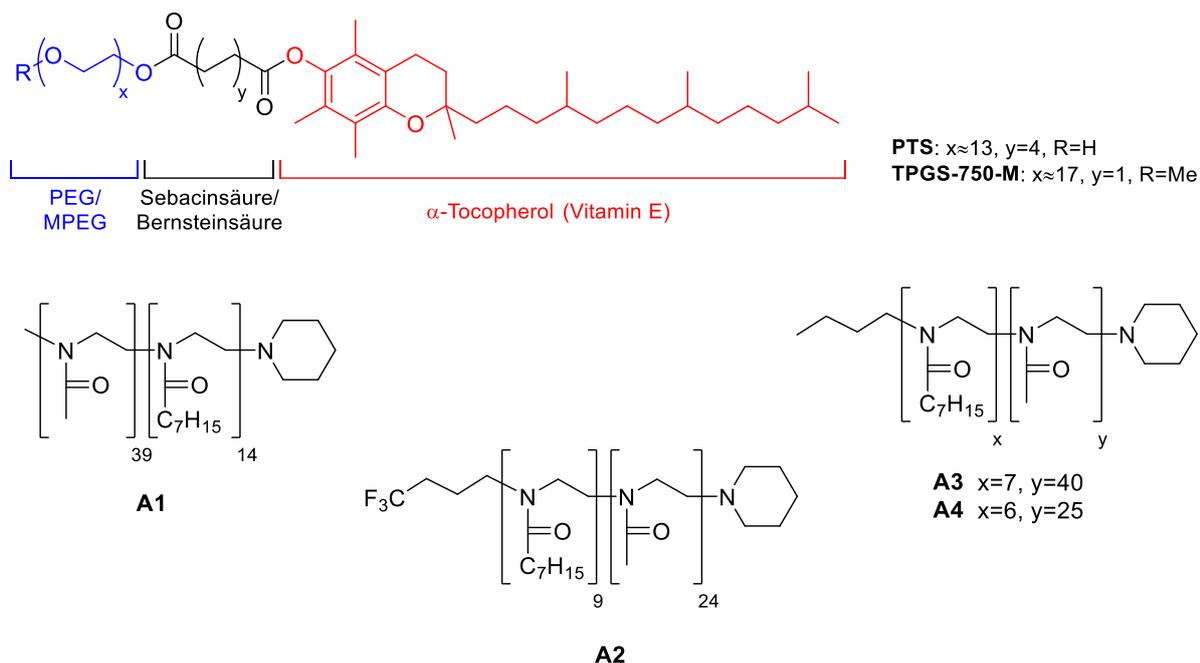
Schema 33: Zwischenstufe bei der Gold-katalysierten Indolsynthese.

Die Bildung der Enin-Zwischenstufe wurde auch mittels Gaschromatographie beobachtet. Diese konnte allerdings nicht isoliert werden. In weiteren Experimenten sollte untersucht werden, ob eine Verlängerung der Reaktionszeit zu einer Erhöhung der Ausbeuten führt. Die Übertragung der Reaktionsbedingungen von Eintrag 6 auf weitere Diene war nur mäßig erfolgreich (Eintrag 7+8). So konnte bei Verwendung des Methoxy-Derivats **2.40** keine Produktbildung und bei der Verwendung von **2.41** nur 18% Umsatz verzeichnet werden. Um die Umsätze zu steigern, sollte neben einer verlängerten Reaktionszeit noch untersucht werden, welchen Einfluss verschiedene Tensidkonzentrationen sowie Additive wie beispielsweise NaCl auf das System haben.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Mizellare Spirocyclisierung

In diesem Kapitel konnte die Gold-katalysierte Darstellung heterocyclischer Spiroverbindungen unter mizellarer Katalyse optimiert werden. Hierzu wurden sowohl die etablierten Tenside wie PTS und TPGS-750-M als auch Tenside mit Polyoxazolin-Grundstruktur getestet (Schema 34).

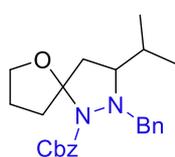
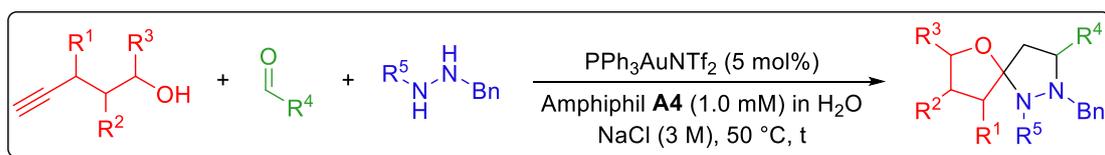


Schema 34: Eingesetzte Tenside für die mizellare Spirocyclisierung.

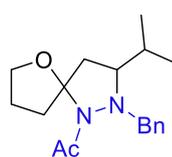
Nach einem Katalysatorscreening, bei dem TPGS-750-M als Amphiphil eingesetzt wurde, zeigte sich, dass sich für diese Reaktion besonders kationische Phosphin-Gold-Katalysatoren eignen, welche bereits ein Gegenion tragen und nicht durch Silbersalze aktiviert werden müssen. Diese Katalysatoren besitzen zum einen den Vorteil der einfacheren Handhabung und zum anderen konnte besonders unter Verwendung von $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ eine deutlich geringere Bildung von Nebenprodukten beobachtet werden. So konnte in der mizellaren Katalyse bei einer Reaktionstemperatur von $60\text{ }^\circ\text{C}$ mit diesem Katalysator ein Umsatz von 44% nach 14 h erzielt werden. Bei einem anschließenden Screening der verschiedenen Tenside konnten unter Verwendung von PTS ähnliche Umsätze erzielt werden. Die Polyoxazolin-Derivate **A1** - **A3** zeigten in der mizellaren Katalyse unter gleichen Reaktionsbedingungen niedrigere Umsätze als PTS und TPGS-750-M. Der höchste Umsatz konnte mit Polymer **A4** erzielt werden (52%). Hierbei konnte der Umsatz durch die Verwendung von NaCl (3 M) auf 94% gesteigert und das Produkt mit einer Ausbeute von 85% nach 14 h Reaktionszeit isoliert werden. Durch die Verwendung von

Lösungsmitteln wie THF, Toluol und Aceton als Additive wurden deutlich schlechtere Umsätze erzielt. Durch Recyclingexperimente konnte gezeigt werden, dass das Mizellare System über mehrere Katalysezyklen wiederverwendbar ist. So konnte nach dem fünften Zyklus noch eine Ausbeute von 61% erzielt werden. Hierbei nimmt die erreichte Ausbeute nach jedem Zyklus ab, was auf einen Verlust der katalytisch aktiven Spezies hindeutet. Hier könnte der Einsatz von Tensiden, bei denen der Katalysator immobilisiert vorliegt, nützlich sein, was in weiteren Untersuchungen getestet werden sollte. Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz von wasserlöslichen Gold-Katalysatoren, wie zum Beispiel Cyclodextrin-Gold-Verbindungen. Hier könnte dann ein Zweiphasen-Katalysesystem getestet werden, in welchem sich der Katalysator in der wässrigen- und sich die Reaktanten in der organischen Phase befinden. Durch eine starke Durchmischung kann die Reaktion dann in Mikroemulsion stattfinden, wobei die Produkte anschließend leicht abgetrennt werden können.

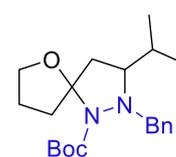
Im nächsten Schritt wurden die optimierten Reaktionsbedingungen dann auf verschiedene Hydrazin-Derivate, Aldehyde und Alkine angewendet (Schema 35).



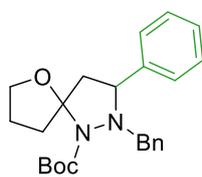
2.8 24 h, 60%



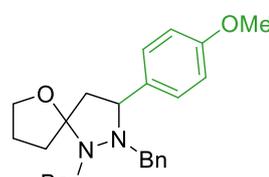
2.30 24 h, 51%



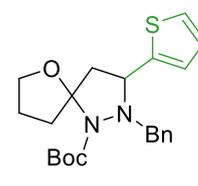
2.29 14 h, 82%



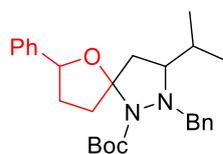
2.32 14 h, 79%



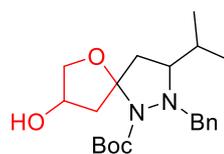
2.33 24 h, 53%



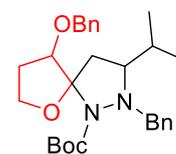
2.34 14 h, 85%



2.35 16 h, 68%



2.36 16 h, 76%



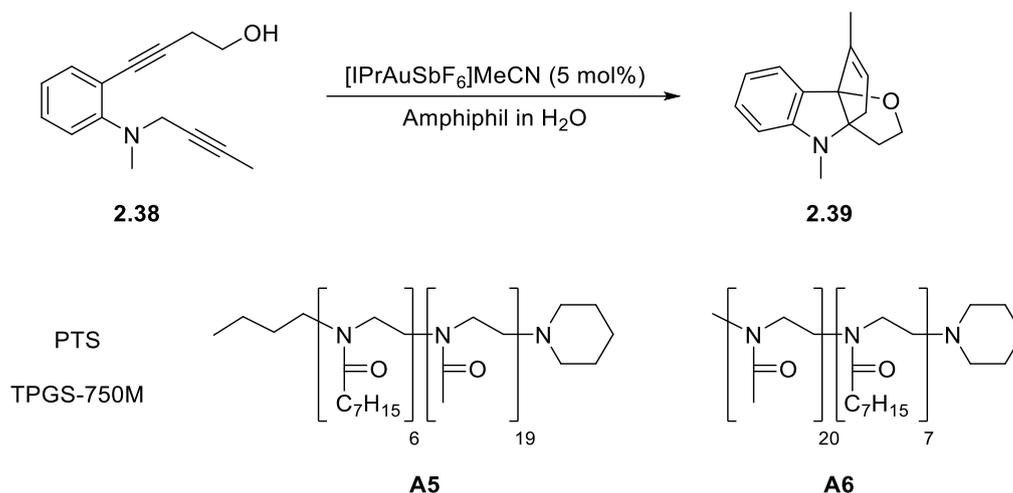
2.37 14 h, 69%

Schema 35: Anwendungsbreite der mizellaren Spirocyclisierung.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl verschiedene Hydrazin-Derivate (vgl. **2.8**, **2.30**, **2.29**) als auch Aldehyde (vgl. **2.32** - **2.34**) und Alkinole (vgl. **2.35** - **2.37**) in der mizellaren Katalyse eingesetzt werden können. Die Ausbeuten lagen dabei im moderaten bis guten Bereich (51-85%).

Mizellare Indolsynthese

Des Weiteren wurde in diesem Kapitel die mizellare Katalyse zur Darstellung von Indolen vorgestellt. Hierbei wurden während eines zweimonatigen Forschungsaufenthaltes an der Kyoto University zwei unterschiedliche Synthesen untersucht. Bei der Entwicklung der mizellaren Katalyse wurden wieder die bereits gezeigten *Designer Surfactants* PTS und TPGS-750-M als auch zwei Polyoxazolin-Derivate verwendet. Die verwendeten Tenside sowie die erste Indolsynthese sind in Schema 36 dargestellt.

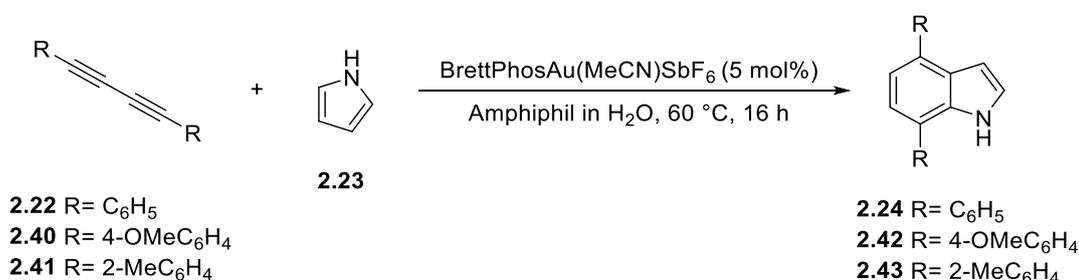


Schema 36: Eingesetzte Polyoxazoline **A5** und **A6** für die mizellare Indolsynthese.

Zunächst wurden die Tenside PTS und TPGS-750-M untersucht, wobei sich bereits bei Raumtemperatur moderate Umsätze erzielen ließen (PTS, 64%; TPGS-750-M, 43%). Es zeigte sich, dass der Umsatz weder durch eine Erhöhung der Temperatur noch durch den Zusatz von NaCl als Additiv gesteigert werden konnte. Bei der Verwendung von Polyoxazolin **A5** wurde bei Raumtemperatur nach 5 h ein vollständiger Umsatz beobachtet und das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 88% isoliert. Zwar wurde durch den Zusatz von NaCl der Umsatz verschlechtert, allerdings konnte durch eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C das Produkt nach einer Reaktionszeit von 1.5 h mit einer von Ausbeute 94% isoliert werden. Durch den Einsatz des Polymers **A6** konnten vergleichbare Ausbeuten erzielt werden. Um die Wiederverwendbarkeit zu untersuchen, wurde ein Recyclingexperiment durchgeführt. Hierbei

konnte noch nach dem fünften Zyklus eine Ausbeute von 79% erzielt werden, allerdings nahm die Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz nach jedem Zyklus stetig zu (erster Zyklus 90 min; fünfter Zyklus 240 min). Das Problem liegt hier wahrscheinlich wieder darin, dass es nach jedem Zyklus bei der Extraktion des Produkts zu einem geringfügigen Katalysatorverlust kommt. Eine Abhilfe würde, wie bereits erwähnt, der Einsatz eines am Tensid immobilisierten Katalysators schaffen. Des Weiteren sollte in zukünftigen Experimenten untersucht werden, ob die optimierten Bedingungen der mizellaren Katalyse auf weitere Edukte übertragbar sind.

Bei der zweiten Indolsynthese konnten aus Zeitgründen nur einige Testreaktionen durchgeführt werden, wobei die selben Tenside wie in der ersten Synthese (Schema 36) verwendet wurden. Die Synthese ist in Schema 37 dargestellt.



Schema 37: Mizellare Indolsynthese ausgehend von 1,3-Dienen und Pyrrol.

Bei der oben gezeigten Reaktion wurde ein kurzes Tensidscreening durchgeführt. Hierbei wurde mit einer Lösung des Polymers **A6** (1.0 mM) in H₂O der höchste Umsatz (45%, 16 h, 60 °C) erzielt. Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur wurde nach gleicher Reaktionszeit zwar das Edukt vollständig umgesetzt, allerdings konnte das gewünschte Produkt **2.24** nur mit einer Ausbeute von 49% isoliert werden. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der Bildung eines Enin-Zwischenprodukts, welches durch eine Erhöhung der Reaktionszeit vollständig zum Produkt reagieren sollte. Dies sollte in weiteren Untersuchungen getestet werden. Die Anwendung der Reaktionsbedingungen auf zwei weitere Edukte (**2.40** und **2.41**) war nur mäßig erfolgreich. So konnte die Bildung des Methoxy-substituierten Produkts **2.42** unter den gleichen Bedingungen (**A6** 1.0 mM in H₂O, 16 h, 60 °C) nicht beobachtet werden. Bei Produkt **2.43** konnte immerhin ein Umsatz von 18% erzielt werden.

Um die Umsätze dieser Reaktion weiter zu steigern, sollte ein ausführliches Screening der Tenside bei unterschiedlichen Konzentrationen durchgeführt werden. Außerdem könnte durch eine weitere Temperaturerhöhung und eine längere Reaktionszeit der Umsatz gesteigert werden.

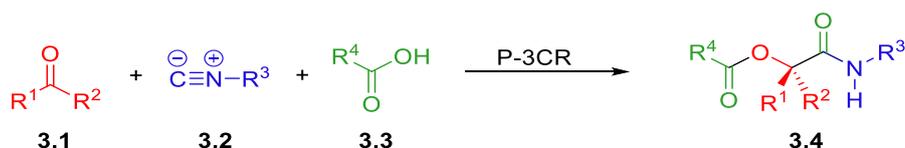
Kapitel 3

Gold-katalysierte Darstellung von
[N,N]- und [N,S]-Spirocyclen

3.1 Einleitung

Mehrkomponentenreaktionen

Unter Mehrkomponentenreaktionen (MCR) wird die Kombination von zwei oder mehr einzelnen Bindungsbildungsreaktionen, welche von drei oder mehr Substraten ausgehen, verstanden. Die MCR können in „Eintopfreaktionen“, bei denen alle Substrate direkt in einer Reaktion umgesetzt werden und „Tandemreaktionen“, in denen die Substrate nacheinander zu der Reaktion gegeben werden ohne das Lösungsmittel zu tauschen, unterteilt werden. MCR besitzen den Vorteil, dass die Zahl an Syntheseschritten minimiert und zugleich die molekulare Komplexität erhöht wird, wodurch Zeit und Ressourcen gespart werden. Außerdem sind sie meist äußerst atomökonomisch. Aufgrund ihrer Vorteile haben sie sich zu einem sehr populären Hilfsmittel bei der schnellen Erzeugung von Bibliotheken niedermolekularer organischer Verbindungen entwickelt, wodurch ein großer Vorteil bei der Entwicklung neuartiger Wirkstoffe entsteht. Um dabei genügend molekulare Diversität sicherzustellen, gibt es einen kontinuierlichen Bedarf an neuen Reaktionen, was auch durch zahlreiche Publikationen auf diesem Gebiet deutlich wird.^[69] Eines der ersten Beispiele für eine Mehrkomponentenreaktion ist die von PASSERINI (1921) entwickelte Dreikomponentenreaktion (P-3CR) zur Darstellung von Estern der α -Hydroxycarbonsäureamide **3.4**, ausgehend von Carbonylverbindungen **3.1**, Isocyaniden **3.2** und Carbonsäuren **3.3** (Schema 38).



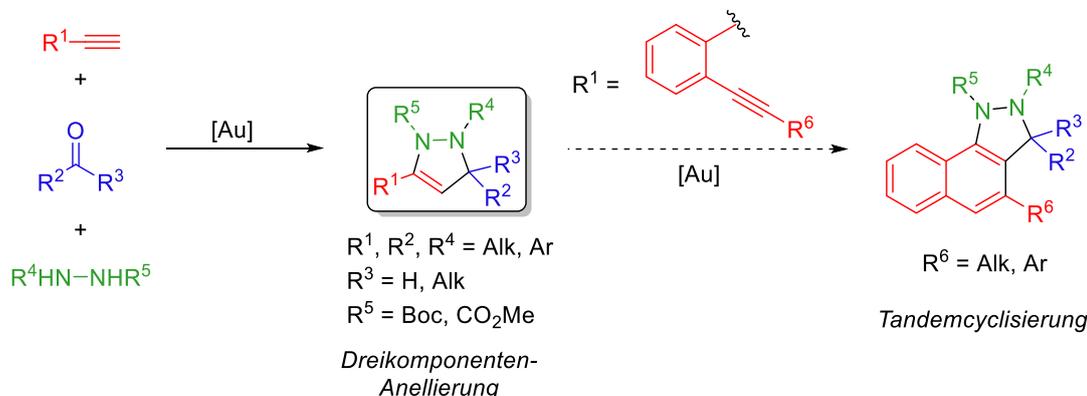
Schema 38: Von PASSERINI entwickelte Mehrkomponentenreaktion.

Diese hoch atomökonomische Reaktion findet noch heute oft Anwendung in der kombinatorischen Chemie. Als weitere wichtige Mehrkomponentenreaktionen sind die von STRECKER (1850), HANTZSCH (1882), BIGINELLI (1891), MANNICH (1912) und UGI (1959) entwickelten Synthesen zu nennen, welche ebenfalls häufig in der kombinatorischen Chemie bei der Entwicklung von Wirkstoffbibliotheken zu finden sind.^[70]

[69] a) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246; b) B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486; c) C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969–4009.

[70] a) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634; c) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.

Im Bereich der Metall-katalysierten Mehrkomponentenreaktion stellte die Arbeitsgruppe von OHNO im Jahr 2015 eine Gold-katalysierte Dreikomponenten-Reaktion zur Darstellung von Dihydropyrazolen vor (Schema 39).^[71]

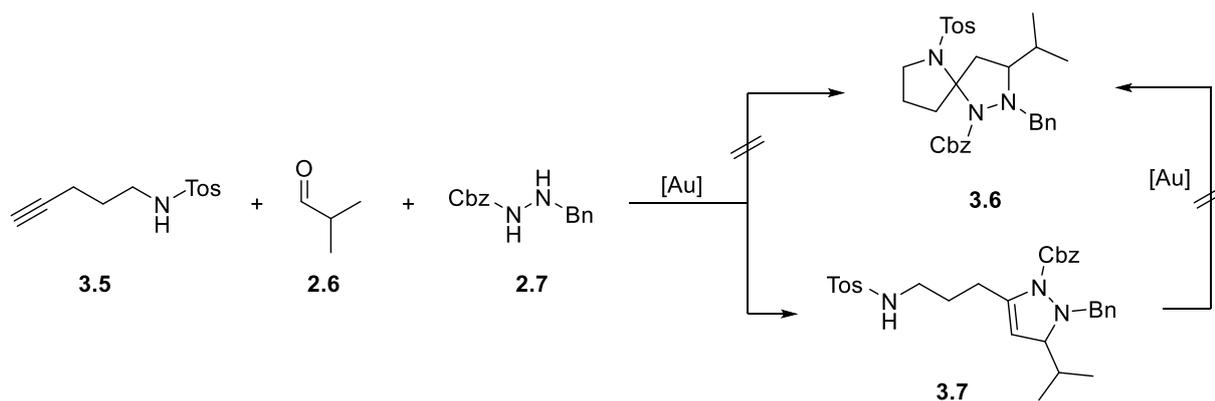


Schema 39: Gold-katalysierte Dreikomponenten-Reaktion zur Darstellung von Dihydropyrazolen nach OHNO.

Die Reaktion verläuft über eine MANNICH-artige Kupplung von Alkinen mit *N,N'*-disubstituierten Hydrazinen und Aldehyden bzw. Ketonen mit anschließender intramolekularer Hydroaminierung. Die Reaktion toleriert eine breite Palette an Substraten, womit über einen einfachen Zugangsweg verschieden substituierte Produkte, ausgehend von leicht verfügbaren Edukten, zugänglich sind. Zusätzlich wird durch die Verwendung von 1,2-Diethinylbenzol-Derivaten als Alkin-Komponente eine Tandemreaktion zu den entsprechenden Dihydropyrazolen ermöglicht.

Auf Grundlage der von OHNO vorgestellten Reaktion entwickelten KRAUSE und WAGNER die bereits in Kapitel 1 gezeigte Gold-katalysierte Spirocyclisierung zur Darstellung von Spiroacetalen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist diese Reaktion allerdings nur für die Synthese von Spiroketalen, ausgehend von Alkinolen, etabliert. WAGNER untersuchte in seiner Doktorarbeit^[66] die Verwendung von Aminopentinen, um die Substratpalette zu erweitern. Ihm war es allerdings nicht gelungen, die gewünschten [N,N]-Spiroacetale zu synthetisieren (Schema 40).

[71] Y. Suzuki, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 326–329.

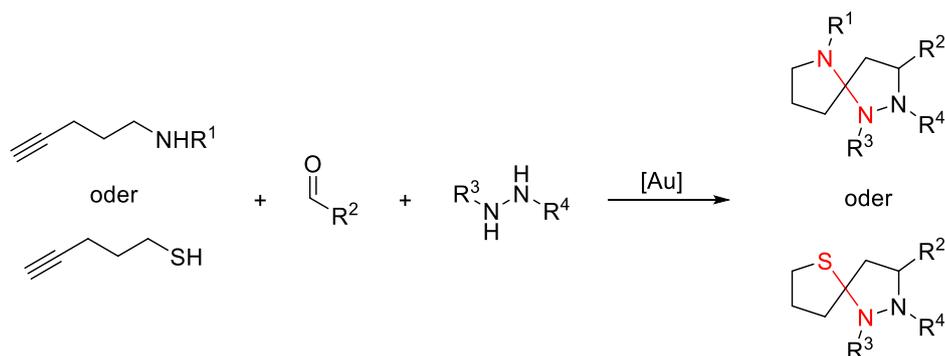


Schema 40: Versuche zur Gold-katalysierten Darstellung von [N,N]-Spiroacetalen.

Anstelle des gewünschten [N,N]-Spiroacetals **3.6** konnte lediglich die Bildung des Dihydropyrazols **3.7** beobachtet werden, welches sich auch nicht in einer weiteren Gold-katalysierten Cyclisierungsreaktion zu dem entsprechenden Spiroacetal **3.6** umsetzen ließ.

3.2 Zielsetzung

Wie bereits in der Einleitung erwähnt stellen heterocyclische Spiroverbindungen aufgrund ihrer häufig vorliegenden biologischen Aktivität interessante Zielmoleküle für die Wirkstoffforschung dar. Hierbei können durch einen einfachen Zugangsweg zu diesen Verbindungen Zeit und Ressourcen gespart werden. Die von KRAUSE und WAGNER entwickelte Gold-katalysierte Mehrkomponenten-Spirocyclisierung erfüllt diese Voraussetzung, da hiermit aus einfachen Edukten in einem einzigen Syntheseschritt komplexe spirocyclische Verbindungen synthetisiert werden können. Diese Reaktion ist bis zu diesem Zeitpunkt allerdings auf die Darstellung von [N,O]-Spirocyclen beschränkt. Aus diesem Grund soll im folgenden Kapitel eine Methode entwickelt werden, um die Mehrkomponenten-Spirocyclisierung auf die Darstellung von [N,N]- und [N,S]-Spirocyclen zu erweitern und somit eine größere Substratvielfalt zu generieren (Schema 41).



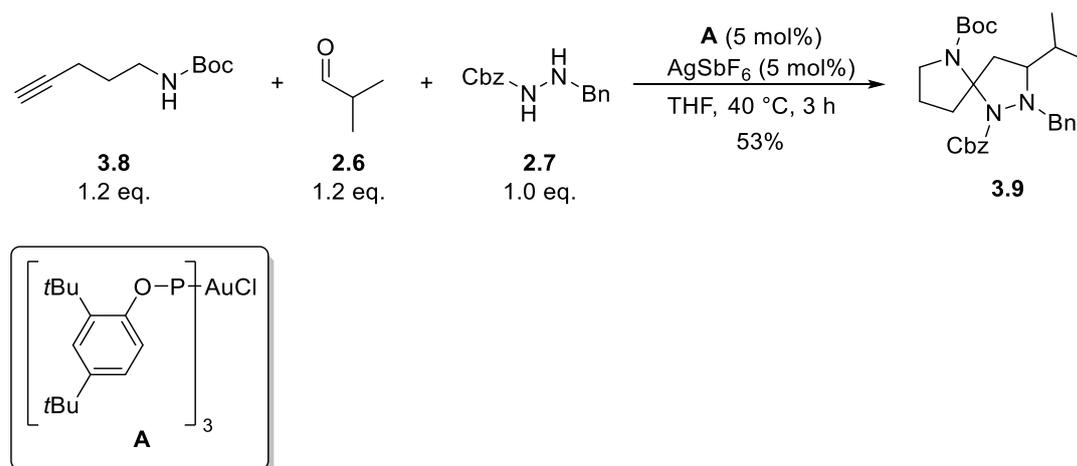
Schema 41: Schematische Darstellung der Gold-katalysierten Mehrkomponentenreaktion zur Darstellung von [N,N]- und [N,S]-Spiroverbindungen.

WAGNER hat in seiner Doktorarbeit bereits Untersuchungen hierzu durchgeführt. Bei dem Versuch [N,N]-Spirocyclen darzustellen, konnte er allerdings lediglich die Bildung von Dihydropyrazolen beobachten (Schema 40). Auf diese Voruntersuchungen soll im Folgenden aufgebaut werden.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

Optimierungsexperimente

Wie bereits erwähnt, konnte WAGNER bei seinen Versuchen nicht die gewünschten [N,N]-Spirocyclen, sondern lediglich einfach cyclisierte Dihydropyrazole darstellen. Er untersuchte in seinen Experimenten bereits den Einfluss verschiedener Lösungsmittel, Temperaturen und den Zusatz von Additiven. Des Weiteren verwendete er verschieden geschützte Hydrazine und Aldehyde. Allerdings nutzte er hierbei immer ein Tosyl-geschütztes Pentinamin **3.5**, welches durch den –M-Effekt der Tosylgruppe wahrscheinlich eine verringerte Nucleophilie aufweist. Aus diesem Grund wurde als erstes eine Testreaktion durchgeführt, bei dem ein Boc-geschütztes Amin **3.8** eingesetzt wurde. Das Amin wurde hierbei geschützt eingesetzt, da vermutet wurde, dass ein ungeschütztes Amin zur Deaktivierung der katalytisch aktiven Spezies führt.^[48] Die stöchiometrischen Verhältnisse wurden so gewählt, wie sie sich bereits für die Synthese der [N,O]-Spirocyclen bewährt haben (Schema 42).



Schema 42: Testreaktion der Gold-katalysierten Spirocyclisierung zur Darstellung von [N,N]-Spirocyclen.

Die gewünschte Spiroverbindung **3.9** konnte bereits bei der ersten Testreaktion mit einer Ausbeute von 53% und einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 isoliert werden. Die beiden Diastereomere wurden säulenchromatographisch getrennt, wodurch es möglich war, die Diastereomere einzeln zu charakterisieren. Die Aufnahme von NMR-Spektren stellte sich jedoch als schwierig heraus. Konnte bei dem Diastereomer **3.9a** noch eine akzeptable Aufspaltungen im NMR-Spektrum beobachtet werden, wurde bei dem zweiten Diastereomer **3.9b** eine starke Signalverbreiterung festgestellt (Abbildung 7).

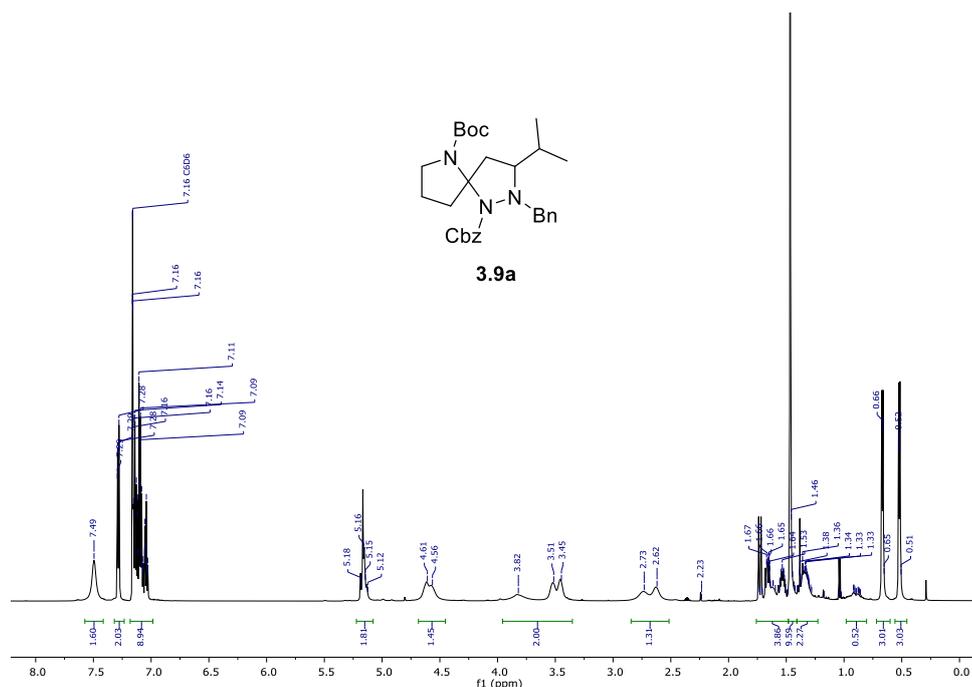


Abbildung 7: $^1\text{H-NMR}$ des Diastereomers **3.9a** von Spiroverbindung **3.9**.

Wie aus Abbildung 7 ersichtlich wird, kommt es besonders im Bereich zwischen 2.5 und 5.5 ppm zu einer deutlichen Signalverbreiterung. Anhand von 2D-Experimenten ließ sich das Spektrum allerdings eindeutig zuordnen. Die Zuordnung der Signale stellte sich bei dem zweiten Diastereomer **3.9b** als weitaus schwieriger heraus. Hier kam es im gesamten Spektrum zu starken Signalverbreiterungen. Aus diesem Grund wurde die Messung des NMR-Spektrums bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt, um den Einfluss der Temperatur auf die Signale beobachten zu können. Eine Tieftemperaturmessung ($0\text{ }^\circ\text{C}$) führte zu keiner Verbesserung der Qualität des Spektrums. Auch eine Messung bei einer Temperatur von $60\text{ }^\circ\text{C}$ führte nur zu einer geringfügigen Verbesserung der Signalqualität. Erst die Messung bei $110\text{ }^\circ\text{C}$ brachte den erwünschten Erfolg. Hierbei musste die Messung aufgrund der hohen Temperatur in DMSO-d_6 durchgeführt werden. In Abbildung 8 findet sich ein Vergleich der Messung bei Raumtemperatur (Lösungsmittel CDCl_3) mit der Messung bei $110\text{ }^\circ\text{C}$ (Lösungsmittel DMSO-d_6).

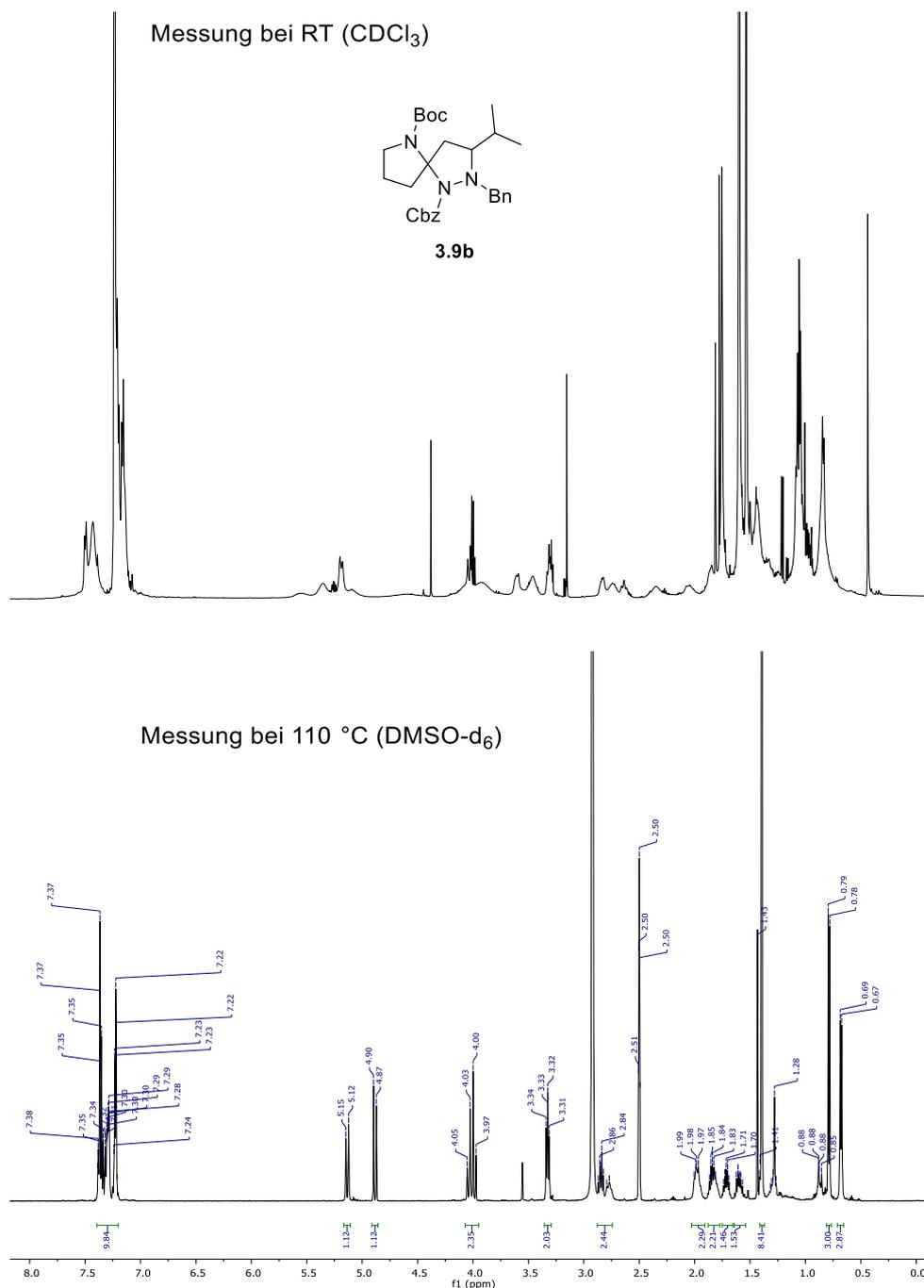


Abbildung 8: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren des Diastereomers **3.9b** der Spiroverbindung **3.9**.

Auch wenn die beiden Spektren aufgrund unterschiedlicher Lösungsmittel nicht direkt miteinander vergleichbar sind, ist ein deutlicher Unterschied zu erkennen. Sind im oberen Spektrum die Signale stark verbreitert und zeigen keine Aufspaltung, sind im unteren Spektrum alle Signale scharf und die Aufspaltungen klar zu erkennen.

Die Verbreiterung der Signale kann durch zwei Effekte erklärt werden. Zum einen kann die Signalverbreiterung durch die vorhandenen Cbz- und Boc-Schutzgruppen verursacht werden. Hierbei wird bei der geladenen Amidresonanzstruktur durch den partiellen Doppelbindungscharakter die Rotation eingeschränkt, was eine Signalverbreiterung zur Folge

haben kann. Durch das Erhöhen der Temperatur wird die Rotationsbarriere überwunden, wodurch eine verbesserte Signalaufspaltung gegeben wird.^[72]

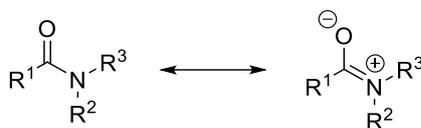


Abbildung 9: Amidresonanzstruktur.

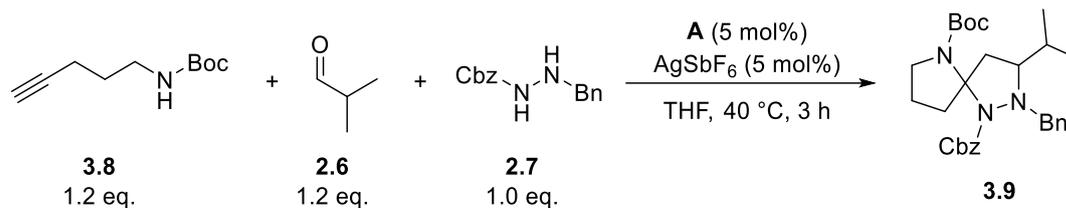
Ein weiterer Effekt wird durch die vorhandenen ^{14}N -Kerne verursacht. ^{14}N besitzt im Gegenteil zu z.B. ^1H - oder ^{13}C -Kernen ($I = \frac{1}{2}$) einen Kernspin von $I = 1$. Solche Kerne weisen keine kugelförmige Verteilung der positiven elektrischen Kernladung, sondern eine ellipsoide Verteilungsform auf. Hierdurch besitzen diese Kerne neben dem magnetischen Dipolmoment ein zusätzliches elektrisches Quadrupolmoment. Dieses Quadrupolmoment kann mit einem elektrischen Feldgradienten wechselwirken, wodurch der Kernspin umorientiert wird und somit eine Quadrupol-Feldgradient-Relaxation induziert werden kann. Diese zusätzliche Wechselwirkung ist in der Regel sehr stark, was zu meist kurzen Relaxationszeiten und somit breiten NMR-Resonanzsignalen führt. Da bei der oben gezeigten Spiroverbindung **3.9** gleich drei Stickstoffatome vorhanden sind, tritt dieser Effekt verstärkt auf, was eine starke Verbreiterung der Signale zur Folge hat. Um eine Quadrupol-Feldgradient-Relaxation zu vermeiden, kann die Messung bei höheren Temperaturen durchgeführt werden. Hierdurch kann es zu einer Entkopplung des Kernquadrupolmoments kommen, wodurch die Relaxationszeiten wieder länger werden und so die Signalverbreiterung unterbunden werden kann. Für Grundlagen der NMR-Spektroskopie^[72] und eine detailliertere Betrachtung des Problems der Quadrupol-Feldgradient-Wechselwirkung^[73] sei auf die angegebene Literatur verwiesen.

Nach der Testreaktion sollte der Umsatz der Reaktion weiter gesteigert werden. Hierzu wurde als erstes der Einfluss von Molekularsieb (Molsieb) auf die Reaktion untersucht. Molsieb ist in der Lage, das bei der Reaktion freiwerdende Wasser abzufangen und so das Gleichgewicht der Reaktion zur Produktseite zu verschieben. Hierzu wurde aktiviertes Molsieb mit einer Porengröße von 4\AA verwendet (Tabelle 14).

[72] Hesse, Manfred, Maier, Herbert, Maier, Zeeh, Bernd, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, **2005**.

[73] R. Kimmich, *NMR. Tomography, Diffusometry, Relaxometry*, Springer, Heidelberg, **1997**.

Tabelle 14: Einfluss von Molsieb auf dem Umsatz der [N,N]-Spirocyclisierung.



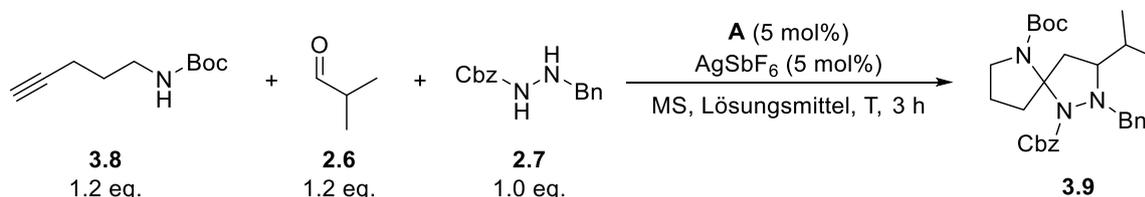
	Molsieb 4Å	Ausbeute [%] ^[a]
1.	-	53
2.	+	66

[a] Isolierte Ausbeute

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich wird, hat der Zusatz von Molsieb einen deutlichen Einfluss. So konnte die Ausbeute unter denselben Reaktionsbedingungen nur durch den Zusatz von Molsieb um 13% gesteigert werden.

Um den Umsatz weiter zu steigern, wurde als nächstes der Einfluss verschiedener Lösungsmittel untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 15.

Tabelle 15: Lösungsmittelscreening der [N,N]-Spirocyclisierung.



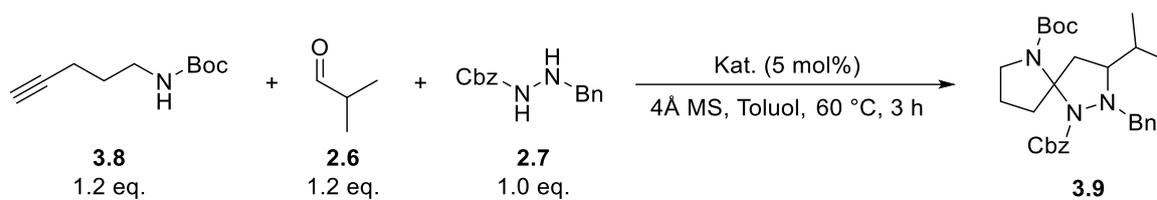
	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^[a]
1.	THF ^[b]	40	66
2.	Et ₂ O ^[b]	40	54
3.	CH ₂ Cl ₂ ^[b]	40	60
4.	EtOH ^[c]	40	< 10
5.	Aceton ^[c]	40	48
6.	MeCN ^[c]	40	36
7.	Toluol ^[b]	40	73
8.	Toluol ^[b]	60	78
9.	Toluol ^[b]	RT	38

[a] Isolierte Ausbeute, Diastereomenverhältnis 1:1. [b] Molsieb 4Å. [c] Molsieb 3Å.

Das Lösungsmittelscreening wurde bei einer Temperatur von 40 °C durchgeführt und die Reaktionen wurden nach 3 h abgebrochen, um eine einfache Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Bis auf EtOH (Eintrag 4, < 10%) und MeCN (Eintrag 6, 36%) konnten mit allen Lösungsmitteln moderate bis gute Ausbeuten erzielt werden. Die höchste Ausbeute konnte unter Verwendung von Toluol als Lösungsmittel erzielt werden (Eintrag 7, 73%). Durch eine Temperaturerhöhung auf 60 °C konnte die Ausbeute leicht gesteigert werden (Eintrag 8, 78%). Bei Raumtemperatur wurde mit Toluol als Lösungsmittel lediglich eine Ausbeute von 38% erzielt. Das Produkt wurde in allen Fällen als Diastereomergemisch im Verhältnis von 1:1 erhalten.

Da die Ausbeute weiter gesteigert werden sollte, wurden als nächstes der Einsatz verschiedener Gold-Katalysatoren untersucht. Hierzu sollten sowohl NHC- als auch Phosphin-Goldkatalysatoren sowie einfache Goldsalze getestet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Katalysatorscreening der [N,N]-Spirocyclisierung.



	<i>Katalysatorsystem</i>	<i>Ausbeute [%]</i> ^[a]
1.	IPrMeAuCl / AgSbF ₆	90
2.	IPrMeAuCl / AgOTs	< 10
3.	IPrMeAuCl / AgOTf	< 10
4.	IPrAuCl / AgSbF ₆	60
5.	A / AgSbF ₆	78
6.	Ph ₃ PAuCl / AgSbF ₆	68
7.	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	30
8.	AuCl	42
9.	AuCl ₃	-[b]
10.	AgSbF ₆	-[c]
11.	-	-[c]

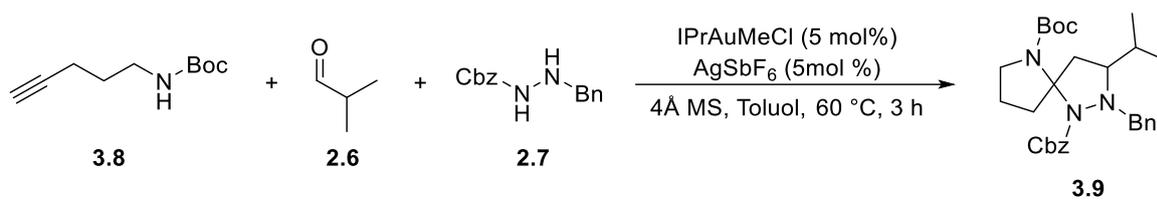
[a] Isolierte Ausbeute, Diastereomerenverhältnis 1:1. [b] Ausschließlich Nebenproduktbildung. [c] 48 h Reaktionszeit.

Das Screening zeigte, dass unter Verwendung von IPrMeAuCl/AgSbF₆ (Eintrag 1) eine sehr gute Ausbeute von 90% erzielt werden konnte. Bei der Verwendung alternativer Silbersalze

(Eintrag 2+3) kam es zu einer deutlichen Abnahme der Ausbeute (< 10%). Beim Einsatz des IPrAuCl-Katalysators konnte eine moderate Ausbeute von 60% erzielt werden (Eintrag 4). Eine ähnliche Ausbeute wurde bei Verwendung des Phosphin-Katalysators Ph₃PAuCl erzielt (Eintrag 6, 68%). Wird die Reaktion mit Gold(I)chlorid katalysiert, kann immerhin eine moderate Ausbeute erzielt werden (Eintrag 8, 42%). Die Verwendung des Gold(III)chlorids führte ausschließlich zur Bildung von Nebenprodukten. Des Weiteren wurden zwei Testreaktionen ohne den Einsatz von Gold-Verbindungen durchgeführt. Hierbei wurde einmal nur ein Silbersalz zugegeben (Eintrag 10) und einmal wurde die Reaktion ohne Zusatz eines Katalysators durchgeführt (Eintrag 11). In beiden Fällen konnte auch nach 48 h kein Produkt **3.9** erhalten werden.

Da bisher die stöchiometrischen Verhältnisse konstant gehalten wurden, wurden diese im nächsten Schritt variiert (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einfluss verschiedener stöchiometrischer Verhältnisse auf den Umsatz der [N,N]-Spirocyclisierung.



	Alkin 3.8 [eq.]	Aldehyd 2.6 [eq.]	Hydrazin 2.7 [eq.]	Produkt 3.9 [%] ^[a]
1.	1.0	1.0	1.0	54
2.	1.2	1.0	1.2	48
3.	1.0	1.2	1.2	78
4.	1.2	1.2	1.0	90
5.	1.5	1.5	1.0	84
6.	2.0	2.0	1.0	88

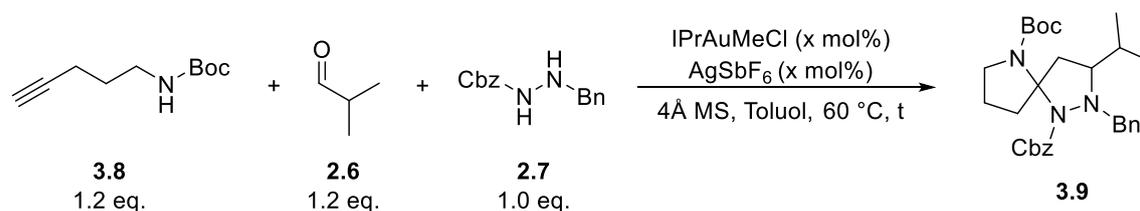
[a] Isolierte Ausbeute, Diastereomerenverhältnis 1:1.

Um die für die Reaktion optimalen stöchiometrischen Verhältnisse zu ermitteln, wurden die eingesetzten Edukte in verschiedenen Verhältnissen eingesetzt. Hierbei wurden die Reaktanten zuerst in gleichen Verhältnissen eingesetzt (Eintrag 1), wobei lediglich eine Ausbeute von 54% erzielt werden konnte. Wurden Alkin **3.8** und Hydrazin **2.7** im Überschuss eingesetzt, verringerte sich die Ausbeute auf 48% (Eintrag 2). Wurde der Aldehyd **2.6** und das Hydrazin **2.7** im Überschuss eingesetzt, konnte die Ausbeute auf 78% gesteigert werden. Die höchste Ausbeute

konnte mit einem Überschuss an Alkin **3.8** und Aldehyd **2.6** erhalten werden (Eintrag 4, 90%), wobei die beiden Komponenten mit einem Überschuss von 1.2 eq. eingesetzt wurden. Durch eine weitere Erhöhung auf 1.5 eq. (Eintrag 5, 84%) oder 2.0 eq. (Eintrag 6, 88%) konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden.

Um zu untersuchen, ob durch eine Erhöhung der Katalysatormenge die Umsätze weiter gesteigert werden können, wurden verschiedene Katalysatorbeladungen getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Einfluss der Katalysatorbeladung auf den Umsatz der [N,N]-Spirocyclisierung.



	Katalysatorbeladung [mol%] ^[a]	Zeit [h]	Produkt 3.9 [%] ^[b]
1.	1	7	82
2.	5	3	90
3.	7	3	78
4.	10	3	80

[a] [Au] und [Ag] werden im Verhältnis 1:1 eingesetzt. [b] Isolierte Ausbeute, Diastereomerenverhältnis 1:1.

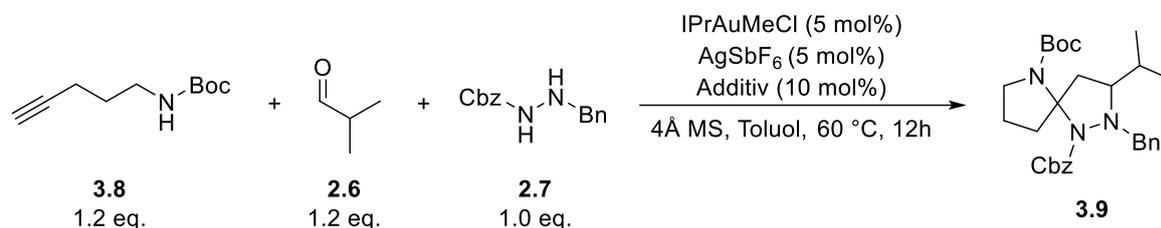
Durch die Verwendung verschiedener Katalysatorbeladungen konnte gezeigt werden, dass eine Beladung von 5 mol% Katalysator (Eintrag 2) optimal für die gezeigte Reaktion ist. Durch eine Erhöhung der Katalysatormenge konnte, nach gleicher Reaktionszeit die Ausbeute nicht weiter gesteigert werden (Eintrag 3+4). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass selbst mit einer Katalysatormenge von lediglich 1 mol% eine Ausbeute von 82% erhalten wird, wenn die Reaktionszeit auf 7 h verlängert wird (Eintrag 1).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, kann die Reaktionsgeschwindigkeit von 1,3-dipolaren Cycloadditionen durch den Zusatz von LEWIS-Säuren beeinflusst werden. Aus diesem Grund wurden der Reaktion verschiedene Metallsalze zugefügt. Die verwendeten Salze wiesen bereits in verschiedenen Reaktionen durch ihre koordinativen Eigenschaften katalytische Aktivitäten auf.^[74] Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst. Die Additive wurden hierbei in

[74] S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Eur. J.* **2000**, 3491–3494.

katalytischen Mengen (10 mol%) eingesetzt, da WAGNER bei ähnlichen Untersuchungen gute Umsätze erzielen konnte.^[66]

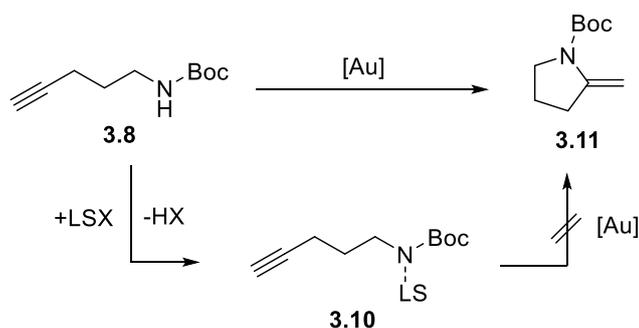
Tabelle 19: Einfluss verschiedener LEWIS-Säuren auf die [N,N]-Spirocyclisierung.



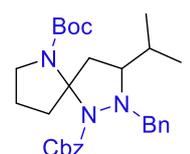
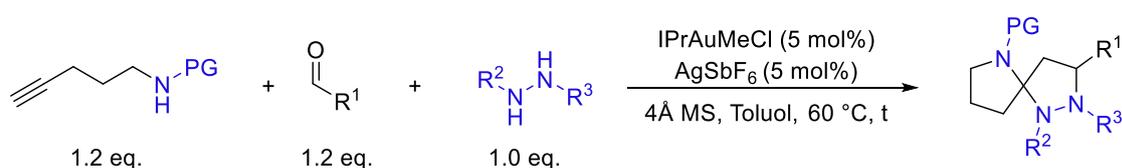
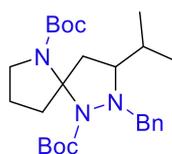
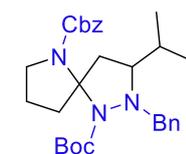
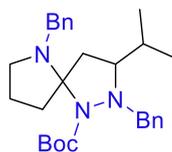
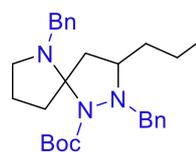
	Additiv	Produkt 3.9
1.	InCl ₃	- [a]
2.	Zn(OTf) ₂	- [a]
3.	CeCl ₃	- [a]
4.	Cu(OTf) ₂	- [a]
5.	FeCl ₂	- [a]
6.	FeCl ₃	- [a]

[a] Spuren konnten mittels Dünnschichtchromatografie nachgewiesen werden.

Interessanterweise konnte bei keinem der eingesetzten Additive nach 12 h Reaktionszeit ein Umsatz zu dem entsprechenden Produkt **3.9** beobachtet werden (Tabelle 19). Somit verringern die eingesetzten Additive die katalytische Aktivität des Gold-(I)-Katalysators. Hierbei könnte es zu Austauschreaktionen der Anionen der Additive mit der kationischen Gold-Spezies kommen, wodurch die resultierende Gold-Verbindung ihre katalytische Aktivität verliert. Um dies weiter zu untersuchen, sollten Experimente durchgeführt werden, bei denen die Gold- und Silberverbindung im Überschuss im Vergleich zu den Additiven eingesetzt werden. Hierbei sollten zwar geringe Mengen des Katalysators deaktiviert, das Produkt aber dennoch mit einer guten Ausbeute gebildet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass durch eine Koordination der LEWIS-Säure an die Reaktanten die Bildung der Spiroverbindung **3.9** unterbunden wird. Da WAGNER in seiner Doktorarbeit^[66] erfolgreich [O,O]-Spirocyclen unter Einsatz ähnlicher LEWIS-Säuren in Gold-katalysierten Reaktionen darstellen konnte, wird die Reaktion womöglich durch eine Koordination unterbunden. So könnte die LEWIS-Säure an die Amidgruppe des Alkyls **3.10** koordinieren, wodurch die Cyclisierung des Pentinamins **3.10** unterbunden wird und es somit nicht zur Bildung des Pyrrolidins **3.11** kommen kann (Schema 43).

Schema 43: Koordination einer Lewis-Säure (LS) an das Pentinamin **3.8**.Anwendungsbreite

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde dann ein Substratscreening durchgeführt. Hierzu wurden verschieden geschützte Hydrazine, Aldehyde und Alkine verwendet (Schema 44). Damit die Spiroverbindungen für mögliche Folgereaktionen zugänglich werden, sollte eine Orthogonalität der Schutzgruppen gewährleistet sein. Hierzu wurde eine Kombination aus Boc-, Cbz- und Benzylschutzgruppe gewählt, wobei die Positionen der Schutzgruppen variiert wurden (Schema 44).

**3.9**
90%, *dr* = 1:1, 3 h**3.11**
87%, *dr* = 57:43, 1 h**3.12**
82%, *dr* = 1:1, 2.5 h**3.13**
0%, 72 h**3.14**
0%, 72 h**3.15**
0%, 72 h

Schema 44: Variation der Schutzgruppen bei der Spirocyclisierung.

Die Spirocyclen **3.9**, **3.11** und **3.12** konnten mit sehr guten Ausbeuten erhalten werden (**3.9**, 90%; **3.11**, 87%; **3.12**, 82%). Da Verbindung **3.11** kristallin vorliegt, konnte durch Umkristallisation ein

Einkristall erhalten werden. Mittels Röntgenstrukturanalyse konnte dann die Struktur bestätigt werden (Abbildung 10).

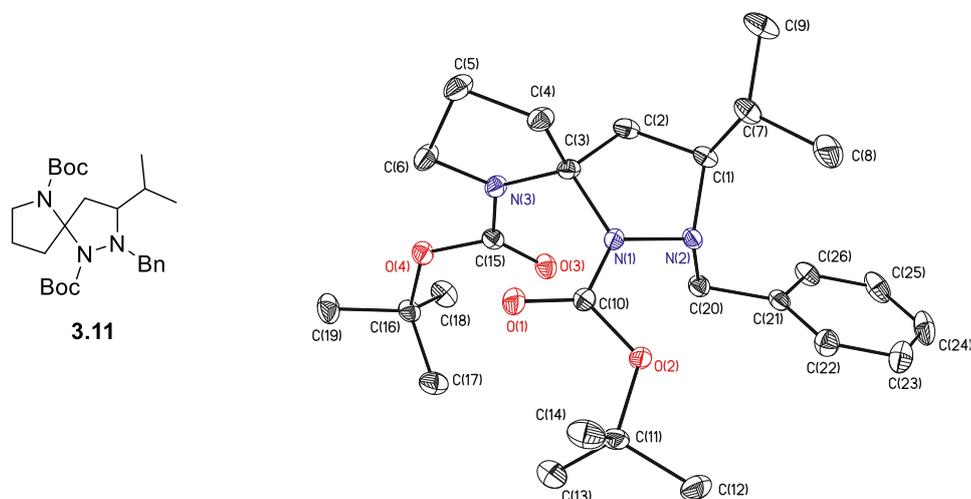
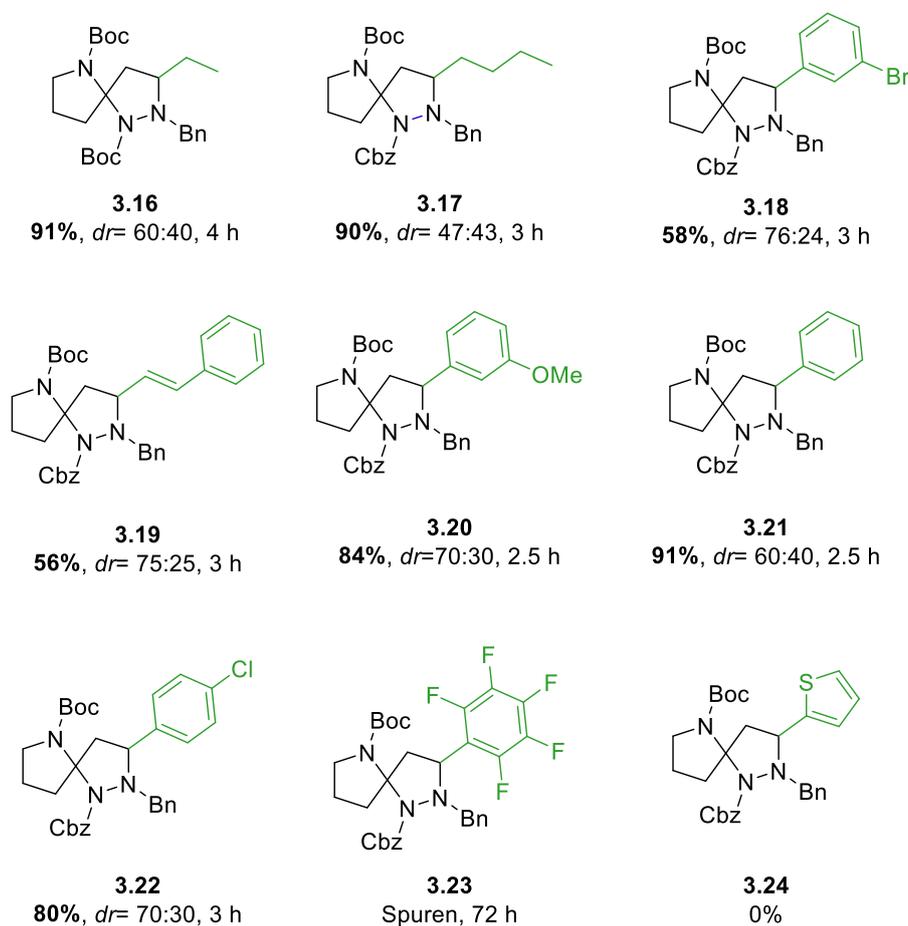
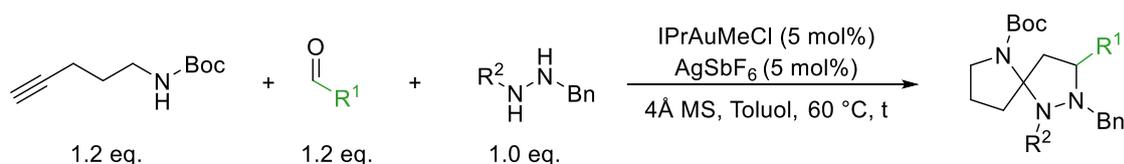


Abbildung 10: Kristallstruktur der Spiroverbindung **3.11**.

Hierbei wurde eine Kristallstruktur des Hauptdiastereomers der Verbindung **3.11** angefertigt. Dieses weist eine (*R;R*)- bzw. (*S;S*)-Konfiguration auf und wurde als Racemat erhalten.

Der Versuch, das ungeschützte Pentinamin zu der entsprechenden Spiroverbindung **3.13** umzusetzen, war nicht erfolgreich. Hierbei kommt es wahrscheinlich zu einer Koordination des freienamins an die kationische Gold-Spezies, wodurch diese deaktiviert wird. Auch unter Verwendung eines Bn-geschützten Pentinamins konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden (**3.14** und **3.15**). Offenbar wird für die Stabilität der Spiroverbindung eine Amidschutzgruppe benötigt, was in weiteren Experimenten näher untersucht werden sollte. Da jedoch durch die synthetisierten Substrate eine Orthogonalität der Schutzgruppen gewährleistet war, wurde an dieser Stelle auf weitere Experimente verzichtet.

Als nächstes sollten die eingesetzten Aldehyde variiert werden. Hierzu wurde das Boc-geschützte Pentinamin in Kombination mit dem Cbz- und Bn-geschütztem Hydrazin verwendet, da hier bei der Verwendung von Isobutanal als Aldehyd die höchste Ausbeute (Schema 44, **3.9**, 90%) erzielt werden konnten. Die Ergebnisse sind Schema 45 zu entnehmen.

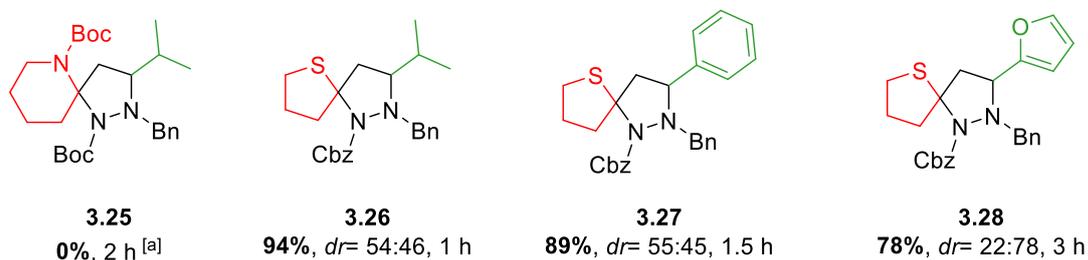
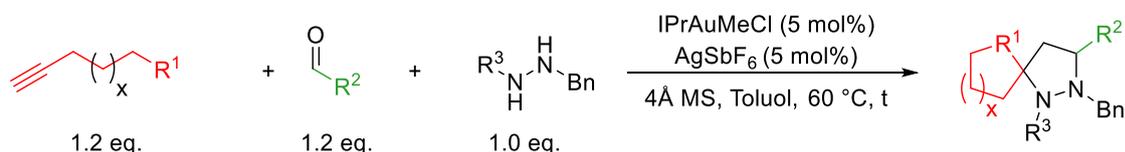


Schema 45: Variation der Aldehyde bei der Gold-katalysierten Spirocyclisierung.

Auch unter Verwendung von unverzweigten aliphatischen Aldehyden konnten die [N,N]-Spirocyclen in sehr guten Ausbeuten erhalten werden (**3.16**, 90%; **3.17**, 91%). Bei Verwendung von Halogen-substituierten aromatischen Aldehyden konnten gute Ausbeuten erzielt werden. So konnte mit 3-Brombenzaldehyd nach 3 h eine Ausbeute von 58% des Produkts **3.18** isoliert werden. Bei der Reaktion mit 4-Chlorbenzaldehyd hingegen konnte eine deutlich höhere Ausbeute (**3.21**, 80%) erhalten werden. Um hier auszuschließen, dass die unterschiedlichen Ausbeuten auf verschiedene Substitutionsmuster zurückzuführen sind, sollten hier bei zukünftigen Experimenten Reaktionen mit dem jeweils anders substituierten Aldehyd (4-Brombenzaldehyd und 3-Chlorbenzaldehyd) durchgeführt werden. Unter Verwendung von Pentafluorbenzaldehyd wurde ein komplexes Produktgemischt erhalten, bei dem sich das Produkt **3.23** lediglich in

Spuren mittels Massenspektroskopie nachweisen ließ. Bei Verwendung von Thiophen-2-carbaldehyd konnte kein Produkt **3.24** isoliert werden.

Als nächstes wurde die Verwendung einer alternativen Alkinkomponente getestet. Hierzu wurden Boc-Hexinamin und Pentinthiol eingesetzt (Schema 46).



Schema 46: Einsatz von Boc-Hexinamin und Pentinthiol als alternative Alkinkomponente.

Es konnte gezeigt werden, dass sich Pentinthiol hervorragend für die Gold-katalysierte Spirocyclisierung eignet. So konnten drei verschiedene [N,S]-Spirocyclen synthetisiert werden. Hierbei konnten die entsprechenden Spiroverbindungen bei Verwendung von Isobutanal mit einer Ausbeute von 94% (**3.26**), bei der Verwendung von Benzaldehyd mit einer Ausbeute von 89% (**3.27**) und bei der Verwendung von Furfural mit einer Ausbeute von 78% (**3.28**) erhalten werden. Bei der Verwendung eines Boc-geschützten Hexinamins konnte das gewünschte Produkt **3.25** nicht erhalten werden. Bei dieser Reaktion wurde selektiv ein Nebenprodukt gebildet, welches im ¹³C-NMR-Spektrum nicht das für die Spiroverbindungen typische Signal bei ~85 ppm (quartäres Spirokohlenstoffatom), sondern ein Signal bei 106 ppm aufwies (Abbildung 11).

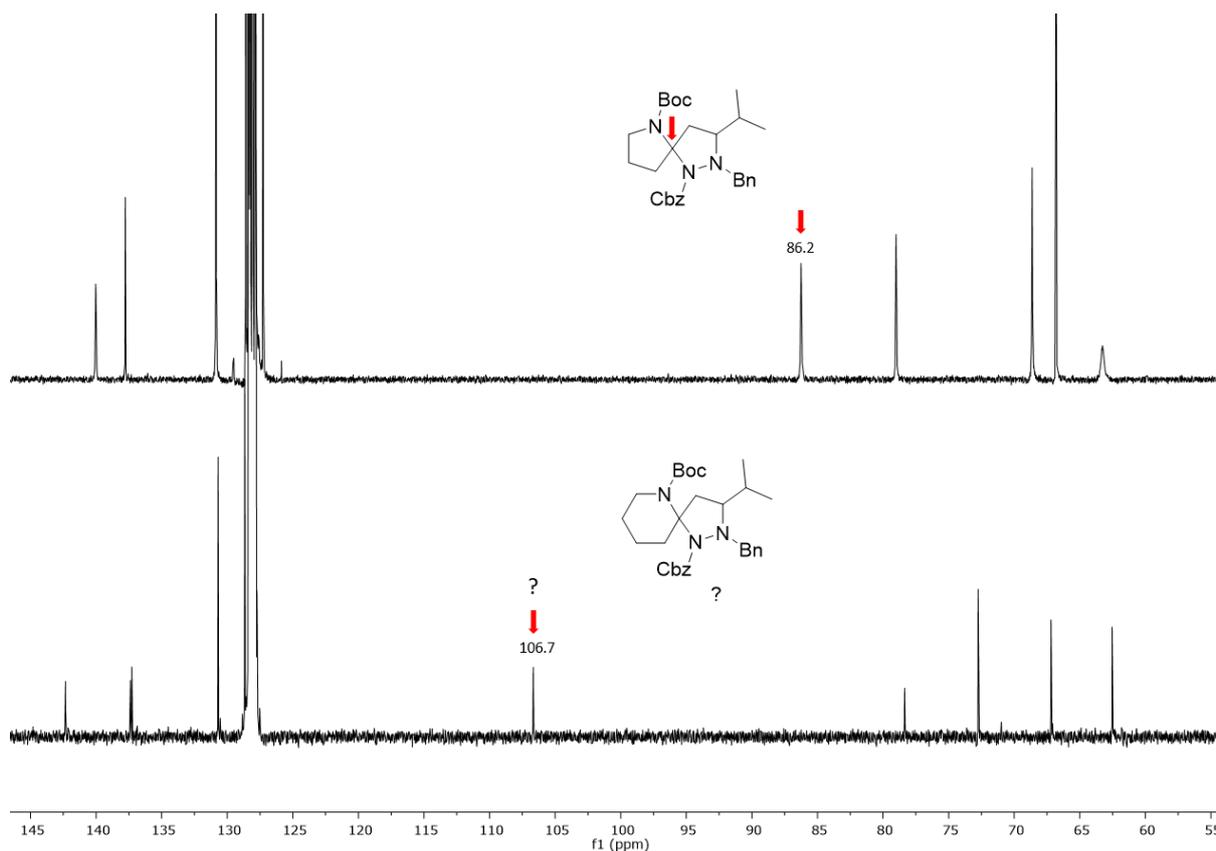


Abbildung 11: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der 5- und vermeintlich 6-gliedrigen Spiroverbindung.

Da die Masse der erhaltenen Verbindung mit der Masse der gewünschten Spiroverbindung **3.25** übereinstimmt, muss es sich bei dieser Verbindung um ein Isomer handeln. Durch 2D-NMR-Experimente konnte dem Produkt eindeutig die Struktur **3.29** zugewiesen werden. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan konnte die Strukturzuordnung ebenfalls mittels Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 12).

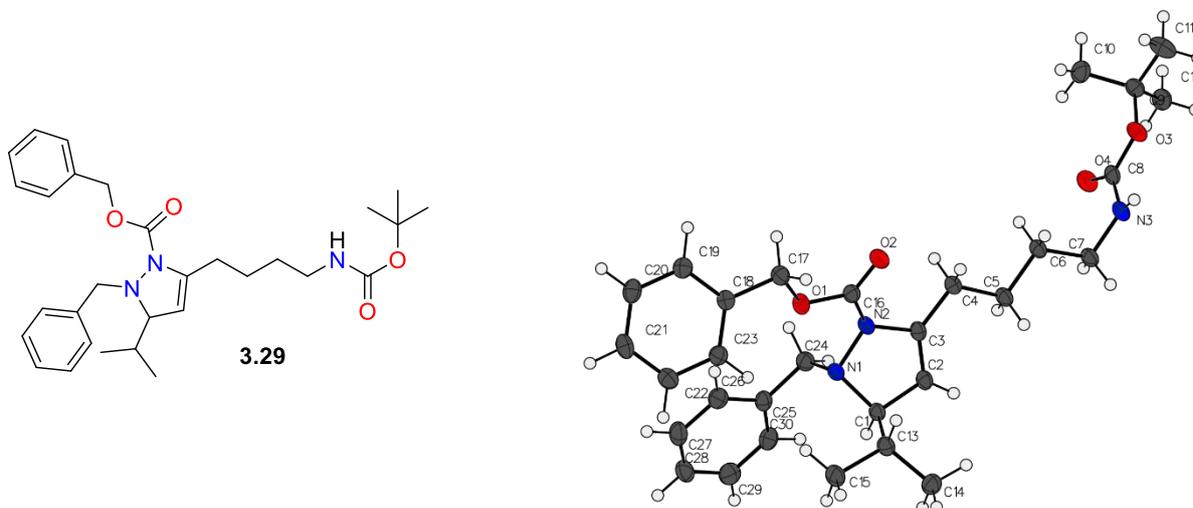
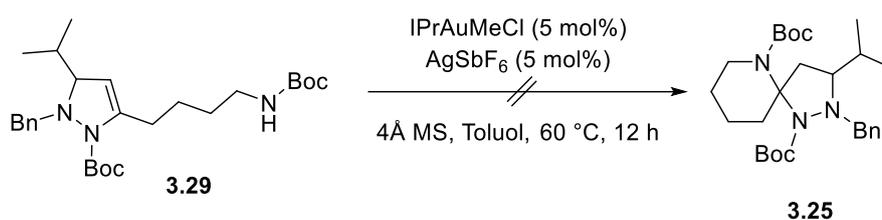


Abbildung 12: Kristallstruktur des Dihydropyrazols **3.29**.

Die Bildung von Dihydropyrazolen wurde auch von WAGNER bei seinen Untersuchungen^[66] beobachtet. Dieses Verhalten wurde allerdings bei der Verwendung eines Tosyl-geschützten Pentinamins beobachtet, wodurch hierbei wahrscheinlich durch den –M- und –I-Effekt der Tosylgruppe ein nukleophiler Angriff unterbunden wurde. In diesem Fall sollte kein Unterschied zwischen der Nucleophilie des Boc-Pentinamins zu dem Boc-Hexinamin bestehen. Nachdem die Struktur des Dihydropyrazols **3.29** aufgeklärt war, wurde versucht, diese Verbindung mittels Gold-Katalyse weiter zu der entsprechenden Spiroverbindung **3.25** umzusetzen (Schema 47).



Schema 47: Versuch das Dihydropyrazol **3.31** zu Spiroverbindung **3.25** umzusetzen.

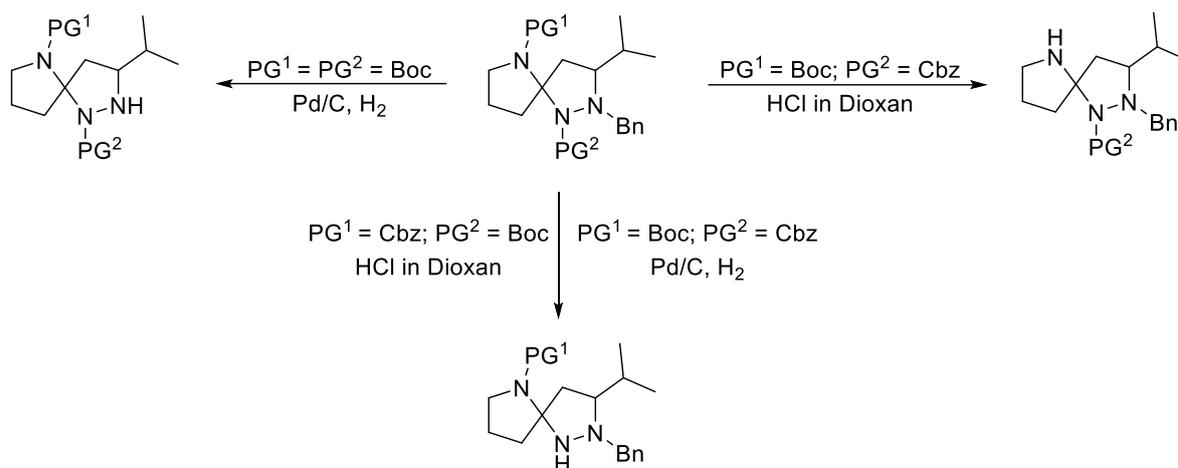
Die Reaktion wurde nach 12 h bei 60 °C abgebrochen und es konnte lediglich das Edukt **3.29** reisoliert werden. Hierbei scheint die Dihydropyrazolstruktur eine höhere Stabilität aufzuweisen als die Spiroverbindung **3.25**.

Bei allen oben gezeigten Verbindungen konnten keine signifikanten Diastereomerenüberschüsse beobachtet werden. Das beste Diastereomerenverhältnis (75:25) wurde bei Spiroverbindung **3.19** erreicht, welche ausgehend von Zimtaldehyd synthetisiert wurde. Die Diastereoselektivität scheint zum einen von der Wahl der Schutzgruppen als auch vom Aldehyd abhängig zu sein. So änderte sich das Diastereomerenverhältnis durch den Austausch der Schutzgruppe am Pentinamin von Boc **3.11** zu Cbz **3.12** von 57:43 auf 50:50. Zwar ist dies nur ein geringer Unterschied, allerdings ist ein Einfluss zu erkennen. Eine Änderung der Amid-Schutzgruppe am Hydrazin zeigte hingegen so gut wie keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion. So wurde bei Verwendung eines Cbz-geschützten Hydrazins das Produkt **3.9** mit einem Diastereomerenverhältnis von 61:49 und das Produkt **3.11** mit der Boc-Schutzgruppe mit einem Verhältnis von 57:43 erhalten. Unter der Verwendung aromatischer Aldehyde, welche im Vergleich zu den eingesetzten aliphatischen Aldehyden einen größeren sterischen Anspruch besitzen, konnten tendenziell bessere Diastereomerenverhältnisse erhalten werden. Um die

Diastereomerenüberschüsse zu steigern, könnte der Einsatz chiraler Additive oder Katalysatoren sinnvoll sein. Eine ausführliche Diskussion hierzu findet sich in Kapitel 4.

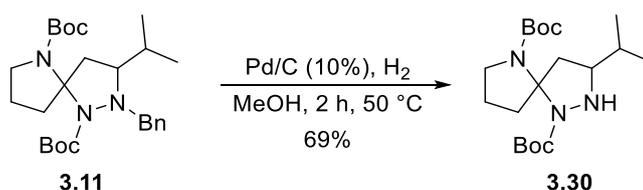
Entschützungsexperimente

Eine Entschützung der Stickstoffatome der Spiroverbindungen ist sinnvoll, da die Verbindungen so zugänglich für weitere Modifikationen werden. Aus diesem Grund wurden verschiedene Entschützungsexperimente durchgeführt (Schema 48).



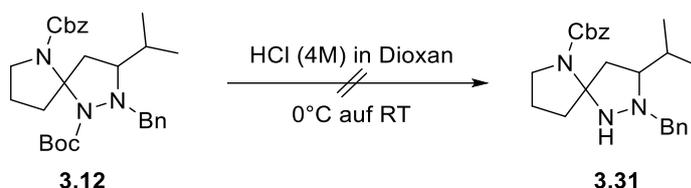
Schema 48: Verschiedene Entschützungsexperimente als Zugang zu den ungeschützten Spiroverbindungen.

Zunächst wurde die Benzyl-Schutzgruppe unter reduktiven Bedingungen mit Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre abgespalten (Schema 49).



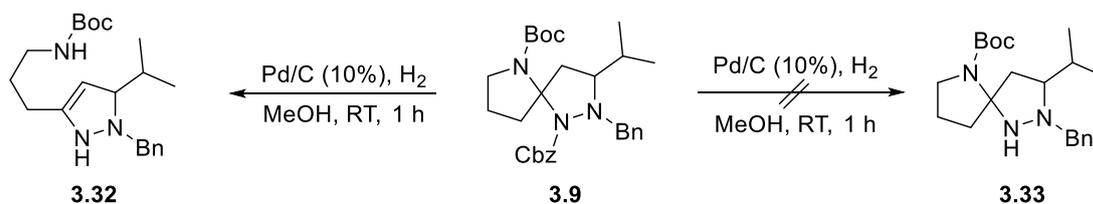
Schema 49: Abspaltung der Benzylgruppe unter reduktiven Bedingungen.

Die Benzylgruppe konnte erfolgreich mit einer guten Ausbeute von 69% abgespalten werden. Die Schutzgruppe scheint hierbei keinen signifikanten Einfluss auf die Stabilität der Spiroverbindung **3.30** zu besitzen. Im nächsten Schritt sollte die Boc-Schutzgruppe von Verbindung **3.12** unter sauren Bedingungen abgespalten werden (Schema 50).



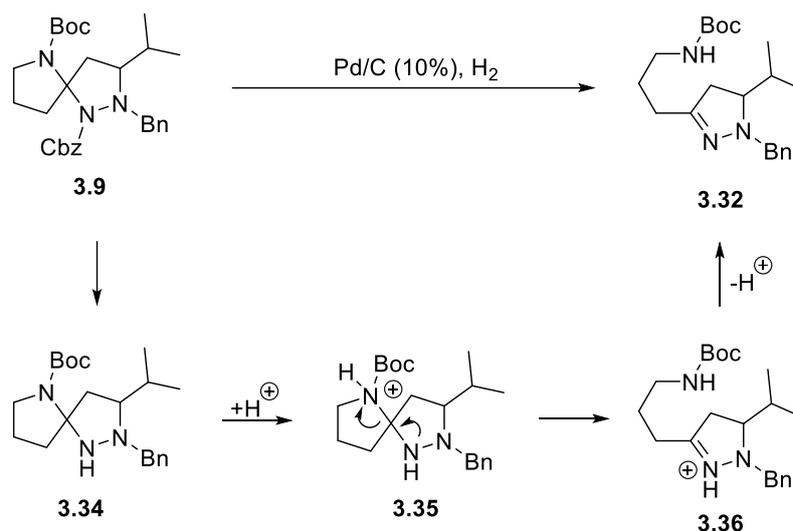
Schema 50: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen.

Bei dem Versuch, die Boc-Schutzgruppe von Verbindung **3.12** abzuspalten, konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Hierbei konnte mittels Dünnschichtchromatographie die Bildung mehrerer Nebenprodukte beobachtet werden, welche nicht charakterisiert wurden. Um diese Position der Verbindung dennoch zu entschützen, wurde ein anderes Schutzgruppen-Substitutionsmuster gewählt und der Versuch unternommen, die Cbz- neben der Bn-Schutzgruppe reaktiv abzuspalten (Schema 51).



Schema 51: Reduktive Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe.

Die Reaktion wurde hierbei unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt um zu vermeiden, dass neben der Cbz- auch die Bn-Schutzgruppe abgespalten wird. Auch hier konnte die Bildung des gewünschten Produkts **3.31** nicht beobachtet werden. Allerdings kam es hier selektiv zur Bildung des Produktes **3.32**, welches die identische Masse wie die Spiroverbindung **3.33** aufweist. So konnte die Schutzgruppe zwar erfolgreich abgespalten werden, jedoch kam es zu einer zusätzlichen Ringöffnung. WAGNER^[66] beobachtete bereits bei der Entschützung von [N,O]-Spiroverbindungen eine Ringöffnung, sobald die Schutzgruppe des Stickstoffatoms abgespalten wurde, welches sich in direkter Nachbarschaft zum Spirokohlenstoffatom befindet. Diese Schutzgruppe scheint einen großen Einfluss auf die Stabilität der Verbindung zu besitzen. Der vorgeschlagene Mechanismus der Ringöffnung ist in Schema 52 dargestellt.

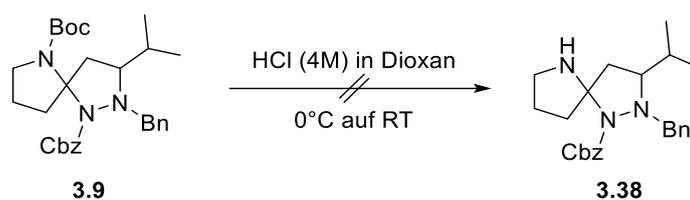


Schema 52: Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe mit anschließender Ringöffnung.

Hierbei wird im ersten Schritt die Cbz-Schutzgruppe abgespalten. Anschließend kommt es zu einer Protonierung des Amid-Stickstoffatoms der Verbindung **3.35**, wodurch das Acetal gespalten wird. Durch die Deprotonierung des Iminium-Ions **3.36** wird schließlich das Pyrazol **3.32** gebildet.

Da WAGNER in seiner Arbeit^[66] sowohl saure als auch basische und reduktive Bedingungen zur Abspaltung verschiedener Schutzgruppen untersucht hat, welche alle zur Ringöffnung führten, wurde an dieser Position auf weitere Entschützungsexperimente verzichtet.

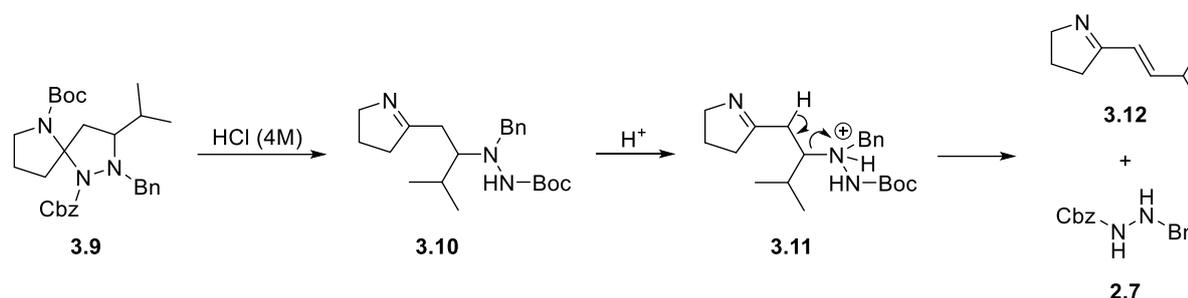
Als nächstes wurde versucht die Boc-Schutzgruppe des Pyrrolidinstickstoffatoms unter sauren Bedingungen abzuspalten (Schema 53).



Schema 53: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen.

Die Boc-Schutzgruppe konnte zwar erfolgreich abgespalten werden, die entsprechende Spiroverbindung **3.38** wurde jedoch nicht erhalten. Als Hauptprodukt wurde das Cbz-, Bn geschützte Hydrazin **2.7** isoliert. Hierbei kam es wahrscheinlich wieder nach Entschützung zu einer Ringöffnung wodurch das Dihydropyrrol **3.37** gebildet wurde. Anschließend wurde unter sauren Bedingungen das Hydrazin **2.7** zurückgebildet. Der vermutete Mechanismus der

Ringöffnung verläuft zunächst ähnlich zu der in Schema 52 gezeigten Acetalspaltung, anschließend kommt es zur Protonierung und Abspaltung des Pyrrolin-Derivats (Schema 54).



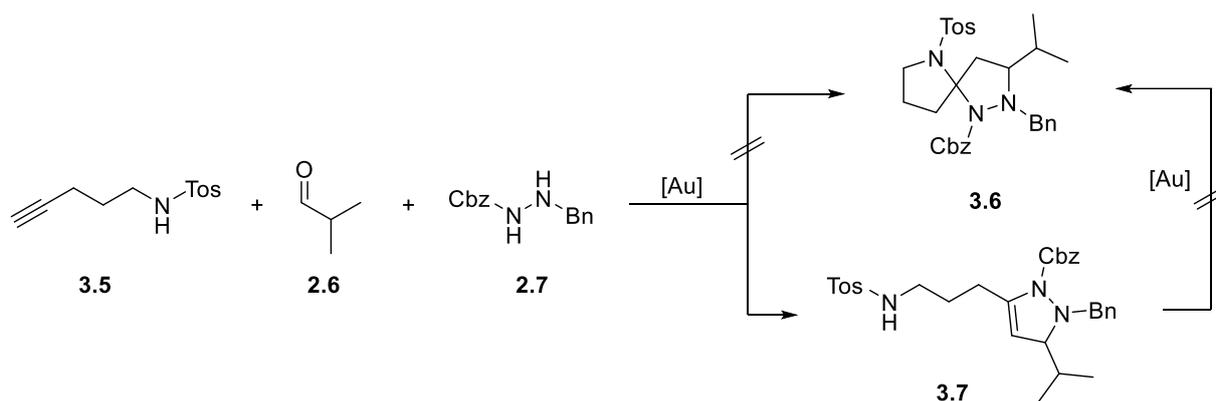
Schema 54: Möglicher Verlauf der Ringöffnung mit anschließender Pyrrolin **3.12** Abspaltung.

Es ist literaturbekannt, dass *tert*-Butylamine unter sauren Bedingungen gespalten werden können, allerdings geschieht dies meist unter harschen Bedingungen oder langen Reaktionszeiten.^[75] Das Pyrrolin **3.12** konnte im Gegensatz zum Hydrazin **2.7** zwar nicht isoliert werden, allerdings konnte die Masse mittels LC-MS detektiert werden, was für den dargestellten Reaktionsverlauf spricht. Hierzu sollte allerdings in weiteren Experimenten versucht werden, das Produkt **3.12** zu isolieren. Die Reaktion wurde ebenfalls unter der Verwendung von Trifluoressigsäure bei 0 °C über Nacht durchgeführt, wobei die gleichen Ergebnisse erzielt wurden. Um zu untersuchen, ob die Ringöffnung unter sauren Bedingungen begünstigt wird, sollten in weiteren Experimenten alternative Schutzgruppen am Pyrrolidin-Stickstoffatom verwendet werden. Hier wurde in einer ersten Testreaktion bereits versucht, eine Cbz-Schutzgruppe an dieser Stelle unter reduktiven Bedingungen abzuspalten, wobei im NMR-Spektrum des Rohprodukts keine Spuren der gewünschten Spiroverbindung gefunden werden konnten. Allerdings deuteten die Signale darauf hin, dass neben anderen Produkten auch Verbindung **3.10** entstanden sein könnte. Diese konnte allerdings nicht isoliert werden. Hierzu sollten in Zukunft weitere Experimente durchgeführt werden. Des Weiteren sollten generelle Untersuchungen zur Stabilität dieser Spiroverbindungen angestellt werden, wobei eine Funktionalisierung mit verschiedenen Gruppen sinnvoll sein könnte, um die Spiroverbindung nach der Entschützung zu stabilisieren.

[75] a) E. Leclerc, E. Vrancken, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8928–8937; b) N. De Kimpe, P. Sulmon, P. Brunet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *5777*–5784.

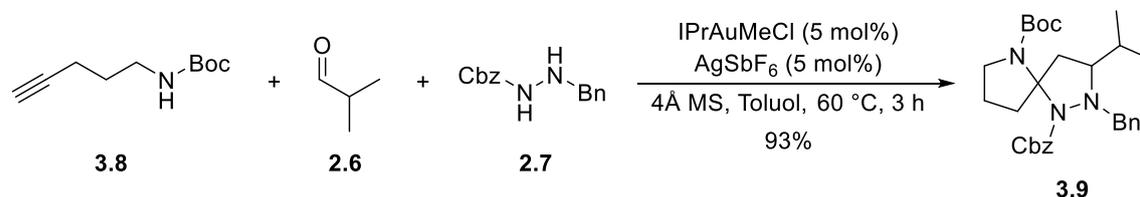
3.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel konnte eine Gold-katalysierte Mehrkomponenten-Spirocyclisierung zur Darstellung von [N,N]- und [N,S]-Spirocyclen vorgestellt werden. Hierbei wurde auf Vorversuche von WAGNER^[66] aufgebaut, welchem es allerdings nicht gelungen war die gewünschten Spirocyclen darzustellen (Schema 55).



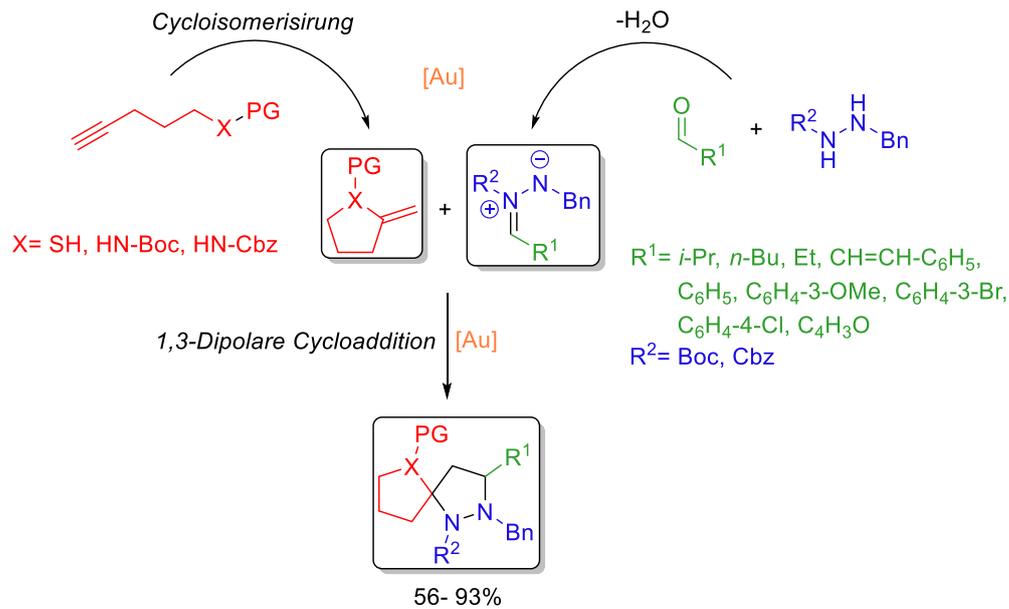
Schema 55: In Vorversuchen von WAGNER konnten die gewünschten Spirocyclen nicht dargestellt werden.

Durch den Austausch der Tosyl-Schutzgruppe des Alkyls **3.5** mit einer Boc-Schutzgruppe konnte bereits in einer ersten Testreaktion die gewünschte [N,N]-spirocyclische Verbindung **3.9** erfolgreich dargestellt werden. Um die Reaktionsbedingungen zu optimieren, wurden ein Lösungsmittel- sowie Katalysatorscreening durchgeführt. Des Weiteren wurden Experimente mit unterschiedlichen stöchiometrischen Verhältnissen der eingesetzten Edukte durchgeführt und der Einsatz von LEWIS-Säuren als Additiv getestet. So konnte die Ausbeute der Testreaktion von anfangs 53% auf 93% gesteigert werden (Schema 56).



Schema 56: Optimierte Reaktionsbedingungen der Gold-katalysierten Spirocyclisierung.

Schließlich konnten diverse spirocyclische Pyrazolidine dargestellt werden, welche sich durch die Wahl der eingesetzten Aldehyde, Hydrazine und Alkine variieren ließen (Schema 57).



Schema 57: Substrate der Gold-Katalysierten Mehrkomponenten-Spirocyclisierung.

Die Spiroverbindungen konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (56- 93%) erhalten werden. Hierbei wurden die Verbindungen als Diastereomerenmische ($dr= 1:1- 3:1$) erhalten, welche in fast allen Fällen mittels Säulenchromatographie getrennt werden konnten.

In zukünftigen Experimenten sollten die Diastereomerenverhältnisse gesteigert werden, wobei hier der Einsatz von chiralen Additiven oder Katalysatoren sinnvoll sein könnten. Diese Problemstellung wird in Kapitel 4 näher erläutert. Des Weiteren könnte der Einsatz von Ketonen anstelle von Aldehyden getestet werden, um die Substratvielfalt zu erhöhen.

Da diese Reaktion bisher nur in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt wurde, wäre im Sinne der „Grünen Chemie“ der Einsatz von alternativen, umweltfreundlicheren Lösungsmitteln sinnvoll. Hierzu könnte die Reaktion beispielsweise unter mizellarer Katalyse, in Zweiphasensystemen oder in ionischen Flüssigkeiten durchgeführt werden.

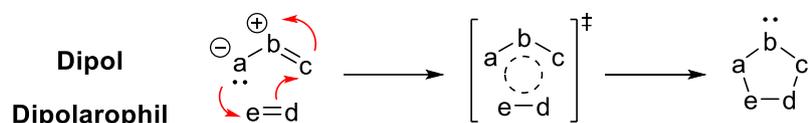
Kapitel 4

Untersuchungen zur Gold-katalysierten
diastereoselektiven Darstellung heterocyclischer
Spirocyclen

4.1 Einleitung

1,3-Dipolare Cycloaddition

Eine 1,3-dipolare Cycloaddition (1,3-DC) beschreibt eine Reaktion, bei der ein 1,3-Dipol mit einem Dipolarophil zu einem 5-gliedrigen Ring reagiert. Bereits 1888 beschrieb BUCHNER die Reaktion von Diazoessigsäureethylester mit α,β -ungesättigten Estern und stellte damit die erste 1,3-DC vor.^[76] Zwar kam es ab diesem Zeitpunkt immer wieder vereinzelt zu Veröffentlichungen auf diesem Gebiet, jedoch fand der Reaktionstyp der 1,3-DC erst durch die Untersuchungen von HUISGEN in den 1960er Jahren Einzug in die Labore der Organischen Chemie.^[77] Der allgemeine Mechanismus ist in Schema 58 dargestellt.



Schema 58: Allgemeiner Verlauf der 1,3-dipolaren Cycloaddition.

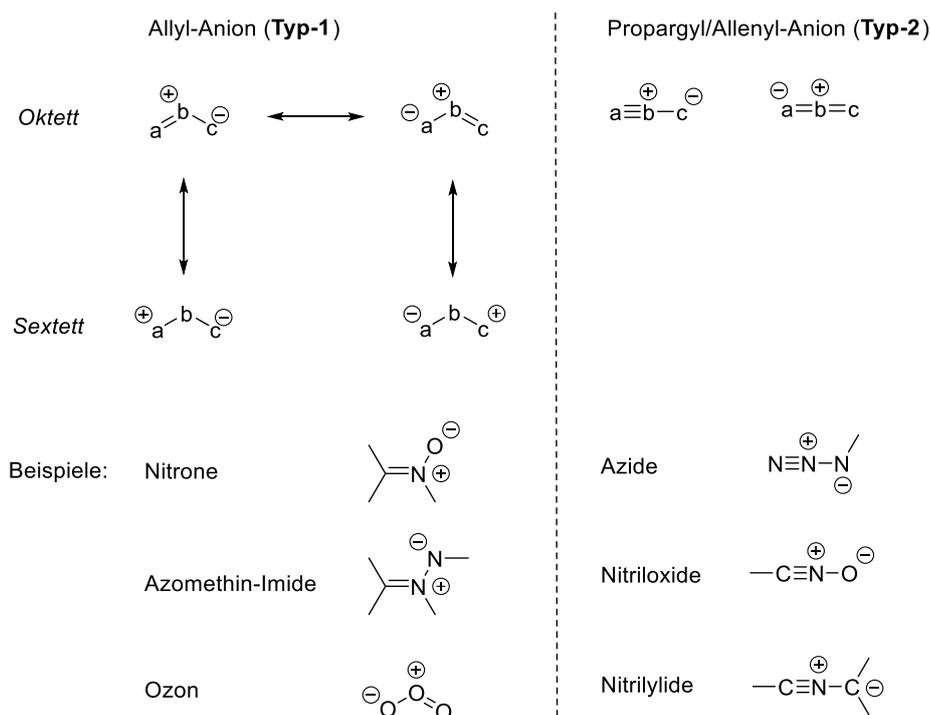
Hierbei verläuft die Cyclisierung über einen konzertierten Mechanismus, wobei vier π -Elektronen des Dipols und zwei π -Elektronen des Dipolarophils beteiligt sind. Es kommt zu einer suprafacialen Kombination der drei p_z -Orbitale des 1,3-Dipols mit zwei p_z -Orbitalen des Dipolarophils, wonach nach den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln eine $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -Cycloaddition resultiert.^[78]

1,3-Dipole können sowohl als Allyl-Anion (Typ-1) als auch als Propargyl/Allenyl-Anion (Typ-2) vorliegen. Hierbei sind bei dem ersten Typ jeweils zwei Resonanzstrukturen möglich, in denen das Zentralatom als Elektronenoktett oder Elektronensextett vorliegt (gewinkelte Anordnung). Das Zentralatom b kann hierbei ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom sein. Bei Typ-2-Strukturen liegt ein Elektronenoktett vor und das Zentralatom b kann hierbei nur ein Stickstoffatom sein (lineare Anordnung). Des Weiteren können die drei Sextett-Resonanzstrukturen auch als hypervalente Verbindungen dargestellt werden (Schema 59).

[76] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 2637.

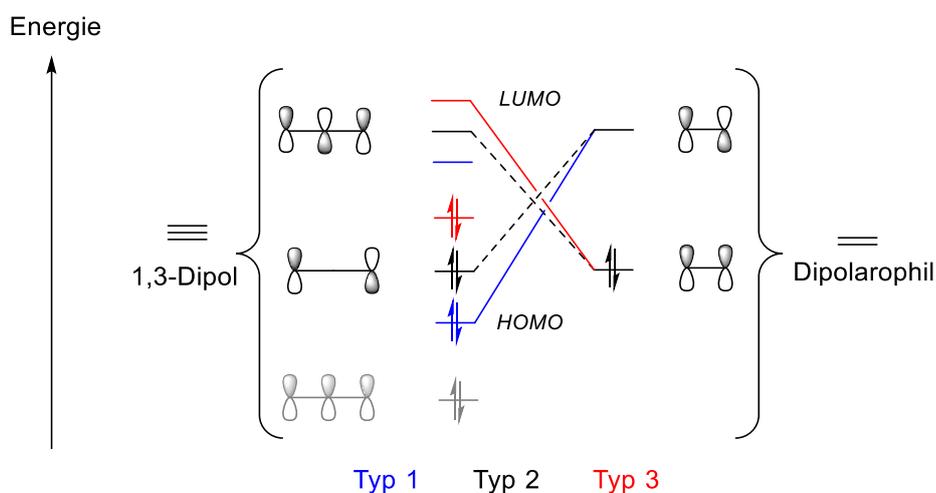
[77] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 604.

[78] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 863–909.



Schema 59: Basisstrukturen 1,3-dipolarer Verbindungen.

Der Übergangszustand der konzertierten 1,3-DC kann durch die Betrachtung der Grenzorbitale HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) und LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) beschrieben werden. Hierbei kann das $LUMO_{Dipol}$ mit dem $HOMO_{Alken}$ und das $HOMO_{Alken}$ mit dem $LUMO_{Alken}$ interagieren. SUSTMAN klassifizierte die 1,3-DC in drei verschiedene Klassen, welche sich durch die Differenz der Grenzorbitalenergien der Dipole und Dipolarophile unterscheiden (Schema 60).^[79]



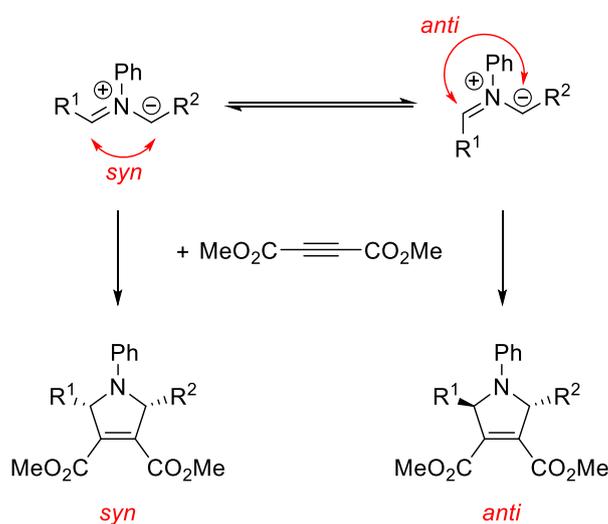
Schema 60: Klassifizierung der 1,3-DC auf Grundlage der Grenzorbitalenergien.

[79] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 7301.

Bei Typ-1-Reaktionen besteht die größte Wechselwirkung in der Interaktion zwischen $\text{HOMO}_{\text{Dipol}}$ und $\text{LUMO}_{\text{Dipolarophil}}$. Bei Typ-2-Reaktionen besitzen der Dipol und das Dipolarophil ähnliche Energien, wodurch beide HOMO-LUMO-Interaktionen von Bedeutung sind. Bei Typ-3-Reaktionen besteht die dominierende Wechselwirkung aus der Interaktion zwischen $\text{LUMO}_{\text{Dipol}}$ und $\text{HOMO}_{\text{Dipolarophil}}$. Typische Substrate für Typ-1-Reaktionen sind Azomethin-Ylide und -Imine, für Typ-2-Reaktionen Nitronen und für Typ-3-Reaktionen Ozon und Stickoxide. Hierbei ist zu beachten, dass das Vorhandensein von elektronenziehenden bzw. -schiebenden Substituenten die Energien der Grenzorbitale verschieben und so den Reaktionstyp ändern können.

Außerdem können Metalle in Form von LEWIS-Säuren die Energien der Grenzorbitale sowohl vom Dipol als auch vom Dipolarophil beeinflussen. Des Weiteren kann durch die Koordination von Metallen an den Dipol oder das Dipolarophil die Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität beeinflusst werden.^[78]

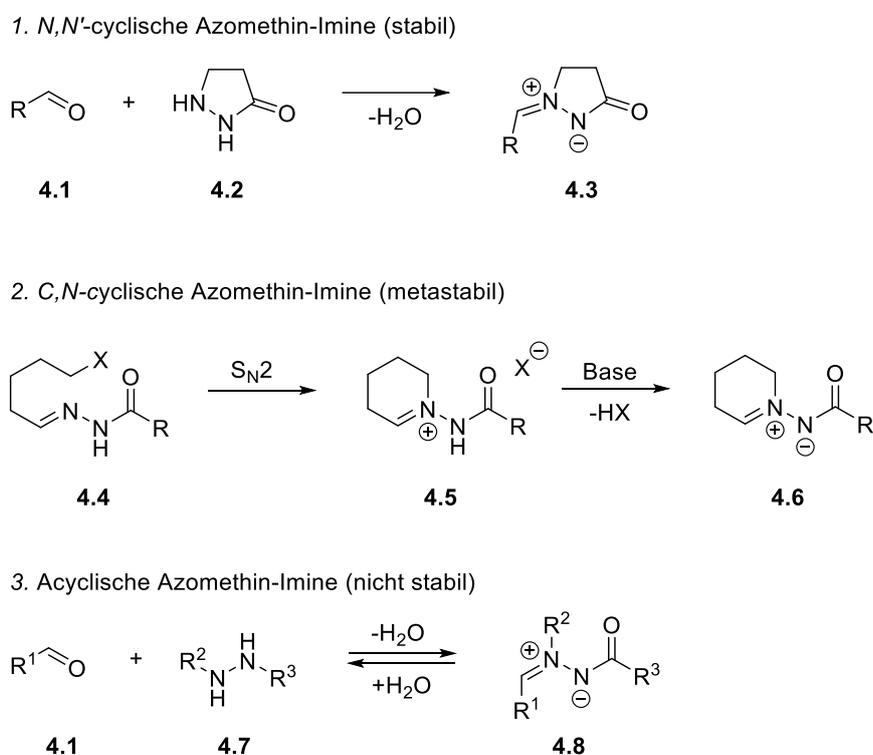
Konzertierte Cycloadditionen sind ein nützliches Werkzeug, um neue Stereozentren zu generieren. Wenn beispielsweise 1,2-disubstituierte Alkine mit 1,3-Dipolen reagieren, entstehen zwei neue Stereozentren, welche durch die Möglichkeit eines *syn*- oder *anti*-Angriffs des Dipols unterschiedliche Konfigurationen aufweisen können (Schema 61).



Schema 61: *Syn*- und *anti*-Angriffsmöglichkeit einer 1,3-DC.

1,3-Dipolare Cycloaddition mit Azomethin-Iminen

In frühen Veröffentlichungen zu 1,3-DC von Azomethin-Iminen wurden ausschließlich Reaktionen von N,N' -cyclischen Dipolen **4.3** beschrieben, da sie durch ihre Stabilität leicht handhabbar sind.^[80] N,N' -cyclische Azomethin-Imine können durch die Kondensation von 3-Pyrazolidinon **4.2** mit Aldehyden **4.1** dargestellt werden. Neben den N,N' -cyclischen Iminen existieren noch die C,N -cyclischen Dipole **4.6**, welche durch eine intramolekulare S_N2 -Cyclisierung hergestellt werden können, sowie die acyclischen Azomethin-Imine **4.8**, welche ebenfalls durch eine Kondensationsreaktion gewonnen werden können. Im Gegensatz zu den C,N -cyclischen Iminen, welche als metastabil gelten, sind acyclische Azomethin-Imine instabil und müssen *in situ* gebildet werden (Schema 62).^[81]



Schema 62: Darstellungswege verschiedener Azomethin-Imine.

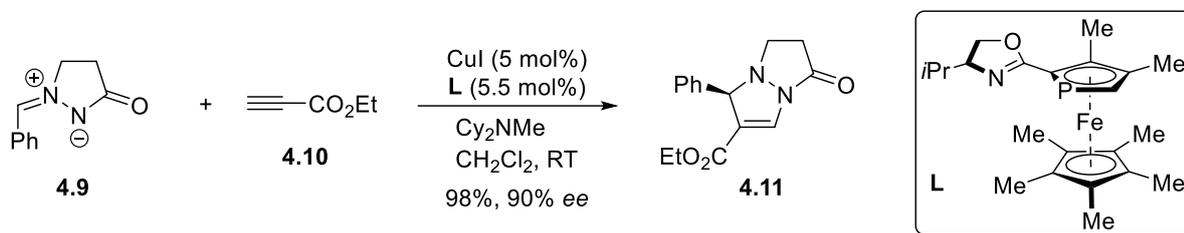
Die Selektivität der 1,3-DC wird meist durch die Struktur der Substrate, des Katalysators oder durch Zugabe chiraler Reagenzien beeinflusst.^[81,82] Fu *et al.* berichteten im Jahr 2003 als Erste über eine asymmetrische 1,3-DC. Sie verwendeten hierbei N,N' -cyclische Azomethin-Imine **4.9**

[80] H. Dorn, A. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 214–215.

[81] T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5366–5412.

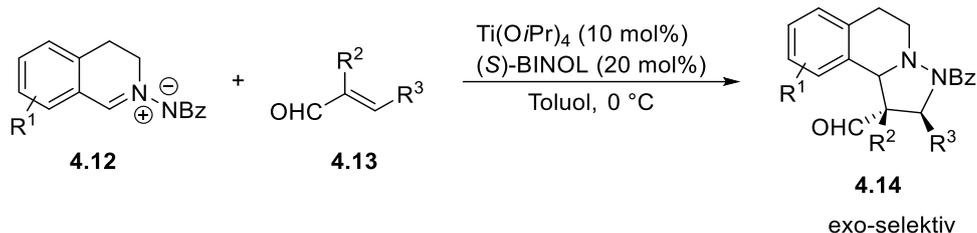
[82] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235–3285.

und terminale Alkine **4.10**, welche unter Cu(I)-Katalyse und der Verwendung von chiralen Phosphaferrocenoxazolinen zu den entsprechenden Pyrazolinen **4.11** reagieren (Schema 63).^[83]



Schema 63: Enantioselektive Cu(I)-katalysierte 1,3-DC von *N,N'*-cyclischen Azomethin-Iminen mit Alkinen.

Über die Verwendung *C,N*-cyclischer Azomethin-Imine in der asymmetrischen Katalyse berichteten erstmals MARUOKA *et al.* im Jahr 2010. Sie setzten hierbei Enale **4.13** mit *C,N*-cyclischen Azomethin-Iminen **4.12** in einer 1,3-DC unter Verwendung eines chiralen Ti(IV)/(*S*)-BINOL-Komplexes zu den entsprechenden Isochinolinen **4.14** um (Schema 64).^[84]



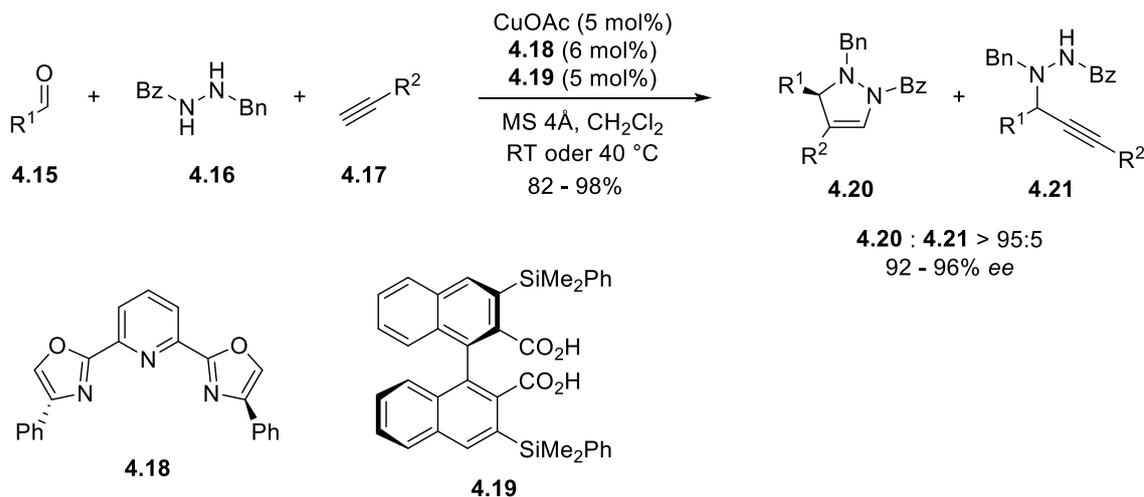
Schema 64: Chirale Ti(IV)-katalysierte 1,3-DC von *C,N*-cyclischen Azomethin-Iminen **4.12** mit Enalen **4.13**.

Des Weiteren veröffentlichte MARUKO drei Jahre später eine Cu-katalysierte Variante dieser Reaktion, in welcher Alkine mit *in situ* generierten acyclischen Azomethin-Iminen reagieren. Hierbei konnte der Dipol durch eine Kondensationsreaktion zwischen einem Aldehyd **4.15** und einem geschützten Hydrazin **4.16** erzeugt werden (Schema 65).^[85]

[83] R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778–10779.

[84] T. Hashimoto, Y. Maeda, M. Omote, H. Nakatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4076–4077.

[85] T. Hashimoto, Y. Takiguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11473–11476.

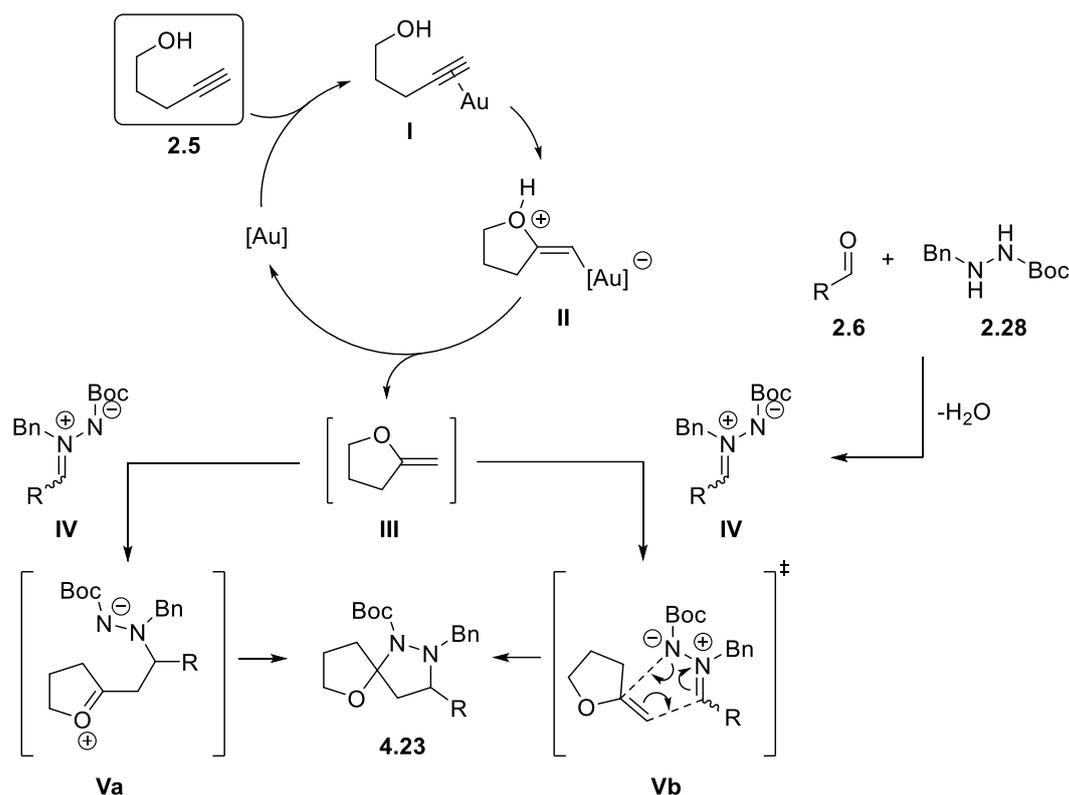


Schema 65: Mehrkomponenten 1,3-DC von acyclischen Azomethin-Iminen.

Für die Reaktion wurde ein chirales Dreikomponenten-Katalysator-System verwendet, welches aus CuOAc/Ph-Pybox **4.18** und einer chiralen Dicarbonsäure **4.19** besteht. Die Dicarbonsäure **4.19** wird benötigt, um das protonierte acyclische Azomethin-Imin zu erzeugen,^[86] welches anschließend mit dem Cu-Acetylid reagieren kann.

Eine weitere Reaktion, bei der eine Azomethin-Imin-Spezies *in situ* generiert wird, ist die bereits in Kapitel 1 erwähnte Gold-katalysierte Mehrkomponenten-Spirocyclisierung nach KRAUSE. Hierbei konnte noch nicht abschließend geklärt werden, ob die Reaktion über eine 1,3-dipolare Cycloaddition oder einen stufenweisen Mechanismus verläuft (Schema 66).^[65]

[86] T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7279–7281.

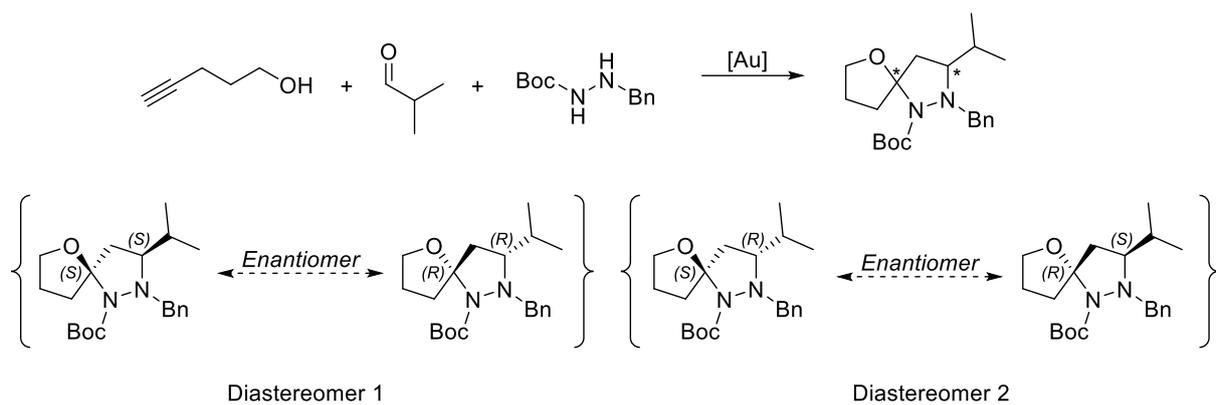


Schema 66: Postulierter Mechanismus der Gold-katalysierten Mehrkomponenten-Spirocyclisierung nach KRAUSE.

Der postulierte Mechanismus beginnt mit der Aktivierung der Dreifachbindung des Alkinols **2.5** durch die Gold-Spezies.^[65] Hierdurch wird Elektronendichte der Mehrfachbindung zum Gold-Komplex verschoben **I**, wodurch ein nukleophiler Angriff durch das Sauerstoffatom begünstigt und so Intermediat **II** gebildet wird. Durch anschließende Protodeaurierung entsteht der Enolether **III**, welcher dann entweder in einer 1,3-DC (konzertiert **Vb**) oder in einer formalen 1,3-DC (stufenweise **Va**) mit dem Azomethin-Imin **IV** reagieren kann und so das Produkt **4.23** bildet. KRAUSE konnte bislang noch nicht abschließend klären, ob nur die erste Cyclisierung oder auch der zweite Ringschluss Gold-katalysiert abläuft.

4.2 Zielsetzung

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, spielt die stereoselektive Synthese neuer Verbindungen eine wichtige Rolle bei der Darstellung von Medikamenten und bioaktiven Naturstoffderivaten in der Pharmazeutischen Industrie. Da die Stereoselektivität der vorgestellten Gold-katalysierten Spirocyclisierung bis zu diesem Zeitpunkt nicht beeinflussbar ist, sollen im folgenden Kapitel hierhingehend Experimente durchgeführt werden. Hierzu soll zuerst untersucht werden, in welchem Umfang der Gold-Katalysator die Spirocyclisierung katalysiert, um anschließend den Einfluss ausgewählter chiraler Additive, Gold-Katalysatoren und Silbersalze auf die Diastereoselektivität dieser Reaktion zu untersuchen. Die beobachteten Ergebnisse sollen dann hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf verschiedene Substrate getestet werden. In Schema 67 sind die möglichen Stereoisomere anhand einer Beispielreaktion der Spirocyclisierung gezeigt.

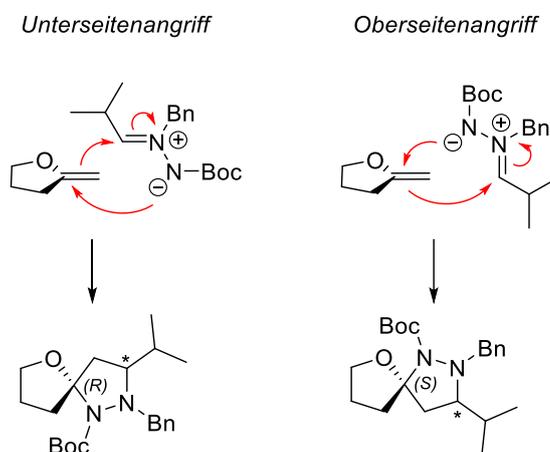


Schema 67: Mögliche Stereoisomere der Gold-katalysierten Spirocyclisierung.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

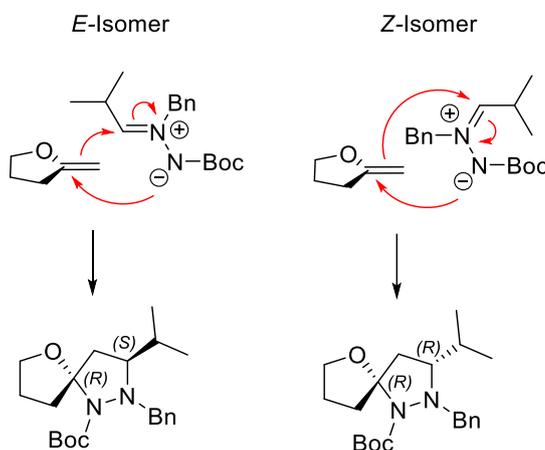
Mechanistische Untersuchungen

Zuerst sollte ein besseres mechanistisches Verständnis der Reaktion gewonnen werden, um so gezielt Einfluss auf die Diastereoselektivität nehmen zu können. Hierbei ist besonders der Schritt der Cyclisierung zwischen dem Azomethin-Imin und dem Enolether von besonderem Interesse, da bei diesem die neuen Stereozentren gebildet werden. Verläuft die Reaktion über eine 1,3-DC, wird die axiale Chiralität des Produkts durch einen Ober- bzw. Unterseitenangriff des nukleophilen Stickstoffatoms des Azomethin-Imins an den planaren Enolether bestimmt (Schema 68).



Schema 68: Möglicher Ober- und Unterseitenangriff an den planaren Enolether.

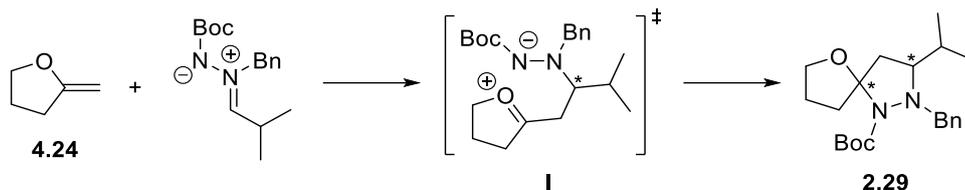
Die Konfiguration des zweiten Stereozentrums wird durch die Stellung der Isopropyl-Gruppe bestimmt. Hierbei kann das Azomethin-Imin sowohl als *Z*- als auch als *E*-Isomer vorliegen, wobei zwischen beiden Formen ein Gleichgewicht vorliegt (Schema 69).^[66]



Schema 69: Reaktion des *E*- und *Z*-Isomers des Azomethin-Imins.

Da die Wahrscheinlichkeit eines Ober- bzw. Unterseitenangriffs bei jeweils 50% liegt, wird die Diastereoselektivität in diesem Fall durch das E/Z-Gleichgewichtsverhältnis des Azomethin-Imins bestimmt. Wie bereits erwähnt, gilt der in Schema 69 gezeigte Reaktionsverlauf für den Fall einer konzertiert ablaufenden 1,3-DC.

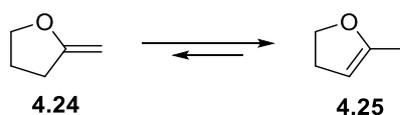
Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die Spirocyclisierung nicht konzertiert, sondern schrittweise verläuft (Schema 70).



Schema 70: Möglicher schrittweiser Ablauf der 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Bei dieser formalen 1,3-DC entsteht im ersten Schritt ein monocyclisches Intermediat **I**, wobei das erste Stereozentrum gebildet wird. Im zweiten Schritt kann dann das nukleophile Stickstoffatom von zwei Seiten an das Oxocarbenium angreifen, wodurch das Produkt gebildet wird. Bei diesem Mechanismus wird die Diastereoselektivität hauptsächlich durch die Produktstruktur beeinflusst.

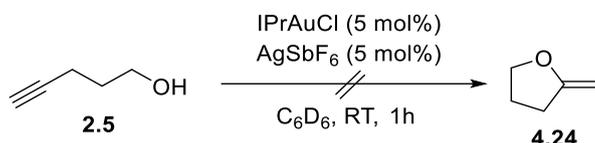
Da der Einsatz chiraler Gold-Katalysatoren und Silbersalze nur sinnvoll ist, wenn der Schritt der [3+2]-Cycloaddition Gold-katalysiert verläuft, sollten hierzu als erstes Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu sollte zuerst der exocyclische Enolether **4.24** synthetisiert werden, um diesen anschließend in einer Cyclisierungsreaktion zu dem entsprechenden Produkt **2.29** umzusetzen. Diese Cyclisierung sollte einmal mit und einmal ohne den Zusatz des Katalysators durchgeführt werden, um zu klären, ob dieser Schritt Gold-katalysiert verläuft. Das Problem der Isolierung des Ethers **4.24** besteht in seiner hohen Anfälligkeit zur Säure-katalysierten Isomerisierung. Hierbei reichen schon geringste Mengen an Säure aus, um diese Isomerisierung zu katalysieren (Schema 71).^[87]



Schema 71: Isomerisierung des exocyclischen Enolethers **4.24** zum endocyclischen Ether **4.25**.

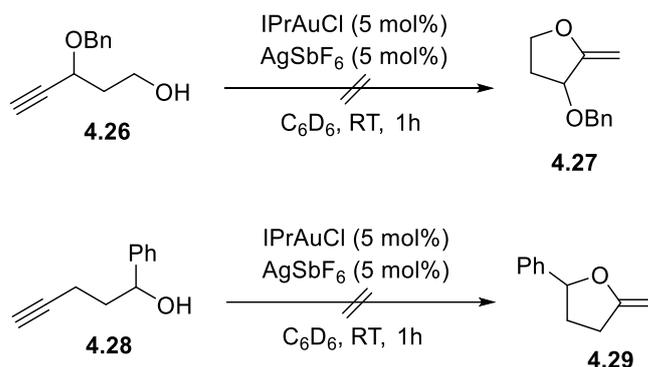
[87] R. E. Ireland, D. Häbich, *Chem. Ber.* **1981**, 1418–1427.

Im ersten Schritt wurde versucht, den Enolether mittels Gold-katalyse, ausgehend von Pentinol **2.5** darzustellen. Die Reaktion wurde hierzu direkt in deuteriertem Benzol durchgeführt, um so anschließend das Produkt direkt mittels NMR-Spektroskopie charakterisieren zu können (Schema 72).



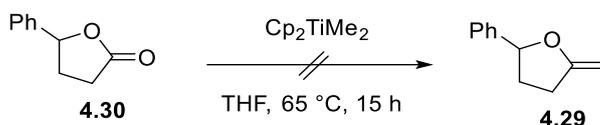
Schema 72: Darstellungsversuch des Enolethers **4.24** mittels Cyclisomerisierung.

Im NMR-Spektrum konnten lediglich Zersetzungsprodukte festgestellt werden. Wahrscheinlich ist der Enolether **4.24** zu instabil, weswegen als nächstes versucht wurde substituierte Enolether darzustellen, welche stabiler gegenüber Säure-katalysierten Isomerisierungsreaktionen sind (Schema 73).



Schema 73: Cyclisomerisierungsversuche der substituierten Enolether **4.26** und **4.28**.

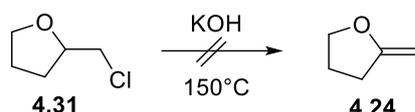
Allerdings konnte auch bei der Verwendung substituierten Enolether die gewünschten Produkte **4.27** und **4.29** nicht erhalten werden. Auch Versuche, den exocyclischen Ether **4.29** ausgehend von dem entsprechenden Dihydrofuranon **4.30** mittels PETASIS-Reaktion^[88] darzustellen, schlugen fehl (Schema 74).



Schema 74: PETASIS-Reaktion zur Darstellung von Enolether **4.29**.

[88] Nicos A. Petasis, Eugene I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 6392-6369.

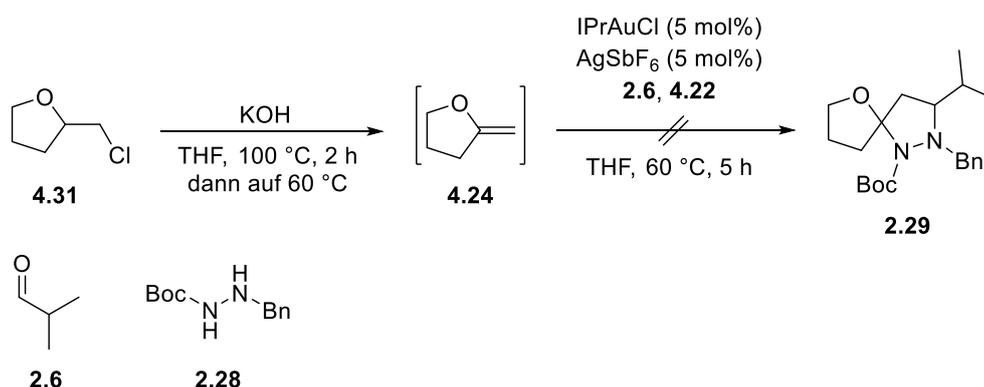
Da wie bereits erwähnt exocyclische Enoether sehr säurelabil sind, wurde als nächstes versucht, den Ether unter stark basischen Bedingungen darzustellen. Hierbei sollte das Produkt **4.24** durch eine Eliminierungsreaktion hergestellt werden. Um jeglichen Kontakt zu Protonen zu unterbinden, wurden die Glasapparaturen mit einer Schicht aus KOH überzogen. Der Enoether sollte dann nach einer Methode von IRELAND destillativ isoliert werden (Schema 75).^[87]



Schema 75: Eliminierungsreaktion zur Darstellung von Enoether **4.24**.

Das Produkt sollte hierbei als Azeotrop mit Wasser destilliert und anschließend extrahiert werden. Allerdings konnte mittels anschließender NMR-spektroskopischen Auswertung weder das gewünschte Produkt **4.24** noch das Isomerisierungsprodukt **4.25** nachgewiesen werden. Es kam ausschließlich zur Bildung mehrerer nicht identifizierter Nebenprodukte.

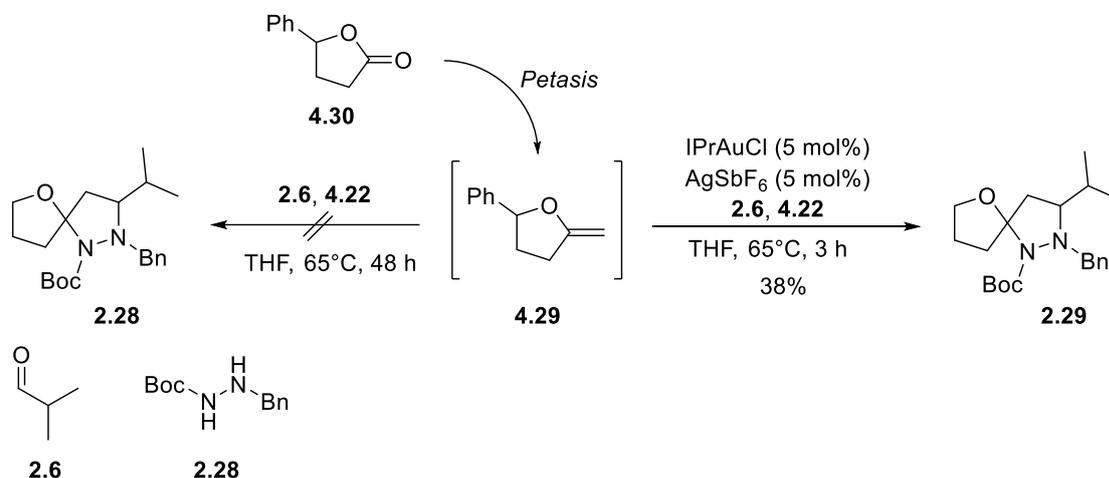
Da sich die Isolierung des Produkts als schwierig herausgestellt hat, wurde als nächstes versucht, den Enoether **4.24** ohne Isolierung direkt zum Produkt umzusetzen. Hierzu sollte als erstes der Enoether durch eine Eliminierungsreaktion dargestellt werden, um ihn dann durch den Zusatz von Aldehyd, Hydrazin und Goldkatalysator zum Produkt umzusetzen (Schema 76).



Schema 76: Darstellung des Enoethers **4.24** und anschließende Zugabe von Katalysator und Edukten.

Die Reaktionsmischung färbte sich bereits nach kurzer Zeit dunkel, was auf eine Deaktivierung des Katalysators hindeutet. Das Produkt konnte auch nach 5 h Reaktionszeit nicht erhalten werden. Hierbei sind womöglich die stark basischen Bedingungen für das Katalysatorsystem ungeeignet.

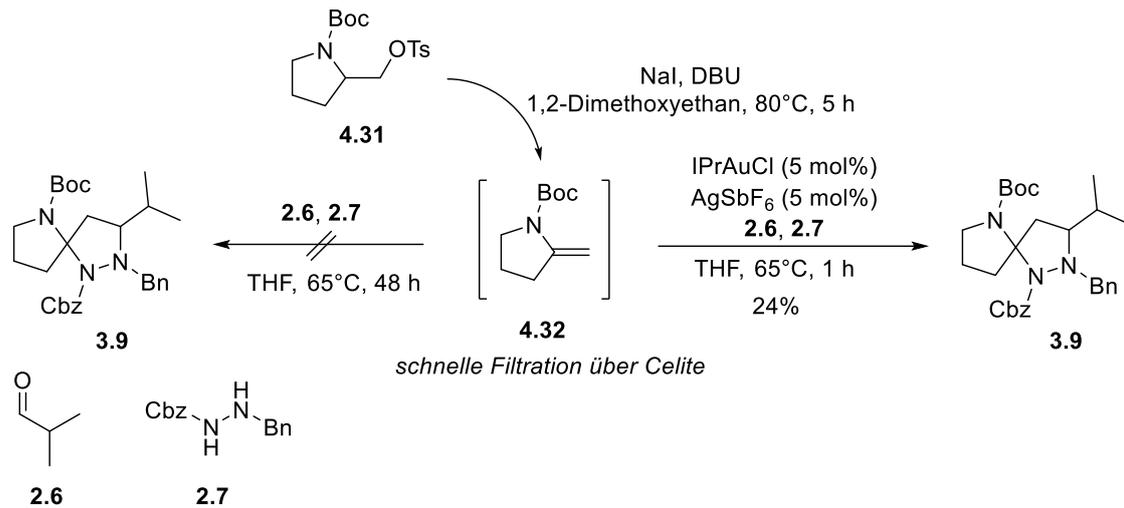
Da auch diese Reaktionsroute nicht zum gewünschten Ergebnis geführt hat, wurde als nächstes versucht, den Enolether, wie schon in Schema 74 gezeigt, mittels PETASIS-Reaktion darzustellen und diesen dann ohne Isolierung zum Produkt umzusetzen (Schema 77).



Schema 77: Methylierung des Esters mit anschließender Spirocyclisierung.

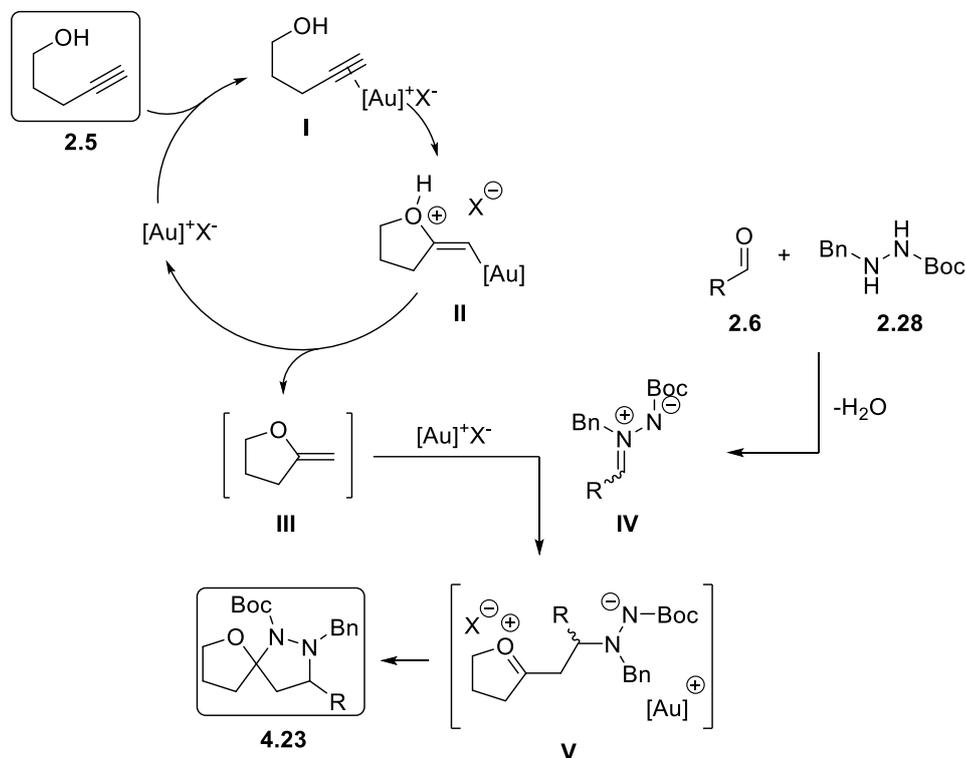
Indem der exocyclische Enolether **4.29** *in situ* erzeugt wurde, konnte das gewünschte Produkt **2.29** mit einer Ausbeute von 38% erhalten werden. Bei dem in Schema 77 gezeigten Experiment wird deutlich, dass der Gold-Katalysator nicht nur für die Cycloisomerisierung des Alkinols, sondern auch für die [3+2]-Cycloaddition unerlässlich ist. Zwar befindet sich bei der Reaktion die Titanspezies des PETASIS-Reagenzes ebenfalls in der Reaktionslösung, jedoch konnte das Kontrollexperiment ohne Gold-Katalysator eindeutig zeigen, dass eine Cyclisierung ohne den Zusatz der Goldverbindung nicht stattfindet.

Um zu untersuchen, ob sich die erzielten Ergebnisse ebenfalls auf die Darstellung von [N,N]-Spirocyclen übertragen lassen, wurde ein zusätzliches Experiment durchgeführt, bei dem ein Boc-geschütztes exocyclisches Enamin **4.32** verwendet wurde. Dieses wurde durch eine Eliminierungsreaktion ausgehend von dem entsprechenden Pyrrolidin **4.31** dargestellt und *in situ* zur entsprechenden Spiroverbindung **3.9** umgesetzt (Schema 78).



Schema 78: Spirocyclisierung des Boc-geschützten Pyrrolidins **4.31**.

Durch das Kontrollexperiment konnten die zuvor gewonnenen Ergebnisse gestützt werden. So konnte auch unter der Verwendung des exocyclischen Enamins **4.32** die gewünschte Spiroverbindung **3.9** nur unter den Zusatz eines Gold-Katalysators dargestellt werden. Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 79 dargestellt.

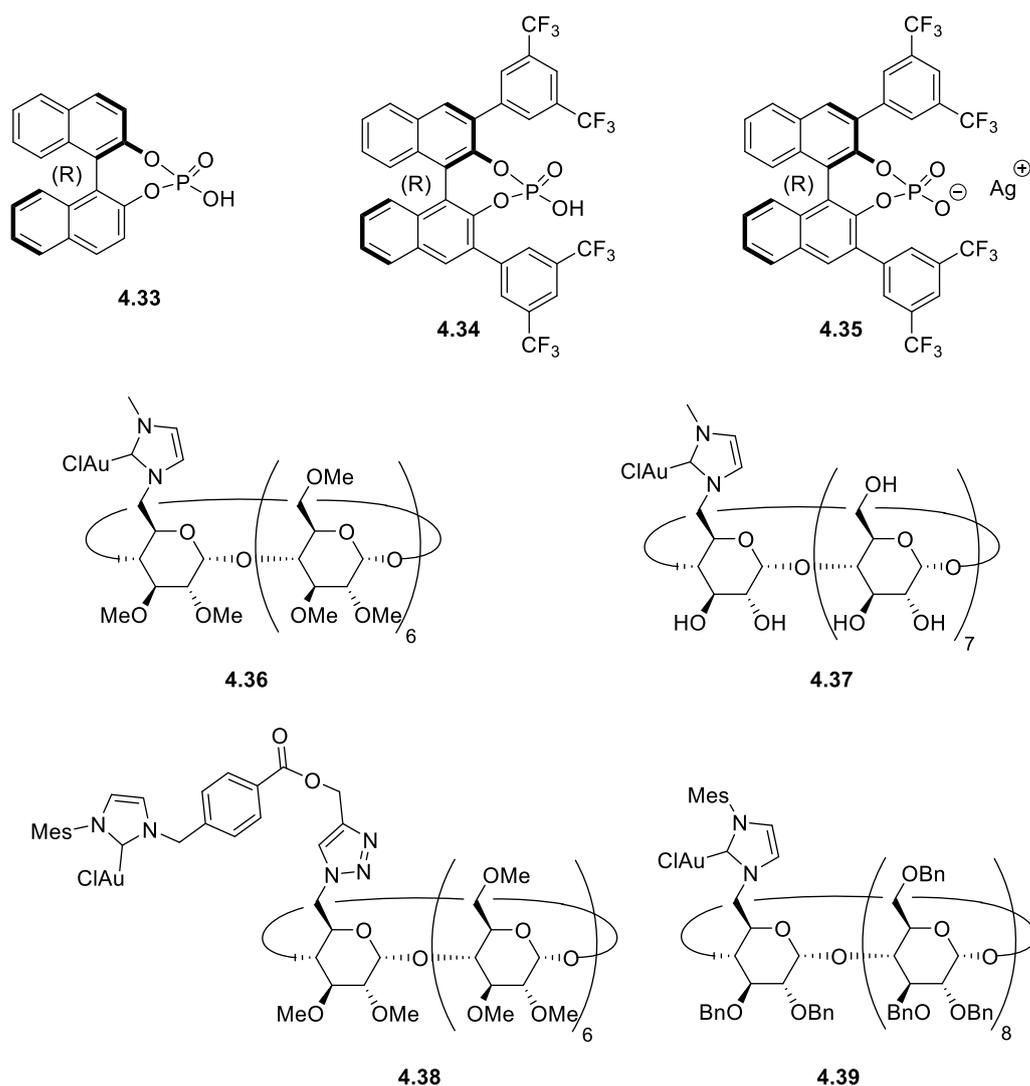


Schema 79: Möglicher Mechanismus der zweifach Gold-katalysierten Darstellung heterocyclischer Spirocyclen.

Der oben gezeigte Mechanismus verläuft bis zu Zwischenstufe **III** analog zu dem bereits in der Einleitung dargestellten Mechanismus (Schema 66). Die 1,3-DC Cycloaddition könnte anschließend über einen stufenweisen Weg verlaufen. Hierbei kommt es zuerst zu einer nukleophilen Addition an das Azomethin Imin **VI**, wodurch ein Oxoniumion **V** entsteht, welches dann durch eine Cyclisierungsreaktion zu dem Produkt **4.23** reagiert.

Einsatz von chiralen Katalysatorsystemen und Additiven

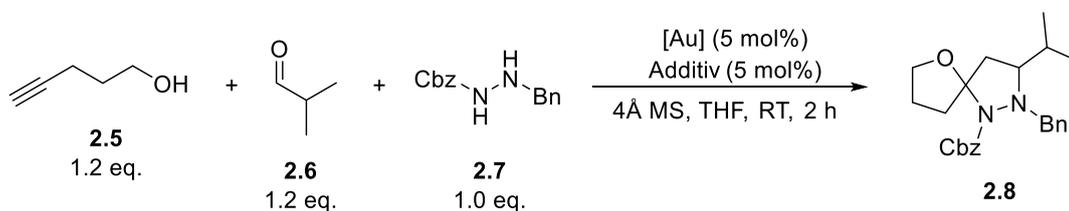
Da durch die dargestellten Voruntersuchungen gezeigt werden konnte, dass die Spirocyclisierung über einen zweifach Gold-katalysierten Mechanismus verläuft, ist der Einsatz chiraler Gold- und Silbersalze sinnvoll. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt der Einfluss chiraler Gold-Katalysatoren sowie Gegenionen auf die Diastereoselektivität der Reaktion untersucht (Schema 80).



Schema 80: Übersicht der eingesetzten chiralen Katalysatoren und Additive.

Die Ergebnisse des Katalysatorscreenings sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Da vorerst das Hauptaugenmerk auf die Diastereoselektivität gelegt werden sollte, wurde der Einfachheit halber auf die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse verzichtet.

Tabelle 20: Einfluss unterschiedlicher chiraler Katalysatorsysteme auf die Stereoselektivität.



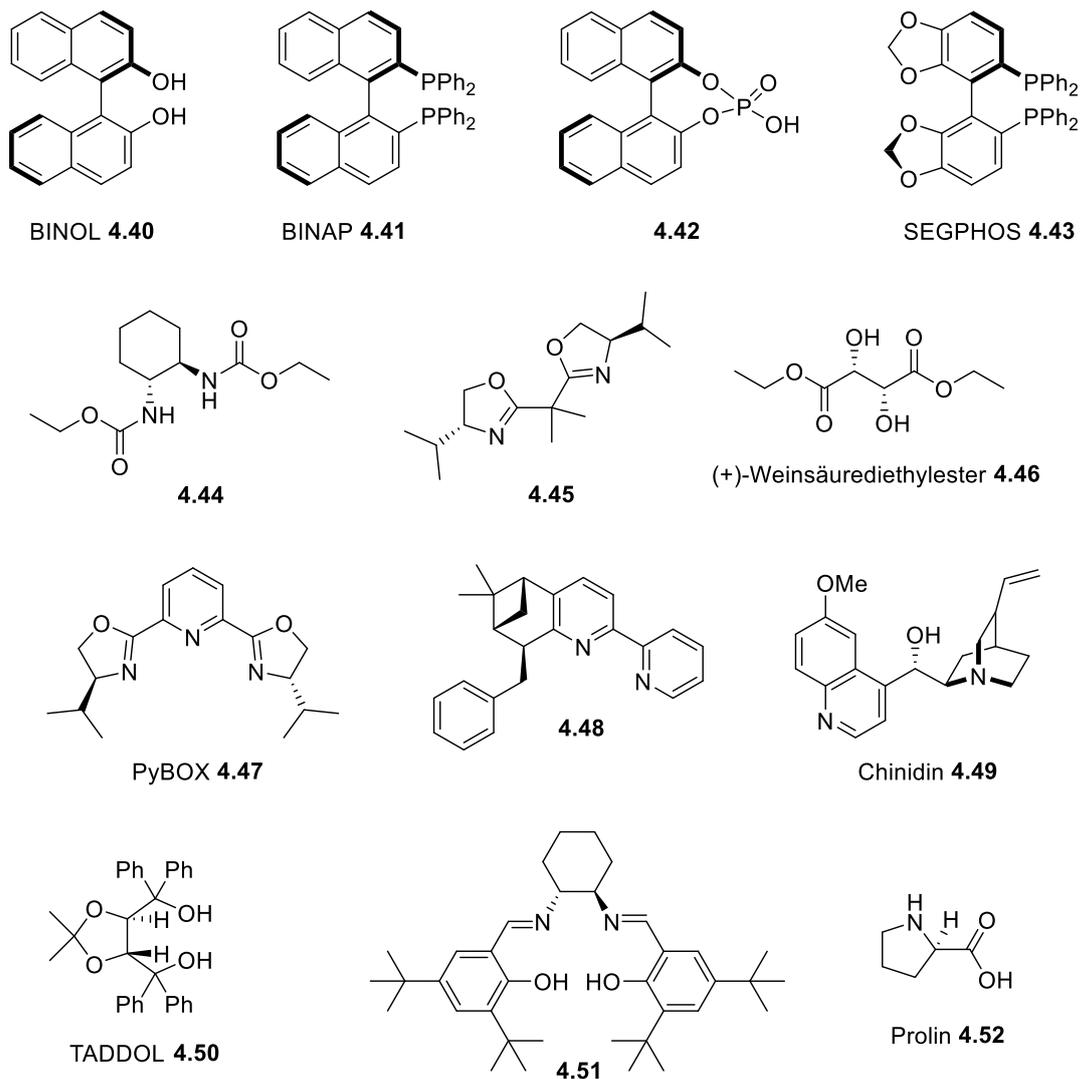
	[Au]	Additiv	Umsatz [%] ^[a]	<i>dr</i> ^[a]
1.	JohnPhosAuMe	4.33	22	1:1
2.	JohnPhosAuMe	4.34	24	1:1
3.	IPrAuCl	4.35	87	1:1
4.	4.36 ^[89]	AgSbF ₆	88	1:1
6.	4.37	AgSbF ₆	79	1:1
7.	4.38	AgSbF ₆	82	1:1
8.	4.39	AgSbF ₆	72	1:1

[a] Bestimmt mittels Gaschromatographie.

Wie aus Tabelle 20 deutlich wird, konnte durch den Einsatz von JohnPhosAuMe in Kombination mit den chiralen Brønsted-Säuren **4.33** und **4.34** kein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet werden. Auch bei der Verwendung von IPrAuCl in Gegenwart des chiralen Salzes **4.35**, welches ausgehend von der Säure **4.34** hergestellt wurde, konnte kein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet werden. Dieselben Ergebnisse wurden bei dem Einsatz der chiralen Gold-Katalysatoren **4.36** – **4.39** beobachtet.

Da bei der Verwendung der chiralen Katalysatorsysteme in keinem Fall ein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet wurde, wurde im nächsten Schritt der Einsatz von weiteren chiralen Additiven untersucht (Schema 81).

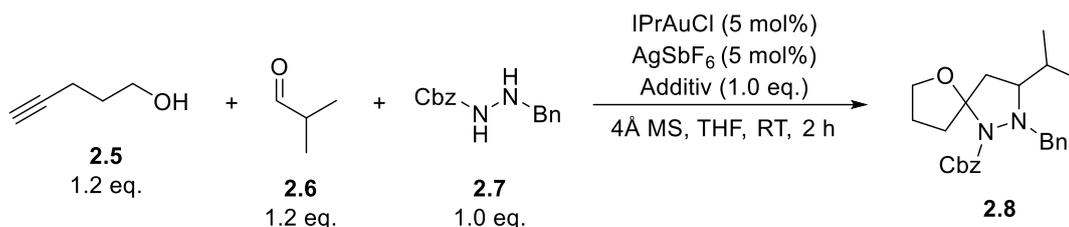
[89] H. Sak, *β-Cyclodextrin-basierte N-Heterocyclische Carben- Gold(I)-Komplexe*, Dissertation, TU Dortmund, **2018**.



Schema 81: Chirale Additive, welche in der Gold-katalysierten Spirocyclisierung verwendet wurden.

Als Additive wurde eine Vielzahl unterschiedlicher chiraler Substanzen verwendet, welche alle in der Lage sind, koordinative Bindungen auszubilden. Die Ergebnisse, welche durch den Zusatz der in Schema 81 dargestellten Additive erzielt wurden, sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21: Einfluss verschiedener chiraler Additive auf die Stereoselektivität.

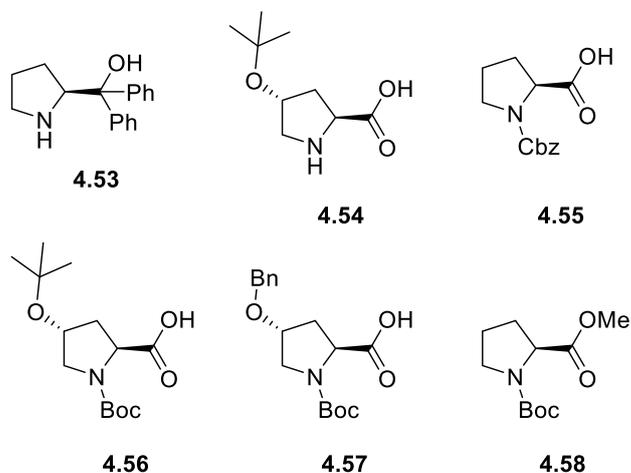


	Additiv	Umsatz [%] ^[a]	<i>dr</i> ^[a]
1.	BINOL	72	1:1
2.	BINAP	78	1:1
3.	4.42	52	1:1
4.	SEGPPOS	75	1:1
6.	4.44	Spuren	1:1
7.	4.45	53	1:1
8.	4.46	69	1:1
9.	PyBOX	Spuren	1:1
10.	4.48	Spuren	1:1
11.	Chinidin	29	1:1
12.	TADDOL	38	1:1
13.	4.51	39	1:1
14.	Prolin	8	3:2

[a] Bestimmt mittels Gaschromatographie.

Die Reaktionen wurden in THF bei Raumtemperatur durchgeführt und die Diastereomerenverhältnisse nach 2 h Reaktionszeit mittels Gaschromatographie bestimmt. Die Umsätze der Reaktionen lagen zwischen Spuren (Eintrag 6, 9 und 10) und 78% (Eintrag 2). Hierbei ist in allen Fällen ein verminderter Umsatz im Vergleich zur Reaktion ohne Additiv zu beobachten. Hierbei führt in vielen Fällen der Zusatz der Additive wahrscheinlich zu einer Deaktivierung der aktiven Katalysatorspezies, wodurch nur geringere Umsätze erzielt werden. Hierzu zählen vor allem die Derivate, welche freie Aminofunktionen tragen (Eintrag 6 und 14).^[48] Bei fast allen eingesetzten Additiven konnte kein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet werden. Hier konnte von den 14 getesteten Additiven lediglich unter Verwendung von Prolin **4.52** ein leichter Einfluss auf die Diastereoselektivität (3:2) beobachtet werden.

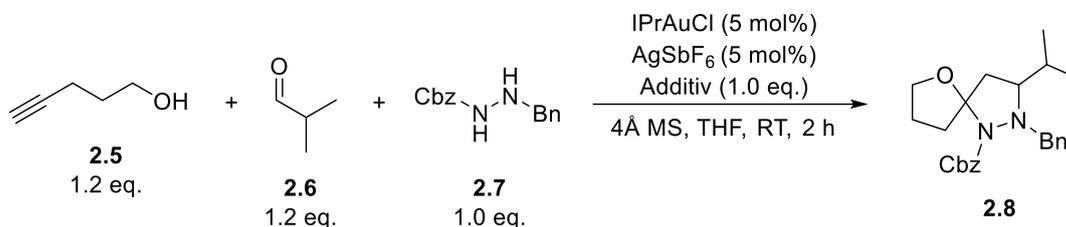
Da durch die Verwendung von Prolin **4.52** ein vielversprechendes Ergebnis erzielt wurde, wurden als nächstes verschiedene Prolinderivate untersucht (Schema 82).



Schema 82: Einfluss verschiedener Prolinderivate auf die Diastereoselektivität der Spirocyclisierung.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 aufgeführt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in THF durchgeführt und es wurden wieder 1.0 eq. des Additivs zugesetzt.

Tabelle 22: Einfluss unterschiedlicher Prolinderivate auf die Stereoselektivität.



	Additiv	Umsatz [%] ^[a]	dr ^[a]
1.	4.53	8	1:1
2.	4.54	9	65:35
3.	4.55	89	62:38
4.	4.56	90	63:37
5.	4.57	90	61:39
6.	4.58	87	1:1

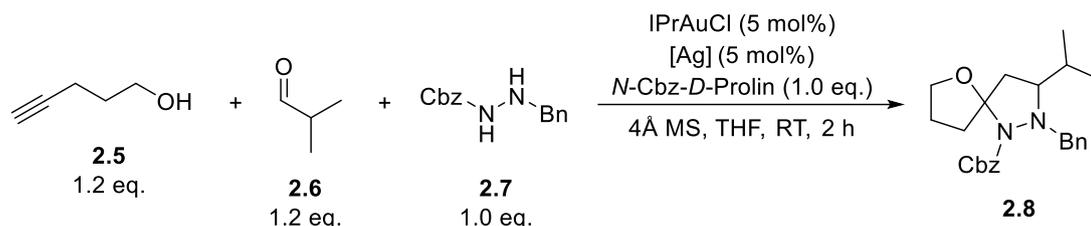
[a] Bestimmt mittels Gaschromatographie.

Bei der Verwendung des ungeschützten Diphenylprolinols **4.53** sowie des *t*-Butoxy-Prolins **4.54** konnten nur geringe Umsätze erzielt werden, was wahrscheinlich durch eine Deaktivierung des

Katalysators durch die freie Amin-Funktion zu erklären ist.^[48] Das Diastereomerenverhältnis lag hierbei unter Verwendung des Prolins **4.53** bei 1:1, was darauf hindeutet, dass die Säuregruppe des Prolins eine Rolle im Diastereoselektiven Reaktionsverlauf spielen könnte. Die Umsätze der *N*-geschützten Prolinderivate (Eintrag 3-6) lagen alle um die 90%, was die Annahme bestätigt, dass durch die freie Aminfunktion der Katalysator deaktiviert wird. Bei den Derivaten **4.54-4.57**, welche eine Säurefunktionalität besitzen, konnte kein signifikanter Unterschied der Diastereomerenverhältnisse beobachtet werden ($dr \sim 3:2$). Unter Verwendung des Esters **4.58** konnte ebenfalls kein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet werden (Eintrag 6). Da bei keinem der erfolgreich eingesetzten Prolinderivate ein signifikanter Unterschied der Diastereomerenverhältnisse zu erkennen war, wurde für weitere Optimierungsversuche das Cbz-geschützte Prolin **4.55** verwendet, da dieses kommerziell erhältlich ist.

Als nächstes wurde in einem Silbersalzscreening der Einfluss verschiedener Gegenionen auf die Diastereoselektivität untersucht (Tabelle 23).

Tabelle 23: Einfluss verschiedener Silbersalze auf die Stereoselektivität.



	[Ag]	Umsatz [%] ^[a]	dr ^[a]
1.	AgSbF ₆	89	62:38
2.	AgOTf	78	68:32
3.	AgBF ₄	70	62:38
4.	AgNO ₃	62	65:35
5.	AgOTs	-	-
6.	-[b]	-	-

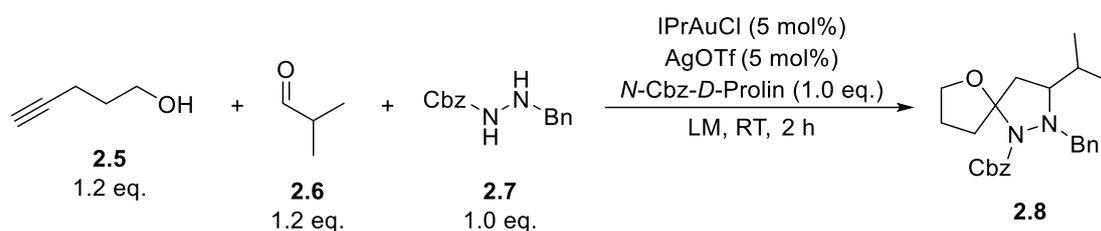
[a] Bestimmt mittels Gaschromatographie.

[b] Ohne Gold- und Silberkatalysator, 60 °C, 24 h.

Durch das Silbersalzscreening konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung von AgSbF₆ der höchste Umsatz erzielt wird (Eintrag 1, 89%). Allerdings wird durch Verwendung von AgOTf ein etwas besseres Diastereomerenverhältnis (Eintrag 2, 68:32) erhalten. Bei Verwendung von AgBF₄

(Eintrag 3) und AgNO_3 (Eintrag 4) wurden ähnliche Verhältnisse wie unter Verwendung von AgSbF_6 (Eintrag 1) erhalten, allerdings mit schlechteren Umsätzen. Mit Verwendung von AgOTf konnte nach 2 h kein Umsatz zum Produkt **2.8** festgestellt werden. Auch bei der Testreaktion ohne Gold- und Silberkatalysator wurde nach 24 h bei 60 °C keine Produktbildung beobachtet. Da auch Lösungsmittelleffekte den Reaktionsverlauf und die Diastereomerenverhältnisse beeinflussen können, wurde im Folgenden auch ein kurzes Lösungsmittelscreening durchgeführt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel auf die Stereoselektivität.



	LM	Umsatz [%] ^[a]	<i>dr</i> ^[a]
1.	THF	90	68:32
2.	Et ₂ O	-	-
3.	Toluol	91	1:1
4.	MeCN	72	1:1
5.	DCM	78	72:28

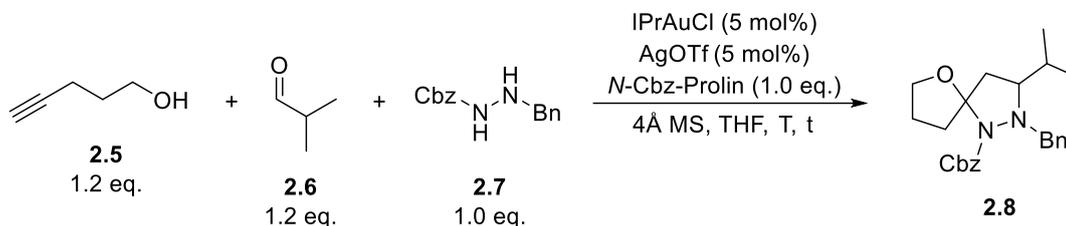
[a] Bestimmt mittels Gaschromatographie.

Anhand des Lösungsmittelscreenings ist zu erkennen, dass bei dieser Reaktion Lösungsmittelleffekte einen starken Einfluss auf die Diastereoselektivität haben. So konnte mit THF und DCM ein Diastereomerenverhältnis von ca. 70:30 (Eintrag 1 und 5) und mit Toluol und MeCN (Eintrag 3 und 4) lediglich ein Verhältnis von 1:1 erhalten werden. Da mit THF ein höherer Umsatz als mit DCM erzielt wurde, wurde THF in den folgenden Experimenten weiterhin als Lösungsmittel verwendet. Unter Verwendung von Et₂O konnte nach 2 h keine Produktbildung beobachtet werden.

Des Weiteren wurden Versuche bei tieferen Temperaturen durchgeführt. Hierbei wurde die Reaktion bei 0 °C und -20 °C durchgeführt und anschließend wurden die Diastereomerenverhältnisse bestimmt. Außerdem wurde anstelle von *N*-Cbz-*D*-Prolin das nicht

in der Natur vorkommende Enantiomer *N*-Cbz-*L*-Prolin verwendet, um zu untersuchen, ob dadurch die Bildung des Hauptdiastereomers beeinflussbar ist (Tabelle 25).

Tabelle 25: Verwendung von *N*-Cbz-*L*-Prolin und Einfluss von tiefen Temperaturen auf die Stereoselektivität.

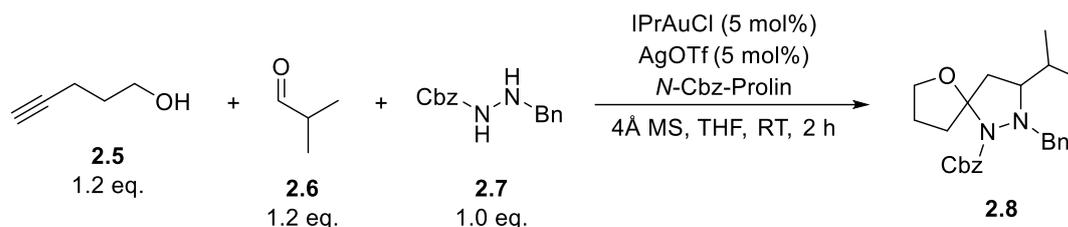


	Additiv	Temp. [°C]	Zeit [h]	Umsatz [%] ^[a]	<i>dr</i> ^[a]
1.	<i>N</i> -Cbz- <i>D</i> -Prolin	0	4 h	85	69:31
2.	<i>N</i> -Cbz- <i>D</i> -Prolin	-20	6 h	81	67:33
3.	<i>N</i> -Cbz- <i>D</i> -Prolin	RT	2 h	90	68:32
4.	<i>N</i> -Cbz- <i>L</i> -Prolin	RT	2 h	88	71:29

[a] Bestimmt mittels Gaschromatographie.

Da die Reaktion bei tiefen Temperaturen verlangsamt abläuft, wurde die Reaktionszeit entsprechend angepasst. Wie in Tabelle 25 zu erkennen ist, hat eine Erniedrigung der Temperatur keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion. So wurden bei Raumtemperatur als auch bei 0 °C und -20 °C ähnliche Verhältnisse beobachtet (Eintrag 1-3). Interessanterweise wurde durch Verwendung von *N*-Cbz-*L*-Prolin das gleiche Diastereomer im selben Verhältnis bevorzugt gebildet (Eintrag 3 vs. 4). Auch in weiteren Kontrollexperimenten wurde dieses Ergebnis bestätigt. Dieses Resultat wird zu einem späteren Zeitpunkt in diesem Kapitel diskutiert. Da bei den oben gezeigten Experimenten das Additiv immer in stöchiometrischen Mengen eingesetzt wurde, sollten als nächstes die verwendeten Mengen des Prolins reduziert und der Einfluss auf die Diastereomerenverhältnisse beobachtet werden (Tabelle 26).

Tabelle 26 Einfluss auf die Diastereoselektivität bei Verwendung unterschiedlicher Mengen des Prolins.

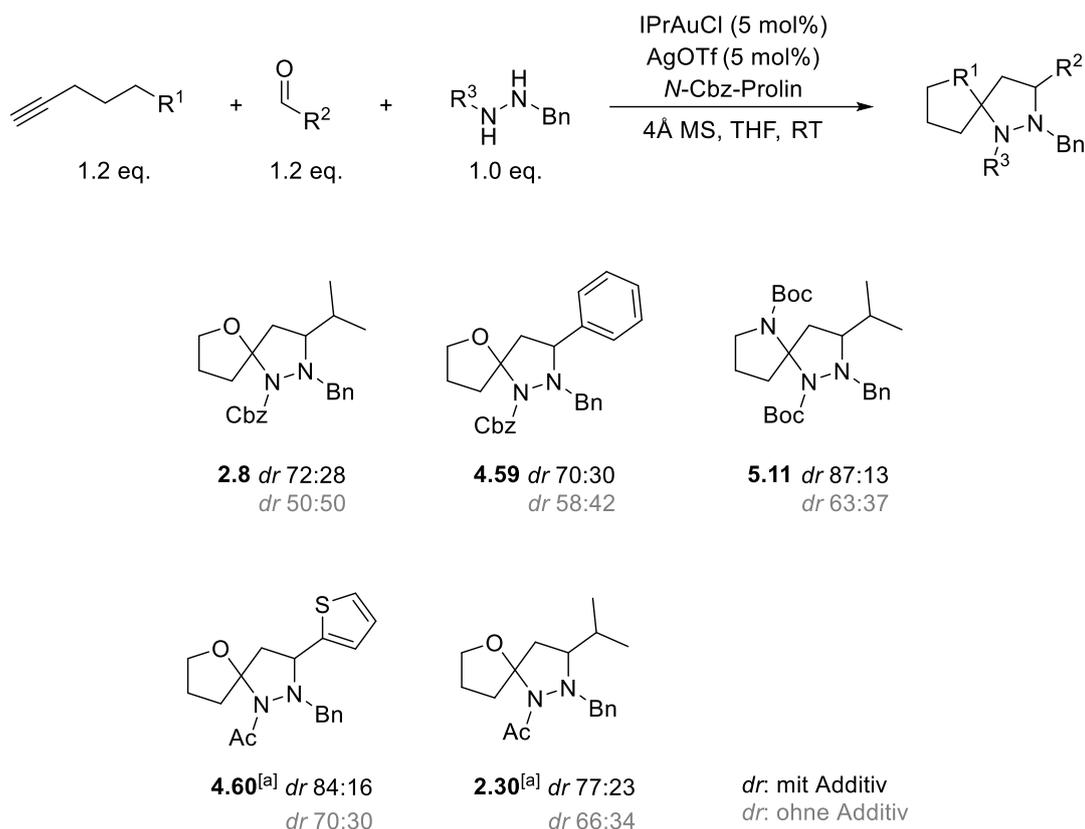


	Menge [eq.]	<i>dr</i> ^[a]
1.	1.5	68:32
2.	1.0	68:32
3.	0.5	66:34
4.	0.1	65:35
5.	0.05	61:39

[a] Bestimmt mittels Gaschromatographie.

Wie aus Tabelle 26 ersichtlich wird, führt eine Erhöhung der Additivmenge zu keiner Änderung des Diastereomerenverhältnisses (Eintrag 1). Im Gegensatz dazu nimmt bei einer Reduzierung der Additivmenge das Diastereomerenverhältnis mit abnehmender Menge des Prolins ab. Hierbei ist die Verschlechterung des Verhältnisses allerdings gering. Für weitere Untersuchungen wurde vorerst weiterhin mit 1 eq. Prolin gearbeitet.

Im nächsten Schritt sollte nun untersucht werden, ob sich die oben erzielten Ergebnisse auf andere Substrate anwenden lassen. Hierzu wurden fünf verschiedene Spiroverbindungen unter den stereoselektiven Reaktionsbedingungen synthetisiert (Schema 83).

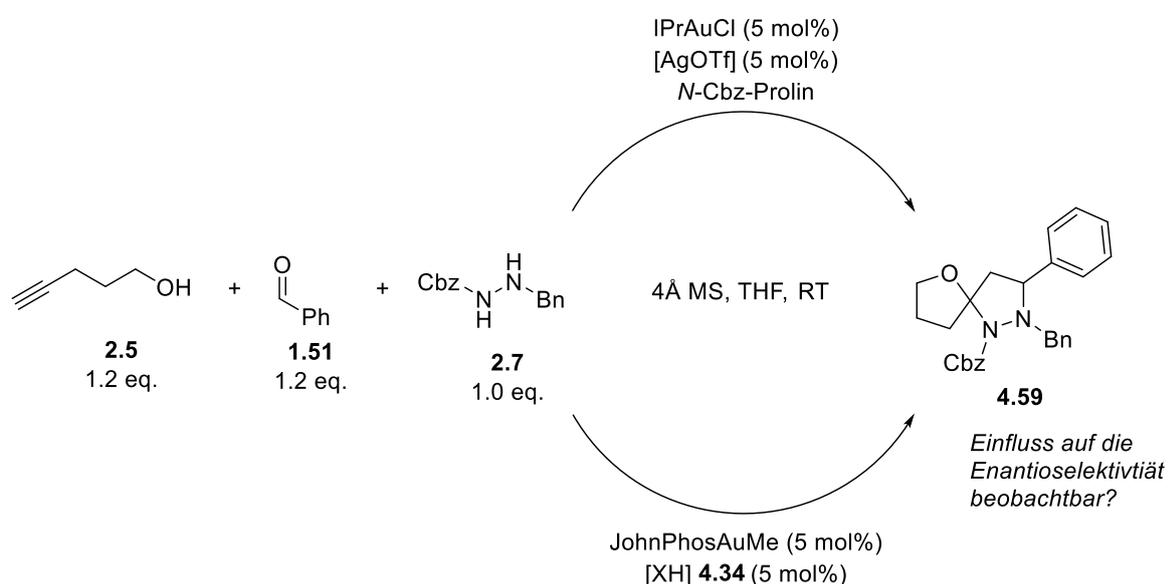


Schema 83: Erzielte Diastereomenverhältnisse der Spirocyclisierung unter Verwendung von *N*-Cbz-Prolin. [a] 60°C.

Bei allen eingesetzten Substraten war ein deutlicher Einfluss auf die Diastereomenverhältnisse zu erkennen. Hierbei ist zu erwähnen, dass die gezeigten Spiroverbindungen teilweise bereits ohne den Zusatz eines Additivs nicht als 1:1-Diastereomergemisch gebildet wurden. Das beste Diastereomenverhältnis konnte bei der Darstellung der [N,N]-Spiroverbindung **5.11** ($dr = 87:13$) erzielt werden (ohne Additiv 63:37). Unter Verwendung der Acetyl-geschützten Hydrazine musste bei der Synthese der Spirocyclen **4.60** und **2.30** die Reaktionstemperatur auf 60 °C erhöht werden, da bei Raumtemperatur nur sehr geringe Umsätze verzeichnet werden konnten. Hierbei wird allerdings bereits bei der Synthese dieser Verbindungen ohne Additive eine erhöhte Reaktionstemperatur benötigt, um akzeptable Umsätze zu erzielen. Trotz der erhöhten Temperatur konnten gute Diastereomenverhältnisse erhalten werden. Es ist zu erkennen, dass in allen Fällen das Diastereomer bevorzugt gebildet wird, welches bereits bei der Synthese ohne Additiv als Hauptdiastereomer vorliegt.

Durch die oben gezeigten Versuche wird ersichtlich, dass unter Zusatz von Prolinderivaten die Diastereomerenverhältnisse der Spirocyclisierung beeinflusst werden können. Auf diese Untersuchungen sollte in zukünftigen Experimenten aufgebaut werden.

Da nicht nur die Diastereo- sondern auch die Enantioselektivität von großer Bedeutung ist, wurden außerdem hierzu zwei Testreaktionen durchgeführt. Hierbei wurden unter Verwendung des Spirocyclus **4.59** gute Trennungsergebnisse auf der chiralen HPCL erzielt, weshalb dieses Substrat als Testverbindung gewählt wurde. Für die Testreaktionen wurde zum einen die Synthese unter Zusatz von *N*-Cbz-Prolin und zum anderen die Verwendung einer chiralen Brønsted-Säure untersucht (Schema 84).



Schema 84: Testreaktionen zur enantioselektiven Gold-katalysierten Spirocyclisierung.

Die Enantiomerenverhältnisse der Spirocyclisierungen wurden wie bereits erwähnt mittels chiraler HPLC ermittelt. Die Chromatogramme der Messungen sind in Abbildung 13 und Abbildung 14 abgebildet.

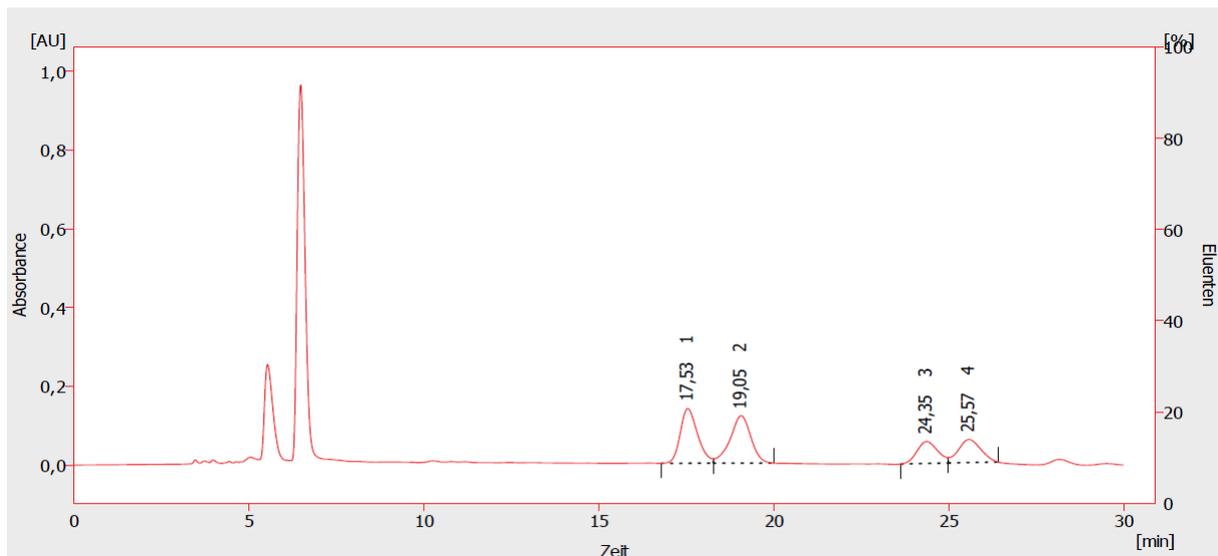


Abbildung 13: Chirale HPLC-Messung der Spirocyclisierung mit Zusatz von *N*-Cbz-Prolin **4.55**.
Flächenintegral: 1= 32.6, 2= 33.8, 3= 15.8 , 4= 17.8.

Aus Abbildung 13 wird deutlich, dass der Zusatz von *N*-Cbz-Prolin **4.55** keinen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion nimmt. Die ermittelten Diastereomerenverhältnisse der Reaktion sind vergleichbar mit denen, welche mittels Gaschromatographie bestimmt wurden (HPLC= 67:33 vs. GC= 70:30).

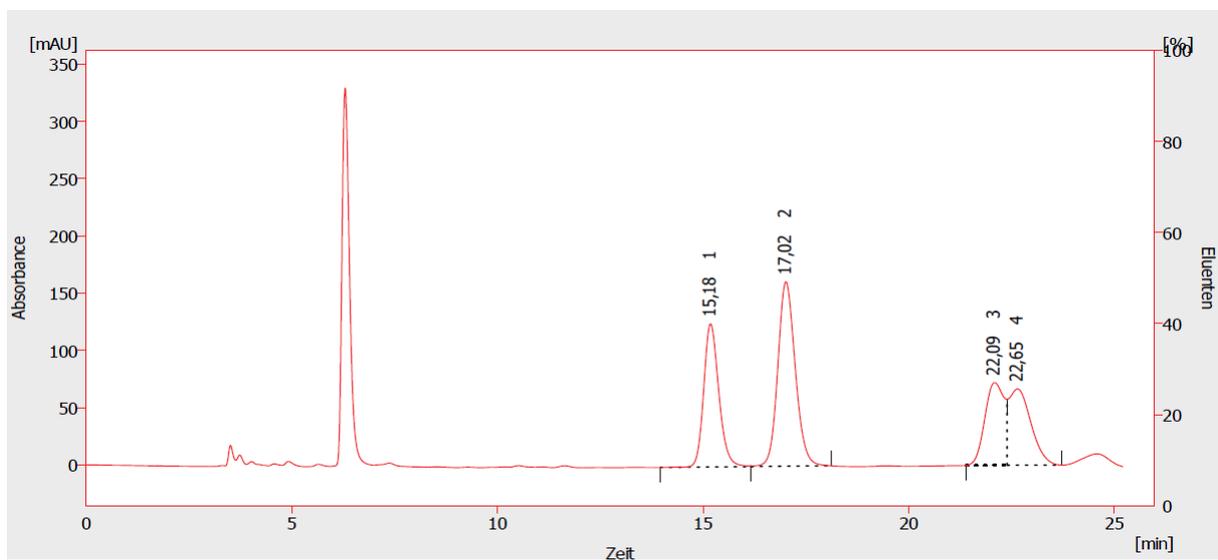


Abbildung 14: Chirale HPLC-Messung der Spirocyclisierung mit Zusatz der chiralen Säure **4.34**.
Flächenintegral: 1= 25.0, 2= 37.1, 3= 18.4, 4= 19.5.

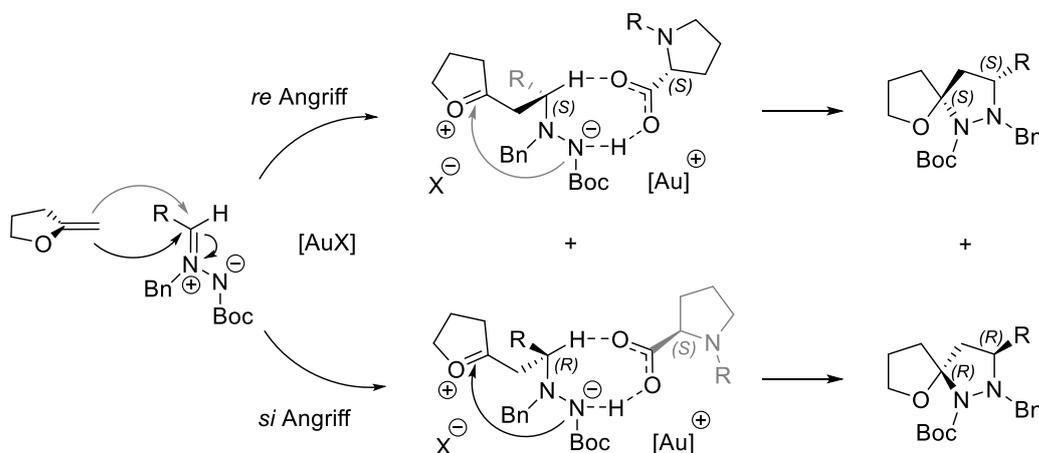
Die Retentionszeiten im oben gezeigten Chromatogramm (Abbildung 14) stimmen nicht ganz mit den Zeiten des Chromatogramms aus Abbildung 13 überein. Das ist damit zu erklären, dass bei der zweiten Messung eine andere Säule verwendet werden musste. Hierbei kam es zu einer Verschlechterung der Trennung der Peaks bei 22.4 min. Allerdings lässt sich anhand der beiden

Peaks des Hauptdiastereomers (15.2 min und 17.0 min) ein Einfluss auf die Enantioselektivität erkennen. Hierbei liegt das Enantiomerenverhältnis bei $er= 60:40$. Aufgrund der schlechten Trennung des Mindermengendiastereomers musste an dieser Stelle auf die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses verzichtet werden. Der Zusatz der chiralen Säure **4.34** hatte, wie bereits in Tabelle 20 (Eintrag 2) zu erkennen war, keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität ($dr= 62:38$ vs. $dr= 58:42$ ohne Additive).

Da es sich bei diesem Versuch um ein lediglich einmal durchgeführtes Experiment handelt, sollten die erzielten Ergebnisse durch weitere Reaktionen verifiziert werden. Des Weiteren ist der Einsatz weiterer, sterisch anspruchsvoller, chiraler Brønsted-Säuren sinnvoll. Auch Tieftemperaturexperimente könnten die Enantioselektivitäten möglicherweise verbessern.

Mechanistische Betrachtung der diastereoselektiven Spirocyclisierung

Im folgenden Abschnitt soll der Einfluss von Prolinderivaten auf den Reaktionsverlauf der Spirocyclisierung diskutiert werden. Es gibt eine Vielzahl an Reaktionen, bei denen Prolin-Derivate als chirale Katalysatoren Verwendung finden, wobei meist das freie Amin an dem Schlüsselschritt beteiligt ist.^[90] Durch die oben gezeigten Experimente, bei denen verschiedene Prolin-Derivate untersucht wurden (Tabelle 22), konnte jedoch gezeigt werden, dass bei dieser Reaktion die Säuregruppe eine wichtige Rolle für das Produkt-Diastereomerenverhältnis spielt. Hierbei könnte es bei einem stufenweisen Mechanismus (formale 1,3-DC) zu einer Koordination an die Zwischenstufe kommen (Schema 85).



Schema 85: Vorschlag des mechanistischen Verlaufs bei der diastereoselektiven Spirocyclisierung.

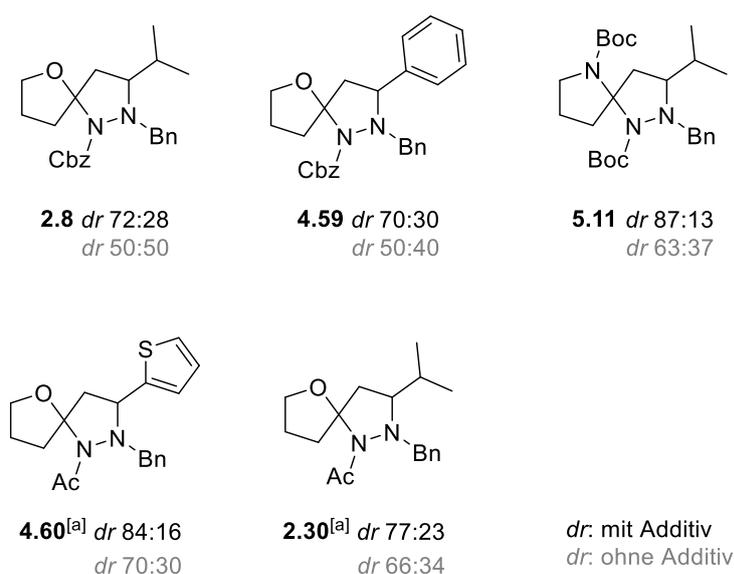
Im ersten Schritt wird die Zwischenstufe durch die Reaktion des Enolethers mit dem Azomethinimin gebildet. Da hierbei sowohl ein Vorderseiten- (*re*) als auch Rückseitenangriff (*si*) erfolgen

kann, liegt die Verbindung als Racemat vor. Als nächstes kommt es zu einer Koordination des Prolins an die Zwischenstufe. Hierbei steht das Prolin aus sterischen Gründen in *anti* Position zum Rest R und versperrt somit jeweils die Vorder- bzw. Rückseite. Hierdurch erfolgt der nukleophile Angriff bevorzugt über die Prolin abgewandte Seite. Das entstehende Diastereomerenpaar ist somit (*R*),(*R*)- und (*S*),(*S*)-konfiguriert, was mit den experimentellen Daten, welche mittels Röntgenkristallstruktur bestimmt wurden (vgl. WAGNER^[66] und Kapitel 3), übereinstimmen. Des Weiteren würde der oben gezeigte mechanistische Verlauf erklären, warum sowohl mit *D*- als auch mit *L*-Prolin identische Diastereomerenverhältnisse erzielt werden. Um diese Überlegungen zu unterstützen, sollten ebenfalls computerchemische Berechnungen durchgeführt werden.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel wurden Untersuchungen zur diastereoselektiven Durchführung der Gold-katalysierten Spirocyclisierung vorgestellt. Hierzu wurden als erstes mechanistische Untersuchungen durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Mehrkomponenten-Spirocyclisierung zweifach Gold-katalysiert verläuft, wobei im zweiten Cyclisierungsschritt die Stereozentren gebildet werden.

Um die Diastereomerenverhältnisse zu beeinflussen, wurde der Einsatz chiraler Gold- und Silber-Salze untersucht, wobei allerdings weder durch die Verwendung chiraler Gold-Katalysatoren noch durch die Verwendung chiraler Gegenionen ein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet werden konnte. Als nächstes wurden verschiedene chirale Additive der Reaktion hinzugegeben. Hierbei konnte gezeigt werden, dass durch den Zusatz von Prolin die Diastereomerenverhältnisse beeinflussbar sind ($dr \sim 60:40$). Allerdings wurde durch den Zusatz von Prolin der Gold-Katalysator schnell deaktiviert, wodurch nur geringe Umsätze (<10%) erzielt werden konnten. Durch die Verwendung des *N*-Cbz-geschützten Prolins konnte dieses Problem umgangen und die Umsätze deutlich gesteigert (>90%) werden, ohne Einbußen bei den Diastereomerenverhältnissen zu verzeichnen. Durch ein anschließendes Lösungsmittel- und Silbersalzscreening konnte das Diastereomerenverhältnis des Testsubstrates auf $dr = 72:28$ gesteigert werden. Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden schließlich auf ausgewählte Substrate erfolgreich angewendet (Schema 86).



Schema 86: Substrate der diastereoselektiven Synthese.

Hierbei konnte bei allen eingesetzten Substraten ein Einfluss auf die Diastereoselektivität beobachtet werden. Die erzielten Ergebnisse stellen eine solide Grundlage für weiterführende Untersuchungen dar. Hierbei sollte in zukünftigen Experimenten die Verwendung weiterer Prolinderivate getestet werden.

Neben der Diastereoselektivität sollten Versuche zur enantioselektiven Synthese durchgeführt werden. Hier konnten in einer Testreaktion unter Verwendung einer chiralen Brønsted-Säure erste positive Ergebnisse erzielt werden. Das Enantiomerenverhältnis konnte hier auf $er= 60:40$ gesteigert werden. Hierbei könnte durch die Verwendung sterisch anspruchsvollerer Brønsted-Säuren oder durch eine Reaktionsführung unter tiefen Temperaturen die Enantiomerenverhältnisse verbessert werden.

Kapitel 5

Experimenteller Teil

5.1 Vorbemerkungen

Die analytischen Daten der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden mit den im Folgenden aufgeführten Geräten ermittelt:

NMR-Spektroskopie

^1H und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AV 400 Avance III HD (NanoBay), AV 500 Avance III HD (Prodigy), AV 600 Avance III HD (CryoProbe) und AV 700 Avance III HD (CryoProbe) der Firma BRUKER und dem Agilent Technologies DD2 der Firma AGILENT in deuteriertem Chloroform (CDCl_3), deuteriertem Benzol (C_6D_6) oder deuteriertem Dimethylsulfoxid (DMSO-d_6) als Lösungsmittel aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich daher auf Chloroform ($^1\text{H} = 7.26$ bzw. $^{13}\text{C} = 77.2$), Benzol ($^1\text{H} = 7.16$ bzw. $^{13}\text{C} = 128.0$) oder Dimethylsulfoxid ($^1\text{H} = 2.50$ bzw. $^{13}\text{C} = 39.5$) als interner Standard. Die Spinmultiplizitäten in den ^1H -NMR-Spektren werden wie folgt gekennzeichnet:

(s) Singulett (d) Dublett (t) Triplett (q) Quartett (q) Quintett (m) Multiplett (b) Breit

Chromatografie

Säulenchromatographische Trennung erfolgte an Kieselgel der Firma MACHEREY & NAGEL (MN 60, 0.040-0.063 mm). Für Filtration über Celite wurde Hyflo Super Cel der Firma FLUKA verwendet. Die Reaktionskontrolle erfolgte mithilfe von DC-Fertigplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma MERCK. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte neben der Betrachtung unter einer UV-Lampe durch das Anfärben mit einem der folgenden Anfärbereagenzien.

Kaliumpermanganatlösung: 9.00 g KMnO_4 , 12.6 g K_2CO_3 , 15.0 mL aq. NaOH (5% m/m), 900 mL dest. H_2O .

Anisaldehydlösung: 12.8 mL Anisaldehyd, 4.80 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H_2SO_4 , 200 mL dest. H_2O .

Ammoniummolybdatlösung: 2.00 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$, 4.20 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4\text{H}_2\text{O}$, 20.0 mL konz. H_2SO_4 , 200 mL dest. H_2O .

GC/HPLC-Analytik

Die Bestimmung von Diastereomerenüberschüssen erfolgte an einem Gaschromatographen der Firma CE INSTRUMENTS (GC 8000 TOP) mit H₂ als Trägergas und der Kapillarsäule Hydrodex-beta-3P (25 m, 0.25 mm ID, DF 0.25 µm).

Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen erfolgte mittels HPLC, wobei als Laufmittel eine Lösung aus *iso*-Propanol und *n*-Heptan verwendet wurde.

RI-Detektor: Smartline RI Detector 2300

UV-Detektor: Smartline UV Detector 2600

Pumpe: Smartline Pump 1000

Degasser: Smartline Manager 5000

Autosampler: Smartline Autosampler 3950

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden am THERMO LTQ Orbitrap der Firma THERMO SCIENTIFIC mit kombiniertem Accela HPLC System und eingeschlossener Hypersil-Goldsäule (50 mm x 1 mm, Partikelgröße 1.9 µm) aufgenommen.

Kugelrohr-Destillation

Zur Destillation kleiner Substanzmengen wurde die Kugelrohr-Destillationsapparatur B-580 der Firma BÜCHI verwendet. Die angegebenen Siedepunkte entsprechen dabei der Temperatur des Kugelrohrrofens.

Reagenzien und Lösungsmittel

Wenn nicht anders angegeben, wurden für die Reaktionen absolute Lösungsmittel verwendet. Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in sorgfältig ausgeheizten Apparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die Zugabe der Reagenzien erfolgte hierbei entweder im Argongegenstrom oder mittels Injektion durch ein Septum. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril und Toluol wurden vor Verwendung mit dem Lösungsmittelreinigungssystem MB-SPS 800 der Firma BRAUN getrocknet. Andere trockene Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders angegeben, kommerziell erworben. Die eingesetzten Reagenzien wurden von den Firmen ABCR, ACROS, ALFA AESAR, CHEMPUR, FLUKA, SIGMA ALDRICH und TCI bezogen. Die Polyoxazolin-Polymere wurden freundlicherweise vom Arbeitskreis WEBERSKIRCH bereitgestellt. Flüssige Aldehyde wurden vor Gebrauch destilliert.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Mizellare Katalyse der Spirocyclisierung

In einem Schraubdeckelglas mit Rührfisch wird das Hydrazin (1.0 eq.) mit einer wässrigen Lösung (50.0 $\mu\text{L}/\text{mg}$ Hydrazin) aus Tensid (1.0 mM) und NaCl (3 M) versetzt und in einem Ultraschallbad für 5 min behandelt. Anschließend wird das Alkin (1.2 eq.) und der Aldehyd (1.2 eq.) zugegeben und die Lösung für weitere 5 min in einem Ultraschallbad behandelt. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (5 mol%) wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben, mit einer wässrigen Lösung (50.0 $\mu\text{L}/\text{mg}$ Hydrazin) aus Tensid (1.0 mM) und NaCl (3 M) versetzt und für 5 min in einem Ultraschallbad behandelt. Anschließend wird das Gemisch auf 50 °C erhitzt und bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle, 14-24 h) gerührt. Die Lösung wird über Celite filtriert, mit Diethylether nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2) gereinigt.

AAV 2: Gold-katalysierte Dreikomponenten-Reaktion zur Synthese von [N,N]- und [N,S]-Spirocyclen

Unter Schutzgasatmosphäre wird zu einer Lösung aus Hydrazin (1.0 eq.) und Molekularsieb (4Å) in Toluol (25.0 mL/mmol) nacheinander das Alkin (1.2 eq.) und der Aldehyd (1.2 eq.) gegeben. Anschließend wird IPrAuMeCl (5 mol%) und AgSbF_6 (5 mol%) zur Lösung gegeben und diese unter Rühren auf 60 °C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 1-5 h) wird die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH:EA) gereinigt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 3: Gold-katalysierte Dreikomponenten Reaktion zur Synthese von [N,O]-Spirocyclen

Unter Schutzgasatmosphäre wird zu einer Lösung aus Hydrazin (1.0 eq.) und Molekularsieb (4Å) in THF (25.0 mL/mmol) nacheinander das Alkin (1.2 eq.) und der Aldehyd (1.2 eq.) gegeben. Anschließend wird IPrAuCl (5 mol%) und AgSbF_6 (5 mol%) zur Lösung gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 0.5-3 h) wird die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH:EA) gereinigt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

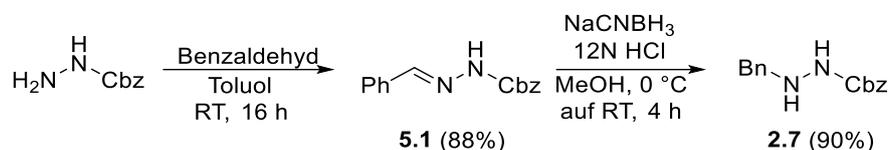
AAV 4: Diastereoselektive Reaktionsführung

Unter Schutzgasatmosphäre wird zu einer Lösung aus Hydrazin (1.0 eq.) und Molekularsieb (4Å) in THF (25.0 mL/mmol) unter Rühren *N*-Cbz-Prolin (10 mol%) gegeben. Anschließend werden nacheinander das Alkin (1.2 eq.) und der Aldehyd (1.2 eq.) zugegeben. IPrAuCl (5mol%) und AgSbF₆ (5mol%) werden hinzugefügt und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts wird mittels Gaschromatographie bestimmt.

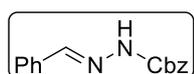
AAV 5: Recycling

Die Edukte werden nach **AAV 1** vorgelegt und umgesetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit einer Lösung aus Pentan und 2-3 Tropfen Diethylether extrahiert (8x 3.00 mL), die organische Phase abpipettiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂) gereinigt. Das in der Tensid-Lösung verbliebene organische Restlösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die Lösung erneut mit Hydrazin, Alkin und Aldehyd versetzt. Die Lösung wird für 5 min in einem Ultraschallbad behandelt und anschließend auf 50 °C erhitzt.

5.3 Synthese der Hydrazinderivate

Darstellung von Benzyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (2.7)**Benzylhydrazincarboxylat (5.1)**

JS-265, JS-NJ-002



Zu einer Lösung aus Benzylcarbazat (2.00 g, 12.0 mmol, 1.0 eq.) in Toluol (24.0 mL) wurde unter Rühren frisch destillierter Benzaldehyd (1.40 g, 13.2 mmol, 1.1 eq.) gegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und der ausgefallene weiße Niederschlag abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit kaltem *n*-Pentan gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck getrocknet. Benzylhydrazincarboxylat (**5.1**) (2.70 g, 10.6 mmol, 88%) wurde als farbloser Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz): δ = 8.18 (s, 1H, N=CH), 7.86 (s, 1H, NH), 7.69 – 7.67 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.43 – 7.33 (m, 8H, *H*_{ar}), 5.27 (s, 2H, CH₂).

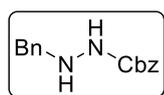
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 126 MHz): δ = 135.9 (N=C), 133.7 (*C*_{ar}), 130.3 (2x *C*_{ar}), 128.8 (4x *C*_{ar}), 128.7 (2x *C*_{ar}), 128.6 (*C*_{ar}), 127.5 (2x *C*_{ar}), 67.7 (CH₂).

Das Signal des C-Atoms der Carbamat-Funktionalität ist im ¹³C-NMR nicht sichtbar. Die Struktur kann jedoch mittels ¹H-NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet werden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[91]

Benzyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (2.7)

JS-266



Zu einer Lösung aus Hydrazon **5.1** (1.10 g, 4.33 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (8.00 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur NaCNBH₃ (463 mg, 7.36 mmol, 1.7 eq.) gegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und aq. Salzsäure (12 N, 0.70 mL) tropfenweise zugegeben. Nach 20 min wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 4 h gerührt. Durch Zugabe einer aq. NaOH-Lösung (6 N) wurde pH = 9 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde

[91] R. He, Y. Lam, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2182–2186.

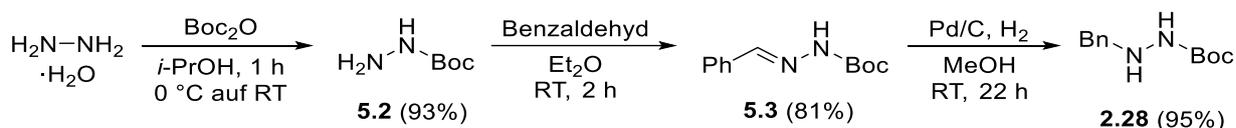
unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit dest. H_2O gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (5x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Benzyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (**2.7**) (997mg, 3.89 mmol, 90%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Benzene- d_6 , 600 MHz): $\delta = 7.23 - 7.18$ (m, 3H, H_{ar}), $7.13 - 7.04$ (m, 7H, H_{ar}), 5.93 (s, 1H, Cbz-NH), 5.00 (s, 2H, O- CH_2), 4.07 (s, 1H, Bn-NH), 3.85 (s, 2H, HN- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzene- d_6 , 151 MHz): $\delta = 157.3$ (C=O), 138.3 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 66.9 (O- CH_2), 55.7 (HN- CH_2).

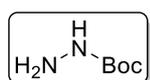
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[92]

Darstellung von *t*-Butyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (**2.28**)



t-Butyl-hydrazincarboxylat (**5.2**)

JS-258, JS-NJ-007



Zu einer Lösung aus Hydrazin-Monohydrat (9.80 mL, 200 mmol, 2.2 eq.) in i -PrOH (40.0 mL) wurde bei 0°C eine Lösung aus Boc-Anhydrid (20.0 g, 91.6 mmol, 1.0 eq.) in i -PrOH (20.0 mL) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und *t*-Butyl-hydrazincarboxylat (**5.2**) (11.2 g, 84.9 mmol, 93%) ohne weitere Reinigung als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform- d , 400 MHz): $\delta = 5.80$ (brs, 1H, NH), 3.66 (s, 2H, NH_2), 1.46 (s, 9H, 3x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform- d , 151 MHz): $\delta = 80.7$ (C_q), 28.5 (3x CH_3).

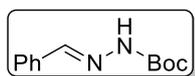
[92] R. Calabretta, C. Giordano, C. Gallina, V. Consalvi, R. Scandurra, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 931–941.

Das Signal des C-Atoms der Carbamat-Funktionalität ist im ^{13}C -NMR nicht sichtbar. Die Struktur kann jedoch mittels ^1H -NMR eindeutig zugeordnet werden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[93]

***t*-Butyl-2-benzylidenhydrazin-1-carboxylat (5.3)**

JS-259, VS-10



Zu einer Lösung aus Carbazat **5.2** (4.00 g, 30.3 mmol, 1.0 eq.) in Et₂O (20.0 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren frisch destillierter Benzaldehyd (4.18 g, 39.4 mmol, 1.3 eq.) gegeben. Der über Nacht ausgefallene weiße Feststoff wurde mittels Filtration abgetrennt, mit kaltem Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrazon **5.3** (5.40 g, 24.5 mmol, 81%) wurde ohne weitere Reinigung als farbloser Feststoff erhalten.

^1H -NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz): δ = 8.07 (s, 1H, N=CH), 7.84 (brs, 1H, NH), 7.68 – 7.66 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.36 – 7.34 (m, 3H, *H*_{ar}), 1.53 (s, 9H, 3x CH₃).

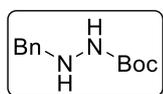
^{13}C -NMR (Chloroform-*d*, 126 MHz): δ = 143.9 (N=CH), 134.0 (*C*_{ar}), 129.9 (*C*_{ar}), 128.7 (*C*_{ar}), 127.3 (*C*_{ar}), 81.6 (*C*_q), 28.4 (3xCH₃).

Das Signal des C-Atoms der Carbamat-Funktionalität ist im ^{13}C -NMR nicht sichtbar. Die Struktur kann jedoch mittels ^1H -NMR-Spektroskopie eindeutig zugeordnet werden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[94]

***t*-Butyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (2.28)**

JS-260



Zu einer Lösung aus Hydrazon **5.3** (3.00 g, 13.6 mmol, 1.0 eq.) in Methanol (20.0 mL) wurde unter Rühren Pd/C (10w% Pd) (724 mg, 0.68 mmol, 1 mol%) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus heißem Ethanol umkristallisiert. *t*-Butyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (**2.28**) (2.87 g, 12.9 mmol, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten.

[93] J. Pícha, V. Vaněk, M. Buděšínský, J. Mládková, J. Jiráček, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 256–275.

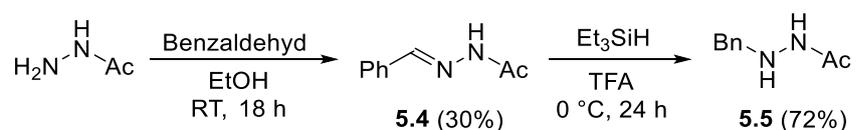
[94] T. Nguyen, R. A. Coover, J. Verghese, R. G. Moran, K. C. Ellis, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 462–467.

$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 600 MHz): $\delta = 7.36 - 7.27$ (m, 5H, H_{ar}), 6.20 (s, 1H, Boc-NH), 4.01 (s, 2H, HN- CH_2), 3.84 (s, 1H, Bn-NH), 1.46 (s, 9H, 3x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 151 MHz) $\delta = 156.7$ (C=O), 137.4 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 80.8 (C_q), 55.9 (CH_2), 28.5 (3x CH_3).

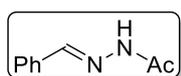
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[95]

Darstellung von *N'*-Benzylacetohydrazid (5.5)



(*E*)-*N'*-Benzylidenacetohydrazid (5.4)

JS-425



Zu einer Lösung aus Acetohydrazid (3.00 g, 40.5 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (50.0 mL) wurde unter Rühren Benzaldehyd (4.30 g, 40.5 mmol, 1.0 eq.) gegeben. Nach 18 h wurde der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert und mit etwas kaltem EtOH gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wurde (*E*)-*N'*-Benzylidenacetohydrazid (**5.4**) (1.92 g, 11.8 mmol, 30%) ohne weitere Reinigung als farbloser Feststoff erhalten.

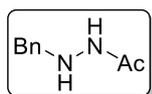
$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 600 MHz) $\delta = 9.43 - 9.38$ (m, 1H, N=CH), 7.78 (s, 1H, NH), 7.68 – 7.65 (m, 2H, H_{ar}), 7.41 – 7.39 (m, 3H, H_{ar}), 2.39 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 151 MHz) $\delta = 173.8$ (O=C), 143.6 (N=CH), 134.6 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 130.3 (C_{ar}), 129.9 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 20.6 (C_{ar}).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[96]

N'-Benzylacetohydrazid (5.5)

JS-427



Zu Hydrazon **5.4** (1.92 g, 11.8 mmol, 1.0 eq.) wurde tropfenweise bei 0 °C unter Rühren Trifluoressigsäure (18.3 mL, 23.7 mmol, 20.0 eq.) gegeben. Anschließend wurde bei 0 °C Triethylsilan (4.10 g, 35.4 mmol, 3.0 eq.) tropfenweise zugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit aq. HCl (10% v/v)

[95] R. E. Melendez, W. D. Lubell, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6759–6764.

[96] P.-L. Wu, S.-Y. Peng, J. Magrath, *Synthesis* **1995**, 435–438.

versetzt und mit *n*-Pentan (3x) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaOH-Plättchen auf pH = 10 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Hydrazin **5.5** (1.40 g, 8.50 mmol, 72%) wurde als leicht gelblicher Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten.

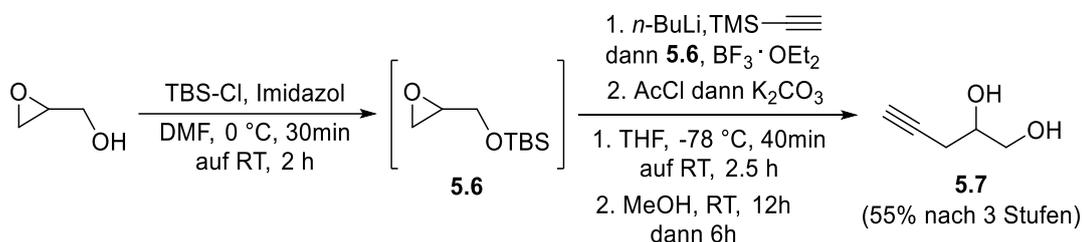
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400 MHz) δ = 7.30– 7.18 (m, 5H, *H*_{ar}), 4.97 (brs, 1H, H₂C-NH), 3.90 (s, 2H, CH₂), 1.83 (3H, m, CH₃).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 101 MHz) δ = 169.8 (O=C), 137.2 (*C*_{ar}), 129.9 (*C*_{ar}), 129.1 (*C*_{ar}), 128.7 (*C*_{ar}), 128.6 (*C*_{ar}), 127.8 (*C*_{ar}), 55.8 (CH₂), 21.2 (CH₃).

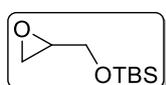
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[97]

[97] T. Satoh, Y. Kawamura, M. Nomura, *Bull. chem. Soc. Jpn.* **1998**, 2239–2246.

5.4 Synthese der Alkinderivate

Darstellung von Pent-4-in-1,2-diol (5.7)***t*-Butyldimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silan (5.6)**

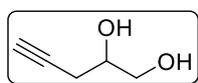
JS-105



Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus *t*-Butyldimethylchlorosilan (1.85 g, 12.3 mmol, 1.3 eq.) und Imidazol (1.03 g, 15.1 mmol, 1.6 eq.) in DMF (6.00 mL) tropfenweise Glycidol (700 mg, 9.45 mmol, 1.0 eq.) gegeben und die Lösung für 30 min gerührt (weißer Niederschlag). Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde mit einer ges. aq. NaCl-Lösung (14.0 mL) versetzt und für 20 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x 10.0 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen nacheinander mit dest. H₂O (2x 50.0 mL) und einer ges. aq. NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (1.70 g) wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt zu Pent-4-in-1,2-diol (5.7) umgesetzt.

Pent-4-in-1,2-diol (5.7)

JS-107



Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei -78 °C tropfenweise *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) (4.20 mL, 10.5 mmol, 1.15 eq.) zu einer Lösung aus Trimethylsilylacetylen (1.03 g, 10.5 mmol, 1.15 eq.) in THF (15.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 40 min bei -78 °C gerührt und anschließend wurden nacheinander eine Lösung des Roh-Epoxids 5.6 (1.70 g, 9.03 mmol, 1.0 eq.) in THF (3.00 mL) und BF₃ · OEt₂ (1.49 g, 10.5 mmol, 1.15 eq.) zugegeben. Nach 1 h bei -78 °C wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2.5 h gerührt. Zu dem Gemisch wurde eine ges. aq. NH₄Cl-Lösung (13.0 mL) gegeben, mit Et₂O (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (36.0 mL) aufgenommen, mit Acetylchlorid (71.0 mg, 0.9 mmol, 0.1 eq.) versetzt

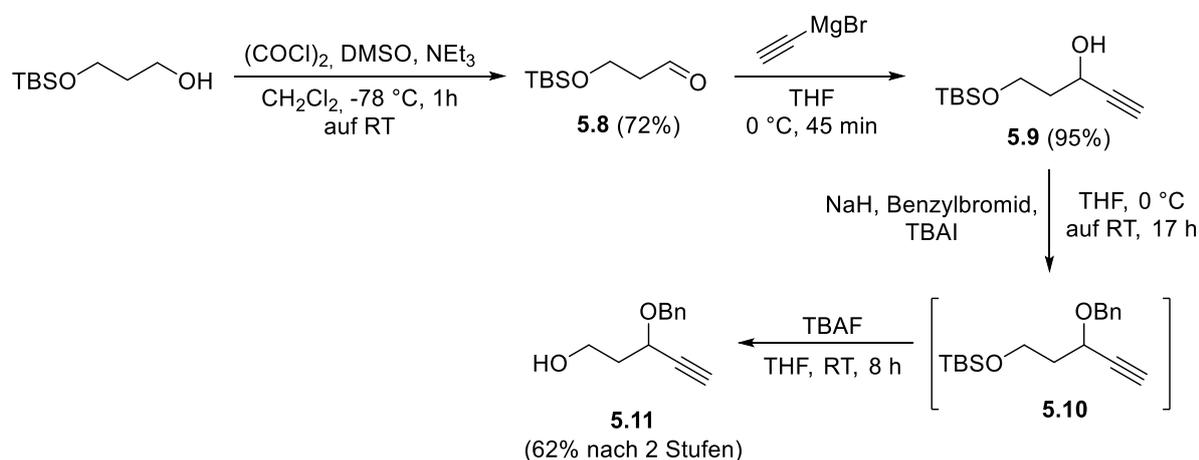
und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde K_2CO_3 (2.50 g, 18.1 mmol, 2.0 eq.) zugegeben, für 6 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit einer ges. aq. NaCl-Lösung (4.00 mL) versetzt und mit EtOAc (6x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH:EA = 1:20 auf 1:2) gereinigt. Es wurde Pent-4-in-1,2-diol (**5.7**) (520 mg, 5.20 mmol, 55% nach 3 Stufen) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

1H -NMR (Chloroform-*d*, 400 MHz) δ = 3.91 – 3.86 (m, 1H, HO- CH_2), 3.76 – 3.72 (m, 1H, HO-CH), 3.62 – 3.57 (m, 1H, HO- CH_2), 2.76 (brs, 2H, 2x OH), 2.46 – 2.41 (m, 2H, CH- CH_2), 2.06 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H - C_{sp}).

^{13}C -NMR (Chloroform-*d*, 101 MHz) δ = 80.3 (C_{sp}), 71.1 (HO-CH), 70.3 (C_{sp}), 65.5 (HO- CH_2), 23.5 (C_{sp} - CH_2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[98]

Darstellung von 3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (**5.11**)



3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (**5.8**)

JS-114

DMSO (2.46 g, 31.5 mmol, 1.5 eq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre bei $-78^\circ C$ tropfenweise zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (3.47 g, 27.3 mmol, 1.3 eq.) in

[98] T. J. Donohoe, A. Ironmonger, N. M. Kershaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7314–7316.

CH₂Cl₂ (93.0 mL) gegeben. Nach 15 min wurde eine Lösung aus 3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol (4.00 g, 21.0 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (40.0 mL) zur Reaktionslösung getropft. Nach 1 h wurde bei -78 °C Et₃N (14.6 mL, 105 mmol, 5.0 eq.) zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Et₂O (66.0 mL) wurde die organische Phase mit ges. aq. NaCl-Lösung (3x) gewaschen, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH:EA = 20:1 bis 10:1) gereinigt und 3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (**5.8**) (2.85 g, 15.2 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

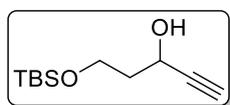
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 600 MHz) δ = δ 9.80 (s, 1H, O=CH), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, O-CH₂), 2.59 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H, HC-CH₂), 0.87 (s, 9H, 3x CH₃), 0.06 (s, 6H, 2x Si-CH₃).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 202.2 (O=C), 57.5 (O-CH₂), 46.7 (HC-CH₂), 25.9 (3x CH₃), 18.4 (C_q), -5.3 (2x Si-CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[99]

5-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-1-in-3-ol (**5.9**)

JS-116



Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus Ethynylmagnesiumbromid (0.37 M in THF) (5.76 mL, 2.13 mmol, 1.0 eq.) in THF (20.0 mL) eine Lösung aus Aldehyd **5.8** (400 mg, 2.13 mmol, 1.0 eq.) in THF (2.00 mL) getropft. Nach 45 min wurde die Lösung mit einer ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit Et₂O (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde der Alkohol **5.9** (434 mg, 2.03 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400 MHz) δ = 4.63 – 4.60 (m, 1H, HO-H), 4.05 (ddd, *J* = 10.2, 8.1, 3.8 Hz, 1H, O-CH₂), 3.84 (ddd, *J* = 10.3, 6.0, 4.3 Hz, 1H, O-CH₂), 3.51 (brs, 1H, OH), 2.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C_{sp}-H), 2.05 – 1.98 (m, 1H, HC-CH₂), 1.91 – 1.83 (m, 1H, HC-CH₂), 0.90 (s, 9H, 3x CH₃), 0.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H, 2x Si-CH₃).

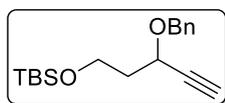
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 84.5 (C_{sp}), 72.9 (C_{sp}), 61.9 (HO-CH), 61.2 (O-CH₂), 38.5 (HC-CH₂), 26.0 (3x CH₃), 18.3 (C_q), -5.4 (2x Si-CH₃).

[99] L. F. T. Novaes, A. M. Sarotti, R. A. Pilli, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12027–12037.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[100]

((3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-yl)oxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (5.10)

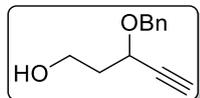
JS-123



Natriumhydrid (60% in Mineralöl) (88.4 mg, 2.21 mmol, 1.1 eq.) wurde in THF (2.20 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung des Alkohols **5.9** (430 mg, 2.01 mmol, 1.0 eq.) in THF (2.20 mL) wurde zu der Reaktionslösung getropft und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde eine Lösung aus Benzylbromid (517 mg, 3.02 mmol, 1.5 eq.) und Tetra-butylammoniumiodid (5.91 mg, 16 μmol, 1 mol%) in THF (1.10 mL) zur Reaktion gegeben und für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und die Lösung im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit Et₂O (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (430 mg) wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt zu 3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (**5.11**) umgesetzt.

3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (5.11)

JS-124



Tetra-butylammoniumfluorid (1.69 mL, 1.69 mmol, 1.2 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Roh-Alkins **5.10** (430 mg, 1.41 mmol, 1.0 eq.) in THF (10.7 mL) gegeben und für 8 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit dest. H₂O (10.7 mL) versetzt, mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan:Et₂O = 10:1 auf 3:1) gereinigt. 3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (**5.11**) (260 mg, 1.37 mmol, 62% nach 2 Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

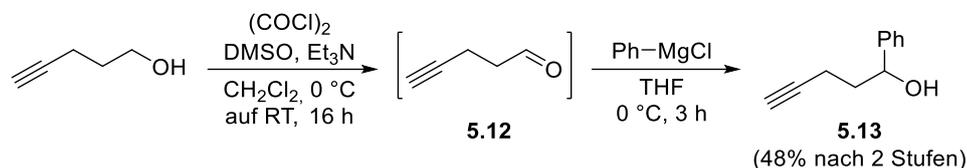
¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 600 MHz) δ = 7.25 – 7.24 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.14 – 7.11 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.08 – 7.05 (m, 1H, *H*_{ar}), 4.73 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, Ph-CH₂), 4.31 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, Ph-CH₂), 4.18 (ddd, *J* = 7.4, 5.2, 2.1 Hz, 1H, BnO-CH), 3.68 – 3.64 (m, 1H, HO-CH₂), 3.56 – 3.52 (m, 1H, HO-CH₂), 2.06 – 2.05 (m, 1H, C_{sp}-H), 1.94 – 1.88 (m, 1H, HC-CH₂), 1.84 – 1.79 (m, 1H, HC-CH₂).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) δ = 138.2 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 82.7 (C_{sp}), 74.6 (O-CH), 71.0 (HO-CH₂), 67.2 (C_{sp}), 59.4 (CH₂), 38.7 (CH₂).

[100] W. H. Pearson, M. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1994**, 5662–5671.

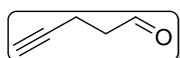
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[101]

Darstellung von 1-Phenylpent-4-in-1-ol (5.13)



Pent-4-inal (5.12)

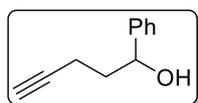
JS-216



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Oxalylchlorid (6.12 mL, 7.14 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (15.0 mL) vorgelegt und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Eine Lösung aus DMSO (1.02 g, 13.1 mmol, 2.2 eq.) in CH_2Cl_2 (3.00 mL) wurde über 40 min zugetropft und anschließend für 30 min gerührt. Eine Lösung aus Pent-4-in-1-ol (500 mg, 5.95 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (2.00 mL) wurde über 20 min zugetropft und für 1 h gerührt. Anschließend wurde Et_3N (4.10 mL) zugegeben und die Lösung für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 16 h gerührt und mit dest. H_2O (3.00 mL) hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit aq. HCl (1 N) angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen nacheinander mit aq. HCl (1% v/v) und ges. aq. NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit aq. NaHCO_3 -Lösung (5% v/v), dest. H_2O und ges. aq. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Roh-Pent-4-inal (5.12) (233 mg) wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt zu 1-Phenylpent-4-in-1-ol (5.13) umgesetzt.

1-Phenylpent-4-in-1-ol (5.13)

JS-217



Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung aus Phenylmagnesiumchlorid (2M in THF) (5.50 mL, 7.10 mmol, 2.5 eq.) eine Lösung des Roh-Pentinals 5.12 (233 mg) in THF (1.50 mL) getropft. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 3h) wurde die Reaktionslösung mit einer ges. aq. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter

[101] H. Liu, M. El-Salfiti, D. I. Chai, J. Auffret, M. Lautens, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3648–3651.

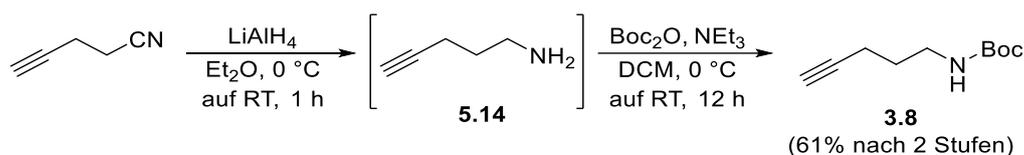
vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan:Et₂O = 5:1) gereinigt und 1-Phenylpent-4-in-1-ol (**5.13**) (460 mg, 2.88 mmol, 48% nach 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 600 MHz) δ = 7.27 – 7.17 (m, 5H, *H*_{ar}), 4.75 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H, Ph-CH), 2.28 – 2.11 (m, 2H, C_{sp}-CH₂), 1.98 (brs, 1H, OH), 1.93 – 1.87 (m, 2H, HO-CH-CH₂), 1.83 – 1.77 (m, 1H, *H*-C_{sp}).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*₆, 151 MHz) δ = 144.2 (C_{ar}), 128.7 (2x C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 125.9 (2x C_{ar}), 84.0 (C_{sp}), 73.2 (HO-CH), 69.1 (C_{sp}), 37.6 (HC-CH₂), 15.4 (C_{sp}-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[102]

Darstellung von *t*-Butylpent-4-in-1-ylcarbammat (**3.8**)



Pent-3-in-1-amin (**5.14**)

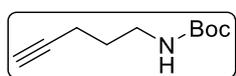
JS-317



Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei 0 °C 4-Pentinnitril (1.00 g, 12.6 mmol, 1.0 eq.) tropfenweise zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (956 mg, 25.2 mmol, 2.0 eq.) in Et₂O (35.0 mL) gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit dest. H₂O (1.40 mL), aq. NaOH-Lösung (15% m/m) (1.40 mL) und dest. H₂O (1.40 mL) hydrolysiert. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung im nächsten Syntheseschritt zu *t*-Butylpent-4-in-1-ylcarbammat (**3.8**) umgesetzt.

t-Butylpent-4-in-1-ylcarbammat (**3.8**)

JS-317-2



Roh-Amin (**5.14**), Boc-Anhydrid (2.88 g, 13.2 mmol, 1.05 eq.) und Et₃N (4.40 mL, 31.5 mmol, 2.5 eq.) wurden unter Rühren bei 0 °C in CH₂Cl₂ (50.0 mL) vorgelegt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung

[102] K. Ishida, H. Kusama, N. Iwasawa, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 8842–8843.

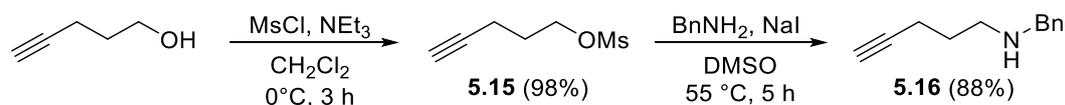
wurde nacheinander mit dest. H₂O (2x 20.0 mL), aq. HCl-Lösung (1 N) (2x 20.0 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (1x 20.0 mL) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, DCM) gereinigt. t-Butylpent-4-in-1-ylcarbammat (**3.8**) (1.40 g, 7.64 mmol, 61% nach 2 Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 600 MHz) δ = 4.65 (brs, 1H, NH), 3.24 – 3.21 (m, 2H, HN-CH₂), 2.23 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H, C_{sp}-CH₂), 1.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-C_{sp}), 1.71 (quin, J = 7.0 Hz, 2H, HN-CH₂-CH₂), 1.43 (s, 9H, 3x CH₃).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 156.1 (O=C), 83.6 (C_{sp}), 79.3 (C_{sp}), 69.1 (C_{sp}), 39.7 (HN-CH₂), 28.8 (C_{sp}-CH₂), 28.5 (3x CH₃), 16.0 (HN-CH₂-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[103]

Darstellung von *N*-Benzylpent-4-in-1-amin (**5.16**)



Pent-4-in-1-ylmethansulfonat (**5.15**)

JS-383



Unter Schutzgasatmosphäre wurden bei -10 °C zu einer Lösung aus Pent-4-in-1-ol (1.00 g, 11.9 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (55.0 mL) Methansulfonylchlorid (1.01 mL, 13.1 mmol, 1.1 eq.) und Et₃N (2.63 mL, 19.0 mmol, 1.6 eq.) gegeben. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 3 h) wurde die Reaktionslösung mit dest. H₂O hydrolysiert und nacheinander mit aq. HCl (1 N), aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Pent-4-in-1-ylmethansulfonat (**5.15**) (1.90 g, 11.7 mmol, 98%) wurde ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 600 MHz) δ = 4.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H, O-CH₂), 3.03 (s, 3H, CH₃), 2.37 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H, C_{sp}-CH₂), 2.01 (t, J = 2.7 Hz, 1H, C_{sp}-H), 1.96 (quin, J = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂).

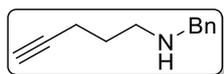
[103] Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2887–2889.

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 82.2 (C_{sp}), 69.9 (C_{sp}), 68.4 (O-CH₂), 37.4 (CH₃), 27.9 (O-CH₂-CH₂), 14.8 ($C_{\text{sp}}\text{-CH}_2$).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[104]

***N*-Benzylpent-4-in-1-amin (5.16)**

JS-389



Unter Schutzgasatmosphäre wurden Mesylat **5.15** (500 mg, 3.08 mmol, 1.0 eq.), NaI (230 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) und Benzylamin (990 mg, 9.24 mmol, 3 eq.) in DMSO (55.0 mL) vorgelegt. Die Lösung wurde bis zur vollständigen Reaktion (DC-Kontrolle, 5 h) bei 55 °C gerührt und anschließend mit einer aq. NaOH-Lösung (1% m/m) hydrolysiert. Nach Extraktion mit Et₂O (3x) wurden die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) gereinigt und *N*-Benzylpent-4-in-1-amin (**5.16**) (472 mg, 2.71 mmol, 88%) als leicht orangefarbenes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 600 MHz) δ = 7.33 – 7.24 (m, 5H, H_{ar}), 3.80 (s, 2H, Ph-CH₂), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H, HN-CH₂), 2.28 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H, $C_{\text{sp}}\text{-CH}_2$), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H, $C_{\text{sp}}\text{-H}$), 1.74 (quin, J = 7.0 Hz, 2H, HN-CH₂-CH₂), 1.34 (brs, 1H, NH).

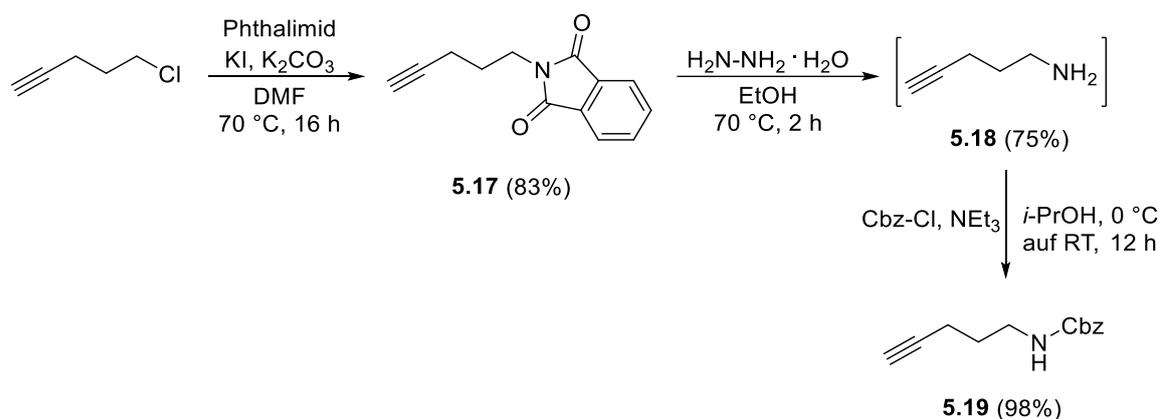
$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 140.6 (C_{ar}), 128.5 (2x C_{ar}), 128.2 (2x C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 84.3 (C_{sp}), 68.6 (C_{sp}), 54.1 (Ph-CH₂), 48.3 (HN-CH₂), 28.9 ($C_{\text{sp}}\text{-CH}_2$), 16.5 (HN-CH₂-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[105]

[104] Y. Saito, K. Matsumoto, K. Fujimoto, K. Hanawa, I. Saito, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3578–3588.

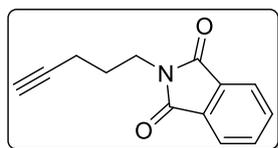
[105] S. Chang, M. Lee, D. Y. Jung, E. J. Yoo, S. H. Cho, S. K. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12366–12367.

Darstellung von N-Benzylpent-4-in-1-amin (5.19)



2-(Pent-4-in-1-yl)isoindolin-1,3-dion (5.17)

JS-94, JS-233



5-Chloro-1-pentin (2.00 g, 19.5 mmol, 1.0 eq.), Phthalimid (3.44 g, 23.4 mmol, 1.2 eq.), K₂CO₃ (2.69 g, 19.5 mmol, 1.0 eq.) und KI (39.0 mg, 1 mol%) wurden in DMF (20.0 mL) vorgelegt und auf 70 °C erhitzt. Nach 16 h wurde die Lösung mit dest. H₂O hydrolysiert, mit Et₂O (4x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, DCM) gereinigt und das Alkin **5.17** (3.46 mg, 16.2 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten.

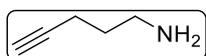
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.84 – 7.82 (m, 2H, *H*_{ar}), 7.71 – 7.70 (m, 2H, *H*_{ar}), 3.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂), 2.26 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H, C_{sp}-CH₂), 1.95 – 1.89 (m, 3H, C_{sp}-CH₂-CH₂, CH).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 168.5 (2x C=O), 134.1 (2x C_{ar}), 132.2 (2x C_{ar}), 123.3 (2x C_{ar}), 83.1 (C_{sp}), 69.1 (C_{sp}), 37.2 (N-CH₂), 27.4 (C_{sp}-CH₂), 16.4 (N-CH₂-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

Pent-4-in-1-amin (5.18)

JS-234



Zu einer Suspension aus 2-(Pent-4-in-1-yl)isoindolin-1,3-dion (**5.17**) (1.00 g, 4.69 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (10.0 mL) (trübe Lösung) wurde Hydrazinhydrat (0.23 mL, 4.69 mmol, 1.0 eq.) gegeben (klare Lösung) und unter Rühren auf 70 °C erhitzt (weißer Niederschlag fällt aus). Nach 2 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt

[106] T.-B. Yu, J. Z. Bai, Z. Guan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1097–1101.

und mit dest. H₂O (6.80 mL) hydrolysiert. Durch Zugabe von aq. HCl (2 N) wurde pH = 3.5 eingestellt, das Gemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde auf 0 °C gekühlt und mit einer aq. NaOH-Lösung (4.00 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Pent-4-in-1-amin (**5.18**) (292 mg, 3.52 mmol, 75%) wurde ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten.

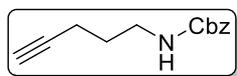
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 3.66 (brs, 2H, NH₂), 3.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₂N-CH₂), 2.40 (td, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 2H, C_{sp}-CH₂), 2.07 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH), 1.91 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₂N-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 83.0 (C_{sp}), 69.6 (C_{sp}), 40.2 (H₂N-CH₂), 29.4 (C_{sp}-CH₂), 16.0 (H₂N-CH₂-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

Benzylpent-4-in-1-ylcarbammat (**5.19**)

JS-VS-68



4-Pentin-1-amin (**5.18**) (70.0 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq.) und NEt₃ (90.0 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq.) wurden in *i*-PrOH (3.00 mL) vorgelegt und unter Rühren

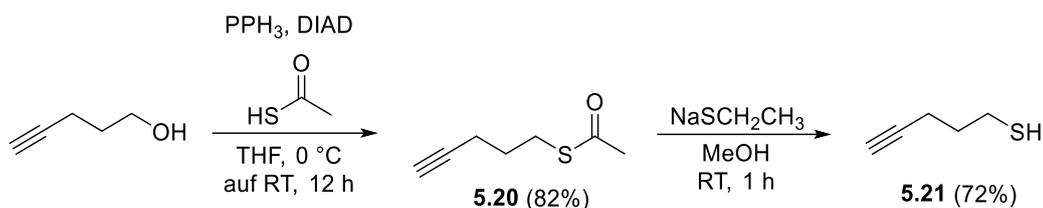
auf 0 °C gekühlt. Benzylchlorformiat (15.0 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq.) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Filtration über Celite wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und Benzylpent-4-in-1-ylcarbammat (**5.19**) (110 mg, 0.49 mmol, 58%) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 600 MHz) δ = 7.38 – 7.30 (m, 5H, H_{ar}), 5.10 (s, 2H, O-CH₂), 3.34 – 3.31 (m, 2H, HN-CH₂), 2.25 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2H, C_{sp}-CH₂), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 1.74 (quin, *J* = 7.3, 6.9 Hz, 2H, HN-CH₂-CH₂).

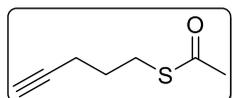
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz) δ = 156.5 (O=C), 136.7 (C_{ar}), 128.7 (3x C_{ar}), 128.3 (2x C_{ar}), 83.4 (C_{sp}), 69.3 (C_{sp}), 66.8 (O-CH₂), 40.2 (HN-CH₂), 28.6 (C_{sp}-CH₂), 16.0 (HN-CH₂-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[107]

[107] J. F. Quinn, M. E. Bos, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 161–164.

Darstellung von Pent-4-in-1-thiol (5.21)**S-(Pent-4-in-1-yl)ethanthioat (5.20)**

JS-241



Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus PPh₃ (9.68 g, 36.9 mmol, 1.55 eq.) in THF (90.0 mL) DIAD (7.25 mL, 36.9 mmol, 1.55 eq.) tropfenweise zugegeben. Nach 30 min wurde eine Lösung aus Pent-4-in-1-ol (2.00 g, 23.8 mmol, 1.0 eq.) und Thioessigsäure (2.63 mL, 36.9 mmol, 1.55 eq.) in THF (30.0 mL) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit einer ges. aq. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit *n*-Pentan versetzt und der weiße Niederschlag abfiltriert. Dieser Vorgang wurde zwei weitere Male wiederholt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, *n*-Pentan: Et₂O = 50:1 auf 20:1) und S-(Pent-4-in-1-yl)ethanthioat (**5.20**) (2.73 g, 19.2 mmol, 81 %) wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.27 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2H, C_{sp}-CH₂), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH), 1.80 (m, 2H, S-CH₂-CH₂).
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 195.8 (O=C), 83.2 (C_{sp}), 69.3 (C_{sp}), 30.8 (S-CH₂), 28.4 (CH₃), 28.1 (C_{sp}-CH₂), 17.7 (S-CH₂-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[108]

Pent-4-in-1-thiol (5.21)

JS-248, JS-281, NJ-014



Unter Schutzgasatmosphäre wurden Thioat **5.20** (1.00 g, 7.03 mmol, 1.0 eq.) und Natriumethanthiolat (591 mg, 7.03 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (70.0 mL) vorgelegt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit aq. HCl (0.1 N) (140 mL) versetzt und anschließend mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert. Die vereinten

[108] L. Benati, G. Calestani, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, S. Strazzari, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1313–1316.

organischen Phasen wurden mit einer ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **5.21** (507 mg, 5.06 mmol, 72%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 2.79 (t, J = 7.0, 2H, S-CH₂), 2.34 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H, C_{sp}-CH₂), 1.98 (t, J = 2.7 Hz, 1H, CH), 1.93 (quin, J = 7.0 Hz, 2H, S-CH₂-CH₂).

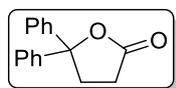
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 83.4 (C_{sp}), 69.2 (C_{sp}), 37.5 (S-CH₂), 27.8 (C_{sp}-CH₂), 17.3 (S-CH₂-CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[108]

5.5 Weitere Eduktsynthesen

5,5-Diphenyldihydrofuran-2(3H)-on (5.22)

JS-204



Zu einer Mischung aus Ethen-1,1-diyldibenol (360 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.), MnO_2 (208 mg, 2.40 mmol, 1.2 eq.), NaOAc (164 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq.) und LiBr (34.7 mg, 0.40 mmol, 0.2 eq.) wurde unter Rühren Ac_2O (4.00 mL) gegeben und auf 120 °C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 4 h) wurde die Lösung mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH:EA = 100:1 auf 10:1) gereinigt und das gewünschte Produkt **5.22** (384 mg, 1.61 mmol, 80%) als gelblicher Feststoff erhalten.

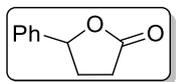
$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.45 – 7.41 (m, 4H, H_{ar}), 7.37 – 7.32 (m, 4H, H_{ar}), 7.30 – 7.26 (m, 2H, H_{ar}), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H, $\text{C}_q\text{-CH}_2$), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H, O=C-CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 176.3 (O=C), 143.1 (2x C_{ar}), 128.9 (2x C_{ar}), 128.7 (2x C_{ar}), 128.5 (2x C_{ar}), 128.0 (2x C_{ar}), 125.5 (2x C_{ar}), 89.8 (C_q), 35.8 ($\text{C}_q\text{-CH}_2$), 14.3 (O=C-CH_2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[109]

5,5-Diphenyldihydrofuran-2(3H)-on (5.23)

JS-228



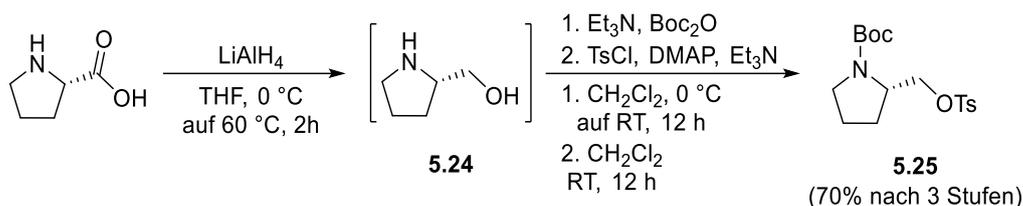
Zu einer Mischung aus Styrol (500 mg, 4.80 mmol, 1.0 eq.), MnO_2 (500 mg, 5.75 mmol, 1.2 eq.), NaOAc (394 mg, 4.80 mmol, 1.0 eq.) und LiBr (83.4 mg, 0.40 mmol, 0.2 eq.) wurde unter Rühren Ac_2O (5.60 mL) gegeben und auf 120 °C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 3 h) wurde die Lösung mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH:EA = 50:1 auf 3:1) gereinigt und das gewünschte Produkt **5.23** (508 mg, 3.13 mmol, 65%) als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.41 – 7.32 (m, 5H, H_{ar}), 5.53 – 5.50 (m, 1H, O-CH), 2.70 – 2.63 (m, 3H, CH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.25 – 2.13 (m, 1H, O=C-CH_2).

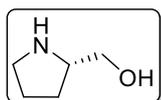
$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 177.1 (O=C), 139.5 (C_{ar}), 128.9 (2x C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 125.4 (2x C_{ar}), 81.4 (O-CH), 31.1 (CH- CH_2), 29.1 (O=C-CH_2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[109]

[109] L. Wu, Z. Zhang, J. Liao, J. Li, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2628–2631.

Darstellung von *t*-Butyl-(*S*)-2-((tosyloxy)methyl)Pyrrolidin-1-carboxylat (5.25)

(*S*)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (5.24)

JS-333

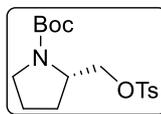


Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei 0 °C zu einer Suspension aus LiAlH₄ (2.48 g, 65.3 mmol, 1.50 eq.) in THF (115 mL) Prolin (5.00 g, 43.5 mmol, 1.0 eq.) gegeben.

Die Reaktionslösung wurde für 2 h zum Sieden erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Zugabe einer aq. KOH-Lösung (20% m/m) wurde die Lösung über Celite filtriert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (3.70 g) wurde im nächsten Syntheseschritt ohne weitere Reinigung zu Produkt **5.25** umgesetzt.

***t*-Butyl-(*S*)-2-((tosyloxy)methyl)Pyrrolidin-1-carboxylat (5.25)**

JS-334



Unter Schutzgasatmosphäre wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus Roh-Prolinol **5.24** (2.50 g, 24.6 mmol, 1.0 eq.) und NEt₃ (4.40 mL, 32.0 mmol, 1.3 eq.) in CH₂Cl₂ (33.0 mL) Boc-Anhydrid (5.91 g, 27.1 mmol, 1.1 eq.) in einer Portion gegeben.

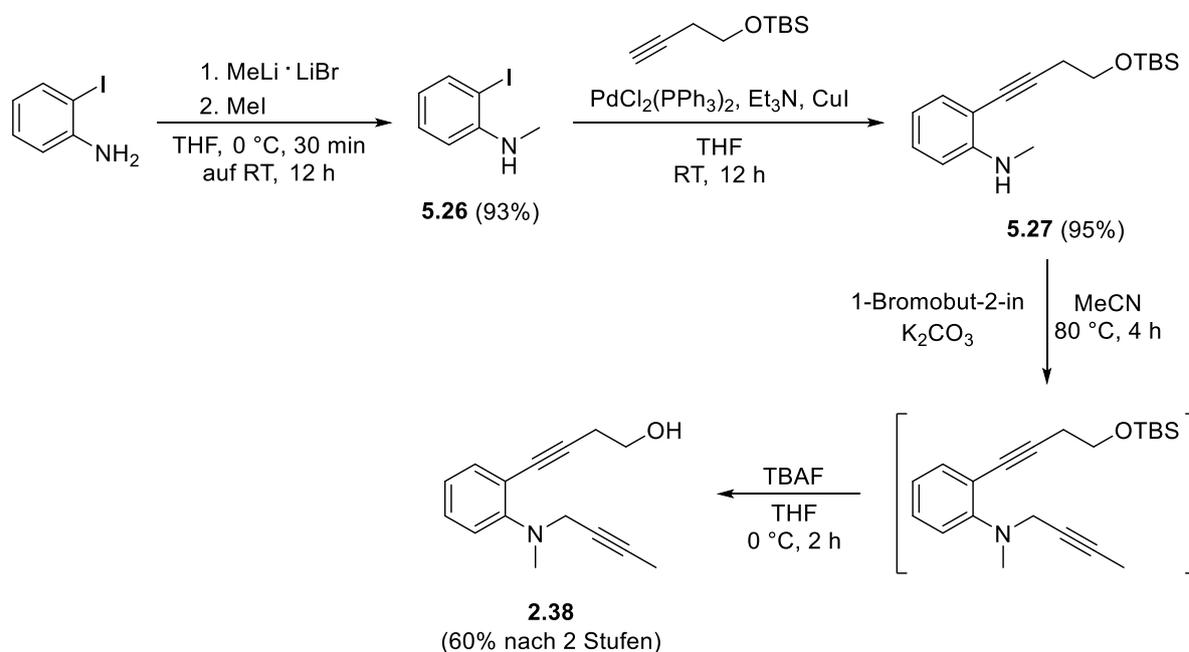
Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit aq. HCl (2 N) pH = 1 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend mit TsCl (5.49 g, 28.8 mmol, 1.2 eq.) in CH₂Cl₂ (100 mL) vorgelegt und DMAP (29.3 g, 0.24 mmol, 1 mol%) sowie NEt₃ (4.40 mL, 31.2 mmol, 1.3 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit aq. HCl (2 N) pH = 1 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH:EA = 5:1) gereinigt. *t*-Butyl-(*S*)-2-((tosyloxy)methyl)Pyrrolidin-1-carboxylat (**5.25**) (10.8 g, 30.5 mmol, 70% nach 3 Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400 MHz) δ = 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 4.14 – 4.07 (m, 2H, O- CH_2), 3.93 (s, 1H, CH), 3.31 – 3.25 (m, 2H, N- CH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.01 – 1.73 (m, 4H, CH- CH_2 - CH_2), 1.38 (s, 9H, 3x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 101 MHz) δ = 144.9 (C_{ar}), 133.1 (C_{ar}), 130.0 (2x C_{ar}), 128.0 (2x C_{ar}), 70.1 (O- C_{q}), 60.5 (O- CH_2), 55.7 (N-CH), 46.8 (N- CH_2), 28.6 (CH- CH_2), 28.5 (3x CH_3), 27.1 (N- CH_2 - CH_2), 21.8 (CH_3).

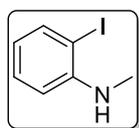
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[110]

Darstellung von *N*-(But-2-in-1-yl)-2-(4-((*t*-butyldimethylsilyl)oxy)but-1-in-1-yl)-*N*-methylanilin (2.38)



2-Iodo-*N*-methylanilin (5.26)

JS-163



Zu einer Lösung aus 2-Iodanilin (2.00 g, 9.13 mmol, 1.0 eq.) in THF (19.0 mL) wurde bei -78 °C über einen Zeitraum von 30 min MeLi · LiBr (1.5 M in Et₂O) (6.70 mL, 10.0 mmol, 1.1 eq.) gegeben. Nach 1 h wurde eine Lösung aus Iodmethan (744 μL , 11.9 mmol, 1.3 eq.) in THF (10.0 mL) zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit dest. H₂O hydrolysiert und mit aq. HCl (2 N) neutralisiert. Das Gemisch wurde mit Et₂O (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt

[110] P. Kumar, O. Zainul, S. T. Laughlin, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 652–656.

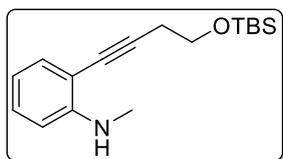
wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und 2-Iodo-*N*-methylanilin (**5.26**) (1.98 g, 8.50 mmol, 93%) als gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.71 – 7.69 (m, 1H, *H*_{ar}), 7.29 – 7.26 (m, 1H, *H*_{ar}), 6.60 – 6.58 (m, 1H, *H*_{ar}), 6.50 – 6.47 (m, 1H, *H*_{ar}), 4.24 (brs, 1H, NH), 2.90 (s, 3H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[111]

2-(4-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-1-in-1-yl)-*N*-methylanilin (**5.27**)

JS-164



2-Iodo-*N*-methylanilin (**5.26**) (1.90 g, 8.20 mmol, 1.0 eq.), But-3-in-1-yloxy-(*t*-butyl)dimethylsilan (2.27 g, 12.3 mmol, 1.5 eq.), Et₃N (4.10 mL, 29.4 mmol, 3.6 eq.) und PdCl₂(PPh₃)₂ (287 mg, 0.41 mmol, 5 mol%)

wurden unter Schutzgasatmosphäre in THF (17.0 mL) vorgelegt. CuI (78.0 mg, 0.41 mmol, 5 mol%) wurde zugegeben und die Lösung 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Weiteres But-3-in-1-yloxy-(*t*-butyl)dimethylsilan (756 mg, 4.10 mmol, 5.0 eq.) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Et₃O versetzt und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan:EA = 50:1 auf 30:1) gereinigt. 2-(4-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-1-in-1-yl)-*N*-methylanilin (**5.27**) (2.26 g, 7.79 mmol, 95%) wurde als gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.25 – 7.24 (m, 1H, *H*_{ar}), 7.21 – 7.17 (m, 1H, *H*_{ar}), 6.62 – 6.56 (m, 2H, *H*_{ar}), 4.64 (brs, 1H, NH), 3.85 – 3.82 (m, 2H, O-CH₂), 2.89 – 2.88 (m, 3H, CH₃), 2.69 (m, 2H, C_{sp}-CH₂), 0.93 (s, 9H, 3x CH₃), 0.10 (s, 6H, 2x Si-CH₂).

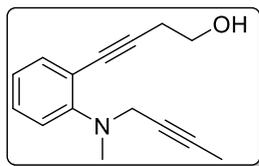
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[112]

[111] Q. Peng, J. Hu, J. Huo, H. Yuan, L. Xu, X. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4471–4481.

[112] Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7862–7866.

4-(2-(But-2-in-1-yl(methyl)amino)phenyl)but-3-in-1-ol (2.38)

JS-166, JS-167



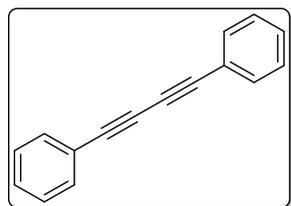
Unter Rühren wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus Methylanilin **5.27** (1.90 g, 6.56 mmol, 1.0 eq.) und K_2CO_3 (1.36 g, 9.84 mmol, 1.5 eq.) in MeCN (14.0 mL) 1-Bromobut-2-in (1.31 g, 9.84 mmol, 1.5 eq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4 h auf 80 °C erhitzt und anschließend mit dest. H_2O hydrolysiert. Das Gemisch wurde mit EtOAc (2x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in THF vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) (11.8 mL, 11.8 mmol, 1.8 eq.) wurde zugetropft, die Reaktionsmischung für 2 h gerührt und anschließend mit einer ges. aq. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (2x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit einer ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan:EA = 10:1 auf 3:1) gereinigt. 4-(2-(But-2-in-1-yl(methyl)amino)phenyl)but-3-in-1-ol (**2.38**) (895 mg, 3.94 mmol, 60% nach 2 Stufen) wurden als leicht gelbes Öl erhalten.

1H -NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.37 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.25 – 7.21 (m, 1H, H_{ar}), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.91 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 4.01 (m, 2H, N- CH_2), 3.83 (t, J = 6.1 Hz, 2H, HO- CH_2), 2.90 (s, 3H, N- CH_3), 2.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H, C_{sp} - CH_2), 2.53 (brs, 1H, OH), 1.82 (t, J = 2.4 Hz, 3H, C_{sp} - CH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[112]

1,4-Diphenylbuta-1,3-diin (2.22)

JS-179-1



In einem offenen Gefäß wurden Phenylacetylen (250 mg, 2.45 mmol, 1.0 eq.), Piperidin (240 μ L, 2.45 mmol, 1.0 eq.) und $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (48.9 mg, 0.25 mmol, 10 mol%) in CH_2Cl_2 (2.50 mL) vorgelegt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 3h) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan:EA = 10:1) gereinigt. 1,4-Diphenylbuta-1,3-diin (**2.22**) (445 mg, 2.21 mmol, 90%) wurde als farbloses Pulver erhalten.

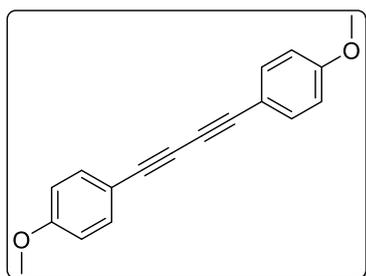
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.56 – 7.53 (m, 4H, *H*_{ar}), 7.40 – 7.33 (m, 6H, *H*_{ar}).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 132.6 (4x *C*_{ar}), 129.4 (2x *C*_{ar}), 128.6 (4x *C*_{ar}), 121.9 (2x *C*_{ar}), 81.7 (*C*_{sp}), 74.0 (*C*_{sp}).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[113]

1,4-Bis(4-methoxyphenyl)buta-1,3-diin (2.40)

JS-179-2



In einem offenen Gefäß wurden 4-Ethynylanisol (134 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq.), Piperidin (100 μ L, 1.02 mmol, 1.0 eq.) und Cu(OAc)₂·H₂O (37.7 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) in CH₂Cl₂ (2.00 mL) vorgelegt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 3.5 h) wurde das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan:EA = 8:1) gereinigt. 1,4-Bis(4-methoxyphenyl)buta-1,3-diin (**2.40**) (225 mg, 0.85 mmol, 84%) wurde als gelbliches Pulver erhalten.

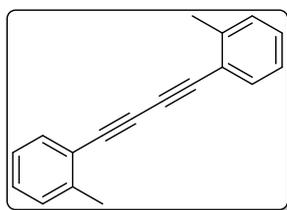
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.48 – 7.45 (m, 4H, *H*_{ar}), 6.87 – 6.84 (m, 4H, *H*_{ar}), 3.82 (s, 6H, 2x O-CH₃).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 160.4 (2x *C*_{ar}), 134.2 (4x *C*_{ar}), 144.3 (4x *C*_{ar}), 114.0 (2x *C*_{ar}), 81.4 (2x *C*_{sp}), 73.0 (2x *C*_{sp}), 55.5 (2x O-CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[113]

1,4-Di-*o*-tolylbuta-1,3-diin (2.41)

JS-179-3



In einem offenen Gefäß wurden 2-Ethynyltoluol (250 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq.), Piperidin (210 μ L, 2.15 mmol, 1.0 eq.) und Cu(OAc)₂·H₂O (42.9 mg, 0.22 mmol, 10 mol%) in CH₂Cl₂ (2.00 mL) vorgelegt und bei

Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, 4 h) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan:EA = 9:1) gereinigt. 1,4-Di-*o*-tolylbuta-1,3-diin (**2.41**) (406 mg, 1.76 mmol, 82%) wurde als farbloses Pulver erhalten.

[113] Q. Zheng, R. Hua, Y. Wan, *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *26*, 314-316.

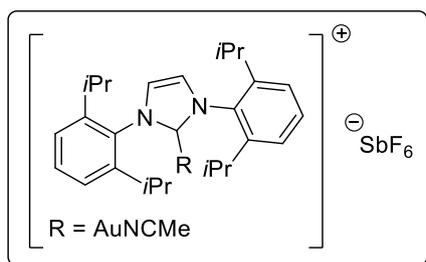
$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.31 – 7.24 (m, 4H, H_{ar}), 7.21 – 7.18 (m, 2H, H_{ar}), 2.54 (s, 6H, 2x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 141.8 (2x C_{ar}), 133.0 (2x C_{ar}), 129.7 (2x C_{ar}), 129.2 (2x C_{ar}), 125.8 (2x C_{ar}), 121.8 (2x C_{ar}), 81.3 (2x C_{sp}), 77.6 (2x C_{sp}), 20.9 (2x CH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[113]

IPrAuMe(NCMe)SbF₆

JS-168



Bei Raumtemperatur wurde unter Rühren zu einer Lösung aus IPrAuCl (25.0 mg, 40.0 μmol , 1.0 eq.) in MeCN (1.00 mL) in einer Portion AgSbF₆ (15.2 mg, 42.0 μmol , 1.1 eq.) gegeben. Nach 5 min wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in

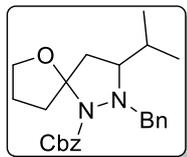
CH₂Cl₂ (1.00 mL) aufgenommen, die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. IPrAu(NCMe)SbF₆ (32.0 mg, 37.0 μmol , 93%) wurde als farbloses Pulver erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.60 – 7.56 (m, 2H, 2x N-CH), 7.38 – 7.34 (m, 6H, H_{ar}), 4.47 – 2.40 (m, 4H, 4x H₃C-CH), 2.33 (s, 3H, NC-CH₃), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 12H, 4x CH-CH₃), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 12H, 4x CH-CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[114]

[114] J. S. Johnson, E. Chong, K. N. Tu, S. A. Blum, *Organometallics* **2016**, 35, 655–662.

5.6 [N,O]-Spirocyclen

Benzyl-2-benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.8)**1. Standardbedingungen**

JS-88

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.7** (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (39.5 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (33.9 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (12.1 mg, 19.5 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (6.70 mg, 19.5 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **2.8** (143 mg, 0.36 mmol, 93%, *dr* = 1:1) als farbloser Feststoff erhalten.

2. Mizellare Katalyse

JS-442-M-1

Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.7** (20.0 mg, 78.0 μ mol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (7.87 mg, 93.6 μ mol, 1.2 eq.) und Isobutanal (7.22 mg, 93.6 μ mol, 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H₂O (2.00 mL) vorgelegt. Ph₃PAuNTf₂ (3.06 mg, 3.9 μ mol, 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.8** (18.5 mg, 46.8 μ mol, 60%, *dr* = 1:1) als farbloser Feststoff erhalten.

3. Diastereoselektive Katalyse

JS-424-8-2

Gemäß AAV 4 wurden Hydrazin **2.7** (10.0 mg, 39.0 μ mol, 1.0 eq.), *N*-Cbz-Prolin **4.55** (1.00 mg, 3.90 μ mol, 10 mol%), Pent-4-in-1-ol (4.00 mg, 47.0 μ mol, 1.2 eq.) und Isobutanal (3.40 mg, 47.0 μ mol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (1.21 mg, 1.95 μ mol, 5 mol%) und AgOTf (0.50 mg, 1.95 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts **2.8** (*dr* = 72:28) mittels Gaschromatographie bestimmt.

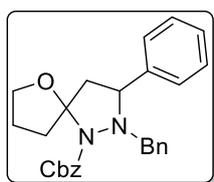
¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 600 MHz) δ = 7.41 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 4H), 7.14 – 7.02 (m, 12H), 5.18 – 5.13 (m, 3H), 5.04 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.21 (m, 3H), 4.01 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.83 (td, *J* = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 12.5, 9.0, 6.7 Hz, 1H), 2.79 – 2.74 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.34 – 2.31 (m, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 3H), 2.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.93 (dd, *J* = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.64 (m, 1H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.42 – 1.36 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) δ = 153.6, 153.5, 138.7, 138.4, 137.7, 137.6, 130.4, 130.3, 129.5, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 127.6, 127.6, 127.5, 102.8,

102.0, 70.2, 69.2, 67.8, 67.2, 66.9, 66.8, 63.0, 62.5, 43.5, 41.3, 37.5, 35.6, 30.9, 29.3, 26.9, 26.9, 26.5, 21.1, 20.2, 19.9, 19.0 .

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

Benzyl-2-benzyl-3-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**4.59**)



1. Standardbedingungen

JS-384-1

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.7** (15.0 mg, 60.0 μmol , 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (6.06 mg, 72.0 μmol , 1.2 eq.) und Benzaldehyd (7.64 mg, 72.0 μmol , 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (1.86 mg, 3.0 μmol , 5 mol%) und AgSbF₆ (1.03 mg, 3.0 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **4.59** (18.0 mg, 42.0 μmol , 70%, *dr* = 50:50) als farbloser Feststoff erhalten.

2. Diastereoselektive Katalyse

JS-445

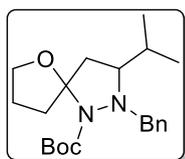
Gemäß AAV 4 wurden Hydrazin **2.7** (10.0 mg, 39.0 μmol , 1.0 eq.), *N*-Cbz-Prolin **4.55** (1.00 mg, 3.90 μmol , 10 mol%), Pent-4-in-1-ol (4.00 mg, 47.0 μmol , 1.2 eq.) und Benzaldehyd (5.10 mg, 47.0 μmol , 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (1.21 mg, 1.95 μmol , 5 mol%) und AgOTf (0.50 mg, 1.95 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts **4.59** (*dr* = 70:30) mittels Gaschromatographie bestimmt.

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 400 MHz) δ = 7.53 – 7.51 (m, 1.0H), 7.44 – 7.40 (m, 3.0H), 7.35 – 7.30 (m, 5.5H), 7.13 – 6.97 (m, 13.5H), 5.28 – 5.12 (m, 2.0H), 5.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 1.0H), 4.47 (d, *J* = 12.7 Hz, 1.0H), 4.24 – 4.18 (m, 1.0H), 4.16 – 4.07 (m, 3.5H), 3.78 – 3.72 (m, 1.5H), 3.37 (td, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 0.5H), 2.99 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1.0H), 2.78 – 2.65 (m, 1.5H), 2.33 – 2.22 (m, 1.0H), 2.13 (dd, *J* = 13.2, 2.5 Hz, 1.0H), 1.97 – 1.89 (m, 1.5H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 3.5H), 1.36 – 1.28 (m, 12H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 101 MHz) δ = 153.1, 142.5, 138.4, 138.3, 137.6, 129.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.0, 126.7, 126.9, 126.6, 102.6, 101.9, 69.1, 67.0, 66.9, 62.9, 62.0, 48.2, 35.3, 30.2, 26.6.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

[115] B. Wagner, W. Hiller, H. Ohno, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1579–1583.

t-Butyl-2-benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylate (2.29)**1. Standardbedingungen**

JS-104

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.28** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (22.2 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (18.7 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (6.83 mg, 11.0 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (3.70 mg, 11.0 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **2.29** (71.4 mg, 0.20 mmol, 90%, *dr* = 56:44) als farbloser Feststoff erhalten.

2. Mizellare Katalyse

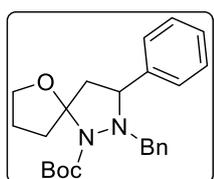
JS-442-M-2

Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 90.0 μ mol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (9.08 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (7.93 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H₂O (2.00 mL) vorgelegt. Ph₃PAuNTf₂ (3.53 mg, 4.5 μ mol, 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.29** (26.6 mg, 73.8 μ mol, 82%, *dr* = 56:44) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 400 MHz) δ = 7.51 – 7.45 (m, 3.5H), 7.23 – 7.18 (m, 3.8H), 7.14 – 7.08 (m, 1.8H), 4.38 – 4.31 (m, 1.7H), 4.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 1.0H), 4.03 – 3.98 (m, 1.7H), 3.84 (td, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1.0H), 3.70 – 3.65 (m, 0.8H), 3.47 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.8H), 3.14 – 3.07 (m, 1.0H), 2.85 – 2.70 (m, 1.8H), 2.55 – 2.50 (m, 1.0H), 2.31 – 2.01 (m, 5.0H), 1.95 (dd, *J* = 13.6, 2.3 Hz, 1.0H), 1.78 – 1.54 (m, 3.9H), 1.50 (s, 7.0H), 1.45 (s, 9.0H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 2.4H), 0.87 (d, *J* = 3.0H), 0.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2.4H), 0.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 101 MHz) δ = 153.0, 139.1, 138.8, 130.4, 130.3, 128.3, 128.2, 127.9, 127.6, 127.5, 102.5, 101.7, 79.2, 79.1, 70.0, 69.0, 67.6, 67.1, 62.7, 43.8, 41.6, 37.6, 35.6, 31.1, 29.3, 28.7, 28.6, 27.3, 27.0, 26.6, 21.1, 20.1, 20.0, 19.1.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

t-Butyl-2-benzyl-3-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.32)**1. Standardbedingungen**

JS-458-1

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.28** (30.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (13.5 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) und Benzaldehyd (17.0 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (4.04 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.23 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **2.32** (44.2 mg, 0.20 mmol, 87%, *dr* = 75:25) als farbloser Feststoff erhalten.

2. Mizellare Katalyse

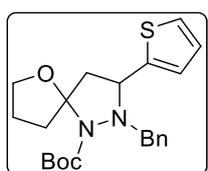
JS-458-2

Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 90.0 μmol , 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (9.08 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) und Benzaldehyd (11.7 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H_2O (2.00 mL) vorgelegt. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (3.53 mg, 4.5 μmol , 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.32** (28.1 mg, 71.1 μmol , 79%, $dr = 75:25$) als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 600 MHz) $\delta = 7.54$ (d, $J = 8.3$ Hz, 0.7 H), 7.50 – 7.48 (m, 2.9H), 7.40 – 7.38 (m, 2.2H), 7.22 – 7.17 (m, 1.4H), 7.15 – 7.09 (m, 3.7H), 7.06 – 7.01 (m, 3.0H), 4.49 (d, $J = 12.7$ Hz, 1.0H), 4.26 – 4.22 (m, 1.0H), 4.16 – 4.06 (m, 3.2H), 3.77 (td, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1.0 H), 3.74 (d, $J = 12.9$ Hz, 0.3H), 3.40 – 3.36 (m, 0.3H), 3.03 (dd, $J = 13.1, 7.6$ Hz, 1.0H), 2.84 – 2.79 (m, 0.2H), 2.71 (dt, $J = 12.9, 8.5$ Hz, 1.0H), 2.23 – 2.27 (m, 0.6H), 2.15 (dd, $J = 13.1, 2.3$ Hz, 1.0H), 2.05 – 1.93 (m, 1.3H), 1.69 – 1.65 (m, 0.3H), 1.52 (s, 3.3H), 1.49 (s, 9H), 1.46 – 1.42 (m, 0.6H), 1.28 – 1.32 (m, 1.4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 151 MHz) $\delta = 152.8, 152.6, 142.8, 138.8, 138.7, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.6, 127.0, 126.8, 126.7, 126.6, 102.3, 101.6, 79.6, 69.9, 68.9, 62.9, 62.8, 61.8, 61.8, 48.5, 46.6, 37.3, 35.2, 28.7, 28.7, 28.7, 26.7, 26.6$.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

t-Butyl-2-benzyl-3-(thiophen-2-yl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.34)

1. Standardbedingungen

JS-459-1

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.28** (30.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (13.5 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) und Thiophen-2-carbaldehyd (17.9 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (4.04 mg, 6.50 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (2.23 mg, 6.50 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **2.34** (50.5 mg, 0.13 mmol, 97%, $dr = 72:28$) als leicht gelbes Öl erhalten.

2. Mizellare Katalyse

JS-459-2

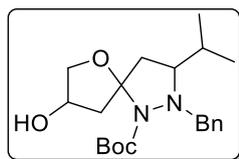
Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 90.0 μmol , 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (9.08 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) und Thiophen-2-carbaldehyd (12.3 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H_2O (2.00 mL) vorgelegt. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (3.53 mg, 4.5 μmol , 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.34** (30.6 mg, 76.5 μmol , 85%, $dr = 72:28$) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 600 MHz) δ = 7.54 – 7.51 (m, 2.6H), 7.20 – 7.17 (m, 1.3H), 7.15 – 7.14 (m, 0.8H), 7.02 – 7.10 (m, 1.3H), 6.91 – 6.90 (m, 0.2H), 6.86 – 6.84 (m, 1.3H), 6.77 – 6.76 (m, 0.2H), 6.73 – 6.71 (m, 1.0H), 6.65 – 6.64 (m, 1.0H), 4.42 (d, *J* = 12.7 Hz, 1.0H), 4.28 – 4.42 (m, 1.0H), 4.18 – 4.10 (m, 1.8H), 4.06 (d, *J* = 12.8 Hz, 1.0H), 3.79 – 3.76 (m, 1.1H), 3.62 (d, *J* = 12.7 Hz, 0.2H), 3.52 – 3.48 (m, 0.2H), 2.97 (dd, *J* = 13.3, 7.3 Hz, 1.0H), 2.89 – 2.77 (m, 1.1H), 2.39 – 2.36 (m, 0.2H), 2.23 – 2.18 (m, 1.3H), 1.99 – 2.07 (m, 1.3H), 1.68 – 1.65 (m, 0.5H), 1.61 – 1.53 (m, 2.7H), 1.52 (s, 2.5H), 1.50 (s, 9.0H),

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) δ = 152.8, 152.6, 148.2, 138.6, 138.4, 129.6, 129.5, 128.6, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 126.9, 126.9, 124.5, 124.3, 123.7, 123.4, 102.5, 101.6, 79.6, 79.5, 70.0, 69.2, 61.5, 61.3, 59.7, 48.4, 46.4, 43.8, 37.4, 35.7, 30.5, 28.7, 28.6, 28.5, 27.3, 26.7.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

***t*-Butyl-2-benzyl-8-hydroxy-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.36)**



1. Standardbedingungen

JS-108

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.28** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1,2-diol (**5.7**) (26.0 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (18.7 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (6.83 mg, 11.0 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (3.70 mg, 11.0 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die Diastereomere **2.36a** (13.0 mg, 47.0 μ mol, 21%), **2.36b** (20.0 mg, 53.1 μ mol, 24%) und **2.36c** als Diastereomeregemisch (34.0 mg, 90.3 μ mol, 41%, *dr* = 55:45) erhalten.

2. Mizellare Katalyse

JS-442-M-3

Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 90.0 μ mol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1,2-diol (**5.7**) (11.0 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (7.93 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H₂O (2.00 mL) vorgelegt Ph₃PAuNTf₂ (3.53 mg, 4.5 μ mol, 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.36** (25.8 mg, 68.4 μ mol, 76%, *dr* = 1:1:1:1) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

2.36a

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 700 MHz) δ = 7.43 – 7.72 (m, 2H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.34 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.12 – 4.10 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 2.01 (dd,

$J = 14.6, 7.7$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.31 – 1.27 (m, 1H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 176 MHz) $\delta = 154.0, 138.6, 130.3, 128.4, 128.4, 128.3, 127.7, 101.7, 80.6, 76.7, 72.0, 67.1, 62.6, 45.3, 44.7, 31.3, 28.3, 19.9, 19.0$.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$: 377.2433; gefunden: 377.2435.

Kristallstruktur vorhanden: Kristallografische Daten befinden sich im Anhang.

2.36b

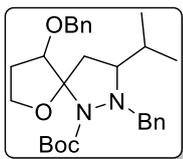
$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 700 MHz) $\delta = 7.36$ (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 14.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.28 – 2.25 (dd, $J = 14.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.18 – 2.25 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 13.4, 6.9$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 176 MHz) $\delta = 154.0, 138.3, 130.2, 128.4, 128.4, 128.0, 127.8, 100.9, 80.7, 76.6, 71.9, 67.6, 62.2, 47.5, 40.8, 29.1, 28.5, 20.9, 19.8$.

2.36c

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 700 MHz) $\delta = 7.46$ – 7.41 (m, 3.5H), 7.21 – 7.17 (m, 3.7H), 7.13 – 7.09 (m, 1.9H), 4.51 – 4.50 (m, 1.4H), 4.42 (dd, $J = 9.9, 4.1$ Hz, 0.8H), 4.28 – 4.25 (m, 1.7H), 3.96 (t, $J = 12.1$ Hz, 1.7H), 3.79 – 3.78 (m, 0.8H), 3.66 – 3.64 (m, 1.0H), 3.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 0.9H), 3.41 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 0.8H), 3.18 – 3.16 (m, 0.9H), 2.92 (dd, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 0.7H), 2.51 – 2.45 (m, 1.7H), 2.34 – 2.23 (m, 3.8H), 1.96 (m, 0.8H), 1.89 (d, $J = 13.5$ Hz, 1.0H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 7.4H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3.0H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 2.4H), 0.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 3.0H), 0.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 2.4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 176 MHz) $\delta = 153.2, 153.2, 138.9, 138.7, 130.4, 130.3, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 102.7, 101.6, 79.4, 79.4, 78.0, 77.3, 73.6, 72.9, 67.8, 67.2, 62.4, 46.0, 45.5, 43.7, 42.6, 30.8, 29.4, 28.7, 28.6, 21.1, 20.3, 20.0, 19.2$.

t-Butyl-2-benzyl-9-(benzyloxy)-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.37)**1. Standardbedingungen**

JS-126

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.28** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), 3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (**5.11**) (50.2 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (19.0 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (6.83 mg, 11.0 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (3.70 mg, 11.0 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **2.37** (84.2 mg, 0.18 mmol, 82%, *dr* = 9:36:55) als leicht braunes Öl erhalten.

2. Mizellare Katalyse

JS-442-M-4

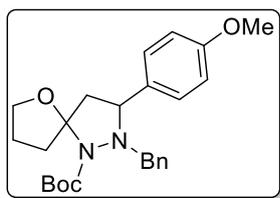
Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 90.0 μ mol, 1.0 eq.), 3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (**5.11**) (20.9 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (7.93 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H₂O (2.00 mL) vorgelegt. Ph₃PAuNTf₂ (3.53 mg, 4.5 μ mol, 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.37** (29.0 mg, 62.1 μ mol, 69%, *dr* = 9:36:55) als leicht braunes Öl erhalten.

2.37-1

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 500 MHz) δ = 7.50 – 7.44 (m, 3.3H), 7.34 – 7.29 (m, 2.1H), 7.22 – 7.18 (m, 6.9H), 7.15 – 7.06 (m, 4.3H), 5.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.6H), 5.09 – 5.06 (m, 0.1H), 4.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 0.9H), 4.52(d, *J* = 12.0 Hz, 0.1H), 4.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1.0H), 4.36 – 4.23 (m, 4.1H), 4.16 (d, *J* = 11.4 Hz, 0.7H), 4.06 – 4.02 (m, 1.6H), 3.92 (td, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 0.7H), 3.87 – 3.83 (m, 0.1H), 3.78 (td, *J* = 7.9, 3.2 Hz, 0.9H), 3.66 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.1H), 3.61 – 3.56 (m, 1.0H), 3.09 (d, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 0.5H), 3.03 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1.0H), 2.59 – 2.36 (m, 3.0H), 2.26 – 2.07 (m, 1.9H), 2.03 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.6H), 1.75 – 1.66 (m, 2.6H), 1.49 (s, 1.0H), 1.48 (s, 9.0H), 1.45 (s, 5.7H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 2.8H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 2.3H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3.0H), 0.72 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.5H), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2.0H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 153.5, 153.4, 139.1, 139.0, 138.8, 138.8, 130.4, 130.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 105.1, 103.1, 100.9, 83.0, 81.8, 81.6, 79.5, 79.3, 72.4, 72.2, 72.0, 67.8, 67.6, 66.9, 66.9, 66.8, 62.7, 62.1, 36.9, 34.8, 33.3, 32.7, 30.6, 30.2, 29.5, 29.2, 28.7, 28.6, 28.5, 28.4, 27.2, 21.1, 20.9, 20.4, 20.0, 19.9, 19.5.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

***t*-Butyl-2-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.33)****1. Standardbedingungen**

JS-132

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.28** (100 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (39.5 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq.) und 4-Methoxybenzaldehyd (64.0 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (12.1 mg, 19.5 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (6.52 mg, 19.5 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **2.33** (132.4 mg, 0.31 mmol, 80%, *dr* = 23:77) als leicht gelbes Öl erhalten.

2. Mizellare Katalyse

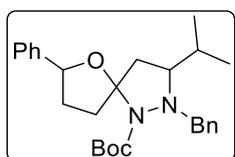
JS-442-M-5

Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 90.0 μ mol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (9.25 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) und 4-Methoxybenzaldehyd (15.0 mg, 0.11 μ mol, 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H₂O (2.00 mL) vorgelegt. Ph₃PAuNTf₂ (3.53 mg, 4.5 μ mol, 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.33** (20.3 mg, 47.7 μ mol, 53%, *dr* = 23:77) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 500 MHz) δ = 7.53 – 7.50 (m, 2.4H), 7.46 – 7.44 (m, 0.4H), 7.33 – 7.31 (m, 2.1H), 7.15 – 7.12 (m, 2.4H), 7.08 – 7.00 (m, 1.4H), 6.83 – 6.80 (m, 2.5H), 4.49 (d, *J* = 12.7 Hz, 1.0H), 4.30 – 4.25 (m, 1.0H), 4.30 – 4.25 (m, 1.0H), 4.17 – 4.05 (m, 2.7H), 3.79 (td, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1.0H), 3.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.2H), 3.46 – 3.43 (m, 1.0H), 3.30 (s, 3.0H), 3.26 (s, 0.7H), 3.04 (dd, *J* = 13.1, 7.4 Hz, 1.0H), 2.87 – 2.81 (m, 0.2H), 2.79 – 2.73 (m, 1.0H), 2.35 – 2.32 (m, 0.2H), 2.29 – 2.25 (m, 0.2H), 2.16 (dd, *J* = 13.1, 2.1 Hz, 1.0H), 2.05 – 2.01 (m, 0.2H), 2.00 – 1.93 (m, 1.0H), 1.71 – 1.61 (m, 1.0H), 1.54 (s, 2.2H), 1.50 (s, 9.0H), 1.40 – 1.34 (m, 1.6H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 159.0, 158.8, 152.6, 138.9, 138.8, 129.5, 129.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 113.9, 113.8, 102.4, 101.7, 79.5, 79.5, 69.9, 69.0, 62.4, 62.2, 61.6, 54.7, 54.6, 48.4, 46.5, 37.4, 35.4, 28.7, 28.7, 28.6, 28.3, 26.7.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

***t*-Butyl-2-benzyl-3-isopropyl-7-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.35)****1. Standardbedingungen**

JS-221, JS-240

Gemäß AAV 3 wurden Hydrazin **2.28** (22.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.), 1-Phenylpent-4-in-1-ol (**5.13**) (20.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (8.65 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (3.11 mg, 5.00 μ mol, 5 mol%)

und AgSbF_6 (1.71 mg, 5.00 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und das Produkt **2.35** (38.4 mg, 88.0 μmol , 88%, $dr = 16:19:24:44$) als farbloses Öl erhalten.

2. Mizellare Katalyse

JS-442-M-6

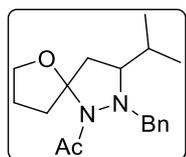
Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 90.0 μmol , 1.0 eq.), Phenylpent-4-in-1-ol (**V**) (17.6 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (7.93 mg, 0.11 μmol , 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H_2O (2.00 mL) vorgelegt. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (3.53 mg, 4.5 μmol , 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.35** (26.7 mg, 61.2 μmol , 68%, $dr = 16:19:24:44$) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 600 MHz) $\delta = 7.69$ (d, $J = 7.5$ Hz, 0.7H), 7.63 – 7.61 (m, 1.0H), 7.50 – 7.47 (m, 4.9H), 7.40 – 7.39 (m, 2.0H), 7.31 – 7.29 (m, 1.1H), 7.26 – 7.18 (m, 9.6H), 7.15 – 7.05 (m, 5.1H), 5.80 (brs, 0.5H), 5.64 (dd, $J = 9.4$, 6.1 Hz, 1.0H), 4.76 (dd, $J = 10.3$, 5.8 Hz, 0.5H), 4.53 (dd, $J = 10.4$, 5.5 Hz, 0.4H), 4.37 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.4H), 4.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1.0H), 4.10 – 3.96 (m, 2.4H), 3.51 (dd, $J = 17.4$, 12.1 Hz, 0.9H), 3.41 – 3.48 (m, 0.1H), 3.31 (dt, $J = 12.5$, 8.8 Hz, 1.0H), 3.23 – 3.10 (m, 1.0H), 2.87 (dd, $J = 13.6$, 7.7 Hz, 0.9H), 2.76 – 2.50 (m, 3.6H), 2.40 – 2.19 (m, 2.6H), 2.13 – 2.08 (m, 0.8H), 2.04 – 1.82 (m, 4.6H), 1.78 – 1.59 (m, 1.4H), 1.53 (s, 3.3H), 1.51 (s, 5.1H), 1.49 – 1.48 (m, 13.5H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.8H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3.2H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.2H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H), 0.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.7H), 0.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.4H), 0.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 4.1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 151 MHz) $\delta = 153.3$, 153.2, 152.5, 152.2, 144.3, 143.9, 143.5, 142.7, 139.1, 139.0, 138.7, 138.7, 130.4, 130.4, 130.4, 130.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.5, 127.5, 127.3, 127.0, 126.9, 126.3, 125.9, 102.9, 102.5, 102.1, 100.8, 83.2, 82.5, 82.1, 81.6, 79.5, 79.4, 79.4, 79.3, 67.7, 67.7, 67.2, 67.0, 62.9, 62.5, 45.6, 43.9, 41.9, 41.3, 38.2, 37.9, 37.3, 37.1, 36.4, 36.2, 35.8, 34.8, 31.7, 30.8, 30.5, 30.2, 29.3, 29.1, 28.7, 28.7, 28.6, 28.6, 28.5, 21.2, 21.1, 20.3, 20.0, 19.9, 19.9, 19.2, 19.0.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.2794; gefunden: 437.2799.

1-(2-Benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-yl)ethan-1-on (**2.30**)



1. Standardbedingungen

JS-443-1

Abweichend von AAV 3 wurden Hydrazin **5.5** (21.3 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (13.5 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (11.5 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (4.03 mg, 6.50 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (2.23 mg,

6.50 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und die Lösung auf 60 °C erhitzt. Das Produkt **2.30** (33.3 mg, 0.11 mmol, 88%, $dr = 66:34$) wurde als farbloses Öl erhalten.

2. Mizellare Katalyse

JS-442-M-7

Gemäß AAV 1 wurden Hydrazin **5.5** (20.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (11.8 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (10.1 mg, 0.14 μmol , 1.2 eq.) in einer Lösung aus Tensid **A4** (6.49 mg, 2.00 mmol) und NaCl (351 mg) in H₂O (2.00 mL) vorgelegt. Ph₃PAuNTf₂ (3.53 mg, 4.5 μmol , 5 mol%) wurde zugegeben und das Produkt **2.30** (13.8 mg, 45.9 μmol , 51%, $dr = 66:34$) als farbloses Öl erhalten.

3. Diastereoselektive Katalyse

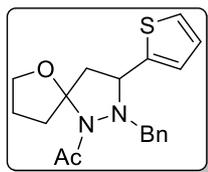
JS-448-1

Abweichend von AAV 4 wurden Hydrazin **5.5** (10.0 mg, 60.0 μmol , 1.0 eq.), *N*-Cbz-Prolin **4.55** (1.52 mg, 6.0 μmol , 10 mol%), Pent-4-in-1-ol (6.14 mg, 7.3 μmol , 1.2 eq.) und Isobutanal (5.26 mg, 7.3 μmol , 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (1.92 mg, 3.1 μmol , 5 mol%) und AgOTf (0.80 mg, 3.1 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und die Lösung auf 60 °C erhitzt. Das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts **2.30** ($dr = 77:23$) wurde mittels Gaschromatographie bestimmt.

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 600 MHz) $\delta = 7.22 - 7.06$ (m, 2.0H), 7.13 - 7.06 (m, 5.4H), 4.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 0.4H), 4.33 - 4.29 (m, 1.0H), 3.97 (s, 2.0H), 3.92 - 3.89 (m, 1.1H), 3.77 - 3.73 (m, 0.4H), 3.53 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.4H), 3.34 (d, $J = 12.5$ Hz, 0.4H), 3.16 - 3.09 (m, 1.0H), 2.92 - 2.87 (m, 0.4H), 2.71 (dd, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1.0H), 2.44 - 2.40 (m, 1.0H), 2.39 - 2.30 (m, 1.5H), 2.22 (dd, $J = 10.5, 6.6$ Hz, 0.4H), 2.13 (s, 1.3H), 2.11 - 2.04 (m, 1.2H), 2.03 (s, 3.0H), 1.90 (dd, $J = 13.8, 2.1$ Hz, 1.0H), 1.78 - 1.59 (m, 3.3H), 1.25 - 1.19 (m, 1.3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3.0H), 0.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.3H), 0.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 3.0H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) $\delta = 169.4, 169.1, 137.9, 137.6, 130.2, 130.0, 129.9, 128.6, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 101.9, 101.5, 71.0, 69.6, 67.9, 67.7, 63.6, 62.9, 43.5, 41.4, 38.3, 35.2, 30.7, 30.6, 28.8, 27.4, 26.8, 26.2, 23.9, 23.7, 23.4, 21.2, 20.5, 19.8, 19.1$.

HRMS: Berechnet für C₁₈H₂₆N₂O₂ [M+H]⁺: 303.20693; gefunden: 303.20670.

1-(2-Benzyl-3-(thiophen-2-yl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-yl)ethan-1-on (4.60)**1. Standardbedingungen**

JS-443-3

Abweichend von AAV 3 wurden Hydrazin **5.5** (21.3 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-ol (13.5 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) und Thiophen-2-carbaldehyd (17.9 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (4.03 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.23 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die Lösung auf 60 °C erhitzt. Das Produkt **4.60** (34.2 mg, 0.10 mmol, 78%, *dr* = 70:30) wurde als gelbliches Öl erhalten.

2. Diastereoselektive Katalyse

JS-448-2

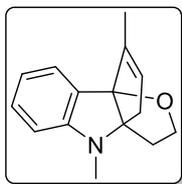
Abweichend von AAV 4 wurden Hydrazin **5.5** (10.0 mg, 60.0 μ mol, 1.0 eq.), *N*-Cbz-Prolin **4.55** (1.52 mg, 6.0 μ mol, 10 mol%), Pent-4-in-1-ol (6.14 mg, 7.3 μ mol, 1.2 eq.) und Thiophen-2-carbaldehyd (8.18 mg, 7.3 μ mol, 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (1.92 mg, 3.1 μ mol, 5 mol%) und AgOTf (0.80 mg, 3.1 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die Lösung auf 60 °C erhitzt. Das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts **4.60** (*dr* = 84:16) wurde mittels Gaschromatographie bestimmt.

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 600 MHz) δ = 7.29 – 7.25 (m, 2.8H), 7.19 – 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 2.5H), 7.07 – 7.03 (m, 1.4H), 6.91 – 6.90 (m, 0.2H), 6.83 – 6.82 (m, 0.3H), 6.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 1.0H), 6.73 – 6.72 (m, 0.3H), 6.66 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1.0H), 6.47 (d, *J* = 35 Hz, 0.9H), 4.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 0.2H), 4.37 – 4.33 (m, 0.9H), 4.11 – 4.08 (m, 1.8H), 4.00 (d, *J* = 13.1 Hz, 1.2H), 3.92 – 3.86 (m, 1.3H), 3.65 – 3.63 (m, 0.2H), 3.61 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.3H), 3.44 – 3.42 (m, 0.2H), 3.06 – 3.02 (m, 0.9H), 2.98 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 0.9H), 2.85 – 2.83 (m, 0.1H), 2.40 – 2.37 (m, 0.1H). 2.28 – 2.19 (m, 3.2H), 2.15 (s, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 2.1H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) δ = 169.1, 147.2, 137.5, 129.3, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.6, 127.0, 126.8, 124.6, 123.8, 102.2, 71.0, 69.8, 62.5, 60.6, 60.1, 47.6, 45.2, 38.8, 35.4, 30.2, 26.9, 23.3.

HRMS: Berechnet für C₁₉H₂₂N₂O₂S [M+H]⁺: 343.14796; gefunden: 343.14748.

5.7 Indolsynthesen

1,4-Dimethyl-3H,4H-8b,3a-(epoxyethano)cyclopentaindol (2.39)**1. Standardbedingungen**

JS-169

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer Lösung aus 4-(2-(But-2-in-1-yl(methyl)amino)phenyl)but-3-in-1-ol (**2.38**) (70.0 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) in 2-Propanol (2.00 mL) IPrAu(MeCN)SbF₆ (12.4 mg, 16.0 μmol, 5 mol%) gegeben und unter Rühren auf 60 °C erhitzt. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan:EA = 30:1) gereinigt. Das Produkt **2.39** (59.9 mg, 0.26 mmol, 85%) wurde als farbloses Öl erhalten.

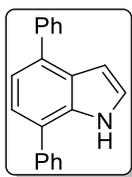
2. Mizellare Katalyse

JS-178

In einem Schraubdeckelglas mit Rührfisch wurde 4-(2-(But-2-in-1-yl(methyl)amino)phenyl)-but-3-in-1-ol (**2.38**) (30.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) mit einer wässrigen Lösung des Amphiphils **A6** (8.90 mg, 3.00 mmol) in H₂O (3.00 mL) überschichtet. Die Reaktionslösung wurde für 10 min in einem Ultraschallbad behandelt und anschließend IPrAu(MeCN)SbF₆ (5.70 mg, 6.60 μmol, 5 mol%) zugegeben. Die Lösung wurde für weitere 5 min im Ultraschallbad behandelt und auf 50 °C erwärmt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, mit EtOAc nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*-Hexan:EA = 30:1) und das Produkt **2.39** (25.7 mg, 0.11 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 7.30 – 7.29 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 – 5.42 (m, 1H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.76 – 3.72 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.99 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.93 (m, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[112]

4,7-Diphenyl-1H-indol (2.24)**1. Standardbedingungen**

JS-180

Zu einer Lösung des Diins **2.22** (24.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) und Pyrrol (83.1 μ L, 1.20 mmol, 10.0 eq.) in 1,2-Dichlorethan (1.00 mL) wurde BrettPhosAu(MeCN)SbF₆ (6.00 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) gegeben und auf 80 °C erhitzt. Nach 12 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Hexan:CH₃Cl = 5:1) gereinigt. 4,7-Diphenyl-1H-indol (**2.24**) (20.0 mg, 74.4 μ mol, 62%) wurde als grünes Pulver erhalten.

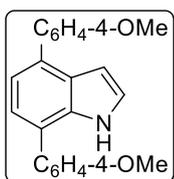
2. Mizellare Katalyse

JS-180

In einem Schraubdeckelglas mit Rührfisch wurden Diin **2.22** (8.00 mg, 40.0 μ mol, 1.0 eq.) und Pyrrol (27.0 μ mol, 0.40 mmol, 10.0 eq.) mit einer wässrigen Lösung des Amphiphils **A6** (5.93 mg, 2.00 mmol) in H₂O (2.00 mL) überschichtet. Die Reaktionslösung wurde für 10 min in einem Ultraschallbad behandelt und anschließend BrettPhosAu(MeCN)SbF₆ (2.00 mg, 2.00 μ mol, 5 mol%) zugegeben. Die Lösung wurde für weitere 5 min im Ultraschallbad behandelt und auf 80 °C erwärmt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, mit EtOAc nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*-Hexan:CH₃Cl = 5:1) und 4,7-Diphenyl-1H-indol (**2.24**) (5.28 mg, 19.6 μ mol, 49%) als grünes Pulver erhalten.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 9.98 (brs, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 7H), 6.97 – 6.95 (m, 1H), 6.32 – 6.31 (m, 1H), 6.27 – 6.25 (m, 1H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[116]

4,7-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-indol (2.42)**1. Standardbedingungen**

JS-184

Zu einer Lösung aus Diin **2.40** (30.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) und Pyrrol (80.0 μ L, 1.10 mmol, 10.0 eq.) in 1,2-Dichlorethan (1.00 mL) wurde BrettPhosAu(MeCN)SbF₆ (5.60 mg, 5.50 μ mol, 5 mol%) gegeben und auf 80 °C erhitzt. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das

[116] Y. Matsuda, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1463–1467

Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Hexan:EA = 4:1) gereinigt. 4,7-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-indol (**2.42**) (25.3 mg, 77.0 μmol, 70%) wurde als grünes Pulver erhalten.

2. Mizellare Katalyse

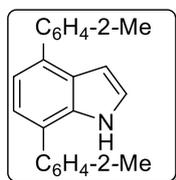
JS-184

In einem Schraubdeckelglas mit Rührfisch wurden Diin **2.40** (30.0 mg, 0.11 mol, 1.0 eq.) und Pyrrol (80.0 μmol, 1.10 mmol, 10.0 eq.) mit einer wässrigen Lösung des Amphiphils **A6** (8.90 mg, 3.00 mmol) in H₂O (3.00 mL) überschichtet. Die Reaktionslösung wurde für 10 min in einem Ultraschallbad behandelt und anschließend BrettPhosAu(MeCN)SbF₆ (5.60 mg, 5.50 μmol, 5 mol%) zugegeben. Die Lösung wurde für weitere 5 min im Ultraschallbad behandelt und auf 80 °C erwärmt. Nach 12 h wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, mit EtOAc nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es konnten lediglich Spuren des Produktes mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 9.87 (brs, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 3H), 7.10 – 7.00 (m, 4H), 6.84 (m, 1H), 3.90 (m, 6H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[116]

4,7-Di-*o*-tolyl-1*H*-indole (**2.43**)



1. Standardbedingungen

JS-182

Zu einer Lösung aus Diin **2.41** (24.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) und Pyrrol (70.5 μL, 1.00 mmol, 10.0 eq.) in 1,2-Dichlorethan (1.00 mL) wurde BrettPhosAu(MeCN)SbF₆ (5.10 mg, 6.00 μmol, 5 mol%) gegeben und auf 80 °C erhitzt. Nach 12 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Hexan:CHCl₃ = 2:1) gereinigt. 4,7-diphenyl-1*H*-indol (**2.43**) (21.1 mg, 71.0 μmol, 71%) wurde als farbloses Pulver erhalten.

2. Mizellare Katalyse

JS-182

In einem Schraubdeckelglas mit Rührfisch wurden Diin **2.41** (8.00 mg, 35.0 μmol, 1.0 eq.) und Pyrrol (23.5 μmol, 0.35 mmol, 10.0 eq.) mit einer wässrigen Lösung des Amphiphils **A6** überschichtet. Die Reaktionslösung wurde für 10 min in einem Ultraschallbad behandelt und anschließend BrettPhosAu(MeCN)SbF₆ (2.00 mg, 2.00 μmol, 5 mol%) zugegeben. Die Lösung wurde für weitere 5 min im Ultraschallbad behandelt und auf 80 °C erwärmt. Nach 4 h wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, mit EtOAc nachgewaschen und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Das Edukt/Produkt-Verhältnis (77:18) wurde mittels Gaschromatographie bestimmt.

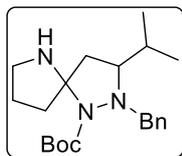
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 500 MHz) δ = 8.00 (brs, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 6H), 7.10 – 7.09 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.40 – 6.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[116]

5.8 Synthese der [N,N]- und [N,S]-Spirocyclen

t-Butyl 2-benzyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (3.13)

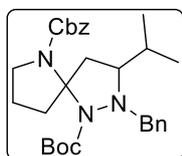
JS-382



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.28** (22.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.), Pent-4-in-1-amin (**5.18**) (10.0 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (8.65 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.25 mg, 5.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (1.72 mg, 5.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben. Nach drei Tagen Reaktionszeit konnte kein Umsatz zum Produkt nachgewiesen werden.

6-Benzyl-1-(t-butyl)-2-benzyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.12)

JS-402



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.28** (30.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Alkin **5.19** (34.8 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (11.5 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (4.22 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.23 mg, 5.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.12a** (26.2 mg, 53.3 μ mol, 41%) und **3.12b** (26.4 mg, 53.3 μ mol, 41%) als farbloses Öl erhalten.

3.12a:

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 600 MHz) δ = 7.64 – 7.63 (m, 2H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.67 – 4.59 (m, 2H), 3.88 – 3.85 (m, 1H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 2.78 – 2.61 (m, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 0.72 – 0.71 (m, 3H), 0.53 – 0.52 (m, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) δ = 152.8, 152.0, 140.2, 138.0, 130.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 86.3, 79.6, 68.1, 66.2, 62.7, 47.7, 39.0, 37.2, 29.4, 28.8, 22.9, 21.5, 19.5.

HRMS: Berechnet für C₂₉H₃₉N₃O₄ [M+H]⁺: 494.3013; gefunden: 404.3006.

3.12b:

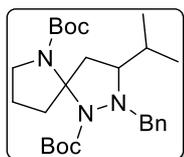
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.37 – 7.22 (m, 10H), 5.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.81 (m, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.62 – 1.57 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 110 °C, 126 MHz) δ = 150.4, 145.2, 137.3, 130.0, 129.4, 127.6, 127.0, 127.0, 126.4, 123.6, 78.0, 66.1, 65.2, 60.6, 47.2, 41.2, 39.5, 38.3, 28.7, 27.7, 27.6, 23.7, 22.4, 20.9, 19.5, 17.1.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494.3013; gefunden: 404.2978.

Das Diastereomer **3.12b** konnte lediglich mit Verunreinigungen (20%) der Diastereomers **3.12a** erhalten werden, was bei der Berechnung der Ausbeute berücksichtigt wurde.

Di-*t*-butyl-2-benzyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (**3.11**)



1. Standardbedingungen

JS-401, JS-355-1

Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.28** (30.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (29.3 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (11.5 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (4.22 mg, 6.50 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (2.23 mg, 6.50 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.11a** (30.0 mg, 65.3 μmol , 50%) und **3.11b** (22.0 mg, 47.9 μmol , 37%) als leicht gelbes Öl erhalten.

2. Diastereoselektive Katalyse

JS-429-1

Gemäß AAV 4 wurden Hydrazin **2.28** (10.0 mg, 43.3 μmol , 1.0 eq.), *N*-Cbz-Prolin **4.55** (1.10 mg, 6.0 μmol , 10 mol%), Alkin **3.8** (9.77 mg, 5.3 μmol , 1.2 eq.) und Isobutanal (3.83 mg, 5.3 μmol , 1.2 eq.) in THF vorgelegt. IPrAuCl (1.92 mg, 3.1 μmol , 5 mol%) und AgOTf (0.80 mg, 3.1 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts **3.11** (dr = 87:13) wurde mittels Gaschromatographie bestimmt.

3.11a:

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 500 MHz) δ = 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 4.58 (brs, 2H), 3.80 (brs, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.40 – 1.30 (m, 2H), 0.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 126 MHz) δ = 152.5, 151.7, 140.4, 130.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.3, 85.9, 79.3, 78.7, 68.2, 48.0, 39.2, 29.3, 28.8, 28.6, 22.9, 21.6, 19.5.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460.3170; gefunden: 460.3164.

Kristallstruktur vorhanden: Kristallografische Daten befinden sich im Anhang.

3.11b:

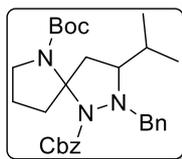
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 4.09 (q, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.10 (dd, *J* = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 2.71 – 2.68 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1.5H), 1.58 – 1.52 (m, 1.5H), 1.44 – 1.43 (m, 18H), 1.34 – 1.30 (m, 1H), 0.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.54 – 0.52 (m, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 138.8, 129.4, 126.9, 126.1, 124.2, 108.9, 84.6, 78.2, 77.9, 67.1, 60.2, 46.9, 30.0, 28.0, 27.8, 27.7, 21.1, 20.1, 18.7.

HRMS: Berechnet für C₂₆H₄₁N₃O₄ [M+H]⁺: 460.3170; gefunden: 460.3164.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.9)

JS-400, JS-243



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (10.1 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.06 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.9a** (33.8 mg, 68.5 μ mol, 57%) und **3.9b** (21.3 mg, 43.1 μ mol, 36%) als leicht gelbes Öl erhalten.

3.9a:

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 500 MHz) δ = 7.49 (brs, 2H), 7.29 – 7.28 (m, 2H), 7.15 – 7.03 (m, 6H), 5.19 – 5.13 (m, 2H), 4.62 – 4.57 (m, 2H), 3.83 – 3.46 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 1.74 – 1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.36 – 1.31 (m, 2H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) δ = 152.6, 140.0, 137.8, 130.8, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 86.3, 79.0, 68.6, 66.8, 63.3, 48.1, 39.3, 37.1, 29.4, 28.6, 22.9, 21.4, 19.4.

HRMS: Berechnet für C₂₉H₃₉N₃O₄ [M+H]⁺: 494.3013; gefunden: 494.3005.

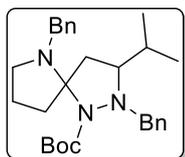
3.9b:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.39 – 7.21 (m, 10H), 5.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.00 – 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 126 MHz) δ = 153.5, 136.7, 131.0, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 127.9, 127.5, 82.9, 80.8, 79.2, 76.9, 67.0, 48.4, 32.1, 29.8, 28.7, 28.5, 22.8, 21.3, 20.5.

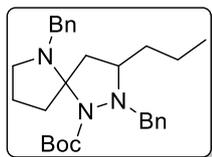
HRMS: Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494.3013; gefunden: 494.2997.

***t*-Butyl-2,6-dibenzyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (3.14)** JS-395-1



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 78.0 μmol , 1.0 eq.), Alkin **5.16** (16.3 mg, 94.0 μmol , 1.2 eq.) und Isobutanal (6.78 mg, 94.0 μmol , 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (2.53 mg, 3.90 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (1.34 mg, 3.90 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben. Nach drei Tagen Reaktionszeit konnte kein Umsatz zum Produkt nachgewiesen werden.

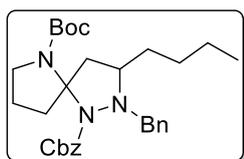
***t*-Butyl-2,6-dibenzyl-3-propyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (3.15)** JS-395-2



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.28** (20.0 mg, 78.0 μmol , 1.0 eq.), Alkin **5.16** (16.3 mg, 94.0 μmol , 1.2 eq.) und *n*-Butanal (6.78 mg, 94.0 μmol , 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (2.53 mg, 3.90 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (1.34 mg, 3.90 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben. Nach drei Tagen Reaktionszeit konnte kein Umsatz zum Produkt nachgewiesen werden.

1-Benzyl 6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-butyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.17)

JS-404-4



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und Pentanal (12.1 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (2.06 mg, 6.00 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.17a** (25.6 mg, 50.4 μmol , 42%) und **3.17b** (29.2 mg, 57.6 μmol , 48%) als farbloses Öl erhalten.

3.17a:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 110 $^\circ\text{C}$, 500 MHz) δ = 7.41 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 5.11 – 5.01 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.09 (ddd, J = 12.1, 7.7, 3.5 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.30 – 1.26 (m, 2H), 1.06 – 1.00 (m, 3H), 0.69 – 0.66 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 110 °C, 126 MHz) δ = 151.3, 151.2, 138.7, 136.5, 128.8, 127.5, 127.0, 127.0, 126.0, 84.9, 78.1, 65.3, 60.4, 59.7, 47.0, 31.7, 30.0, 27.8, 27.7, 21.2, 20.9, 12.8.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.3170; gefunden: 508.3162.

3.17b:

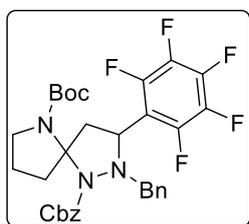
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 110 °C, 500 MHz) δ = 7.39 – 7.30 (m, 7H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.46 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.14 – 1.08 (m, 4H), 0.76 – 0.73 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 110 °C, 126 MHz) δ = 151.4, 151.0, 136.4, 129.1, 127.6, 127.3, 127.1, 127.0, 126.3, 65.4, 47.3, 32.2, 27.6, 27.3, 21.3, 20.6, 12.8.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.3170; gefunden: 508.3154.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-(perfluorophenyl)-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.23)

JS-403-1



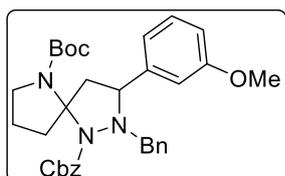
Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und Pentafluorbenzaldehyd (27.5 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (2.06 mg, 6.00 μmol ,

5 mol%) wurden zugegeben. Verbindung (**3.23**) konnte nur in Spuren erhalten und lediglich mittels Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 618.2386; gefunden: 618.2384.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-(3-methoxyphenyl)-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.20)

JS-403-2



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und 3-Methoxybenzaldehyd (19.1 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (2.06 mg,

6.00 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.20a** (39.4 mg, 70.6 μmol , 59%) und **3.20b** (16.7 mg, 29.9 μmol , 25%) als leicht gelbes Öl erhalten.

3.20a:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.43 – 7.13 (m, 13H), 6.81 – 6.79 (m, 2H), 5.18 – 5.12 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 1H), 4.21 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 2H), 2.27 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.65 – 1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 126 MHz) δ = 157.7, 151.2, 151.1, 138.5, 136.4, 133.2, 128.2, 127.6, 127.2, 127.1, 126.6, 126.1, 113.2, 84.9, 78.2, 65.5, 61.4, 60.3, 54.6, 46.7, 41.4, 37.7, 27.7, 21.0.

HRMS: Berechnet für C₃₀H₄₁N₃O₄ [M+H]⁺: 558.2963; gefunden: 558.2960.

3.20b:

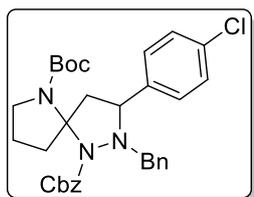
¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 700 MHz) δ = 7.60 (brs, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.13 – 6.99 (m, 7H), 6.71 – 6.70 (m, 2H), 5.29 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.90 (m, 1H), 3.80 (brs, 1H), 3.41 (brs, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.45 (brs, 1H), 1.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.37 – 1.28 (m, 3H), 1.17 – 1.13 (m, 1H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 159.0, 152.6, 152.1z, 140.1, 136.1, 134.8, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 125.9, 114.1, 86.3, 79.1, 66.9, 65.9, 62.5, 54.7, 47.9, 42.5, 38.0, 34.4, 32.4, 30.5, 30.2, 30.2, 30.2, 29.9, 29.6, 28.6, 23.1, 22.8, 21.4.

HRMS: Berechnet für C₃₀H₄₁N₃O₄ [M+H]⁺: 558.2963; gefunden: 558.2962.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-(4-chlorophenyl)-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat**(3.22)**

JS-403-3



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und 4-Chlorobenzaldehyd (19.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.06 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.22a** (37.8 mg, 67.2 μ mol, 56%) und **3.22b** (15.1mg, 28.3 μ mol, 24%) als leicht gelbes Öl erhalten.

3.22a:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.43 – 7.14 (m, 14H), 5.16 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 3.36 – 3.26 (m, 2H), 2.26 (d, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.53 – 1.49 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.15 – 1.10 (m, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 126 MHz) δ = 151.3, 151.1, 140.6, 138.4, 136.4, 130.8, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 126.3, 109.0, 84.9, 78.4, 65.7, 61.3, 60.5, 46.7, 41.3, 37.7, 27.7, 21.0.

HRMS: Berechnet für $C_{32}H_{36}ClN_3O_4$ $[M+H]^+$: 562.2467; gefunden: 562.2464.

3.22b:

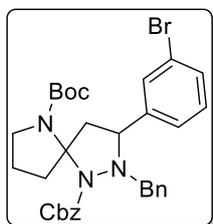
1H -NMR (DMSO- d_6 , 110 °C, 500 MHz) δ = 7.44 – 7.06 (m, 14H), 5.96 (m, 1H), 4.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 1H), 3.84 (d, J = 13.5 Hz, 1H) 3.37 – 3.28 (m, 2H), 2.16 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.44 (m, 6H), 1.40 (s, 9H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 110 °C, 126 MHz) δ = 151.7, 129.8, 128.5, 128.4, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 127.0, 126.6, 126.6, 109.0, 65.8, 47.6, 27.7, 25.5.

HRMS: Berechnet für $C_{32}H_{36}ClN_3O_4$ $[M+H]^+$: 562.2467; gefunden: 562.2464.

Im ^{13}C -NMR sind nicht alle Signale, welche theoretisch vorhanden sein sollten, zu sehen. Dies ist mit einer geringen Probenkonzentration zu erklären. Mittels 1H -NMR-Spektroskopie und HRMS lässt sich die Verbindung jedoch eindeutig zuordnen.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-(3-bromophenyl)-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.18) JS-404-1



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und 3-Bromobenzaldehyd (25.9 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.06 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.18a** (32.0 mg, 52.8 μ mol, 44%) und **3.18b** (9.83mg, 16.2 μ mol, 14%) als leicht braunes Öl erhalten.

3.18a:

1H -NMR (Benzol- d_6 , 400 MHz) δ = 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.16 – 7.01 (m, 1H), 6.94 – 6.75 (m, 8H), 6.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.57 (brs, 1H), 3.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.13 (brs, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.17 – 1.11 (m, 4H), 0.77 – 0.72 (m, 2H).

^{13}C -NMR (Benzol- d_6 , 101 MHz) δ = 152.6, 152.3, 145.7, 139.6, 130.2, 130.0, 129.7, 129.3, 128.7, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.4, 125.2, 123.0, 86.0, 79.2, 67.0, 62.4, 47.8, 42.4, 38.2, 30.5, 30.2, 28.6, 22.6.

HRMS: Berechnet für $C_{32}H_{36}BrN_3O_4$ $[M+H]^+$: 606.1962; gefunden: 606.1962.

3.18b:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ = 7.59 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 7H), 7.17 – 7.09 (m, 6H), 5.26 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.33 – 3.31 (m, 2H), 2.23 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 1.80 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.40 (s, 9H).

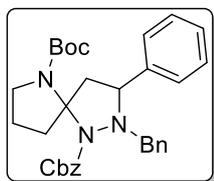
¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 129.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.5, 83.0, 78.7, 69.8, 29.0, 28.1.

HRMS: Berechnet für C₃₂H₃₆BrN₃O₄ [M+H]⁺: 606.1962; gefunden: 606.1962.

Im ¹³C-NMR sind nicht alle Signale, welche theoretisch vorhanden sein sollten, zu sehen. Dies ist mit einer geringen Probenkonzentration zu erklären. Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und HRMS lässt sich die Verbindung jedoch eindeutig zuordnen.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-phenyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.21)

JS-404-2



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und 3-Bromobenzaldehyd (25.9 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.06 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die

beiden Diastereomere **3.21a** (34.8 mg, 66.0 μ mol, 55%) und **3.21b** (22.8 mg, 43.2 μ mol, 36%) als farbloses Öl erhalten.

3.21a:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.44 – 7.13 (m, 15H), 5.16 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 12.4, 7.5 Hz, 1H), 3.36 – 3.29 (m, 2H), 2.29 – 2.27 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.52 – 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.16 – 1.12 (m, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 126 MHz) δ = 151.2, 151.1, 141.4, 138.5, 136.4, 128.2, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 126.1, 125.9, 125.5, 108.9, 84.9, 78.3, 65.5, 61.8, 60.5, 46.7, 41.4, 37.6, 29.0, 27.7, 20.9.

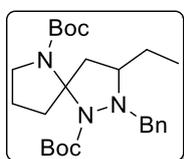
HRMS: Berechnet für C₃₂H₃₇N₃O₄ [M+Na]⁺: 550.2674; gefunden: 550.2672.

3.21b:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.44 – 7.05 (m, 15H), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.6, 6.5 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 2.11 (dd, *J* = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.30 – 1.28 (m, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 101 MHz) δ = 143.2, 140.2, 138.0, 129.1, 128.6, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.3, 126.8, 126.5, 79.8, 66.2, 53.3, 47.4, 37.6, 28.8, 22.8.

HRMS: Berechnet für C₃₂H₃₇N₃O₄ [M+H]⁺: 528.2857; gefunden: 528.2847.

Di-*t*-butyl-2-benzyl-3-ethyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.16) JS-390

Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.28** (30.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (31.2 mg, 0.17 mmol, 1.2 eq.) und Propionaldehyd (12.3 mg, 0.17 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (4.54 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.41 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die beiden Diastereomere **3.16a** (34.8 mg, 77.0 μ mol, 55%) und **3.16b** (22.8 mg, 50.4 μ mol, 36%) als farbloses Öl erhalten.

3.16a:

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 700 MHz) δ = 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (brs, 2H), 3.81 (brs, 1H), 3.46 – 3.43 (m, 2H), 2.94 (brs, 1H), 2.77 (brs, 1H), 1.70 – 1.67 (m, 1H), 1.60 – 1.59 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.47 – 1.44 (m, 2H), 1.37 – 1.34 (m, 1H), 0.98 – 0.94 (m, 1H), 0.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 176 MHz) δ = 152.6, 140.7, 130.4, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.2, 85.9, 79.3, 78.7, 63.0, 61.9, 48.0, 40.7, 39.6, 28.8, 28.6, 22.9, 11.8.

HRMS: Berechnet für C₂₅H₃₉N₃O₄ [M+H]⁺: 446.3013; gefunden: 446.3008.

3.16b:

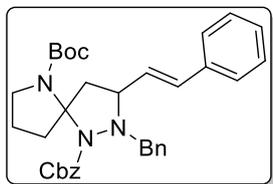
¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 700 MHz) δ = 7.75 – 7.45 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 4.66 – 4.44 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.72 (m, 2H), 2.74 (brs, 1H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 1.51 – 1.46 (m, 8H), 1.39 – 1.28 (m, 10H), 1.02 – 0.92 (m, 3H), 0.80 – 0.65 0.47 (m, 3H), (bs, 1H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 176 MHz) δ = 130.1, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 100.2, 62.4, 61.1, 30.2, 28.4, 20.8, 12.1, 11.4.

HRMS: Berechnet für $C_{25}H_{39}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 446.3013; gefunden: 446.3008.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-(E)-2-benzyl-3-styrol-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.19)

JS-404-3



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), Alkin **3.8** (25.7 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und Zimtaldehyd (18.5 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.06 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben

und die beiden Diastereomere **3.19a** (32.0 mg, 50.5 μ mol, 42%) und **3.19b** (9.00 mg, 16.3 μ mol, 14%) als leicht rotes Öl erhalten.

3.19a:

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 400 MHz) δ = 7.60 (brs, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.13 – 7.00 (brs, 11H), 5.70 (dd, J = 15.8, 3.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 2H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 2.59 (brs, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.55 – 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 – 1.28 (m, 4H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 140.0, 137.7, 130.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 127.3, 126.9, 86.1, 79.1, 68.0, 66.7, 30.2, 29.9, 28.6, 23.2.

HRMS: Berechnet für $C_{34}H_{39}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 554.3013; gefunden: 554.3010.

3.19b:

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 110 °C, 500 MHz) δ = 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.32 – 7.19 (m, 11H), 6.67 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 2H), 4.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.07 – 4.06 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 4H).

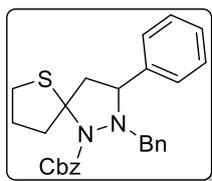
¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 137.8, 137.2, 136.7, 136.1, 133.3, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.4, 127.1, 127.0, 126.7, 125.9, 124.1, 67.5, 63.8, 62.6, 34.4, 32.4, 30.5, 30.2, 29.9, 23.1, 21.4.

HRMS: Berechnet für $C_{34}H_{39}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 554.3013; gefunden: 554.3011.

Im ¹H-NMR-Spektrum ist das Signal der Protonen der Boc-Gruppe nicht vorhanden. Das Signal lässt sich allerdings bei Raumtemperatur im ¹H-NMR detektieren und die hochaufgelöste Masse passt auch zu der gewünschten Verbindung.

Benzyl-2-benzyl-3-phenyl-6-thia-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (3.27)

JS-413-1



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (33.3 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Thiol **5.21** (15.0 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) und Benzaldehyd (16.0 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (4.18 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.23 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und **3.27** (51.4 mg, 11.6 μ mol, 89%) als ein Gemisch von Diastereomeren (*dr* = 55:45) erhalten.

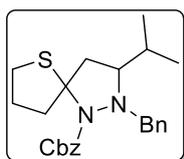
¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 700 MHz) δ = 7.51 – 7.33 (m, 10.7H), 7.22 – 7.08 (m, 15.8H), 5.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1.0H), 5.33 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.9H), 5.16 (t, *J* = 11.9 Hz, 1.7H), 4.61 (brs, 0.7H), 4.51 (d, *J* = 12.8 Hz, 1.0H), 4.28 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.8H), 4.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.9H), 4.04 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.6H), 3.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.8H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.25 dd, *J* = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 0.9H), 2.68 – 2.63 (m, 1.8H), 2.53 – 2.49 (m, 1.5H), 2.33 – 2.29 (m, 1H), 2.26 – 2.22 (m, 0.9H), 1.85 – 1.82 (m, 1.1H), 1.51 – 1.42 (m, 4.4H), 1.25 – 1.22 (m, 1.3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 176 MHz) δ = 154.2, 151.8, 142.0, 140.6, 138.1, 137.6, 137.3, 136.8, 134.6, 130.0, 129.2, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.7, 127.2, 127.0, 126.9, 126.5, 113.6, 81.9, 73.3, 67.1, 62.7, 62.7, 60.7, 51.5, 40.9, 35.0, 32.9, 32.4, 32.1, 30.2, 30.1, 29.9, 26.7, 24.7, 23.2, 23.1.

HRMS: Berechnet für C₂₇H₂₈N₂O₂S [M+H]⁺: 445.1944; gefunden: 445.1937.

Benzyl-2-benzyl-3-isopropyl-6-thia-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (3.26)

JS-263-C



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (33.3 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Thiol **5.21** (15.0 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (10.8 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (4.18 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.23 mg, 6.50 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben und die Diastereomere **3.26a** (27.2 mg, 66.3 μ mol, 51%) und **3.26b** (22.9 mg, 55.9 μ mol, 43%) als farbloses Öl erhalten.

3.26a:

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 500 MHz) δ = 7.34 – 7.29 (m, 4H), 7.12 – 7.09 (m, 4H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.08 – 3.01 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.69 (m, 1H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.49 – 1.46 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 126 MHz) $\delta = 152.2, 138.2, 137.6, 130.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.6, 82.0, 67.7, 67.0, 61.0, 47.1, 42.1, 35.6, 32.3, 29.4, 20.8, 19.3$.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.2101; gefunden: 411.2090.

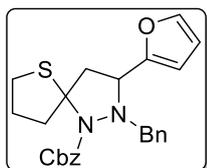
3.26b:

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 500 MHz) $\delta = 7.35 - 7.30$ (m, 4H), 7.14 – 7.03 (m, 6H), 5.21 – 5.11 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 126 MHz) $\delta = 152.6, 137.8, 137.3, 129.9, 128.2, 128.0, 128.0, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 82.4, 67.7, 66.7, 62.3, 45.5, 44.6, 35.7, 31.7, 29.3, 20.7, 19.5$.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.2001; gefunden: 411.2095.

Benzyl-2-benzyl-3-(furan-2-yl)-6-thia-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**3.28**) JS-413-3



Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (33.3 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), Thiol **5.21** (15.0 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) und Furfural (14.4 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (4.18 mg, 6.50 μmol , 5 mol%) und AgSbF_6 (2.23 mg, 6.50 μmol , 5 mol%) wurden zugegeben und die

Diastereomere **3.28a** (34.4 mg, 79.2 μmol , 61%) und **3.28b** (9.60 mg, 22.1 μmol , 17%) als leicht gelbes Öl erhalten.

3.28a:

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 500 MHz) $\delta = 7.35 - 7.28$ (m, 4H), 7.12 – 6.96 (m, 6H), 6.48 – 6.47 (m, 1H), 6.00 – 5.99 (1H), 5.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.60 – 2.57 (m, 1H), 1.85 – 1.80 (m, 1H), 1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.28 – 1.25 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 126 MHz) $\delta = 170.0, 154.5, 152.0, 141.5, 137.8, 137.5, 129.3, 128.6, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.8, 127.7, 110.9, 107.2, 81.8, 67.1, 60.3, 60.1, 58.8, 48.3, 40.8, 35.1, 32.1, 30.2, 30.1, 27.3, 20.6$.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435.1737; gefunden: 435.1737.

3.28b:

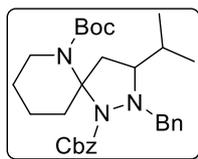
¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 500 MHz) δ = 7.31 – 7.29 (m, 2H), 7.20 – 7.19 (m, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 6H), 6.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 2.15 – 2.12 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 126 MHz) δ = 154.5, 153.6, 142.7, 137.3, 136.5, 130.0, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 111.2, 110.4, 107.3, 67.3, 67.0, 62.3, 30.2, 26.7, 24.7, 23.3.

HRMS: Berechnet für C₂₅H₂₆N₂O₃S [M+H]⁺: 435.1737; gefunden: 435.1736.

1-Benzyl-6-(*t*-butyl)-2-benzyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.5]decan-1,6-dicarboxylat (3.25)

JS-446

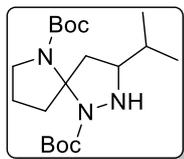


Gemäß AAV 2 wurden Hydrazin **2.7** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.), *t*-Butyl-hex-5-in-1-ylcarbammat (27.6 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) und Isobutanal (10.1 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) in Toluol vorgelegt. IPrAuMeCl (3.89 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (2.06 mg, 6.00 μ mol, 5 mol%) wurden zugegeben. Nach 2 h Reaktionszeit war die Reaktion vollständig (DC-Kontrolle), das gewünschte Produkt wurde jedoch nicht gebildet. Vergleiche Nebenprodukt **3.29**.

5.9 Entschützungsexperiment

Di-*t*-butyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonane-1,6-dicarboxylate (3.30)

JS-407



Zu einer Lösung aus Spiroverbindung **3.11** (27.0 mg, 61 μmol , 1.0 eq.) in MeOH (3.00 mL) wurde Pd/C (10w%) (23.0 mg) gegeben und 2 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , CH/EtOAc = 3:1) wurde Spiroverbindung **3.30** (17.0 mg, 46.1 μmol , 75%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 400 MHz) δ = 5.43 (brs, 1H), 3.67 (brs, 1H), 3.39 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.93 – 2.89 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 1.84 – 1.78 (m, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.39 – 1.26 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

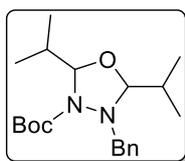
$^{13}\text{C-NMR}$ (Benzol- d_6 , 101 MHz) δ = 167.9, 153.9, 128.1, 84.9, 79.0, 79.0, 64.1, 47.9, 45.6, 38.9, 30.5, 29.7, 28.7, 28.6, 23.1, 21.1, 19.8.

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.2700; gefunden: 370.2700.

5.10 Nebenprodukte

***t*-Butyl 4-benzyl-2,5-diisopropyl-1,3,4-oxadiazolidin-3-carboxylat (2.9)**

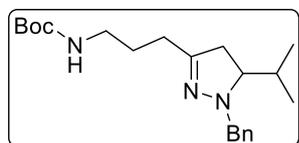
JS-151



¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 700 MHz) δ = 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 5.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 176 MHz) δ = 138.5, 130.2, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 100.9, 93.3, 80.0, 62.8, 35.4, 30.3, 28.2, 19.2, 18.9, 18.6, 18.2.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[66]

***t*-Butyl-(3-(1-benzyl-5-isopropyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)propyl)carbammat (3.32)** JS-VS-49

¹H-NMR (Benzol-*d*₆, 600 MHz) δ = 7.44 – 7.43 (m, 2H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.21 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (ddd, J = 14.0, 10.3, 4.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 16.4, 10.2 Hz, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.46 – 1.45 (m, 11H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

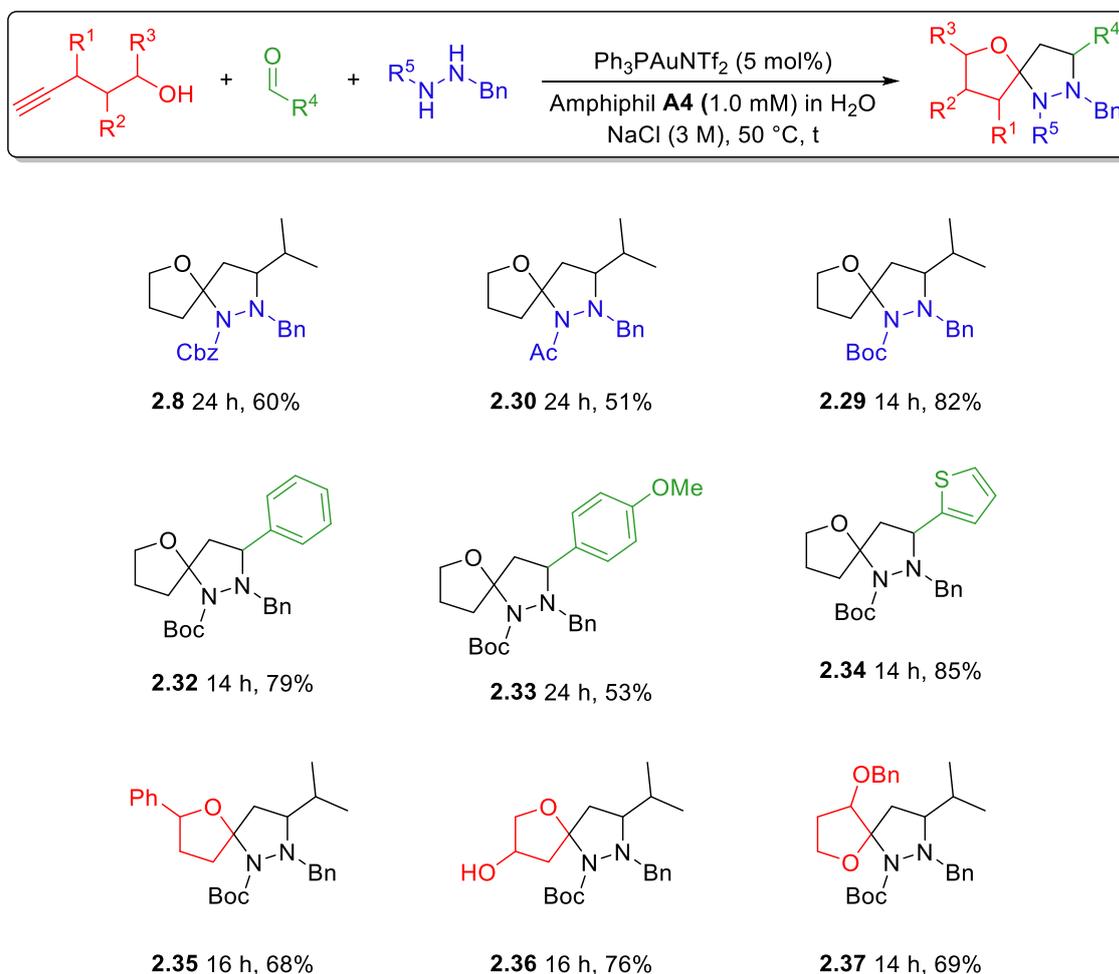
¹³C-NMR (Benzol-*d*₆, 151 MHz) δ = 155.9, 152.6, 138.9, 129.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.6, 127.2, 78.4, 70.8, 58.6, 40.5, 35.9, 32.4, 30.2, 30.2, 29.9, 28.7, 28.6, 28.1, 27.3, 26.9, 23.1, 20.5, 16.8, 14.4.

HRMS: Berechnet für C₂₁H₃₃N₃O₂ [M+Na]⁺: 360.2646; gefunden: 360.2654.

Kapitel 6

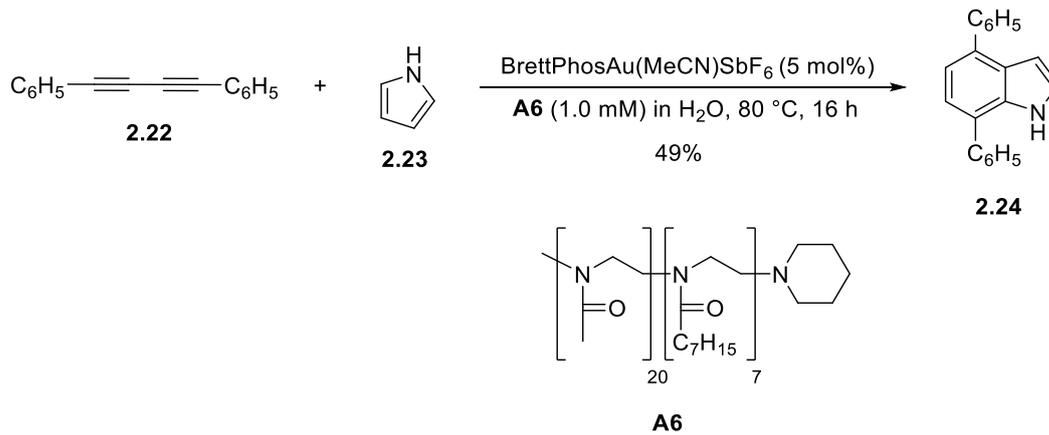
Resümee

WAGNER beobachtete bei seinen Experimenten die Bildung des Oxadiazolidins **2.9** als Nebenprodukt. Dessen Entstehen konnte durch die Verwendung der Polyoxazolin-Tenside deutlich minimiert werden. Unter Verwendung des gezeigten Polyoxazolins **A4** konnten anschließend verschiedene heterocyclische Spiroverbindungen dargestellt werden (Schema 88).



Schema 88: Mizellare Spirocyclisierung unter Verwendung des Polyoxazolin-Amphiphils **A4**.

Die Reaktion läuft unter relativ milden Bedingungen in Wasser ab. Als Additiv wird NaCl verwendet, da hiermit die Ausbeuten deutlich gesteigert werden konnten. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl verschiedene Schutzgruppen, als auch Aldehyde und Pentinole verwendet werden können. Die Ausbeute, welche von WAGNER in seiner Doktorarbeit erzielt wurde, konnte deutlich gesteigert werden (Verbindung **2.29**, 35% vs. 82%). Die Ausbeuten der übrigen Verbindungen lagen im moderaten bis guten Bereich (51–85%). Des Weiteren konnte in einem Recyclingexperiment gezeigt werden, dass das mizellare System über mehrere Zyklen wiederverwendet werden kann.

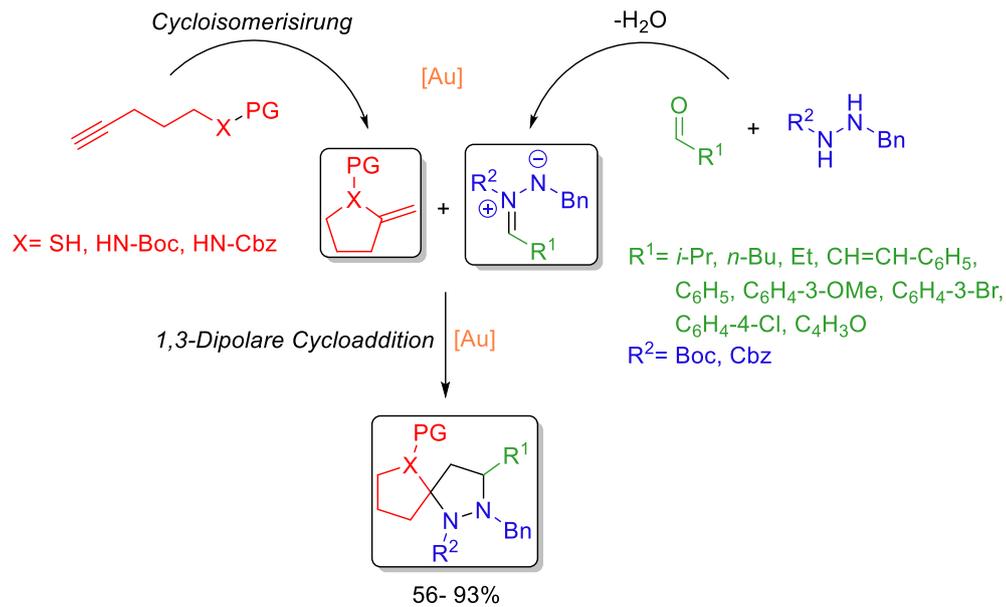


Schema 90: Indolsynthese nach OHNO unter mizellaren Bedingungen.

Da bei der Indolsynthese keine ausführlichen Optimierungsexperimente durchgeführt werden konnten, sollten in weiteren Experimenten die Ausbeute der Reaktion weiter gesteigert und anschließend die optimierten Bedingungen auf verschiedene Substrate angewendet werden.

Gold-katalysierte Darstellung von [N,N]- und [N,S]-Spiroacetalen

Da die Gold-katalysierte Spirocyclisierung bisher nur für die Darstellung von [N,O]-Spiroketale etabliert ist, sollte die Reaktion auf [N,N]- und [N,S]-Spiroverbindungen erweitert werden. Hierbei sollte wieder auf die Voruntersuchungen von WAGNER aufgebaut werden. Er hat Versuche mit Tosyl-geschützten Pentinaminen als Alkinkomponenten durchgeführt, ihm ist es allerdings nicht gelungen, die gewünschten Spirocyclen herzustellen. Durch das Ersetzen der Tosyl-Schutzgruppe gegen die weniger elektronenziehende Boc-Schutzgruppe konnte in ersten Testversuchen bereits die gewünschte Spiroverbindung isoliert werden. Anschließend wurden Optimierungversuche durchgeführt, bei denen verschiedene Katalysatoren, Lösungsmittel und stöchiometrische Verhältnisse untersucht wurden. Für die Reaktion stellte sich ein Katalysatorsystem aus IPrAuMeCl/AgSbF₆ in Toluol bei 60 °C als optimal heraus. Des Weiteren konnte durch das Abfangen des bei der Reaktion freiwerdenden Wassers durch den Zusatz von Molekularsieb die Ausbeute weiter gesteigert werden. Mit den optimierten Bedingungen wurden dann verschiedene Spiroverbindungen dargestellt (Schema 91).

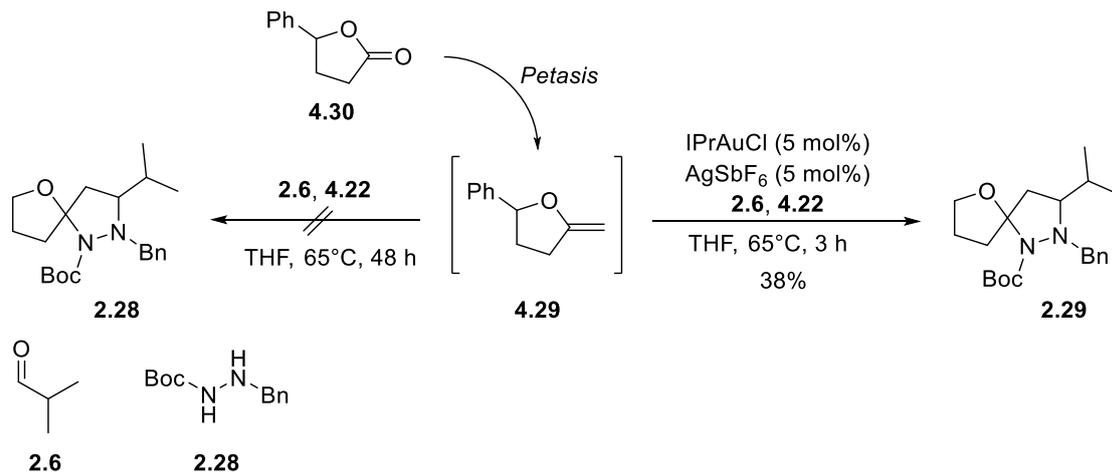


Schema 91: Darstellung verschiedener [N,N]- und [N,S]-Spiroverbindungen.

Es zeigte sich, dass sowohl verschiedene Aldehyde als auch Hydrazinderivate in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (56-93%) dargestellt werden können. Bei anschließenden Entschützungsversuchen konnte die Benzylgruppe des Pyrazolidinrings erfolgreich abgespalten werden. Bei dem Versuch, die anderen Schutzgruppen abzuspalten, kam es zu einer Acetalspaltung, wodurch der Ring geöffnet wurde. Hier sollten weitere Experimente bezüglich der Stabilität der Spiroverbindungen durchgeführt werden.

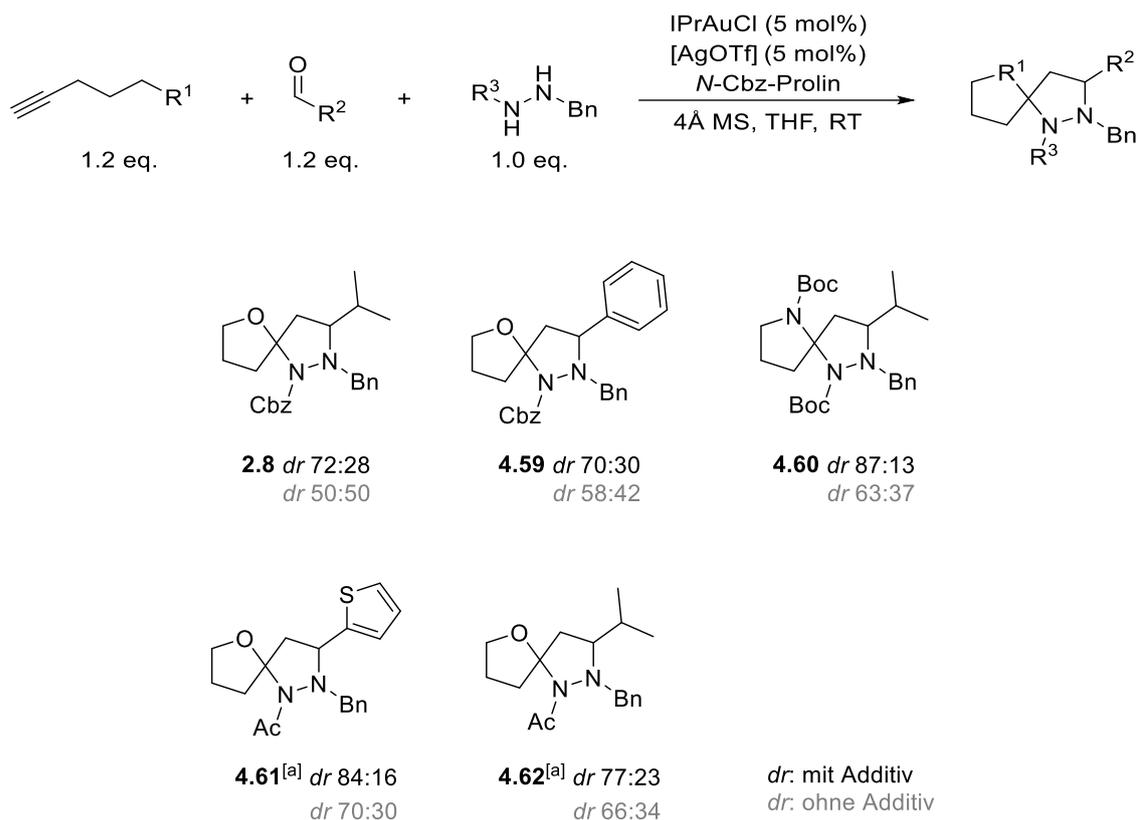
Untersuchungen zur Gold-katalysierten diastereoselektiven Darstellung heterocyclischer Spirocyclen

Damit Reaktionen in der Natur- bzw. Wirkstoffsynthese Anwendung finden können, sollten sie möglichst selektiv verlaufen. Da bei der Gold-katalysierten Spirocyclisierung Diastereomergemische entstehen und die Diastereoselektivität bisher nicht beeinflussbar ist, sollten in diesem Kapitel diesbezüglich Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu wurden zuerst mechanistische Experimente durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Katalysator nur an der Cyclisierung des Alkynols oder auch am zweiten Cyclisierungsschritt beteiligt ist. Da der bei der Reaktion entstehende Enoether **4.29** sehr instabil und somit nicht isolierbar war, wurde er ausgehend vom entsprechenden Dihydrofuranon **4.30** mittels PETASIS Reaktion hergestellt und *in situ* zur entsprechenden Spiroverbindung **2.29** umgesetzt (Schema 92).



Schema 92: Mechanistische Versuche der Gold-katalysierten Spirocyclisierung.

Bei dem Experiment konnte gezeigt werden, dass ohne Gold-Katalysator die Spirocyclisierung nicht stattfindet. Dies ist ein Hinweis dafür, dass der Katalysator ebenfalls an der Cycloaddition beteiligt ist. Da in diesem Schritt die Stereozentren gebildet werden, wurde dann der Einsatz chiraler Katalysatorsysteme getestet. Hierbei konnte aber weder unter Verwendung chiraler Gold- oder Silber-Katalysatoren noch durch den Einsatz chiraler Brønsted-Säuren ein Einfluss auf die Diastereomerenverhältnisse beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt der Zusatz verschiedener chiraler Additive getestet. Die Additive wurden so gewählt, dass sie freie Koordinationsstellen aufweisen und somit mit den Substraten interagieren können. Es wurden 13 Additive getestet, wobei nur unter Verwendung von *D*-Prolin ein leichter Einfluss auf die Diastereomerenverhältnisse beobachtet werden konnte. Hierbei konnte das Verhältnis von 50:50 auf 60:40 gesteigert werden. Da nur ein geringer Umsatz erzielt werden konnte und die Diastereomerenverhältnisse weiter gesteigert werden sollten, wurde als nächstes der Einsatz verschiedener Prolinderivate getestet. Hierbei konnte mit *N*-Cbz-Prolin der Umsatz auf 89% gesteigert werden, wobei die Diastereoselektivität jedoch unverändert blieb (62:38). Durch ein Silbersalz- und Lösungsmittelscreening konnte die Selektivität auf 72:28 gesteigert werden. Es wurde dann getestet, ob sich die Reaktionsbedingungen auf weitere Substrate anwenden lassen (Schema 93).

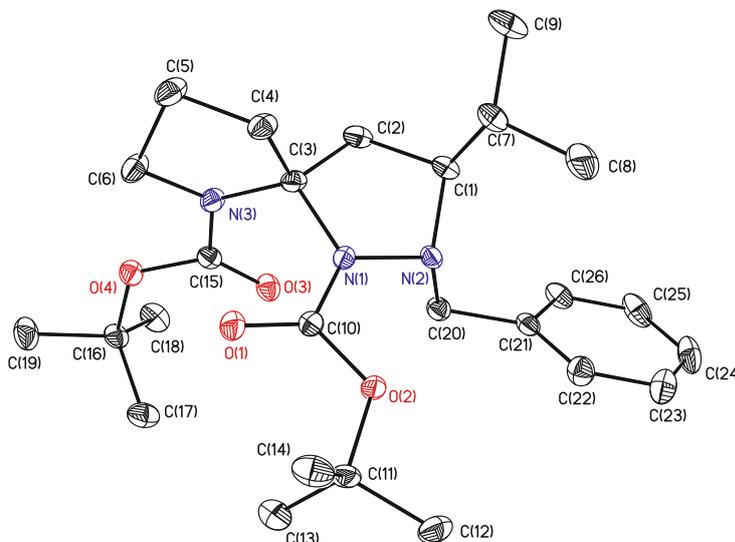


Schema 93: Einfluss auf die Diastereoselektivität bei verschiedenen Substraten. [a] [60°C]

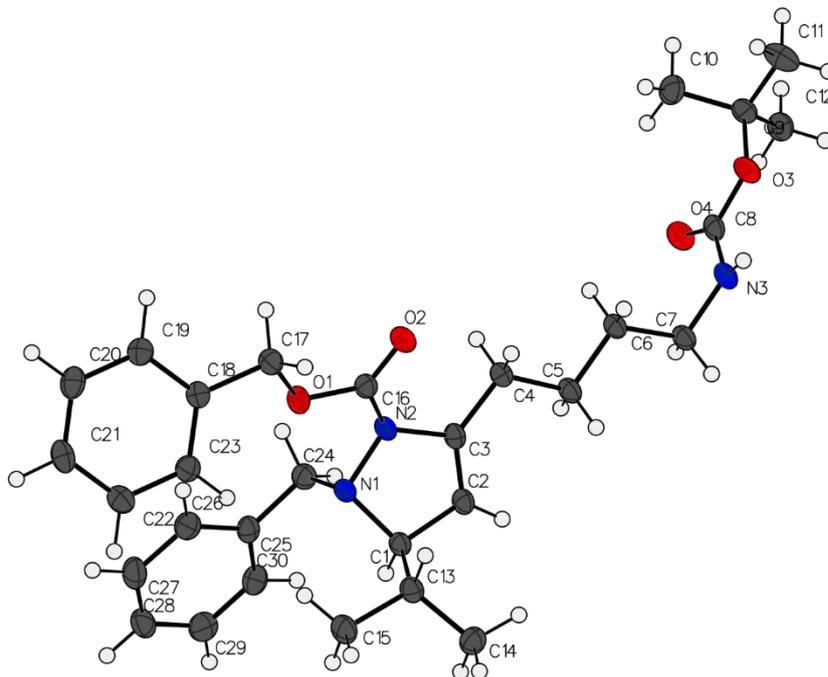
Es konnte gezeigt werden, dass auch bei anderen Substraten die Diastereomerenverhältnisse unter dem Zusatz von Prolin beeinflusst werden können. So konnten Diastereomerenverhältnisse von bis zu 87:13 (Verbindung **4.60**) erzielt werden, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass bereits ohne Additiv ein Verhältnis von 63:37 vorliegt.

Um die Diastereomerenverhältnisse weiter zu steigern, sollten weitere Experimente durchgeführt werden. Hierzu wäre der Einsatz weiterer Prolinderivate sinnvoll. Des Weiteren sollten in Zukunft auch Versuche zur enantioselektiven Synthese durchgeführt werden. Hier konnte in einer ersten Testreaktion bereits unter Verwendung einer chiralen Brønsted-Säure ein *er* von 60:40 erzielt werden, worauf in weiteren Experimenten aufgebaut werden kann.

Anhang

Di-*t*-butyl-2-benzyl-3-isopropyl-1,2,6-triazaspiro[4.4]nonan-1,6-dicarboxylat (3.11)


Identification code	3767_a	
Empirical formula	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₄	
Formula weight	459.62	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, I2/a	
Unit cell dimensions	a = 19.0924(10) Å	alpha = 90 deg.
	b = 10.4885(5) Å	beta = 109.080(6) deg.
	c = 27.9334(16) Å	gamma = 90 deg.
Volume	5286.4(5) Å ³	
Z, Calculated density	8, 1.155 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.078 mm ⁻¹	
F(000)	2000	
Crystal size	0.480 x 0.420 x 0.300 mm	
Theta range for data collection	2.280 to 27.000 deg.	
Limiting indices	-24 ≤ h ≤ 24, -13 ≤ k ≤ 13, -35 ≤ l ≤ 35	
Reflections collected / unique	40037 / 5767 [R(int) = 0.0229]	
Completeness to theta =	27.000 99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.93533	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5767 / 0 / 306	
Goodness-of-fit on F ²	1.004	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0350, wR2 = 0.0900	
R indices (all data)	R1 = 0.0397, wR2 = 0.0930	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.320 and -0.218 e.Å ⁻³	

***t*-Butyl-(3-(1-benzyl-5-isopropyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)propyl)carbamate (3.29)**

Identification code	SH_OC_JS446_1_0m	
Empirical formula	C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₄	
Formula weight	507.66 g/mol	
Temperature	99.99 K	
Crystal system, space group	triclinic, P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.8029(6) Å b = 21.4376(9) Å c = 10.4539(4) Å	alpha = 107.7900(10) deg. beta = 94.492(2) deg. gamma = 96.913(2) deg.
Volume	1411.00(14) Å ³	
Z, Calculated density	2 Mg/m ³	
ρ _{calc}	1.195 cm ³	
μ	0.632 mm ⁻¹	
F(000)	548.0	
Crystal size	0.3 × 0.3 × 0.05 mm	
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)	
2θ range for data collection	8.634 to 149.638 deg	
Reflections collected	50527	
Independent reflections	5750 [R _{int} = 0.0505, R _{sigma} = 0.0305]	
Data/restraints/parameters	5750/0/499	
Goodness-of-fit on F ²	1.028	
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R1 = 0.0428, wR2 = 0.1123	
Final R indexes [all data]	R1 = 0.0433, wR2 = 0.1128	
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.35/-0.32	

