

**Diastereoselektive Synthese von anellierten Pyrrolidinen
über eine NO₃•-induzierte, oxidative, selbstterminierende
Radikalcyclisierungskaskade**



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
Arne Stademann

Kiel 2004

Referentin: Dr. habil. Uta Wille

Koreferent: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2004

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. Wulf Depmeier, Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung
von Frau Dr. habil. Uta Wille
am Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

in der Zeit von Oktober 2000 bis April 2004 angefertigt.

"Mehr Licht!"

Johann Wolfgang von Goethe, Weimar, den 22.03.1832

Frau Dr. habil. Uta Wille möchte ich an dieser Stelle für die Bereitstellung des Themas, die gute Betreuung und dem angenehmen Arbeitsklima danken. Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning danke ich für die Übernahme des Korreferats und die freundliche Integration in seine Arbeitsgruppe. Beiden gilt mein Dank für die zahlreichen fruchtbaren wissenschaftlichen Diskussionen gerade in der Endphase dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern des Hauses, insbesondere denen der spektroskopischen Abteilung, Bibliothek und Werkstatt, danke ich für die zum Teil recht kurzfristigen und unkomplizierten Lösungen von Problemen. Bei Herrn Dr. Wolff möchte ich mich für die interessanten Diskussionen über die NMR-Spektren meiner Verbindungen bedanken.

Herrn Prof. Dr. Rainer Herges danke ich für die gute Zusammenarbeit und das mit der wiederholten Bereitstellung einer Hausstelle entgegengebrachte Vertrauen.

Für die schnelle und stets freundliche Hilfe bei der Bewältigung der bürokratischen Hürden gilt Frau Regina Meinschmidt mein Dank.

Mein Dank gebührt auch Claudia Bartels, Dr. Anke Krüger und Dr. Torsten Winkler für die beharrliche Suche nach den kleinen aber dafür umso gemeineren Fehlern in dieser Arbeit, besonders für die aufbauenden Worte und den Kaffee um elf Uhr nachts - Danke Anke!

Den Mitgliedern der Arbeitskreise Lüning und Herges danke ich für das nette kollegiale und oft auch sehr schmackhafte Miteinander gerade auch nach Laborschluss.

Meinen direkten Laborkollegen Christian Jargstorff und Oliver Krüger zolle ich für das fast immer klaglose Ertragen des Ultraschallbades und der nicht immer geruchsarmen Dreifachbindungen meinen Respekt.

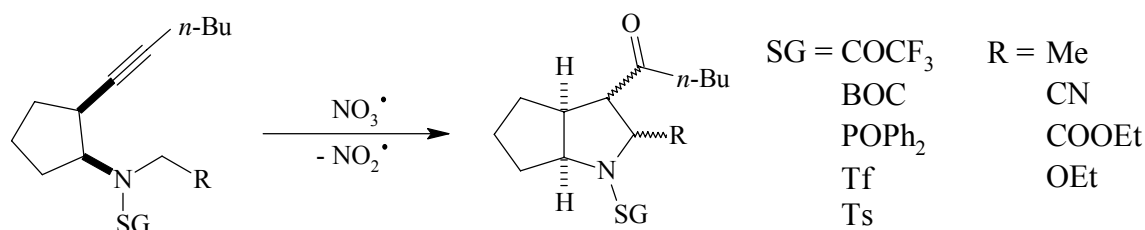
Besonders möchte ich noch denen Menschen danken, die mich den ganzen Weg des Studiums begleitet haben: Stefanie Kierse, Jan Eggert, Frank Fahrenkrug und natürlich Tim Dreessen. Auf dass wir, Tim, noch lange über rote Sweatshirts und Sonnenschein philosophieren werden.

Zum Abschluss natürlich all meinen Freunden und denen, die mir Glück gewünscht haben, vielen Dank für die aufmunternden Worte.

Für die uneingeschränkte Unterstützung während all dieser Jahre meinen Eltern ganz besonders großes Danke.

Zusammenfassung

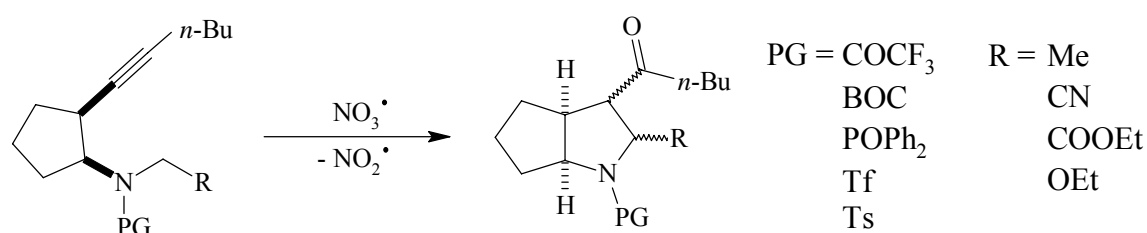
In dieser Arbeit wird die Synthese von anellierten Pyrrolidinen durch eine Nitrat-Radikal (NO_3^\bullet)-induzierte, selbstterminierende, oxidative Radikalcyclisierungskaskade und die Diastereoselektivität dieser Reaktion untersucht. Hierzu wurden die 2-alkinsubstituierten Cyclopentylamine mit verschiedenen Schutzgruppen (SG) und Substituenten (R) synthetisiert und mit photogeneriertem NO_3^\bullet umgesetzt.



Im ersten Schritt der Kaskade addiert NO_3^\bullet vermutlich an die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung, gefolgt von einem 1,5-Wasserstoffatomtransfer aus der Seitenkette in α -Position zum Stickstoff. Danach schließt sich der Ring in einer 5-*exo*-Cyclisierung, um im letzten Teil der Sequenz NO_2^\bullet abzuspalten. Die Ergebnisse zeigten, dass eine erfolgreiche Cyclisierung stark von der verwendeten Schutzgruppe abhängt. In den untersuchten Systemen erwiesen sich die Sulfonsäureamide (Tf, Ts) als die besten Schutzgruppen, was auf den sehr starken Elektronenzug und die damit verbundene gute Stabilisierung der Übergangszustände zurückgeführt werden kann. Diese Reaktionen führten zu den oben dargestellten anellierten Pyrrolidinen. Bei der Cyclisierung des triflatgeschützten Amins konnte mit einem bicyclischen Cyclopropanderivat ein bei diesen Reaktionen bisher nicht beobachtetes Nebenprodukt isoliert und identifiziert werden. Die Diastereoselektivität der 5-*exo*-Cyclisierung wurde mit Hilfe des *Beckwith-Houk-Schiesser*-Modells und einer Analyse der Konformationen in den Ausgangsverbindungen erklärt. Auch die Einflüsse des zweiten *N*-Substituenten auf die Diastereoselektivität der Cyclisierung wurden untersucht, wobei sich zeigte, dass Gruppen, die zu einer Donor-, Akzeptor- oder Bisakzeptorstabilisierung des intermediären α -*N*-Radikals in der Lage sind, die Diastereoselektivität zusätzlich zu beeinflussen.

Abstract

In this work, the synthesis of bicyclic pyrrolidines using a nitrate (NO_3^\bullet) radical induced oxidative, self-terminating radical cyclization cascade and the diastereoselectivity of this reaction is explored. Therefore, 2-alkynyl substituted cyclopentylamines were synthesized using various protecting groups (PG) and substituents (R) and treated with photochemically generated NO_3^\bullet .



Presumably, the cascade starts with the *intermolecular* addition of NO_3^\bullet to the $\text{C}\equiv\text{C}$ triple bond, followed by a 1,5-hydrogen atom transfer from the alkyl chain in α -position to nitrogen. After a 5-*exo* cyclization to the $\text{C}=\text{C}$ double bond the sequence is terminated by release of NO_2^\bullet . The success of the cyclization significantly depends on the various protecting groups. The best results of this reaction were obtained with sulfonamides (Ts, Tf). Due to the strong electron withdrawing effects of these groups, the stability of the transition states are increased. Beside the bicyclic pyrrolidines shown in the figure a bicyclic cyclopropane compound was formed in the cyclization of the triflate protected amine which was never observed previously. The diastereoselectivity of the 5-*exo* cyclization was explained using the *Beckwith-Houk-Schiesser* model and analysis of the conformation of the starting materials. The influence of the other *N*-substituent on the diastereoselectivity was also studied. It turned out that substituents, which lead to a donor, acceptor or bisacceptor stabilization of the intermediate α -*N*-radicals, may additionally influence the diastereoselectivity.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vorkommen und Eigenschaften ausgesuchter, hoch substituierter bicyclischer Pyrrolidine	1
1.2	Ausgewählte Beispiele zur Synthese von bicyclischer Pyrrolidine	3
1.3	Anorganische Radikale	5
1.3.1	Das Nitratradikal NO_3^\bullet : Entdeckung und Reaktionen in der Atmosphäre	6
1.3.2	Das NO_3 -Radikal in Lösung	9
1.3.3	NO_3^\bullet in organischen Synthesen	10
1.3.4	Addition von NO_3^\bullet an C-C-Mehrfachbindungen	12
2	Zielsetzung	19
3	Synthesen der Ausgangsverbindungen	21
3.1	Darstellung des Trifluoressigsäureamids 76	24
3.2	Darstellung des BOC-geschützten Amins 78	24
3.3	Darstellung des Diphenylphosphinsäureamids 80	25
3.4	Darstellung des triflatgeschützten Amins 82	25
3.5	Darstellung des tosylgeschützten Amins 84	26
3.6	Einführung des <i>N</i> -Substituenten	27
4	Struktur der Ausgangsverbindungen	29
4.1	Struktur des Trifluoressigsäureamids 86	29
4.2	Struktur des BOC-geschützten Amins 87	30
4.3	Struktur des Diphenylphosphinsäureamids 88	31
4.4	Struktur des triflatgeschützten Amins 89	31
4.5	Struktur des tosylgeschützten Amins 90	31
4.6	Struktur der Tosylamide 91, 92 und 94	32
5	Cyclisierungsreaktionen	33

Inhaltsverzeichnis

5.1	Allgemeine Überlegungen zur Versuchsdurchführung.....	33
5.2	Durchführung der Cyclisierungsreaktionen	35
5.3	Analytik.....	36
5.4	Umsetzung des trifluoressigsäuregeschützten Amins 86 mit NO ₃ [•]	37
5.5	Umsetzung des BOC-geschützten Amins 87 mit NO ₃ [•]	38
5.6	Umsetzung des Diphenylphosphinamids 88 mit NO ₃ [•]	40
5.7	Umsetzung des triflatgeschützten Amins 89 mit NO ₃ [•]	41
5.8	Umsetzung des tosylatgeschützten Amins 90 mit NO ₃ [•]	44
5.9	Umsetzung der Tosylamide mit NO ₃ [•] bei Variation des <i>N</i> -Substituenten.....	46
5.9.1	Umsetzung von 91 mit NO ₃ [•]	46
5.9.2	Umsetzung von 92 mit NO ₃ [•]	49
5.9.3	Umsetzung von 93 mit NO ₃ [•]	50
6	Mechanistische Betrachtungen	52
6.1	Mechanismus der Bildung der Pyrrolidinderivate	52
6.2	Bildung des Diketons	53
6.3	Bildung des Cyclopropylderivates 108	54
7	Überlegungen zur Stereochemie	56
7.1.1	Grundlagen des <i>Beckwith-Houk</i> -Modells ^[41, 42, 43]	56
7.1.2	Entstehung der Stereochemie an C-5	57
7.1.3	Erklärung der Stereochemie an C-1	60
7.1.4	Einfluss des C-1 Substituenten.....	62
7.2	Diastereoselektivität des Cyclopropanderivats 108	63
8	Zusammenfassung und Ausblick	65
8.1	Zusammenfassung.....	65
8.2	Ausblick	66
9	Experimenteller Teil	68

Inhaltsverzeichnis

9.1	Hinweise zum experimentellen Teil.....	68
9.2	Synthesen der Ausgangsverbindungen.....	72
9.2.1.1	<i>trans</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentanol (73).....	72
9.2.1.2	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentylphthalimid (74).....	73
9.2.1.3	<i>cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentylamin (75).....	74
9.2.1.4	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyltrifluoressigsäureamid (76).....	75
9.2.1.5	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>N</i> -ethyltrifluoressigsäureamid (86).....	76
9.2.1.6	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentylcarbamid- <i>tert</i> -butylester (78).....	78
9.2.1.7	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>N</i> -ethylcarbamid- <i>tert</i> -butylester (87).....	79
9.2.1.8	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-diphenylphosphinsäureamid (80).....	80
9.2.1.9	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>N</i> -ethyldiphenylphosphinsäureamid (88)	81
9.2.1.10	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyltrifluormethylsulfonsäureamid (82).....	83
9.2.1.11	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>N</i> -ethyltrifluormethylsulfonsäureamid (89).....	84
9.2.1.12	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>p</i> -toluolsulfonsäureamid (84).....	85
9.2.1.13	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>N</i> -ethyl- <i>p</i> -toluolsulfonsäureamid (90).....	86
9.2.1.14	<i>N</i> -Cyanomethyl- <i>N-cis</i> -2-hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>p</i> -toluolsulfonsäureamid (91).....	87
9.2.1.15	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>N</i> -2"-ethoxy-2"-oxoethyl- <i>p</i> -toluolsulfonsäureamid (92).....	88
9.2.1.16	<i>N-cis</i> -2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl- <i>N</i> -ethoxymethyl- <i>p</i> -toluolsulfonsäureamid (94).....	90
9.3	Belichtungen.....	91
9.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	91
9.3.2	Reaktionen der Alkinyamide mit NO ₃ [•] - Untersuchungen mit verschiedenen <i>N</i> -Schutzgruppen.....	92
9.3.2.1	Umsetzung von 86 mit NO ₃ [•]	92
9.3.2.2	Umsetzung von 87 mit NO ₃ [•]	94
9.3.2.3	Umsetzung von 88 mit NO ₃ [•]	95
9.3.2.4	Synthese von (1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Methyl-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> -trifluormethylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (107a) und	

Inhaltsverzeichnis

	(1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Methyl-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> -trifluormethylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (107b)	97
9.3.2.5	(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-(±)- <i>N</i> -Ethyl- <i>N</i> -6-1"-oxopentyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl-trifluormethylsulfonsäureamid (108)	100
9.3.2.6	Synthese von (1 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Methyl-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (109a) und (1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Methyl-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (109b)	101
9.3.3	Reaktionen der Alkinylamide mit NO ₃ [•] - Untersuchungen mit verschiedenen <i>N</i> -Substituenten	104
9.3.3.1	Synthese von (1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Cyano-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (110a) und (1 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Cyano-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (110b)	104
9.3.3.2	Synthese von (1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Ethyloxycarbonyl-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (111a) und (1 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Ethyloxycarbonyl-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (111b)	107
9.3.3.3	Synthese von (1 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Methoxy-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (112a) und (1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-(±)-3-Methoxy-4-1"-oxopentyl- <i>N</i> - <i>p</i> -toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (112b)	109
9.3.4	Gaschromatographische Untersuchungen der Belichtungsversuche.....	110
10	Literaturverzeichnis.....	112


Abkürzungen und Erläuterungen


Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AIBN	Azabis- <i>iso</i> -butyronitril
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
CI	Chemische Ionisation
COSY	correlated spectroscopy
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
ET	Elektronentransfer
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
GC-MS	an einen Gaschromatographen gekoppeltes Massenspektrometer
ges.	gesättigt
HAT	Wasserstoffatomtransfer
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot-Spektroskopie
LOMO	lowest occupied molecular orbital
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MS	Massenspektrometer
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propyl

Abkürzungen und Erläuterungen

NOE	KernOverhauserEffekt
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
org.	organisch
Ph	Phenyl
ppm.	parts per million
proz.	prozentig
Raumtemp.	Raumtemperatur
R_f	Retentionsfaktor
Schmp.	Schmelzpunkt
SET	single electron transfer
Sdp.	Siedepunkt
SOMO	single occupied molecular orbital
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
t_{Ret}	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
wässr.	wässrig

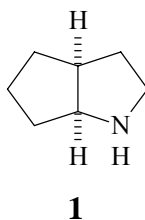
 Dieses Symbol steht in chemischen Formeln für Bindungen, die oberhalb der Papierebene liegen.

 Dieses Symbol steht in chemischen Formeln für Bindungen, die unterhalb der Papierebene liegen.

In dieser Arbeit wurden jeweils Racemate betrachtet, weshalb Bindungen jeweils nur die relative Lage der Substituenten anzeigen und für die absolute Konfiguration nach CIP keine Bedeutung haben.

1 Einleitung

Das weit verbreitete Vorkommen des Pyrrolidinrings in stickstoffhaltigen Naturstoffen macht die synthetische Herstellung dieses Systems zu einer wichtigen Aufgabe in der Organischen Chemie. Vielfach ist der Pyrrolidinring mit einem oder weiteren Ringen kondensiert, wie in **1** dargestellt.



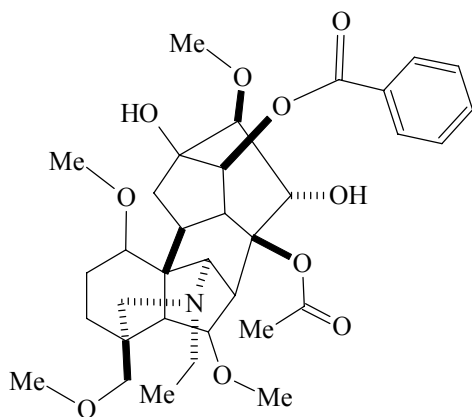
1.1 Vorkommen und Eigenschaften ausgesuchter, hoch substituierter bicyclischer Pyrrolidine



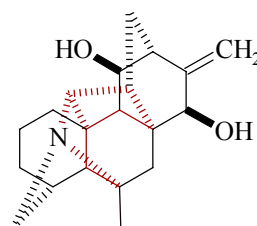
Abb. 1.1
Aconitum
napellus.

Stickstoffheterocyclen, wie hochsubstituierte bicyclische Pyrrolidine und Piperidine, sind als Substruktur in zahlreichen Naturstoffen der Alkaloidgruppe vertreten. So findet man Aconitin (**2**) als Vertreter der Aconitum-Alkaloide in verschiedenen Aconitumarten wie *Aconitum napellus*, dem blauen Eisenhut, die zur Familie der Hahnenfußgewächse gehören.^[1] Es handelt sich um eines der stärksten bekannten Pflanzengifte, dessen schnelle und heftige Auswirkungen auf das Kreislauf- und Nervensystem bis zum Tod führen können. Eben diese Wirksamkeit macht die Gruppe der Aconitum-Alkaloide zu einem interessanten homöopathischen Mittel bei der Behandlung fieberhafter Erkältungskrankheiten, Entzündungen, Störungen der Herzfunktion und Nervenschmerzen.^[2] Auch die Wirkung des Kobusins (**3**), einer aconitinverwandten Struktur und Hauptbestandteil der *Aconitum yesoense* bzw. *macroyesoense*, auf den kutanen Blutfluss findet in Pharmazie und Medizin wachsende Aufmerksamkeit.^[3]

Einleitung

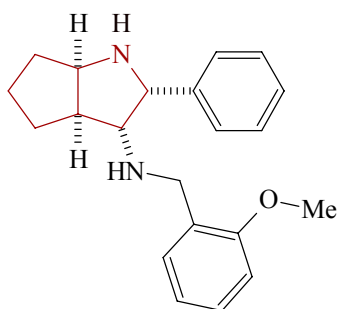


2



3

Auch weniger komplexe Verbindungen mit einer Pyrrolidinsubstruktur können pharmakologisch hochwirksam sein. So erwies sich das phenylsubstituierte bicyclische Pyrrolidinderivat **3** in *in vitro*-Tests als potenter Substanz-P-Antagonist, weshalb ein Einsatz als Antidepressivum oder Schmerzmittel diskutiert wird.^[4]

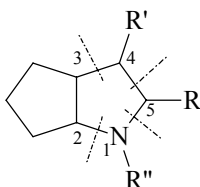


4

Wie zahlreiche Beispiele belegen, ist die hohe pharmakologische Aktivität oft auf die diversen Stereozentren dieser Verbindungen zurückzuführen. Dabei ist es, wie die Untersuchungen zu **4** zeigen, nicht unbedingt nötig, die Verbindungen enantiomerenrein herzustellen, aber doch zumindest diastereoselektiv.^[4] Die pharmakologischen Eigenschaften bicyclischer Pyrrolidine wecken das Interesse, solche Verbindungen auch auf synthetischem Wege darzustellen.

1.2 Auswählte Beispiele zur Synthese von bicyclischen Pyrrolidinen

Die Darstellungsmethoden bicyclischer Pyrrolidine können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden, abhängig von der Position, an der der Ringschluss erfolgen soll.



Am häufigsten beschrieben sind die 1,2 und 1,5-Verknüpfungen, bei denen der Stickstoff nucleophil einen Kohlenstoff angreift. Beispiele für diese Methode finden sich bei Cyclisierungen von γ -Aminosäuren^[5] oder ihren Estern **5** zu Lactamen **6**,^[6] die durch Reduktion zu den gewünschten Pyrrolidinen umgesetzt werden können.^[6,7] In anderen Verfahren konnten auch Epoxide geöffnet^[8] oder der Stickstoff an den Carbonylkohlenstoff von Aldehyden und Ketonen **9** zu Halbaminalen **10** addiert werden.^[9] Eine Auswahl der verschiedenen Reaktionen ist in Abb. 1.2 dargestellt.

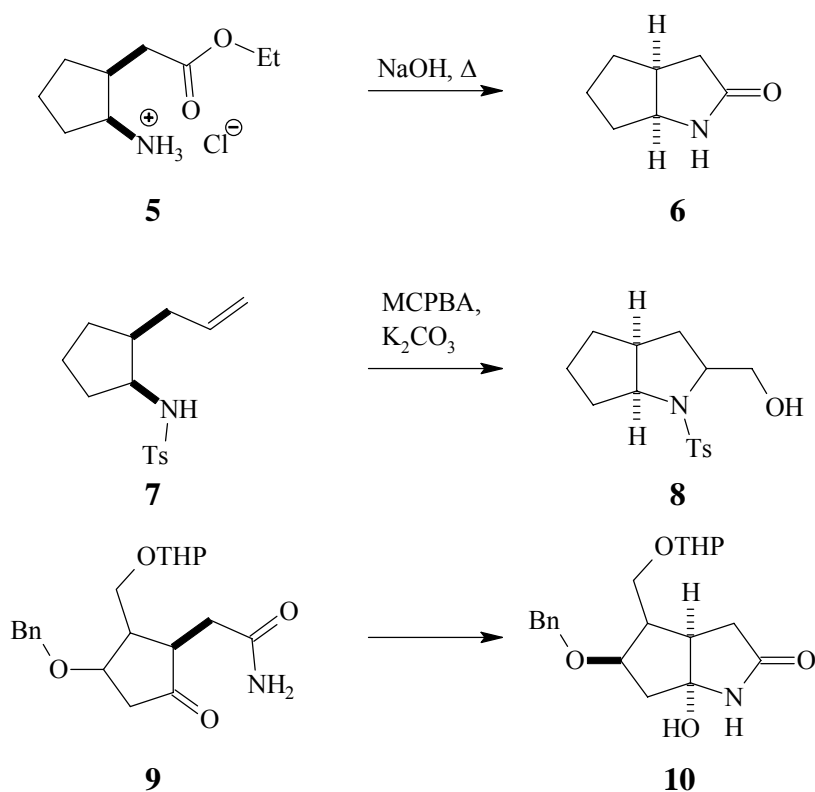


Abb. 1.2 Ausgewählte Beispiele für die Synthese bicyclischer Pyrrolidine.^[6,8a,9b]

Einleitung

Auch sind Reaktionen mit C-C-Doppel- und Dreifachbindungen bekannt,^[10] die im Falle der 1,5-Verknüpfung durch Übergangsmetallkomplexe aktiviert werden können.^[11] Eine radikalische Variante einer 1,2-Verknüpfung wurde von *S. Z. Zard et al.* in der Literatur beschrieben.^[12] Wie in Abb. 1.3 dargestellt, wird aus dem Thiocarbazonderivat **11** das Amidylradikal **12** erzeugt, das an die C=C-Doppelbindung des Cyclopentenrests im Sinne einer 5-*exo*-Cyclisierung addiert. Das Tributylzinnhydrid überträgt ein Wasserstoffatom auf das entstandene Radikal **13** und setzt die Kettenreaktion mit **11** fort.

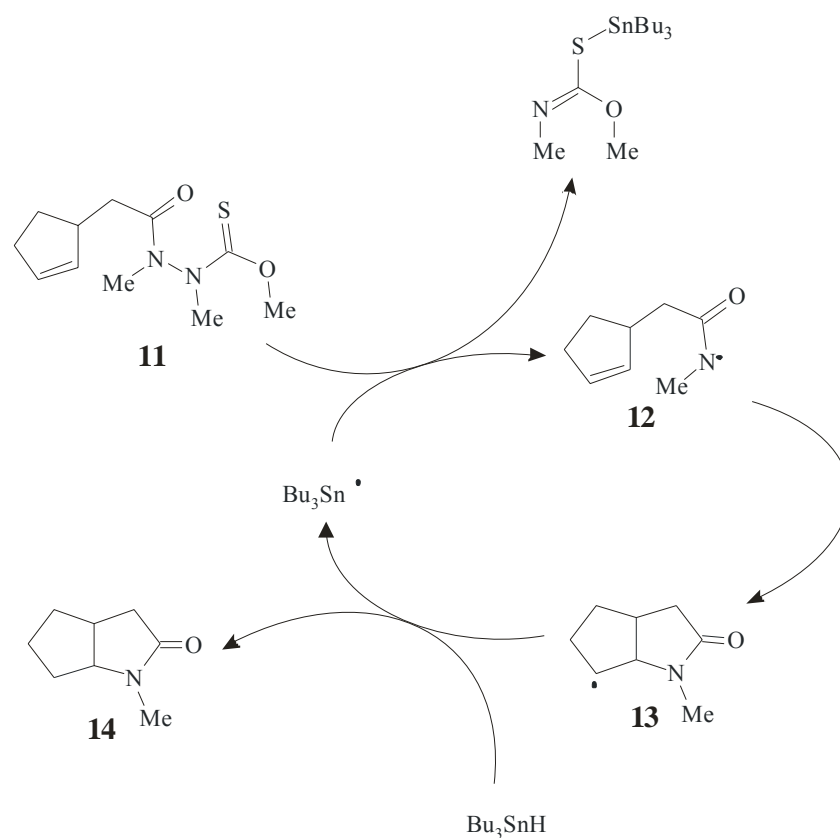


Abb. 1.3 Radikalische Verknüpfung der 1,2 Bindung nach *Zard et al.*^[12]

Für die den Ringschluss zwischen C-3 und C-4 sind ebenfalls radikalische Reaktionen bekannt, die Tributylzinnhydrid^[13] oder Mangan(III)acetat^[14] als Wasserstoffdonator bzw. Elektronenacceptor nutzen. Die beschriebenen Radikalcyclisierungen führen beide zum *cis*-bicyclischen Pyrrolidin.

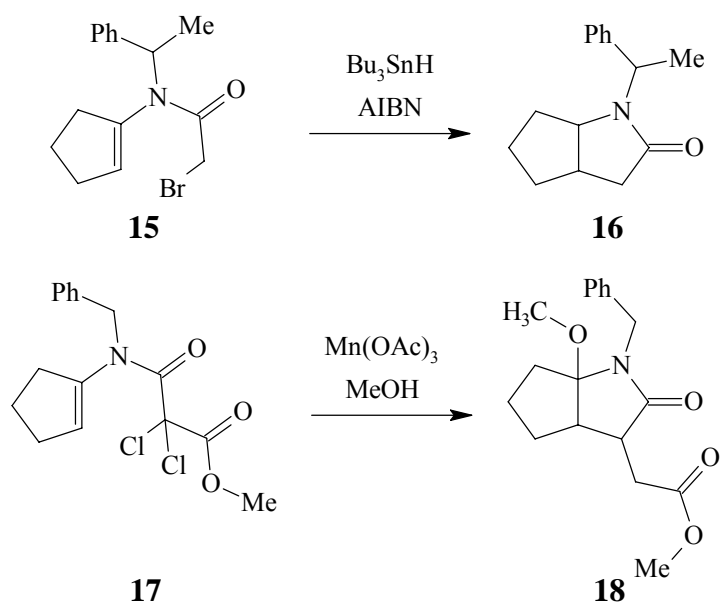


Abb. 1.4 Radikalcyclisierungen in 3,4 Position.^[13,14]

Einzig die Knüpfung der 4,5-Bindung zu einem bicyclischen Pyrrolidin ist, ausgehend von einem Cyclopentylderivat, in der Literatur nach unserer Kenntnis bislang nicht beschrieben worden.

Wie aus den Abb. 1.2 bis Abb. 1.4 ersichtlich, führen die meisten zur Verfügung stehenden Reaktionen zu Lactamen wie **7** und **9**, die am Carbonylkohlenstoff über keine Stereoinformation verfügen. Bei vielen Radikalcyclisierungen kommt die Verwendung von giftigen Schwermetallhydriden als Radikalvorläufer und -kettenträger hinzu, die sich meist nur schwer aus den Mischungen abtrennen lassen. Aus diesem Grund wäre die Entwicklung ungiftiger Alternativen, wie sie bereits in weiten Teilen der Radikalchemie eingeführt wurden^[15] und die zugleich im Pyrrolidinring neue Stereozentren aufbauen, wünschenswert.

1.3 Anorganische Radikale

In der Vergangenheit nutzten die meisten Reaktionen C-zentrierte Radikale, aber Konzepte mit heteroatomzentrierten Radikalen holen bei der Entwicklung langsam auf. O-zentrierte Radikale (RO•) wurden in *intramolekularen* Addition an C-C-Mehrfachbindungen zur Synthese von sauerstoffhaltigen Heterocyclen intensiv untersucht,^[16] fanden aber, was

Einleitung

intermolekulare Reaktionen betraf, abgesehen von molekularem Sauerstoff selbst, bislang nur wenig Beachtung.^[17] Im Fall der am besten untersuchten Radikale, der Alkoxyradikale, lag vornehmlich an den Nebenreaktionen, wie Wasserstoffatomtransfer (HAT) oder β -Fragmentierung, die beide schneller als die Addition an C-C-Mehrfachbindungen ablaufen.^[18]

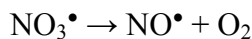
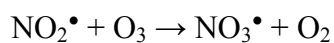
Ein neues Konzept, diese Probleme zu umgehen, verfolgen seit Mitte der 1990er Jahre *U. Wille et al.*^[19] mit dem Austausch des organischen Teils in "RO•" gegen einen anorganischen Rest "X", der anstelle eines Kohlenstoffatoms Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann. Das Nitratradikal (NO_3^\bullet), das Sulfatradikalanion ($\text{SO}_4^{\bullet-}$) und das Hydroxylradikal (HO^\bullet), die aufgrund des fehlenden Kohlenstoffs auch als anorganische Radikale bezeichnet werden können, wurden in *intermolekularen* Additionsreaktionen untersucht. In Ermangelung einer stabilen Abgangsgruppe scheidet die β -Fragmentierung als mögliche Nebenreaktion aus, und durch die geeignete Wahl der Radikalvorläufer kann auf Schwermetalle verzichtet werden. Im Folgenden sollen exemplarisch die Eigenschaften und Reaktionen des bislang am intensivsten untersuchten Radikals, NO_3^\bullet , genauer betrachtet werden.

1.3.1 Das Nitratradikal NO_3^\bullet : Entdeckung und Reaktionen in der Atmosphäre

Bereits 1881 entdeckten *P. Hautefeuille* und *J. Chappuis*^[20] das Nitratradikal NO_3^\bullet durch Absorptionsspektroskopie, aber erst 1976 begann mit dem Nachweis des Radikals in der Stratosphäre^[21] und zwei Jahre später in der Troposphäre^[22] durch *J. F. Noxon et al.* das Interesse der Atmosphärenchemiker zu wachsen.^[23] Heute gilt das Nitratradikal, trotz des in diesen Schichten hohen Ozongehaltes, wegen seiner höheren Reaktivität als wichtigste oxidierende Spezies in der nächtlichen Atmosphäre. Bei der Messung eines Konzentrations-Zeit-Profiles bei Riverside in Kalifornien stieg die Konzentration innerhalb von nur 90 min von 0 ppt auf einen Maximalwert von 300 ppt, was sich durch die Generierung und den Abbau des Radikals in der Atmosphäre erklären lässt.^[23] Es bildet sich durch die Reaktion von Stickstoffdioxid mit Ozon, wird aber am Tage durch Photolyse bei

Einleitung

Wellenlängen $\lambda < 630$ nm schnell wieder zu Stickstoffdioxid und atomarem Sauerstoff bzw. zu Stickstoffmonoxid und Sauerstoff zersetzt.



Bei den Reaktionen von NO_3^\bullet in der Stratosphäre wird meist eine Sauerstoffübertragung auf andere Atome und Radikale beobachtet, wohingegen sich in der Troposphäre vielfältigere Reaktionen zeigen. So kommt es mit gesättigten Kohlenwasserstoffen oder Aldehyden zu einer Wasserstoffatomübertragung (HAT = hydrogen atom transfer), wodurch Alkyl- **10** bzw. Acylradikale **11** gebildet werden (Abb. 1.5).

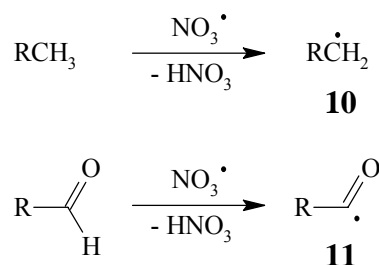


Abb. 1.5 Wasserstoffatomabstraktion durch NO_3^\bullet .

Mit C-C-Mehrfachbindungen reagiert das Radikal wegen seiner Elektrophilie unter Addition, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit stark von der Elektronendichte der C=C-Doppel- bzw. C≡C-Dreifachbindung abhängt (siehe Kap. 1.3.4). Im Falle des Alkens wird ein nitrathaltiges Alkylradikal **12**, beim Alkin ein Vinylradikal **13** gebildet (Abb. 1.6).

Einleitung

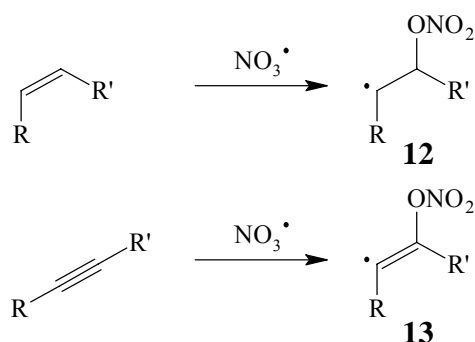


Abb. 1.6 Reaktionen von NO₃[•] mit C-C-Mehrfachbindungen.

Die Mechanismen der Reaktion von NO₃[•] mit aromatischen Verbindungen konnten mit Hilfe der Laser-Flash-Photolyse untersucht werden.^[24] Hier zeigte sich, dass die Nitratradikale in Reaktionen mit elektronenreichen Aromaten vom Typ **14a** zunächst als Oxidationsmittel fungieren. In einer Elektronentransferreaktion wird intermediär das Radikalkation **15a** gebildet, das zum Benzylradikal **16a** deprotoniert (Abb. 1.7).

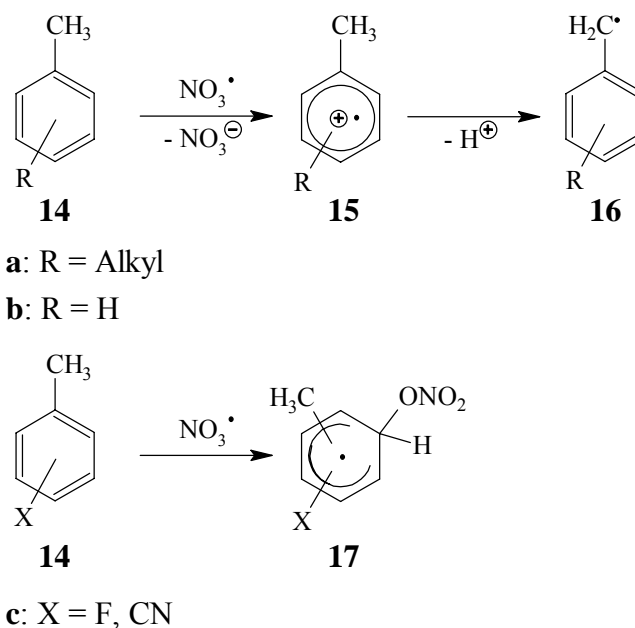
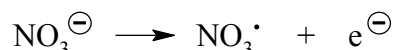


Abb. 1.7 Reaktion von NO₃[•] mit Aromaten.

Weniger reaktive Alkylaromaten wie Toluol (**14b**) reagieren unter nahezu konzertiertem Elektronentransfer und Wasserstoffatomabstraktion,^[25] während elektronenarme Aromaten wie **14c** das NO₃[•] zunächst an das π-System addieren.^[26] Die bei den beschriebenen Reaktionen gebildeten Radikale reagieren mit dem in der Erdatmosphäre enthaltenen Sauerstoff zu den entsprechenden Peroxyradikalen.

1.3.2 Das NO₃-Radikal in Lösung

Für die Generierung von NO₃• in der Gasphase sind zahlreiche Methoden bekannt.^[23] Bei Nutzung für synthetische Anwendungen muss das Radikal in ausreichender Konzentration in flüssiger Phase erzeugt werden können. Eine Quelle ist die anodische Oxidation anorganischer Nitrate, wie Lithiumnitrat oder von Tetraalkylammoniumnitraten.^[27]

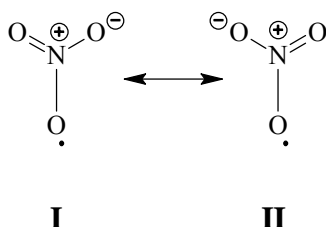


Eine weitere Möglichkeit bietet die Photolyse von Cer(IV)nitraten, meist Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN).



CAN wird zu dem nur kurzlebigen Komplex CAN* angeregt, welcher unter Elektronentransfer und gleichzeitiger Reduktion von Cer(IV) rasch zu NO₃• und Cer(III) zerfällt.^[28] Diese Reaktion kann sowohl in wässrigen^[29] als auch in nichtwässrigen Lösungsmitteln durchgeführt werden.^[25,26,30,31,32]

Während für das Nitratradikal in der Gasphase eine D_{3h}-Symmetrie angenommen wird, bei der die negative Ladung und das ungepaarte Elektron vollständig über die drei Sauerstoffatome delokalisiert sind,^[30] wird in Lösung eine Y-Form mit C_{2v}-Symmetrie vermutet. Das Radikalzentrum ist an einem Sauerstoff lokalisiert, was durch die beiden kanonischen Strukturen **I** und **II** ausgedrückt wird.^[31]



Die Lebensdauer des NO₃-Radikals in Acetonitril beträgt nach *E. Baciocchi* und *S. Steenken et al.*^[25] 85 μs und wurde durch Messung der Abnahme der Signalintensität im Absorptionsmaximum (λ = 630 nm) der photolytisch generierten Radikale bestimmt.

1.3.3 NO₃• in organischen Synthesen

In der präparativen organischen Synthese wurde das NO₃-Radikal bislang nur selten eingesetzt. Meist wird das Radikal genutzt, um in elektrochemischen Oxidationen als Mediator zu wirken. So erfordert die indirekte anodische Oxidation von Alkoholen in Gegenwart von Lithiumnitrat ein deutlich niedrigeres Potential als die direkte.^[27a,c] Erklärt wurde dies durch die anodische Bildung des Nitratradikals, das am tertiären Kohlenstoff ein Wasserstoffatom abstrahiert. Das gebildete Radikal **19** wird leichter oxidiert als der eingesetzte Alkohol **18**, wobei neben der direkten anodischen Oxidation auch Elektronentransfer durch NO₃• erfolgen kann. Abschließend deprotoniert das Kation **20** zum Keton **21** (Abb. 1.8). Die Wirksamkeit von NO₃• verdeutlicht die Betrachtung der Stromausbeute. Betrag sie bei der direkten Oxidation nur 5 %, so stieg sie in Anwesenheit des Lithiumnitrats auf 80 %.

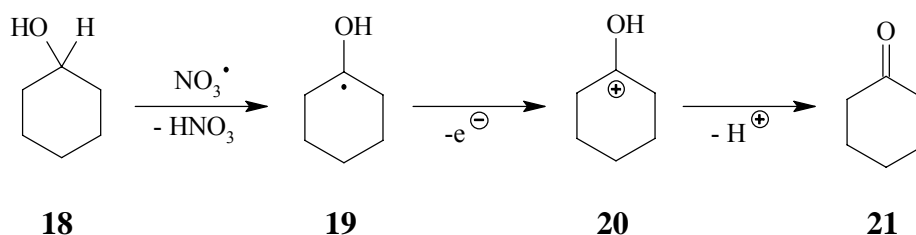


Abb. 1.8 NO₃• als Mediator in der anodischen Oxidation nach *Shono et al.*^[27a,c]

Eine NO₃•-induzierte Wasserstoffatomabstraktion leitet auch die von *T. Shono et al.*^[33] beobachtete oxidative Etherspaltung ein (Abb. 1.9).

Einleitung

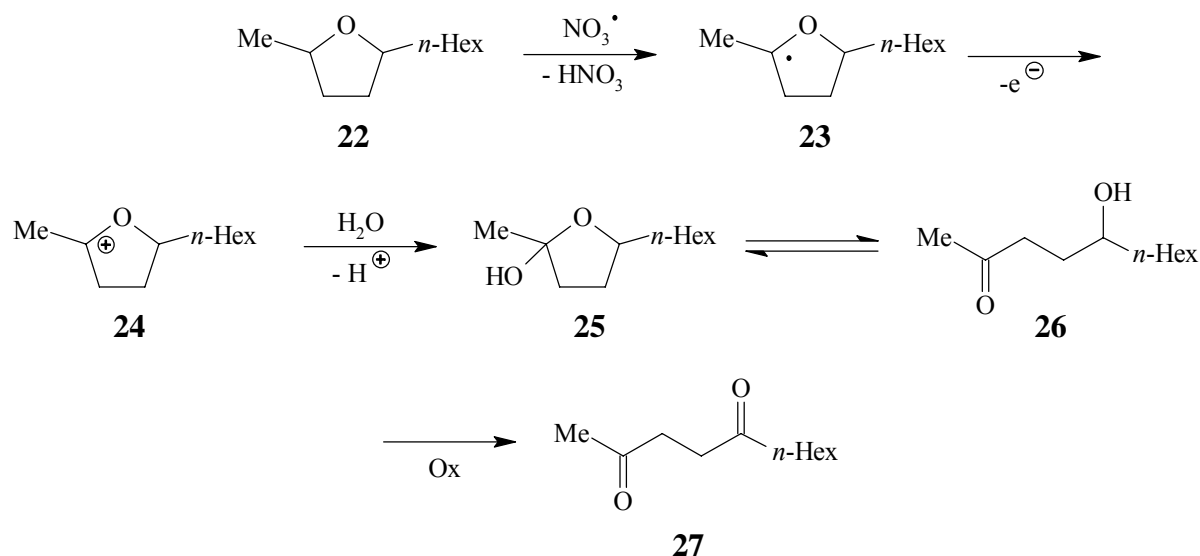


Abb. 1.9 NO_3^\bullet als Mediator der oxidativen Etherspaltung nach *Shono et al.*^[33]

Nach einem Elektronentransfer wird das Kation **24** mit Wasser abgefangen. Der Öffnung des cyclischen Halbacetals **25** zum Hydroxyketon **26** folgt die Oxidation zum Diketon **27**, wie in Abb. 1.9 beschrieben.

Ebenfalls von *T. Shono et al.*^[34] stammt eine Synthese von 1,4-Diketonen vom Typ **32**, bei der durch NO_3^\bullet -induzierten HAT aus Aldehyden, zum Beispiel **28**, erhaltene Acylradikale **29** an elektronenarme Olefine **30** addiert werden. In dieser Sequenz fällt auf, dass das gebildete Radikal **31** nicht durch Wasserstoffatomabstraktion im Sinne einer Kettenreaktion reagiert, wobei Reaktionsprodukte des Typs **33** erhalten werden, sondern mit einem weiteren Acylradikal **29** rekombiniert. Verantwortlich hierfür ist die Art der Radikalerzeugung, da bei der Elektrolyse an der Elektrodenoberfläche Radikale in hohen Konzentrationen erzeugt werden. So wird hier, im Gegensatz zu klassischen Radikalkettenreaktionen, in denen die Radikale in hoher Verdünnung vorliegen, die Radikal-Rekombination zum Hauptreaktionskanal (Abb. 1.10).

Einleitung

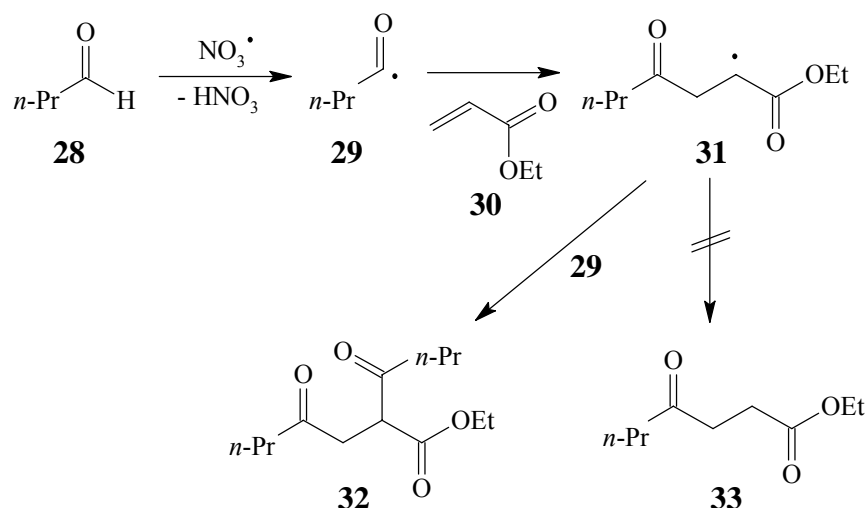


Abb. 1.10 Addition von Acylradikalen an elektronenarme Doppelbindungen nach *Shono et al.*^[34]

Mitte der 1990er Jahre wurde von *H. Suzuki et al.* eine neue, milde Methode der aromatischen Nitrierung beschrieben, die mit Stickstoffdioxid im Ozonstrom erfolgt.^[35] Hierbei wird angenommen, dass, analog zur Reaktion in der Atmosphäre (siehe Kap. 1.3.1), zunächst NO_3^\bullet entsteht, das den Aromaten **34** oxidiert. Das Radikalkation **35** rekombiniert mit Stickstoffdioxid zum σ -Komplex **36**, aus dem schließlich ein Proton abgespalten wird (Abb. 1.11).

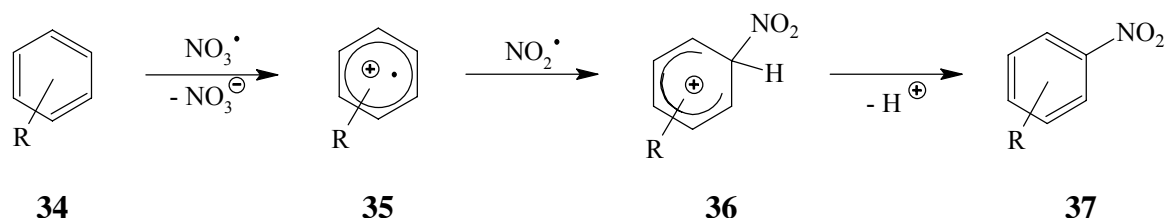


Abb. 1.11 Mechanismus der *Kyodai*-Nitrierung nach *Suzuki et al.*^[35]

Diese so genannte *Kyodai*-Nitrierung diente inzwischen zur Nitrierung vieler aromatischer Verbindungen.^[35]

1.3.4 Addition von NO_3^\bullet an C-C-Mehrfachbindungen

Wie bereits in Abschnitt 1.3 erwähnt, sind Alkoxyradikale zur Addition an C=C-Doppel- und C≡C-Dreifachbindungen vermutlich nicht geeignet, da die Reaktion möglicherweise weder mit der schnellen β -Fragmentierung noch mit der Wasserstoffatomabstraktion in Allylstellung

Einleitung

vom Alken oder Alkin konkurrieren kann.^[18] Dagegen sind die Geschwindigkeitskonstanten für die Wasserstoffatomabstraktion durch NO_3^\bullet um eine Größenordnung geringer als die der Additionsreaktionen an C-C-Mehrfachbindungen,^[23,36] so dass Wasserstoffatomabstraktionen bei der Umsetzung von NO_3^\bullet mit ungesättigten Kohlenwasserstoffen im Allgemeinen vernachlässigbar sein sollten.

Um die für den synthetischen Einsatz erforderliche Reaktivität und Selektivität der Radikaladdition vorherzusagen, ist eine Betrachtung der Grenzorbitale erforderlich.^[18,37] Das SOMO eines Radikals wechselwirkt mit dem HOMO bzw. LUMO der ungesättigten Verbindung, je nachdem, zu welchem der beiden Orbitale die Energiedifferenz geringer ist. C-zentrierte Radikale sind durch die induktiven Effekte der Alkylreste elektronenreich, also nucleophil, und reagieren bevorzugt mit dem LUMO. Die elektronegativen Reste anorganischer Radikale, wie die Nitrogruppe im Falle von NO_3^\bullet , senken die Energie des SOMO, wodurch die Elektrophilie des Radikals zunimmt, so dass es daher mit dem HOMO eines π -Systems reagiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist dem Betrag der Energiedifferenz zwischen dem SOMO des Radikals und dem HOMO bzw. LUMO der ungesättigten Verbindung umgekehrt proportional. Diese Energiebeträge lassen sich im Fall elektrophiler Radikale für das HOMO aus dem Ionisierungspotential der ungesättigten Verbindung und für das SOMO aus der Elektronenaffinität des Radikals ableiten, bzw. aus dem Ionisierungspotential des Radikals und der Elektronenaffinität des LUMO im Fall der Addition eines nucleophilen Radikals.^[38]

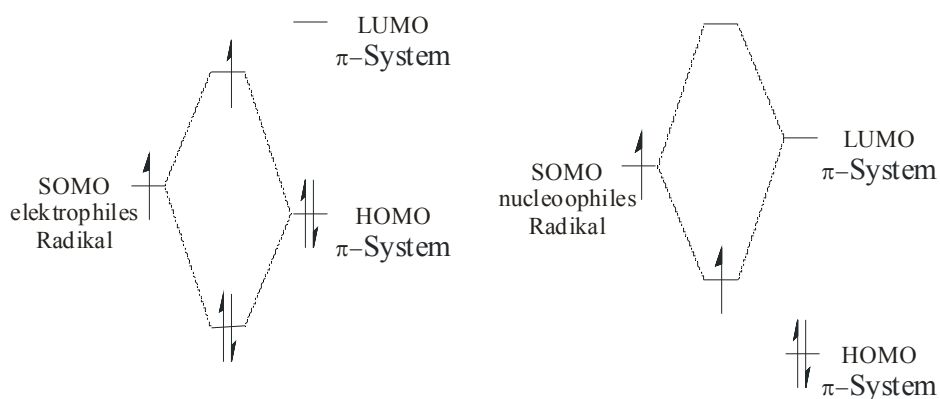


Abb. 1.12 Grenzorbitalschema der Radikaladdition an π -Systeme.

Einleitung

Elektrophile Radikale, wie NO_3^\bullet , reagieren bevorzugt mit den elektronenreichen $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen, da im Vergleich die Nucleophilie der $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung geringer ist. Mehrfachbindungen zu Heteroatomen wie Sauerstoff oder Stickstoff sind wegen ihrer höheren Elektronegativität elektronenarm und addieren daher das Nitratradikal nicht. Auch Ether werden beim Angriff des Radikals an die dialkylierte $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung toleriert, da, wie kinetische Messungen der in der Gasphase belegen, die Wasserstoffatomabstraktion von Ethern und Alkoholen deutlich langsamer als die Addition von NO_3^\bullet an die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung ist.^[23,36]

Vor diesem Hintergrund untersuchten *U. Wille et al.* seit Mitte der 1990er Jahre Radikalcyclisierungskaskaden. Zunächst wurden die NO_3^\bullet -induzierten, transannularen Reaktionen von Cycloalkinen und Cyclalkinonen mittlerer Ringgröße betrachtet, die, wie in Abb. 1.13 dargestellt, zu bi- bzw. tricyclischen Produkten führen.^[39]

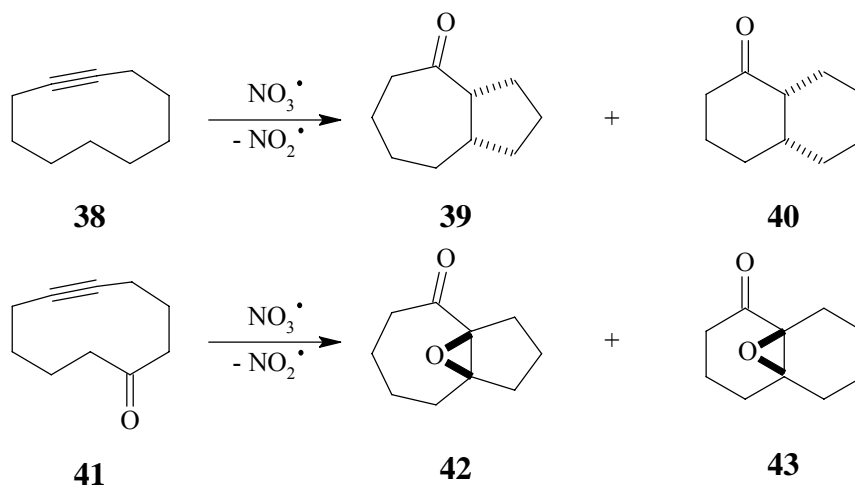


Abb. 1.13 NO_3^\bullet -induzierte Oxidation cyclischer Alkine.^[39]

Für den Mechanismus der Reaktionen von Cycloalkinen wird angenommen, dass NO_3^\bullet im ersten Schritt an die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung in **38** addiert (Abb. 1.14). Das entstandene Vinylradikal **44** reagiert anschließend unter transannularem 1,5- oder 1,7- bzw. 1,6-Wasserstoffatomtransfer (HAT) zu **45**. Die Kaskade setzt sich in einer 5-*exo*-/7-*endo*-Cyclisierung bzw. 6-*exo*-Cyclisierung fort und endet unter Abspaltung von NO_2^\bullet mit der Bildung der bicyclischen Ketone **39** und **40**. Da Folgereaktionen des entstehenden Stickstoffdioxidradikals weder mit dem Cycloalkin noch mit den Reaktionsprodukten nachgewiesen werden konnten, kann dieser Reaktionstyp, im Gegensatz zur klassischen Radikalkettenreaktion, als "selbstterminierend" bezeichnet werden. Das

Einleitung

Nitratradikal kann somit formal als Synthons für Sauerstoffatome angesehen werden. Später konnte dieses Konzept auf weitere anorganische Radikale ($\text{SO}_4^{\bullet-}$, HO^{\bullet}) erweitert werden.^[19]

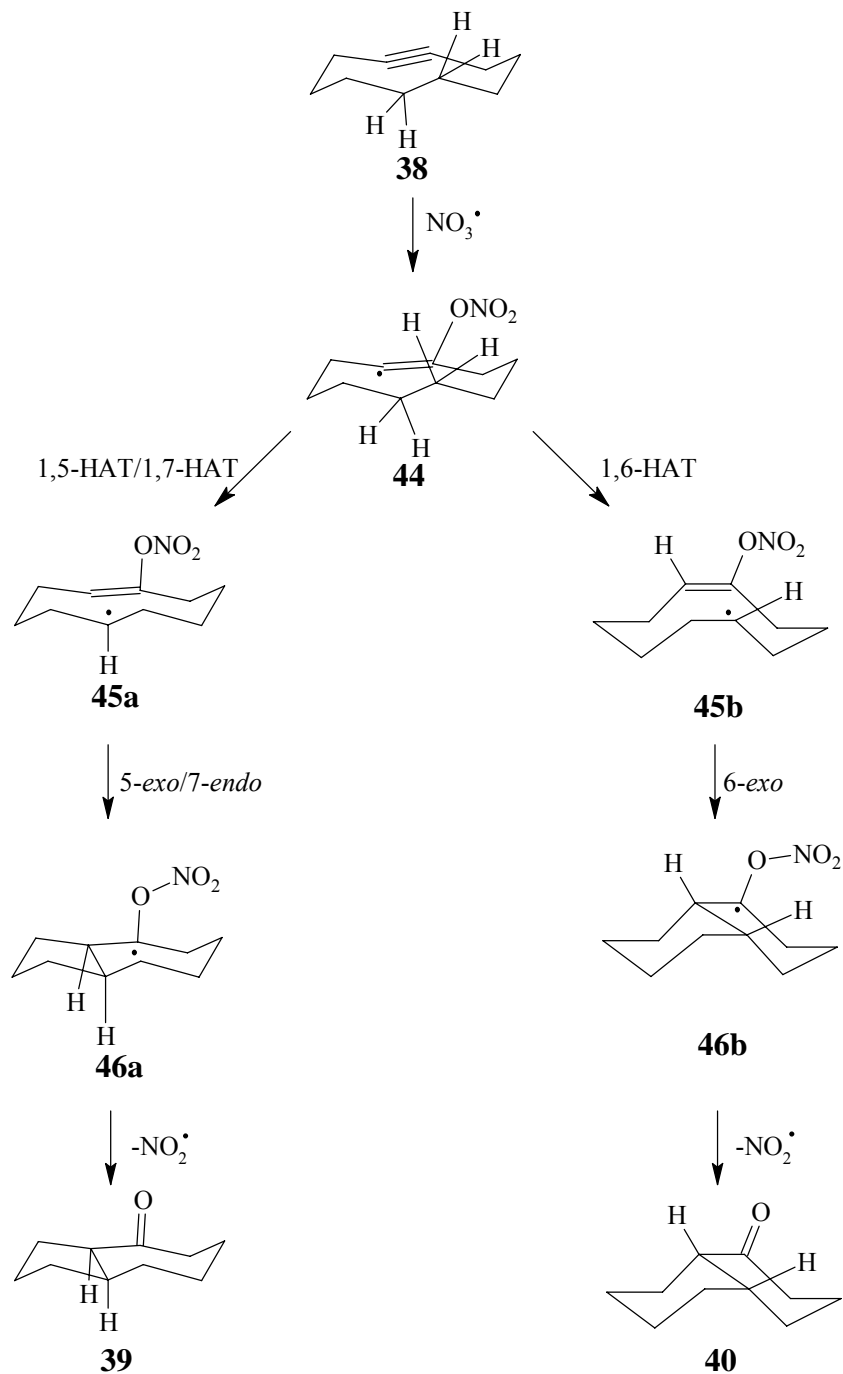


Abb. 1.14 Vermuteter Mechanismus der NO_3^{\bullet} -induzierten Cyclisierung cyclischer Alkine.^[39]

Die Cyclisierung der Cycloalkinone **41** verläuft ähnlich, jedoch reagiert das durch die Addition von NO_3^{\bullet} an die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung gebildete Vinylradikal **47** nicht unter HAT, sondern über eine transannulare Cyclisierung zum Carbonylkohlenstoff. Das *O*-zentrierte Radikal **48** greift in einer 3-*exo*-Cyclisierung die Doppelbindung an. Die Kaskade endet

Einleitung

wieder mit einer homolytischen Spaltung der O-NO₂-Bindung unter Abspaltung von NO₂[•] (Abb. 1.15).

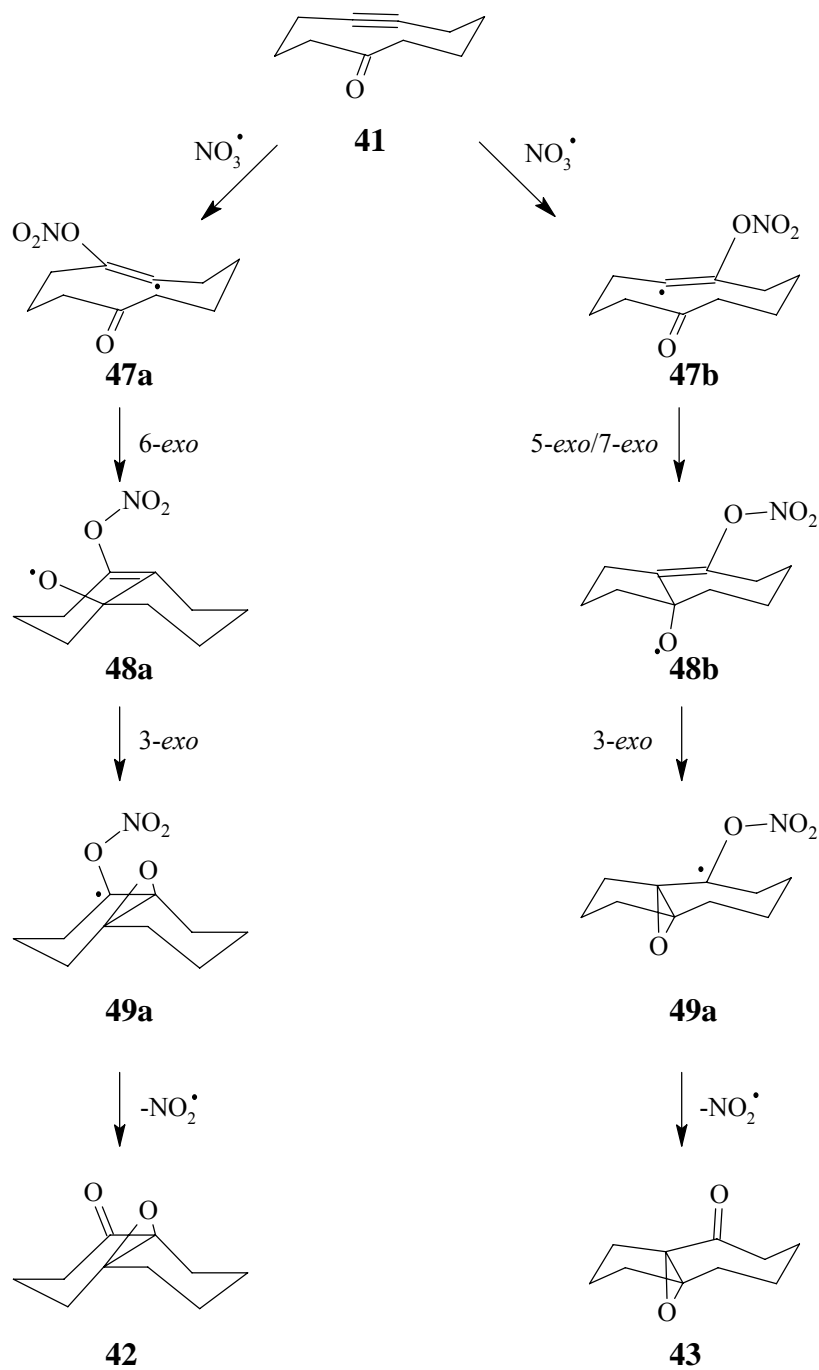


Abb. 1.15 Vermuteter Mechanismus der NO₃[•]-induzierten Cyclisierung cyclischer Alkine.^[39]

U. Wille und *L. Lietzau* ist es gelungen, die NO₃[•]-induzierte, selbstterminierende oxidative Cyclisierungskaskade auf offenkettige Alkine zu übertragen, indem sie die Orientierung der Substituenten von Carbocyclen nutzten, um eine räumliche Nähe zwischen den zu verknüpfenden Resten zu erzwingen (Abb. 1.16).^[40]

Einleitung



Abb. 1.16 Konzept zur Cyclisierung offenkettiger Alkine.

Die besten Ergebnisse konnten bei der Umsetzung von *cis*-substituierten Cyclopentylderivaten **50** zu hochsubstituierten Tetrahydrofuranen **51** erzielt werden (Abb. 1.17).

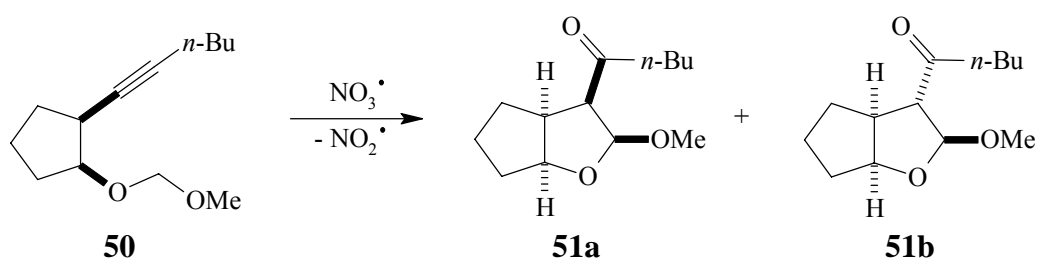


Abb. 1.17 Bildung hochsubstituierter Tetrahydrofuranerivate.^[40]

Die Diastereoselektivität der geknüpften Bindung entsprach in vielen Fällen den Vorhersagen des *Beckwith-Houk-Schiesser*-Modells (Abb. 1.18),^[41,42,43] das, wie auch der Mechanismus der Reaktion, bei der Diskussion der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse näher erläutert wird.

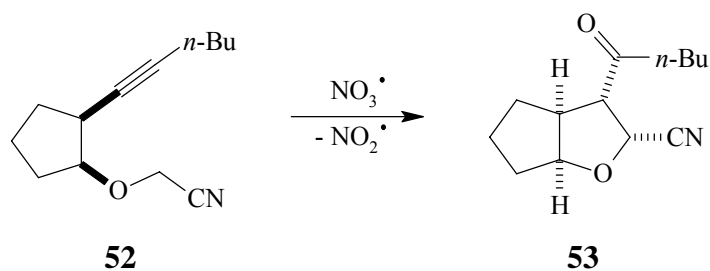


Abb. 1.18 Cyclisierung mit sehr guter Diastereoselektivität gemäß der Vorhersage des *Beckwith-Houk*-Modells.^[40]

Einleitung

Zum Teil wurden aber auch sehr gute Diastereoselektivitäten gefunden, die nicht auf den nach dem *Beckwith-Houk*-Modell erwarteten stabilsten Übergangszustand zurückgeführt werden konnten (Abb. 1.19).

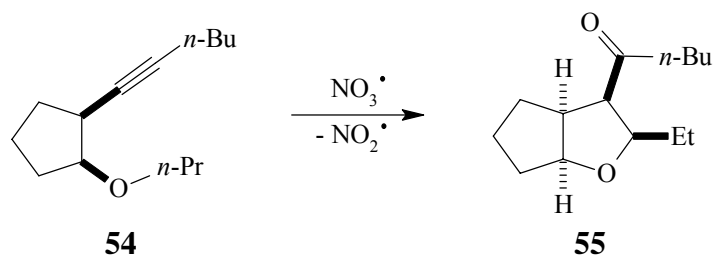


Abb. 1.19 Cyclisierung von **54** mit der NO_3^\bullet .^[40]

Die Entstehung dieser verschiedenen Diastereoselektivitäten konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass stereoelektronische Effekte als Ursache hierfür diskutiert werden müssen.

2 Zielsetzung

Bei der in Abb. 2.1 skizzierten NO_3^\bullet -induzierten, oxidativen, selbstterminierenden Radikalcyclisierung offenkettiger Alkine zu bicyclischen Tetrahydrofuranen handelt es sich um eine interessante Synthesesequenz, mit der hochsubstituierte Heterocyclen mit guter bis sehr guter Diastereoselektivität aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen erhalten werden können. In dieser Arbeit soll daher untersucht werden, ob mit diesem neuartigen Synthesekonzept auch stickstoffhaltige Heterocyclen, wie Pyrrolidine **56**, durch NO_3^\bullet -induzierte Cyclisierung entsprechender aminosubstituierter Alkine erhalten werden können. Die Untersuchung des Cyclisierungsverhaltens von *N*-substituierten Alkinen und die möglicherweise auftretenden Diastereoselektivitäten können darüber hinaus auch weitere experimentelle Einblicke in die Ursachen der Stereoselektivität von Radikalreaktionen insbesondere derartig hochsubstituierter Systeme liefern.

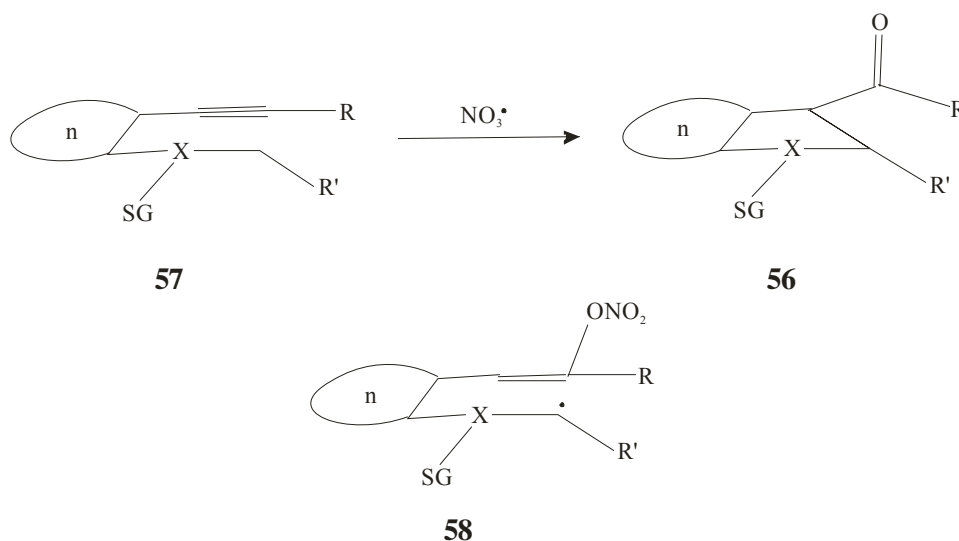


Abb. 2.1 Konzeptüberlegungen zur Radikalcyclisierung.

Zu diesem Zweck sollte im Rahmen dieser Arbeit eine Synthesestrategie zur Darstellung eines stickstoffhaltenden Radikalvorläufers **57** entwickelt werden. Wegen der großen Oxidationskraft von NO_3^\bullet (und auch CAN) musste jedoch die sonst leicht oxidierbare Aminogruppe durch Einführung eines elektronenziehenden Substituenten geschützt werden. Durch Variation dieser Schutzgruppe sollte ihr Einfluss auf die Radikalcyclisierung in Bezug auf Selektivität und Ausbeute hin untersucht werden. Parallel dazu sollte auch die Rolle des zweiten *N*-Substituenten beim Cyclisierungsverhalten, insbesondere bei der Diastereoselektion, untersucht werden.

Zielsetzung

Eine elektronenziehende Schutzgruppe für die Aminofunktion hat, neben dem bereits oben erwähnten Effekt, unerwünschte *N*-Oxidation durch NO_3^\bullet bzw. CAN zu vermeiden, den Vorteil, dass das intermediär entstehende α -Amino-Radikal **58** über einen captiven Effekt stabilisiert wird. Als Schutzgruppen wurden daher Vertreter unterschiedlicher Klassen von Säureamiden, wie Carbonsäureamide, Carbamate und Aminosulfonsäuren, für diese Untersuchung ausgewählt:

- a) Trifluoressigsäureamid, da dies die am stärksten elektronenziehende Gruppe unter den einfachen Carbonsäureamiden sein sollte.
- b) *tert*-Butoxycarbat (BOC) als Vertreter der Carbamate, das zugleich den Fall einer unter milden Bedingungen abspaltbaren Schutzgruppe repräsentierte.
- c) *p*-Toluolsulfonsäureamid (Tosylamid) und Trifluorsulfonsäureamid (Triflatamid) als besonders elektronenziehende Schutzgruppen.
- d) Diphenylphosphinsäureamid, da dies in anderen von *L. Engman et al.*^[44] untersuchten Radikalcyclisierungen gute Diastereoselektivitäten lieferte.

Für diese Untersuchungen sollte eine Ethylgruppe als zweiter *N*-Substituent eingesetzt werden, damit die Radikalstabilisierung durch den Stickstoff durch möglichst wenige andere Effekte beeinflusst wird.

Nach der Untersuchung der verschiedenen Schutzgruppen sollte bei dem System, das die höchste Diastereoselektivität bei der Cyclisierung aufwies, durch Einführung von elektronenschiebenden bzw. -ziehenden Substituenten am Stickstoff eine weitere Untersuchung der Donor- bzw. Akzeptorstabilisierung des intermediären Radikals **58** durchgeführt und der Einfluss dieser Stabilisierung auf die Diastereoselektivität geprüft werden. Als solche Substituenten kommen Ethoxymethyl-, Acetonitril- oder Acetylethylreste in Frage.

Die erhaltenen Ergebnisse sollen helfen, den Mechanismus und die stereoelektronischen Einflüsse auf die Diastereoselektivität dieser Reaktionen besser verstehen zu lernen und dazu beitragen, allgemeingültige Aussagen oder sogar Vorhersagen zur Stereoselektion in Cyclisierungskaskaden von derartig hochsubstituierten Radikalvorläufern machen zu können.

3 Synthesen der Ausgangsverbindungen

Die Arbeiten von *Lars Lietzau* zeigten, dass *cis*-substituierte Cyclopentylalkine in guten Ausbeuten cyclisiert werden können. Die Cyclisierungsversuche der entsprechenden *trans*-konfigurierten Verbindungen **58** ergaben jedoch keine isolierbaren Produkte. Dies lässt sich mit dem zu großen Abstand zwischen dem Rest R' und dem nach NO₃[•]-Addition an die C≡C-Dreifachbindung entstandenen Vinylradikalzentrum erklären. Aus diesem Grund sollten hier nur *cis*-disubstituierte Cyclopentylsysteme des Typs **59** untersucht werden.

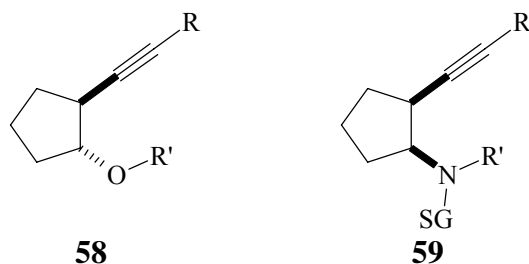


Abb. 3.1 Konfiguration der Ausgangsverbindungen.

In der Literatur sind nur zwei Reaktionen beschrieben, die zu Verbindungen mit der gewünschten Stereochemie führen. *S. W. Weinreb et al.*^[45] entdeckten eine Reaktion, bei der eine Schiffsche Base **60** intramolekular an ein disubstituiertes Allen addiert (Abb. 3.2).

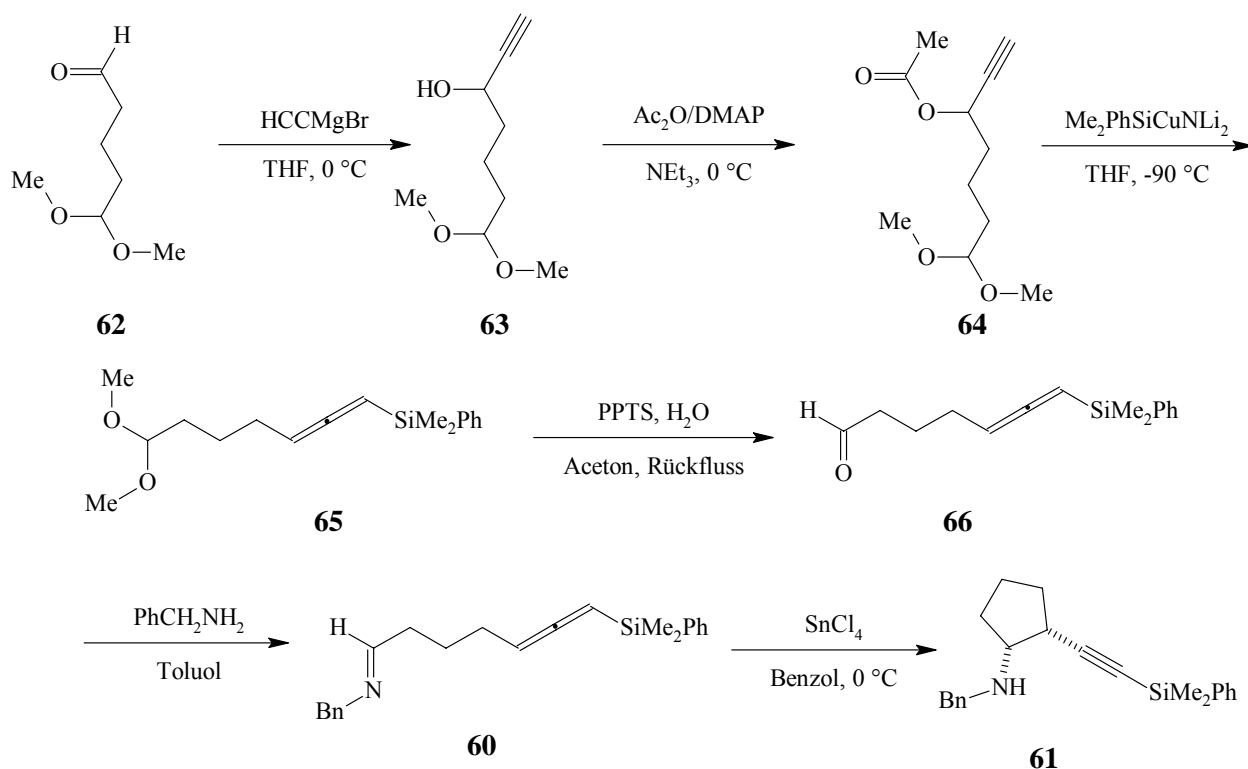


Abb. 3.2 Synthese *cis*-konfigurierter Cyclopentylamine nach *S. W. Weinreb et al.*^[45]

Synthese der Ausgangsverbindungen

Das Amin **61** wird aus dem einfach geschützten Dialdehyd **62** synthetisiert. Zunächst wird die Aldehydfunktion in einer Grignardreaktion mit Actylenmagnesiumbromid umgesetzt und der entstehende Alkohol **63** mit Essigsäureanhydrid zu **64** verestert. Durch Anwendung der *Flemming-Terrett-Silylcuprat-Methode*^[46] kann das Allen **65** erhalten werden. Nach Hydrolyse des Acetals der zweiten Aldehydfunktion, wird der Aldehyd **66** mit Benzylamin zur Schiffischen Base **60** umgesetzt. Diese wird nun in Gegenwart von Zinn(IV)chlorid zu **61** cyclisiert. Der entstehende Cyclopentanring weist die richtige Stereochemie auf. Ein Nachteil dieser sehr langen Synthesesequenz ist jedoch, dass mit der Benzylgruppe bereits ein Substituent am Stickstoff vorgegeben ist, der für die beabsichtigte radikalische Cyclisierung nicht gut geeignet ist, da er nicht elektronenziehend ist. Die reduktiven Methoden zur Abspaltung eines Benzylrestes könnten in diesem Fall nicht benutzt werden, da sie vermutlich gleichzeitig eine Hydrierung der Dreifachbindung zur Folge hätten.^[47]

Eine andere Strategie, die zunächst in dieser Arbeit auch verfolgt wurde, stellt die Öffnung eines bicyclischen Dihydropyrrols **67** nach *L. S. Hegedus et al.* dar (Abb. 3.3).^[48]

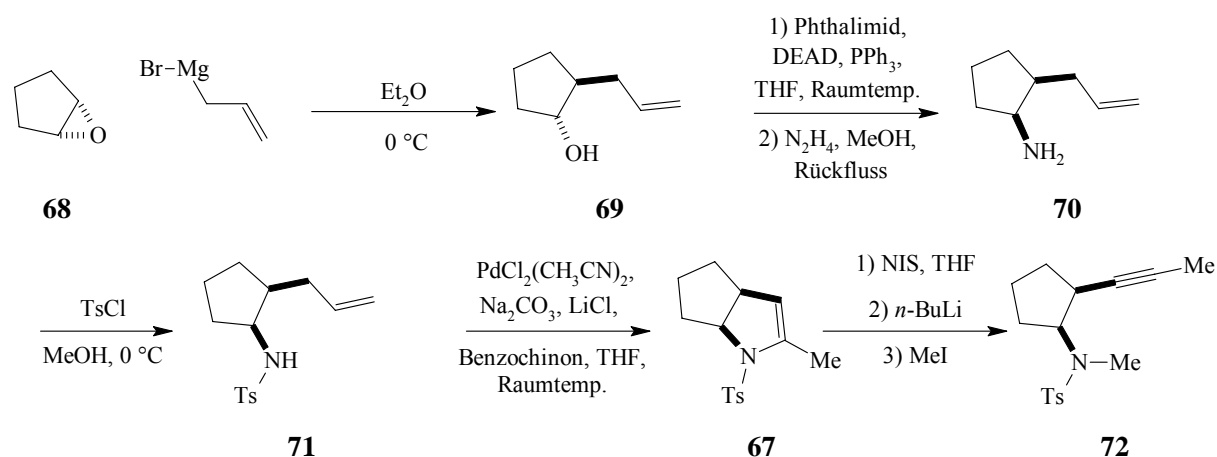


Abb. 3.3 Darstellung *cis*-konfigurierter Cyclopentylamine nach *L. S. Hegedus et al.*^[48]

Hier wird zunächst Cyclopentenoxid **68** mit Vinylmagnesiumbromid zum *trans*-Alkohol **69** geöffnet. Durch eine Variante der *Mitsunobu*-Reaktion erfolgt eine Substitution der Alkoholfunktion durch den Stickstoff des Phthalimids unter Inversion; anschließende Hydrazinolyse liefert das Amin **70**. Nach Schützen mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wird das Tosylamid **71** in Gegenwart eines Palladium(II)katalysators cyclisiert. Die Öffnung des Dihydropyrrols **67** zu **72** erfolgt zunächst durch Iodierung in Vinylposition mit *N*-Iodsuccinimid (NIS). Das Iodatome wird mit *n*-Butyllithium zur vinylolithiierten Verbindung ausgetauscht, die unter Bildung der C≡C-Dreifachbindung den Ring öffnet. Das entstehende

Synthese der Ausgangsverbindungen

Amidylanion wird mit Methyljodid abgefangen. Ein Nachteil dieser Synthese ist, dass mit dem Tosylat früh eine nur schlecht wieder abzusplattende Schutzgruppe eingeführt wird. Zwar sind in der Literatur diese Reaktionen auch mit anderen Schutzgruppen beschrieben, doch sind die Ausbeuten deutlich geringer. Dafür schien die verwendete Variante der *Mitsunobu*-Reaktion eine einfache und nützliche Reaktion zu sein, die gewünschte Stereochemie gezielt in das Molekül einzuführen.

Die letztlich erfolgreiche Synthese war eine Kombination der verschiedenen Synthesewege. Nach einer Vorschrift von *G. G. Weingarten et al.*^[49] wurde Cyclopentenoxid **68** nucleophil mit 1-Hexinylithium in Gegenwart von Bortrifluoridetherat zum *trans*-Alkohol **73** geöffnet (Abb. 3.4). Dieser wurde unter *Mitsunobu*-Bedingungen mit Triphenylphosphin, Phthalimid und Diethylazodicarboxylat (DEAD) umgesetzt. Im Gegensatz zur Synthese von *L. S. Hegedus et al.* wurde das Phthalimid **74** in einer Ausbeute von 72 % zunächst isoliert, bevor es mit Hydrazin gespalten wurde.

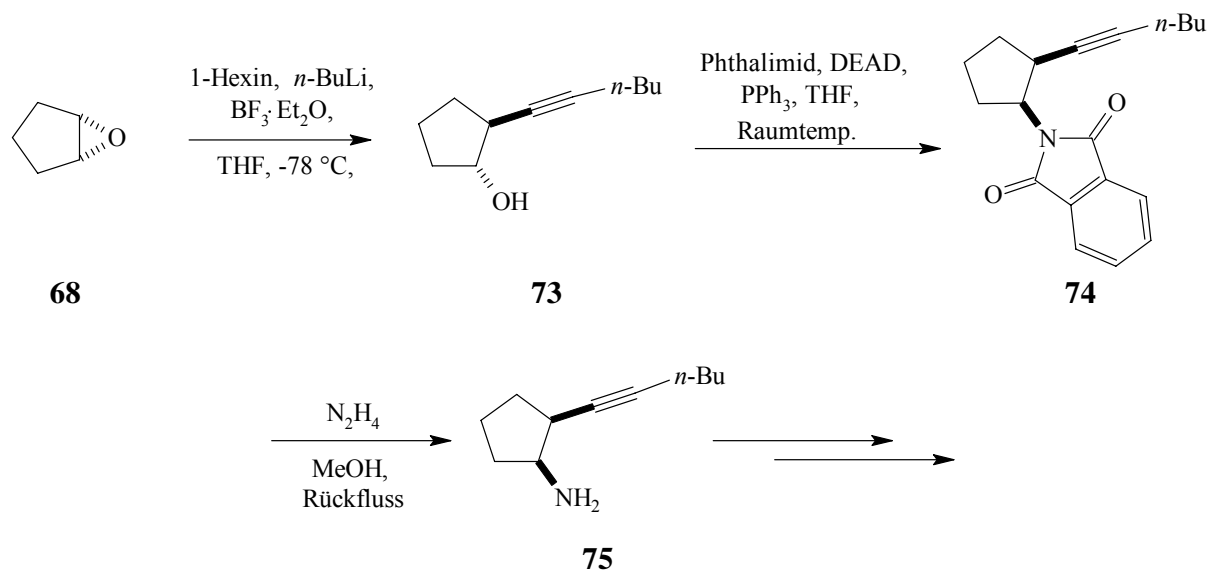


Abb. 3.4 Darstellung des primären *cis*-Cyclopentylamins **75**.

Nach einigen Waschschritten konnte das freie Amin **75** als Rohprodukt mit einer Ausbeute von 55 % erhalten werden. Dieses primäre Amin bietet den Vorteil, sowohl die Schutzgruppe als auch den Alkylrest am Stickstoff frei nach Bedarf wählen zu können. Um eine Mehrfachalkylierung zu vermeiden, wurden zunächst die Schutzgruppen am Stickstoff eingeführt.

3.1 Darstellung des Trifluoressigsäureamids **76**

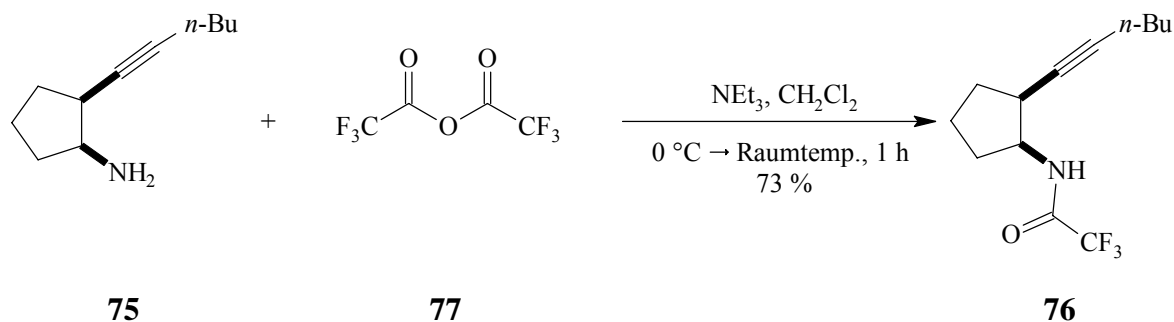


Abb. 3.5 Darstellung des Trifluoressigsäureamids **76**.

Das Trifluoressigsäureamid **75** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Baker* und *J. L. Castro*^[50] dargestellt (Abb. 3.5). Das primäre Amin **75** wurde unter Kühlung in Dichlormethan mit Trifluoressigsäureanhydrid **77** in Gegenwart von Triethylamin (um die entstehende Trifluoressigsäure abzufangen) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie konnte das Amid **76** mit einer Ausbeute von 73 % erhalten werden. Das NMR-Spektrum bestätigte die Struktur von **76** durch einen einfachen Signalsatz.

3.2 Darstellung des BOC-geschützten Amins **78**

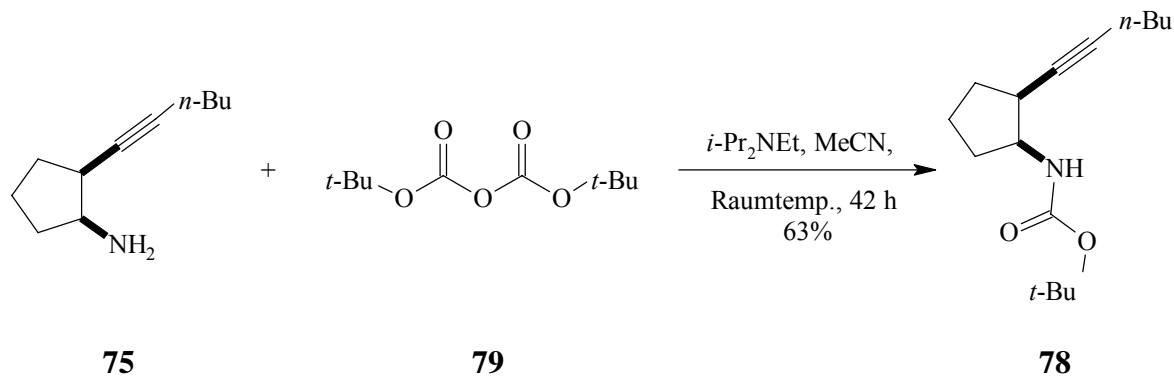


Abb. 3.6 Darstellung des BOC-geschützten Amins **78**.

Die Einführung der BOC-Schutzgruppe gestaltete sich wider Erwarten schwierig. Zahlreiche Versuche, das Amin **75** nach den üblichen Methoden in *tert*-Butanol oder Dioxan umzusetzen, brachten keinen Erfolg. Erst die sehr milden Bedingungen einer Umsetzung mit BOC-Anhydrid **79** mit Di-*i*-propylethylamin als Base in Acetonitril nach *D. S. Kemp* und *R. I. Carey*^[51] ergaben das gewünschte Produkt **79** in einer Ausbeute von 63 %. Die Struktur wurde durch die spektroskopischen Daten bestätigt (Abb. 3.6).

3.3 Darstellung des Diphenylphosphinsäureamids **80**

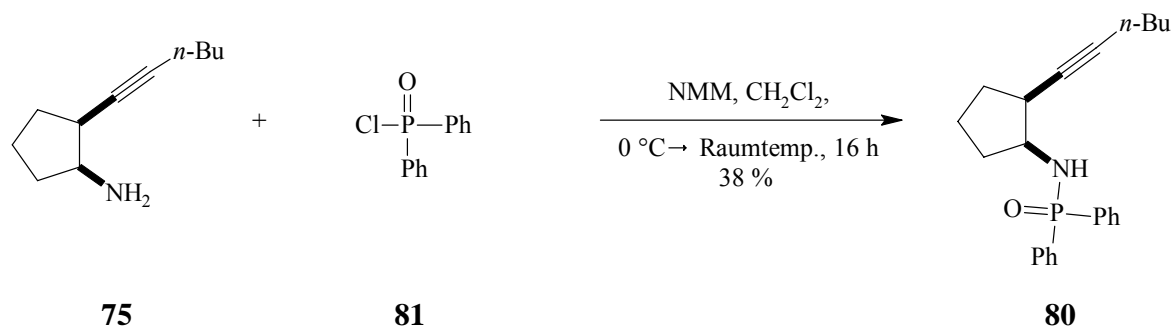


Abb. 3.7 Darstellung des Diphenylphosphinsäureamids **80**.

Wie in Abb. 3.7 dargestellt, wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Remage et al.*,^[52] eine Lösung des Amins **75** und zwei Äquivalenten *N*-Methylmorpholin (NMM) in Dichlormethan bei 0 °C mit 1.1 Äquivalenten Diphenylphosphinsäurechlorid (**81**) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Bei der säulenchromatographischen Reinigung zeigte die erhaltene Verbindung sehr schlechte Laufeigenschaften mit einem starken Tailing. Der mit einer Ausbeute von 38 % erhaltene farblose Feststoff **80** konnte durch die üblichen spektroskopischen Methoden identifiziert werden.

3.4 Darstellung des triflatgeschützten Amins **82**

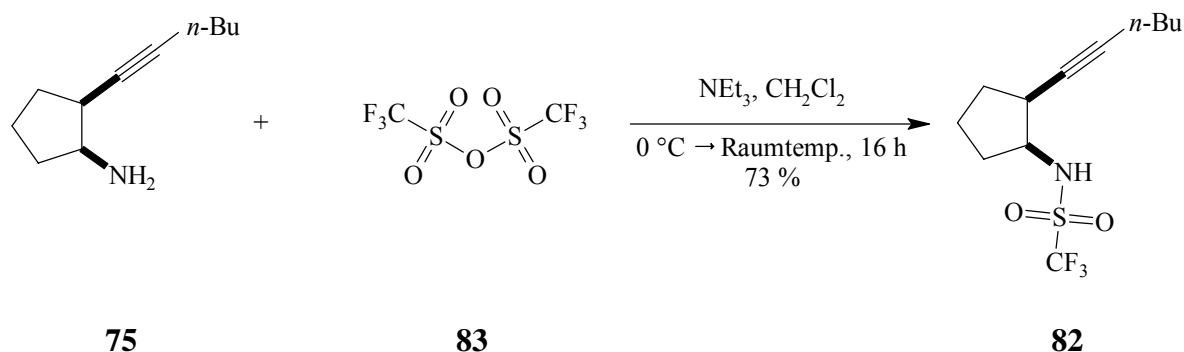


Abb. 3.8 Darstellung des triflatgeschützten Amins **82**.

Analog einer Vorschrift von *M. Gößmann et al.*^[53] wurde das primäre Amin **75** in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit zwei Äquivalenten Triethylamin versetzt (Abb. 3.8). Bei 0 °C wurde anschließend mit 1.2 Äquivalente Trifluorsulfonsäureanhydrid (**83**) zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie

Synthese der Ausgangsverbindungen

erhielt man das einfach geschützte Amin **82** in einer Ausbeute von 73 %, das durch die üblichen spektroskopischen Methoden identifiziert werden konnte, jedoch in der massenspektrometrischen Untersuchung eine starke Fragmentierung zeigte.

3.5 Darstellung des tosylgeschützten Amins **84**

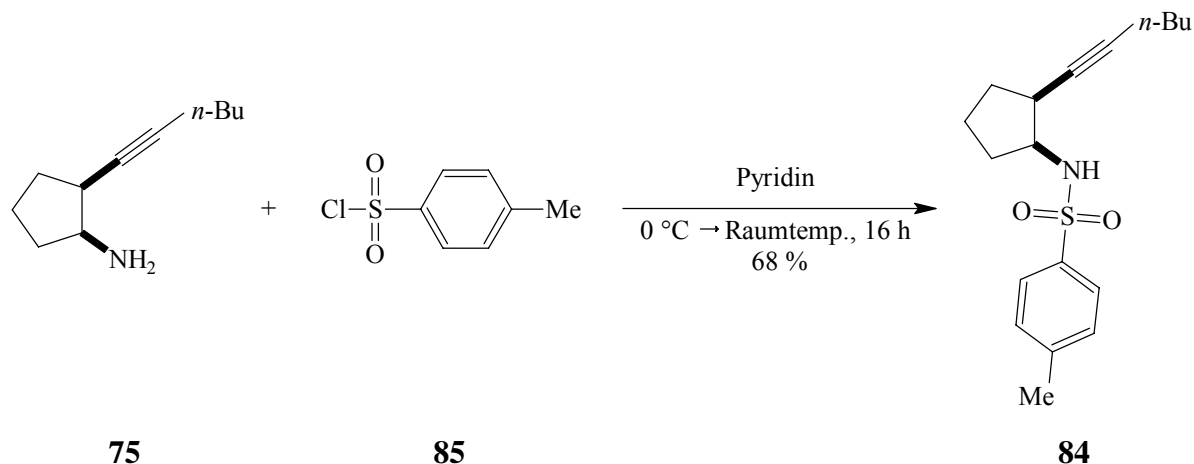


Abb. 3.9 Darstellung des tosylgeschützten Amins **84**.

Die Tosylierung zum Amid **84** erfolgte analog einer Vorschrift von *Hegedus et al.*^[54] (Abb. 3.9). Das Amin **75** wurde in wasserfreiem Pyridin gelöst und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit 1.1 Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**85**) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet, und man erhielt **84** in einer Ausbeute von 68 % nach Chromatographie. Die Struktur von **84** wurde durch die üblichen spektroskopischen Daten bestätigt.

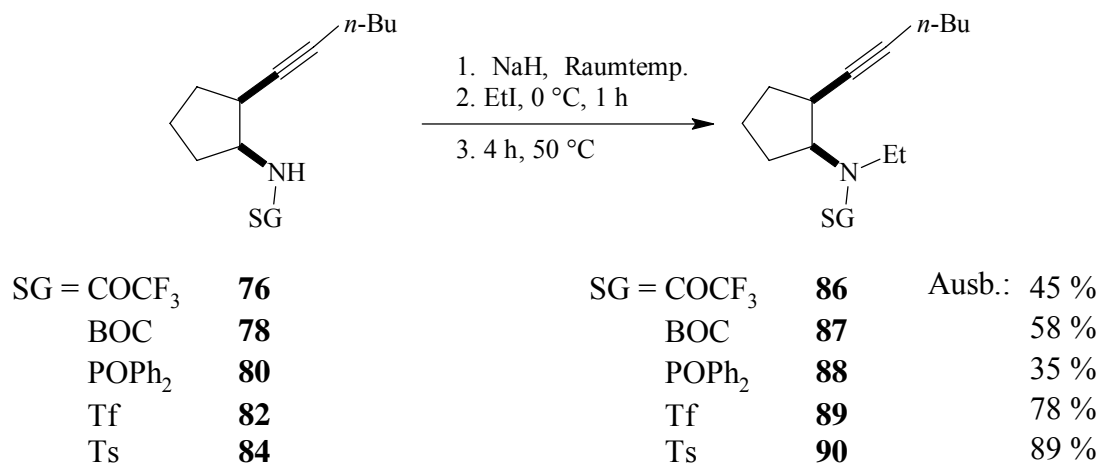
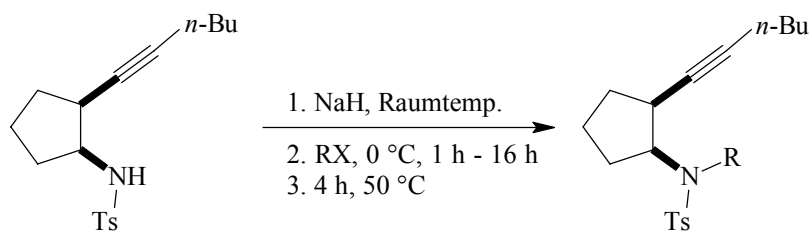
3.6 Einführung des *N*-Substituenten


Abb. 3.10 Alkylierung der Säureamide **76**, **78**, **80**, **82** und **84**.

Da es sich bei den untersuchten Schutzgruppen um elektronenziehende Substituenten handelte, konnten die Ethylreste leicht durch Deprotonierung des Stickstoffes und Umsetzung mit Ethyliodid eingeführt werden (Abb. 3.10). Als Base wurden 1.2 Äquivalente Natriumhydrid verwendet, wobei dieses die Amide **76**, **78**, **80**, **82** und **84** irreversibel unter Bildung von Wasserstoff deprotoniert, so dass das Ende dieses Reaktionsschritts durch das Abklingen der Gasentwicklung angezeigt wurde. Ethyliodid wurde abschließend im 25proz. Überschuss zugesetzt. Um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten, wurde die Temperatur für drei Stunden auf 50 °C erhöht, bevor mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung hydrolysiert wurde. Die Produkte konnten nach der üblichen Aufarbeitung teilweise so rein erhalten werden, dass auf eine weitere Reinigung verzichtet werden konnte. Auf die Struktur und Identität der Verbindungen **86**, **87**, **88**, **89** und **90** wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen.

Auf analoge Weise wurden auch die anderen *N*-Substituenten im Tosylamid **84** durch Verwendung von Iodacetonitril, Bromessigsäureethylester bzw. Chlormethylethylether eingeführt (Abb. 3.11). Die Struktur der Produkte **90**, **91**, **92** und **93** konnte ebenfalls durch die üblichen spektroskopischen Methoden bestätigt werden.

Synthese der Ausgangsverbindungen



84	RX = C ₂ H ₅ I	R = C ₂ H ₅	90	Ausb.: 89 %
	CH ₂ ICN	CH ₂ CN	91	74 %
	CH ₂ BrCOOEt	CH ₂ COOEt	92	81 %
	CH ₂ ClOEt	CH ₂ OEt	93	43 %

Abb. 3.11 Darstellung der Tosylamide **90**, **91**, **92** und **93**.

4 Struktur der Ausgangsverbindungen

4.1 Struktur des Trifluoressigsäureamids **86**

Das ethylsubstituierte Trifluoressigsäureamid **86** zeigte in den NMR-Experimenten einen doppelten Signalsatz. Mit Hilfe von COSY, HSQC und HMBC konnten den Signalen zwei Strukturen zugewiesen werden. Die signifikanten Unterschiede sind in der Signallage von 2-H und dem Kopplungsmuster von 1-H, bzw. 1''-H zu finden. Bei der Komponente mit der höheren Population **86a** ist das 2-H Signal ($\delta = 3.24$ ppm) um $\delta = 0.3$ ppm tieffeldverschoben im Vergleich zum Signal des Nebenkongformers **86b**. Dies deutet darauf hin, dass sich beim Hauptkongformer dieses Proton im Anisotropiekegel der Carbonylgruppe des Trifluoressigsäurerestes befindet. Wegen des nahezu planar konfigurierten Stickstoffs in diesem Säureamid ist es sterisch kaum möglich, dass der Carbonylsauerstoff in Richtung 2-H weist, so dass der Tieffeldshift durch den Anisotropiekegel auf der Seite des Carbonylkohlenstoffs bewirkt wird. Die daraus entstehende Konformation (Abb. 4.1) erklärt auch, warum im Hauptkongformer an 1-H keine 5J -Kopplung zu den Fluorkernen zu beobachten ist.

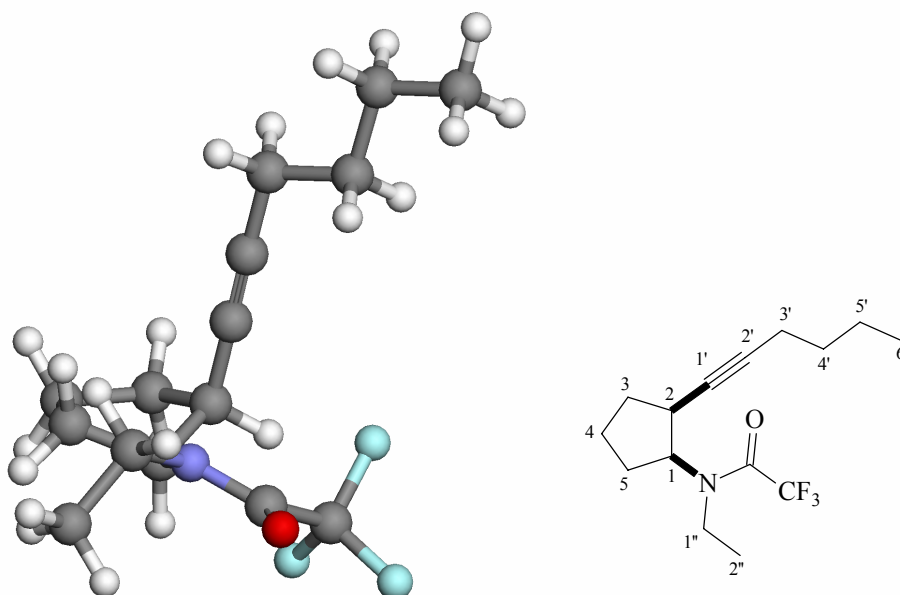


Abb. 4.1 Vermutete Hauptkonformation des Trifluoressigsäureamids **86a** nach NMR-Daten.

Um eine derartige Kopplung hervorzurufen, sollten das Proton 1-H und die Trifluormethylgruppe möglichst periplanar zueinander stehen. Wie der abgebildeten Struktur

Struktur der Ausgangsverbindungen

zu entnehmen ist, beträgt der Winkel in der Hauptkomponente **86a** annähernd 90° . Eine planare Anordnung der betreffenden Substituenten erhält man durch die Drehung des Stickstoffrests um 180° , wie in Abb. 4.2 dargestellt. Die Carbonylgruppe befindet sich jetzt auf der anderen Seite des Ringes und kann so keinen Tieffeldshift auf das 2-H Signal, das nun bei $\delta = 2.96$ ppm liegt, ausüben.

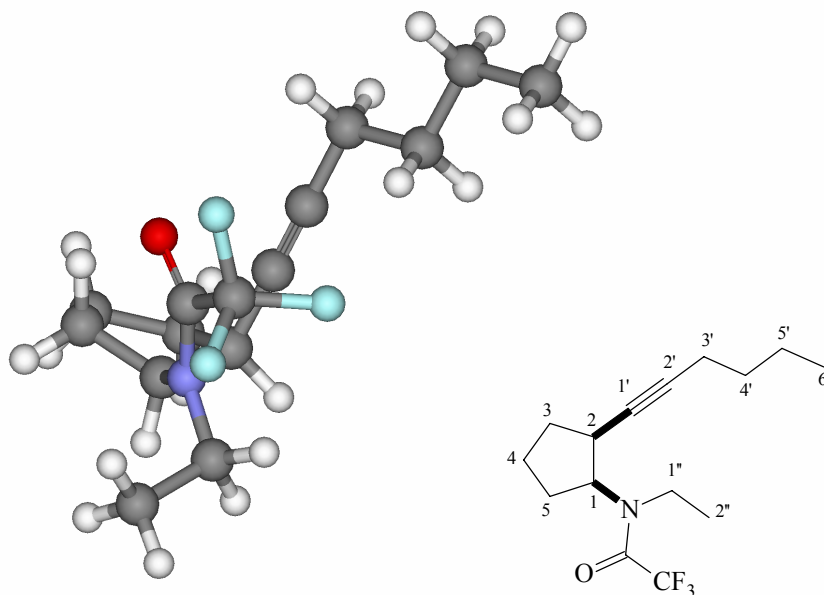


Abb. 4.2 Darstellung des zweiten Konformers der Trifluoressigsäureamids **86b** nach NMR-Daten.

Die Messung des NOESY bewies die durch die Reaktionsdurchführung vorgegebene *cis*-Konfiguration der Substituenten am Cyclopentanring, da beide Konformere einen starken NOE zwischen den Protonen 1-H und 2-H aufwiesen.

4.2 Struktur des BOC-geschützten Amins **87**

Die *tert*-Butylmethoxycarbonylgruppe in **87** zeigte im ^{13}C -NMR wie das Trifluoressigsäureamid **86** einen fast vollständig doppelten Signalsatz. Die Signale der Protonen 1-H und 2-H waren in diesem Fall nur stark verbreitert, was auf ein dynamisches System zweier Konformere hindeutet. Bei der massenspektrometrischen Analyse erwies sich der *tert*-Butylrest als sehr labil, so dass auch bei chemischer Ionisation ein Signal gemessen wurde, dessen Masse eine Protonierung und Abspaltung der *tert*-Butylgruppe nahe legt. Die gaschromatographischen Untersuchungen zeigten, dass eine einheitliche Verbindung vorlag.

4.3 Struktur des Diphenylphosphinsäureamids **88**

Das Diphenylphosphinsäureamid **88** konnte mit den üblichen spektroskopischen Methoden eindeutig identifiziert werden. Die NMR-Untersuchungen zeigten einen einfachen Signalsatz, was auf eine einheitliche Konformation und nicht, wie bei **86** und **87**, auf ein Gleichgewicht zweier Konformere hindeutete. Die *cis*-Anordnung der Protonen 1-H und 2-H konnte durch die Messung eines starken NOE bestätigt werden. Bei der massenspektrometrischen Untersuchung fiel **88** durch schlechte Detektierbarkeit wegen geringer Signalintensitäten auf.

4.4 Struktur des triflatgeschützten Amins **89**

Das triflatgeschützte Cyclopentylamin **89** zeigte in den massenspektrometrischen Untersuchungen wie **87** eine starke Fragmentierung. Durch Gaschromatographie und Elementaranalyse konnte aber nachgewiesen werden, dass es sich um eine einheitliche Verbindung handelte. Die NMR-Daten konnten jedoch nicht so eindeutig ausgewertet werden wie bei **86** und **88**, da sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR starke Signalverbreiterungen festgestellt wurden. Dies liegt vermutlich wie bei **87** an einem dynamischen System zweier Konformere. Durch Hochtemperaturmessungen bei 323 K am 200 MHz-Spektrometer konnte die Signalbreite verringert werden, jedoch reichte die Auflösung an den Stereozentren C-1 und C-2 nicht, um die Kopplungskonstanten zu bestimmen. Im NOE-Experiment konnte trotz der Signalbreite die *cis*-Konfiguration von 1-H und 2-H eindeutig nachgewiesen werden. Sulfonsäureamide bilden ebenfalls eine Amidtautomerie aus,^[55] so dass der Stickstoff annähernd planar konfiguriert sein sollte. Daher ist die Signalverbreiterung vermutlich ebenfalls auf die gehemmte Drehung um die Bindung C₁-N und die damit unterschiedliche Stellung des Säure- und des Ethylrestes zurückzuführen.

4.5 Struktur des tosylgeschützten Amins **90**

Das tosylgeschützte Cyclopentylethylamin **90** konnte eindeutig anhand der spektroskopischen Daten identifiziert werden. Im Gegensatz zum triflatgeschützten Amin **89** zeigte **90** bei den NMR-Messungen keine Signalverbreiterung, so dass vermutlich eine einheitliche Struktur

Struktur der Ausgangsverbindungen

vorherrscht. Mit Hilfe des NOE-Experiments wurde die *cis*-Konfiguration der Protonen 1-H und 2-H bestätigt. Diese zeigten ebenfalls eine NOE-Kopplung zu den Protonen am Aromaten AA', während für die Kopplung zu den Protonen des Ethylrests keine ausgeprägten Signale gefunden wurden. Vermutlich liegt im zeitlichen Mittel der Tosylrest auf der Seite der Protonen 1-H und 2-H. Die Ethylgruppe befindet sich somit auf der Seite der Alkinylkette (Abb. 4.3).

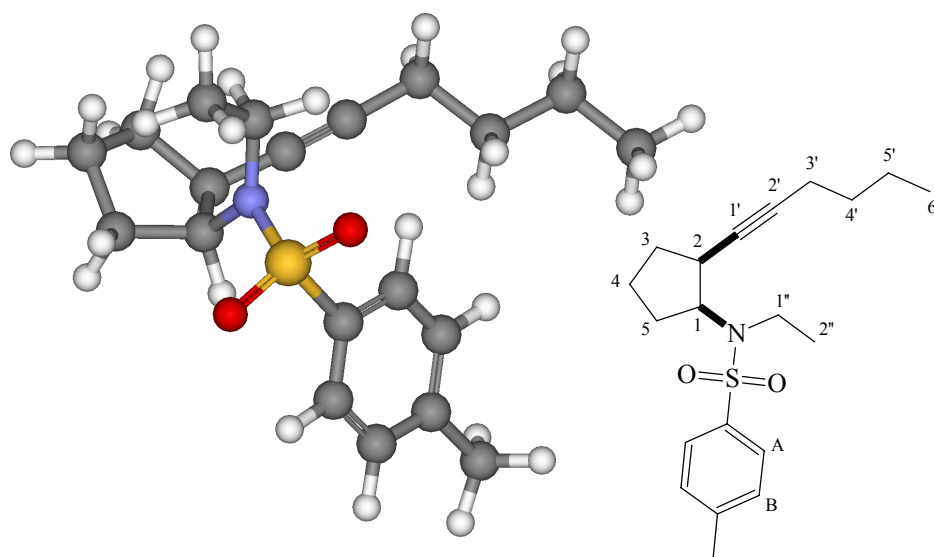


Abb. 4.3 Konformation des Tosylamids **90** nach NMR-Daten.

4.6 Struktur der Tosylamide **91**, **92** und **94**

Die Struktur der Tosylamide **91**, **92** und **94** entsprach laut NMR-Daten der des ethylsubstituierten Amids **90**. Die NOESY-Messungen zeigten, dass die Protonen 1-H und 2-H jeweils *cis*-konfiguriert waren, wie es nach der Synthese zu erwarten war. Auch hier zeigte das Proton 1-H einen starken NOE zu den aromatischen Protonen A-H bzw. A'-H, aber kaum einen Effekt zu den Methylenprotonen 1''-H. Dies lässt vermuten, dass auch in diesen Fällen die Tosylgruppe von der Alkinylkette zum Proton 1-H weggedreht ist, was der in Abb. 4.3 dargestellten Struktur entsprechen würde.

5 Cyclisierungsreaktionen

5.1 Allgemeine Überlegungen zur Versuchsdurchführung

Wie bereits in Kapitel 1.3.2 beschrieben, stehen mit der anodischen Oxidation von Nitraten und der Photolyse von Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) zwei Methoden zur NO_3^\bullet -Generierung in Lösung zur Verfügung, die beide Vor- und Nachteile bieten.^[25,26,27,28,29,30,31]

Die elektrochemische Generierung der Radikale erfolgt üblicherweise an Platinelektroden in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril, Diethylether und Wasser.^[27] Nachteile dieser Methode liegen im hohen Potential, das für die Erzeugung der Radikale erforderlich ist und während der gesamten Reaktion vorherrscht, was zu Nebenreaktionen, z. B. Oxidation, führen kann. So fand *L. Lietzau*^[40] bei seinen Arbeiten zur radikalischen Cyclisierung offenkettiger Alkine wie **54** zu Tetrahydrofuranen **55** mit elektrolytisch generiertem NO_3^\bullet 1,2-Diketone **94** als Nebenprodukte (Abb. 5.1).

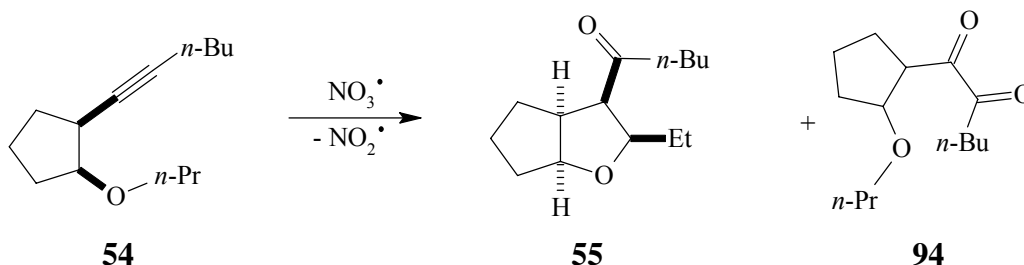


Abb. 5.1 Produkte der Cyclisierung **54** mit NO_3^\bullet .

Für die Diketonbildung sind verschiedene Mechanismen möglich, die entweder über eine Oxidation zum Vinylkation **96a** an der Elektrode bzw. durch NO_3^\bullet selbst, über Rekombination mit NO_3^\bullet zu **96b** oder über ein intermediäres Radikal **95b** und anschließendem Verlust von NO^\bullet zurückzuführen sein könnten (Abb. 5.2) (siehe Kap. 6.2).

Cyclisierungsreaktionen

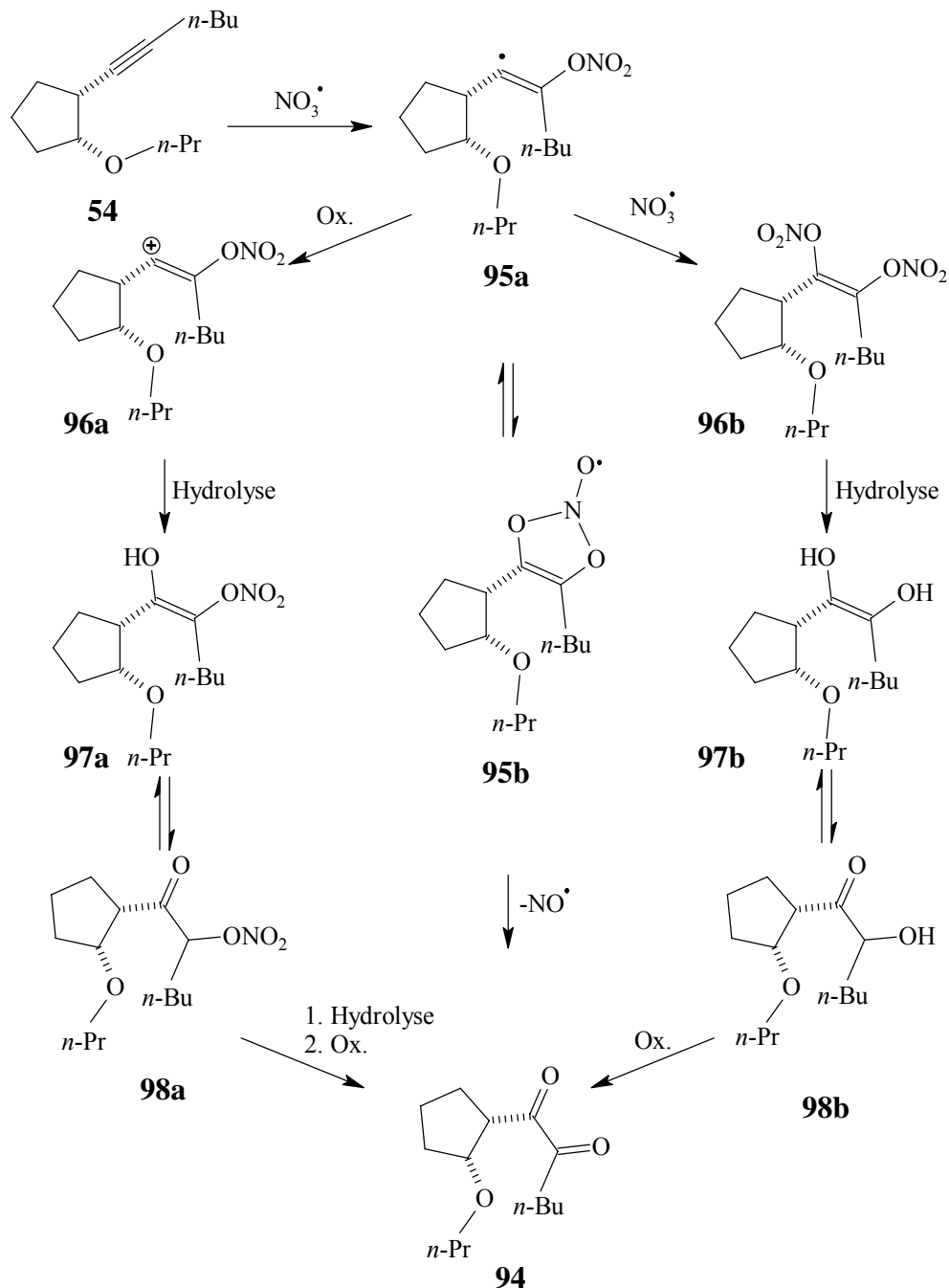


Abb. 5.2 Mögliche Mechanismen zur Diketonbildung.

Das Problem der permanenten oxidativen Reaktionsbedingungen kann bei der Wahl der geeigneten Reaktionsbedingungen im Fall der photochemischen Generierung der Radikale umgangen werden (siehe Kap. 5.2). Problematisch könnte bei dieser Methode aber die Photolyse der Ausgangsverbindung oder der Produkte sein. Bei mehreren Produkten ist auch die selektive Zersetzung eines der entstandenen Diastereomere denkbar, was zu einer Verfälschung der Selektivität der Cyclisierungsreaktion führen kann.

Cyclisierungsreaktionen

Insgesamt ist die photochemische Generierung von NO_3^\bullet aber unter milderer Bedingungen durchführbar als die elektrochemische. Die genannten Probleme der Belichtungsreaktion konnten durch die Versuchsdurchführung und durch Kontrollexperimente umgangen werden, wie Abschnitt 5.2 zeigt.

5.2 Durchführung der Cyclisierungsreaktionen

Die Ausgangsverbindungen wurden mit einer Konzentration von ca. 1-2 mg/mL (ca. 0.015M) in Acetonitril in Durangefäßen vorgelegt und 15 min im Ultraschallbad mit Argon gespült, um Sauerstoff aus der Lösung zu treiben und die Reaktion unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen. Dies ist notwendig, da der als Diradikal vorliegende Luftsauerstoff als Radikalinhibitor reagieren könnte. Die Belichtung mit einer Mitteldruck-Quecksilberdampfampe erfolgte ebenfalls im Argonstrom, wobei die aufsteigenden Blasen für eine gute Durchmischung im Reaktionskolben sorgten und so eine lokal hohe Konzentration von CAN verhinderten. Um zu Beginn eine zu hohe Konzentration der Radikale zu vermeiden, wurde eine stark verdünnte Lösung (ca. 0.025M) von CAN in Acetonitril portionsweise über eine Spritze zugesetzt. Der Versuchsaufbau ist in Abb. 5.3 skizziert.

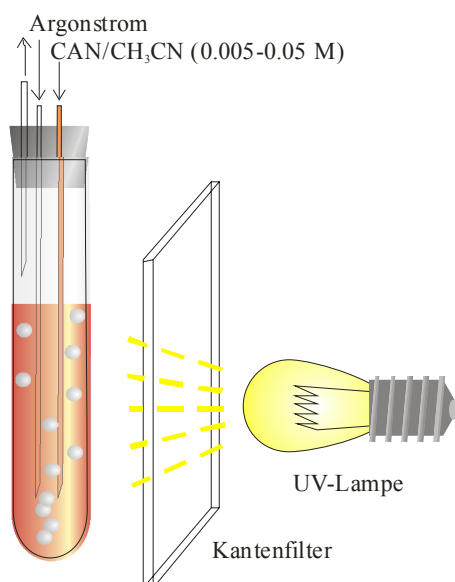


Abb. 5.3 Schematische Skizze der Belichtungsapparatur.

Cyclisierungsreaktionen

Nach der letzten Zugabe wurde noch 20 min weiter belichtet, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten. Obwohl das Duranglas des Kühlmantels und der Belichtungsgefäße für UV-Strahlung $\lambda < 280$ nm undurchlässig ist, wurde zusätzlich ein Kantenfilter verwendet, der nur für Wellenlängen $\lambda > 320$ nm durchlässig ist, um die Substanzen vor zu kurzwelliger Strahlung zu schützen. Die Beständigkeit der org. Ausgangsverbindungen **86, 87, 88, 89, 90, 91, 92** und **93** wurde stets in Blindproben unter gleichen Bedingungen wie die Cyclisierungen, jedoch ohne CAN, überprüft. Die Analytik erfolgte gaschromatographisch, wie unten für die Cyclisierungsprodukte beschrieben. Die Stabilität der Produkte gegenüber dem UV-Licht wurde durch den Vergleich der Probe nach der Reaktion und 30 min längerer Belichtung mittels GC auf Veränderung der Ausbeute und des Produktverhältnisses untersucht.

5.3 Analytik

Die Reaktionsmischungen sollten nach der Belichtung möglichst schonend behandelt werden, um alle Produkte im GC nachweisen zu können und eine Zersetzung oder anderen Verlust ausschließen zu können. Insbesondere sollte während der Aufarbeitung auf Wasser verzichtet werden, um eine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses durch Keto-Enol-Tautomerie zu vermeiden. Die GC-Analytik direkt aus der Reaktionsmischung war wegen der im Acetonitril löslichen Cersalze nicht möglich, so dass zur Aufarbeitung das Acetonitril i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Diethylether versetzt wurde. Die im Ether unlöslichen Salze wurden fünf Minuten im Ultraschallbad suspendiert und durch Filtration über Kieselgel abgetrennt. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und Docosan ($n\text{-C}_{22}\text{H}_{46}$) als internem Standard versetzt. Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch mit folgender Formel bestimmt:

$$Menge_{\text{Produkt}} = F \cdot \frac{Menge_{\text{Standard}} \cdot \text{Signalfläche}_{\text{Produkt}}}{\text{Signalfläche}_{\text{Standard}}}$$

Der Flächenkorrekturfaktor F ist eine substanz- und gerätespezifische Konstante für die Empfindlichkeit des FID, einen bestimmten Stoff zu detektieren. Er wird durch die Aufnahme von Konzentrationsreihen gegen den internen Standard für jede zu quantifizierende Komponente ermittelt. Die Identifikation der Produkte erfolgte aus der Mischung heraus mit

Cyclisierungsreaktionen

Hilfe von GC-MS und nach Trennung mit ein- und zweidimensionalen NMR-Methoden, wie im Folgenden für die einzelnen Substanzen beschrieben.

5.4 Umsetzung des trifluoressigsäuregeschützten Amins **86** mit NO_3^\bullet

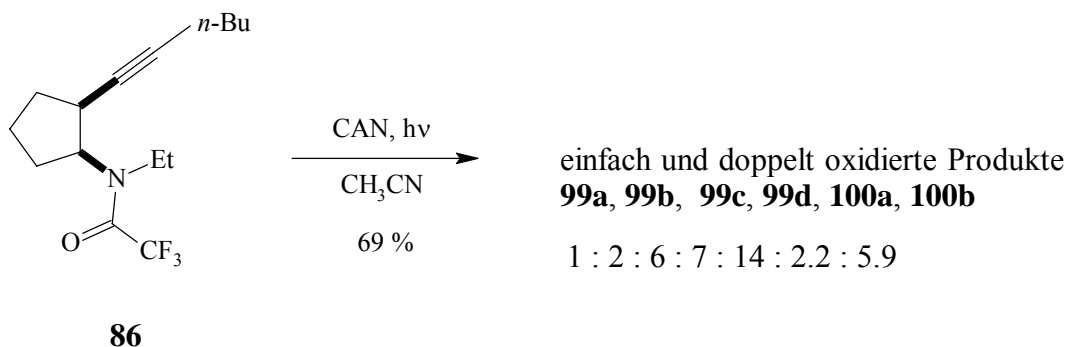


Abb. 5.4 Umsetzung des trifluoressigsäuregeschützten Amins **86** mit NO_3^\bullet .

Die Cyclisierung des Trifluoressigsäureamids **86** ergab ein Produktgemisch mit fünf Hauptkomponenten (Abb. 5.4). Die Menge des Gemisches nach der Aufarbeitung entsprach einer Ausbeute von 69% der eingewogenen Menge der Ausgangsverbindung, wenn man eine einfache Oxidation voraussetzt. Dies zeigte, dass die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs methodisch richtig war. Die massenspektrometrische Untersuchung zeigte vier einfach oxidierte Produkte **99a**, **99b**, **99c** und **99d**, wie sie bei der erwünschten Cyclisierung zu erwarten waren. Auch wurden zwei sehr eng beieinander liegende Produkte **100a** und **100b** gefunden, deren Masse um 32 u höher lag als bei dem eingesetzten Alkin **86**. Dies deutet auf eine doppelte Oxidation hin, wie sie auch bei der NO_3^\bullet -induzierten Cyclisierung von Ethern zu Tetrahydrofuranen als Nebenreaktion gefunden worden war.

Die erhaltenen Produkte konnten weder durch Säulenchromatographie noch durch HPLC voneinander getrennt werden, da die Laufeigenschaften sehr ähnlich waren und die vielen Nebenprodukte, die stets die Detektion störten, nicht abgetrennt werden konnten. Spätere Untersuchungen zeigten aber, dass die Flächenkorrekturfaktoren zweier Diastereomere in der GC-Analytik stets nahezu identisch waren. So kann, übertragen auf dieses System, unter Vorbehalt eine relative Quantifizierung der Produkte erfolgen, woraus für die einfach oxidierten Spezies ein Produktverhältnis **99a** : **99b** : **99c** : **99d** von 1 : 6 : 7 : 14 und die zweifachoxidierten **100a** : **100b** ein Verhältnis von 1 : 2.7 resultierte.

5.5 Umsetzung des BOC-geschützten Amins **87** mit NO_3^\bullet

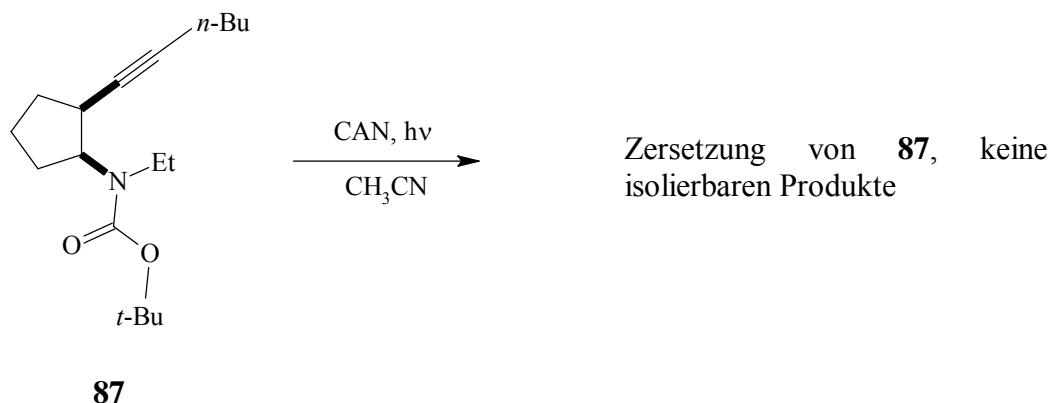


Abb. 5.5 Umsetzung von **87** mit CAN unter Belichtungsbedingungen

Die Reaktion des BOC-geschützten Amins **87** mit NO_3^\bullet verlief wenig befriedigend (Abb. 5.5). Die gaschromatographische Analyse des Reaktionsgemischs zeigte einen vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindung **87** und viele verschiedene Produkte, ohne dass eines davon in einer signifikant größeren Menge als die anderen entstanden wäre. Da sich **87** bei der Belichtung in Acetonitril in Abwesenheit von CAN als stabil erwiesen hatte, musste die Zersetzung auf die oxidativen Bedingungen durch CAN zurückzuführen sein. Diese Beobachtung lässt sich mit einer von *Hakimelahi et al.*^[56] beschriebenen Reaktion erklären, bei der oxidativ katalytische Mengen CAN in Acetonitril verwendet werden, um die BOC-Gruppe in sehr guten Ausbeuten abzuspalten.

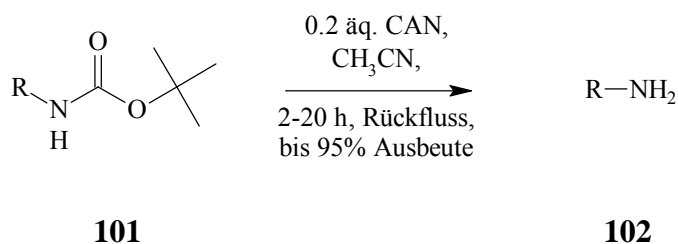


Abb. 5.6 Umsetzung eines BOC-geschützten Amins **101** mit CAN nach *Hakimelahi et al.*^[56]

Die optimalen Reaktionszeiten zur vollständigen Spaltung der Amidbindung betragen zwischen zwei und zehn Stunden und ergaben das freie Amin **102** mit einer Ausbeute von bis zu 95%.

Cyclisierungsreaktionen

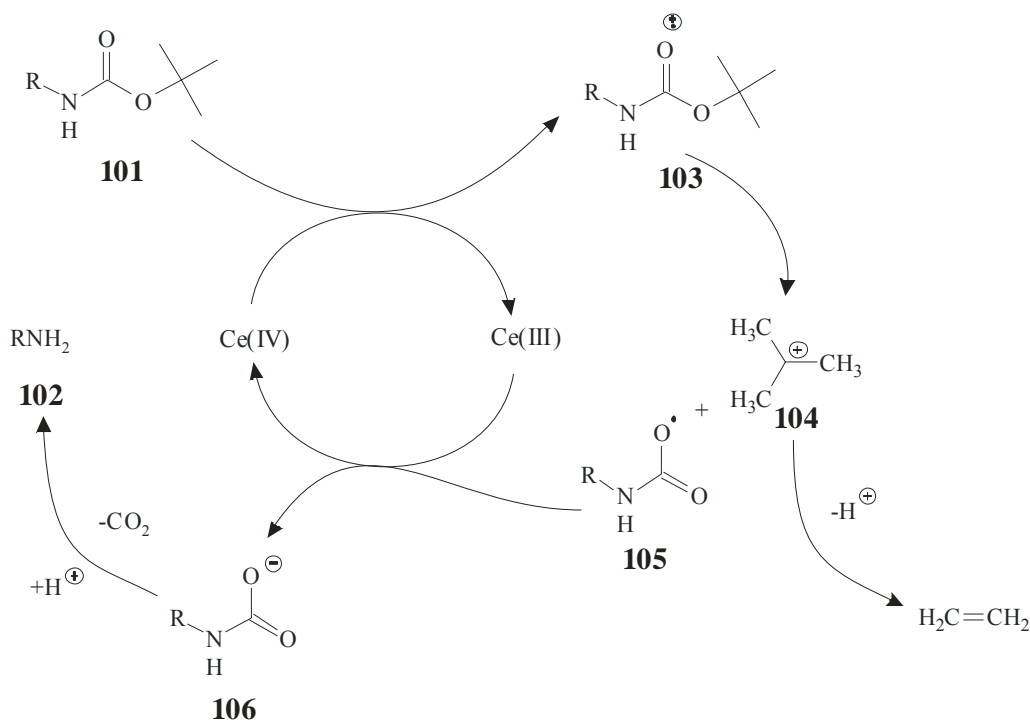


Abb. 5.7 Mechanismus der CAN-katalysierten Abspaltung von BOC nach *Hakimelahi et al.*^[56]

Für die Reaktion wurde ein Redoxmechanismus vorgeschlagen, in dem das Cer(IV)ion in einem SET ein Elektron vom BOC-geschützten Amin **101** aufnimmt und das entstandene Radikalkation **103** den *tert*-Butylrest als Kation **104** abspaltet. Das Carboxylradikal **105** wird anschließend durch Cer(III) reduziert und decarboxyliert. Durch Anlagerung eines Protons erhält man schließlich das freie Amin **102**.

Diese oder ähnliche Reaktionen könnten auch während der Belichtung von CAN stattgefunden haben, da das entstehende NO_3^{\bullet} ein erheblich stärkeres SET-Reagenz ist und ähnlich dem CAN in die oben beschriebene Reaktion eingreifen könnte. Weil nicht gesagt werden kann, inwieweit die Cyclisierungskaskade mit einer solchen Reaktion konkurrieren kann und welche Reaktionen das entschützte Amin mit NO_3^{\bullet} eingeht, ist dies eine mögliche Erklärung, warum die Reaktion nicht zu einheitlichen Produkten führt. Der oben beschriebene Mechanismus ist auch auf andere Carbamatschutzgruppen übertragbar, wodurch diese als *N*-Substituent für die Cyclisierung mit NO_3^{\bullet} unbrauchbar wären.

5.6 Umsetzung des Diphenylphosphinamids **88** mit NO_3^\bullet

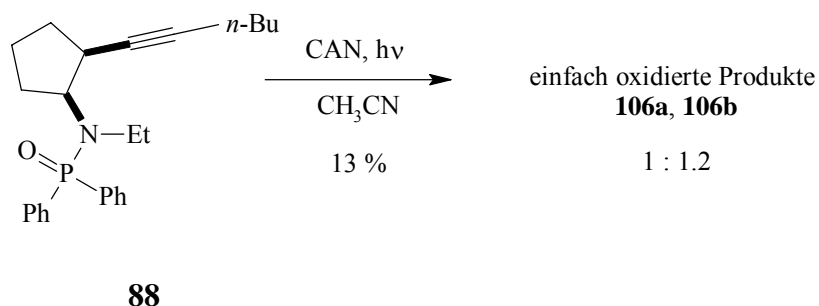


Abb. 5.8 Umsetzung von **88** mit NO_3^\bullet .

Die Umsetzung des Diphenylphosphinsäureamids **88** mit NO_3^\bullet lieferte nur sehr geringe Ausbeuten. Nach der Filtration der Reaktionsmischung konnte nur eine Rohausbeute von 13 % erhalten werden. In der gaschromatographischen Untersuchung konnten neben der Ausgangsverbindung nur zwei weitere Hauptkomponenten **106a** und **106b** mit dem FID detektiert werden. Unter Annahme eines identischen Flächenkorrekturfaktors ergab sich ein Produktverhältnis von 1:1.2. Die Verschiebung der Retentionszeiten dieser Substanzen entsprach denen der Belichtungsprodukte der tosylatgeschützten Amine (Kap. 5.8). Die Aufnahme eines GC-Massenspektrums mit Elektronenstoßionisation zeigte zwei Produkte, deren Masse gegenüber der Ausgangsverbindung **86** um 16 u erhöht war und die ein ähnliches Fragmentierungsmuster aufwiesen. Da sich die Zusammensetzung bei längeren Belichtungszeiten nicht änderte, muss angenommen werden, dass die Cyclisierung selbst nur in schlechten Ausbeuten verläuft. Ursächlich hierfür könnten sterische oder elektronische Effekte sein, die einen oder alle Cyclisierungsübergangszustände in der Kaskade destabilisieren, so dass andere, nicht selektive Reaktionen vermehrt ablaufen.

5.7 Umsetzung des triflatgeschützten Amins **89** mit NO_3^\bullet

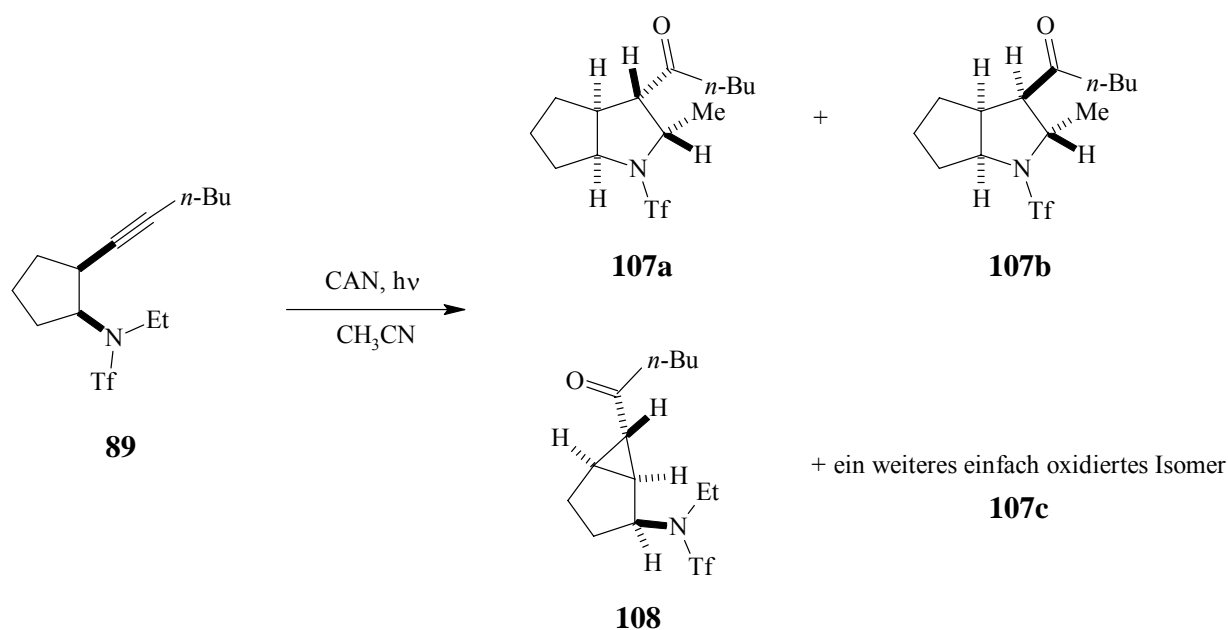


Abb. 5.9 Belichtung von **89** mit CAN.

Die Umsetzung des triflatgeschützten Amins zeigte in der Gaschromatographie wiederum vier Produkte, deren Masse um 16 u größer war als die der Ausgangsverbindung (Abb. 5.9). Anhand der NMR-Daten konnten für die diastereomeren Hauptprodukte **107a** und **107b** zwei Strukturen mit zwei kondensierten Fünfringen bestimmt werden. Ein charakteristisches Dublett mit der Integration von drei Protonen bei $\delta = 1.43$ bzw. 1.15 ppm zeigte, dass die Ethylgruppe der Ausgangsverbindung unter Abspaltung eines Wasserstoffatoms reagiert haben musste. Zudem wurde die Addition von Sauerstoff durch das Auftreten eines Carbonylkohlenstoffsignals im ^{13}C -NMR bei $\delta = 208.05$ bzw. 206.18 ppm bestätigt. Die Auswertung von HSQC, HMBC sowie COSY zeigten, dass sich auf der einen Seite der Carbonylfunktion ein *n*-Butylrest mit den nicht äquivalenten Protonen $2''\text{-H}_a$ und H_b bei ca. $\delta = 2.4$ ppm anschließt und der Cyclopentylring an einer Reaktion nicht beteiligt war. Mit Hilfe von NOE-Experimenten und der Auswertung der Volumenintegrale konnten die relativen Konfigurationen der Protonen bestimmt werden.

Cyclisierungsreaktionen

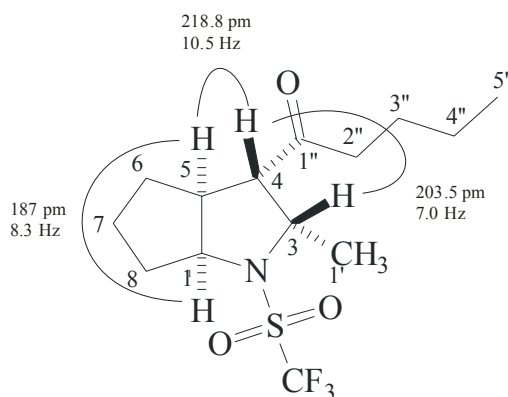


Abb. 5.10 Darstellung ausgesuchter NOEs, Kopplungskonstanten und relativer Abstände von **107a**.

In **107a** konnte zwischen den Protonen 1-H und 5-H ein starker NOE gemessen werden, was für einen Erhalt der Konfiguration des Ausgangsmoleküls spricht (Abb. 5.10). Die Kopplungskonstante zwischen 3-H und 4-H ist mit 10.5 Hz für einen fünfgliedrigen Ring sehr groß, was auf eine fast ekliptische oder antiperiplanare Anordnung der Protonen hindeutet. Eine Aussage über die relative Konfiguration war aus den NOE-Daten nicht direkt möglich, da die Intensität zwar ausgeprägt, aber nicht so stark wie die zwischen 1-H und 2-H war. Einen genaueren Aufschluss ergab die relative Abstandsbetrachtung über die Volumenintegrale des NOE. Hierzu wurde das NOE-Signal von 1-H und 5-H als Referenz genommen und der Abstand mit 187 pm festgelegt. Für den Abstand von 4-H zu 5-H ergab sich ein Wert von 219.8 pm, der für eine *trans*-Stellung der beiden Protonen spricht. Die Protonen 3-H und 4-H koppelten mit 7.0 Hz und zeigten einen ausgeprägten NOE. Ihr Abstand, bezogen auf 1-H/5-H, wurde mit 203.5 pm berechnet, was eine *cis*-Stellung dieser Protonen bedeutet. **107a** konnte mit einer Ausbeute von 31 % isoliert werden.

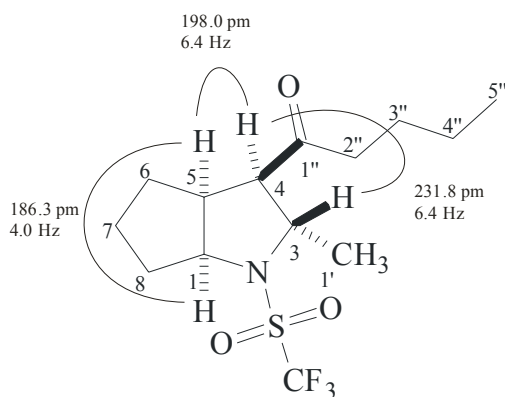


Abb. 5.11 Darstellung ausgesuchter NOEs, Kopplungskonstanten und relativer Abstände von **107b**.

Die zweite Komponente **107b**, die mit einer isolierten Ausbeute von 19 % erhalten wurde, zeigte im GC-Lauf fast identische Retentionszeiten wie **107a**. Die NMR-Daten zeigten wieder eine *cis*-Konfiguration der Protonen 1-H und 5-H (Abb. 5.11). Zwischen 4-H und 5-H ist

Cyclisierungsreaktionen

ebenfalls ein starker NOE messbar, wogegen der NOE von 3-H und 4-H nur schwach ausgeprägt ist. Die Abstandsberechnungen, die in diesem Fall auf das Volumenintegral von 6-H_a/6-H_b bezogen wurden, zeigten, dass die Protonen 1-H, 2-H und 5-H bei Abständen von unter 200 pm *cis*-konfiguriert sein müssen. Der berechnete Abstand von 231.8 pm zwischen 3-H und 4-H lässt darauf schließen, dass diese Protonen *trans* zueinander stehen, was durch die Beobachtung starker NOEs der Protonen der Methylgruppe C-1' zu den Protonen 1-H, 4-H und 5-H gestützt wird.

Eine dritte Fraktion **107c**, die nicht rein erhalten werden konnte, zeigte bei der massenspektrometrischen Untersuchung aus der Mischung die gleiche Masse wie die übrigen Produkte. Das Fragmentierungsmuster ähnelte dem der beiden Pyrrolidinderivate **107a** und **107b** und zeigte, dass sich wie bei den anderen Isomeren ein *n*-butylsubstituiertes Keton gebildet haben sollte. Von dieser Mischfraktion wurden 20 mg erhalten, was als reine Substanz einer Ausbeute von 19 % entsprechen würde.

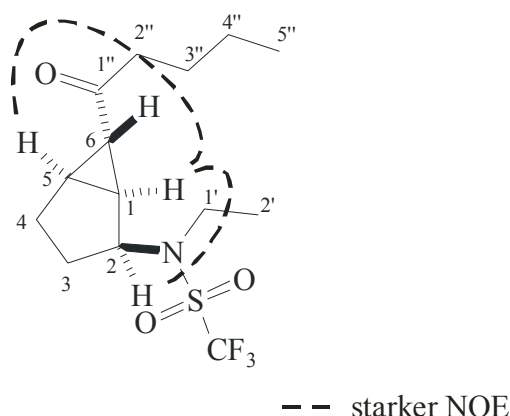


Abb. 5.12 Darstellung ausgesuchter NOEs von **108**.

Die vierte, mit einer isolierten Ausbeute von 7 % erhaltene Komponente **108** zeigte im ¹H-NMR, dass der Ethylsubstituent der Aminogruppe mit zwei Dubletttriplets mit einem Integral von je einem Proton bei $\delta = 3.34$ ppm und 3.55 ppm sowie einem Dublettdublett bei $\delta = 1.31$ ppm mit dem Integral von drei Protonen nicht an einer *intramolekularen* Cyclisierung beteiligt war. Dem HSQC, HMBC und COSY konnte man aber entnehmen, dass wieder ein Pentanoylrest entstanden sein musste. Die Auswertung der zweidimensionalen Spektren ermöglichte, **108** die in Abb. 5.12 dargestellte Struktur zuzuweisen, die aber nicht durch die Bestimmung der Kopplungskonstanten bestätigt werden konnte, da die Auflösung der überlappenden Signale bei $\delta = 1.8$ -1.9 ppm nicht ausreichte. Die Protonen 1-H, 2-H und

Cyclisierungsreaktionen

5-H zeigten einen starken NOE, weshalb für diese eine *cis*-Konfiguration angenommen wurde. Zu 6-H bei $\delta = 2.20$ ppm konnten keine starken Effekte gemessen werden, so dass sich das *exo*-Produkt gebildet haben sollte, was durch die kleine Kopplungskonstante des Protons 6-H von 2.8 Hz im Dublettdublett bestätigt wurde. Die Auswertung der Kopplungskonstanten im gated- ^{13}C -Spektrum ergaben für C-1 bei $\delta = 31.09$ ppm, C-5 bei $\delta = 27.08$ ppm und C-6 bei $\delta = 27.85$ ppm mit 173 Hz, 163 Hz und 174 Hz Werte, die für einen Cyclopropanring charakteristisch sind.

5.8 Umsetzung des tosylatgeschützten Amins **90** mit NO_3^\bullet

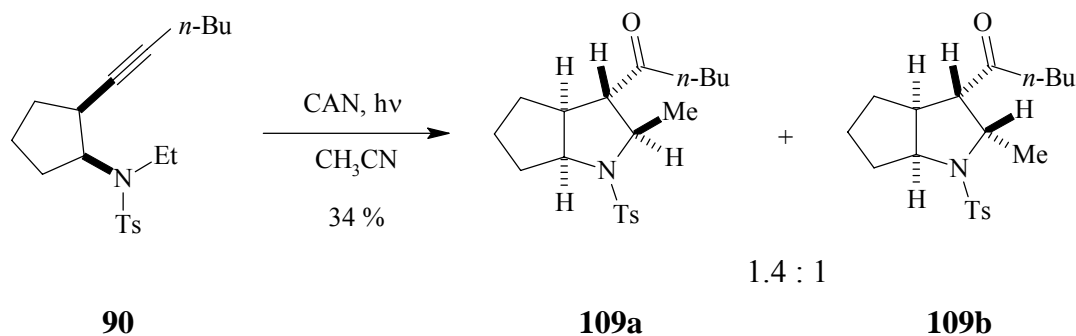


Abb. 5.13 Umsetzung von **90** mit NO_3^\bullet .

Bei der Umsetzung des tosylatgeschützten Amins **90** mit NO_3^\bullet wurden zwei Produkte **109a** und **109b** in einer Ausbeute von 34 % erhalten, deren Masse je um 16 u größer war als die der Ausgangsverbindung (Abb. 5.13). Da sie chromatographisch nicht voneinander getrennt werden konnten, wurde das Produktverhältnis aus den Integralen ausgewählter Signale der ^1H -NMR-Spektren bestimmt. Das Verhältnis von **109a** : **109b** = 1.4 : 1 wurde unter der Annahme gleicher Flächenkorrekturfaktoren durch die gaschromatographische Untersuchung bestätigt. Im Gegensatz zu den triflatgeschützten Substanzen **89**, **106a** und **106b** zeigten die Toluolsulfonsäureamide kaum eine störende Signalverbreiterung, weshalb auch aus der Mischung beider Produkte eine eindeutige Zuordnung der NMR-Signale möglich war. Das Dublettdublett 2''-H bei $\delta = 1.1$ ppm der Ausgangsverbindung **90** war verschwunden. Stattdessen fanden sich zwei Dubletts bei $\delta = 0.92$ und 1.43 ppm mit einem Integral von je drei Protonen, was bedeutete, dass in beiden Produkten der Ethylsubstituent am Stickstoff unter Abspaltung eines Protons von der Methylengruppe reagiert hatte. Die Auswertung von HSQC-, HMBC- und COSY-Spektren und die Signale bei $\delta = 207.32$ und 209.18 ppm

Cyclisierungsreaktionen

zeigten, dass in beiden Komponenten wieder ein *n*-Butyl-substituiertes Keton als Strukturelement enthalten sein musste. Die übrigen Signale konnten ebenfalls einem 3.3.0 bicyclischen Pyrrolidin zugewiesen werden.

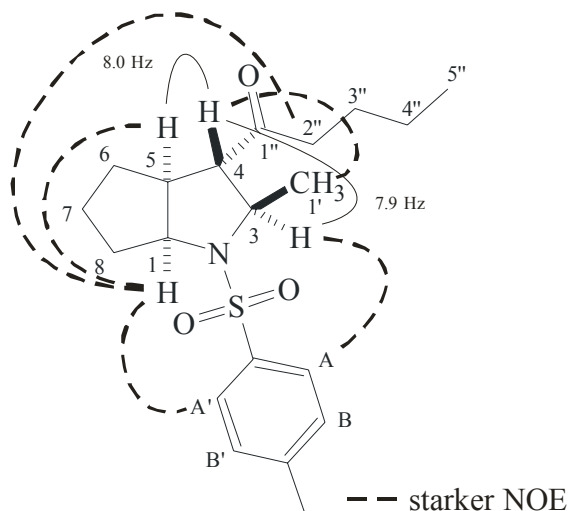


Abb. 5.14 Darstellung ausgesuchter NOEs und Kopplungskonstanten von **109a**.

Die Protonen an den Brückenköpfen 1-H ($\delta = 3.93$ bzw. 3.96 ppm) und 5-H ($\delta = 2.34$ bzw. 3.23 ppm) zeigten jeweils einen starken NOE, was auf eine *cis*-Konfiguration hindeutet, wohingegen der zu dem Proton 4-H nur sehr schwach ausgeprägt war (Abb. 5.14, Abb. 5.15). Dies lässt auf eine *trans*-Konfiguration zwischen 4-H und 5-H schließen, was auch durch die großen Kopplungskonstanten $^3J = 8.0$ Hz bzw. 10.3 Hz bestätigt wurde. Zudem zeigten die Protonen 1-H einen ausgeprägten NOE zu den Protonen der *n*-Butylgruppe und den aromatischen Protonen A bzw. A', was bedeutet, dass die Pentanoyl- und die Schutzgruppe sich auf der gleichen Seite des Moleküls wie 1-H und 5-H befinden sollten. Das Proton 4-H der Hauptkomponente **109a** koppelte zu 3-H mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 7.9$ Hz und zeigte einen starken NOE zu den Protonen der Methylgruppe 1'-H₃ (Abb. 5.14). Dies lässt auf eine *trans*-Anordnung von 3-H und 4-H schließen.

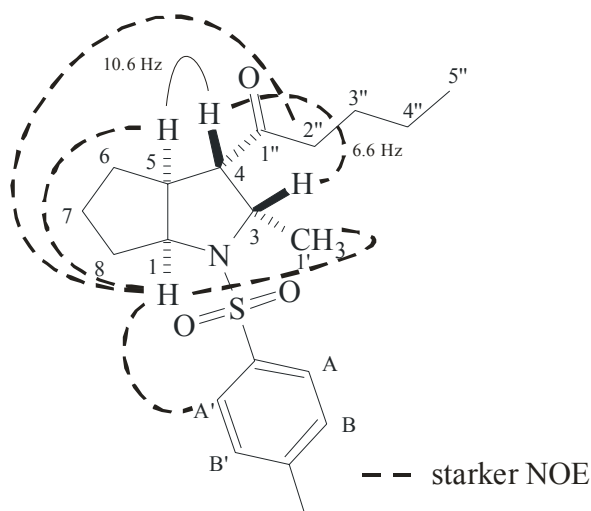


Abb. 5.15 Darstellung ausgesuchter NOEs und Kopplungskonstanten von **109b**.

In **109b** koppelten die beiden Protonen mit $^3J = 6.6$ Hz und einem starken NOE, was für eine *cis*-Konformation dieser Protonen spricht (Abb. 5.15). Gestärkt wurde diese Annahme durch die Messung eines NOE der Protonen der Methylgruppe 1'-H₃ mit 1-H und 5-H.

5.9 Umsetzung der Tosylamide mit NO₃[•] bei Variation des N-Substituenten

5.9.1 Umsetzung von **91** mit NO₃[•]

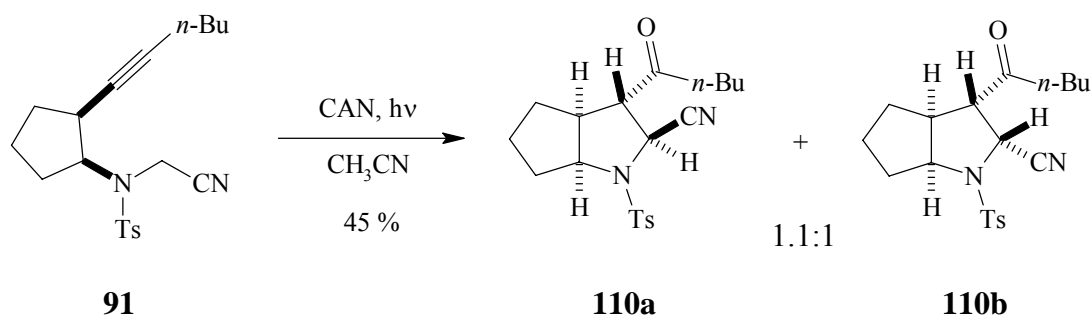


Abb. 5.16 Umsetzung von **91** mit NO₃[•].

Cyclisierungsreaktionen

Die Reaktion von **91** mit NO_3^\bullet bildete zwei Produkte mit einer, laut massenspektrometrischer Untersuchung, um 11 u niedrigeren Masse als die Ausgangsverbindung im Verhältnis 1.1 : 1 mit einer Ausbeute von 45 % (Abb. 5.16). Dies lag vermutlich an der thermischen Abspaltung von Blausäure im Massenspektrometer vor der Ionisierung, wie sie auch schon bei **91**, allerdings in nicht ganz so starkem Maße, beobachtet wurde. Demzufolge wäre die Masse der Produkte eigentlich um 16 u schwerer als die der Ausgangsverbindung. Bei der gaschromatographischen Analyse zeigten die Produkte ein bezogen auf das Verhältnis der Retentionszeiten von **91** ein zu **90**, **109a** und **109b** vergleichbares Verhalten. Die Auswertung der NMR-Spektren führte zu den in Abb. 5.17 und Abb. 5.18 dargestellten Strukturen der bicyclischen Pyrrolidine **110a** und **110b**. Beide Verbindungen zeigten im ^{13}C -NMR mit den Signalen bei $\delta = 114.18$ bzw. 118.24 ppm, dass die Nitrilgruppe nicht bereits während der Reaktion sondern, wie angenommen, erst im Massenspektrometer abgespalten wurde. Die chemische Verschiebung von $\delta = 203.99$ bzw. 205.16 ppm wies nach Auswertung der zweidimensionalen Spektren auf einen Carbonylkohlenstoff mit einem *n*-Butylrest als Substituenten hin. Die Stereochemie des Pyrrolidinrings wurde wiederum mit Hilfe von Abstandsberechnungen aus den Volumenintegralen der NOEs ermittelt. Als Bezugssystem dienten in beiden Fällen die Methylenprotonen 8-H₂. Für das Hauptisomer **110a** konnte bei der Betrachtung der Stereozentren nur ein starker NOE zwischen 1-H und 5-H ($\delta = 3.77$ und 3.14 ppm, $^3J = 6.9$ Hz) gemessen werden (Abb. 5.17).

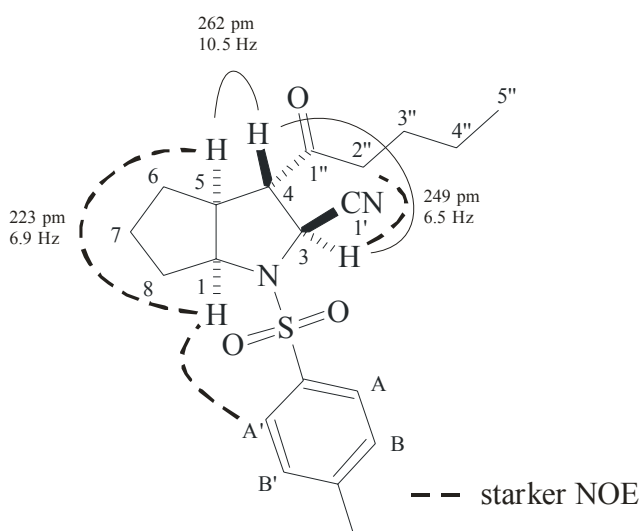


Abb. 5.17 Darstellung ausgesuchter NOEs, Kopplungskonstanten und relativer Abstände von **110a**.

Cyclisierungsreaktionen

Ein deutlicher, aber schwächerer NOE wurde zwischen den Protonen 3-H ($\delta = 5.03$ ppm) und 4-H bzw. 2''-H beobachtet. Die Auswertung der Volumenintegrale ergab mit den relativen Abständen von 223 pm für 1-H/5-H, 249 pm für 3-H/4-H und 262 pm für 4-H/5-H für sich genommen auch noch kein eindeutiges Bild, zumal die Kopplungskonstante zwischen den Protonen 4-H und 5-H für *trans*-verküpfte Protonen mit $^3J = 10.5$ Hz außergewöhnlich groß war. Erst der Vergleich mit den relativen Abständen im Nebenisomer **110b** zeigte (siehe unten), dass es sich bei **110a** um das in Abb. 5.17 dargestellte Diastereomer handeln musste.

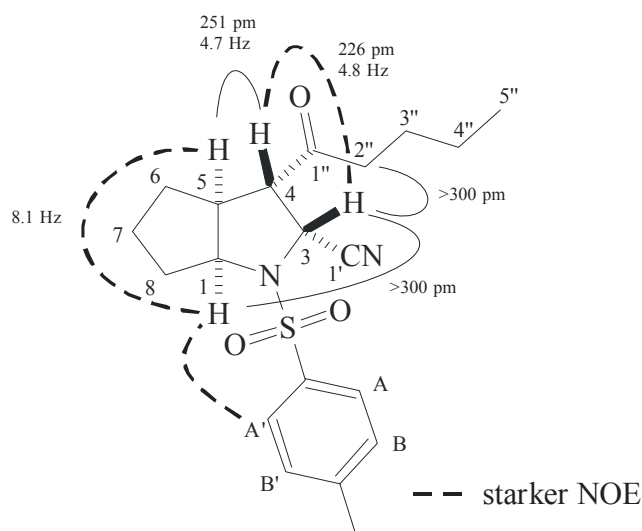


Abb. 5.18 Darstellung ausgesuchter NOEs, Kopplungskonstanten und relativer Abstände von **110b**.

In **110b** zeigten die Protonen 1-H und 5-H ($\delta = 4.02$ und 2.63 ppm, $^3J = 8.1$ Hz) wiederum einen starken NOE (Abb. 5.18). Ebenfalls einen starken Effekt zeigte die Kopplung 3-H/4-H, deren Abstand auf 226 pm berechnet wurde, was, im Vergleich zur Distanz 4-H/5-H mit 251 pm, für eine *cis*-Anordnung spricht. Demzufolge wären die Protonen 4-H und 5-H *trans*-konfiguriert, was durch die Betrachtung der NOESY-Volumenintegrale von 3-H zu 1-H und 2''-H₂ mit berechneten Abständen > 300 pm bestätigt wurde. Unter der Voraussetzung, dass **110b** das C-3/C-4 *cis*-konfigurierte Produkt ist, musste der Abstand von 249 pm zwischen den Protonen 3-H und 4-H in **110a** für eine *trans*-Anordnung stehen, was in einem *trans-trans*-konfigurierten Diastereomer **110a** resultiert (Abb. 5.17).

5.9.2 Umsetzung von **92** mit NO_3^\bullet

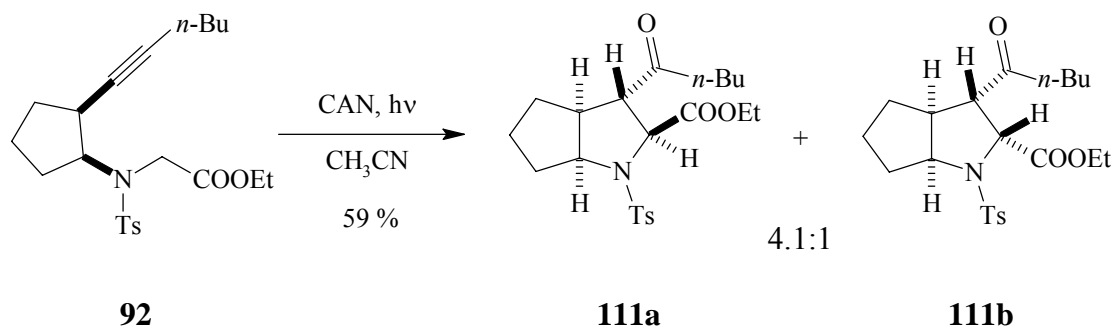


Abb. 5.19 Umsetzung von **92** mit NO_3^\bullet .

Die Cyclisierung von **92** ergab zwei Produkte **111a** und **111b** im Verhältnis 4.1:1 in einer Ausbeute von 59 %, deren Masse um 16 u größer als die der Ausgangsverbindung war (Abb. 5.19). Auch **111a** und **111b** wiesen in der massenspektrometrischen Untersuchung einen starken thermischen Zerfall auf. Die Fragmentierungsmuster deuteten wieder auf zwei cyclisierte Verbindungen hin, die jeweils einfach oxidiert waren. Durch Chromatographie konnte jedoch nur die Hauptkomponente **111a** rein erhalten werden, deren bicyclische Pyrrolidinstruktur durch die Auswertung der zweidimensionalen NMR-Spektren bestätigt werden konnte (Abb. 5.20).

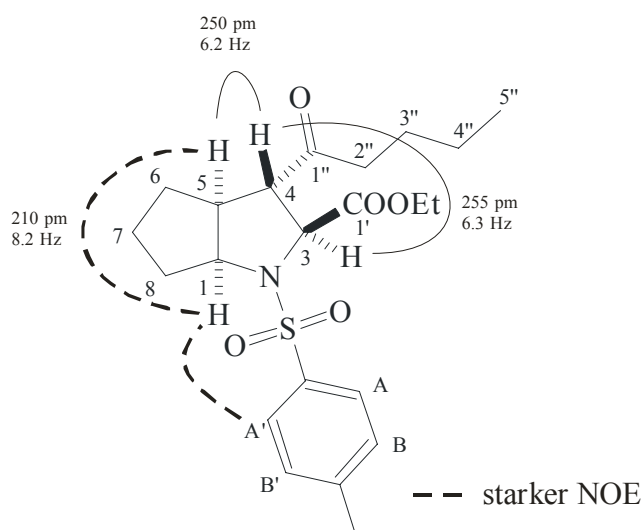


Abb. 5.20 Darstellung ausgesuchter NOEs, Kopplungskonstanten und relativer Abstände von **111a**.

Cyclisierungsreaktionen

Neben dem Carbonylkohlenstoff des Esters bei $\delta = 171.31$ ppm wurde ein Carbonylsignal bei $\delta = 207.10$ ppm im ^{13}C -NMR nachgewiesen. Die Protonen 1-H und 5-H zeigten im NOESY-Experiment eine starke Korrelation, deren Volumenintegral einem berechneten Abstand von 210 pm, bezogen auf die Integrale der Methylenprotonen an C-6, C-7 und C-8, entsprach und somit auf eine *cis*-Konformation hindeutete. Für die Abstände der Protonen 3-H und 4-H, die ein Dublett bzw. Dublettdublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 6.3$ Hz bildeten, und 4-H und 5-H ($^3J = 6.2$ Hz) ergaben sich mit 255 pm bzw. 250 pm deutlich größere Werte, die somit auf eine jeweilige *trans*-Anordnung schließen ließen. Die Retentionszeiten im GC-Lauf lassen vermuten, dass es sich, wie bei den Untersuchungen zur Cyclisierung von **90** und **91**, bei der nicht isolierten Komponente um das C-3/C-4 *cis*-verknüpfte Diastereomer handelte.

5.9.3 Umsetzung von **93** mit NO_3^\bullet

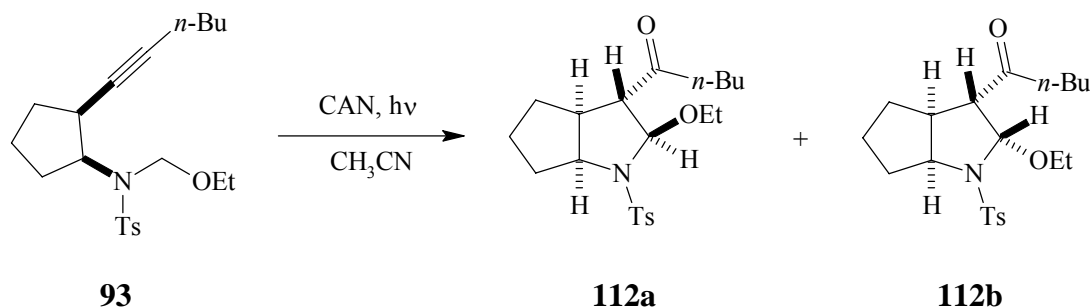


Abb. 5.21 Umsetzung von **93** mit NO_3^\bullet .

Die Umsetzung von **93** mit NO_3^\bullet zeigte in der GC-MS-Analyse zwei Hauptprodukte **112a** und **112b**, deren Masse mit $m/z = 363$ um 14 u geringer war als die der Ausgangsverbindung (Abb. 5.21). Dies ist vermutlich auf die Abspaltung von Ethan aus den Produkten zurückzuführen. Die Fragmentierungsmuster im Massenspektrum und die Retentionszeiten im GC-Lauf lassen vermuten, dass es sich bei **112a** und **112b** wieder um die zwei bekannten Diastereomere handelte, die unter den in Kap. 5.2 beschriebenen Standardbedingungen der Cyclisierung im Verhältnis 1.4 : 1 anfielen. Neben diesen fanden sich hier, im Gegensatz zu den Cyclisierungen von **90**, **91** und **92**, noch zahlreiche Nebenprodukte, die mit dem FID zwar detektiert, aber im GC-MS nicht untersucht werden konnten. Während alle bislang in Kontrollexperimenten (siehe Kap. 5.2) untersuchten tosylgeschützten Cyclisierungsprodukte

Cyclisierungsreaktionen

109, **110** und **111** photostabil gewesen waren, zeigte sich im Fall von **112a** und **112b** eine starke Zersetzung, bei der die Menge und Anzahl der Nebenprodukte mit zunehmender Belichtungszeit stark anstieg. Nach 30 min längerer Belichtung hatte sich das Verhältnis der Hauptkomponenten zu **112a** : **112b** = 1 : 2.1 verschoben, was auf eine leichtere Zersetzung des ersten Diastereomers hindeutet. Dies lässt darauf schließen, dass die Diastereoselektivität der Reaktion größer ist als das oben angegebene Verhältnis, aber unter den experimentellen Bedingungen durch selektive Zersetzung der Hauptkomponente herabgesetzt wird. Hinzu kommt, dass die Produkte **112a** und **112b** auch in der Aufarbeitung deutlich instabiler waren als die der anderen Cyclisierungen. Aus diesen Gründen verlief ein Heraufsetzen der Ansatzgröße nicht befriedigend, so dass die Hauptkomponenten nicht isoliert und spektroskopisch weiter untersucht werden konnten.

6 Mechanistische Betrachtungen

6.1 Mechanismus der Bildung der Pyrrolidinderivate

Wie in Kapitel 2 angenommen, reagierten die offenkettigen Alkine mit NO_3^\bullet analog der Tetrahydrofuranbildung zu den gewünschten bicyclischen Pyrrolidinen, so dass ein vergleichbarer Mechanismus postuliert werden kann (Abb. 6.1).

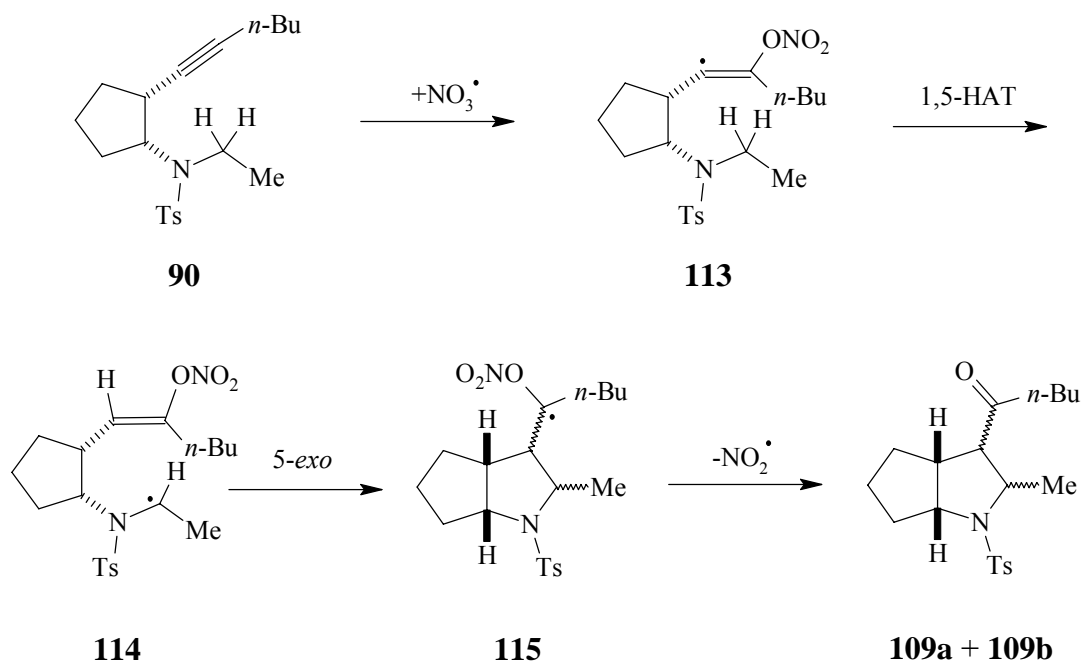


Abb. 6.1 Möglicher Mechanismus der induzierten Radikalcyclisierung am Beispiel von *N*-[*cis*-2-(1'-Hexynyl)-cyclopentyl]-*N*-ethyl-*p*-toluolsulfonsäureamid (**90**).

Zahlreiche Untersuchungen der Reaktionen von NO_3^\bullet zeigten, dass dieses leicht elektrophil an C-C-Mehrfachbindungen addiert, so dass für diese Reaktion die Addition als erster Schritt angenommen werden darf. Das gebildete Vinylradikal **113** kann nun in einem 1,5-HAT mit ein Wasserstoffatom an C-1' abstrahieren. Der Elektronenzug durch den Amid-Stickstoff stabilisiert hierbei die benachbarte Radikalposition. Im Folgeschritt addiert das Radikal **114** in einer 5-*exo*-Cyclisierung an die Doppelbindung unter Bildung des Radikals **115**, das sich unter Abspaltung von Stickstoffdioxid zum Keton stabilisiert. Kinetische Untersuchungen zur Radikalcyclisierung der Ethersysteme hatten gezeigt, dass der HAT der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion war.^[40a] Die Stereochemie dieser Reaktionen soll in Kapitel 7 eingehender betrachtet werden.

6.2 Bildung des Diketons

Das Auffinden der zweifachoxidierten Spezies **100** bei der Cyclisierung des Trifluoressigsäureamids **86** ist durch eine Bildung des Diketons zu erklären (Abb. 6.2).

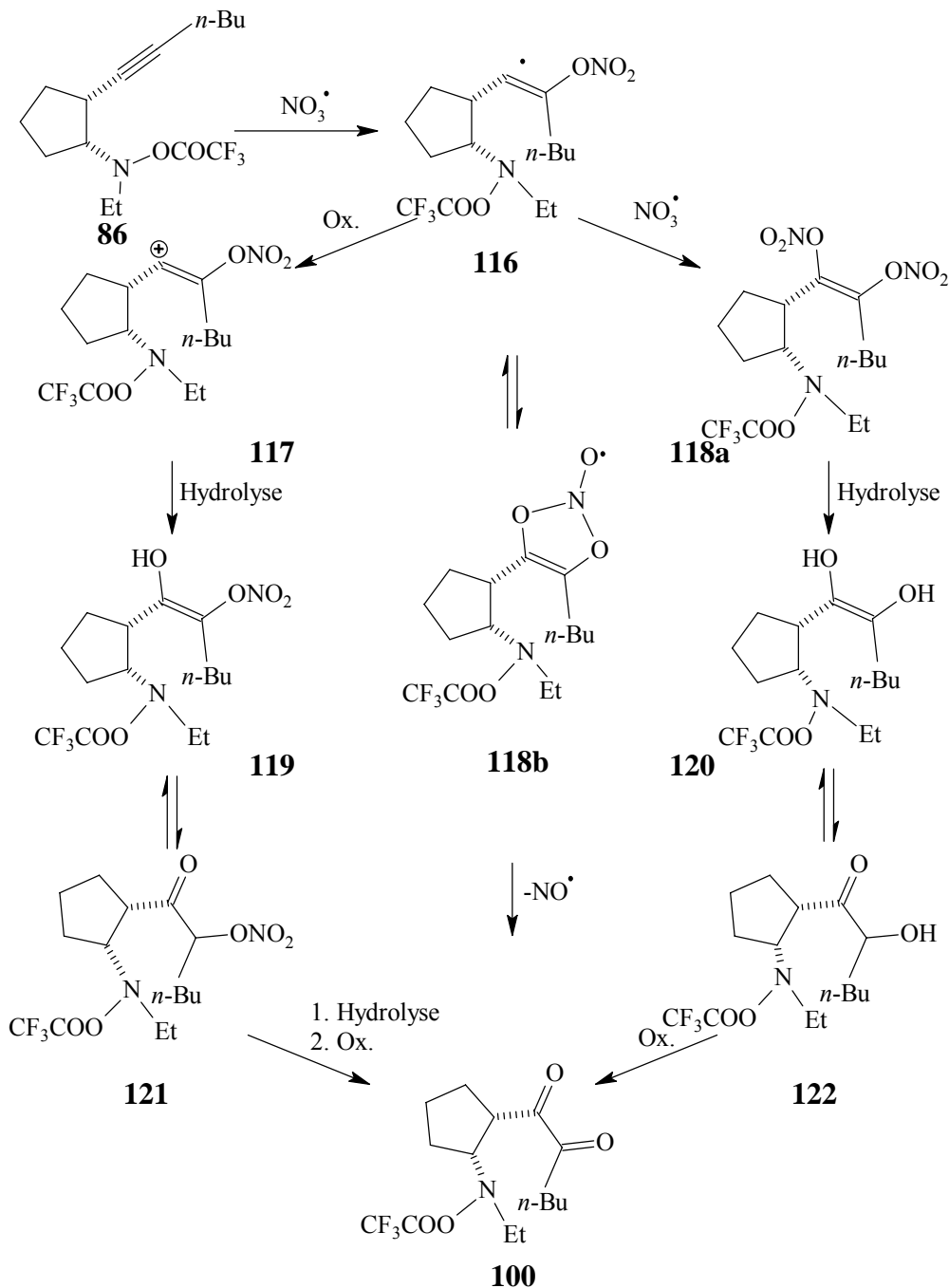


Abb. 6.2 Mögliche Mechanismen zur Diketonbildung.

Nach der Addition von NO_3^\bullet an die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung zu **116** kommt es offenbar nicht zu einem HAT, sondern zu einer Reaktion mit einem weiteren Molekül NO_3^\bullet durch SET zum

Kation **117** oder durch Rekombination zum Dinitrat **118a**, die durch Hydrolyse zum Enol **119** bzw. zum Endiol **120** und nach Tautomerisierung zu **121** bzw. zum α -Hydroxyketon **122** weiter reagieren. Durch Oxidation kann nun das Diketon **100** gefunden werden. Denkbar ist auch eine cyclische Zwischenstufe **118b**, die durch Abspaltung von Stickstoffmonoxid **100** bildet. Weshalb Diketone nur bei der Umsetzung des Trifluoressigsäureamids gefunden wurden, ist zurzeit noch unklar. Möglicherweise ist in einem der Konformere der Abstand der Wasserstoffe an C-1'' zum Vinylradikalzentrum und die Anordnung im Übergangszustand verändert. Dies könnte den Wasserstoffatomtransfer so verlangsamen, dass uni- oder bimolekulare Nebenreaktionen, wie zum Beispiel die Rekombination mit NO_3^\bullet oder Cyclisierung zu einem fünfgliedrigen Addukt, nachweisbar mit der Radikalcyclisierung in Konkurrenz treten können.

6.3 Bildung des Cyclopropylderivates **108**

Für die Bildung des Cyclopropylderivates **108** sind nach der Addition von NO_3^\bullet an die $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung zwei Reaktionswege denkbar. Eine nahe liegende Möglichkeit bietet ein 1,3-HAT aus dem Cyclopentylring an das Vinylradikal **123**, gefolgt von einer 3-*exo*-Cyclisierung an die Doppelbindung und abschließender Abspaltung von Stickstoffdioxid (Abb. 6.3).

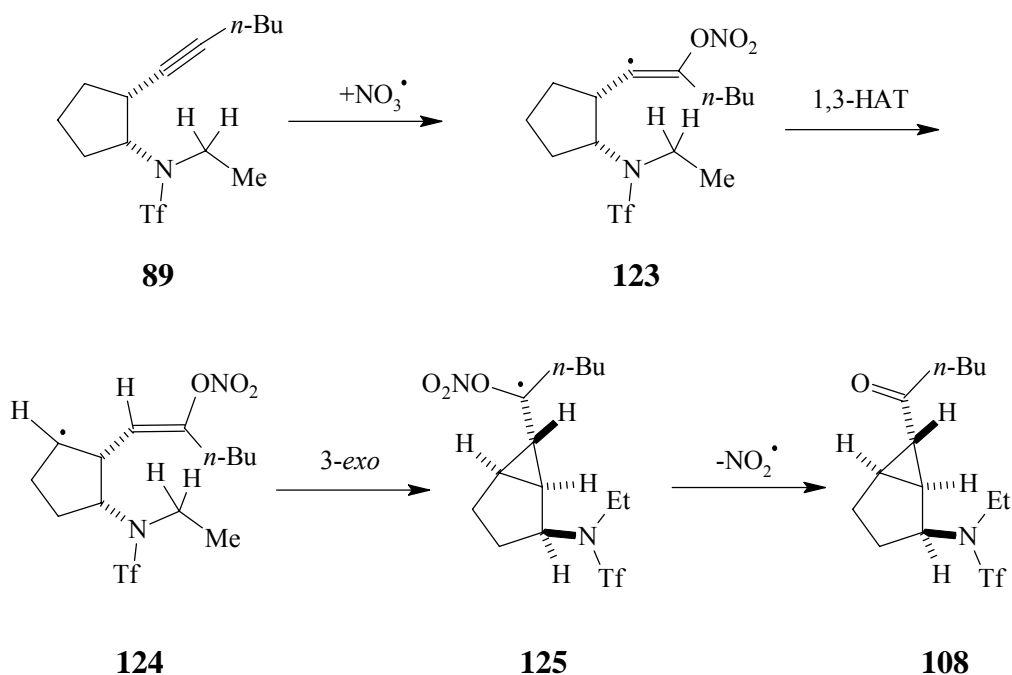


Abb. 6.3 Denkbare, aber unwahrscheinliche Mechanismus zur Bildung von **108** über einen 1,3-HAT.

Mechanistische Betrachtungen

Dies scheint aber wenig wahrscheinlich, da sich beim HAT die Kohlenstoffatome und das übertragene Wasserstoffatom im Übergangszustand linear anordnen müssen.^[57] In diesem Fall wäre jedoch der Winkel C-H-C $\leq 90^\circ$, was einen 1,3-HAT kinetisch sehr unwahrscheinlich macht. Tatsächlich sind in der Literatur echte 1,3-HAT-Prozesse praktisch unbekannt.

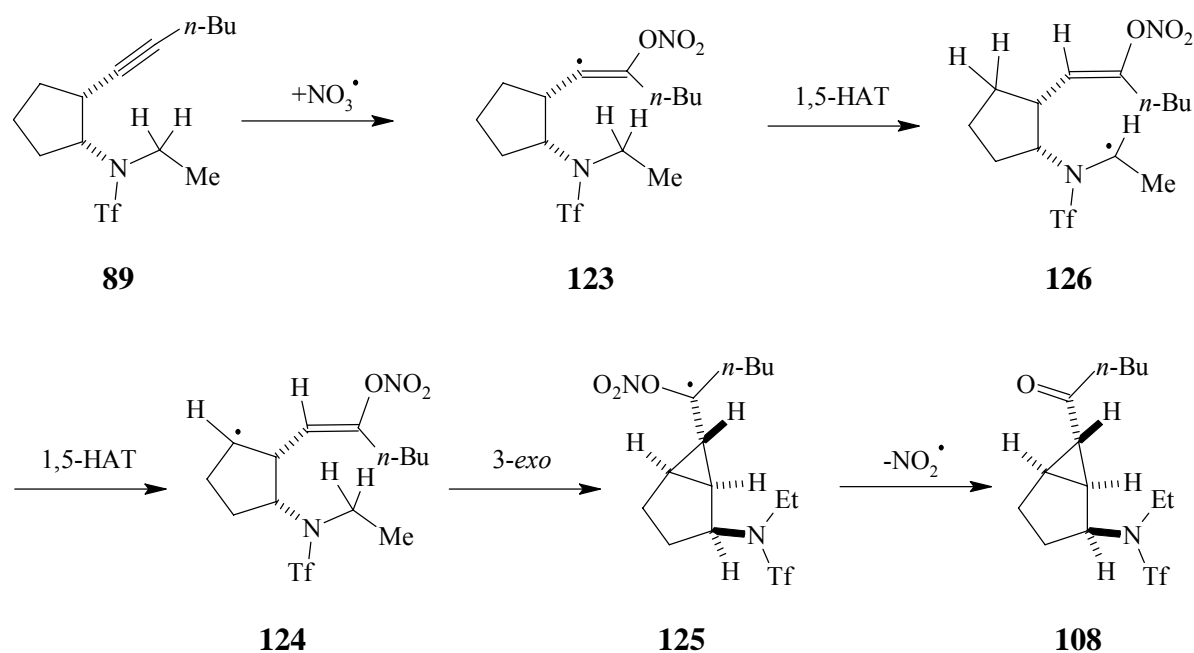


Abb. 6.4 Möglicher Mechanismus zur Bildung von **108** über zwei 1,5-HAT.

Wahrscheinlicher scheint daher zunächst ein 1,5-HAT vom C-1" des *N*-Substituenten, wie bei der Cyclisierung zum Pyrrolidin (Abb. 6.4). Allerdings folgt in diesem Fall nicht eine Addition an die C=C-Doppelbindung, sondern ein weiterer 1,5-HAT vom C-3 des Ringes zur Seitenkette des Stickstoffs. Abschließend kommt es zu einer 3-*exo*-Cyclisierung zur Doppelbindung, gefolgt von einer Abspaltung von NO_2^\bullet .

Diese Cyclisierung stellt damit eins der wenigen in der Literatur bekannten Beispiele einer 3-*exo*-Cyclisierung zur Darstellung von Cyclopropansystemen dar. Die 3-*exo*-Cyclisierung ist reversibel,^[58] und vermutlich ist die schnelle Fragmentierung von **125** in **108** und NO_2^\bullet die Ursache dafür, dass diese Cyclisierung überhaupt beobachtet werden kann.

7 Überlegungen zur Stereochemie

7.1.1 Grundlagen des *Beckwith-Houk-Modells*^[41, 42, 43]

5-*exo*-Radikalcyclisierungen von offenkettigen und cyclischen Alkenylradikalen sind für ihre generell hohe Stereoselektivität bekannt und die Ursachen hierfür sind untersucht worden. *A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, K. N. Houk* und *D. C. Spellmeyer* entwickelten ein Modell zur Erklärung und Vorhersage der Stereochemie der 5-*exo*-Cyclisierung.^[41, 42, 43] Dieses so genannte *Beckwith-Houk-Modell* verknüpft die Geometrie der Übergangszustände intramolekularer Radikalcyclisierungen mit einer Konformationsanalyse der resultierenden cyclischen Systeme. Für eine Addition eines Radikals an eine C=C-Doppelbindung sollte der optimale Winkel wegen der HOMO/SOMO Wechselwirkungen 106° betragen.^[58] Nach dem *Hammond-Postulat* resultiert für die exotherme Radikalcyclisierung ein früher Übergangszustand, in dem der Abstand zwischen dem ungepaarten Elektron und der C=C-Doppelbindung 2.3-2.4 Å beträgt.



Abb. 7.1 Sessel- und bootförmiger Übergangszustand nach dem *Beckwith-Houk-Modell*.^[41,42,43]

Unter diesen Voraussetzungen sind für die Cyclisierung, wie in Abb. 7.1 dargestellt, zwei Übergangszustände denkbar. In Analogie zu den Konformeren im Cyclohexan wird **126a** Sessel- und **126b** Boot-Konformation genannt. Beide Übergangszustände sind durch Drehung um die allylische C-4/C-5 Bindung ineinander überführbar, wobei die Energiedifferenz im unsubstituierten System bei nur 1 kcal/mol zugunsten des sesselförmigen Konformers **126a** liegt.^[58] Die Ursache hierfür liegt in einer *gauche*-Wechselwirkung zwischen der C=C-Doppelbindung und einer C-C-Einfachbindung im Boot-Konformer **126b**. Substituenten am Radikalzentrum oder der Alkylkette versuchen, wie in einem Cyclohexansystem, zur Vermeidung 1,3-diaxialer Wechselwirkungen möglichst eine pseudoäquatoriale Position einzunehmen. Können die Substituenten wegen gegensätzlicher Anordnung nicht alle eine pseudoäquatoriale Position einnehmen, wurde meist eine Dominanz des C-4 Substituenten

Überlegungen zur Stereochemie

beobachtet, dessen Unterbringung in pseudo-äquatorialer Position die Allylspannung mit der C=C-Doppelbindung minimiert.

Der C-1-Substituent befindet sich, solange er nicht einen zu großen sterischen Anspruch hat, im Übergangszustand der 5-*exo*-Cyclisierung ebenfalls in pseudoäquatorialer Position, was die Bildung des *cis*-Produkts zur Folge hat. Dies liegt wiederum an dem frühen Übergangszustand der Radikalcyclisierung, in dem das Radikalzentrum an C-1 und die C-5/C-6 Doppelbindung noch recht weit voneinander entfernt sind, so dass die ekliptischen Wechselwirkungen nicht sehr groß sind (Abb. 7.2).

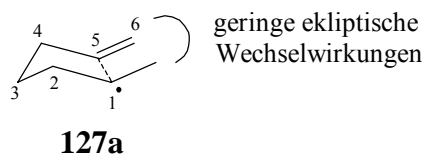


Abb. 7.2 Begünstigte Übergangszustandskonformation 1-substituierter Hexenylradikale nach dem Beckwith-Houk-Modell.^[41, 42, 43]

Bei den hier untersuchten Reaktionen handelt es sich um Cyclisierungen von 1,2,3,4,6,6-hexasubstituierten Hexenylradikalen, in denen C-2 durch das Stickstoffatom eines Amids ersetzt ist. Da in Säureamiden der Stickstoff für gewöhnlich annähernd planar (sp^2) konfiguriert ist (siehe Kap. 4), sollte man die Übergangszustände für die Radikalcyclisierung besser als Pseudosessel- bzw. Pseudobootkonformation bezeichnen. Wegen der leichteren Darstellbarkeit wurde der Stickstoff zum besseren Verständnis der Übergangszustände in den folgenden Abschnitten sp^3 -hybridisiert gezeichnet und die Nummerierung der Kohlenstoffe nicht mehr auf die Bezeichnungen in den Ausgangsverbindungen, sondern auf die in Abb. 7.1 dargestellten Übergangszustände bezogen.

7.1.2 Entstehung der Stereochemie an C-5

Die untersuchten Radikalcyclisierungen der tosylgeschützten Amine **90**, **91** und **92** zeigten ausnahmslos eine *trans*-Selektivität an der C-4/C-5 Bindung in den gebildeten Pyrrolidinen.

Überlegungen zur Stereochemie

Für die Cyclisierung des Radikals **114** ergeben sich somit zwei mögliche Übergangszustände **128a** und **128b**, die zu dem Pyrrolidinderivat **109a** bzw. **109b** führen (Abb. 7.3).

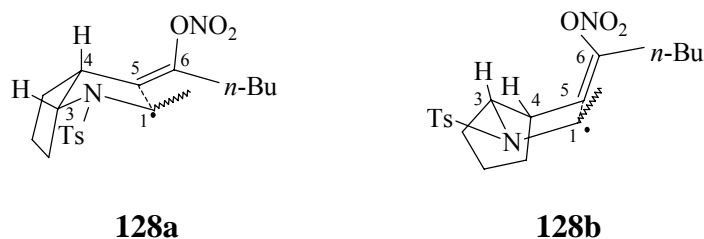


Abb. 7.3 Theoretische Übergangszustände der 5-*exo*-Cyclisierung von **90**.

Bei **128a** handelt es sich um einen pseudo-sesselförmigen Übergangszustand, in dem die Wechselwirkungen des drehbaren Substituenten C-6 mit dem übrigen System durch die pseudo-äquatoriale Position minimiert ist. Der Substituent an C-4 befindet sich ebenfalls in pseudo-äquatorialer Stellung und bestimmt so die pseudo-axiale Position des C-3 Substituenten. In Anlehnung an das *Beckwith-Houk*-Modell sollte es sich bei diesem Übergangszustand um den energetisch niedrigsten handeln. Im pseudo-bootförmigen Übergangszustand **128b**, der zum gleichen Diastereomer führen würde, müssten die Substituenten an C-4 und C-6 dagegen in pseudo-axialer Position stehen, und nur der C-3 Substituent würde die günstigere pseudo-äquatoriale Position einnehmen können. Dieser Übergangszustand sollte nach dem Modell deutlich energiereicher sein als der sesselförmige. Die *trans*-Konfiguration an C-4/C-5 bei der Cyclisierung aller tosylgeschützten Amine **90**, **91** und **92** lässt sich somit aus einem Übergangszuständen **128a** sehr gut erklären, nicht aber, warum die Pyrrolidine **107a** und **107b** des triflatgeschützten Amins **89** an C-4/C-5 nicht ebenfalls ausschließlich *trans*-konfiguriert sind, sondern, wie in **107b**, auch eine *cis*-Konfiguration aufweisen können. Zur Bildung von **107b** müsste der pseudo-sesselförmige Übergangszustand durch Drehung um die allylische Bindung C-4/C-5 in die Pseudo-Bootkonformation **129a** übergehen (Abb. 7.4).

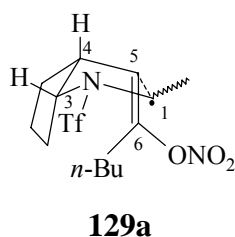


Abb. 7.4 Bootförmiger Übergangszustand zur Bildung von **107b**.

Überlegungen zur Stereochemie

Dies hätte aber 1,3-diaxiale-Wechselwirkungen zur Folge, die einen derartigen Übergangszustand destabilisieren sollten. Zudem gibt es keinen erkennbaren Grund, weshalb das tosylgeschützte Amin **90** nicht auch über einen zu **129a** analogen pseudo-bootförmigen Übergangszustand cyclisieren sollte. Die Ursache für das unterschiedliche Cyclisierungsverhalten dieser Verbindungen könnte aber bereits mit ihrer Struktur begründet sein. Das triflatgeschützte Amin **89** zeigte im NMR starke Signalverbreiterungen, was auf zwei im Gleichgewicht vorliegende Strukturen hinweist (siehe Kap. 4.4). Eine ist vermutlich analog der bereits für das tosylgeschützte Amin **90** beschriebenen Struktur (siehe Kap. 4.5), so dass im Übergangszustand, analog zu **128a**, die Substituenten an C-4 und C-6 pseudo-äquatorial und der C-3 Substituent pseudo-axial stehen, was zum an C-4/C-5 *trans*-disubstituierten Pyrrolidin **107a** führt. Die andere Konformation **89b** könnte aus einer Ringinversion des Cyclopentans hervorgehen (Abb. 7.5).

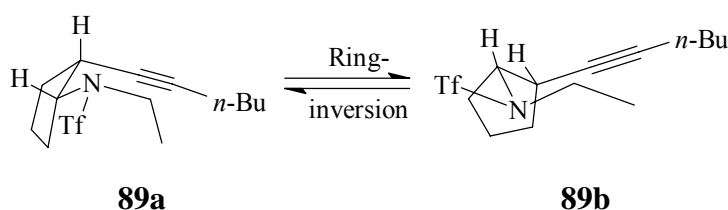


Abb. 7.5 Konformationsänderung von **89** durch Ringinversion am Cyclopentan.

Beginnt die Radikalcyclisierungskaskade aus der Konformation **89b**, muss sich der Substituent an C-4 pseudo-axial und der an C-3 pseudo-äquatorial anordnen (Abb. 7.6).

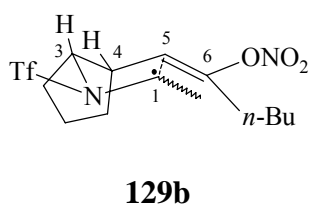


Abb. 7.6 Möglicher Übergangszustand zum C-4/C-5 *cis*-konfigurierten Produkt **129b**.

Dieser Übergangszustand **129b** hätte zwar ekliptische Wechselwirkungen zwischen dem *n*-Butylrest und dem C-4 Substituenten zur Folge, doch sollte der Energiegewinn durch die äquatoriale Anordnung der anderen Seitenketten diese Spannungen kompensieren. Auch die

Überlegungen zur Stereochemie

Bildung des Cyclopropanderivats **108** ließe sich über einen Übergangszustand **129b** erklären (siehe Kap. 7.2)

Das tosylgeschützte Amin **90** zeigte, wie in Kap. 4.5 beschrieben, im NMR einen einfachen Signalsatz, was auf eine einheitliche Struktur schließen ließ. Die Diastereoselektivität der Cyclisierung an der C-5 Position hängt offenbar von der Konformation der Ausgangsverbindungen ab. Die genauen Ursachen für die unterschiedlichen Konformationen von **89** und **90** sind nicht bekannt, können jedoch verschiedene Effekte, wie der unterschiedlich starke Elektronenzug der beiden Schutzgruppen oder Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen dem Sulfonamid und der Nitratgruppe oder einfach sterische Wechselwirkungen, haben.

7.1.3 Erklärung der Stereochemie an C-1

Wie bereits bei der Einführung des *Beckwith-Houk*-Modells erwähnt, sollte sich der Substituent an C-1 im Falle eines frühen Übergangszustands ebenfalls bevorzugt in äquatorialer Position befinden, was zu einer *cis*-Anordnung der C-1/C-5 Substituenten führen würde (Abb. 7.7).

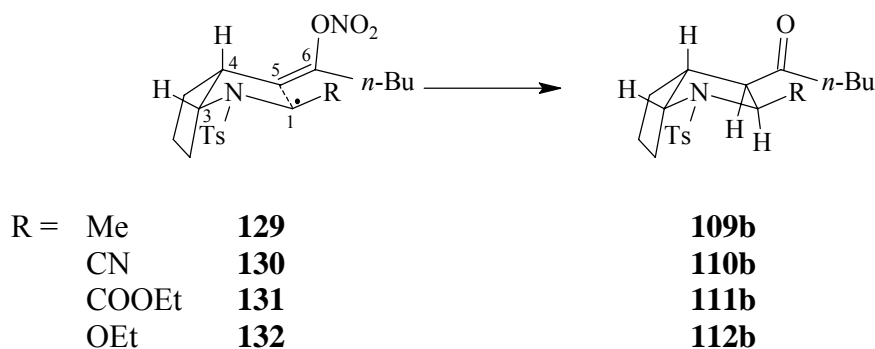


Abb. 7.7 Cyclisierung über den energetisch günstigsten Übergangszustand nach dem *Beckwith-Houk*-Modell.

Die hier untersuchten Reaktionen zeigten jedoch ein teilweise anderes Bild. Bei den tosylgeschützten Aminen **90**, **91**, **92** und **93** war das Hauptprodukt jeweils C-1/C-5 *trans*-konfiguriert, so dass die Cyclisierung offenbar über einen anderen Übergangszustand verlaufen musste.

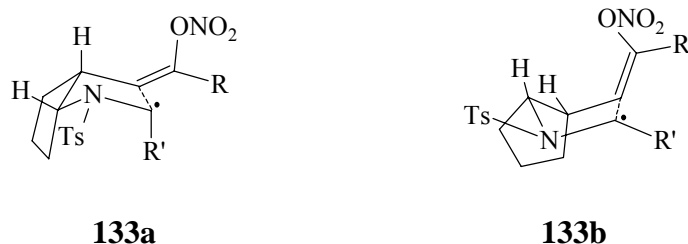


Abb. 7.8 Theoretisch mögliche Übergangszustände zur Bildung der Hauptprodukte **109a**, **110a**, **111a** und **112a**.

Die beobachtete Stereochemie könnte über einen pseudo-sesselförmigen Übergangszustand **133a** erhalten werden, in dem der C-1 Substituent pseudo-axial konfiguriert ist, oder durch Umklappen des Cyclopentanrings über einen pseudo-bootförmigen Übergangszustand **133b**, in dem der C-1 Substituent pseudo-äquatorial ausgerichtet ist (Abb. 7.8). Die pseudo-axiale Stellung der C=C-Doppelbindung ist in der Pseudo-Bootkonformation **133b** gegenüber der pseudo-äquatorialen in der Pseudo-Sesselkonformation **133a** benachteiligt (siehe Kap. 7.1.1). Es ist also anzunehmen, dass die Hauptprodukte **109a**, **110a**, **111a** und **112a** aus dem sesselförmigen Übergangszustand **133a** hervorgehen. Beobachtet wurde ein solches Herausdrehen des C-1 Substituenten in die pseudo-axiale Position bisher oftmals, wenn das Radikal durch den Rest R' besonders stabilisiert wurde, wie z.B. durch eine elektronenschiebende Methoxygruppe. In diesem Fall handelt es sich bei R' um einen einfachen Methylrest, dem keine besonderen radikalstabilisierenden Effekte zugesprochen werden können,^[57] so dass der Grund vielmehr beim Stickstoff selbst zu suchen ist, der als elektronenziehender Amidstickstoff das Radikal in α -Position über einen captiven Effekt stabilisiert. Durch diese Stabilisierung ist die Cyclisierung weniger exotherm, was nach dem *Hammond*-Postulat einem späteren, und damit produktähnlicheren Übergangszustand bedingt. Dies bedeutet aber einen geringeren Abstand zwischen C-1 und C-5 und damit ein Anwachsen der ekliptischen Wechselwirkungen. Um diesen auszuweichen, dreht der C-1 Substituent in die pseudo-axiale Position, wobei sich 1,3-diaxiale Wechselwirkungen bemerkbar machen, die aber geringer als die ekliptischen sein sollten. Um den Einfluss von elektronischen Effekten auf die Diastereoselektivität an C-1 genauer zu untersuchen, wurden daher am tosylgeschützten Amin die C-1 Substituenten variiert.

7.1.4 Einfluss des C-1 Substituenten

Betrachtet man nun den C-1 Substituenten, kann man versuchen, durch dessen Variation die Stereochemie an C-1 weiter zu beeinflussen. So sollte eine weitere Stabilisierung des Radikals das Diastereomerenverhältnis zugunsten des C-1/C-5 *trans*-Produkts **109a**, **110a**, **111a** bzw. **112a** verschieben.

Mit dem Nitril **91** wurde eine elektronenziehende Gruppe in das Molekül eingeführt. In Verbindung mit dem Elektronenzug des Amid-Stickstoffs sollte dies zu einer *bis-capto*-Stabilisierung^[57] des Radikals führen und damit das *trans*-Produkt bevorzugt gebildet werden. Die Diastereoselektivität lag mit 1.1 : 1 zwar noch immer auf der Seite des *trans*-Produkts **110a**, war aber weniger ausgeprägt als bei der methylsubstituierten Cyclisierung. Der Grund hierfür könnte in der linearen Struktur des Nitrils liegen, das damit einen geringeren sterischen Anspruch als eine Methylgruppe hat. Dadurch fallen die ekliptischen Wechselwirkungen zur C=C-Doppelbindung trotz des kleineren Abstands im Übergangszustand weg, wodurch die Diastereoselektivität geringer wird.

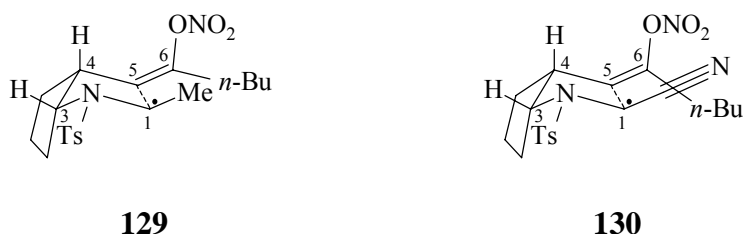


Abb. 7.9 Unterschiedlicher sterischer Einfluss des C-1 Substituenten.

Eine Esterfunktion, wie in **92**, sollte ebenfalls einen *bis-capto*-Effekt erzeugen. Die Carbonylfunktion ist größer als der sp-hybridisierte Kohlenstoff im Nitril, aber ähnlich voluminös wie die Methylgruppe oder der Ether. Die Cyclisierung zeigte eine deutlich ausgeprägte Diastereoselektivität von 4.2:1 zugunsten des *trans*-Produkts **111a**, was somit auf eine Kombination elektronisch stabilisierender und sterischer Effekte zurückzuführen ist.

Wenn, wie in diesem Fall, das Radikal bereits durch die elektronenziehende Amidgruppe stabilisiert wird, wären auch Effekte auf die Diastereoselektivität der Radikalcyclisierung bei der Einführung einer Gruppe zu erwarten, die zu einer Donorstabilisierung fähig ist. Die Stabilisierung in derartigen *capto-dativen* Radikalen sollte synergistisch, d.h. größer als die

Summe der Einzelstabilisierungen, sein.^[57] Das ethoxymethylsubstituierte Amid **93** erfüllte diese Erwartungen jedoch leider nicht. Es cyclisierte ebenfalls nur mit einem Diastereomerenverhältnis von 1.2:1 zugunsten des *trans*-Diastereomers. Die Stereoselektivität könnte aber vermutlich höher sein, da beobachtet wurde, dass die Produkte nicht besonders photostabil waren und sich mit der Zeit unter Änderung des Diastereomerenverhältnisses zersetzten.

7.2 Diastereoselektivität des Cyclopropanderivats **108**

Das Cyclopropanderivat entsteht vermutlich über zwei aufeinander folgende 1,5-HAT (Abb. 6.4). Damit nach dem ersten 1,5-HAT ein zweiter 1,5-HAT stattfinden kann, muss sich das Radikalzentrum in räumlicher Nähe zu einem Proton im Cyclopentanring befinden. Wenn man, wie bei 5-*exo*-Cyclisierung von **89**, die zwei möglichen Positionen der Substituenten am Cyclopentanring betrachtet, erhält man zwei den pseudo-sesselförmigen Übergangszuständen **128a** und **129b** sehr ähnliche Konformationen. In der *Newman*-Projektion beider Konformere erkennt man, dass nur in **131**, dem zu **129b** analogen, in dem sich der C-4 Substituent in pseudo-axialer Position befindet, ein zweiter 1,5-HAT sterisch überhaupt möglich ist (Abb. 7.10).

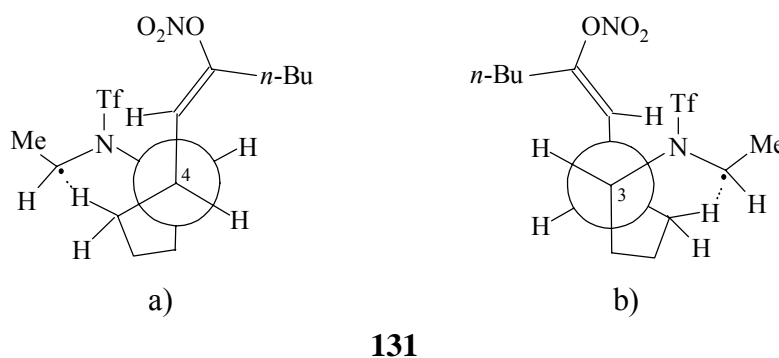
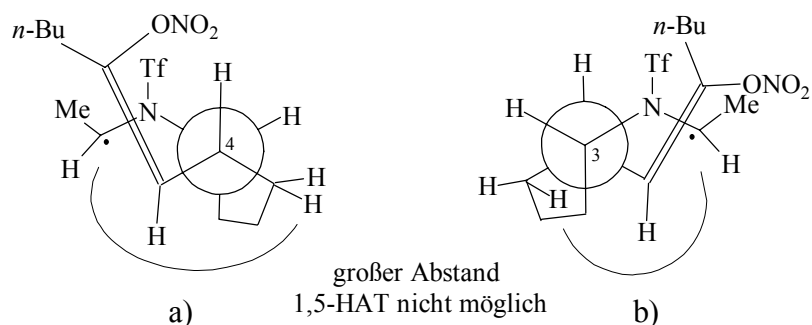


Abb. 7.10 *Newman*-Projektion eines möglichen Übergangszustands für den zweiten 1,5-HAT. a) Blick auf die C4-C3-Bindung, b) Blick auf die C3-C4-Bindung.

Die Darstellung von **132** zeigt deutlich, dass hier der Abstand des Radikalzentrums zu den Protonen des Cyclopentanrings für einen 1,5-HAT zu groß ist (Abb. 7.11).

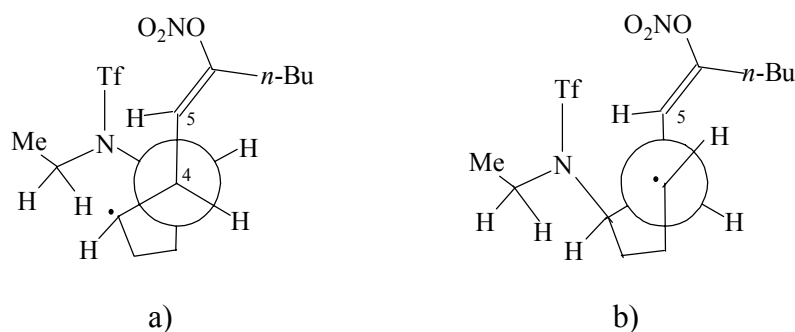
Überlegungen zur Stereochemie



132

Abb. 7.11 Newman-Projektion des **128a** analogen Konformers. a) Blick auf die C4-C3-Bindung, b) Blick auf die C3-C4-Bindung.

Wie Abb. 7.12 zeigt, kann beim zweiten 1,5-HAT nur das Wasserstoffatom der Methylengruppe übertragen werden, das zum Radikalzentrum zeigt. Das verbleibende Proton steht auf der gleichen Seite wie die Wasserstoffe an der C3 und C4-Position, so dass eine *cis*-Konfiguration der Protonen an den Brückenköpfen des Cyclopentanrings resultieren muss. Die *trans*-Anordnung des dritten Proton im Cyclopropanring lässt sich mit der Vermeidung sterischer Wechselwirkungen zwischen den *N*-Substituenten und den *n*-Butyl- bzw. Nitratresten begründen (Abb. 7.12 b). Für eine all-*cis*-Anordnung wäre eine Drehung um die C-4/C-5 Bindung nötig, die aber zu eben diesen sterischen Wechselwirkungen führen würde (nicht dargestellt).



133

Abb. 7.12 Newman-Projektion des energetisch günstigsten Übergangszustands für die 3-*exo*-Cyclisierung. a) Blick auf die C4-C3-Bindung, b) Blick auf die Bindung vom Radikalzentrum zu C4.

Die Konformation **133** erklärt die selektive *cis*-Anordnung der Protonen im Cyclopentanring und der *trans*-Orientierung im Cyclopropylring.

8 Zusammenfassung und Ausblick

8.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sind erstmalig die *cis*-2-(1'-Alkynyl)-cyclopentylamide **86**, **87**, **88**, **89** und **90** mit verschiedenen Schutzgruppen synthetisiert und mit NO₃-Radikalen umgesetzt worden. Untersucht werden sollte, ob die von *U. Wille et al.* gefundene NO₃[•]-induzierte, selbstterminierende, oxidative Radikalcyclisierungskaskade ebenfalls zur Synthese vielfachsubstituierter Pyrrolidinsysteme genutzt werden kann und welche Effekte die Schutzgruppen auf diese Reaktion, insbesondere die Diastereoselektivität, haben. Mit der Variation des zweiten *N*-Substituenten sollten weitere elektronische Einflüsse auf die Stereoselektivität der Radikalcyclisierung untersucht werden.

Bei der Cyclisierung mit photochemisch generiertem NO₃[•] zeigte sich, dass die verwendete Schutzgruppe sowohl einen Effekt auf die Ausbeute als auch die Diastereoselektivität der Cyclisierung ausübt. So reagierte das Trifluoressigsäureamid **86** in guten Ausbeuten, zeigte aber nur eine geringe Diastereoselektivität und führte zu zweifach oxidierten Nebenprodukten **100**. Die Umsetzung des BOC-geschützten Amins **87** führte nicht zu einheitlichen Produkten. Vermutlich wird die Schutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen der Cyclisierung oxidativ abgespalten. Die Cyclisierung des Diphenylphosphinsäureamids **88** ergab zwei Produkte mit offenbar großer Selektivität, jedoch nur in sehr geringer Ausbeute, was auf sterische oder elektronische Effekte zurückzuführen sein könnte. Die besten Ergebnisse konnten mit den Sulfonsäureamiden **89** und **90** erzielt werden, die nicht nur in guten Ausbeuten, sondern auch mit guter Diastereoselektivität cyclisierten. Bei der Cyclisierung des triflatgeschützten Amins **89** konnte zudem mit dem Cyclopropanderivat **108** ein bisher unbekanntes Nebenprodukt der Radikalcyclisierungskaskade entdeckt und ein Mechanismus für seine Bildung vorgeschlagen werden. Die Cyclisierung des tosylgeschützten Amins **90** führte zu nur zwei Diastereomeren mit einer *trans*-Konformation an der C-4/C-5-Bindung und verlief in guten Ausbeuten.

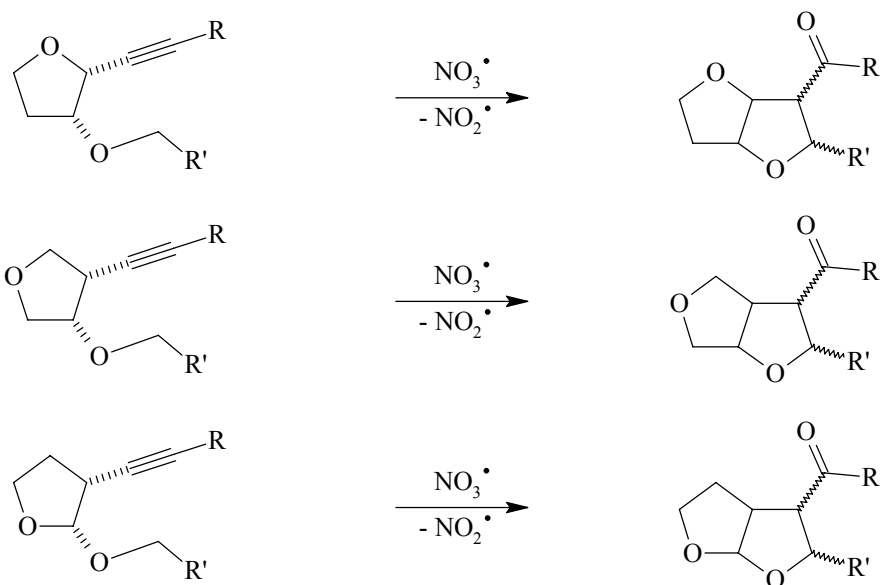
Die Variation des zweiten *N*-Substituenten bei unveränderter Schutzgruppe (Ts) zeigte, dass durch stabilisierende elektronische, aber auch sterische Effekte die Diastereoselektivität weiter zugunsten eines Produktes verschoben werden kann. Der stereochemische Verlauf der Cyclisierung konnte mit dem auf sterischen Wechselwirkungen im Übergangszustand

Zusammenfassung und Ausblick

beruhenden *Beckwith-Houk-Modell*^[41,42,43] zum Teil erklärt werden. Die Unterschiede in der Diastereoselektivität von **89** und **90** konnten auf verschiedene Konformationen der Ausgangsverbindungen zurückgeführt werden. Die Selektivität bezüglich der Stereochemie der neu geknüpften Bindung in **90** widersprach den Vorhersagen des Modells. Dies konnte mit einer *capto*-Stabilisierung der radikalischen Zwischenstufe durch den wegen der Schutzgruppe elektronenarmen Stickstoff begründet werden. Diese Stabilisierung könnte zu einem späteren Übergangszustand führen, in dem die *intramolekularen* ekliptischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten wachsen, und zum Ausweichen eines Substituenten in eine andere Konformation führen. Die Stabilisierung wurde durch elektronische Effekte des zweiten Substituenten noch verstärkt.

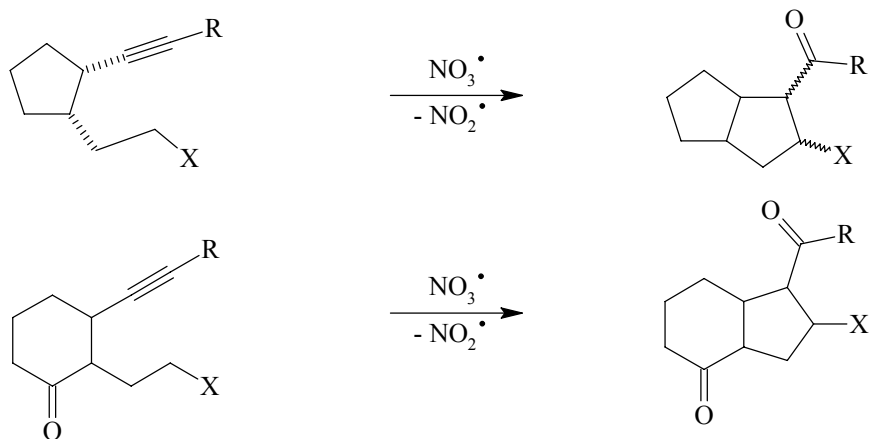
8.2 Ausblick

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die NO_3^\bullet -induzierte, selbstterminierende, oxidative Radikalcyclisierungskaskade auch für die Synthese von Stickstoffheterocyclen geeignet ist. Zum weiteren Verständnis der Diastereoselektivität wäre es hilfreich, die elektronischen Einflüsse von Heteroatomen an anderen Positionen zu erforschen. So könnte ein Ersetzen des Cyclopentanrings durch einen Tetrahydrofuranring zur Untersuchung weiterer Einflüsse von Interesse sein und würde zugleich einen neuen Zugang zu dieser Stoffklasse bieten.

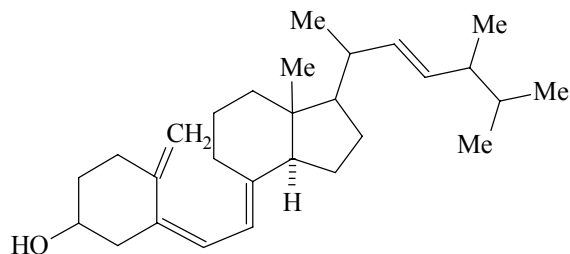


Zusammenfassung und Ausblick

Auch die Untersuchung, ob die Stabilisierung des Radikalzentrums mit nur einem Substituenten außerhalb des zu bildenden Ringes ausreichend ist, stellt sich als interessante Herausforderung.



Solche Systeme würden zum stereoselektiven Aufbau von Carbocyclen führen, die ihrerseits zum Aufbau des D-Rings von z.B. Vitamin D oder anderen Steroidsystemen genutzt werden könnten.



9 Experimenteller Teil

9.1 Hinweise zum experimentellen Teil

NMR-Spektroskopie

200 MHz ($^1\text{H-NMR}$) bzw. 50 MHz ($^{13}\text{C-NMR}$): FT-NMR-Spektrometer AC 200, Fa. Bruker, Karlsruhe.

300 MHz ($^1\text{H-NMR}$) bzw. 75 MHz ($^{13}\text{C-NMR}$): FT-NMR-Spektrometer AM 300, Fa. Bruker, Karlsruhe.

500 MHz ($^1\text{H-NMR}$) bzw. 125.8 MHz ($^{13}\text{C-NMR}$): FT-NMR-Spektrometer DRX 500, Fa. Bruker, Karlsruhe.

Die Messungen in Deuteriochloroform erfolgten mit Tetramethylsilan als internem Standard bei 300 K, soweit nicht anders bei der Auswertung angegeben.

Die genauen Signallagen einzelner Protonen der Multipletts wurden den HSQC- und COSY-Spektren entnommen. Aus Gründen der Darstellbarkeit wurden die überlappenden Integrale auf die einzelnen Signale verteilt. Es wurde überprüft, dass die Summe der einzelnen Integrale dem gesamten Integral des Multipletts entsprach.

Spektrenbearbeitung: WINNMR 6.0, Fa. Bruker-Franzen Analytik GmbH, Karlsruhe.

MestRec-C 3.5.1 beta.

IR-Spektroskopie

FT-IR-Spektrometer Paragon 1000, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen.

Durch die automatische Basislinienkorrektur wurden die Banden der Dreifachbindung oftmals negativ abgebildet.

Massenspektrometrie

Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan, Bremen.

Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan, Bremen.

Elektronenstoßionisation: 70 eV.

Chemische Ionisation: Isobutan.

Experimenteller Teil

Wegen der starken Fragmentierung und geringen Intensität des Molekülpeaks der meisten Verbindungen bei Elektronenstoßionisation waren hochauflösende Untersuchungen nicht möglich.

GC-gekoppelte Massenspektrometrie

Massenspektrometer: MAT 8230, Fa. Finnigan, Bremen.
Elektronenstoßionisation: 70 eV.
Chemische Ionisation: Isobutan.
Gaschromatograph: CP 3700, Fa. Varian, Palo Alto, USA.
Säule: DB 5, 30 m.
Trägergas: Helium.

Gaschromatographie

Gaschromatograph I: Gas Chromatograph CP 3380, Fa. Varian, Palo Alto, USA.
Säule: CP-Sil 5 CB, 30 m.
Detektor: Flammen-Ionisations-Detektor (FID).
Detektortemperatur: 250 °C.
Injektortemperatur: 250 °C.
Trägergas: Stickstoff (Flussrate = 2 mL/min).
Splitverhältnis: 1:10.
Software: Star Chromatography Workstation Ver. 5.50, Fa. Fa. Varian, Palo Alto, USA.

Gaschromatograph II: Gas Chromatograph 6890N, Fa. Agilent Technologies, Wilmington, USA.
Säule: HP 5, 30 m, Fa. Agilent Technologies.
Detektor: Flammen-Ionisations-Detektor (FID).
Detektortemperatur: 300 °C.
Injektortemperatur: 250 °C.
Trägergas: Stickstoff (Flussrate (Split) = 20 mL/min).
Splitverhältnis: 1:11.3.
Software: GC Chemstation Rev. A. 10.1, Fa. Agilent Technologies, Wilmington, USA.

Experimenteller Teil

Dünnschichtchromatographie

DC-Fertigfolien Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel, Düren.

Alle angegebenen R_f -Werte sind Dünnschichtchromatogrammen entnommen.

Die Detektion erfolgte durch UV-Strahlung (254 nm) oder durch das Anfärbereagenz Cer(IV)sulfat und Erhitzen auf ca. 150 - 200 °C.

Das Anfärbereagenz bestand aus einer 12.5 g Molybdato-phosphorsäure und 5 g Cer(IV)sulfat, die in 30 mL konz. Schwefelsäure und 470 mL Wasser gelöst wurden.

Säulenchromatographie

Kieselgel MN 60 (40-63 µm), Fa. Macherey-Nagel, Düren.

Elementaranalysen

EA3000CHNS, Fa. HEKAtech GmbH, Wegberg.

Schmelzpunkte

Melting Point B-540, Fa. Büchi, Flawil, Schweiz.

Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Belichtungen

Belichtungsapparatur Mitteldruck Quecksilberdampfampe 150 W.

Kantenfilter WG 320, Fa. Schott Glas, Mainz.

Verwendete Chemikalien

Ammoniumchlorid	reinst, 99 %, Fa. Merck,
Bortrifluoridetherat	rein, Fa. Fluka,
Bromessigsäureethylester	rein, 98 %, Fa. Fluka,
<i>n</i> -Butyllithium, 1.6 M in Hexan	Fa. Fluka,
Celite 545	Fa. Fluka,
Cer(IV)ammoniumnitrat	reinst, 99 %, Fa. Fluka,
Chlormethylethylether	95 %, Fa. Sigma-Aldrich,
Cyclopentenoxid	rein, ≥ 98 %, Fa. Fluka,
DEAD	rein, ≥ 97 %, Fa. Fluka,
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	99 %, Fa. Sigma-Aldrich,

Experimenteller Teil

Diphenylphosphinsäurechlorid	reinst, Fa. Riedel-de Haën,
<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin	rein, ≥ 98 %, Fa. Fluka,
Iodacetonitril	rein, 96 %, Fa. Fluka,
Iodethan	98 %, Fa. Acros,
1-Hexin	rein, ≥ 98 % (GC), Fa. Fluka,
Hydrazinmonohydrat	rein, ≥ 99 %, Fa. Fluka,
Magnesiumsulfat	reinst, Fa. Riedel-de Haën,
<i>N</i> -Methylmorpholin	rein, 98 %, Fa. Fluka,
Natriumchlorid	reinst, getrocknet, Fa. Fluka,
Natriumhydrid	60proz. Suspension in Mineralöl, Fa. Agros,
Natriumhydrogencarbonat	reinst, Fa. Merck,
Natriumhydroxid	reinst, Fa. Merck,
Phthalimid	reinst, Fa. Merck,
Salzsäure, konz.	techn., 37 %, Fa. Biesterfeld,
<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid	reinst, Fa. Merck,
Triphenylphosphin	techn., Fa. BASF,
Trifluoressigsäureanhydrid	rein, 98 %, Fa. Fluka,
Trifluorsulfonsäureanhydrid	rein, 98 %, Fa. Fluka.

Verwendete Lösungsmittel

Acetonitril	HPLC-grade, 99.9 %, Fa. Riedel-de Haën,
Dichlormethan	destilliert über Calciumhydrid,
Diethylether	destilliert über Kaliumhydroxid und Triphenylphosphin, techn., 99 %, Fa. Biesterfeld,
DMF	reinst, 99.5 %, wasserfrei über Molsieb, Fa. Fluka,
Methanol	destilliert über Magnesium, techn., Fa. Biesterfeld,
<i>n</i> -Pentan	destilliert über Kaliumhydroxid,
THF	destilliert über Lithiumaluminiumhydrid.

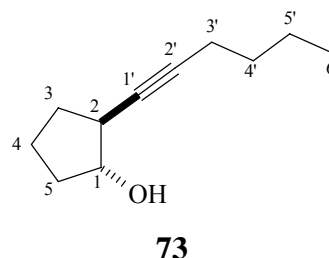
Anmerkung zur Reaktionsdurchführung

Alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt.

9.2 Synthesen der Ausgangsverbindungen

9.2.1.1 *trans*-2-Hex-1'-inyl-cyclopentanol (**73**)

Zu einer Lösung von 4.0 mL (36 mmol) 1-Hexin in 35 mL wasserfreiem THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 23.5 mL (36.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6M Lösung in Hexanfraktion) gegeben und 10 min gerührt. Danach wurden 4.5 mL (38 mmol) Bortrifluoridetherat zugesetzt, weitere 10 min gerührt und zuletzt 2.0 mL (23 mmol) Cyclopentenoxid (**68**)



in 5 mL wasserfreiem THF langsam zugetropft. Nach 45 min. Rühren wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit wässr. ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, mit 40 mL Diethylether versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase fünfmal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Diethylether über Kieselgel filtriert und durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Diethylether / *n*-Pentan 1:3, $R_f = 0.23$) gereinigt. Man erhielt den Alkohol **73** als farblose Flüssigkeit.

Ausb.: 2.63 g (69 %),

Lit.^[50]: 62 %.

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3364$ (s, ν O-H), 2957, 2932, 2872 (s, ν C-H), 1466 (m, δ CH_2 , CH_3), 1073 cm^{-1} (s, ν C-H).

MS (EI): m/z (%) = 148 (3) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 137 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 123 (13) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 109 (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$].

MS (CI): m/z (%) = 167 (58) [$\text{M}^+ + \text{H}$].

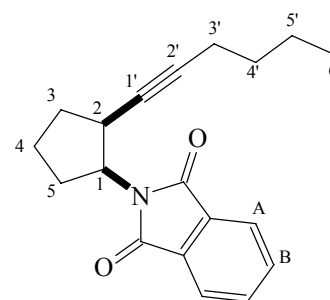
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.91$ (t, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, $6'\text{-H}_3$), 1.24-1.81 (m, 8H, 3- H_2 , 4- H_2 , $4'\text{-H}_2$, $5'\text{-H}_2$), 1.95-2.12 (m, 3H, 5- H_2 , O-H), 2.16 (dt, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, $^5J = 2.2\text{ Hz}$, 2H, $3'\text{-H}_2$), 2.45-2.57 (m, 1H, 2-H), 4.12 ppm (m_c , 1H, 1-H).

Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 13.60$ (q, C-6'), 18.45 (t, C-3'), 21.48, 21.90, 31.05, 31.13, 33.11 (t, 5C, C-3, C-4, C-5, C-4', C-5'), 39.71 (d, C-2), 79.47 (d, C-1), 81.63 (s, C-2'), 81.76 ppm (s, C-1').

9.2.1.2 *N*-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentylphthalimid (74)

Zu einer Suspension von 5.22 g (19.9 mmol) Triphenylphosphin und 2.93 g (19.9 mmol) Phthalimid in 30 mL wasserfreiem THF wurden gleichzeitig 3.27 g (19.7 mmol) **73** und 3.0 mL (19.7 mmol) DEAD so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 30 °C stieg. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 100 mL Diethylether aufgenommen und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgetrennt und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Diethylether / *n*-Pentan 1:4, $R_f = 0.32$) gereinigt. Man erhielt das Phthalimid **74** als farbloses Öl.



74

Ausb.: 4.23 g (72 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2961, 2934, 2875$ (s, ν C-H), 2343 (w, ν C \equiv C), 1698 (s, ν C=O), 1458 (m, δ CH₂, CH₃), 724 cm^{-1} (s, γ C_{Ar}).

MS (CI): m/z (%) = 296 (100) [M^+ + H].

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.593$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, 6'-H₃), 0.84-1.05 (m, 4H, 4'-H₂, 5'-H₂), 1.47-1.59 (m, 1H, 4-H_b), 1.82 (dt, $^3J = 8.8$ Hz, $^5J = 1.8$ Hz, 2H, 3'-H₂), 1.99-2.16 (m, 4H, 3-H₂, 4-H_a, 5-H_b), 2.49-2.59 (m, 1H, 5-H_a), 2.98 (dddt, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^5J = 1.8$ Hz, 1H, 2-H), 4.80 (ddd, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, 1-H), 7.83 (m_c, 2H, H_{AA'}), 7.70 ppm (m_c, 2H, H_{BB'}).

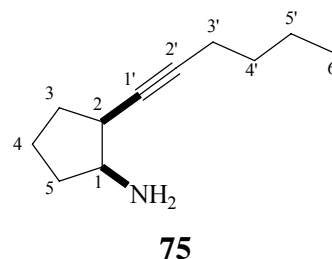
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 13.43$ (q, C-6'), 18.18 (t, C-3'), 21.60 (t, C-5'), 25.37 (t, C-4), 27.98 (t, C-5), 30.66 (t, C-4'), 33.91 (t, C-3), 36.50 (d, C-2), 53.29 (d, C-1), 78.85 (s,

Experimenteller Teil

C-2'), 83.68 (s, C-1'), 122.94 (d, 2C, C_{AA'}), 132.13 (s, 2C, C_{Ar-CO}), 133.63 (d, 2C, C_{BB'}), 168.77 ppm (s, 2C, C=O).

9.2.1.3 *cis*-2-Hex-1'-inyl-cyclopentylamin (**75**)

Eine Lösung von 4.20 g (14.2 mmol) **74** in 30 mL Methanol wurde mit 2.5 mL (121 mmol) Hydrazinmonohydrat versetzt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit einer Lösung von 2 mL konz. Salzsäure in 5 mL Methanol versetzt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in 60 mL Wasser und 2 mL konz.



Salzsäure aufgenommen und filtriert. Der Filterkuchen wurde zweimal mit 2 mL konz. Salzsäure und einmal mit 4 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässr. Phasen wurden unter Rühren und Kühlung mit 30proz. Natronlauge versetzt, bis pH = 12 eingestellt war, und zehnmal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ergab einen olivgrünen Feststoff **75**, der ohne weitere Aufreinigung in den Folgereaktionen eingesetzt wurde.

Ausb.: 1.32 g (55%).

Schmp.: 37°C.

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3346 (s, ν N-H), 2958, 2932, 2872 (s, ν C-H), 2340 (w, ν C \equiv C), 1465 cm⁻¹ (m, δ CH₂, CH₃).

MS (EI): m/z (%) = 165 (1) [M⁺], 149 (1) [M⁺ - CH₃], 136 (7) [M⁺ - C₂H₅], 122 (16) [M⁺ - C₃H₇], 108 (22) [M⁺ - C₄H₉], 81 (100) [C₆H₉⁺].

MS (CI): m/z (%) = 166 (1) [M⁺ + H], 149 (100) [M⁺ - NH₂].

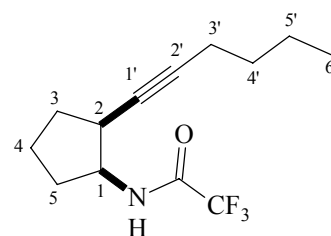
Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.91$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, 6'-H₃), 1.28-1.95 (m, 12H, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, NH₂), 2.21 (dt, $^3J = 8.8$ Hz, $^5J = 2.3$ Hz, 2H, 3'-H₂), 2.48-2.56 (m, 1H, 2-H), 4.12 ppm (m_c, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 13.62$ (q, C-6'), 18.48 (t, C-3'), 21.95 (t, C-4), 22.00 (t, C-5'), 30.84 (t, C-5), 31.28 (t, C-4'), 33.22 (t, C-3), 38.00 (d, C-2), 55.23 (d, C-1), 80.17 (s, C-2'), 83.57 ppm (s, C-1').

9.2.1.4 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyltrifluoressigsäureamid (76)*

Bei -10 °C wurde eine Lösung von 1.33 g (8.06 mmol) **75** in 40 mL wasserfreiem Dichlormethan zunächst mit 10 mL wasserfreiem Triethylamin und darauf über 10 min mit 5.0 mL (36.0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid (**77**) versetzt. Nach 20 min wurde die Kühlung entfernt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 mL Phosphatpufferlösung (ges. wässr. Natriumphosphatlösung mit



76

2M Salzsäure auf pH = 7 eingestellt) versetzt und i. Vak. von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand wurde fünfmal mit 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , Essigsäureethylester/*n*-Pentan 1:3, $R_f = 0.22$) erhielt man 1.13 g **76** als schwach gelbe Flüssigkeit.

Ausb.: 1.13 g (73%).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3303$ (s, ν N-H), 2956, 2932, 2873 (s, ν C-H), 2230 (m, ν C \equiv C), 1705 (s, ν C=O), 1436 cm^{-1} (m, δ CH₂, CH₃).

MS (EI): m/z (%) = 261 (100) [M^+], 180 (64) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_9$], 149 (7) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{OF}_3$].

MS (CI): m/z (%) = 262 (20) [$\text{M}^+ + \text{H}$].

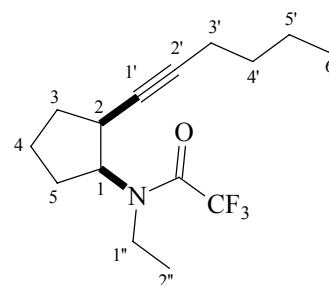
Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.91$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, 6'-H₃), 1.12-2.25 (m, 10H, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂), 2.90-3.12 (m, 1H, 2-H), 4.05-4.31 (m, 1H, 1-H), 6.83 ppm (s, br, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): $\delta = 13.40$ (q, C-6'), 18.24 (t, C-3'), 21.88 (t, C-5'), 22.94 (t, C-4), 27.36 (t, C-5), 30.90, 31.67 (t, C-3, C-4'), 34.43 (d, C-2), 52.52 (d, C-1), 78.21 (s, C-2'), 85.72 (s, C-1'), 115.80 (q, CF₃), 155.32 ppm (s, C=O).

9.2.1.5 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-N-ethyltrifluoressigsäureamid (86)*

Im Argonstrom wurden 105 mg (2.63 mmol) Natriumhydrid (60proz. Suspension in Mineralöl) dreimal mit 5 mL *n*-Pentan gewaschen und in 10 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Bei 0 °C wurden 422 mg (1.62 mmol) **76** in 5 mL DMF zugetropft und 30 min gerührt, bis die Gasentwicklung abgeklungen war. Darauf wurden unter Kühlung 0.20 mL (2.5 mmol) Iodethan in 1.5 mL DMF zugegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h auf 50 °C erwärmt. Nach dem



86

Abkühlen auf Raumtemp. wurde die Reaktionsmischung mit 15 mL Wasser hydrolysiert und mit 30 mL Diethylether versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässr. Phase fünfmal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Essigsäureethylester/*n*-Pentan 1:3, $R_f = 0.25$) gereinigt. Man erhielt 343 mg einer schwach gelben Flüssigkeit. Die NMR-Untersuchungen zeigten zwei Konformere im Verhältnis 1:1.1 (bestimmt aus den Integralen des $^1\text{H-NMR}$).

Ausb.: 343 mg (45 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3303$ (s, ν N-H), 2961, 2930, 2875 (s, ν C-H), 2232 (m, ν C \equiv C), 1695 (s, ν C=O), 1431 cm^{-1} (m, δ CH₂, CH₃).

MS (EI): m/z (%) = 289 (4) [M^+], 274 (5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 260 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 246 (16) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 232 (11) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 220 (60) [$\text{M}^+ - \text{CF}_3$], 192 (13) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{OF}_3$], 148 (100).

Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (%) = 290 (100) [M^+ + H].

Konformer a):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.89 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.20 (dd, 3J = 7.1 Hz, 3J = 7.1 Hz, 3H, 2''-H₃), 1.35 (m, 1H, 5'-H₂), 1.43 (m, 1H, 4'-H₂), 1.52 (m, 1H, 4-H_b), 1.82 (dddd, 2J = 12.5 Hz, 3J = 8.7 Hz, 3J = 7.7 Hz, 3J = 6.3 Hz, 1H, 3-H_a), 1.94 (m, 1H, 4-H_a), 1.96 (m, 1H, 5-H_a), 2.01 (m, 1H, 3-H_b), 2.03 (m, 1H, 5-H_b), 2.11 (dt, 3J = 7.0 Hz, 5J = 2.4 Hz, 2H, 3'-H₂), 3.24 (dddt, 3J = 8.0 Hz, 3J = 8.0 Hz, 3J = 6.3 Hz, 5J = 2.4 Hz, 1H, 2-H), 3.26 (dq, 2J = 14.3 Hz, 3J = 7.1 Hz, 1H, 1''-H_a), 3.83 (dq, 2J = 14.3 Hz, 3J = 7.1 Hz, 1H, 1''-H_b), 4.24 ppm (ddd, 3J = 10.9 Hz, 3J = 8.0 Hz, 3J = 7.8 Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 13.48 (q, C-6'), 13.63 (q, C-2''), 18.35 (t, C-3'), 21.88 (t, C-5'), 22.94 (t, C-4), 27.36 (t, C-5), 30.79 oder 30.95 (t, C-4'), 32.11 (t, C-3), 32.69 (d, C-2), 41.15 (t, C-1''), 60.48 (d, C-1), 79.51 (s, C-2'), 83.35 (s, C-1), 116.79 (q, CF₃), 157.45 ppm (s, C=O).

Konformer b):

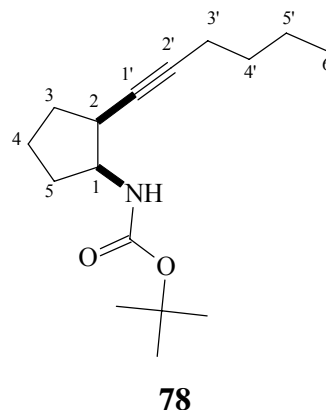
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.88 (t, 3J = 6.7 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.23 (dd, 3J = 7.2 Hz, 3J = 7.2 Hz, 3H, 2''-H₂), 1.35 (m, 1H, 5'-H₂), 1.44 (m, 1H, 4'-H₂), 1.51 (m, 1H, 4-H_b), 1.70 (m, 1H, 3-H_a), 1.92 (m, 1H, 4-H_a), 1.94 (m, 1H, 5-H_a), 2.04 (m, 1H, 5-H_b), 2.05 (m, 1H, 3-H_b), 2.12 (td, 3J = 7.1 Hz, 5J = 2.4 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.96 (dddt, 3J = 8.9 Hz, 3J = 8.3 Hz, 3J = 8.0 Hz, 5J = 2.4 Hz, 1H, 2-H), 3.57 (dq, 2J = 15.9 Hz, 3J = 7.2 Hz, 5J = 1.2 Hz, 1H, 1''-H_a), 3.58 (dq, 2J = 15.9 Hz, 3J = 7.2 Hz, 5J = 1.2 Hz, 1H, 1''-H_b), 4.30 ppm (dddq, 3J = 8.9 Hz, 3J = 8.9 Hz, 3J = 8.9 Hz, 5J = 1.2 Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 13.46 (q, C-6'), 16.05 (q, C-2''), 18.39 (t, C-3'), 21.88 (t, C-5'), 23.34 (t, C-4), 28.95 (t, C-5), 30.79 oder 30.95 (t, C-4'), 33.65 (t, C-3), 35.21 (d, C-2), 41.11 (t, C-1''), 59.65 (d, C-1), 78.75 (s, C-2'), 84.39 (s, C-1'), 116.71 (q, CF₃), 156.97 ppm (s, C=O).

Experimenteller Teil

9.2.1.6 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentylcarbamid-tert-butylester (78)*

Zu einer Lösung von 1.25 g (7.58 mmol) **75** und 2.32 g (10.6 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 30 mL wasserfreiem Acetonitril wurden 1.42 mL (8.34 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin langsam zugetropft. Nach 42 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 mL Diethylether aufgenommen und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde zweimal mit je 20 mL 0.1M Salzsäure, zweimal mit je 20 mL Wasser und einmal mit



20 mL ges. wässr. Natriumchloridlösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan 1:7, *R_f* = 0.26) erhielt man 1.27 g **78** als farblosen Feststoff.

Ausb.: 1.27 g (63 %).

Schmp.: 35-38 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3446 (s, ν N-H), 2959, 2932, 2861 (s, ν C-H), 2335 (w, ν C≡C), 1712 (s, ν C=O), 1457 (m, δ CH₂, CH₃), 1378, 1362 (s, δ C(CH₃)₃), 1144 cm⁻¹ (s, ν C-O).

MS (EI): m/z (%) = 265 (4) [M⁺], 209 (100) [M⁺ + H - C(CH₃)₃], 192 (27) [M⁺ - OC(CH₃)₃].

MS (CI): m/z (%) = 266 (100) [M⁺ + H].

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 313 K): δ = 0.93 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.25-1.44 (m, 4H, 4'-H₂, 5'-H₂), 1.44 (s, 9H, *tert*-Butyl-H₃), 1.45-2.05 (m, 6H, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂), 2.10 (dt, ³*J* = 6.9 Hz, ⁵*J* = 2.3 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.87 (m_c, 1H, 2-H), 3.78-3.96 (m, 1H, 1-H), 4.75-4.95 ppm (m, 1H, N-H).

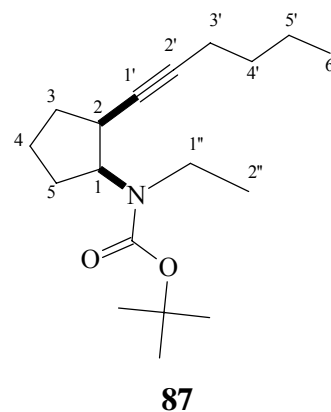
¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃, 313 K): δ = 13.49 (q, C-6'), 18.46 (t, C-3'), 21.62 (t, C-5'), 21.86 (t, C-4), 28.50 (q, 3C, *tert*-Butyl-CH₃), 31.15 (t, C-4'), 31.21 (t, C-5), 31.50 (t, C-3),

Experimenteller Teil

34.77 (d, C-2), 54.00 (d, br, C-1), 78.97 (s, $C(\text{CH}_3)_3$), 79.64 (s, C-2'), 84.07 (s, C-1'), 155.60 ppm (s, C=O).

9.2.1.7 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-N-ethylcarbamid-tert-butylester (87)*

Im Argonstrom wurden 104 mg (2.60 mmol) Natriumhydrid (60proz. Suspension in Mineralöl) dreimal mit 5 mL Pentan gewaschen und in 10 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Bei 0 °C wurden 460 mg (1.74 mmol) **78** in 5 mL DMF zugetropft und 15 min gerührt, bis die Gasentwicklung abgeklungen war. Darauf wurden unter Kühlung 0.21 mL (2.6 mmol) Iodethan in 1.3 mL DMF zugegeben und 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h auf 50 °C erwärmt, nach dem Abkühlen i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und in 30 mL



Diethylether aufgenommen. Nach Waschen mit je einmal 10 mL ges. wässr. Ammoniumchloridlösung, Wasser und ges. wässr. Natriumchloridlösung, wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Diethylether/*n*-Pentan 1:10, $R_f = 0.22$) gereinigt, und man erhielt 296 mg **87** als farblosen Feststoff.

Ausb.: 296 mg (58 %).

Schmp.: 32 °C.

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2962, 2931, 2872$ (s, ν C-H), 2342 (s, ν C \equiv C), 1693 (s, ν C=O), 1478 (m, δ CH₂, CH₃), 1389, 1364 (s, δ C(CH₃)₃), 1149 cm⁻¹ (s, ν C-O).

MS (EI): m/z (%) = 293 (1) [M⁺], 237 (100) [M⁺ + H - C(CH₃)₃], 220 (26) [M⁺ - OC(CH₃)₃], 192 (22) [M⁺ - *t*-BOC].

MS (CI): m/z (%) = 294 (100) [M⁺ + H].

Experimenteller Teil

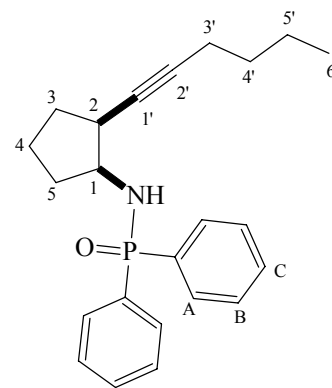
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, 6'-H₃), 1.07 (dd, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, 2''-H₃), 1.25-1.45 (m, 4H, 4'-H₂, 5'-H₂), 1.45 (s, 9H, *tert*-Butyl-H₃), 1.46-2.05 (m, 6H, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂), 2.10 (dt, $^3J = 6.9$ Hz, $^5J = 2.4$ Hz, 2H, 3'-H₂), 2.98 (dddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, $^5J = 2.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.13 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 1''-H_a), 3.22 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 1''-H_b), 3.30-3.55 ppm (m, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 13.40 (q, C-6'), 15.47 (q, C-2''), 18.47 (t, C-3'), 21.83 (t, C-5'), 22.81 (t, C-4), 28.35 (t, C-5), 28.45 (q, 3C, *tert*-Butyl-CH₃), 31.06 (t, C-4'), 32.36 (t, C-3), 33.54 (d, C-2), 39.53 (t, C-1''), 59.14 (d, C-1), 78.89 (s, C(CH₃)₃), 80.94 (s, C-2'), 82.65 (s, C-1'), 155.88 ppm (s, C=O).

EA: ber.: C (72.67%), H (10.83%), N (4.83%) (x 0.25 Et₂O, 0.1 DMF).
gef.: C (72.57%), H (11.02%), N (4.86%).

9.2.1.8 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl*diphenylphosphinsäureamid (**80**)

Zu einer Lösung von 2.07 g (12.5 mmol) **75** in 15 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 2.75 mL (25.0 mmol) *N*-Methylmorpholin gegeben. Unter Kühlung wurden 3.25 g (13.8 mmol) Diphenylphosphinsäurechlorid (**81**) in 4 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 1 h wurde die Kühlung entfernt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, mit 10 mL ges. wässr. Ammoniumchloridlösung aufgenommen und fünfmal mit je 5 mL Essigsäureethylester extrahiert. Nachdem die org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet worden waren, wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Essigsäureethylester, $R_f = 0.15$) gereinigt. Man erhielt das Phosphinsäureamid **80** als farblosen Feststoff.



80

Ausb.: 1.73 g (38 %).

Schmp.: 78 °C.

Experimenteller Teil

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3276 (m, ν N-H), 2950, 2935, 2861 (s, ν C-H), 2341 (m, C \equiv C), 1436 (m, δ CH₂, CH₃), 1193 (s, δ P=O), 725, 703 cm⁻¹ (s, γ C_{Ar}).

MS (EI): m/z (%) = 365 (9) [M⁺], 336, (4) [M⁺ - C₂H₅], 323 (35) [M⁺ - C₃H₆], 201 (100) [Ph₂PO⁺], 192 (45) [M⁺ - Ph₂PO], 77 (22) [Ph⁺].

MS (CI): m/z (%) = 366 (100) [M⁺ + H].

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.83 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.29-1.51 (m, 5H, 4-H_a, 4'-H₂, 5'-H₂), 1.60-1.98 (m, 5H, 3-H₂, 4-H_b, 5-H₂), 2.19 (dt, ³J = 6.9 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.65 (m, 2H, 2-H, N-H), 3.39-3.51 (m, 1H, 1-H), 7.41-7.55 (m, 6H, BB'-H, CC'-H), 7.88-7.98 ppm (m, 4H, AA'-H).

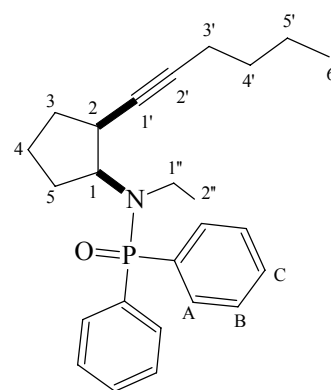
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.43 (q, C-6'), 18.32 (t, C-3'), 21.06 (t, C-5'), 21.81 (t, C-4), 30.58 (t, C-5), 31.01 (t, C-4'), 32.87 (t, C-3), 36.45 (d, C-2), 54.43 (d, C-1), 79.84 (s, C-2'), 84.49 (s, C-1'), 128.21, 128.27, 128.38, 128.44 (d, 4C, C_{BB'}), 131.44, 131.59, 131.63, 131.83, 131.95, 132.08 (d, 6C, C_{AA'}, C_{CC'}), 133.52, 133.98 ppm (s, 2C, C_{Ar}-PO).

EA: ber.: C (75.59%), H (7.72%), N (3.83%).

gef.: C (75.47%), H (7.82%), N (3.70%).

9.2.1.9 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-N-ethyldiphenylphosphinsäureamid (88)*

Im Argonstrom wurden 61 mg (1.5 mmol) Natriumhydrid (60proz. Suspension in Mineralöl) dreimal mit 5 mL Pentan gewaschen und in 5 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Bei 0 °C wurden 350 mg (0.985 mmol) **80** in 5 mL DMF zugetropft und 45 min gerührt, bis die Gasentwicklung abgeklungen war. Darauf wurden unter Kühlung 0.12 mL (1.5 mmol) Iodethan in 0.8 mL DMF zugegeben und 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h auf 50 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung i. Vak. eingeeengt, mit 5 mL wässr. ges. Ammoniumchloridlösung aufgenommen und



88

Experimenteller Teil

fünffmal mit je 5 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Essigsäureethylester/*n*-Pentan 3:1, *R_f* = 0.18) gereinigt. Man erhielt 136 mg eines sehr zähflüssigen, schwach gelben Öls.

Ausb.: 136 mg (35 %)

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3056 (m, ν C_{Ar}-H), 2958, 2932, 2871 (s, ν C-H), 2208 (m, C≡C), 1438 (m, δ CH₂, CH₃), 1175 (s, δ P=O), 725, 699 cm⁻¹ (s, γ C_{Ar}).

MS (EI): *m/z* (%) = 393 (9) [M⁺], 378, (4) [M⁺ - CH₃], 364 (6) [M⁺ - C₂H₅], 351 (13) [M⁺ - C₃H₆], 201 (100) [Ph₂PO⁺], 164 (29) [M⁺ - Ph₂PO], 77 (22) [Ph⁺].

MS (CI): *m/z* (%) = 394 (100) [M⁺ + H].

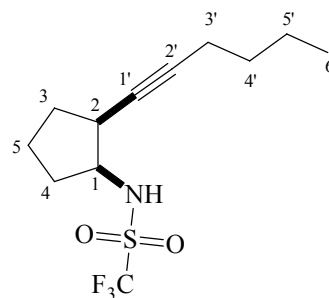
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.94 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.03 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, 2''-H₃), 1.32 (m, 1H, 4-H_a), 1.46 (m, 2H, 5'-H₂), 1.55 (m, 2H, 4'-H₂), 1.63 (m, 1H, 3-H_a), 1.76 (m, 1H, 4-H_b), 1.80 (m, 1H, 3-H_b), 1.93 (m, 2H, 5-H₂), 2.26 (dt, ³*J* = 7.0 Hz, ⁵*J* = 2.4 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.65 (dddt, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, ⁵*J* = 2.4 Hz, 1H, 2-H), 3.19 (ddq, ³*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, 1''-H_a), 3.47 (ddq, ³*J* = 20.9 Hz, ³*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, 1''-H_b), 3.68 (dddd, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, 1-H), 7.40-7.50 (m, 6H, BB'-H, CC'-H), 7.92-7.98 ppm (m, 4H, AA'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 13.67 (q, C-6'), 18.05 (q, C-2''), 18.79 (t, C-3'), 22.10 (t, C-5'), 22.23 (t, C-4), 29.54 (t, C-5), 31.14 (t, C-4'), 32.70 (t, C-3), 34.31 (d, C-2), 39.59 (t, C-1''), 59.74 (d, C-1), 82.04 (s, C-2'), 83.33 (s, C-1'), 128.18, 128.20, 128.28, 128.30 (d, 4C, C_{BB'}), 131.41 (d, br, 2C, C_{CC'}), 132.52, 132.60, 132.67, 132.75 (d, 4C, C_{AA'}), 133.48, 133.62 ppm (s, 2C, C_{Ar}-PO).

Experimenteller Teil

9.2.1.10 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyltrifluormethylsulfonsäureamid (82)*

Zu einer Lösung von 1.65 g (10.0 mmol) **75** in 15 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 2.79 mL (20.0 mmol) Triethylamin gegeben. Bei 0 °C wurden 1.97 mL (12.0 mmol) Trifluorsulfonsäureanhydrid (**83**) in 4 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 1 h wurde die Kühlung entfernt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, mit 10 mL ges. wässr. Ammoniumchloridlösung aufgenommen und zehnmal mit je 5 mL Diethylether extrahiert. Nachdem die org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet worden waren, wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether / *n*-Pentan 1:10, $R_f = 0.31$) gereinigt. Man erhielt das Trifluorsulfonsäureamid **82** als farblose Flüssigkeit.



82

Ausb.: 2.17 g (73 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max} = 3298$ (s, ν N-H), 2959, 2935, 2874 (s, ν C-H), 2234 (m, ν C \equiv C), 1660 (s, ν N-H), 1434 (m, δ CH₂, CH₃), 1339 (s, ν SO₂N), 1193 (s, δ SO₂N), 609 cm⁻¹ (s, ν C-H).

MS (EI): m/z (%) = 297 (1) [M⁺], 255 (11) [M⁺ - C₃H₆], 228 (5) [M⁺ - CF₃], 164 (34) [M⁺ - SO₂CF₃], 133 (14) [SO₂CF₃].

MS (CI): m/z (%) = 298 (14) [M⁺ + H], 165 (100) [M⁺ - SO₂CF₃ + H].

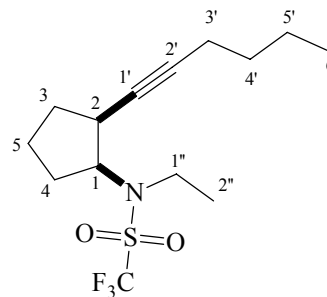
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.28-2.12 (m, 10H, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂), 2.21 (dt, ³J = 6.9 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 2H, 3'-H₂), 3.00 (m_c, 1H, 2-H), 3.87 (m_c, 1H, 1-H), 5.24 ppm (m_c, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): $\delta = 13.51$ (q, C-6'), 18.34 (t, C-3'), 21.13 (t, C-5'), 21.95 (t, C-4), 30.88 (t, C-5), 30.89 (t, C-4'), 31.61 (t, C-3), 35.41 (d, C-2), 57.70 (d, C-1), 77.75 (s, C-2'), 86.21 (s, C-1'), 118.52 ppm (q, ¹J_{CF} = 323.3 Hz, CF₃).

Experimenteller Teil

9.2.1.11 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-N-ethyltrifluormethylsulfonsäureamid (89)*

Im Argonstrom wurden 125 mg (3.13 mmol) Natriumhydrid (60proz. Suspension in Mineralöl) dreimal mit 5 mL *n*-Pentan gewaschen und in 10 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Bei 0 °C wurden 620 mg (2.09 mmol) **82** in 5 mL DMF zugetropft und 15 min gerührt, bis die Gasentwicklung abgeklungen war. Darauf wurden unter Kühlung 0.25 mL (3.1 mmol) Iodethan in 1.5 mL DMF zugegeben und 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h auf 50 °C erwärmt. Das



89

Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 20 mL Diethylether aufgenommen und mit 10 mL ges. wässr. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässr. Phase fünfmal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Diethylether/*n*-Pentan 1:25, $R_f = 0.25$) gereinigt. Man erhielt 522 mg einer schwach gelben Flüssigkeit.

Ausb.: 522 mg (77 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max} = 2960, 2935, 2874$ (s, ν C-H), 2234 (w, ν C \equiv C), 1467, 1450 (m, δ CH₂, CH₃), 1384 (s, ν SO₂N), 1195 (s, δ SO₂N), 609 cm⁻¹ (s, ν C-H).

MS (EI): m/z (%) = 325 (1) [M⁺], 192 (100) [M⁺ - SO₂CF₃].

MS (CI): m/z (%) = 326 (100) [M⁺ + H].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.28 (t, br, ³J = 7.2 Hz, 2''-H₃), 1.39 (m, 2H, 5'-H₂), 1.46 (m, 2H, 4'-H₂), 1.53 (m, 1H, 4-H_a), 1.73 (m, br, 1H, 3-H_a), 1.90 (m, br, 1H, 5-H_a), 1.91 (m, 1H, 4-H_b), 1.96 (m, 1H, 3-H_b), 2.00 (m, 1H, 5-H_b), 2.16 (dt, ³J = 6.9 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 2H, 3'-H₂), 3.01 (m, br, 1H, 2-H), 3.66 (m, br, 2H, 1''-H₂), 4.16 ppm (m, br, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.58$ (q, C-6'), 16.54 (q, br, C-2''), 18.53 (t, C-3'), 22.01 (t, C-5'), 22.10 (t, br, C-4), 28.53 (t, br, C-5), 30.85 (t, C-4'), 32.29 (t, C-3), 35.03 (d, br, C-2),

Experimenteller Teil

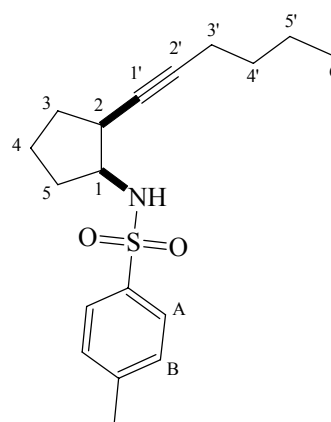
42.38 (t, br, C-1"), 62.23 (d, br, C-1), 79.31 (s, C-2'), 84.49 (s, C-1'), 119.92 ppm (q, $^1J_{CF} = 323.7$ Hz, CF₃).

EA: ber.: C (51.68%), H (6.81%), N (4.30%), S (9.85%).

gef.: C (51.48%), H (6.96%), N (4.53%), S (9.86%).

9.2.1.12 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-p-toluolsulfonsäureamid (84)*

Bei 0 °C wurde eine Lösung von 1.25 g (7.66 mmol) **75** in 20 mL wasserfreiem Pyridin mit 1.75 g (9.18 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**85**) versetzt und 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 mL Essigsäureethylester verdünnt und mehrfach mit je 10 mL einer 1:1-Mischung von 2M Salzsäure und ges. wässr. Natriumchloridlösung gewaschen, bis das Waschwasser sauer reagierte. Die org. Phase wurde zweimal mit ges. wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und durch Säulenchromatographie (SiO₂, Essigsäureethylester/*n*-Pentan 1:3, $R_f = 0.24$) gereinigt. Man erhielt das Sulfonsäureamid **84** als farblosen Feststoff.



84

Ausb.: 1.66 g (68 %).

Schmp.: 43 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}_{\max} = 3281$ (s, ν N-H), 2957, 2930, 2872 (s, ν C-H), 2332 (m, ν C≡C), 1324 (s, ν SO₂-N), 1162 (s, δ SO₂-N), 815 cm⁻¹ (s, γ C-H).

MS (EI): m/z (%) = 319 (2) [M⁺], 277 (12) [M⁺ - C₃H₆], 164 (54) [M⁺ - Ts], 155 (34) [Ts⁺], 91 (100) [C₇H₇].

MS (CI): m/z (%) = 320 (100) [M⁺ + H].

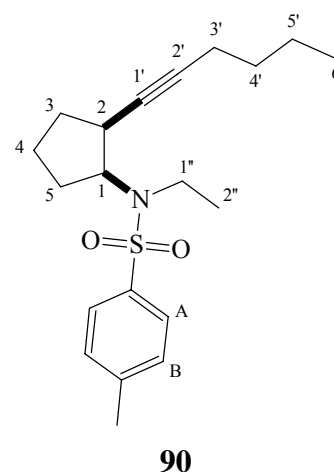
Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.93$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, 6'-H₃), 1.32-1.86 (m, 10H, 4'-H₂, 5'-H₂, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂), 2.16 (dt, $^3J = 6.9$ Hz, $^5J = 2.3$ Hz, 3'-H₂), 2.44 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.53-2.62 (m, 1H, 2-H), 3.47 (ddd, $^3J = 13.7$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.90-4.96 (m, 1H, N-H), 7.30 (m_c, 2H, BB'-H), 7.77 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 13.61$ (q, C-6'), 18.39 (t, C-3'), 21.01 (t, C-4), 21.55 (q, CH₃-Tosyl), 21.98 (t, C-5'), 30.85, 31.01, 31.23 (t, 3C, C-5, C-4', C-3), 34.91 (d, C-2), 56.40 (d, C-1), 78.44 (s, C-2'), 85.51 (s, C-1'), 127.17 (d, 2C, C_{AA'}), 129.57 (d, 2C, C_{BB'}), 138.56 (s, C_{Ar}-SO₂), 143.28 ppm (s, C_{Ar}-Me).

9.2.1.13 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-N-ethyl-p-toluolsulfonsäureamid* (**90**)

Im Argonstrom wurden 123 mg (3.08 mmol) 60proz. Natriumhydridsuspension in Mineralöl zweimal mit 5.0 mL *n*-Pentan gewaschen und in 5.0 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 250 mg (0.783 mmol) **84** in 3.0 mL DMF versetzt. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen war, wurden 230 μL (2.85 mmol) Ethyliodid zugegeben und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5.0 mL ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und siebenmal mit je 5.0 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen



wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Diethylether / *n*-Pentan 1:3, $R_f = 0.31$) gereinigt. Man erhielt das Amid **90** als farbloses Öl.

Ausb.: 241 mg (89 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2958, 2931, 2871$ (s, ν C-H), 2210 (m, ν C \equiv C), 1335 (s, ν SO₂-N), 1160 (s, δ SO₂-N), 815 cm^{-1} (s, γ C-H).

MS (EI): m/z (%) = 347 (3) [M^+], 332 (11) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 192 (100) [$\text{M}^+ - \text{Tos}$], 155 (21) [Tos^+], 91 (44) [C_7H_7^+].

Experimenteller Teil

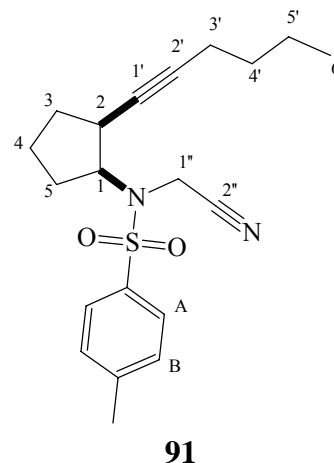
MS (CI): m/z (%) = 348 (100) [$M^+ + H$].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.88 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, 6'-H₃), 1.10 (dd, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, 2''-H₃), 1.31 (m, 2H, 4'-H₂), 1.34 (m, 2H, 5'-H₂), 1.50 (m, 1H, 4-H_a), 1.64 (m, 1H, 3-H_a), 1.77 (m, 2H, 5-H₂), 1.81 (m, 1H, 4-H_b), 1.82 (m, 1H, 3-H_b), 1.99 (dt, $^3J = 6.9$ Hz, $^5J = 2.3$ Hz, 2H, 3'-H₂), 2.40 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.80 (dddd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, $^5J = 2.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.47 (dq, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, 1''-H_a), 3.54 (dq, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, 1''-H_b), 4.13 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, 1-H), 7.26 (m_c, 2H, AA'-H), 7.75 ppm (m_c, 2H, BB'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ = 13.60 (q, C-6'), 17.41 (q, C-2''), 18.51 (t, C-3'), 21.27 (t, C-4), 21.47 (q, CH₃-Tosyl), 21.97 (t, C-5'), 27.96 (t, C-5), 30.58 (t, C-4'), 31.92 (t, C-3), 33.62 (d, C-2), 40.57 (t, C-1''), 60.69 (d, C-1), 80.31 (s, C-2'), 83.57 (s, C-1'), 127.24 (d, 2C, C_{AA'}), 129.38 (d, 2C, C_{BB'}), 138.43 (s, C_{Ar}-SO₂), 142.67 ppm (s, C_{Ar}-Me).

9.2.1.14 *N*-Cyanomethyl-*N*-*cis*-2-hex-1'-inyl-cyclopentyl-*p*-toluolsulfonsäureamid (**91**)

Im Argonstrom wurden 115 mg (2.88 mmol) 60proz. Natriumhydridsuspension in Mineralöl zweimal mit 5.0 mL *n*-Pentan gewaschen und in 5.0 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 286 mg (0.897 mmol) **84** in 3.0 mL DMF versetzt. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen war, wurden 150 μL (2.07 mmol) Iodacetonitril zugegeben, 16 h bei Raumtemp. und 4 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5.0 mL ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und siebenmal mit je 5.0 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Diethylether / *n*-Pentan 1:5, $R_f = 0.18$) gereinigt, und man erhielt das Amid **91** als farbloses Öl.



Ausb.: 236 mg (74 %)

Experimenteller Teil

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2957, 2872 (s, ν C-H), 2246 (m, ν C \equiv C), 1351 (s, ν SO₂-N), 1161 (s, δ SO₂-N), 814 cm⁻¹ (s, γ C-H).

MS (EI): m/z (%) = 358 (1) [M⁺], 203 (57) [M⁺ - Tos], 155 (30) [Tos⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

MS (CI): m/z (%) = 359 (43) [M⁺ + H], 332 (100) [M⁺ - C \equiv N].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.90 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, 6'-H₂), 1.36 (m, 2H, 5'-H₂), 1.41 (m, 2H, 4'-H₂), 1.52 (m, 1H, 4-H_a), 1.70 (m, 1H, 3-H_a), 1.83 (m, 2H, 5-H₂), 1.86 (m, 1H, 3-H_b), 1.88 (m, 1H, 4-H_b), 2.11 (dt, ³J = 7.9 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.41 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.96 (dddt, ³J = 7.1 Hz, ³J = 7.0 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, ⁵J = 2.3 Hz, 2-H), 4.00 (ddd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, 1-H), 4.48 (d, ²J = 18.5 Hz, 1H, 1''-H_a), 4.50 (d, ²J = 18.5 Hz, 1H, 1''-H_b), 7.34 (m_c, 2H, BB'-H), 7.79 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

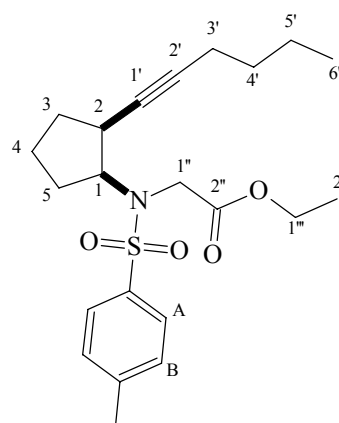
¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 13.47 (q, C-6'), 18.38 (t, C-3'), 21.13 (t, C-4), 21.47 (q, CH₃-Tosyl), 21.88 (t, C-5'), 26.80 (t, C-5), 30.70 (t, C-4'), 31.28 (t, C-3), 32.68 (t, C-1''), 34.22 (d, C-2), 59.98 (d, C-1), 79.53 (s, C-2'), 84.74 (s, C-1'), 116.27 (s, C-2''), 127.29 (d, 2C, C_{AA'}), 129.77 (d, 2C, C_{BB'}), 135.91 (s, C_{Ar}-SO₂), 144.08 ppm (s, C_{Ar}-Me).

EA: ber.: C (67.01%), H (7.31%), N (7.72%).

gef.: C (66.81%), H (7.50%), N (7.81%).

9.2.1.15 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-N-2''-ethoxy-2''-oxoethyl-p-toluolsulfonsäureamid* (92)

Im Argonstrom wurden 125 mg (3.13 mmol) 60proz. Natriumhydridsuspension in Mineralöl zweimal mit 5.0 mL *n*-Pentan gewaschen und in 5.0 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 292 mg (0.916 mmol) **84** in 3.0 mL DMF versetzt. Nachdem die Gasentwicklung abgeklungen war, wurden 220 μ L (2.00 mmol) Bromessigsäureethylester zugegeben, 16 h bei Raumtemp. und 4 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5.0 mL ges.



92

Experimenteller Teil

Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und siebenmal mit je 5.0 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether / *n*-Pentan 1:3, *R_f* = 0.20) gereinigt, und man erhielt das Amid **92** als farbloses Öl.

Ausb.: 299 mg (81 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2957, 2872 (s, ν C-H), 2211 (m, ν C \equiv C), 1755 (s, ν C=O), 1340 (s, ν SO₂-N), 1157 (s, δ SO₂-N), 813 cm⁻¹ (s, γ C-H).

MS (EI): *m/z* (%) = 405 (1) [M⁺], 332 (11) [M⁺ - COOEt], 250 (100) [M⁺ - Tos], 155 (34) [Tos⁺], 91 (35) [C₇H₇⁺].

MS (CI): *m/z* (%) = 406 (100) [M⁺ + H].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.90 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.26 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, 2'''-H₃), 1.35 (m, 2H, 5'-H₂), 1.43 (m, 2H, 4'-H₂), 1.49 (m, 1H, 4-H_a), 1.64 (m, 1H, 5-H_a), 1.66 (m, 1H, 3-H_a), 1.77 (m, 1H, 4-H_b), 1.80 (m, 1H, 3-H_b), 1.83 (m, 1H, 5-H_b), 2.06 (dt, ³*J* = 7.3 Hz, ⁵*J* = 2.3 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.41 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.83, (dddt, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, ⁵*J* = 2.3 Hz, 1H, 2-H), 4.02 (ddd, ³*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, 1-H), 4.17 (dt, ²*J* = 15.0 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, 1'''-H_a), 4.18 (dt, ²*J* = 15.0 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, 1''-H_a), 4.38 (d, ²*J* = 18.5 Hz, 1H, 1''-H_a), 4.39 (d, ²*J* = 18.5 Hz, 1H, 1''-H_b), 7.28 (m_c, 2H, BB'-H), 7.83 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 13.56 (q, C-6'), 14.07 (q, C-2'''), 18.48 (t, C-3'), 20.78 (t, C-4), 21.49 (q, CH₃-Tosyl), 21.97 (t, C-5'), 27.25 (t, C-5), 30.78 (t, C-4'), 31.65 (t, C-3), 33.59 (d, C-2), 45.98 (t, C-1'''), 59.95 (d, C-1), 61.13 (t, C-1'''), 80.06 (s, C-2'), 84.08 (s, C-1'), 127.62 (d, 2C, C_{AA'}), 129.35 (d, 2C, C_{BB'}), 137.59 (s, C_{Ar}-SO₂), 143.14 (s, C_{Ar}-Me), 170.43 ppm (s, C-2'').

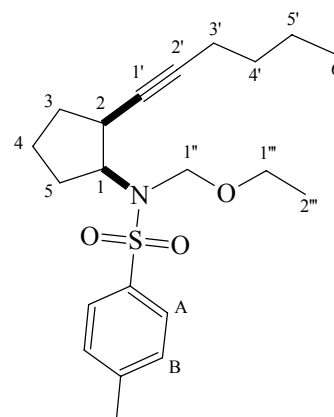
EA: ber.: C (65.15%), H (7.70%), N (3.45%).

gef.: C (64.89%), H (7.90%), N (3.42%).

Experimenteller Teil

9.2.1.16 *N-cis-2-Hex-1'-inyl-cyclopentyl-N-ethoxymethyl-p-toluolsulfonsäureamid (93)*

Im Argonstrom wurden 30 mg (0.66 mmol) Natriumhydrid (60proz. Suspension in Mineralöl) dreimal mit 5 mL Pentan gewaschen und in 10 mL wasserfreiem DMF suspendiert. Bei 0 °C wurden 70 mg (0.22 mmol) **84** in 5 mL DMF zugetropft und 15 min gerührt, bis die Gasentwicklung abgeklungen war. Darauf wurden unter Kühlung 31 mg (0.33 mmol) Chlormethylethylether in 0.9 mL DMF zugegeben und 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h auf 50 °C erwärmt, nach dem Abkühlen mit 5.0 mL ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und siebenmal mit je 5.0 mL Diethylether extrahiert.



93

Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether / *n*-Pentan 1:5, *R_f* = 0.22) gereinigt. Man erhielt das Amid **93** als farbloses Öl.

Ausb.: 36 mg (43 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2957, 2872 (s, ν C-H), 2211 (m, ν C \equiv C), 1344 (s, ν SO₂-N), 1161 (s, δ SO₂-N), 1093 (s, δ C-O-C), 814 cm⁻¹ (s, γ C-H).

MS (EI): *m/z* (%) = 377 (1) [M⁺], 332 (21) [M⁺ - C₂H₅O], 222 (12) [M⁺ - Tos], 155 (25) [Tos⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

MS (CI): *m/z* (%) = 378 (2) [M⁺ + H], 332 (100) [M⁺ - C₂H₅O].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.91 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, 6'-H₃), 1.19 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, 2'''-H₃), 1.36 (m, 2H, 5'-H₂), 1.39 (m, 2H, 4'-H₂), 1.42 (m, 1H, 4-H_a), 1.68 (m, 1H, 3-H_a), 1.80 (m, 1H, 4-H_b), 1.83 (m, 1H, 3-H_b), 1.90 (m, 2H, 5-H₂), 2.08 (dt, ³*J* = 7.0 Hz, ⁵*J* = 2.3 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.41 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.81 (dddd, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ³*J* = 4.3 Hz, ⁵*J* = 2.3 Hz, 1H, 2-H), 3.49 (dq, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, 1'''-H_a), 3.64 (dq, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, 1'''-H_b), 3.88 (dddd, ³*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, 1-H), 5.10 (dd, ²*J* = 11.2 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, 1''-H_b), 5.13 (d, ²*J* = 11.2 Hz, 1H, 1''-H_a), 7.26 (m_c, 2H, AA'-H), 7.80 ppm (m_c, 2H, BB'-H).

Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125.8 MHz): $\delta = 13.54$ (q, C-6'), 14.98 (q, C-2'''), 18.42 (t, C-3'), 21.30 (t, C-4), 21.42 (q, CH_3 -Tosyl), 21.90 (t, C-5'), 28.66 (t, C-5), 30.87 (t, C-4'), 31.70 (t, C-3), 34.05 (d, C-2), 59.65 (d, C-1), 63.10 (t, C-1'''), 75.80 (t, C-1''), 80.06 (s, C-1'), 83.48 (s, C-2'), 127.48 (d, 2C, $\text{C}_{\text{AA}'}$), 129.20 (d, 2C, $\text{C}_{\text{BB}'}$), 138.05 (s, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-SO}_2$), 142.89 ppm (s, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Me}$).

9.3 Belichtungen

9.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die allgemeinen Arbeitsvorschriften wurden anhand eines tatsächlich durchgeführten Experiments beschrieben. Die für die weiteren Versuche eingesetzten Mengen sind den Beschreibungen der einzelnen Belichtungsreaktionen zu entnehmen.

AAV1: Umsetzung mit photochemisch generiertem NO_3^\bullet (analytischer Maßstab)

In einem Duranbelichtungsgefäß wurden 5.0 mg (14 μmol) des Alkins **90** in 3mL Acetonitril gelöst und 15 min im Ultraschallbad mit Argon durchspült. 145 μL (7.0 μmol) einer 0.05 M Lösung von CAN in Acetonitril wurden abgemessen und mit Acetonitril auf 1 mL Volumen verdünnt. Unter Argonspülung wurde die Reaktionsmischung 5 min belichtet, bevor die vorbereitete CAN-Lösung in 100 μL Portionen pro Minute zugesetzt wurde. Nach der letzten Zugabe wurde die Reaktionsmischung noch 20 min weiter belichtet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und in 5 mL Diethylether aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile wurden 5 min durch Ultraschall suspendiert, durch Filtration an Kieselgel abgetrennt und mit 10 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit 1 mL Standardlösung (1 mg/mL Docosan in Dichlormethan) versetzt. Die Lösung wurde im Gaschromatographen und GC-MS untersucht.

AAV 2: Überprüfung der Photostabilität der Ausgangsverbindungen (Kontrollexp. 1)

In einem Duranbelichtungsgefäß wurden 5.0 mg (14 μmol) des Alkins **90** und 1.0 mg Docosan in 3mL Acetonitril gelöst. Die Hälfte der Testmischung wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in 1 mL Dichlormethan aufgenommen und gaschromatographisch untersucht. Die andere Hälfte wurde 15 min im Ultraschallbad mit Argon durchspült, unter

Experimenteller Teil

Argonspülung 45 min belichtet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 1 mL Dichlormethan aufgenommen und ebenfalls im Gaschromatographen untersucht.

AAV 3: Überprüfung der Photostabilität der Produkte (Kontrollexp. 2)

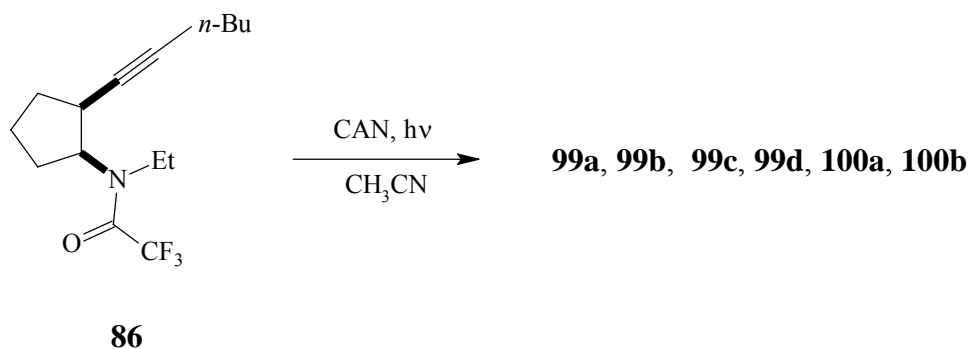
Die GC-Probe einer analytischen Belichtung wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in 3 mL Acetonitril aufgenommen und unter Argonspülung 30 min belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 1 mL Dichlormethan aufgenommen und erneut gaschromatographisch untersucht.

AAV4: Umsetzungen mit photochemisch generiertem NO_3^\bullet (Halbmikromaßstab)

Eine Lösung von 103 mg (0.287 mmol) des Alkyls **90** in 60 mL Acetonitril in einem Duranrundkolben wurde 15 min im Ultraschallbad mit Argon gespült. Nach 5 min Belichtung wurde unter Argonspülung und Rühren 472 mg (0.862 mmol) CAN in 20 mL Acetonitril in 1 mL Portionen pro Minute zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurden noch weitere 20 min belichtet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 100 mL Diethylether aufgenommen, im Ultraschallbad suspendiert, über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und mit 100 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Diethylether / *n*-Pentan 1:3) gereinigt.

9.3.2 Reaktionen der Alkylamide mit NO_3^\bullet - Untersuchungen mit verschiedenen *N*-Schutzgruppen

9.3.2.1 Umsetzung von **86** mit NO_3^\bullet



Das Cyclisierungsverhalten von **86** wurde nach AAV1 mit verschiedenen Mengenverhältnissen CAN untersucht. Die Stabilität von **86** wurde nach AAV2 überprüft.

Experimenteller Teil

Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.1 zusammengefasst.

Tabelle 9.1 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **86**.¹

CAN : 86	86 /mg (μmol)	CAN/ μL (μmol)	Umsatz 86 /%	Verhältnis ² 99a : 99b : 99c : 99d : 100a : 100b
0.5 : 1	5.0 (17)	170 (8.5)	34	1 : 6 : 7 : 14.1 : 2.3 : 5.9
1 : 1	4.9 (17)	340 (17)	73	1 : 5.8 : 7.1 : 14 : 2.2 : 6.0
2 : 1	5.0 (17)	680 (34)	100	1 : 5.9 : 7 : 14.9 : 2.1 : 5.9
Kontrollexp. 1	5.1 (18)	-	3	-

Nach AAV4 wurden 180 mg (0.623 mmol) **86** mit 1.02 g (1.87 mmol) CAN belichtet. Man erhielt 140 mg eines Produktgemisches, das weder durch Säulenchromatographie noch durch HPLC getrennt werden konnte. Die Analyse des Reaktionsgemisches erfolgte mit GC-MS.

99a:

MS (EI): m/z (%) = 305 (13) [M^+], 276 (4) [$M^+ - C_2H_5$], 263 (54) [$M^+ - C_3H_7$], 220 (98) [$M^+ - COC_4H_9$], 208 (32) [$M^+ - COCF_3$], 124 (100).

MS (CI): m/z (%) = 306 (100) [$M^+ + H$].

99b:

MS (EI): m/z (%) = 305 (12) [M^+], 248 (9) [$M^+ - C_4H_9$], 220 (27) [$M^+ - COC_4H_9$], 179 (42) [$M^+ - C_8H_{14}O$], 127 (100) [$C_8H_{15}O^+$], 85 (66) [$C_5H_9O^+$].

MS (CI): m/z (%) = 306 (100) [$M^+ + H$].

99c:

MS (EI): m/z (%) = 305 (10) [M^+], 248 (4) [$M^+ - C_4H_9$], 220 (100) [$M^+ - COC_4H_9$], 142 (11), 124 (5) [$C_8H_{14}N^+$], 107 (14) [$C_7H_9N^+$], 79 (14) [$COC_4H_9^+$].

¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph 1.

² Bestimmt aus den Signalintensitäten unter Annahme gleicher Flächenkorrekturfaktoren für die einzelnen Produkte.

Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (%) = 306 (100) $[M^+ + H]$.

99d:

MS (EI): m/z (%) = 305 (100) $[M^+]$, 236 (8) $[M^+ - CF_3]$, 248 (5) $[M^+ - C_4H_9]$, 220 (98) $[M^+ - COC_4H_9]$, 107 (32) $[C_7H_9N^+]$, 79 (36) $[COC_4H_9^+]$.

MS (CI): m/z (%) = 306 (100) $[M^+ + H]$.

100a:

MS (EI): m/z (%) = 321 (11) $[M^+]$, 252 (10) $[M^+ - CF_3]$, 236 (30) $[M^+ - COC_4H_9]$, 180 (36) $[C_9H_{16}O_2^+]$, 142 (51) $[C_4H_7NOF_3^+]$, 85 (19) $[C_3H_9O^+]$, 67 (100) $[C_3H_7]$.

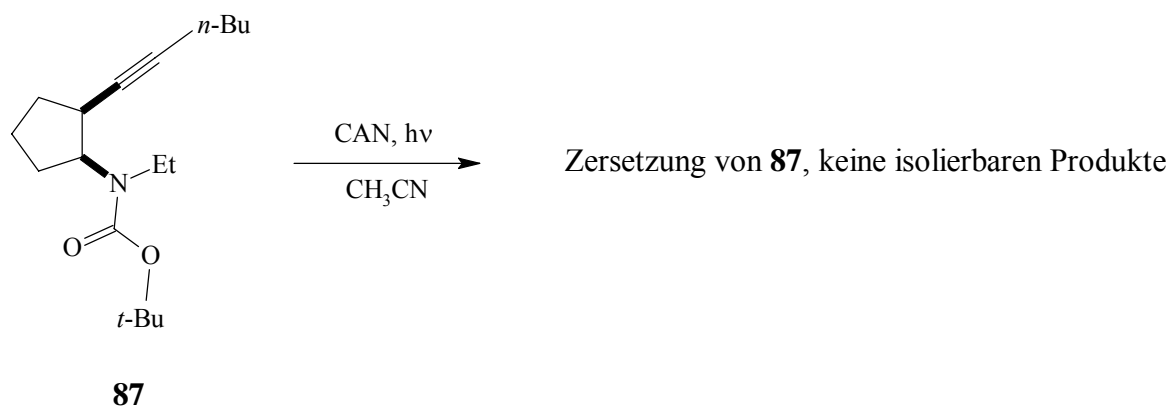
MS (CI): m/z (%) = 322 (100) $[M^+ + H]$.

100b:

MS (EI): m/z (%) = 321 (2) $[M^+]$, 252 (9) $[M^+ - CF_3]$, 236 (10) $[M^+ - COC_4H_9]$, 180 (21) $[C_9H_{16}O_2^+]$, 142 (32) $[C_4H_7NOF_3^+]$, 85 (100) $[C_3H_9O^+]$.

MS (CI): m/z (%) = 322 (100) $[M^+ + H]$.

9.3.2.2 Umsetzung von 87 mit NO_3^\bullet



Experimenteller Teil

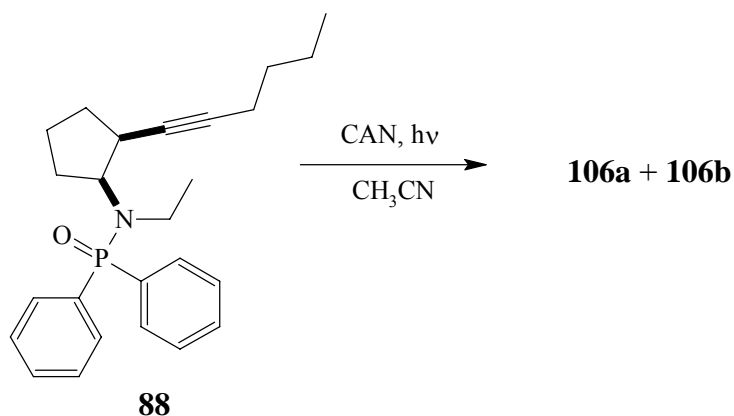
Die Umsetzung von **87** nach AAV1 wurde mit verschiedenen Mengenverhältnissen CAN untersucht. Die Stabilität von **87** wurde nach AAV2 überprüft. Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.2 zusammengefasst.

Tabelle 9.2 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **87**.¹

CAN : 87	87 /mg (μmol)	CAN/ μL (μmol)	Umsatz 87 /%	Ausbeute/%
0.5 : 1	5.5 (19)	190 (9.5)	100	-
1 : 1	6.1 (21)	420 (21)	100	-
1.5 : 1	5.2 (18)	540 (27)	100	-
Kontrollexp. 1	5.1 (17)	-	3	-

Bei den Reaktionen wurde **87** vollständig umgesetzt. Im GC-MS konnten keine einheitlichen Verbindungen nachgewiesen werden.

9.3.2.3 Umsetzung von **88** mit NO_3^\bullet



¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph 2.

Experimenteller Teil

Die Umsetzung von **88** nach AAV1 wurde mit verschiedenen Mengenverhältnissen CAN untersucht. Die Stabilität von **88** und den Produkten **106a** und **106b** wurde nach AAV2 bzw. AAV3 überprüft. Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.3 zusammengefasst.

Tabelle 9.3 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **88**.¹

CAN : 88	88 /mg (μmol)	CAN/ μL (μmol)	Umsatz 88 /%	Verhältnis ² 106a : 106b
0.5 : 1	5.8 (15)	150 (7.5)	19	1 : 1.2
1 : 1	5.8 (15)	300 (15)	35	1 : 1.2
3 : 1	7.0 (18)	1070 (53)	95	1 : 1.2
Kontrollexp. 1	5.1 (13)	-	0	-
Kontrollexp. 2	-	-	-	1 : 1.2

Nach AAV4 wurden 120 mg (0.305 mmol) **88** mit 502 mg (0.916 mmol) CAN belichtet. Abweichend von AAV4 wurde statt mit Diethylether mit Essigsäureethylester extrahiert und filtriert. Nach Aufarbeitung wurde 16.2 mg als verunreinigtes Gemisch von **106a** und **106b** erhalten, das nicht weiter getrennt werden konnte. Die Analyse des Gemisches erfolgte mit GC-MS.

Ausb.: 16.2 mg (13 %).

106a:

MS (EI): m/z (%) = 409 (1) [M^+], 324, (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$], 208 (100) [$\text{M}^+ - \text{Ph}_2\text{PO}$], 201 (40) [Ph_2PO^+], 124 (14) [PhPO^+], 77 (7) [Ph^+].

106b:

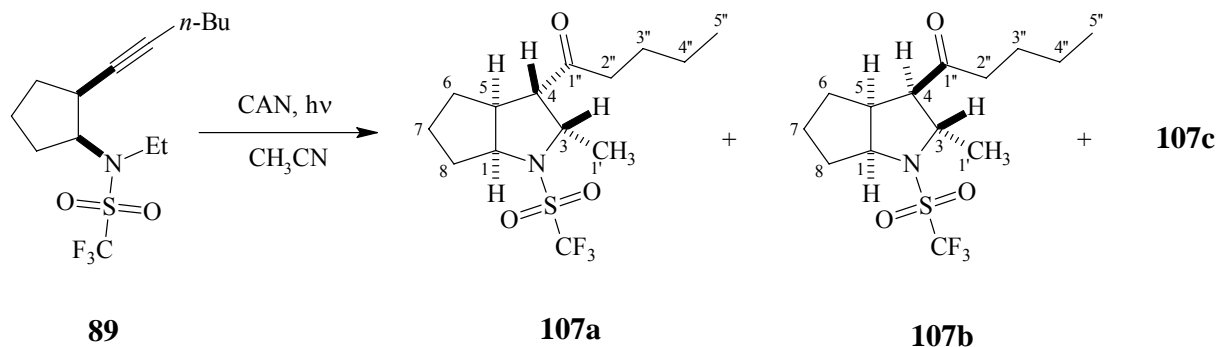
MS (EI): m/z (%) = 409 (5) [M^+], 394 (9) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 324, (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$], 208 (100) [$\text{M}^+ - \text{Ph}_2\text{PO}$], 201 (91) [Ph_2PO^+], 77 (7) [Ph^+].

¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph 2.

² Bestimmt aus den Signalintensitäten unter Annahme gleicher Flächenkorrekturfaktoren für die einzelnen Produkte.

Experimenteller Teil

9.3.2.4 Synthese von (1*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-(±)-3-Methyl-4-1''-oxopentyl-*N*-trifluormethylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**107a**) und (1*R**,3*R**,4*S**,5*R**)-(±)-3-Methyl-4-1''-oxopentyl-*N*-trifluormethylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**107b**)



Das Cyclisierungsverhalten von **89** wurde nach AAV1 untersucht. Die Stabilität von **89** und den Produkten **107a**, **107b** und **107c** wurde nach AAV2 bzw. AAV3 überprüft. Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.4 zusammengefasst.

Tabelle 9.4 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **89**.¹

CAN : 89	89 /mg (μmol)	CAN/μL (μmol)	Umsatz 89 /%	Verhältnis ² 107a : 107b : 107c
1 : 1	5.4 (17)	340 (17)	67	2.5 : 1.8 : 1
Kontrollexp. 1	5.1 (16)	-	0	-
Kontrollexp. 2	-	-	-	2.5 : 1.8 : 1

Nach AAV4 wurden 100 mg (0.308 mmol) **89** mit 504 mg (0.924 mmol) CAN belichtet. Das Produktgemisch wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether / *n*-Pentan 1:25, *R_f* = 0.22 (**107a**), 0.21 (**107b**), 0.19 (**107c**), 0.15 (**108**)) gereinigt. Die Fraktionen **107a** und **107b** enthielten die reinen Produkte. **107c** konnte nur als Mischfraktion erhalten werden.

¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph 2.

² Bestimmt aus den Signalintensitäten unter Annahme gleicher Flächenkorrekturfaktoren für die einzelnen Produkte.

Experimenteller Teil

107a:

Ausb.: 32 mg (31 %)

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2960, 2931, 2875 (s, ν C-H), 1714 (s, ν C=O), 1383 (s, ν SO₂-N), 1194 cm⁻¹ (s, δ SO₂-N).

MS (EI): m/z (%) = 341 (1) [M⁺], 326 (2) [M⁺-CH₃], 284 (3) [M⁺-C₄H₉], 256 (9) [M⁺-COC₄H₉], 208 (33) [M⁺-SO₂CF₃], 85 (100) [COC₄H₉].

MS (CI): m/z (%) = 342 (100) [M⁺+H].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, 5''-H₃), 1.15 (d, br, ³J = 6.7 Hz, 3H, 1'-H₃), 1.28 (m, 2H, 4''-H₂), 1.38 (m, 1H, 6-H_b), 1.55 (m, 2H, 3''-H₂), 1.59 (m, 2H, 7-H₂), 1.65 (m, 1H, 8-H_b), 1.79 (m, 1H, 6-H_a), 1.92 (m, 1H, 8-H_a), 2.42 (dd, ³J = 6.8 Hz, ³J = 9.9 Hz, 1H, 2''-H_a), 2.43 (dd, ³J = 6.8 Hz, ³J = 9.9 Hz, 1H, 2''-H_b), 2.99 (dd, br, ³J = 6.9 Hz, ³J = 10.8 Hz, 1H, 4-H), 3.35 (dddd, ³J = 2.7 Hz, ³J = 8.1 Hz, ³J = 10.8 Hz, ³J = 10.8 Hz, 1H, 5-H), 4.31 (m, br, 1H, 1-H), 4.47 ppm (m, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 13.82 (q, C-5''), 17.04 (q, br, C-1'), 22.26 (t, C-4''), 24.62 (t, br, C-7), 25.58 (t, C-3''), 30.56 (t, br, C-6), 32.86 (t, br, C-8), 42.47 (d, br, C-5), 43.39 (t, C-2''), 60.06 (d, br, C-4), 61.13 (d, C-3), 64.79 (d, C-1), 119.51 (q, ¹J_{CF} = 323.4 Hz, CF₃), 206.18 ppm (s, C-1'').

107b:

Ausb.: 20 mg (19 %)

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2960, 2936, 2875 (s, ν C-H), 1714 (s, ν C=O), 1384 (s, ν SO₂-N), 1190 cm⁻¹ (s, δ SO₂-N).

MS (EI): m/z (%) = 326 (1) [M⁺ - CH₃], 272 (2) [M⁺ - CF₃], 256 (3) [M⁺ - COC₄H₉], 208 (52) [M⁺ - SO₂CF₃], 167 (100), 85 (41) [COC₄H₉].

MS (CI): m/z (%) = 342 (100) [M⁺ + H].

Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, 5''-H₃), 1.29 (m, 2H, 4''-H₂), 1.45 (d, br, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, 1'-H₃), 1.57 (m, 2H, 3''-H₂), 1.67 (m, 1H, 7-H_b), 1.68 (m, 1H, 6-H_a), 1.85 (m, 1H, 8-H_b), 1.87 (m, 1H, 7-H_a), 1.90 (m, 1H, 6-H_b), 2.02 (m, 1H, 8-H_a), 2.42 (dt, $^3J = 7.3$ Hz, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, 2''-H_a), 2.43 (dt, $^3J = 7.3$ Hz, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, 2''-H_b), 2.70 (dd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.82 (dddd, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H), 4.32 (m, 1H, 3-H), 4.42 ppm (m, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.81$ (q, C-5''), 22.26 (t, C-4''), 22.77 (q, br, C-1'), 24.50 (t, br, C-7), 25.52 (t, C-3''), 31.61 (t, C-6), 34.85 (t, br, C-8), 42.39 (t, C-2''), 45.84 (d, C-5), 61.46 (d, C-3), 64.10 (d, br, C-4), 68.14 (d, C-1), 120.11 (q, $^1J_{\text{CF}} = 315.8$ Hz, CF_3), 208.05 ppm (s, C-1'').

EA: ber.: C (49.37%), H (6.51%), N (4.63%) (x0.15 Acetonitril).

gef.: C (49.22%), H (6.57%), N (4.68%).

107c (Mischfraktion):

Ausb.: 20 mg (19 %).

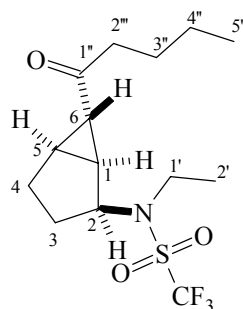
IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2960, 2936, 2875$ (s, ν C-H), 1714 (s, ν C=O), 1385 (s, ν SO_2 -N), 1189 cm^{-1} (s, δ SO_2 -N).

MS (EI): m/z (%) = 341 (1) [M^+], 272 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 256 (9) [$\text{M}^+ - \text{COC}_4\text{H}_9$], 208 (85) [$\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3$], 122 (26) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O} - \text{SO}_2\text{CF}_3$], 85 (100) [COC_4H_9].

MS (CI): m/z (%) = 342 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Experimenteller Teil

9.3.2.5 (1*R**,2*R**,5*S**,6*R**)-(±)-*N*-Ethyl-*N*-6-1''-oxopentyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl-trifluormethylsulfonsäureamid (108)



108

Als Nebenprodukt bei der Cyclisierung von **89** konnte **108** isoliert werden.

Ausb.: 7 mg (7 %)

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2960, 2933, 2874 (s, ν C-H), 1694 (s, ν C=O), 1383 (s, ν SO₂-N), 1195 cm⁻¹ (s, δ SO₂-N).

MS (EI): m/z (%) = 299 (66) [M⁺ - C₃H₆], 284 (54) [M⁺ - C₄H₉], 256 (9) [M⁺ - COC₄H₉], 166 (88) [M⁺ - NC₂H₂ - SO₂CF₃], 122 (56) [M⁺ - C₅H₁₀O - SO₂CF₃], 85 (100) [COC₄H₉].

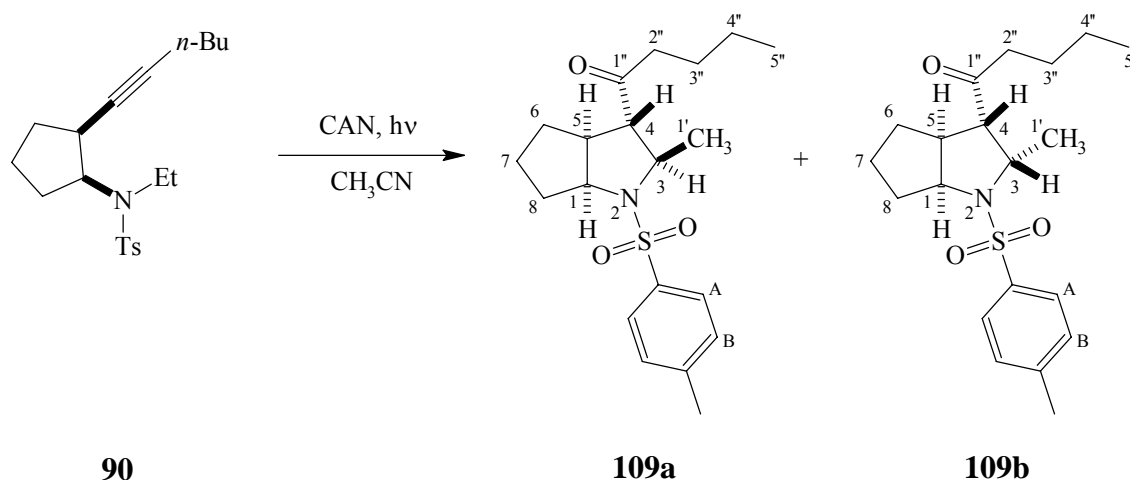
MS (CI): m/z (%) = 342 (100) [M⁺ + H].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, 5''-H₃), 1.31 (dd, br, ³J = 7.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, 3H, 2'-H₃), 1.33 (m, 3H, 3-H_a, 4''-H₂), 1.58 (m, 2H, 3''-H₂), 1.85 (m, 1H, 5-H), 1.87 (m, 1H, 3-H_b), 1.89 (m, 2H, 4-H₂), 2.01 (m, br, 1H, 1-H), 2.20 (dd, ³J = 2.8 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1H, 6-H), 2.51 (dt, ²J = 16.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, 2''-H_a), 2.55 (dt, ²J = 16.5 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, 2''-H_b), 3.34 (m, br, 1H, 1'-H_a), 3.55 (dq, ²J = 15.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1H, 1'-H_b), 4.53 ppm (m, br, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 13.84 (q, C-5''), 16.80 (q, C-2'), 22.34 (t, C-4''), 24.31 (t, br, C-3), 24.75 (t, C-4), 25.89 (t, C-3'), 27.04 (d, C-5), 27.85 (d, C-6), 31.09 (t, br, C-1), 40.94 (d, C-1'), 43.66 (t, C-2''), 60.88 (d, br, C-2), 120.31 (q, ¹J_{CF} = 317.6 Hz, CF₃), 207.93 ppm (s, C-1'').

Experimenteller Teil

9.3.2.6 Synthese von (1*R**,3*S**,4*R**,5*R**)-(±)-3-Methyl-4-1''-oxopentyl-*N*-*p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**109a**) und (1*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-(±)-3-Methyl-4-1''-oxopentyl-*N*-*p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**109b**)



Das Cyclisierungsverhalten von **90** wurde nach AAV1 mit verschiedenen Mengenverhältnissen CAN untersucht. Die Stabilität von **90** und der Produkte **109a** und **109b** wurde nach AAV2 und AAV3 überprüft. Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.5 zusammengefasst.

Tabelle 9.5 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **90**.¹

CAN : 90	90 /mg (μ mol)	CAN/ μ L (μ mol)	Umsatz 90 /%	Ausbeute 109a + 109b / %	Verhältnis ² 109a : 109b
0.5 : 1	5.0 (14)	140 (7.0)	35	53	1.3 : 1
1 : 1	5.1 (15)	260 (12)	83	58	1.4 : 1
1.5 : 1	7.2 (21)	620 (31.1)	100	54	1.4 : 1
Kontrollexp. 1	5.1 (15)	-	1	-	-
Kontrollexp. 2	-	-	-	99	1.4 : 1

Nach AAV4 wurden 100 mg (0.287 mmol) **90** mit 472 mg (0.862 mmol) CAN belichtet. Die Reaktionsmischung wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether / *n*-Pentan = 1:3, *R_f* = 0.21) gereinigt, und man erhielt **109a** und **109b** in einer Mischfraktion als farbloses Öl.

¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph I.

² Bestimmt aus den Signalintensitäten unter Annahme gleicher Flächenkorrekturfaktoren für die einzelnen Produkte.

Experimenteller Teil

Ausb.: 35.5 mg (34 %)

109a + 109b:

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2959, 2871 (s, ν C-H), 1703 (s, ν C=O), 1341 (s, ν SO₂-N), 1163 (s, δ SO₂-N), 817 cm⁻¹ (s, γ C-H).

EA: ber.: C (66.08%), H (8.04%), N (3.85%).

gef.: C (65.81%), H (7.93%), N (4.02%).

109a:

MS (EI): m/z (%) = 208 (88) [M⁺ - Tos], 167 (100) [M⁺ - Tos - C₃H₅], 155 (9) [Tos⁺], 91 (49) [C₇H₇⁺].

MS (CI): m/z (%) = 364 (100) [M⁺ + H].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.87 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, 5''-H₃), 1.23 (m, 2H, 4''-H₂), 1.43 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, 1'-H₃), 1.44 (m, 2H, 3''-H₂), 1.59 (m, 1H, 6-H_a), 1.63 (m, 1H, 7-H_a), 1.68 (m, 1H, 6-H_b), 1.81 (m, 1H, 7-H_b), 1.88 (m, 1H, 8-H_a), 2.05 (m, 1H, 8-H_b), 2.32 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, 3''-H₂), 2.34 (m, 1H, 5-H), 2.44 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.53 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1H, 4-H), 3.59 (dq, ³J = 7.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 3.93 (ddd, ³J = 4.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, ³J = 9.7 Hz, 1H, 1-H), 7.33 (m_c, 2H, BB'-H), 7.70 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 13.79 (q, C-5''), 21.50 (q, CH₃-Tosyl), 22.17 (t, C-4''), 22.23 (q, C-1'), 24.09 (t, C-7), 25.36 (t, C-3''), 31.76 (t, C-6), 35.37 (t, C-8), 42.80 (t, C-2''), 44.90 (d, C-5), 60.46 (d, C-3), 64.14 (d, C-4), 67.19 (d, C-1), 127.87 (d, 2C, C_{AA'}), 129.59 (d, 2C, C_{BB'}), 138.16 (s, C_{Ar}-SO₂), 143.53 (s, C_{Ar}-Me), 207.32 ppm (s, C-1'').

109b:

MS (EI): m/z (%) = 363 (4) [M⁺], 348 (28) [M⁺ - CH₃], 278 (24) [M⁺ - COC₄H₉], 208 (100) [M⁺ - Tos], 167 (26) [M⁺ - Tos - C₃H₅], 155 (20) [Tos⁺], 91 (63) [C₇H₇⁺].

MS (CI): m/z (%) = 364 (100) [M⁺ + H].

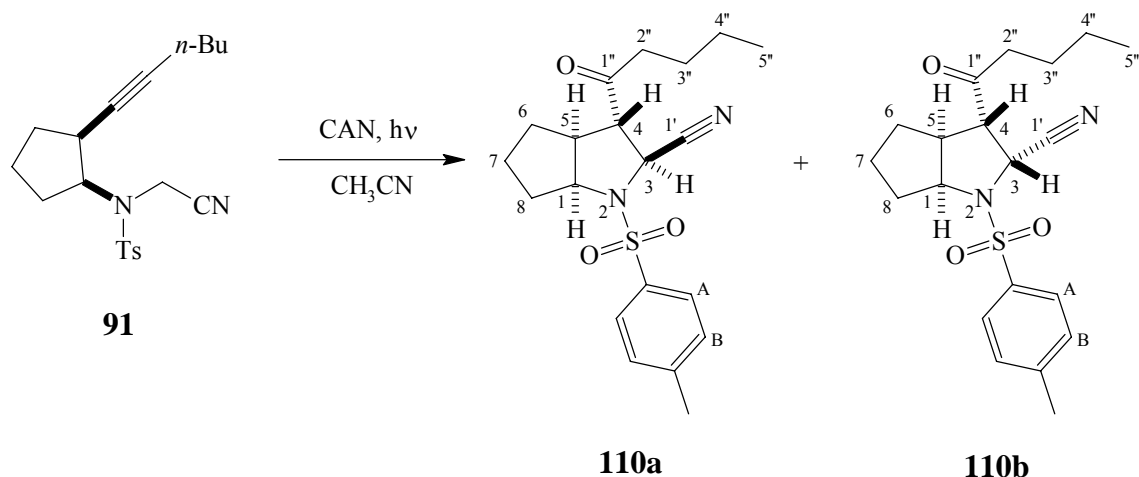
Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.90$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, 5''-H₃), 0.92 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, 1'-H₃), 1.28 (m, 1H, 6-H_b), 1.30 (m, 2H, 4''-H₂), 1.53 (m, 2H, 3''-H₂), 1.58 (m, 2H, 7-H₂), 1.67 (m, 1H, 6-H_a), 1.69 (m, 1H, 8-H_a), 1.86 (m, 1H, 8-H_b), 2.39 (m, 2H, 2''-H₂), 2.47 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.92 (dd, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, 4-H), 3.23 (dddd, $^3J = 2.6$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, 5-H), 3.96 (ddd, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, 1-H), 4.53 (dq, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.30 (m_c, 2H, BB'-H), 7.73 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): $\delta = 13.77$ (q, C-5''), 15.25 (s, C-1'), 21.47 (q, CH₃-Tosyl), 22.25 (t, C-4''), 24.81 (t, C-7), 25.52 (t, C-3''), 30.74 (t, C-6), 32.86 (t, C-8), 42.65 (d, C-5), 43.14 (t, C-2''), 60.03 (d, C-4), 60.17 (d, C-3), 62.55 (d, C-1), 127.33 (d, 2C, C_{AA'}), 129.52 (d, 2C, C_{BB'}), 133.6 (s, C_{Ar}-SO₂), 143.18 (s, C_{Ar}-Me), 209.18 ppm (s, C-1'').

9.3.3 Reaktionen der Alkinylamide mit NO_3^\bullet - Untersuchungen mit verschiedenen *N*-Substituenten

9.3.3.1 Synthese von $(1R^*,3R^*,4R^*,5R^*)$ -(±)-3-Cyano-4-1''-oxopentyl-*N*-*p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**110a**) und $(1R^*,3S^*,4R^*,5R^*)$ -(±)-3-Cyano-4-1''-oxopentyl-*N*-*p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**110b**)



Das Cyclisierungsverhalten von **91** wurde nach AAV1 mit verschiedenen Mengenverhältnissen CAN untersucht. Die Stabilität von **91** und der Produkte **110a** und **110b** wurde nach AAV2 und AAV3 überprüft. Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.6 zusammengefasst.

Tabelle 9.6 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **91**.¹

CAN : 91	91 /mg (μmol)	CAN/ μL (μmol)	Umsatz 91 /%	Ausbeute 110a + 110b / %	Verhältnis 110a : 110b
0.5 : 1	4.1 (11)	110 (5.5)	41	36	1.2 : 1
1 : 1	5.2 (13)	260 (12)	73	45	1.2 : 1
2 : 1	5.0 (12)	480 (24)	100	42	1.1 : 1
Kontrollexp. 1	5.2 (13)	-	1	-	-
Kontrollexp. 2	-	-	-	98	1.1 : 1

¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph I.

Experimenteller Teil

Nach AAV4 wurden 125 mg (0.349 mmol) **91** mit 574 mg (1.05 mmol) CAN belichtet. Die Reaktionsmischung wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether / *n*-Pentan = 1:3, R_f (**110a**) = 0.20, R_f (**110b**) = 0.18) gereinigt und man erhielt **110a** und **110b** als farblose Öle.

Ausb. (**110a** + **110b**): 45.7 mg (45 %)

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2961, 2875 (s, ν C-H), 1705 (s, ν C=O), 1347 (s, ν SO₂-N), 1159 (s, δ SO₂-N), 816 cm⁻¹ (s, γ C-H).

EA: ber.: C (64.14%), H (7.00%), N (7.84%).
gef.: C (64.07%), H (6.92%), N (7.93%).

Ausb. **110a**: 20.3 mg (16 %)

MS (EI): m/z (%) = 347 (18) [M^+ - HCN], 318 (17) [M^+ - HCN - C₂H₅], 304 (62) [M^+ - HCN - C₃H₇], 192 (42) [M^+ - HCN - Tos], 155 (50) [Tos⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺].

MS (CI): m/z (%) = 348 (100) [M^+ - C \equiv N].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.89 (t, ³ J = 7.4 Hz, 3H, 5''-H₃), 1.31 (qt, ³ J = 7.4 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 2H, 4''-H₂), 1.56 (m, 1H, 6-H_a), 1.58 (m, 2H, 3''-H₂), 1.69 (m, 1H, 7-H_b), 1.74 (m, 1H, 7-H_a), 1.758 (m, 1H, 6-H_b), 1.759 (m, 1H, 8-H_a), 2.33 (m, 1H, 8-H_b), 2.44 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.46 (dt, ² J = 14.3 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 1H, 2''-H_a), 2.49 (dt, ² J = 14.3 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 1H, 2''-H_b), 2.96 (dd, ³ J = 10.5 Hz, ³ J = 6.5 Hz, 1H, 4-H), 3.14 (dddd, ³ J = 10.5 Hz, ³ J = 10.5 Hz, ³ J = 6.9 Hz, ³ J = 3.2 Hz, 1H, 5-H), 3.77 (ddd, ³ J = 9.5 Hz, ³ J = 6.9 Hz, ³ J = 3.2 Hz, 1H, 1-H), 5.03 (d, ³ J = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 7.37 (m_c, 2H, BB'-H), 7.79 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 13.79 (q, C-5''), 21.67 (q, CH₃-Tosyl), 22.13 (t, C-4''), 24.76 (t, C-7), 25.20 (t, C-3''), 31.47 (t, C-6), 33.06 (t, C-8), 42.01 (t, C-2''), 44.29 (d, C-5), 53.67 (d, C-3), 58.30 (d, C-4), 63.68 (d, C-1), 114.17 (s, C-1'), 128.54 (d, 2C, C_{AA'}), 129.72 (d, 2C, C_{BB'}), 132.66 (s, C_{Ar}-SO₂), 144.89 (s, C_{Ar}-Me), 203.99 ppm (s, C-1'').

Experimenteller Teil

Ausb. **110b**: 12.6 mg (10 %)

MS (EI): m/z (%) = 347 (10) [M^+ - HCN], 318 (3) [M^+ - HCN - C_2H_5], 305 (100) [M^+ - CN - C_3H_7], 290 (61) [M^+ - HCN - C_4H_9], 192 (13) [M^+ - HCN - Tos], 155 (22) [Tos⁺], 91 (83) [$C_7H_7^+$].

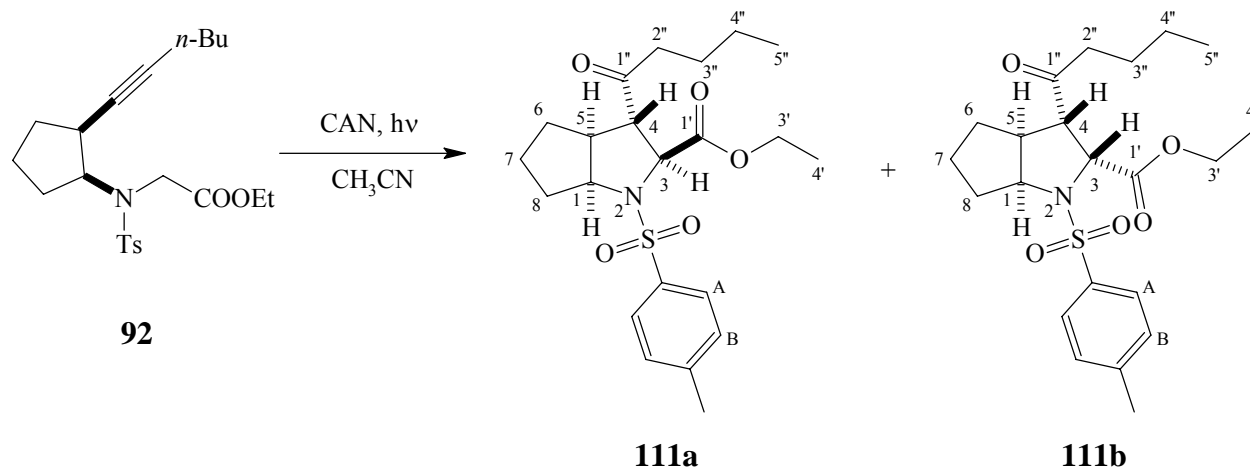
MS (CI): m/z (%) = 348 (100) [M^+ - $C\equiv N$].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.88 (t, ³ J = 7.3 Hz, 3H, 5''-H₃), 1.26 (tq, ³ J = 7.4 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 2H, 4''-H₂), 1.50 (m, 2H, 3''-H₂), 1.67 (m, 1H, 7-H_b), 1.79 (m, 1H, 6-H_a), 1.80 (m, 1H, 8-H_a), 1.90 (m, 1H, 7-H_a), 1.92 (m, 1H, 6-H_b), 2.04 (m, 1H, 8-H_b), 2.41 (dt, ² J = 19.5 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 1H, 2''-H_a), 2.45 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.46 (dt, ² J = 19.5 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 1H, 2''-H_b), 2.63 (dddd, ³ J = 4.7 Hz, ³ J = 4.7 Hz, ³ J = 7.9 Hz, ³ J = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 3.18 (dd, ³ J = 4.8 Hz, ³ J = 4.7 Hz, 1H, 4-H), 4.02 (ddd, ³ J = 3.2 Hz, ³ J = 6.2 Hz, ³ J = 8.1 Hz, 1H, 1-H), 4.84 (d, ³ J = 4.8 Hz, 1H, 3-H), 7.35 (m_c, 2H, BB'-H), 7.78 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 13.81 (q, C-5''), 21.68 (q, CH₃-Tosyl), 22.20 (t, C-4''), 24.48 (t, C-7), 25.55 (t, C-3''), 32.26 (t, C-6), 34.05 (t, C-8), 41.22 (t, C-2''), 46.63 (d, C-5), 50.81 (d, C-3), 60.73 (d, C-4), 66.21 (d, C-1), 118.24 (s, C-1'), 128.01 (d, 2C, C_{AA'}), 129.91 (d, 2C, C_{BB'}), 134.08 (s, C_{Ar}-SO₂), 144.57 (s, C_{Ar}-Me), 205.16 ppm (s, C-1'').

Experimenteller Teil

9.3.3.2 Synthese von (1*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-(±)-3-Ethoxyoxycarbonyl-4-1''-oxopentyl-*N*-*p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**111a**) und (1*R**,3*S**,4*R**,5*R**)-(±)-3-Ethoxyoxycarbonyl-4-1''-oxopentyl-*N*-*p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**111b**)



Das Cyclisierungsverhalten von **92** wurde nach AAV1 mit verschiedenen Mengenverhältnissen CAN untersucht. Die Stabilität von **92** und der Produkte **111a** und **111b** wurde nach AAV2 und AAV3 überprüft. Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.7 zusammengefasst.

Tabelle 9.7 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **92**.¹

CAN : 92	92 /mg (μ mol)	CAN/ μ L (μ mol)	Umsatz 92 /%	Ausbeute 111a + 111b / %	Verhältnis ² 111a : 111b
0.5 : 1	6.1 (15)	150 (7.5)	31	50	4.1 : 1
1 : 1	5.2 (13)	260 (12)	73	46	4.2 : 1
2 : 1	5.0 (12)	480 (24)	100	59	4.2 : 1
Kontrollexp. 1	5.0 (12)	-	1	-	-
Kontrollexp. 2	-	-	-	98	4.1 : 1

Nach AAV4 wurden 100 mg (0.246 mmol) **92** mit 405 mg (0.738 mmol) CAN belichtet. Die Reaktionsmischung wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether / *n*-Pentan = 1:2.5, *R_f* (**111a**) = 0.22) gereinigt, und man erhielt **111a** als farbloses Öl.

¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph I.

² Bestimmt aus den Signalintensitäten unter Annahme gleicher Flächenkorrekturfaktoren für die einzelnen Produkte.

Experimenteller Teil

Ausb. (**111a+111b**): 62.8 mg (59 %).

Ausb. (**111a**): 41.1 mg (39 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2958, 2932, 2871 (s, ν C-H), 1732, 1714 (s, ν C=O), 1352 (s, ν SO₂-N), 1162 (s, δ SO₂-N), 816 cm⁻¹ (s, γ C-H).

MS (EI): m/z (%) = 348 (66) [M⁺ - COOEt], 266 (47) [M⁺ - Tos], 155 (10) [Tos⁺], 91 (52) [C₇H₇⁺], 85 (100) [COC₄H₉].

MS (CI): m/z (%) = 422 (100) [M⁺ + H].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.88 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, 5''-H₃), 1.24 (m, 2H, 4''-H₂), 1.32 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, 4'-H₃), 1.47 (m, 2H, 3''-H₂), 1.53 (m, 1H, 6-H_a), 1.58 (m, 1H, 7-H_b), 1.73 (m, 1H, 6-H_b), 1.79 (m, 1H, 8-H_b), 1.86 (m, 1H, 7-H_a), 2.10 (m, 1H, 8-H_a), 2.38 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 6.6 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, 2''-H_a), 2.38 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 6.6 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H, 2''-H_a), 2.44 (s, 3H, Tosyl-H₃), 2.57 (dddd, ³J = 4.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, ³J = 8.1 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 3.06 (dd, ³J = 6.2 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, 4-H), 3.96 (ddd, ³J = 3.8 Hz, ³J = 6.9 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, 1-H), 4.24 (dq, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1H, 3'-H_a), 4.27 (dq, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1H, 3'-H_b), 4.40 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 7.33 (m_c, 2H, BB'-H), 7.77 ppm (m_c, 2H, AA'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125.8 MHz): δ = 13.74 (q, C-5''), 14.05 (q, C-4'), 21.53 (q, CH₃-Tosyl), 22.13 (t, C-4''), 24.43 (t, C-7), 25.49 (t, C-3''), 31.83 (t, C-6), 34.14 (t, C-8), 41.69 (t, C-2''), 46.25 (d, C-5), 60.13 (d, C-4), 61.74 (t, C-3'), 64.59 (d, C-3), 66.37 (d, C-1), 128.03 (d, 2C, C_{AA'}), 129.58 (d, 2C, C_{BB'}), 134.19 (s, C_{Ar}-SO₂), 143.79 (s, C_{Ar}-Me), 171.31 (s, C-1'), 207.10 ppm (s, C-1'').

EA: ber.: C (62.68%), H (7.41%), N (3.32%).

gef.: C (62.56%), H (7.32%), N (3.42%).

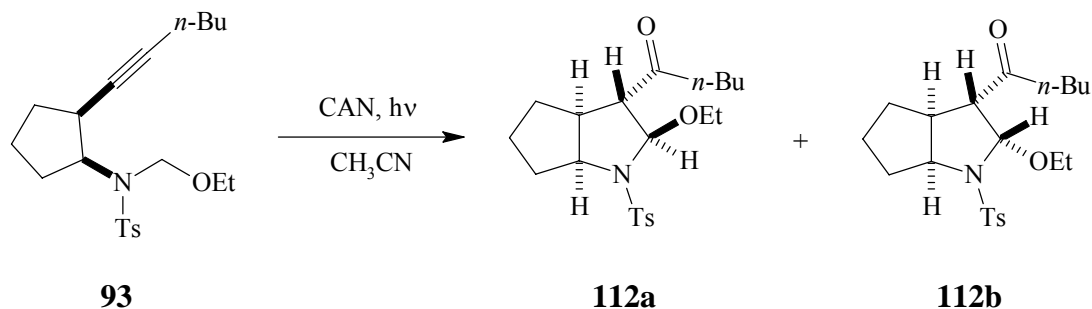
111b:

MS (EI): m/z (%) = 348 (83) [M⁺ - COOEt], 266 (19) [M⁺ - Tos], 155 (12) [Tos⁺], 91 (56) [C₇H₇⁺], 85 (100) [COC₄H₉].

Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (%) = 422 (88) [$M^+ + H$], 348 (100) [$M^+ - COOEt$].

9.3.3.3 Synthese von (1*R**,3*S**,4*R**,5*R**)-(±)-3-Methoxy-4-1''-oxopentyl-*N-p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**112a**) und (1*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-(±)-3-Methoxy-4-1''-oxopentyl-*N-p*-toluylsulfonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan (**112b**)



Das Cyclisierungsverhalten von **93** wurde nach AAV1 mit verschiedenen Mengenverhältnissen CAN untersucht. Die Stabilität von **93** und der Produkte **112a** und **112b** wurde nach AAV2 und AAV3 überprüft. Die Auswertung erfolgte gaschromatographisch, und die Ergebnisse sind in Tabelle 9.8 zusammengefasst.

Tabelle 9.8 Ergebnisse der analytischen Reaktionen von **93**.¹

CAN : 93	93 /mg (μ mol)	CAN/ μ L (μ mol)	Umsatz 93 /%	Ausbeute ² 112a + 112b / %	Verhältnis ² 112a : 112b
0.5 : 1	5.2 (14)	140 (7.0)	37	38	1.4:1
1 : 1	5.1 (14)	280 (14)	75	39	1.3:1
2 : 1	5.5 (15)	500 (30)	100	32	1:1
Kontrollexp. 1	5.3 (15)	-	1	-	-
Kontrollexp. 2	-	-	-	51	1:2.1

Nach AAV4 wurden 70 mg (0.19 mmol) **93** mit 305 mg (0.555 mmol) CAN belichtet. Die Reaktionsmischung wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/*n*-Pentan = 1:3, R_f (**112**) = 0.25) gereinigt, und man erhielt ein Gemisch von **112a** und **112b** als farbloses Öl.

¹ Bestimmung erfolgte mit Gaschromatograph I.

² Bestimmt aus den Intensitäten unter Annahme gleicher Flächenkorrekturfaktoren für die einzelnen Produkte.

Experimenteller Teil

Ausb.: 8 mg (11 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2961, 2935, 2874 (s, ν C-H), 1716 (s, ν C=O), 1351 (s, ν SO₂-N), 1158 (s, δ SO₂-N), 818 cm⁻¹ (s, γ C-H).

112a:

MS (EI): m/z (%) = 208 (100) [M⁺ - C₂H₆ - Tos], 155 (8) [Tos⁺], 91 (41) [C₇H₇⁺].

MS (CI): m/z (%) = 364 (100) [M⁺ - C₂H₅].

112b:

MS (EI): m/z (%) = 363 (4) [M⁺ - C₂H₆], 348 (29) [M⁺ - C₂H₅O], 208 (100) [M⁺ - C₂H₆ - Tos], 155 (18) [Tos⁺], 91 (65) [C₇H₇⁺].

MS (CI): m/z (%) = 364 (100) [M⁺ - C₂H₅].

9.3.4 Gaschromatographische Untersuchungen der Belichtungsversuche

Zu Kapitel 9.3.2 und 9.3.3

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle gaschromatographisch bestimmten Ausbeuten an Gaschromatograph I durchgeführt. Als interner Standard wurde *n*-Docosan [t_{Ret} = 20.2 min (GC I) bzw. 17.2 min (GC II)].

Temperaturprogramm: $100_5 \xrightarrow{10} 250_{25}$

Lösungsmittel: CH₂Cl₂

Verdünnung: 1-5 mg/mL

Einspritzvolumen: 1 μ L

Experimenteller Teil

Als Retentionszeiten und Flächenkorrekturfaktoren ergaben sich:

Substanz	t_{Ret} / min	F
86	14.3	-
99a	15.5	-
99b	15.9	-
99c	16.1	-
99d	16.3	-
100a	17.3	-
100b	17.4	-
87¹	13.6	18.71
88¹	26.2	10.27
106a¹	30.0	-
106b¹	31.1	-
89¹	12.1	2.44
107a¹	13.6	4.38
107b¹	13.7	4.38
107c¹	14.1	4.40
108¹	14.8	-
90	24.6	1.78
109a	27.1	3.04
109b	28.9	3.04
91	27.1	2.12
110a	31.0	3.93
110b	32.7	3.94
92	30.3	2.77
111a	32.3	1.78
111b	34.1	1.78
93	25.9	2.59
112a	28.7	3.08
112b	30.7	3.08

¹ Analytik erfolgte mit dem GC II.

10 Literaturverzeichnis

- [1] a) G. Habermehl, P. Ziemer, *Mitteleuropäische Giftpflanzen und ihre Wirkstoffe*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 2., erw. Aufl., **1999**.
b) K. Hiller, *Giftpflanzen*, Urania-Verlag, Leipzig, Jena, Berlin, **1988**.
c) Abb. 1.1: © Ralf Rebman 2000:http://www.gifte.de/aconitum_napellus_bild01.htm.
- [2] a) G. Köhler, *Lehrbuch der Homöopathie / Bd. 1, Grundlagen und Anwendung*, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 6. Aufl., **1996**.
- [3] a) K. Wada, S. Ishizuki, T. Mori, E. Fujihira, N. Kawahara, *Biol. Pharm. Bull.* **1998**, *21*, 140-146.
b) K. Wada, S. Ishizuki, T. Mori, E. Fujihira, N. Kawahara, *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, *23*, 607-615.
- [4] M. C. Desai, S. L. Lefkowitz, D. K. Bryce, S. McLean, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1865-1868.
- [5] a) P. W. Smith, A. R. Whittington, K. N. Cobley, A. Jaxa-Chamiec, H. Finch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 21-25.
b) H. A. Kelly, R. Bolton, S.A. Brown, S. J. Coote, M. Dowle, U. Dyer, H. Finch, D. Golding, A. Lowdon, J. McLaren, J. G. Montana, M. R. Owen, N. A. Pegg, B. C. Ross, R. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6979-6982.
- [6] F. Omar, A. W. Frahm, *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 923-928.
- [7] a) M. D. Ennis, R. L. Hoffman, N. B. Ghazal, D. W. Old, P. A. Mooney, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5813-5817.
b) H. G. Aurich, M. Soeberdt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2553-2554.
c) M. Kossenjans, M. Soeberdt, S. Wallbaum, K. Harms, J. Martens, H. G. Aurich, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2353-2366.
- [8] a) A. Nuhlich, J. Moulines, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3075-3088.
b) S. H. Kim, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2545-2548.
- [9] a) K. Kawada, T. Tsushima, *Heterocycles* **1989**, *28*, 573-578.
b) W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, H. R. Rupp, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 850, 855; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 819-820.
- [10] a) R. Askani, T. Andermann, K. M. Mueller, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1927-1938.
b) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 639-642; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 625-628.

Literatur

- c) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183-3185.
- d) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
- e) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233-2244.
- [11] a) R.C. Larock, H. Yang, S. M. Weinreb, R. J. Herr, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4172-4178.
- b) F.-T. Luo, R.-T. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6835-6838.
- [12] A.-D. Callier-Dublanche, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791-8794.
- [13] a) H. Urbach, R. Henning, *Heterocycles* **1989**, *28*, 957-965.
- b) H. Ihibashi, Y. Fuke, T. Yamashita, M. Ikeda, *Tetrahedron: Asymmetr.* **1996**, *7*, 2531-2538.
- [14] a) D. T. Davies, N. Kapur, A. F. Parsons, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3941-3949.
- b) D. T. Davies, N. Kapur, A. F. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4397-4400.
- [15] a) P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3272-3283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3072-3082.
- b) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159-1164.
- c) C. Ollivier, P. Renaud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 946-949; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 925-928.
- d) J. Hartung, R. Kneuer, K. Špehar, *Chem. Commun.* **2001**, 799-800.
- e) S. Mikami, K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1853-1855.
- [16] a) J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619-632; und zitierte Literatur.
- b) J. Hartung, T. Gottwald, K. Špehar, *Synthesis* **2002**, 1469-1498; und zitierte Literatur.
- [17] a) C. Walling, R. T. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4530-4534.
- b) C. Walling, G. El-Taliawi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 848-850.
- c) S. Bottle, W. K. Busfield, I. D. Jenkins, B. W. Skelton, H. A. White, E. Rizzardo, D. H. Solomon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1001-1007.
- [18] J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1995**.
- [19] a) U. Wille, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 340-347.
- b) U. Wille, C. Jargstorff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1036-1041.

Literatur

- [20] a) P. Hautefeuille, J. Chappuis, *C. R. hebd. séances acad. Sci.* **1881**, 92, 80-82.
b) P. Hautefeuille, J. Chappuis, *C. R. hebd. séances acad. Sci.* **1882**, 94, 1111-1114.
c) P. Hautefeuille, J. Chappuis, *Ann. Sci. Ecole Norm. S. série 2* **1882**, 11, 137-141.
- [21] J. F. Noxon, R. B. Norton, W. R. Henderson, *Geophys. Res. Lett.* **1978**, 5, 675-678.
- [22] a) J. F. Noxon, R. B. Norton, W. R. Henderson, *Geophys. Res. Lett.* **1980**, 7, 125-128.
b) U. Platt, D. Perner, A. M. Winter, J. N. Pitts Jr, *Geophys. Res. Lett.* **1980**, 7, 89-92.
- [23] R. P. Wayne, I. Barnes, P. Biggs, J. P. Burrows, C. E. Canosa-Mas, J. Hjorth, G. Le Bras, G. K. Moortgat, D. Perner, G. Restelli, H. Sidebottom, in: *The Nitrate Radical: Physics, Chemistry and the Atmosphere* (Ed. R. P. Wayne), *Atmos. Environ. A25*, **1991**; und dort zitierte Literatur.
- [24] E. Baciocchi, T. Del Giacco, S. M. Murgia, G. V. Sebastiani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1246-1248.
- [25] T. Del Giacco, E. Baciocchi, S. Steenken, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 5451-5456.
- [26] O. Ito, S. Akiho, M. Iino, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2436-2440.
- [27] a) J. E. Leonard, P. C. Scholl, T. P. Steckel, S. E. Lentsch, M. R. van de Mark, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4695-4698.
b) T. Shono, *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis, Reactivity and Structure*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, **1984**.
c) D. K. Kyriacou, *Modern Electroorganic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, **1994**.
- [28] T. W. Martin, L. L. Swift, J. H. Venable Jr., *J. Chem. Phys.* **1970**, 52, 2138-2143.
- [29] Ausgewählte Beispiele:
a) L. Dogliotti, E. Hayon, *J. Phys. Chem.* **1967**, 71, 3802-3808.
b) P. H. Wine, R. L. Mauldin III, R. P. Thorn, *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 1156-1162.
- [30] T. Ishiwata, I. Tanaka, K. Kawaguchi, E. Hirota, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 2196-2205.
- [31] O. Ito, S. Akiho, M. Iino, *J. Phys. Chem.* **1989**, 93, 4079-4083.
- [32] S. Akiho, O. Ito, M. Iino, *Int. J. Chem. Kinet.* **1989**, 21, 667-676.
- [33] T. Shono, Y. Yamamoto, K. Takigawa, H. Maekawa, M. Ishifune, S. Kashimura, *Chem. Lett.* **1994**, 1045-1048.
- [34] T. Shono, K. Takigawa, Y. Yamaguchi, H. Maekawa, S. Kashimura, T. Soejima, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 35, 4161-4164.
- [35] a) X. Peng, H. Suzuki, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3431-3434.

Literatur

- b) N. Nonoyama, T. Mori, H. Suzuki, *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 1521-1531; und zitierte Literatur.
- [36] R. Atkinson, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1991**, *20*, 459-507.
- [37] B. Giese, *Angew. Chem* **1983**, *95*, 771-782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753-764.
- [38] R. W. S. Aird, C. E. Canosa-Mas, D. J. Cook, G. Marston, P. S. Monks, R. P. Wayne, E. Ljungström, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88*, 1093-1099.
- [39] U. Wille, C. Plath, *Liebigs Ann. /Recueil* **1997**, 111-119.
- [40] a) U. Wille, L. Lietzau, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11465-11474.
b) U. Wille, L. Lietzau, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10119-10134.
c) L. Lietzau, U. Wille, *Heterocycles* **2001**, *55*, 377-380.
- [41] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941.
- [42] D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959-974.
- [43] a) A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, T. Lawrence, A. K. Serelis, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 545-556.
b) A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, A. K. Serelis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 482-483.
c) A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, T. Lawrence, A. K. Serelis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 484-485.
- [44] M. Besev, L. Engman, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1589-1592.
- [45] a) S. M. Weinreb, D. T. Smith, J. Jin, *Synthesis* **1998**, 509-521.
b) J. Jin, D. T. Smith, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5366-5367.
- [46] I. Fleming, N. K. Terrett, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 99-118.
- [47] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., *3. Aufl.*, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore, **1999**.
- [48] L. S. Hegedus, M. S. Holden, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1171-1174.
- [49] J. M. Barks, D. W. Knight, G. G. Weingarten, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *6*, 719-720.
- [50] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 47-65.
- [51] D. S. Kemp, R. I. Carey, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3640-3646.
- [52] a) R. Ramage, D. Hopton, M. J. Parrott, R. S. Richardson, G. W. Kenner, G. A. Moore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 461-470.

Literatur

- b) D. D. Smith, K. G. Boyd, D. Hopton, R. L. Baxter, R. Ramage, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 551-556.
- c) R. Ramage, C. P. Ashton, D. Hopton, M. J. Parrott, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4825-4828.
- [53] B. Witulski, M. Gößmann, *Chem. Commun.* **1999**, 18, 1879-1880.
- [54] L. S. Hegedus, J. M. McKearin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2444-2451.
- [55] P. L. Anelli, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1575-1576.
- [56] J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, G. H. Hakimelahi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2035-2038.
- [57] J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, **1995**.
- [58] D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1996**.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Arne Stademann
Geburtstag: 29. Dezember 1973
Geburtsort: Itzehoe

Anschrift: Klotzstr. 9
24118 Kiel

Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

August 1980 - Juni 1984 Grund- und Hauptschule Heiligenstedten

August 1984 - Juni 1993 Kaiser-Karl-Schule Itzehoe

Grundwehrdienst

Juli 1993 - Juni 1994 San. Btl. 6, Freiherr von Fritsch Kaserne in Breitenburg/Nordoe

Akademischer Werdegang

Seit Okt. 1994 Studium der Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU)

Juni 1997 Diplom-Chemiker-Vorprüfungen

Sept 1999 Diplom-Chemiker-Hauptprüfungen

Nov. 1999 - Sept. 2000 Anfertigung der Diplomarbeit zu "*Untersuchungen zur Regioselektivität der NO₃-Radikaladdition an π -Systeme*" unter Anleitung von PD Dr. habil. Uta Wille

Seit Okt. 2000 Anfertigung der Doktorarbeit zu "*Diastereoselektive Synthese von anellierten Pyrrolidinen über eine NO₃[•]-induzierte, oxidative, selbstterminierende Radikalcyclisierungskaskade*" unter Anleitung von Dr. habil. Uta Wille

Seit 15. Okt. 2003 Wissenschaftlicher Angestellter im Institut für Organische Chemie der CAU

Lehrtätigkeiten

SS 1999	Assistent im Nebenfachpraktikum für Materialwissenschaftler
WS 2000 - SS 2004	Assistent im Organisch-Chemischen Praktikum für Anfänger
WS 2001 u. WS 2002	Assistent im Praktikum zur Organischen Analytik
WS 2002 u. WS 2003	Stundenweise Vertretung der Vorlesungen "Moderne Synthesemethoden" und "Allgemeine Chemie für Agrarier und Ökotropologen"

Aktivitäten in der universitären Selbstverwaltung

WS 1997/98 - SS 2000	gewählter Fachschaftsvertreter
01. Jul. 1999 - 30. Jun. 2001	Studentisches Mitglied im Konvent der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der CAU
WS 1999/2000 - SS 2002	Stellvertr. studentisches Mitglied im Fakultätsausschuss Chemie
WS 1999/2000 u. SS 2000	Tutor beim Projekt "Studierende bieten Orientierungshilfe für Studierende" für deutsche und ausländische Studienanfänger der CAU

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation, abgesehen von der wissenschaftlichen Beratung der Doktormutter PD Dr. habil. Uta Wille, selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe und dass dies mein erster Promotionsversuch ist.

Kiel, April 2004

Arne Stademann