

Totalsynthese von Epohelmin B und Analoga

sowie

Unsymmetrisch substituierte *N*-heterocyclische Carbene und ihr Einsatz in der Übergangsmetallkatalyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie

der Universität Dortmund vorgelegt von

Alexander Korte

aus Nordhorn

2008

Hiermit versichere ich, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie Zitate kenntlich gemacht habe.

Datum: _____

(Unterschrift)

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Norbert Krause

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2008

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Dezember 2004 bis November 2007.

Meinen Eltern

und Nicole

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die herausfordernde Themenstellung und die Bereitstellung ausgezeichneter Arbeitsbedingungen am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung. Weiterhin danke ich ihm für sein stetiges Interesse, seine Unterstützung sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Durchführung dieser Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. Norbert Krause, Technische Universität Dortmund, danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die gemeinsamen Aktivitäten außerhalb des Labors.

Herzlich bedanken möchte ich mich insbesondere bei Herrn Dr. Manuel Alcarazo Velasco und Herrn Dr. Christopher Housseman für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der *N*-heterocyclischen Carbene.

Ein herzliches Dankeschön geht an das technische Personal, namentlich Herrn Günter Seidel, Frau Helga Krause, Frau Karin Radkowski, Frau Sigrid Holle und Herrn Daniel Laurich für zahlreiche Hilfestellungen im Laboralltag.

Für die kritische Durchsicht dieser Arbeit bin ich Herrn Andreas Schlecker, Herrn Eike Kevin Heilmann und Herrn Martin Bindl zu Dank verpflichtet.

Frau Lickfeld gilt mein Dank für ihre Hilfe in allen organisatorischen Angelegenheiten.

Bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen möchte ich mich für die exzellente und zuverlässige Durchführung und Auswertung zahlreicher Messungen bedanken. Insbesondere erwähnen möchte ich Herrn Dr. Mynott, Herrn Ettl, Frau Wirtz, Herrn Wisniewski und Frau Gabor (NMR-Abteilung), Herrn Deege, Herrn Breitenbruch, Frau Hinrichs, Frau Jocks und Frau Leichtweiß (HPLC-Abteilung), Herrn Joppek, Herrn Scheppat, Herrn Schmöller, Frau Blumenthal und Herrn Klein (MS-Abteilung), Herrn Waßmuth (IR-Abteilung), Frau

Rosentreter (GC-Abteilung) sowie Herrn Dr. Goddard und Herrn Dr. Lehmann (Kristallstrukturanalyse).

Der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie möchte ich für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion durch ein Kékule-Stipendium danken.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für finanzielle und ideelle Förderung während meines Chemie-Studiums an der RWTH Aachen, der University of York und dem Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meiner Verlobten Nicole Tobehn für ihre uneingeschränkte Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Schließlich gilt mein Dank allen denen, die zum Gelingen der Promotion beigetragen haben.

Neustadt an der Weinstraße, 30. April 2008 Alexander Korte

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Einleitung	1
2. Totalsynthese von Epohelmin B und Analoga	3
2.1. Einleitung	3
2.2. Retrosynthetische Betrachtungen	9
2.3. Totalsynthese von Epohelmin B	11
2.4. Synthese der Analoga von Epohelmin B	45
3. Unsymmetrisch substituierte <i>N</i>-heterocyclische Carbene und ihr Einsatz in der Übergangsmetallkatalyse	48
3.1. Einleitung	48
3.2. Unsymmetrische achirale Imidazoliumsalze und ihr Einsatz in der Palladium-Katalyse	66
3.3. Unsymmetrische chirale Imidazopyridiniumsalze und ihr Einsatz in der asymmetrischen Katalyse	76
4. Zusammenfassung und Ausblick	102
5. Experimenteller Teil	116
5.1. Allgemeine Hinweise	116
5.2. Analytische Methoden	117
5.3. Arbeitskreisintern bzw. nach Literaturvorschrift hergestellte Chemikalien	119
5.4. Totalsynthese von Epohelmin B	121
5.5. Synthese der Analoga von Epohelmin B	160
5.6. Darstellung der unsymmetrischen achiralen Imidazoliumchloride	165
5.7. Darstellung der unsymmetrischen chiralen Imidazopyridiniumchloride	175
5.8. Synthese der Metall-NHC-Komplexe	200
5.9. Einsatz der unsymmetrischen achiralen NHCs in der Palladium-Katalyse	204
5.10. Einsatz der chiralen NHCs in der asymmetrischen Katalyse	209
6. Anhang	221
6.1. Untersuchung ausgewählter Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie	221
6.2. Kristallographische Daten ausgewählter Verbindungen	228
7. Literaturverzeichnis	246

Abkürzungsverzeichnis

[α]	spezifischer Drehwert
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetylgruppe
AcOH	Essigsäure
acac	Acetylacetonyl
Ad	Adamantyl
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin
Äquiv.	Äquivalente
aliphat.	aliphatisch
Ar	Aryl
Ausb.	Ausbeute
Bed.	Bedingung
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOP	Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat
br	breit
Bu	Butyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Tag oder Duplett (NMR-Spektroskopie)
DAD	Diodenarraydetektor
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCB	1,2-Dichlorbenzol
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
dest.	destilliert

DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N</i> -4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
<i>dr</i>	Verhältnis der Diastereomeren
δ	chemische Verschiebung
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Fa.	Firma
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
gef.	gefunden
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HV	Hochvakuum ($p < 1 \cdot 10^{-3}$ mbar)
<i>IC</i> ₅₀	Konzentration die nötig ist, um ein Enzym <i>in vitro</i> zu 50% zu inhibieren
i. D.	im Durchmesser
IMes	1,3-Dimesitylimidazol-2-yliden
Int.	Intensität
IPr	1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-yliden
Ipc	<i>Isopinocampheyl</i>
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kap.	kapillar
kat.	katalytisch

konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literaturangabe
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar (mol/l)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Mes	Mesityl
min	Minute
MPA	α -Methoxyphenylelessigsäure
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>m/z</i>	Verhältnis von Masse zu Ladung
n.a.	nicht angegeben
n.b.	nicht bestimmt
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ns	2-Nitrobenzolsulfonyl
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i> oder Druck
PCC	Pyridiniumchlorochromat
pfb	Perfluorbutyrat
Ph	Phenyl
pos.	positiv
ppei	2-Pyridinal-1-phenylethylimin
ppm	parts per million
Pr	Propyl

q	Quartett
quant.	quantitativ
quint.	Quintett
<i>rac</i>	racemisch
R	organischer Rest
RCM	Ringschlussmetathese
rel.	relativ
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
S.	Seite
s.	siehe
Salen	<i>N,N'</i> -Ethylen <i>bis</i> (salicylidenimidato) <i>bis</i> (salicycliden)ethylendiamin
Sdp.	Siedepunkt
SIMes	1,3-Dimesitylimidazolin-2-yliden
SIPr	1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolin-2-yliden
S.M.	Startmaterial
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylazodicarboxamid
Tol	<i>para</i> -Tolyl
t	Triplett
t _R	Retentionszeit
TZ	transannulare Zyklisierung
UV	Ultraviolett
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
vgl.	vergleiche
wässr.	wässrig
X	Halogen oder Pseudohalogen

1. Allgemeine Einleitung

Die moderne organische Chemie nimmt eine zentrale Rolle im Bereich der Lebens- und Materialwissenschaften ein, und ihre Bedeutung für die heutige Gesellschaft zeigt sich u. a. in Medikamenten, Hochleistungsmaterialien, Polymeren, Pflanzenschutzmitteln, Kosmetika und Bekleidungswaren. Historisch gesehen wird die Synthese von Harnstoff aus Ammoniumcyanat durch Friedrich Wöhler im Jahre 1828 häufig als Geburtsstunde der wissenschaftlichen organischen Chemie bezeichnet.^[1] Wöhler konnte durch die erstmalige Darstellung eines Naturstoffes im Laboratorium die damals verbreitete Vorstellung widerlegen, dass organische Verbindungen grundsätzlich nur von Lebewesen durch die sogenannte „*vis vitalis*“ (Lebenskraft) hergestellt werden können. Heutzutage sind selbst komplexeste Naturstoffe mit Hilfe der Methoden der organischen Chemie zugänglich.^[2,3,4] Neben Fragen der Strukturaufklärung^[5] ermöglicht die organische Synthese die Darstellung von Analoga interessanter Leitstrukturen zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen.^[6] Problematische Transformationen innerhalb einer Totalsynthese sind oftmals Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer synthetischer Methoden. Zudem bietet die Totalsynthese eine Möglichkeit, moderne Methoden der organischen Chemie an komplexen Molekülen zu evaluieren. Die Entdeckung geeigneter Katalysatorsysteme aus Übergangsmetallen^[7] und maßgeschneiderten Liganden für u. a. Kreuzkupplungen,^[8] Metathesereaktionen^[9] und enantioselektive Transformationen^[7,10,11] (z. B. asymmetrische Hydrierungen und Oxidationen^[12]) hat die Planung und Durchführung von Totalsynthesen in den letzten Jahren grundlegend verändert. Diese enge Verbindung zwischen der Entwicklung neuer organisch-chemischer Methoden und moderner Synthesechemie ist schematisch in Abb. 1 gezeigt und stellt eine treibende Kraft beim Fortschritt dieser Wissenschaftsdisziplin dar.

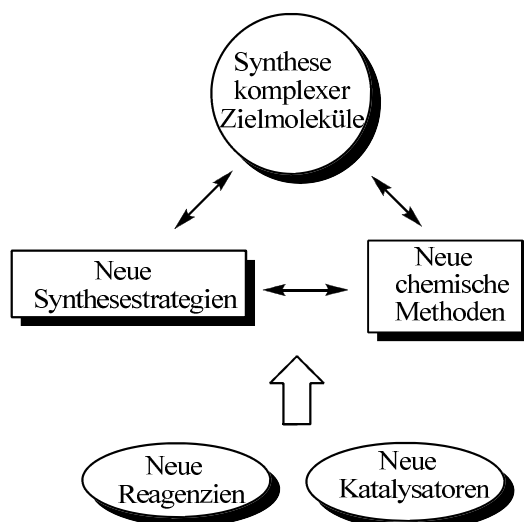


Abb. 1. Die Verbindung zwischen Synthese und Methodenentwicklung in der organischen Chemie.

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst die Totalsynthese des Alkaloids Epohelmin B beschrieben. Die anschließende Darstellung von Analoga ermöglicht Studien zur Optimierung der biologischen Eigenschaften dieses potentiellen Cholesterinsenkens. Als Schlüsselschritte fungieren dabei mit einer Ruthenium-katalysierten Ringschlussmetathese und einer Mangan-katalysierten Epoxidierung zwei moderne katalytische Verfahren der organischen Chemie. Im zweiten, methodischen Teil der Dissertation wird zunächst der Einfluss unsymmetrischer *N*-heterocyclischer Carbene auf den Verlauf verschiedener Palladium-katalysierter Prozesse zur C-C- und C-N-Bindungsknüpfung untersucht. Als Vorläufer der Liganden dienen in diesem Fall achirale *N,N'*-disubstituierte Imidazoliumsalze. Anschließend wird der Zugang zu einer neuen Klasse unsymmetrischer chiraler Imidazopyridiniumsalze diskutiert, deren Strukturen auf natürlich vorkommenden Terpenen beruhen. Erste Untersuchungen zur Verwendung dieser Vorläufer chiraler *N*-heterocyclischer Carbenliganden in verschiedenen asymmetrischen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen werden am Ende der vorliegenden Dissertation vorgestellt.

2. Totalsynthese von Epohelmin B und Analoga

2.1. Einleitung

2.1.1. Alkaloide – Eine besondere Naturstoffklasse

Bereits in der Antike, und damit lange bevor chemische Strukturen bekannt waren, hat die Stoffklasse der Alkaloide das Interesse der Menschen erregt. Laut allgemeiner Definition handelt es sich dabei um stickstoffhaltige organische Verbindungen natürlichen Ursprungs mit mehr oder weniger ausgeprägtem basischem Charakter.^[13] Unter Berücksichtigung aller natürlich vorkommenden Strukturtypen existieren schätzungsweise zehntausend verschiedene Alkaloide. Die Unterteilung dieser Klasse von Naturstoffen erweist sich aufgrund der enormen strukturellen Vielfalt als schwierig und erfolgt nach Biogenese, struktureller Verwandtschaft, biologischer Herkunft oder spektroskopischen/spektrometrischen Eigenschaften.^[13] Alkaloide können bereits in kleinen Dosen in verschiedenster Art und Weise auf den menschlichen Organismus wirken: beruhigend, anregend, gefäßverengend oder -erweiternd, krampflösend, schmerzbetäubend, und auch psychoaktiv, d. h. euphorisierend bis halluzinogen.^[14] In Abb. 2 sind mit Morphin (1), (+)-Coniin (2) und Bufotenin (3) drei bekannte Vertreter der Alkaloide gezeigt.

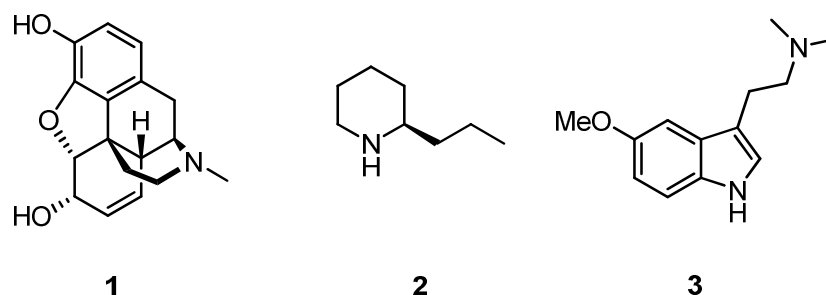


Abb. 2. Strukturen wichtiger natürlicher Alkaloide.

Bei Morphin (1), das aus dem getrockneten Saft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) gewonnen wird, handelt es sich um eines der stärksten bekannten Schmerzmittel. Das Piperidin-Alkaloid (+)-Coniin (2) ist im Saft des gefleckten Schierlings (*Conium maculatum*) enthalten und wurde im antiken Athen zur Hinrichtung von Strafgefangenen eingesetzt. Bekanntestes Beispiel ist die Verurteilung des Sokrates im Jahre 399 v. Chr., der zum Tode durch Einnahme des Schierlingsbecher verurteilt wurde.^[15] Das halluzinogene Tryptamin-

Alkaloid Bufotenin (**3**) schließlich kann nicht nur aus pflanzlichen Quellen, sondern auch aus dem Hautsekret der Aga-Kröte (*Bufo marinus*) gewonnen werden, und ist eng mit dem menschlichen Neurotransmitter Serotonin verwandt.

Im Bereich der organischen Chemie finden Cinchona-Alkaloide als chirale Katalysatoren und Liganden in einer Vielzahl chemischer Reaktionen Verwendung.^[16] Eines der bekanntesten Beispiele ist die von Sharpless *et al.* entwickelte asymmetrische Dihydroxylierung, mit der chirale *cis*-Diole enantioselektiv aus den entsprechenden Olefinen dargestellt werden können.^[17] Für synthetisch tätige Chemiker stellen Alkaloide aufgrund ihrer oftmals komplexen Strukturen und anspruchsvollen Stereochemie interessante Zielmoleküle dar und dienen als Leitstrukturen für neue Wirkstoffe.^[4,13,14]

2.1.2. Epohelmin A und B – Isolierung, biologische Eigenschaften und erster Strukturvorschlag

Die Isolierung der beiden Alkaloide Epohelmin A und B aus einer Kulturbrühe des Pilzstamms FKI-0929 wurde Mitte des Jahres 2004 veröffentlicht.^[18] Die Arbeitsgruppen von Shibuya und Ebizuka nahmen aufgrund spektroskopischer Untersuchungen eine Oxazabicyclononan-Struktur für die beiden Sekundärmetaboliten an ((**4**) und (**5**), Abb. 3).

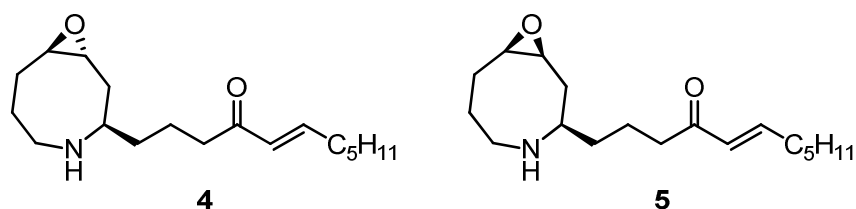


Abb. 3. Von Shibuya und Ebizuka vorgeschlagene Oxazabicyclononan-Strukturen **4** und **5** für Epohelmin A und B.

Durch *in vitro* Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es sich bei Epohelmin A und B um Inhibitoren der rekombinanten menschlichen Lanosterinsynthese (Oxidosqualencyclase, EC 5.4.99.7) handelt ($IC_{50} = 10.0 \mu\text{M}$ bzw. $6.0 \mu\text{M}$). Dies ist von großem medizinischen Interesse, da derartige Enzyminhibitoren potentiell das Risiko von Hypercholesterinämie verringern können, indem sie die Umwandlung von Squalenoxid (**6**) in Lanosterin (**7**) auf einer verhältnismäßig späten Stufe der Biosynthese von Cholesterin (**8**) unterbinden (Abb. 4).^[18] Inhibitoren der menschlichen Lanosterinsynthese stellen aufgrund dieses Wirkmechanismus eine interessante Alternative zur Wirkstoffklasse der Statine dar, die zur Zeit klinisch am häufigsten als Cholesterinsenker eingesetzt werden. Statine inhibieren die 3-

Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) und unterbinden somit die Cholesterinbiosynthese bereits auf einer früheren Stufe (Abb. 4). Dadurch wird aber auch der Metabolismus anderer physiologisch wichtiger, nicht steroider Isoprenoide (z. B. von Ubiquinon, Coenzym Q und prenylierten Proteinen) beeinflusst.^[19] Im Gegensatz dazu sollte die Inhibierung späterer Stufen der Cholesterinbiosynthese zu weniger Nebenwirkungen bei Behandlung von Hypercholesterinämie und der auf ihr beruhenden kardiovaskulären Erkrankungen führen. Unter diesen Proteinen erscheint die Lanosterin-Synthase besonders vielversprechend, da in höheren Organismen das Steroidgerüst ausnahmslos durch die von ihr katalysierte Zyklisierungskaskade aufgebaut wird.^[20]

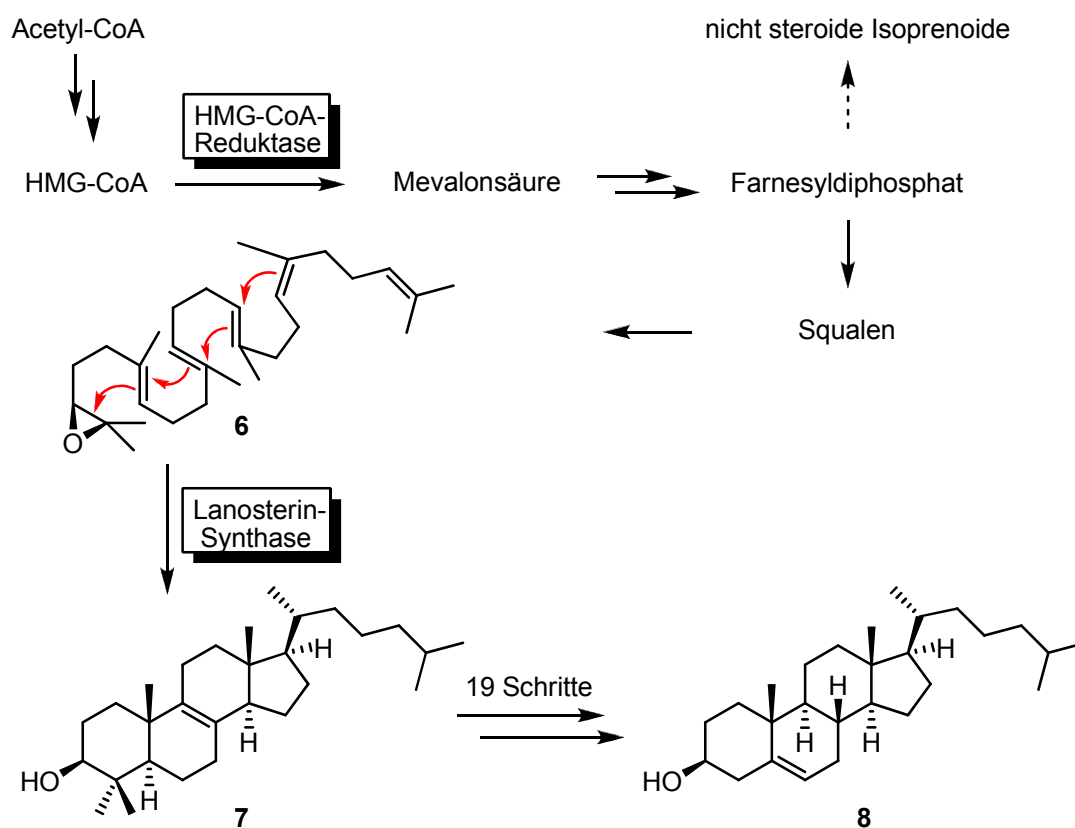


Abb. 4. Stellung der HMG-CoA-Reduktase und der Lanosterin-Synthase innerhalb der Biosynthese von Cholesterin (8).

2.1.3. Totalsynthese und Revision der Struktur von Epohelmin A und B

Im Jahre 2005 konnten Snider und Gao anhand von NMR-Untersuchungen und einer ersten Totalsynthese der Epohelmine zeigen, dass die beiden Naturstoffe nicht über die zunächst vorgeschlagenen Oxazabicyclononan-Strukturen **4** und **5** verfügen. Vielmehr handelt es sich bei ihnen um die Pyrrolizidin-1-ole **9** und **10**, die zur Klasse der Pyrrolizidin-Alkaloide gehören (Abb. 5).^[21]

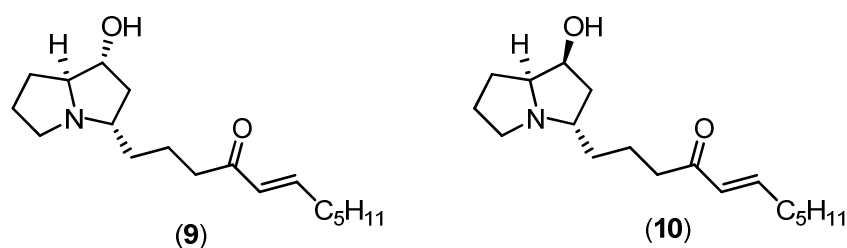


Abb. 5. Korrigierte Strukturen von Epohelmin A (**9**) und Epohelmin B (**10**) nach Snider und Gao.^[21a]

Pyrrolizidin-Alkaloide treten häufig in der Natur auf und beeinflussen eine Vielzahl biologischer Prozesse.^[22] Die Vertreter dieser Substanzklasse zeigen u. a. Hepatoxizität, Pneumotoxizität und Nukleotoxizität (Mutagenese, Carcinogenese und antimitotische Effekte)^[22a] und stellen daher interessante Zielmoleküle dar.^[23] Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass – bis auf wenige Ausnahmen^[24] – die große Mehrheit der veröffentlichten Synthesen von Pyrrolizidin-Alkaloiden auf Startmaterialien aus dem sog. „chiral pool“ beruht.^[23] Ein Beispiel hierfür ist die erste Totalsynthese von Epohelmin A (**9**) und Epohelmin B (**10**) durch Snider *et al.* aus dem Jahre 2005,^[21] die im Folgenden kurz skizziert wird.

Als Ausgangsstoffe der Synthese wurden die kommerziell erhältlichen Verbindungen 4-Acetylbutansäure (**11**) und (*S*)-Prolin verwendet (Abb. 6),^[21] die in jeweils drei literaturbekannten Schritten in Keton **12** bzw. (*S*)-Prolinal (**13**) überführt wurden.^[25,26]

Zunächst wurde aus Keton **12** mit LDA das kinetische Enolat erzeugt und dies mit (*S*)-Prolinal (**13**) in einer Aldolreaktion zum β -Hydroxyketon **14** umgesetzt. Die anschließende Hydrolyse der Orthoesterfunktionalität und Umesterung mit K_2CO_3 in Methanol führte in guter Ausbeute zum Methylester **15**. Dieser wurde mit einem Überschuss an Vinylethylether in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure (PTS) zum geschützten Alkohol **16** umgesetzt. Nach dem Entfernen der Cbz-Schutzgruppe durch

Hydrogenolyse und der anschließenden spontanen reduktiven Zyklisierung des gebildeten Amins wurde der Hydroxyl-geschützte Pyrrolizidinmethylester **17** erhalten. Die Zugabe eines großen Überschusses an $\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$ lieferte das Ketophosphonat **18**, das deprotoniert wurde und mit Hexanal in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zum Enon **19** reagierte. Die Entschützung von **19** in 10% wässr. Essigsäure ergab Epohelmin A (**9**). Zur Darstellung des biologisch aktiveren Epohelmins B (**10**) wurde Epohelmin A (**9**) mittels Swern-Oxidation zu einem instabilen Dion umgesetzt und danach mit L-Selectrid® zu den beiden diastereomeren Diolen **20** reduziert. Die abschließende selektive Oxidation der allylischen Hydroxylgruppe von **20** mit Dess-Martin-Periodinan lieferte Epohelmin B (**10**). Durch den Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des synthetisch hergestellten Epohelmins A (**9**) bzw. Epohelmins B (**10**) mit den beschriebenen Werten der beiden Naturstoffe konnten die zunächst vorgeschlagenen Azabicyclononan-Strukturen **4** und **5** widerlegt werden. Es zeigte sich zudem, dass die Epohelmine von Shibuya und Ebizuka in Form ihrer Hydroacetatsalze (ca. 85-90% Protonierungsgrad) isoliert worden waren. Die Übereinstimmung der absoluten Konfiguration der synthetisch hergestellten Epohelmin-Hydroacetate mit den isolierten Naturstoffen wurde durch Vergleich der Drehwerte bestätigt. Zusammenfassend wurden Epohelmin A (**9**) und Epohelmin B (**10**) von Snider *et al.* in einer „chiral pool“ basierten Synthese aus 4-Acetylbutansäure (**11**) und (*S*)-Prolin in 11 bzw. 14 Schritten und Gesamtausbeuten von 42% bzw. 35% dargestellt.

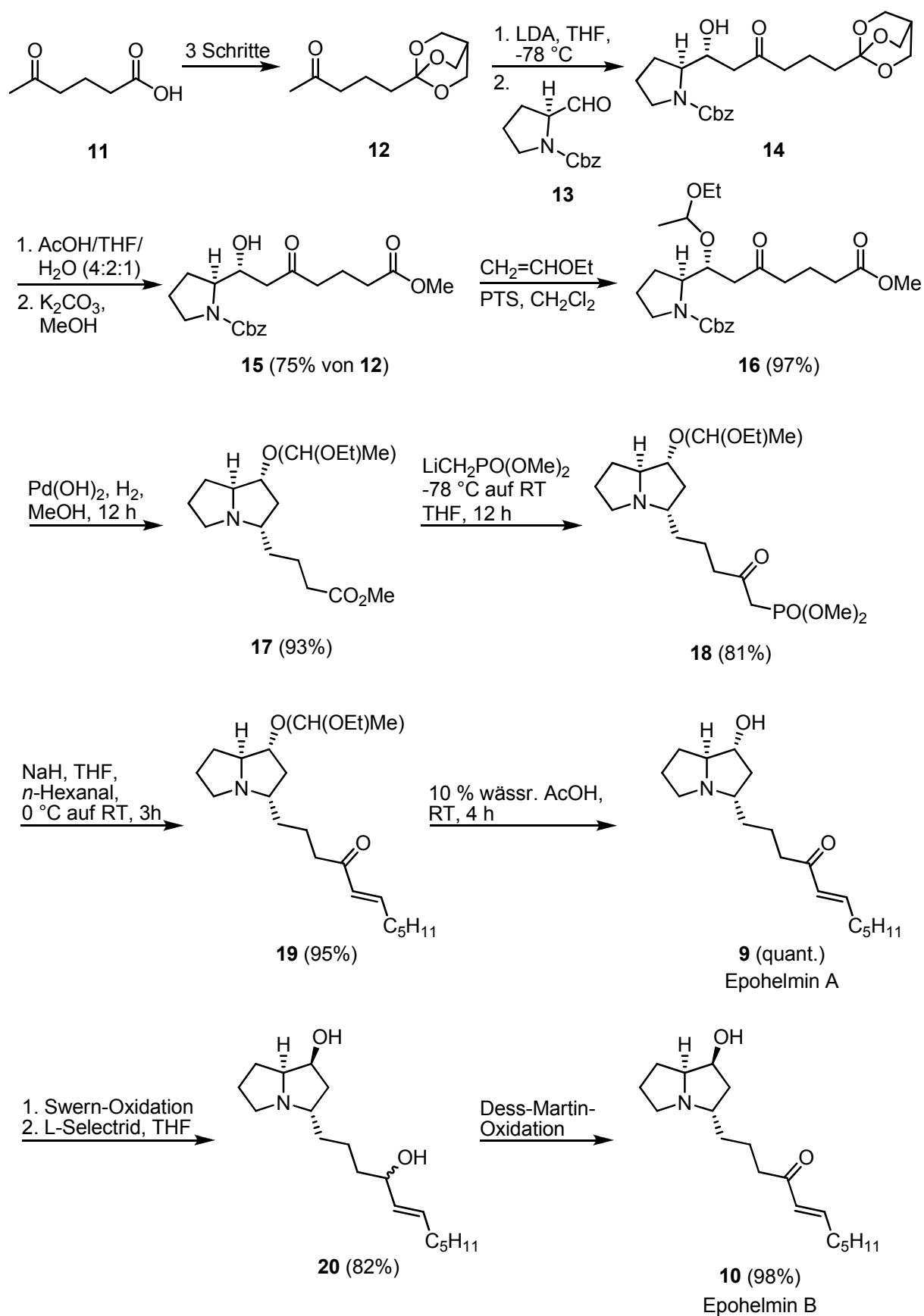


Abb. 6. Totalsynthese von Epohelmin A (**9**) und Epohelmin B (**10**) durch Snider und Gao.^[21]

2.2. Retrosynthetische Betrachtungen

Die retrosynthetischen Überlegungen zur Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) wurden bereits vor Veröffentlichung der korrekten Konstitution und Konfiguration des Naturstoffes durch Snider *et al.* angestellt. Daher wurde zu Beginn der Dissertation das Oxazabicyclononan **5** als Zielmolekül betrachtet (Abb. 7).

In diesem Fall bot es sich retrosynthetisch an, zunächst die Seitenkette von **5** durch Addition von (*E*)-Heptenylmagnesiumbromid an das Weinreb-Amid **21**^[27,28] einzuführen, um durch Variation des metallorganischen Reagenzes im letzten Syntheseschritt Analoga zugänglich zu machen. Das Retron **21** sollte mittels selektiver Epoxidierung des Olefins **22** darstellbar sein.^[29] Die Bildung des substituierten achtgliedrigen Heterocyclus **23** als Schlüsselschritt der Sequenz sollte über eine Ringschlussmetathese^[9,30,31] des *N*-alkylierten Homoallylamins **24** erfolgen, das aus dem Aldehyd **25** durch asymmetrische Allylierung^[32,33,34] hervorgehen sollte. Die Darstellung verschiedener Aldehyde vom Typus **25** ist bereits literaturbekannt ($R' = \text{Me}, t\text{-Bu}$).^[35,36]

Trotz der erheblichen strukturellen Unterschiede des Oxazabicyclononans **5** gegenüber der korrigierten Struktur von Epohelmin B (**10**) konnten die zuvor beschriebenen retrosynthetischen Überlegungen auch für die Synthese dieses Pyrrolizidin-Alkaloids genutzt werden. Da die Konfiguration des Kohlenstoffatoms C-2 von den Arbeitsgruppen von Shibuya und Ebizuka ebenfalls falsch angegeben worden war, musste in diesem Fall jedoch vom Enantiomer des Azacyclooctens **23** ausgegangen werden. Das Oxazabicyclononan *ent*-**21** sollte mittels einer Tandemreaktion von Entschützung der Aminfunktionalität und anschließender transannularer Zyklisierung (TZ)^[37] in das Pyrrolizidin-1-ol **26** überführt werden. Als Triebkraft dieser in der Literatur bisher nicht beschriebenen Reaktionsfolge sollte die Freisetzung der Torsionsspannung des gespannten achtgliedrigen Rings dienen. Durch Zugabe von (*E*)-1-Heptenyllithium bzw. anderen metallorganischen Reagenzien sollten abschließend Epohelmin B (**10**) sowie verschiedene „Epohelmin-artige“ Analoga zugänglich sein. Dies ermöglicht eine Evaluierung der Struktur-Wirkungsbeziehung des Pyrrolizidin-Alkaloids als Inhibitor der rekombinaten menschlichen Lanosterin-Synthase.

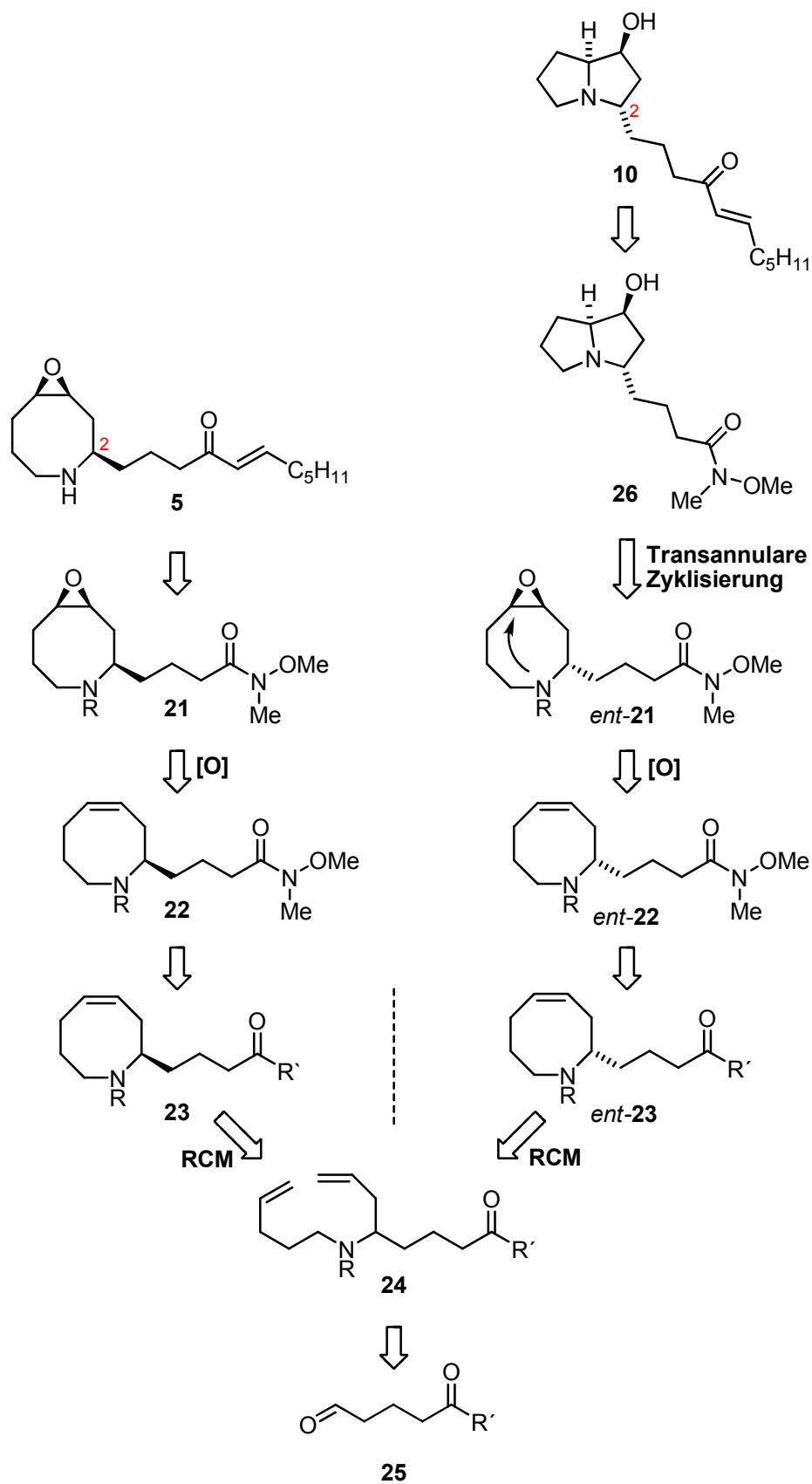


Abb. 7. Mögliche Retrosynthese des Oxazabicyclononans **5** und von Epohelmin B (**10**).

2.3. Totalsynthese von Epohelmin B

2.3.1. Synthese des Aldehyds

Zunächst wurde δ -Valerolacton (**27**) als Ausgangsmaterial gewählt, das gemäß einer Literaturvorschrift^[35] in einer Eintopfreaktion in schwefelsaurem Methanol zum Alkohol **28** umgesetzt und mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) in Methanol zum Aldehyd **29** oxidiert wurde (Abb. 8).

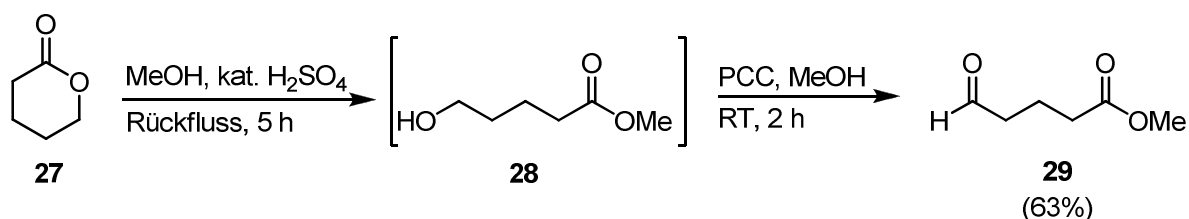


Abb. 8. Synthese von 5-Oxopentansäuremethylester (**29**).

Anschließend wurde Aldehyd **29** in einer asymmetrischen Allylierung nach Brown *et al.*^[38] mit (–)-Allyldiisopinocampheylboran (**30**) in Diethylether bei –78 °C zur Reaktion gebracht und aus dem *in situ* gebildeten Borsäureester durch Zugabe von basischem Wasserstoffperoxid der Homoallylalkohol **31** in 79% Ausbeute^[8] freigesetzt (Abb. 9).

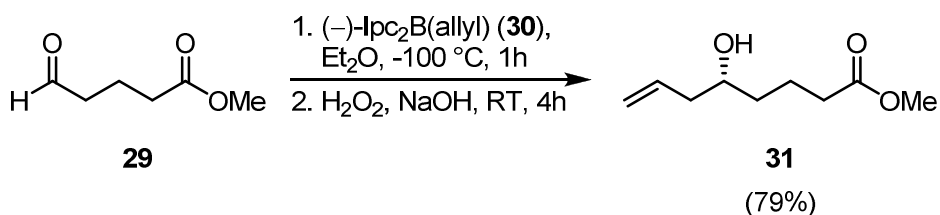


Abb. 9. Synthese des Homoallylalkohols **31** mittels asymmetrischen Allylierung.

Die Darstellung von (–)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran (**30**) erfolgte nach einer Literaturvorschrift von Brown *et al.* durch Hydroborierung von (+)-Pinen (**32**), anschließende Hydrolyse mit Methanol und Umsetzung des gebildeten (–)-*O*-Methoxy-diisopinocampheylboran (**34**) mit Allylmagnesiumbromid (Abb. 10).^[32h,32i] (–)-*O*-Methoxy-

[§] Brown *et al.* beschreiben unter den angegebenen Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Allylierung für den Homoallylalkohol **31** einen Enantiomerenüberschuss von 96% *ee*.^[38]

diisopinocampheylboran (**34**) ist zwar kommerziell erhältlich, jedoch führte die Verwendung von frisch hergestelltem Reagenz zu besseren Ausbeuten.

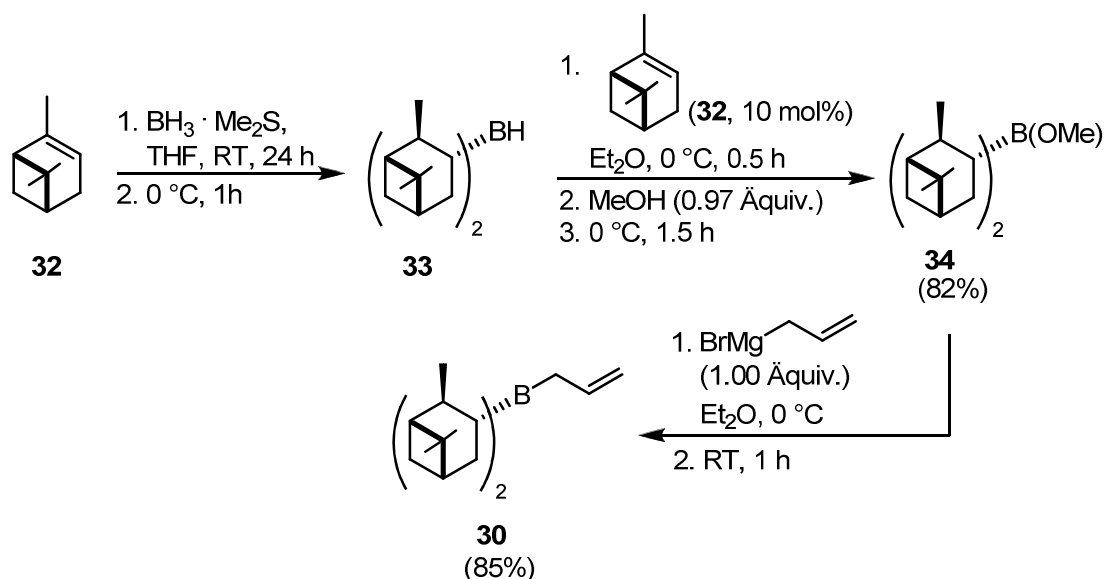


Abb. 10. Synthese von (-)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran (**30**) nach Brown *et al.* ^[32h,32i]

In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass der mittels asymmetrischer Allylierung dargestellte ω -Hydroxycarbonsäureester **31** sowohl im leicht sauren Milieu (deuteriertes Chloroform) als auch in basischer Lösung (Triethylamin) unter Abspaltung von Methanol teilweise zum Lacton **35** cyclisiert (Abb. 11).

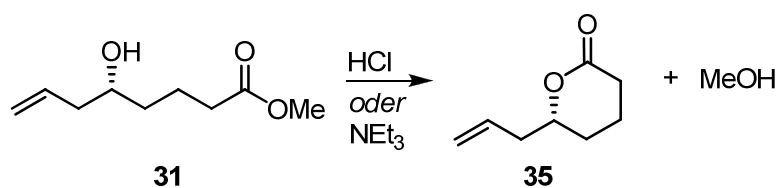


Abb. 11. Unerwünschte Lactonisierung des ω -Hydroxycarbonsäureesters **31**.

Um die unerwünschte Lactonisierung zu unterbinden, wurde versucht, den nukleophilen Angriff des Alkohols auf die Esterfunktionalität durch Verwendung des sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylesters **36** zu erschweren (Abb. 12).

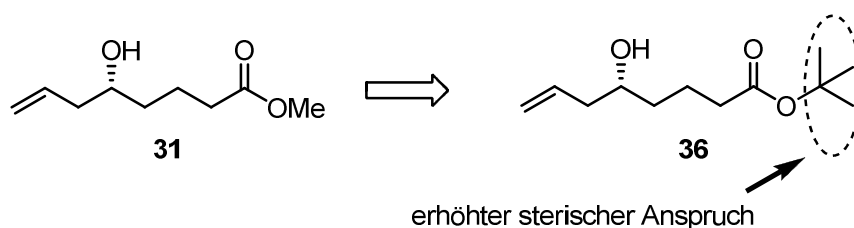


Abb. 12. Verhinderung der Lactonisierung durch Erhöhung des sterischen Anspruchs der Esterfunktionalität.

In diesem Fall bot sich das kommerziell erhältliche Glutarsäureanhydrid (**37**) als Ausgangsstoff der Synthese an, das mittels einer leicht modifizierten Literaturvorschrift in drei Schritten in den ω -(*tert*-Butoxycarbonyl)aldehyd **40** umgewandelt wurde (Abb. 13).^[36]

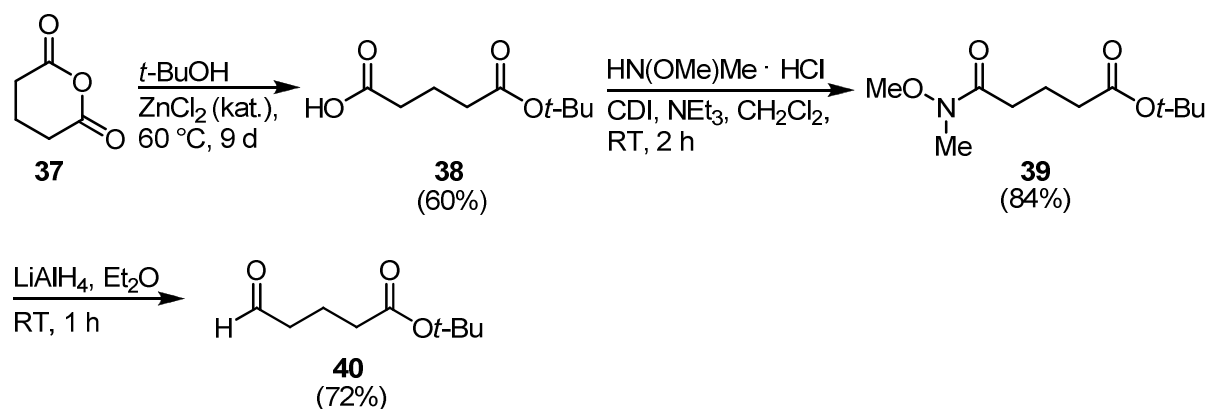


Abb. 13. Dreistufige Synthese des ω -(*tert*-Butoxycarbonyl)aldehyds **40** aus Glutarsäureanhydrid (**37**).

Dazu wurde Glutarsäureanhydrid (**37**) zunächst durch Ringöffnung mit *tert*-Butanol in Anwesenheit katalytischer Mengen Zinkchlorid bei 60 °C in 60% Ausbeute zur Carbonsäure **38** umgesetzt.^[36,39] Als Nebenprodukt der Reaktion wurde mit 10-15% der entsprechende Di-*tert*-Butylester gebildet. Das Gemisch wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt, da das Nebenprodukt im folgenden Reaktionsschritt problemlos mittels Flash-Chromatographie abgetrennt werden konnte. Während die literaturbekannte Umsetzung der Carbonsäure **38** mit BOP, Hünig's Base und *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid das Weinreb-Amid **39** in 78% Ausbeute lieferte,^[36] wurde durch Verwendung von *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI)^[40] an Stelle des toxischen BOP[§] das gewünschte Produkt in

[§] Bei der Aktivierung von Carbonsäuren mit BOP wird das kanzerogene und erbgutverändernde Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) als Nebenprodukt der Reaktion gebildet.

einer Ausbeute von 84% erhalten. Die anschließende Reduktion des Weinreb-Amids **39** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte Aldehyd **40** in 72% Ausbeute (Abb. 13).^[36]

Die Ozonolyse von 5-Hexensäure-*tert*-butylester (**42**) bietet eine weitere Möglichkeit, den Aldehyd **40** darzustellen (Abb. 14). In diesem Fall wurde zunächst 5-Hexensäure (**41**) mit *tert*-Butanol und Diisopropylcarbodiimid (DIPC) in Gegenwart katalytischer Mengen von DMAP in 73% Ausbeute zum 5-Hexensäure-*tert*-butylester (**42**) umgesetzt.^[41] Die anschließende Ozonolyse der Doppelbindung erfolgte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Dichlormethan. Nach Zugabe eines Überschusses von Dimethylsulfid konnte Aldehyd **40** in 86% Ausbeute isoliert werden.

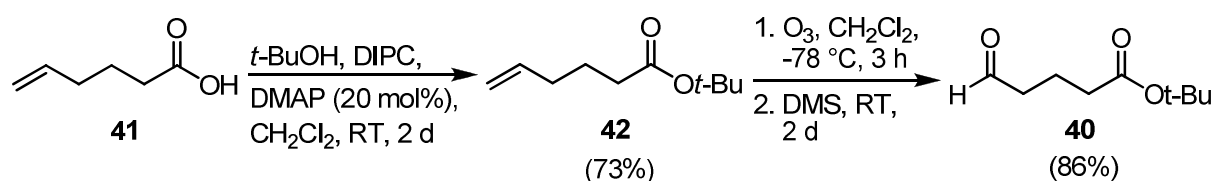


Abb. 14. Alternativer Zugang zum Aldehyd **40** durch Ozonolyse des Olefins **42**.

Der geringeren Anzahl an Reaktionsschritten und der guten Gesamtausbeute stehen jedoch die hohen Kosten der 5-Hexensäure (**41**) gegenüber. Daher wurde für die weiteren Untersuchungen zur Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) die zuvor beschriebene dreistufige Sequenz mit der verbesserten Darstellungsmethode des Weinreb-Amids **39** im großen Maßstab durchgeführt.

2.3.2. Synthese des Diens

2.3.2.1. Sequenz von Allylierung, Mitsunobu-Inversion und Staudinger-Reduktion

Der zunächst untersuchte Zugang zum Dien **47** basierte auf einer Reaktionsfolge von asymmetrischer Allylierung, Mitsunobu-Inversion und Staudinger-Reduktion (Abb. 15).

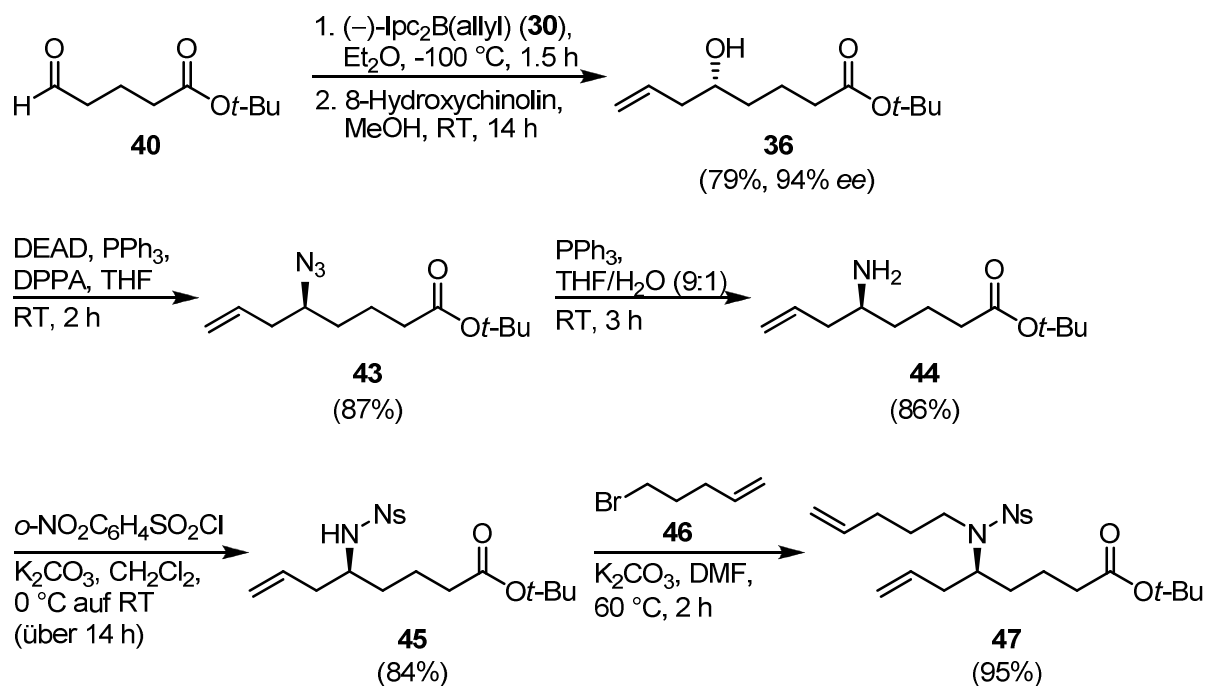


Abb. 15. Darstellung des Diens **47**.

Dazu wurde zunächst Aldehyd **40** in einer enantioselektiven Allylierung nach Brown *et al.*^[42] bei -100 °C unter „salzfreien Bedingungen“ mit frisch hergestelltem (+)-Allyldiisopinocampheylboran (**30**) umgesetzt (Abb. 15). Aus dem intermediär gebildeten Borsäureester wurde anschließend Homoallylalkohol **36** freigesetzt. Die Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid im basischen Milieu (vgl. Abb. 9) führte zu einem säulenchromatographisch nicht trennbaren Gemisch des Homoallylalkohols **36** und (+)-Isopinocampheol. Hingegen konnte letzteres bei Zugabe von 8-Hydroxychinolin zum intermediären Borsäureester als schwerlöslicher Bor-Komplexes gefällt und abfiltriert werden. Minimale Verunreinigungen an 8-Hydroxychinolin nach der säulenchromatographischen Reinigung wurden durch anschließende Destillation des Homoallylalkohols **36** entfernt. Das Produkt wurde so in guter Ausbeute und einer Enantioselektivität von 94% *ee* erhalten.

Homoallylalkohol **36** wurde anschließend durch Mitsunobu-Inversion in das Azid **43** umgewandelt (Abb. 15).^[43,44] Während in Gegenwart von Diphenylphosphorylazid (DPPA) und DBU^[45] keine Bildung des gewünschten Produkts beobachtet werden konnte, wurde in Anwesenheit von Diethylazodicarboxylat (DEAD), Triphenylphosphan und DPPA das Azid **43** in guter Ausbeute erhalten (Abb. 15).^[46] Der alternative zweistufige Reaktionsweg unter Bildung des Mesylats **48** und anschließender nukleophiler Substitution mit Natriumazid in

DMSO lieferte das Azid **43** ebenfalls in einer hohen Gesamtausbeute von 80% über 2 Schritte (Abb. 16).^[47] Vorteil dieser Reaktionsführung ist, dass alle Nebenprodukte einfach abgetrennt werden können und keine säulenchromatographische Reinigung nötig ist.

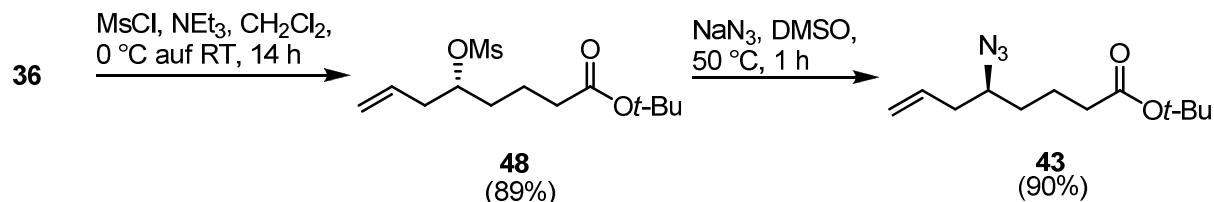


Abb. 16. Alternative Darstellung des Homoallylazids **43**.

Azid **43** wurde anschließend in einer Staudinger-Reduktion^[48] in Amin **44** überführt und mit 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid als Nosylat **45** geschützt (Abb. 15).^[49] Die nachfolgende *N*-Alkylierung von **45** führte unter Mitsunobu-Bedingungen (PPh₃, DEAD, Toluol, 60 °C)^[50] zu keinem Umsatz. Das gewünschte Dien **47** konnte allerdings durch Umsetzung von **45** mit 5-Brompenten (**46**) und Kaliumcarbonat bei 60 °C in 95% Ausbeute dargestellt werden (Abb. 15).^[51]

Die Konfiguration des stereogenen Zentrums wurde auf der Stufe des Homoallylalkohols **36** mit Hilfe der Methode von Mosher *et al.* bestätigt.^[52] Dazu wurde **36** mit den optisch reinen Hilfsreagenzien (S)-(-)- bzw. (R)-(+)- α -Methoxyphenylelessigsäure (MPA) (**49** und **51**)^[53] in guter Ausbeute zu den MPA-Estern **50** und **52** umgesetzt (Abb. 17).

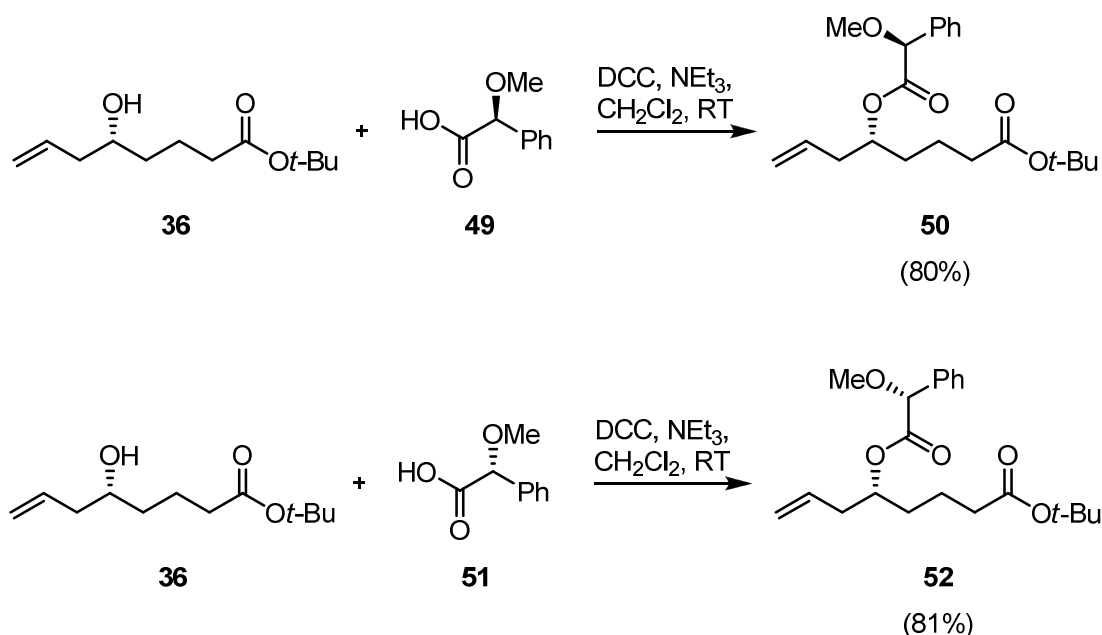


Abb. 17. Derivatisierung des Homoallylalkohols **36** zu den MPA-Estern **50** und **52**.

Anschließend wurden für die beiden Substituenten L^1 und L^2 der Alkoholfunktionalitäten der beiden MPA-Ester **52** und **50** die Differenzen der chemischen Verschiebungen $\Delta\delta^{RS}$ im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum mit Hilfe von Gleichung (1) und (2) ermittelt:

$$(1) \quad \Delta\delta^{RS}[L^1] = \delta[L^1(R)] - \delta[L^2(S)]$$

$$(2) \quad \Delta\delta^{RS}[L^2] = \delta[L^2(R)] - \delta[L^1(S)]$$

Die absolute Konfiguration des Homoallylalkohols **36** konnte aus den Vorzeichen der jeweiligen Differenzen $\Delta\delta^{RS}$ durch Vergleich mit einem empirischen Modell bestimmt werden (Abb. 18).^[52] In diesem Modell befinden sich die Methoxy- und Carbonyl-Gruppe sowie das Wasserstoffatom am C-1' für das maßgebliche Konformer des MPA-Esters in der gleichen Ebene. Dabei sind die Gruppen so angeordnet, dass im (R)-MPA-Ester der Substituent L^1 durch den Phenylring abgeschirmt wird, während der Substituent L^2 unbeeinflusst bleibt (Abb. 18a). Umgekehrt ist im (S)-MPA-Ester der Substituent L^2 die abgeschirmte Gruppe und L^1 bleibt unbeeinflusst (Abb. 18a).^[52] Da der Substituent L^1 in Abb. 18a im (R)-MPA-Ester stärker abgeschirmt ist als im (S)-MPA-Ester, ergibt sich für die MPA-Ester eine Differenz der chemischen Verschiebungen von $\Delta\delta^{RS}[L^1] < 0$. Im Gegensatz

dazu ist $\Delta\delta^{RS} [L^2] > 0$, denn der Substituent L^2 im (*S*)-MPA-Ester ist stärker abgeschirmt als im (*R*)-MPA-Ester (Abb. 18b).

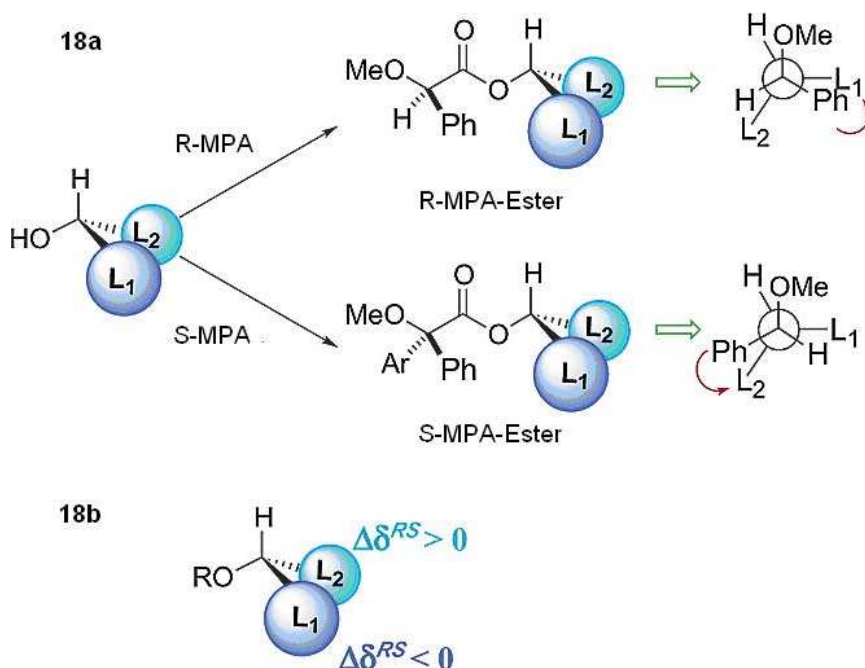


Abb. 18. Konfigurations-Korrelations-Modell zur Analyse von MPA-Estern.^[52]

Da die Differenzen der chemischen Verschiebungen $\Delta\delta^{RS}$ im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum für den Allyl-Substituenten allesamt negativ waren, entspricht dieser im Modell dem Substituenten L^1 ($\Delta\delta^{RS} [L^1] < 0$). Umgekehrt ergaben sich für den Ester-Substituenten ausschließlich positive Differenzen der chemischen Verschiebungen, so dass dieser im Modell dem Substituenten L^2 entspricht (Abb. 19 und Kap. 6.1.1.). Daraus folgt, dass Homoallylalkohol **36** (*R*)-konfiguriert ist.

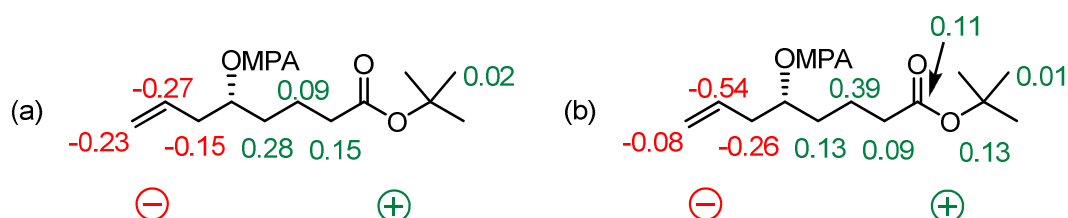


Abb. 19. Differenzen der chemischen Verschiebungen $\Delta\delta^{RS}$ der MPA-Ester **52** und **50**: (a) im ^1H -NMR- und (b) ^{13}C -NMR-Spektrum.

Der zuvor beschriebene Syntheseweg zum Dien **47** mittels einer Reaktionsfolge von asymmetrischer Allylierung, Mitsunobu-Inversion und Staudinger-Reduktion ist zwar ergiebig, umfasst aber 5 Syntheseschritte (Abb. 15). Es wurde daher versucht, die Darstellung des Diens **47** zu verkürzen (Abb. 20).

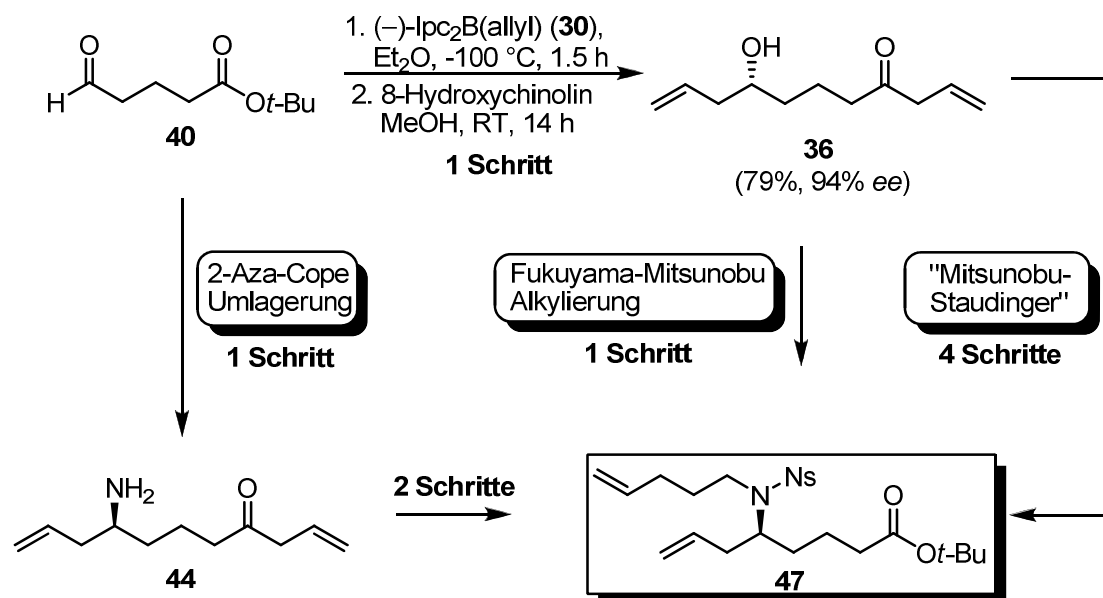
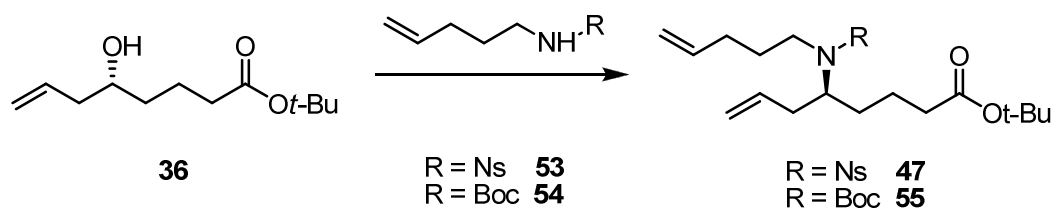


Abb. 20. Verschiedene Synthesewege zu Dien **47**.

2.3.2.2. Untersuchungen zur Fukuyama-Mitsunobu-Alkylierung

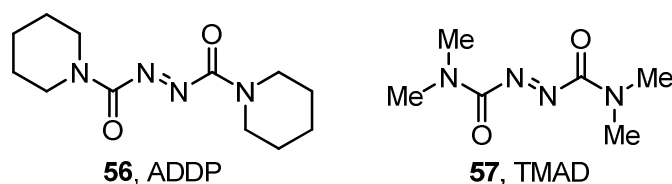
Eine Fukuyama-Mitsunobu-Alkylierung sollte die direkte Darstellung des Diens **47** aus dem Homoallylalkohol **36** ermöglichen. Unter Standardbedingungen (DEAD, PPh₃, THF) wurde für die Alkylierung des Homoallylalkohols **36** mit dem Nosyl- bzw. Boc-geschützten Amin **53** und **54** jedoch sowohl bei RT als auch bei 60 °C kein Umsatz zu den gewünschten Dienen **47** bzw. **55** beobachtet (Tab. 1, Einträge 1-4). Auch die Verwendung anderer Phosphane und Azodicarbonsäurederivate (Tab. 1, Einträge 5-8), die in der Literatur zur Fukuyama-Mitsunobu-Alkylierung von geschützten Aminen mit einem pK_S-Wert größer als 11 beschrieben wurden,^[54,55,56] führten nicht zum gewünschten Produkt.

Tab. 1. Untersuchte Reaktionsbedingungen der Fukuyama-Mitsunobu-Alkylierung.



Eintrag	R	Phosphan (Äquiv.)	Diazocarbonsäure- derivat (Äquiv.)	LM	Temp.	Zeit	Umsatz ^[a]
1	Ns	PPh ₃ (2.5)	DEAD (2.0)	THF	RT	20 h	–
2	Ns	PPh ₃ (2.5)	DEAD (2.0)	THF	60 °C	20 h	–
3	Boc	PPh ₃ (2.5)	DEAD (2.0)	THF	RT	20 h	–
4	Boc	PPh ₃ (2.5)	DEAD (2.0)	THF	60 °C	20 h	–
5	Ns	PBu ₃ (1.5)	56 (1.5)	Toluol	RT	20 h	–
6	Ns	PBu ₃ (3.5)	56 (3.5)	Toluol	RT	3 d	–
7	Ns	PMe ₃ (1.5)	57 (1.5)	Toluol	RT	20 h	–
8	Ns	PMe ₃ (3.5)	57 (3.5)	Toluol	RT	3 d	–

[a] Der Umsatz wurde mittels GC/MS und ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert.



Die Darstellung des Nosylats **53**^[57] und des Boc-geschützten Amins **54**^[58,59] erfolgte nach Literaturvorschriften durch Umsetzung von 5-Aminopenten (**58**) mit 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid bzw. *tert*-Butoxycarbonylanhydrid (Boc₂O) (Abb. 21). 5-Aminopenten (**58**) wurde analog zur Literatur aus 5-Brompenten (**46**) mittels Gabriel-Synthese in 51% Ausbeute erhalten (Abb. 21).^[60]

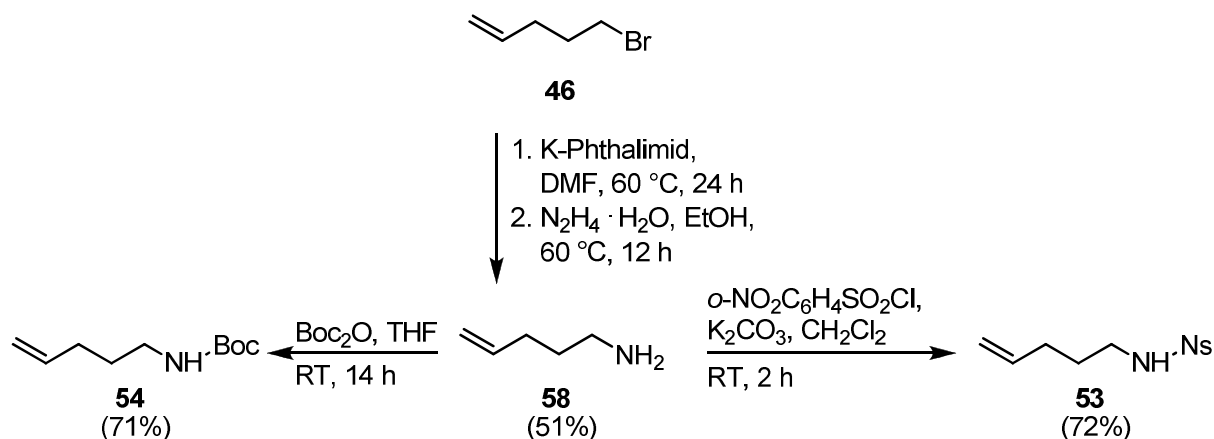


Abb. 21. Darstellung des Nosylats **53** und des Boc-geschützten Amins **54**.

2.3.2.3. Untersuchungen zur 2-Aza-Cope-Umlagerung

Im Verlauf der Arbeiten zur Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) wurde von Kobayashi *et al.* eine Methode zur direkten Darstellung von chiralen Homoallylaminen aus Aldehyden beschrieben.^[61] Dabei wird durch eine 2-Aza-Cope-Umlagerung die stereochemische Information eines chiralen Auxiliars **60** auf einen Aldehyd **59** übertragen („Asymmetrische Transfer-Aminoallylierung“, Abb. 22). Im ersten Schritt wird säure-katalysiert ein Iminium-Ion **61** gebildet, das durch [3,3]-sigmatrope-Umlagerung in **62** umgewandelt wird. Durch anschließende Hydrolyse werden Homoallylamine vom Typus **63** in hoher Enantioselektivität erhalten.

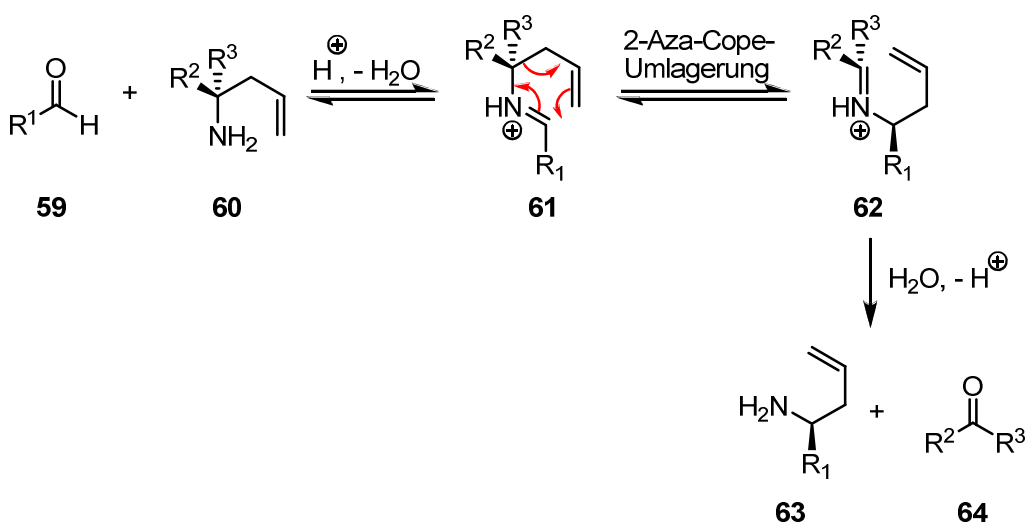


Abb. 22. Darstellung chiraler Amine vom Typus **63** durch 2-Aza-Cope-Umlagerung.

Die Anwendung der „asymmetrischen Aminoallylierung“ würde die zuvor beschriebene Synthesesequenz von Dien **47** um zwei Reaktionsschritte verkürzen. Das für die Reaktion benötigte chirale Auxiliar **67** wurde nach einer Literaturvorschrift von Kobayashi *et al.* aus (S)-Campherchinon (**65**) und Pinakolboronsäureester (**66**) in 7 M methanolischer Ammoniak-Lösung in 63% Ausbeute dargestellt (Abb. 23).^[61]

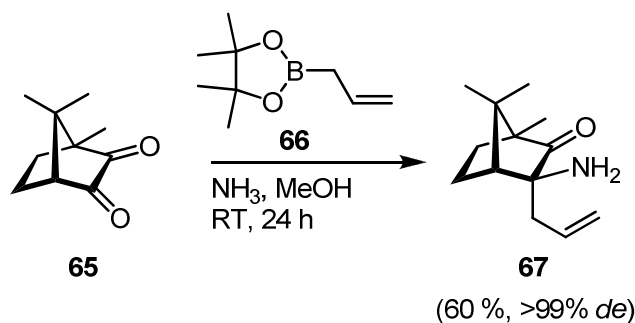


Abb. 23. Synthese des chiralen Amins **67** mittels Transfer-Aminoallylierung nach Kobayashi *et al.*^[61]

Anschließend wurde Aldehyd **40** mit Amin **67** und 10 mol% Camphersulfonsäure (CSA) bei 0 °C umgesetzt. Nach erfolgter 2-Aza-Cope-Umlagerung und Hydrolyse des gebildeten Iminium-Intermediats **69** mit $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{AcOH}$ bei 50 °C konnte das gewünschte Homoallylamin **44** in 82% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% *ee* isoliert werden (Abb. 24).^[§]

[§] Der Enantiomerenüberschuss des Amins **44** (Abb. 24) wurde *post facto* aus dem Enantiomerenüberschuss des Diens **47** mittels analytischer HPLC an chiraler Phase bestimmt; eine analytische Trennung der beiden Enantiomere des Amins **44** und des Nosyl-geschützten Amins **45** mittels analytischer HPLC an chiraler Phase gelang nicht.

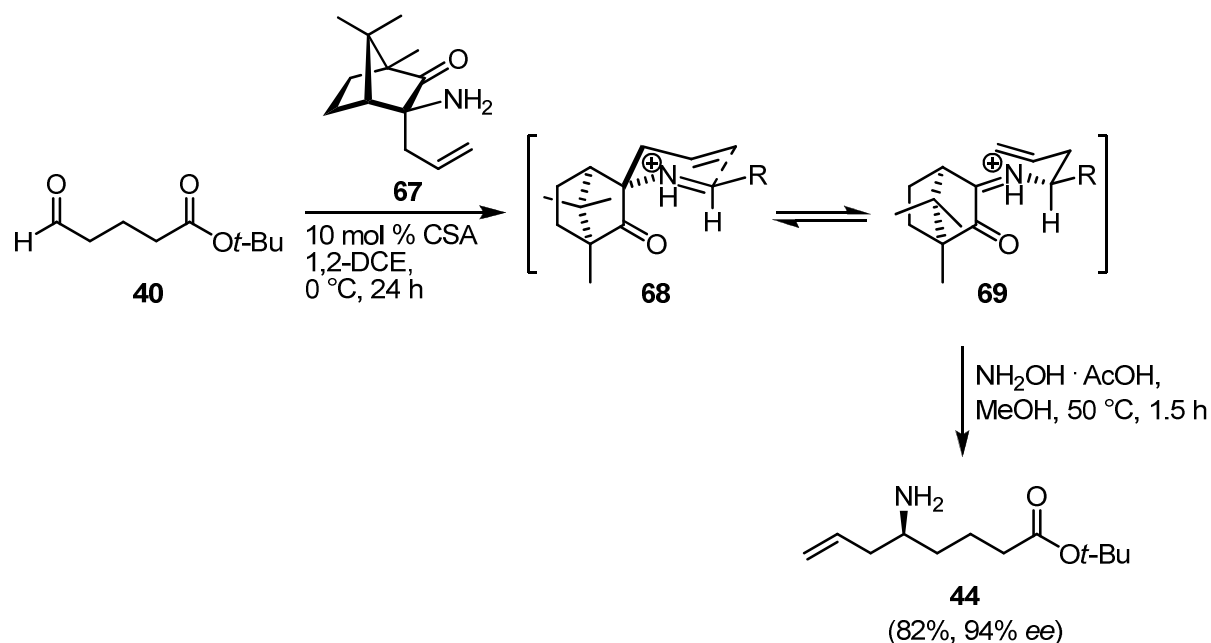


Abb. 24. Enantioselective Synthese des Homoallylamins **44** mittels 2-Aza-Cope-Umlagerung.

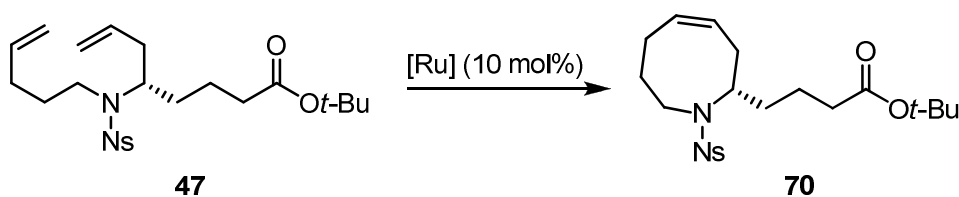
Das Amin **44** wurde anschließend, wie bereits zuvor beschrieben, mit 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid geschützt und das gebildete Nosylat **45** mit 5-Brompenten (**46**) und Kaliumcarbonat zum Dien **47** alkyliert (vgl. Abb. 15).

Die 2-Aza-Cope-Umlagerung ermöglicht somit die Synthese des Diens **47** in drei an Stelle von fünf Schritten aus *tert*-Butyl-Glutarsäurealdehyd (**40**).

2.3.3. Zugang zum Azacycloocten mittels Ringschlussmetathese

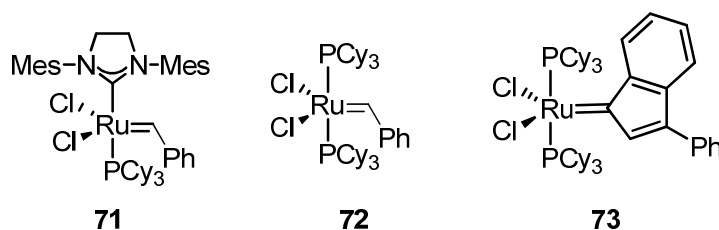
Die Ringschlussmetathese des Diens **47** ist ein Schlüsselschritt der Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) und ermöglicht den Zugang zum achthgliedrigen Heterocyclus **70**. Trotz der Tatsache, dass die Bildung mittlerer Ringe aus thermodynamischen und kinetischen Gründen schwierig ist^[62] und Dien **47** keiner konformativen Einschränkung unterliegt,^[9] konnte das Azacycloocten **70** mittels RCM in Anwesenheit von verschiedenen Rutheniumkomplexen der ersten und zweiten Generation bei RT in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (Tab. 2).

Tab. 2. Durchführung der RCM des Diens **47** mit verschiedenen Rutheniumkatalysatoren.



Eintrag	Katalysator	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute ^[a]
1	71	CH ₂ Cl ₂	RT	30 min	85%
2	72	CH ₂ Cl ₂	RT	1 h	89%
3	73	CH ₂ Cl ₂	RT	1 h	94%

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.



Beim Einsatz des von Grubbs *et al.* beschriebenen Rutheniumkatalysators **71** der zweiten Generation^[63] wurde nach 30 min ein vollständiger Umsatz beobachtet, während die Reaktionsdauer bei Verwendung der beiden Rutheniumkatalysatoren der ersten Generation **72** und **73** bei 1 h lag. Die Ausbeute war jedoch bei Verwendung des Indenyliden-Katalysators **73**^[64] mit 94% höher als im Fall der beiden Grubbs-Katalysatoren **71** und **72**. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Studien in der Arbeitsgruppe Fürstner, die zeigten, dass Komplex **73** besonders zur Bildung mittlerer Ringe mittels RCM geeignet ist.^[65,51] Der von Fürstner *et al.* beschriebene Katalysator **73** stellt eine günstige, präparativ leicht zugängliche und mittlerweile kommerziell erhältliche Alternative des klassischen Grubbs-Katalysators **72** dar.^[66]

Offenbar kommt es bei Verwendung von **71** vermehrt zur Bildung von Nebenprodukten. Dies ist in Übereinstimmung mit der in der Literatur beschriebenen höheren Aktivität von Grubbs-Alken-Carben-Komplexe der zweiten Generation.^[63,67]

2.3.4. Untersuchungen zur Epoxidierung von Azacycloocten-Derivaten

Um im weiteren Verlauf der Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) Komplikationen bei der abschließenden Einführung der Seitenkette zu verhindern, sollte vor der Epoxidierung der Doppelbindung die *tert*-Butylesterfunktionalität des Azacyclooctens **70** in das entsprechende Weinreb-Amid umgewandelt werden. Während die Darstellung des Weinreb-Amids **75** durch Umsetzung des *tert*-Butylesters **70** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und *iso*-Propylmagnesiumchlorid lediglich zu einem komplexen Gemisch führte (Abb. 25),^[68] lieferte eine zweistufige Sequenz von saurer Spaltung des *tert*-Butylesters **70** und Umsetzung der gebildeten Carbonsäure **74** zum Weinreb-Amid das gewünschte Produkt **75** in 96% Ausbeute. Bei Verwendung von *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) anstatt von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) wurde Verbindung **75** in lediglich 80% erhalten.

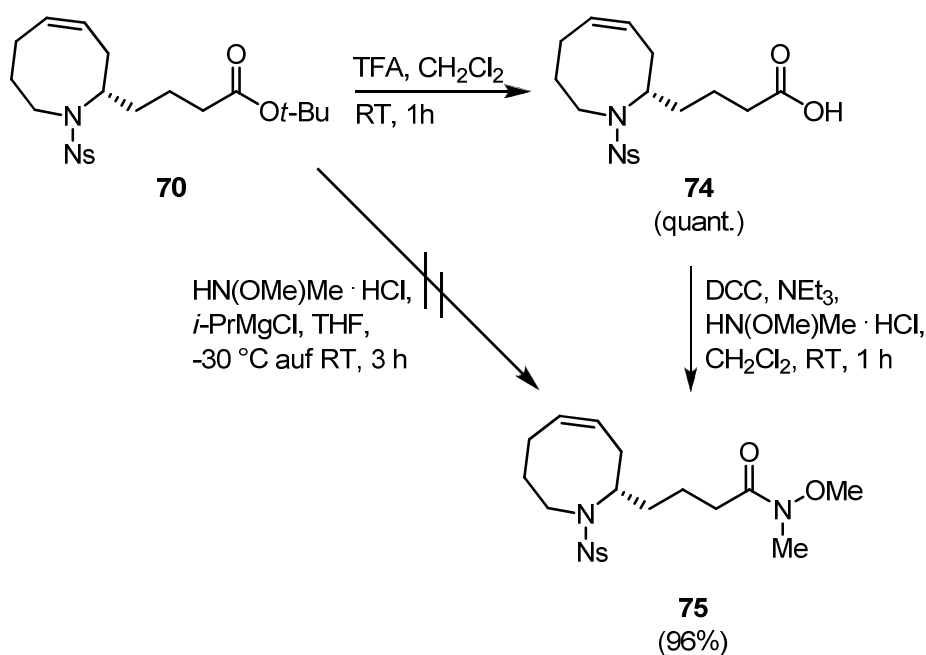


Abb. 25. Darstellung des Weinreb-Amids **75** aus *tert*-Butylester **70**.

2.3.4.1 Studien zur substratkontrollierten Epoxidierung von Azacycloocten-Derivaten

Bei Olefin **75** handelt es sich um einen farblosen Feststoff, der aus einem Gemisch von Dichlormethan und Hexan umkristallisiert und mittels Kristallstrukturanalyse charakterisiert werden konnte. In Abb. 26 ist die Struktur von **75** im Festkörper gezeigt.

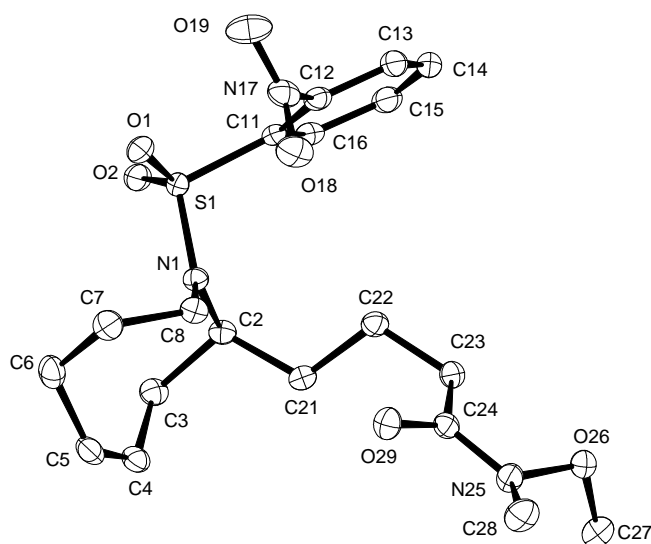
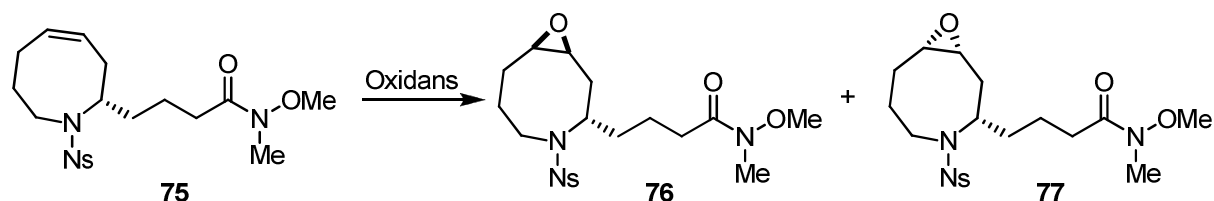


Abb. 26. Struktur des Olefins **75** im Festkörper (die Doppelbindung befindet sich zwischen C-4 und C-5).

Die Konformation von **75** im Festkörper suggeriert eine bessere Zugänglichkeit der β -Seite des Olefins, was einen bevorzugten Angriff externer Oxidationsmittel von dieser Seite erwarten ließe. Bei Einsatz von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA), Dimethyldioxiran (DMDO)^[69,70] und *in situ* gebildetem Methyl(trifluormethyl)dioxiran (TFDO)^[69,70] wurde jedoch nicht das gewünschte Epoxid **76**, sondern sein Diastereomer **77** bevorzugt gebildet (Tab. 3). Auch die Durchführung der Epoxidierung mit *m*-CPBA bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[71] anstatt bei RT ergab **76** nur in einem Diastereomerenverhältnis von $dr = 30:70$. Der Einfluss des Oxidationsmittels und der Temperatur auf die Selektivität der Epoxidierung ist somit gering.

Tab. 3. Einfluss von Oxidationsmittel und Temperatur auf die Selektivität der Epoxidierung des Olefins **75**.

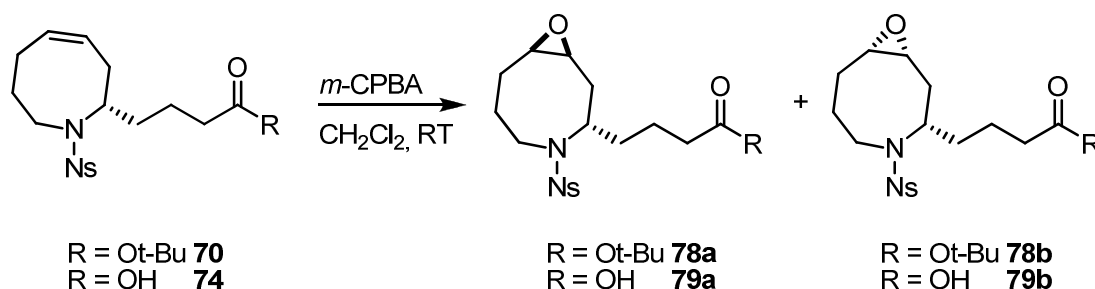


Eintrag	Oxidationsmittel	LM	Temp.	Ausbeute ^[a]	<i>dr</i> (76:77) ^[b]
1	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	RT	83%	26:74
2	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	−30 °C	82%	30:70
3	DMDO	Aceton	RT	93%	27:73
4	Oxon [®] , Hexafluoraceton, NaHCO ₃ , Na-EDTA ^[c]	MeCN	RT	99%	29:71

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [b] Das Verhältnis der beiden Diastereomere **76** und **77** wurde mittels HPLC/MS an achiraler Phase bestimmt. [c] EDTA = Ethylendiamintetraacetat.

Um den Einfluss der Seitenkette auf die Selektivität der Epoxidierung zu untersuchen, wurden der *tert*-Butylester **70** und die Carbonsäure **74** mit *m*-CPBA bei RT umgesetzt. In beiden Fällen wurden jedoch erneut die gewünschten Epoxide **78a** bzw. **79a** nur als NebenkompONENTEN in einem Diastereomerenverhältnis von *dr* = 30:70 bzw. 40:60 erhalten (Tab. 4).

Tab. 4. Einfluss der Seitengruppenfunktionalität auf den stereochemischen Verlauf der Epoxidierung.



Eintrag	Olefin	Ausbeute ^[a]	<i>dr</i> ^[b]
1	R = Ot-Bu (70)	69%	30:70 (78a:78b)
2	R = OH (74)	n.b.	40:60 (79a:79b)

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [b] Das Verhältnis der beiden diastereomeren Epoxide **78a** und **78b** bzw. **79a** und **79b** wurde mittels HPLC/MS an achiraler Phase bestimmt.

Die Stereochemie der gebildeten diastereomeren Epoxide konnte anhand von NOE-Messungen eindeutig zugeordnet werden. Mit Hilfe dieser NMR-Untersuchungen konnten zudem Rückschlüsse auf die Konformation der beiden Epoxide **78a** und **78b** gezogen werden. So liegt **78a** in einer wannenartigen Konformation vor (Abb. 27), während das als Hauptprodukt erhaltene Diastereomer **78b** eine sesselartige Konformation besitzt (Abb. 28).

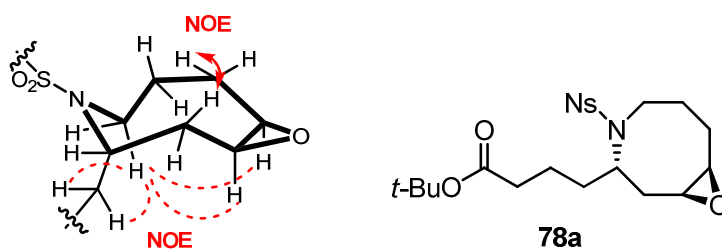


Abb. 27. Wannenartige Konformation des Epoxids **78a** (die roten Pfeile deuten einen starken beobachteten NOE-Effekt an, schraffierte Linien deuten einen nur schwachen NOE-Effekt an).

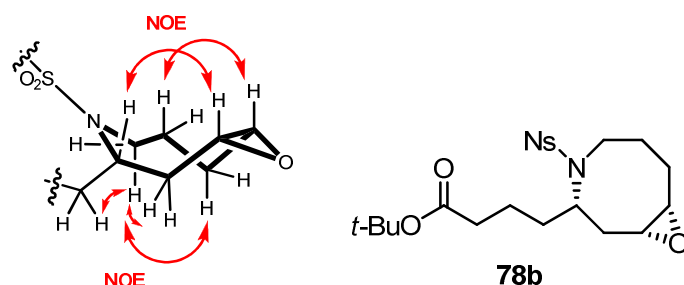


Abb. 28. Sesselartige Konformation des Epoxids **78b** (die roten Pfeile deuten einen starken beobachteten NOE-Effekt an)

Die nur eingeschränkt vorhersagbare Selektivität bei der Epoxidierung disubstituierter Azacyclooctene^[72] ist bereits mehrmals in der Literatur beschrieben worden. So berichteten Madsen *et al.* über die unselektive Epoxidierung des Azacycloocten-Derivats **80** zu den beiden diastereomeren Epoxiden **81** (Abb. 29).^[73]

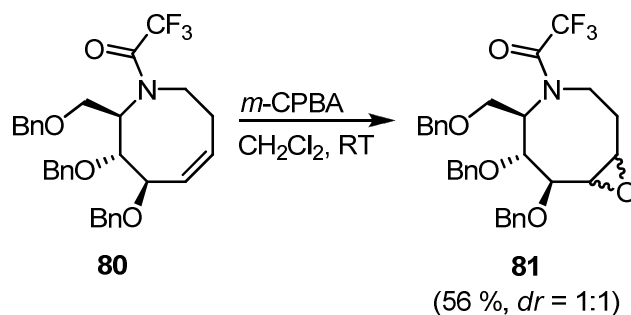


Abb. 29. Problem der Substratkontrolle bei der Epoxidierung des Azacycloocten-Derivats **80**.^[73]

Im Gegensatz dazu beobachteten White *et al.* eine vollständige Stereokontrolle bei der Epoxidierung von Verbindung **82** (Abb. 30).^[74] Madsen *et al.* nahmen daher an, dass die bicyclische Struktur von **82** die Konformation des achtgliedrigen Ringes bestimme, was den großen Unterschied an Selektivität bei der Epoxidierung der beiden Substrate bewirke.^[73]

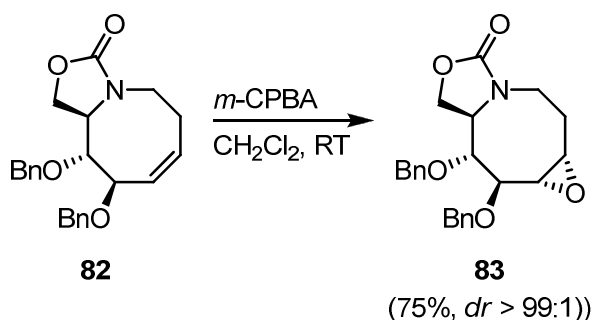


Abb. 30. Vollständige Substratkontrolle bei der Epoxidierung des Azacycloocten-Derivats **82**.^[74]

Lin *et al.* beobachteten jedoch bei der Epoxidierung des Derivats **84** – trotz Anwesenheit einer Oxazolidinon-Schutzgruppe – lediglich die Bildung eines 1:1-Gemisch der beiden diastereomeren Epoxide **85** in 81% Ausbeute (Abb. 31).^[75]

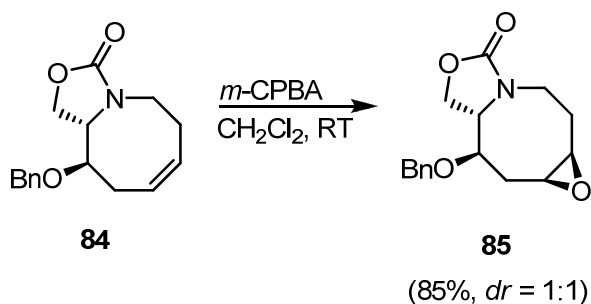


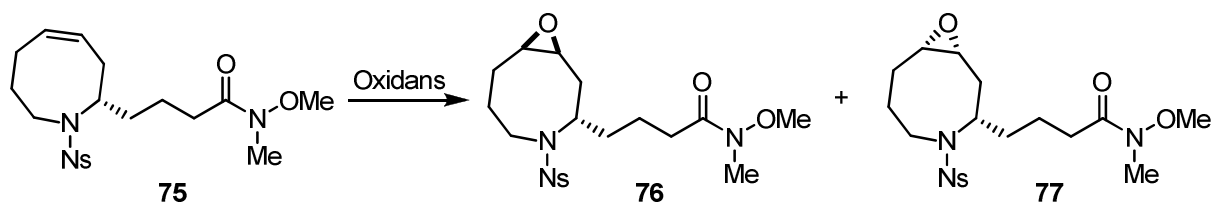
Abb. 31. Problem der Substratkontrolle bei der Epoxidierung des Azacycloocten-Derivats **84** trotz Anwesenheit einer Oxazolidinon-Schutzgruppe.^[75]

Die beschriebenen Literaturbeispiele zeigen, dass die Selektivität bei der Epoxidierung von Azacyclooctenen durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird, und sich ihre Kontrolle daher als nicht trivial erweist. Da die Einführung von dirigierenden Gruppen die Synthese von Epohelmin B (**10**) erheblich verlängerte, wurde im Folgenden das Augenmerk auf eine reagenzkontrollierte Epoxidierung gelegt.

2.3.4.2 Studien zur reagenzkontrollierten Epoxidierung von Azacyclooctenen

Zur reagenzkontrollierten Epoxidierung des Olefins **75** wurden im Rahmen der Dissertation verschiedene metallkatalysierte Oxidationssysteme^[29] untersucht. Auf den Einsatz enzymatischer^[76,77] und organokatalytischer^[78] Epoxidierungsmethoden wurde hingegen verzichtet, da diese Verfahren nicht zur selektiven Epoxidierung *cis*-disubstituierter Cyclooctene geeignet sind. Eine Übersicht über die getesteten Katalysatorsysteme findet sich in Tab. 5.

Tab. 5. Epoxidierung des Olefins **75** mit Hilfe verschiedener Eisen- und Mangankatalysatoren.



Eintrag	Oxidationsmittel	LM	Temp.	Ausbeute ^[a]	dr (76:77) ^[b]
1	87 (1 mol%), AcOOH	MeCN	0 °C	83%	30:70
2	87 (1 mol%), AcOOH	MeCN	−40 °C	82%	30:70
3	Mn(OAc) ₃ · 2H ₂ O (2 mol%), ppei (91) ^[c] (5 mol%), AcOOH	MeCN	RT	82%	45:55
4	Mn(OAc) ₂ · 4H ₂ O (2 mol%), ppei (91) ^[c] (5 mol%), AcOOH	MeCN	RT	83%	46:54
5	Mn(OAc) ₂ · 4H ₂ O (2 mol%), ppei (91) ^[c] (5 mol%), AcOOH	MeCN	−30 °C	--- ^[d]	46:54
6	Mn(OAc) ₂ · 4H ₂ O (2 mol%), ppei (91) ^[c] (5 mol%), AcOOH	MeCN/ CH ₂ Cl ₂	−78 °C	--- ^[d]	51:49
7	<i>m</i> -CBPA, Mangan-Salen 92 (50%), NMO ^[e]	CH ₂ Cl ₂	−78 °C	n.b.	65:35
8	<i>m</i> -CBPA, Mangan-Salen 92 (50%), NMO, ^[e] AgPF ₆ (50%)	CH ₂ Cl ₂	−78 °C	83%	64:36

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [b] Das Verhältnis der beiden Epoxide **76** und **77** wurde mittels HPLC/MS an achiraler Phase bestimmt. [c] ppei = (Pyridin-2-carbaldehyd)-1-phenylethylimin. [d] Vollständiger Umsatz laut HPLC an achiraler Phase. [e] NMO = *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid.

Zunächst wurde ein von Stack *et al.*^[79] entwickeltes achirales Katalysatorsystem auf Basis von Peressigsäure und des Eisen-Komplexes [(phen)₂(H₂O)Fe(III)]₂(μ-O)](NO₃)₄ (**87**) verwendet. Dieser wurde aus Eisen(III)-Nitrat-Nonahydrat, Phenanthrolin (**89**) und dest. Wasser in Acetonitril nach einer Literaturvorschrift hergestellt und als 0.055 M Stammlösung verwendet (Abb. 32).^[79] Das gewünschte Epoxid **76** wurde jedoch bei Einsatz von **87** und Peressigsäure sowohl bei RT und als auch bei −40 °C lediglich als Nebenprodukt in einem Diastereomerenverhältnis von 30:70 gebildet (Tab. 5, Einträge 1 und 2).

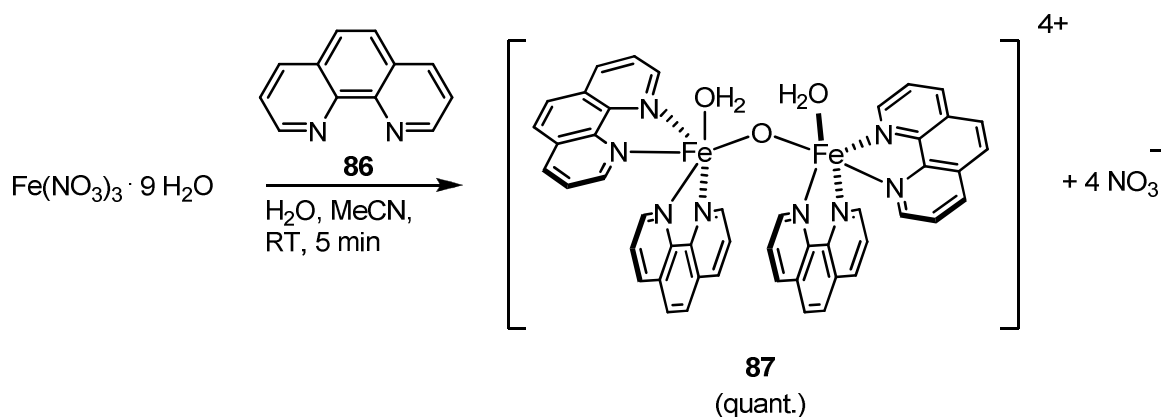


Abb. 32. Darstellung des Eisenkomplexes $[(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})\text{Fe}(\text{III})_2(\mu\text{-O})](\text{NO}_3)_4$ (**87**).^[79]

In Gegenwart katalytischer Mengen des *in situ* gebildeten trinuklearen Mangan-ppei-Komplexes **88** (Abb. 33)^[80] und Peressigsäure wurde das gewünschte Diastereomer **76** in einem etwas besseren Diastereomerenverhältnis isoliert (*dr* = 45:55). Während bei einer Reaktionstemperatur von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (Tab. 5, Eintrag 5) für **76** das gleiche Diastereomerenverhältnis wie bei RT bestimmt wurde, führte die Durchführung der Mangan-katalysierten Epoxidierung bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Acetonitril/Dichlormethan zu einem 1:1-Gemisch der beiden Epoxide **76** und **77** (Tab. 5, Einträge 5 und 6). Es muss jedoch angeführt werden, dass bereits bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ neben der Bildung der beiden Diastereomere des Produktes auch die Bildung von nicht identifizierten Nebenprodukten beobachtet werden konnte, die bei weiterer Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ noch zunahm.

Die Synthese des ppei-Liganden **91** erfolgte durch Umsetzung von α -Methylbenzylamin **89** mit 2-Pyridincarbaldehyd **90** in sehr guter Ausbeute (Abb. 34).^[80]

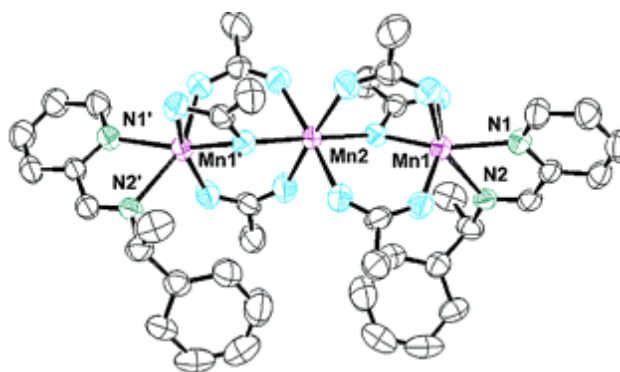


Abb. 33. ORTEP-Diagramm des trinuklearen Mangan-Komplexes $[\text{Mn}_3(\text{ppei})_2(\text{OAc})_6]$ (**88**).^[80]

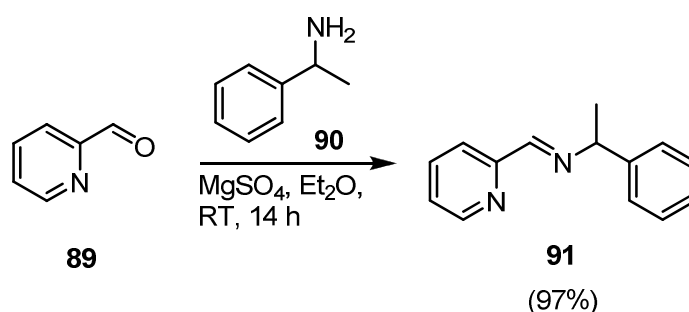


Abb. 34. Darstellung des ppei-Liganden **91**.

Anschließend wurde das auf Mangan-Salen beruhende Katalysatorsystem der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung^[81] auf Olefin **75** angewendet. Aus der Literatur ist bekannt, dass hohe Enantioselektivitäten und Ausbeuten bei dieser Transformation in der Regel nur in Anwesenheit konjugierter Aryl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen oder einem allylischen Sauerstoff im Molekül erzielt werden können (Abb. 35) und daher unkonjugierte dialkylsubstituierte Olefine wie **75** problematische Substrate darstellen.^[29e]

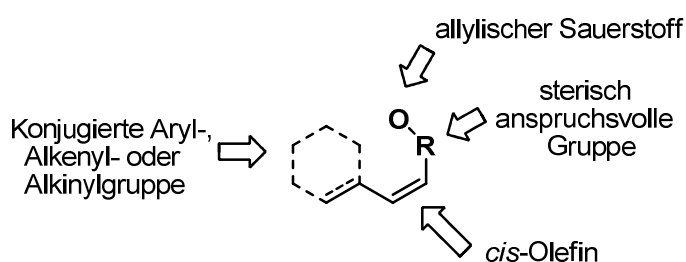


Abb. 35. Bevorzugte Substrate zur Durchführung von Epoxidierungen nach Jacobsen *et al.*^[29e]

Zunächst konnte bei geringer Beladung an Mangan-Salen **92** (<10 mol%, Abb. 36) unter den in der Literatur beschriebenen Tieftemperaturbedingungen (*m*-CPBA, NMO, CH₂Cl₂, –78 °C)^[82] nur ein minimaler Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet werden. Interessanterweise wurde jedoch unabhängig von der Stereochemie des Salen-Liganden [**92**, *ent*-**92**, *rac*-**92**] das gewünschte Epoxid **76** als Hauptprodukt erhalten (*dr* = 65:35). Dies legt nahe, dass die Epoxidierung nicht dem in der Literatur beschriebenen Mechanismus der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung folgt, sondern substratkontrolliert bleibt. Durch eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 50 mol% und Ionisierung des Mangan-Salen-Komplexes mit einem Äquivalent AgPF₆^[83] vor der Oxidation konnte ein vollständiger Umsatz erreicht und das gewünschte Epoxid **76** in 82% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von 66:34 isoliert werden.

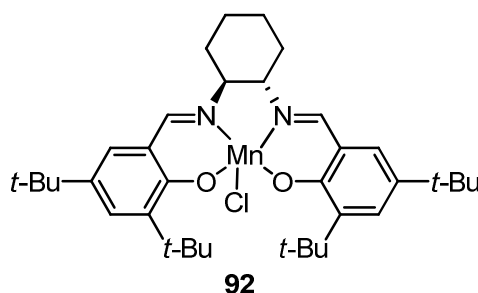


Abb. 36. Struktur des zur Epoxidierung verwendeten Mangan-Salen-Komplexes **92**.

Die diastereomeren Epoxide **76** und **77** konnten mittels Säulenchromatographie nicht getrennt werden, jedoch war eine Trennung mittels präparativer HPLC möglich. Die Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) konnte sowohl unter Verwendung des Diastereomerengemisches als auch unter Einsatz der beiden reinen Diastereomere **76** und **77** vervollständigt werden.

2.3.5. Entwicklung einer neuen Tandemreaktion zur Darstellung von Pyrrolizidin-1-olen

Das mittels Epoxidierung gebildete Oxazabicyclononan-Gerüst von **76** sollte im Anschluss durch eine transannulare Zyklisierung (TZ) in die Pyrrolizidin-1-ol Struktur des Epohelmins B (**10**) überführt werden. Dazu mussten Bedingungen für eine bisher nicht beschriebene Tandemreaktion aus Entschützung eines Nosylats und nachfolgender transannularer Zyklisierung zum Pyrrolizidin-1-ol gefunden werden. Als Triebkraft der Reaktion sollte die Freisetzung der Torsionsspannung des mittleren Rings dienen.

In der Literatur sind bisher nur wenige Beispiele dieser Art transannularer Zyklisierungen beschrieben worden. So berichteten Glass *et al.* erstmals 1995 über die Synthese von Pyrrolizidin-Alkaloiden durch intramolekulare Zyklisierung von substituierten Azacyclo-octan-4,5-oxiden (Abb. 37).^[84] Dabei wurde aus Amid **93** durch Entschützung Epoxyamin **94** dargestellt, das ohne Reinigung durch eine transannulare Zyklisierung in siedendem Ethanol zum Pyrrolizidin-1-ol **95** umgesetzt wurde.

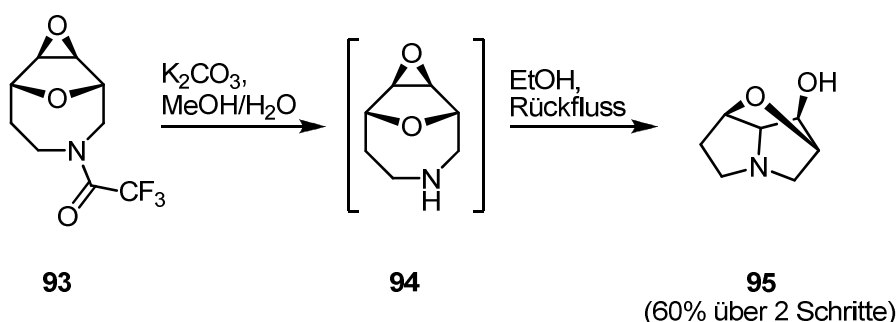


Abb. 37. Synthese des Pyrrolizidin-1-ols **95** mittels transannularer Zyklisierung.^[84]

White *et al.* verwendeten eine Tandemreaktion von Oxazolidinon-Entschützung des Oxazabicyclononan-Derivats **96** mit nachfolgender transannularer Zyklisierung zum Pyrrolizidin-1-ol **97** in Ethanol/Wasser bei 95 °C als Schlüsselschritt der Synthese des Alkaloids Australin (Abb. 38).^[74]

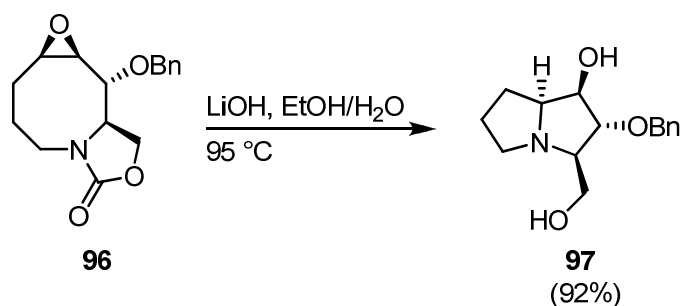


Abb. 38. Schlüsselschritt der Australin-Synthese nach White *et al.*.^[74]

Eine zweistufige Synthese von Pyrrolizidin-1-olen durch Entschützung eines Cbz-Amins und transannulare Zyklisierung wurde in einer gemeinsamen Veröffentlichung der Arbeitsgruppen von Hoveyda und Schrock beschrieben.^[72] Dabei erfolgte die transannulare Zyklisierung durch Erhitzen des freien Amins **99** in Ethanol bei 75 °C. Die Gesamtausbeute der Transformation betrug 55% ausgehend von Verbindung **98** (Abb. 39).

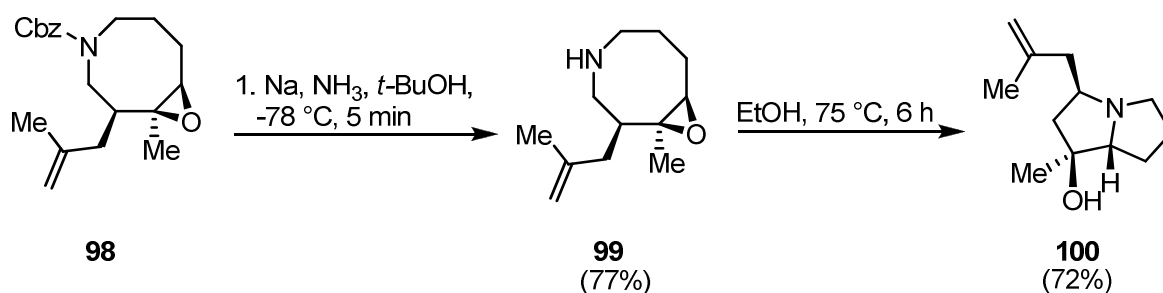


Abb. 39. Synthese des Pyrrolizidin-1-ols **100** durch Cbz-Entschützung und transannulare Zyklisierung.^[72]

Aufbauend auf diesen Untersuchungen sollte im ersten Reaktionsschritt die Nosyl-Gruppe des Oxazabicyclononans **76** im Basischen chemoselektiv entfernt werden, um die anschließende transannulare Zyklisierung und Hydrolyse des intermediären Amids **102** zum Pyrrolizidin-1-ol **26** zu ermöglichen (Abb. 40).

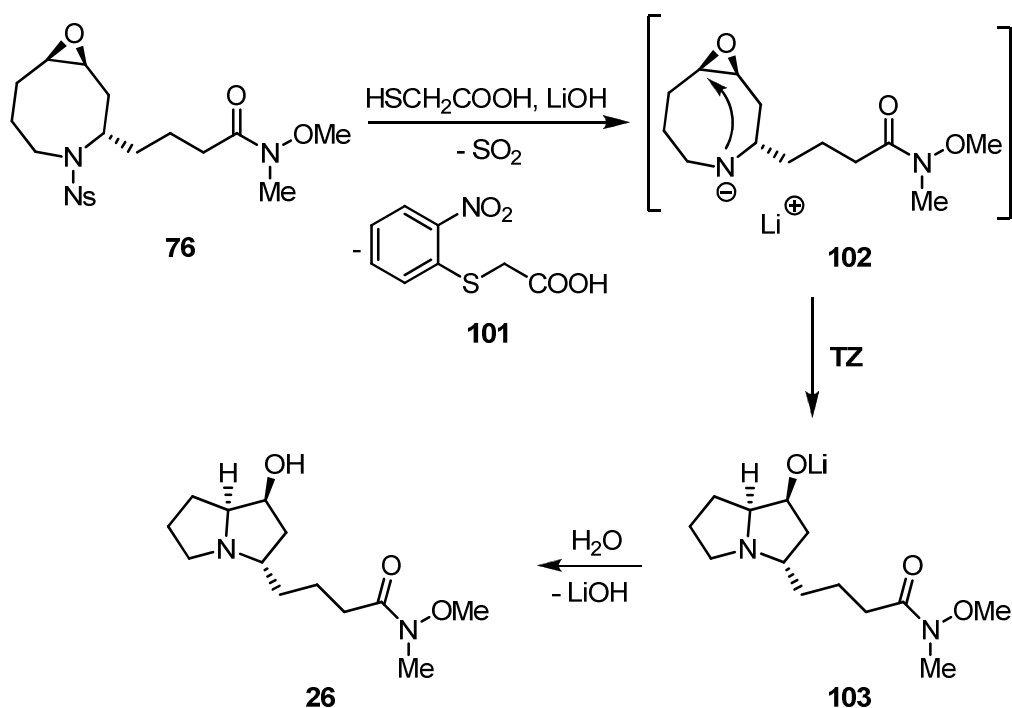


Abb. 40. Geplante Nosyl-Entschützung und transannulare Zyklisierung zur Synthese des Pyrrolizidin-1-ols **26**.

In der Literatur wurde die Spaltung von Nosylaten mittels nukleophiler aromatischer Substitution mit Mercaptoessigsäure, Ethanthiol oder Thiophenol in Gegenwart verschiedener Basen beschrieben.^[49,85] Bei der Wahl des geeigneten nukleophilen Thiois muss jedoch beachtet werden, dass die Thiolyse von Epoxiden eine mögliche Nebenreaktion bei der geplanten Entschützung des Oxazabicyclononans **76** darstellt. So werden Hydroxysulfide in trockenen organischen Lösungsmitteln (THF, CH_2Cl_2 , MeOH und MeCN) unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen einer Base in hohen Ausbeuten erhalten.^[86] Daher wurde auf den Einsatz von Thiophenol sowie Ethanthiol zur Durchführung der Tandemreaktion verzichtet. Jankowski *et al.*^[87] und Orszulik^[88] konnten zeigen, dass Mercaptosäuren erst bei erhöhten Temperaturen mit Epoxiden zu Hydroxycarbonsäuren und Thialactonen reagieren und sich bei RT nur langsam zu Hydroxyacetaten umsetzen. Aus diesem Grund schien eine Kombination von Mercaptoessigsäure (2.0 Äquiv.) und Lithiumhydroxid (10.0 Äquiv.) in DMF zur Entschützung des Oxazabicyclononans **76** geeignet zu sein.

Zunächst wurde jedoch die Spaltung der Nosyl-Gruppe der nicht epoxidierten Nosylate **70** und **75** untersucht. In beiden Fällen wurde bereits nach 30 min vollständiger Umsatz beobachtet. Die gewünschten Amine **104** und **105** konnten nach säulenchromatographischer Reinigung in 94% bzw. 79% Ausbeute isoliert werden (Abb. 41). Der Versuch, die Doppelbindung von **104** bzw. **105** mit *m*-CPBA in Gegenwart der Aminfunktionalität

chemoselektiv zu epoxidieren und die Produkte im Anschluss transannular zu den entsprechenden Pyrrolizidin-1-olen zu zyklisieren, misslang.

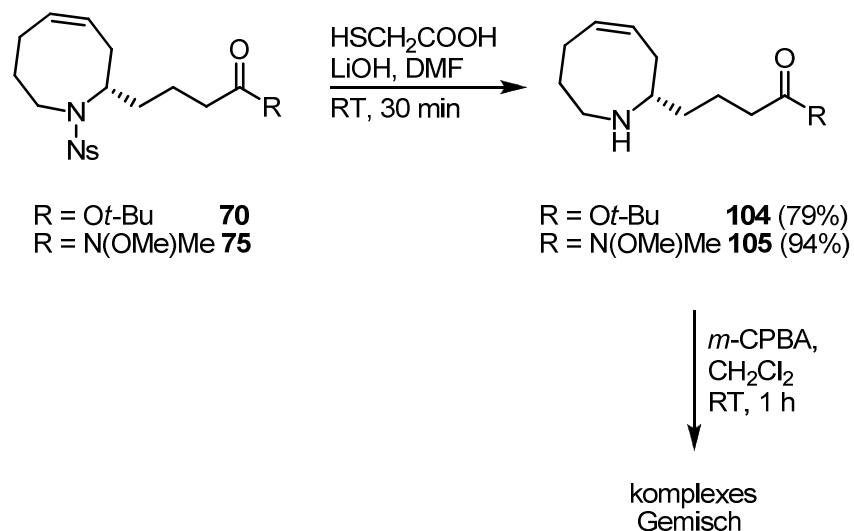


Abb. 41. Entschützung der Nosylate **70** und **75**.

Die an **70** und **75** erfolgreich getesteten Bedingungen sollten im Anschluss auf das Oxazabicyclononan **76** angewendet werden. Bereits nach 5 min konnten mittels analytischer HPLC/MS die Entstehung eines neuen Produkts (Molekülion $m/e = 257$) und nur noch geringe Mengen des Startmaterials ($< 5\%$) nachgewiesen werden. Mittels DC konnte ebenfalls die Bildung eines im Vergleich zum Oxazabicyclononans **76** deutlich polareren Produkts sowie der erwartete Thioether **101** beobachtet werden. Optimierungsstudien zeigten, dass bei einer Substratkonzentration von 0.1 M in DMF bereits mit 1.4 Äquiv. Mercaptoessigsäure und 6.3 Äquiv. Lithiumhydroxid nach 30 min vollständiger Umsatz erreicht werden kann.

Als äußerst problematisch erwies sich jedoch die anschließende Aufarbeitung und Reinigung des Reaktionsgemisches. So konnte das gewünschte Produkt nach Zugabe von dest. Wasser oder einer gesättigten wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zum Reaktionsgemisch weder mit Dichlormethan noch mit Ethylacetat aus der wässrigen Phase extrahiert werden. Da auch durch eine kontinuierliche Extraktion das Produkt nicht in die organische Phase überführt werden konnte, wurde nach erfolgter Reaktion das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der erhaltene Rückstand mittels zweimaliger Säulenchromatographie über desaktivierten Kieselgel vom Thioether **101** abgetrennt. Unter diesen Bedingungen konnte Pyrrolizidin-1-ol **26** in 55% Ausbeute isoliert werden. Bei der säulenchromatographischen Reinigung des

diastereomeren Pyrrolizidin-1-ols **106** (Abb. 43) wurde zudem eine langsame Zersetzung des Produkts beobachtet. Anhand von ^1H - und ^{13}C -NMR-Messungen in CD_2Cl_2 zeigte sich zudem eine Instabilität des Pyrrolizidin-1-ol **106** in Lösung (s. S. 40).

Schließlich gelang es, die Pyrrolizidin-1-ole **26** und **106** durch Zugabe einer *minimalen Menge* an 6 N Natronlauge zum Reaktionsgemisch und anschließende Extraktion mit einem großen Überschuss an Dichlormethan aus der wässr. Phase zu extrahieren (Abb. 42 und Abb. 43). Unter diesen Bedingungen war eine Abtrennung fast aller Verunreinigungen möglich und die beiden gewünschten Produkte **26** und **106** wurden in sehr guten Ausbeuten mit einer Reinheit $>95\%$ erhalten. Die so isolierten Verbindungen wurden ohne weitere Reinigung im letzten Reaktionsschritt eingesetzt.

Bei einer Verwendung des Diastereomerengemisches der Epoxide **76** und **77** in der Tandemreaktion wurde analog verfahren und die beiden Isomere auf der letzten Stufe der Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) säulenchromatographisch gereinigt. Es zeigte sich jedoch, dass die Trennung der Epoxide **76** und **77** vor der Tandemreaktion zu einer besseren Gesamtausbeute über die beiden letzten Reaktionsschritte führt.

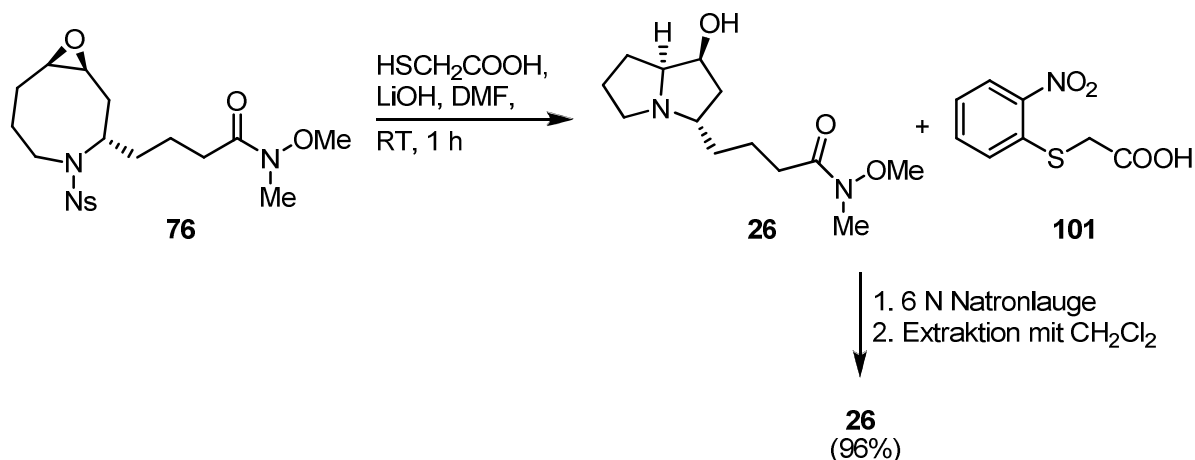


Abb. 42. Nosyl-Entschützung und transannulare Zyklisierung von Verbindung **76**.

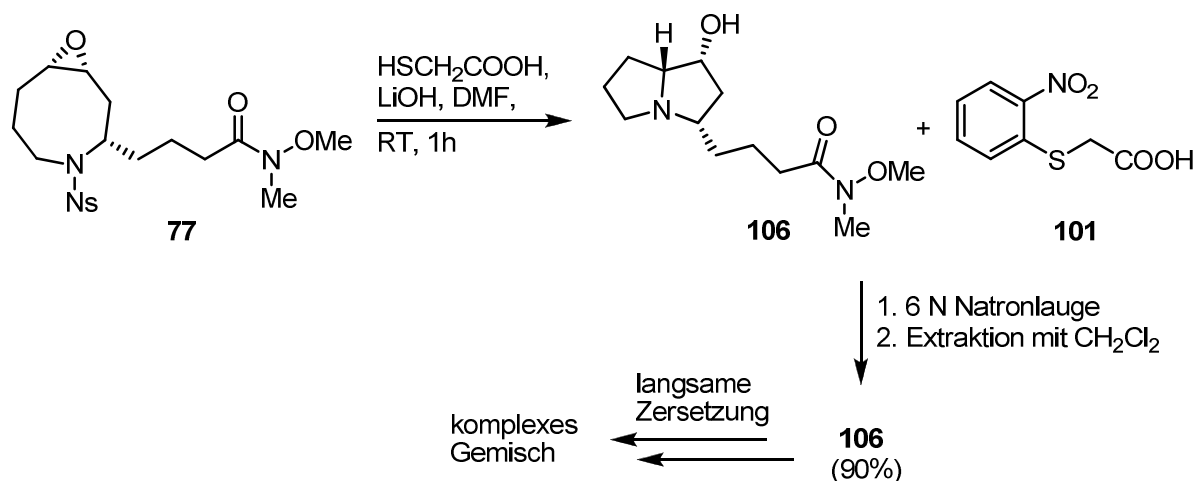


Abb. 43. Nosyl-Entschützung und transannulare Zyklisierung des Nosylats **77**.

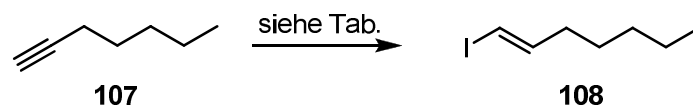
Die zuvor beschriebene geringere Stabilität des Pyrrolizidin-1-ols **106** im Vergleich zu seinem Diastereomer **26** ist möglicherweise durch die äußerst beengte räumliche Anordnung in diesem Molekül zu begründen. In dieser sind sowohl die Hydroxyl-Gruppe als auch die Seitenkette jeweils in Richtung der *a priori* stärker überfrachteten konkaven Seite des *cis*-verknüpften Bicyclus orientiert. Zudem könnte **106** durch einen transannularen Angriff der Aminfunktionalität auf die (aktivierte) Hydroxyl-Gruppe ein Aziridinium-Kation ausbilden, was aus geometrischen Gründen im Fall des Pyrrolizidin-1-ols **26** unwahrscheinlich ist.

2.3.6. Abschluss der Totalsynthese

Im letzten Schritt der Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) musste die Seitenkette des Zielmoleküls durch Addition von (*E*)-Heptenyllithium (**111**) an das Weinreb-Amid **26** eingeführt werden.

Dazu wurde zunächst (*E*)-Iodhepten (**108**) dargestellt. Die Hydrozirkonierung von 1-Heptin (**107**) mit kommerziell erhältlichen oder *in situ* generierten Schwartz Reagenz^[89] und nachfolgende Iodierung bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zwar zum gewünschten Produkt, lieferte jedoch auch ca. 5% an Iodheptan und 5% anderer, nicht identifizierter Verunreinigungen (Einträge 1 und 2, Tab. 6).^[90] Diese Nebenprodukte konnten weder durch Säulenchromatographie noch durch Destillation entfernt werden. Die Hydroaluminierung von 1-Heptin (**107**) bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit anschließender Iodierung bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergab hingegen selektiv das gewünschte Produkt in 89% Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von $>99:1$ (Eintrag 3, Tab. 6).^[91]

Tab. 6. Darstellung von (*E*)-Iodhepten (**108**).



Eintrag	Bed.	Ausbeute ^[a]	Reinheit von 108 ^[b]
1	1. LiBH ₄ , Cp ₂ ZrCl ₂ , THF, 0 °C auf RT, 1 h 2. 107 , THF, RT 3. THF, RT, I ₂ , 1 h	76% (<i>dr</i> >99:1)	90% (ca. 5% Iodheptan)
2	1. Cp ₂ Zr(H)Cl, THF, RT, 1 h 2. THF, -50 °C, I ₂ , 1 h	71% (<i>dr</i> >99:1)	90% (ca. 5% Iodheptan)
3	1. DIBAL, Hexan, 50 °C, 4 h 2. THF, -50 °C, I ₂ , 10 min	89% (<i>dr</i> >99:1)	>98%

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [b] Ermittelt durch GC/MS-Analyse.

Vor der Addition von (*E*)-Heptenyllithium (**111**) an das Weinreb-Amid **26** wurden die Reaktionsbedingungen mit Hilfe der Modellverbindung **110** optimiert. Diese wurde nach einer Literaturvorschrift aus Carbonsäure **109** in 90% Ausbeute dargestellt (Abb. 44).^[92]

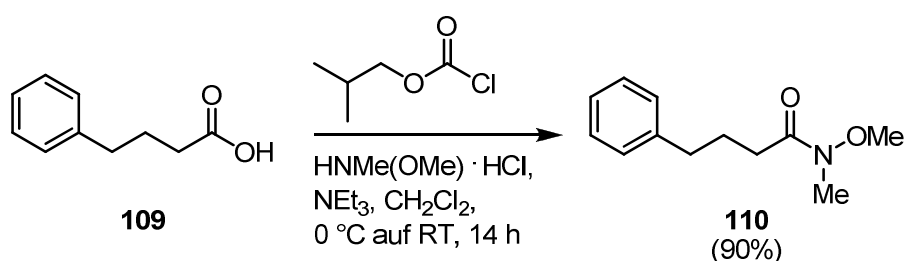


Abb. 44. Synthese des Weinreb-Amids **110**.

Für die Testreaktion wurde zunächst (*E*)-Iodhepten (**108**) bei –78 °C mit *tert*-Butyllithium in THF metalliert (Abb. 45).^[93] Nach Zugabe des Weinreb-Amids **110** in THF bei –78 °C konnte das Enon **112** in 83% Ausbeute isoliert werden.

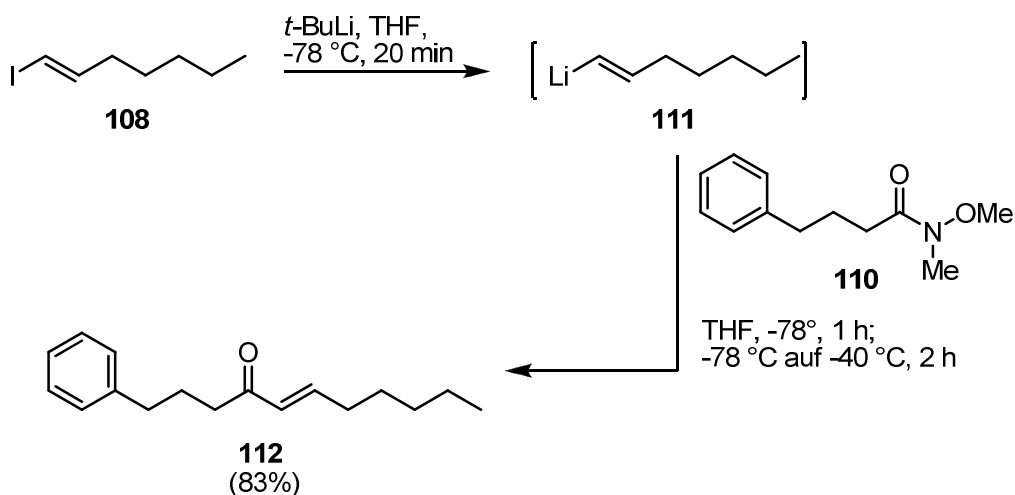


Abb. 45. Addition von 1-Heptenyllithium (**111**) an das Weinreb-Amid **110**.

Unter analogen Reaktionsbedingungen konnte die Addition von (*E*)-Heptenyllithium (**111**) an das Weinreb-Amid **26** durchgeführt und somit die Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) erfolgreich beendet werden (Abb. 46). Das gewünschte Produkt wurde ausgehend vom Epoxid **76** in 78% Ausbeute über zwei Schritte erhalten und zeigte hinsichtlich seiner analytischen und spektroskopischen Eigenschaften eine sehr gute Übereinstimmung mit den publizierten Werten des Naturstoffes (Tab. 7 und Tab. 8).^[21]

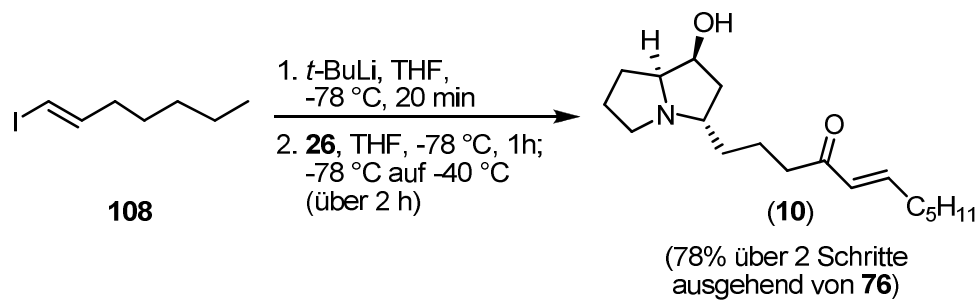


Abb. 46. Abschluss der Totalsynthese von Epohelmin B (**10**).

Tab. 7. Vergleich der ^1H -NMR-Daten vom erhaltenen synthetischen Epohelmin B (**10**) mit den von Snider *et al.* publizierten Daten für das freie Amin.

^1H -NMR Amin 10 (Dissertation)	^1H -NMR Amin 10 (Snider <i>et al.</i>) ^[21]	Δ
6.83 (dt, $J = 15.9, 6.9$ Hz, 1H)	6.83 (dt, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H)	0
6.08 (dt, $J = 15.9, 1.5$ Hz, 1H)	6.08 (br d, $J = 15.9$, 1H)	0
4.17 (br t, $J = 3.5$ Hz, 1H)	4.15 (br, 1H)	0.02
3.74-3.64 (m, 1H)	3.64 (ddd, $J = 7.0, 3.7, 3.7$ Hz, 1H)	0.05
3.10-3.01 (m, 1H)	3.03 (ddd, $J = 8.4, 4.2, 4.2$ Hz, 1H)	0.03
2.95-2.83 (m, 1H)	2.86 (dddd, $J = 11.6, 6.1, 5.5, 5.5$ Hz, 1H)	0.03
2.64-2.51 (m, 3H)	2.58-2.52 (m, 3H)	0.02
2.20 (dq, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H)	2.20 (dt, $J = 7.3, 6.7$ Hz, 2H)	0
2.10 (ddd, $J = 13.1, 5.3, 0.9$ Hz, 1H)	2.09 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H)	0.01
1.95-1.85 (m, 3H)	1.91-1.86 (m, 3H)	0.01
1.78-1.56 (m, 5H)	1.74-1.66 (m, 2H)	0.03
	1.66-1.54 (m, 3H)	
1.51-1.40 (m, 3H)	1.48-1.40 (m, 3H)	0.02
1.35-1.25 (m, 4H)	1.30 (m, 4H)	0
0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)	0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)	0

Tab. 8. Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten vom erhaltenen synthetischen Epohelmin B (**10**) mit den von Snider *et al.* publizierten Daten für das freie Amin.

^{13}C -NMR Amin 10 (Dissertation)	^{13}C -NMR Amin 10 (Snider <i>et al.</i>) ^[21]	Δ
200.5	200.6	-0.1
147.5	147.6	-0.1
130.3	130.3	0
72.0	72.0	0
70.0	69.8	0.2
64.9	64.7	0.2
55.0	55.1	-0.1
43.9	43.9	0
40.1	40.1	0
36.2	36.4	-0.2
32.4	32.4	0
31.4	31.3	0.1
27.79	27.75	0
27.64	27.66	0
24.3	24.3	0
22.4	22.4	0
21.9	21.9	0
13.9	13.9	0

Insgesamt konnte Epohelmin B (**10**) in der bisher kürzesten veröffentlichten Totalsynthese in nur 11 Stufen in der längsten linearen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 28% dargestellt werden.^[94] Als Schlüsselschritte der Synthese dienen eine enantioselektive 2-Aza-Cope-Umlagerung sowie eine Reaktionsfolge, die mittels einer Ruthenium-katalysierten Ringschlussmetathese, einer Mangan-katalysierten Epoxidierung und einer transannularen Zyklisierung zur Pyrrolizidin-1-ol Struktur führt. Die Einführung der Seitenkette im letzten Reaktionsschritt durch Addition eines Lithiumorganyls an ein Weinreb-Amid ermöglicht zudem den leichten Zugang zu Analoga (s. Kap. 2.4.).

2.4. Synthese der Analoga von Epohelmin B

Vergleicht man Epohelmin B (**10**) mit bekannten, vollständig synthetischen Lanosterin-synthase-Inhibitoren,^[95] so zeigt sich eine gewisse strukturelle Verwandtschaft zum besonders wirksamen Cholesterinsenker Ro 48-8071 (**113**) ($IC_{50} \approx 6.5$ nM). Dieser senkt in verschiedenen Tiermodellen den Cholesteringehalt im Blut in vergleichbarem Maß wie der Wirkstoff Simvastatin (Zocor®) (Abb. 47).^[96,97,98]

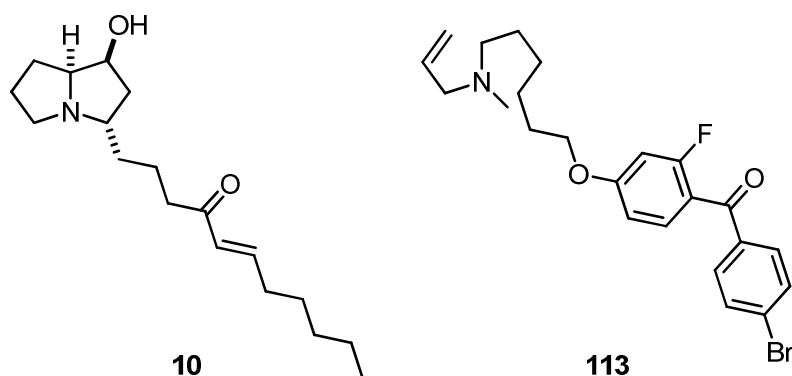


Abb. 47. Struktureller Vergleich von Epohelmin B (**10**) und Ro 48-8071 (**113**).

Durch Kristallisation eines Komplexes der menschlichen Lanosterin-Synthase mit Ro 48-8071 (**113**) konnten Forscher der Firma Hoffmann-La Roche einen Einblick in den Wirkmechanismus dieses Inhibitors erhalten.^[97] So bildet das Stickstoffatom von **113** eine Wasserstoffbrückenbindung mit Asp 455 der Lanosterin-Synthase, deren Carbonsäurefunktionalität die säurekatalysierte Zyklisierung von Squalenoxid (**6**) zu Lanosterin (**7**) auslöst (vgl. Abb. 4). Von ähnlicher Bedeutung ist die Carbonyl-Gruppe von **113**, die über eine Wasserbrücke eine starke Wechselwirkung zu Ile 338 eingeht. Diese Wechselwirkung wird durch zusätzliche anziehende Kräfte der benachbarten elektronenarmen Arene mit der π -elektronenreichen Bindungstasche des Enzyms stabilisiert.^[96,97] Wie erwartet, spielt dabei der Abstand zwischen dem Amin-Stickstoffatom und der Carbonyl-Gruppe von **113** eine entscheidenden Rolle für eine wirksame Bindung an das Enzym.

Obwohl bislang keine biochemischen oder strukturellen Daten für die Wechselwirkung von Epohelmin B (**10**) mit der Lanosterin-Synthase bekannt sind, könnte man über eine mögliche Strukturverwandtschaft zum synthetischen Inhibitor Ro 48-8071 (**113**) spekulieren. So verfügt Epohelmin B (**10**) wie **113** über ein basisches Stickstoffatom, das sich in einem geeigneten Abstand zu einer Carbonyl-Gruppe befindet, die von einem π -System flankiert wird. Um den

Wirkmechanismus von Epohelmin B (**10**) näher zu untersuchen, sollten daher Analoga des Naturstoffes dargestellt werden, die sich in der Seitenkette der mutmaßlich „pharmakophoren“ Leitstruktur unterscheiden.

Durch Addition von verschiedenen lithiumorganischen Verbindungen bzw. Grignard-Reagenzien an die Weinreb-Amide **26** und **106** wurden einige Analoga von Epohelmin B in guter Ausbeute synthetisiert (Abb. 48 und Abb. 49). Die beiden diastereomeren Phenyl-Derivate **115** und **118** wurden durch die mögliche Strukturverwandtschaft zu Ro 48-8071 (**113**) inspiriert, während mit Hilfe des gesättigten Analogs **114** untersucht werden sollte, ob die Anwesenheit eines π -Elektronensystems im Pharmakophor für die biologische Aktivität des Inhibitors wichtig ist. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Hybridisierungsgrad des α -C-Atoms der Carbonyl-Gruppe und der Inhibierung der Lanosterin-Synthese zu studieren, wurde neben dem gesättigten Analogon **114** noch das Alkin-Derivat **116** hergestellt. Der Vergleich der biologischen Eigenschaften von Epohelmin B (**10**) und seinem Diastereomer *epi*-Epohelmin A (**117**) sollte den Einfluss der Stereochemie auf die Inhibitoraktivität verdeutlichen.

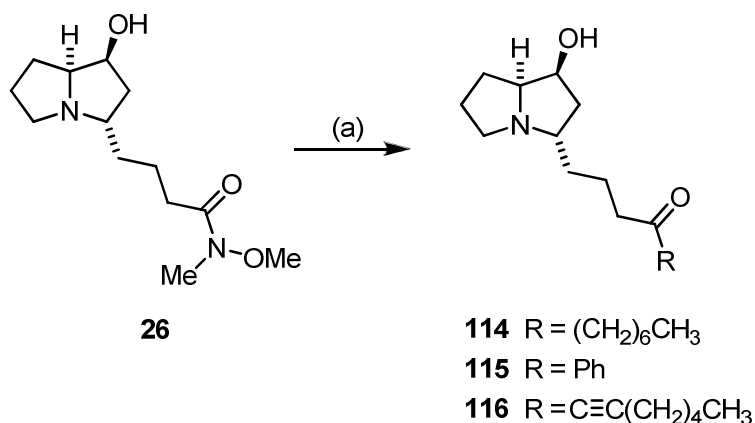


Abb. 48. Synthese der Analoga von Epohelmin B (**10**): (a) Heptylmagnesiumbromid, THF, 0 °C auf RT (über 3 h), 60% (**114**, über 2 Schritte ausgehend von **76**); oder: PhMgBr, THF, –20 °C auf RT (über 2 h), 68% (**115**, über 2 Schritte ausgehend von **76**); oder: 1-Heptynyllithium, THF, –78° auf –20 °C (über 3 h), 65% (**116**, über 2 Schritte ausgehend von **76**).

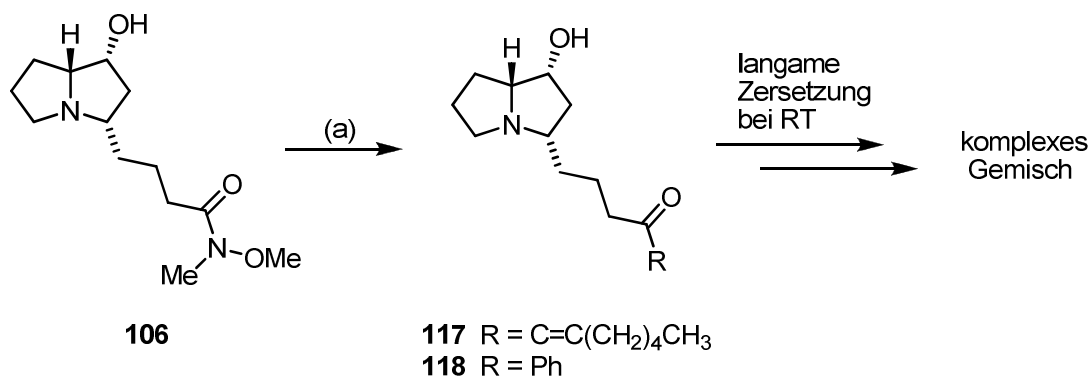


Abb. 49. Synthese von *epi*-Epohelmin A (**117**) und dem Phenyl-Analog **118**: (a) **108**, THF, *t*-BuLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 min; **106**, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (über 3 h), 65% (**117**, über 2 Schritte ausgehend von **77**). (b) PhMgBr, THF, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT (über 2 h), 60% (**118**, über 2 Schritte ausgehend von **77**).

Die erhaltenen “Epohelmin-artigen” Analoga wurden in guten Ausbeuten erhalten. Sie sollten einen Einblick in die Struktur-Wirkungsbeziehung von Epohelmin B (**10**) ermöglichen und die erhaltenen Ergebnisse die Hypothese der funktionellen Verwandtschaft zum Inhibitor Ro 48-8071 (**113**) bestätigen bzw. widerlegen.

3. Unsymmetrisch substituierte *N*-heterocyclische Carbene und ihr Einsatz in der Übergangsmetallkatalyse

3.1. Einleitung

Carbene sind ungeladene Moleküle, die ein zweiwertiges Kohlenstoffatom mit Elektronensextett enthalten, und deren Reaktivität sich daher erheblich von den Verbindungen des vierwertigen Kohlenstoffs unterscheidet. Aufbauend auf den Pionierarbeiten von Curtius,^[99] Staudinger^[100] und anderen Arbeitsgruppen^[101] wurden sie durch Doering^[102] in den 1950er Jahren in die organische Chemie eingeführt und von Fischer^[103] erstmals 1964 im Gebiet der metallorganischen Chemie verwendet. Heutzutage zählen Carbene zu den am besten untersuchten reaktiven Spezies^[104] und haben sich als Katalysatoren,^[105] Liganden^[106] und Reagenzien^[107] in vielen Bereichen der Chemie etabliert.

3.1.1. Die elektronischen Eigenschaften von Carbenen

Carbene können entweder eine lineare oder eine gewinkelte Struktur besitzen. Im ersten Fall ist das Carben-Kohlenstoffatom sp -hybridisiert und hat zwei nichtbindende Orbitale (p_x und p_y). Im zweiten Fall liegt eine sp^2 -Hybridisierung vor, in der das p_y -Orbital nahezu unverändert bleibt (mit p_π bezeichnet) und das ehemalige p_x -Orbital durch den erhöhten s -Charakter stabilisiert ist (und mit σ bezeichnet wird) (Abb. 50).^[108]

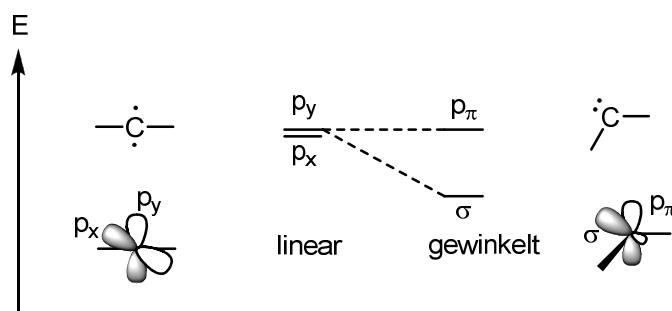


Abb. 50. Bindungswinkel von Carbenen und der daraus resultierende Grenzorbitaltyp.

Für die vorherrschende, da energetisch günstigere, gewinkelte Struktur, existieren insgesamt vier mögliche elektronische Konfigurationen (Abb. 51). So können sich die beiden nichtbindenden Elektronen in zwei verschiedenen Orbitalen mit parallelem Spin aufhalten (Triplettcarbene mit $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration) oder sich im gleichen σ - bzw. p_π -Orbital befinden (Singulettcarbene mit σ^2 - bzw. p_π^2 -Konfiguration). Außerdem existiert noch ein angeregter Singulett- 1B_1 -Zustand mit einer $\sigma^1 p_\pi^1$ -Konfiguration. Die unterschiedliche Spinmultiplizität von Singulett- und Triplettcarbenen hat große Auswirkungen auf deren Struktur und Reaktivität.^[108,109]

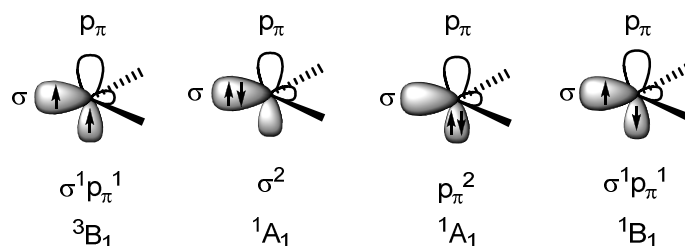


Abb. 51. Die vier möglichen Elektronenkonfigurationen von Carbenen.

3.1.2. Triplettcarbene

Aufgrund ihrer zwei einfach besetzten Orbitale werden Triplettcarbene als Diradikale betrachtet. Bei ihnen handelt es sich in der Regel um kurzlebige Spezies, die aber durch sterische Abschirmung kinetisch stabilisiert werden können. So gelang es Tomioka *et al.*, die Trimerisierung des Anthrylcarbens **119** zu **122** durch sterisch anspruchsvolle Substituenten zu unterbinden (Abb. 52).^[110,111]

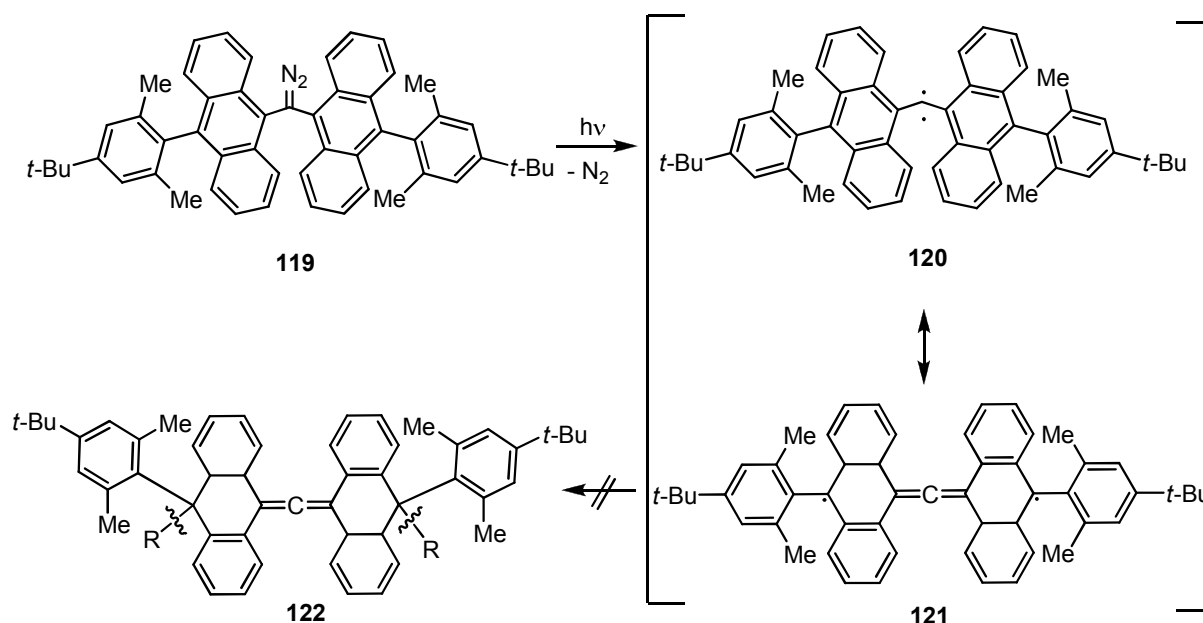


Abb. 52. Synthese eines isolierbaren Triplett-Carbens **122** nach Tomioka *et al.*

3.1.2. Singulettcarbene

Für Methylen (:CH_2), das strukturell einfachste Carben, ist der Triplettzustand um ca. 9 kcal/mol energieärmer als der Singulettzustand.^[112] Substituenten am Carben-Kohlenstoffatom beeinflussen jedoch die Multiplizität des Grundzustands.^[108] So stabilisieren Substituenten mit negativem induktiven Effekt durch den erhöhten s-Charakter das nichtbindende σ -Orbital des Carbens, ohne das p_π -Orbital zu beeinflussen. Dies vergrößert den Energieunterschied zwischen σ - und p_π -Orbital und der Singulettzustand wird begünstigt (Abb. 53a). Im Gegensatz dazu führen Substituenten mit +I-Effekt zu einer geringeren Energiedifferenz zwischen dem σ - und p_π -Orbital und stabilisieren somit den Triplettzustand (Abb. 53b).^[108]

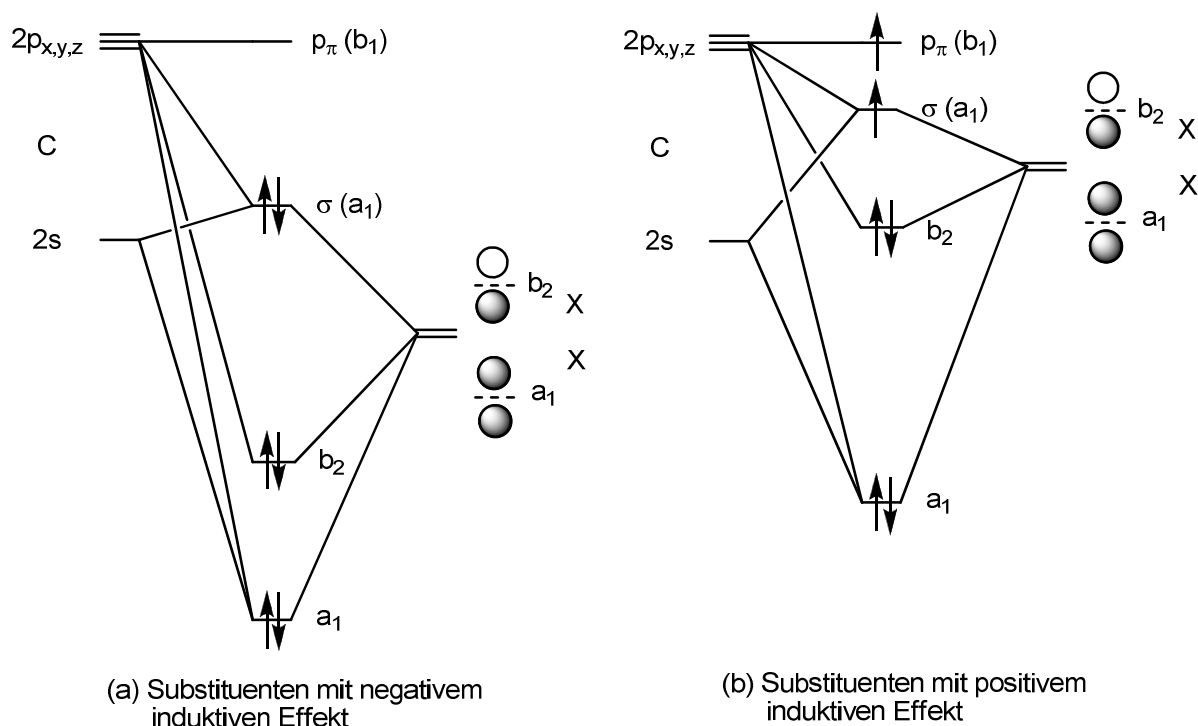


Abb. 53. Induktiver Substituenteneffekt bei C_{2v} -symmetrischen Carbenen.^[108]

Mesomere Effekte, d. h. die Wechselwirkung der Orbitale des Carben-Kohlenstoffatoms mit geeigneten p- oder σ -Orbitalen der beiden Carben-Substituenten, spielen neben den induktiven Effekten eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung von Carbenen. Singulettcarbene werden aufgrund dieser beiden elektronischen Substituenteneinflüsse in drei Klassen eingeteilt (Abb. 54):^[108]

1.) Carbene mit zwei π -Donor- σ -Akzeptor-Substituenten

Zu dieser Gruppe gehören u. a. die stark gewinkelten *N*-heterocyclischen Carbene (NHCs) vom Imidazol-2-yliden-Typ **123**, die sowohl durch den $-I$ -Effekt der Substituenten als auch durch die mesomere Wechselwirkung der freien Elektronenpaare des Stickstoffs mit dem unbesetzten p-Orbital des Carben-Kohlenstoffatoms stabilisiert werden („Push-Pull-Effekt“). Aufgrund dieser Stabilisierung gehen NHCs keine elektrophilen Reaktionen wie Cycloadditionen oder Insertionen ein und sind in Lösungsmitteln wie THF, Acetonitril oder flüssigem Ammoniak handhabbar. Da die C-N-Bindungen von NHCs einen geringen Mehrfachbindungscharakter besitzen, können sie durch die Superposition der zwei zwitterionischen Strukturen **123a** und **123b** mit einer negativen Ladung am Carbenzentrum beschrieben werden (Abb. 54a).

2.) Carbene mit zwei π -Akzeptor- σ -Donor-Substituenten

Zu den Vertretern dieser Klasse werden die Diborylcarbene **124** gezählt. Sie besitzen eine lineare Struktur und werden am besten durch die mesomeren Betain-Strukturen **124a** und **124b** mit einer positiven Ladung am Carben-Kohlenstoffatom beschrieben (Abb. 54b).

3.) Carbene mit einem π -Donor- und einem σ -Akzeptor-Substituenten

Diese quasi-linearen Carbene, die u. a. durch die Phosphinosilyl- und Phosphinophosphonio-carbene **125** bzw. **126** repräsentiert werden, verfügen über ein polarisiertes Allen-artiges System mit C-P- bzw. C-Si-Mehrfachbindung und können durch die zwitterionischen Strukturen **125a** und **126a** bzw. **125b** und **126b** beschrieben werden (Abb. 54c).

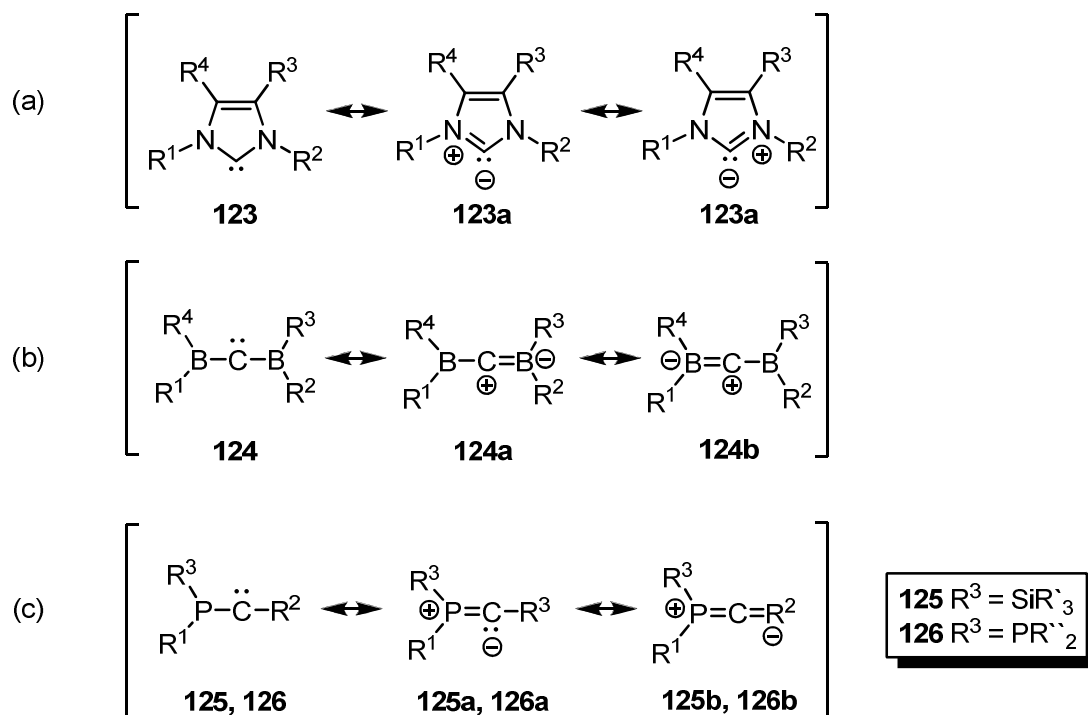


Abb. 54. Unterschiedliche Arten von Singulettcarbenen.

Verglichen mit den genannten elektronischen Effekten tragen sterische Effekte nur bedingt zur Stabilisierung des Grundzustandes von Singulettcarbenen bei.

3.1.3. N-heterocyclische Carbene

Aufbauend auf den Pionierarbeiten von Wanzlick *et al.*^[113] und Öfele^[114] in den 1960er Jahren, die als erste NHC-Komplexe im Labor darstellen konnten, gelang es Arduengo *et al.* 1991 erstmals, ein stabiles und kristallines NHC in freier Form zu isolieren (Abb. 55).^[115] Dafür wurde Bis-1,3-(adamantyl)imidazoliumchlorid (**127**, IAd·HCl)[§] in Gegenwart katalytischer Mengen DMSO mit Natriumhydrid in THF umgesetzt und so das freie Carben (**128**, IAd) erhalten.

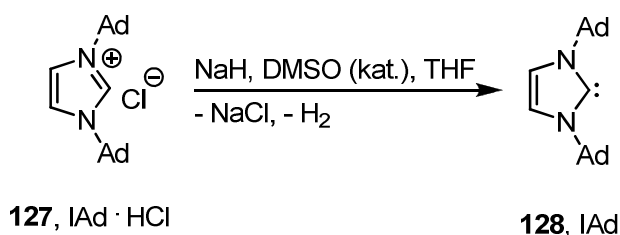


Abb. 55. Synthese des ersten freien und isolierbaren NHCs (**128**, IAd) durch Arduengo *et al.*^[115]

Im Jahre 1995 berichtete die Arbeitsgruppe von Herrmann über die besondere Eignung von NHCs als inerte Liganden in der Übergangsmetallkatalyse.^[116] Dies führte in der Folge zu großen Forschungsaktivitäten^[106] und resultierte in einer Vielzahl verschiedener NHC-Strukturen:^[117] Imidazol-2-ylidene **129**,^[115] Imidazolin-2-ylidene vom Typ **130**,^[118] Benzimidazol-2-ylidene **131**,^[119] Dipyridoimidazolin-2-ylidene **132**,^[120] Imidazopyridin-2-ylidene **133**,^[121] 1,2,4-Triazolin-2-ylidene **134**,^[122,105e] Carbene vom Typ **135**,^[123] Bisoxazolin-basierte NHCs **136**,^[124] Thiazol-2-ylidene **137**,^[125,126] viergliedrige Diaminocarbone vom Typ **138**,^[127] Tetrahydropyrimidin-2-ylidene **139**,^[128] Perimidin-basierte NHCs **140**^[129] und Carbene mit einem siebengliedrigen Heterocyclus **141**^[130] (Abb. 56).

[§] Aufgrund ihrer stark ausgeprägten Protonenaffinität (ca. 250 kcal/mol in der Gasphase) zählen die NHCs zu den stärksten bekannten Neutralbasen ($\text{p}K_{\text{S}} > 23$). Um diese Beziehung zwischen Base und konjugierter Säure zu verdeutlichen, werden die Azoliumsalze im Rahmen der Dissertation als $\text{NHC} \cdot \text{HX}$ angegeben.

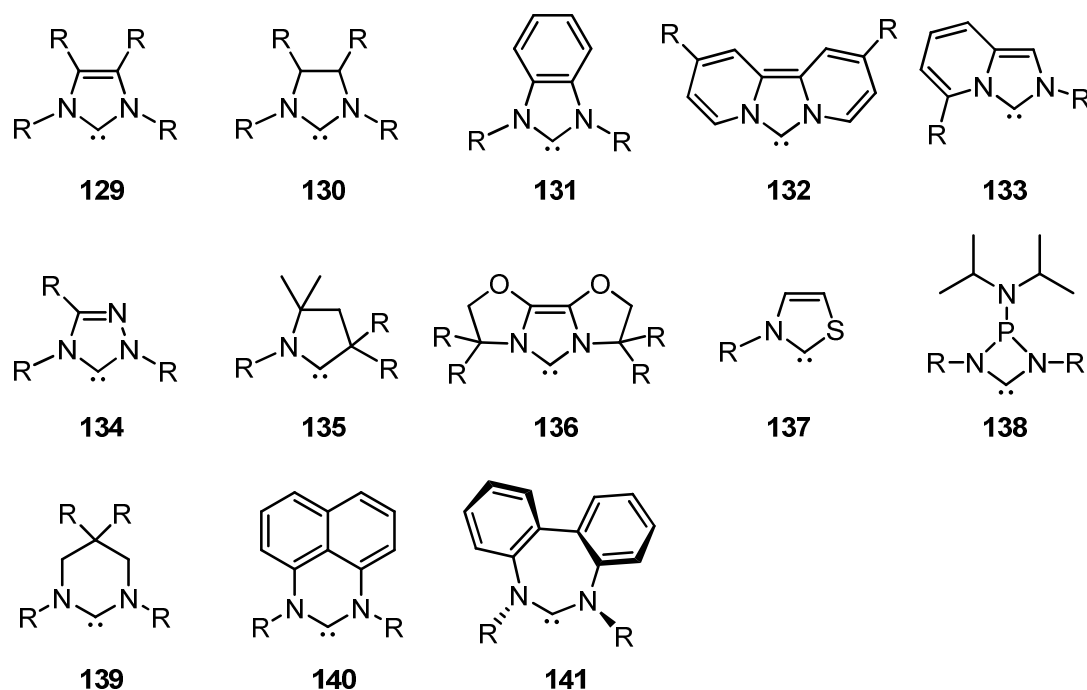


Abb. 56. Verschiedene Klassen *N*-heterocyclischer Carbene.

Viele dieser Strukturen wurden als Liganden in Übergangsmetallkomplexen verwendet.^[106] Bisher haben jedoch nahezu ausschließlich von symmetrischen Imidazoliumsalzen abgeleitete NHC-Derivate [z. B. IPr (**142**)] oder auf symmetrischen Imidazoliniumsalzen basierende Carbene [z. B. SIPr (**143**) und SIMes (**144**)] in der homogenen Katalyse Bedeutung erlangt. Ein herausragendes Beispiel ist der von Grubbs *et al.* entwickelte Ruthenium-Metathesekatalysator **71**, in dem gegenüber dem Grubbs-Katalysator **72** der ersten Generation einer der beiden Tricyclohexylphosphan-Liganden durch das sterisch anspruchsvolle Carben SIMes (**144**) ersetzt wurde (vgl. S. 24). Der verwendete NHC-Ligand sorgte für eine erheblich höhere Stabilität und Aktivität des Katalysators sowie für eine verbesserte Substratbreite.^[63,131,9]

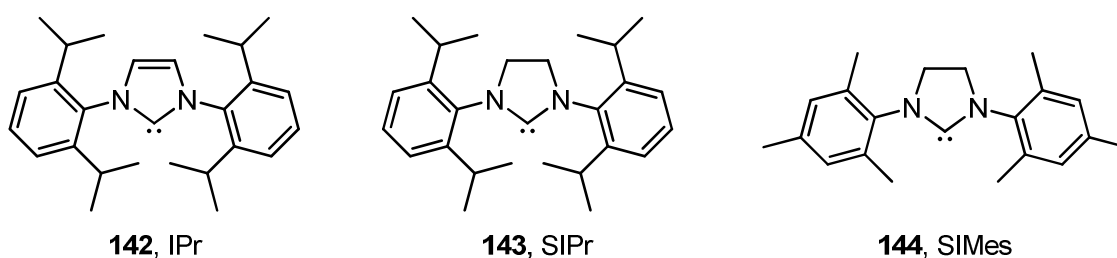


Abb. 57. Symmetrische NHCs, die als Liganden in katalytischen Prozessen häufig Einsatz finden: IPr (**142**), SIPr (**143**) und SIMes (**144**).

3.1.5. Synthese von *N*-heterocyclischen Carbenen

Die vielseitigste Darstellungsmethode für NHCs ist die Umsetzung von Azoliumsalzen mit einer starken Base (Abb. 58).^[115,118a,132] Da die dabei erhaltenen NHCs in der Regel luft- und feuchtigkeitsempfindlich sind, müssen sie unter Inertbedingungen gehandhabt werden. In übergangsmetallkatalysierten Reaktionen (wie z. B. Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen) wird die Deprotonierung der Azolium-Vorläufer in den meisten Fällen in Gegenwart eines basischen metallorganischen Reagenzes oder einer externen Base durchgeführt.^[106c] Bei diesen „*in situ*“-Protokollen erfolgt die Katalysatorherstellung vor oder während der Zugabe der Kupplungspartner durch Umsetzung der NHC-Vorstufe mit einer Palladiumquelle (z. B. PdCl₂, Pd(OAc)₂ oder Pd₂(dba)₃). Auf diese Weise wird eine aufwendige Isolierung und Handhabung des freien NHC-Liganden vermieden. Zur Synthese gesättigter Carbene eignen sich auch die 1,1-Eliminierung von Alkoholen,^[122] Chloroform^[133,134] oder Pentafluorbenzol^[134] und die Reduktion von zyklischen Thioharnstoffderivaten mit geschmolzenem Kalium.^[135,136] Außerdem kann die reversible Dimerisierung von Diaminocarbenen und gesättigten NHCs aus Tetraaminoethylen-Derivaten (Carbendimeren) durch thermische Zersetzung zu erzeugen.^[137,138]

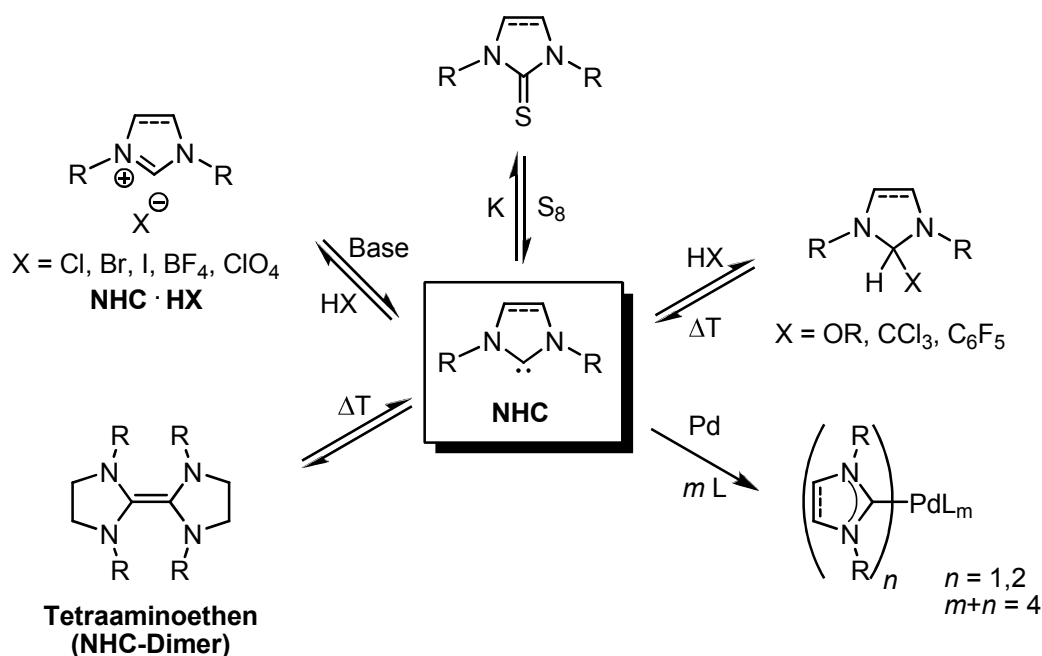


Abb. 58. Wichtige Reaktivitätsmuster für NHCs.

3.1.6. Synthese der Vorläufer *N*-heterocyclischer Carbene

Die am häufigsten verwendeten *N*-heterocyclischen Carbene vom Imidazol-2-yliden- oder Imidazolin-2-yliden-Typ sind aus Imidazolium- und Imidazoliniumsalzen zugänglich, die ihrerseits durch verschiedene, komplementäre Synthesewege dargestellt werden können (Abb. 59):^[106a]

- Die direkte Synthese symmetrischer Imidazoliumsalze ist durch Eintropfkondensation von Glyoxal (**145**), Paraformaldehyd und primären Aminen möglich.
- Eine Variation von (a) erlaubt den Zugang zu *N*-substituierten Imidazolen, die durch Alkylierung in strukturell einfache unsymmetrische Imidazoliumsalze[§] umgewandelt werden können. Ausgehend von Imidazol bzw. Dihydroimidazol können durch zweimalige Alkylierung mit reaktiven Alkyl- bzw. Arylhalogeniden (oder Aryltriflatderivaten) neben unsymmetrischen Imidazolium- auch strukturell einfache Imidazoliniumsalze dargestellt werden.
- Mittels der „Orthoformiat-Route“ werden einfach zugängliche *N,N'*-disubstituierte 1,2-Diamine unter sauren Bedingungen zu den entsprechenden arylsubstituierten Imidazoliumsalzen umgesetzt.

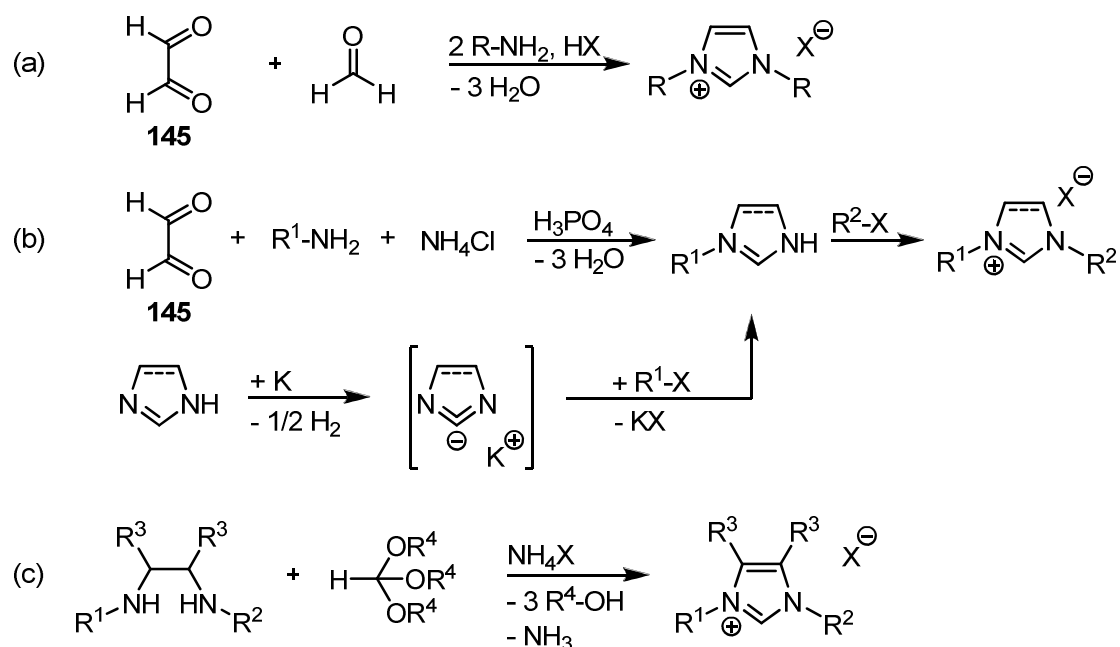


Abb. 59. Synthesewege zu strukturell einfachen Imidazolium- und Imidazoliniumsalzen.

[§] Der Ausdruck „unsymmetrisch“ bezieht sich in der vorliegenden Dissertation in allen Fällen auf unsymmetrisch substituierte Verbindungen (z. B. Imidazoliumsalze und *N*-heterocyclische Carbene) und ist vom Begriff „asymmetrisch“ zu unterscheiden.

Die aufgeführten Syntheserouten sind hervorragend zur Darstellung symmetrischer Imidazoliumsalze geeignet, ermöglichen aber auch den Zugang zu einfachen unsymmetrischen Imidazoliumsalzen, sofern diese über primäre *N*-Alkylsubstituenten verfügen. Hingegen ist die Bildung unsymmetrischer Imidazoliumsalze mit zwei unterschiedlichen Aryl-Gruppen an den *N*-Atomen oder mit einer *N*-Aryl- und einer *N*-tert-Alkyl- bzw. einer *sec*-Alkyl-Gruppe nur sehr eingeschränkt oder überhaupt nicht möglich.

Im Jahre 2006 gelang es der Arbeitsgruppe Fürstner, das Substratspektrum unsymmetrischer Imidazoliumsalze durch Verwendung einer neuen Strategie („Heterocyclen-Interconversion“) erheblich zu erweitern und so eine Vielzahl bisher nicht zugänglicher NHC-Vorläufer zugänglich zu machen (Abb. 60 und Abb. 61).^[139,140] Zur Synthese 4,5-disubstituierter Imidazoliumsalze ($R^3, R^4 \neq H$) wurden von Fürstner *et al.* α -Hydroxyketone vom Typ **146** mit einem entsprechendem Amin R^1-NH_2 und katalytischen Mengen Salzsäure umgesetzt. Unter azeotroper Wasserabspaltung wurden so α -Aminoketone **147** erhalten, die zu den Formamiden **148** *N*-formyliert wurden. Durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid und einer starken Mineralsäure (wie HBF_4 oder $HClO_4$) wurden die Formamide **148** zu Oxazoliniumsalzen **152**·HX zyklisiert, die durch einfache Kristallisation isoliert werden konnten. Die Darstellung 4,5-unsubstituierter Imidazoliumsalze ($R^3=R^4=H$) erfolgte durch *N*-Alkylierung von primären Aminen R^1-NH_2 mit 2-Brom-1,1-diethoxyethan **149** zu den Acetalen **150**. Diese wurden anschließend in analoger Weise in Oxazoliniumsalze vom Typ **152**·HX umgewandelt. Im Schlüsselschritt der Synthesesequenz wurden die erhaltenen Oxazoliniumsalze mit einem zweiten primären Amin R^2-NH_2 zu den hydroxylierten Imidazoliniumsalzen **153**·HX umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurden ohne weitere Reinigung mit Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen HX bei 80 °C zur Reaktion gebracht und so die gewünschten unsymmetrischen Imidazoliumsalze **154**·HX in guter bis sehr guter Ausbeute isoliert. Neben der Darstellung achiraler Imidazoliumtetrafluoroborate und -perchlorate (z. B. **155**· HBF_4 -**162**· $HClO_4$) ermöglicht die Synthesemethode auch den Zugang zu chiralen NHC-Vorläufern (z. B. **163**· $HClO_4$).^[141]

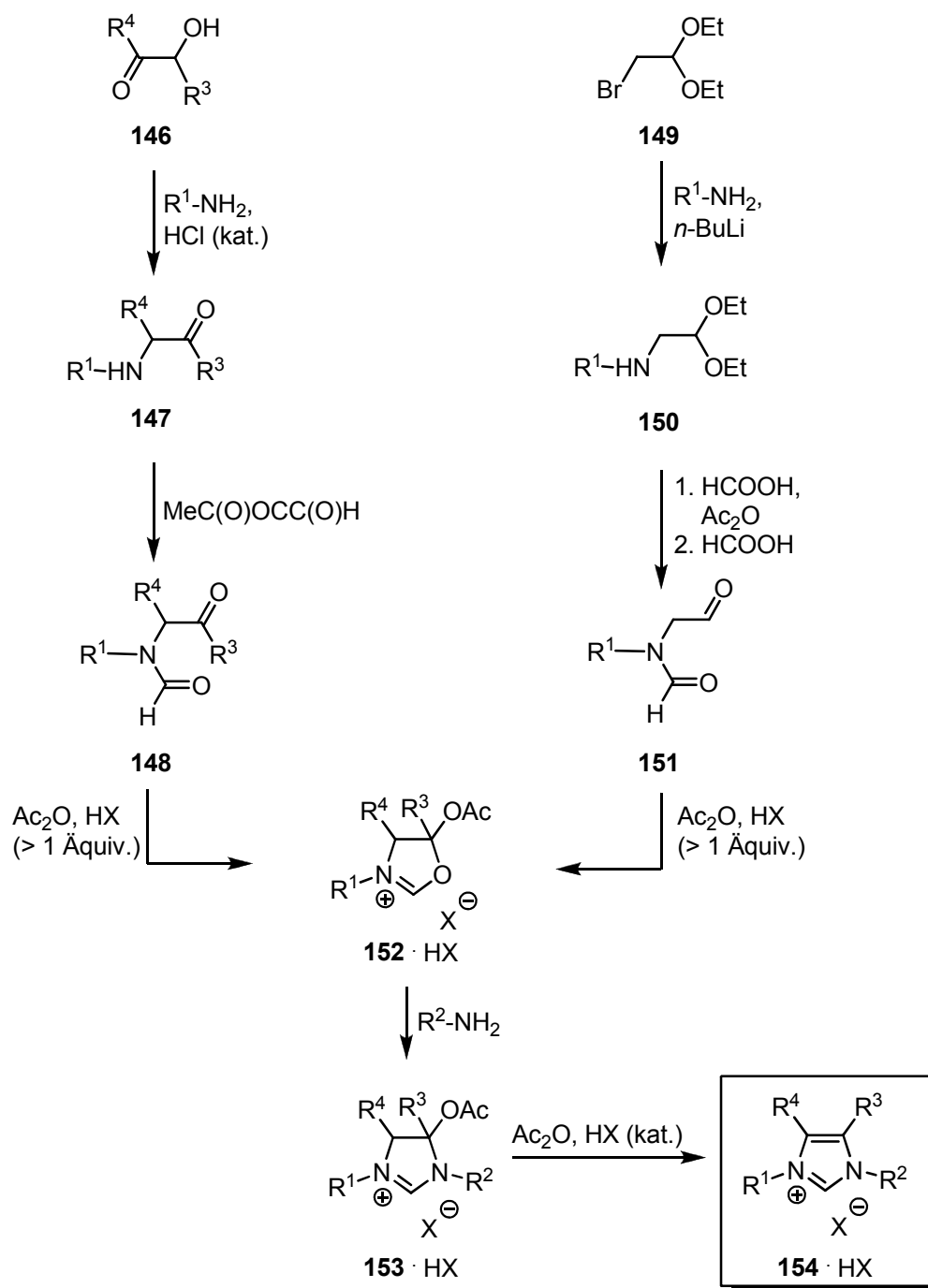


Abb. 60. Synthese unsymmetrischer Imidazoliumsalze vom Typ **154**·HX durch Heterocyclen-Interconversion.^[139]

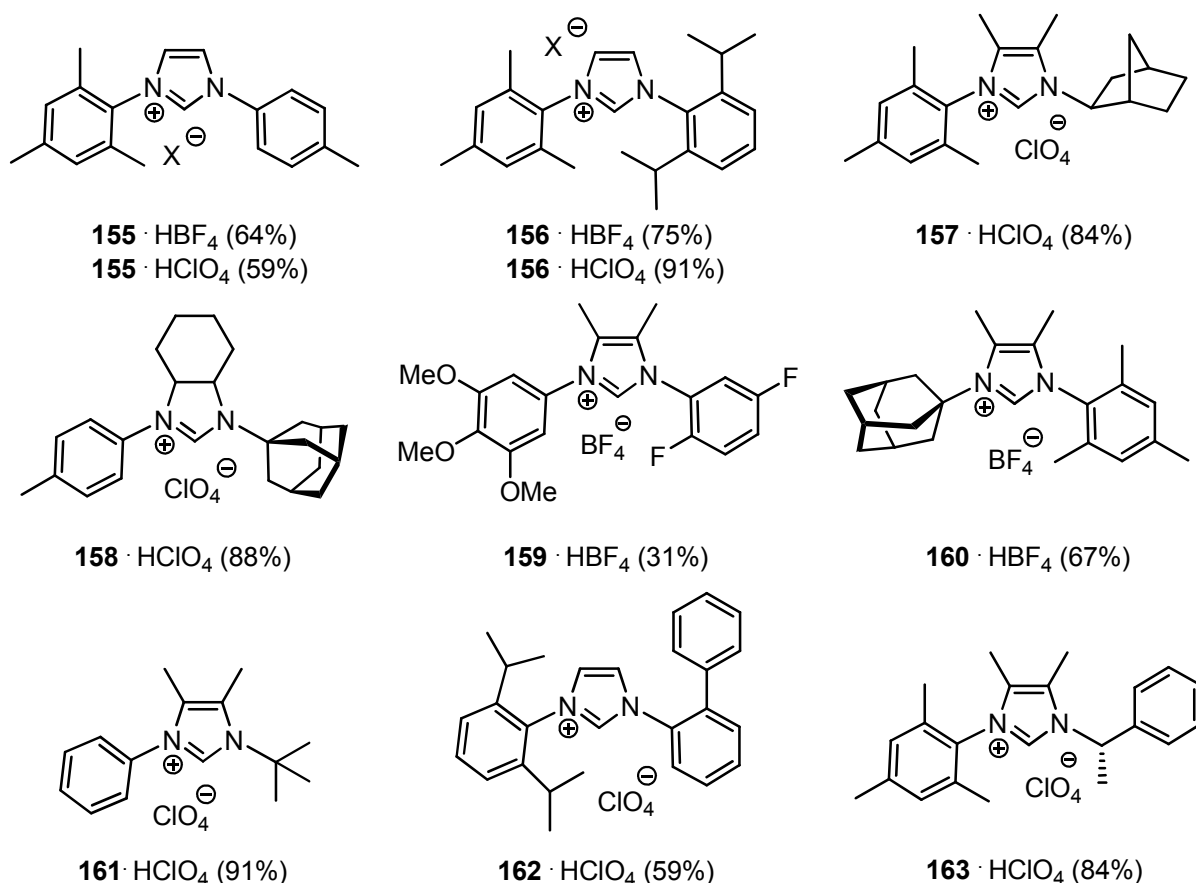


Abb. 61. Auswahl einiger unsymmetrischer Imidazoliumsalze, die durch Heterocyclen-Interconversion erhalten wurden (Ausbeuten jeweils über 3 Schritte ausgehend von **148** bzw. **151**).^[139]

In weiteren Untersuchungen in der Arbeitsgruppe Fürstner wurde die Heterocyclen-Interconversion für die Synthese der β -Binaphtholamin-basierten Imidazoliumsalze **165**·HBF₄, **166**·HBF₄ und **167**·HBF₄ genutzt (Abb. 62)^[142] und so modifizierte Versionen des von Hoveyda *et al.*^[143] beschriebenen Imidazoliumchlorids **164**·HCl zugänglich gemacht.

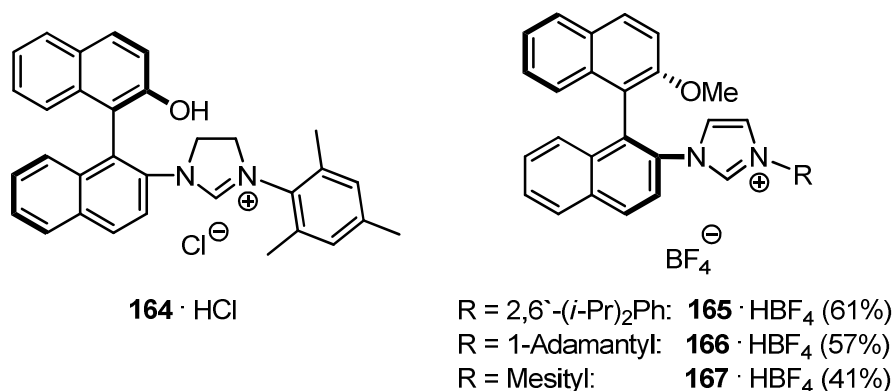


Abb. 62. Chirale Ligandenvorläufer auf Basis von β -Binaphtholamin nach Hoveyda *et al.* bzw. nach Fürstner *et al.* (Ausbeuten über 3 Schritte ausgehend von **174**).

Das zur Heterocyclen-Interconversion benötigte chirale Formamid **174** wurde ausgehend vom (–)-Menthol-basierten Ester **168**^[144] in 6 Schritten dargestellt (Abb. 63).^[142] Zunächst wurde **168** in einer diastereoselektiven Kupplung mit dem Bromid **169** zum Binaphthylester **170** umgesetzt. Nach Kristallisation von **170** wurde das gewünschte Stereoisomer mit einem Diastereomerenverhältnis von *dr* > 99:1 erhalten. Die anschließende Verseifung von **170** lieferte die Carbonsäure **171**, die mittels Curtius-Umlagerung in das gewünschte 2'-Methoxy-2-binaphthylamin **172** überführt wurde. Durch Alkylierung mit 1-Brom-2,2-diethoxyethan (**149**) und nachfolgender Umsetzung des Acetals **173** mit Ameisensäure war Formamid **174** zugänglich.

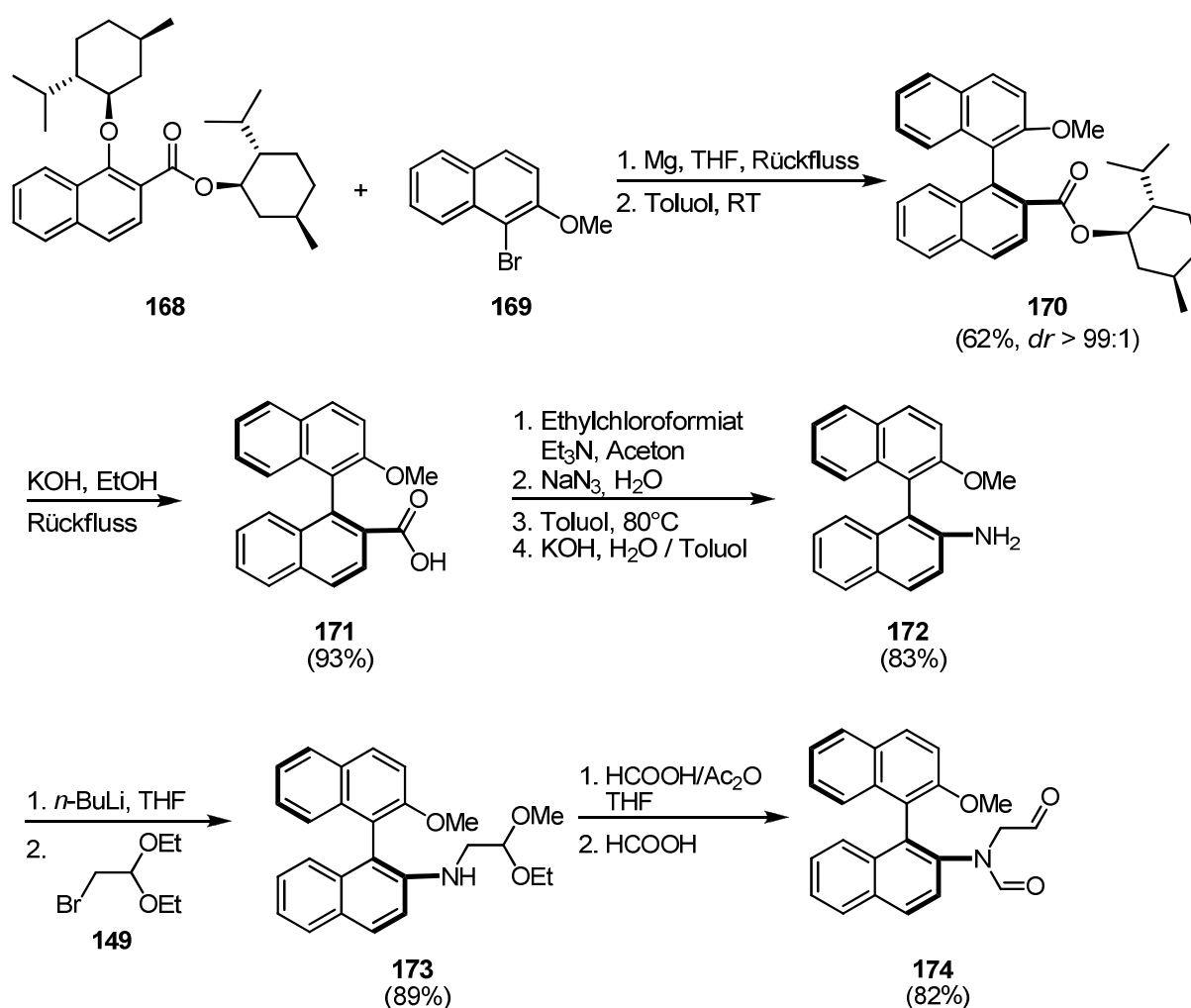


Abb. 63. Synthese des axial-chiralen Formamids **174**.^[142]

3.1.7. N-heterocyclische Carbene als Liganden in der metallorganischen Chemie

In ihren wegweisenden Untersuchungen konnten Herrmann *et al.* zeigen, dass Palladium-NHC-Komplexe hervorragende Katalysatoren für Heck-Reaktionen sind und sich durch hohe katalytische Aktivität und lange Lebensdauer auszeichnen (Abb. 64).^[116]

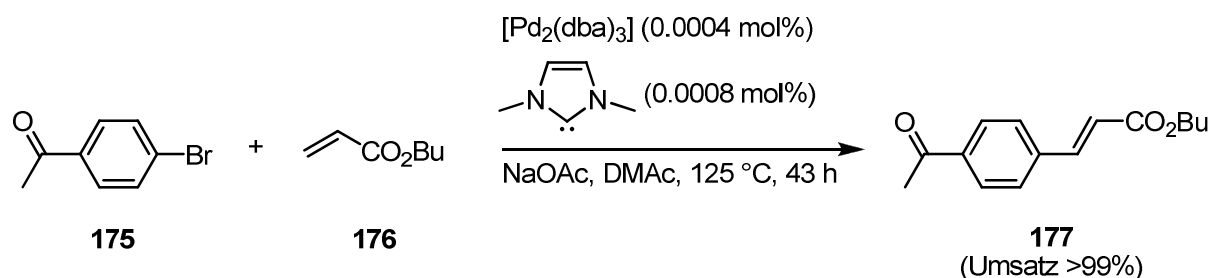


Abb. 64. Erste Anwendung von NHCs in der Übergangsmetallkatalyse durch Herrmann *et al.*^[116]

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden NHC-Liganden in einer Vielzahl Palladium-katalysierter Reaktionen eingesetzt und haben sich in etlichen Fällen selbst gegenüber den elektronenreichsten tertiären Phosphanen als überlegen erwiesen.^[106c] Aufgrund ihres stärkeren σ -Donorcharakters, bei nur geringer π -Rückbindung, können durch NHCs auch anspruchsvolle Substrate in oxidativen Additionen aktiviert werden. Gleichzeitig begünstigen ihre besondere Topologie (Abb. 65) und ihr hoher sterischer Anspruch die reduktive Eliminierung.

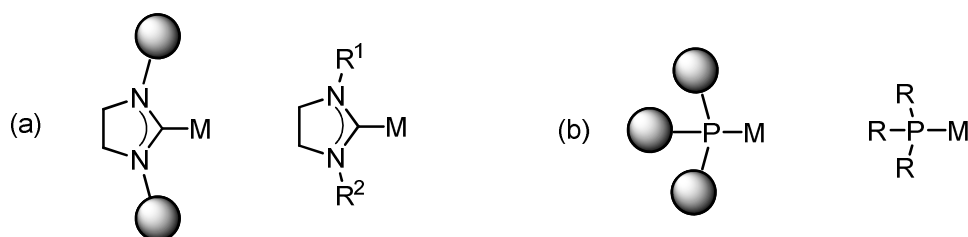


Abb. 65. Strukturvergleich von (a) Metall-NHC-Komplexen und (b) Phosphan-Metall-Komplexen.

Außerdem bewirken die starken Palladium-NHC-Bindungen eine hohe Stabilität der aktiven Spezies. Dies ermöglicht katalytische Reaktionen in Gegenwart von Luft und Wasser, bei hohen Temperaturen, bzw. die Verwendung äquimolarer Ligand/Palladium-Mengen.^[106c] Diese besonderen Eigenschaften von Palladium-NHC-Komplexen haben sich mittlerweile in

vielen bekannten Palladium-katalysierten Reaktionen als vorteilhaft erwiesen,^[106c] z. B. bei Suzuki-Miyaura-Kupplungen,^[145,146] Alkyl-Alkyl-Kupplungen nach Negishi,^[147] Sonogashira-Kupplungen mit Aryl-^[148] und Alkylbromiden^[149], Heck-Reaktionen,^[150] Buchwald-Hartwig-Aminierungen,^[151] π -Allyl-Alkylierungen (Tsuji-Trost-Reaktionen),^[152] Arylierungen von Malonnitril,^[153] Dehalogenierungen von Arenen^[154] und Alkin-Dimerisierungen.^[155] In den meisten Fällen zeigten die sterisch anspruchsvollen symmetrischen Liganden IPr (**142**) und SIPr (**143**) bzw. ihre Azolium-Vorläufer die höchste Aktivität und das breiteste Substratspektrum.

Neben ihrem Einsatz in Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen sind Metall-NHC-Komplexe auch für zahlreiche Oxidationsreaktionen,^[156] die Ruthenium-katalysierte Ringschlussmetathese von Olefinen^[131] und für eine Reihe weiterer Reaktionen (u. a. Umlagerungen, Cycloadditionen, reduktive Kupplungen, Hydrierungen und Transfer-Hydrierungen, Hydroaminierungen, Hydroformulierungen, konjugierte Additionen, Oligomerisierungen und Polymerisationen)^[157] verwendet worden. In diesen Prozessen wurden neben Ruthenium- und Palladium-NHC-Komplexen eine Vielzahl unterschiedlicher Nickel-, Kupfer-, Rhodium-, Iridium- und Gold-NHC-Katalysatoren eingesetzt.^[157] Auch in diesen Reaktionen wurden in den meisten Fällen symmetrische NHCs wie IPr (**142**) und SIPr (**143**) als Liganden für die jeweiligen Metallkomplexe verwendet.

Im Gegensatz dazu finden sich nur sehr wenige Beispiele in der Literatur, die den Einsatz unsymmetrischer NHCs^[158] in übergangsmetallkatalysierten Reaktionen beschreiben. Derartige Carbene wurden bisher lediglich in Palladium-katalysierten Enolat-Arylierungen,^[159] der Ruthenium-katalysierten Olefinmetathese,^[160,161] Kupfer-katalysierten allylischen Alkylierungen^[159,162] und 1,4-Additionen an konjugierte Enone genutzt.^[163] Außerdem berichteten Organ *et al.* 2005 über den Einsatz unsymmetrischer NHCs in der Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung von nicht aktivierten Alkylbromiden mit Alkylorganozinkreagenzien (Abb. 66).^[147] Während katalytische Mengen [Pd₂(dba)₃] und SIPr·HCl (**143**·HCl) die Kreuzkupplung von 1-Brom-3-phenylpropan (**178**) mit *n*-Butylzinkbromid (**179**) in Ausbeuten von 85% ermöglichten, lieferte SIPr·Et·HCl (**181**·HCl) das gewünschte Produkt **180** nur in einer Ausbeute von 47%. Andere unsymmetrische Imidazoliumchloride führten zu noch geringeren Ausbeuten. Dies weist auf eine direkte Beziehung zwischen der Topologie der NHCs, die durch die flankierenden *N*-Substituenten erzeugt wird, und ihrer Katalysatoraktivität in der Negishi-Kupplung hin.^[147]

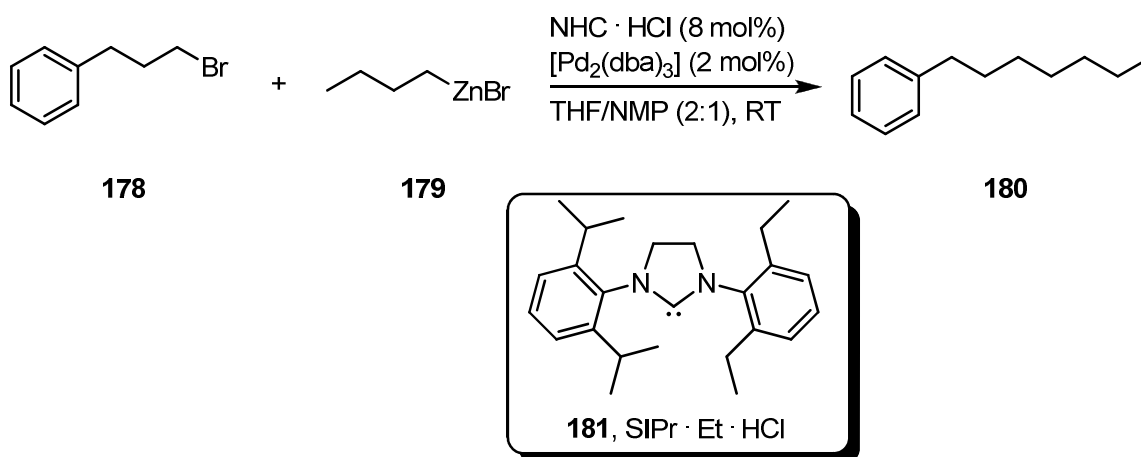


Abb. 66. Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung nach Negishi *et al.*^[147]

3.1.8. Einsatz *N*-heterocyclischer Carbene als Steuerliganden in der asymmetrischen Katalyse

Im Jahre 1997 beschrieben Enders^[164] and Herrmann^[165] erstmals die Verwendung chiraler NHCs als Steuerliganden in der asymmetrischen Katalyse und konnten asymmetrische Hydrosilylierungen mit Enantioselektivitäten von bis zu 32% *ee* durchführen. Burgess *et al.* berichteten 2001 über den ersten hoch enantioselektiven NHC-basierten Katalysator, der bei der Hydrierung von Olefinen Enantioselektivitäten von bis zu 98% *ee* induzierte.^[166] Bis zum heutigen Tag sind eine Reihe chiraler NHCs und ihr Einsatz als Organokatalysatoren^[105] und als Liganden in asymmetrischen metallkatalysierten Reaktionen^[167,106b,168] beschrieben worden. Die Strukturen der dabei verwendeten Imidazoliumvorläufer lassen sich in fünf Strukturklassen einteilen (Abb. 67.).^[167]

- 1.) Imidazoliumsalze mit zentral-chiralen *N*-Substituenten (z. B. **182**·HCl)^[169]
- 2.) Imidazoliniumsalze mit chiralem *N*-Heterocyclus (z. B. der monodentate NHC-Vorläufer **183**·HCl^[170] und der bidentate NHC-Vorläufer **184**·HCl^[171])
- 3.) Axial-chirale Imidazoliumsalze (z. B. **164**·HCl und **167**·HBF₄, vgl. Abb. 62)
- 4.) Planar-chirale Imidazoliniumsalze (z. B. monodentate NHC-Vorläufer wie **185**·HI^[172] und bidentate NHC-Vorläufer wie **186**·HI^[173] und **187**·HI^[173])
- 5.) Oxazolin-basierte Imidazoliumsalze (z. B. NHC-Vorläufer vom Typus **188**·HI^[166]).

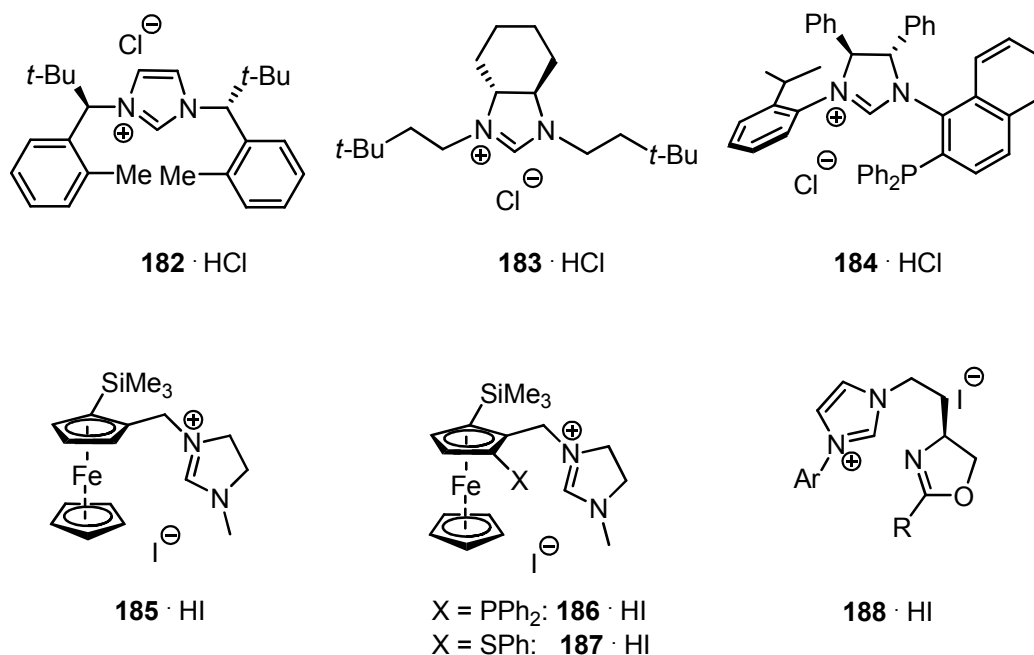
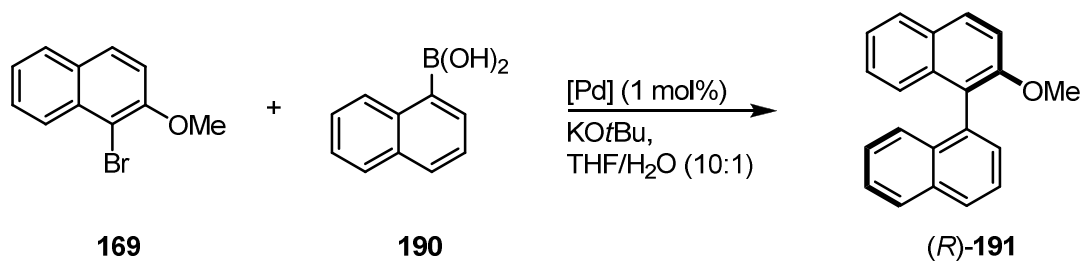


Abb. 67. Verschiedene Klassen chiraler Imidazolium- und Imidazoliniumsalze.

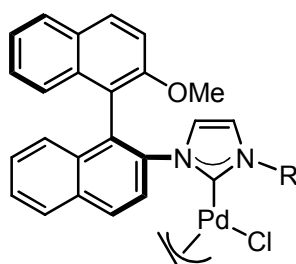
Die Synthese neuer chiraler Metall-NHC-Komplexe und ihr Einsatz in der asymmetrischen Katalyse ist bis heute ein Gebiet mit vielen Forschungsaktivitäten und hat erste Einblicke in die Struktur-Selektivitätsbeziehung in einer Reihe von Reaktionen ermöglicht, z. B. bei asymmetrischen Hydrierungen, 1,4-Additionen, 1,2-Additionen, Hydrosilylierungen, Olefinmetathesen, allylische Substitutionen, α -Arylierungen und katalytischen kinetischen Racematspaltungen.^[167,106b,168]

In der Arbeitsgruppe Fürstner wurden erste Untersuchungen zu den Ligand-Eigenschaften der β -Binaphtholamin-basierten NHCs **165-167** in der Palladium-katalysierten asymmetrischen Suzuki-Kupplung durchgeführt.^[142] Dabei zeigte sich, dass die Struktur des chiralen NHC-Liganden einen großen Einfluss auf die Enantioselektivität besitzt (Tab. 9). Während die 1-Adamantyl- und Mesityl-substituierten Palladium-NHC-Katalysatoren **193** und **194** bei RT Enantiomerenüberschüsse von nur 19% *ee* bzw. 39% *ee* lieferten, wurde mit dem 2,6-Disopropylphenyl-substituierten Palladium-NHC-Komplex **192** ein Enantiomerenüberschuss von 58% *ee* erhalten. Bei 0 °C führte **192** zwar zu einer verbesserten Selektivität von 67% *ee*, jedoch erhöht sich die Reaktionszeit auf 3.5 Tage.

Tab. 9. Asymmetrische Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.^[142]



Eintrag	Katalysator	Temperatur	Zeit	Ausbeute	<i>ee</i>
1	192	RT	24 h	90%	58%
2	193	RT	24 h	50%	39%
3	194	RT	24 h	77%	19%
4	192	0 °C	3.5 d	47%	67%



R = 2,6'-(*i*-Pr)₂Ph **192**

R = 1-Adamantyl **193**

R = Mesityl **194**

Da sowohl in der asymmetrischen Suzuki-Kupplung als auch in vielen der zuvor aufgeführten Reaktionen bisher lediglich mäßige Enantioselektivitäten in Gegenwart chiraler Metall-NHC-Komplexe erhalten wurden, besteht großes Interesse an der Entwicklung neuer chiraler Katalysatoren mit erhöhter Selektivität.

3.2. Unsymmetrische achirale Imidazoliumsalze und ihr Einsatz in der Palladium-Katalyse

3.2.1. Einleitung

In diesem Teil der Dissertation soll zunächst untersucht werden, welchen Einfluss die Topologie unsymmetrisch substituierter Imidazoliumsalze (Abb. 68) auf die Aktivität der resultierenden Metall-NHC-Komplexe in Palladium-katalysierten Reaktionen besitzt. Als Testreaktionen wurden die Domino-C-X/C-H-Bindungsaktivierung zur Synthese von *N*-Phenylcarbazolen, die C-H-Aktivierung zur Darstellung unsubstituierter Carbazole und die Suzuki-Miyaura-Kupplung von Arylchloriden gewählt. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit den katalytischen Eigenschaften symmetrischer Palladium-NHC-Komplexe verglichen.[§]

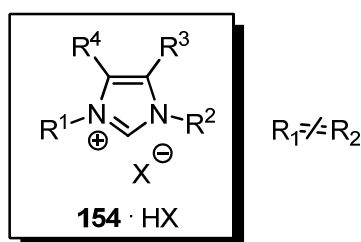


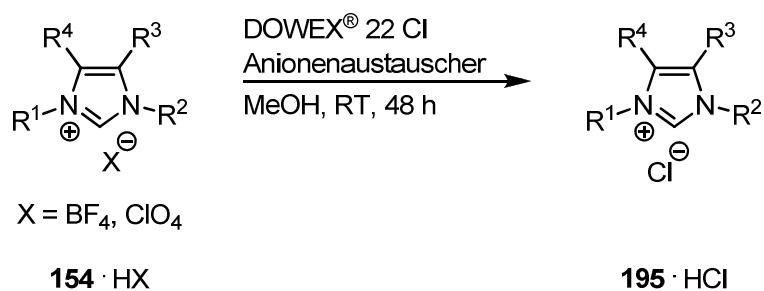
Abb. 68. Unsymmetrische achirale Imidazoliumsalze.

3.2.2. Synthese der unsymmetrischen achiralen Imidazoliumsalze

Um einen möglichen Gegenioneneffekt in den Testreaktionen auszuschließen, wurden zunächst einige in der Arbeitsgruppe Fürstner vorhandene Imidazoliumperchlorate und –tetrafluoroborate durch Anionenaustausch mit Dowex[®] 22 Cl in guten bis sehr guten Ausbeuten in die entsprechenden Chloride überführt (Tab. 10, vgl. Abb. 61).

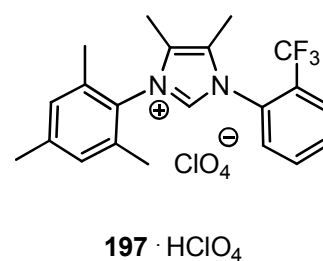
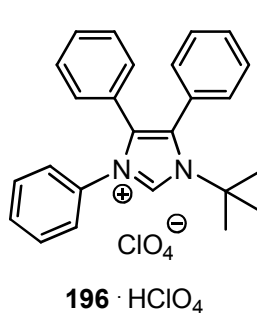
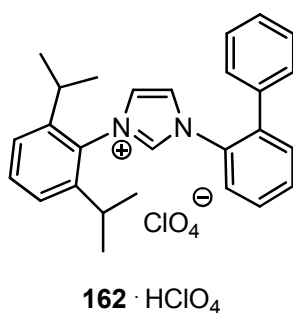
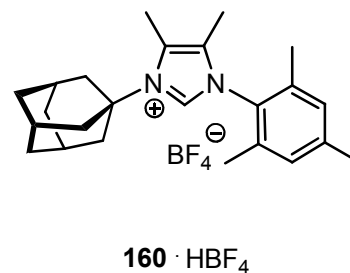
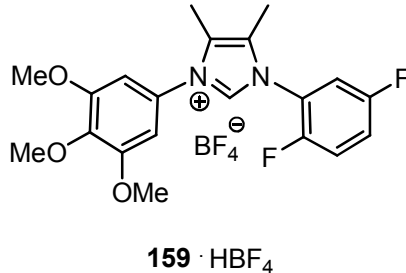
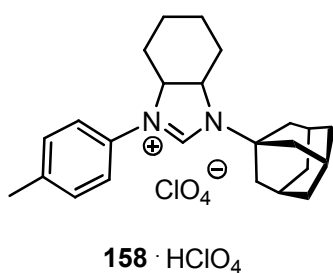
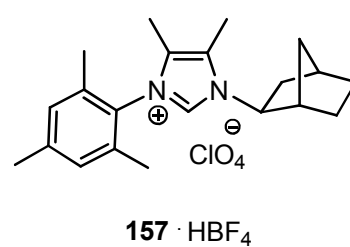
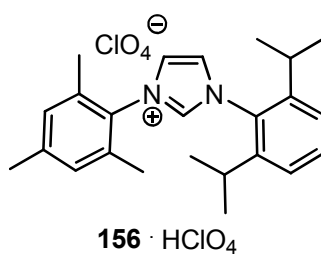
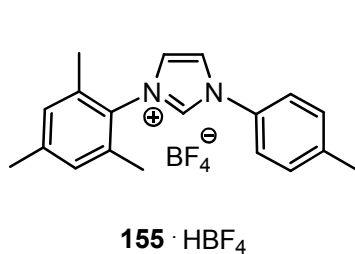
[§] Die Untersuchungen zu den Ligandeneigenschaften unsymmetrischer achiraler NHCs in Palladium-katalysierten Reaktionen wurden gemeinsam mit Herrn Dr. Christopher Housseman durchgeführt.

Tab. 10. Anionenaustausch mit Dowex® 22 Cl.



Eintrag	Imidazoliumsalz	Ausbeute ^[a]
1	155 ·HBF ₄	89%
2	156 ·HClO ₄	89%
3	157 ·HBF ₄	61%
4	158 ·HClO ₄	87%
5	159 ·HBF ₄	quant.
6	160 ·HBF ₄	66%
7	162 ·HClO ₄	96%
8	196 ·HClO ₄	73%
9	197 ·HClO ₄	87%

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.



Die Imidazoliumperchlorate **196**·HClO₄ und **197**·HClO₄ wurden analog zur zuvor beschriebenen Heterocyclen-Interconversion nach Fürstner *et al.* aus den literaturbekannten Formamiden **198**^[139] und **199**^[174] dargestellt (Abb. 69 und Abb. 70).

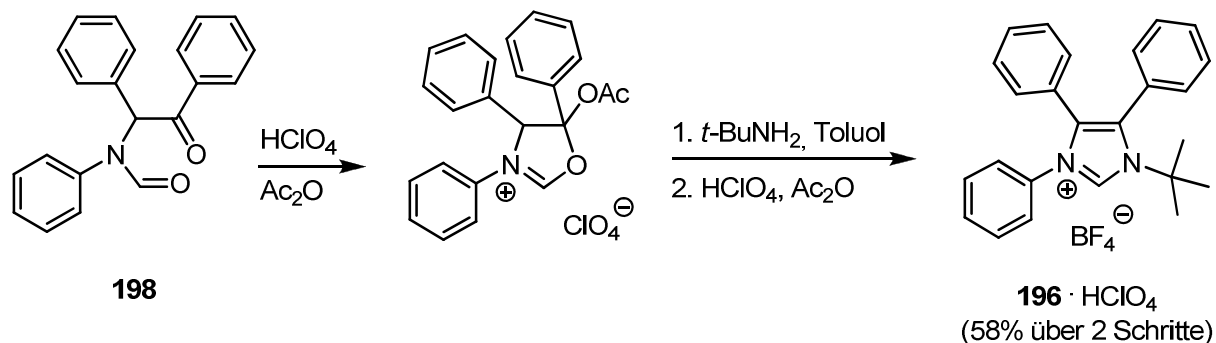


Abb. 69. Synthese des unsymmetrischen Imidazoliumtetrafluoroborats **196**·HBF₄.

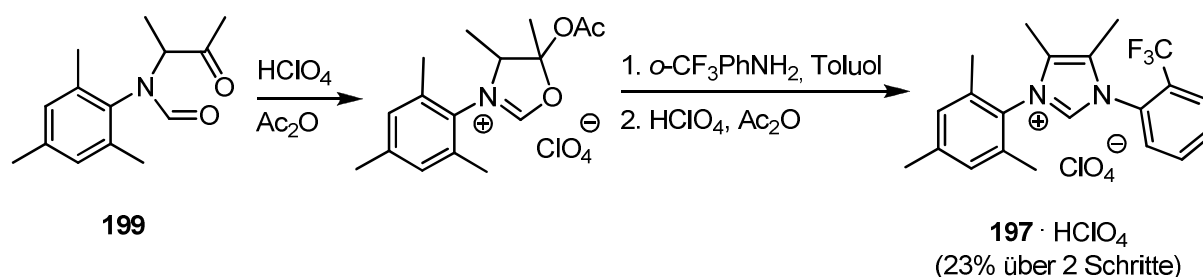


Abb. 70. Synthese des unsymmetrischen Imidazoliumperchlorats **197**·HClO₄.

3.2.3. Palladium-katalysierte Domino-C-X-/C-H-Bindungsaktivierung

3.2.3.1. Einleitung

Regioselektive C(sp²)-C(sp²)-Bindungsknüpfungen werden nach dem Stand der Technik hauptsächlich mittels übergangsmetallkatalysierter Kupplungsreaktionen von metallorganischen Reagenzien mit organischen (Pseudo-)Halogeniden durchgeführt.^[7,8,106c] Da die metallorganischen Verbindungen in vielen Fällen nicht kommerziell erhältlich sind und zu unerwünschten Nebenprodukten führen können, wurde in den letzten Jahren intensiv an Methoden zur direkten Arylierung mittels C-H-Bindungsaktivierung geforscht.^[175] Infolge dieser Arbeiten wurde in einer Reihe von Publikationen der Einsatz einfach zugänglicher, aber weniger reaktiver Arylchloride^[176] in intra-^[177,178,179] und intermolekularen^[180] direkten

Arylierungen beschrieben.^[181] Bedford *et al.* berichteten 2002 erstmals über einen Dominoprozess, bei dem auf eine übergangsmetallkatalysierte Kupplung eines Bromids eine direkte Arylierung mit einem Chlorid folgt.^[177,179,182,183,184] Im Jahre 2007 gelang Ackermann *et al.* erstmals eine Palladium-katalysierte Dominoreaktion aus Aminierung und direkter Arylierung mit Substraten, die lediglich ein Chlorid als Abgangsgruppe besitzen.^[185] Durch diese Transformation wurden eine Reihe einfach zugänglicher Aniline **201** und 1,2-Dichlor(hetero)arene **200** in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PCy_3 zu annelierten Heterocyclen vom Typ **202** umgesetzt (Abb. 71). Im Gegensatz zu früher beschriebenen Carbazolsynthesen,^[186,187] bei denen direkte Arylierungen genutzt wurden,^[177,178a,179,184] ermöglicht diese Methode auch die Darstellung von Carbazolen mit einer ungeschützten N-H-Funktionalität.

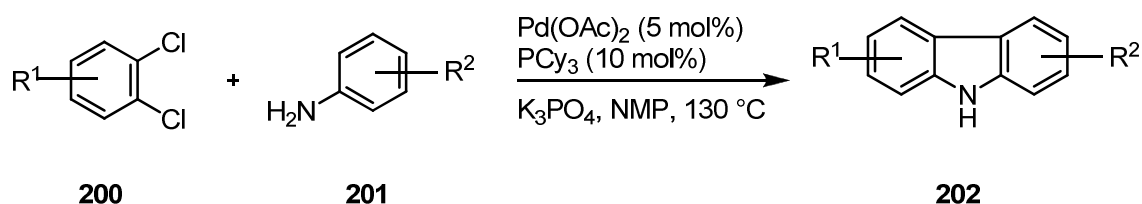


Abb. 71. Darstellung von ungeschützten Carbazolen nach Ackermann *et al.*^[185]

In der gleichen Arbeit beschrieben Ackermann *et al.* zudem den Einsatz von $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$ (**142**·HCl) an Stelle von PCy_3 für die Palladium-katalysierte Dominoreaktion des reaktiveren 1,2-Dibrombenzols (**203**) mit Diphenylamin (**204**) zum *N*-Phenylcarbazol **205** (Abb. 72). In diesem Fall wurde NaOt-Bu als Base verwendet (anstatt K_3PO_4) und die Reaktion in Toluol bei nur 105 °C durchgeführt.^[185]

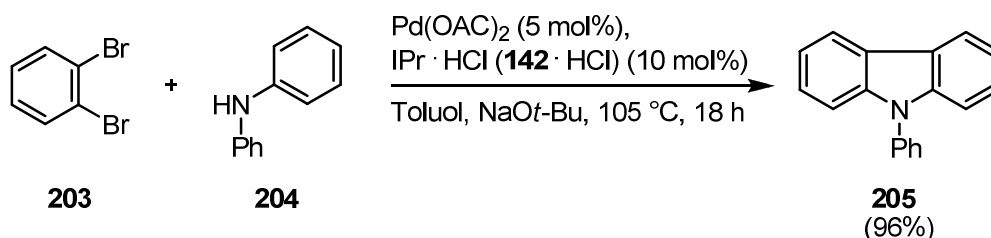


Abb. 72. Palladium-katalysierte Dominoreaktion von 1,2-Dibrombenzol (**203**) nach Ackermann *et al.*^[185]

Über den Einsatz des weniger reaktiven und preiswerteren 1,2-Dichlorbenzols (**206**) in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$ (**142** $\cdot\text{HCl}$) berichteten Ackermann *et al.* hingegen nicht.

Auf diesen Beobachtungen basierend, sollte ein Katalysatorsystem für derartige Palladium-katalysierte Dominoreaktionen entwickelt werden, das als Ligandenvorläufer die zuvor dargestellten, unsymmetrischen achiralen Imidazoliumchloride verwendet.

3.2.3.2. Domino-C-X/C-H-Bindungsaktivierung von 1,2-Dichlorarenen

Da unter den in Abb. 72 gezeigten, von Ackermann *et al.* verwendeten Reaktionsbedingungen die unsymmetrischen Imidazoliumchloride keinen vollständigen Umsatz von 1,2-Dichlorbenzol (**206**) ermöglichten, wurden zunächst die Reaktionsbedingungen optimiert. In Gegenwart von 2.5 mol% $[\text{Pd}(\text{cinnamoyl})\text{Cl}]_2^{[188]}$ und 10 mol% verschiedener unsymmetrischer Imidazoliumchloride wurde bei 130 °C in *m*-Xylol vollständiger Umsatz von 1,2-Dichlorbenzol (**206**) beobachtet (Abb. 73). Dabei gab KOt-Bu den höchsten Umsatz, während mit K_2CO_3 und K_3PO_4 nur Spuren des gewünschten Produkts gebildet wurden. $[\text{Pd}(\text{cinnamoyl})\text{Cl}]_2$ wurde als Palladiumquelle gewählt, da es eine etwas höhere katalytische Aktivität als $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, und $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ zeigte.

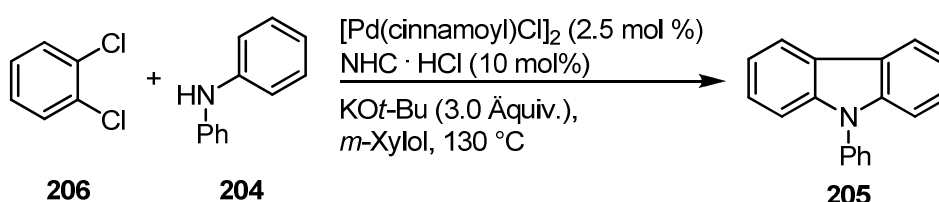


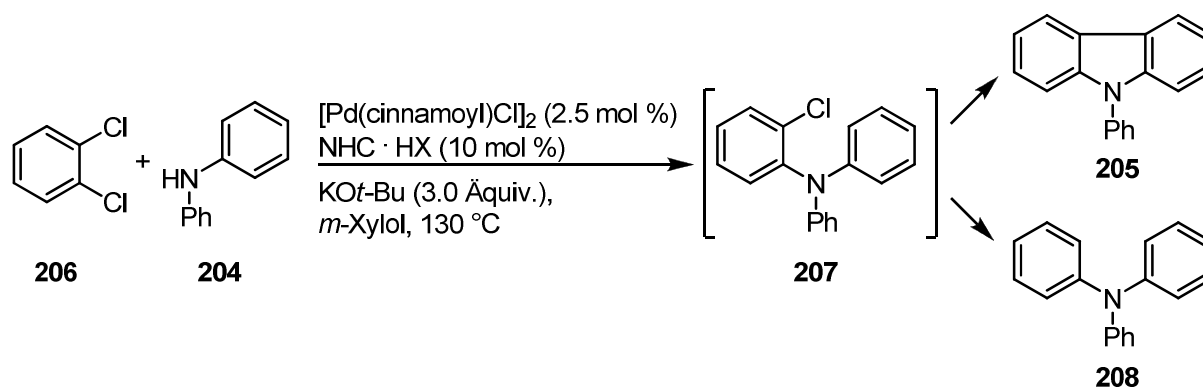
Abb. 73. Optimierte Reaktionsbedingungen für die Dominoreaktion von 1,2-Dichlorbenzol (**206**).

In Tab. 11 ist der Einfluss der Ligamentopologie auf Umsatz und Ausbeute der Domino-C-X/C-H-Bindungsaktivierung von 1,2-Dichlorbenzol (**206**) und Diphenylamin (**204**) gezeigt. Als Nebenreaktion im zweiten Reaktionsschritt kann die Dehydrohalogenierung^[189] des Arylchlorids **207** zu Triphenylamin (**208**) auftreten (Tab. 11). Es zeigte sich, dass die Topologie der NHC-Vorläufer sowohl die Aktivität der *in situ* gebildeten Palladium-NHC-Komplexe als auch auf die Chemoselektivität des zweiten Reaktionsschritts beeinflusst. Unter den getesteten unsymmetrischen achiralen Imidazoliumsalzen erwies sich **197** $\cdot\text{HCl}$ als effizientester NHC-Vorläufer und führte in 84% Ausbeute und mit hoher

Selektivität zu *N*-Phenylcarbazol (**205**). Für das symmetrische Imidazoliumchlorid IPr·HCl (**142**·HCl) wurde zwar die gleiche Ausbeute an **205** erhalten, jedoch unter gleichzeitiger Bildung von bis zu 5% des unerwünschten Triphenylamins (**208**), das eine ähnliche Polarität wie *N*-Phenylcarbazol (**205**) besitzt und nach der Reaktion nicht mittels Säulenchromatographie entfernt werden kann. Der geringste Umsatz wurde für **162**·HCl beobachtet, das mit zwei *iso*-Propyl- und einer sterisch sehr anspruchsvollen Phenylgruppe in *ortho*-Position substituiert ist. Auch der Einsatz von **209**·HCl^[142] und den beiden einfach- bzw. zweifach substituierten Imidazoliumsalzen **159**·HCl und **155**·HCl (Eintrag 2, 4 und 5) oder die Verwendung unsymmetrischer Imidazoliumchloride mit einem Adamantyl- oder *tert*-Butyl-Substituenten (Eintrag 3 und 6) führten zu geringeren Umsätzen als **197**·HCl. Hingegen lieferte das direkt aus der Heterocyclen-Interconversion erhältliche Imidazoliumperchlorat **197**·HClO₄ das gewünschte Produkt in gleicher Ausbeute und Selektivität wie Imidazoliumchlorid **197**·HCl. Da letztgenannte Verbindung aus **197**·HClO₄ durch Anionenaustausch dargestellt wurde, erweist sich der Einsatz von **197**·HClO₄ in der C-X/C-H-Bindungsaktivierung als vorteilhaft.

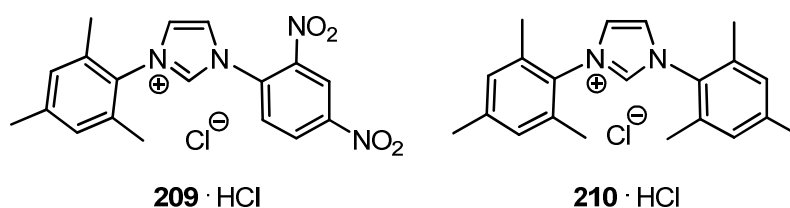
Alles in allem wurde also gezeigt, dass in Gegenwart katalytischer Mengen des unsymmetrischen Imidazoliumperchlorats **197**·HClO₄ die Dominoreaktion zu vergleichbaren Ausbeuten wie beim Einsatz des symmetrischen NHC-Vorläufers IPr·HCl (**142**·HCl) führt, das gewünschte Produkt jedoch mit höherer Selektivität gebildet wird.

Tab. 11. Einfluss der Struktur von Imidazoliumsalzen auf Umsatz und Ausbeute bei der Domino-C-X/C-H-Bindungsaktivierung.



Eintrag	Ligand	Umsatz ^[a]	Ausbeute ^[b]	208 ^[c]
1	162 ·HCl	21	n.b.	—
2	159 ·HCl	30	n.b.	—
3	160 ·HCl	42	n.b.	—
4	155 ·HCl	58	n.b.	—
5	209 ·HCl	76	56	—
6	196 ·HCl	81	59	—
7	156 ·HCl	100	69	—
8	IMes·HCl (210 ·HCl)	100	74	<1%
9	IPr·HCl (142 ·HCl)	100	84	5%
10	197 ·HCl	100	84	<1%
11	197 ·HClO ₄	100	85	<1%

[a] Bestimmt mittels GC-Analyse mit internem Standard. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt mittels GC/MS-Analyse des Reaktionsgemisches.

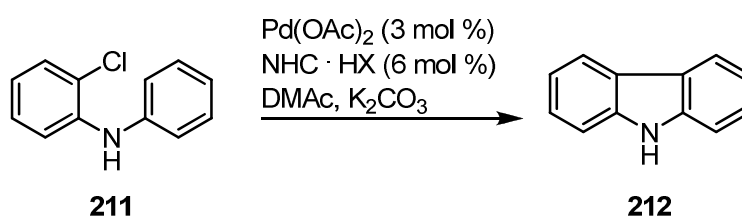


3.2.4. C-H-Bindungsaktivierung von Arylchloriden

In den zuvor beschriebenen Untersuchungen zur Carbazolsynthese erwies sich die Buchwald-Hartwig-Arylierung im Fall des effizientesten NHC-Vorläufers **197**·HClO₄ als geschwindigkeitsbestimmend. Daher sollte im Anschluss die C-H-Aktivierung^[178a] separat studiert werden. In Gegenwart katalytischer Mengen an $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und **197**·HClO₄ wurde bei 150 °C nach 48 h ein vollständiger Umsatz des Arylchlorids **211** zum unsubstituierten Carbazol **212**

beobachtet und das Produkt in 76% Ausbeute isoliert (Tab. 12). Alle anderen getesteten unsymmetrischen Imidazoliumsalze führten bei 150 °C zu keinem vollständigen Umsatz. Bei Verwendung des symmetrischen Imidazoliumchlorids IPr·HCl (**142**·HCl) erfolgte die Reaktion in Einklang mit der Literatur^[178a] bereits nach 24 h bei 130 °C und lieferte das Produkt in 74% Ausbeute. Demzufolge weist **197**·HClO₄ im Vergleich zum symmetrischen Imidazoliumchlorid **142**·HCl eine etwas geringere Reaktivität auf.

Tab. 12. C-H-Bindungsaktivierung des Arylchlorids **211**.



Eintrag	Imidazoliumsalz	Temp.	Zeit	Ausbeute ^[a]
1	197 ·HClO ₄	150 °C	48 h	76%
2	IPr·HCl (142 ·HCl)	130 °C	24 h	74%

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

3.2.5. Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Arylchloriden

Als dritte Testreaktion wurde die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Arylchloriden zur Darstellung di- und trisubstituierter Biaryle gewählt. Suzuki-Miyaura-Kupplungen zählen zu den wichtigsten Palladium-katalysierten Reaktionen und werden im akademischen und industriellen Umfeld als Standardmethode zur Synthese von Biarylen verwendet.^[7,8,190] Verglichen mit anderen Kreuzkupplungsreaktionen besticht die Reaktion sowohl durch ihre Toleranz gegenüber zahlreichen funktionellen Gruppen als auch durch die gute Verfügbarkeit und die geringe Toxizität der benötigten Boronsäuren. Während in der Vergangenheit Aryliodide und -bromide als Substrate dienten, wurde in letzter Zeit durch die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme mit sterisch anspruchsvollen Phosphan-^[176] oder NHC-Liganden^[106c] auch die effiziente Kupplung der günstigeren und besser verfügbaren Arylchloride möglich.^[7,8,176]

Die Darstellung der Palladium-NHC-Komplexe erfolgte nach einer Literaturvorschrift von Nolan *et al.*^[191] durch Synthese der Silber-NHC-Komplexe von IPr·HCl (**142**·HCl) bzw.

156·HCl mit frisch hergestelltem Silberoxid und anschließender Transmetallierung mit $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ ^[188] zu den Palladium-Komplexen **213** und **214**.

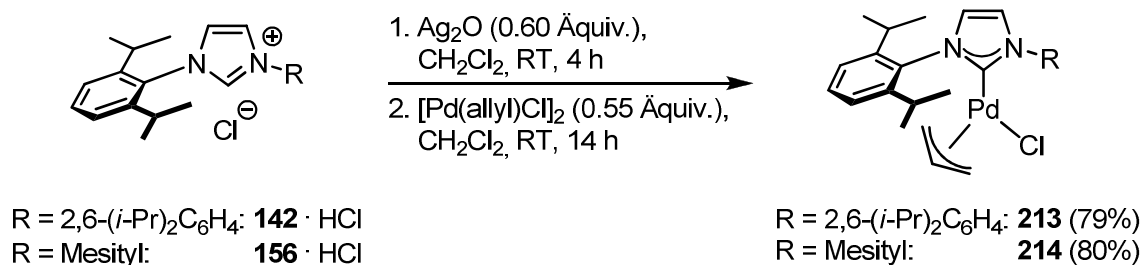
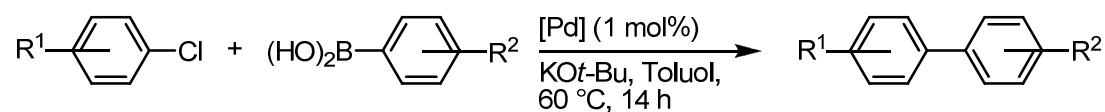
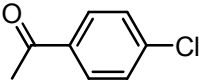
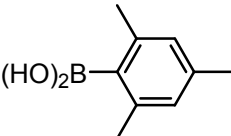
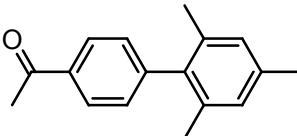
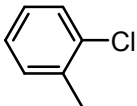
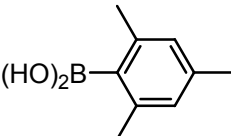
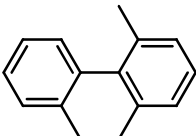
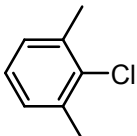
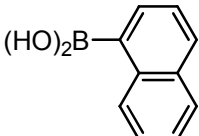
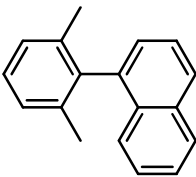


Abb. 74. Synthese der Palladium-NHC-Komplexe **213** und **214**.

In Anwesenheit katalytischer Mengen von **213** und **214** (jeweils 1 mol%) konnten die Arylchloride **215**, **218** und **220** mit den Boronsäurederivaten **216** und **221** bei 60 °C in Toluol umgesetzt werden (Tab. 13). Die dabei gebildeten di- und trisubstituierten Biaryle wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert. Die Substitution eines Di-*iso*-propylphenyl-substituenten von IPr (**142**) durch eine Mesitylgruppe im Fall von **156** führt für die Palladium-NHC-Komplexe **213** und **214** also unter den angegebenen Reaktionsbedingungen der Suzuki-Miyaura-Kupplung zu vergleichbaren Umsätzen und Ausbeuten.

Tab. 13. Verwendung der Palladium-NHC-Komplexe **213** und **214** in Suzuki-Miyaura-Kupplungen von Arylchloriden.



Eintrag	Arylchlorid	Boronsäure	Produkt	Ausb. (%) ^[a]	
				213	214
1	 215	 216	 217	92	98
2	 218	 216	 219	82	86
3	 220	 221	 222	91	92

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

3.2.4. Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den drei untersuchten Palladium-katalysierten Reaktionen unsymmetrische Imidazoliumsalze identifiziert wurden, die zu vergleichbaren Umsätzen und Ausbeuten wie der am häufigsten in der Literatur verwendete, symmetrische NHC-Vorläufer IPr·HCl (**142**·HCl) führten. Im Fall der Domino-C-X/C-H-Bindungsaktivierung wurde das gewünschte Produkt in Gegenwart des unsymmetrischen Imidazolium-perchlorat **197**·HClO₄ jedoch mit höherer Chemoselektivität gebildet.

Um neben dem Einfluss unsymmetrischer NHCs auf die Reaktivität auch den auf die Stereoselektivität zu untersuchen, wurden im letzten Abschnitt der Dissertation Synthesewege zu chiralen Imidazopyridiniumsalzen entwickelt und die erhaltenen NHC-Vorläufer in asymmetrischen, übergangsmetallkatalysierten Reaktionen eingesetzt (Kap. 3.3.).

3.3. Unsymmetrische chirale Imidazopyridiniumsalze und ihr Einsatz in der asymmetrischen Katalyse

3.3.1. Einleitung

Um chirale NHCs mit einer größeren σ -Donorfähigkeit als die zuvor beschriebenen axial-chiralen Verbindungen **165-167** zugänglich zu machen (vgl. Abb. 62), sollten im weiteren Verlauf der Dissertation Synthesewege zu chiralen Imidazopyridiniumsalzen entwickelt werden. Wie in Abb. 75 skizziert ist, zeigen Imidazopyridin-2-ylidene wie **224** in Komplexen vom Typus $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{NHC})\text{Cl}]$ gegenüber ungesättigten Arduengo-Wanzlick-artigen NHCs [z. B. IMes (**210**)] eine Verschiebung der Frequenz der CO-Streckschwing zu niedrigeren Wellenzahlen und besitzen folglich eine größere σ -Donorfähigkeit.^[192]

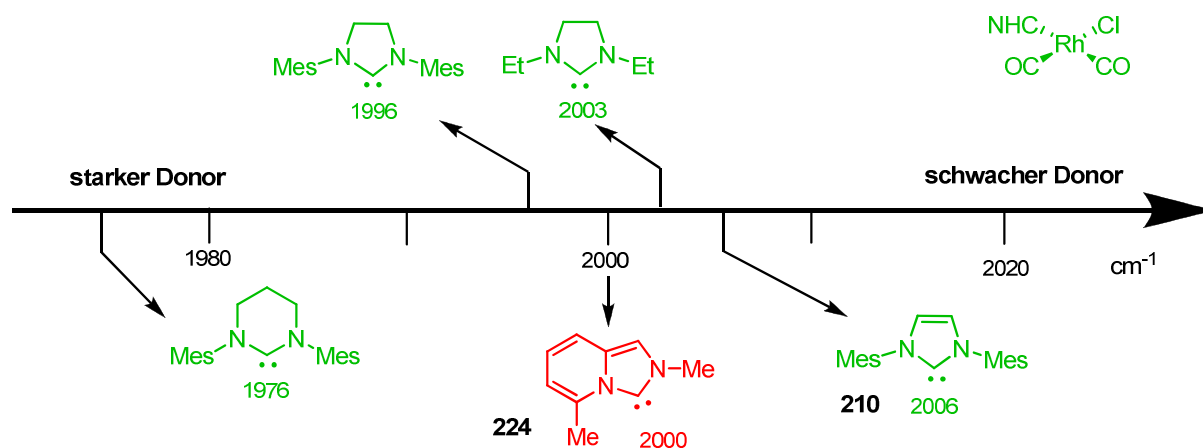


Abb. 75. σ -Donorfähigkeiten verschiedener *N*-heterocyclischer Carbene.

Unsymmetrische Imidazopyridin-2-ylidene vom Typ **133** wurden zuerst von Lassaletta *et al.*^[121a] und Glorius *et al.*^[121b] beschrieben und stellen eine Weiterentwicklung der Dipyridoimidazol-2-ylidene **132** dar, die sich als relativ instabil erwiesen haben und bisher nicht als Liganden für Übergangsmetalle eingesetzt worden sind (Abb. 76).^[120] In ihrer Arbeit beschrieben Lassaletta *et al.* zudem die Darstellung eines Rhodium- sowie eines Iridium-Cyclooctadien-NHC-Komplexes aus einem Imidazopyridiniumsalz.^[121a] Im Jahre 2007 berichteten Lassaletta *et al.*^[193] und Movassaghi *et al.*^[194] erstmals über die Synthese chiraler Imidazopyridiniumsalze. Lassaletta *et al.* nutzen diese chiralen NHC-Vorläufer als Liganden in der Palladium-katalysierten asymmetrischen alkylierten Substitution von 1,3-Diphenyl-

propenylacetat und Dimethylmalonat und beobachteten Enantioselektivitäten von bis zu 91% *ee*.^[193]

Wie in Abb. 76 erkennbar ist, unterscheidet sich die Topologie von Imidazopyridin-2-ylidenen **133** deutlich von der räumlichen Struktur vergleichbarer Imidazol-2-ylidene **129** und Dipyridoimidazol-2-ylidene **132**.

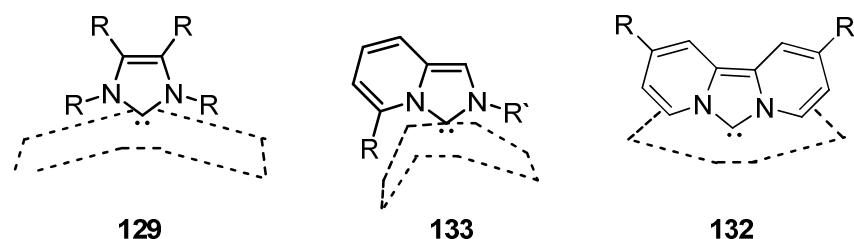


Abb. 76. Sterischer Anspruch verschiedener NHC-Liganden.

Imidazopyridin-2-ylidene sollten daher Wechselwirkungen eines chiralen Zentrums am Substituenten R mit dem Zentralatom eines monodentaten Gold- oder Palladium-Komplexes ermöglichen (Abb. 76 und Abb. 77). Um diese Annahme zu überprüfen, sollten im letzten Teil der Dissertation chirale Imidazopyridiniumsalze dargestellt werden, bei denen das chirale Rückgrat an die Pyridin-Einheit^[195] gebunden ist, so dass dieses in Metall-NHC-Komplexen in Richtung des Metalls zeigt. Substituent des zweiten N-Atoms sollte eine sterisch anspruchsvolle Gruppe sein (Abb. 77).

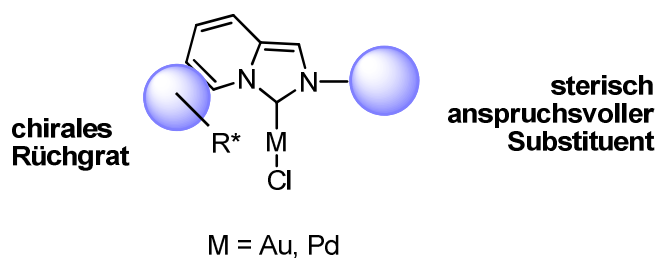


Abb. 77. Zielstruktur: Imidazopyridin-2-yliden mit chiralem Rückgrat direkt an der Pyridin-Einheit.

3.3.2. (+)-Campher-basierte chirale Imidazopyridiniumsalze

Während die Synthese Terpen-basierter C_2 -symmetrischer Imidazoliumsalze und die Verwendung der entsprechenden chiralen NHCs in der Katalyse bereits beschrieben wurde,^[196] sind unsymmetrische Imidazopyridiniumsalze, die auf Terpenen beruhen, in der Literatur bisher nicht bekannt.

Als erste Zielstruktur wurde das chirale Imidazopyridiniumchlorid **225** gewählt, dessen chirales Rückgrat aus (+)-Campher (**231**) zugänglich sein sollte.

Unter retrosynthetischen Gesichtspunkten sollten Imidazopyridiniumchloride vom Typ **225** aus den Formamidomethylpyridinen **226** durch Zyklisierung mit Phosphorylchlorid darstellbar sein. Den Zugang zu **226** sollte die Umsetzung des Brommethylpyridins **227** mit sterisch anspruchsvollen Formamiden ermöglichen. Der Aufbau des Pyridin-Gerüsts von **228** mit anneliertem Campher-Rückgrat sollte durch eine Kröhnke-Kondensation^[197] von (+)-Methylencampher (**230**) mit einem geeigneten Pyridiniumbromid vom Typ **229** erfolgen.

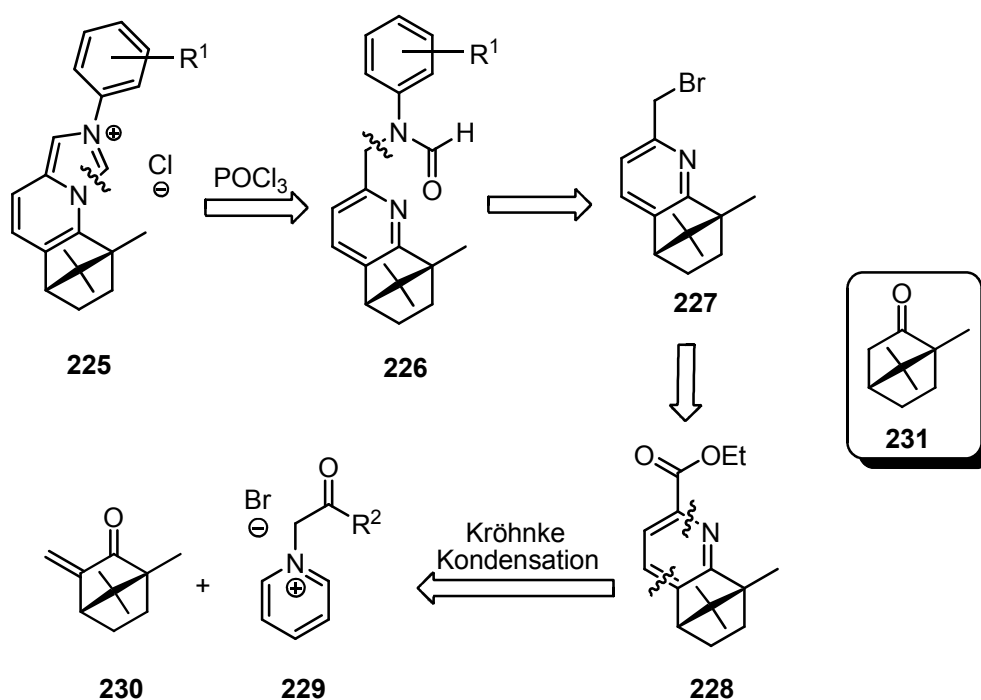


Abb. 78. Retrosynthese (+)-Campher-basierter Imidazopyridiniumchloride vom Typ **225**.

3.3.3. Synthese der (+)-Campher-basierten Imidazopyridiniumchloride

Zunächst wurde (+)-Campher (**231**) nach einer Literaturvorschrift in drei Schritten durch Hydroxymethylierung, Hydrierung und Wasserabspaltung in (+)-Methylencampher (**230**) überführt (Abb. 79).^[198]

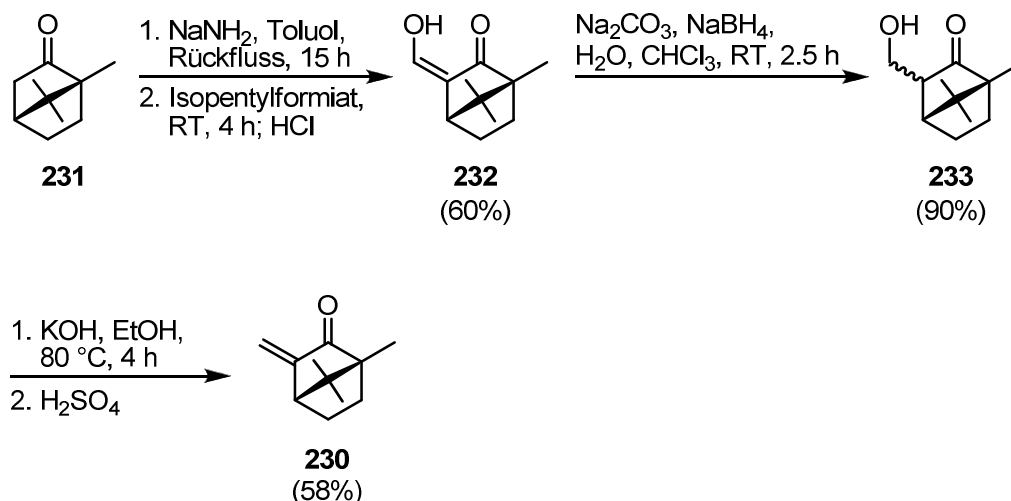


Abb. 79. Darstellung von (+)-Methylencampher (**230**).

Der anschließende Versuch, den Picolinsäureethylester **228** durch Kröhnke-Kondensation^[199] aus (+)-Methylencampher (**230**) und Pyridiniumbromid **234** darzustellen, misslang. Weder in Eisessig, Ethanol noch Methanol konnte die Bildung des gewünschten Produkts **228** beobachtet werden.

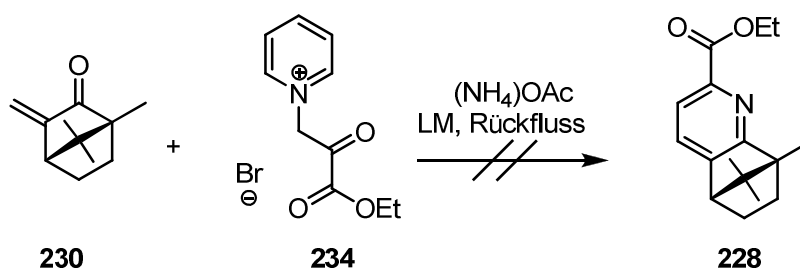


Abb. 80. Versuchte Darstellung des Picolinsäureethylesters **228** aus (+)-Methylencampher (**230**).

An Stelle des Picolinsäureethylesters **228** wurde bei der Kröhnke-Kondensation Acetamid **235** als unerwünschtes Nebenprodukt gebildet (Abb. 81). Vermutlich entsteht **235** durch eine

1,4-Addition von Acetamid (*in situ* gebildet aus Essigsäure und Ammoniumacetat) an (+)-Methylencampher (**230**).

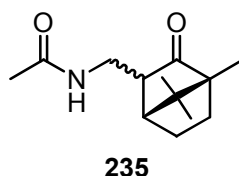


Abb. 81. Acetamid **235**, ein unerwünschtes Nebenprodukt der Kröhnke-Kondensation von **230**.

Pyridiniumbromid **234** wurde durch Umsetzung von Brombrenztraubensäureethylester (**236**) mit Pyridin nach einer Literaturvorschrift^[199] dargestellt (Abb. 82) und erwies sich als sehr hydrolyseempfindlich.

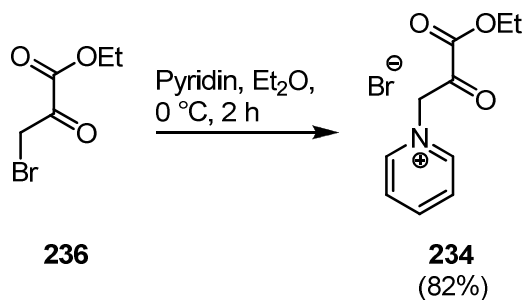


Abb. 82. Synthese des Pyridiniumbromids **234**.

Ein alternativer Zugang zum Hydroxymethylpyridin **239** über (+)-Methylpyridin **238**^[200,201] erwies sich ebenfalls als nicht praktikabel, da die Bildung des Hydrazons **237** aus (+)-Campher (**231**) sehr langsam verlief, und im zweiten Schritt nur minimaler Umsatz beobachtet wurde (Abb. 83).

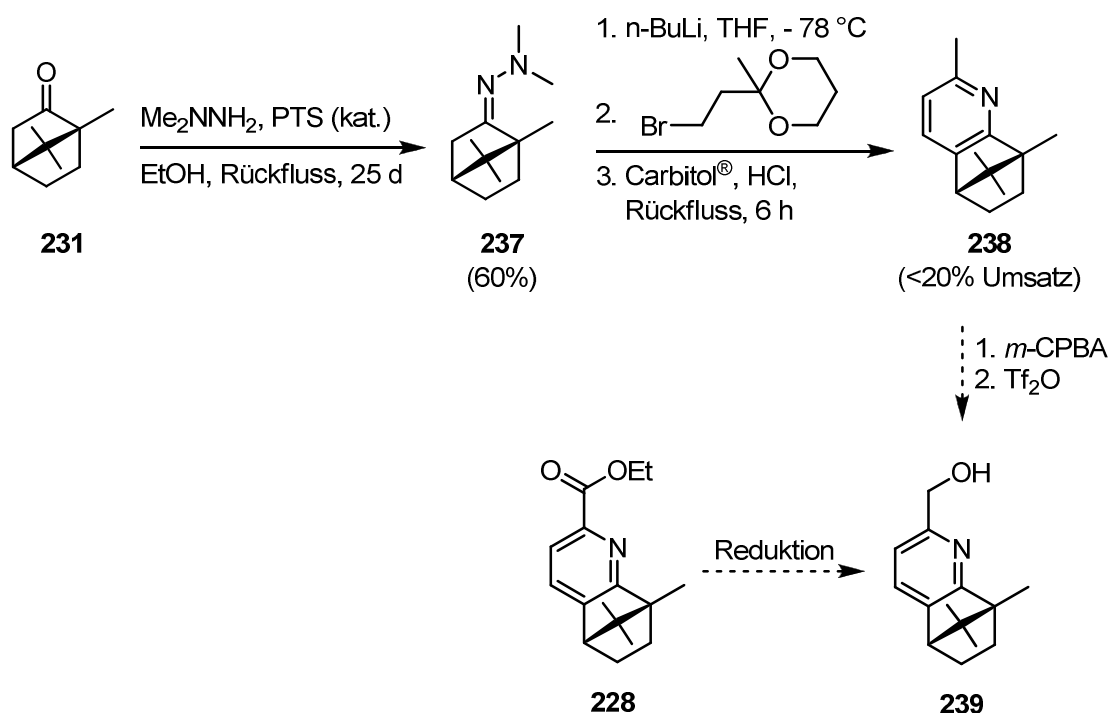


Abb. 83. Synthese des Methylpyridins **238** und seine geplante weitere Umsetzung.

Daher wurde versucht, die Kröhnke-Kondensation mit dem Pyridiniumbromid **242** durchzuführen. Dessen Furanyl-substituierte Ketogruppe wurde bereits erfolgreich mit ähnlichen Substraten umgesetzt.^[202] Die Furan-Funktionalität sollte im Anschluss durch Oxidation in die benötigte Estergruppe überführt werden. Pyridiniumbromid **242** konnte nach einer Literaturvorschrift^[202] aus 2-Acetylfuran (**240**) im größeren Maßstab (>25g) in guter Ausbeute dargestellt werden und erwies sich zudem als luftstabil (Abb. 84).

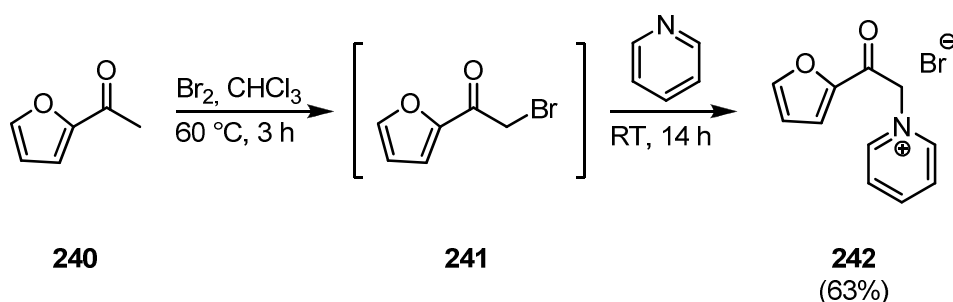


Abb. 84. Synthese des Pyridiniumbromids **242** aus 2-Acetylfuran (**240**).

Unter den Standardbedingungen der Kröhnke-Kondensation (Ammoniumacetat, Eisessig, 120 °C) wurde Furanylpipridin **243** aus **242** und (+)-Methylencampher (**230**) im

Grammmaßstab in 52% Ausbeute dargestellt (Abb. 85), während das unerwünschte Formamid **235** laut GC/MS-Analyse nur zu <5% gebildet wurde.

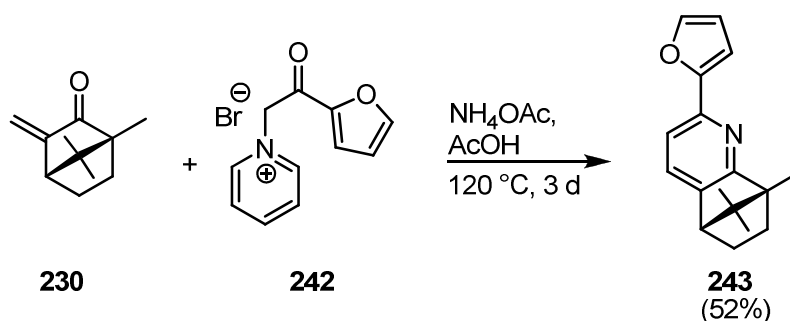


Abb. 85. Kröhnke-Kondensation des Enons **230** mit dem Pyridiniumbromid **242**.

Da Chen *et al.* gezeigt haben, dass die ozonolytische Spaltung der Furanfunktionalität von Furanylpseudopyridinen zur Bildung eines Produktgemisches führt,^[203] wurde die anschließende oxidative Spaltung des Furanylpseudopyridins **243** mit Salpetersäure in Gegenwart katalytischer Mengen von Ammoniumvanadat durchgeführt.^[202] Die dabei *in situ* gebildete Carbonsäure wurde ohne weitere Aufarbeitung in schwefelsaurem Ethanol zum Picolinsäureethylester **228** umgesetzt, der in 52% Ausbeute (über 2 Schritte) isoliert wurde (Abb. 86).

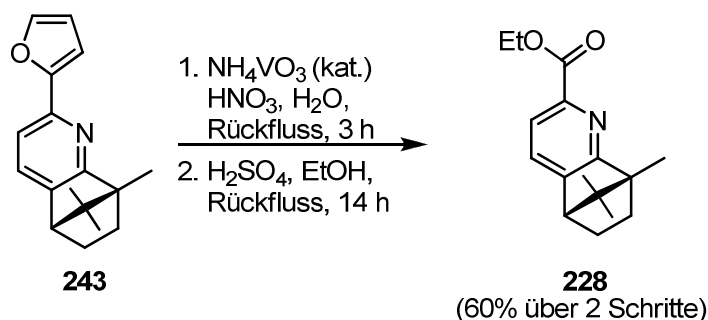


Abb. 86. Oxidative Spaltung und Veresterung des Furanylpseudopyridins **243**.

Anschließend wurde Picolinsäureethylester **228** mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Hydroxymethylpyridin **239** reduziert^[204] und mit Phosphortribromid in guter Ausbeute zum Bromid **227** umgesetzt (Abb. 87).^[203]

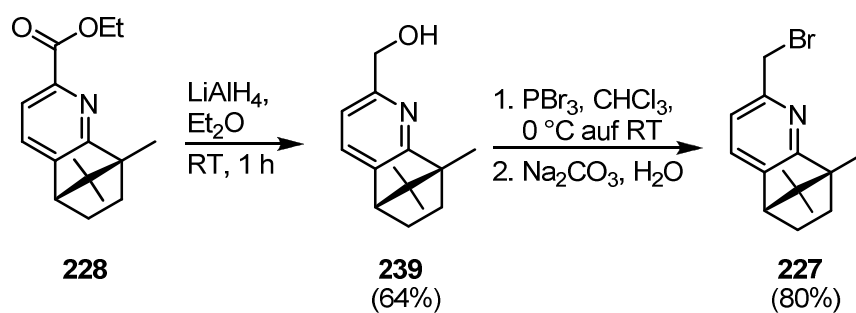


Abb. 87. Darstellung des Brommethylpyridins **227**.

Durch Reaktion des Brommethylpyridins **227** mit *N*-(2,6-Diisopropylphenyl)formamid (**244**) wurde Produkt **245** in sehr guter Ausbeute erhalten (Abb. 88).

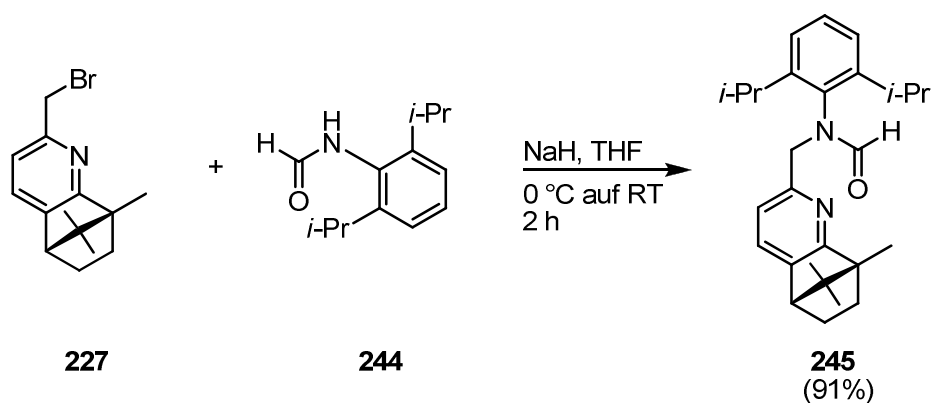


Abb. 88. Synthese des Formamidomethylpyridins **245**.

Abschließend wurde **245** mit Phosphorylchlorid in Toluol erhitzt und so das gewünschte Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl in 78% Ausbeute erhalten (Abb. 89).

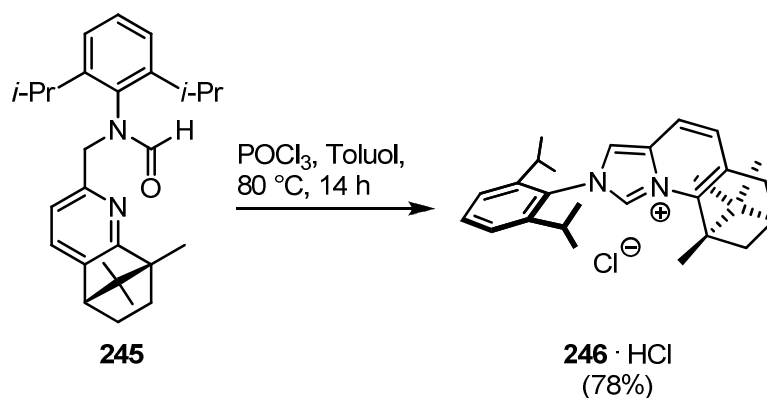


Abb. 89. Zyklisierung des Formamidomethylpyridins **245** mit POCl_3 .

Da das Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl nicht kristallisiert werden konnte, wurde eine kleine Menge zum entsprechenden Hexafluoroantimonat **246**·HSbF₆ umgesetzt (Abb. 90).

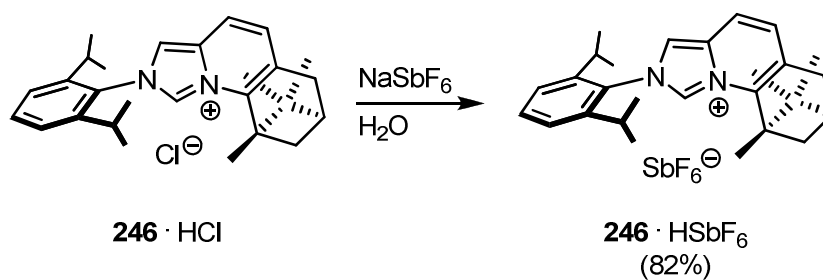


Abb. 90. Darstellung des Hexafluoroantimonats **246**·HSbF₆.

Die Struktur von **246**·HSbF₆ konnte mittels Kristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abb. 91).

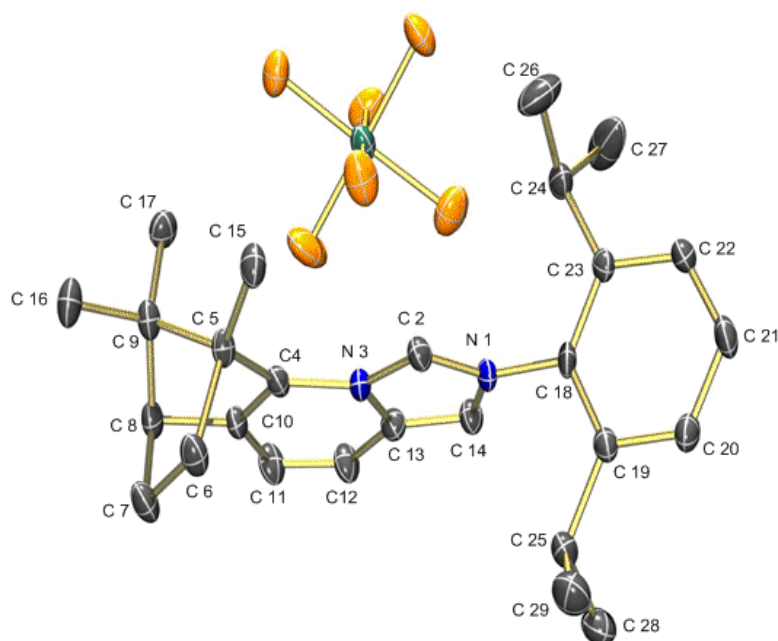


Abb. 91. ORTEP-Diagramm des Hexafluoroantimonats **246**·HSbF₆.

Insgesamt wurde das (+)-Campher-basierte Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl ausgehend vom literaturbekannten (+)-Methylencampher (**230**) in 6 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% dargestellt.

Zur weiteren Untersuchung der Ligandeneigenschaften wurde **246**·HCl in die entsprechenden Palladium- und Gold-NHC-Komplexe überführt und diese als Katalysatoren in verschiedenen asymmetrischen Reaktionen getestet.

3.3.4. Darstellung der Metall-NHC-Komplexe

3.3.4.1. Synthese des Palladium-NHC-Komplexes **247**

Die Darstellung des Palladium-NHC-Komplexes **247** erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[191] durch Synthese des Silber-NHC-Komplexes von **246**·HCl mit frisch hergestelltem Silberoxid in 1,2-Dichlorethan bei 80 °C und anschließender Transmetallierung mit [Pd(allyl)Cl]₂.

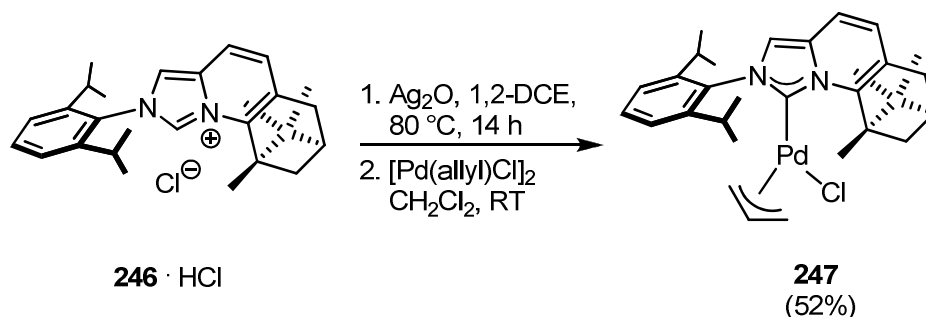


Abb. 92. Darstellung des Palladium-NHC-Komplexes **247**.

3.3.4.2. Synthese der Gold-NHC-Komplexe **248** und **249**

Die Gold(I)-NHC-Komplexe **248** und **249**[§] wurden ebenfalls nach einer modifizierten Literaturvorschrift von Nolan *et al.*^[205,206] durch Zugabe einer äquimolaren Menge an AuCl·DMS zum *in situ* generierten Silber(I)-NHC-Komplex des Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl bzw. des Imidazoliumchlorids **165**·HCl dargestellt (Abb. 93 und Abb. 94).

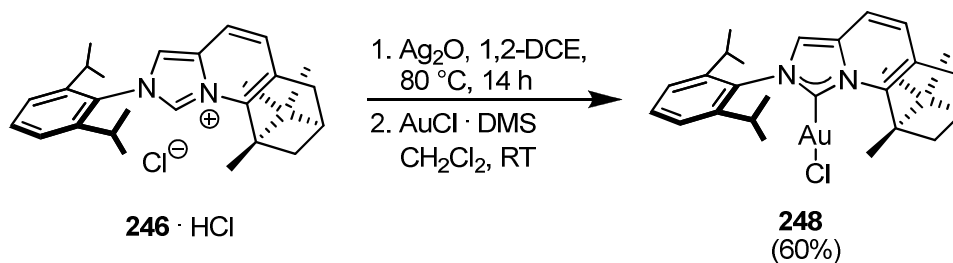


Abb. 93. Synthese des Gold-NHC-Komplexes **248**.

[§] Die Synthese des Gold-Komplexes **249** wurde von Herrn Dr. Manuel Alcarazo Velasco durchgeführt.

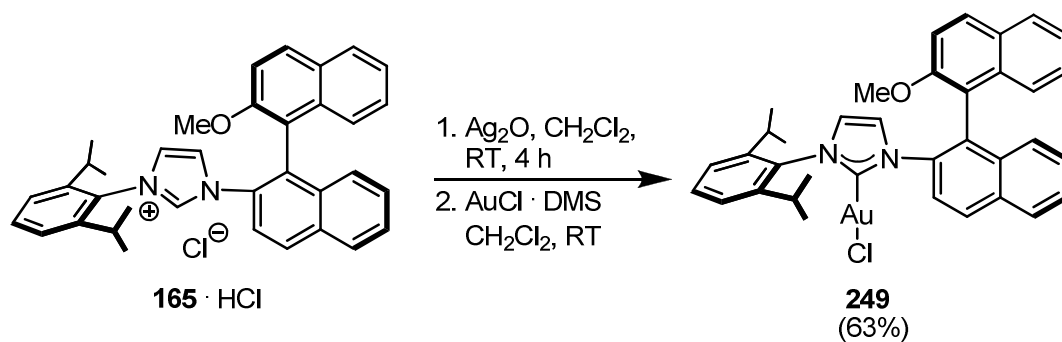


Abb. 94. Synthese des Gold-NHC-Komplexes **249**.

Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan/Hexan wurden die Gold(I)-NHC-Komplexe **248**[§] und **249** in Form feiner Nadeln erhalten und mittels Kristallstrukturanalyse charakterisiert (Abb. 95 und Abb. 96).

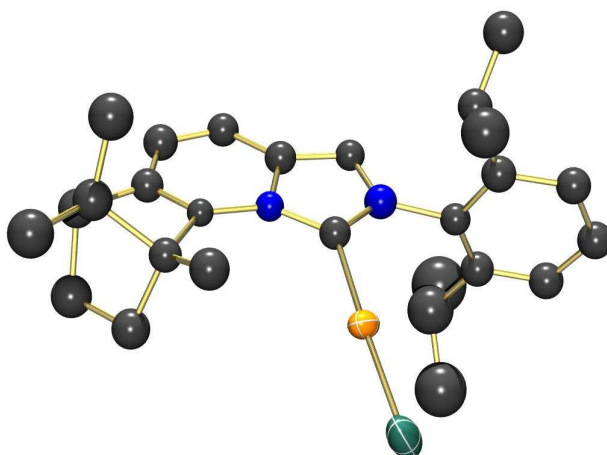


Abb. 95. ORTEP-Diagramm des Gold-NHC-Komplexes **248** (gezeigt ist nur eine der beiden unabhängigen Strukturen).

[§] Die Elementarzelle von **248** enthält zwei unabhängige Strukturen.

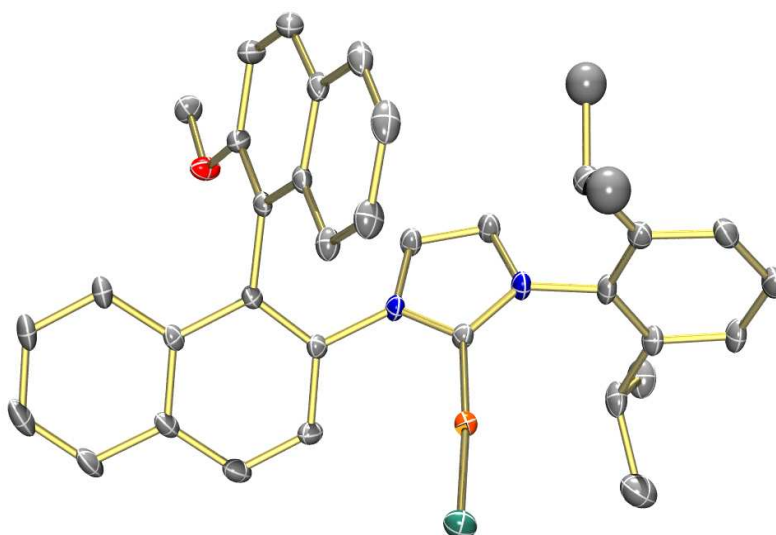


Abb. 96. ORTEP-Diagramm des chiralen Gold-NHC-Komplexes **249**.

Die Kristallstrukturanalysen der Gold-NHC-Komplexe **248** und **249** zeigen für C(1)-Au(1)-Cl(1) Bindungswinkel von $175.5(5)^\circ$ bzw. $174.85(7)^\circ$ und somit Abweichungen von 4.5° bzw. 5.15° vom Bindungswinkel linearer Gold-NHC-Komplexe. Offensichtlich bewirkt die Asymmetrie der beiden NHCs eine geringfügige Verzerrung der C(1)-Au(1)-Cl(1)-Bindung. Diese Beobachtung bestätigt die in Kap. 3.4.1. angestellten Überlegungen, die zur Synthese von **248** geführt haben. Im Fall von **248** wurde ein etwas größerer Au-C(NHC)-Abstand ($2.04(2)$ Å) als bei **249** ($1.983(3)$ Å) bestimmt. Beide Bindungslängen stehen in Übereinstimmung mit den von Nolan *et al.* beschriebenen Bindungslängen in *N,N'*-disubstituierten Gold-NHC-Komplexen, entsprechen einer Einfachbindung und zeigen folglich den starken σ -Donorcharakter der NHCs. Auch die für **248** ermittelten Au-Cl-Abstände von $2.306(7)$ Å für die erste und $2.327(5)$ Å für die zweite unabhängige Struktur waren etwas länger als die entsprechenden Abstände in **249** ($2.2882(7)$ Å) und den von Nolan *et al.* beschriebenen Strukturen, die im Bereich von $2.2756(12)$ - $2.306(3)$ Å lagen. Gemeinsam ist aber allen genannten Au-Cl-Abständen, dass sie nur minimal länger sind als die für $[\text{AuCl}_2]$ (2.257 Å) mittels Kristallstrukturanalyse ermittelten Distanzen (eine Konsequenz des *trans*-Einflusses des Carbens). Nolan *et al.* folgerten daraus, dass die Variation der elektronischen Eigenschaften in Gold(I)-NHC-Komplexen nur einen sehr geringen Einfluss auf die Reaktivität und Selektivität in katalytischen Reaktionen haben sollte und der entscheidende Faktor somit in der Sterik der NHC-Liganden liegt.^[206]

Das Signal des Carben-Kohlenstoffatoms von **248** im ^{13}C -NMR-Spektrum ist mit $\delta = 162.0$ ppm gegenüber den entsprechenden Signalen der von Nolan *et al.* beschriebenen symmetrischen N,N' -disubstituierten Gold-NHC-Komplexe und gegenüber **249** ($\delta = 172.9$ ppm) hochfeldverschoben (Abb. 97).

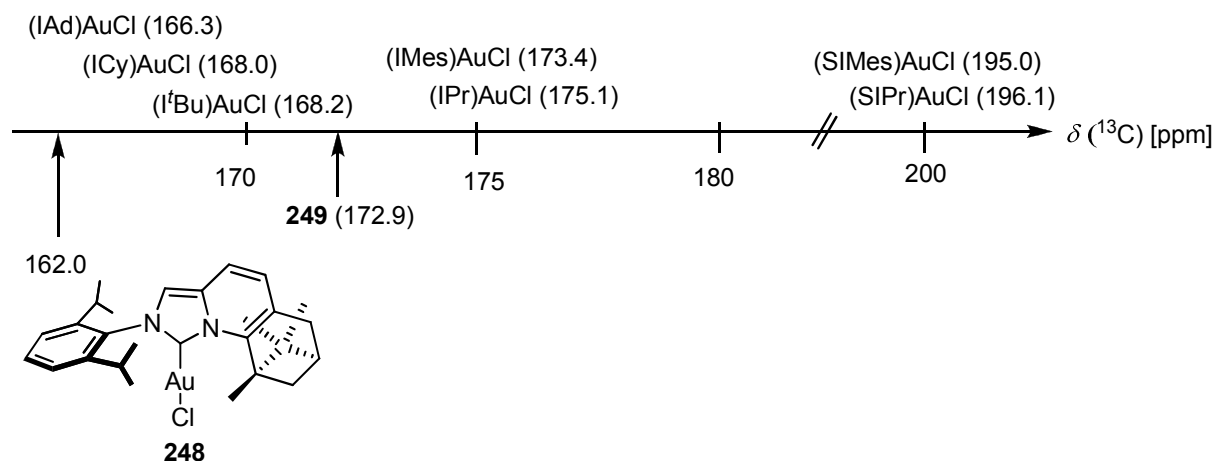
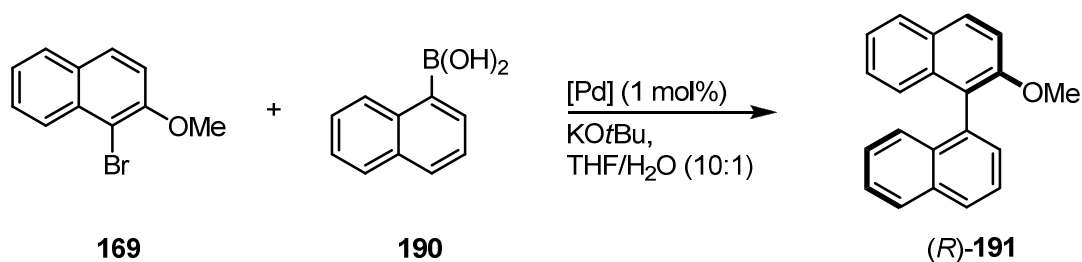


Abb. 97. Chemische Verschiebung des Carben-Kohlenstoffatoms im ^{13}C -NMR-Spektrum von **248** und **249** sowie von anderen literaturbekannten Gold(I)-NHC-Komplexen.

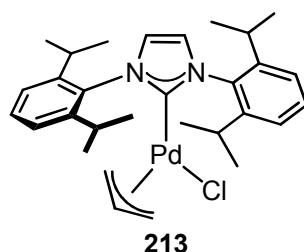
3.3.5. Einsatz der Metall-NHC-Komplexe in der asymmetrischen Katalyse

In ersten Untersuchungen zeigte sich, dass die Verwendung des Palladium-Komplexes **247** unter den in der Arbeitsgruppe Fürstner optimierten Bedingungen der asymmetrischen Suzuki-Miyaura-Kupplung nur zu sehr geringem Umsatz (<20%) führt (Tab. 14, vgl. Kap. 3.1.8.), während für die Vergleichsreaktion mit dem achiralen Palladium-Komplex **213** vollständiger Umsatz beobachtet wurde.

Tab. 14. Testreaktion 1: Asymmetrische Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.



Eintrag	Katalysator	Temperatur	Zeit	Umsatz	Ausbeute
1	247	RT	72 h	<20%	n.b.
2	213	RT	24 h	100%	90%



Als weitere Testreaktionen für den Einsatz des Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl bzw. des entsprechenden NHCs wurden eine Rhodium-katalysierte 1,2-Addition, eine Gold-katalysierte Hydroaminierung und eine ebenfalls Gold-katalysierte Cyclopropanierung gewählt.

3.3.5.1. Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von Phenylboronsäuren an Aldehyde

Die Rhodium-katalysierte Addition von Boronsäuren an Aldehyde wurde erstmals 1998 von Miyaura *et al.* beschrieben, wobei ein Diphosphan-basierter Katalysator verwendet wurde.^[207] Zwei Jahre später berichtete dieselbe Arbeitsgruppe, dass der Einsatz von Monophosphan-Liganden (wie $P(t\text{-Bu})_3$) zu einer höheren Aktivität des Katalysators in der 1,2-Addition führt.^[208] 2001 wurde von Fürstner *et al.* gezeigt, dass sterisch gehinderte Imidazoliumsalze als Ligandenvorläufer die Reaktionszeiten deutlich verkürzen (vollständiger Umsatz nach weniger als 1 h für die meisten Substrate) und eine verbesserte Praktikabilität ermöglichen.^[209] Asymmetrische Varianten der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition unter Verwendung chiraler Phosphane^[207] oder chiraler NHCs^[210,211] führten bisher nur zu geringen bis mäßigen Enantioselektivitäten.

Im Jahre 2007 wurde von Gois *et al.* eine neue Methode zur Rhodium-katalysierten intermolekulare 1,2-Addition beschrieben, die die Addition von Phenylboronsäure (**251**) an *p*-Methoxybenzaldehyd (**250**) zum racemischen Alkohol **252** bei niedriger Temperatur (40 °C) ermöglichte.^[212] Als Katalysatorsystem fungierte dabei $[\text{Rh}_2(\text{pfb})_4]$ (pfb = Perfluorbutyrat) und ein aromatisches Imidazolium- bzw. Imidazoliniumchlorid, die beide jeweils in *tert*-Amylalkohol mit Kalium-*tert*-butylat *in situ* zu den freien NHCs umgesetzt wurden (Abb. 98).

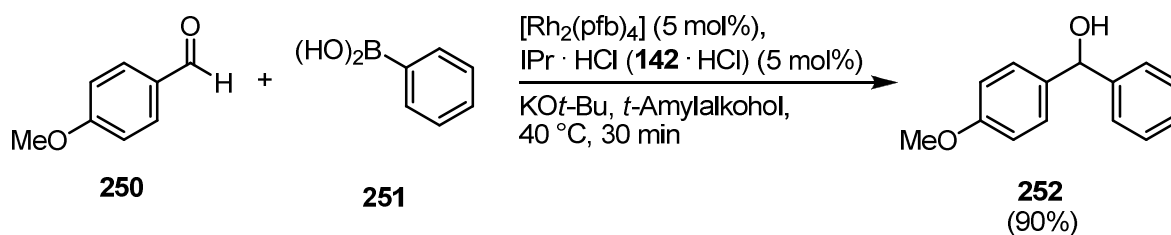


Abb. 98. Achirale 1,2-Addition von Phenylboronsäure (**251**) an *p*-Methoxybenzaldehyd (**250**) nach Gois *et al.*^[212]

Während unter den Reaktionsbedingungen von Gois *et al.* mit $\text{IPr} \cdot \text{HCl}$ (**142**·HCl) das gewünschte Produkt nach 30 min bei 40 °C in 90% erhalten wurde, konnte in Gegenwart des chiralen Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl erst nach 2 Tagen bei 60 °C vollständiger Umsatz beobachtet werden. Alkohol **252** wurde in 73% Ausbeute mit geringer Enantioselektivität von 5% *ee* erhalten (Abb. 99).

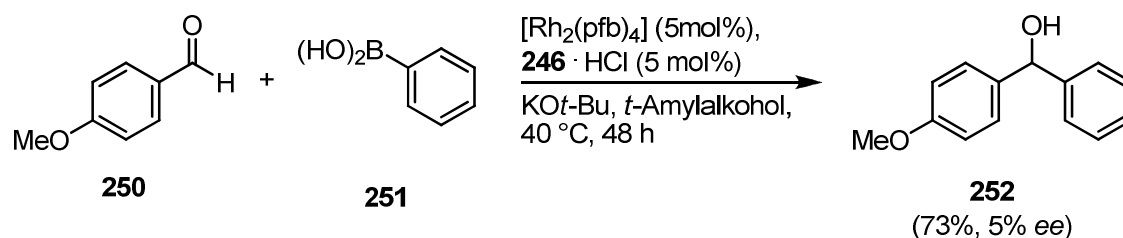


Abb. 99. Testreaktion 2: Asymmetrische 1,2-Addition von Phenylboronsäure (**251**) an *p*-Methoxybenzaldehyd (**250**).

3.3.5.2. Gold-katalysierte asymmetrische Hydroaminierung

Die katalytischen Eigenschaften der Gold(I)-Komplexe **248** und **249** wurden zunächst in asymmetrischen Gold-katalysierten Hydroaminierungen untersucht.^[213,214,215] Im Jahre 2006 berichteten Widenhoefer *et al.* erstmals über die Gold-katalysierte Hydroaminierung von unfunctionalisierten Olefinen in Gegenwart katalytischer Mengen eines Gold-Phosphat-Komplexes.^[216,217] In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass isolierte Gold-NHC-Komplexe die Hydroaminierung von *N*-Alkenylharnstoff-Derivaten katalysieren (z. B. **253**, Abb. 100).^[218]

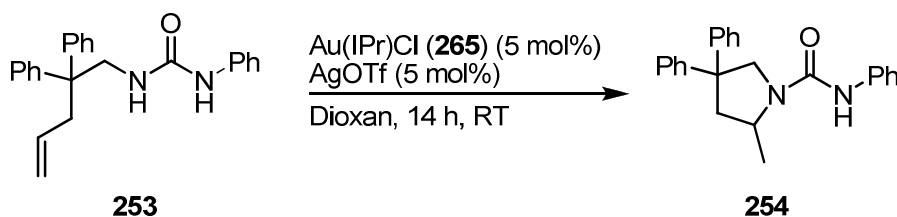


Abb. 100. Gold-NHC-katalysierte Hydroaminierung des *N*-Alkenylharnstoff-Derivats **253**.

Während Toste *et al.* 2007 erstmals über eine hoch enantioselektive Gold-katalysierte Hydroaminierung von Allenen in Gegenwart von Phosphan-Gold(I)-bis-*p*-nitrobenzoat-Komplexen berichteten,^[219] ist die enantioselektive Gold-katalysierte Hydroaminierung von unfunctionalisierten Olefinen bisher in der Literatur nicht bekannt.

Für die Untersuchungen zur asymmetrischen Hydroaminierung wurden als Testsubstrate die beiden Harnstoff-Derivate **258** und **262** dargestellt (Abb. 101 und Abb. 102). Dazu wurden zunächst die Nitrile **255** und **259** gemäß Literaturvorschriften^[220,221] durch Deprotonierung und anschließende Zugabe von Allylbromid zu den Pentennitrilen **256** und **260** umgesetzt.

Die nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte die Pentenamine **257** und **261**,^[220,221] die mit Phenylisocyanat zu den gewünschten *N*-Alkenylharnstoff-Derivaten **258** und **262** reagierten.^[218]

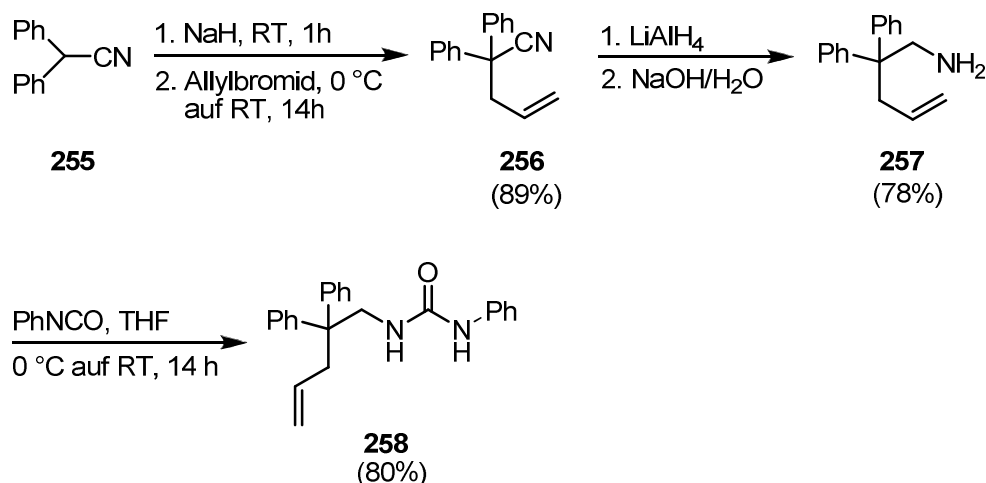


Abb. 101. Synthese des Harnstoff-Derivats **258**.

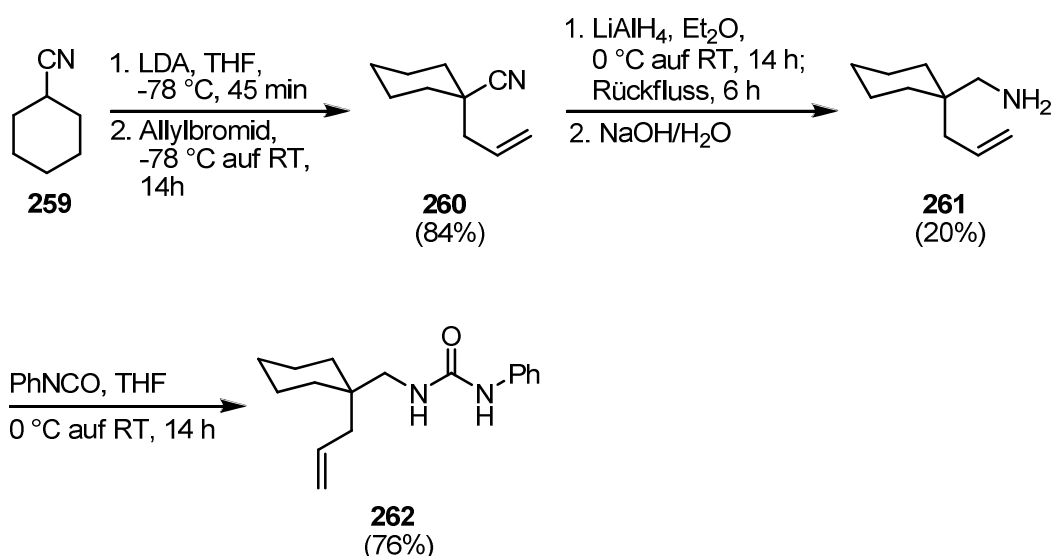
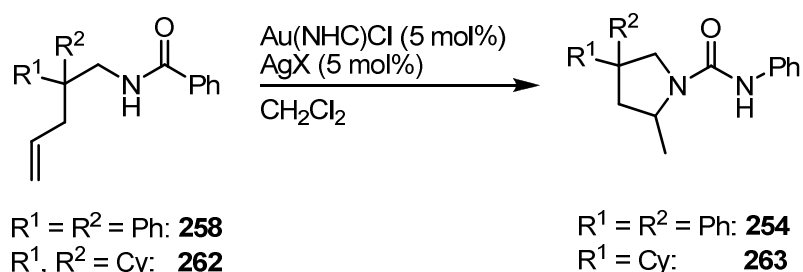


Abb. 102. Synthese des Harnstoff-Derivats **262**.

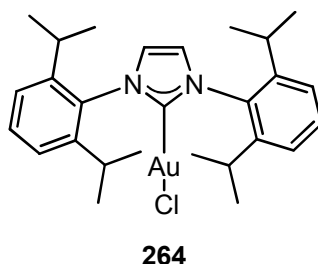
Für die Gold-katalysierte Hydroaminierung beschrieben Widenhoefer *et al.* die Verwendung von Dioxan und Methanol als Lösungsmittel, jedoch nicht den Einsatz schwächer koordinierender Solventien.^[218] In anfänglichen NMR-Experimenten zeigte sich, dass die Harnstoff-Derivate **258** und **262** in Gegenwart katalytischer Mengen des achiralen Gold-Komplexes **264**^[206] und Silbertriflat in CD₂Cl₂ bereits nach 1.5 h vollständig umgesetzt

wurden (Einträge 1 und 2, Tab. 15). Unter diesen Reaktionsbedingungen wurden die katalytischen Eigenschaften der beiden chiralen Gold-Komplexe **248** und **249** getestet (Tab. 15).

Tab. 15. Testreaktion 3: Asymmetrische Gold-katalysierte Hydroaminierung.



Eintrag	Substrat	Katalysator	Silbersalz	Temperatur	Zeit	Umsatz	Ausbeute	<i>Ee</i>
1	258	264	AgOTf	RT	1.5 h	100%	92%	–
2	262	264	AgOTf	RT	1.5 h	100%	91%	–
3	258	249	AgOTf	RT	14 h	100%	92%	2%
4	262	249	AgOTf	RT	14 h	100%	92%	0%
5	258	–	AgOTf	RT	72 h	<1%	n.b.	–
6	258	249	AgPF ₆	RT	14 h	100%	n.b.	3%
7	258	249	AgPF ₆	–78 °C auf RT	14 h	100%	92%	5%
8	258	248	AgPF ₆	RT	72 h	<1%	n.b.	n.b.



Während die *N,N'*-diarylsubstituierten Gold-NHC-Komplexe **264** und **249** unter den Bedingung der Hydroaminierung zu vollständigem Umsatz führten, wurde für **248** kein Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet (Tab. 15). Im Fall des chiralen Gold-NHC-Komplexes **249** konnte bei einer Ausbeute an **254** von 92% nur eine minimale Enantioselektivität nachgewiesen werden. Da in Abwesenheit des Gold-Komplexes **249** kein Umsatz beobachtet wurde (Eintrag 5, Tab. 15), kann Säurekatalyse durch *in situ* aus Silbertriflat gebildete Trifluormethansäure als Konkurrenzreaktion ausgeschlossen werden.^[222]

3.3.5.1. Gold-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung

Toste *et al.* beschrieben 2005 erstmals eine stereoselektive Gold-katalysierte Cyclopropanierung von Olefinen mit Propargylestern durch chirale Gold(I)-Phosphan-Komplexe.^[223,224,225] Eine Reihe von Cyclopropanen wurde dabei mit hoher *cis*-Selektivität und guter Enantioselektivität dargestellt. So wurden bei der Umsetzung des Propargylesters **266** mit Styrol (**267**) die beiden Cyclopropane **268a** und **268b** in einem *cis/trans*-Verhältnis von >20:1 und 81% *ee* erhalten.

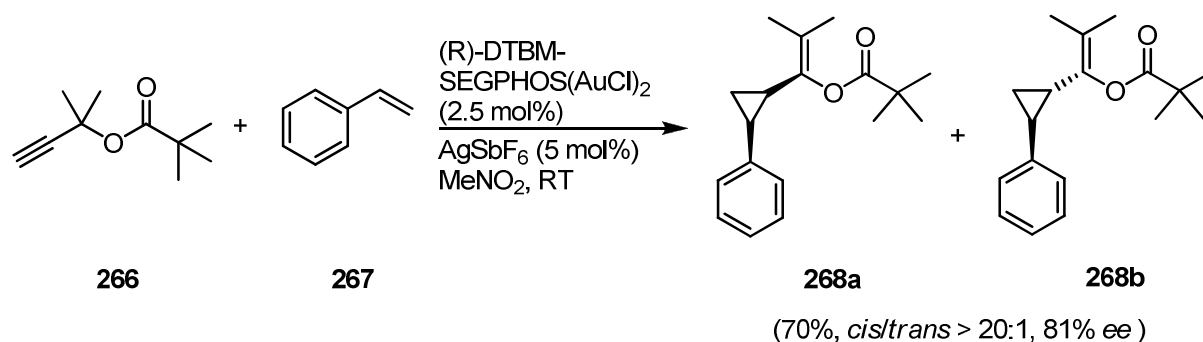
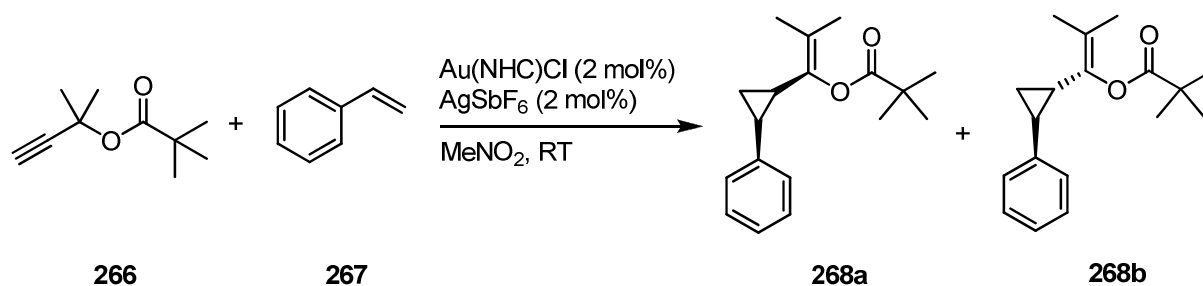


Abb. 103. Stereoselektive Gold-katalysierte Cyclopropanierung nach Toste *et al.*^[223]

In Anwesenheit katalytischer Mengen des Gold-Komplexes **248** wurde unter den von Toste *et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen nach 3 h vollständiger Umsatz beobachtet. Das Produkt wurde in 76% Ausbeute mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 9:1 und lediglich 12% *ee* isoliert. Im Fall von Gold-NHC-Komplex **249** wurde eine etwas bessere Enantioselektivität (25% *ee*) erhalten. Beide *cis/trans*-Verhältnisse und beide Enantioselektivitäten sind jedoch deutlich geringer als die von Toste *et al.* beschriebenen.

Tab. 16. Testreaktion 4: Asymmetrische Gold-katalysierte Cyclopropanierung.



Eintrag	Katalysator	Temperatur	Zeit	Ausbeute	<i>cis/trans</i>	<i>ee</i>
1	248	RT	3 h	76%	9:1	12%
2	249	RT	3 h	73%	9:1	25%

3.3.6. Fazit

Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl erwies sich in den untersuchten Rhodium-, Palladium- und Gold-katalysierten Reaktionen entweder als nicht aktiv oder aber als nur wenig selektiv. Um eine genauere Analyse der katalytischen Eigenschaften von Metallkomplexen Terpen-basierter Imidazopyridin-2-ylidene zu ermöglichen, sollte ein allgemeiner Zugang zu dieser Klasse von chiralen NHCs entwickelt werden. Eine modifizierte Syntheseroute sollte dabei die Inkorporation verschiedener Substituenten R in die Ligandenstruktur erlauben (Abb. 104).

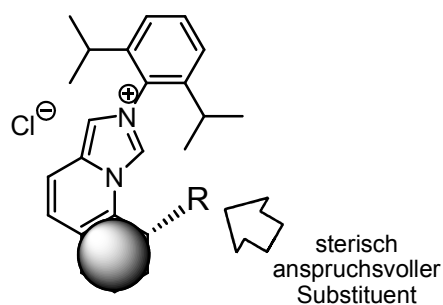


Abb. 104. Modifikation der Terpen-basierten Imidazopyridiniumchloride durch Inkorporation von sterisch anspruchsvollen Substituenten.

3.3.6. Allgemeiner Zugang zu Terpen-basierten Imidazopyridiniumchloriden

3.3.6.1. Synthese von (–)-Pinen-basierten Imidazopyridiniumchloriden

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei Einsatz Terpen-basierter Enone – wie dem von (–)-Menthol abstammenden Enon **269** (Abb. 105) – eine Epimerisierung während der Kröhnke-Kondensation auftreten kann.^[226] Daher musste die zuvor beschriebene Synthesesequenz zum (+)-Campher-basierten Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl modifiziert werden, um verschiedene sterisch anspruchsvolle Gruppen in die α -Position des Pyridinrings einführen zu können.

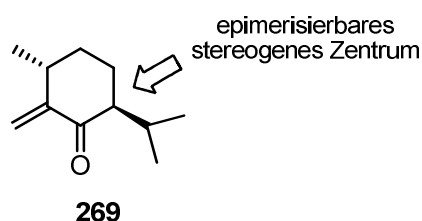


Abb. 105. Möglichkeit der unerwünschten Epimerisierung beim (–)-Menthol-basierten Enon **269**.

Um eine mögliche Epimerisierung zu vermeiden, sollte das chirale Zentrum in α -Position zum Pyridinring erst nach der Kröhnke-Kondensation mittels selektiver substratkontrollierter Alkylierung eingeführt werden.^[227] Als Templat diente das chirale Terpengerüst von (–)-Pinocarvon (**271**), das gemäß einer Literaturvorschrift^[228] durch Mangandioxid-Oxidation aus (–)-Pinocarveol (**270**)^[229] dargestellt wurde (Abb. 106).

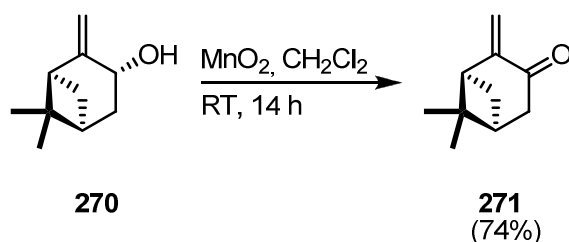


Abb. 106. Synthese von (–)-Pinocarvon (**271**).

Die anschließende Kröhnke-Kondensation von (–)-Pinocarvon (**271**) mit Pyridiniumbromid **242** bei 120 °C lieferte Furanylpypidin **272** in 60% Ausbeute (Abb. 107). Das unerwünschte Nebenprodukt **235** wurde laut GC/MS-Analyse nur in minimalen Mengen (< 1%) gebildet.

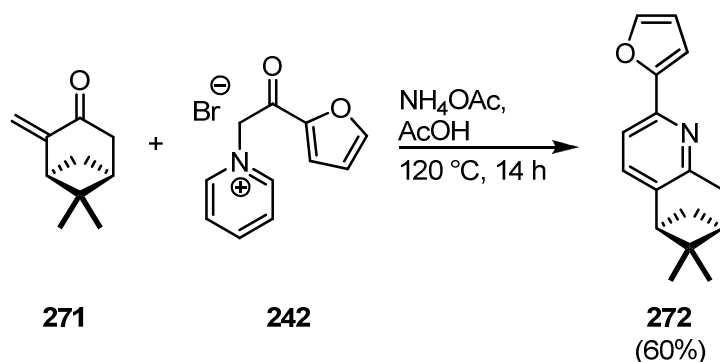


Abb. 107. Kröhnke-Kondensation von (–)-Pinocarvon (**271**) mit Pyridiniumbromid **242**.

Die Einführung des dritten chiralen Zentrums erfolgte durch Lithiierung der benzyliischen Position von **272** mit LDA bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ und Reaktion mit *iso*-Propyliodid (Abb. 108).^[227b] Das gewünschte Produkt **273** wurde mit hoher Diastereoselektivität erhalten ($dr > 99:1$), wobei die Alkylierung an der sterisch weniger gehinderten Seite von **272** erfolgte.

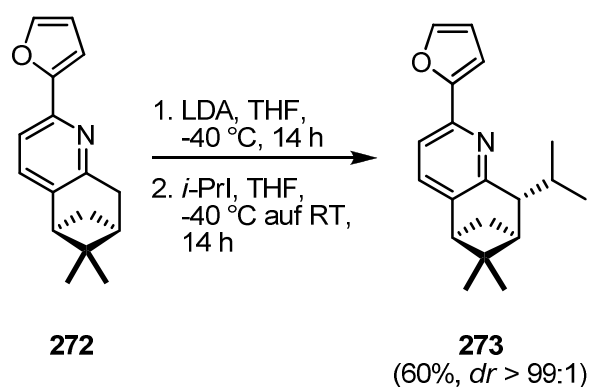


Abb. 108. Selektive Alkylierung des Furanylpipridins **272**.

Die weitere Synthese erfolgte analog der Darstellung des (+)-Campher-basierten Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl (Abb. 109). Oxidative Spaltung des Furanylpipridins **273** mit Ammoniumvanadat und Salpetersäure lieferte Picolinsäureethylester **274**, der mit Lithiumaluminiumhydrid zum Hydroxymethylpyridin **275** reduziert wurde. Das aus **275** dargestellte Brommethylpyridin **276** wurde in guter Ausbeute in Produkt **277** überführt und mit Phosphorylchlorid zum Imidazopyridiniumchlorid **278**·HCl zyklisiert.

Insgesamt konnte auf diesem Weg das (–)-Pinen-basierte Imidazopyridiniumchlorid **278**·HCl ausgehend vom literaturbekannten (–)-Pinocarvon (**271**) in 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 2% dargestellt werden. Da die beschriebene Sequenz den Einbau verschiedener sterisch anspruchsvoller Substituenten in die Imidazopyridinium-Struktur

erlaubt, werden gezielte Untersuchungen zur Struktur-Selektivitätsbeziehung der resultierenden NHCs als Liganden in Metall-katalysierten Reaktionen ermöglicht.

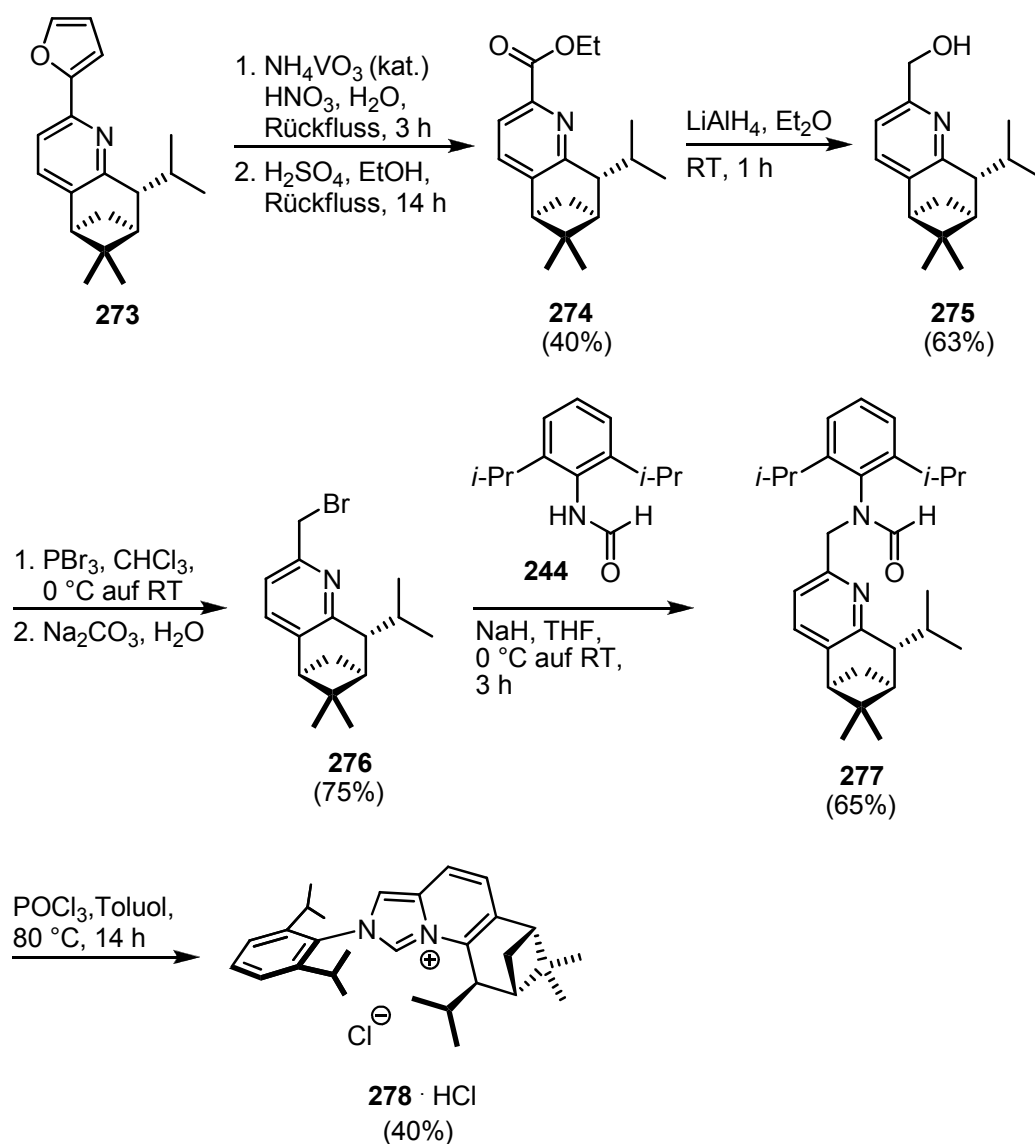


Abb. 109. Abschluss der Synthese des Imidazopyridiniumchlorids **278**·HCl.

3.3.7. Terpen-basierte Imidazopyridiniumchloride mit zentraler und axialer Chiralität

Für weitere Studien zum Einfluss der Ligandenstruktur chiraler Imidazopyridin-2-ylidene auf die Enantioselektivität asymmetrischer Reaktionen wurde zudem das (+)-Campher-basierte Imidazoliumchlorid **281**·HCl dargestellt, das zusätzlich zum stereogenen Zentrum eine chirale Achse besitzt. Dazu wurde Bromid **227** mit dem auf β -Binaphtholamin beruhenden chiralen Formamid **279**^[230] zu Produkt **280** umgesetzt und anschließend mit Phosphorylchlorid zu **281**·HCl zyklisiert. Imidazopyridiniumchlorid **281**·HCl und andere analoge NHC-Vorläufer ermöglichen Untersuchungen zum Einfluss einer zusätzlichen chiralen Achse des Liganden in asymmetrischen Reaktionen.

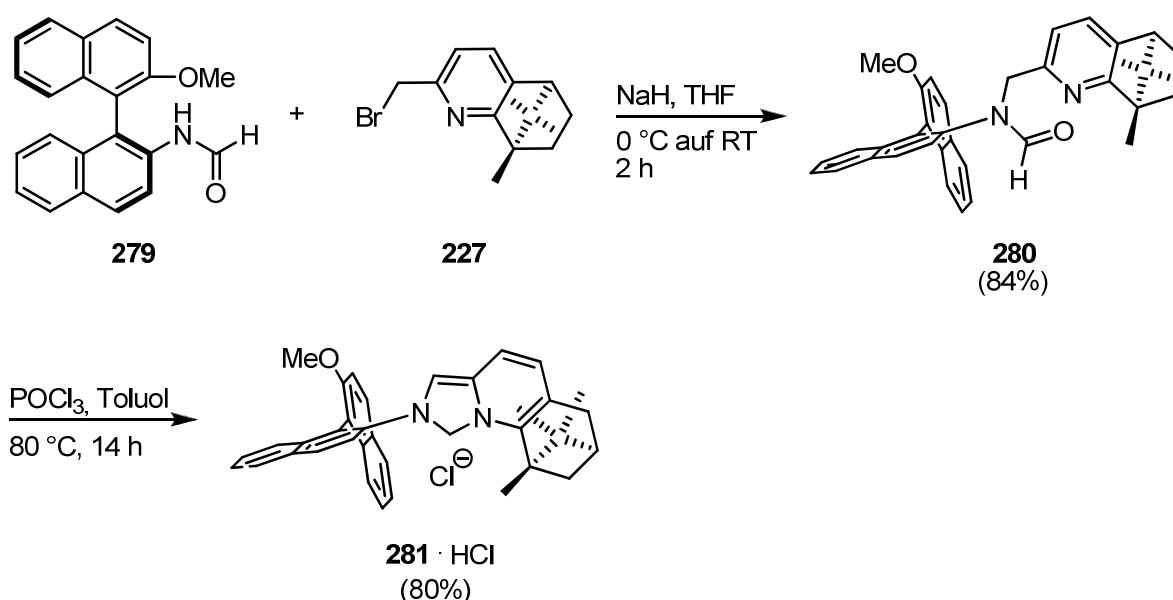


Abb. 110. Darstellung des axial-chiralen und zentral-chiralen Imidazopyridiniumchlorid **281**·HCl.

3.3.8. Fazit

Drei Synthesewege zu chiralen Imidazopyridiniumsalzen wurden beschrieben, die sowohl Zugang zu (+)-Campher- und (–)-Pinen-basierten NHC-Vorläufern ermöglichen, als auch die Einführung eines β -Binaphtholamin-Substituenten mit zusätzlicher axialer Chiralität erlauben. Vom auf (+)-Campher beruhenden Imidazopyridiniumchlorid wurden die Palladium- und Gold-NHC-Komplexe dargestellt. Beide Metallkomplexe erwiesen sich in bisherigen Untersuchungen zur asymmetrischen Katalyse jedoch entweder als nur wenig reaktiv oder

zeigten eine geringe Selektivität. Durch den entwickelten allgemeinen Syntheszugang zu (–)-Pinen-basierten Imidazopyridiniumsalzen können jedoch nun NHC-Vorläufer mit unterschiedlichen Substituenten dargestellt werden, wodurch ein gezieltes Studium der Ligandeneigenschaften von Imidazopyridin-2-ylidenen möglich wird. Die synthetische Verknüpfung der zentralen Chiralität von Terpenen mit der axialen Chiralität von β -Binaphtholamin erlaubt zudem Untersuchungen zum Einfluss einer zusätzlichen chiralen Achse des Liganden in asymmetrischen Reaktionen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

In der organischen Chemie spielen *N*-haltige Heterocyclen eine herausragende Rolle. Sie sind Bestandteil vieler Natur- und Wirkstoffe, von Organokatalysatoren und von Liganden in der Übergangsmetallkatalyse. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde zunächst die erfolgreiche Totalsynthese von Epohelmin B (**10**), einem biologisch aktiven Alkaloid mit Pyrrolizidin-Gerüst, beschrieben. Die sich daran anschließende Darstellung von Analoga erlaubt Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung dieses Naturstoffes. Im zweiten, methodischen Teil der Arbeit wurden neue Synthesewege zu unsymmetrischen achiralen Imidazoliumchloriden und chiralen Imidazopyridiniumchloriden aufgezeigt. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um Vorläufer *N*-heterocyclischer Carbene (NHCs), Vertretern einer Stoffklasse, die in den letzten Jahren als Liganden und Katalysatoren eine große Bedeutung erlangt hat. Die Darstellung der entsprechenden Metall-NHC-Komplexe erlaubte Einblicke in die Struktur-Aktivitäts- bzw. Struktur-Selektivitätsbeziehung der NHCs als Liganden in übergangsmetallkatalysierten Reaktionen.

4.1. Totalsynthese von Epohelmin B und Analoga

Im ersten Teil der Dissertation wurde die bisher kürzeste Totalsynthese von Epohelmin B (**10**), einem Inhibitor der rekombinanten menschlichen Lanosterin-Synthase ($IC_{50} = 6.0 \mu M$), sowie von fünf seiner Analoga beschrieben.^[94] Derartige Enzyminhibitoren sind von großem medizinischen Interesse, da sie potentiell das Risiko von Hypercholesterinämie verringern können, indem sie die Cholesterinbiosynthese auf einer verhältnismäßig späten Stufe unterbinden.^[19] Aufgrund ihres Wirkmechanismus stellen sie eine interessante Alternative zur Wirkstoffklasse der Statine dar, die zur Zeit klinisch am häufigsten als Cholesterinsenker eingesetzt werden. Für Epohelmin B (**10**) wurde 2004 zunächst die Oxazabicyclononan-Struktur **5** vorgeschlagen.^[18] Diese wurde 2005 widerlegt und die Pyrrolizidin-1-ol-Struktur **10** konnte für den Naturstoff nachgewiesen werden (Abb. 111).^[21]

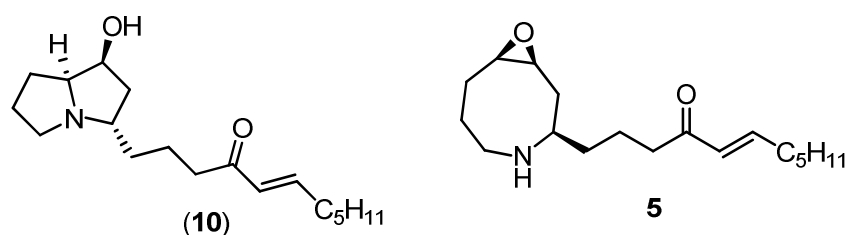


Abb. 111. Korrekte Struktur von Epohelmin B (**10**) und die zunächst angenommene Oxazabicyclononan-Struktur **5** des Naturstoffs.

Als Ausgangsstoff der Synthese diene Glutarsäureanhydrid (**37**), das in drei Schritten in den literaturbekannten Aldehyd **40** überführt wurde (Abb. 112).

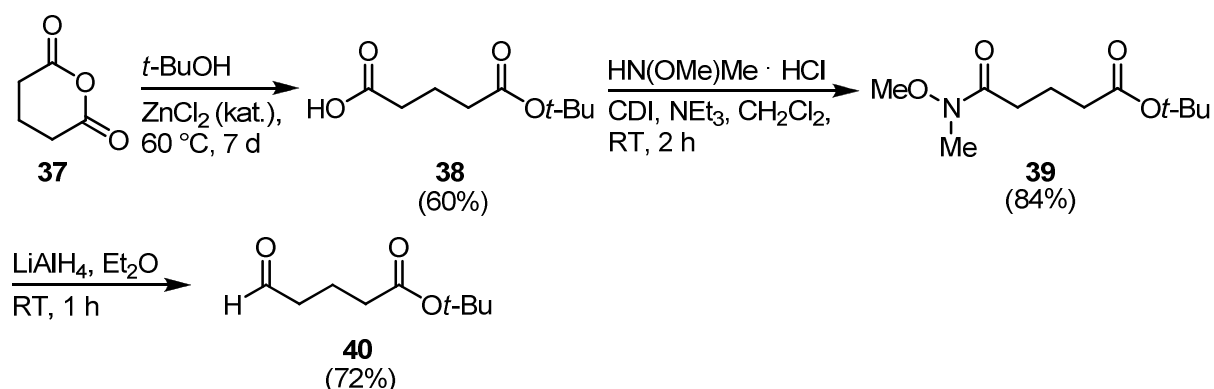


Abb. 112. Dreistufige Synthese des Aldehyds **40** aus Glutarsäureanhydrid (**37**).

Die Einführung des stereogenen Zentrums der Seitenkette erfolgte durch eine asymmetrische 2-Aza-Cope-Umlagerung^[61] des Aldehyds **40** mit dem chiralen Auxiliar **67** zum homoallylischen Amin **44** in guter Ausbeute und mit einer exzellenten Enantioselektivität von 94% *ee* (Abb. 113). Dieser Reaktionsweg (Weg A) erwies sich kürzer und effizienter als eine Sequenz aus asymmetrischer Brown-Allylierung, Mitsunobu-Inversion und Staudinger-Reduktion (Weg B).

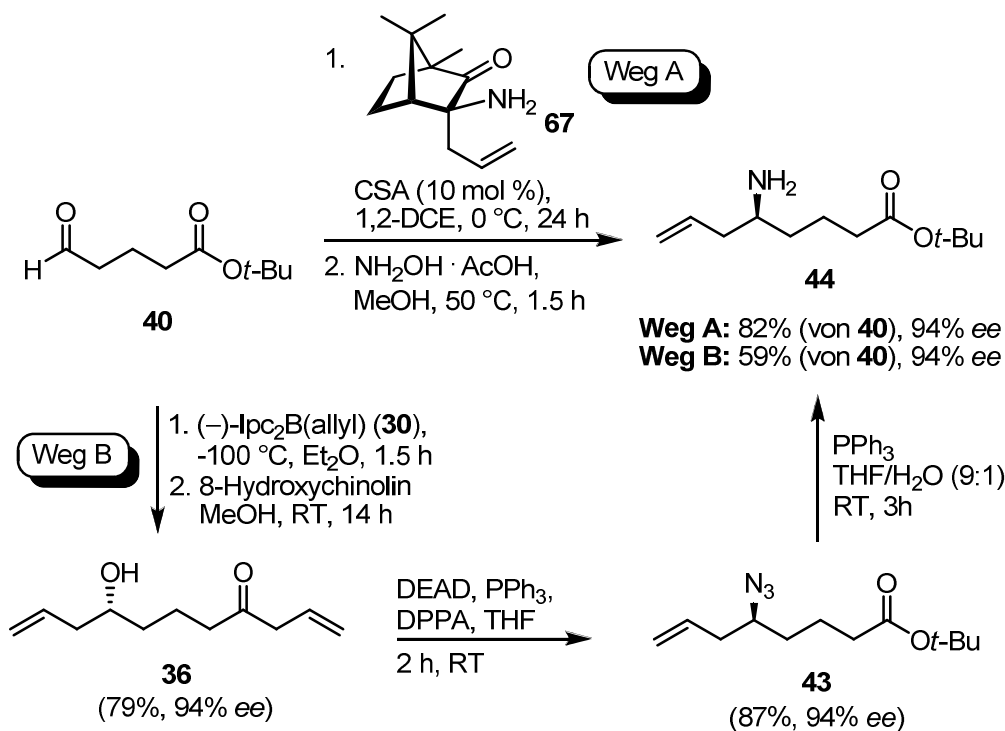


Abb. 113. Verschiedene Synthesewege zu Homoallylamin **44**.

Homoallylamin **44** wurde anschließend mit 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid geschützt und das gebildete Nosylat **45** mit 5-Brompenten (**46**) in Anwesenheit von Kaliumcarbonat zum Dien **47** alkyliert (Abb. 114).

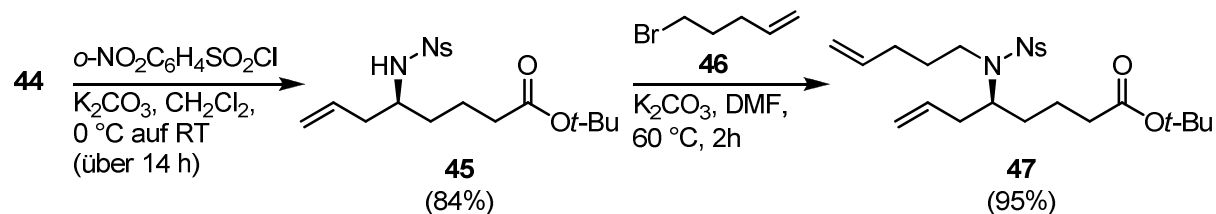


Abb. 114. Darstellung des Diens **47**.

Ungeachtet der Tatsache, dass die Bildung mittlerer Ringe aus thermodynamischen und kinetischen Gründen schwierig ist^[62] und Dien **47** keiner konformativen Einschränkung unterliegt, konnte das Azacycloocten **70** mittels RCM in Anwesenheit von verschiedenen Ruthenium-Carben-Komplexen der ersten und zweiten Generation bei RT in guter bis sehr guter Ausbeute dargestellt werden. Die höchste Ausbeute (94%) wurde bei Verwendung des Ruthenium-Indenyliden-Katalysators **73** erhalten (Abb. 115).

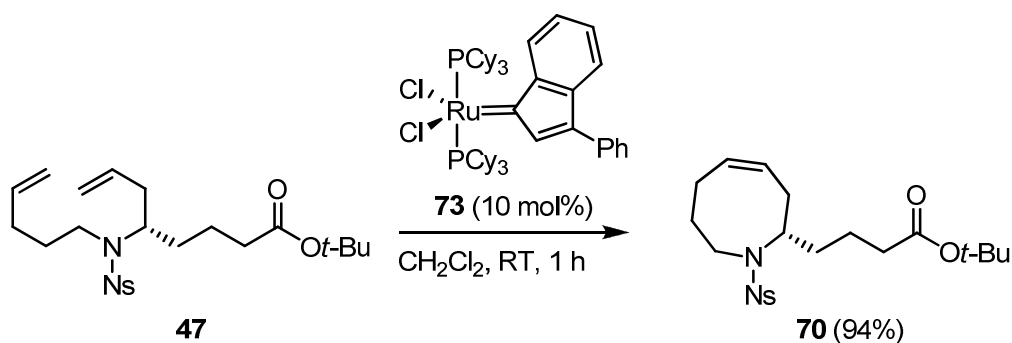


Abb. 115. Durchführung der RCM des Diens **47** mit Rutheniumkatalysator **73**.

Um im weiteren Verlauf der Totalsynthese Komplikationen bei der abschließenden Einführung der Seitenkette zu verhindern, wurde vor der Epoxidierung die *tert*-Butylesterfunktionalität des Azacyclooctens **70** in zwei Schritten in das entsprechende Weinreb-Amid **75** umgewandelt (Abb. 116).

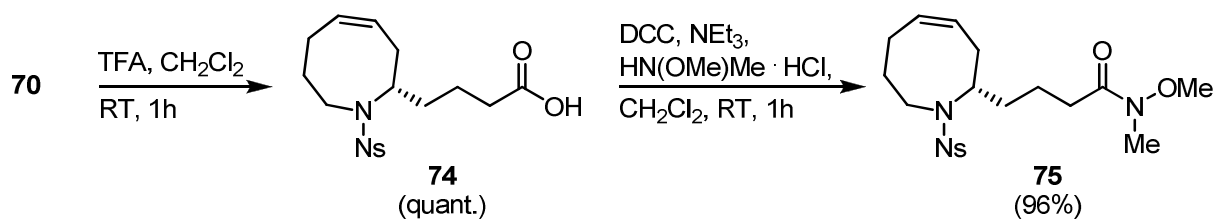


Abb. 116. Darstellung des Weinreb-Amids **75**.

Obwohl die Konformation von **75** im Festkörper eine bessere Zugänglichkeit der β -Seite des Olefins suggerierte, wurde bei Einsatz von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) nicht das gewünschte Epoxid **76**, sondern sein Diastereomer **77** bevorzugt gebildet (*dr* = 26:74). Da die Selektivität der Epoxidierung auch durch den Wechsel des Oxidationsmittels, Erniedrigung der Temperatur, oder eine andere Seitenkettenfunktionalität im Substrat nicht verbessert werden konnte, wurden verschiedene metallkatalysierte Oxidationssysteme zur reagenzkontrollierten Epoxidierung des Olefins **75** untersucht.

In Gegenwart katalytischer Mengen des Mangan-Salens **92** (50 mol%) und AgPF_6 (50 mol%) konnte das gewünschte Epoxid **76** in 82% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von 66:34 dargestellt werden (Abb. 117). Da unabhängig von der Stereochemie des Salen-Liganden [**92**, *ent*-**92**, *rac*-**92**] bevorzugt **76** als Hauptprodukt erhalten wurde, legt dies nahe, dass die Epoxidierung nicht dem in der Literatur beschriebenen Mechanismus der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung^[76,81] folgt, sondern substratkontrolliert bleibt. Die Trennung der beiden Isomere war mittels präparativer HPLC möglich. Es konnte aber auch das Gemisch zur Beendigung der Totalsynthese von Epohelmin B (**10**) verwendet werden.

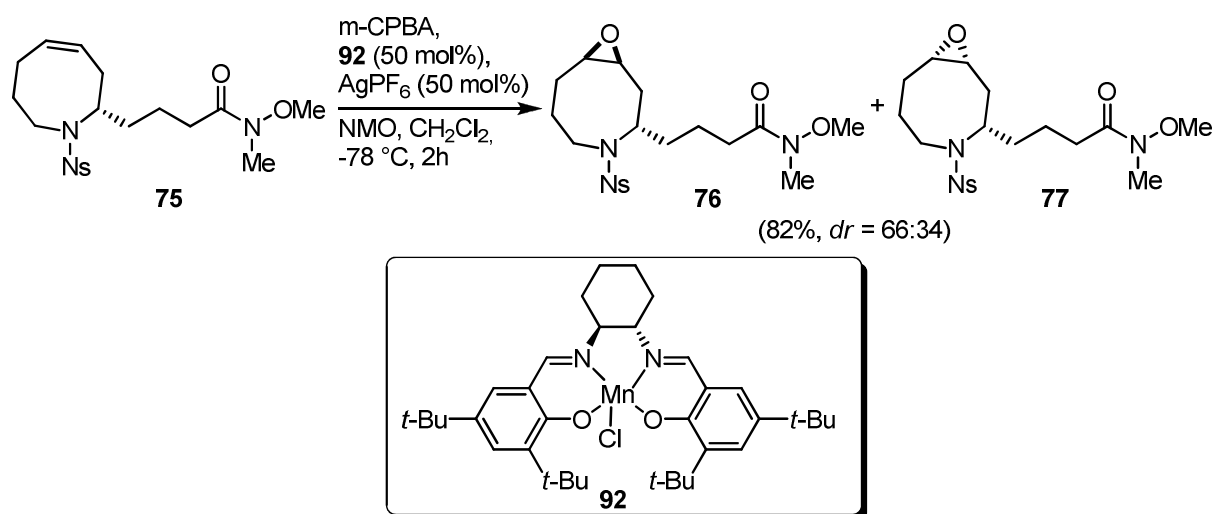


Abb. 117. Epoxidierung des Olefins **75**.

Das mittels Epoxidierung gebildete Oxazabicyclononan-Gerüst von **76** wurde durch eine bisher nicht beschriebene Tandemreaktion aus Entschützung des Nosylats mit nachfolgender transannularer Zyklisierung in sehr guter Ausbeute in das Pyrrolizidin-1-ol **26** überführt (Abb. 118). Als Triebkraft der Reaktion dient die Freisetzung der Torsionsspannung des mittleren Rings von **76**.

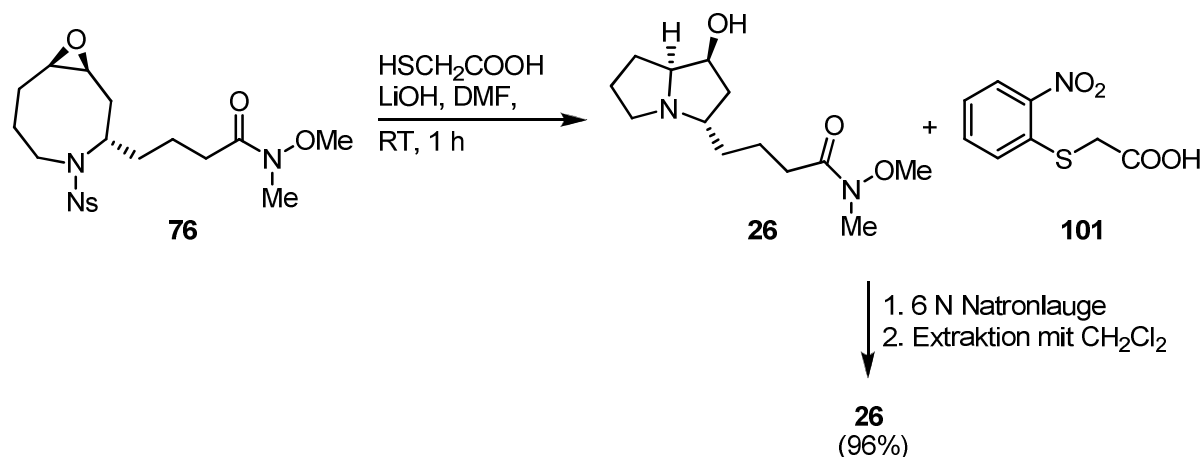


Abb. 118. Nosyl-Entschützung und transannuläre Zyklisierung des Oxazabicyclononans **76**.

Durch abschließende Reaktion mit 1-Heptyllithium wurde Epohelmin B (**10**) in guter Ausbeute erhalten (Abb. 119). Das Produkt zeigte hinsichtlich seiner analytischen und spektroskopischen Eigenschaften eine sehr gute Übereinstimmung mit den publizierten Werten des freien Amins.^[21]

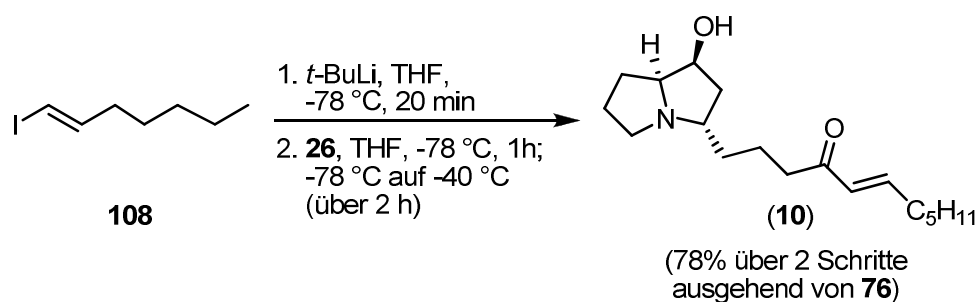


Abb. 119. Abschluss der Totalsynthese von Epohelmin B (**10**).

Insgesamt konnte Epohelmin B (**10**) in der bisher kürzesten veröffentlichten Totalsynthese in nur 11 Stufen in der längsten linearen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 28% dargestellt werden. Die Einführung der Seitenkette im letzten Reaktionsschritt bewirkt eine hohe Flexibilität der Syntheseroute und ermöglichte im weiteren Verlauf der Arbeit durch

Verwendung anderer metallorganischer Verbindungen den Zugang zu einer Reihe von Analoga (**114-118**, Abb. 120).

Die dargestellten "Epohelmin-artigen" Analoga erlauben einen Einblick in die Struktur-Wirkungsbeziehung von Epohelmin B (**10**) und die zu erhaltenden Ergebnisse sollten eine mögliche funktionelle Verwandtschaft zum besonders wirksamen Cholesterinsenker Ro 48-8071 (**113**) bestätigen bzw. widerlegen.

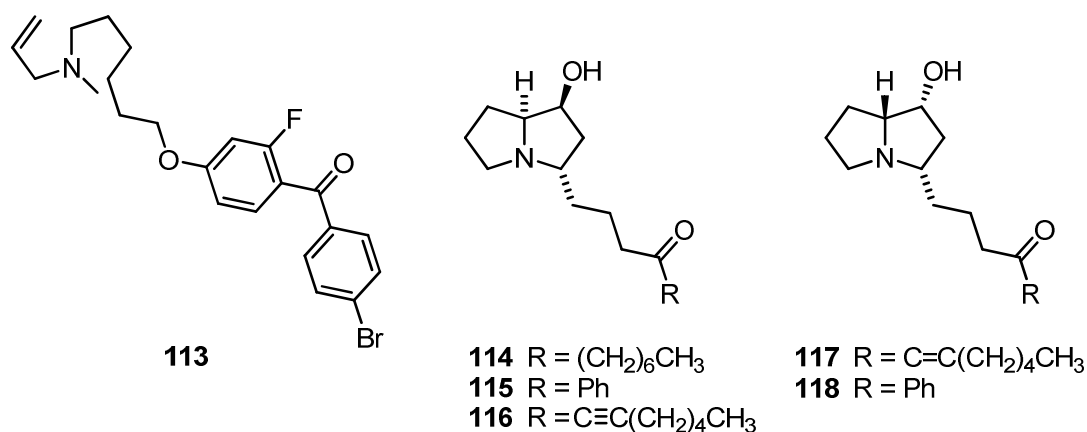


Abb. 120. Synthese der Analoga von Epohelmin B (**10**)

4.2. Unsymmetrisch substituierte *N*-heterocyclische Carbene und ihr Einsatz in der Übergangsmetallkatalyse

N-heterocyclische Carbene (NHCs) haben sich in den letzten Jahren als Katalysatoren,^[105] Liganden^[106] und Reagenzien^[107] in vielen Bereichen der Chemie etabliert. Bisher haben jedoch nahezu ausschließlich symmetrisch substituierte NHC-Derivate in der homogenen Katalyse Bedeutung erlangt (typische Beispiel siehe Abb. 121).^[106c]

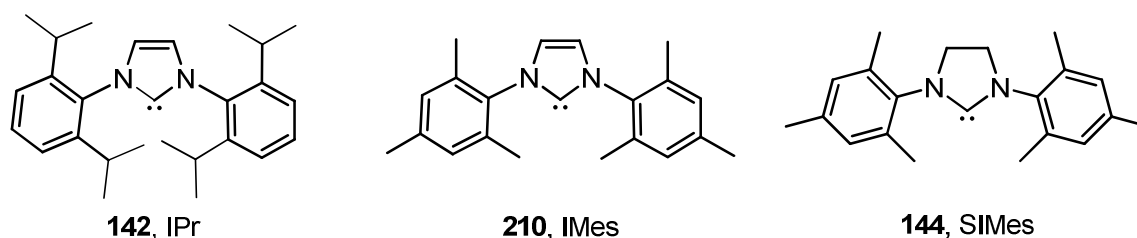


Abb. 121. Symmetrische NHCs, die als Liganden in katalytischen Prozessen häufig Einsatz finden: IPr (**142**), SIPr (**143**) und SIMes (**144**).

Im zweiten, methodischen Teil der Dissertation wurden zunächst die Ligandeneigenschaften achiraler unsymmetrischer NHCs in verschiedenen Palladium-katalysierten Reaktionen evaluiert. Auf diese Weise war ein Vergleich zur Struktur-Wirkungsbeziehung der symmetrischen Carbene IPr (**142**) und IMes (**210**) möglich.

Die Darstellung der als NHC-Vorläufer benötigten Imidazoliumsalze erfolgte mittels der von Fürstner *et al.* entwickelten Heterocyclen-Interconversion^[139] und ist exemplarisch für das 4,5-disubstituierte Imidazoliumperchlorat **197**·HClO₄ gezeigt (Abb. 122). Schlüsselschritt der Syntheseroute ist die Zyklisierung des Formamids **199** in Gegenwart einer starken Mineralsäure zum Oxazoliniumsalz **282**·HClO₄, das zunächst mit einem primären Amin umgesetzt und durch anschließende Behandlung mit Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen HClO₄ in das gewünschte Perchlorat **197**·HClO₄ überführt wurde (Abb. 122). Eine Übersicht über die im Rahmen der Dissertation verwendeten Imidazoliumsalze zeigt Abb. 123. Um einen möglichen Gegenioneffekt in den Testreaktionen auszuschließen, wurden die Imidazoliumperchlorate und –tetrafluoroborate durch Anionenaustausch mit Dowex[®] 22 Cl in guten bis sehr guten Ausbeuten in die entsprechenden Chloride überführt.

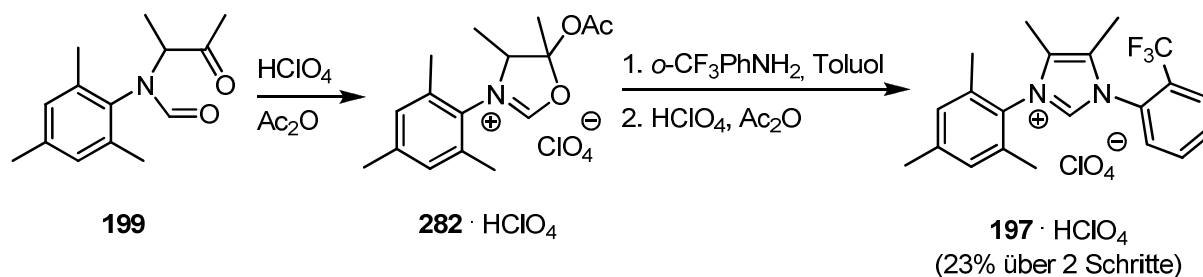


Abb. 122. Synthese des unsymmetrischen Imidazoliumperchlorats **197**·HClO₄ mittels Heterocyclen-Interconversion.

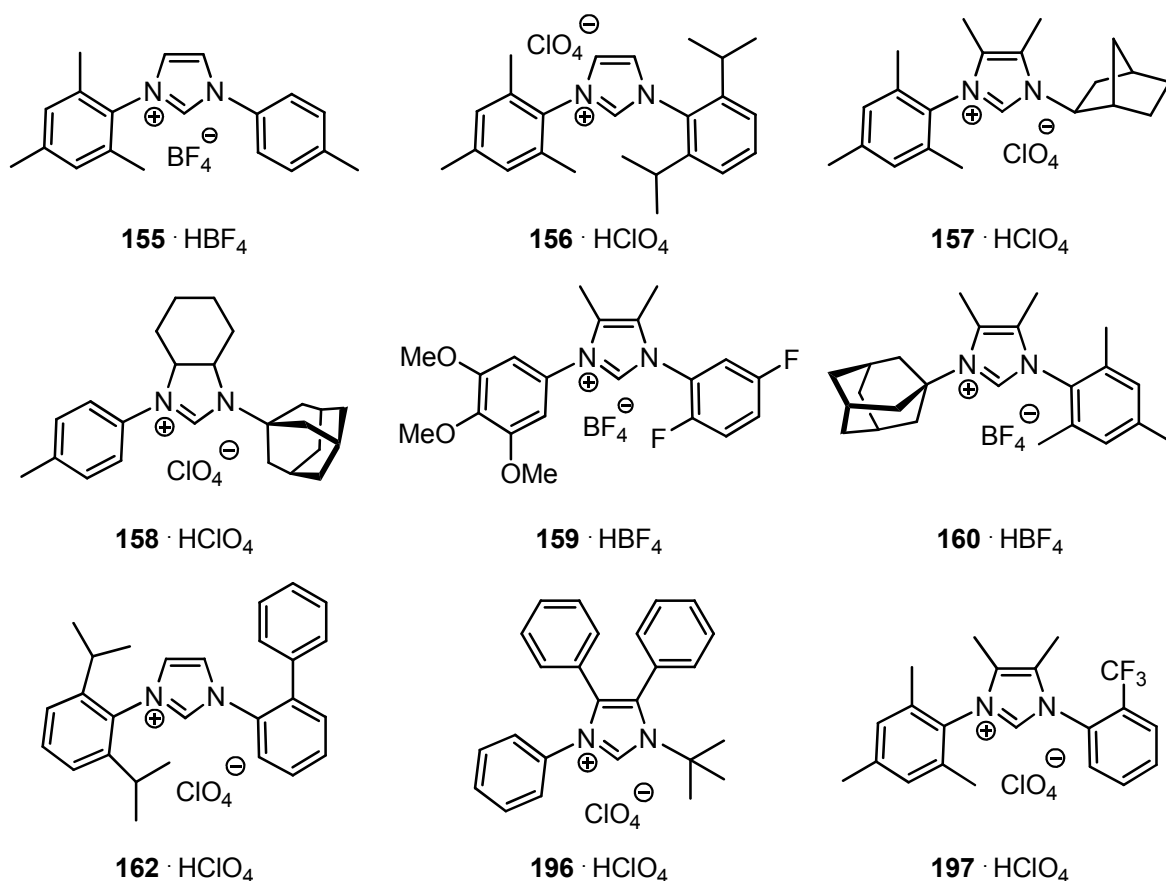
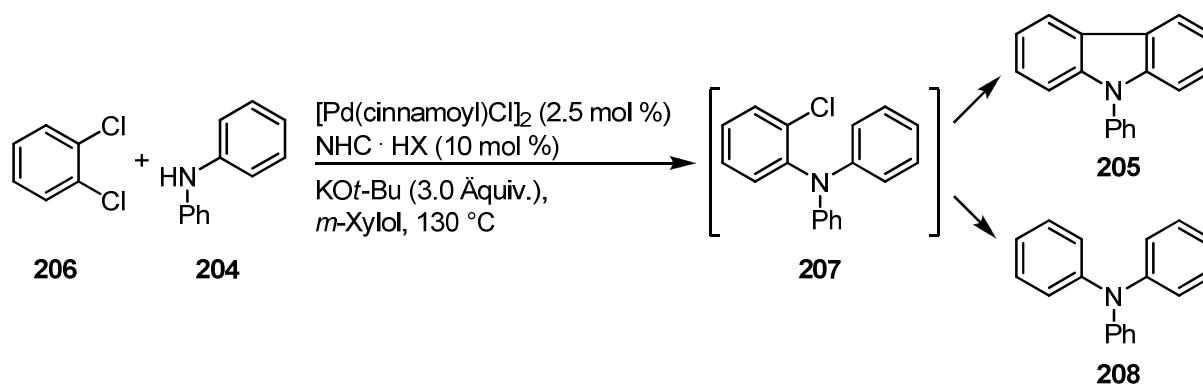


Abb. 123. Auswahl unsymmetrischer Imidazoliumsalze, die im Rahmen der Dissertation verwendet wurden.

Aufbauend auf Arbeiten von Ackermann *et al.* zur Dominoreaktion aus Aminierung und C-H-Aktivierung von Arylchloriden^[185] sollte zunächst ein Katalysatorsystem entwickelt werden, das als Ligandenvorläufer die zuvor dargestellten Imidazoliumsalze verwendet.

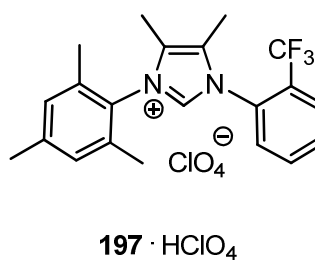
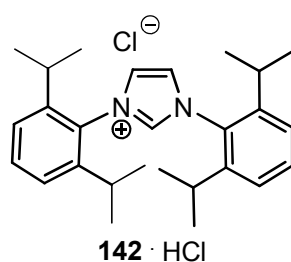
Bei der Umsetzung von 1,2-Dichlorbenzol (**206**) und Diphenylamin (**204**) in Gegenwart katalytischer Mengen [Pd(cinnamoyl)Cl]₂ und verschiedenen Imidazoliumsalzen erwies sich Imidazoliumperchlorat **197**·HClO₄ als effizientester NHC-Vorläufer. Das Carbazol-Derivat **205** wurde in 85% Ausbeute gebildet, wobei im Gegensatz zum literaturbekannten IPr·HCl (**142**·HCl) keine unerwünschte Dehydrohalogenierung beobachtet wurde.

Tab. 17. Einfluss der Struktur von Imidazoliumsalzen auf Umsatz und Ausbeute bei der Domino-C-X/C-H-Bindungsaktivierung.



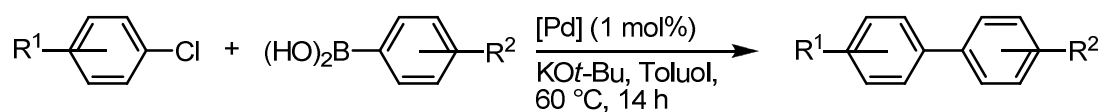
Eintrag	Ligand	Umsatz ^[a]	Ausbeute ^[b]	208 ^[c]
1	IPr·HCl (142 ·HCl)	100	84	5%
2	197 ·HClO ₄	100	85	<1%

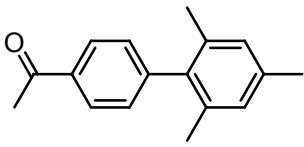
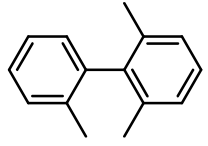
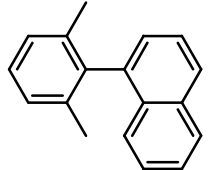
[a] Bestimmt mittels GC-Analyse mit internem Standard. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt mittels GC/MS-Analyse des Reaktionsgemisches.

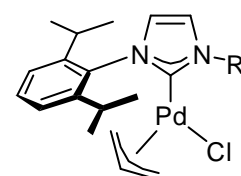


Als weitere Testreaktion wurde die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Arylchloriden gewählt. In Anwesenheit katalytischer Mengen der isolierten Palladium-NHC-Komplexe **213** und **214** wurden die di- bzw. trisubstituierten Biaryle **217**, **219** und **222** bei 60° C in Toluol in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (Tab. 18).

Tab. 18. Einsatz der Palladium-NHC-Komplexe **213** und **214** in der Suzuki-Miyaura-Kupplung von Arylchloriden.



Eintrag	Produkt	Ausb. (%) ^[a]	
		213	214
1	 217	92	98
2	 219	82	86
3	 222	91	92



R = 2,6-(*i*-Pr)₂C₆H₄: **213**
R = Mesityl: **214**

[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den untersuchten Palladium-katalysierten Reaktionen unsymmetrische Imidazoliumsalze identifiziert wurden, die zu vergleichbaren Umsätzen und Ausbeuten wie der am häufigsten in der Literatur verwendete, symmetrische NHC-Vorläufer IPr·HCl (**142**·HCl) führten. Im Fall der Domino-C-X/C-H-Bindungsaktivierung wurde das gewünschte Produkt in Gegenwart des unsymmetrischen Imidazolium-perchlorat **197**·HClO₄ jedoch mit höherer Chemoselektivität gebildet.

Um neben dem Einfluss unsymmetrischer NHCs auf die Reaktivität auch den auf die Stereoselektivität untersuchen zu können, wurden im letzten Abschnitt der Dissertation Synthesewege zu drei verschiedenen Klassen chiraler Imidazopyridiniumsalze entwickelt und diese in asymmetrischen, übergangsmetallkatalysierten Reaktionen eingesetzt.

Als erste Zielstruktur wurde das (+)-Campher-basierte Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl gewählt, das ausgehend vom literaturbekannten (+)-Methylencampher (**230**) in 6 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% dargestellt werden konnte (Abb. 124). Als Schlüsselschritt zum Aufbau des Pyridin-Gerüsts diente eine Kröhnke-Kondensation^[197] des Enons **230** mit Pyridiniumbromid **242**.

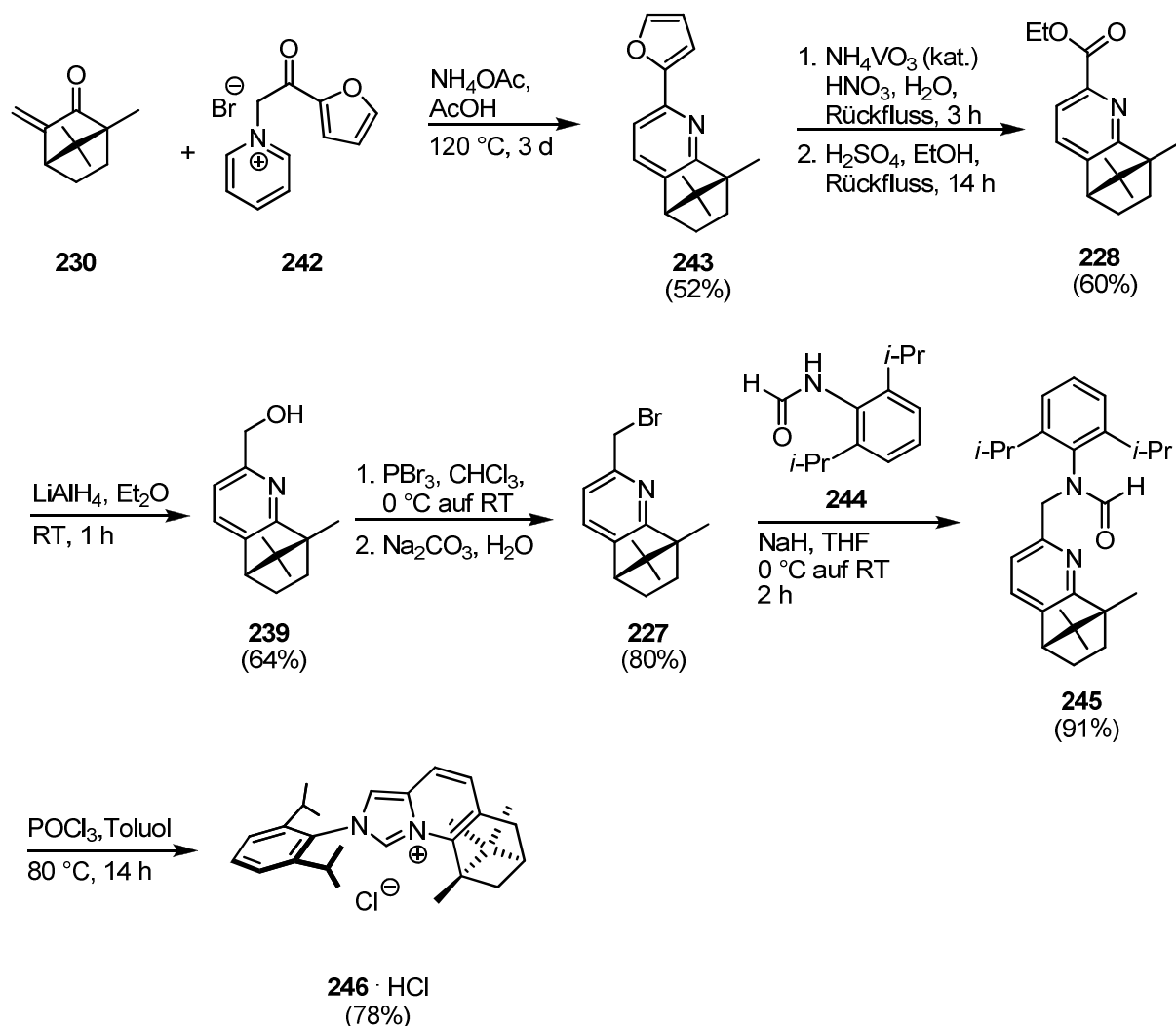


Abb. 124. Synthese des (+)-Campher-basierten Imidazopyridiniumchloriden **246**·HCl.

Zur Untersuchung der Ligandeneigenschaften von **246** wurde das Imidazoliumchlorid **246**·HCl mit frisch hergestelltem Silberoxid zum Silber-NHC-Komplex umgesetzt und mit $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ bzw. $\text{AuCl}\cdot\text{DMS}$ zu den entsprechenden Palladium- und Gold-NHC-Komplexen **247** und **248** transmetalliert (Abb. 125).

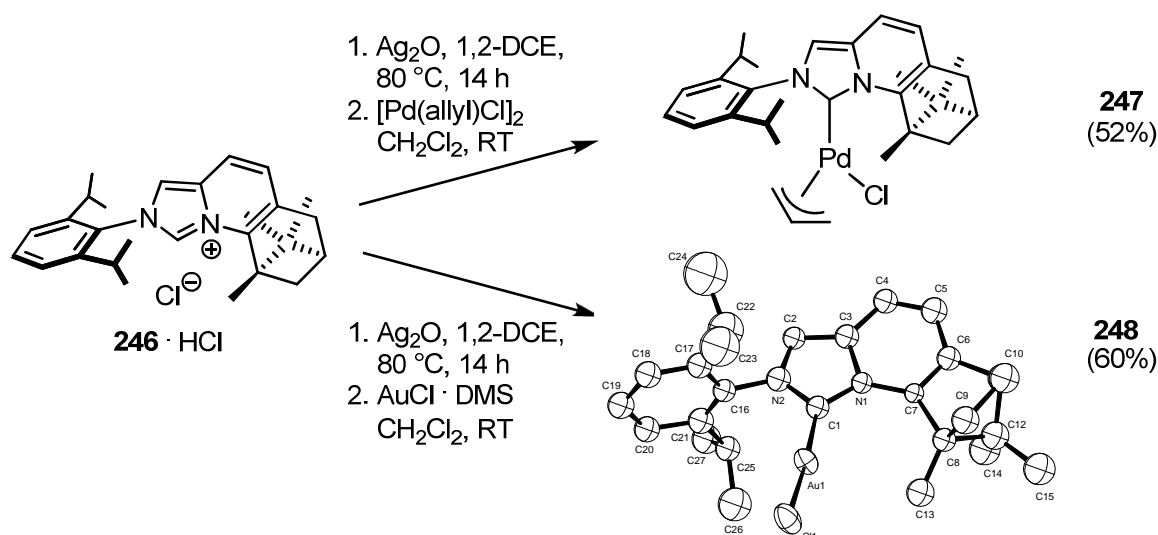


Abb. 125. Darstellung des Palladium-NHC-Komplexes **247** und des Gold-NHC-Komplexes **248**.

Im Gegenwart des unsymmetrischen NHCs **246** wurden in der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Phenylboronsäure an *p*-Methoxybenzaldehyd,^[212] der Gold-katalysierten Hydroaminierung von *N*-Alkenylharnstoff-Derivaten^[218] und einer ebenfalls Gold-katalysierten Cyclopropanierung^[223] jedoch nur geringe Enantioselektivitäten von maximal 12% *ee* beobachtet.

Um eine genauere Analyse der katalytischen Eigenschaften von Metallkomplexen Terpen-basierter Imidazopyridin-2-ylidene zu ermöglichen, sollte ein allgemeiner Zugang zu dieser Klasse von chiralen NHCs entwickelt werden. Eine modifizierte Syntheseroute sollte dabei die Inkorporation verschiedener Substituenten R in die Ligandenstruktur erlauben (Abb. 126).

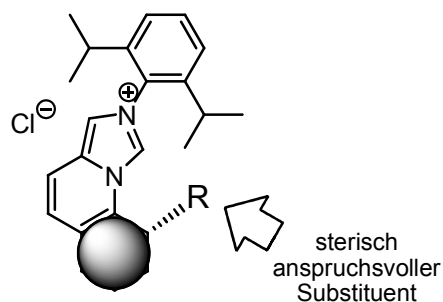


Abb. 126. Modifikation der Terpen-basierten Imidazopyridiniumchloride durch Inkorporation sterisch anspruchsvoller Substituenten.

Ausgehend vom literaturbekannten (–)-Pinocarvon (**271**) konnte Imidazopyridiniumchlorid **278**·HCl in 7 Stufen erfolgreich mit einer Gesamtausbeute von 2% dargestellt werden (Abb. 127). Die Einführung des dritten chiralen Zentrums erfolgte durch Lithiierung der benzyliischen Position von **272** mit LDA bei –40 °C und Reaktion mit *iso*-Propyliodid.^[227b] Das gewünschte Produkt **273** wurde mit hoher Diastereoselektivität erhalten (*dr* > 99:1), wobei die Alkylierung an der sterisch weniger gehinderten Seite von **272** erfolgte. Die weitere Synthese wurde analog zur Darstellung des (+)-Campher-basierten Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl durchgeführt (Abb. 127).

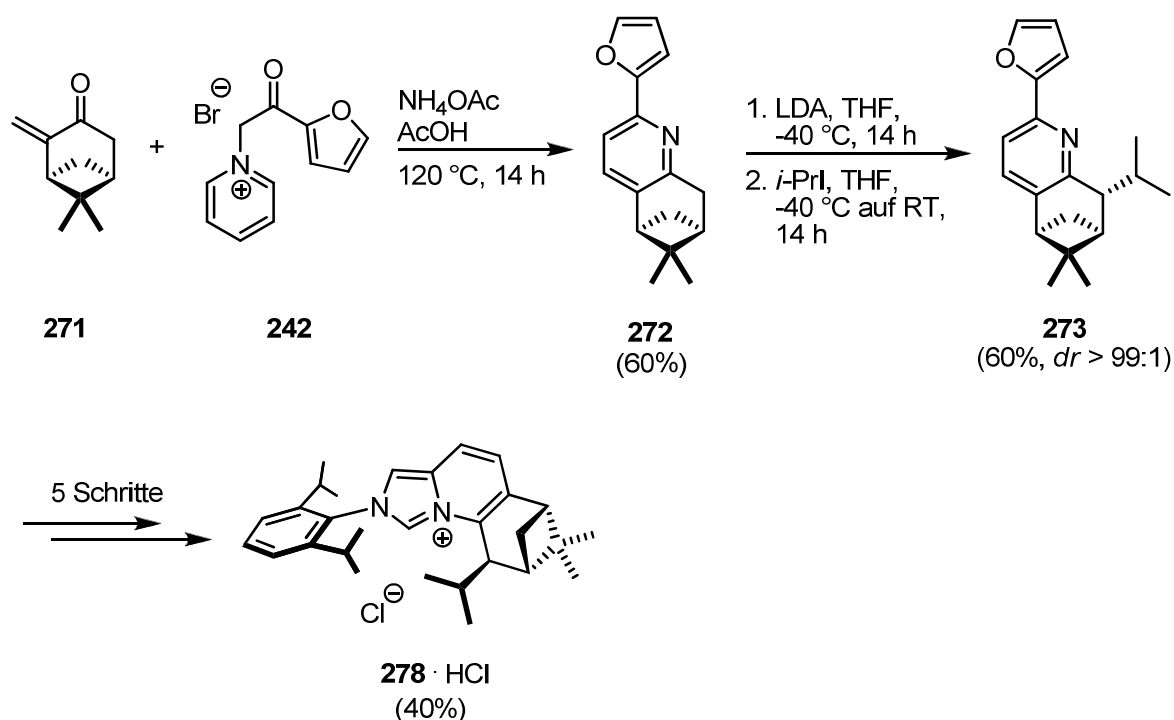


Abb. 127. Allgemeiner Zugang zu Terpen-basierten Imidazoliumchloriden durch substratkontrollierte Alkylierung von Furanylpyridin **272**.

Als weitere Struktur wurde das (+)-Campher-basierte Imidazoliumchlorid **281**·HCl dargestellt, das zusätzlich zum stereogenen Zentrum eine chirale Achse besitzt. Dazu wurde Bromid **227** mit dem auf β -Binaphtholamin beruhenden chiralen Formamid **279** zur Verbindung **280** umgesetzt und anschließend mit Phosphorylchlorid zu **281**·HCl zyklisiert (Abb. 128).

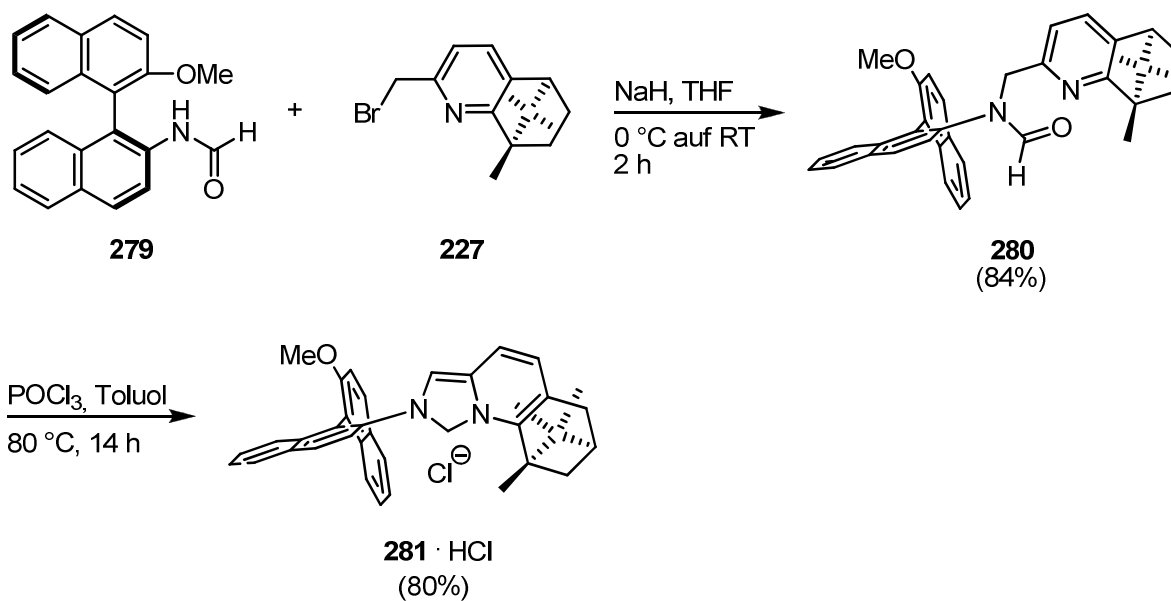


Abb. 128. Darstellung des axial-chiralen und zentral-chiralen Imidazopyridiniumchlorid **281**·HCl.

Im letzten Teil der vorliegenden Dissertation wurden also insgesamt drei Synthesewege zu chiralen Imidazopyridiniumsalzen beschrieben, die sowohl den Zugang zu (+)-Campher- und (–)-Pinen-basierten NHC-Vorläufern ermöglichen, als auch die Einführung eines β -Binaphtholamin-Substituenten mit zusätzlicher axialer Chiralität erlauben.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Hinweise

Alle feuchtigkeits- und oxidationsempfindlichen Reaktionen wurden in zuvor ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe von Lösungsmitteln und Reagenzien erfolgte mit Hilfe von getrockneten, argongespülten Spritzen und Kanülen. Zur Extraktion verwendete Lösungsmittel wurden zuvor durch Destillation gereinigt. Die gesättigten wässr. Lösungen von Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriumthiosulfat und Ammoniumchlorid waren, sofern nicht anders vermerkt, über Bodensatz gesättigt.

Lösungsmittel und organische Basen

Die verwendeten Lösungsmittel und organischen Basen wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien^[231] getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Acetonitril (CaH₂), Benzol (Na), Dichlormethan (P₄O₁₀), Diethylether (Na/K-Legierung), Diisopropylamin (CaH₂), Diisopropylethylamin (CaH₂), *N,N'*-Dimethylacetamid (Dibutylzinndilaurat, Desmodur[®]), *N,N'*-Dimethylformamid (Dibutylzinndilaurat, Desmodur[®]), Dimethylsulfoxid (CaH₂), Ethanol (Na), Hexan (Na/K-Legierung), Methanol (Mg), Pyridin (CaH₂), Tetrahydrofuran (Mg-Anthracen oder Na/K-Legierung), Toluol (Na/K-Legierung), Triethylamin (CaH₂), *m*-Xylol (Na/K-Legierung).

Analytische chromatographische Methoden

Die angegebenen R_f-Werte beziehen sich auf qualitative Dünnschichtchromatographie. Dabei wurden 40 x 80 mm Fertigfolien (Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄ und Polygram[®] Alox N/UV₂₅₄ der Fa. Macherey-Nagel, Düren) als feste Phase verwendet und Gemische aus Hexan/Ethylacetat, Dichlormethan/Diethylether oder Dichlormethan/Methanol als mobile Phase eingesetzt. Bei säureempfindlichen Verbindungen wurde zusätzlich 2 v/v % Triethylamin oder 2 v/v % NH₄OH hinzugefügt. Die Detektion der Analyte erfolgte durch Bestrahlung der DC-Karte mit UV-Strahlung der Wellenlänge $\lambda = 254$ bzw. 366 nm oder durch Anfärben mit einem der folgenden Reagenzien und anschließende Entwicklung in der Hitze:

- Kaliumpermanganat-Reagenz [Kaliumpermanganat (3.0 g), Kaliumcarbonat (20.0 g) und Natriumhydroxid (5 v/v %, 5 mL) gelöst in dest. Wasser (300 mL)].

- Cer(IV)/Ammoniummolybdat-Reagenz [Cer(IV)ammoniumnitrat (6.4 g), Ammoniummolybdat (80.0 g) und konz. Schwefelsäure (56 mL) gelöst in dest. Wasser (900 mL)].
- Molybdatophosphorsäure-Reagenz [Molybdatophosphorsäure (12.0 g) gelöst in Ethanol (250 mL)].
- *p*-Anisaldehyd-Reagenz [*p*-Anisaldehyd (15 g) und konz. Schwefelsäure (2.5 mL) gelöst in Ethanol (250 mL)].
- Bromkresolgrün- Reagenz [Bromkresolgrün (0.3 g) gelöst in dest. Wasser (20 mL), Methanol (80 mL) und Natronlauge (30 w/w %, 8 Tropfen)]
- Dragendorff's Reagenz [Lösung 1: basisches Bismutnitrat (0.85 g) gelöst in Eisessig (10 mL) und dest. Wasser (10 mL); Lösung B: Kaliumiodid (8 g) gelöst in dest. Wasser (20 mL); Lösung A (5 mL) und Lösung B (5 mL) werden vereinigt, mit Eisessig (20 mL) versetzt und mit dest. Wasser (100 mL) aufgefüllt].

Präparative chromatographische Trennungen

Säulenchromatographische Reinigungen wurden unter geringem Druck (Flash-Chromatographie)^[232] mit Kieselgel (Merck, Typ 9385, 230-400 mesh, 60 Å Porendurchmesser) als stationärer Phase durchgeführt oder erfolgten mit Hilfe des automatischen Chromatographiesystems Combiflash[®] von Isco Inc. Die für die Chromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Als mobile Phasen wurden Mischungen aus Hexan/Ethylacetat, Dichlormethan/Diethylether oder Dichlormethan/Methanol verwendet. Bei säureempfindlichen Verbindungen wurde zusätzlich 2 v/v % Triethylamin oder 2 v/v % NH₄OH zur Desaktivierung des Kieselgels hinzugefügt. Die Zusammensetzung der mobilen Phase ist als Volumenverhältnis der Komponenten angegeben. Die Reinheit der auf diese Weise isolierten Verbindungen wurde mittels Dünnschicht-, Gas- und Flüssigkeitschromatographie sowie durch NMR-Spektroskopie kontrolliert.

5.2. Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an FT-NMR Geräten der Fa. Bruker: DPX 300 (¹H: 300.1 MHz; ¹³C: 75.5 MHz), AMX 300 (¹H: 300.1 MHz; ¹³C: 75.5 MHz), AV 400 (¹H: 400.1 MHz; ¹³C: 100.5 MHz; ¹¹B: 128.3 MHz) und DMX 600 (¹H: 600.2 MHz; ¹³C: 150.9 MHz). Chemische Verschiebungen (δ) wurden in ppm relativ zu Tetramethylsilan (¹H,

^{13}C) als internen Standard, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (^{11}B) als externen Standard, oder dem entsprechenden Lösungsmittelsignal als Referenz angegeben (CDCl_3 : $\delta_{\text{C}} \equiv 77.0$ ppm; enthaltenes CHCl_3 in CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} \equiv 7.26$ ppm; CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{C}} \equiv 53.1$ ppm; enthaltenes CDHCl_2 in CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{H}} \equiv 5.32$ ppm; $\text{DMSO}-d_6$: $\delta_{\text{C}} \equiv 39.4$ ppm; DMSO in $\text{DMSO}-d_6$: $\delta_{\text{H}} \equiv 2.50$ ppm; $\text{MeOD}-d_4$: $\delta_{\text{C}} \equiv 49.1$ ppm; MeOH in $\text{MeOD}-d_4$: $\delta_{\text{H}} \equiv 4.81$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm). Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz angegeben. Die Zuordnung der Kohlenstoffatome erfolgte mittels DEPT-Spektren und wird in der Dissertation mit CH_3 (primäres Kohlenstoffatom), CH_2 (sekundäres Kohlenstoffatom), CH (tertiäres Kohlenstoffatom) und C (quartäres Kohlenstoffatom) angegeben.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden kapillar, als KBr-Pressling oder in Substanz an einem Nicolet FT-750-Spektrometer gemessen. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Die Stärke der IR-Banden wird mit w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark) und br (breit) beschrieben.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 und einem Finnigan MAT 8400 Spektrometer. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Es wurden jeweils die 12 Peaks mit der größten relativen Intensität angegeben. Für ESI-Messungen wurde ein Bruker ESQ3000 Spektrometer verwendet. Hochauflösende Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer gemessen.

Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse der Reaktionsmischungen wurde die analytische Gaschromatographie an einem Hewlett Packard HP 5890-, einem Hewlett Packard HP 6890-, einem Varian 3700- (GC) und einem Hewlett Packard HP 6890-Gerät mit Detektor HP 5973 (GC/MS) eingesetzt. Sofern nicht anders vermerkt, lag der quantitativen Auswertung die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren zugrunde.

Analytische Flüssigkeitschromatographie

Achirale HPLC-Messungen erfolgten an einem Hewlett-Packard HP 1090M mit Diodenarraydetektor. Für HPLC-Messungen zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit

chiraler Verbindungen wurden Shimadzu LC-10 A Geräte mit Diodenarray- oder UV-Detektoren und den angegebenen chiralen Säulen verwendet.

Drehwertbestimmungen

Drehwerte wurden an einem Digital Polarimeter 343 plus der Fa. Perkin-Elmer in einer 10 cm Küvette bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm und einer Temperatur von 20 °C gemessen und sind als spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ angegeben.

Schmelzpunktbestimmungen

Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktapparat Büchi B-540 der Fa. Büchi bestimmt und sind korrigiert.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor H. Kolbe, Mülheim a. d. Ruhr, durchgeführt.

Kristallstrukturanalysen

Die Kristallstrukturen wurden auf einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer mit einer Drehstromanode mit 0.3 mm Fokus gemessen. Die Parameter der Elementarzelle wurden mit DENZO und Scalepack bestimmt. Die Strukturen wurden mit SHELXS-97 gelöst und mit SHELXL-97 verfeinert. Um die Strukturen graphisch darzustellen wurden die Computerprogramme DIAMOND und MERCURY genutzt. Zur Datensammlung diente die „Collect Software“.

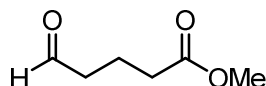
5.3. Arbeitskreisintern bzw. nach Literaturvorschrift hergestellte Chemikalien

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften hergestellt und werden daher nicht weiter beschrieben: *N*-(2,6-*Diisopropylphenyl*)formamid (**144**),^[142] Imidazoliumtetrafluoroborat **155**·HBF₄,^[139] Imidazoliumperchlorat **156**·HClO₄,^[139] Imidazoliumperchlorat **162**·HClO₄,^[142] 2-Brom-1-methoxynaphthalin (**169**),^[142] Imidazoliumchlorid **209**·HCl^[142] (alle hergestellt von Herrn Dr. Vincent César); Imidazoliumperchlorat **157**·HClO₄,^[139] Imidazoliumperchlorat **158**·HClO₄,^[139] Imidazoliumtetrafluoroborat **159**·HBF₄,^[139]

Imidazoliumtetrafluoroborat **160**·HBF₄,^[140] Formamid **198**,^[139] Formamid **199**,^[174] Gold-Komplex **249**,^[140,230,205] Gold-Komplex **264**,^[205] Propargylester **266**^[223] (alle hergestellt von Herrn Dr. Manuel Alcarazo Velasco); [Pd(allyl)Cl]₂,^[188] [Pd(cinnamoyl)Cl]₂,^[188] 2-Chlor-*N*-phenylanilin (**211**),^[233] Palladium-Komplex **213**,^[191] (*S*)-*N*-(2'-Methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)formamid (**279**)^[230] (alle hergestellt von Herrn Dr. Christopher Housseman); Ruthenium-Komplex **73**^[64] (hergestellt von Herrn Günter Seidel), (+)-*O*-Methoxy-diisopinocampheylboran (**34**),^[32h,32i] Dimethyldioxiran (DMDO),^[234] (–)-Pinocarveol (**270**)^[229] (Eigenherstellung).

5.4. Totalsynthese von Epohelmin B

5.4.1. 5-Oxopentansäuremethylester (29)



Zu einer Lösung von δ -Valerolacton (**27**) (2.50 g, 25.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Methanol (50 mL) wird unter Rühren konz. Schwefelsäure (2 Tropfen) gegeben und das Reaktionsgemisch für 5 h zum Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und festes Natriumhydrogencarbonat (0.25 g) zur Mischung hinzugefügt. Es wird für 10 min bei RT gerührt, der überschüssige Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum bei RT entfernt. Der erhaltene 5-Hydroxypentansäuremethylester (**28**) wird ohne weitere Reinigungsoperationen in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer gerührten Lösung von Pyridiniumchlorochromat (8.00 g, 37.50 mmol, 1.50 Äquiv.) in Dichlormethan (30 mL) wird bei RT in einer Portion eine Lösung von **28** (3.20 g, 25.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (15 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird Diethylether (50 mL) hinzugefügt, die Lösung vom schwarzen Feststoff abdekantiert und der Feststoff mit Diethylether (3 x 15 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Florisil[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum bei RT eingeeengt. Die Destillation des Rückstands (Sdp. = 78 °C; p = 8 mbar) liefert 5-Oxopentansäuremethylester (**29**) als farblose Flüssigkeit (2.06 g, 63% über 2 Schritte).

DC: R_f = 0.27 (SiO₂, Hexan/EE = 6:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.76 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.52 (dt, J = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 201.4 (CH), 173.3 (C), 51.6 (CH₃), 43.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 17.3 (CH₂) ppm.

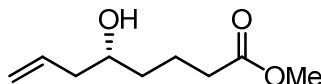
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2840 (w), 2730 (w), 1736 (vs), 1438 (m), 1371 (m), 1314 (m), 1250 (m), 1201 (m), 1167 (s), 1080 (m), 1057 (w), 1005 (m), 933 (w), 851 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 99 (34), 98 (42), 74 (100), 71 (38), 70 (22), 59 (43), 55 (46), 43 (95), 42 (57), 41 (33), 39 (23), 29 (21).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₆H₁₁O₃: 131.0708, gef.: 131.0707 [M^+ + H].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[35]

5.4.2. (+)-(R)-5-Hydroxy-oct-7-en-säuremethylester (31)



Darstellung von (-)-B-Allyldiisopinocampheylboran (30)

Zu einer Lösung von (-)-B-Methoxydiisopinocampheylboran (**34**)[§] (9.41 g, 28.16 mmol, 1.04 Äquiv.) in Diethylether (25 mL) wird unter heftigem Rühren bei 0 °C Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether, 25.6 mL, 25.6 mmol, 1.00 Äquiv.) über einen Zeitraum von 5 min zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und das heterogene Reaktionsgemisch für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei RT im Vakuum ($p = 10$ mbar, 1 h; $p = 10^{-3}$ mbar, 1 h) entfernt. Zum farblosen Rückstand wird Pentan (120 mL) gegeben und das Gemisch für 5 min bei RT heftig gerührt. Im Anschluss wird die Rührung ausgeschaltet, so dass sich das MgBr(OMe)-Salz absetzen kann. Das klare Pentan-Extrakt wird mittels einer Kanüle über einen Filter in einen Schlenkkolben transferiert. Der beschriebene Vorgang der Pentan-Extraktion wird ein weiteres Mal wiederholt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittel im Vakuum ($p = 10$ mbar, 1 h; $p = 10^{-3}$ mbar, 1 h) wird (-)-B-Allyldiisopinocampheylboran (**30**) als sehr viskoses, farbloses Öl erhalten (7.10 g, 85%).

¹¹B-NMR (128 MHz, CDCl₃): $\delta = 78$ ppm.

Durchführung der asymmetrischen Allylierung nach Brown *et al.*

Zu einer gerührten Lösung von (-)-Allyldiisopinocampheylboran (**30**) (1.61 g, 4.80 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (4.0 ml) wird bei -100 °C eine Lösung von 5-Oxopentansäuremethylester (**29**) (0.62 g, 4.80 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (2.5 mL) über einen Zeitraum von 1 h mittels einer Spritzenpumpe zugetropft. Dabei erfolgt die Zugabe nicht direkt in die Reaktionslösung, sondern über die kalte Gefäßwand. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei -100 °C gerührt. Daraufhin wird Methanol (0.5 ml) hinzugefügt, das Gemisch auf

[§] Es wurde sowohl kommerziell erhältlich Reagenz der Fa. Aldrich als auch selbst hergestelltes Reagenz verwendet.^[32h,32i]

RT aufgewärmt und 3 M Natronlauge (2 mL) und wässr. Wasserstoffperoxid-Lösung (30 v/v %, 2.5 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 4 h bei RT gerührt, anschließend mit Diethylether (3 x 6 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten wässr. Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 9:1→5:1) wird Homoallylalkohol **31** als farbloses Öl erhalten (0.65 g, 79%).

DC: $R_f = 0.06$ (SiO₂, Hexan/EE = 9:1).

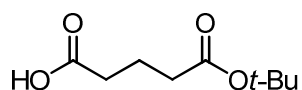
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 5.85$ (ddt, $J = 17.3, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.12-4.98 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.59 (ddt, $J = 8.1, 6.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD): $\delta = 175.9$ (C), 136.4 (CH), 117.3 (CH₂), 71.7 (CH), 52.0 (CH₃), 43.1 (CH₂), 37.0 (CH₂), 34.8 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 131 (30), 99 (100), 81 (7), 74 (15), 71 (46), 57 (11), 55 (21), 44 (8), 43 (35), 41 (21), 39 (10), 27 (9).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[38]

5.4.3. Glutarsäure-mono-*tert*-butylester (**38**)



Eine Suspension von *tert*-Butylalkohol (284 mL, 3.00 mol, 6.00 Äquiv.), Zinkchlorid (1.00 g, 0.01 mol, 1.5 mol%) und Glutarsäureanhydrid (**37**) (57.00 g, 0.50 mol, 1.00 Äquiv.) wird unter Rühren für 9 d auf 60 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS). Anschließend wird auf RT abgekühlt, 0.5 M Natronlauge (400 mL) hinzugefügt und das Gemisch für 30 min bei RT gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit MTBE (4 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. Wasser (3 x 500 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält Carbonsäure **38** als klare, schwach gelbe Flüssigkeit (56.47 g, 60%), die laut ¹H-NMR-Spektrum und GC/MS-Chromatogramm noch ca. 15% an Di-*tert*-butylglutarsäureester

enthält. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Für analytische Zwecke wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 2:1) gereinigt.

DC: $R_f = 0.49$ (SiO₂, Hexan/EE = 2:1).^[§]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.41$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.91 (quint., $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.9$ (C), 172.3 (C), 80.5 (C), 34.5 (CH₂), 33.0 (CH₂), 28.1 (CH₃), 20.0 (CH₂) ppm.

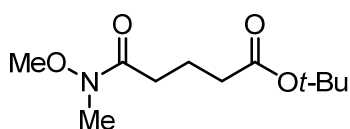
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2979$ (s), 2936 (s), 2673 (m), 1729 (vs), 1711 (vs), 1479 (m), 1456 (m), 1417 (s), 1393 (s), 1368 (s), 1320 (s), 1289 (s), 1254 (s), 1151 (vs), 1056 (m), 1005 (w), 954 (m), 937 (m), 845 (m), 806 (w), 753 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 133 (10), 115 (70), 87 (26), 59 (7), 57 (100), 56 (17), 55 (7), 45 (11), 43 (19), 42 (11), 41 (31), 29 (15).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₉H₁₇O₄: 189.1127, gef.: 189.1125 [$M^+ + H$].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[36]

5.4.4. *tert*-Butyl-5-(methoxy(methyl)amino)-5-oxopentanoat (39)



Methode A: Aktivierung der Carbonsäure mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol

Zu einer gerührten Lösung der Carbonsäure **38** (ca. 85%, 36.21 g, 192.40 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (930 mL) wird bei 0 °C *N,N'*-Carbonyldiimidazol (40.55 g, 250.10 mmol, 1.30 Äquiv.) gegeben, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wird. Das Eisbad wird entfernt und die klare Lösung für 5 min bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird zum *in situ* gebildeten Acylimidazolid Triethylamin (62.2 mL, 250.10 mmol, 1.30 Äquiv.) hinzugefügt, das Gemisch auf 0 °C gekühlt und *N,O*-Dimethyl-hydroxylamin-Hydrochlorid (25.15 g, 250.10 mmol, 1.30 Äquiv.) hinzugegeben. Das Eisbad wird entfernt

[§] Die Anfärbung des Produktes auf dem Dünnschichtchromatogramm erfolgte mit Bromkresolgrün-Reagenz.

und die Lösung für 2 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Daraufhin wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (500 mL) verdünnt und die organische Phase mit 1 M Salzsäure (600 mL) sowie gesättigter wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (500 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 2:1) wird Weinreb-Amid **39** als klare, farblose Flüssigkeit (44.50 g, 84%) erhalten.

Methode B: Verwendung von BOP zur Aktivierung der Carbonsäure^[36]

Zu einer gerührten Lösung der Carbonsäure **38** (5.11 g, 27.14 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (80 mL) werden bei RT Diisopropylethylamin (3.51 g, 27.14 mmol, 1.00 Äquiv.) und Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) (12.01 g, 27.14 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 5 min bei RT gerührt und anschließend mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (2.91 g, 29.86 mmol, 1.30 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (3.86 g, 29.86 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wird für 4.5 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), mit Dichlormethan (80 mL) verdünnt und die organische Phase mit 1 M Schwefelsäure (3 x 90 mL), einer gesättigten wässr. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 90 mL) und einer gesättigten wässr. Natriumchlorid-Lösung (3 x 90 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 2:1) wird Weinreb-Amid **39** als klare, farblose Flüssigkeit (4.89 g, 78%) erhalten.

DC: R_f = 0.30 (SiO₂, Hexan/EE = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (C), 172.6 (C), 80.2 (C), 61.2 (CH₃), 34.9 (CH₂), 32.2 (CH₃), 30.9 (CH₂), 28.1 (CH₃), 20.1 (CH₂) ppm.

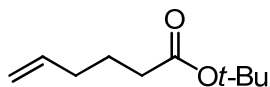
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2977 (s), 2938 (s), 2821 (w), 1728 (vs), 1668 (vs), 1459 (s), 1417 (s), 1389 (s), 1367 (vs), 1317 (s), 1254 (s), 1229 (s), 1151 (vs), 1108 (s), 1047 (m), 995 (s), 955 (m), 939 (w), 877 (w), 848 (m), 752 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 171 (21), 158 (58), 130 (16), 115 (100), 87 (32), 61 (52), 57 (98), 55 (15), 43 (15), 42 (22), 41 (29), 29 (14).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₁H₂₁NO₄Na: 254.1363, gef.: 254.1363 [M^+ + Na].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[36]

5.4.5. Hex-5-ensäure-*tert*-butylester (**42**)



Zu einer gerührten Lösung von 5-Hexensäure (**41**) (5.70 g, 49.90 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (66 mL) werden bei RT *N,N*-Dimethylaminopyridin (1.28 g, 10.50 mmol, 21 mol%) und *tert*-Butanol (9.4 mL, 99.80 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Es wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (6.93 g, 54.90 mmol, 1.10 Äquiv.) in Dichlormethan (22 mL) über einen Zeitraum von 5 min hinzuge tropft. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 2 d bei RT gerührt. Dabei wird nach 5 min das Ausfallen eines farblosen Feststoffes (*N,N'*-Diisopropylharnstoff) beobachtet. Nach erfolgter Reaktion wird der Feststoff abfiltriert und zum Filtrat Dichlormethan (135 mL) und 0.1 M Salzsäure (50 mL) gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 0.1 M Salzsäure (3 x 50 mL) und gesättigter wässr. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂) wird Hex-5-ensäure-*tert*-butylester (**42**) als farbloses Öl erhalten (6.20 g, 73%).

DC: $R_f = 0.66$ (SiO₂, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.78 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.05-4.94 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.68 (quint., J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

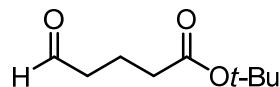
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.0 (C), 137.9 (CH), 115.2 (CH₂), 80.0 (C), 34.9 (CH₂), 33.1 (CH₂), 28.1 (CH₃), 24.3 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3079 (w), 3004 (m), 2979 (s), 2933 (m), 2870 (m), 1732 (vs), 1642 (m), 1479 (w), 1457 (m), 1418 (m), 1392 (m), 1367 (s), 1316 (m), 1254 (s), 1232 (m), 1154 (vs), 1107 (m), 993 (m), 954 (w), 913 (m), 846 (m), 752 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 114 (18), 97 (27), 69 (30), 68 (9), 60 (7), 57 (100), 56 (21), 55 (23), 41 (50), 39 (14), 29 (15), 27 (6).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₀H₁₉O₂: 171.1385, gef.: 171.1387 [M^+ + H].

5.4.6. *tert*-Butyl-4-formylbutanoat (**40**)



Methode A: Reduktion des Weinreb-Amids **39 mit Lithiumaluminiumhydrid**

Zu einer Lösung des Weinreb-Amids **39** (18.50 g, 80.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (200 mL) wird bei RT unter heftigem Rühren festes Lithiumaluminiumhydrid (3.80 g, 100.00 mmol, 1.25 Äquiv.) in kleinen Portionen gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), anschließend auf 0 °C gekühlt und die Mischung durch tropfenweise Zugabe einer 20 %igen wässr. Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 mL) hydrolysiert. Es wird Diethylether (50 mL) hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt und die wässr. Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 3 M Salzsäure (3 x 50 mL), gesättigter wässr. Kaliumcarbonat-Lösung (3 x 50 mL) und gesättigter wässr. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei RT im Vakuum eingeeengt. Die Destillation des Rückstands (Sdp. = 92-93 °C; *p* = 6 mbar) liefert Aldehyd **40** als farbloses Öl (9.92 g, 72%).

Methode B: Ozonolyse des Olefins **42 mit anschließender Reduktion**

In einer Ozonolyse-Apparatur wird eine Lösung von Hex-5-ensäure-*tert*-butylester (**42**) (5.50 g, 32.30 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (50 mL) bei -78 °C für 3 h ozonolysiert (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach erfolgter Reaktion wird überschüssiges Ozon durch Einleiten von Argon entfernt. Anschließend wird Dimethylsulfid (DMS) (40.14 g, 646.0 mmol, 20.0 Äquiv.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 d bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Das Lösungsmittel und das überschüssige DMS werden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie gereinigt (SiO₂, Hexan/EE = 20:1→5:1). Man erhält Aldehyd **40** als farbloses Öl (4.74 g, 86%).

DC: *R_f* = 0.27 (SiO₂, Hexan/EE = 6:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.78 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.51 (dt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 201.7 (CH), 172.2 (C), 80.5 (C), 43.0 (CH₂), 34.4 (CH₂), 28.1 (CH₃), 17.5 (CH₂) ppm.

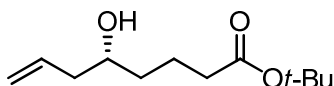
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3111 (m, br), 2978 (s), 2937 (m), 2722 (m), 1728 (vs), 1479 (m), 1457 (m), 1418 (m), 1393 (m), 1368 (s), 1319 (m), 1255 (s), 1152 (vs), 1076 (m), 1055 (m), 1013 (m), 956 (m), 845 (m), 805 (m), 754 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 117 (10), 116 (11), 99 (54), 71 (26), 57 (100), 56 (12), 55 (10), 43 (18), 42 (10), 41 (33), 29 (18), 27 (8).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3$: 173.1178, gef.: 173.1176 [M^+ + H].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[36]

5.4.7. (+)-(*R*)-*tert*-Butyl-5-hydroxyoct-7-enoat (**36**)



Die Darstellung des (–)-*B*-Allyldiisopinocampheylborans (**30**) erfolgte analog zu der in Kap. 5.4.2. beschriebenen Vorgehensweise.

Zu einer heftig gerührten Lösung von (–)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran (**30**) (7.10 g, 21.76 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (60 ml) wird bei –100 °C eine Lösung des Aldehyds **40** (3.75 g, 21.76 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (150 mL) mittels einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 1.5 h zugetropft. Dabei wird die Lösung des Aldehyds **40** nicht direkt in die Reaktionslösung, sondern über die kalte Gefäßwand zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 1.5 h bei –100 °C gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird Methanol (1.1 ml) hinzugefügt, das Gemisch auf RT aufgetaut und das Lösungsmittel im Vakuum ($p = 10$ mbar, 1 h; $p = 10^{-3}$ mbar, 1 h) entfernt. Zum Rückstand wird Methanol (23 mL) und eine Lösung von 8-Hydroxychinolin (3.48 g, 23.94 mmol, 1.10 Äquiv.) in Methanol (23 mL) hinzugefügt und die Suspension für 14 h bei RT gerührt. Der resultierende gelb-fluoreszierende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 20:1→9:1) wird Homoallylalkohol **36** als farbloses Öl erhalten (3.68 g, 79%, 94% *ee*).

DC: $R_f = 0.24$ (SiO_2 , Hexan/EE = 6:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5.1$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.88-5.74 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 3.63 (tt, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 2.33-2.09 (m, 2H), 2.24 (dt, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 1.85 (br s, 1H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.1 (C), 134.7 (CH), 118.1 (CH_2), 80.2 (C), 70.2 (CH), 41.9 (CH_2), 36.1 (CH_2), 35.3 (CH_2), 28.1 (CH_3), 21.1 (CH_2) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3438 (m, br), 3076 (w), 3004 (m), 2978 (s), 2932 (s), 2872 (w), 1730 (vs), 1641 (w), 1479 (w), 1457 (m), 1436 (m), 1419 (m), 1392 (m), 1368 (s), 1332 (m), 1253 (s), 1152 (vs), 1084 (m), 996 (m), 953 (w), 914 (m), 849 (m), 752 (w) cm^{-1} .

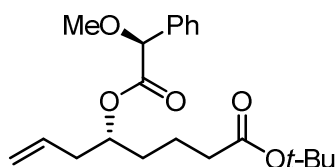
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 141 (17), 123 (14), 117 (76), 99 (100), 95 (9), 81 (14), 71 (17), 57 (97), 56 (6), 55 (13), 43 (14), 41 (26), 29 (12).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$: 237.1461, gef.: 237.1461 [M^+ + Na].

Chirale GC: t_r (*S*) = 49.9 min (3%), t_r (*R*) = 50.3 min (97%) (Bed.: 30 M BGB 178/OV1701 G 455; FID; T = 220/80 1.2/min 180 18/min 220 5 min *iso* 320; Durchflussrate = 0.5 cm/min; p = 0.5 bar H_2).

Elementaranalyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (214.30): ber.: C 67.26, H 10.35, gef.: C 67.21, H 10.32.

5.4.8. (*R*)-*tert*-Butyl 5-((*S*)-2-methoxy-2-phenylacetoxy)oct-7-enoat (**50**)



Zu einer gerührten Lösung des Homoallylkohols **36** (12.9 mg, 0.060 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (0.5 mL) werden bei RT nacheinander *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (12.4 mg, 0.060 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (0.7 mg, 0.006 mmol, 10 mol%) und (*S*)-(+)-Methoxyphenylelessigsäure (MPA) (20.0 mg, 0.12 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), anschließend mit dest. Wasser (1 mL) hydrolysiert und mit MTBE (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 20:1) wird MPA-Ester **50** als farbloses Öl erhalten (17.4 mg, 80%).

DC: R_f = 0.47 (SiO_2 , Hexan/EE = 6:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 5.69 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 4.95 (quint., J = 6.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.35-1.22 (m, 2H) ppm.

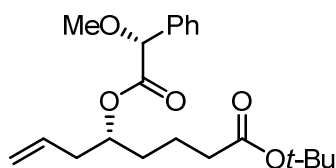
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.5 (C), 170.4 (C), 136.4 (C), 133.2 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 118.0 (CH), 82.7 (C), 80.1 (C), 73.8 (CH), 57.3 (CH₃), 38.5 (CH₂), 34.9 (CH₂), 32.6 (CH₂), 28.1 (CH₃), 20.4 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2930 (w), 1727 (vs), 1643 (w), 1455 (w), 1392 (w), 1366 (m), 1253 (m), 1199 (m), 1150 (vs), 1113 (s), 1074 (w), 1030 (w), 996 (m), 916 (m), 847 (w), 732 (m), 696 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 141 (4), 123 (2), 122 (9), 121 (100), 105 (2), 95 (1), 91 (4), 81 (2), 77 (5), 57 (7), 55 (2), 43 (14), 41 (3), 29 (1).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₂₁H₃₀O₅Na: 385.1985, gef.: 385.1985 [M^+ + Na].

5.4.9. (*R*)-*tert*-Butyl 5-((*R*)-2-methoxy-2-phenylacetoxyl)oct-7-enoat (**52**)



Die Darstellung des MPA-Esters **52** erfolgt analog zur in Kap. 5.4.8. beschriebenen Vorgehensweise ausgehend vom Homoallylalkohol **36** (12.9 mg, 0.060 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 20:1) wird MPA-Ester **52** als farbloses Öl erhalten (17.7 mg, 81%).

DC: R_f = 0.47 (SiO₂, Hexan/EE = 6:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.42 (ddt, J = 17.4, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.43 (s, 9H) ppm.

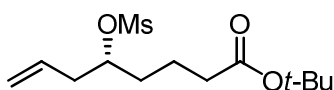
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.6 (C), 170.3 (C), 136.3 (C), 132.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 117.9 (CH), 82.6 (C), 80.2 (C), 73.8 (CH), 57.3 (CH₃), 38.2 (CH₂), 35.1 (CH₂), 32.7 (CH₂), 28.1 (CH₃), 20.8 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 2827 (w), 1726 (vs), 1643 (w), 1455 (w), 1392 (w), 1366 (m), 1254 (m), 1199 (m), 1150 (vs), 1113 (s), 1074 (w), 1030 (w), 996 (m), 917 (m), 846 (w), 731 (m), 696 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 141 (4), 123 (2), 122 (9), 121 (100), 105 (2), 91 (4), 81 (2), 77 (5), 57 (7), 55 (2), 41 (3), 29 (1).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$: 385.1985, gef.: 385.1985 [M^+ + Na].

5.4.10. (+)-(*R*)-*tert*-Butyl-5-(methylsulfonyloxy)oct-7-enoat (**48**)



Zu einer gerührten Lösung des Homoallylalkohols **36** (200 mg, 0.93 mmol, 1.00 Äquiv.) und Triethylamin (142 μL , 1.02 mmol, 1.09 Äquiv.) in Dichlormethan (1.0 mL) wird bei 0 °C tropfenweise Methansulfonylchlorid (79 μL , 1.02 mmol, 1.09 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam über 14 h auf RT erwärmt (Reaktionskontrolle mittels DC), anschließend mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und die organische Phase mit dest. Wasser (3 x 5 mL) und einer gesättigten wässr. Natriumchlorid-Lösung (4 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 6:1) wird Mesylat **48** als farbloses Öl erhalten (122 mg, 89%).

DC: R_f = 0.35 (SiO_2 , Hexan/EE = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +11.0$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.85-5.72 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 4.74 (quint., $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.4 (C), 132.3 (CH), 119.1 (CH_2), 82.1 (CH_3), 80.4 (C), 38.9 (CH_2), 38.7 (CH), 34.9 (CH_2), 33.4 (CH_2), 28.1 (CH_3), 20.5 (CH_2) ppm.

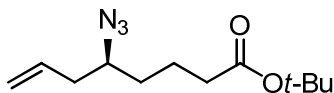
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 3004 (w), 2977 (m), 2938 (m), 2875 (w), 1727 (vs), 1643 (w), 1479 (w), 1457 (w), 1418 (w), 1392 (m), 1366 (s), 1256 (m), 1174 (vs), 1155 (vs), 1097 (w), 1041 (w), 997 (w), 970 (m), 910 (vs), 850 (m), 805 (w), 784 (m), 755 (w), 647 (w), 528 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 219 (14), 195 (20), 141 (29), 140 (31), 123 (44), 99 (100), 95 (21), 81 (15), 79 (13), 57 (62), 55 (13), 41 (19).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{13}H_{24}O_5SNa$: 315.1237, gef.: 315.1239 [$M^+ + Na$].

Elementaranalyse für $C_{13}H_{24}O_5S$ (292.39): ber.: C 53.40, H 8.27, gef.: C 53.48, H 8.24.

5.4.11. (–)-(S)-*tert*-Butyl-5-azidoct-7-enoat (**43**)



Methode A: Mitsunobu-Inversion

Zu einer Lösung des Homoallylalkohols **36** (6.83 g, 31.86 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (420 ml) wird unter Rühren bei 0 °C Triphenylphosphan (9.19 g, 35.05 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 min bei 0 °C gerührt und mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) (5.5 mL, 35.05 mmol, 1.10 Äquiv.) und Diphenylphosphorylazid (DPPA) (7.6 mL, 35.05 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch für 2 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach Einengen der Lösung im Vakuum und Reinigung des ölartigen, farblosen Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan→Hexan/EE = 50:1) wird Homoallylazid **43** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten (6.63 g, 87%).

Methode B: Nukleophile Substitution mit Natriumazid

Zu einer gerührten Lösung des Mesylats **48** (50 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMSO (1.0 mL) wird bei RT festes Natriumazid (22 mg, 0.34 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h auf 50 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die farblose Lösung wird auf RT abgekühlt und mit dest. Wasser (1 mL) und Diethylether (3 mL) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit Diethylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 30:1) wird Homoallylazid **43** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten (37 mg, 90%).

DC: R_f = 0.28 (SiO_2 , Hexan/EE = 50:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -23.0$ °C ($c = 1.01$, CH_2Cl_2).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.80 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.20-5.09 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80-1.43 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.5 (C), 133.7 (CH), 118.3 (CH₂), 80.3 (C), 61.9 (CH), 38.7 (CH₂), 35.1 (CH₂), 33.2 (CH₂), 28.1 (CH₃), 21.6 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 3004 (m), 2979 (s), 2934 (m), 2102 (vs), 1730 (vs), 1643 (m), 1479 (m), 1456 (m), 1419 (m), 1392 (m), 1367 (s), 1339 (m), 1255 (s), 1153 (vs), 1090 (m), 1040 (w), 994 (m), 920 (m), 848 (m), 753 (w) cm⁻¹.

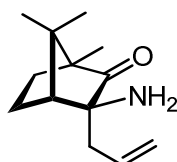
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 142 (10), 96 (17), 87 (19), 70 (8), 68 (10), 57 (100), 55 (10), 43 (19), 42 (9), 41 (42), 39 (9), 29 (11).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₂H₂₁N₃O₂Na: 262.1527, gef.: 262.1526 [M^+ + Na].

Elementaranalyse für C₁₂H₂₁N₃O₂ (239.31): ber.: C 60.23, H 8.84, N 17.56, gef.: C 60.18; H 8.75, N 17.51.

Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **43** mittels HPLC an chiraler Phase war nicht möglich.

5.4.12. (–)-(1*R*,3*R*,4*S*)-3-Allyl-3-amino-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on (**67**)



Zu einer Lösung von (1*S*)-(+)-Campherchinon (**65**) (1.33 g, 8.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in methanolischem Ammoniak (ca. 7 M, 12 mL) wird unter Rühren bei RT tropfenweise Allylboronsäurepinakolester (**66**) (2.02 g, 12.00 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird mit 3 M Salzsäure ein pH-Wert von 1 eingestellt und das Gemisch für 30 min bei RT gerührt. Die wässr. Phase wird mit Dichlormethan (3 × 50 mL) gewaschen und mit 6 M Natronlauge ein pH-Wert von 10 eingestellt. Daraufhin wird die wässr. Phase mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumcarbonat getrocknet, filtriert, und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des

farblosen Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 6:1) wird Amin **67** (0.99 g, 60%, >99% *de*) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.30 (SiO₂, Hexan/EE = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -128.6$ ($c = 0.39$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (dddd, $J = 16.8, 10.4, 7.8, 6.4$ Hz, 1H), 5.23-5.12 (m, 2H), 2.26 (ddt, $J = 14.6, 6.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.12 (ddt, $J = 14.6, 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.59-1.41 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 222.7 (C), 133.2 (CH), 119.2 (CH₂), 61.9 (C), 58.6 (C), 52.5 (CH₃), 46.3 (C), 42.5 (CH₂), 30.2 (CH₂), 23.3 (CH), 23.0 (CH₂), 20.9 (CH₃), 9.8 (CH₃) ppm.

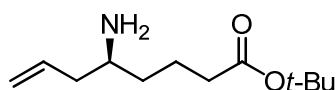
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3470 (w), 3421 (w), 3361 (w), 3075 (m), 2959 (vs), 2933 (vs), 2874 (s), 2730 (w), 1744 (vs), 1637 (m), 1613 (m), 1496 (m), 1458 (m), 1444 (s), 1416 (w), 1392 (m), 1371 (m), 1318 (m), 1264 (m), 1240 (m), 1158 (m), 1108 (m), 1001 (s), 977 (m), 953 (m), 914 (s), 878 (m), 818 (m), 775 (m), 746 (m), 686 (w), 610 (w), 563 (m), 540 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 179 (13), 97 (7), 96 (100), 94 (3), 81 (3), 79 (7), 77 (2), 55 (3), 54 (6), 41 (9), 39 (3), 30 (3).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₃H₂₁NONa: 230.1515, gef.: 230.1514 [M^+ + Na].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[61]

5.4.13. (–)-(S)-*tert*-Butyl-5-aminoct-7-enoat (**44**)



Methode A: Staudinger-Reduktion

Zu einer Lösung des Homoallylazids **43** (5.00 g, 20.90 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (88 mL) wird bei RT Triphenylphosphan (8.22 g, 31.35 mmol, 1.51 Äquiv.) gegeben und das Gemisch für 5 min gerührt. Anschließend wird dest. Wasser (9.8 ml) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei RT für weitere 3 h gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in MTBE (20 mL) gelöst. Das Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid wird durch Zugabe von Hexan (60 mL) und Abkühlen des Gemisches auf –20 °C kristallisiert. Anschließend wird über Celite[®] filtriert, der

Filterkuchen mit Hexan (2 x 10 mL) und Dichlormethan (2 x 10 mL) gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der beschriebene Reinigungsvorgang wird solange wiederholt bis anhand von DC bzw. GC/MS kein Triphenylphosphinoxid mehr zu erkennen ist. Nach Reinigung des so erhaltenen Rückstands durch Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 + 2 v/v % NEt₃) wird Homoallylamin **44** als klare, schwach gelbe Flüssigkeit erhalten (3.81 g, 86%).

Methode B: 2-Aza-Cope-Umlagerung („Asymmetrische Aminoallylierung“)

Zu einer Lösung des Amins **67** (3.37 g, 16.27 mmol, 1.00 Äquiv.) und Aldehyd **40** (2.90 g, 16.27 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,2-Dichlorethan (34 mL) wird unter Rühren bei 0 °C (±)-Camphersulfonsäure (0.30 g, 1.63 mmol, 10 mol%) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei dieser Temperatur gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird eine Lösung von HONH₂·AcOH in Methanol [0.5 M, hergestellt aus HONH₂·HCl (2.36 g, 34.0 mmol), NaOH (fest, 1.36 g, 34.0 mmol) und AcOH (1.96 mL, 34.0 mmol) in Methanol (68 mL)] zum Gemisch hinzugefügt und dieses für 1.5 h auf 50 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS). Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird vom Feststoff abdekantiert, dieser mit Hexan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 + 2 v/v % NEt₃) wird Homoallylamin **44** als klare, schwach gelbe Flüssigkeit erhalten [2.85 g, 82%, 94% *ee* (bestimmt auf der Stufe des Diens **47**)].

DC: R_f = 0.17 (SiO₂, EE/NEt₃ = 50:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -7.3$ (*c* = 1.00, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.84-5.71 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 2.79 (tt, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36-1.25 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.9 (C), 135.5 (CH), 117.5 (CH₂), 80.1 (C), 50.4 (CH), 42.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 35.5 (CH₂), 28.1 (CH₃), 21.7 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3381 (w), 3075 (w), 3003 (m), 2977 (s), 2931 (s), 1729 (vs), 1667 (w), 1640 (m), 1479 (w), 1457 (m), 1439 (m), 1419 (w), 1392 (m), 1367 (s), 1256 (m), 1154 (vs), 1039 (w), 997 (m), 953 (w), 914 (m), 848 (m), 754 (w) cm⁻¹.

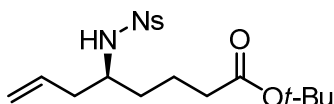
MS (EI): *m/z* (rel. Int.) = 172 (12), 140 (16), 117 (6), 116 (100), 98 (59), 70 (25), 57 (27), 56 (18), 55 (24), 43 (14), 41 (16), 29 (7).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{12}H_{23}NO_2Na$: 236.1621, gef.: 236.1622 [$M^+ + Na$].

Elementaranalyse für $C_{12}H_{23}NO_2$ (213.32): ber.: C 67.57, H 10.87, N 6.57, gef.: C 67.50, H 10.78, N 6.52.

Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **44** mittels GC bzw. HPLC an chiraler Phase war nicht möglich. Die Ermittlung des Enantiomerenüberschusses erfolgte stattdessen auf der Stufe des (*S*)-(-)-Diens **47** (s. Kap. 5.4.15.).

5.4.14. (-)-(*S*)-*tert*-Butyl-5-(2-nitrophenylsulfonamido)oct-7-enoat (**45**)



Zu einer heftig gerührten Suspension des Homoallylamins **44** (2.30 g, 10.80 mmol, 1.00 Äquiv.) und Kaliumcarbonat (5.97 g, 43.20 mmol, 4.00 Äquiv.) in Dichlormethan (85 mL) wird bei 0 °C portionsweise 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (4.79 g, 21.60 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über einen Zeitraum von 14 h auf RT aufgewärmt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird mit Dichlormethan (80 mL) verdünnt und die organische Phase mit dest. Wasser (3 x 80 mL) sowie einer gesättigten wässr. Natriumchlorid-Lösung (80 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/MeOH = 20:1$) wird Nosylat **45** als schwach gelbes Öl erhalten (3.61 g, 84%).

DC: $R_f = 0.30$ (SiO_2 , CH_2Cl_2).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -65.1$ ($c = 1.03$, CH_2Cl_2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.16$ -8.11 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 5.64-5.55 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 4H), 1.70-1.43 (m, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.4$ (C), 147.7 (C), 135.2 (C), 133.3 (CH), 132.8 (CH), 132.7 (CH), 130.4 (CH), 125.3 (CH), 119.0 (CH_2), 80.3 (C), 54.7 (CH), 39.3 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 28.1 (CH_3), 21.0 (CH_2) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3337 (br, m), 3079 (w), 3002 (m), 2978 (m), 2933 (m), 1724 (vs), 1642 (w), 1594 (w), 1576 (w), 1542 (vs), 1442 (m), 1420 (s), 1392 (m), 1366 (s), 1300 (m), 1256 (m), 1166 (vs), 1126 (s), 1087 (m), 1061 (m), 998 (m), 921 (m), 854 (m), 784 (m), 742 (m), 731 (m), 704 (w), 655 (m), 597 (s), 568 (m) cm^{-1} .

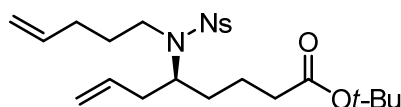
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 325 (21), 302 (12), 301 (90), 284 (9), 283 (67), 255 (7), 241 (7), 187 (8), 186 (100), 57 (33), 55 (12), 41 (11).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$: 421.1404, gef.: 421.1408 [M^+ + Na].

Elementaranalyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (398.47): ber.: C 54.26, H 6.58, N 7.03, gef.: C 54.34, H 6.52, N 6.96.

Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **45** mittels HPLC an chiraler Phase war nicht möglich. Die Ermittlung des Enantiomerenüberschusses erfolgte stattdessen auf der Stufe des (S)-(-)-Diens **47** (s. Kap. 5.4.15.)

5.4.15. (+)-(S)-tert-Butyl-5-(2-nitro-N-(pent-4-enyl)phenylsulfonamido)oct-7-enoat (**47**)



Zu einer Lösung des Nosylats **45** (3.00 g, 7.54 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (60 mL) werden unter Rühren bei RT Kaliumcarbonat (5.21 g, 67.60 mmol, 9.00 Äquiv.) und eine Lösung von 5-Brompenten (**46**) (2.30 mL, 22.60 mmol, 3.00 Äquiv.) in DMF (5 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h auf 60 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC), anschließend auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Zum Rückstand wird Dichlormethan (80 mL) gegeben und die organische Phase mit gesättigter wässr. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 6:1) wird Dien **47** als schwach gelbes Öl erhalten (3.35 g, 95%, 94% *ee*).

DC: R_f = 0.32 (SiO_2 , Hexan/EE = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.4$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.03-7.99 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.61 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 5.08-4.85 (m,

4H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.87-1.66 (m, 2H), 1.66-1.40 (m, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.5$ (C), 148.0 (C), 137.3 (CH), 134.5 (CH), 133.9 (C), 133.3 (CH), 131.3 (CH), 131.1 (CH), 123.9 (CH), 117.6 (CH_2), 115.4 (CH_2), 80.2 (C), 58.4 (CH), 43.7 (CH_2), 38.7 (CH_2), 35.1 (CH_2), 32.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 30.6 (CH_2), 28.1 (CH_3), 22.0 (CH_2) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3077$ (w), 2978 (m), 2934 (m), 1725 (s), 1641 (w), 1591 (w), 1546 (vs), 1458 (w), 1439 (w), 1417 (w), 1392 (w), 1371 (s), 1350 (s), 1294 (w), 1256 (m), 1225 (w), 1160 (vs), 1126 (m), 1061 (w), 994 (m), 956 (w), 918 (m), 852 (m), 776 (m), 747 (m), 733 (w), 652 (w), 588 (s), 566 (m) cm^{-1} .

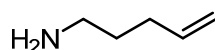
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 393 (12), 371 (7), 370 (19), 369 (100), 309 (9), 186 (30), 183 (6), 83 (9), 69 (7), 57 (13), 55 (8), 41 (13).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$: 489.2030, gef.: 489.2036 [$M^+ + \text{Na}$].

Chirale HPLC: t_r (S) = 19.7 min (97.2%), t_r (R) = 21.7 min (2.8%) (Bed.: 250 mm Chiracel OD-H; *n*-Heptan/2-Propanol = 95:5, Durchflussrate = 0.5 ml/min; $p = 230$ bar, $T = 298$ K, $\lambda = 220$ nm).

Elementaranalyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (466.59): ber.: C 59.21, H 7.34, N 6.00, gef.: C 59.16, H 7.31, N 6.08.

5.4.16. 1-Aminopent-4-en (58)



Zu einer Lösung von 5-Brompent-1-en (**46**) (10.00 g, 67.10 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (150 mL) wird unter Rühren Kaliumphthalimid (13.67 g, 73.81 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h auf 60 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird die Suspension auf RT abgekühlt, schwerlösliche Niederschläge abfiltriert und das Filtrat zu einer gesättigten wässr. Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gegeben. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE (3 x 50 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten wässr. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält *N*-Pent-4-enylphthalimid als farbloses Öl (13.52 g, 94%).

Zu einer Lösung von *N*-Pent-4-enylphthalimid (13.52 g, 62.81 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ethanol (80 mL) wird unter Rühren Hydrazin-Monohydrat (3.14 g, 62.81 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben

und das Reaktionsgemisch für 12 h auf 60 °C erwärmt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die Lösung wird auf RT abgekühlt, konz. Salzsäure (24 mL) hinzuge tropft und das Gemisch für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach erneutem Abkühlen auf RT wird der erhaltene Feststoff abfiltriert und mit Ethanol (30 mL) gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum bei 60 °C eingeeengt. Anschließend wird dest. Wasser (40 mL) hinzugefügt und die Lösung durch Zugabe von festem Kaliumhydroxid basisch gemacht. Die wässr. Phase wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässr. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei RT im Vakuum eingeeengt. Es wird ein leicht gelbes Öl erhalten, das über KOH getrocknet wird. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Kugelrohrdestillation ($p = 65$ mbar) wird 1-Aminopent-4-en (**58**) als farbloses Öl erhalten (2.20 g, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.08 (dd, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H) ppm.

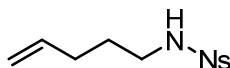
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.4$ (CH), 114.6 (CH_2), 41.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 31.1 (CH_2) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3366$ (vs), 3299 (s), 3077 (s), 2997 (m), 2976 (s), 2931 (vs), 2858 (s), 1640 (s), 1600 (m), 1450 (m), 1439 (m), 1416 (w), 1390 (w), 1319 (w), 1069 (w), 1051 (w), 996 (m), 911 (vs), 844 (m), 758 (m), 639 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 85 (<1) [M^+], 68 (7), 67 (8), 56 (15), 53 (3), 43 (18), 42 (5), 41 (7), 39 (7), 30 (100), 29 (3), 28 (6), 27 (4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[60]

5.4.17. 2-Nitro-*N*-(pent-4-enyl)benzolsulfonamid (**53**)



Zu einer Lösung von 1-Aminopent-4-en (**58**) (360 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pyridin (949 mg, 12.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in Dichlormethan (5 mL) wird unter Rühren bei 0 °C portionsweise 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (665 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 2 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt und die organische Phase mit 2 M Salzsäure (3 mL) und gesättigter wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, 1. CH₂Cl₂, 2. Hexan/EE = 4:1) wird Nosylat **53** als schwach gelbes, sehr viskoses Öl erhalten (582 mg, 72%).

DC: $R_f = 0.25$ (SiO₂, Hexan/EE = 4:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17-8.08 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 5.71 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.29 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.04-4.93 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.1 (C), 136.9 (CH), 133.7 (C), 133.5 (C), 132.8 (CH), 131.0 (CH), 125.3 (CH), 115.8 (CH₂), 43.2 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.6 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3345 (m, br), 3096 (w), 3079 (w), 2976 (w), 2937 (m), 1641 (m), 1593 (m), 1541 (vs), 1441 (s), 1415 (s), 1363 (vs), 1343 (vs), 1303 (m), 1167 (vs), 1126 (s), 1079 (m), 996 (w), 963 (w), 917 (m), 854 (m), 822 (w), 783 (w), 741 (s), 731 (m), 703 (w), 655 (m), 591 (s) cm⁻¹.

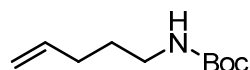
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 186 (100), 84 (40), 78 (12), 77 (14), 76 (13), 70 (47), 68 (17), 51 (16), 50 (10), 41 (15), 39 (17), 30 (32).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₁H₁₄N₂O₄SNa: 293.0573, gef.: 293.0572 [M^+ + Na].

Elementaranalyse für C₁₁H₁₄N₂O₄S (270.31): ber.: C 48.88, H 5.22, N 10.36, gef.: C 48.94, H 5.18, N 10.31.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[57]

5.4.18. *tert*-Butyl-pent-4-enylcarbammat (**54**)



Zu einer Lösung von 1-Aminopent-4-en (**58**) (360 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (10 mL) wird bei RT Di(*tert*-butyl)dicarbonat (660 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der farblose Rückstand in Ethylacetat (30 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird mit einer gesättigten wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 15 mL), einer 5 %igen Kaliumhydrogensulfat-Lösung und dest. Wasser (2 x 15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 20:1→15:1) wird *tert*-Butyl-pent-4-enylcarbammat (**54**) als farblose Flüssigkeit erhalten (393 mg, 71%).

DC: R_f = 0.30 (SiO₂, Hexan/EE = 15:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.79 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.02 (ddd, J = 17.1, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.12 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (C), 137.8 (CH), 115.1 (CH₂), 79.0 (C), 40.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.4 (CH₃) ppm.

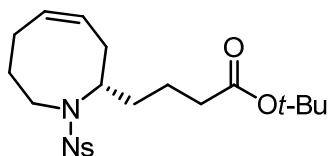
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3350 (m, br), 3078 (w), 3003 (m), 2978 (s), 2932 (s), 2869 (m), 1692 (vs), 1642 (m), 1525 (vs), 1452 (m), 1391 (m), 1366 (s), 1270 (s), 1252 (s), 1174 (vs), 1042 (w), 994 (m), 912 (m), 875 (w), 849 (w), 781 (w), 755 (w), 633 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 129 (11), 74 (10), 68 (14), 59 (29), 57 (100), 56 (20), 43 (21), 41 (51), 39 (18), 30 (47), 29 (18), 28 (10).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₀H₁₉NO₂Na: 208.1308, gef.: 208.1309 [M^+ + Na].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[59]

5.4.19. (+)-(S,Z)-tert-Butyl-4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydroazocin-2-yl)butanoat (70)



Zu einer Lösung des Ruthenium-Indenyliden-Komplexes **73** (0.59 g, 0.64 mmol, 10 mol%) in Dichlormethan (250 mL) wird unter Rühren bei RT eine Lösung des Diens **47** (3.00 g, 6.44 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (20 mL) gegeben und das rot-braune Reaktionsgemisch für 1 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan→Hexan/EE = 6:1) gereinigt. Man erhält Olefin **70** als sehr viskoses, farbloses Öl (2.67 g, 94%, 93% *ee*).

DC: $R_f = 0.22$ (SiO₂, Hexan/EE = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +148.2$ ($c = 1.40$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.07$ -8.01 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 5.82-5.63 (m, 2H), 3.96 (dq, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 15.3, 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.93 (ddd, $J = 15.8, 12.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J = 13.8, 7.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 5H), 1.59-1.13 (m, 5H), 1.39 (s, 9H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.3$ (C), 148.0 (C), 133.9 (C), 133.2 (CH), 132.8 (CH), 131.3 (CH), 131.1 (CH), 126.7 (CH), 123.8 (CH), 80.2 (C), 58.0 (CH), 42.1 (CH₂), 35.1 (CH₂), 31.2 (CH₂), 30.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 28.0 (CH₃), 23.7 (CH₂), 21.7 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3097$ (w), 2975 (m), 2935 (m), 2865 (w), 1725 (s), 1648 (w), 1591 (w), 1545 (vs), 1462 (w), 1439 (w), 1392 (w), 1371 (s), 1345 (s), 1298 (w), 1257 (m), 1159 (vs), 1126 (m), 1066 (w), 1021 (w), 985 (w), 900 (w), 852 (m), 776 (w), 746 (m), 730 (m), 692 (w), 654 (w), 634 (w), 593 (m), 581 (m), 562 (w) cm⁻¹.

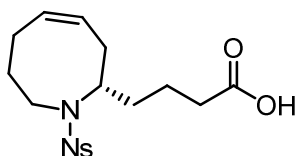
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 365 (24), 315 (17), 296 (16), 295 (100), 282 (16), 252 (22), 196 (27), 186 (30), 109 (13), 81 (16), 57 (19), 41 (9).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₂₁H₃₀N₂O₆SNa: 461.1717, gef.: 461.1719 [$M^+ + Na$].

Chirale HPLC: t_r (S) = 20.2 min (96.4%), t_r (R) = 22.2 min (3.6%) (Bed.: 250 mm Chiracel OD-H; *n*-Heptan/2-Propanol = 90:10, Durchflussrate = 0.5 ml/min; $p = 230$ bar, $T = 298$ K, $\lambda = 220$ nm).

Elementaranalyse für C₂₁H₃₀N₂O₆S (438.54): ber.: C 57.51, H 6.90, N 6.39, gef.: C 57.41, H 6.83, N 6.31.

5.4.20. (+)-(S,Z)-4-(1-(2-Nitrophenylsulfonyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydroazocin-2-yl)butansäure (74)



Zu einer Lösung des *tert*-Butylesters **70** (3.71 g, 8.43 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (84 mL) wird bei RT Trifluoressigsäure (13.0 mL, 168.60 mmol, 20.00 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird Toluol (80 mL) hinzugefügt und die resultierende Lösung im Vakuum eingeeengt. Der beschriebene Vorgang wird weitere zwei Male wiederholt, um Reste an Trifluoressigsäure azeotrop zu entfernen. Nach Trocknung des ölartigen Rückstands im HV ($p = 10^{-3}$ mbar) wird Carbonsäure **74** als schwach braunes Öl erhalten (3.24 g, quant.). Das Rohprodukt enthält laut ¹H-NMR keine Verunreinigungen und wird daher ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Für analytische Zwecke (Bestimmung des Drehwertes) wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 1:1) gereinigt.

DC: R_f = 0.27 (SiO₂, Hexan/EE = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +99.5$ ($c = 0.42$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.18 (br s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 5.82-5.62 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 15.3, 2.5$, 1H), 2.93 (ddd, $J = 15.4, 12.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.39-1.98 (m, 6H), 1.62-1.14 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.9 (C), 147.9 (C), 133.8 (C), 133.4 (CH), 132.9 (CH), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 126.6 (CH), 123.9 (CH), 57.8 (CH), 42.1 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 30.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 23.7 (CH₂), 21.1 (CH₂) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3094 (m), 3022 (m), 2938 (s), 2863 (m), 2686 (w), 1707 (vs), 1590 (w), 1544 (vs), 1463 (m), 1438 (m), 1411 (m), 1374 (s), 1343 (s), 1298 (m), 1267 (m), 1236 (m), 1202

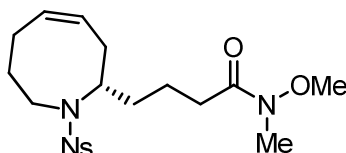
(m), 1161 (s), 1126 (m), 1066 (w), 1002 (m), 984 (m), 907 (w), 852 (m), 777 (m), 745 (m), 732 (m), 693 (w), 653 (m), 633 (m), 595 (m), 580 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 315 (15), 295 (100), 282 (15), 212 (9), 196 (20), 186 (40), 109 (19), 108 (9), 81 (25), 55 (12), 54 (12), 41 (12).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$: 405.1091, gef.: 405.1092 [$M^+ + \text{Na}$].

Elementaranalyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (382.43): ber.: C 53.39, H 5.80, N 7.30, gef.: C 53.46, H 5.75, N 7.27.

5.4.21. (+)-(S,Z)-N-Methoxy-N-methyl-4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)-1,2,3,6,7,8-hexahydroazocin-2-yl)butanamid (75)



Methode A: Verwendung von N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid zur Aktivierung der Carbonsäure.

Zu einer Lösung der Carbonsäure **74** (600 mg, 1.56 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (15 mL) werden unter Rühren bei RT N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid (351 mg, 1.70 mmol, 1.09 Äquiv.) und DMAP (209 mg, 1.70 mmol, 1.09 Äquiv.) gegeben. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und N,O -Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (161 mg, 1.65 mmol, 1.06 Äquiv.) hinzugefügt. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 1 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Daraufhin wird Ethylacetat (30 mL) zugegeben und das heterogene Gemisch für 5 min bei RT gerührt. Der Magnetprüher wird ausgeschaltet und das Reaktionsgemisch für 30 min bei RT belassen, so dass sich der farblose Niederschlag des N,N' -Dicyclohexylharnstoffs absetzen kann. Es wird über Celite[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 1:1→1:2) wird Weinreb-Amid **75** als farbloser Feststoff erhalten (642 mg, 96%).

Methode B: Verwendung von *N,N'*-Carbonyldiimidazol zur Aktivierung der Carbonsäure.

Zu einer Lösung der Carbonsäure **74** (1.40 g, 3.64 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (18 mL) wird unter Rühren bei 0 °C *N,N'*-Carbonyldiimidazol (0.77 g, 4.73 mmol, 1.30 Äquiv.) gegeben. Dabei wird eine Gasentwicklung beobachtet. Das Eisbad wird entfernt und die farblose Lösung für 5 min bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird zur Reaktionslösung Triethylamin (1.17 mL, 4.73 mmol, 1.30 Äquiv.) hinzugefügt und bei 0 °C *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (0.46 g, 4.73 mmol, 1.30 Äquiv.) zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch für 2 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Daraufhin wird mit Dichlormethan (15 mL) verdünnt und die organische Phase mit 1 M Salzsäure (10 mL) und gesättigter wässr. NaHCO₃-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 1:2) wird Weinreb-Amid **75** als farbloser Feststoff erhalten (1.25 g, 80%). Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan/*n*-Heptan kann das Produkt in Form farbloser Nadeln isoliert werden, die zur Kristallstrukturanalyse geeignet sind.

DC: $R_f = 0.17$ (SiO₂, Hexan/EE = 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +133.7$ ($c = 1.04$, CH₂Cl₂).

Schmelzpunkt: Smp. = 88-89 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06-8.00 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 5.80-5.61 (m, 2H), 3.98 (dq, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 15.4, 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.96 (ddd, $J = 15.7, 12.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 13.8, 7.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.36-1.98 (m, 5H), 1.70-1.21 (m, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (C), 148.0 (C), 133.9 (C), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 131.3 (CH), 131.1 (CH), 126.8 (CH), 123.7 (CH), 61.1 (CH₃), 58.1 (CH), 42.1 (CH₂), 32.2 (CH₃), 31.4 (CH₂), 31.22 (CH₂), 31.18 (CH₂), 30.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 20.9 (CH₂) ppm.

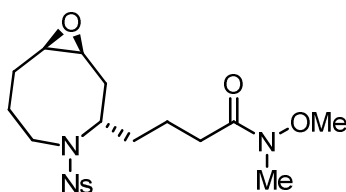
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3094 (w), 3069 (w), 3028 (w), 2933 (m), 2862 (w), 1655 (vs), 1628 (m), 1592 (w), 1575 (w), 1539 (vs), 1463 (m), 1437 (m), 1411 (m), 1374 (s), 1335 (vs), 1300 (w), 1244 (w), 1161 (vs), 1125 (s), 1093 (m), 1064 (m), 1026 (m), 999 (m), 971 (m), 927 (w), 902 (m), 853 (w), 787 (m), 770 (m), 749 (m), 732 (m), 692 (w), 654 (m), 634 (m), 581 (s), 559 (w), 544 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 365 (23), 295 (15), 240 (15), 239 (100), 186 (38), 179 (9), 178 (28), 136 (19), 110 (8), 109 (8), 81 (13), 55 (15).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{19}H_{27}N_3O_6SNa$: 448.1513, gef.: 448.1514 [$M^+ + Na$].

Elementaranalyse für $C_{19}H_{27}N_3O_6S$ (425.50): ber.: C 53.63, H 6.40, N 9.88, gef.: C 53.60, H 6.42, N 9.81.

5.4.22. (+)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-4-((1*S*,3*S*,8*R*)-4-(2-nitrophenylsulfonyl)-9-oxa-4-azabicyclo[6.1.0]nonan-3-yl)butanamid (76)



Eine Suspension des Mangan-Salen-Komplexes **92** (148 mg, 0.24 mmol, 50 mol%) und $AgSbF_6$ (61 mg, 0.24 mmol, 50 mol%) in Dichlormethan (5 mL) wird für 10 min bei RT gerührt, bevor Olefin **75** (200 mg, 0.47 mmol, 1.00 Äquiv.) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) (551 mg, 4.70 mmol, 10.00 Äquiv.) zugegeben werden. Die resultierende gelb-braune Suspension wird auf $-78\text{ }^{\circ}C$ gekühlt und *m*-CPBA (324 mg, 1.88 mmol, 4.00 Äquiv.) in kleinen Portionen hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}C$ gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), auf RT aufgewärmt und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , EE) werden die beiden säulenchromatographisch nicht trennbaren Epoxide **76** und **77** als farbloses viskoses Öl erhalten (173 mg, 83%, dr (**76:77**) = 64:36). Mittels präparativer HPLC können die beiden Diastereomere getrennt werden (t_R (**76**) = 85.3 min; Bed.: Shimadzu LC-8A, Nucleodur 100-10-C18/A, NW 50, 198 x 48 mm, 06/01; Acetonitril/Wasser (30:70); Flussrate = 35.0 mL/min; $T = 308\text{ K}$, $p = 280\text{ bar}$, SPD-20A, $\lambda = 220\text{ nm}$).

DC: $R_f = 0.26$ (SiO_2 , EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +116.2$ ($c = 0.59$, CH_2Cl_2).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.09-8.01 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 15.5, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24 (ddd, $J = 15.7, 13.1, 4.3\text{ Hz}$, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.91 (dt, $J = 10.9, 3.9\text{ Hz}$, 1H), 2.46-2.04 (m, 5H), 1.79 (ddd, $J = 14.8, 10.0, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 2H), 1.35-1.16 (m, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.5 (C), 148.0 (C), 133.5 (CH), 133.4 (C), 131.4 (CH), 131.1 (CH), 124.1 (CH), 61.2 (CH_3), 55.4 (CH), 55.0 (CH), 51.4 (CH), 41.9 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.2 (CH_3), 31.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 25.0 (CH_2), 22.9 (CH_2), 20.9 (CH_2) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3092 (w), 2928 (m), 2869 (w), 1658 (s), 1589 (w), 1544 (vs), 1462 (m), 1441 (m), 1416 (m), 1375 (s), 1343 (s), 1298 (w), 1240 (w), 1165 (s), 1124 (m), 1065 (m), 992 (m), 936 (w), 902 (w), 852 (m), 840 (w), 778 (m), 745 (m), 730 (m), 680 (w), 580 (m) cm^{-1} .

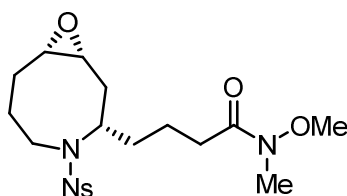
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 381 (24), 311 (26), 256 (11), 255 (72), 194 (29), 186 (100), 139 (11), 96 (12), 81 (20), 61 (11), 55 (30), 41 (18).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{SNa}$: 464.1462, gef.: 464.1461 [M^+ + Na].

Achirale HPLC: t_r (**77**) = 41.8 min (36%), t_r (**76**) = 44.6 min (64%) (Bed.: 125 mm YMC Pro C18, 120 Å, 2.1 mm i. D.; Acetonitril/Wasser (25:75); Flussrate = 0.2 mL/min; T = 308 K, p = 630 bar, DAD, λ = 220 nm).

Elementaranalyse für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ (441.50): ber.: C 51.69, H 6.16, N 9.52, gef.: C 51.62, H 6.12, N 9.46.

5.4.23. (+)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-4-((1*R*,3*S*,8*S*)-4-(2-nitrophenylsulfonyl)-9-oxa-4-azabicyclo[6.1.0]nonan-3-yl)butanamid (**77**)



Zu einer Lösung des Olefins **75** (0.800 g, 1.88 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (24 mL) wird unter Rühren bei 0 °C in einer Portion *m*-CPBA (77%, 1.686 g, 7.52 mmol, 4.00 Äquiv.) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 30 min bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird mit Dichlormethan (25 mL) verdünnt und die organische Phase mit wässr. 2 M Natriumhydrogensulfit-Lösung (15 mL) sowie gesättigter 10 %iger wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , EE) werden die säulenchromatographisch nicht trennbaren Epoxide **77** und **76** als sehr viskoses, farbloses Öl erhalten (0.688 g, 83%, *dr* (**77**:**76**) = 74:26). Mittels präparativer HPLC können die beiden Diastereomere getrennt werden (t_R (**77**) = 79.8 min; Bed.: Shimadzu LC-8A, Nucleodur 100-10-C18/A, NW 50,

198 x 48 mm, 06/01; Acetonitril/Wasser (30:70); Flussrate = 35.0 mL/min; T = 308 K, p = 280 bar, SPD-20A, λ = 220 nm).

DC: R_f = 0.26 (SiO₂, EE).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +130.9 (c = 1.47, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09-8.02 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.38 (dt, J = 14.1, 4.1 Hz, 1H), 2.33-2.16 (m, 3H), 2.04 (br. q, J = 13.8 Hz, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.52-1.33 (m, 3H), 1.33-1.15 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (C), 148.0 (C), 133.9 (C), 133.5 (CH), 131.5 (CH), 130.9 (CH), 123.8 (CH), 61.1 (CH₃), 54.9 (CH), 54.8 (CH), 54.3 (CH), 44.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 32.1 (CH₃), 31.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 27.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 20.9 (CH₂) ppm.

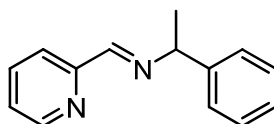
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3093 (w), 2938 (m), 2870 (w), 1658 (s), 1589 (w), 1545 (vs), 1465 (m), 1439 (m), 1417 (m), 1374 (s), 1344 (s), 1206 (w), 1163 (s), 1126 (m), 1110 (m), 1060 (w), 989 (m), 954 (w), 852 (m), 780 (m), 765 (m), 745 (m), 745 (m), 729 (m), 671 (w), 593 (m), 569 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 381 (34), 311 (22), 256 (13), 255 (85), 194 (22), 186 (100), 138 (12), 96 (13), 81 (14), 61 (13), 55 (30), 41 (18).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₉H₂₇N₃O₇SNa: 464.1462, gef.: 464.1460 [M^+ +Na].

Achirale HPLC: t_R (**77**) = 59.2 min (74%), t_R (**76**) = 63.2 min (26%) (Bed.: 125 mm YMC Pro C18, 120 Å, 2.1 mm i. D.; Acetonitril/Wasser (25:75); Flussrate = 0.2 mL/min; T = 308 K, p = 690 bar, DAD, λ = 220 nm).

5.4.24. (*E*)-1-Phenyl-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)ethanamin (ppe) (**91**)



Zu einer Lösung von 2-Pyridincarbaldehyd (**89**) (2.14 g, 20.00 mmol) in Diethylether (20 mL) werden bei 0 °C trockenes Magnesiumsulfat (4.81 g, 40.00 mmol) und (±)-Phenylethanamin (**90**) (2.42 g, 20.00 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird über eine kleine Menge von Celite[®]

filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhält ppei (**91**) als gelbes Öl (4.08 g, 97%). Das Rohprodukt enthält laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine Verunreinigungen und wird ohne weitere Reinigung als Ligand zur Mangan-katalysierten Epoxidierung eingesetzt.

DC: $R_f = 0.47$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30:1$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63$ (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 4.64 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.4, 154.9, 149.3, 144.6, 136.4, 128.5, 127.0, 126.7, 124.7, 121.4, 69.5, 24.6$.

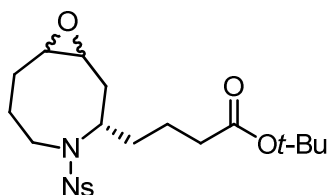
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3083$ (m), 3059 (m), 3028 (m), 2972 (s), 2926 (m), 2861 (m), 1646 (vs), 1601 (m), 1586 (s), 1567 (s), 1493 (s), 1467 (vs), 1451 (s), 1436 (vs), 1371 (m), 1337 (w), 1304 (m), 1276 (m), 1201 (w), 1146 (w), 1118 (m), 1080 (m), 1013 (m), 993 (m), 973 (m), 908 (m), 867 (w), 784 (s), 762 (vs), 743 (m), 700 (vs), 657 (w), 612 (m), 550 (m), 533 (m), 492 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 210 (21) [M^+], 209 (9), 196 (15), 195 (100), 194 (29), 168 (10), 106 (10), 105 (78), 103 (13), 92 (21), 79 (20), 77 (22), 51 (11).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}$: 233.1049, gef.: 233.1048 [$M^+ + \text{Na}$].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[80]

5.4.25. (*S*)-*tert*-Butyl-4-(4-(2-nitrophenylsulfonyl)-9-oxa-4-azabicyclo[6.1.0]nonan-3-yl)-butanoat (**78**)



Zu einer Lösung des Olefins **70** (100 mg, 0.23 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (4 mL) wird unter Rühren bei 0 °C in einer Portion *m*-CPBA (77%, 204 mg, 0.91 mmol, 4.00 Äquiv.) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 30 min bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt und

die organische Phase mit wässr. 2 M Natriumhydrogensulfit-Lösung (4 mL) sowie gesättigter 10 %iger wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 4:1) werden die säulenchromatographisch nicht trennbaren Epoxide **78a** und **78b** als sehr viskoses, farbloses Öl erhalten (71 mg, 69%, *dr* = 30:70).

DC: *R_f* = 0.20 (SiO₂, Hexan/EE = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07-8.01 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 4.02 (ddt, *J* = 12.8, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (ddt, *J* = 15.8, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 11.2, 4.4, 4.0 Hz, 1H), 2.99 (dt, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 15.8, 12.4, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (dddd, *J* = 14.0, 4.4, 4.0, 0.6 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.4, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 2.02 (dddd, *J* = 14.8, 14.4, 12.4, 2.8 Hz, 1H), 1.65 (ddt, *J* = 14.4, 6.0, 2.8 Hz, 1H), 1.46-1.29 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.28-1.13 (m, 1H), 1.24 (ddd, *J* = 14.4, 13.2, 11.2 Hz, 1H), 1.22 (ddd, *J* = 16, 14.6, 9.6 Hz, 1H) ppm [**78b**, Hauptprodukt, 60%]; δ = 8.07-8.01 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 3.97 (tt, *J* = 8, 4 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 16.0, 5.6, 0.8 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 16.0, 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.06 (dddd, *J* = 10.1, 5.0, 4.2, 0.6 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 11.2, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 15.2, 4.8, 4.2 Hz, 1H), 2.19 (ddm, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.10 (dq, *J* = 14.2, 3.4 Hz, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 15.0, 10.1, 3.3 Hz, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.61 (dddd, *J* = 16, 14.4, 5.2, 4.0 Hz, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.43 (dddd, *J* = 16.0, 14.2, 11.2, 5.2 Hz, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.24-1.10 (m, 1H) ppm [**72a**, Nebenprodukt, 40%].

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (C), 148.0 (C), 134.0 (C), 133.6 (CH), 131.5 (CH), 131.0 (CH), 123.9 (CH), 80.3 (C), 55.0 (CH), 54.9 (CH), 54.3 (CH), 44.8 (CH₂), 35.0 (CH₂), 32.9 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.1 (CH₃), 27.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 21.6 (CH₂) ppm [**78b**, Hauptprodukt, 61%]; δ = 172.1 (C), 148.0 (C), 133.6 (CH), 133.4 (C), 131.5 (CH), 131.2 (CH), 124.1 (CH), 80.4 (C), 55.3 (CH), 54.8 (CH), 51.3 (CH), 41.9 (CH₂), 34.8 (CH₂), 33.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.1 (CH₃), 25.1 (CH₂), 22.9 (CH₂), 21.7 (CH₂) [**78a**, Nebenprodukt, 39%].

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3094 (w), 2976 (m), 2934 (m), 2871 (w), 1724 (s), 1590 (w), 1575 (w), 1545 (vs), 1461 (m), 1439 (m), 1371 (s), 1345 (m), 1298 (m), 1257 (m), 1162 (vs), 1127 (m), 1064 (m), 1112 (m), 1065 (m), 995 (m), 984 (w), 938 (w), 898 (w), 852 (m), 779 (m), 745 (m), 731 (m), 675 (w), 652 (w), 592 (m), 581 (m), 542 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 381 (22), 311 (100), 268 (48), 255 (38), 212 (54), 186 (89), 156 (28), 81 (21), 70 (19), 57 (33), 55 (19), 41 (27).

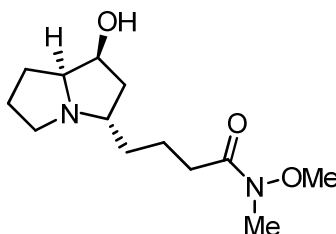
HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{21}H_{30}N_2O_7SNa$: 477.1666, gef.: 477.1662 [$M^+ + Na$].

Achirale HPLC: t_r (**78a**) = 17.7 min (30%), t_r (**78b**) = 19.6 min (70%) (Bed.: 125 mm Purospher RP-18e (5 μ m), 3.0 mm; Methanol/Wasser (55:45) – 25 min – in 5 min – Methanol/Wasser (80:20) – 25 min; Flussrate = 0.5 mL/min; T = 308 K, p = 2.06 kbar, DAD, λ = 220 nm).

Elementaranalyse für $C_{21}H_{30}N_2O_7S$ (454.54): ber.: C 55.49, H 6.65, N 6.16, gef.: C 55.38, H 6.56, N 6.05.

Eine detaillierte Analyse des 1H - und ^{13}C -NMR-Spektrums vom Diastereomerenmisch der Epoxide **78a** und **78b** findet sich im Anhang (Kap. 6.1.2.). Mittels einer Reihe von 1D- und 2D-NMR-Experimenten konnten die Peaks der beiden Diastereomere zugeordnet und das Verhältnis der beiden Diastereomere ermittelt werden.

5.4.26. (+)-4-((1*S*,3*S*,7*aS*)-1-Hydroxy-hexahydro-1*H*-pyrrolizin-3-yl)-*N*-methoxy-*N*-methylbutanamid (**26**)



Zu einer Lösung des Nosylats **76** (50 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (4.5 mL) werden unter Rühren bei RT Mercaptoessigsäure (10 μ L, 0.15 mmol, 1.36 Äquiv.) und festes Lithiumhydroxid (17 mg, 0.69 mmol, 6.27 Äquiv.) gegeben. Dabei färbt sich die zunächst farblose Suspension nach 1 min tief rot-braun und zeigt nach 1 h bei RT eine orange-braune Farbe. Nach 1 h bei RT (Reaktionskontrolle mittels DC) wird das Lösungsmittel bei 50 °C im HV ($p = 10^{-3}$ mbar) entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (10 mL) und 6 M Natronlauge (2 mL) gelöst, die organische Phase abgetrennt und die wässr. Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumcarbonat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Man erhält Pyrrolizidin-1-ol **26** als schwach gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung für den nächsten Reaktionsschritt

eingesetzt wird (27 mg, 96%). Für analytische Zwecke wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 1:1 + 2 v/v % NH₄OH) gereinigt (22 mg, 78%).

Bei Verwendung des Diastereomerengemisches der beiden Epoxide **76** und **77** erfolgt die Durchführung in analoger Weise. Nach der Aufarbeitung werden die beiden diastereomeren Pyrrolizidin-1-ole **26** und **106** mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, 1. CH₂Cl₂/MeOH = 1:1 + 2 v/v % NH₄OH; 2. CH₂Cl₂/MeOH = 1:3 + 2 v/v % NH₄OH) gereinigt. Man erhält die säulenchromatographisch trennbaren Pyrrolizidin-1-ole **26** und **106** jeweils als sehr viskose, farblose Öle [10.6 mg **26** (66%), 5.4 mg **106** (34%), 56% Gesamtausbeute].

DC: $R_f = 0.31$ (CH₂Cl₂/MeOH = 1:1 + 2 v/v % NH₄OH).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +10$ ($c = 0.23$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.19$ (br t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.45 (br. t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.13 (ddd, $J = 13.2, 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 2.01-1.85 (m, 3H), 1.83-1.49 (m, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 71.7$ (C), 70.1 (C), 65.1 (CH), 61.3 (CH₃), 54.9 (CH₂), 43.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 24.3 (CH₂), 22.3 (CH₂) ppm; die Signale für das Carboxyl- und *N*-Methyl-Kohlenstoffatom des Weinreb-Amids wurden nicht detektiert.

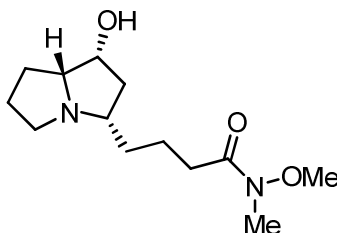
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3375$ (br), 2930 (vs), 2869 (s), 2706 (w), 1660 (vs), 1459 (m), 1416 (m), 1385 (m), 1352 (m), 1327 (m), 1262 (w), 1207 (w), 1162 (m), 1094 (m), 1015 (m), 996 (m), 913 (w), 875 (w), 800 (w), 756 (w), 735 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 256 (4) [M^+], 225 (9), 196 (8), 181 (15), 152 (8), 127 (9), 126 (100), 110 (13), 108 (12), 97 (12), 96 (62), 70 (18), 41 (14).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₃H₂₅N₂O₃: 257.1860, gef.: 257.1859 [$M^+ + H$].

Elementaranalyse für C₁₃H₂₄N₂O₃ (256.34): ber.: C 60.91, H 9.44, N 10.93, gef.: C 61.05, H 9.42, N 10.85.

5.4.27. 4-((1*R*,3*S*,7*aR*)-1-Hydroxyhexahydro-1*H*-pyrrolizin-3-yl)-*N*-methoxy-*N*-methylbutanamid (106)



Die Darstellung des Pyrrolizidin-1-ols **106** erfolgt analog zur in Kap. 5.4.26. beschriebenen Vorgehensweise ausgehend vom Epoxid **77** (46 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äquiv.). Man erhält das instabile Pyrrolizidin-1-ol **106** als viskoses, farbloses Öl (23 mg, 90%).

DC: $R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 1:1$, 2 v/v % NH_4OH).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +14$ ($c = 0.26$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 4.15$ (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.23 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.98-1.40 (m, 9H) ppm.

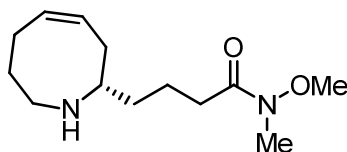
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 174.1$ (C), 71.3 (C), 69.8 (C), 61.1 (CH), 58.9 (CH_3), 46.6 (CH_2), 40.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.1 (CH_3), 31.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.4 (CH_2) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3399$ (br), 2927 (s), 2866 (m), 1662 (vs), 1460 (m), 1446 (m), 1415 (m), 1385 (m), 1354 (m), 1327 (m), 1261 (w), 1178 (m), 1160 (m), 1095 (m), 1014 (m), 996 (m), 925 (w), 873 (w), 802 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 256 (6) [M^+], 225 (8), 212 (6), 196 (7), 181 (12), 152 (6), 126 (100), 110 (11), 108 (11), 97 (9), 96 (46), 70 (11), 41 (12).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$: 257.1860, gef.: 257.1859 [$M^+ + \text{H}$].

5.4.28. (+)-4-((S,Z)-1,2,3,6,7,8-Hexahydroazocin-2-yl)-N-methoxy-N-methylbutanamid (105)



Zu einer gerührten Lösung des Nosylats **75** (100 mg, 0.24 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (3 ml) werden bei RT Lithiumhydroxid (56 mg, 2.35 mmol, 10.00 Äquiv.) und Mercaptoessigsäure (33 μ L, 0.47 mmol, 2.05 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch färbt sich bereits nach wenigen Sekunden intensiv rot-braun und wird für 30 min bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird mit MTBE (10 mL) verdünnt und eine gesättigte wässr. Natriumchlorid-Lösung (6 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit MTBE (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30:1 + 2 \text{ v/v } \% \text{ NH}_4\text{OH}$) wird Amin **105** als farbloses Öl erhalten (53 mg, 94%).

DC: $R_f = 0.25$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30:1$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +2.0$ ($c = 0.35$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.81$ (dt, $J = 10.1, 8.0$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 18.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.95 (ddd, $J = 14.3, 5.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 13.1, 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.59 (ddd, $J = 14.2, 9.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.78-1.45 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.0$ (CH), 127.6 (CH), 61.2 (CH_3), 58.3 (CH_2), 45.3 (CH_2), 35.4 (CH_2), 32.5 (CH_2), 31.8 (CH_3), 31.6 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.0 (CH_2) ppm; die Signale für das Carboxyl- und *N*-Methyl-Kohlenstoffatom des Weinreb-Amids wurden nicht detektiert.

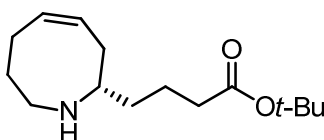
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3355$ (w), 3012 (w), 2926 (s), 2854 (m), 1665 (vs), 1462 (m), 1414 (m), 1384 (m), 1335 (w), 1178 (m), 1120 (m), 1000 (m), 753 (w), 719 (w), 616 (w), 558 (w), 496 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 209 (13), 180 (8), 138 (12), 112 (9), 11 (11), 110 (100), 98 (13), 84 (10), 70 (8), 56 (15), 55 (19), 41 (9).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 241.1911, gef.: 241.1910 [$M^+ + \text{H}$].

Elementaranalyse für C₁₃H₂₄N₂O₂ (240.34): ber.: C 64.97, H 10.07, N 11.66, gef.: C 65.08, H 10.01, N 11.58.

5.4.29. (*S,Z*)-*tert*-Butyl-4-(1,2,3,6,7,8-hexahydroazocin-2-yl)butanoat (104**)**



Die Darstellung des Amins **104** erfolgt analog zur in Kap. 5.4.28. beschriebenen Vorgehensweise ausgehend vom Nosylat **70** (200 mg, 0.47 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 + 2 v/v % NH₄OH) wird Amin **104** (93 mg, 79%) als farbloses Öls erhalten.

DC: R_f = 0.56 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.83 (dt, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 18.6, 8.3 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 14.2, 5.6, 3.8 Hz, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.32-2.16 (m, 5H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.71-1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.43-1.32 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.0 (C), 132.2 (CH), 127.3 (CH), 80.1 (C), 58.2 (CH), 45.2 (CH₂), 35.5 (CH₂), 34.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.1 (CH₃), 25.1 (CH₂), 22.4 (CH₂) ppm.

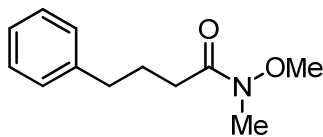
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3351 (w), 3012 (m), 2976 (m), 2927 (s), 2856 (m), 1730 (vs), 1647 (w), 1598 (w), 1456 (m), 1391 (w), 1367 (m), 1325 (w), 1255 (m), 1150 (vs), 1036 (w), 952 (w), 895 (w), 848 (w), 755 (w), 717 (w), 635 (w), 592 (w) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (rel. Int.) = 253 (3) [*M*⁺], 180 (25), 138 (12), 130 (7), 111 (9), 110 (100), 84 (8), 83 (8), 70 (7), 57 (12), 56 (9), 55 (6), 41 (8).

HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₅H₂₈NO₂: 254.2115, gef.: 254.2115 [*M*⁺ + H].

Elementaranalyse für C₁₅H₂₇NO₂ (253.38): ber.: C 71.10, H 10.74, N 5.53, gef.: C 71.02, H 10.66, N 5.47.

5.4.30. *N*-Methoxy-*N*-methyl-4-phenylbutanamid (**110**)



Zu einer gerührten Suspension von 4-Phenylbuttersäure (**109**) (655 mg, 4.77 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (24 mL) werden bei 0 °C Triethylamin (1.33 mL, 9.54 mmol, 2.00 Äquiv.), Chlorameisensäureisobutylester (710 mg, 5.20 mmol, 1.09 Äquiv.) und *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (504 mg, 5.01 mmol, 1.05 Äquiv.) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird eine gesättigte wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) hinzugegeben, um überschüssigen Chlorameisensäureisobutylester zu hydrolysieren. Die wässr. Phase wird mit MTBE (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässr. Natriumchlorid-Lösung (3 x 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 3:1) wird Weinreb-Amid **110** als farbloses Öl erhalten (890 mg, 90%).

DC: R_f = 0.35 (SiO₂, Hexan/EE = 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.24 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.2 (C), 141.8 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 125.8 (CH), 61.1 (CH₃), 35.3 (CH₂), 32.3 (C), 31.2 (CH₂), 26.0 (CH₃) ppm.

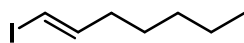
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3026 (w), 2937 (m), 1659 (vs), 1603 (w), 1496 (m), 1454 (m), 1413 (m), 1383 (m), 1316 (w), 1177 (m), 1104 (m), 1077 (w), 1030 (m), 995 (s), 936 (w), 745 (s), 699 (vs) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 207 (30) [M^+], 148 (10), 147 (90), 129 (16), 117 (5), 104 (5), 103 (51), 91 (100), 77 (6), 73 (8), 65 (10), 61 (21), 41 (8).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₂H₁₇NO₂Na: 230.1152, gef.: 230.1151 [M^+ + Na].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[92]

5.4.31. (*E*)-1-Iodhept-1-en (**108**)



Zu einer gerührten Lösung von 1-Heptin (**107**) (3.28 ml, 25.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Hexan (25 ml) wird bei RT über einen Zeitraum von 1 min Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 25.00 mL, 25.00 mmol, 1.00 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 4 h bei 50 °C gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), anschließend auf RT abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Es wird THF (20 mL) zugegeben und unter heftigem Rühren bei –50 °C eine Lösung von Iod (6.35 g, 25.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (20 mL) über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf RT aufgetaut, durch langsame tropfenweise Zugabe von 20 %iger Schwefelsäure (1 mL) hydrolysiert und in ein Gemisch von 20 %iger Schwefelsäure und Eis gegeben, das mit Pentan (3 x 50 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässr. Natriumthiosulfat-Lösung (50 mL) und einer gesättigten wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei RT im Vakuum eingeeengt. Man erhält (*E*)-1-Iodhept-1-en (**108**) als farblose Flüssigkeit (4.98 g, 89%, *dr* > 99:1). Eine Reinigung mittels Destillation (Sdp. = 84 °C, *p* = 18 mbar) oder Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan) führt zu keiner Erhöhung der Reinheit des Produkts (98%, laut GC-Chromatogramm und ¹H-NMR-Spektrum), sondern zur langsamen Zersetzung der lichtempfindlichen Verbindung.

DC: *R_f* = 0.78 (SiO₂, Hexan).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.51 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), δ = 5.97 (dt, *J* = 14.3, 1.4 Hz, 1H), 2.05 (dq, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 1.45-1.22 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.8 (CH), 74.2 (CH), 36.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm.

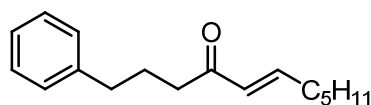
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3049 (w), 3006 (w), 2956 (vs), 2927 (vs), 2870 (s), 2856 (s), 1606 (m), 1465 (m), 1436 (m), 1378 (w), 1341 (w), 1275 (w), 1236 (w), 1209 (m), 1174 (m), 940 (s), 844 (w), 726 (w), 660 (m) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (rel. Int.) = 224 (25) [*M*⁺], 167 (10), 154 (16), 57 (11), 55 (100), 53 (7), 43 (11), 42 (11), 41 (53), 39 (26), 29 (28), 27 (14).

HRMS (EI): *m/z*: ber. für C₇H₁₃I: 224.0062, gef.: 224.0059 [*M*⁺].

Elementaranalyse für C₇H₁₃I (224.08): ber.: C 37.52, H 5.85, gef.: C 37.50, H 5.77.

5.4.32. (*E*)-1-Phenylundec-5-en-4-on (112)



Zu einer gerührten Lösung von (*E*)-1-Iodhept-1-en (**108**) (32 mg, 0.144 mmol, 1.50 Äquiv.) in THF (1.0 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von 5 min tropfenweise *tert*-Butyllithium (2.17 M in Pentan, 128 μL , 0.278 mmol, 2.90 Äquiv.) gegeben. Die farblose Suspension wird bei dieser Temperatur für 20 min gerührt. Anschließend wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung des Weinreb-Amids **110** (20 mg, 0.096 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (1.0 mL) über einen Zeitraum von 5 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mittels eines Kryostaten über 2 h auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt (Reaktionskontrolle mittels DC). Daraufhin wird gesättigte wässr. Ammoniumchlorid-Lösung (1.0 mL) hinzugefügt und die Suspension auf RT aufgetaut. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (6 mL) verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 30:1) wird Enon **112** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten (20 mg, 83%).

DC: $R_f = 0.33$ (SiO_2 , Hexan/EE = 20:1).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.26$ (m, 2H), 7.24–7.13 (m, 3H), 6.79 (dt, $J = 15.8$, 6.9 Hz, 1H), 6.07 (dt, $J = 15.9$, 1.5 Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.24–2.13 (m, 2H), 2.02–1.89 (m, 2H), 1.45 (dt, $J = 14.2$, 7.1 Hz, 2H), 1.38–1.24 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

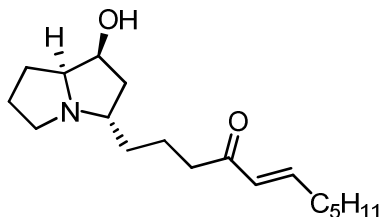
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.4$ (C), 147.5 (CH), 141.7 (C), 130.2 (CH), 128.5 (C), 128.3 (CH), 125.9 (CH), 39.2 (CH_2), 35.2 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.4 (CH_2), 14.0 (CH_3) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3085$ (w), 3062 (w), 3027 (m), 2956 (vs), 2929 (vs), 2858 (s), 1672 (vs), 1629 (s), 1604 (m), 1496 (m), 1454 (s), 1411 (w), 1369 (m), 1213 (w), 1177 (w), 1098 (w), 1076 (w), 1030 (w), 983 (m), 910 (w), 747 (m), 700 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 244 (12) [M^+], 173 (100), 140 (92), 125 (18), 104 (40), 97 (58), 91 (51), 84 (21), 82 (47), 71 (20), 70 (99), 55 (84), 41 (28).

HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$: 244.1826, gef.: 244.1827 [M^+].

5.4.33. (+)-(E)-1-((1S,3S,7aS)-1-Hydroxyhexahydro-1H-pyrrolizin-3-yl)undec-5-en-4-on (Epohelmin B, 10)



Zu einer gerührten Lösung von (*E*)-1-Iodhept-1-en (**108**) (56 mg, 0.248 mmol, 4.00 Äquiv.) in THF (1.0 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von 5 min tropfenweise *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 288 μL , 0.490 mmol, 7.90 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur für 20 min gerührt. Anschließend wird zur farblosen Suspension über einen Zeitraum von 5 min eine Lösung des Weinreb-Amids **26** (0.062 mmol, 16 mg, 1.00 Äquiv.) in THF (1.0 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mittels eines Kryostaten über 2 h auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach erfolgter Reaktion wird zum Gemisch gesättigte wässr. Ammoniumchlorid-Lösung (1.0 mL) gegeben und die Suspension auf RT aufgetaut. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (6 mL) verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie [SiO_2 (desaktiviert mit 2 v/v % NEt_3), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1 + 2\text{ v/v \% NH}_4\text{OH}$] wird Epohelmin B (**10**) in Form eines viskosen, schwach gelben Öls erhalten [14 mg, 78% (über 2 Schritte ausgehend von Nosylat **76**)].

DC: $R_f = 0.21$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 6:1 + 2\text{ v/v \% NH}_4\text{OH}$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5.3$ ($c = 0.67$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.83$ (dt, $J = 15.9, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.08 (dt, $J = 15.9, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (br t, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), $3.74\text{--}3.64$ (m, 1H), $3.10\text{--}3.01$ (m, 1H), $2.95\text{--}2.83$ (m, 1H), $2.64\text{--}2.51$ (m, 3H), 2.20 (dq, $J = 7.0, 1.5\text{ Hz}$, 2H), 2.10 (ddd, $J = 13.1, 5.3, 0.9\text{ Hz}$, 1H), $1.95\text{--}1.85$ (m, 3H), $1.78\text{--}1.56$ (m, 5H), $1.51\text{--}1.40$ (m, 3H), $1.35\text{--}1.25$ (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.5$ (C), 147.5 (CH), 130.3 (CH), 72.0 (CH), 70.0 (CH), 64.9 (CH), 55.0 (CH_2), 43.9 (CH_2), 40.1 (CH_2), 36.2 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.4 (CH_2), 27.79 (CH_2), 27.64 (CH_2), 24.3 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.9 (CH_2), 13.9 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 3346, 2924, 2855, 1667, 1627, 1457\text{ cm}^{-1}$.

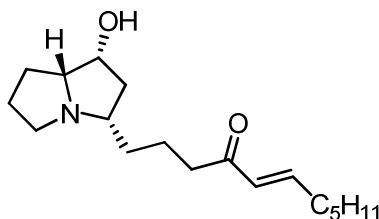
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 293 (11) [M^+], 152 (12), 127 (8), 126 (100), 124 (6), 110 (7), 109 (9), 108 (9), 97 (7), 96 (27), 70 (13), 55 (9), 41 (8).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{18}H_{31}NO_2Na$: 316.2247, gef.: 316.2241 [$M^+ + Na$].

Die erhaltenen spektroskopischen Daten des freien Amins **10** stimmen mit denen der Literatur überein (vgl. Tab. 7 und Tab. 8).^[18,21]

5.5. Synthese der Analoga von Epohelmin B

5.5.1. (*E*)-1-((1*R*,3*S*,7*aR*)-Hexahydro-1-hydroxy-1*H*-pyrrolizin-3-yl)dodec-5-en-4-on (*epi*-Epohelmin A, **117**)



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung von Epohelmin B (**10**) (Kap. 5.4.33.) ausgehend vom Weinreb-Amid **106** (12 mg, 0.047 mmol). Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie [SiO_2 (desaktiviert mit NEt_3), $CH_2Cl_2/MeOH = 6:1 + 2 v/v \% NH_4OH$] wird das instabile *epi*-Epohelmin A (**117**) als schwach gelbes viskoses Öl erhalten [9 mg, 65% (über 2 Schritte ausgehend von Nosylat **77**)].

DC: $R_f = 0.25$ (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH = 6:1 + 2 v/v \% NH_4OH$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.82$ (dt, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H), 6.08 (dt, $J = 15.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.18 (br q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.35 (dt, $J = 13.6$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.20 (dq, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 2H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.55 (m, 5H), 1.53 - 1.40 (m, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

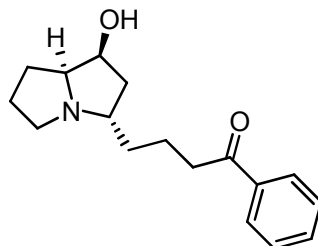
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 200.0$ (C), 147.9 (CH), 130.1 (CH), 70.14 (CH), 70.10 (CH), 59.3 (CH), 47.0 (CH_2), 40.0 (CH_2), 39.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.32 (CH_2), 31.30 (CH_2), 27.7 (CH_2), 26.2 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.7 (CH_2), 13.9 (CH_3) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3392$ (br), 2953 (vs), 2928 (vs), 2858 (s), 1696 (m), 1670 (m), 1629 (m), 1457 (m), 1409 (w), 1375 (m), 1346 (m), 1191 (w), 1165 (w), 1079 (m), 1038 (w), 985 (w), 874 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 293 (8) [M^+], 152 (13), 139 (4), 127 (8), 126 (100), 124 (6), 109 (9), 108 (6), 97 (7), 96 (30), 70 (14), 55 (11), 41 (7).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{18}H_{31}NO_2Na$: 316.2247, gef.: 316.2247 [$M^+ + Na$].

5.5.2. (+)-4-((1S,3S,7aS)-1-Hydroxyhexahydro-1H-pyrrolizin-3-yl)-1-phenylbutan-1-on (115)



Zu einer Lösung des Weinreb-Amids **26** (14 mg, 0.055 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (1.0 mL) wird unter Rühren bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von 1 min Phenylmagnesiumbromid (1.8 M in Hexan, 122 μL , 0.220 mmol, 4.00 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über 2 h von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT erwärmt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird gesättigte wässr. Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) hinzugefügt und die Suspension auf RT aufgetaut. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (6 mL) verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie [SiO_2 (desaktiviert mit NEt_3), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 8:1 + 2\text{ v/v } \% \text{ NH}_4\text{OH}$] wird Phenylketon **115** als viskoses, schwach gelbes Öl erhalten [10 mg, 68% (über 2 Schritte ausgehend von Nosylat **76**)].

DC: $R_f = 0.34$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 5:1 + 2\text{ v/v } \% \text{ NH}_4\text{OH}$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +15.0$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.98\text{--}7.92$ (m, 2H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.50–7.44 (m, 2H), 4.25 (br t, $J = 3.9\text{ Hz}$, 1H), 3.97–3.90 (m, 1H), 3.25–3.10 (m, 2H), 3.04 (dt, $J = 6.9, 2.3\text{ Hz}$, 2H), 2.74 (dt, $J = 10.4, 6.5\text{ Hz}$, 1H), 2.18 (ddd, $J = 13.3, 5.2, 0.7\text{ Hz}$, 1H), 2.09–1.90 (m, 3H), 1.89–1.61 (m, 6H) ppm.

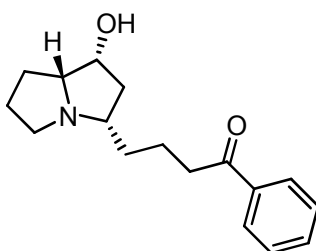
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 199.3$ (C), 136.7 (C), 132.6 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 70.7 (CH), 70.4 (CH), 65.5 (CH), 54.0 (CH_2), 43.1 (CH_2), 38.0 (CH_2), 33.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 21.3 (CH_2) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3345 (br), 3061 (w), 2922 (m), 2867 (m), 1681 (vs), 1597 (m), 1580 (m), 1448 (m), 1408 (m), 1355 (m), 1323 (m), 1259 (m), 1201 (m), 1179 (m), 1157 (m), 1136 (m), 1088 (m), 1016 (m), 974 (m), 912 (w), 874 (w), 797 (w), 753 (m), 735 (m), 690 (vs) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 273 (14) [M^+], 229 (8), 160 (7), 126 (100), 124 (9), 110 (7), 109 (18), 108 (11), 105 (11), 97 (10), 96 (36), 77 (11), 70 (10).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 274.1802, gef.: 274.1800 [$M^+ + \text{H}$].

5.5.3. 4-((1R,3S,7aR)-1-Hydroxyhexahydro-1H-pyrrolizin-3-yl)-1-phenylbutan-1-on (118)



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung von Phenylketon **115** (Kap. 5.5.2.) ausgehend vom Weinreb-Amid **106** (14 mg, 0.055 mmol). Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie [SiO_2 (desaktiviert mit NEt_3), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 6:1 + 2 \text{ v/v } \% \text{ NH}_4\text{OH}$] wird das instabile Phenylketon **118** als schwach gelbes, viskoses Öl erhalten [9 mg, 60% (über 2 Schritte ausgehend von Nosylat **77**)].

DC: $R_f = 0.39$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 3:1 + 2 \text{ v/v } \% \text{ NH}_4\text{OH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.01-7.91 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 4.53 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.73-3.56 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.25-2.92 (m, 4H), 2.49 (dt, $J = 13.3, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.42-1.61 (m, 8H) ppm.

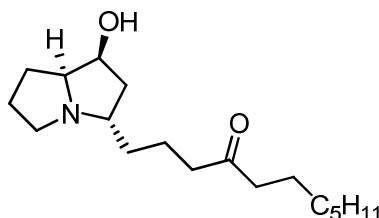
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 198.8 (C), 136.5 (C), 132.7 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 68.9 (CH), 68.1 (CH), 59.4 (CH), 47.1 (CH_2), 37.3 (CH_2), 36.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.3 (CH_2), 23.5 (CH_2), 20.8 (CH_2) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3298 (br), 3059 (w), 2925 (m), 2868 (w), 1681 (vs), 1596 (m), 1579 (m), 1448 (m), 1371 (m), 1264 (m), 1233 (m), 1207 (m), 1180 (m), 1158 (m), 1075 (m), 1033 (m), 1001 (m), 973 (m), 865 (m), 755 (s), 737 (s), 690 (vs), 658 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 273 (10) [M^+], 229 (8), 160 (8), 126 (100), 124 (10), 110 (8), 109 (21), 108 (9), 105 (12), 97 (11), 96 (45), 77 (12), 70 (15).

HRMS (EI): m/z : ber. für $C_{17}H_{23}NO_2$: 273.1729, gef.: 273.1726 [M^+].

5.5.4. (+)-1-((1*S*,3*S*,7*aS*)-1-Hydroxyhexahydro-1*H*-pyrrolizin-3-yl)undecan-4-on (114)



Zu einer gerührten Lösung des Weinreb-Amids **26** (14 mg, 0.055 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (1.0 mL) wird bei 0 °C über einen Zeitraum von 1 min tropfenweise Heptylmagnesiumbromid (1.0 M in Hexan, 165 μ L, 0.165 mmol, 3.00 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über 3 h von 0 °C auf RT aufgewärmt (Reaktionskontrolle mittels DC) und anschließend mit gesättigter wässr. Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) hydrolysiert. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (6 mL) verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH = 10:1 + 2 v/v \% NH_4OH$) wird Keton **114** als viskoses, schwach gelbes Öl erhalten [10 mg, 60% (über 2 Schritte ausgehend von Nosylat **76**)].

DC: $R_f = 0.26$ (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH = 6:1 + 2 v/v \% NH_4OH$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +14.8$ ($c = 0.31$, CH_2Cl_2).

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 4.15$ (br t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.07 (ddd, $J = 13.0, 5.2, 0.7$ Hz, 1H), 1.97-1.79 (m, 3H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 5H), 1.33-1.22 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

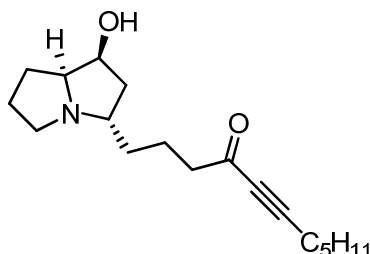
^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 210.5$ (C), 71.3 (CH), 69.7 (CH), 64.7 (CH), 54.4 (CH_2), 43.3 (CH_2), 42.4 (CH_2), 42.3 (CH_2), 35.0 (CH_2), 31.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.0 (CH_2), 13.5 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 3336$ (br), 2925 (vs), 2856 (s), 1709 (vs), 1456 (m), 1410 (m), 1375 (m), 1209 (m), 1156 (m), 1094 (m), 1014 (w), 862 (w), 756 (w), 724 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 295 (6) [M^+], 251 (6), 211 (5), 168 (5), 126 (100), 124 (9), 124 (9), 110 (7), 109 (5), 108 (5), 97 (10), 96 (30), 70 (9), 41 (6).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{18}H_{34}NO_2$: 296.25840, gef.: 296.25840 [$M^+ + H$].

5.5.5. 1-((1*S*,3*S*,7*aS*)-1-Hydroxyhexahydro-1*H*-pyrrolizin-3-yl)undec-5-in-4-on (**116**)



Zu einer gerührten Lösung von 1-Heptin (**107**) (25 μ L, 0.188 mmol, 4.00 Äquiv.) in THF (1.0 mL) wird bei -78°C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 114 μ L, 0.183 mmol, 3.89 Äquiv.) gegeben, das Reaktionsgemisch auf -20°C aufgewärmt und bei dieser Temperatur für 20 min gerührt. Anschließend wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung des Weinreb-Amids **26** (12 mg, 0.047 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (1.0 mL) über einen Zeitraum von 1 min hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird über 3 h von -78°C auf -20°C erwärmt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird gesättigte wässr. Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL) hinzugefügt und die Suspension auf RT erwärmt. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (6 mL) verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie [SiO_2 (desaktiviert mit NEt_3), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1 + 2 \text{ v/v } \% \text{ NH}_4\text{OH}$] wird Verbindung **116** als viskoses, schwach gelbes Öl erhalten [9 mg, 65% (über 2 Schritte ausgehend von Nosylat **76**)].

DC: $R_f = 0.33$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 6:1 + 2 \text{ v/v } \% \text{ NH}_4\text{OH}$).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +13.0$ ($c = 0.37$, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 4.27$ (br t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.13-3.91 (m, 1H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.77 (dt, $J = 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.59 (dt, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.18 (dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.90-1.63 (m, 6H), 1.58 (dt, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 2H), 1.44-1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 187.0$ (C), 94.2 (C), 80.3 (C), 70.6 (CH), 70.3 (CH), 65.5 (CH), 53.8 (CH_2), 44.9 (CH_2), 42.8 (CH_2), 32.5 (CH_2), 30.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 21.8 (CH_2), 21.0 (CH_2), 18.5 (CH_2), 13.3 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3323 (br), 2929 (s), 2862 (m), 2208 (m), 1668 (vs), 1521 (w), 1456 (m), 1327 (m), 1211 (m), 1157 (m), 1096 (m), 1017 (m), 879 (w), 730 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 291 (8) [M^+], 204 (6), 190 (6), 176 (8), 162 (5), 152 (13), 127 (8), 126 (100), 108 (9), 96 (19), 70 (13), 55 (4), 41 (7).

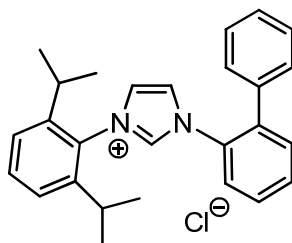
HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_2$: 292.2271, gef.: 292.2271 [$M^+ + \text{H}$].

5.6. Darstellung der unsymmetrischen achiralen Imidazoliumchloride

AAV 1: Darstellung der Imidazoliumchloride mit Dowex[®] 22 Cl

Eine Suspension des Imidazoliumsalzes (1.00 Äquiv.) und Dowex[®] 22 Cl (5 g / mmol) in Methanol (15 mL / mmol) wird für 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Ionenaustauscher abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

5.6.1. 1-(Biphenyl-2-yl)-3-(2,6-diisopropylphenyl)-1*H*-imidazoliumchlorid (160·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **162**·HCl erfolgt analog zur AAV 1 aus **162**·HClO₄^[142] (150 mg, 0.31 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1→10:1) wird Imidazoliumchlorid **162**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (124 mg, 96%).

DC: R_f = 0.30 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 218-219 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (quint., J = 7.4 Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.33-

7.28 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.14 (dt, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 2H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.9, 138.0, 137.71, 137.69, 136.28, 136.27, 131.9, 131.7, 131.4, 131.2, 129.8, 129.40, 129.38, 128.8, 128.6, 128.4, 127.19, 127.17, 125.6, 125.0, 124.4, 28.4, 24.3, 23.9$ ppm.

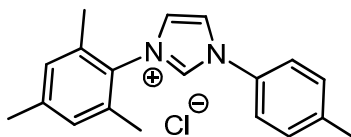
IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 3309$ (w), 3156 (w), 2966 (m), 2870 (m), 2776 (w), 1625 (w), 1550 (m), 1534 (m), 1479 (m), 1438 (m), 1387 (w), 1365 (w), 1330 (w), 1310 (w), 1260 (m), 1213 (m), 1079 (w), 1062 (m), 1010 (w), 952 (w), 808 (m), 758 (vs), 739 (s), 704 (s), 678 (m), 658 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 381 (8), 380 (40), 379 (100), 365 (6), 364 (4), 363 (8), 347 (2), 337 (3), 321 (2), 180 (2), 152 (3), 36 (2).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2$: 381.2325, gef.: 381.2323 [$M^+ - \text{Cl}$].

Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2$ (416.99): ber.: C 77.77, H 7.01, N 6.72, gef.: C 77.70, H 7.12, N 6.65.

5.6.2. 3-Mesityl-1-*p*-tolyl-1*H*-imidazoliumchlorid (**155**·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **155**·HCl erfolgt analog zur AAV 1 aus **155**· HBF_4 ^[139,142] (132 mg, 0.36 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1 \rightarrow 10:1$) wird Imidazoliumchlorid **155**·HCl als sehr viskoses Öl erhalten (100 mg, 89%).

DC: $R_f = 0.28$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.15$ (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 6H) ppm.

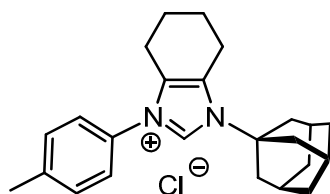
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.1, 140.6, 137.2, 134.1, 131.9, 130.9, 130.7, 129.8, 124.2, 121.7, 121.5, 21.11, 21.08, 17.8$ ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3386 (br, m), 3044 (m), 2923 (s), 1606 (m), 1542 (vs), 1515 (m), 1484 (m), 1457 (m), 1379 (m), 1335 (m), 1300 (w), 1242 (vs), 1084 (w), 1065 (m), 1037 (m), 1020 (m), 954 (w), 933 (w), 854 (m), 821 (s), 752 (m), 729 (m), 669 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 277 (11), 276 (59), 275 (100), 260 (6), 158 (12), 144 (5), 130 (4), 115 (4), 91 (10), 77 (4), 65 (4), 36 (5).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2$: 277.1699, gef.: 277.1703 [M^+ -Cl].

5.6.3. 1-Adamantyl-3-*p*-tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-benzo[d]imidazoliumchlorid (158·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **158**·HCl erfolgt analog zur AAV 1 aus **158**·HClO₄^[139] (150 mg, 0.32 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1→10:1) wird Imidazoliumchlorid **158**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (107 mg, 87%).

DC: R_f = 0.32 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 136-138 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.75 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (br d, J = 2.1 Hz, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (br s, 3H), 2.00-1.71 (m, 10H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 140.5 (C), 134.9 (CH), 130.7 (C), 130.5 (br, 2C, C/CH), 128.8 (C), 125.5 (CH), 63.2 (C), 41.5 (CH_2), 35.4 (CH_2), 29.6 (CH), 24.6 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.3 (CH_2), 21.2 (CH_3) ppm; eines der Signale der aliphatischen CH_2 -Gruppen wurde nicht detektiert.

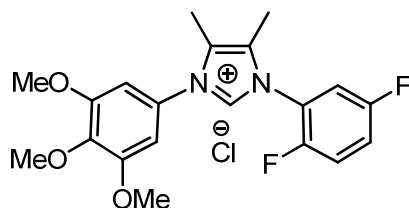
IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3376 (w), 3151 (w), 2920 (vs), 2852 (m), 1630 (w), 1541 (vs), 1512 (m), 1444 (m), 1363 (w), 1346 (w), 1307 (m), 1256 (m), 1229 (m), 1215 (m), 1189 (m), 1172 (m), 1142 (w), 1108 (m), 1074 (m), 1026 (m), 985 (w), 948 (w), 821 (vs), 720 (w), 705 (m), 671 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 346 (33), 213 (16), 212 (73), 211 (66), 184 (51), 183 (26), 169 (19), 135 (100), 93 (14), 91 (21), 79 (17), 65 (12).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{24}H_{31}N_2$: 347.2482, gef.: 347.2481 [M^+ -Cl].

Elementaranalyse für $C_{24}H_{31}ClN_2$ (382.97): ber.: C 75.27, H 8.16, N 7.31, gef.: C 75.10, H 8.01, N 7.23.

5.6.4. 1-(2,5-Difluorphenyl)-4,5-dimethyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazoliumchlorid (**159**·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **159**·HCl erfolgt analog zur AAV 1 aus **159**·HBF₄^[139] (150 mg, 0.32 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohproduktes mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1→10:1) wird Imidazoliumchlorid **159**·HCl als sehr viskoses, braunes Öl erhalten (132 mg, quant.).

DC: R_f = 0.29 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.71 (s, 1H), 8.52-8.39 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.

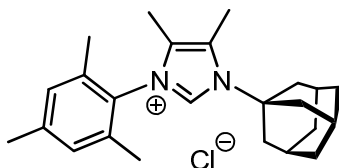
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.5 (dd, J_{CF} = 249.2, 2.7 Hz, C), 154.0 (s, C), 152.6 (dd, J_{CF} = 249.1, 3.4 Hz, C), 139.7 (s, C), 136.7 (s, CH), 128.3 (d, J_{CF} = 21.1 Hz, C), 127.6 (s, C), 121.5 (dd, J_{CF} = 14.4, 11.1 Hz, CH), 120.0 (dd, J_{CF} = 23.9, 7.8 Hz, CH), 117.9 (d, J_{CF} = 27.6 Hz, CH), 117.6 (dd, J_{CF} = 21.7, 8.8 Hz, CH), 104.3 (s, CH), 61.0 (s, CH₃), 57.1 (s, CH₃), 9.6 (s, CH₃), 8.8 (d, J = 3.1 Hz, CH₃) ppm; eines der Signale der quartären C-Atome wurde nicht detektiert.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3377 (br), 2942 (w), 1601 (m), 1551 (m), 1503 (s), 1467 (m), 1427 (m), 1341 (w), 1319 (w), 1233 (s), 1197 (m), 1165 (w), 1122 (vs), 1066 (w), 1000 (m), 923 (w), 902 (w), 830 (m), 771 (m), 727 (m), 694 (w), 661 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{20}H_{21}F_2N_2O_3$: 375.1515, gef.: 375.1515 [M^+ -Cl].

Elementaranalyse für $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O_3$ (410.84): ber.: C 58.47, H 5.15, N 6.82, gef.: C 58.36, H 5.07, N 6.76.

5.6.5. 1-Adamantyl-3-mesityl-4,5-dimethyl-1*H*-imidazoliumchlorid (160·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **160**·HCl erfolgt analog zu AAV 1 aus **160**·HBF₄^[140] (701 mg, 1.61 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 25:1 → 10:1) wird Imidazoliumchlorid **160**·HCl als farbloser Schaum erhalten (406 mg, 66%).

DC: R_f = 0.30 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 15:1)

Schmelzpunkt: Smp. = 158-160 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.75 (s, 1H), 6.93 (d, J = 0.4 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (br s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.87 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.81-1.65 (m, 6H) ppm.

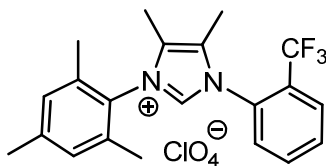
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.7, 135.3, 134.8, 129.6, 129.0, 128.8, 126.3, 63.5, 41.5, 35.2, 29.5, 21.0, 17.6, 12.8, 8.0 ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3388 (br, w), 2912 (m), 2854 (w), 1625 (w), 1538 (m), 1485 (w), 1447 (w), 1307 (w), 1274 (w), 1242 (w), 1210 (m), 1174 (w), 1085 (w), 1035 (w), 853 (w), 725 (s), 695 (m), 661 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 349 (26), 348 (68), 347 (22), 291 (19), 215 (33), 214 (76), 213 (42), 199 (38), 173 (25), 158 (24), 135 (100), 79 (21).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₂₄H₃₃N₂: 349.2638, gef.: 349.2636 [M^+ - Cl].

5.6.6. 3-Mesityl-4,5-dimethyl-1-(2-(trifluormethyl)phenyl)-1*H*-imidazoliumperchlorat (197·HClO₄)



Zu einer gerührten Lösung von Formylaminoketon **198**^[139] (772 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid (1.5 mL) wird tropfenweise 70% wässr. Perchlorsäure (100 µL) so langsam zugegeben, dass die Innentemperatur unterhalb von 50 °C bleibt. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h bei RT gerührt und im Anschluss mit Diethylether (10 mL) versetzt. Vom erhaltenen Feststoff wird die organische Phase abdekantiert, der Rückstand mit Diethylether (2 x 5 mL) gewaschen und in Toluol (2 mL) suspendiert. Daraufhin wird 2-(Trifluoromethyl)anilin (242 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äquiv.) in einer Portion zugegeben und das Gemisch für 3 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether (2 x 5 mL) gewaschen. Im Anschluss werden Toluol (2 mL), Essigsäureanhydrid (2 mL) und 70% wässr. Perchlorsäure (2 Tropfen) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 14 h auf 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und zum Rückstand Diethylether (5 mL) gegeben. Die resultierende Suspension wird für 20 min im Ultraschallbad behandelt. Dabei wird die Kristallisation des Imidazoliumperchlorats **197·HClO₄** beobachtet, das abfiltriert wird. Nach Trocknung im Vakuum wird **197·HClO₄** als farbloser Feststoff erhalten (279 mg, 23% über 2 Schritte ausgehend von **198**).

Schmelzpunkt: Smp. = 242-243 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.81 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.6, 135.9, 135.1, 134.7, 134.3, 132.1, 131.5, 130.4, 130.3, 129.8, 129.6, 128.4, 127.8, 127.4 (m), 126.8 (q, *J*_{CF} = 31 Hz), 122.6 (d, *J*_{CF} = 274 Hz), 21.2, 17.7, 16.9, 9.1, 8.5 ppm.

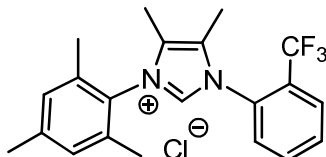
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3118 (w), 3060 (w), 2930 (w), 1640 (w), 1609 (w), 1549 (m), 1506 (w), 1485 (w), 1459 (w), 1319 (s), 1300 (w), 1281 (w), 1234 (w), 1181 (m), 1132 (s), 1107 (vs), 1033 (m), 856 (w), 782 (m), 662 (w), 624 (m), 552 (w) cm⁻¹.

MS (ESI, pos.): *m/z* (rel. Int.) = 359 [*M*⁺ - ClO₄].

HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₂₁H₂₂F₃N₂: 359.1730, gef.: 359.1726 [*M*⁺ - ClO₄].

Elementaranalyse für $C_{21}H_{22}ClF_3N_2O_4$ (458.86): ber.: C 54.97, H 4.83, N 6.11, gef.: C 54.81, H 4.90, N 5.99.

5.6.7. 3-Mesityl-4,5-dimethyl-1-(2-(trifluormethyl)phenyl)-1H-imidazoliumchlorid (197·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **197·HCl** erfolgt analog zur AAV 1 aus **197·HClO₄** (62 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 10:1→6:1) wird Imidazoliumchlorid **197·HCl** als farbloser Feststoff erhalten (46 mg, 87%).

DC: R_f = 0.10 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 15:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 231-233 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.60 (s, 1H), 8.33 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.92 (s, 3H) ppm.

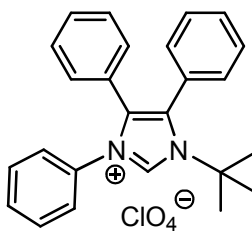
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.3, 137.0, 135.8, 134.4, 134.2, 131.9, 131.8, 130.1, 129.93, 129.92, 129.4, 128.5, 127.1 (q, J_{CF} = 5 Hz), 126.7, 126.9 (m), 122.6 (J_{CF} = 272 Hz), 21.0, 18.3, 16.8, 9.0, 8.3 ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3371 (br, w), 2924 (w), 1639 (w), 1607 (w), 1541 (m), 1486 (w), 1456 (w), 1314 (vs), 1279 (w), 1234 (w), 1175 (m), 1121 (s), 1067 (m), 1033 (m), 855 (w), 781 (m), 729 (w), 660 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 359 (8), 358 (31), 357 (10), 344 (22), 343 (100), 342 (2), 186 (4), 172 (3), 157 (3), 145 (6), 91 (3), 36 (4).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{21}H_{22}F_3N_2$: 359.1730, gef.: 359.1727 [M^+ - Cl].

5.6.8. 1-*tert*-Butyl-4,5-diphenyl-3-phenyl-1*H*-imidazoliumtetrafluoroborat (**196**·HBF₄)



Die Darstellung des Imidazoliumperchlorat **196**·HCl erfolgt analog zur in Kap. 5.6.6. beschriebenen Vorgehensweise ausgehend vom Formylaminoketon **199** (315 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.). Man erhält Imidazoliumperchlorat **196**·HClO₄ als farblosen Feststoff (263 mg, 58% über 2 Schritte).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 4H), 7.45-7.32 (m, 6H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 4H), 1.67 (s, 9H) ppm.

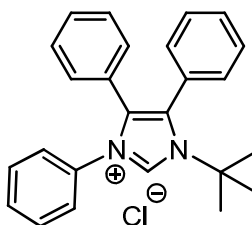
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 134.8, 133.8, 133.4, 132.9, 132.4, 130.7, 130.4, 130.2, 129.8, 129.5, 128.4, 128.3, 127.3, 126.4, 124.9, 63.9, 30.3 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3139 (w), 3060 (w), 2989 (w), 1598 (w), 1544 (m), 1496 (w), 1488 (w), 1461 (w), 1445 (w), 1376 (w), 1205 (m), 1095 (vs), 790 (w), 766 (m), 727 (w), 697 (m), 623 (m), 530 (w) cm⁻¹.

MS (ESI, pos.): m/z (rel. Int.) = 353 [M^+ - ClO₄].

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₂₅H₂₅N₂: 353.2012, gef.: 353.2008 [M^+ - ClO₄].

5.6.9. 1-*tert*-Butyl-4,5-diphenyl-3-phenyl-1*H*-imidazoliumchlorid (**196**·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **196**·HCl erfolgt analog zur AAV 1 aus **196**·HClO₄ (160 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 10:1→6:1) wird Imidazoliumchlorid **196**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (100 mg, 73%).

DC: $R_f = 0.14$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$).

Schmelzpunkt: Smp. = 184-186 °C (Zersetzung).

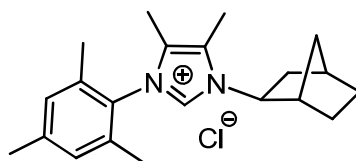
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.17$ (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 5H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 1.76 (s, 9H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.1$, 133.75, 133.66, 132.7, 132.0, 130.5, 130.4, 129.9, 129.6, 129.5, 128.5, 128.4, 127.3, 126.4, 124.9, 64.4, 30.7 ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 3049$ (w), 1537 (w), 1487 (w), 1445 (w), 1375 (w), 1264 (m), 1201 (w), 1076 (w), 1028 (w), 1007 (w), 895 (w), 825 (w), 788 (w), 765 (w), 729 (vs), 695 (vs) cm^{-1} .

MS (ESI, pos.): m/z (rel. Int.) = 353 [$M^+ - \text{Cl}$].

5.6.10. 3-Mesityl-4,5-dimethyl-1-norbornyl-1*H*-imidazoliumchlorid (**157**·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **157**·HCl erfolgt analog zur AAV 1 aus **157**· HBF_4 ^[142] (102 mg, 0.26 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1 \rightarrow 10:1$) wird Imidazoliumchlorid **157**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (54 mg, 61%).

DC: $R_f = 0.20$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$).

Schmelzpunkt: Smp. = 121-123 °C (Zersetzung).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.60$ (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.19 (dd, $J = 7.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 1H) ppm.

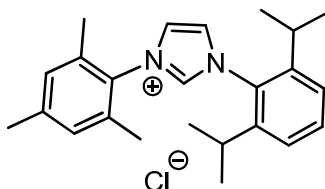
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.7$, 134.7, 134.5, 133.3, 129.6, 129.4, 128.8, 127.7, 126.9, 61.5, 41.8, 39.1, 36.4, 35.5, 27.7, 26.8, 20.8, 17.39, 17.33, 9.4, 8.0 ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 3389$ (br, w), 2954 (m), 2922 (m), 2873 (m), 1635 (w), 1609 (w), 1541 (m), 1487 (w), 1452 (m), 1379 (w), 1275 (w), 1238 (m), 1219 (m), 1095 (w), 1037 (w), 853 (m), 726 (s), 695 (m), 673 (m), 662 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 309 (15) [M^+ -Cl], 308 (41), 279 (31), 242 (12), 241 (61), 215 (29), 214 (100), 213 (22), 199 (48), 173 (41), 172 (14), 158 (22), 135 (14).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{21}H_{29}N_2$: 309.2325, gef.: 309.2325 [M^+ -Cl].

5.6.11. 1-(2,6-Diisopropylphenyl)-3-mesityl-1*H*-imidazoliumchlorid (**156**·HCl)



Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **156**·HCl erfolgt analog zur AAV 1 aus **156**·HClO₄^[139,142] (236 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 15:1→10:1) wird Imidazoliumchlorid **156**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (179 mg, 89%).

Schmelzpunkt: Smp. > 350 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.45 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.20 (d, J = 4.3 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 4.3 Hz, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.0, 141.2, 139.0, 133.9, 131.8, 130.5, 130.1, 129.9, 125.9, 125.4, 124.5, 28.9, 24.4, 23.8, 21.1, 17.5 ppm.

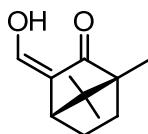
IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3352 (br, w), 2964 (m), 2925 (m), 2870 (m), 2764 (w), 1534 (m), 1460 (m), 1387 (w), 1366 (w), 1332 (w), 1252 (w), 1216 (m), 1060 (w), 933 (w), 857 (w), 809 (w), 763 (m), 682 (w), 662 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 347 (13) [M^+ -Cl], 346 (62), 345 (100), 331 (20), 329 (7), 188 (10), 186 (11), 159 (11), 158 (11), 146 (14), 144 (10), 91 (10).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{24}H_{31}N_2$: 347.2482, gef.: 347.2481 [M^+ -Cl].

5.7. Darstellung der unsymmetrischen chiralen Imidazopyridiniumchloride

5.7.1. (+)-Hydroxymethylencampher (232)



Zu einer gerührten Suspension von Natriumamid (18.73 g, 480.00 mmol, 2.00 Äquiv.) in Toluol (400 mL) wird bei RT über einen Zeitraum von 1 h eine Lösung von (+)-Campher (**231**) (36.54 g, 240.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (100 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch für 15 h zum Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die resultierende orange Lösung wird auf 0 °C gekühlt, eine Lösung von Ameisensäureisopentylester (27.88 g, 240.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (50 mL) hinzugefügt, und das Gemisch für 4 h bei RT gerührt. Das orange Produkt wird in dest. Wasser (800 mL) gelöst und die wässr. Phase abgetrennt. Die organische Phase wird anschließend mit dest. Wasser (2 x 400 mL) extrahiert und die vereinigten wässr. Phasen mit MTBE (800 mL) gewaschen. Anschließend wird mit konz. Salzsäure (120 mL) angesäuert und die wässr. Phase mit MTBE (4 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält (+)-Hydroxymethylencampher (**232**) als schwach gelbes Öl, das bei RT zu einem farblosen Feststoff kristallisiert (26.00 g, 60%).

DC: $R_f = 0.50$ (SiO₂, Hexan/EE = 4:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +166.1$ ($c = 1.25$, CH₂Cl₂).

Schmelzpunkt: Smp. = 82-83 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.78 (s, 1H), 2.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.84 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 212.7 (C), 151.6 (CH), 119.5 (CH), 58.6 (C), 49.8 (C), 46.7 (CH), 30.1 (CH₂), 27.8 (CH₂), 20.4 (CH₃), 18.7 (CH₃), 8.6 (CH₃) ppm.

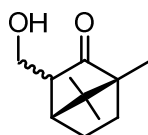
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3060 (m), 2960 (s), 2875 (m), 2812 (m), 2747 (m), 1712 (s), 1630 (vs), 1475 (m), 1452 (m), 1419 (m), 1389 (m), 1368 (m), 1335 (w), 1278 (m), 1217 (m), 1173 (s), 1150 (m), 1132 (w), 1106 (m), 1074 (m), 1014 (m), 990 (w), 948 (m), 890 (m), 865 (w), 802 (m), 758 (w), 713 (w), 677 (w), 607 (w), 559 (m), 524 (w), 481 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 181 (13), 180 (100) [M^+], 165 (64), 152 (25), 137 (38), 120 (18), 109 (62), 97 (18), 95 (46), 69 (18), 67 (18), 43 (20), 41 (48), 39 (23).

HRMS (EI): m/z : ber. für $C_{11}H_{15}O_2$: 180.1150, gef.: 180.1152 [M^+].

Die erhaltenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[198]

5.7.2. (+)-3-Hydroxymethylcampher (233)



Zu einer 10 %igen wässr. Natriumcarbonat-Lösung (300 mL) werden unter heftigem Rühren bei RT nacheinander Natriumborhydrid (3.16 g, 83.42 mmol, 1.00 Äquiv.) und eine Lösung von (+)-Hydroxymethylencampher (**232**) (15.00 g, 83.22 mmol, 1.00 Äquiv.) in Chloroform (300 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2.5 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässr. Phase mit MTBE (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält Verbindung **233** in Form zweier Diastereomere als farbloses Öl (13.63 g, 90%).

DC: R_f = 0.28 (SiO₂, Hexan/EE = 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +28.7 (c = 1.18, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 und 3.87 (dd, J = 10.8 und 10.9, 7.8 und 7.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.45 (br s, 1H), 2.16 und 2.08-2.00 (t, J = 4.3 Hz und m, 1H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.44-1.40 und 1.40-1.30 (m, 1H), 1.00 und 0.95 (s, 3H), 0.91 und 0.91 (s, 3H), 0.90 und 0.84 (s, 3H) ppm [Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis von ca. 5:1].

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 221.69, 221.65, 64.4, 61.5, 59.1, 56.9, 52.0, 46.8, 46.2, 46.0, 45.8, 31.4, 29.2, 29.1, 21.6, 20.7, 20.4, 19.5, 18.9, 14.2, 9.3, 9.1 ppm [Gemisch zweier Diastereomere].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3439 (br, s), 2961 (vs), 2874 (s), 1739 (vs), 1470 (m), 1448 (m), 1392 (m), 1374 (m), 1329 (m), 1304 (m), 1271 (m), 1209 (w), 1153 (w), 1096 (m), 1035 (s), 1005 (m),

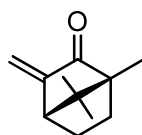
980 (m), 932 (w), 898 (w), 863 (w), 832 (w), 785 (w), 738 (w), 711 (w), 632 (w), 572 (w), 544 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%) = 182 (31) [M^+], 152 (26), 151 (27), 109 (30), 108 (53), 95 (100), 93 (34), 83 (55), 81 (24), 69 (21), 55 (46), 43 (21), 41 (50).

HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 182.1307, gef.: 182.1305 [M^+].

Die erhaltenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[235]

5.7.3. (+)-3-Methylenampher (230)



Eine Lösung von Verbindung **233** (10.00 g, 83.42 mmol, 1.00 Äquiv.) und Kaliumhydroxid (10.0 g) in Methanol (80 mL) wird unter Rühren für 4 h auf 80 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird auf RT abgekühlt, mit 2 M Schwefelsäure neutralisiert, die organische Phase abgetrennt und die wässr. Phase mit MTBE (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Destillation (Sdp. = 90-91 °C, p = 15 mbar) wird (+)-Methylenampher (**230**) als farbloses Öl erhalten (5.21 g, 58%).

DC: R_f = 0.30 (SiO_2 , Hexan/EE = 30:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +150.0$ (c = 1.12, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.80 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.2 (C), 150.4 (C), 112.2 (CH_2), 57.8 (C), 51.4 (CH), 45.7 (C), 30.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 20.6 (CH_3), 18.2 (CH_3), 9.2 (CH_3) ppm.

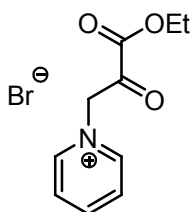
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3453 (w), 3382 (w), 3083 (w), 2961 (vs), 2872 (s), 2734 (w), 1734 (vs), 1699 (m), 1652 (vs), 1631 (m), 1474 (m), 1453 (m), 1391 (s), 1372 (m), 1324 (m), 1283 (m), 1254 (m), 1234 (m), 1183 (m), 1153 (m), 1108 (m), 1077 (m), 1015 (vs), 1006 (vs), 931 (s), 873 (m), 830 (w), 815 (m), 732 (m), 676 (m), 609 (w), 581 (w), 555 (m), 493 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 164 (75) [M^+], 149 (52), 121 (100), 107 (56), 95 (50), 93 (58), 91 (27), 81 (30), 79 (37), 55 (50), 53 (43), 41 (59), 39 (34).

HRMS (EI): m/z : ber. für $C_{11}H_{16}O$: 164.1201, gef.: 164.1199 [M^+].

Die erhaltenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[198]

5.7.4. 1-(3-Ethoxy-2,3-dioxopropyl)pyridiniumbromid (**310**)



Zu einer gerührten Lösung von Brombrenztraubensäureethylester (**230**) (90%, 3.28 mL, 23.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (15 mL) wird bei 0 °C tropfenweise über einen Zeitraum von 5 min eine Lösung von Pyridin (3.27 mL, 39.85 mmol, 5.00 Äquiv.) in Diethylether (15 mL) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die gelbe Lösung für 2 h bei 0 °C gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird der gelbe Feststoff unter Argon abfiltriert, mit Diethylether (2 x 7 mL) gewaschen und im HV getrocknet. Man erhält 1-(3-Ethoxy-2,3-dioxopropyl)pyridiniumbromid (**228**) als gelben Feststoff (5.28 g, 82%). Das Produkt ist sehr hygroskopisch und wandelt sich bereits nach wenigen Minuten an der Luft in ein sehr viskoses, oranges Öl um.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.94 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 8.68 (tt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

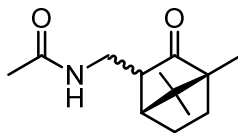
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 169.0, 148.14, 148.12, 147.8, 128.5, 66.8, 64.0, 14.5 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3133 (m), 3050 (s), 2938 (m), 1736 (vs), 1635 (s), 1580 (w), 1536 (w), 1489 (s), 1473 (m), 1446 (w), 1419 (w), 1369 (m), 1333 (m), 1259 (s), 1199 (m), 1137 (m), 1097 (m), 1069 (s), 1024 (m), 967 (w), 854 (w), 781 (m), 740 (m), 678 (m), 609 (w), 571 (w) cm^{-1} .

MS (ESI, pos.): m/z = 308 [M^+ - Br].

Die erhaltenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[199]

5.7.5. *N*-(((1*R*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)acetamid (**235**)



Acetamid **235** wurde bei den Untersuchungen zur Kröhnke-Kondensation (Kap. 3.4.3) als Nebenprodukt in Form zweier Diastereomere (*dr* = 82:18) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.32 (br s, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 13.9, 8.3, 5.9 Hz, 1H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.50 (dt, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 2.13 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.87-1.62 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm [Hauptisomer ca. 82%]; δ = 6.47 (br s, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 13.7, 8.2, 6.8 Hz, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.87-1.62 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm [Nebenisomer, ca. 18%].

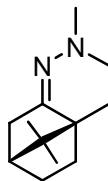
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 221.8 (C), 170.1 (C), 59.2 (C), 49.1 (CH), 46.4 (CH), 46.1 (C), 38.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 23.3 (CH₃), 20.6 (CH₂), 19.5 (CH₃), 18.9 (CH₃), 9.3 (CH₃) ppm [Hauptisomer]; δ = 221.8 (C), 170.1 (C), 59.2 (C), 53.4 (CH), 46.8 (CH), 46.1 (C), 41.4 (CH₂), 29.14 (CH₂), 29.08 (CH₂), 23.3 (CH₃), 19.5 (CH₃), 18.9 (CH₃), 9.2 (CH₃) ppm [Nebenisomer].

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3294 (br, m), 3082 (w), 2961 (m), 2929 (m), 2873 (m), 1740 (vs), 1652 (s), 1552 (m), 1492 (m), 1447 (m), 1392 (m), 1373 (m), 1329 (w), 1291 (m), 1234 (w), 1156 (w), 1108 (w), 1045 (w), 1008 (w), 937 (w), 737 (w), 601 (w) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (rel. Int.) = 223 (44) [*M*⁺], 195 (100), 136 (86), 121 (45), 108 (30), 95 (38), 93 (28), 72 (23), 60 (40), 55 (39), 43 (58), 41 (44), 30 (52).

HRMS (ESI): *m/z*: ber. für C₁₃H₂₁NO₂Na: 246.1464, gef.: 246.1465 [*M*⁺ + Na].

5.7.6. (+)-1,1-Dimethyl-2-((1*R*,4*R*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yliden)hydrazin (237)



Eine Suspension von (+)-Campher (**231**) (13.94 g, 91.55 mmol, 1.00 Äquiv.), *N,N*-Dimethylhydrazin (15.65 mL, 205.99 mmol, 2.25 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.175 g, 0.92 mmol, 1 mol%) in Ethanol (120 mL) wird für 25 d zum Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS und DC; ca. 74% Umsatz laut GC/MS). Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit eiskalter 5 %iger Salzsäure (2 x 70 mL) und Diethylether (2 x 100 mL) versetzt. Die wässr. Phase wird abgetrennt, mit 10 %iger Natronlauge (200 mL) basisch gemacht und mit Diethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält *N,N*-Dimethylhydrazon **237** als schwach gelbes Öl (10.68 g, 60%). Das Produkt enthält laut NMR-Spektrum und GC/MS-Analyse keine Verunreinigungen und wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

DC: $R_f = 0.50$ (SiO₂, Hexan/EE = 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +20.6$ ($c = 1.24$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.56$ -2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 1.98 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 1.87 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.81 (ddt, $J = 11.9, 7.7, 4.3$ Hz, 1H), 1.66 (dt, $J = 12.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.75 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.6$ (C), 52.3 (C), 47.3 (C), 47.0 (CH₃), 43.9 (CH), 35.5 (CH₂), 32.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 19.4 (CH₃), 18.8 (CH₃), 11.6 (CH₃) ppm.

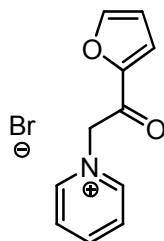
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2950$ (vs), 2853 (m), 2814 (m), 2769 (m), 1666 (m), 1633 (w), 1571 (w), 1465 (m), 1447 (m), 1388 (m), 1369 (m), 1278 (w), 1220 (w), 1199 (w), 1153 (w), 1101 (w), 1069 (w), 1019 (m), 968 (s), 917 (w), 880 (w), 842 (w), 808 (w), 774 (w), 747 (w), 668 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 195 (15), 194 (100) [M^+], 193 (9), 179 (10), 151 (52), 150 (16), 125 (17), 108 (16), 55 (9), 45 (14), 44 (27), 42 (13), 41 (14).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₂H₂₃N₂: 195.1856, gef.: 195.1855 [$M^+ + H$].

Die erhaltenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[200]

5.7.7. 1-(2-(Furan-2-yl)-2-oxoethyl)pyridiniumbromid (**242**)



Zu einem Gemisch von 2-Acetylfuran (**240**) (12.11 g, 110.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und einem Stück Stahlwolle in Chloroform (100 mL) wird unter Rühren bei 60 °C über einen Zeitraum von 1 h eine Lösung von Brom (5.50 mL, 110.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Chloroform (50 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h auf 60 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird das heterogene Gemisch über eine kleine Menge Kieselgel filtriert und das Filtrat im Vakuum bis ca. 100 mL Volumen eingeeengt. Die verbliebene Lösung wird auf 0 °C gekühlt, über einen Zeitraum von 10 min Pyridin (17.8 mL, 220.00 mmol, 2.12 Äquiv.) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Der resultierende Feststoff wird abfiltriert und mit eiskaltem Diethylether (2 x 80 mL) gewaschen. Man erhält Pyridiniumbromid **242** in Form eines hellbraunen Pulvers (18.58 g, 63%).

Schmelzpunkt: Smp. = 207-208 °C (Zersetzung); Smp._{Lit.}: 208-209 °C^[236]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ = 9.05 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 2H), 8.74 (tt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 6.8 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 3.7, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*D*₆): δ = 178.8 (C), 149.0 (CH), 146.4 (CH), 146.2 (CH), 127.7 (CH), 120.2 (CH), 113.1 (CH), 64.9 (CH₂) ppm; das Signal des quartären Furan-Kohlenstoffatom wurde nicht detektiert.

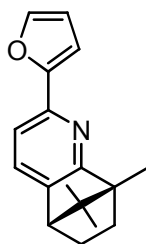
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3053 (w), 2828 (w), 1682 (s), 1633 (m), 1571 (m), 1484 (m), 1462 (s), 1395 (m), 1351 (m), 1284 (m), 1264 (m), 1221 (m), 1195 (w), 1152 (m), 1076 (w), 1044 (m), 1031 (m), 1002 (m), 953 (w), 918 (m), 904 (m), 881 (m), 849 (w), 772 (s), 747 (s), 670 (vs) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 190 (10), 188 (12), 187 (8), 95 (100), 80 (8), 79 (46), 53 (9), 52 (28), 51 (15), 50 (9), 39 (17), 38 (6).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{11}H_{10}NO_2$: 188.0706, gef.: 188.0709 [$M^+ - Br$].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[202]

5.7.8. (-)-Furanylpyridin **319**



Eine Suspension von (+)-Methylencampher (**230**) (6.13 g, 37.30 mmol, 1.00 Äquiv.), Pyridiniumbromid **318** (20.00 g, 74.60 mmol, 2.00 Äquiv.) und wasserfreiem Ammoniumacetat (23.40 g, 303.60 mmol, 8.14 Äquiv.) in Eisessig (110 mL) wird unter Rühren für 3 d auf 120 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS). Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und dest. Wasser (40 mL) und MTBE (250 mL) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit MTBE (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie [SiO_2 (desaktiviert mit NEt_3), Hexan/EE = 30:1] wird Furanylpyridin **243** als schwach gelbes Öl erhalten (4.91 g, 52%).

DC: R_f = 0.30 (SiO_2 , Hexan/EE = 30:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -25.7$ ($c = 1.02$, CH_2Cl_2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.49-7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.12 (ddt, $J = 12.1, 10.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 12.3, 10.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.58 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.3 (C), 154.7 (C), 145.9 (C), 142.4 (CH), 139.9 (C), 128.3 (CH), 115.6 (CH), 111.7 (CH), 107.1 (CH), 56.6 (C), 54.1 (C), 51.4 (CH), 31.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 20.0 (CH_3), 19.2 (CH_3), 10.3 (CH_3) ppm.

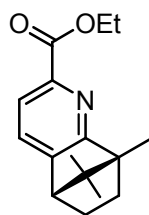
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2957 (s), 2871 (m), 1733 (s), 1651 (w), 1591 (m), 1561 (m), 1494 (m), 1474 (m), 1440 (m), 1409 (m), 1388 (m), 1374 (m), 1332 (w), 1283 (w), 1267 (w), 1223 (m), 1179 (m), 1165 (m), 1080 (m), 1061 (w), 1003 (s), 925 (m), 913 (m), 884 (m), 871 (w), 846 (m), 832 (m), 808 (s), 732 (vs), 693 (w), 675 (w), 665 (w) cm^{-1} ;

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 254 (13), 253 (68) [M^+], 252 (7), 239 (7), 238 (41), 225 (26), 224 (34), 211 (18), 210 (100), 196 (10), 181 (8), 180 (8), 167 (12).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NONa}$: 276.1359, gef.: 276.1356 [$M^+ + \text{Na}$].

Elementaranalyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$: ber.: C 80.60, H 7.56, N 5.53, gef.: C 80.53, H 7.47, N 5.36.

5.7.9. (+)-Picolinsäureethylester **228**



Zu einer gerührten Suspension des Furanylpicridins **243** (3.00 g, 11.84 mmol, 1.00 Äquiv.) und NH_4VO_3 (0.198 g, 0.17 mmol, 1.4 mol%) in dest. Wasser (60 mL) wird bei RT konz. Salpetersäure (37.4 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h zum Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR-Spektroskopie). Anschließend werden von der klaren grünen Lösung im Vakuum Wasser und Salpetersäure abdestilliert und zum verbliebenen roten viskosen Rückstand Ethanol (25 mL) und Schwefelsäure (5.7 mL) gegeben. Die grüne Lösung wird für 14 h zum Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS). Es wird auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch in Hexan (150 mL) gegeben. Anschließend wird mit gesättigter wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässr. Phase wird mit Hexan (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Man erhält Picolinsäureethylester **228** als braunes Öl (1.85 g, 60% über 2 Schritte). Für analytische Zwecke (Bestimmung des Drehwerts) wird das Rohprodukt (>99% Reinheit laut GC) mittels

Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 10:1) gereinigt und so Picolinsäureethylester **228** als viskoses, schwach gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.31$ (SiO₂, Hexan/EE = 6:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +13$ ($c = 0.25$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.87$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.43 (dq, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.15 (ddt, $J = 12.3, 10.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J = 12.6, 10.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 6H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.11 (ddd, $J = 12.7, 9.2, 3.9$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.53 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.8$ (C), 165.9 (C), 145.5 (C), 144.5 (C), 128.2 (CH), 123.4 (CH), 61.5 (CH₂), 57.0 (C), 54.4 (C), 51.6 (CH), 31.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 20.0 (CH₃), 19.1 (CH₃), 14.3 (CH₃), 10.3 (CH₃) ppm.

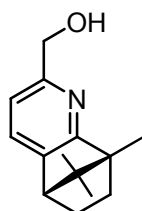
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2959$ (m), 2873 (w), 1735 (m), 1712 (s), 1603 (w), 1574 (w), 1444 (m), 1430 (m), 1410 (w), 1389 (w), 1369 (m), 1292 (m), 1264 (s), 1239 (s), 1195 (m), 1180 (m), 1164 (m), 1107 (vs), 1022 (m), 1002 (m), 923 (w), 860 (m), 840 (w), 818 (w), 774 (s), 747 (w), 731 (w), 665 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 259 (93) [M^+], 244 (44), 231 (19), 230 (13), 217 (28), 216 (100), 187 (27), 185 (14), 170 (35), 159 (16), 144 (11), 143 (24), 142 (51).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₆H₂₁NO₂Na: 282.1464, gef.: 282.1464 [$M^+ + Na$].

Elementaranalyse für C₁₆H₂₁NO₂: ber.: C 74.10, H 8.16, N 5.40, gef.: C 73.88, H 8.10, N 5.32.

5.7.10. (+)-Hydroxymethylpyridin **239**



Zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0.29 g, 7.50 mmol, 1.30 Äquiv.) in THF (13 mL) wird bei RT tropfenweise eine Lösung des Picolinsäureethylesters **228** (1.50 g, 5.80 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (10 mL) gegeben und das Gemisch für 1 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird

durch Zugabe von dest. Wasser (5 mL) hydrolysiert, über Celite[®] filtriert und mit THF gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 1:1) wird Hydroxymethylpyridin **239** in Form farbloser kristalliner Nadeln erhalten (0.81 g, 64%).

DC: $R_f = 0.40$ (SiO₂, Hexan/EE = 1:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 111-112 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +21.5$ ($c = 0.81$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.12 (br s, 1H), 2.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (ddt, $J = 21.2, 9.3, 3.7$ Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.53 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.4$ (C), 154.6 (C), 139.9 (C), 128.6 (CH), 117.3 (CH), 64.2 (CH₂), 57.0 (C), 54.1 (C), 51.3 (CH), 31.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 19.9 (CH₃), 19.2 (CH₃), 10.2 (CH₃) ppm.

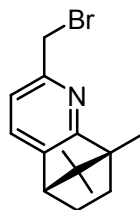
IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 3145$ (br, m), 2984 (m), 2958 (s), 2869 (m), 1589 (m), 1472 (m), 1447 (m), 1417 (s), 1387 (m), 1376 (m), 1368 (m), 1344 (m), 1320 (m), 1297 (m), 1283 (m), 1224 (w), 1159 (m), 1126 (m), 1077 (vs), 1002 (m), 970 (w), 924 (m), 885 (w), 863 (w), 847 (m), 812 (m), 756 (m), 737 (m), 667 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 218 (12), 217 (66) [M^+], 202 (43), 189 (26), 188 (35), 184 (32), 174 (100), 160 (11), 157 (15), 156 (68), 144 (22), 143 (10), 142 (11).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₄H₂₀NO: 218.1539, gef.: 218.1537 [$M^+ + H$].

Elementaranalyse für C₁₄H₁₉NO: ber.: C 77.38, H 8.81, N 6.45, gef.: C 77.30, H 8.76, N 6.40.

5.7.11. (+)-Brommethylpyridin **227**



Zu einer gerührten Lösung des Hydroxymethylpyridins **239** (750 mg, 3.45 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (15 mL) wird bei 0 °C über 1 min Phosphortribromid (0.49 mL, 5.18 mmol, 1.50 Äquiv.) zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 2 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird mit Dichlormethan (15 mL) verdünnt und mit einer gesättigten wässr. Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 15:1) wird Brommethyl-pyridin **227** als farbloses, sehr viskoses Öl erhalten (774 mg, 80%).

DC: $R_f = 0.26$ (SiO₂, Hexan/EE = 20:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +32.1$ ($c = 0.67$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.12 (ddt, $J = 12.1, 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J = 12.1, 10.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.54 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.2$ (C), 152.4 (C), 141.0 (C), 128.9 (CH), 120.8 (CH), 56.9 (C), 54.2 (C), 51.3 (CH), 34.8 (CH₂), 31.5 (CH₂), 25.9 (CH₂), 19.9 (CH₃), 19.1 (CH₃), 10.4 (CH₃) ppm.

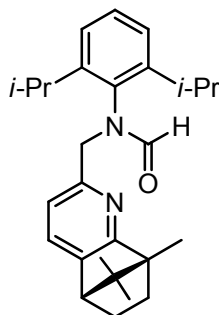
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2957$ (s), 2871 (m), 1599 (w), 1580 (m), 1474 (m), 1438 (m), 1412 (s), 1388 (m), 1375 (m), 1278 (w), 1205 (m), 1173 (w), 1159 (m), 1131 (w), 1116 (m), 1084 (m), 1002 (w), 913 (w), 831 (m), 818 (w), 765 (w), 732 (w), 699 (w), 767 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 281 (14), 280 (2) [M^+], 279 (14), 238 (17), 237 (7), 236 (17), 201 (16), 200 (100), 185 (15), 172 (19), 158 (14), 157 (34), 156 (22).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₄H₁₉BrN: 280.0696, gef.: 280.0693 [$M^+ + H$].

Elementaranalyse für C₁₄H₁₈BrN: ber.: C 60.01, H 6.47, N 5.00, gef.: C 60.11, H 6.41, N 4.95.

5.7.12. (+)-Formamidomethylpyridin **245**



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (47 mg, 1.97 mmol, 1.10 Äquiv.) in THF (10 mL) wird bei RT *N*-(2,6-Diisopropylphenyl)formamid (**244**) (368 mg, 1.79 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und das heterogene Gemisch für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Brommethylpyridins **227** (501 mg, 1.79 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (10 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 2 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach erfolgter Reaktion wird auf 0 °C gekühlt und mit einer gesättigten wässr. Kaliumcarbonat-Lösung (10 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 6:1) wird Verbindung **245** als farbloser Schaum erhalten (610 mg, 91%).

DC: R_f = 0.33 (SiO₂, Hexan/EE = 6:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 84-85 °C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +46.5 (c = 1.08, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.84 und 8.15 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 7.12 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 5.06-4.66 (m, 2H), 3.00-2.70 und 2.66-2.54 (m, 3H), 2.19-2.00 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 1H), 1.40-0.70 (m, 20H), 0.54 und 0.47 (s, 3H) ppm [2 Rotamere im Verhältnis von ca. 3:1].

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.1, 163.8, 147.8, 146.7, 146.2, 135.8, 129.2, 128.7, 128.3, 128.0, 124.2, 124.14, 124.09, 121.6, 120.3, 104.1, 63.7, 57.0, 56.8, 54.2, 54.0, 53.5,

51.34, 51.27, 31.6, 31.5, 28.6, 28.5, 28.31, 28.29, 25.97, 25.94, 25.2, 25.1, 24.83, 24.75, 23.9, 23.6, 23.5, 23.4, 19.90, 19.87, 19.2, 17.9, 15.3, 10.3, 10.2 ppm [2 Rotamere].

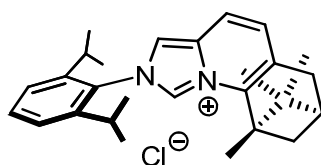
IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3213 (w), 2964 (m), 2869 (w), 1673 (m), 1659 (s), 1589 (w), 1515 (m), 1461 (w), 1389 (m), 1361 (w), 1332 (w), 1256 (w), 1223 (w), 1180 (w), 1147 (w), 1109 (w), 1059 (w), 936 (w), 891 (w), 807 (w), 795 (m), 730 (s) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 404 (6) [M^+], 376 (9), 333 (7), 202 (16), 201 (100), 200 (6), 188 (8), 176 (9), 173 (7), 158 (12), 157 (9), 156 (5), 144 (5), 143 (5).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{ONa}$: 427.2720, gef.: 427.2725 [$M^+ + \text{Na}$].

Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$: ber.: C 80.15, H 8.97, N 6.92, gef.: C 80.22, H 8.89, N 6.98.

5.7.13. (-)-Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl



Zu einer Lösung von **245** (500 mg, 1.24 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (15 mL) wird unter Rühren bei RT Phosphorylchlorid (POCl_3) (0.46 mL, 4.96 mmol, 4.00 Äquiv.) gegeben, anschließend das Reaktionsgemisch für 14 h auf 80 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC), und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 50:1→20:1) wird Imidazopyridiniumchlorid **246**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (0.41 g, 78%). Durch Umkristallisieren von **246**·HCl aus *n*-Heptan/Dichlormethan wird das Produkt in Form sehr feiner, farbloser Nadeln erhalten.

DC: R_f = 0.29 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -28.4$ (c = 1.51, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.53 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 3.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 13H), 1.03 (s, 3H), 0.83 (s, 3H) ppm.

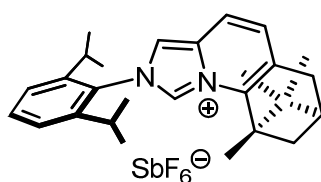
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.4, 145.0, 139.7, 137.5, 132.2, 132.0, 131.0, 124.8, 124.4, 123.7, 120.9, 117.7, 117.1, 60.2, 55.9, 52.3, 31.4, 28.8, 28.7, 26.1, 24.8, 24.6, 24.4, 19.7, 19.1, 12.1 ppm; ein Signal eines aliphatischen C-Atoms wurde nicht detektiert.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 2961 (m), 1643 (w), 1528 (w), 1454 (w), 1367 (w), 1306 (s), 1274 (w), 1182 (w), 1105 (vs), 1059 (w), 1036 (w), 825 (w), 808 (m), 759 (w), 667 (w) cm^{-1} .

MS (ESI): m/z = 387.20 ($[M^+ - \text{Cl}]$)

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2$: 387.2795, gef.: 387.2798 $[M^+ - \text{Cl}]$.

Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_2$: ber.: C 76.66, H 8.34, N 6.62, gef.: C 76.30, H 8.07, N 6.78.



Zur Darstellung des Hexafluoroantimonats **246**·HSbF₆ wird unter Rühren eine wässr. gesättigte Lösung von Natriumhexafluoroantimonat (4.7 mg, 18 μmol , 1.10 Äquiv.) zu einer Lösung des Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl (7.0 mg, 17 μmol , 1.00 Äquiv.) in. dest. Wasser (0.5 mL) und Methanol (0.1 mL) gegeben. Dabei fällt ein farbloser Feststoff aus, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. Durch Umkristallisieren aus Dichlormethan/*n*-Heptan wird Hexafluoroantimonat **246**·HSbF₆ in Form farbloser Nadeln erhalten und mittels Kristallstrukturanalyse charakterisiert (8.3 mg, 82%).

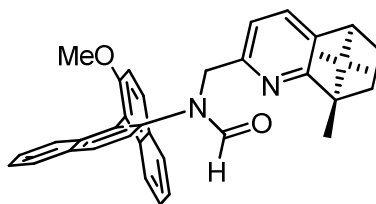
Schmelzpunkt: Smp. = 244-245 °C

MS (ESI): m/z = 387.3 ($[M^+ - \text{SbF}_6]^+$).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2$: 387.2795, gef.: 387.2790 $[M^+ - \text{SbF}_6]$.

Die Daten der kristallographischen Untersuchung des Hexafluoroantimonats **246**·HSbF₆ sind im Anhang (Kap. 6.2.2.) angegeben.

5.7.14. (+)-Formamidomethylpyridin 280



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung von Produkt **245** (Kap. 5.7.12.) ausgehend vom Formamid **279**^[230] (100 mg, 0.304 mmol, 1.00 Äquiv.), Natriumhydrid (8 mg, 0.334 mmol, 1.10 Äquiv.) und Brommethylpyridin **227** (85 mg, 0.304 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie [SiO_2 (desaktiviert mit NEt_3), Hexan/EE = 2:1] wird Formamidomethylpyridin **280** als sehr viskoses farbloses Öl erhalten (135 mg, 84%).

DC: $R_f = 0.27$ (SiO_2 , Hexan/EE = 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +34.3$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.33-7.22 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.18-1.01 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.52 (s, 3H) ppm.

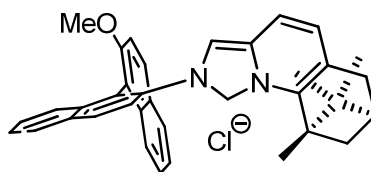
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.2, 154.5, 152.2, 138.6, 133.8, 133.3, 132.9, 132.2, 130.5, 129.0, 128.8, 128.18, 128.15, 128.07, 128.06, 128.0, 127.1, 126.9, 126.65, 126.63, 126.3, 124.9, 123.8, 119.1, 118.2, 112.9, 56.8, 56.0, 54.0, 51.3, 51.1, 31.6, 26.0, 20.0, 19.2, 10.4$ ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3057$ (w), 2956 (m), 2869 (w), 1672 (vs), 1620 (m), 1591 (m), 1506 (m), 1474 (m), 1463 (m), 1432 (m), 1414 (m), 1387 (w), 1356 (m), 1335 (m), 1267 (s), 1249 (s), 1204 (m), 1148 (m), 1126 (w), 1088 (m), 1065 (m), 1020 (m), 1003 (w), 968 (w), 925 (w), 905 (w), 865 (w), 808 (s), 776 (w), 748 (s), 733 (vs), 697 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 527 (23) [$M^+ + \text{H}$], 526 (57) [M^+], 511 (42), 499 (16), 498 (45), 497 (17), 495 (24), 467 (53), 466 (60), 281 (17), 280 (59), 267 (20), 201 (100).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$: 527.2693, gef.: 527.2688 [$M^+ + \text{H}$].

5.7.15. (–)-Imidazopyridiniumchlorid **281**·HCl



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung des Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl (Kap. 5.7.13.) ausgehend von Verbindung **280** (120 mg, 0.21 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 30:1→10:1) wird Imidazopyridiniumchlorid **281**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (97 mg, 80%).

DC: R_f = 0.33 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 86-88 °C (Zersetzung)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -45.0$ ($c = 0.91$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 1H), , 7.63 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J = 12.6, 9.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.05-0.96 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.63 (s, 3H) ppm.

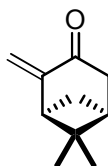
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.8 (C), 138.5 (C), 136.3 (C), 134.2 (C), 133.9 (C), 132.6 (C), 132.5 (C), 131.3 (CH), 131.1 (C), 131.1 (CH) 129.9 (C), 128.7 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH). 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 124.4 (CH), 123.9 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 119.7 (C), 117.5 (CH), 116.3 (C), 115.6 (CH), 113.0 (CH), 59.3 (C), 56.6 (CH₃), 55.2 (C), 52.1 (CH), 31.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 19.4 (CH₃), 18.8 (CH₃), 11.1 (CH₃) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2959 (m), 1620 (m), 1591 (m), 1556 (w), 1530 (w), 1507 (m), 1472 (m), 1367 (m), 1334 (m), 1262 (s), 1250 (s), 1180 (w), 1147 (m), 1112 (m), 1077 (m), 1052 (m), 1020 (m), 904 (w), 812 (s), 776 (w), 749 (m) cm⁻¹.

MS (ESI): m/z = 509.3 ($[M^+ - Cl]$).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₃₆H₃₃N₂O: 509.2587, gef.: 509.2584 ($[M^+ - Cl]$).

5.7.16. (–)-Pinocarvon (271)



Zu einer Lösung von (–)-Pinocarveol (**270**) (6.60 g, 43.36 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (180 ml) wird bei RT portionsweise Mangandioxid (85%, 66.52 g, 20.00 Äquiv.) gegeben und die graue Suspension bei RT für 14 h gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird das Reaktionsgemisch über eine kleine Menge Celite[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhält (–)-Pinocarvon (**271**) als gelbes Öl (4.80 g, 74%).

DC: $R_f = 0.28$ (SiO₂, Hexan/EE = 20:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -16.7$ ($c = 1.26$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.96$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.52 (dd, $J = 19.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J = 9.2, 6.2, 3.0$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 0.80 (s, 3H) ppm.

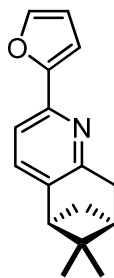
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.0$ (C), 149.1 (C), 117.4 (CH₂), 48.3 (CH), 42.5 (CH₂), 40.8 (C), 38.6 (CH), 32.4 (CH₂), 26.0 (CH₃), 21.5 (CH₃) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 2928$ (m), 1704 (vs), 1672 (w), 1625 (m), 1464 (w), 1386 (w), 1370 (w), 1329 (w), 1283 (w), 1263 (w), 1215 (w), 1197 (w), 1147 (w), 1115 (w), 1101 (w), 1059 (m), 1029 (w), 925 (m), 890 (w), 860 (w), 833 (w), 688 (w), 657 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 150 (12) [M^+], 135 (29), 108 (75), 107 (39), 91 (13), 81 (100), 79 (42), 77 (18), 69 (27), 53 (98), 43 (16), 41 (58), 39 (26).

HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₀H₁₄O: 150.1045, gef.: 150.1043 [M^+].

5.7.17. (+)-Furanylpyridin 404



Die Darstellung des Furanylpyridins **272** erfolgt analog zur in Kap. 5.7.8. beschriebenen Vorgehensweise ausgehend von (–)-Pinocarvon (**271**) (4.00 g, 26.63 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach erfolgter Reaktion (14 h bei 120 °C), Aufarbeitung und Reinigung mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 30:1→20:1) wird Furanylpyridin **272** als schwach gelbes Öl erhalten (3.83 g, 60%).

DC: $R_f = 0.35$ (SiO₂, Hexan/EE = 15:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +44.1$ ($c = 1.02$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50$ (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 2.38 (tt, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 0.67 (s, 3H) ppm.

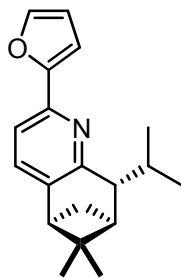
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.9$ (C), 154.0 (C), 146.8 (C), 142.7 (CH), 140.6 (C), 133.5 (CH), 115.5 (CH), 111.8 (CH), 107.3 (CH), 46.5 (CH), 40.2 (CH), 39.6 (C), 36.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 26.1 (CH₃), 21.3 (CH₃) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu} = 2972$ (w), 2920 (m), 1606 (w), 1588 (m), 1557 (w), 1494 (m), 1467 (w), 1446 (m), 1418 (m), 1384 (w), 1368 (w), 1286 (w), 1265 (w), 1243 (m), 1218 (w), 1174 (w), 1156 (w), 1115 (w), 1085 (m), 1023 (w), 1004 (m), 944 (w), 924 (w), 885 (m), 841 (m), 809 (s), 762 (m), 731 (s), 674 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 240 (15), 239 (85) [M^+], 238 (39), 224 (51), 210 (20), 198 (23), 197 (19), 196 (100), 195 (10), 184 (11), 168 (19), 167 (20), 154 (10).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₆H₁₇NONa: 262.1202, gef.: 262.1201 [$M^+ + Na$].

5.7.18. (-)-Furanylpyridin **273**



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (242 μ L, 1.71 mmol, 2.05 Äquiv.) in THF (10 mL) wird unter Rühren bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.05 mL, 1.68 mmol, 2.00 Äquiv.) über 1 min zugegeben. Die schwach gelbe Lösung wird mittels Kryostaten auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird erneut auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mittels Spritzenpumpe über 1 h eine Lösung des Furanylpyridins **272** (200 mg, 0.84 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (3 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 14 h gerührt (Umsatzkontrolle mittels ^1H -NMR-Spektroskopie und GC/MS nach Probennahme und Hydrolyse mit einem Überschuss an Iod). Zur tief dunkelblauen Lösung wird bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mittels Spritzenpumpe tropfenweise eine Lösung von *iso*-Propyliodid (376 μ L, 3.76 mmol, 4.50 Äquiv.) in THF (3 mL) hinzugefügt, die resultierende Lösung über 14 h auf RT aufgewärmt und mit dest. Wasser (1 mL) hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und dest. Wasser (5 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 30:1 + 2 v/v % NEt_3) wird Furanylpyridin **273** als schwach gelbes Öl erhalten (142 mg, 60%, *dr* > 99:1).

DC: $R_f = 0.39$ (SiO_2 , Hexan/EE = 20:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ ($c = 0.47$, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49$ (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.57 (dt, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.36 (dt, $J = 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.63 (s, 3H) ppm.

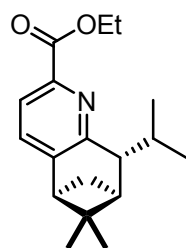
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.4 (CH), 154.7 (C), 146.5 (C), 142.4 (CH), 140.8 (C), 133.1 (C), 115.1 (CH), 111.7 (CH), 107.2 (C), 49.0 (CH), 46.8 (CH), 41.9 (CH), 41.4 (CH), 30.3 (CH), 29.4 (CH), 26.4 (CH_3), 22.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.2 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 2953 (m), 2927 (m), 2868 (w), 1774 (w), 1696 (w), 1606 (w), 1586 (w), 1556 (w), 1492 (m), 1465 (m), 1442 (m), 1412 (m), 1384 (w), 1368 (w), 1286 (w), 1243 (m), 1218 (w), 1174 (w), 1116 (w), 1087 (m), 1067 (w), 1004 (s), 943 (w), 918 (w), 898 (w), 884 (w), 853 (w), 832 (w), 809 (s), 730 (vs), 672 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 281 (20) [M^+], 266 (10), 239 (26), 238 (100), 224 (10), 223 (6), 222 (6), 210 (15), 198 (6), 197 (10), 196 (57), 168 (8), 167 (9).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NONa}$: 304.1672, gef.: 304.1674 [$M^+ + \text{Na}$].

5.7.19. (–)-Picolinsäureethylester **274**



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung des Picolinsäureethylesters **228** (Kap. 5.7.9.) ausgehend von Furanylpipridin **273** (750 mg, 2.67 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 30:1 \rightarrow 20:1 + 2 v/v % NEt_3) wird Picolinsäureethylester **274** als viskoses, schwach gelbes Öl erhalten (307 mg, 40%).

DC: R_f = 0.28 (SiO_2 , Hexan/EE = 20:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -13.8$ (c = 1.12, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.54–4.35 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 2.85 (ddt, J = 14.2, 7.1, 4.9 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.59 (dt, J = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 2.39 (dt, J = 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.60 (s, 3H) ppm.

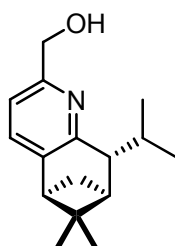
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.8 (C), 160.1 (C), 146.4 (C), 145.3 (C), 133.0 (CH), 122.4 (CH), 61.4 (CH_2), 48.9 (CH), 47.1 (CH), 41.8 (C), 41.0 (CH), 30.3 (CH), 29.0 (CH_2), 26.3 (CH_3), 22.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.0 (CH_3), 14.3 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2931 (m), 2870 (w), 1738 (m), 1714 (s), 1588 (w), 1571 (w), 1466 (m), 1439 (m), 1412 (w), 1385 (w), 1368 (m), 1341 (w), 1309 (m), 1296 (m), 1276 (m), 1265 (m), 1244 (vs), 1204 (m), 1176 (s), 1148 (m), 1122 (vs), 1063 (w), 1017 (m), 976 (w), 930 (w), 863 (m), 840 (w), 780 (m), 724 (w), 693 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 287 (25) [M^+], 272 (16), 245 (44), 244 (75), 216 (16), 203 (15), 202 (100), 198 (13), 171 (13), 170 (37), 156 (30), 129 (16), 128 (52).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$: 310.1778, gef.: 310.1775 [M^+ + Na].

5.7.20. (–)-Hydroxymethylpyridin **275**



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung des Hydroxymethylpyridins **239** (Kap. 5.7.10.) ausgehend von Furanylpypidin **274** (120 mg, 0.42 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 4:1 + 2 v/v % NEt_3) wird Hydroxymethylpyridin **275** als farbloses Öl erhalten (64 mg, 63%).

DC: R_f = 0.30 (SiO_2 , Hexan/EE = 6:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.2$ (c = 1.02, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.18 (br s, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 2.36 (dt, J = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H) ppm.

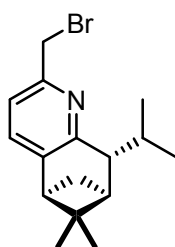
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.1 (C), 155.0 (C), 140.9 (C), 133.5 (CH), 116.8 (CH), 63.7 (CH_2), 48.9 (CH), 46.5 (CH), 41.9 (C), 41.1 (CH), 30.1 (CH), 29.5 (CH_2), 26.3 (CH_3), 22.3 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.0 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3390 (br, w), 2954 (s), 2927 (s), 2868 (m), 1580 (m), 1465 (m), 1411 (m), 1384 (m), 1367 (m), 1296 (w), 1249 (w), 1165 (w), 1113 (w), 1059 (s), 1019 (m), 979 (w), 930 (w), 852 (m), 829 (m), 817 (m), 731 (w), 677 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 245 (25) [M^+], 230 (18), 203 (40), 202 (99), 184 (33), 170 (13), 160 (100), 143 (18), 142 (73), 130 (13), 115 (12), 43 (11), 41 (11).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NONa}$: 268.1672, gef.: 268.1671 [$M^+ + \text{Na}$].

5.7.21. (–)-Brommethylpyridin 276



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung des Brommethylpyridins **227** (Kap. 5.7.11.) ausgehend von Hydroxymethylpyridin **275** (50 mg, 0.20 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 50:1) wird Brommethylpyridin **276** als farbloses, sehr viskoses Öl erhalten (46 mg, 75%).

DC: R_f = 0.23 (SiO_2 , Hexan/EE = 50:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.2$ ($c = 1.62$, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.7, 0.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.56 (dt, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.60 (s, 3H) ppm.

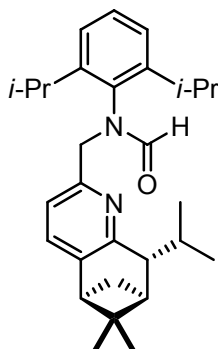
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.4 (C), 153.3 (C), 141.7 (C), 133.4 (CH), 120.0 (CH), 48.9 (CH_2), 46.7 (CH), 41.8 (C), 41.0 (CH), 35.0 (CH_2), 30.2 (CH), 29.3 (CH_2), 26.3 (CH_3), 22.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 19.9 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 2953 (s), 2928 (s), 2868 (m), 1576 (m), 1465 (m), 1444 (s), 1411 (m), 1384 (m), 1368 (m), 1240 (m), 1207 (m), 1166 (w), 1115 (m), 1063 (w), 1018 (m), 953 (w), 924 (w), 888 (w), 850 (m), 827 (m), 734 (w), 681 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 266 (31), 264 (30), 229 (18), 228 (100), 224 (46), 222 (47), 186 (22), 185 (28), 184 (26), 144 (17), 143 (47), 142 (18).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $C_{16}H_{23}BrN$: 308.1011, gef.: 308.1009 [$M^+ + H$].

5.7.22. (+)-Formamidomethylpyridin **277**



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (3.8 mg, 0.16 mmol, 1.45 Äquiv.) in THF (1.0 mL) wird bei RT *N*-(2,6-Diisopropylphenyl)formamid (**244**) (33.9 mg, 0.17 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben und das heterogene Gemisch für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung vom Brommethylpyridin **276** (32.4 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (0.5 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 3 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach erfolgter Reaktion wird auf 0 °C gekühlt und mit einer gesättigten wässr. Kaliumcarbonat-Lösung (1 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässr. Phase mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 15:1→10:1) wird Produkt **277** als farbloses Öl erhalten (31 mg, 65%).

DC: R_f = 0.31 (SiO₂, Hexan/EE = 10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +9.4 (c = 0.96, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.84 und 8.15 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22-7.02 und 6.65 (m, 4H), 4.98-4.76 und 4.48-4.37 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.70 und 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.38 und 2.28 (dt, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 und 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 und 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.73 und 0.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.60 und 0.53 (s, 3H) ppm [2 Rotamere in Verhältnis von ca. 2.6:1].

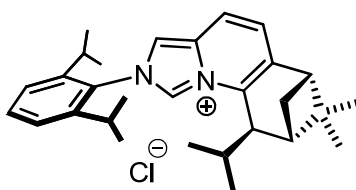
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.9, 163.6, 158.8, 152.4, 147.9, 147.7, 146.9, 146.4, 146.1, 141.9, 141.2, 135.5, 133.1, 132.9, 129.2, 128.8, 124.23, 124.21, 121.1, 120.1, 57.1, 53.2, 49.2, 48.9, 46.7, 46.6, 41.7, 41.1, 30.2, 29.9, 29.4, 29.3, 28.7, 28.6, 28.31, 28.26, 26.3, 25.3, 25.2, 25.0, 24.7, 23.9, 23.54, 23.52, 23.48, 22.4, 22.2, 21.0, 20.9, 19.8 ppm [Rotamere].

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 2961 (m), 2928 (m), 2869 (w), 1674 (vs), 1578 (w), 1465 (m), 1416 (w), 1385 (m), 1352 (m), 1324 (w), 1263 (m), 1183 (w), 1115 (w), 1055 (w), 1019 (w), 966 (W), 935 (w), 854 (w), 808 (m), 764 (w), 734 (s), 701 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 433 (29), 432 (91) [M^+], 417 (35), 391 (27), 390 (100), 389 (78), 361 (22), 347 (40), 229 (82), 186 (26), 184 (34), 144 (27), 143 (47).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}$: 455.3033, gef.: 455.3035 [$M^+ + \text{Na}$].

5.7.23. (–)-Imidazopyridiniumchlorid **278**·HCl



Die Durchführung erfolgt analog zur Darstellung von **246**·HCl (Kap. 5.7.13.) ausgehend von Verbindung **277** (15.0 mg, 0.035 mmol, 1.00 Äquiv.) und Phosphorylchlorid (POCl_3) (13 μL , 0.140 mmol, 4.00 Äquiv.). Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 40:1 \rightarrow 10:1) wird Imidazopyridiniumchlorid **278**·HCl als farbloser Feststoff erhalten (6.3 mg, 40%).

DC: R_f = 0.30 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 40:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4$ (c = 0.11, CH_2Cl_2)

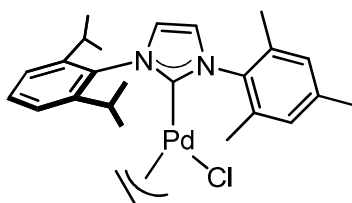
^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 10.30 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.14–3.00 (m, 2H), 2.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.68–2.57 (m, 2H), 2.56–2.45 (m, 1H), 1.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.39–1.27 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (d, J = 7.8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 145.5, 145.0, 138.6, 132.8, 132.0, 131.5, 130.9, 127.9, 126.1, 125.0, 124.2, 116.1, 115.5, 46.4, 44.0, 43.3, 42.3, 28.88, 28.85, 28.8, 26.9, 25.9, 25.2, 24.8, 24.5, 24.1, 22.7, 21.0, 20.0 ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 2958 (s), 2922 (s), 2869 (m), 1643 (w), 1537 (w), 1462 (m), 1386 (m), 1365 (m), 1261 (m), 1220 (w), 1179 (m), 1101 (m), 1059 (m), 1020 (w), 930 (w), 803 (s), 756 (w), 729 (s), 697 (w), 676 (w) cm^{-1} .

5.8. Synthese der Metall-NHC-Komplexe

5.8.1 Palladium-NHC-Komplex 214



Darstellung von Silberoxid. Eine Lösung von Silbernitrat (1.01 g, 5.94 mmol, 1.00 Äquiv.) in dest. Wasser (10 mL) wird unter Rühren auf 80 °C erhitzt und mit einer ebenfalls 80 °C heißen Lösung von Natriumhydroxid (0.24 g, 6.00 mmol, 1.01 Äquiv.) in dest. Wasser (5 mL) versetzt. Dabei fällt ein brauner Feststoff aus, der abfiltriert und mit heißem dest. Wasser (2 x 20 mL) und heißem Ethanol (2 x 20 mL) gewaschen wird. Nach Trocknung im Vakuum wird Silberoxid als brauner Feststoff erhalten (1.25 g, 91%).

Darstellung des Palladium-NHC-Komplexes. Unter Lichtausschluss wird zu einer Lösung von **156**-HCl (286 mg, 0.75 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (1.0 mL) bei RT frisch hergestelltes Silberoxid (103 mg, 0.45 mmol, 0.60 Äquiv.) gegeben und das Gemisch für 4 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR-Spektroskopie). Anschließend wird die schwarze Suspension mit einer Filterkanüle tropfenweise in einen Kolben mit $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (150 mg, 0.41 mmol, 0.55 Äquiv.)^[188] gegeben, wobei sofort ein farbloser Niederschlag ausfällt. Die Suspension wird im Anschluss für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$) gereinigt. Man erhält den Palladium-NHC-Komplex **214** als schwach gelben Schaum (316 mg, 80%).

DC: $R_f = 0.63$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$)

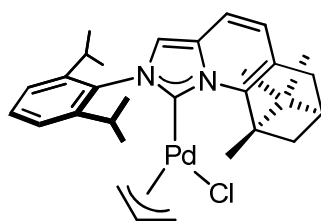
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 4.91-4.75 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 3.13 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.78 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 184.6, 146.2, 146.0, 138.8, 135.9, 135.6, 135.4, 135.2, 129.8, 129.1, 129.0, 124.9, 123.8, 123.6, 122.2, 114.1, 72.4, 49.4, 28.4, 28.3, 26.9, 26.4, 25.8, 22.8, 21.1, 18.4, 18.3 ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 2960 (w), 1735 (w), 1468 (m), 1403 (m), 931 (w), 862 (w), 801 (w), 758 (s), 738 (m), 690 (m) cm^{-1} .

MS (ESI, pos.): m/z = 493 [M^+ - HCl]

5.8.2. Palladium-Komplex **247**



Unter Lichtausschluss wird zu einer Lösung des Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl (50 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,2-Dichlorethan (1.0 mL) unter Rühren bei RT frisch hergestelltes Silberoxid (30 mg, 0.13 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 14 h bei 80 °C gerührt (Reaktionskontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie). Anschließend wird die schwarze Suspension über Celite[®] filtriert, der Filterkuchen mit 1,2-Dichlormethan gewaschen und das Filtrat tropfenweise in einen Kolben mit $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (48 mg, 0.13 mmol, 1.10 Äquiv.)^[188] gegeben, wobei sofort ein farbloser Niederschlag ausfällt. Die Suspension wird im Anschluss für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 4:1) gereinigt. Man erhält den Palladium-NHC-Komplex **247** als viskoses, schwach braunes Öl (36 mg, 52%).

DC: $R_f = 0.43$ (SiO₂, Hexan/EE = 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19.0$ ($c = 0.70$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50$ - 7.10 (m, 5H), 6.95 - 6.82 (m, 1H), 5.53 - 5.38 und 5.10 - 4.92 (m, 1H), 4.45 - 4.25 und 4.18 - 3.98 (m, 2H), 3.30 - 2.50 (m, 6H), 2.30 - 1.80 (m, 7H), 1.50 - 1.28 (m, 17H) ppm [2 Rotamere im Verhältnis von ca. 2.5:1].

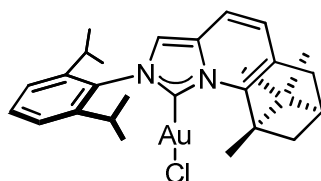
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 130.0, 129.9, 124.1, 124.0, 122.7, 122.6, 121.0, 120.8, 118.7, 114.6, 114.5, 114.33, 114.28, 113.6, 89.8, 71.1, 68.3, 57.5, 51.74, 51.66, 51.0, 49.7, 45.6, 43.9, 30.9, 30.6, 28.4, 28.3, 28.2, 28.1, 27.0, 26.74, 26.70, 26.62, 26.2, 23.85, 23.66, 23.4, 23.1, 22.4, 20.1, 19.8, 15.3, 15.0, 9.9$ ppm [Rotamere]; es wurden nicht alle C-Atome detektiert.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2958$ (s), 2869 (m), 1736 (w), 1640 (w), 1511 (m), 1470 (s), 1364 (s), 1287 (m), 1226 (m), 1179 (m), 1143 (m), 1116 (m), 1057 (m), 932 (m), 899 (w), 803 (s), 760 (s), 678 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 494 (35), 393 (19), 492 (45), 491 (40), 490 (21), 387 (27), 386 (100), 385 (87), 471 (26), 201 (17), 200 (63), 186 (20).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₃₀H₃₉N₂Pd: 533.2142, gef.: 533.2148 [M^+ -Cl].

5.8.4. Gold-NHC-Komplex 248



Unter Lichtausschluss wird zu einer Lösung des Imidazopyridiniumchlorids **246**·HCl (50 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,2-Dichlorethan (1.0 mL) bei RT frisch hergestelltes Silberoxid (30 mg, 0.13 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 14 h bei 80 °C gerührt (Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR-Spektroskopie). Anschließend wird die schwarze Suspension über Celite[®] filtriert, der Filterkuchen mit 1,2-Dichlormethan gewaschen und das Filtrat tropfenweise in einen Kolben mit AuCl · DMS (38 mg, 0.13 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben, wobei sofort ein farbloser Niederschlag ausfällt. Die Suspension wird für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC) und anschließend im Vakuum eingengt. Durch zweimaliges Umkristallisieren des farblosen Rückstands aus

Dichlormethan/Pentan wird Gold-Komplex **248** in Form farbloser Nadeln erhalten und mittels Kristallstrukturanalyse charakterisiert (44 mg, 60%).

Schmelzpunkt: Smp. = 199-201 °C (Zersetzung).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +24.6$ ($c = 0.54$, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.57$ (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.01 (ddd, $J = 12.8, 9.1, 3.8$ Hz, 1H), 1.70 (ddd, $J = 12.6, 9.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.79 (s, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 162.0$ (C), 146.3 (C), 146.2 (C), 143.6 (C), 136.6 (C), 136.1 (C), 134.0 (C), 131.1 (CH), 124.8 (CH), 124.6 (CH), 122.1 (CH), 116.0 (CH), 114.3 (CH), 60.3 (C), 57.6 (C), 52.6 (CH), 32.0 (CH_2), 29.1 (CH), 29.0 (CH), 27.4 (CH_2), 25.2 (CH_3), 24.9 (CH_3), 24.7 (CH_3), 24.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 20.2 (CH_3), 18.2 (CH_3) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 3131$ (w), 2958 (s), 2867 (w), 1671 (w), 1639 (w), 1508 (w), 1471 (m), 1388 (w), 1367 (m), 1290 (m), 1260 (m), 1227 (w), 1179 (m), 1141 (m), 1117 (m), 1057 (m), 937 (w), 901 (w), 814 (s), 802 (s), 777 (w); 760 (m), 739 (m), 710 (w), 684 (w), 666 (w) cm^{-1} .

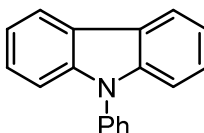
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 618 (28) [M^+], 387 (23), 386 (80), 385 (30), 384 (12), 383 (18), 371 (36), 357 (12), 343 (14), 201 (25), 200 (100), 186 (33), 170 (11).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{AuClN}_2\text{Na}$: 641.1968, gef.: 641.1966 [$M^+ + \text{Na}$].

5.9. Einsatz der unsymmetrischen achiralen NHCs in der Palladium-Katalyse

5.9.1. Domino-C-X-/C-H-Bindungsaktivierung von 1,2-Dichlorarenen

5.9.1.1. 9-Phenyl-9*H*-carbazol (**205**)



AAV 2: Domino-C-X-/C-H-Bindungsaktivierung von 1,2-Dichlorarenen.

Eine Suspension von [Pd(cinnamoyl)Cl]₂ (3.3 mg, 6.3 μmol, 2.5 mol%), dem entsprechendem Imidazoliumsalz (25 μmol, 5.0 mol%), fein pulverisiertem Kalium-*tert*-butylat (84 mg, 0.75 mmol, 3.00 Äquiv.), Diphenylamin (51 mg, 0.30 mmol, 1.20 Äquiv.) und 1,2-Dichlorbenzol (28 μL, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) in *m*-Xylol (2.5 mL) wird für 18 h in einem fest verschlossenen Schlenkkolben bei 130 °C gerührt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS und DC). Anschließend wird auf RT abgekühlt und die Mischung mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan) gereinigt. Es wird von 9-Phenyl-9*H*-carbazol (**205**) als farbloser Feststoff erhalten. Die erhaltenen Umsätze und Ausbeuten sind in Tab. 11 dargestellt.

DC: R_f = 0.50 (SiO₂, Hexan).

Schmelzpunkt: Smp. = 88-89 °C; Smp._{Lit.} = 88 °C.^[237]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.9 (C), 137.7 (C), 129.8 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 123.3 (C), 120.3 (CH), 119.9 (CH), 109.7 (CH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3058 (m), 1624 (w), 1597 (vs), 1503 (vs), 1479 (s), 1451 (vs), 1427 (w), 1361 (m), 1335 (m), 1319 (m), 1280 (w), 1231 (vs), 1179 (m), 1168 (m), 1148 (w), 1119 (m), 1074 (w), 1027 (w), 1003 (w), 927 (w), 899 (w), 846 (w), 749 (vs), 724 (s), 697 (s), 629 (m), 566 (w), 529 (w), 491 (w) cm⁻¹.

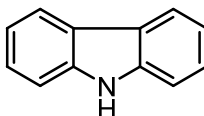
MS (EI): *m/z* (rel. Int.) = 245 (3), 244 (20), 243 (100) [*M*⁺], 242 (15), 241 (18), 240 (4), 217 (2), 166 (3), 140 (3), 139 (2), 121 (3), 114 (2), 51 (2).

HRMS (EI): *m/z*: ber. für C₁₈H₁₃N: 243.1048, gef.: 243.1046 [*M*⁺].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[238]

5.9.2. C-H-Bindungsaktivierung von Arylchloriden

5.9.2.1. 9H-Carbazol (212)



AAV 3: C-H-Bindungsaktivierung von Arylchloriden.

Eine Suspension von Kaliumcarbonat (276 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.), 2-Chlor-*N*-phenylanilin (**211**)^[233] (219 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), dem entsprechenden Imidazoliumsalz (0.02 mmol, 2 mol%) und *N,N*-Dimethylacetamid (zuvor mit Argon entgast, 5.0 mL) wird in einem fest verschlossenen Schlenkkolben bei 150 °C gerührt. Sobald anhand des GC/MS keine weitere Zunahme des Umsatzes zu beobachten ist, wird auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan→Hexan/EE = 20:1) gereinigt. Es wird 9H-Carbazol (**212**) als schwach gelber Feststoff erhalten. Die erhaltenen Umsätze und Ausbeuten sind in Tab. 12 dargestellt.

DC: $R_f = 0.32$ (SiO₂, Hexan/EE = 6:1)

Schmelzpunkt: Smp. = 143-144 °C; Smp._{Lit.} = 142-144 °C^[239]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13-7.99 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.5 (C), 125.8 (CH), 123.4 (C), 120.3 (CH), 119.4 (CH), 110.6 (CH) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3416 (s), 3050 (w), 1935 (w), 1625 (w), 1598 (m), 1492 (m), 1449 (vs), 1393 (m), 1335 (w), 1324 (m), 1287 (w), 1234 (m), 1205 (m), 1159 (w), 1139 (m), 1107 (w), 1010 (w), 995 (m), 927 (m), 857 (w), 841 (m), 756 (m), 745 (vs), 721 (vs) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 168 (14) [$M^+ + H$], 167 (100) [M^+], 166 (17), 164 (2), 140 (8), 139 (10), 115 (2), 113 (2), 84 (2), 70 (1), 63 (2), 39 (1).

HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₂H₉N: 167.0735, gef.: 167.0733 [M^+].

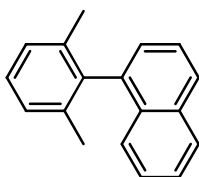
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[185,240]

5.9.3 Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Arylchloriden

AAV 4: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Arylchloriden

Eine Suspension des entsprechenden Palladium-NHC-Komplexes (0.005 mmol, 1 mol%), Kalium-*tert*-butylat (101 mg, 0.90 mmol, 1.80 Äquiv.), einer Boronsäure (1.05 mmol, 1.05 Äquiv.) und einem Arylchlorid (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (1.0 mL) wird unter Rühren für 14 h auf 60 °C erhitzt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS). Sobald laut GC/MS keine weitere Zunahme des Umsatzes zu beobachten ist, wird dest. Wasser (2 mL) zum Gemisch zugegeben. Die wässr. Phase wird mit MTBE extrahiert (3 x 4 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Rohprodukte werden mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Die erhaltenen Ausbeuten sind in Tab. 13 dargestellt.

5.9.3.1. 1-(2,6-Dimethylphenyl)naphthalin (222)



Die Darstellung erfolgt analog zur AAV 4 aus Naphthylboronsäure (**216**) (138 mg, 0.80 mmol, 1.60 Äquiv.) und 2-Chlor-1,3-dimethylbenzol (**220**) (70 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach erfolgter Reaktion, Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan) wird 1-(2,6-Dimethylphenyl)naphthalin (**222**) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.49 (SiO₂, Hexan).

Schmelzpunkt: Smp. = 90-91 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = □ 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.1, 4.9, 3.1 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 1.90 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.6 (C), 138.7 (C), 137.0 (C), 133.7 (C), 131.7 (C), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 127.25 (CH), 127.18 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 20.4 (CH₃) ppm.

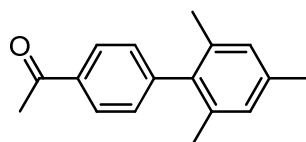
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3057 (w), 2943 (w), 1591 (w), 1505 (w), 1471 (m), 1461 (m), 1431 (m), 1388 (m), 1375 (m), 1330 (w), 1241 (w), 1211 (w), 1144 (w), 1120 (w), 1090 (w), 1047 (w), 1029 (w), 1015 (w), 973 (w), 960 (w), 864 (w), 802 (s), 782 (s), 767 (vs), 737 (m), 657 (m) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 233 (19), 232 (100) [M^+], 231 (17), 229 (3), 218 (9), 217 (48), 216 (16), 215 (27), 203 (5), 202 (17), 189 (3), 108 (4), 101 (5).

HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}$: 232.1252, gef.: 232.1254 [M^+].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[241]

5.9.3.2. 1-(2',4',6'-Trimethylbiphenyl-4-yl)ethanon (**217**)



Die Darstellung erfolgt analog zur AAV 4 aus Mesitylboronsäure (**216**) (131 mg, 0.80 mmol, 1.60 Äquiv.) und 1-(4-Chlorophenyl)ethanon (**215**) (77 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach erfolgter Reaktion, Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 20:1→15:1) wird Biphenyl **217** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.33 (SiO_2 , Hexan/EE = 15:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 96-97 °C; Smp._{Lit.} = 95-96 °C.^[242]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.04-7.99 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.99 (s, 6H) ppm.

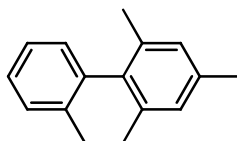
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 197.9 (C), 146.6 (C), 137.9 (C), 137.1 (C), 135.6 (C), 135.5 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 26.6 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.6 (CH_3) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2913 (w), 1675 (vs), 1604 (s), 1556 (w), 1514 (w), 1478 (w), 1427 (m), 1400 (m), 1358 (m), 1265 (vs), 1183 (m), 1107 (w), 1076 (w), 1021 (w), 1003 (m), 956 (m), 854 (m), 836 (vs), 762 (w), 749 (w), 737 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 239 (12), 238 (62) [M^+], 224 (17), 223 (100), 195 (5), 180 (14), 179 (10), 178 (9), 165 (19), 111 (6), 104 (10), 89 (6), 43 (9).

HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$: 238.1358, gef.: 238.1355 [M^+].

5.9.3.3. 8.3. 2,2',4,6-Tetramethylbiphenyl (**219**)



Die Darstellung erfolgt analog zur AAV 4 aus Mesitylboronsäure (**216**) (131 mg, 0.80 mmol, 1.60 Äquiv.) und 1-Chlor-2-methylbenzol (**218**) (63 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach erfolgter Reaktion, Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan) wird Biphenyl **219** als sehr viskoses, farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.56 (SiO₂, Hexan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.18 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.91 (s, 6H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.6 (C), 138.2 (C), 136.3 (C), 135.9 (C), 135.7 (C), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.00 (CH), 126.9 (CH), 126.0 (CH), 21.1 (CH₃), 20.2 (CH₃), 19.5 (CH₃) ppm.

IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 2918 (m), 2857 (w), 1613 (w), 1474 (m), 1449 (m), 1376 (m), 1116 (w), 1033 (w), 1005 (m), 849 (s), 761 (vs), 744 (m), 730 (vs), 688 (w) cm⁻¹.

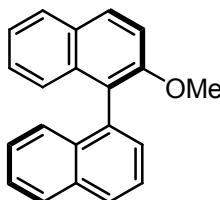
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 211 (15), 210 (87) [M^+], 196 (16), 195 (100), 181 (6), 180 (27), 179 (20), 178 (16), 166 (5), 165 (23), 152 (5), 90 (4), 89 (11).

HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₆H₁₈: 210.1409, gef.: 210.1406 [M^+].

5.10. Einsatz der chiralen NHCs in der asymmetrischen Katalyse

5.10.1. Palladium-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kupplung

5.10.1.1. 2-Methoxy-1,1'-binaphthyl (**191**)



AAV 5: Palladium-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kupplung

In einen Schlenkkolben werden bei RT der entsprechende Palladium-NHC-Komplex (5 μ mol, 1 mol%), KO t -Bu (112 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.), 1-Brom-2-methoxynaphthalin **169** (119 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) und 1-Naphthylboronsäure (**190**) (103 mg, 0.60 mmol, 1.20 Äquiv.) in THF (1.5 mL) und dest. Wasser (0.15 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird bei RT für 24 h gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC und GC/MS) und im Anschluss mit MTBE (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit dest. Wasser (5 mL) sowie einer gesättigten wässr. Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel absorbiert und mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 30:1) gereinigt. Es wird 2-Methoxy-1,1'-binaphthyl (**191**) als farbloser Feststoff erhalten. Die erhaltenen Umsätze und Ausbeuten sind in Tab. 14 dargestellt.

DC: R_f = 0.34 (SiO₂, Hexan/EE = 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.6 (C), 134.5 (C), 134.2 (C), 133.7 (C), 132.9 (C), 129.4 (CH), 129.0 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 125.53 (CH), 125.47 (CH), 123.5 (CH), 123.2 (C), 113.8 (CH), 56.7 (CH₃) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3053 (w), 2934 (w), 2836 (w), 1620 (w), 1590 (m), 1505 (m), 1460 (m), 1431 (w), 1370 (m), 1328 (m), 1276 (w), 1260 (vs), 1248 (s), 1231 (m), 1177 (w), 1146

(m), 1133 (m), 1084 (m), 1059 (m), 1017 (m), 952 (w), 914 (w), 900 (w), 861 (w), 801 (s), 778 (vs), 747 (s), 709 (w), 672 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 285 (22), 284 (100) [M^+], 269 (24), 268 (19), 253 (22), 252 (20), 241 (10), 239 (27), 134 (14), 126 (23), 125 (13), 120 (22), 119 (14).

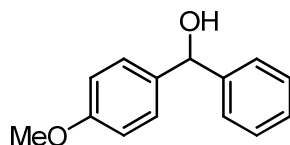
HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}$: 284.1201, gef.: 284.1199 [M^+].

Chirale HPLC: t_R (*S*) = 6.9 min (53%), t_R (*R*) = 11.0 min (47%) (Bed.: Chiracel OJ; *n*-Heptan/2-Propanol (80:20); Flussrate = 1.0 mL/min; p = 170 bar; T = 20 °C, λ = 254 nm).^[243]

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[243]

5.10.2. Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von Arylboronsäuren an Aldehyde

5.10.2.1. (4-Methoxyphenyl)phenylmethanol (**252**)



AAV 6: Rhodium-katalysierte 1,2-Addition

In einen ausgeheizten Schlenk Kolben werden unter Argonatmosphäre $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ (pfb = Perfluorbutyrat) (7.9 mg, 7.5 μmol , 3 mol%) und *tert*-Amylalkohol (0.5 mL) gegeben und die Suspension bei RT für 5 min gerührt. Anschließend werden Phenylboronsäure (**251**) (61 mg, 0.50 mmol, 2.00 Äquiv.), ein Imidazolium- oder Imidazopyridiniumchlorid (7.5 μmol , 3 mol%), $\text{KO}t\text{-Bu}$ (28 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) und Aldehyd **250** (0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC), daraufhin im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/EE = 6:1) gereinigt. Es wird Alkohol **252** als farbloser Feststoff erhalten. Die erhaltenen Umsätze, Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind in Abb. 98 und Abb. 99 dargestellt.

DC: R_f = 0.31 (SiO_2 , Hexan/EE = 6:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 64-65 °C; Smp._{Lit.} = 64-66 °C.^[244]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.22 (m, 7H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.1 (C), 144.0 (C), 136.2 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 113.9 (CH), 75.8 (CH), 55.3 (CH₃) ppm.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu}$ = 3391 (br, w), 3009 (w), 2951 (w), 2836 (w), 1609 (w), 1587 (w), 1514 (m), 1494 (m), 1444 (m), 1344 (w), 1304 (w), 1238 (m), 1173 (w), 1110 (w), 1032 (m), 1017 (m), 1008 (m), 921 (w), 861 (w), 840 (m), 808 (m), 778 (w), 725 (s), 695 (m) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 215 (11), 214 (72) [M^+], 213 (16), 197 (14), 153 (10), 137 (40), 136 (13), 135 (50), 109 (100), 108 (39), 105 (53), 94 (13), 77 (41).

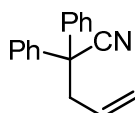
HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₄H₁₄O₂Na: 237.0886, gef.: 237.0886 [M^+ + Na].

Chirale HPLC: t_r = 17.3 min (53%), t_r = 18.4 min (47%) (Bed.: Chirapak AD; *n*-Heptan/2-Propanol (85:15); Flussrate = 0.5 mL/min; p = 170 bar; T = 20 °C, λ = 254 nm).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[212]

5.10.3. Gold-katalysierte asymmetrische Hydroaminierung

5.10.3.1. 2,2-Diphenylpent-4-enitril (**256**)



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (2.52 g, 105.00 mmol, 1.05 Äquiv.) in DMF (100 mL) wird bei RT über einen Zeitraum von 5 min eine Lösung von Diphenylacetonitril (**255**) (19.30 g, 100.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (30 mL) gegeben und das Gemisch bei RT für 1 h gerührt. Die resultierende hellgelbe Suspension wird auf 0 °C gekühlt, mit Allylbromid (13.30 g, 110.00 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt, das Eisbad entfernt und das Gemisch für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung in Eiswasser (300 mL) gegeben und mit Toluol (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält Nitril **256** (20.70 g, 89%) als gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

DC: $R_f = 0.43$ (SiO₂, Hexan/EE = 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.42\text{--}7.25$ (m, 10H), 5.72 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.24–5.12 (m, 2H), 3.15–3.10 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.8$ (C), 131.8 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 121.9 (C), 120.4 (CH₂), 51.7 (C), 43.9 (CH₂) ppm.

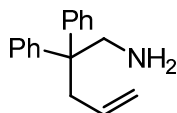
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3081$ (m), 3062 (m), 3031 (m), 2982 (m), 2923 (w), 2237 (m), 1642 (m), 1598 (m), 1494 (s), 1449 (vs), 1417 (m), 1336 (w), 1189 (w), 1159 (w), 1087 (w), 1033 (m), 992 (m), 926 (m), 843 (w), 754 (s), 717 (m), 698 (vs), 668 (m), 637 (m), 517 (w), 539 (m), 505 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 234 (4), 233 (21) [M^+], 193 (16), 192 (10), 190 (17), 177 (5), 166 (9), 165 (60), 164 (5), 163 (3), 152 (3), 51 (3), 39 (3).

HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₇H₁₅N: 233.1205, gef.: 233.1207 [M^+].

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[220]

5.10.3.2. 2,2-Diphenylpent-4-en-1-amin (**257**)



Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (12.40 g, 327.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in Diethylether (130 mL) wird unter Rühren bei 0 °C Nitril **256** (19.20 g, 82.00 mmol, 1.00 Äquiv.) über 10 min zugetropft, das Eisbad entfernt und das Gemisch für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Suspension auf 0 °C gekühlt und durch langsame Zugabe von 6 M Natronlauge (200 mL) hydrolysiert. Das resultierende Gemisch wird mit Diethylether (4 x 100 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhält Amin **257** als schwach gelbes, viskoses Öl (15.20 g, 78%).

DC: $R_f = 0.31$ (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32\text{--}7.13$ (m, 10H), 5.40 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.08–4.93 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.92 (dt, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 0.77 (br s, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 146.3 (C), 134.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.1 (CH), 117.7 (CH_2), 51.4 (C), 48.6 (CH_2), 41.2 (CH_2) ppm.

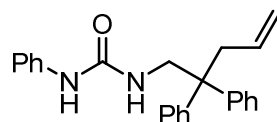
IR (kap.): $\tilde{\nu}$ = 3389 (m), 3325 (w), 3057 (s), 3026 (m), 2975 (m), 2927 (m), 2861 (m), 2746 (w), 1638 (m), 1598 (m), 1495 (vs), 1444 (vs), 1414 (m), 1383 (w), 1314 (w), 1257 (w), 1222 (w), 1188 (w), 1157 (w), 1083 (m), 1034 (m), 1000 (m), 946 (m), 915 (s), 878 (m), 835 (m), 802 (m), 756 (vs), 699 (vs), 655 (m), 626 (m), 575 (m), 535 (m), 495 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 237 (6) [M^+], 207 (10), 206 (17), 178 (8), 165 (13), 146 (6), 129 (50), 128 (11), 120 (6), 115 (6), 91 (45), 77 (6), 30 (100).

HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$: 237.1517, gef.: 237.1516 [M^+].

Die angegebenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[220]

5.10.3.3. 1-(2,2-Diphenylpent-4-enyl)-3-phenylharnstoff (258)



Zu einer Lösung des Amins **257** (0.66 g, 2.80 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (10 mL) wird unter Rühren bei 0 °C tropfenweise Phenylisocyanat (0.31 mL, 2.80 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben, das Eisbad entfernt und das Gemisch für 14 h bei RT gerührt. Die resultierende Lösung wird mit Diethylether (50 mL) verdünnt und mit 1 M Salzsäure (25 mL), gesättigter wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 mL) sowie gesättigter wässr. Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ = 1:9) wird Harnstoff **258** als farbloser Feststoff erhalten (0.79 g, 80%).

DC: R_f = 0.64 (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 1:9).

Schmelzpunkt: Smp. = 177-178 °C, Smp._{Lit.} = 171-172.5 °C.^[218]

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.28-7.10 (m, 12H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.51 (br s, 1H), 5.43 (ddt, J = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.01-4.87 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.84 (d, J = 7.1 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 155.7 (C), 145.4 (C), 138.3 (C), 133.8 (CH_2), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 123.9 (CH), 121.5 (CH), 118.6 (CH_2), 50.3 (C), 47.0 (CH_2), 42.0 (CH_2) ppm.

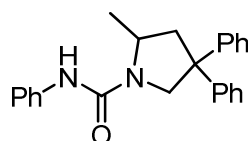
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3332 (m), 3193 (w), 3146 (w), 3058 (w), 3031 (w), 2977 (w), 2931 (W), 2878 (w), 1647 (vs), 1598 (s), 1556 (vs), 1498 (vs), 1443 (m), 1415 (w), 1362 (w), 1313 (m), 1235 (m), 1157 (w), 1072 (w), 1031 (w), 998 (w), 918 (w), 894 (w), 754 (m), 698 (s), 658 (w), 578 (w), 506 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 357 (10), 356 (36) [M^+], 220 (29), 207 (11), 196 (11), 178 (11), 165 (10), 149 (18), 129 (62), 93 (20), 91 (52), 77 (14), 30 (100).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{ONa}$: 379.1781, gef.: 379.1781 [M^+ + Na].

Die angegebenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[218]

5.10.3.4. 2-Methyl-*N*,4,4-triphenylpyrrolidin-1-carboxamid (**254**)



AAV 7: Gold-katalysierte Hydroaminierung.

Zu AgOTf (3.4 mg, 1.3 μmol , 5 mol%), dem entsprechenden Gold-NHC-Komplex (1.2 μmol , 5 mol%) und Harnstoff **258** (90 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) wird 1,4-Dioxan (0.5 mL) bzw. Dichlormethan (0.5 mL) gegeben und die resultierende Suspension bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels ^1H -NMR-Spektroskopie). Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 1:30) gereinigt. Man erhält 2-Methyl-*N*,4,4-triphenylpyrrolidin-1-carboxamid (**254**) in Form farbloser Kristalle. Die erhaltenen Umsätze, Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind in Tab. 15 dargestellt.

DC: R_f = 0.41 (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 1:30).

Schmelzpunkt: Smp. = 182-183 $^\circ\text{C}$; Smp._{Lit.} = 184.5-186 $^\circ\text{C}$.^[218]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 7.34-7.12 (m, 12H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.61 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.77 (d, J =

10.6 Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 12.3, 6.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 12.4, 9.2$, 1H), 1.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.9$ (C), 145.5 (C), 145.1 (C), 139.0 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 122.9 (CH), 119.6 (CH), 56.2 (CH_2), 52.8 (C), 52.1 (CH), 46.8 (CH_2), 20.8 (CH) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3296$ (w, br), 3128 (w), 3057 (w), 3027 (w), 2965 (w), 2924 (w), 2875 (w), 1646 (vs), 1595 (m), 1532 (s), 1500 (m), 1443 (vs), 1378 (s), 1343 (m), 1300 (w), 1244 (m), 1165 (w), 1100 (w), 1066 (w), 1033 (w), 906 (w), 867 (w), 775 (w), 753 (m), 699 (m), 648 (w), 585 (w), 506 (w) cm^{-1} .

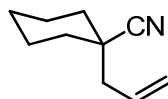
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 357 (27), 356 (100) [M^+], 236 (14), 222 (16), 179 (19), 178 (18), 176 (14), 143 (29), 91 (43), 70 (16), 69 (17), 57 (70), 56 (20).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{ONa}$: 379.1781, gef.: 379.1783 [$M^+ + \text{Na}$].

Chirale HPLC: $t_R = 16.0$ min, $t_R = 17.4$ min (Bed.: Chiracel OD-R; MeCN/ H_2O (3:1); Flussrate = 0.5 mL/min; $T = 20$ °C).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[218]

5.10.3.5. 1-Allylcyclohexanarbonitril (**260**)



Zu einer Lösung von LDA [*in situ* hergestellt aus *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 52 μL , 130.00 mmol, 1.06 Äquiv.) und Diisopropylamin (12.40 g, 123.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (300 mL)] wird bei -78 °C Cyclohexanarbonitril (**259**) (13.43 g, 123.00 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und das Gemisch für 45 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Allylbromid (21.5 mL, 248.00 mmol, 2.02 Äquiv.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über 14 h auf RT aufgewärmt. Es wird Dichlormethan (75 mL) zugegeben und das Gemisch mit dest. Wasser (3 x 150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Destillation des Rückstands (Sdp. = 89 °C, $p = 6$ mbar) liefert Nitril **260** als farblose Flüssigkeit (15.45 g, 84%), die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

DC: $R_f = 0.43$ (SiO₂, Hexan/EE = 20:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.89$ (ddt, $J = 17.5, 10.2, 7.4$ Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.80-1.53 (m, 5H), 1.30-1.11 (m, 3H), .

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 132.0$ (CH), 123.3 (C), 119.6 (CH₂), 44.6 (CH₂), 38.9 (C), 35.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.0 (CH₂) ppm.

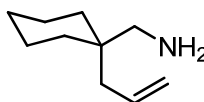
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3080$ (w), 3007 (w), 2980 (m), 2935 (vs), 2860 (s), 2230 (m), 1643 (m), 1452 (s), 1417 (w), 1352 (w), 1306 (w), 1266 (w), 1142 (w), 1115 (w), 997 (m), 975 (m), 923 (m), 847 (w), 715 (w), 569 (w), 521 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 149 (47) [M^+], 148 (26), 121 (20), 120 (15), 108 (39), 81 (100), 80 (16), 79 (19), 68 (13), 67 (46), 53 (22), 41 (73), 39 (30).

HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₀H₁₅N: 149.1205, gef.: 149.1203 [M^+].

Die angegebenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[220,221]

5.10.3.6. 1-Allylcyclohexylmethanamin (261)



Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (12.40 g, 327.00 mmol, 4.00 Äquiv.) in Diethylether (130 mL) wird unter Rühren bei 0 °C tropfenweise über 10 min Nitril **260** (19.20 g, 82.00 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben, das Eisbad entfernt und das Gemisch für 14 h bei RT gerührt. Danach wird für 6 h zum Rückfluss erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC). Anschließend wird Diethylether (100 mL) hinzugefügt, die Suspension auf 0 °C gekühlt und durch langsame Zugabe von 6 M Natronlauge (200 mL) hydrolysiert. Die Etherphase wird abdekantiert und der Feststoff mit Diethylether (2 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der schwach gelbe ölarartige Rückstand wird destilliert (Sdp. = 90 °C, $p = 6$ mbar). Zur weiteren Reinigung wird auf 0 °C gekühlt und zur erhaltenen Fraktion 2 M Salzsäure gegeben. Es wird für 30 min bei 0 °C gerührt, auf RT aufgewärmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der farblose Rückstand wird mit Diethylether (2 x 80 mL) gewaschen, 50 %ige Kalilauge hinzugegeben und die wässr. Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert

und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Kugelrohrdestillation ($p = 10$ mbar) wird 1-Allylcyclohexylmethanamin (**261**) als farbloses Öl in 88% Reinheit (laut GC/MS) erhalten (2.86 g, 20%). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

DC: $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (ddt, $J = 16.6, 10.5, 7.5$ Hz, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.07 (dt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 2H), 1.51-1.21 (m, 10H), 1.00 (br s, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.1$ (CH), 116.8 (CH_2), 48.9 (CH_2), 39.9 (CH_2), 37.1 (C), 33.3 (CH_2), 26.5 (CH_2), 21.6 (CH_2) ppm.

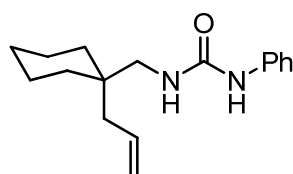
IR (kap.): $\tilde{\nu} = 3459$ (w), 3391 (w), 3315 (w), 3072 (m), 3001 (w), 2974 (m), 2924 (vs), 2851 (vs), 2668 (w), 1637 (m), 1616 (m), 1587 (m), 1454 (s), 1414 (w), 1379 (w), 1308 (w), 1288 (w), 1239 (w), 1155 (w), 1068 (w), 998 (m), 975 (w), 911 (s), 799 (m), 730 (m), 643 (w), 612 (w), 575 (w) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 138 (21), 111 (12), 95 (11), 81 (52), 79 (17), 69 (9), 67 (23), 57 (11), 55 (15), 41 (21), 32 (16), 30 (100).

HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}$: 154.1596, gef.: 154.1594 [$M^+ + \text{H}$].

Die angegebenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[221]

5.10.3.7. 1-((1-Allylcyclohexyl)methyl)-3-phenylharnstoff (**262**),



Zu einer Lösung des Amins **261** (88%, 1.27 g, 7.27 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (25 mL) wird unter Rühren bei 0 °C tropfenweise Phenylisocyanat (0.79 mL, 7.27 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben, das Eisbad entfernt und das Gemisch für 14 h bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels DC). Die resultierende Lösung wird mit MTBE (150 mL) verdünnt und mit 1 M Salzsäure (75 mL), gesättigter wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (75 mL) sowie gesättigter wässr. Natriumchlorid-Lösung (75 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des

farblosen Rückstands mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 6:1) wird Harnstoff **262** als farbloser Feststoff erhalten (1.50 g, 76%).

DC: $R_f = 0.25$ (SiO₂, Hexan/EE = 6:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 116-117 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.27 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.86-5.72 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 3.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58-1.22 (m, 10H) ppm.

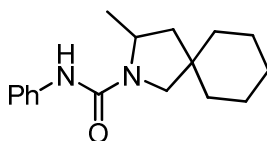
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (C), 138.7 (C), 134.8 (CH), 129.3 (CH), 123.9 (CH), 121.5 (CH), 117.3 (CH₂), 46.7 (CH₂), 40.9 (CH₂), 37.1 (C), 33.5 (CH₂), 26.2 (CH₂), 21.5 (CH₂) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3329 (m), 3190 (w), 3123 (w), 3075 (w), 3038 (w), 2978 (w), 2925 (m), 2851 (m), 1648 (vs), 1595 (s), 1569 (vs), 1498 (s), 1441 (m), 1356 (w), 1310 (m), 1238 (m), 1173 (w), 1142 (w), 1076 (w), 1028 (w), 996 (w), 911 (m), 849 (w), 758 (m), 722 (m), 692 (m), 630 (w) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 272 (17) [M^+], 231 (8), 150 (11), 137 (5), 112 (5), 94 (10), 93 (100), 81 (10), 77 (8), 67 (7), 55 (6), 41 (10), 30 (26).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₇H₂₄N₂ONa: 295.1781, gef.: 295.1779 [M^+ + Na].

5.10.3.8. 3-Methyl-*N*-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxamid (**263**)



Die Durchführung erfolgte analog zur AAV 7 (Kap. 5.10.3.4.) ausgehend von Harnstoff **262** (68 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach erfolgter Reaktion, Aufarbeitung und Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EE = 6:1) wird 3-Methyl-*N*-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxamid (**263**) als farbloser Feststoff erhalten. Die erhaltenen Umsätze, Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind in Tab. 15 dargestellt.

DC: $R_f = 0.25$ (SiO₂, Hexan/EE = 6:1).

Schmelzpunkt: Smp. = 151-152 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.37 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 1.56-1.29 (m, 11H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.3 (C), 139.3 (C), 128.8 (CH), 122.6 (CH), 119.3 (CH), 57.1 (CH₂), 52.2 (CH), 45.9 (CH₂), 41.6 (C), 36.7 (CH₂), 35.0 (CH₂), 26.1 (CH₂), 23.8 (CH₂), 22.9 (CH₂), 21.4 (CH₃) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3302 (br, m), 3128 (w), 3056 (w), 2924 (s), 2853 (m), 1643 (vs), 1596 (m), 1536 (s), 1501 (m), 1478 (m), 1443 (vs), 1383 (s), 1345 (m), 1300 (m), 1245 (m), 1222 (m), 1175 (w), 1113 (w), 1007 (w), 899 (w), 874 (w), 850 (w), 753 (m), 694 (m), 600 (w), 508 (w) cm⁻¹.

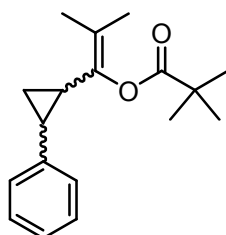
MS (EI): m/z (rel. Int.) = 273 (12), 272 (62) [M^+], 257 (9), 181 (14), 180 (100), 138 (21), 95 (31), 93 (19), 81 (21), 67 (13), 56 (8), 55 (10), 41 (10).

HRMS (ESI): m/z : ber. für C₁₇H₂₄N₂ONa: 295.1781, gef.: 295.1780 [M^+ + Na].

Chirale HPLC: t_R = 35.8 min, t_R = 38.5 min (Bed.: Chiracel OD-R; MeCN/H₂O (1:1); Flussrate = 0.5 mL/min; T = 20 °C).

5.10.4. Gold-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung

5.10.4.1. 2-Methyl-1-((1*R*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)prop-1-enylpivaloat (**268**)



AAV 8: Gold-katalysierte Cyclopropanierung.

Zu einer Suspension von AgSbF₆ (1.8 mg, 5 μ mol, 0.02 Äquiv.) und dem entsprechenden Gold-NHC-Komplex (5 μ mol, 2 mol%) in Nitromethan (1.5 mL) wird unter Rühren bei RT eine Lösung aus Styrol (**267**) (104 mg, 1.00 mmol, 4.00 Äquiv.) und Propargylester **266** (42.1 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) in Nitromethan (1.0 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT gerührt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS), anschließend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/EE = 20:1) gereinigt. Man erhält die zwei säulenchromatographisch nicht trennbaren Cyclopropane **268a** und **268ba** in

Form eines farblosen Öls. Die erhaltenen Umsätze, Ausbeuten und Enantioselektivitäten sind in Abb. 99 dargestellt.

DC: $R_f = 0.34$ (SiO₂, Hexan/EE = 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 400 MHz): $\delta = 7.28$ -7.24 und 7.24-7.17 (m, 2H), 7.16-7.12 und 7.13-7.09 (m, 1H), 7.10-7.07 und 7.08-7.02 (m, 2H), 2.33-2.17 und 2.06-1.92 (m, 2H), 1.55 und 1.49 (s, 3H), 1.54 (s) und 1.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 1H), 1.27 und 1.20 (s, 9H), 1.05-1.01 (m) und 1.01 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H) ppm [2 Diastereomere im Verhältnis von 9:1]

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 176.0, 143.3, 139.2, 137.9, 136.2, 131.5, 129.5, 129.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.1, 127.0, 125.2, 125.1, 123.2, 122.4, 122.36, 122.35, 85.6, 81.9, 52.3, 38.4, 36.3, 33.8, 33.7, 26.7, 23.5, 21.4, 21.4, 18.4, 18.1, 17.9, 16.6, 11.1$.

IR (in Substanz): $\tilde{\nu} = 2973$ (w), 2930 (w), 2871 (w), 1738 (s), 1694 (w), 1604 (w), 1496 (w), 1478 (w), 1459 (w), 1395 (w), 1367 (w), 1284 (m), 1257 (w), 1183 (w), 1155 (m), 1128 (vs), 1061 (m), 1029 (m), 1008 (w), 940 (w), 888 (w), 766 (m), 736 (w), 696 (s) cm⁻¹.

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 272 (12) [M^+], 188 (37), 170 (27), 155 (25), 145 (19), 117 (12), 115 (8), 91 (13), 85 (11), 70 (12), 57 (100), 41 (17), 29 (7).

HRMS (EI): m/z : ber. für C₁₈H₂₄O₂: 272.1776, gef.: 272.1773 [M^+].

Chirale HPLC: $t_R = 25.4$ min (44%), $t_R = 28.0$ min (56%) (Bed.: Chiracel OD-R; CH₃CN/H₂O (60:40); Flussrate = 0.5 mL/min; T = 20 °C).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[223]

6. Anhang

6.1. Untersuchung ausgewählter Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie

6.1.1. Bestimmung der Absolutkonfiguration des Homoallylalkohols **36**

1D-NMR: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3).

2D-NMR: COSY, HMQC.

Die Absolutkonfiguration des Homoallylalkohols **36** wurde mittels der Methode von Mosher *et al.*^[52,53] ermittelt (Kap. 2.3.2.1.).

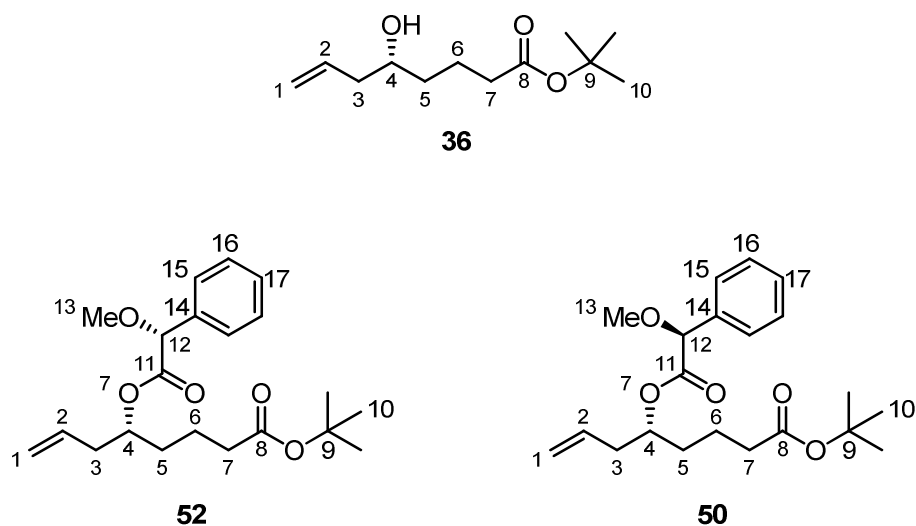
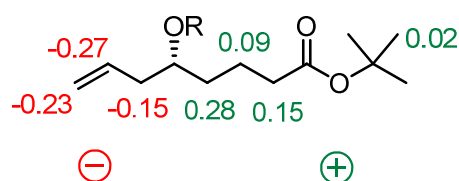


Abb. 129. Struktur des Homoallylalkohols **36**, des *R*-MPA-Esters **52** und des *S*-MPA-Esters **50**.

Tab. 19. Vergleich der ^1H -NMR-Daten des Homoallylalkohols **36**, des *R*-MPA-Esters **52** und des *S*-MPA-Esters **50**.

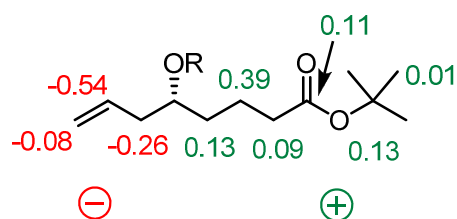
Position	^1H -NMR [ppm] Alkohol 36	^1H -NMR [ppm] <i>R</i> -MPA-Ester 52	^1H -NMR [ppm] <i>S</i> -MPA-Ester 50	$\Delta \delta^{\text{RS[a]}}$
OH	1.85 (br s, 1H)			
1	5.15-5.07 (m, 2H)	4.85-4.76 (m, 2H)	5.08-5.00 (m, 2H)	-0.23
2	5.88-5.74 (m, 1H)	5.42 (ddt, $J = 17.4$, 10.4, 7.1 Hz, 1H)	5.69 (ddt, $J = 17.2$, 10.2, 7.1 Hz, 1H)	-0.27
3	2.24 (dt, $J = 7.4$, 1.3 Hz, 2H)	2.23-2.09 (m, 2H)	2.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)	-0.15
4	3.63 (tt, $J = 7.7$, 4.6 Hz, 1H)	5.00-4.90 (m, 1H)	4.95 (quint., $J = 6.2$ Hz, 1H)	0
5	1.55-1.43 (m, 2H)	1.62-1.51 (m, 2H)	1.35-1.22 (m, 2H)	0.28
6	1.79-1.57 (m, 2H)	1.62-1.51 (m, 2H)	1.52-1.43 (m, 2H)	0.09
7	2.33-2.09 (m, 2H)	2.23-2.09 (m, 2H)	2.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)	0.15
8				
9				
10	1.43 (s, 9H)	1.43 (s, 9H)	1.41 (s, 9H)	0.02
11				
12		4.74 (s, 1H)	4.73 (s, 1H)	0.01
13		3.41 (s, 3H)	3.41 (s, 3H)	0
14				
15,16,17		7.45-7.40 (m, 2H) und 7.38-7.29 (m, 3H)	7.47-7.41 (m, 2H) und 7.39-7.30 (m, 3H)	0.01

[a] Zur Bestimmung der Differenz der chemischen Verschiebungen der Multipletts wurde deren arithmetischer Mittelwert gebildet.



Tab. 20. Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten des Homoallylalkohols **36**, des *R*-MPA-Esters **52** und des *S*-MPA-Esters **50**.

Position	^{13}C -NMR [ppm]	^{13}C -NMR [ppm]	^{13}C -NMR [ppm]	$\Delta\delta^{\text{RS}}$
	Alkohol 36	<i>R</i> -MPA-Ester 52	<i>S</i> -MPA-Ester 50	
1	118.1	117.88	117.96	-0.08
2	134.7	132.71	133.25	-0.54
3	41.9	38.20	38.46	-0.26
4	70.2	73.78	73.80	-0.02
5	36.1	35.06	34.93	0.13
6	21.1	20.77	20.38	0.39
7	35.3	32.72	32.63	0.09
8	173.1	172.57	172.46	0.11
9	80.2	80.19	80.06	0.13
10	28.1	28.09	28.08	0.01
11		170.34	170.38	-0.04
12		82.60	82.69	-0.09
13		136.33	136.40	-0.07
14		57.29	57.34	-0.05
15		128.49	128.54	-0.05
16		127.20	127.15	0.05
17		128.61	128.67	-0.06



6.1.2. Zuordnung der beiden diastereomeren Epoxide **78a** und **78b**

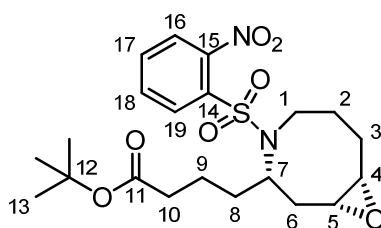
1D-NMR: ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3);

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.

Zur Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums vom Diastereomergemisch der Epoxide **78a** und **78b** und zur Bestimmung der Konformation der beiden Oxazabicyclononan-Ringe wurden folgende Abkürzungen verwendet:

- 1.) *cis* – das H-Atom liegt auf derselben Seite im Oxazabicyclononan-Ring
trans – das H-Atom liegt auf gegenüberliegenden Seiten im Oxazabicyclononan-Ring
- 2.) ~ax. – das H-Atom nimmt eine quasi axiale Position im Oxazabicyclononan-Ring ein
~eq. – das H-Atom nimmt eine quasi äquatoriale Position im Oxazabicyclononan-Ring ein
- 3.) *endo* – das H-Atom ist im Oxazabicyclononan-Ring nach innen gerichtet
exo – das H-Atom ist im Oxazabicyclononan-Ring nach außen gerichtet

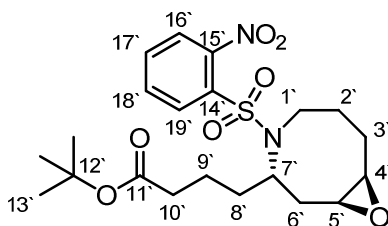
6.1.2.1. Epoxid **78b** (Hauptisomer)



Tab. 21. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des Epoxids **78b** (Hauptisomer).

Position	δ (^1H -NMR) [ppm]	Δ (^{13}C -NMR) [ppm]
1a	3.85 (~ddt, $^3J = 15.8$, 2.8 Hz, $^nJ = 1.0$ Hz, ~exo, ~eq.)	44.8 (t, $^1J_{\text{CH}} = 138$ Hz, CH_2)
1b	2.80 (ddd, $^3J = 12.4$ (<i>trans</i>), 2.0 Hz, $^2J = 15.8$ Hz, ~endo, ~ax.)	
2a	2.02 (dddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 14.8$ (<i>trans</i>), 12.4 (<i>trans</i>), 2.8 Hz, endo)	25.6 (t, $^1J_{\text{CH}} = 127$ Hz, CH_2)
2b	1.65 (~ddt, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 6.0$, 2.8 Hz, exo)	
3a	2.29 (ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 6.0$, 4.8 Hz, ~eq.)	27.9 (t, $^1J_{\text{CH}} = 128$ Hz, CH_2)
3b	1.22 (ddd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 16$ (<i>trans</i>), 9.6 Hz, ~ax.)	
4	2.99 (dt, $^3J = 9.6$ (<i>trans</i>), 4.8, 4.8 (<i>cis</i>) Hz, ax.)	55.0 (d, CH)
5	3.08 (ddd, $^3J = 11.2$ (<i>trans</i>), 4.4 (<i>cis</i>), 4.0 Hz (<i>cis</i>), ax.)	54.3 (d, $^1J_{\text{CH}} = 175$ Hz, CH)
6a	2.36 (dddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 4.4$, 4.0, 0.6 Hz, exo)	31.4 (t, $^1J_{\text{CH}} = 129$ Hz, CH_2)
6b	1.24 (~ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 13.2$ (<i>trans</i>), 11.2 (<i>trans</i>) Hz, endo)	
7	4.02 (ddt, $^3J = 12.8$ (<i>trans</i>), 7.6, 4.8, 4.8 (<i>cis</i>) Hz, ~ax.)	54.9 (d, CH)
8a	1.46-1.29 (m, 1H)	32.9 (t, $^1J_{\text{CH}} = 128$ Hz, CH_2)
8b	1.28-1.13 (m, 1H)	
9a	1.40-1.30 (m, 1H)	21.6 (t, $^1J_{\text{CH}} = 127$ Hz, CH_2)
9b	1.35-1.25 (m, 1H)	
10a/10b	2.10-1.97 (m, 2H)	35.0 (t, $^1J_{\text{CH}} = 128$ Hz, CH_2)
11		172.12 (s, C)
12		80.34 (s, C)
13	1.37 (s, 9H)	28.1 (q, $^1J_{\text{CH}} = 127$ Hz, CH_3)
14		134.0 (s, C)
15		148.0 (s, C)
16	7.59-7.52 (m, 1H)	123.9 (d, $^1J_{\text{CH}} = 170$ Hz, CH)
17/18	7.70-7.63 (m, 2H)	133.6 (d, $^1J_{\text{CH}} = 168$ Hz, CH) 131.5 (d, $^1J_{\text{CH}} = 168$ Hz, CH)
19	8.07-8.01 (m, 1H)	131.0 (d, $^1J_{\text{CH}} = 169$ Hz, CH)

6.1.2.2. Epoxid 78a (Nebenisomer)



Tab. 22. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des Epoxids **78a** (Nebenisomer).

Position	δ (^1H -NMR) [ppm]	δ (^{13}C -NMR) [ppm]
1a'	3.79 (ddd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 5.6, 0.8$ Hz, ~exo)	41.9 (t, $^1J_{\text{CH}} = 139$ Hz, CH_2)
1b'	3.18 (ddd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 13.2$ (trans), 4.4 Hz, ~endo)	
2a'	2.19 (ddm, $^2J = 14.4$ Hz, ~ax.)	25.1 (dd, $^1J_{\text{CH}} = 121$ Hz, $^1J_{\text{CH}} = 132$ Hz, CH_2)
2b'	1.61 (dddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 16$ (trans), 5.2, 4.0 Hz, ~eq.)	
3a'	2.10 (~dq, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, exo)	22.9 (t, $^1J_{\text{CH}} = 125$ Hz, CH_2)
3b'	1.43 (dddd, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 16.0$ (trans), 11.2, 5.2 Hz, endo)	
4'	2.89 (ddd, $^3J = 11.2$ (trans), 4.2 (cis), 3.6 Hz, ax.)	54.8 (d, CH)
5'	3.06 (dddd, $^3J = 10.1$ (trans), 5.0, 4.2 Hz (cis) Hz, $^nJ = 0.8$ Hz, ax.)	51.3 (d, $^1J_{\text{CH}} = 172$ Hz, CH)
6a'	2.35 (ddd, $^2J = 15.2$ Hz, $^3J = 4.8$, 4.2 Hz, exo)	33.0 (t, $^1J_{\text{CH}} = 128$ Hz, CH_2)
6b'	1.79 (ddd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 10.1$ (trans), 3.3 Hz, endo)	
7'	3.97 (tt, $^3J = 8, 4$ Hz, ~eq.)	55.3 (d, $^1J_{\text{CH}} = 139$ Hz, CH)
8a'	1.64-1.51 (m, 1H)	29.7 (t, $^1J_{\text{CH}} = 125$ Hz, CH_2)
8b'	1.56-1.45 (m, 1H)	
9a'	1.43-1.32 (m, 1H)	21.7 (t, $^1J_{\text{CH}} = 127$ Hz, CH_2)
9b'	1.24-1.10 (m, 1H)	
10a'/10b'	2.10-1.97 (m, 2H)	34.8 (t, $^1J_{\text{CH}} = 128$ Hz, CH_2)
11'		172.09 (s, C)
12'		80.36 (s, C)
13'	1.37 (s, 9H)	28.1 (q, $^1J_{\text{CH}} = 127$ Hz, CH_3)
14'		133.4 (s, C)
15'		148.0 (s, C)
16'	7.59-7.52 (m, 1H)	124.1 (d, $^1J_{\text{CH}} = 170$ Hz, CH)
17'/18'	7.70-7.63 (m, 2H)	133.6 (d, $^1J_{\text{CH}} = 168$ Hz, CH) 131.5 (d, $^1J_{\text{CH}} = 168$ Hz, CH)
19'	8.07-8.01 (m, 1H)	131.2 (d, $^1J_{\text{CH}} = 169$ Hz, CH)

Das Diastereomerenverhältnis der beiden Epoxide **78b** und **78a** wurde im ^1H -NMR-Spektrum durch Integration über die Peaks der Wasserstoffatome H-4 bzw. H-4' bestimmt.

H-4: Int. 3.9 = 60%

H-4': Int. 2.6 = 40%

Zusätzlich wurde das Diastereomerenverhältnis der beiden Epoxide **78b** und **78a** im ^{13}C -NMR-Spektrum durch Integration über die Peaks der Kohlenstoffatome C-16 bzw. C-16' ermittelt.

C-16: Int. 16.75 = 61%

C-16': Int. 10.75 = 39%

6.2. Kristallographische Daten ausgewählter Verbindungen

6.2.1. Kristallographische Daten des Weinreb-Amids 75.

Summenformel	$C_{19}H_{27}N_3O_6S$	
Farbe	farblos	
Molekulargewicht	$425.50 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	1.54178 \AA	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2₁2₁2₁, (Nr. 19)	
Gitterkonstanten	$a = 8.2668(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 11.0950(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 22.3426(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$2049.27(8) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte (ber.)	$1.379 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	1.764 mm^{-1}	
F(000)	904 e	
Kristallgröße	$0.32 \times 0.23 \times 0.07 \text{ mm}^3$	
Gemessener θ -Bereich	3.96 bis 63.43° .	
Indexbereich	$-9 \leq h \leq 9, -12 \leq k \leq 10, -25 \leq l \leq 25$	
Gemessene Reflexe	16347	
Unabhängige Reflexe	3286 [$R_{\text{int}} = 0.0271$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	3265	
Vollständigkeit für $\theta = 63.43^\circ$	99.1%	
Absorptionskorrektur	Empirisch	
Max. und min. Transmission	0.49 und 0.75	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, Fehlerquadrate auf F^2	
Daten / Einschränkungen / Parameter	3286 / 0 / 264	
Goodness-of-fit von F^2	1.109	
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0243$	$wR^2 = 0.0622$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0245$	$wR^2 = 0.0623$
Absoluter Strukturparameter	0.010(12)	
Größe Differenz Peak und Loch	0.183 und $-0.287 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten und äquivalente isotropische Displacement-Parameter (\AA^2).

U_{eq} ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors definiert.

	x	y	z	U_{eq}
S(1)	-0.0627(1)	0.7746(1)	0.7980(1)	0.017(1)
O(1)	-0.0553(1)	0.8922(1)	0.8241(1)	0.023(1)
O(2)	-0.1769(1)	0.7503(1)	0.7514(1)	0.022(1)
N(1)	-0.0873(2)	0.6787(1)	0.8510(1)	0.016(1)
C(2)	-0.1248(2)	0.5515(1)	0.8346(1)	0.017(1)
C(3)	-0.3023(2)	0.5193(2)	0.8488(1)	0.021(1)
C(4)	-0.3417(2)	0.5107(2)	0.9148(1)	0.023(1)
C(5)	-0.3707(2)	0.6038(2)	0.9503(1)	0.024(1)
C(6)	-0.3618(2)	0.7335(2)	0.9316(1)	0.026(1)
C(7)	-0.1935(2)	0.7867(2)	0.9426(1)	0.024(1)
C(8)	-0.0567(2)	0.7142(2)	0.9141(1)	0.019(1)
C(11)	0.1303(2)	0.7456(1)	0.7651(1)	0.017(1)
C(12)	0.2727(2)	0.8012(2)	0.7843(1)	0.020(1)
C(13)	0.4217(2)	0.7736(2)	0.7598(1)	0.025(1)
C(14)	0.4307(2)	0.6873(2)	0.7152(1)	0.027(1)
C(15)	0.2911(2)	0.6317(2)	0.6950(1)	0.026(1)
C(16)	0.1415(2)	0.6612(2)	0.7193(1)	0.020(1)
N(17)	0.2727(2)	0.8956(1)	0.8308(1)	0.024(1)
O(18)	0.2797(2)	0.8644(1)	0.8832(1)	0.031(1)
O(19)	0.2710(2)	1.0009(1)	0.8132(1)	0.037(1)
C(21)	-0.0085(2)	0.4607(2)	0.8630(1)	0.018(1)
C(22)	0.1708(2)	0.4833(2)	0.8511(1)	0.019(1)
C(23)	0.2773(2)	0.3878(2)	0.8805(1)	0.019(1)
C(24)	0.2813(2)	0.3998(2)	0.9481(1)	0.018(1)
N(25)	0.3629(2)	0.3124(1)	0.9787(1)	0.022(1)
O(26)	0.4706(1)	0.2400(1)	0.9456(1)	0.023(1)
C(27)	0.4116(2)	0.1181(2)	0.9447(1)	0.027(1)
C(28)	0.4084(2)	0.3274(2)	1.0410(1)	0.030(1)
O(29)	0.2120(1)	0.4802(1)	0.9754(1)	0.024(1)

Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

S(1)-O(2)	1.4298(11)	S(1)-O(1)	1.4315(12)
S(1)-N(1)	1.6054(13)	S(1)-C(11)	1.7851(16)
N(1)-C(8)	1.4865(19)	N(1)-C(2)	1.491(2)
C(2)-C(21)	1.529(2)	C(2)-C(3)	1.543(2)
C(3)-C(4)	1.513(2)	C(4)-C(5)	1.325(3)
C(5)-C(6)	1.500(3)	C(6)-C(7)	1.531(2)
C(7)-C(8)	1.527(2)	C(11)-C(16)	1.389(2)
C(11)-C(12)	1.397(2)	C(12)-C(13)	1.383(2)
C(12)-N(17)	1.475(2)	C(13)-C(14)	1.384(3)
C(14)-C(15)	1.384(3)	C(15)-C(16)	1.390(2)
N(17)-O(18)	1.2221(18)	N(17)-O(19)	1.2326(19)
C(21)-C(22)	1.527(2)	C(22)-C(23)	1.525(2)
C(23)-C(24)	1.516(2)	C(24)-O(29)	1.223(2)
C(24)-N(25)	1.365(2)	N(25)-O(26)	1.4091(17)
N(25)-C(28)	1.452(2)	O(26)-C(27)	1.437(2)
O(2)-S(1)-O(1)	119.78(7)	O(2)-S(1)-N(1)	109.13(7)
O(1)-S(1)-N(1)	107.95(7)	O(2)-S(1)-C(11)	104.92(7)
O(1)-S(1)-C(11)	107.09(7)	N(1)-S(1)-C(11)	107.33(7)
C(8)-N(1)-C(2)	121.29(12)	C(8)-N(1)-S(1)	120.23(11)
C(2)-N(1)-S(1)	118.19(10)	N(1)-C(2)-C(21)	113.02(13)
N(1)-C(2)-C(3)	111.48(13)	C(21)-C(2)-C(3)	111.14(13)
C(4)-C(3)-C(2)	114.77(13)	C(5)-C(4)-C(3)	125.00(16)
C(4)-C(5)-C(6)	124.91(16)	C(5)-C(6)-C(7)	111.71(14)
C(8)-C(7)-C(6)	113.77(14)	N(1)-C(8)-C(7)	114.13(13)
C(16)-C(11)-C(12)	117.90(14)	C(16)-C(11)-S(1)	118.90(12)
C(12)-C(11)-S(1)	123.17(12)	C(13)-C(12)-C(11)	122.06(15)
C(13)-C(12)-N(17)	115.90(14)	C(11)-C(12)-N(17)	122.01(14)
C(12)-C(13)-C(14)	119.11(16)	C(13)-C(14)-C(15)	119.89(16)
C(14)-C(15)-C(16)	120.60(16)	C(11)-C(16)-C(15)	120.40(16)
O(18)-N(17)-O(19)	125.07(15)	O(18)-N(17)-C(12)	118.24(14)
O(19)-N(17)-C(12)	116.65(13)	C(22)-C(21)-C(2)	115.50(13)
C(23)-C(22)-C(21)	111.83(13)	C(24)-C(23)-C(22)	112.38(13)
O(29)-C(24)-N(25)	119.92(14)	O(29)-C(24)-C(23)	123.45(14)
N(25)-C(24)-C(23)	116.58(14)	C(24)-N(25)-O(26)	117.05(12)
C(24)-N(25)-C(28)	121.82(14)	O(26)-N(25)-C(28)	113.87(13)
N(25)-O(26)-C(27)	109.25(12)		

6.2.2. Kristallographische Daten des Hexafluoroantimonats 246·HSbF₆

Summenformel	C ₂₇ H ₃₅ F ₆ N ₂ Sb	
Farbe	farblos	
Molekulargewicht	623.32 g · mol ⁻¹	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklinisch	
Raumgruppe	P2₁, (Nr. 4)	
Gitterkonstanten	a = 11.1692(4) Å	α = 90°.
	b = 13.1513(4) Å	β = 101.464(2)°.
	c = 18.9069(5) Å	γ = 90°.
Volumen	2721.82(15) Å ³	
Z	4	
Dichte (ber.)	1.521 Mg · m ⁻³	
Absorptionskoeffizient	1.073 mm ⁻¹	
F(000)	1264 e	
Kristallgröße	0.09 x 0.08 x 0.05 mm ³	
Gemessener θ-Bereich	3.01 to 31.51°.	
Indexbereich	-15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 18, -27 ≤ l ≤ 27	
Gemessene Reflexe	71079	
Unabhängige Reflexe	16659 [R _{int} = 0.0449]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	14155	
Vollständigkeit für θ = 31.51°	92.3%	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max. und min. Transmission	0.74 und 1.00	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F ²	
Daten / Einschränkungen / Parameter	16659 / 1 / 663	
Goodness-of-fit on F ²	1.100	
R-Werte [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0356	wR ² = 0.0901
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0462	wR ² = 0.0952
Absoluter Strukturparameter	0.002(13)	
Größe Differenz Peak und Loch	0.749 und -1.960 e · Å ⁻³	

Atomkoordinaten und äquivalente isotropische Displacement-Parameter (\AA^2).

U_{eq} ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors definiert.

	x	y	z	U_{eq}
C(2)	0.9470(3)	0.3786(3)	0.3934(2)	0.022(1)
C(4)	1.1020(3)	0.3393(2)	0.3170(2)	0.019(1)
C(5)	1.2248(3)	0.3683(3)	0.3605(2)	0.020(1)
C(6)	1.2514(3)	0.4718(2)	0.3253(2)	0.027(1)
C(7)	1.2660(3)	0.4411(3)	0.2483(2)	0.030(1)
C(8)	1.2455(3)	0.3234(2)	0.2472(2)	0.023(1)
C(9)	1.3068(3)	0.2936(2)	0.3256(2)	0.023(1)
C(10)	1.1114(3)	0.3110(3)	0.2493(2)	0.022(1)
C(11)	1.0088(3)	0.2875(3)	0.1948(2)	0.028(1)
C(12)	0.8964(3)	0.2910(3)	0.2105(2)	0.028(1)
C(13)	0.8819(3)	0.3216(3)	0.2801(2)	0.022(1)
C(14)	0.7830(3)	0.3372(3)	0.3120(2)	0.022(1)
C(15)	1.2439(3)	0.3683(3)	0.4422(2)	0.027(1)
C(16)	1.4428(3)	0.3173(3)	0.3446(2)	0.030(1)
C(17)	1.2893(3)	0.1822(2)	0.3428(2)	0.026(1)
C(18)	0.7477(3)	0.4047(2)	0.4292(2)	0.019(1)
C(19)	0.6999(3)	0.5033(3)	0.4204(2)	0.023(1)
C(20)	0.6205(3)	0.5325(3)	0.4649(2)	0.026(1)
C(21)	0.5921(3)	0.4647(3)	0.5158(2)	0.029(1)
C(22)	0.6425(3)	0.3687(3)	0.5236(2)	0.025(1)
C(23)	0.7216(3)	0.3347(3)	0.4800(2)	0.022(1)
C(24)	0.7747(3)	0.2289(3)	0.4873(2)	0.027(1)
C(25)	0.7293(3)	0.5783(3)	0.3651(2)	0.026(1)
C(26)	0.8718(4)	0.2192(4)	0.5555(2)	0.050(1)
C(27)	0.6756(4)	0.1480(3)	0.4840(3)	0.061(2)
C(28)	0.6172(3)	0.5919(3)	0.3024(2)	0.036(1)
C(29)	0.7739(4)	0.6789(3)	0.3992(2)	0.039(1)
C(32)	0.5433(3)	-0.1980(2)	0.1059(2)	0.017(1)
C(34)	0.3907(3)	-0.1453(3)	0.1793(2)	0.021(1)
C(35)	0.2641(3)	-0.1606(3)	0.1339(2)	0.021(1)
C(36)	0.2192(3)	-0.0504(2)	0.1116(2)	0.025(1)
C(37)	0.2082(3)	0.0005(2)	0.1844(2)	0.028(1)
C(38)	0.2445(3)	-0.0864(2)	0.2399(2)	0.023(1)
C(39)	0.1930(2)	-0.1821(2)	0.1962(2)	0.023(1)
C(40)	0.3802(3)	-0.1019(3)	0.2435(2)	0.024(1)
C(41)	0.4834(3)	-0.0751(3)	0.2968(2)	0.031(1)
C(42)	0.5981(3)	-0.0939(3)	0.2846(2)	0.031(1)
C(43)	0.6105(3)	-0.1365(3)	0.2174(2)	0.024(1)
C(44)	0.7103(3)	-0.1601(3)	0.1881(2)	0.024(1)
C(45)	0.2478(3)	-0.2365(3)	0.0722(2)	0.032(1)

C(46)	0.2291(4)	-0.2823(3)	0.2351(2)	0.038(1)
C(47)	0.0538(3)	-0.1798(3)	0.1735(2)	0.029(1)
C(48)	0.7447(3)	-0.2291(3)	0.0714(2)	0.020(1)
C(49)	0.7826(3)	-0.3293(3)	0.0737(2)	0.021(1)
C(50)	0.8631(3)	-0.3559(3)	0.0290(2)	0.024(1)
C(51)	0.9027(3)	-0.2852(3)	-0.0150(2)	0.024(1)
C(52)	0.8625(3)	-0.1866(3)	-0.0166(2)	0.025(1)
C(53)	0.7817(3)	-0.1549(3)	0.0273(2)	0.022(1)
C(54)	0.7447(3)	-0.4087(3)	0.1241(2)	0.027(1)
C(55)	0.7349(3)	-0.0456(3)	0.0240(2)	0.027(1)
C(56)	0.7044(4)	-0.5080(3)	0.0860(2)	0.036(1)
C(57)	0.8507(3)	-0.4257(3)	0.1888(2)	0.034(1)
C(58)	0.6499(4)	-0.0251(3)	-0.0475(2)	0.040(1)
C(59)	0.8386(3)	0.0315(3)	0.0389(2)	0.038(1)
N(1)	0.8254(2)	0.3723(2)	0.3799(1)	0.019(1)
N(3)	0.9851(2)	0.3481(2)	0.3329(1)	0.019(1)
N(31)	0.6655(2)	-0.1974(2)	0.1201(1)	0.021(1)
N(33)	0.5066(2)	-0.1621(2)	0.1650(1)	0.019(1)
F(1)	0.4913(2)	0.0410(2)	0.0951(1)	0.042(1)
F(2)	0.3756(2)	0.2159(2)	0.1042(1)	0.051(1)
F(3)	0.5816(2)	0.2985(2)	0.1756(1)	0.035(1)
F(4)	0.6958(2)	0.1216(2)	0.1670(2)	0.056(1)
F(5)	0.5753(2)	0.2106(2)	0.0492(1)	0.048(1)
F(6)	0.4914(3)	0.1304(2)	0.2229(1)	0.052(1)
F(7)	1.1204(2)	-0.0284(2)	0.3881(1)	0.036(1)
F(8)	0.9040(2)	-0.1047(2)	0.3285(1)	0.039(1)
F(9)	1.0175(2)	0.1498(2)	0.4072(1)	0.044(1)
F(10)	0.9875(3)	0.0639(2)	0.2760(1)	0.057(1)
F(11)	0.9365(2)	-0.0191(2)	0.4576(1)	0.042(1)
F(12)	0.7998(2)	0.0731(2)	0.3462(1)	0.049(1)
Sb(1)	0.5358(1)	0.1687(1)	0.1365(1)	0.026(1)
Sb(2)	0.9612(1)	0.0228(1)	0.3663(1)	0.026(1)

Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

C(2)-N(1)	1.334(4)	C(2)-N(3)	1.357(4)
C(4)-C(10)	1.356(4)	C(4)-N(3)	1.402(4)
C(4)-C(5)	1.502(4)	C(5)-C(15)	1.516(4)
C(5)-C(6)	1.568(4)	C(5)-C(9)	1.575(4)
C(6)-C(7)	1.550(4)	C(7)-C(8)	1.565(4)
C(8)-C(10)	1.516(4)	C(8)-C(9)	1.554(4)
C(9)-C(17)	1.521(4)	C(9)-C(16)	1.523(4)
C(10)-C(11)	1.415(5)	C(11)-C(12)	1.347(4)
C(12)-C(13)	1.417(4)	C(13)-C(14)	1.375(4)
C(13)-N(3)	1.411(4)	C(14)-N(1)	1.358(4)
C(18)-C(19)	1.400(5)	C(18)-C(23)	1.403(4)
C(18)-N(1)	1.457(3)	C(19)-C(20)	1.391(4)
C(19)-C(25)	1.520(4)	C(20)-C(21)	1.395(5)
C(21)-C(22)	1.378(5)	C(22)-C(23)	1.395(4)
C(23)-C(24)	1.508(5)	C(24)-C(26)	1.517(5)
C(24)-C(27)	1.529(5)	C(25)-C(29)	1.512(5)
C(25)-C(28)	1.555(5)	C(32)-N(31)	1.338(4)
C(32)-N(33)	1.350(4)	C(34)-C(40)	1.366(4)
C(34)-N(33)	1.391(4)	C(34)-C(35)	1.515(5)
C(35)-C(45)	1.519(4)	C(35)-C(36)	1.563(4)
C(35)-C(39)	1.570(4)	C(36)-C(37)	1.558(4)
C(37)-C(38)	1.551(4)	C(38)-C(40)	1.518(4)
C(38)-C(39)	1.553(4)	C(39)-C(46)	1.524(4)
C(39)-C(47)	1.529(4)	C(40)-C(41)	1.417(5)
C(41)-C(42)	1.367(5)	C(42)-C(43)	1.422(5)
C(43)-C(44)	1.375(4)	C(43)-N(33)	1.408(4)
C(44)-N(31)	1.373(4)	C(48)-C(49)	1.382(5)
C(48)-C(53)	1.399(4)	C(48)-N(31)	1.458(4)
C(49)-C(50)	1.396(4)	C(49)-C(54)	1.528(4)
C(50)-C(51)	1.378(4)	C(51)-C(52)	1.371(5)
C(52)-C(53)	1.405(4)	C(53)-C(55)	1.527(5)
C(54)-C(56)	1.516(5)	C(54)-C(57)	1.541(5)
C(55)-C(58)	1.513(5)	C(55)-C(59)	1.523(5)
F(1)-Sb(1)	1.878(2)	F(2)-Sb(1)	1.878(2)
F(3)-Sb(1)	1.889(2)	F(4)-Sb(1)	1.871(3)
F(5)-Sb(1)	1.875(2)	F(6)-Sb(1)	1.867(2)
F(7)-Sb(2)	1.869(2)	F(8)-Sb(2)	1.885(2)

F(9)-Sb(2)	1.894(2)	F(10)-Sb(2)	1.870(2)
F(11)-Sb(2)	1.883(2)	F(12)-Sb(2)	1.887(2)
N(1)-C(2)-N(3)	107.4(3)	C(10)-C(4)-N(3)	118.4(3)
C(10)-C(4)-C(5)	110.7(3)	N(3)-C(4)-C(5)	130.5(3)
C(4)-C(5)-C(15)	119.1(2)	C(4)-C(5)-C(6)	102.5(3)
C(15)-C(5)-C(6)	115.6(3)	C(4)-C(5)-C(9)	98.9(2)
C(15)-C(5)-C(9)	116.8(3)	C(6)-C(5)-C(9)	100.9(2)
C(7)-C(6)-C(5)	103.7(2)	C(6)-C(7)-C(8)	103.2(3)
C(10)-C(8)-C(9)	101.4(2)	C(10)-C(8)-C(7)	104.4(3)
C(9)-C(8)-C(7)	101.6(3)	C(17)-C(9)-C(16)	108.1(3)
C(17)-C(9)-C(8)	113.3(2)	C(16)-C(9)-C(8)	113.8(2)
C(17)-C(9)-C(5)	113.7(2)	C(16)-C(9)-C(5)	114.1(2)
C(8)-C(9)-C(5)	93.5(2)	C(4)-C(10)-C(11)	123.0(3)
C(4)-C(10)-C(8)	104.9(3)	C(11)-C(10)-C(8)	131.7(3)
C(12)-C(11)-C(10)	119.2(3)	C(11)-C(12)-C(13)	119.9(3)
C(14)-C(13)-N(3)	105.5(3)	C(14)-C(13)-C(12)	134.4(3)
N(3)-C(13)-C(12)	120.0(3)	N(1)-C(14)-C(13)	107.8(3)
C(19)-C(18)-C(23)	124.2(3)	C(19)-C(18)-N(1)	117.2(3)
C(23)-C(18)-N(1)	118.6(3)	C(20)-C(19)-C(18)	117.3(3)
C(20)-C(19)-C(25)	119.2(3)	C(18)-C(19)-C(25)	123.5(3)
C(19)-C(20)-C(21)	120.0(3)	C(22)-C(21)-C(20)	121.1(3)
C(21)-C(22)-C(23)	121.5(3)	C(22)-C(23)-C(18)	116.0(3)
C(22)-C(23)-C(24)	121.7(3)	C(18)-C(23)-C(24)	122.3(3)
C(23)-C(24)-C(26)	110.9(3)	C(23)-C(24)-C(27)	111.7(3)
C(26)-C(24)-C(27)	111.5(4)	C(29)-C(25)-C(19)	111.8(3)
C(29)-C(25)-C(28)	111.8(3)	C(19)-C(25)-C(28)	110.4(3)
N(31)-C(32)-N(33)	107.3(3)	C(40)-C(34)-N(33)	119.1(3)
C(40)-C(34)-C(35)	108.9(3)	N(33)-C(34)-C(35)	132.0(3)
C(34)-C(35)-C(45)	118.6(3)	C(34)-C(35)-C(36)	104.1(3)
C(45)-C(35)-C(36)	114.7(3)	C(34)-C(35)-C(39)	98.8(2)
C(45)-C(35)-C(39)	117.1(3)	C(36)-C(35)-C(39)	100.8(2)
C(37)-C(36)-C(35)	103.7(2)	C(38)-C(37)-C(36)	103.0(2)
C(40)-C(38)-C(37)	104.7(2)	C(40)-C(38)-C(39)	100.1(2)
C(37)-C(38)-C(39)	102.5(2)	C(46)-C(39)-C(47)	108.0(3)
C(46)-C(39)-C(38)	114.1(3)	C(47)-C(39)-C(38)	112.4(2)
C(46)-C(39)-C(35)	113.2(2)	C(47)-C(39)-C(35)	115.1(2)
C(38)-C(39)-C(35)	93.7(2)	C(34)-C(40)-C(41)	122.3(3)
C(34)-C(40)-C(38)	106.2(3)	C(41)-C(40)-C(38)	131.5(3)
C(42)-C(41)-C(40)	119.5(3)	C(41)-C(42)-C(43)	118.9(3)

C(44)-C(43)-N(33)	106.5(3)	C(44)-C(43)-C(42)	132.9(3)
N(33)-C(43)-C(42)	120.6(3)	N(31)-C(44)-C(43)	106.5(3)
C(49)-C(48)-C(53)	123.9(3)	C(49)-C(48)-N(31)	118.2(3)
C(53)-C(48)-N(31)	117.8(3)	C(48)-C(49)-C(50)	116.8(3)
C(48)-C(49)-C(54)	123.3(2)	C(50)-C(49)-C(54)	119.9(3)
C(51)-C(50)-C(49)	121.2(3)	C(52)-C(51)-C(50)	120.6(3)
C(51)-C(52)-C(53)	120.9(3)	C(48)-C(53)-C(52)	116.5(3)
C(48)-C(53)-C(55)	122.7(3)	C(52)-C(53)-C(55)	120.7(3)
C(56)-C(54)-C(49)	112.7(3)	C(56)-C(54)-C(57)	111.1(3)
C(49)-C(54)-C(57)	109.3(3)	C(58)-C(55)-C(59)	111.4(3)
C(58)-C(55)-C(53)	110.6(3)	C(59)-C(55)-C(53)	112.2(3)
C(2)-N(1)-C(14)	110.6(3)	C(2)-N(1)-C(18)	124.9(3)
C(14)-N(1)-C(18)	124.3(3)	C(2)-N(3)-C(4)	131.8(3)
C(2)-N(3)-C(13)	108.7(3)	C(4)-N(3)-C(13)	119.5(2)
C(32)-N(31)-C(44)	110.9(2)	C(32)-N(31)-C(48)	126.5(3)
C(44)-N(31)-C(48)	122.6(3)	C(32)-N(33)-C(34)	131.6(3)
C(32)-N(33)-C(43)	108.7(2)	C(34)-N(33)-C(43)	119.7(3)
F(6)-Sb(1)-F(4)	92.58(13)	F(6)-Sb(1)-F(5)	177.81(12)
F(4)-Sb(1)-F(5)	89.48(12)	F(6)-Sb(1)-F(2)	88.43(12)
F(4)-Sb(1)-F(2)	178.94(12)	F(5)-Sb(1)-F(2)	89.51(12)
F(6)-Sb(1)-F(1)	91.65(10)	F(4)-Sb(1)-F(1)	89.41(11)
F(5)-Sb(1)-F(1)	89.13(10)	F(2)-Sb(1)-F(1)	90.22(11)
F(6)-Sb(1)-F(3)	90.04(10)	F(4)-Sb(1)-F(3)	90.62(11)
F(5)-Sb(1)-F(3)	89.18(11)	F(2)-Sb(1)-F(3)	89.72(11)
F(1)-Sb(1)-F(3)	178.31(9)	F(7)-Sb(2)-F(10)	89.44(11)
F(7)-Sb(2)-F(11)	89.94(10)	F(10)-Sb(2)-F(11)	179.39(12)
F(7)-Sb(2)-F(8)	89.93(10)	F(10)-Sb(2)-F(8)	90.79(11)
F(11)-Sb(2)-F(8)	89.24(10)	F(7)-Sb(2)-F(12)	178.74(10)
F(10)-Sb(2)-F(12)	91.79(12)	F(11)-Sb(2)-F(12)	88.82(10)
F(8)-Sb(2)-F(12)	89.81(10)	F(7)-Sb(2)-F(9)	90.24(10)
F(10)-Sb(2)-F(9)	91.02(11)	F(11)-Sb(2)-F(9)	88.95(10)
F(8)-Sb(2)-F(9)	178.18(10)	F(12)-Sb(2)-F(9)	89.98(11)

6.2.3. Kristallographische Daten des Gold-NHC-Komplexes 248.

Summenformel	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{AuClN}_2$	
Farbe	farblos	
Molekulargewicht	$618.98 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	200 K	
Wellenlänge	0.80000 \AA	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2₁ 2₁ 2₁, (Nr. 19)	
Gitterkonstanten	$a = 13.590(8) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 14.999(9) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 26.758(16) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$5454(6) \text{ \AA}^3$	
Z	8	
Dichte (ber.)	$1.508 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	5.507 mm^{-1}	
F(000)	2448 e	
Kristallgröße	$0.80 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}^3$	
Gemessener θ -Bereich	$1.71 \text{ to } 30.00^\circ$.	
Indexbereich	$-16 \leq h \leq 16, -18 \leq k \leq 18, -33 \leq l \leq 33$	
Gemessene Reflexe	236848	
Unabhängige Reflexe	11152 [$R_{\text{int}} = 0.1557$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	8266	
Vollständigkeit für $\theta = 30.00^\circ$	100.0 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch aus den Äquivalenten	
Max. und min. Transmission	1.00 und 0.19	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F^2	
Daten / Einschränkungen / Parameter	11152 / 0 / 269	
Goodness-of-fit auf F^2	1.278	
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0923$	$wR^2 = 0.1406$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.1226$	$wR^2 = 0.1520$
Absoluter Strukturparameter	0.02(3)	
Größe Differenz Peak und Loch	$2.006 \text{ und } -2.709 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

Atomkoordinaten und äquivalente isotropische Displacement-Parameter (\AA^2).

U_{eq} ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors definiert.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	0.1872(16)	0.9589(14)	0.8929(8)	0.038(5)
C(2)	0.3077(15)	1.0591(12)	0.8719(8)	0.036(5)
C(3)	0.2631(16)	1.0931(14)	0.9147(8)	0.041(5)
C(4)	0.2720(15)	1.1746(13)	0.9434(7)	0.042(5)
C(5)	0.2163(15)	1.1880(14)	0.9833(8)	0.049(5)
C(6)	0.1461(14)	1.1180(12)	0.9992(7)	0.041(5)
C(7)	0.1373(13)	1.0397(12)	0.9745(7)	0.027(4)
C(8)	0.0605(13)	0.9806(12)	1.0043(7)	0.039(5)
C(9)	-0.0418(14)	1.0266(12)	0.9942(7)	0.055(5)
C(10)	-0.0326(18)	1.1194(16)	1.0208(9)	0.064(6)
C(11)	0.0751(14)	1.1164(12)	1.0435(7)	0.053(5)
C(12)	0.0849(16)	1.0172(12)	1.0606(7)	0.056(5)
C(13)	0.0605(15)	0.8788(12)	0.9994(7)	0.055(5)
C(14)	0.1862(16)	0.9871(16)	1.0793(9)	0.070(7)
C(15)	0.0090(17)	0.9884(17)	1.1002(9)	0.073(7)
C(16)	0.2782(15)	0.9312(13)	0.8127(8)	0.037(5)
C(17)	0.2374(17)	0.9588(14)	0.7683(8)	0.046(5)
C(18)	0.2622(17)	0.9132(14)	0.7249(9)	0.050(6)
C(19)	0.3321(16)	0.8455(14)	0.7252(8)	0.051(6)
C(20)	0.3761(16)	0.8205(14)	0.7711(8)	0.047(5)
C(21)	0.3485(17)	0.8664(14)	0.8167(8)	0.047(6)
C(22)	0.166(2)	1.034(2)	0.7650(13)	0.092(10)
C(23)	0.069(2)	1.004(2)	0.7418(13)	0.115(12)
C(24)	0.215(3)	1.115(3)	0.7353(14)	0.139(14)
C(25)	0.4028(15)	0.8353(12)	0.8675(7)	0.044(5)
C(26)	0.359(2)	0.7474(17)	0.8848(11)	0.080(8)
C(27)	0.5086(16)	0.8378(17)	0.8673(9)	0.061(7)
C(28)	-0.3135(14)	1.0451(13)	0.8934(7)	0.031(5)
C(29)	-0.1993(16)	0.9440(14)	0.8705(9)	0.045(6)
C(30)	-0.2343(16)	0.9142(14)	0.9151(8)	0.040(5)
C(31)	-0.2117(15)	0.8370(14)	0.9440(8)	0.046(5)
C(32)	-0.2609(15)	0.8257(13)	0.9890(7)	0.047(5)
C(33)	-0.3276(15)	0.8884(13)	1.0045(7)	0.044(5)
C(34)	-0.3546(16)	0.9671(15)	0.9786(8)	0.045(6)
C(35)	-0.4156(15)	1.0274(12)	1.0114(7)	0.043(4)
C(36)	-0.3343(14)	1.0584(13)	1.0513(7)	0.056(5)
C(37)	-0.3097(14)	0.9720(13)	1.0808(7)	0.049(5)
C(38)	-0.3781(13)	0.9027(12)	1.0568(7)	0.046(4)

C(39)	-0.4706(14)	0.9521(12)	1.0433(7)	0.046(4)
C(40)	-0.4804(15)	1.1006(14)	0.9916(8)	0.060(5)
C(41)	-0.5449(19)	0.8973(17)	1.0137(9)	0.071(7)
C(42)	-0.5238(15)	0.9922(14)	1.0900(8)	0.055(5)
C(43)	-0.2168(16)	1.0767(14)	0.8147(8)	0.039(5)
C(44)	-0.2679(19)	1.0545(16)	0.7684(10)	0.058(7)
C(45)	-0.2342(18)	1.1040(15)	0.7246(9)	0.055(6)
C(46)	-0.1690(17)	1.1723(14)	0.7292(9)	0.051(6)
C(47)	-0.1285(16)	1.1956(15)	0.7746(8)	0.049(6)
C(48)	-0.1502(14)	1.1472(11)	0.8182(7)	0.030(4)
C(49)	-0.349(2)	0.9786(19)	0.7641(11)	0.069(8)
C(50)	-0.4501(19)	1.0228(19)	0.7482(11)	0.086(8)
C(51)	-0.321(3)	0.905(2)	0.7307(12)	0.118(12)
C(52)	-0.1103(16)	1.1773(15)	0.8685(9)	0.056(6)
C(53)	-0.145(2)	1.2693(16)	0.8839(11)	0.073(7)
C(54)	0.006(2)	1.179(2)	0.8645(13)	0.104(12)
Au(1)	0.0856(1)	0.8632(1)	0.8768(1)	0.040(1)
Au(2)	-0.4138(1)	1.1409(1)	0.8779(1)	0.040(1)
Cl(1)	-0.0285(5)	0.7583(4)	0.8520(3)	0.063(2)
Cl(2)	-0.5305(4)	1.2452(4)	0.8528(2)	0.042(1)
N(1)	0.1866(12)	1.0257(11)	0.9289(6)	0.032(4)
N(2)	0.2581(14)	0.9823(11)	0.8592(7)	0.043(4)
N(3)	-0.3035(11)	0.9773(11)	0.9310(6)	0.031(4)
N(4)	-0.2450(12)	1.0229(9)	0.8587(6)	0.029(4)

Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

C(1)-N(2)	1.37(3)	C(1)-N(1)	1.39(3)
C(1)-Au(1)	2.04(2)	C(2)-N(2)	1.38(3)
C(2)-C(3)	1.39(3)	C(3)-C(4)	1.45(3)
C(3)-N(1)	1.50(3)	C(4)-C(5)	1.32(3)
C(5)-C(6)	1.48(3)	C(6)-C(7)	1.35(2)
C(6)-C(11)	1.53(2)	C(7)-N(1)	1.41(2)
C(7)-C(8)	1.58(2)	C(8)-C(13)	1.53(2)
C(8)-C(9)	1.58(3)	C(8)-C(12)	1.63(3)
C(9)-C(10)	1.57(3)	C(10)-C(11)	1.58(3)
C(11)-C(12)	1.56(3)	C(12)-C(14)	1.53(3)
C(12)-C(15)	1.54(3)	C(16)-C(17)	1.38(3)
C(16)-C(21)	1.37(3)	C(16)-N(2)	1.49(3)
C(17)-C(18)	1.39(3)	C(17)-C(22)	1.49(4)
C(18)-C(19)	1.39(3)	C(19)-C(20)	1.42(3)
C(20)-C(21)	1.45(3)	C(21)-C(25)	1.61(3)
C(22)-C(23)	1.52(4)	C(22)-C(24)	1.60(5)
C(25)-C(27)	1.44(3)	C(25)-C(26)	1.52(3)
C(28)-N(4)	1.36(2)	C(28)-N(3)	1.44(2)
C(28)-Au(2)	2.023(19)	C(29)-C(30)	1.36(3)
C(29)-N(4)	1.37(3)	C(30)-N(3)	1.40(3)
C(30)-C(31)	1.43(3)	C(31)-C(32)	1.39(3)
C(32)-C(33)	1.37(3)	C(33)-C(34)	1.42(3)
C(33)-C(38)	1.57(2)	C(34)-N(3)	1.46(3)
C(34)-C(35)	1.51(3)	C(35)-C(40)	1.50(3)
C(35)-C(39)	1.60(3)	C(35)-C(36)	1.61(3)
C(36)-C(37)	1.55(3)	C(37)-C(38)	1.53(2)
C(38)-C(39)	1.50(2)	C(39)-C(41)	1.52(3)
C(39)-C(42)	1.56(3)	C(43)-C(48)	1.40(3)
C(43)-C(44)	1.46(3)	C(43)-N(4)	1.48(3)
C(44)-C(45)	1.46(3)	C(44)-C(49)	1.59(4)
C(45)-C(46)	1.36(3)	C(46)-C(47)	1.38(3)
C(47)-C(48)	1.40(3)	C(48)-C(52)	1.52(3)
C(49)-C(51)	1.48(4)	C(49)-C(50)	1.58(4)
C(52)-C(53)	1.52(3)	C(52)-C(54)	1.58(4)
Au(1)-Cl(1)	2.306(7)	Au(2)-Cl(2)	2.327(5)

N(2)-C(1)-N(1)	106.0(17)	N(2)-C(1)-Au(1)	121.3(15)
N(1)-C(1)-Au(1)	130.5(15)	N(2)-C(2)-C(3)	107.2(19)
C(2)-C(3)-C(4)	135(2)	C(2)-C(3)-N(1)	105.3(17)
C(4)-C(3)-N(1)	119.5(18)	C(5)-C(4)-C(3)	121(2)
C(4)-C(5)-C(6)	119.5(19)	C(7)-C(6)-C(5)	122.1(17)
C(7)-C(6)-C(11)	108.0(16)	C(5)-C(6)-C(11)	129.9(17)
C(6)-C(7)-N(1)	120.7(17)	C(6)-C(7)-C(8)	107.3(16)
N(1)-C(7)-C(8)	131.8(16)	C(13)-C(8)-C(9)	114.9(16)
C(13)-C(8)-C(7)	120.9(16)	C(9)-C(8)-C(7)	104.4(14)
C(13)-C(8)-C(12)	114.4(15)	C(9)-C(8)-C(12)	101.0(14)
C(7)-C(8)-C(12)	98.2(14)	C(10)-C(9)-C(8)	103.9(16)
C(9)-C(10)-C(11)	102.8(17)	C(6)-C(11)-C(12)	100.8(15)
C(6)-C(11)-C(10)	106.5(16)	C(12)-C(11)-C(10)	102.6(16)
C(14)-C(12)-C(15)	107.0(17)	C(14)-C(12)-C(11)	116.9(18)
C(15)-C(12)-C(11)	114.3(17)	C(14)-C(12)-C(8)	112.6(17)
C(15)-C(12)-C(8)	113.8(17)	C(11)-C(12)-C(8)	92.0(14)
C(17)-C(16)-C(21)	124(2)	C(17)-C(16)-N(2)	119.6(19)
C(21)-C(16)-N(2)	115.4(19)	C(16)-C(17)-C(18)	118(2)
C(16)-C(17)-C(22)	123(2)	C(18)-C(17)-C(22)	119(2)
C(17)-C(18)-C(19)	121(2)	C(18)-C(19)-C(20)	119(2)
C(19)-C(20)-C(21)	120(2)	C(16)-C(21)-C(20)	117(2)
C(16)-C(21)-C(25)	126.2(19)	C(20)-C(21)-C(25)	116.9(18)
C(17)-C(22)-C(23)	111(3)	C(17)-C(22)-C(24)	109(3)
C(23)-C(22)-C(24)	113(3)	C(27)-C(25)-C(26)	115(2)
C(27)-C(25)-C(21)	116.5(19)	C(26)-C(25)-C(21)	109.2(19)
N(4)-C(28)-N(3)	103.9(16)	N(4)-C(28)-Au(2)	119.8(14)
N(3)-C(28)-Au(2)	135.2(14)	C(30)-C(29)-N(4)	109(2)
C(29)-C(30)-N(3)	106.2(18)	C(29)-C(30)-C(31)	132(2)
N(3)-C(30)-C(31)	121.9(19)	C(32)-C(31)-C(30)	118(2)
C(33)-C(32)-C(31)	119.8(19)	C(32)-C(33)-C(34)	126.6(19)
C(32)-C(33)-C(38)	130.6(18)	C(34)-C(33)-C(38)	102.1(17)
C(33)-C(34)-N(3)	113.0(18)	C(33)-C(34)-C(35)	110.9(19)
N(3)-C(34)-C(35)	135.0(19)	C(40)-C(35)-C(34)	123.8(17)
C(40)-C(35)-C(39)	115.4(17)	C(34)-C(35)-C(39)	98.3(15)
C(40)-C(35)-C(36)	115.2(16)	C(34)-C(35)-C(36)	100.5(16)
C(39)-C(35)-C(36)	99.8(14)	C(37)-C(36)-C(35)	104.1(15)
C(38)-C(37)-C(36)	102.9(15)	C(39)-C(38)-C(37)	105.8(15)
C(39)-C(38)-C(33)	102.7(15)	C(37)-C(38)-C(33)	101.6(15)
C(38)-C(39)-C(41)	114.4(17)	C(38)-C(39)-C(42)	112.6(16)

C(41)-C(39)-C(42)	108.5(17)	C(38)-C(39)-C(35)	94.9(14)
C(41)-C(39)-C(35)	114.3(16)	C(42)-C(39)-C(35)	111.7(15)
C(48)-C(43)-C(44)	123(2)	C(48)-C(43)-N(4)	121.9(18)
C(44)-C(43)-N(4)	115.4(18)	C(43)-C(44)-C(45)	115(2)
C(43)-C(44)-C(49)	124(2)	C(45)-C(44)-C(49)	122(2)
C(46)-C(45)-C(44)	121(2)	C(45)-C(46)-C(47)	122(2)
C(46)-C(47)-C(48)	121(2)	C(43)-C(48)-C(47)	118.2(18)
C(43)-C(48)-C(52)	121.0(18)	C(47)-C(48)-C(52)	120.5(17)
C(51)-C(49)-C(50)	112(3)	C(51)-C(49)-C(44)	114(2)
C(50)-C(49)-C(44)	109(2)	C(53)-C(52)-C(48)	113.4(19)
C(53)-C(52)-C(54)	108(2)	C(48)-C(52)-C(54)	108(2)
C(1)-Au(1)-Cl(1)	175.5(6)	C(28)-Au(2)-Cl(2)	174.7(6)
C(1)-N(1)-C(7)	135.4(17)	C(1)-N(1)-C(3)	107.8(16)
C(7)-N(1)-C(3)	116.7(16)	C(1)-N(2)-C(2)	113.5(18)
C(1)-N(2)-C(16)	123.3(17)	C(2)-N(2)-C(16)	123.2(19)
C(30)-N(3)-C(28)	109.2(16)	C(30)-N(3)-C(34)	120.9(17)
C(28)-N(3)-C(34)	129.9(17)	C(28)-N(4)-C(29)	111.4(17)
C(28)-N(4)-C(43)	126.1(16)	C(29)-N(4)-C(43)	122.5(18)

6.2.4. Kristallographische Daten des Gold-NHC-Komplexes 249.

Summenformel	$\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{AuClN}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	
Farbe	farblos	
Molekulargewicht	$827.99 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 \AA	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2₁ 2₁ 2₁, (Nr. 19)	
Gitterkonstanten	$a = 9.83970(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 15.3246(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 22.3951(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$3376.94(7) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte (berechnet)	$1.629 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	4.626 mm^{-1}	
F(000)	1640 e	
Kristallgröße	$0.17 \times 0.16 \times 0.12 \text{ mm}^3$	
θ -Bereich	$1.61 \text{ to } 33.19^\circ$.	
Indexbereich	$-15 \leq h \leq 15, -23 \leq k \leq 23, -34 \leq l \leq 34$	
Gemessene Reflexe	86068	
Unabhängige Reflexe	12890 [$R_{\text{int}} = 0.0412$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	12431	
Vollständigkeit für $\theta = 33.19^\circ$	99.8 %	
Absorptionskorrektur	Empirisch	
Max. und min. Transmission	0.58 and 0.29	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F^2	
Daten / Beschränkungen / Parameter	12890 / 0 / 403	
Goodness-of-fit on F^2	1.285	
Finale R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0263$	$wR^2 = 0.0689$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0283$	$wR^2 = 0.0696$
Absoluter Strukturparameter	$0.007(3)$	
Extinktionskoeffizient	$0.0121(3)$	
Größte Differenz Peak und Loch	$1.173 \text{ und } -2.021 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

C(1)-N(2)	1.354(3)	C(1)-N(1)	1.360(3)
C(1)-Au(1)	1.983(3)	C(2)-C(3)	1.347(4)
C(2)-N(2)	1.392(3)	C(3)-N(1)	1.376(3)
C(4)-C(5)	1.372(3)	C(4)-C(13)	1.412(4)
C(4)-N(1)	1.440(3)	C(5)-C(6)	1.437(3)
C(5)-C(25)	1.491(3)	C(6)-C(7)	1.410(4)
C(6)-C(11)	1.427(4)	C(7)-C(8)	1.382(4)
C(8)-C(9)	1.404(5)	C(9)-C(10)	1.357(5)
C(10)-C(11)	1.414(4)	C(11)-C(12)	1.417(4)
C(12)-C(13)	1.362(4)	C(25)-C(34)	1.386(4)
C(25)-C(26)	1.428(4)	C(26)-C(27)	1.419(4)
C(26)-C(31)	1.425(4)	C(27)-C(28)	1.374(4)
C(28)-C(29)	1.424(5)	C(29)-C(30)	1.361(5)
C(30)-C(31)	1.424(4)	C(31)-C(32)	1.410(5)
C(32)-C(33)	1.356(4)	C(33)-C(34)	1.417(4)
C(34)-O(1)	1.366(3)	C(35)-O(1)	1.427(3)
C(41)-C(46)	1.387(4)	C(41)-C(42)	1.401(4)
C(41)-N(2)	1.444(3)	C(42)-C(43)	1.397(4)
C(42)-C(47)	1.523(4)	C(43)-C(44)	1.381(4)
C(44)-C(45)	1.389(4)	C(45)-C(46)	1.395(4)
C(46)-C(50)	1.516(4)	C(47)-C(48)	1.527(4)
C(47)-C(49)	1.544(5)	C(50)-C(51B)	1.466(11)
C(50)-C(52B)	1.520(10)	C(50)-C(52A)	1.537(7)
C(50)-C(51A)	1.548(6)	C(99)-Cl(3)	1.771(3)
C(99)-Cl(2)	1.768(3)	Cl(1)-Au(1)	2.2882(7)
N(2)-C(1)-N(1)	104.2(2)	N(2)-C(1)-Au(1)	130.57(19)
N(1)-C(1)-Au(1)	124.58(18)	C(3)-C(2)-N(2)	106.7(2)
C(2)-C(3)-N(1)	106.6(2)	C(5)-C(4)-C(13)	123.0(2)
C(5)-C(4)-N(1)	119.9(2)	C(13)-C(4)-N(1)	117.0(2)
C(4)-C(5)-C(6)	117.8(2)	C(4)-C(5)-C(25)	120.7(2)
C(6)-C(5)-C(25)	121.5(2)	C(7)-C(6)-C(11)	119.0(2)
C(7)-C(6)-C(5)	121.5(2)	C(11)-C(6)-C(5)	119.6(2)
C(8)-C(7)-C(6)	120.3(3)	C(7)-C(8)-C(9)	120.2(3)
C(10)-C(9)-C(8)	120.8(3)	C(9)-C(10)-C(11)	120.7(3)
C(10)-C(11)-C(12)	121.6(3)	C(10)-C(11)-C(6)	118.9(3)
C(12)-C(11)-C(6)	119.4(2)	C(13)-C(12)-C(11)	120.6(2)
C(12)-C(13)-C(4)	119.6(2)	C(34)-C(25)-C(26)	118.9(2)

C(34)-C(25)-C(5)	120.8(2)	C(26)-C(25)-C(5)	120.2(2)
C(27)-C(26)-C(31)	118.4(2)	C(27)-C(26)-C(25)	122.0(2)
C(31)-C(26)-C(25)	119.7(3)	C(28)-C(27)-C(26)	121.2(3)
C(27)-C(28)-C(29)	120.0(3)	C(30)-C(29)-C(28)	120.1(3)
C(29)-C(30)-C(31)	121.1(3)	C(32)-C(31)-C(26)	118.8(3)
C(32)-C(31)-C(30)	121.9(3)	C(26)-C(31)-C(30)	119.2(3)
C(33)-C(32)-C(31)	121.3(3)	C(32)-C(33)-C(34)	120.3(3)
O(1)-C(34)-C(25)	116.1(2)	O(1)-C(34)-C(33)	123.1(3)
C(25)-C(34)-C(33)	120.8(3)	C(46)-C(41)-C(42)	123.8(2)
C(46)-C(41)-N(2)	118.0(2)	C(42)-C(41)-N(2)	118.0(3)
C(41)-C(42)-C(43)	117.0(3)	C(41)-C(42)-C(47)	123.1(2)
C(43)-C(42)-C(47)	119.8(2)	C(44)-C(43)-C(42)	120.6(3)
C(43)-C(44)-C(45)	120.8(3)	C(44)-C(45)-C(46)	120.8(3)
C(41)-C(46)-C(45)	117.0(3)	C(41)-C(46)-C(50)	122.9(2)
C(45)-C(46)-C(50)	120.0(3)	C(42)-C(47)-C(48)	112.4(3)
C(42)-C(47)-C(49)	109.6(3)	C(48)-C(47)-C(49)	109.8(3)
C(51B)-C(50)-C(46)	113.7(5)	C(51B)-C(50)-C(52B)	112.9(6)
C(46)-C(50)-C(52B)	110.3(4)	C(51B)-C(50)-C(52A)	89.3(5)
C(46)-C(50)-C(52A)	112.9(3)	C(52B)-C(50)-C(52A)	26.3(4)
C(51B)-C(50)-C(51A)	20.4(4)	C(46)-C(50)-C(51A)	107.1(3)
C(52B)-C(50)-C(51A)	131.6(5)	C(52A)-C(50)-C(51A)	109.4(4)
Cl(3)-C(99)-Cl(2)	111.43(17)	C(1)-N(1)-C(3)	111.5(2)
C(1)-N(1)-C(4)	124.0(2)	C(3)-N(1)-C(4)	124.4(2)
C(1)-N(2)-C(2)	110.9(2)	C(1)-N(2)-C(41)	127.2(2)
C(2)-N(2)-C(41)	121.9(2)	C(34)-O(1)-C(35)	118.2(2)
C(1)-Au(1)-Cl(1)	174.85(7)		

7. Literaturverzeichnis

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 87, 253.
- [2] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [3] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.
- [4] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [5] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1012.
- [6] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2141.
- [7] *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), 2. Aufl., Bd. 1-2, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [8] *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), 2. Aufl., Bd. 1-2, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [9] Für ausgewählte Übersichtsartikel zur Anwendung der Methathese im Bereich der organischen Chemie, siehe: (a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900. (b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18. (c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012. (d) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036. (e) A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, 4, 285. (f) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490. (g) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199.
- [10] *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Bd. 1-3, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.
- [11] *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New-York, **2000**.
- [12] Für die Nobel-Vorträge der Preisträger, siehe: (a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998. (b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008. (c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
- [13] M. Hesse, *Alkaloide - Fluch oder Segen der Natur?*, Wiley-VCH, **2000**.

- [14] E. Breitmaier, *Alkaloide - Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, 2. Aufl., B. G. Teubner-Verlag, Stuttgart, **2002**.
- [15] L. Lewin, *Die Gifte in der Weltgeschichte*, Springer-Verlag, Berlin, **1920**.
- [16] Für Übersichtsartikel zum Einsatz von Cinchona-Alkaloiden und ihren Derivaten als chirale Katalysatoren und Liganden, siehe: (a) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621. (b) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985. (c) H. M. R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293. (d) K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, *7*, 961. (e) H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87. (f) J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, **1971**. (g) H. Pracejus, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1967**, *8*, 493.
- [17] Für Übersichtsartikel, siehe: (a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. (b) H. C. Kolb, K. B. Sharpless in *Transition Metal for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Bd. 2, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 219. (c) I. E. Markó, J. S. Svendsen in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 713. (d) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 357. (e) C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 399.
- [18] Y. Sakano, M. Shibuya, Y. Yamaguchi, R. Masuma, H. Tomoda, S. Ōmura, Y. Ebizuka, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 564.
- [19] Für repräsentative Untersuchungen, siehe: (a) M. Jakóbiśiak, S. Bruno, J. S. Skierski, Z. Darzynkiewicz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 3628. (b) T. R. Pedersen, J. A. Tobert, *Drug Saf.* **1996**, *14*, 11. (c) G. Ghirlanda, A. Oradei, A. Manto, S. Lipa, L. Uccioli, S. Caputo, A. V. Greco, G. P. Littarru, *J. Clin. Pharmacol.* **1993**, *33*, 226 und die darin zitierten Literaturstellen.
- [20] (a) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812. (b) I. Abe, M. Rohmer, G. D. Prestwich, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2189.
- [21] (a) B. B. Snider, X. Gao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4419. (b) M. Shibuya, B. B. Snider, Y. Sakano, H. Tomoda, S. Ōmura, Y. Ebizuka, *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 599.
- [22] (a) *Naturally Occurring Pyrrolizidine Alkaloids* (Hrsg.: A.-F. M. Rizk), CRC Press, Boston, **1991**. (b) T. Hartmann, L. Witte in *Alkaloids: Chemical and Biological*

- Perspectives* (Hrsg.: S. W. Pelletier), Bd. 9, Pergamon Press, Oxford, **1995**, 155 (c) World Health Organization (WHO), *Pyrrolizidine Alkaloids, Environmental Health Criteria No. 80*, Geneva, **1988**. (d) E. Roeder, *Curr. Org. Chem.* **1999**, 3, 557. (e) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645.
- [23] Für Übersichtsartikel, siehe: (a) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. (b) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 5, 487. (c) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 6, 613. (d) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 4, 413. (e) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 187. (f) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 653. (g) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 15, 363. (h) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 499. (i) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 455. (j) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 441. (k) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 773.
- [24] Für repräsentative Beispiele, siehe: (a) S. E. Denmark, A. R. Hurd, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2875. (b) S. E. Denmark, J. J. Cottell, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4276. (c) C. Roche, K. Kadlečíková, A. Veyron, P. Delair, C. Philouze, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8352.
- [25] Für die Synthese des Orthoesterketons **12**, siehe: (a) E. J. Corey, N. Raju, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5571. (b) A. Oku, M. Numata, M. J. *Org. Chem.* **2000**, 65, 1899. (c) S. Mohapatra, J. H. Capdevila, R. C. Murphy, J. M. Hevko, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4109.
- [26] Für die Synthese von (*S*)-Prolinal (**13**), siehe: (a) D. R. Langley, D. E. Thurston, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 91. (b) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861. (c) K. Dolbeare, G. F. Pontoriero, S. K. Gupta, R. K. Mishra, R. L. Johnson, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4103.
- [27] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- [28] Für Übersichtsartikel zum Einsatz von Weinreb-Amiden in der organischen Synthese, siehe: (a) J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340. (b) M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517. (c) M. P. Sibi, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, 25, 15.
- [29] Für Übersichtsartikel zu metallkatalysierten Epoxidierungsmethoden unfunktionalisierter Olefine, siehe: (a) E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1563. (b) Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1603. (c) T. Katsuki in *Comprehensive Coordination Chemistry II* (Hrsg: J. McCleverty), Bd. 9, Elsevier Science Ltd., Oxford, **2003**, 207. (d) T. Katsuki in

- Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 287. (e) E. N. Jacobsen, M. H. Wu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Bd. 2, Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 649. (f) T. Katsuki, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1996**, *113*, 87.
- [30] Für ein frühes Beispiel einer Totalsynthese, bei der im Schlüsselschritt ein achtgliedriger Ring mittels RCM gebildet wird, siehe: A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746.
- [31] Für einige kürzlich von der Arbeitsgruppe Fürstner publizierte Anwendungen der RCM in der Naturstoffsynthese, siehe: (a) A. Fürstner, L. C. Bouchez, J.-A. Funel, V. Liepins, F.-H. Porée, R. Gilmour, F. Beaufils, D. Laurich, M. Tamiya, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9265. (b) A. Fürstner, B. Fasching, G. W. O'Neil, M. D. B. Fenster, C. Godbout, J. Ceccon, *Chem. Commun.* **2007**, 3045. (c) A. Fürstner, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1906. (d) A. Fürstner, C. Nevado, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aissa, M. Waser, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5837. (e) A. Fürstner, C. Müller, *Chem. Commun.* **2005**, 5583.
- [32] Für ausgewählte chirale Reagenzien zur enantioselektiven Allylierung, siehe: (a) S. E. Denmark, N. G. Almstead in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 10, 299. (b) S. R. Chemler, W. R. Roush in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kap. 11, 403. (c) P. V. Ramachandran, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23. (d) T. Herold, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 768. (e) T. Herold, C. Schrott, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 359. (f) R. W. Hoffmann, T. Herold, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 375. (g) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092. (h) P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432. (i) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401. (j) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186. (k) W. R. Roush, W. L. Banfi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3979. (l) M. T. Reetz, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1988**, 663. (m) R. P. Short, S. Masamune, *S. J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892. (n) E. J. Corey, C. M. Yu, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495. (o) J. W. Faller, D. L. Linebarrier, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1937. (p) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321. (q) K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem.* **2003**, *115*,

- 976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 946. (r) C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8044.
- [33] Für einen Übersichtsartikel zu enantioselektiven Lewis-Säure-katalysierten Allylmetalladditionen, siehe: A. Yanagisawa in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Bd. 2, Springer-Verlag, Berlin, **1999**, Kap. 27, 965 und die darin zitierten Literaturstellen
- [34] Für einen Übersichtsartikel zu enantioselektiven Lewis-Base-katalysierten Allylmetalladditionen, siehe: S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9488 und die darin zitierten Literaturstellen.
- [35] M. Huckstep, R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1982**, 881.
- [36] G. Bitan, D. Muller, R. Kasher, E. V. Gluhov, C. Gilon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1501.
- [37] Für einen Übersichtsartikel zu transannularen elektrophilen Zyklisierungen, siehe: D. C. Harrowven, G. Pattenden in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Bd. 3, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 379.
- [38] P. V. Ramachandran, M. P. Krzeminski, M. V. R. Reddy, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 11.
- [39] Für eine Methode zur Synthese von Dicarbonsäuremonoestern durch Ringöffnung von cyclischen Anhydriden bei hohem Druck, siehe: T. Shimizu, R. Kobayashi, H. Ohmori, T. Nakata, *Synlett* **1995**, 650.
- [40] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4526.
- [41] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: Q. Chen, R. Gabathuler, *Synth. Comm.* **2004**, 34, 2415.
- [42] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401.
- [43] Für Übersichtsartikel zur Mitsunobu-Inversion, siehe: (a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1. (b) B. R. Castro, *Org. React.* **1983**, 29, 1. (c) D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, 42, 335. (d) D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127. (e) I. D. Jenkins, O. Mitsunobu in *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, **2001**. (f) S. K. Nune, *Synlett* **2003**, 1221. (h) S. Dandapani, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3130. (g) R. Dembinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763. (h) K. Wiśniewski, A. S. Kołodziejczyk, B. Falkiewicz, *J.*

- Pept. Sci.* **1998**, 4, 1. (i) A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911. (j) T. Y. S. But, P. H. Toy, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1340.
- [44] Für einen Übersichtsartikel zur Mitsunobu-Inversion mit gehinderten sekundären Alkoholen, siehe : J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, 1, 273.
- [45] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: M. Lautens, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5246.
- [46] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: (a) J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, S. BouzBouz, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1982. (b) N. Irako, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7251.
- [47] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: N. Holub, J. Neidhöfer, S. Blechert, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1227.
- [48] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- [49] Für einen Übersichtsartikel zum Einsatz der Nosyl-Schutzgruppe in der organischen Chemie, siehe: T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Comm.* **2004**, 353.
- [50] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8112.
- [51] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11960.
- [52] Für einen Übersichtsartikel zur Ermittlung der absoluten Konfiguration mittels NMR-Spektroskopie, siehe: J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17.
- [53] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
- [54] C. A. Olsen, M. R. Jørgensen, M. Witt, I. R. Mellor, P. N. R. Usherwood, J. W. Jaroszewski, H. Franzyk, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3288.
- [55] T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, S. Itô, *Chem. Lett.* **1994**, 23, 539.
- [56] T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639.
- [57] M. R. Heinrich, W. Steglich, M. G. Banwell, Y. Kashman, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9239.
- [58] T. K.-K. Mong, A. Niu, H.-F. Chow, C. Wu, L. Li, R. Chen, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 686.
- [59] C. Hunter, R. F. W. Jackson, H. K. Rami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 1349.
- [60] M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275.
- [61] M. Sugiura, C. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11038.

- [62] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.
- [63] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- [64] (a) A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811. (b) A. Fürstner, A. F. Hill, M. Liebl, J. D. E. T. Wilton-Ely, *Chem. Commun.* **1999**, 601. (c) Für eine vinyloge Variante, siehe: A. Fürstner, P. W. Davies, C. W. Lehmann, *Organometallics* **2005**, *24*, 4065.
- [65] (a) A. Fürstner, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1738. (b) A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275. (c) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2001**, 671. (d) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2097. (e) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061. (f) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308. (g) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 320. (h) A. Fürstner, M. Schlede, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 657. (i) A. Fürstner, T. Nagano, C. Müller, G. Seidel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1452.
- [66] Auf Ruthenium-Indenylidenen basierende Metathesekatalysatoren sind unter den Markennamen "Neolyst[®]" (Umicore, Hanau) und "catMETium[®]" (Evonik Degussa GmbH) erhältlich.
- [67] (a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (b) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787. (c) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204. (d) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.
- [68] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: D. A. Evans, W. C. Trenkle, J. Zhang, J. D. Burch, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3335.
- [69] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: E. Moulin, S. Barluenga, N. Winssinger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5637.
- [70] Für Übersichtsartikel zu Dioxiranen, siehe: (a) R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187. (b) W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205. (c) R. Curci, A. Dinoi, M. F. Rubino, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 811. (d) E. L. Clennan, *Trends Org. Chem.* **1995**, *5*, 231. (e) W. Adam, A. K. Smerz, *Bull. Soc. Chim. Belg.*

- 1996**, 105, 581. (f) S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett* **1999**, 847. (g) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979.
- [71] Für Untersuchungen zum Temperatureinfluss unkatalysierter Epoxidierungen mit *m*-CPBA, siehe: R. Srinivasan, M. Chandrasekharam, P. V. S. N. Vani, A. Seema Chida, A. K. Singh, *Synth. Comm.* **2002**, 32, 1853.
- [72] Für ein Beispiel der Substratkontrolle bei der Epoxidierung eines monocyclischen trisubstituierten Azacyclooctens, siehe: E. S. Sattely, G. A. Cortez, D. C. Moebius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8526.
- [73] A. Lauritsen, R. Madsen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2898.
- [74] (a) J. D. White, P. Hrciar, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9129. (b) J. D. White, P. Hrciar, A. F. T. Yokochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7359.
- [75] T. Subramanian, C.-C. Lin, C.-C. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4079.
- [76] Für einen Übersichtsartikel zur Epoxidierung unfunktionalisierter Olefine in Gegenwart von Chlorperoxidase, siehe: L. P. Hager, F. J. Lakner, A. Basavapathruni, *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **1998**, 5, 95.
- [77] S. H. Hu, L. P. Hager, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1641.
- [78] Für Übersichtsartikel zu organokatalytischen Epoxidierungsmethoden unfunktionalisierter Olefine, siehe: (a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 488. (c) D. Yang, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 497.
- [79] G. Dubois, A. Murphy, T. D. P. Stack, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2469.
- [80] B. Kang, M. Kim, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6721.
- [81] (a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801. (b) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7345.
- [82] (a) M. Palucki, P.J. Pospisil, W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9333. (b) M. Palucki, G. J. McCormick, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5457.
- [83] Für die Pionieruntersuchungen zur katalytischen Epoxidierung mit achiralen kationischen Mangan-Salen-Komplexen, siehe: K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2309.
- [84] R. S. Glass, D. R. Deardorff, L. H. Gains, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2965.
- [85] P. J. Kocienski, *Protecting groups*, 3. Aufl., Thieme-Verlag, **2003**.

- [86] (a) Y. J. Abul-Hajj, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 582 [Na, "in Substanz"]. (b) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5696 [NaH, THF]. (c) O. Yamada, K. Ogasawara, *Synlett* **1995**, 427 [NaH, THF]. (d) J. C. Justo De Pomar, A. Soderquist, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4409 [DBU]. e) H. Adams, R. Bell, Y.-Y. Cheung, N. D. Jones, N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4129 [Na].
- [87] K. Jankowski, R. Coulombe, C. Berse, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Chim.* **1971**, 19, 661.
- [88] S. T. Orszulik, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3781.
- [89] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: C. Spino, V. Gund, C. Nadeau, *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 345.
- [90] Für das Auftreten des Nebenproduktes 1-Iodheptan bei der Hydrozirkonierung-Iodierungs-Sequenz, siehe: D. R. Swanson, T. Nguyen, Y. Noda, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2590.
- [91] Für die analoge Synthese von 1-Iodhexen mittels Hydroaluminierung, siehe: G. Zweifel, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2753.
- [92] T. E. La Cruz, S. D. Rychnovsky, *Chem. Comm.* **2004**, 168.
- [93] Für Untersuchungen zur Lithiierung von Alkenyliodiden, siehe: G. Cahiez, D. Bernhard, J. F. Normant, *Synthesis* **1976**, 245.
- [94] A. Fürstner, A. Korte, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 310.
- [95] Für Untersuchungen zu anderen Lanosterin-Synthase-Inhibitoren auf Basis von Naturstoffen, siehe: Y. Sakano, M. Shibuya, A. Matsumoto, Y. Takahashi, H. Tomoda, S. Ōmura, Y. Ebizuka, *J. Antibiot.* **2003**, 56, 817.
- [96] O. H. Morand, J. D. Aebi, H. Dehmlow, Y. H. Ji, N. Gains, H. Lengsfeld, J. Himber, *J. Lipid Res.* **1997**, 38, 373.
- [97] R. Thoma, T. Schulz-Gasch, B. D'Arcy, J. Benz, J. Aebi, H. Dehmlow, M. Hennig, M. Stihle, A. Ruf, *Nature* **2004**, 432, 118.
- [98] Für einen anderen synthetischen Lanosterin-Synthase-Inhibitor, der ein basisches Stickstoffatom und eine Carbonyl-Gruppe in größerem Abstand voneinander besitzt, siehe: M. Mark, P. Müller, R. Maier, B. Eisele, *J. Lipid Res.* **1996**, 37, 148.
- [99] E. Buchner, T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 8, 2377.
- [100] H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 501.
- [101] Für einen Übersichtsartikel zur Geschichte der Carbene, siehe: A. J. III Arduengo, R. Krafczyk, *Chem. Unserer Zeit* **1998**, 32, 6.
- [102] W. v. E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162.

- [103] E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 645; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580.
- [104] Für Übersichtsartikel zu Carbenen als reaktive Zwischenstufen, siehe: (a) *Carbene Chemistry* (Hrsg.: W. Kirmse), 2. Aufl., Academic Press, New York, **1971**. (b) *Carbenes* (Hrsg.: M. Jones jr., R. A. Moss), Bd. 1 und 2, Wiley, New York, **1973** und **1975**. (c) *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* (Hrsg.: M. Regitz), Thieme-Verlag, Stuttgart, **1989**, Bd. E19b. (d) *Advances in Carbene Chemistry* (Hrsg.: U. H. Brinker), Bd. 1 and 2, Jai Press, Greenwich and Stamford, **1994** und **1998**.
- [105] Für Übersichtsartikel, siehe: (a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606. (b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988. (c) D. Enders, T. Balensiefer, O. Niemeier, M. Christmann in *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 331. (d) K. Zeitler, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7506. (e) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534.
- [106] Für Übersichtsartikel, siehe: (a) W. A. Hermann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290. (b) *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis* (Hrsg.: S. P. Nolan), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. (c) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768. (d) T. N. Tekavec, J. Louie, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 159. (e) V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 619. (f) F. Kauer Zinn, M. S. Viciu, S. P. Nolan, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sec. B* **2004**, 100, 231. (g) J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3978.
- [107] Für Übersichtsartikel, siehe: (a) V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5130. (b) J. Barluenga, J. Santamaría, M. Tomás, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2259. (c) Y. Cheng, O. Meth-Cohn, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2507. (d) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 271.
- [108] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.
- [109] G. B. Schuster, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, 22, 311.
- [110] E. Iwamoto, K. Hirai, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14664.
- [111] H. Tomioka, E. Iwamoto, H. Itakura, K. Hirai, *Nature* **2001**, 412, 626.
- [112] A. R. W. McKellar, P. R. Bunker, T. J. Sears, K. M. Evenson, R. J. Saykally, S. R. Langhoff, *J. Phys. Chem.* **1983**, 79, 5251.

- [113] H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 154; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 141.
- [114] K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42.
- [115] A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361.
- [116] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Arthus, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2371.
- [117] Für einen Übersichtsartikel, siehe: F. E. Hahn, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1348.
- [118] (a) A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11027. (b) M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2607.
- [119] (a) F. E. Hahn, L. Wittenbecher, R. Boese, D. Bläser, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1931. (b) F. E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Fröhlich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 541.
- [120] (a) R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 344. (b) R. Weiss, S. Reichel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1935. (c) R. Weiss, N. Kraut, F. Hampel, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 473. (d) M. Nonnenmacher, D. Kunz, F. Rominger, T. Oeser, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5647. (e) M. Nonnenmacher, D. Kunz, F. Rominger, T. Oeser, *Chem. Commun.* **2006**, 1378.
- [121] (a) M. Alcarazo, S. J. Roseblade, A. R. Cowley, R. Fernández, J. M. Brown, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 127, 3290. (b) C. Burstein, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6207.
- [122] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1021.
- [123] (a) F. E. Hahn, M. Paas, D. Le Van, T. Lügger, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5243. (b) Für eine spirocyclische Variante, siehe: F. E. Hahn, M. Paas, D. Le Van, R. Fröhlich, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5080.
- [124] (a) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3690. (b) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15195.
- [125] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719.
- [126] A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 365.
- [127] E. Despagne-Ayoub, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10198.

- [128] (a) M. Mayr, K. Wurst, K.-H. Ongania, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256. (b) J. Yun, E. R. Marinez, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2004**, *23*, 4172.
- [129] P. Bazinet, G. P. A. Yap, D. S. Richeson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314.
- [130] C. C. Scarborough, M. J. W. Grady, I. A. Guzei, B. A. Gandhi, E. E. Bunel, S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5269.
- [131] Zum Einsatz von NHCs als Liganden in der RCM, siehe: E. Despagne-Ayoub, T. Ritter, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 193 und die darin zitierten Literaturstellen
- [132] A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.
- [133] H.-W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 75.
- [134] G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073.
- [135] N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis* **1993**, 561.
- [136] M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2607.
- [137] B. Çetinkaya, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, D. B. Shaw, K. Spyropoulos, N. J. W. Warhurst, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 311.
- [138] M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 185.
- [139] A. Fürstner, M. Alcarazo, V. César, C. W. Lehmann, *Chem. Commun.* **2006**, 2176.
- [140] A. Fürstner, M. Alcarazo, V. César, H. Krause, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 34.
- [141] Für weitere Anwendungen der Heterocyclen-Interconversion, siehe: (a) J. R. Struble, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 957. (b) J. R. Struble, J. W. Bode, *Tetrahedron* **2008**, im Druck.
- [142] V. César, *Research report*, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, **2005**.
- [143] J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954.
- [144] T. Hattori, H. Hotta, T. Suzuki, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613.
- [145] A. Fürstner, A. Leitner, *Synlett* **2001**, 290.
- [146] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866.
- [147] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8503.
- [148] C. Yang, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 1020.

- [149] M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642.
- [150] C. Yang, S. P. Nolan, *Synlett* **2001**, 1539.
- [151] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729.
- [152] Y. Sato, T. Yoshino, M. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 31.
- [153] C. Gao, X. Tao, Y. Qian, J. Huang, *Chem. Commun.* **2003**, 1444.
- [154] M. S. Viciu, G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 3607.
- [155] C. Yang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 591.
- [156] Zu Metall-NHC-katalysierten Oxidationsreaktionen, siehe: M. M. Rogers, S. S. Stahl, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 21 und die darin zitierten Literaturstellen.
- [157] Zu Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen mit NHC-Liganden, bei denen nicht Palladium und Ruthenium als Metall eingesetzt werden, siehe: T. N. Tekavec, J. Louie, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 159 und die darin zitierten Literaturstellen.
- [158] Strukturell einfache unsymmetrische Imidazoliumchloride finden breiten Einsatz als ionische Flüssigkeiten. Für einen Übersichtsartikel, siehe: P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772.
- [159] F. Glorius, G. Altenhoff, R. Goddard, C. Lehmann, *Chem. Commun.* **2002**, 2704.
- [160] A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236.
- [161] J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877.
- [162] A. O. Larsen, W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130.
- [163] H. Clavier, L. Coutable, J. C. Guillemin, M. Mauduit, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 921.
- [164] D. Enders, H. Gielen, K. Breuer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3571.
- [165] W. A. Herrmann, L. J. Gooßen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2980; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2805.
- [166] M. T. Powell, D.-R. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878.
- [167] Zum Einsatz von NHCs als Steuerliganden in der asymmetrischen Katalyse, siehe: L. H. Gade, S. Bellemin-Lapponnaz, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 117 und die darin zitierten Literaturstellen.
- [168] Für einen Übersichtsartikel, siehe: M. C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951.

- [169] E. P. Kündig, T. M. Seidel, Y.-X. Jia, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484.
- [170] A. Fürstner, G. Seidel, D. Kremzow, C. W. Lehmann, *Organometallics* **2003**, *22*, 907.
- [171] E. Bappert, G. Helmchen, *Synlett* **2004**, 1789.
- [172] C. Bolm, M. Kesselgruber, G. Raabe, *Organometallics* **2002**, *21*, 707.
- [173] H. Seo, H.-J. Park, B. Y. Kim, J. H. Lee, S. U. Son, Y. K. Chung, *Organometallics* **2003**, *22*, 618.
- [174] A. R. Katritzky, A. Zia, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 131.
- [175] G. Dyker, *Handbook of C-H Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [176] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
- [177] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2002**, 2310.
- [178] (a) L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581. (b) L. Wang, P. B. Shevlin, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3703.
- [179] R. B. Bedford, M. Betham, C. S. J. Cazin in *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 238.
- [180] L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123.
- [181] Für Übersichtsartikel, siehe: L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253 und die darin zitierten Literaturstellen.
- [182] Für Übersichtsartikel zu katalytischen Domino- und Tandemreaktionen, siehe: (a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. (b) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
- [183] Für einige repräsentative Beispiele von Dominoreaktionen, die auf direkten Arylierungen mit Iodiden und Bromiden beruhen, siehe: (a) G. Dyker, J. Körning, P. G. Jones, P. Bubenitschek, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1733. (b) H. A. Wegner, L. T. Scott, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 883. (c) M. A. Campo, Q. Huang, T. Yao, Q. Tian, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506. (d) F. Faccini, E. Motti, M. Catellani, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 78. (e) C. Bressy, D. Alberico, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148. (f) C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2347; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289. (g) L. F. Tietze, F. Lotz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4676. (h) D. J. Cárdenas, B. Martín-Matute, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033 und die darin zitierten Literaturstellen.

- [184] Für eine intramolekulare direkte Arylierung eines Chlorarens in einer Tandemreaktion, siehe: J.-P. Leclerc, M. André, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711.
- [185] L. Ackermann, A. Althammer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627.
- [186] Für einen Übersichtsartikel, siehe: H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
- [187] Für einige ausgewählte, kürzlich veröffentlichte Palladium-katalysierte Carbazolsynthesen, siehe: (a) H.-J. Knölker, J. Knöll, *Chem. Commun.* **2003**, 1170. (b) K. Nozaki, K. Takahashi, K. Nakano, T. Hiyama, H.-Z. Tang, M. Fujiki, S. Yamaguchi, K. Tamao, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051. (c) W. C. P. Tsang, N. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560. (d) M. P. Krah, A. Jäger, T. Krause, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215.
- [188] (a) P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033. (b) W. T. Dent, R. Long, A. J. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1585.
- [189] Für Untersuchungen zum Mechanismus der Dehydrohalogenierung, siehe: D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880.
- [190] Für einen Übersichtsartikel zu patentierten Katalysatorsystemen für Kreuzkupplungsreaktionen, siehe: J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- [191] N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101.
- [192] A. Fürstner, M. Alcarazo, H. Krause, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12676.
- [193] S. J. Roseblade, A. Ros, D. Monge, M. Alcarazo, E. Alvarez, J. M. Lassaletta, R. Fernández, *Organometallics* **2007**, *26*, 2570.
- [194] M. A. Schmidt, M. Movassaghi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 101.
- [195] Für einen Übersichtsartikel zu chiralen Pyridinen, siehe: G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129.
- [196] S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402.
- [197] Für einen Übersichtsartikel, siehe: F. Kröhnke, *Synthesis* **1976**, 1.
- [198] M. Gianini, A. von Zelewsky, *Synthesis* **1996**, 702.
- [199] H. Brunner, R. Störiko, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 407.
- [200] G. Chelucci, G. Orrù, F. Soccolini, *ARKIVOC* **2004**, *14*, 44.

- [201] Für ein repräsentatives Beispiel der Umwandlung eines Methylpyridins in ein Hydroxymethylpyridin, siehe: N. C. Habermehl, P. M. Angus, N. L. Kilah, L. Norén, A. D. Rae, A. C. Willis, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1445.
- [202] A. L. Sauers, D. M. Ho, S. Bernhard, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8910.
- [203] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: Y.-J. Chen, R.-X. Lin, C. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3561.
- [204] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: X. Zeng, D. Coquière, A. Alenda, E. Garrier, T. Prangé, Y. Li, O. Reinaud, I. Jabin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393.
- [205] P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.
- [206] P. de Frémont, E. D. Stevens, M. D. Eelman, D. E. Fogg, S. P. Nolan, *Organometallics* **2006**, *25*, 5824.
- [207] M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279.
- [208] M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450.
- [209] A. Fürstner, H. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343.
- [210] T. Focken, J. Rudolph, C. Bolm, *Synthesis* **2005**, 429.
- [211] W. Zhang, Y. Qin, S. Zhang, M. Luo, *ARKIVOC* **2005**, *14*, 39.
- [212] P. M. P. Gois, A. F. Trindade, L. F. Veiros, V. André, M. T. Duarte, C. A. M. Afonso, S. Caddick, F. G. N. Cloke, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5750.
- [213] Für einen Übersichtsartikel zur Gold-Katalyse, siehe: A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896.
- [214] Für Beispiele enantioselektiver Gold(I)-katalysierter Reaktionen, siehe: (a) M. Sawamura, Y. Ito in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, **1993**, 367. (b) M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, *24*, 1293. (c) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.* **2005**, 3451.
- [215] Für Übersichtsartikel zur Hydroaminierung, siehe: (a) K. C. Hultsch, *Adv. Synth. Cat.* **2005**, *347*, 367. (b) K. C. Hultsch, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1819. (c) J. Seayad, A. Tillack, M. Beller, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368. (d) F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104. (e) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675.

- [216] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.
- [217] Für einen Übersichtsartikel zur Gold-katalysierten Hydroaminierung, siehe: R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.
- [218] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303.
- [219] R. L. LaLonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.
- [220] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070.
- [221] P. Horrillo Martínez, K. C. Hultzsich, F. Hampel, *Chem. Comm.* **2006**, 2221.
- [222] Für das Auftreten dieser (in der asymmetrischen Katalyse) unerwünschten Reaktion, siehe: D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.
- [223] M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.
- [224] Für einen Übersichtsartikel zur enantioselektiven Cyclopropanierung, siehe: H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- [225] Für einige repräsentative Arbeiten zur asymmetrischen intermolekularen Cyclopropanierungen, siehe: (a) B. Moreau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014. (b) R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240. (d) W.-W. Liao, K. Li, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030. (e) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430. (f) C. D. Papageorgiou, M. A. Cubilos de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.
- [226] H.-L. Kwong, W.-L. Wong, W.-S. Lee, L.-S. Cheng, W.-T. Wong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2683.
- [227] Für analoge Alkylierungen zur Synthese Terpen-basierter Bi- und Terpyridine, siehe: (a) P.-F. Teng, C.-S. Tsang, H.-L. Yeung, W.-L. Wong, H.-L. Kwong, I. D. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2237. (b) D. Lötscher, S. Rupprecht, H. Stoeckli-Evans, A. von Zelewsky, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4341. (c) H.-L. Kwong, W.-S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2299. (d) G. Chelucci, G. A. Pinna, A. Saba, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *9*, 531. (e) P. Hayoz, A. von Zelewsky, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5165.

- [228] M. Lindmark-Henriksson, D. Isaksson, K. Sjödin, H.-E. Högberg, T. Vaněk, I. Valternová, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 337.
- [229] A. Köver, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1988**, 22, 6840.
- [230] C. Housseman, *Research report*, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, **2008**.
- [231] W. L. F. Amarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann, Oxford, **1996**.
- [232] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- [233] K. W. Anderson, M. Mendez-Perez, J. Priego, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9563.
- [234] (a) R. W. Murray, M. Singh, *Org. Synth.* **1998**, 9, 288. (b) R. W. Murray, M. Singh, *Org. Synth.* **1997**, 74, 91.
- [235] E. Charney, L. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 7123.
- [236] O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Heterocycles* **1983**, 20, 1907.
- [237] D. Hellwinkel, T. Kistenmacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 945.
- [238] A. Kuwahara, K. Nakano, K. Nozaki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 413.
- [239] Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3739.
- [240] H.-J. Knölker, M. Bauermeister, J. B. Pannek, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2783.
- [241] B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9276.
- [242] L. Zhu, J. Duquette, M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3729.
- [243] K. Mikami, T. Miyamoto, M. Hatano, *Chem. Commun.* **2004**, 2082.
- [244] R. Huang, K. H. Shaughnessy, *Chem. Commun.* **2005**, 4484.