

**En-Reaktion von Nitrosoaren, Triazolindion
und Singulett-Sauerstoff:
Mechanismus und Anwendung in
der stereoselektiven Synthese**

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Oliver Krebs

aus

Nördlingen

Würzburg 2002

Eingereicht am:

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter:

2. Gutachter:

der Dissertation

1. Prüfer:

2. Prüfer:

der mündlichen Prüfung

Tag der mündlichen Prüfung:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Der Mensch denkt Wunder, wer er wär,
wenn er die Milbe einen Elefanten und die Sonne einen Funken nennt.

Lichtenberg

FÜR KARIN UND MEINE ELTERN

Danksagung

An erster Stelle danke ich Prof. Dr. Dr. h.c. W. Adam für die Freiheit, die er mir bei der Wahl und der Bearbeitung des umfangreichen Themas ließ. Er leitete mich an in der Beurteilung und Präsentation meiner Ergebnisse, unterstützte mich in allen Fragen und sorgte durch diverse Feste für gute Laune. Doch vor allem regte er uns auch immer wieder zu guten Leistungen an.

Auch Dr. Chantu Saha-Möller hatte stets ein offenes Ohr für meine Fragen. Ich danke ihm für seine Diskussionsbereitschaft, für die kritische Korrektur von vielen Manuskripten und nicht zuletzt für seine Hilfe im Behördendschungel der Universität.

Besonderen Dank verdient natürlich mein Vorgänger und Mitstreiter in der Nitroso-Chemie, Nils Bottke. Er regte nicht nur zur Bearbeitung dieses interessanten Themas an, sondern beriet mich auch immer bei meinen Problemchen.

Für die nette Arbeitsatmosphäre bedanke ich mich bei allen Mitgliedern des AKA und des AKI. Der Teamgeist zeigte sich nicht nur in der guten Zusammenarbeit, sondern auch in der lustigen Atmosphäre bei unseren Feiern und Ausflügen. Der gesamten Mini-Ox (/Kat) möchte ich danken für die vielen anregenden Diskussionen.

Bei Ana-Maria Krause, Joachim Bialas und nicht zuletzt meinem Azubi Veronika Duchnik bedanke ich mich für ihre tatkräftige Unterstützung im Labor. Hildegard Wernard, Agi Kämpf und Ana-Maria gilt Dank für die nette Unterstützung in allen organisatorischen Dingen.

Vielen Dank schulde ich auch den geduligen Korrekturlesern Rainer Bargon, Martin Emsenhuber, Georg Degen, Nils Bottke, Chantu Saha-Möller und Ralf Radtke.

Meinen griechischen Kooperationspartnern Prof. Manolis Stratakis, Prof. Michael Orfanopoulos und Giorgos C. Vougioukalakis bin ich sehr verbunden wegen der angenehmen Atmosphäre, die ich bei ihnen genoss, und für die gute Zusammenarbeit vor allem in den letzten Monaten. Für eine tolle Zeit in Griechenland danke ich vor allem noch Jaroslav und Mamoun.

Besonderer Dank gilt auch meinen Studienkollegen und Freunden Dirk, Thomas, Marko, Markku, Erich für den Zusammenhalt über acht lange Jahre sowie dem gesamten AK-Malisch für Kaffee, Bier und Feten.

Meinen Eltern danke ich für die finanzielle Unterstützung und dafür, dass sie immer mit ihrer Hilfe und ihren Ratschlägen zur Stelle waren.

Und zuletzt danke ich ganz besonders meiner Freundin und Lebenspartnerin, Karin Radtke. Sie zeigte mir den richtigen Weg, privat und beruflich, war immer für mich da und ergänzt mich hoffentlich auch noch lange in der Zukunft.

Publikationsliste

Beiträge in Fachzeitschriften

Adam, W.; Bottke, N.; Krebs, O.; Saha-Möller, C. R. "Allylic Amidation of Olefins by Ene Reaction of Acylnitroso Compounds Generated *in situ* by Oxidation of Hydroxamic Acids" *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1963-1965.

Adam, W.; Bottke, N.; Krebs, O. "The New *skew* and the Established *cis* and *gem* Regioselectivities in the Ene Reaction of Trisubstituted Olefins – Comparison of the Singlet Oxygen, Triazolinedione and Nitrosoarene Enophiles" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6791-6792.

Adam, W.; Bottke, N.; Krebs, O. "Steric and Conformational Control of the Regioselectivities in the Ene Reaction with Trisubstituted Cycloalkenes – Comparison of the Enophiles Singlet Oxygen, Triazolinedione and Nitrosoarene" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3293-3296.

Adam, W.; Bottke, N.; Engels, B.; Krebs, O. "An Experimental and Computational Study on the Reactivity and Regioselectivity for the Nitrosoarene Ene Reaction; Comparison with Triazolinedione and Singlet Oxygen" *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5542-5548.

Adam, W.; Krebs, O.; Saha-Möller, C. R. "An Economical Synthesis of Enantiomerically Pure α -Methylene β -Amino Acid Derivatives through Diastereoselective Ene Reaction with Tiglic Amides: Efficient π -Facial Control by the Bornane-Derived Sultam as Chiral Auxiliary for the Nitrosoarene Enophile" *J. Am. Chem. Soc.* submitted.

Stratakis, M.; Nencka R.; Rabalakos, C.; Adam, W.; Krebs, O. "Thionin-Sensitized Intrazeolite Photooxygenation of Trisubstituted Alkenes: Substituent Effects on the Regioselectivity as Probed through Isotopic Labelling" *J. Org. Chem.* submitted.

Adam, W.; Krebs, O.; Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Vougioukalakis, G. C. "Intermolecular and Intramolecular Kinetic Isotope Effects (KIE) in the Nitrosoarene Ene Reaction: Experimental Verification of the Reversible Formation of the Aziridine *N*-Oxide Intermediate" *J. Am. Chem. Soc.* submitted.

Adam, W.; Bosio, S. G.; Degen, H.-G.; Krebs, O.; Schumacher, D. "A Comparative Study on the Chiral Auxiliary-Induced Diastereofacial Control in the [4+2]-Cycloaddition of Sorbates and Ene Reaction of Tiglates with Singlet Oxygen and PTAD" *Eur. J. Org. Chem.* submitted.

Adam, W.; Bottke, N.; Krebs, O.; Orfanopoulos, M.; Stratakis, M. "Ene Reaction of Singlet Oxygen, Triazolinedione and Nitrosoarene with Chiral Deuterium-Labelled Allylic Alcohols: The Interdependence of Diastereoselectivity and Regioselectivity Discloses Mechanistic Insights into the Hydroxy-Group Directivity" *J. Am. Chem. Soc.* submitted.

Adam, W.; Krebs, O.; Orfanopoulos, M.; Stratakis, M. "Control of Regioselectivity by the *lone* Substituent through Steric and Coordinative Effects in the Nitrosoarene Ene Reaction of Deuterium-Labelled Trisubstituted Alkenes" *J. Org. Chem.* submitted.

Adam, W.; Griesbeck, A.; Krebs, O. "Ene Reactions with Singlet Oxygen" In *CRC Handbook of Organic Chemistry and Photobiology*, W. M. Horspool; P.-S. Song (Eds.); CRC Press Inc., London, in preparation.

Poster

Adam, W.; Krebs, O. "The Diastereoselective Ene Reaction of Nitrosoarene, Triazolinedione and Singlet Oxygen with Tiglic Amides: Efficient π -Facial Control through the Bornane-Derived Sultam as Chiral Auxiliary" Pfizer, Drug Discovery, Sandwich, England, September 19-21, 2001.

Vortrag

Krebs, O. "The Nitrosoarene Ene Reaction" Departmental Seminar, University of Crete. Heraklion, April 5, 2001.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Kenntnisstand	2
2.1. Die Nitroso-En-Reaktion	2
2.2. Mechanismus der Heteroatom-En-Reaktion	4
2.2.1. Regioselektivität	7
2.2.1.1. Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$)	7
2.2.1.2. Triazolindion (TAD)	11
2.2.1.3. Nitrosoaren (ArNO)	13
2.2.2. Stereoselektivität	15
2.2.2.1. Der hydroxydirigierende Effekt mit chiralen Allylalkoholen	15
2.2.2.2. Chirale Auxiliare	16
2.3. Synthese und Verwendung von β-Aminosäuren	19
3. Eigene Beiträge	21
3.1. Kinetische Isotopeneffekte in der Nitrosoaren-En-Reaktion mit Alkenen	21
3.1.1. Problemstellung	21
3.1.2. Ergebnisse	22
3.1.3. Diskussion	24
3.2. Regioselektivität in der Nitrosoaren-En-Reaktion mit Alkenen	33
3.2.1. Problemstellung	33
3.2.2. Ergebnisse	35
3.2.3. Diskussion	38
3.3. Diastereoselektivität und Regioselektivität in der En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff, Triazolindion und Nitrosoaren mit chiralen Allylalkoholen	44
3.3.1. Problemstellung	44
3.3.2. Ergebnisse	45
3.3.3. Diskussion	49
3.4. Auxiliarkontrollierte En-Reaktion von Nitrosoaren, Triazolindion und Singulett-Sauerstoff mit Tiglinsäure-Sultamiden	58
3.4.1. Problemstellung	58
3.4.2. Ergebnisse	58
3.4.2.1. Derivatisierung der En-Produkte und Bestimmung der absoluten Konfiguration durch chemische Korrelation	60
3.4.3. Diskussion	62

4. Ausblick	64
4.1. Präparative Aspekte	64
4.2. Mechanistische Aspekte	66
4.2.1. Untersuchung der Regioselektivität von tetrasubstituierten Alkenen	66
4.2.2. Unabhängige Synthese und Thermolyse eines Aziridin- <i>N</i> -oxids	67
5. Experimentalteil	69
5.1. Allgemeine Vorbemerkungen	69
5.2. Synthese der Enophile	73
5.3. Isotopeneffekte in der Nitrosoaren-En-Reaktion	74
5.3.1. Synthese der deuteriummarkierten 2,3-Dimethyl-2-butene (TME) und 3-Methyl-1-phenyl-2-butene (1c-d₀ und 1c-d₆)	74
5.3.2. Synthese der undeuterierten En-Produkte	74
5.3.3. Bestimmung der intramolekularen und intermolekularen Isotopeneffekte durch ¹ H-NMR-Analyse	77
5.4. Regioselektivität in der Nitrosoaren-En-Reaktion	82
5.4.1. Synthese der trisubstituierten Alkene und Styrole (1b-k)	82
5.4.2. Synthese der undeuterierten En-Produkte	83
5.4.3. Bestimmung der Regioselektivität in der En-Reaktion mit den deuteriummarkierten Olefinen 1a-k durch ¹ H-NMR-Analyse	93
5.5. Heteroatom-En-Reaktionen mit chiralen Allylalkoholen	96
5.5.1. Synthese der Allylalkohole 4 , Z-3-d₄ und Z-4-d₃	96
5.5.2. Analyse der Diastereoselektivität und Synthese der En-Produkte	99
5.5.3. Derivatisierung der En-Produkte zur Bestimmung der Konfiguration	106
5.5.4. Bestimmung der Regioselektivität und Diastereoselektivität der En-Reaktion mit den deuteriummarkierten Allylalkoholen durch ¹ H-NMR-Analyse	110
5.6. Auxiliarkontrollierte En-Reaktion von Heteroatom-Enophilen	112
5.6.1. Synthese der Edukte und HPLC-Proben für die auxiliarkontrollierte En-Reaktion mit den Tiglamiden des Oppholzer-Sultams	112
5.6.2. En-Reaktionen mit den Tiglinsäuresultamiden 7a,b	114
5.6.3. Derivatisierung der En-Produkte	123
6. Literaturverzeichnis	134
Anhang	141

Erläuterungen

- Die Arbeit ist in vier Kapitel aufgliedert. Der Übersicht halber erfolgt die Problemstellung in den einzelnen Kapiteln. Das allgemeine Ziel der Arbeit wird in der Einleitung vorgestellt.
- Der Arbeit ist eine Zusammenfassung vorangestellt, in der die Nummerierung der Verbindungen abweichend vom restlichen Text in römischen Ziffern erfolgt.
- Am Ende der Arbeit befindet sich eine Ausklapptafel mit einer Strukturmatrix, die die Zuordnung der fettgedruckten arabischen Ziffern zu den häufig vorkommenden Strukturformeln verdeutlicht.
- Literaturhinweise erfolgen mit hochgestellten arabischen Ziffern.
- Im Ergebnisteil wird durch das Kürzel „V-...“ auf die entsprechenden Versuchsnummern im Experimententeil verwiesen. Hinter den dort aufgeführten Versuchen ist mit einem Kürzel das Laborjournal und die entsprechende Seite angegeben, z.B. IV-OKR-12. Hier steht die römische Ziffer für den Laborjournalband oder ein „G“ für Griechenland (ein Teil der experimentellen Arbeiten wurde an der Universität von Kreta durchgeführt); die arabische Ziffer kennzeichnet die Versuchsnummer dieses Bandes und das Buchstabenkürzel den Namen **O**liver **K**rebs. Als weitere Initialen wurden darüber hinaus noch GCO (Georgios C. Vougioukalakis), NMB (Nils Martin Bottke), JBP (Joachim Bialas), KAM (Krause Anna-Maria), VAD (Veronika Duchnik), BES (Beate Stephan) verwendet.
- Die Benennung von Verbindungen orientiert sich an der in den „Chemical Abstracts“ verwendeten Nomenklatur.
- Zur Unterscheidung der Positionen in einem trisubstituierten Alken wurde eine eigene Nomenklatur entwickelt. Der zentrale Substituent wird mit „*twix*“ bezeichnet, der dazu geminale mit „*twin*“ und der dazu vicinale mit „*lone*“. Diese Nomenklatur wurde in Einzelfällen zum besseren Vergleich auch auf tetrasubstituierte Verbindungen übertragen, wobei der vierte Substituent als *trix* (aus *trans* und *twix*) bezeichnet wurde (siehe auch Strukturmatrix). In den tetrasubstituierten Olefinen hat der *lone*-Substituent die höchste Priorität.
- Folgende Abkürzungen wurden häufig verwendet:

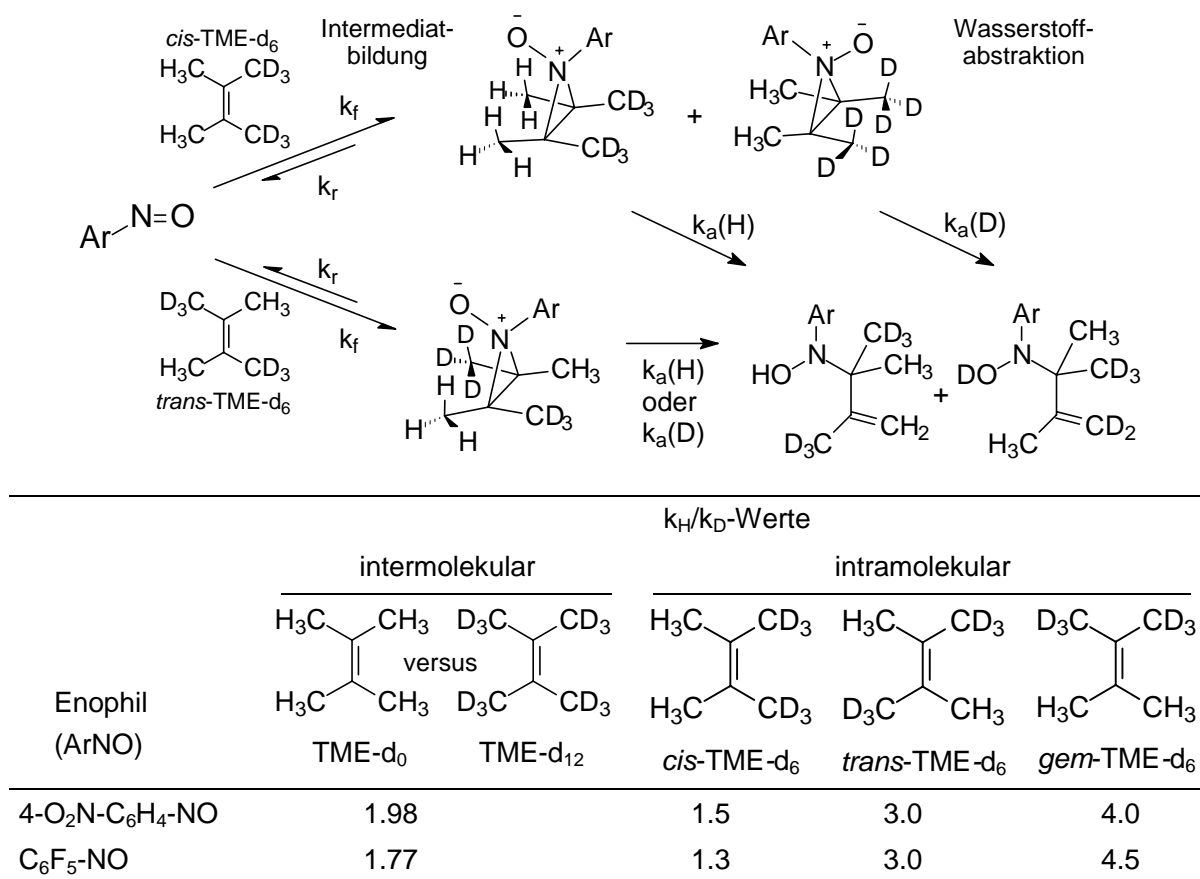
Ar	=	Aryl (4-O ₂ NC ₆ H ₄ , wo nicht explizit anders angegeben)
ArNO	=	Arylnitroso (4-Nitronitrosobenzol, wo nicht explizit anders angegeben)
Mb	=	Massenbilanz
TAD	=	1,2,4-Triazolin-3,5-dion
¹ O ₂	=	Singuletsauerstoff (¹ Δ _g)
TME	=	Tetramethylethylen
XY, X=Y	=	ArNO, PTAD oder ¹ O ₂ als Enophile

Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Mechanismus der En-Reaktion von Nitrosoaren (ArNO), Triazolindion (TAD) und Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) durch Bestimmung von kinetischen Isotopeneffekten, Regioselektivitäten und Diastereoselektivitäten mit ausgewählten, deuteriummarkierten Olefinsubstraten untersucht, wobei das Hauptaugenmerk auf dem Nitrosoaren-Enophil 4-Nitronitrosobenzol lag. Ferner wurden diese En-Reaktionen mit chiralen Tiglinsäureamiden des Oppolzer-Bornansultams untersucht und dabei hervorragende Stereoselektivitäten erzielt. Für ArNO wurde hiermit eine effiziente Methode zur enantioselektiven Synthese von α -Methylen- β -aminosäurederivaten entwickelt. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

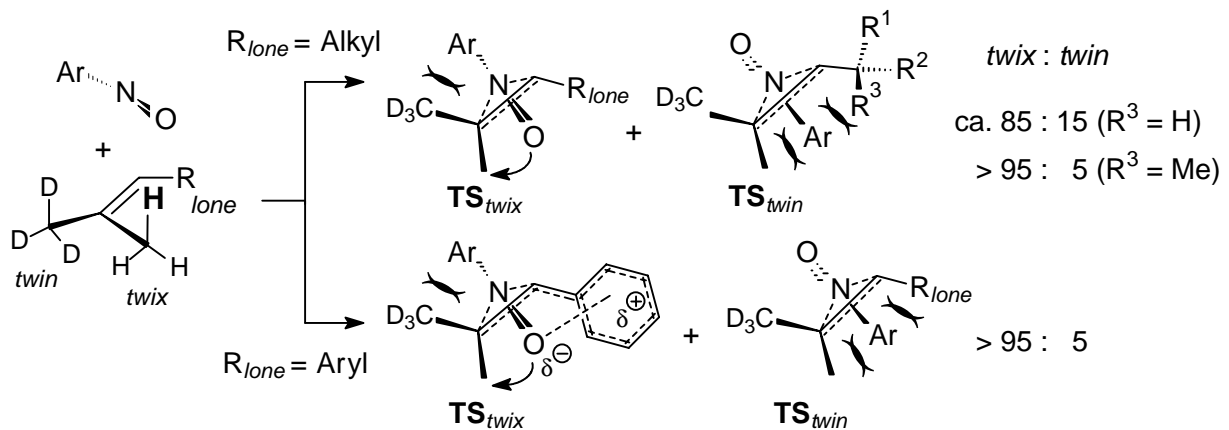
- Die intramolekularen und intermolekularen kinetischen Isotopeneffekte für die En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol und Pentafluornitrosobenzol mit deuteriummarkierten Tetramethylethylenen (TME) lieferten einen aufschlussreichen Einblick in den Mechanismus der Nitrosoaren-En-Reaktion. Die Substrate *trans*-TME- d_6 und *gem*-TME- d_6 zeigten große intramolekulare Primärisotopeneffekte. Demgegenüber wurden für die intramolekulare Konkurrenz in *cis*-TME- d_6 und für die intermolekulare Konkurrenz mit dem Substratpaar TME- d_0 /TME- d_{12} beträchtlich kleinere, aber mechanistisch immer noch sehr aussagekräftige kinetische Isotopeneffekte erhalten (Tabelle A). Letzteres zeigte nämlich, dass das Aziridin-*N*-Oxid-Intermediat im ersten Schritt der Reaktion *reversibel*, und nicht wie bisher

Tabelle A. Intermolekulare und intramolekulare kinetische Isotopeneffekte in der En-Reaktion von deuteriummarkierten Tetramethylethylenen mit 4-Nitronitrosobenzol und Pentafluornitrosobenzol.



angenommen *irreversibel*, gebildet wird (Tabelle A). Eine kinetische Analyse der Isotopeneffekte in *cis*-TME-d₆ und *trans*-TME-d₆ ergab, dass die Geschwindigkeitskonstante der Reversion genauso groß ist wie die der Deuteriumabstraktion [$k_r = k_a(D)$], bzw. ein Drittel so groß wie die der Wasserstoffabstraktion [$3 k_r = k_a(H)$]. Zum Vergleich wurde der intermolekulare Isotopeneffekt für das trisubstituierte 3-Methyl-1-phenyl-2-buten-d₀ (**I**-d₀) und dem geminal perdeuterierten Analogon **I**-d₆ bestimmt. Der beträchtlich kleinere k_H/k_D -Wert (1.18) als für das tetrasubstituierte Substratpaar TME-d₀ / TME-d₁₂ (1.98) zeigt, dass die sterische Hinderung der *skew*-Anordnung des Enophils für die Wasserstoffabstraktion im tetrasubstituierten Substrat der Grund für die erhöhte Reversionsrate ist.

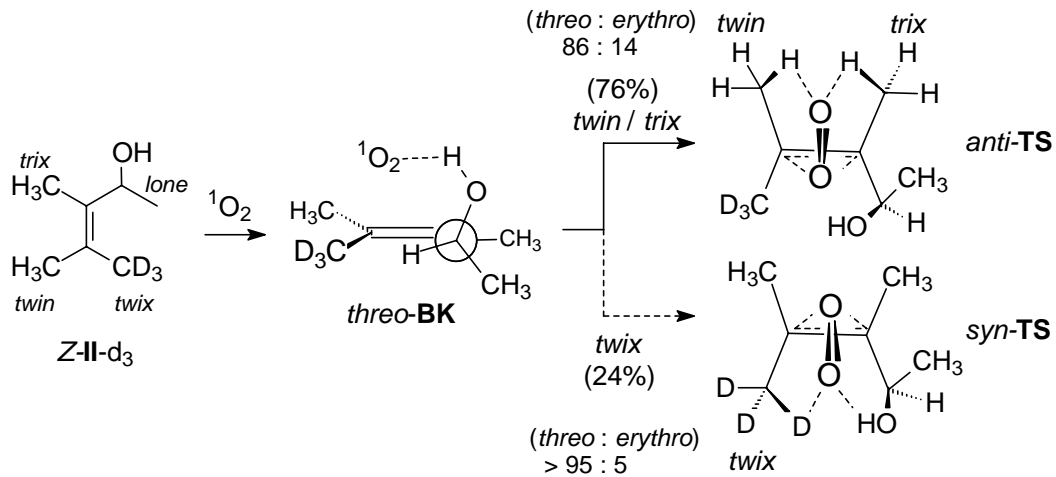
- Die Regioselektivität der En-Reaktion von ArNO (hier 4-Nitronitrosobenzol) für eine Vielzahl von *twix*-deuteriummarkierten Olefinen mit unterschiedlichen *lone*-Substituenten wurde bestimmt. Für primär und sekundär *lone*-alkylsubstituierte Substrate war die *twix*/*twix*-Regioselektivität konstant bei ca. 85:15. Demgegenüber wurde für die *lone*-*tert*-Butylgruppe und für die *lone*-Arylsubstituenten ausschließlich das *twix*-Regioisomer gebildet. Für die alkylsubstituierten Alkene werden diese Regioselektivitäten durch sterische Wechselwirkungen (*skew*-Effekt) und für die arylsubstituierten Styrole mittels Donor/Akzeptor-Koordination des Enophils mit der *lone*-Arylgruppe in den Übergangsstrukturen des ersten Reaktionsschrittes erklärt (Schema A).



Schema A. Übergangsstrukturen TS_{twix} und TS_{twin} in der Nitrosoaren-En-Reaktion

- Die En-Reaktion von 1O_2 , PTAD und ArNO mit dem tetrasubstituierten, chiralen Allylalkohol 3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol führt in hohen Diastereoselektivitäten zu *threo*-konfigurierten En-Produkten, eine Konsequenz des hydroxydirigierenden Effekts: Die Hydroxyfunktionalität ist durch 1,3-Allylspannung konformationell bevorzugt auf eine Seite des π -Systems der Doppelbindung fixiert und das Enophil wird durch die Wasserstoffbrückenbindung mit der Hydroxygruppe vorkoordiniert. Für den analogen *twix*-deuteriummarkierten Allylalkohol **Z-II**-d₃ wurde eine bisher unerkannte Dichotomie zwischen 1O_2 und den Enophilen ArNO und PTAD beobachtet: Während für ArNO und PTAD die Wasserstoffbrückenbindung mit der allylischen Hydroxygruppe die Regioselektivität diktiert (*twix*-Selektivität), herrscht für 1O_2 der *cis*-Effekt vor (*twin*/*trix*-Selektivität). Dies und die erhebliche Änderung der Regioselektivität in Methanol für ArNO und TAD, aber nicht für 1O_2 zeigen, dass für 1O_2 der hydroxydirigierende Effekt keinen Einfluss auf die Regioselektivität hat. Allerdings

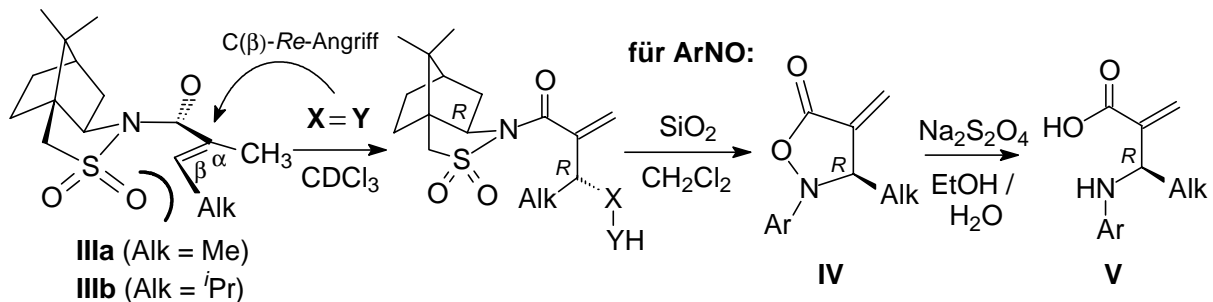
wird für das *twin*-Regioisomer auch eine beträchtliche *threo*-Diastereoselektivität beobachtet, obwohl in der Übergangsstruktur **TS_{anti}** keine Koordination des Enophils mit der Hydroxygruppe möglich ist. Dies lässt darauf schließen, dass die Diastereoselektivität in einem frühen Stadium des enophilen Angriffs bestimmt wird, noch bevor das Enophil tief ins π -System der Doppelbindung eindringt. Hier ist der H-abstrahierende Terminus des Enophils auf der einen oder anderen Seite der Doppelbindung (*syn* oder *anti* zur Hydroxygruppe) angeordnet (Schema B).



Schema B. Kontrolle der Diastereoselektivität im Begegnungskomplex *threo*-BK und anschließende Festlegung der Regioselektivität in den Übergangsstrukturen **anti-TS** und **syn-TS** für die En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit dem tetrasubstituierten Allylalkohol **Z-II-d₃**

Aufgrund der unterschiedlichen *twix/twin*-Regioselektivität für die jeweiligen *threo/erythro*-Diastereomere dieser Reaktionen wurde nachgewiesen, dass das Enophil den Allylalkohol auch von der *erythro*- π -Seite ohne Unterstützung der Hydroxygruppe durch Wasserstoffbrückenbindung angreift.

- Die En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO mit den optisch aktiven Tiglinsäureamiden des Oppolzer-Bornansultams **III** lieferte regioselektiv die jeweiligen En-Produkte in einer ausgezeichneten Diastereoselektivität und in hohen Ausbeuten (bis zu 90%). Die Enophile ArNO und PTAD bilden mit dem *lone*-methylsubstituierten Substrat **IIIa** ausschließlich das *like*-En-Addukt, während $^1\text{O}_2$ zu einer Diastereomerenmischung von 83:17 führt (Schema C). Mit dem



Schema C. En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO mit den optisch aktiven Tiglinsäuresultamiden **IIIa,b** und Umwandlung der En-Produkte von ArNO zu den entsprechenden β -Aminosäurederivaten **V**

sterisch anspruchsvolleren *lone*-isopropylsubstituierten Derivat **IIIb** bildet auch das kleinste Enophil $^1\text{O}_2$ nur noch ein Diastereomer. Die hohen Diastereoselektivitäten wurden durch die gut fixierte konformationelle Ausrichtung des Substrats und einen bevorzugten Angriff des Enophils von der C(β)-*Re*-Seite der Doppelbindung, bedingt durch die Abschirmung der C(β)-*Si*-Seite mit der Sulfonylgruppe, erklärt (Schema C). Für alle En-Produkte wurde das Auxiliar in einem Reaktionsschritt abgespalten und die Konfiguration durch chemische Korrelation bestimmt. Bemerkenswert ist hier der Fall des Nitroso-Enophils: Die primären En-Produkte wurden durch Rühren über Kieselgel quantitativ unter Abspaltung des Auxiliars in hoch-funktionalisierte Heterocyclen umgewandelt, nämlich in die α -Methylen-isoxazolidinone **IV**. Die selektive Reduktion der NO-Bindung in diesen Heterocyclen mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ lieferte die β -Aminosäurederivate **V** in hoher Ausbeute. Durch dieses neue synthetische Konzept wurde somit ein leistungsfähiger präparativer Weg zu schwer zugänglichen enantiomerenreinen α -Methylen- β -aminosäurederivaten entwickelt.

Fazit:

- A) Die Nitrosoaren-En-Reaktion verläuft über ein reversibel gebildetes Aziridin-*N*-oxid. Die Reversibilität wurde durch die primären H/D-Isotopeneffekte aus dem zweiten Reaktionsschritt nachgewiesen.**
- B) Die hohe *twix*-Regioselektivität (*skew*-Effekt) in der Nitrosoaren-En-Reaktion mit trisubstituierten Alkenen wird durch sterische Effekte vom *lone*-Substituenten kaum beeinflusst (*twix*/*twin* bleibt konstant ca. 85:15), außer durch die *tert*-Butylgruppe (*twix*/*twin* > 95:5). Für *lone*-arylsubstituierte Styrole wird durch eine Donor/Akzeptor-Koordination des Enophils mit der *lone*-Arylgruppe ausschließliche *twix*-Regioselektivität erreicht.**
- C) Die En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, TAD und ArNO mit dem deuteriummarkierten Allylalkohol *Z*-II- d_3 liefert eine hohe *threo*-Diastereoselektivität für das *twix*- und *twin*-Regioisomer. Verantwortlich hierfür ist eine Koordination des Enophils durch Wasserstoffbrückenbindung in einem frühen Stadium der Reaktion, noch vor der Intermediatbildung. Für PTAD und ArNO wird auch die Regioselektivität durch den hydroxydirigierenden Effekt beeinflusst, aber nicht für $^1\text{O}_2$.**
- D) Mit dem optisch aktiven Oppholzer-Sultam als chirales Auxiliar lässt sich in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, TAD und ArNO mit Tiglinsäurederivaten eine hohe asymmetrische Induktion erzielen. Für ArNO können die En-Produkte effizient zu enantiomerenreinen α -Methylen- β -aminosäurederivaten umgewandelt werden.**

Summary

The mechanism of the ene reaction of nitrosoarene (ArNO), triazolinedione (TAD) und singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) was studied by determining the kinetic isotope effects (KIE), regioselectivities and diastereoselectivities in the reactions with deuterium-labelled olefins as substrates, whereby the attention was concentrated on the nitrosoarene enophile 4-nitronitrosobenzene. Furthermore, the ene reactions with tiglic-acid amides of the chiral bornane-derived sultam were examined and excellent stereoselectivities were obtained. For ArNO, a method for the enantioselective synthesis of α -methylene β -amino acid derivatives was developed. The following results were received:

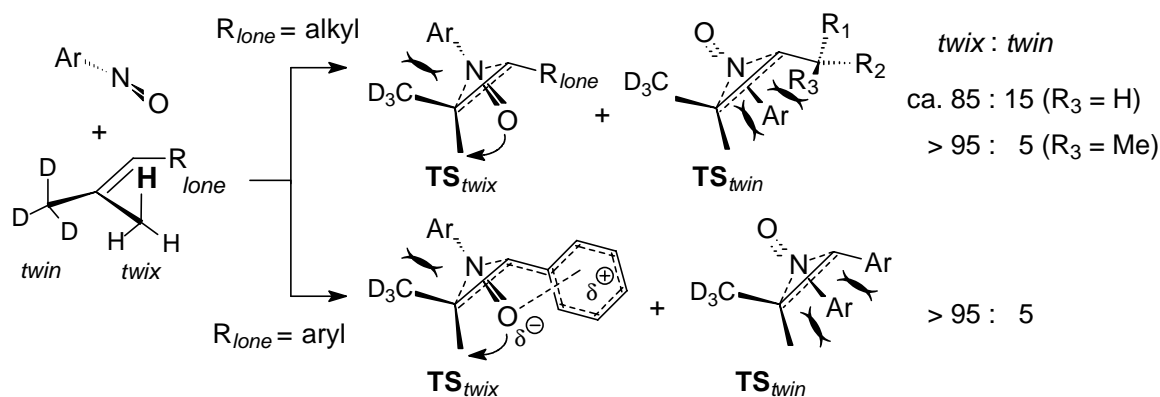
- The intramolecular and intermolecular kinetic isotope effects (KIE) have been determined for the ene reaction of 4-nitronitrosobenzene and pentafluoronitrosobenzene with deuterium-labelled tetramethylethylenes (TME). *trans*-TME- d_6 and *gem*-TME- d_6 showed large intramolecular primary isotope effects. In contrast, the intramolecular competition in *cis*-TME- d_6 and the intermolecular competition for the TME- d_0 / TME- d_{12} substrate pair showed considerably smaller, but mechanistically significant kinetic isotope effects (Table A). The latter fact is rationalized in terms of the *reversible* formation of a three-membered-ring intermediate, namely the aziridine *N*-oxide, which is in contrast to the established *irreversible* formation of these intermediates.

Table A. Intermolecular and Intramolecular Kinetic Isotope Effects in the Ene Reaction of 4-Nitronitrosobenzene and Pentafluoronitrosobenzene with Deuterium-Labelled Tetramethylethylenes

enophile (ArNO)	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ -values				
	intermolecular		intramolecular		
	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ TME- d_0	$\text{D}_3\text{C}-\text{C}(\text{CD}_3)=\text{C}(\text{CD}_3)-\text{CD}_3$ TME- d_{12}	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CD}_3)-\text{CH}_3$ <i>cis</i> -TME- d_6	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CD}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ <i>trans</i> -TME- d_6	$\text{D}_3\text{C}-\text{C}(\text{CD}_3)=\text{C}(\text{CD}_3)-\text{CD}_3$ <i>gem</i> -TME- d_6
4- $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}$	1.98		1.5	3.0	4.0
$\text{C}_6\text{F}_5-\text{NO}$	1.77		1.3	3.0	4.5

A kinetic analysis of the isotope effects of *cis*-TME-d₆ and *trans*-TME-d₆ revealed that the rate constant for the reversal is as large as the one for deuterium abstraction [$k_r = k_a(D)$], and a third as large as the one for hydrogen abstraction [$3k_r = k_a(H)$]. For comparison, the intermolecular isotope effect between the trisubstituted 3-methyl-1-phenyl-2-butene-d₀ (I-d₀) and its geminal perdeuterated analogue I-d₆ was determined. The k_H/k_D value (1.18) was much smaller than for the tetrasubstituted substrate pair TME-d₀ / TME-d₁₂ (1.98). This difference reveals that the reason for the increased reversal rate is the steric hindrance of the *skew* arrangement for hydrogen abstraction by the enophile in the tetrasubstituted substrate.

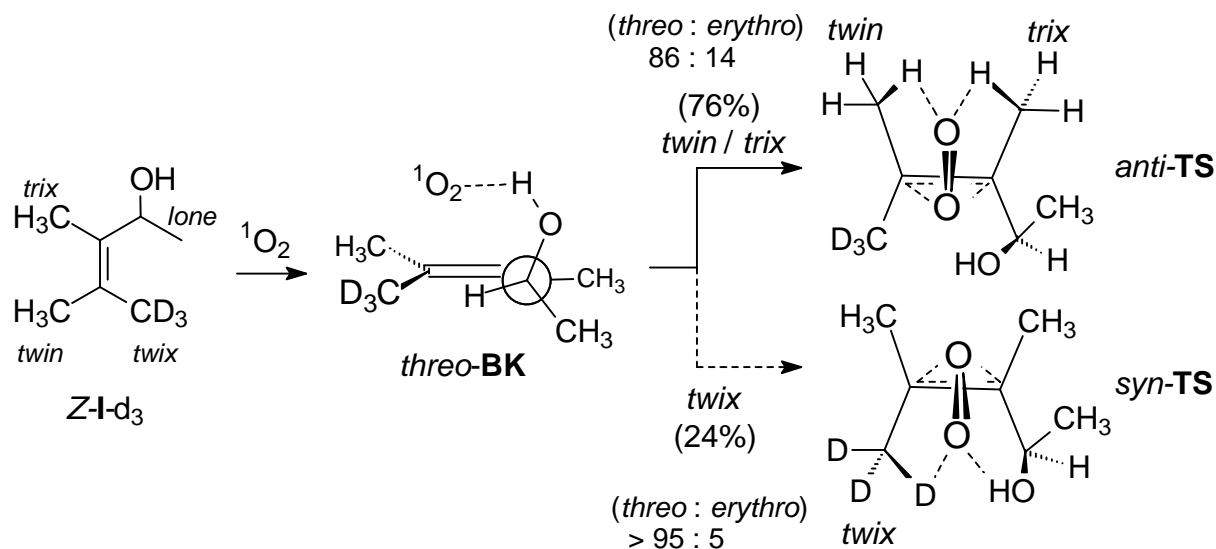
Furthermore, the regioselectivity of the ene reaction of ArNO (here 4-nitronitrosobenzene) with a variety of *twin* deuterium-labelled olefins with different *lone* substituents was assessed. For primary and secondary *lone* alkyl-substituted substrates, the *twix*/*twin* regioselectivity was constant at about 85:15. In contrast, for the *lone tert*-butyl group and for *lone* aryl substituents, exclusively the *twix* regioisomer is obtained. These regioselectivities have been rationalized in terms of steric interactions (*skew* effect); for the *lone* aryl-substituted styrenes, additionally in terms of coordination between the enophile and the *lone* aryl group in the transition structures of the first reaction step (Scheme A).



Scheme A. Transition Structures TS_{twix} and TS_{twin} in the Nitrosoarene Ene Reaction

The ene reaction of $^1\text{O}_2$, PTAD, and ArNO with the tetrasubstituted chiral allylic alcohol 3,4-dimethylpent-3-en-2-ol leads to the *threo*-configured ene products in high diastereoselectivity, a consequence of the hydroxy-group directivity. The hydroxy functionality is conformationally fixed by 1,3-allylic strain to one side of the π -system of the double bond and the enophile is coordinated by hydrogen bonding with the hydroxy group. For the analogous *twix* deuterium-labelled allylic alcohol Z-II-d₃, a hitherto unrecognized dichotomy between $^1\text{O}_2$ and the ArNO and TAD enophiles is disclosed: Whereas for ArNO and PTAD hydrogen bonding with the allylic hydroxy group dictates the regioselectivity (*twix* selectivity), for $^1\text{O}_2$ the *cis* effect dominates (*twin*/*trix* selectivity). This, together with the change of regioselectivity in methanol for ArNO and PTAD but not for $^1\text{O}_2$, shows that the hydroxy directive effect has no influence on the regioselectivity of $^1\text{O}_2$. However, for the *twin* regioisomer also a pronounced *threo*

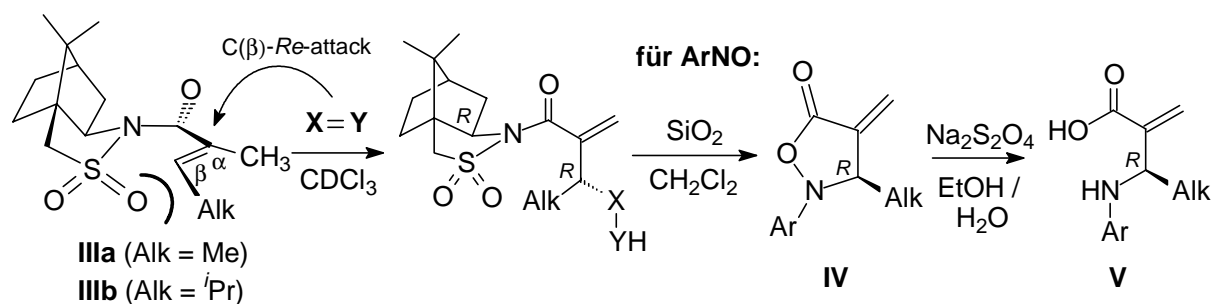
diastereoselectivity was observed, although in the transition structure TS_{anti} no coordination of the enophile with the hydroxy group is possible. From this it was concluded that the diastereoselectivity is determined in the early stage of the enophilic attack, before the enophile penetrates deeply into the π system. At that stage, the H-abstrating terminus of the enophile is fixed to either one side (*syn* or *anti* to the hydroxy group) of the double bond (Scheme B).



Scheme B. Control of the Diastereoselectivity in the Encounter Complex *threo*-EC and Subsequent Control of the Regioselectivity in the Transition Structures *anti*-TS and *syn*-TS for the Ene Reaction of $^1\text{O}_2$ with the Tetrasubstituted Allylic Alcohol Z-II-d_3

From the different *twix*/*twin* regioselectivity for the *threo*/*erythro* diastereomers, it has been recognized that the enophile also attacks the allylic alcohol from the *erythro* π face, without assistance by hydrogen bonding with the allylic hydroxy functionality.

The ene reaction of $^1\text{O}_2$, PTAD, and ArNO with the optically active tiglic-acid derivatives of Oppolzer's bornane-derived sultam afforded the respective ene products regioselectively in excellent diastereoselectivity (de up to 99%) and in high yield (up to 90%). The enophiles ArNO and PTAD formed with the *lone* methyl-substituted substrate **IIIa** exclusively the *like*-configured ene adduct, while $^1\text{O}_2$ gave a 83:17 diastereomeric mixture (Scheme C). With the sterically more



Scheme C: Ene Reaction of $^1\text{O}_2$, PTAD, and ArNO with the Optically Active Sultamides of Tiglic Acid **IIIa,b** and Transformation of the ArNO Ene Products to the Corresponding β -Amino-Acid Derivatives **V**

demanding *lone* isopropyl-substituted derivative **IIIb**, even the smallest enophile $^1\text{O}_2$ forms exclusively the *like* diastereomer. The high diastereoselectivity is rationalized in terms of the proper conformational alignment of the substrate and a preferred enophilic attack from the C(β)-*Re* face of the double bond, since the C(β)-*Si* face is shielded by the sulfonyl group (Scheme C). For all ene products, the auxiliary was removed in one synthetic step and the configuration was determined by chemical correlation. Remarkable is the case of the nitrosoarene enophile: The primary ene products were converted quantitatively by stirring over silica gel into highly functionalized heterocycles, namely the α -methylene isoxazolidinones **IV**. Selective reduction of the NO bond in these heterocycles afforded in the β -amino-acid derivatives **V** in high yield. By employing this novel concept, an efficient synthetic route has been developed for enantiomerically pure α -methylene β -amino acid derivatives, which are usually cumbersome to prepare.

Conclusion:

- A) The nitrosoarene ene reaction proceeds through a reversibly formed aziridine *N*-oxide. The reversibility was disclosed from the H/D kinetic isotope effects, which operate in the second reaction step.
- B) The high *twix* regioselectivity (*skew* effect) in the nitrosoarene ene reaction with trisubstituted alkenes is not affected by steric effects of the *lone* substituent (*twix:twinn* is constant at about 85:15), except by the *lone tert*-butyl group (*twix:twinn* >95:5). For *lone* aryl-substituted styrenes absolute *twix* regioselectivity is obtained through the donor/acceptor coordination of the enophile with the *lone* aryl group.
- C) The ene reaction of $^1\text{O}_2$, TAD, and ArNO with the deuterium-labelled allylic alcohol *Z*-II-d₃ results in a high *threo* diastereoselectivity for the *twix* and *twinn* regioisomer. This is rationalized in terms of coordination of the enophile by hydrogen bonding in an early stage of the reaction before the formation of the intermediate. For ArNO and TAD, also the regioselectivity is dictated by the hydroxy-group directive effect, but not for $^1\text{O}_2$.
- D) With Oppolzer's optically active bornane-derived sultam as chiral auxiliary, high asymmetric induction was achieved in the ene reaction of $^1\text{O}_2$, TAD, and ArNO with tiglic-acid derivatives. For ArNO, the ene products were converted efficiently into enantiomerically pure α -methylene β -amino acid derivatives.

1. Einleitung

β -Aminosäuren haben in jüngster Zeit Aufsehen erregt, nachdem gezeigt wurde, dass Peptide aus β -Aminosäuren interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen.¹ So wurden zum Beispiel neue Stoffe entdeckt, die gegen Krebs wirken oder die Cholesterin-Aufnahme ins Blut senken.² Der selektive Austausch einer oder mehrerer Aminosäuren in einem bioaktiven Protein gegen β -Aminosäuren führt zu einer erhöhten *in-vivo*-Stabilität und oftmals zu einer erhöhten Aktivität.^{1a,3} Durch die Synthese neuer Arten von β -Aminosäuren kann auch nach neuen β -Peptiden gesucht werden. Nicht zuletzt zeigen β -Aminosäuren auch interessante biologische Aktivität als Monomere.⁴ Allerdings sind viele dieser Verbindungen, im Gegensatz zu ihren natürlichen Homologen, den α -Aminosäuren, sehr schwer darzustellen.

Die Nitroso-En-Reaktion als Methode zur allylischen Aminierung kann in geeigneten Substraten aus einer einfachen Doppelbindung interessante, hoch-funktionalisierte Moleküle bilden.⁵ Mit chiralen Tiglinsäurederivaten könnten enantioselektiv α -Methylen- β -aminosäuren dargestellt werden.

Ungeachtet dieses Synthesepotentials wurde die En-Reaktion von Nitrosoverbindungen (RNO) bisher kaum untersucht, im Gegensatz zu der En-Reaktion der isoelektronischen Enophile Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) und Triazolindion (TAD). Trotz vieler mechanistischer Studien ist der Mechanismus der En-Reaktionen dieser Heteroatom-Enophile und die genaue Struktur der Intermediate immer noch ein ungelöstes Rätsel der mechanistischen Organischen Chemie. Die systematische Untersuchung der Reaktivität und Selektivität dieser Reaktion stellt die wesentliche Grundlage für eine potentielle synthetische Nutzbarkeit dar.

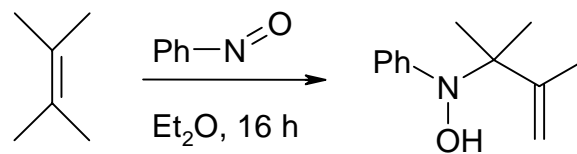
Sowohl für RNO, als auch für $^1\text{O}_2$ und TAD können durch die Wahl geeigneter Substrate und die Untersuchung von Isotopeneffekten, Regioselektivität und Diastereoselektivität Einblicke in den Mechanismus erhalten werden. Durch den Vergleich dieser drei isoelektronischen Spezies kann ein generelles Bild vom Mechanismus der Heteroatom-En-Reaktion gezeichnet werden.

In dieser Arbeit wurde diese mechanistische Komponente durch Selektivitäts-Studien mit verschiedenen deuteriummarkierten Substraten intensiv untersucht. Um die Anwendbarkeit und die Attraktivität zu demonstrieren, wurde eine Methode zur enantioselektiven Synthese von α -Methylen- β -aminosäurederivaten durch die Nitroso-En-Reaktion entwickelt.

2. Kenntnisstand

2.1. Die Nitroso-En-Reaktion

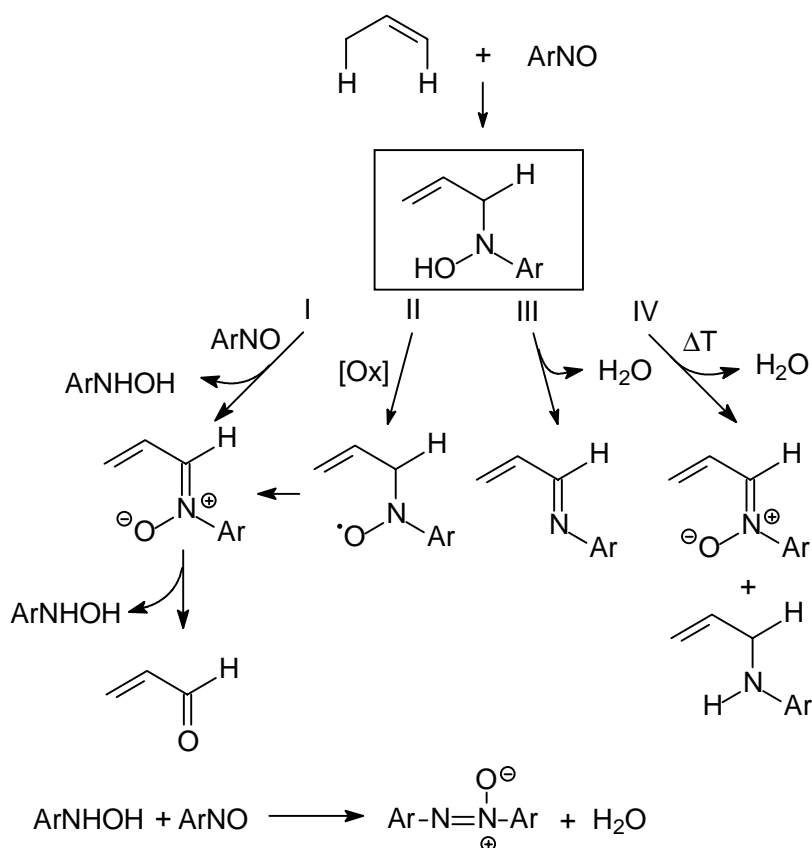
Die Reaktionsfreudigkeit von Doppelbindungen als (Di)Enophile in [4+2]-Cycloadditionen und En-Reaktionen hängt maßgeblich von ihrer LUMO-Energie ab. Somit gehören Nitrosoverbindungen⁶ wohl zu den reaktivsten (Di)Enophilen überhaupt. Seit 1965 sind Nitroso-En-Reaktionen bekannt,⁷ so reagiert zum Beispiel Nitrosobenzol mit Tetramethylethylen (TME) zu einem Hydroxylamin (Schema 2.1.1).⁸



Schema 2.1.1. En-Reaktion von Nitrosobenzol mit Tetramethylethylen (TME)

Doch während für die isoelektronischen Spezies $^1\text{O}_2$ und TAD sowohl [4+2]-Cycloadditionen als auch En-Reaktionen seit langem bekannt und gut untersucht sind, sind für Nitrosoverbindungen fast nur Diels-Alder-Reaktionen erforscht.⁹ Diese Wissenslücke beruht vermutlich auf der Tatsache, dass die resultierenden En-Produkte sehr reaktiv sind und zu weiteren *in-situ*-Umsetzungen neigen. Aufgrund der gebildeten *N*-Hydroxy-Funktion gehen sie Folgereaktionen wie zum Beispiel Oxidation, Zersetzung oder Disproportionierung ein, so dass Nitroxide, Nitrone, Azoxyverbindungen, Amine und Hydroxylamine gebildet werden.⁵ Eine detaillierte Analyse dieser Nebenreaktionen führte Knight durch (Schema 2.1.2),¹⁰ wobei die *in-situ*-Oxidation der Hydroxylamine zu den entsprechenden Nitronen (Reaktion I) bei elektronenarmen Nitroso-Enophilen eine zentrale Rolle spielt und als hauptsächliche Nebenreaktion beobachtet wird.

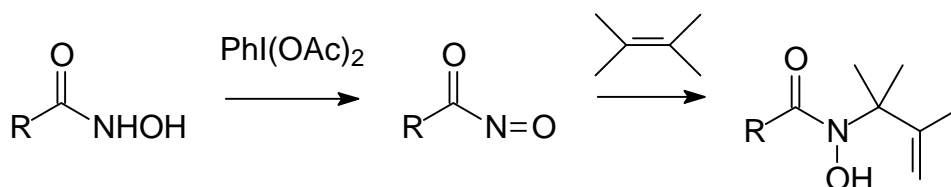
Die entstandenen Nitrone sind sehr labil und können nicht isoliert werden. Sie werden *in situ* solvolysiert, gehen 1,3-dipolare Cycloadditionen ein, dimerisieren oder cyclisieren.^{10, 11} Die entstandenen Hydroxylamine (ArNHOH) kondensieren mit einem weiteren Nitroso-Molekül zu Azoxyarenen, was den Umsatz des Substrates weiter reduziert.



Schema 2.1.2. *In-situ*-Umsetzungen der Hydroxylamine als Produkte in der Nitroso-En-Reaktion

Im Gegensatz hierzu sind die En-Produkte von Nitrosoverbindungen mit elektronenziehenden Gruppen ausreichend persistent. Der Hauptgrund dafür ist, dass diese elektronenärmeren Hydroxylamine nicht so leicht zu Nitroxiden und weiter zu Nitronen oxidiert werden wie die En-Produkte von Nitrosobenzol.¹² Allerdings sind elektronenarme Nitrosoverbindungen auch stärkere Oxidationsmittel.

Im eigenen Arbeitskreis konnte gezeigt werden, dass die En-Reaktion von *in-situ*-generierten, elektronenarmen Acylnitrosoverbindungen mit Tetramethylethylen (TME) eine hohe Ausbeute an *N*-Allyl-hydroxamsäuren ergibt (Schema 2.1.3).¹³



Schema 2.1.3. *In-situ*-Generierung von Nitrosocarbonylen zur En-Reaktion mit TME

Wegen der großen Zersetzungstendenz der Acylnitrosoverbindungen und ihrer Inkompatibilität gegenüber funktionellen Gruppen konnte die Reaktion allerdings nur bedingt auf weitere Olefine übertragen werden.

2.2. Mechanismus der Heteroatom-En-Reaktion

Mechanistisch lässt sich die Nitroso-En-Reaktion mit der des isoelektronischen Singulett-Sauerstoffs ($^1\text{O}_2$) und der Triazolindione (TAD) vergleichen. Im Gegensatz zur konzertiert verlaufenden, klassischen En-Reaktion, in der ein elektronenarmes Olefin über einen sechsgliedrigen Übergangszustand als Enophil fungiert,¹⁴ wird bei der Nitroso-En-Reaktion ebenso wie für $^1\text{O}_2$ und TAD von der Bildung einer intermediären Dreiringspezies ausgegangen (Abb. 2.2.1).¹⁵⁻¹⁷

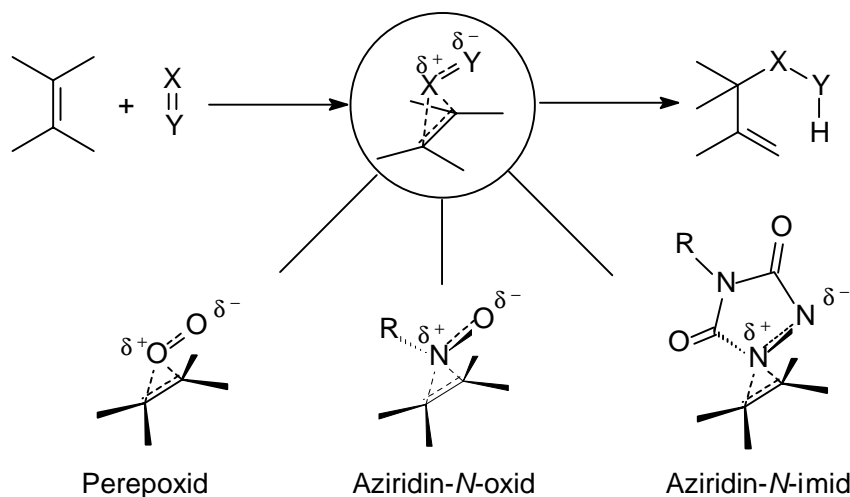
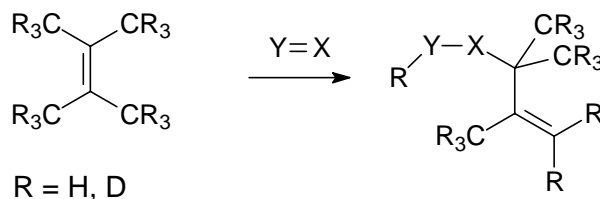


Abbildung 2.2.1. Vergleich der dreigliedrigen Übergangszustände in der En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$), Triazolindionen (TAD) und Nitrosoverbindungen (RNO)

Dieses Postulat basiert auf der Umsetzung selektiv deuterierter Tetramethylethene (TME) mit den Enophilen $^1\text{O}_2$,¹⁵ TAD¹⁶ und Pentafluornitrosobenzol ($\text{F}_5\text{C}_6\text{NO}$)¹⁷, dem so genannten Stephenson's kinetischen Isotopentest.¹⁵ Die Bestimmung von inter- und intramolekularen kinetischen Isotopeneffekten liefert für alle drei verwendeten Enophile einen Hinweis auf eine analoge Reaktivität (Tabelle 2.2.1). Das Fehlen eines intermolekularen Isotopeneffekts (TME- d_{12} vs. TME- d_0) und der sehr geringe intramolekulare Effekt im Falle von *cis*-TME- d_6 sprechen dafür, dass der CH-Bindungsbruch nicht am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist. Die deutlichen Isotopeneffekte bei *trans*-TME- d_6 und *gem*-TME- d_6 im Vergleich zu *cis*- d_6 -TME sprechen wiederum für die irreversible Bildung eines Dreiringintermediates als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, bei dem die Seite der Doppelbindung zur Abstraktion festgelegt wird und die Wahl zwischen den beiden Enden der Doppelbindung erhalten bleibt (nicht so in einem acyclischen Intermediat, s.u.). Im zweiten Schritt findet dann die Wasserstoffabstraktion statt.

Tabelle 2.2.1. Vergleich der Isotopeneffekte in Stephenson's kinetischem Isotopentest für die Enophile C_6F_5NO , 1O_2 und TAD



		k_H/k_D Werte				
		intermolekular		intramolekular		
Enophil		TME-d ₀	TME-d ₁₂	<i>cis</i> -TME-d ₆	<i>trans</i> -TME-d ₆	<i>gem</i> -TME-d ₆
C_6F_5-NO	(Lit. 17)	1.03	1.2	3.0	4.5	
PTAD	(Lit. 16,17)	1.02	1.1	3.7	5.6	
MTAD	(Lit. 16,17)	1.01	1.08	3.8	5.7	
1O_2	(Lit. 15, 18)	1.1	1.06	1.4	1.4	

Das Energieprofil, das sich aus diesen Daten ableitet, kann für die Nitroso-En-Reaktion mit der Trajektorie in Abb. 2.2.2. beschrieben werden.

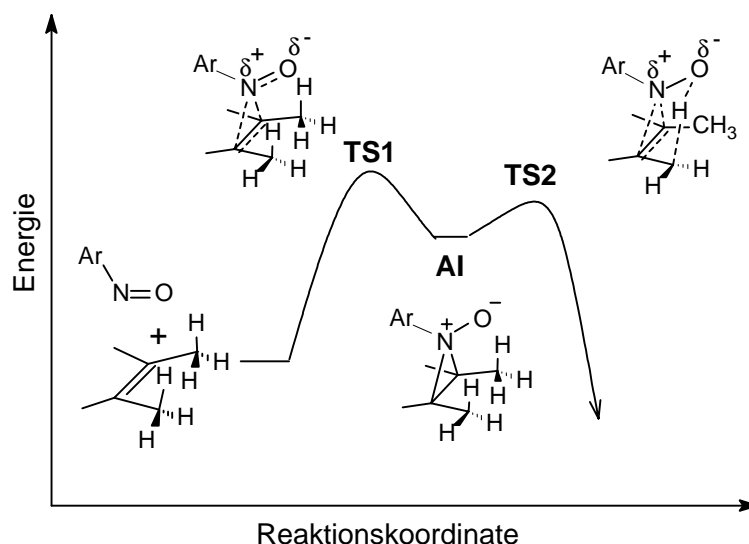
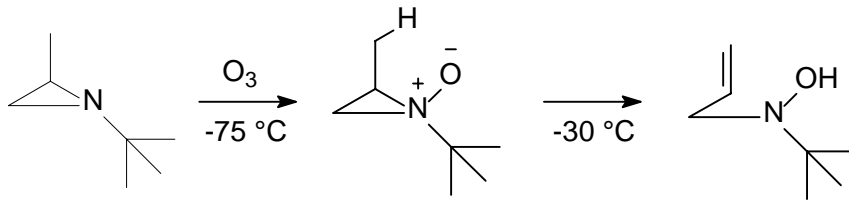


Abbildung 2.2.2. Postuliertes Reaktionsprofil der Nitroso-En-Reaktion

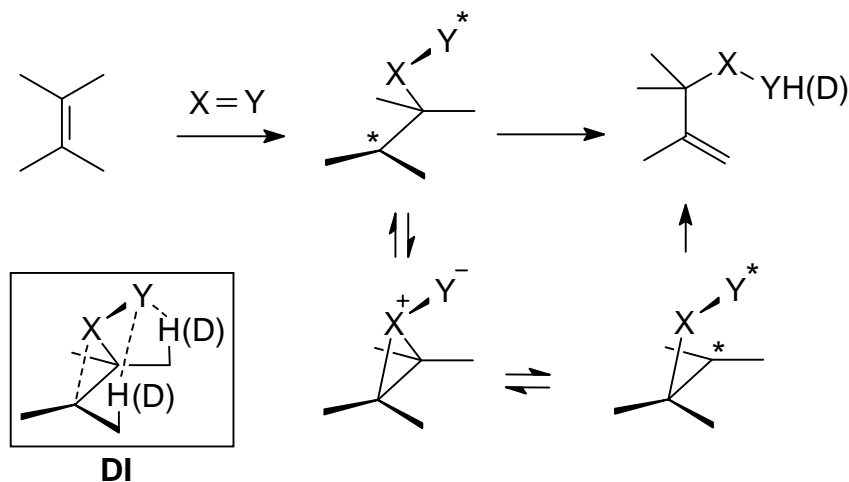
Das Intermediat der Nitroso-En-Reaktion konnte von Baldwin auf unabhängigem Wege synthetisiert und der Zerfall zum En-Produkt zu beobachten werden.¹⁹ Durch Oxidation eines

N-*tert*-Butylaziridins mit Ozon bei $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ entsteht ein bis $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ persistentes Aziridin-*N*-oxid. Durch Abstraktion eines allylischen H-Atoms wird das Allylhydroxylamin (Nitroso-En-Produkt) gebildet (Schema 2.2.1).



Schema 2.2.1. Darstellung eines Aziridin-*N*-oxids und Ringöffnung zum En-Produkt

Kürzlich wurde auf der Basis von Rechnungen für die En-Reaktion von ArNO und TAD ein diradikalisches Intermediat postuliert.^{20a,b} Die kleinen kinetischen Isotopeneffekte für *cis*-TME- d_6 aus Tabelle 2.4.1 wurden durch behinderte Rotation um die CN- und die CC-Bindungen erklärt; die großen $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ -Werte für *gem*-TME- d_6 mit einer Isomerisierung der Diradikale durch die Dreiringspezies als „bystander“ (Schema 2.2.2).

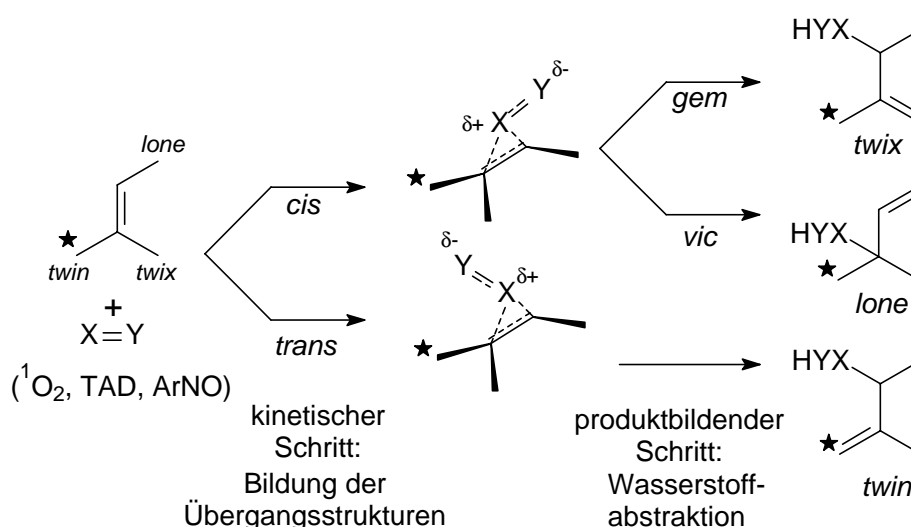


Schema 2.2.2. Diradikalisches oder dipolares Intermediat (**DI**) in der En-Reaktion und Dreiringspezies als „bystander“

Die Hinderung der Rotation kann durch eine bindende Wechselwirkung zwischen dem sp^2 Kohlenstoffatom und dem Enophil, sowie durch Koordination mit den allylischen Wasserstoffatomen verursacht werden, wie in Schema 2.2.2 für **DI** gezeigt. Es muss hier betont werden, dass eine solche **DI** Spezies auch als asymmetrisch gebundenes Dreiringintermediat angesehen werden kann. Auch wurde dieser diradikalische Mechanismus für TAD^{20b} durch stereochemische^{20c} und stereoisotopische^{20d} Studien angefochten. Dies zeigt, wie aktuell die Diskussion um den Mechanismus dieser En-Reaktionen ist.

2.2.1. Regioselektivität

Zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, TAD und ArNO sind Regioselektivitätsuntersuchungen ein wichtiges Werkzeug. Auch stellt die Kontrolle der Regioselektivität die Voraussetzung für die Anwendbarkeit einer En-Reaktion dar, da durch Wasserstoffabstraktion an den verschiedenen Substituenten der Doppelbindung eine komplexe Regioisomerenmischung entstehen kann. In den letzten Jahren sind eine Reihe von Publikationen erschienen, die sich mit der Aufklärung der Regioselektivität der En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) und Triazolindionen (TAD) beschäftigen.²¹ Mechanistisch kann grundsätzlich zwischen zwei Schritten unterschieden werden, in denen die Selektivität bestimmt wird (Schema 2.2.3).



Schema 2.2.3. Regioselektivität in der En-Reaktion von 2-Methyl-2-buten; zur Definition der allylischen Positionen siehe auch Erläuterungen

a) *cis/trans*-Selektivität: Bei der Bildung der Übergangsstruktur treten die beiden Seiten der Doppelbindung in Konkurrenz. Die Abstraktion des H-Atoms von der *cis*- und *trans*-Methylgruppe kann durch unterschiedliche geminale Substituenten unterschieden werden. Falls die Produkte der *twix*- und *twin*-Abstraktion identisch sind, wie die *twix*- und *twin*-Regioisomere im Fall von 2-Methyl-2-buten, kann durch Isotopenmarkierung unterschieden werden.

b) *gem*-Selektivität: Die Abstraktion des H-Atoms von den beiden Enden der Doppelbindung (einfach- und zweifachsubstituiert) unterscheidet sich durch die Bildung der *twix*- und *lone*-Regioisomeren. Diese Konkurrenz tritt im zweiten, produktbildenden Reaktionsschritt auf.

2.2.1.1. Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$)

Nicht zuletzt wegen der großen Bedeutung in der Synthesechemie²² und der hohen ökologischen und biomedizinischen Relevanz²³ ist die Schenck-En-Reaktion die am

intensivsten untersuchte En-Reaktion überhaupt.²⁴ Auch mechanistisch gesehen, bietet die Schenck-En-Reaktion ein sehr interessantes Forschungsfeld. Durch Bestimmung der Regioselektivität konnten Regeln zur Vorhersage der Reaktivität herausgearbeitet werden. Diese Regeln sind empirischen Ursprungs und überschneiden sich mechanistisch; generell muss zur Vorhersage der Regioselektivität, wie oben erwähnt, zunächst abgewogen werden, welches pereperoxidartige Intermediat (*cis* oder *trans*) begünstigt ist (*cis*-Effekt oder „*anti-cis*-Effekt“). Danach kann die Regioselektivität auf einer Seite der Doppelbindung durch sterische oder stereoelektronische Effekte („*large-group-non-bonding*-Effekt“ oder *gem*-Effekt) oder Hinderung der Wasserstoffabstraktion bestimmt werden.

1. Der *cis*-Effekt

In der Reaktion mit einfachen, trisubstituierten Alkenen zeigt $^1\text{O}_2$ eine große Präferenz zur Wasserstoffabstraktion auf der höher substituierten Seite einer Doppelbindung.^{21a-e, 24, 25} Um diese *cis*-Selektivität zu erklären, gibt es eine Reihe von experimentellen wie theoretischen Ansätzen.²⁶ Alle Erklärungen laufen auf eine besondere Stabilisierung des Übergangszustandes durch die zwei allylischen Wasserstoffe auf der höher substituierten Seite der Doppelbindung. Das angreifende Enophil wechselwirkt mit diesen allylischen Wasserstoffatomen und wird so vorkoordiniert (Abb. 2.2.3).^{21a-c, 27}

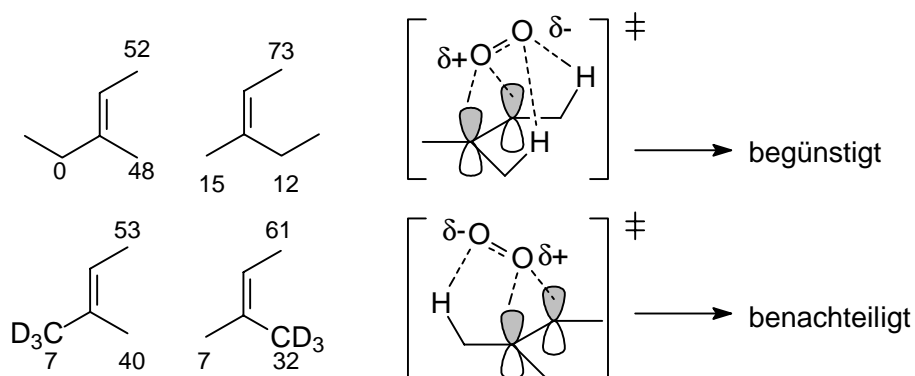


Abbildung 2.2.3. Der *cis*-Effekt in der Singulett-Sauerstoff-En-Reaktion

2. Der „*anti-cis*-Effekt“

Mit dem *cis*-Effekt eng verknüpft, allerdings rein sterischen Ursprungs, ist der „*anti-cis*-Effekt“. Sterisch sehr anspruchsvolle trisubstituierte Olefine reagieren dem *cis*-Effekt genau entgegengesetzt. Das Enophil wird auf der hoch-substituierten Seite abgestoßen. Die Abstraktion auf der weniger substituierten Seite der Doppelbindung ist somit bevorzugt (Abb. 2.2.4).^{21b}

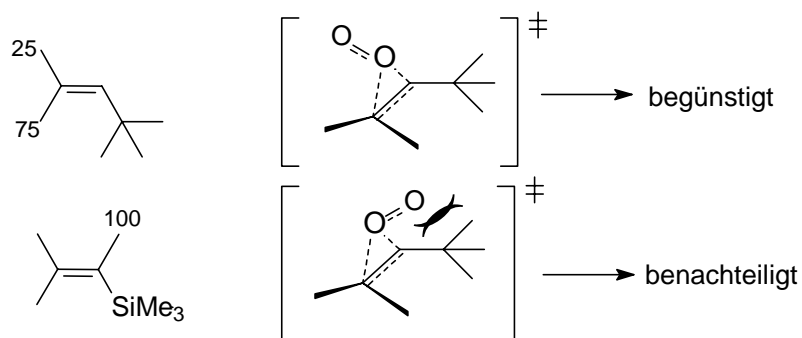
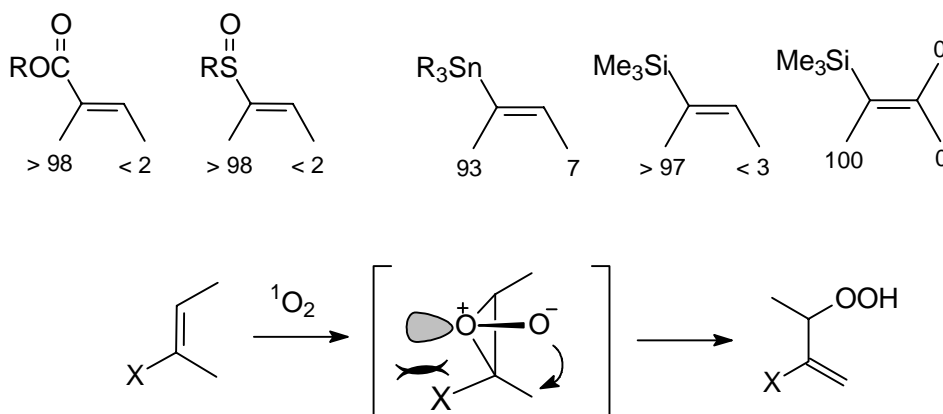


Abbildung 2.2.4. Sterische Abstoßung als Ursache des „anti-*cis*-Effekts“

3. Der *gem*-Effekt

Wenn vorhanden, findet die bevorzugte Wasserstoffabstraktion bei di-, tri- und sogar tetra-substituierten Olefinen geminal zu einem großen Substituenten statt. Der *gem*-Effekt beruht auf der elektrostatischen oder sterischen Abstoßung der freien Elektronenpaare des $^1\text{O}_2$ durch einen großen Substituenten oder eine funktionelle Gruppe mit freien Elektronenpaaren (X), wodurch das Enophil zur Wasserstoffabstraktion an die geminale Position herangebracht wird (Schema 2.2.4).^{28,29}



Schema 2.2.4. Der *gem*-Effekt in der Schenck-En-Reaktion; (a) die *cis/trans*-Selektivität wird hier durch den „anti-*cis*-Effekt“ gesteuert

4. Der „large-group-non-bonding-Effekt“

Neben der Präferenz der höher substituierten Seite zeigen unsymmetrisch di- und trisubstituierte Olefine eine erhöhte Selektivität, ein allylisches Wasserstoffatom des größten Substituenten zu abstrahieren (Abb. 2.2.5).

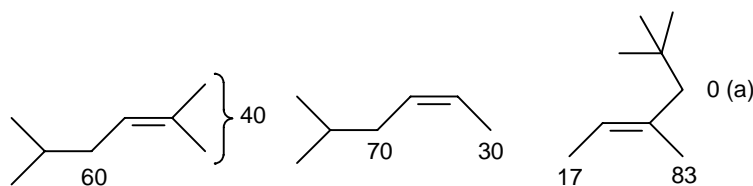
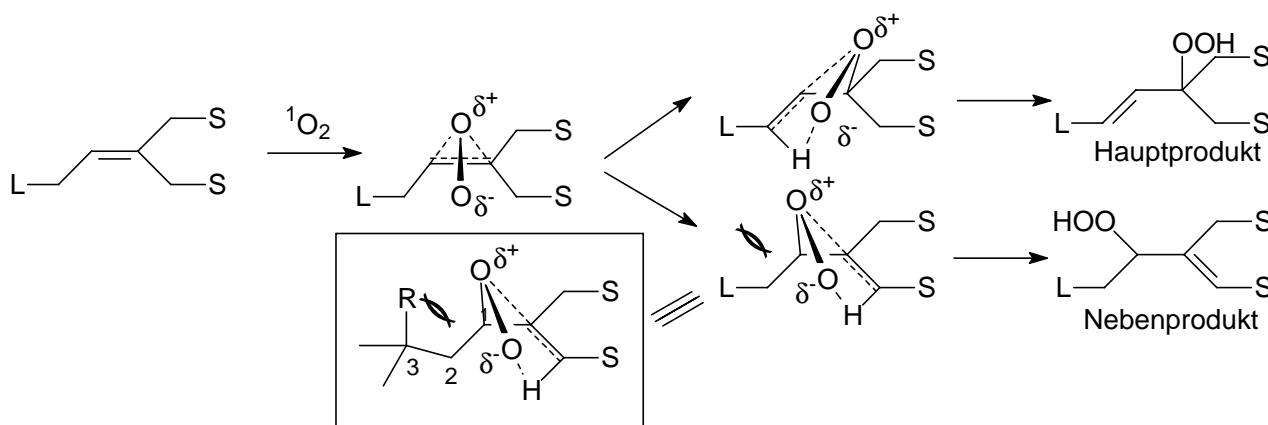


Abbildung 2.2.5. Der „large-group-non-bonding-Effekt“ in der Schenck-En-Reaktion;
 (a) Überschneidung mit dem *gem*-Effekt

Dieser Effekt kann mit sterischen Wechselwirkungen erklärt werden. Im Übergangszustand zur Bildung des Nebenproduktes kommt es zu einer 1,3-nichtbindenden Wechselwirkung zwischen dem Sauerstoff und dem großen Substituenten L. Dadurch ist der Übergangszustand zur Abstraktion am großen Substituenten bevorzugt (Schema 2.2.5).^{21a,b, 30} Auch im eigentlichen Fall des *gem*-Effekts, wenn dieser durch sterische Abstoßung mit einem Alkyl-Substituenten verursacht wird, spricht man manchmal auch vom „large-group-non-bonding-Effekt“. Die Seitenselektivität im „large-group-non-bonding-Effekt“ ist dem „anti-cis-Effekt“ zuzuordnen.



Schema 2.2.5. Mechanistische Erklärung des „large-group-non-bonding-Effekts“

6. Hinderung der Wasserstoffabstraktion³⁰

Während der Abstraktion des allylischen Wasserstoffatoms muss dieses eine periplanare Konformation zur Doppelbindung annehmen. Befinden sich weitere Gruppen an dieser allylischen Position, so baut sich eine sterische Wechselwirkung mit den benachbarten Substituenten auf, die Allylspannung (Abb. 2.2.6).³¹ Die 1,3-Allylspannung ist weitaus größer als die 1,2-Allylspannung und wird generell vermieden. Doch auch letztere Wechselwirkung mit dem geminalen Substituenten (^{1,2}A) ist groß genug, um einen Einfluss auf die Regioselektivität zu nehmen, vor allem für sterisch anspruchsvolle Substituenten.

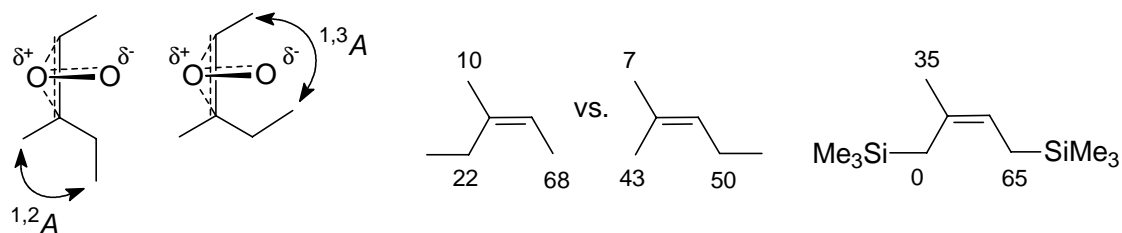


Abbildung 2.2.6. Hinderung der Wasserstoffabstraktion von $^1\text{O}_2$ durch 1,2-Allylspannung ($^{1,2}\text{A}$)

2.2.1.2. Triazolindion

Die Faktoren der Regioselektivität der En-Reaktion von Triazolindion sind nicht so gründlich untersucht worden wie für die Schenck-En-Reaktion. Obwohl TAD isoelektronisch zu $^1\text{O}_2$ ist, gibt es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Enophilen. Im Gegensatz zu Singulett-Sauerstoff zeigt TAD keinen *cis*-Effekt, sondern eine ausgeprägte Präferenz zur Abstraktion am höher substituierten Ende der Doppelbindung (*gem*-Effekt, Abb. 2.2.7).^{21d-f,28,30}

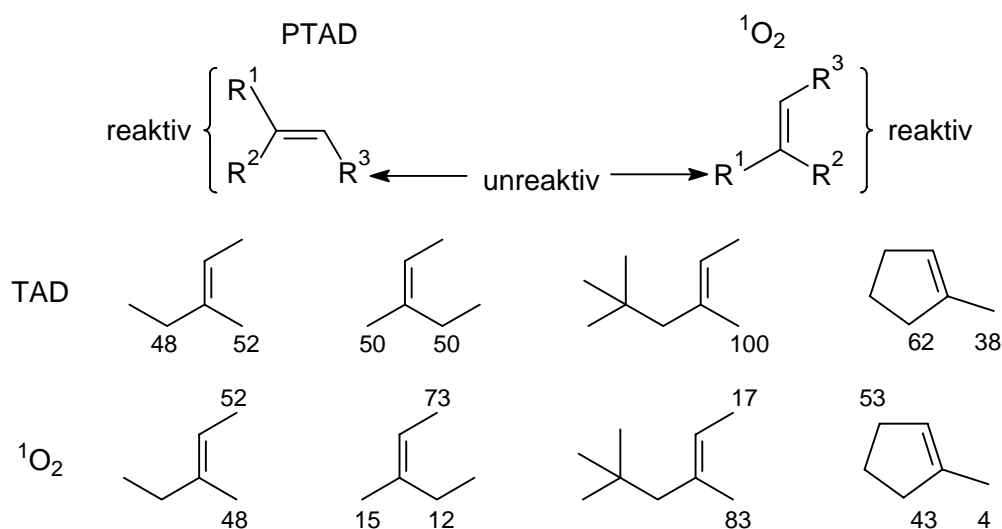


Abbildung 2.2.7. Vergleich der Regioselektivitäten von $^1\text{O}_2$ und TAD.

Das Fehlen des *cis*-Effekts kann darauf begründet sein, dass sich bei einer Vorkoordination des TAD durch die allylischen Wasserstoffatome im ersten Übergangszustand keine Vorzugskonfiguration einstellt. Sowohl am partiell negativ geladenen Stickstoff (Bevorzugung des *cis*-ÜZ) als auch am Carbonyl-Sauerstoffatom des TAD (Bevorzugung des *trans*-ÜZ) kann eine Koordination erfolgen (Abb. 2.2.8).³²

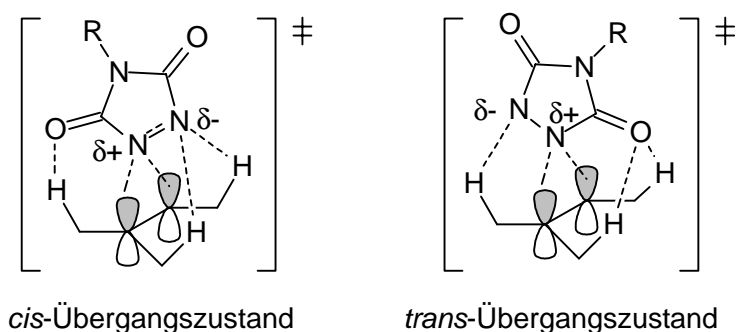


Abbildung 2.2.8. Aufhebung des *cis*-Effekts für TAD durch Vorkoordination am partiell negativ geladenen Stickstoff und am Carbonyl-Sauerstoffatom

Demnach sollten alle allylischen Wasserstoffatome zur Abstraktion zur Verfügung stehen. In der En-Reaktion von TAD mit trisubstituierten Olefinen wird aber ausschließlich eine Wasserstoffabstraktion am höher substituierten Ende der Doppelbindung beobachtet, was formal zu Markovnikov-kontrollierten En-Produkten führt.^{29, 33} Dies weist auf ein diradikalisches oder zwitterionisches Intermediat hin,³⁴ kann aber auch mit einem asymmetrisch gebundenen Aziridin-*N*-imid durch sterische Effekte erklärt werden (siehe Abb. 2.2.9).³⁵

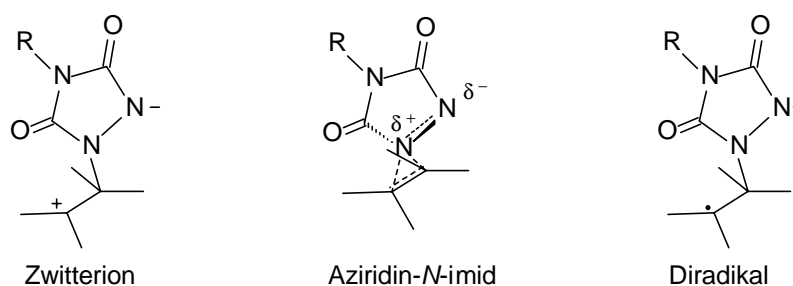
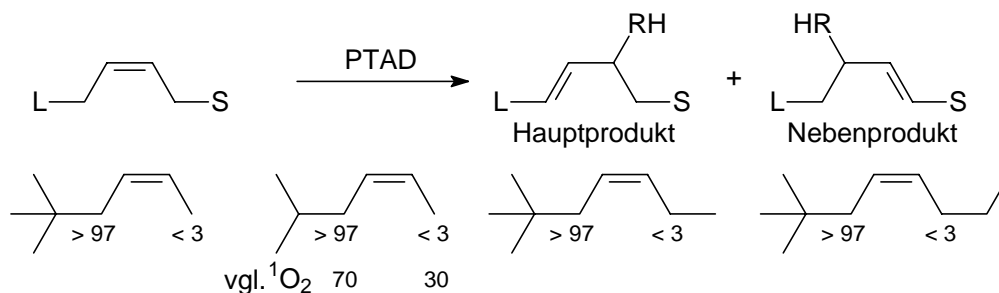


Abbildung 2.2.9. Mögliche Intermediate der TAD-En-Reaktion

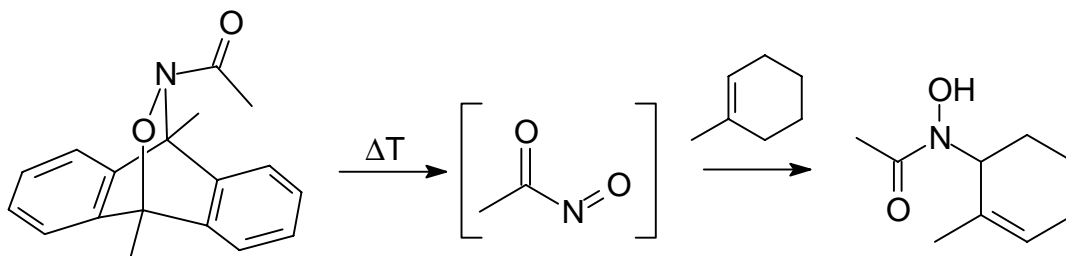
Wie für Singulett-Sauerstoff kann auch bei der TAD-En-Reaktion mit disubstituierten Olefinen der „large-group-non-bonding-Effekt“ beobachtet werden.^{30,36} Dabei zeigt sich, dass TAD selektiver als $^1\text{O}_2$ reagiert (> 97 : 3 gegenüber 70 : 30). Das untermauert die Erklärung über sterische Wechselwirkungen, die schon für die Reaktion von $^1\text{O}_2$ dargelegt wurde, da TAD das größere und damit sterisch anspruchsvollere Enophil ist (Schema 2.2.6).



Schema 2.2.6. Der „large-group-non-bonding-Effekt“ in der TAD-En-Reaktion

2.2.1.3. Nitrosoaren

Die Regioselektivität der Nitroso-En-Reaktion wurde erst in jüngster Zeit im eigenen Arbeitskreis gründlich untersucht.³⁷ Vorher gab es wenige Hinweise darauf, dass diese Reaktion eine interessante Regiochemie zeigt: Bei der Umsetzung von 1-Methylcyclohexen mit *in-situ*-generiertem Acetylnitroso wurde selektiv nur ein Regioisomer gebildet (Schema 2.2.7).³⁸



Schema 2.2.7. Absolute Regioselektivität der En-Reaktionen von Nitrosoacetyl

Im eigenen Arbeitskreis wurden für die En-Reaktion des 4-Nitronitrosobenzols (ArNO) die Regioselektivitäten in der En-Reaktion mit einer großen Anzahl von acyclischen und cyclischen, trisubstituierten Olefinen bestimmt (Abb. 2.2.10).³⁷

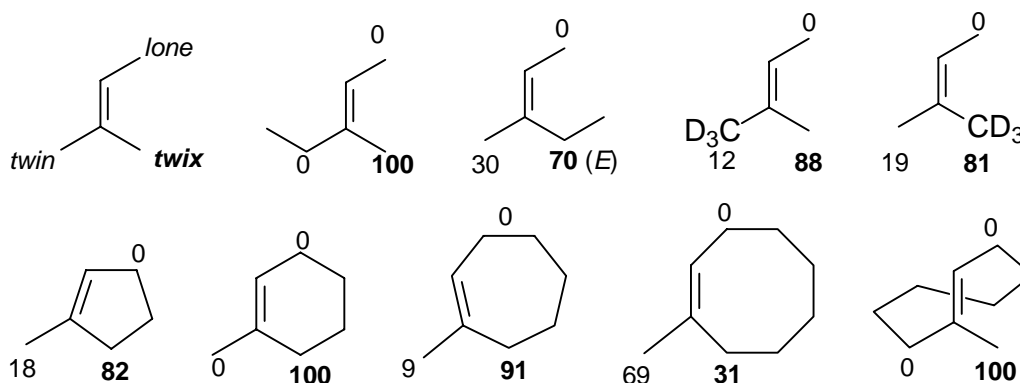


Abbildung 2.2.10. Regioselektivitäten der Nitrosoaren-En-Reaktion

Diese experimentellen Daten belegen, dass das ArNO-Enophil die Substrate entlang der neu entdeckten *skew*-Trajektorie¹ angreift, was zu einer bevorzugten *twix*-Abstraktion führt. Im Gegensatz dazu abstrahiert das isoelektronische Enophil Singulett-Sauerstoff bevorzugt an der höher substituierten Seite der Doppelbindung (*cis*-Effekt), während Triazolindion (TAD) am höher substituierten Ende der Doppelbindung (*gem*-Effekt) reagiert (Abb. 2.2.11)

¹ „skew“ kommt aus dem Englischen und bedeutet quer, schief oder schräg.

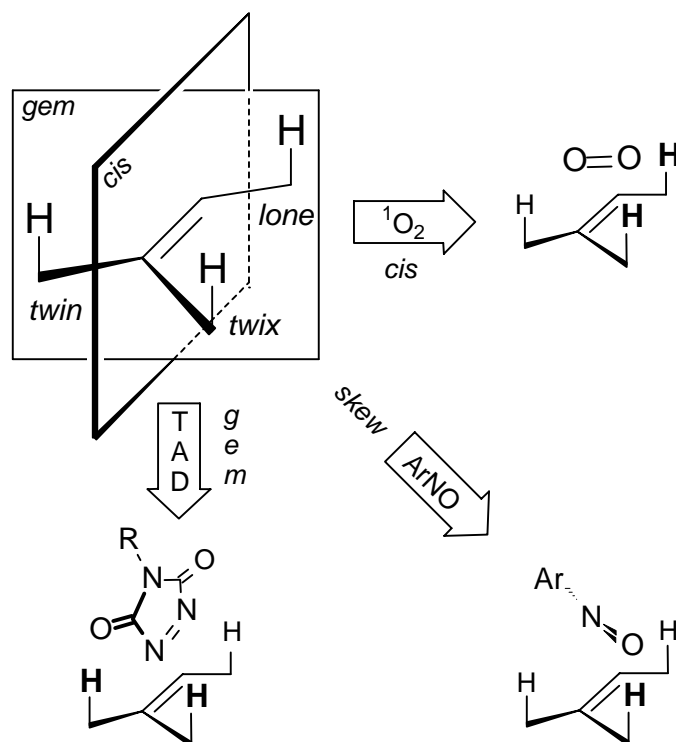
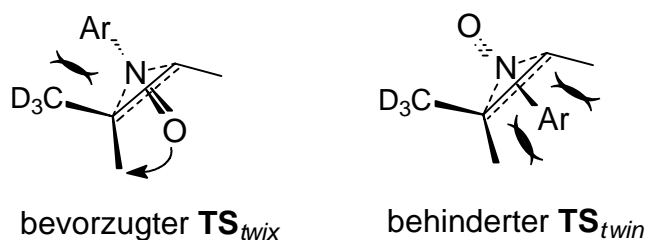


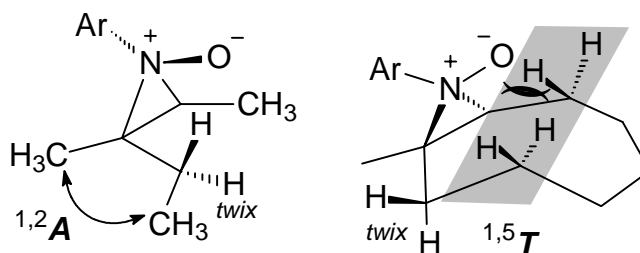
Abbildung 2.2.11. Bevorzugte Angriffstrajektorien für die Enophile Singulett-Sauerstoff, Triazolindion und Nitrosoarene

Dieser *skew*-Effekt³⁷ konnte durch sterische Wechselwirkungen in den Übergangsstrukturen des ersten Reaktionsschritts von Enophil und Alken TS_{twin} und TS_{twix} , die zu den jeweiligen Regioisomeren führen, begründet werden (Bildung des intermediären Aziridin-*N*-oxids, siehe Abb. 2.2.2).^{37a} In TS_{twin} ist die Arylgruppe des Enophils vom *twix*- und *lone*-Substituenten der



Doppelbindung sterisch behindert. TS_{twix} ist sterisch begünstigt, und hier wird die Arylgruppe von *twin*-Substituenten abgestoßen, was in einer Orientierung des Enophils quer (*skew*) zur Doppelbindung mit der Arylgruppe an der unsubstituierten Position des Alkens zur bevorzugten *twix*-Wasserstoffabstraktion resultiert.

Auch ein Einfluss der Wasserstoffabstraktionshinderung auf die Regioselektivität konnte hier beobachtet werden. So baut sich bezüglich des *Z*-2-Methyl-2-penten während des *twix*-Wasserstofftransfers eine 1,2-Allylspannung auf (^{1,2}**A**, siehe auch Abb. 2.2.6), im Falle des



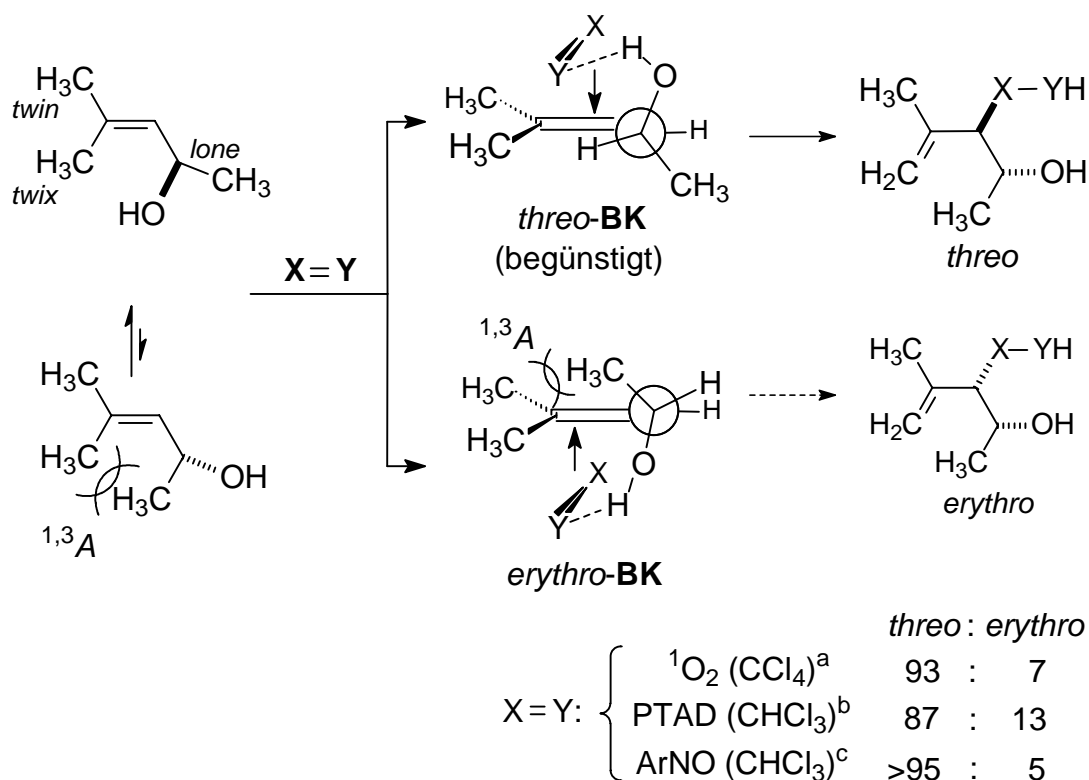
Z-1-Methylcycloocten wird dieser durch 1,5-transannulare Wechselwirkungen ($^{1,5}T$) behindert. Es zeigte sich, dass letztendlich das Gleichgewicht zwischen den sterischen Wechselwirkungen im ersten Reaktionsschritt TS_{twin} bzw. $TS1_{twin}$ und den konformationellen Effekten während der Wasserstoffabstraktion ($TS2_{twix}$) über die Regioselektivität entscheidet. Im Z-2-Methyl-2-penten liegt der *twin*-Anteil durch die $^{1,2}A$ -Spannung bei 30%, im Z-1-Methylcycloocten aufgrund der $^{1,5}T$ -Spannung sogar bei 69% (Abb. 2.2.10). Dieses Gleichgewicht, bzw. der Einfluss der Abstraktionshinderung (2. Schritt der Reaktion, $TS2$) auf die *twix/twin*-Regioselektivität ist allerdings im Widerspruch zum etablierten Bild der irreversiblen Intermediatbildung (Abb. 2.2.2).¹⁷ Die Hinderung der Abstraktion des allylischen Wasserstoffatoms durch konformationelle Effekte im zweiten Reaktionsschritt lässt die Aktivierungsenergie des zweiten Schritts ($TS2$, Abb. 2.2.2) über die des ersten ($TS1$, Intermediatbildung) steigen und verursacht so eine Redisproportionierung des Aziridin-*N*-oxids.

2.2.2. Stereoselektivität

2.2.2.1. Der hydroxydirigierende Effekt mit chiralen Allylalkoholen

Die En-Reaktion von 1O_2 ,³⁹ TAD⁴⁰ und $ArNO^{41}$ mit 1,3-allylisch gespannten, chiralen Substraten führt zu *threo*-konfigurierten En-Produkten in hoher Diastereoselektivität, eine Konsequenz des hydroxydirigierenden Effekts. Wegen der 1,3-Allylspannung ist die Hydroxygruppe konformationell zur *threo*- π -Seite der Doppelbindung ausgerichtet. Attraktive Wasserstoffbrückenbindung mit den Enophil in *threo*-**BK**^{II} führt vorzugsweise zu *threo*-konfigurierten En-Produkten (Schema 2.2.8).³¹

^{II} **BK**: Begegnungskomplex von Enophil und Olefin im frühen Stadium der Reaktion vor der Intermediatbildung (siehe auch Sektion 3.3.3)



Schema 2.2.8. Diastereoselektivität in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, TAD und ArNO mit 1,3-allylisch gespannten ($^{1,3}\mathbf{A}$) chiralen Allylalkoholen durch den hydroxydirigierenden Effekt; (a) Lit. 39, (b) Lit. 40, (c) Lit. 41

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass durch die synergetische Wechselwirkung von 1,3-Allylspannung ($^{1,3}\mathbf{A}$) und Wasserstoffbrückenbindung der Hydroxygruppe mit dem Enophil ausgezeichnete Diastereoselektivitäten für die Stickstoff- und Sauerstoff-Funktionalisierung an den leicht zugänglichen, chiralen Allylalkoholen erzielt werden. Solche diastereoselektive Oxidationen sind vom gegenwärtigen Interesse angesichts des synthetischen Wertes von selektiv Stickstoff- und Sauerstoff-funktionalisierten Olefinen.^{31,42}

2.2.2.2. Chirale Auxiliare

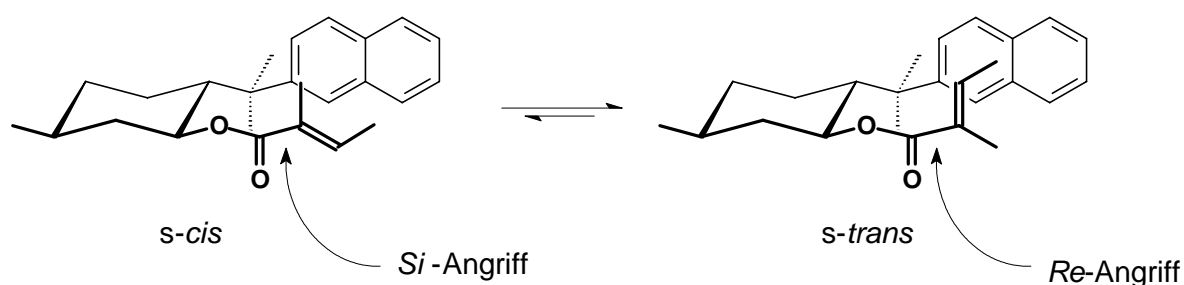
Chirale Auxiliare sind effektive Werkzeuge in der stereoselektiven Synthese.⁴³ Wie in Tabelle 2.2.2 gezeigt, hat es bereits mehrere Ansätze gegeben, die Diastereoselektivität der Schenck-En-Reaktion durch chirale Auxiliare zu kontrollieren. Verschiedene optisch aktive Derivate der Tiglinsäure wurden mit Singulett-Sauerstoff umgesetzt; die dabei erzielten Diastereoselektivitäten sind allerdings gering. Die bislang beste Selektivität wurde für das Naphthylmethyltiglat bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gefunden (Eintrag 3); bei höherer Temperatur ($25\text{ }^\circ\text{C}$) sinkt die Diastereoselektivität hier allerdings deutlich ab (Eintrag 4).

Tabelle 2.2.2. Auxiliarkontrollierte Schenk-En-Reaktion mit chiralen Tiglinsäurederivaten.

Eintrag	A*	Solvens	Temperatur		Diastereoselektivität
			[°C]		
1 ^a		CCl ₄	0	50	: 50
2 ^b		CCl ₄	25	50	: 50 ^{c)}
3 ^b		CH ₂ Cl ₂	-60	82	: 18
4 ^b		CH ₂ Cl ₂	25	70	: 30
5 ^d		CHCl ₃	-50	60	: 40
6 ^e		CCl ₄	0	60	: 40

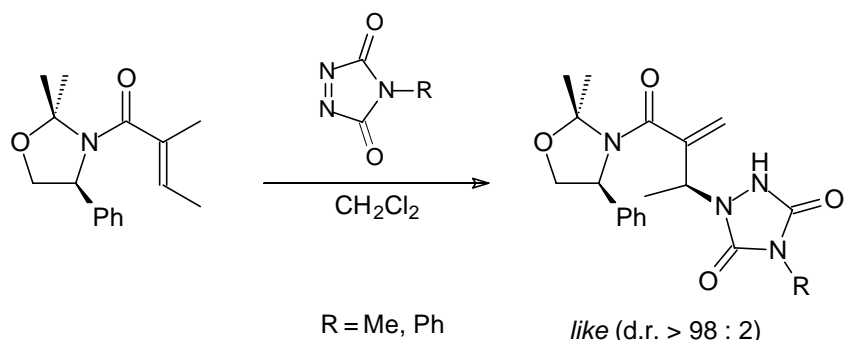
^a Lit. 44. ^b Lit. 45. ^c Ar = Ph, Naph. ^d Lit. 24. ^e Lit. 46.

Letzteres wird damit erklärt, dass es zwei reaktive Konformere gibt, die jeweils zu unterschiedlichen diastereomeren Produkten reagieren (Schema 2.2.9). Bei tieferer Temperatur

**Schema 2.2.9.** Rotation in den Auxiliaren führt zu schlechten Diastereoselektivitäten

ist der Besetzungsunterschied zugunsten des *s-trans*-Konformers größer und somit die Selektivität höher.⁴⁵ Eine effiziente Kontrolle der Orientierung der Alkeneinheit ist demnach essentiell für eine hohe Diastereoselektivität. Im Falle des Dimethyloxazolidinamids (Eintrag 6)

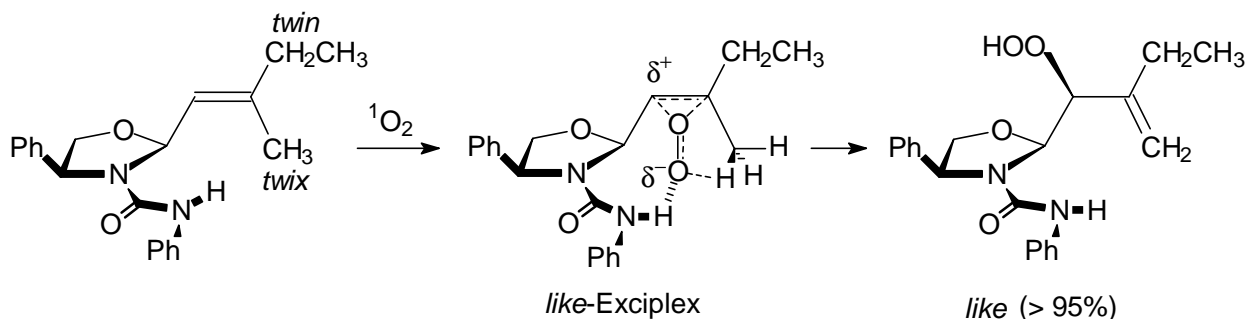
stellt die Fixierung der Olefingruppe allerdings kein Problem dar, wie aus der vollständig diastereoselektiven En-Reaktion dieses Substrates mit Triazolindionen (TAD) geschlossen werden kann (Schema 2.2.10).⁴⁶ Der Grund für die mangelnde Selektivität in der En-Reaktion



Schema 2.2.10. Effektive Kontrolle der Diastereoselektivität in der En-Reaktion von TAD mit Tiglamiden aus chiralen Oxazolidinen

von $^1\text{O}_2$ mit diesem Substrat ist die geringe Größe des $^1\text{O}_2$ -Moleküls, die einen Angriff auch auf der gehinderten Seite der Doppelbindung erlaubt, wogegen TAD vollständig der sterischen Kontrolle unterliegt.

Die bisher effizienteste Kontrolle der Stereoselektivität der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ konnte durch Wasserstoffbrückenbindung des Enophils mit chiralen Harnstoff-substituierten Oxazolidin-auxiliaren erzielt werden (Schema 2.2.11).⁴³ Zusätzlich zu der hohen Diastereoselektivität



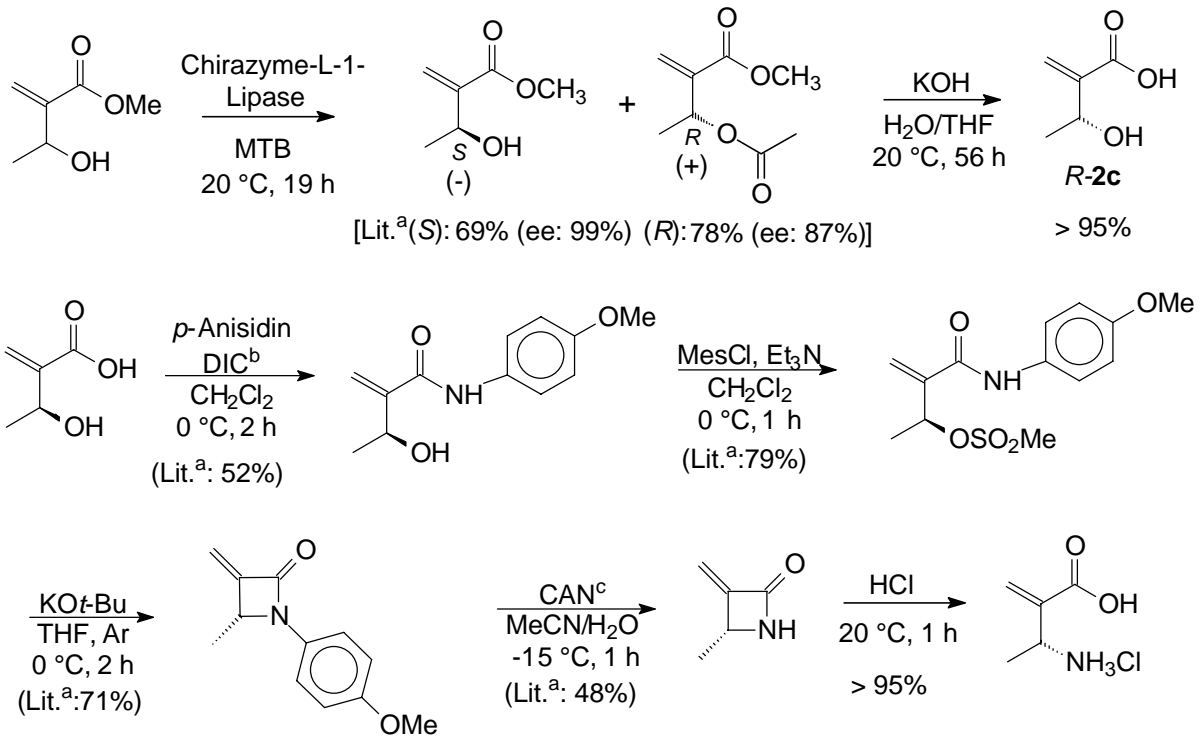
Schema 2.2.11. Kontrolle von Diastereoselektivität und Regioselektivität in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit chiralen Oxazolidinauxiliaren

wurde eine hohe Regioselektivität zugunsten der Wasserstoffabstraktion von der *twix* Alkylgruppe erzielt. Diese lässt sich ebenfalls durch die Wasserstoffbrückenbindung im Exciplex erklären, da die Geometrie des Intermediats durch die H-Brücke so fixiert ist, dass das terminale Sauerstoffatom des Enophils in Richtung der NH-Gruppe weist und somit die H-Abstraktion bevorzugt von der Alkylgruppe auf dieser Seite der Doppelbindung stattfindet.

2.3. Synthese und Verwendung von β -Aminosäuren

β -Lactame sind die cyclisierten Analoga der β -Aminosäuren und schon seit langer Zeit als Antibiotika bekannt.⁴⁷ Demzufolge zeigen auch monomere, freie β -Aminosäuren biologische Aktivität.⁴ Das größere pharmakologische Potential besitzen natürlich die Peptide mit β -Aminosäuren.¹ Durch selektiven Einbau einer β -Aminosäure in ein Eiweiß kann in bestimmten Fällen dessen Aktivität und *in-vivo*-Stabilität (Peptidase-Resistenz) gesteigert werden. β -Peptide (Peptide nur aus β -Aminosäuren) besitzen darüber hinaus weitaus stabilere Sekundärstrukturen als natürliche Proteine.^{1a, 3} Wichtige Vertreter von Peptiden mit β -Aminosäuren sind das Antitumormittel Aldostatin⁴⁸ und das Fungizid Majusculamid⁴⁹. Auch Taxol, dessen Ressourcen begrenzt sind, besitzt eine β -Aminosäure als Seitenkette.^{1b} In neuen Studien hat Seebach β -Peptide (ausschließlich aus β -Aminosäuren) mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften dargestellt und untersucht. So wurden zum Beispiel Wirkstoffe entdeckt, die antiproliferativ gegen Krebs wirken oder die im Dünndarm die Cholesterin- und Fett-Aufnahme ins Blut senken.² Zur Synthese neuer β -Peptide sind hoch-funktionalisierte β -Aminosäurespezies von besonderem Wert.

Enantiomerenreine β -Aminosäuren sind schwer zugänglich.⁵⁰ Durch die Arndt-Eistert-Homologisierung von α -Aminosäuren können nur α -unsubstituierte Vertreter synthetisiert werden.^{1a,b} Für α - oder β -substituierte β -Aminosäuren können Mannich-Reaktionen oder „ex-chiral-pool-Synthesen“, wie der Curtius-Abbau von chiralen Succinaten, genutzt werden.^{1c} α -Methylen- β -Aminosäuren, mit der strukturell interessanten (kann das Molekül und somit auch ein daraus gebildetes Peptid konformationell stabilisieren) und leicht derivatisierbaren α -Methylen-Funktionalität, müssen in einer mehrstufigen Zielsynthese dargestellt werden, die mit einer enzymatischen Racematspaltung beginnt (Schema 2.3.1).⁵¹ Dies zeigt den Mangel an Methoden zur direkten Synthese solcher Substrate. Hier könnte durch die En-Reaktion, vornehmlich von Nitroverbindungen, Abhilfe geschaffen werden.



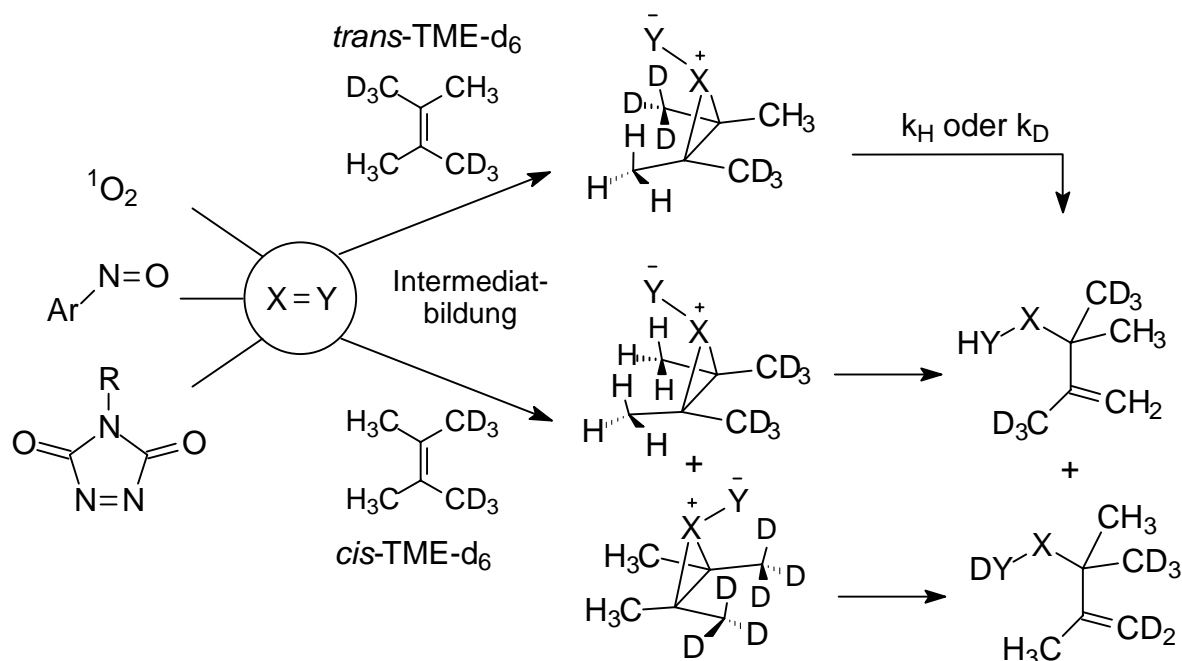
Schema 2.3.1. Synthese einer α -Methylen- β -aminosäure; (a): Lit. 51, (b) Diisopropylcarbodiimid, (c) Cer(IV)-ammoniumnitrat

3. Eigene Beiträge

3.1. Kinetische Isotopeneffekte in der Nitrosoaren-En-Reaktion mit Alkenen

3.1.1. Problemstellung

In den vorangegangenen Untersuchungen der En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (siehe Kapitel 2.2.1.3) wurde ein Einfluss der Hinderung der Wasserstoffabstraktion auf die *twix/twin*-Regioselektivität und auf die Reaktivität gefunden,³⁷ woraus die reversible Bildung des Aziridinium-*N*-oxid-Intermediates gefolgert wurde. Dieses Merkmal steht allerdings im Widerspruch zum etablierten Mechanismus mittels irreversibler Dreiringintermediatbildung im ersten Schritt der Reaktion von Pentaflournitrosobenzol.¹⁷ Stephenson's kinetischer Isotopen Test (siehe Kapitel 2.2) mit deuteriummarkierten Tetramethylethylenen oder äquivalenten Substraten wurde bereits erfolgreich zur Aufklärung des Mechanismus pericyclischer Reaktionen angewendet (Schema 3.1.1)¹⁵⁻¹⁷ und kann Aufschluss über das Phänomen der



Schema 3.1.1. Bildung des Dreiringintermediates und Wasserstoffabstraktion in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, ArNO , und TAD mit stereoselektiv deuteriummarkierten Tetramethylethylenen (TMEs)

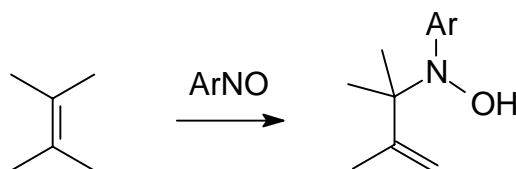
Reversibilität geben.⁵² Daher sollen die TME-Derivative in Tabelle 3.2.1 mit 4-Nitronitrosobenzol umgesetzt und die intermolekularen und intramolekularen kinetischen Isotopeneffekte (KIE) bestimmt werden. Sollte ein nennenswerter KIE in der intermolekularen Konkurrenz für das

Substratpaar TME-d₀/TME-d₁₂ und ein intramolekularer KIE für das Substrat *cis*-TME-d₆ gefunden werden, wäre die reversible Intermediatbildung in der Nitroso-En-Reaktion eindeutig belegt.

3.1.2. Ergebnisse

Die En-Reaktionen von 4-Nitronitrosobenzol (4-O₂NC₆H₄-NO, Darstellung siehe V-1) mit 2,3-Dimethylbut-2-en (TME) und 3-Methyl-1-phenyl-2-buten-d₀ (**1c**-d₀) laufen sauber und ohne Nebenreaktionen ab. Die En-Produkte **2**(TME) und **2c** konnten aus CH₂Cl₂ in Ausbeuten von 77% (V-2) und 59% (V-3) erhalten werden. Die intramolekularen kinetischen Isotopeneffekte (KIE) der Reaktion mit den stereoselektiv deuteriummarkierten Substraten *cis*-TME-d₆ und *trans*-TME-d₆ (Stephensons Isotopentest)¹⁵ und mit *gem*-TME-d₆ wurden durch quantitative ¹H-NMR-Spektroskopie der En-Produktverhältnisse direkt aus der Reaktionsmischung in CDCl₃ bestimmt (V-4V-6). Der intermolekulare kinetische Isotopeneffekt für die Konkurrenz zwischen TME-d₀ und TME-d₁₂ in CH₂Cl₂ wurde anhand des Umsatzes der Substrate durch GC-Analyse gemessen (V-7) und für die En-Reaktion mit 4-O₂NC₆H₄-NO durch quantitative ¹H-NMR-Spektroskopie des En-Produktverhältnisses in einer weiteren Umsetzung in CDCl₃ nochmals bestätigt (V-8). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1.1. Intermolekulare und intramolekulare kinetische Isotopeneffekte in der En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (4-O₂NC₆H₄-NO) und Pentafluornitrosobenzol (C₆F₅-NO) mit den deuteriummarkierten Tetramethylethylenen (TMEs).



Enophil (ArNO)	k _H /k _D -Werte				
	intermolekular		intramolekular		
	H ₃ C-CH ₃ versus D ₃ C-CD ₃	D ₃ C-CD ₃ versus D ₃ C-CD ₃	H ₃ C-CD ₃ versus H ₃ C-CD ₃	H ₃ C-CD ₃ versus D ₃ C-CH ₃	D ₃ C-CD ₃ versus H ₃ C-CH ₃
	TME-d ₀	TME-d ₁₂	<i>cis</i> -TME-d ₆	<i>trans</i> -TME-d ₆	<i>gem</i> -TME-d ₆
4-O ₂ NC ₆ H ₄ -NO ^a	1.98 ^b / 2.0 ^c		1.5 ^c	3.0 ^c	4.0 ^c
C ₆ F ₅ -NO ^{d,e}	1.77 ^b (1.03)		1.3 ^c (1.2)	3.0 ^c (3.0)	(4.5)

^a In CDCl₃, 4 h, 0 °C (V-7 / V-8, V-4, V-5, V-6). ^b In CH₂Cl₂, bestimmt durch GC-Analyse mit Cyclohexan als internem Standard; berechnet nach: k_H/k_D = ln {[A_H]/[A_H]₀} / ln {[A_D]/[A_D]₀}; Fehlergrenze ca. 3%.

^c Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie; Fehlergrenze ca. 5%. ^d In CDCl₃, 30 min, 0 °C (V-11, V-9, V-10). ^e In Klammern ist der k_H/k_D-Wert aus Lit. 17 gegeben (Solvens war hier Diethylether).

Wie erwartet, zeigen die Reaktionen beider Nitrosoarene 4-O₂N-C₆H₄-NO und C₆F₅-NO mit *trans*-TME-d₆ (Tabelle 3.1.1; fünfte Spalte; V-5 für O₂N-C₆H₄-NO, V-10 für C₆F₅-NO) und *gem*-TME-d₆ (letzte Spalte; V-6 nur für O₂N-C₆H₄-NO) hohe intramolekulare, primäre Isotopeneffekte ($k_H/k_D \gg 1$). Für *cis*-TME-d₆ (dritte Spalte; V-4, V-9) und für die intermolekulare Konkurrenz zwischen TME-d₀ und TME-d₁₂ (zweite Spalte; V-7, V-11) sind die Isotopeneffekte beträchtlich kleiner, aber immer noch mechanistisch aussagekräftig und nicht mehr vernachlässigbar.

Für das Nitrosoenophil C₆F₅-NO wurden die literaturbekannten Experimente wiederholt, da ein schwer zu erklärender Unterschied zwischen den literaturbekannten intermolekularen Isotopeneffekten für C₆F₅-NO (1.03 ± 0.05)¹⁷ mit TME-d₀ versus TME-d₁₂ und den gemessenen k_H/k_D -Werten für 4-O₂N-C₆H₄-NO (1.98 ± 0.05 , V-7) bestand. In der Tat, unser gemessener k_H/k_D -Wert für C₆F₅-NO (1.77 ± 0.05 , V-11) zeigt Übereinstimmung zwischen den Nitrosoaren-Enophilen. Wir vermuten, dass unterschiedliche Reaktionsbedingungen für diese Diskrepanz verantwortlich sind: Unser Experiment wurde mit einem niedrigerem Umsatz (ca. 10% versus ca. 50% in Lit. 17c) in einer heftig gerührten Lösung der Alkene durchgeführt, um lokale Enleerungseffekte durch dieses extrem reaktive Enophil zu vermeiden (Tabelle 3.1.2). Für dieselbe Reaktion mit ca. 35% Umsatz konnte ein verkleinerter k_H/k_D -Wert (1.20 ± 0.05 , V-12)

Tabelle 3.1.2. Vergleich der experimentellen Daten zur Bestimmung der intermolekularen Isotopeneffekte in der eigenen und literaturbekannten En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol mit dem Substratpaar TME-d₀ / TME-d₁₂

Vergleich	Eigene Experimente		Literatur ^{17c}
	(V-11)	(V-12)	
k_H/k_D -Wert	1.77 ± 0.05	1.20 ± 0.05	1.03 ± 0.05
Äquivalente (Enophil)	0,3	0,7	0,5
Solvens	Dichlormethan		Diethylether
Umsatz (Alken)	15% (TME-d ₀) 9% (TME-d ₁₂)	37% (TME-d ₀) 32% (TME-d ₁₂)	nicht bestimmt
analytische Methode	Quantifizierung der Alken-Umsätze durch Gaschromatographie mit internem Standard		Quantifizierung der Alkene im Massenspektrum

beobachtet werden. In Seymours Experimenten¹⁷ wurde der Umsatz der Alkene nicht durch Verwendung eines internen Standards bestimmt. Es ist also nicht gesichert, ob die Alkene

überhaupt in diesem Experiment umgesetzt waren, und falls zum Zeitpunkt der Analyse aufgrund zu kurzer Reaktionsdauer oder schlechter Qualität des Pentafluornitrosobenzols noch kein Umsatz stattfand, wird auch $k_H/k_D = 0$ beobachtet.⁵³ Die zusätzliche Bestimmung des intermolekularen Isotopeneffekt durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der En-Produkte, wie im Falle der Reaktion von $4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-NO}$ mit $\text{TME-d}_0/\text{TME-d}_{12}$, kann für $\text{C}_6\text{F}_5\text{-NO}$ nicht durchgeführt werden, da keine Arylprotonen zur Bestimmung der Gesamtmenge an En-Produkt vorhanden sind. Auch können in den Literaturdaten Fehler bei der Auswertung und/oder Kalibrierung der MS-Spektren in der GC-MS-Analyse aufgetreten sein,⁵³ wogegen in unserem Fall durch Verwendung einer außerordentlich langen GC-Säule (60 Meter, siehe Sektion 5.1.2) die Alkene (TME-d_0 und TME-d_{12}) separiert und direkt im Flammenionisationsdetektor quantifiziert wurden (für die Reaktionsmischung und die unumgesetzten Alkene mit Cyclohexan als internem Standard).

Zum Vergleich wurde der intermolekulare Isotopeneffekt für zwischen dem trisubstituierten 3-Methyl-1-phenyl-2-buten- d_0 (**1c-d**₀) und seinem geminal perdeuterierten Analogen **1c-d**₆ in CH_2Cl_2 durch GC-Analyse (V-13) und in CDCl_3 durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (V-14) bestimmt (Abb. 3.1.1). Der k_H/k_D -Wert (1.18 ± 0.04) ist viel kleiner als für das tetrasubstituierte $\text{TME-d}_0/\text{TME-d}_{12}$ Substratpaar (1.98 ± 0.05 , Tabelle 3.1.1).

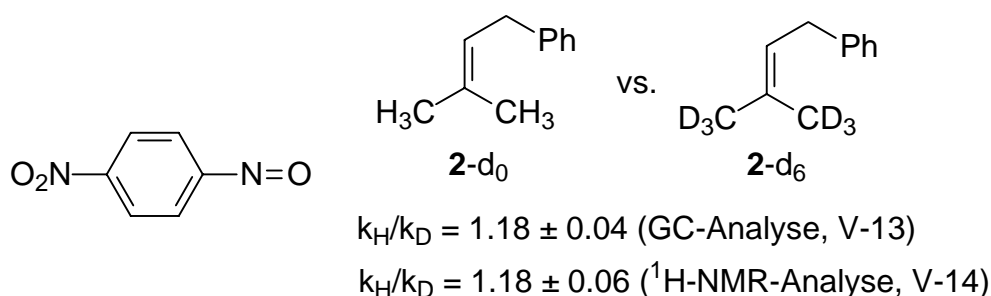


Abb. 3.1.1. Intermolekularer Isotopeneffekt in der En-Reaktion von $4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-NO}$ mit den trisubstituierten 3-Methyl-1-phenyl-2-butenen **1c-d**₀ und **1c-d**₆

3.1.3. Diskussion

Die intermolekularen und intramolekularen kinetischen Isotopeneffekte für die En-Reaktion von Nitrosoaren (ArNO und $\text{F}_5\text{C}_6\text{NO}$) in Tabelle 3.1.1, Triazolindion (TAD) und Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) in Tabelle 2.2.1 sind alle groß für *trans*- TME-d_6 und *gem*- TME-d_6 ($k_H/k_D \gg 1$; primäre Isotopeneffekte). Die Effekte sind beträchtlich kleiner für *cis*- TME-d_6 und für die intermolekulare Konkurrenz zwischen TME-d_0 und TME-d_{12} ($k_H/k_D < 2$). Diese Unterschiede in den intramolekularen KIEs zwischen *cis*-konfigurierten und *trans*-konfigurierten Methylgruppen, sowie der kleine intermolekulare Isotopeneffekt für die Konkurrenz zwischen TME-d_0 und TME-d_{12}

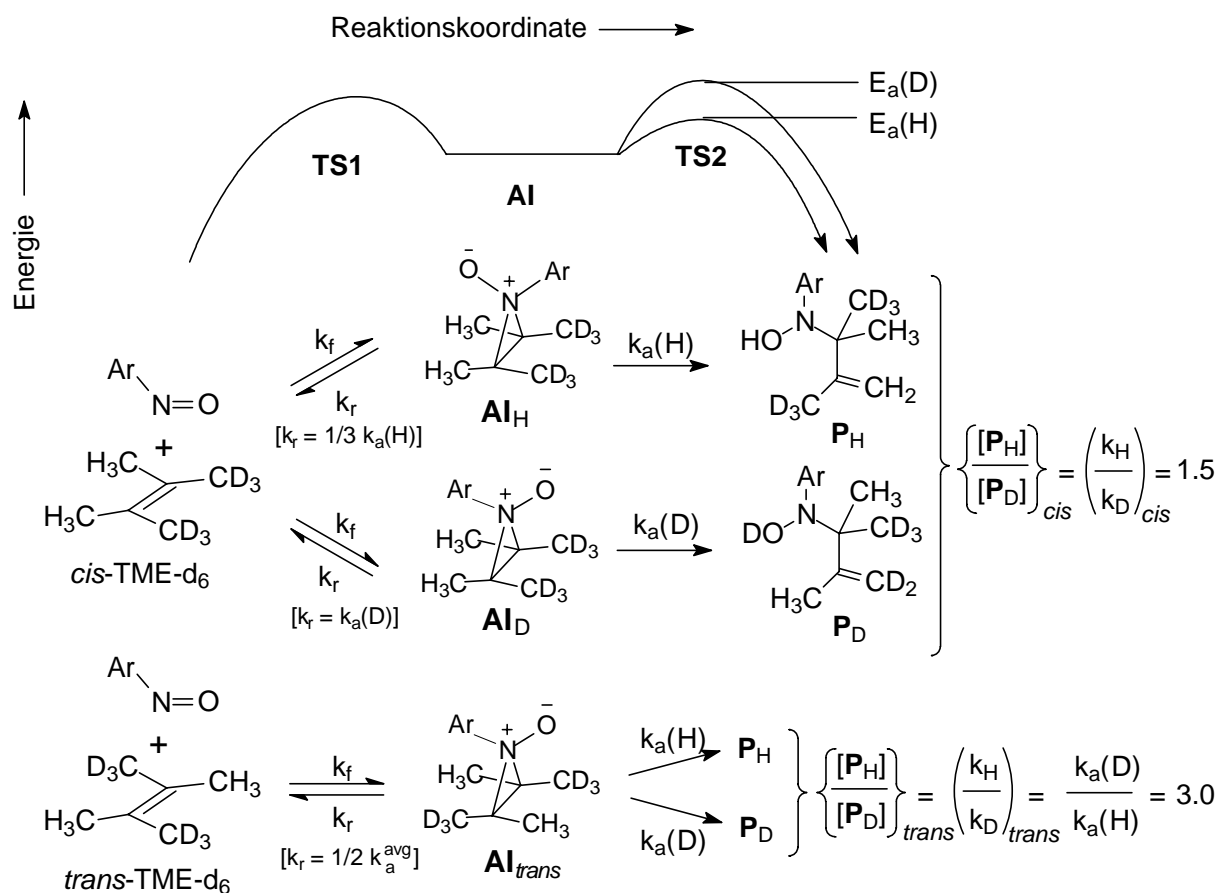
weisen auf ein Dreiringintermediat^{III} hin: Sobald für das Substratpaar TME-d₀/TME-d₁₂ und für *cis*-TME-d₆ das Dreiringintermediat zwischen Enophil und Olefin gebildet wurde, ist nur noch eine Art Isotop (entweder H oder D) für die Abstraktion vorhanden. Infolgedessen ist hier kein primärer Isotopeneffekt zu erwarten. Jedoch, im Gegensatz zum bis heute postulierten Mechanismus für die ArNO-En-Reaktion (*irreversible* Bildung des Aziridin-*N*-Oxids),¹⁷ lassen die hier beobachteten kinetischen Isotopeneffekte für *cis*-TME-d₆ und für die intermolekulare Konkurrenz zwischen TME-d₀ und TME-d₁₂ (Tabelle 3.1.1) auf eine *reversible* Bildung dieser Spezies schließen, wie schon für Carbonylenophile etabliert.⁵²

Bevor wir näher auf die mechanistische Analyse dieser Reversibilität eingehen, soll klargestellt werden, dass β -sekundäre oder sterische kinetische Isotopeneffekte die beobachteten k_H/k_D -Werte nicht verursachen können. Für die intermolekulare Konkurrenz zwischen TME-d₀ und TME-d₁₂ könnte ein β -sekundärer KIE im ersten geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt beobachtet werden. Jedoch würde die Rehybridisierung der olefinischen Kohlenstoffatome von sp^2 nach sp^3 , welche bei der Bildung des vorgeschlagenen Dreiringintermediats auftritt, zu einem inversen β -sekundären KIE ($k_H/k_D < 1$) von 1-4% per Deuteriumatom führen (insgesamt ca. 20% für die 12 allylischen D-Atome in TME-d₁₂).⁵⁴ Dieses wurde bereits für die intermolekulare Konkurrenz in der En-Reaktion von TAD mit β,β -Dimethylstyren-d₀/d₆^{21c} ($k_H/k_D = 0.76$) und Phoron-d₀/d₆⁵⁵ ($k_H/k_D = 0.90$) dokumentiert, für die der erste Schritt irreversibel ist. Für die En-Reaktion von ArNO mit TME-d₀/TME-d₁₂ wurde allerdings ein normaler KIE gefunden ($k_H/k_D = 1.98$). Außerdem wurde auch für *cis*-TME-d₆ ein erheblicher intramolekularer KIE beobachtet ($k_H/k_D = 1.5$, Tabelle 3.1.1), und hier kann kein β -sekundärer Isotopeneffekt im ersten Schritt entstehen, da beide allylische Positionen den gleichen Deuterierungsgrad haben (an jedem Ende der Doppelbindung ist eine CH₃- und eine CD₃-Gruppe). Ein sterischer Isotopeneffekt (eine CD₃-Gruppe ist ca. 10% kleiner als ein CH₃-Gruppe)^{54,56} könnte dies wiederum erklären, doch dann müsste für die intermolekulare Konkurrenz „ $k_H/k_D < 1$ “ beobachtet werden, da TME-d₁₂ sterisch weniger gehindert ist als TME-d₀.

Folglich liegt dem beobachteten KIE für die intermolekulare Isotopenkonkurrenz zwischen TME-d₀ und TME-d₁₂ und für die intramolekulare Konkurrenz in *cis*-TME-d₆ die Reversibilität bei der Bildung des Aziridin-*N*-oxid Intermediates zugrunde, wie in Schema 3.1.2 (nächste Seite) gezeigt. Hier ist hervorzuheben, dass die Intermediate **AI_H** und **AI_D** ausschließlich zu den

^{III} Im Folgenden wird dieses Intermediat für die Nitrosoaren-En-Reaktion zur Erklärung beobachteten KIEs und Selektivitäten als Aziridin-*N*-oxid bezeichnet, obwohl die Struktur dieser Zwischenstufe nicht gesichert ist. Das zusätzliche Auftreten von diradikalischen Intermediaten (siehe Sektion 2.2)²⁰ spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle, da die erhaltenen Ergebnisse nur durch das Dreiringintermediat erklärt werden können.

entsprechenden En-Produkten \mathbf{P}_H und \mathbf{P}_D weiterreagieren. Da die Übergangszustände $\mathbf{TS1}$ und $\mathbf{TS2}$ ähnliche Aktivierungsenergien besitzen, konkurriert die Rückreaktion des Intermediates zu den Edukten mit der Wasserstoff- oder Deuteriumabstraktion. Für den zweiten Schritt kann ein primärer Isotopeneffekt auftreten [$k_a(H)/k_a(D) > 1$], der über die Reversibilität die Produktverteilung für die intramolekulare Konkurrenz in *cis*-TME-d₆ und für die intermolekulare Konkurrenz zwischen TME-d₀ und TME-d₁₂ beeinflusst. Da die D-Abstraktion langsamer ist als die H-Abstraktion, bleibt mehr \mathbf{AI}_D übrig als \mathbf{AI}_H und folglich revertiert auch ein größerer Anteil des Intermediates \mathbf{AI}_D zurück. Daher wird mehr H-Abstraktion und somit $k_H/k_D > 1$ beobachtet.



Schema 3.1.2. Reaktionsprofil und Mechanismus für die En-Reaktion von ArNO mit *cis*-TME-d₆ und *trans*-TME-d₆ und kinetische Analyse der Reversibilität

Aus den beobachteten Isotopeneffekten für die En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol mit *cis*-TME-d₆ und *trans*-TME-d₆ (Tabelle 3.1.1, Eintrag 1), kann das Ausmaß der Reversibilität berechnet werden. Zu diesem Zweck wenden wir eine kinetische Analyse an, die vor kurzem eingesetzt wurde, um die Reversibilität der En-Reaktion von Carbonylenophilen zu bestimmen.⁵² Gleichung 1 zeigt den produktbildenden Schritt, und auf der Grundlage einer „steady-state“ Näherung kann Gleichung 2 abgeleitet werden (siehe Anhang für die explizite Herleitung aller Gleichungen), in beiden Gleichungen sind die Ausdrücke in

$$\left\{ \frac{[\mathbf{P}_H]}{[\mathbf{P}_D]} \right\}_{cis} = \frac{[\mathbf{AI}_H]}{[\mathbf{AI}_D]} \times \frac{k_a(H)}{k_a(D)} \quad (\text{Gl. 1}) \quad \frac{[\mathbf{AI}_H]}{[\mathbf{AI}_D]} = \frac{k_r + k_a(D)}{k_r + k_a(H)} \quad (\text{Gl. 2})$$

Schema 3.1.2 definiert. Die erste Gleichung drückt das Produktverhältnis $\{[\mathbf{P}_H]/[\mathbf{P}_D]\}_{cis}$, gebildet aus den Intermediaten \mathbf{AI}_H und \mathbf{AI}_D durch Wasserstoff- $[k_a(H)]$ und Deuterium-Abstraktion $[k_a(D)]$ aus, wobei das Produktverhältnis den experimentell beobachteten kinetischen Isotopeneffekt für *cis*-TME- d_6 darstellt $[(k_H/k_D)_{cis} = 1.5$ (Tabelle 3.1.1)]. Gleichung 2 basiert auf der Äquivalenz von Bildung und Weiterreaktion (bzw. Reversion) der Intermediate. Durch Verknüpfung beider Gleichungen erhält man Gl. 3, mit der die Konkurrenz zwischen Reversion (k_r) und Abstraktion

$$\left\{ \frac{[\mathbf{P}_H]}{[\mathbf{P}_D]} \right\}_{cis} \times \frac{k_a(D)}{k_a(H)} = \frac{k_r + k_a(D)}{k_r + k_a(H)} \quad (\text{Gl. 3})$$

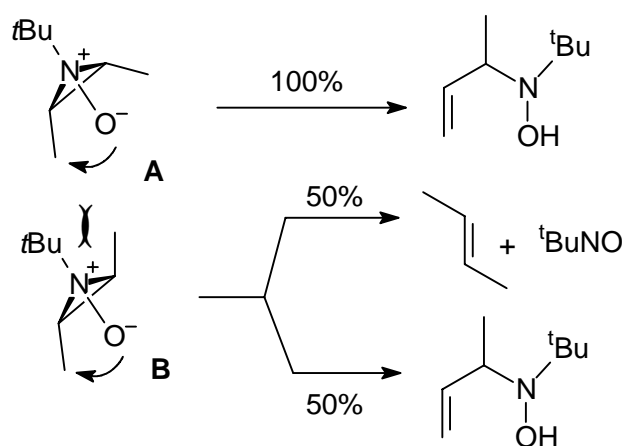
(k_a) berechnet werden kann, wenn man den primären kinetischen Isotopeneffekt $[k_a(H)/k_a(D)]$ für den produktbildenden, zweiten Abstraktionsschritt kennt. Dieser Wert ist aus dem *trans*-TME- d_6 Substrat erhältlich, für das das Produktverhältnis $\{[\mathbf{P}_H]/[\mathbf{P}_D]\}_{trans}$ wieder der experimentell beobachtete KIE ist $[(k_H/k_D)_{trans} = 3.0$ (Tabelle 3.1.1)]. Da der sterische Isotopeneffekt unwesentlich ist und β -sekundäre kinetische Isotopeneffekte im ersten Schritt für diese Substrate nicht auftreten (gleicher Deuterierungsgrad der beiden Enden der Doppelbindung), gibt der experimentelle kinetische Isotopeneffekt $(k_H/k_D)_{trans}$ den primären KIE für die H/D-Abstraktion im zweiten, produktbildenden Schritt wieder, d.h. $\{[\mathbf{P}_H]/[\mathbf{P}_D]\}_{trans} = k_a(H)/k_a(D) = 3.0$. Es sollte angemerkt werden, dass die Abwesenheit von sterischen und Sekundärisotopeneffekten im ersten Schritt die Voraussetzung für die Annahme ist, dass die Geschwindigkeitskonstanten der Intermediatbildung (k_f), Reversion (k_r) und Abstraktion $[k_a(H)$ und $k_a(D)]$ gleich sind für *cis*-TME- d_6 und *trans*-TME- d_6 . Substitution für $k_a(H)/k_a(D)$ und für $k_a(H)$ in Gl. 3 führt zu Gl. 4, in der jetzt alle Quotienten experimentell definiert sind. Aus Gl. 4 kann das Verhältnis von k_r zu $k_a(D)$

$$\left\{ \frac{[\mathbf{P}_H]}{[\mathbf{P}_D]} \right\}_{cis} \times \left\{ \frac{[\mathbf{P}_D]}{[\mathbf{P}_H]} \right\}_{trans} = \frac{k_r + k_a(D)}{k_r + \left\{ \frac{[\mathbf{P}_H]}{[\mathbf{P}_D]} \right\}_{trans} \times k_a(D)} \quad (\text{Gl. 4})$$

berechnet werden: Für die experimentellen Werte $\{[\mathbf{P}_H]/[\mathbf{P}_D]\}_{cis} = 1.5$ und $\{[\mathbf{P}_H]/[\mathbf{P}_D]\}_{trans} = 3.0$ erhält man die einfache Gleichung $k_r = k_a(D) = 1/3 k_a(H)$. Also, was auch immer die absoluten Werte k_r und k_a in der Reaktion mit *cis*-TME- d_6 sind, relativ gesehen geht das \mathbf{AI}_D -Intermediat zu gleichen Anteilen Reversion und Deuteriumabstraktion ein $[k_r = k_a(D)]$, während für das \mathbf{AI}_H -Intermediat die Wasserstoffabstraktion dreimal schneller als die Reversion ist $[k_r = 1/3 k_a(H)$, siehe Anhang].

Für das Substrat *trans*-TME-d₆ wird nur eine Art Intermediat gebildet, nämlich **AI_{trans}**. Dieses geht dann Wasserstoff- [k_a(H)] und Deuterium-Abstraktion [k_a(D)] zu den En-Produkten ein (Schema 3.1.2). Somit müssen beide Geschwindigkeitskonstanten für die Wasserstoff- [k_a(H)] und Deuterium-Abstraktion [k_a(D)] berücksichtigt werden und es muss ein Durchschnitt (k_a^{avg}) aus k_a(H) und k_a(D) für *trans*-TME-d₆ berechnet werden um die Konkurrenz von Reversion und Abstraktion zu erfassen. Dies erfolgt nach $k_a^{avg} = [k_a(H) + k_a(D)] / 2 = 2 k_a(D)$. Da gilt $k_r = k_a(D)$, folgt $k_r = \frac{1}{2} k_a^{avg}$ für *trans*-TME-d₆. Somit revertiert das Intermediat **AI_{trans}** für *trans*-TME-d₆ halb so schnell zu Olefin und Enophil als es zu den En-Produkten **P_H** und **P_D** reagiert (Schema 3.1.2). Für die intermolekulare Konkurrenz zwischen TME-d₀ und TME-d₁₂ und die intramolekulare Konkurrenz für *gem*-TME-d₆, müssen zusätzlich sekundäre kinetische Isotopeneffekte im ersten Reaktionsschritt berücksichtigt werden. Folglich ist es schwierig, den Umfang der Reversion für diese Substrate zu schätzen, aber die Werte sollten im gleichen Bereich liegen.

Auf der Suche nach Ursachen für diese hohe Rückreaktionsrate der Intermediate in der En-Reaktion von ArNO mit TME muss an die relevante Arbeit von Baldwin erinnert werden (siehe auch Schema 2.2.1).¹⁹ Hier wurden durch Thermolyse der authentischen Aziridin-*N*-oxide bei -30 °C die En-Produkte, sowie die Fragmentierungsprodukte (Nitroso-Enophil und Alken) beobachtet sobald die Wasserstoffabstraktion behindert war (Schema 3.1.3). Die Hinderung der Abstraktion

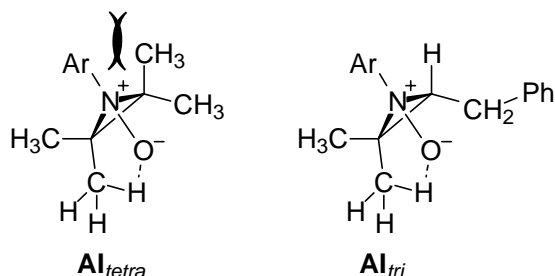


Schema 3.1.3 Sterische Hinderung der H-Abstraktion entlang der *skew*-Anordnung bei der Thermolyse der authentischen Aziridin-*N*-Oxide **A** und **B**

resultiert aus der sterischen Hinderung der *skew*-Anordnung³⁷ des Enophils schräg zur Doppelbindung im Aziridin-*N*-Oxid **B**. Sobald das Sauerstoffatom der *N*-Oxid Funktionalität zur allylischen Methylgruppe hinstrebt, stößt auf der anderen Seite die *tert*-Butylgruppe mit der *trans*-Methylgruppe zusammen, so dass die Wasserstoffabstraktion behindert wird und

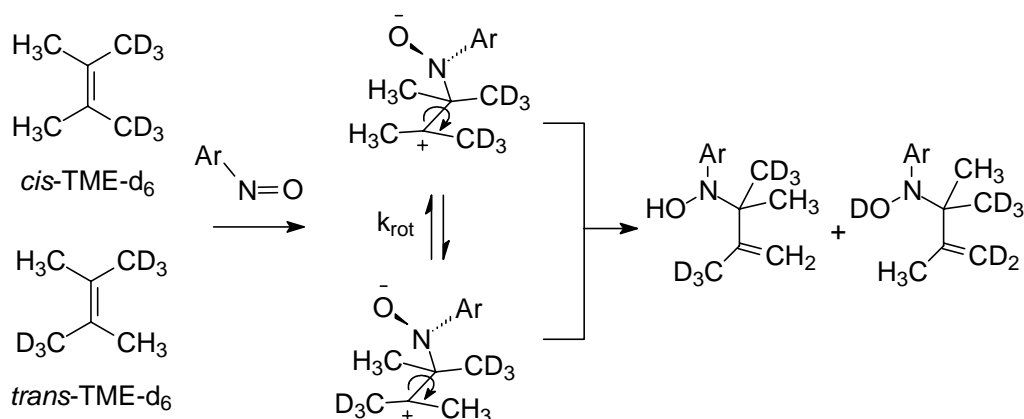
zusätzlich die Fragmentation zu Alken und Nitrosoalkan stattfindet. Diese Hinderung ist im Aziridin-*N*-oxid **A** nicht vorhanden und es findet ausschließlich Wasserstoffabstraktion zum Endprodukt statt (Schema 3.1.3).

Analog ergibt sich für das tetrasubstituierte Aziridin-*N*-oxid-Intermediat **AI_{tetra}** aus der En-



Reaktion von ArNO mit TME, die gleich sterische Hinderung zwischen der Arylgruppe des Enophils und der allylischen Methylgruppe. Dies vergrößert die Aktivierungsenergie für den zweiten Schritt, und folglich wird die Reversion bevorzugt. Dies wurde durch die Unterschiede zwischen der intermolekularen Konkurrenz der tetrasubstituierten Substrate TME-*d*₀ und TME-*d*₁₂ ($k_H/k_D = 1.98$, Tabelle 3.1.1) und der trisubstituierten 3-Methyl-1-phenyl-2-butene **1c**-*d*₀ und **1c**-*d*₆ ($k_H/k_D = 1.18$, Abb. 3.1.1) belegt. Für das trisubstituierte Substrat ist der kinetische Isotopeneffekt viel kleiner als für das tetrasubstituierte TME. Logischerweise ist im Fall des trisubstituierten Alkens die *skew*-Anordnung und somit die Wasserstoffabstraktion in **AI_{tri}** weniger behindert und somit die Reversionsrate und der durch Reversion verursachte KIE geringer. Im tetrasubstituierten Substrat ist durch die sterische Hinderung der *skew*-Anordnung die Barriere des zweiten Schrittes vergrößert und die Reversion wird mehr bevorzugt.

Es bleibt zu klären, ob die beobachteten kinetischen Isotopeneffekte durch ein irreversibel gebildetes, acyclisches Intermediat (Diradikal oder Zwitterion), wie es im Kenntnisstand erwähnt worden ist (Sektion 2.2),²⁰ gedeutet werden können. Für die *cis*-TME-*d*₆ und *trans*-TME-*d*₆ Substrate müssten hier die k_H/k_D -Werte identisch sein, da eine Isomerisierung der acyclischen Intermediate durch Rotation um die CN- und CC-Bindungen schnell sein sollte (Schema 3.1.4).^{20c}



Schema 3.1.4. Isomerisierung der acyclischen Intermediate in der En-Reaktion von ArNO mit *cis*-TME- d_6 und *trans*-TME- d_6

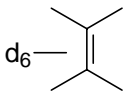
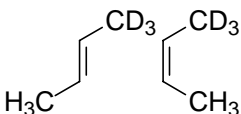

Partielle, gehinderte Rotation um die CN- und CC-Bindungen im acyclischen, zwitterionischen oder diradikalischen Intermediat, wie für die **DI** Spezies ($X = \text{N}$ und $Y = \text{O}$ für ArNO) in Schema 2.2.2, kann zwar den intramolekularen KIE für *cis*-TME- d_6 , aber nicht den intermolekularen KIE ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.98$) für die Konkurrenz zwischen TME- d_0 und TME- d_{12} erklären, da diese Isomerisierung nur ein intramolekularer Austausch zwischen den beiden Seiten der Doppelbindung ist und kein intermolekularer Prozess.

Im intermolekularen Fall muss allerdings wieder ein β -sekundärer kinetischer Isotopeneffekt betrachtet werden, da dieser im ersten Reaktionsschritt auftreten kann (eine β - CH_3 Gruppe ist zur Hyperkonjugation wirkungsvoller als CD_3).^{54, 57} Für ein zwitterionisches oder diradikalisches Intermediat wird das gebildete sp^2 -Zentrum besser durch CH_3 stabilisiert als durch eine CD_3 -Gruppe in der β -Position. Folglich ist für das **DI** Intermediat in Schema 2.2.2 ein normaler Isotopeneffekt von 5-15% pro vicinalem Deuterium (maximal ca. 90% für 6 D) möglich.⁵⁸ Jedoch muss auch die Änderung in der Hybridisierung von sp^2 zu sp^3 für die gebildete CN-Bindung betrachtet werden, was einen inversen kinetischen Isotopeneffekt von ca. 10-20% für sechs D-Atome erwarten lässt.^{21c, 55} Von diesen beiden entgegengesetzten Effekten ist der erste (die Hyperkonjugation) stärker, und so wird ein normaler Isotopeneffekt erwartet ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} > 1$), aber kaum im beobachteten Ausmaß ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.98$). Außerdem kann für den intramolekularen KIE mit *cis*-TME- d_6 ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.5$), wieder kein β -sekundärer Isotopeneffekt im ersten Reaktionsschritt auftreten (beide Enden der Doppelbindung sind gleich deuteriert). Infolgedessen kann ein acyclisches Intermediat ausgeschlossen werden und Reversibilität stellt die beste mechanistische Erklärung für die erhaltenen Daten dar.

Allerdings existiert noch eine weitere, alternative Begründung für die beobachteten KIEs in *cis*-TME- d_6 und für die intermolekulare Konkurrenz im Substratpaar TME- d_0 /TME- d_{12} .⁵⁹ Sie stützt sich auf den so genannten *cis*-Effekt (siehe Kenntnisstand 2.2.1.1), in dem das

($^1\text{O}_2$ -)Enophil von den allylischen Wasserstoffatomen des Alkensubstrates im ersten Übergangszustand vorkoordiniert wird. Diese Koordination schwächt die CH(D)-Bindung, und die resultierende Abnahme der Kraftkonstante senkt die Nullpunktsenergie. Die Absenkung ist für das leichtere H-Isotop größer (höhere Nullpunktsenergie) und kann einen normalen Isotopeneffekt im ersten Reaktionsschritt verursachen ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} > 1$).⁵⁴ Jedoch erklärt diese Deutung nicht die experimentelle Tatsache, dass *cis*-TME- d_6 und das TME- d_0/d_{12} -Paar nur in der ArNO En-Reaktion einen signifikanten kinetischen Isotopeneffekt zeigen und dieser für TAD und $^1\text{O}_2$ vernachlässigbar ist (siehe Werte für TME in Tabelle 3.1.2). Der Grund dafür scheint die erhöhte Intermediatversion in der En-Reaktion von ArNO zu sein, da die *skew*-Anordnung zur Wasserstoffabstraktion hier sterisch mehr gehindert ist (s.o.).

Tabelle 3.1.2. Übersicht der Intramolekularen und Intermolekularen Isotopeneffekte in den En-Reaktionen ArNO (hier $\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-NO}$), PTAD und $^1\text{O}_2$ mit di-, tri- und tetrasubstituierten Alkenen

	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ (intramolekular)			$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ (intermolekular)		
						
	TME- d_6			<i>E/Z</i> -2-Buten- d_3	TME	
	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>gem</i>		d_0 vs. d_{12}	
ArNO	1.5	3.0	4.0	nicht reaktiv	1.98	
PTAD	1.1	3.7	5.6	1.29	5.36	
$^1\text{O}_2$	1.06	1.4	1.4	1.25	1.38	

Im Hinblick auf die mechanische Parität der Reaktionen der isoelektronischen Enophile ArNO, TAD und $^1\text{O}_2$, ist es nicht erstaunlich, dass für alle drei Enophile reversible Bildung der Dreiringintermediate auftritt. Natürlich hängt es vom Substrat ab, ob die Reversibilität experimentell detektiert werden kann oder vernachlässigbar gering ausfällt. In der En-Reaktion mit weniger nukleophilen, disubstituierten Substraten (*E*- und *Z*-2-Buten- d_3) wurde Reversibilität auch für TAD und $^1\text{O}_2$ vermutet. Für diese Enophile zeigt *E*-2-Buten- d_3 einen signifikanten, nicht vernachlässigbaren Isotopeneffekt, obwohl wie im Fall von *cis*-TME- d_6 keine H/D-Isotopenkonkurrenz stattfinden kann, sobald das Intermediat gebildet ist (siehe eingetragene Werte in Tabelle 3.1.2).⁶⁰ Daher wurde hier auch für TAD und $^1\text{O}_2$ reversible Intermediatbildung angenommen [wobei die alternative Erklärung der Vorkoordination mit den allylischen H/D-Atomen (s.o.) später, in einer theoretischen Arbeit⁵⁹ postuliert wurde]. Leider können diese

Werte für TAD und $^1\text{O}_2$ nicht direkt mit ArNO verglichen werden, weil das Nitrosaren-Enophil mit disubstituierten Alkenen nicht reagiert.

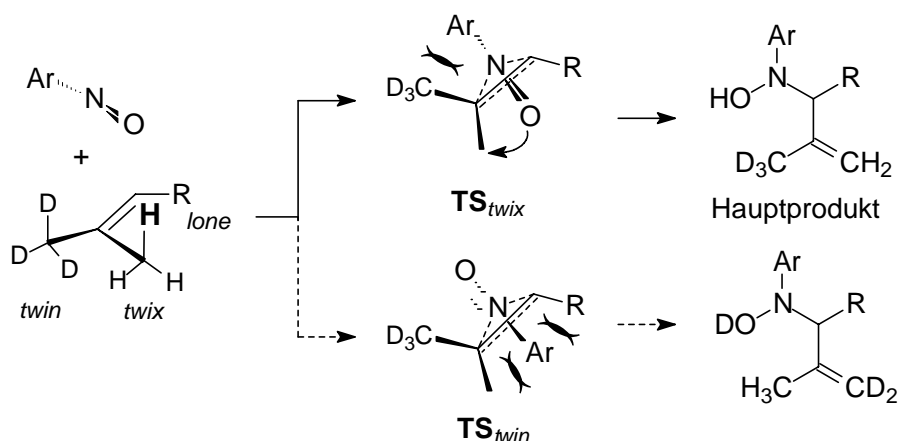
Mit den tetrasubstituierten TME-Substraten sind die experimentellen $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ -Werte für $^1\text{O}_2$ und TAD ca. 10% (Tabelle 3.1.2). Dies liegt innerhalb der Fehlergrenze und wurde somit bisher immer vernachlässigt. Wegen der, verglichen mit 2-Buten, erhöhten Reaktivität des tetrasubstituierten TME und dem Fehlen der sterischen Hinderung, die im Falle von ArNO auftritt, ist die Reversionsrate hier sehr klein. Doch treten für TAD im ersten Reaktionsschritt auch inverse β -sekundäre kinetische Isotopeneffekte auf (s.o.), die dem normalen, primärem KIE aus der Reversibilität entgegenwirken.^{21c, 55} Für $^1\text{O}_2$ werden allgemein nur sehr kleine primäre Isotopeneffekte beobachtet aufgrund der hohen Reaktivität dieses Enophils [stark exotherme Reaktionen zeigen kleine Isotopeneffekte, da ein früher Übergangszustand auftritt, in der die CH(D)-Bindung erst leicht gedehnt ist].⁵⁴ Infolgedessen kann die Reversibilität bei der Bildung des Intermediates für $^1\text{O}_2$ und TAD mit TME auch einfach nur maskiert sein. Gorman hat in seiner Arbeit über $^1\text{O}_2$ den intermolekularen KIE für das TME- d_0 /TME- d_{12} Paar ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.1$) schon damals als Hinweis für reversible Intermediatbildung angenommen.¹⁸ Für ArNO ist jedenfalls ein klares, überzeugendes Beispiel für die Rückreaktion der Intermediate gegeben und auf Basis der mechanistischen Äquivalenz dieser drei Heteroatom-Enophile ArNO, TAD und $^1\text{O}_2$ sollte Reversibilität in mechanistischen Untersuchungen künftig berücksichtigt werden.

Zusammenfassend kann aus den hier beobachteten $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ -Werten für die Nitrosoaren-En-Reaktion gefolgert werden, dass ein schrittweiser Mechanismus mit reversibler Bildung des intermediären Aziridin-*N*-oxids erfolgt. Dieses Phänomen der Reversibilität resultiert aus einem empfindlichen Gleichgewicht der Aktivierungsenergien im ersten und zweiten Schritt der En-Reaktion und ist keine mechanistische Eigenheit für ArNO, sondern kann auch in der En-Reaktion von TAD und $^1\text{O}_2$ auftreten. ArNO ist wegen seiner gemäßigten Reaktivität und seines hohen sterischen Anspruchs selektiver und die involvierten Zwischenstrukturen tendieren mehr zur Reversion. Folglich ist ArNO eine nützliche Sonde um einen mechanistischen Einblick in die Heteroatom-En-Reaktion zu erhalten.

3.2. Regioselektivität in der Nitrosoaren-En-Reaktion mit Alkenen

3.2.1. Problemstellung

Die sehr hohe *twix*-Regioselektivität in der Nitrosoaren-En-Reaktion mit trisubstituierten Alkenen konnte durch unterschiedliche sterische Wechselwirkungen in den Übergangsstrukturen des ersten Reaktionsschritts TS_{twix} und TS_{twin} erklärt werden (*skew*-Effekt, siehe Sektion 2.2.1.3).³⁷ In TS_{twin} ist der Arylrest des Nitrosoaren-Enophils sterisch durch den *lone*- und *twix*-Substituenten behindert (Schema 3.2.1). In TS_{twix} zeigt der Arylrest auf die freie Ecke des



Schema 3.2.1. Übergangsstrukturen TS_{twix} und TS_{twin} in der Nitrosoaren-En-Reaktion [Zur Differenzierung der regioisomeren En-Produkte (*twix* und *twin*), müssen die beiden Positionen unterschiedlich substituiert oder eine der beiden deuteriummarkiert werden.]

Substrats und die sterischen Wechselwirkungen sind reduziert (*skew*-Effekt). Daraus folgt bevorzugte Wasserstoffabstraktion am *twix*-Substituenten.

Der Einfluss der Substituenten an der *lone*-Position auf die relativen Geschwindigkeitskonstanten (k_{rel}) der En-Reaktion wurde durch intermolekulare Konkurrenzexperimente für verschiedene trisubstituierte Alkene bereits bestimmt (Abb. 3.2.1). Sterisch

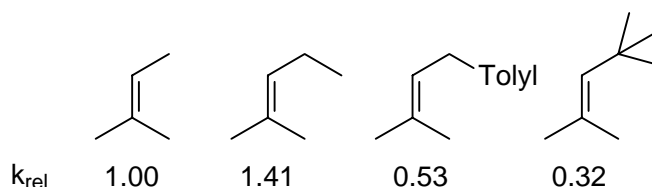


Abb. 3.2.1. Relative En-Reaktivität von *lone*-substituierten 2-Methyl-2-butenen mit ArNO

anspruchsvolle *lone*-Substituenten wie die Tolylgruppe und die *tert*-Butylgruppe verringern die En-Reaktivität erheblich, was wieder durch die sterische Abstoßung erklärt werden kann. Der *lone*-Substituent und die Arylgruppe des Enophils sind sich im jeweiligen TS_{twin} im Weg und die Aktivierungsenergie wird durch Vergrößerung von R_{lone} erhöht.

In diesem Kontext ist es mechanistisch aufschlussreich, die *twix/twin*-Regioselektivität der Nitrosoaren-En-Reaktion für sterisch unterschiedliche *lone*-Substituenten zu bestimmen. Hierzu sollen verschiedene *twin*-deuteriummarkierte Alkene (zur Unterscheidung der *twix/twin*-Abstraktion) untersucht werden. Verglichen mit dem einfachsten trisubstituierten Substrat, 2-Methyl-2-buten, sollte sich mit steigendem sterischen Anspruch des *lone*-Substituenten die Regioselektivität vergrößern (Abb. 3.2.2).

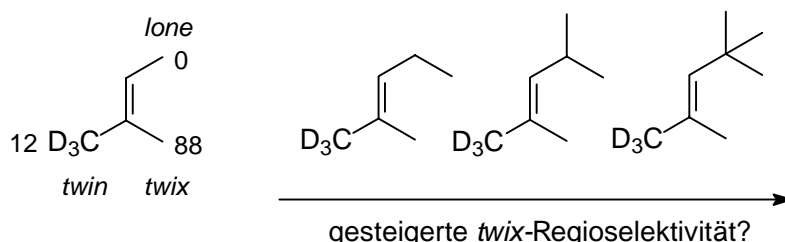
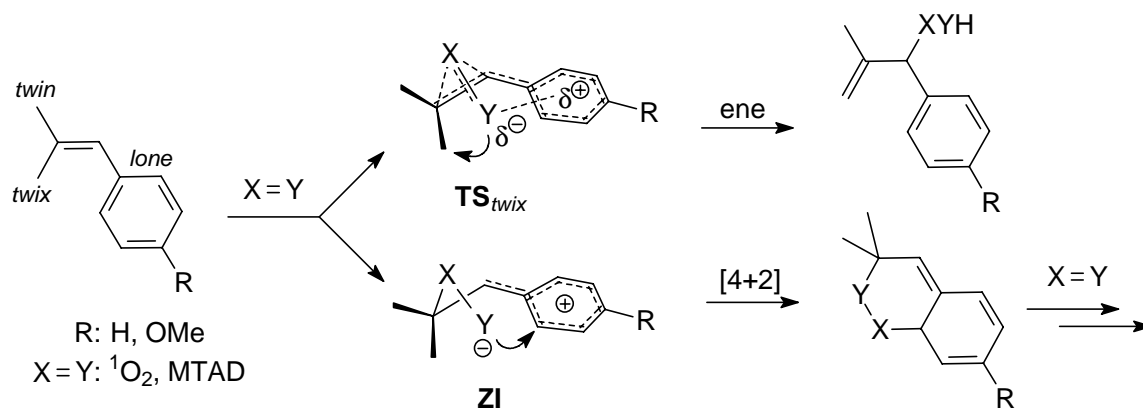


Abb. 3.2.2. Sterischer Einfluss des *lone*-Substituenten auf die *twix/twin*-Regioselektivität in der ArNO-En-Reaktion mit trisubstituierten Alkenen

In der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ und TAD mit den analogen, *lone*-arylsubstituierten β,β -Dimethylstyrenen konnte eine erhöhte *twix*-Regioselektivität beobachtet werden.^{20c, 21c} Dies wurde durch Koordination zwischen dem partiell negativen Teil des Enophils und der durch Konjugation partiell positiv geladenen *lone*-Arylgruppe in TS_{twix} erklärt (Schema 3.2.2).



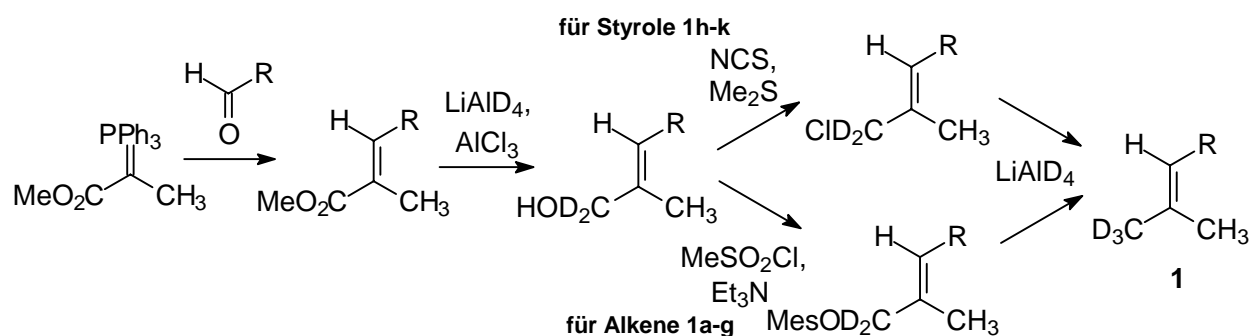
Schema 3.2.2. Koordinierende Effekte in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit *lone*-arylsubstituierten Styrenen und das Auftreten von [4+2]-Cycloaddition *via* zwitterionischer Intermediate **ZI**

Außerdem tritt in der Reaktion von $^1\text{O}_2$ und TAD mit diesen Styrenen auch [4+2]-Cycloaddition auf.^{20c, 21c, 61} Durch die Stabilisierung einer positiven Ladung in Konjugation zur *lone*-Arylgruppe treten zwitterionische Intermediate (**ZI**) auf (besonders wenn Sie durch elektronenreiche Arylgruppen stabilisiert werden, Schema 3.2.2, R = OMe). Diese cyclisieren zum [4+2]-Cycloadditionsprodukt. Eine konzertierte [4+2]-Cycloaddition unter Verlust der Aromatizität ist ungünstig im ersten Reaktionsschritt.

Für die Reaktionen von ArNO mit diesen Styrenen soll nun auch die Modenselektivität (En-Reaktion versus [4+2]-Cycloaddition) und Regioselektivität (*twix* versus *twin*) bestimmt werden. Dies verspricht aufklärende Einblicke in den Mechanismus der Heteroatom-En-Reaktion mit Styrenen, da das Nitrosoaren ein in hohem Grade selektives Enophil ist und empfindlicher auf sterische und elektronische Steuerung der Regioselektivität reagiert als $^1\text{O}_2$ und TAD.

3.2.2. Ergebnisse

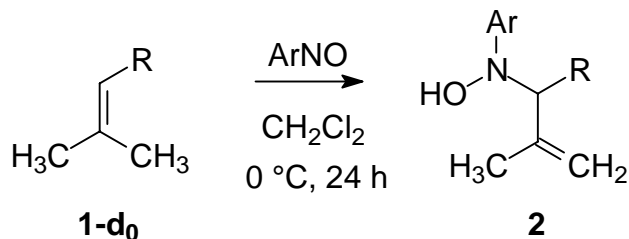
Zunächst wurden für diese Studie die *twin*-deuteriummarkierten Alkene und Styrene mit den verschiedenen *lone*-Substituenten analog zur Literatur dargestellt.^{62, 63} Durch stereoselektive Wittig-Kopplung der entsprechenden Aldehyde mit Methyl-2-triphenylphosphoranylidenpropanoat erhielt man die gewünschten *E*-konfigurierten Methylester, welche mit LiAlD₄ zu den Allylalkoholen reduziert wurden (Schema 3.2.3). Diese wurden mesyliert oder, im Falle der Styrene **1h-k**, in die entsprechenden Chloride umgewandelt für die weitere, vollständige Reduktion mit LiAlD₄ zu den *twin*-deuteriummarkierten Alkenen **1**.^{20c}



Schema 3.2.3. Synthese der trisubstituierten *twin*-deuteriummarkierten Olefinsubstrate **1a-k**

Um die Authentizität der ArNO-En-Produkte dieser Substrate zu bestätigen, wurden auch die Reaktionen mit den unmarkierten Alkenen **1-d₀** (dargestellt analog zur Literatur⁶⁴) im präparativen Maßstab in CH₂Cl₂ durchgeführt, und die erhaltenen En-Produkte wurden vollständig charakterisiert (Tabelle 3.2.1). Da die *twix*- und *twin*-Substituenten hier gleich sind, wurde für die En-Reaktion nur ein Regioisomer erhalten. Für die Styrene **1h-k(-d₀)** wurde ausschließlich En-Reaktion beobachtet und es trat keine [4+2]-Cycloaddition auf. Die En-Produkte aus den Alkenen **1a-g(-d₀)** konnten in guter Ausbeute erhalten werden (Einträge 1-7, V-3, V-15V-20). Da die Reaktivität der arylkonjugierten Doppelbindung geringer ist, wurden für die Styrene zwei Äquivalente Olefin eingesetzt und die Ausbeute ist geringer, speziell für das elektronenarme Substrat **1k-d₀**, (Einträge 7-11, V-21V-24).

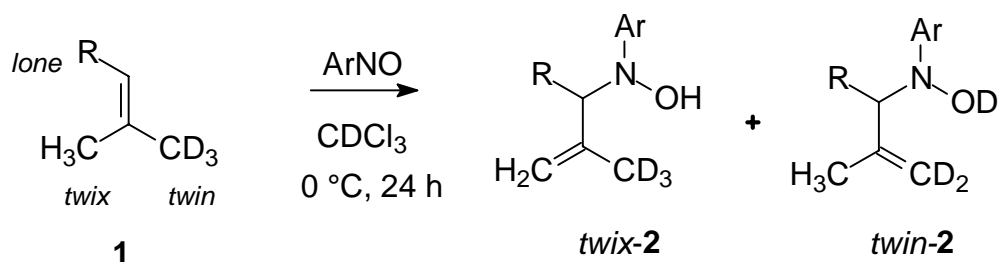
Tabelle 3.2.1. Synthese der En-Produkte von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) und den trisubstituierten Olefinen **1-d₀**



Eintrag	Versuch (V-)	R	Alken (Äquiv.)	Ausbeute ^a [%]
1	15	Me	1a-d₀ (1.0)	63
2	16	Et	1b-d₀ (1.0)	51
3	3	PhCH ₂	1c-d₀ (1.0)	59
4	17		1d-d₀ (1.0)	33
5	18	ⁱ Pr	1e-d₀ (1.0)	44
6	19		1f-d₀ (1.0)	38
7	20	^t Bu	1g-d₀ (1.0)	61
8	21	4-MeO-C ₆ H ₄	1h-d₀ (2.0)	31
9	22	4-Me-C ₆ H ₄	1i-d₀ (2.0)	30
10	23	Ph	1j-d₀ (2.0)	28
11	24	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	1k-d₀ (2.0)	12

^a Isoliertes En-Produkt nach Aufarbeitung, gravimetrisch bestimmt, Fehlergrenze ca. 3%.

Die En-Reaktionen von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den *twin*-deuteriummarkierten Alkenen im analytischen Maßstab in CDCl₃ gab die erwarteten regioisomeren En-Produkte der *twix*- und *twin*-Wasserstoffabstraktion, die durch ¹H-NMR-Spektroskopie identifiziert und quantifiziert wurden (Tabelle 3.2.2, V-25V-34).

Tabelle 3.2.2. Regioselektivität in der En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den trisubstituierten deuteriummarkierten Olefinen **1**


Eintrag	Versuch (V-)	R	Alken (Äquiv.)	Umsatz ^{a,b} [%]	Regioselektivität ^b	
					<i>twix</i>	<i>twin</i>
1	- ^c	Me	1a (1.7)	71	88	12
2	25	Et	1b (1.3)	87	83	17
3	26	PhCH ₂	1c (1.5)	77	86 ^d	14
4	27		1d (1.5)	86	83 ^d	17
5	28	<i>i</i> Pr	1e (1.3)	78	83	17
6	29		1f (1.5)	87	86 ^d	14
7	30	<i>t</i> Bu	1g (1.2)	90	> 95 ^d	< 5
8	31	4-MeO-C ₆ H ₄	1h (3.0)	57	> 95	< 5
9	32	4-Me-C ₆ H ₄	1i (3.0)	26	> 95	< 5
10	33	Ph	1j (3.0)	18	> 95	< 5
11	34	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	1k (3.0)	11	> 95	< 5

^a Normalisiert auf ein Äquivalent Olefin. ^b Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie, Fehlergrenze ca. 5%, Mb. > 95%. ^c Werte aus Lit. 37a. ^d Werte korrigiert auf die stereochemische Reinheit der Alkene (siehe 5.4.1).

Für die *lone*-alkylsubstituierten Alkene **1a-f** (Einträge 1-6; V-25V-29), ist die *twix*-Selektivität mit ungefähr 85 ± 3% ziemlich konstant, während für das *tert*-Butylderivat **1g** (Eintrag 7; V-30), ausschließlich das *twix* Regioisomer gebildet wird (> 95%). Für das Ethylsubstrat **1b** (Eintrag 2; V-25), sind ungefähr 16% des En-Produktes (Hydroxylamin) *in-situ* durch das Enophil zum entsprechenden Nitron oxidiert und zu seinem Keton hydrolysiert worden (siehe auch Sektion 2.1).^{10a, 41, 37} Glücklicherweise wird die Regioselektivität nicht durch diese Nebenreaktion

beeinflusst, da die zwei regioisomeren En-Produkte durch das Nitroso-Enophil gleich schnell oxidiert werden. Dies wurde durch ein Kontrollexperiment für die regioisomeren ArNO-En-Produkte von *E*- und *Z*-3-methyl-2-penten nachgewiesen.^{37e}

Für die Styrene **1h-k** mit *lone*-Arylsubstituenten wird ausschließliche *twix*-Regioselektivität (> 95%) beobachtet (Einträge 8-11; V-31-34). Für diese weniger reaktiven Substrate war erwartungsgemäß auch der Umsatz niedriger als für die Alkene **1a-g**. Für die Styrene **1h-k** konnte für ArNO nur En-Reaktion beobachtet werden; es trat keine [4+2]-Cycloaddition auf, wie in der Reaktion mit TAD und ¹O₂.^{20c, 21c, 61}

3.2.3. Diskussion

In Analogie zu den jüngst untersuchten trisubstituierten Alkenen³⁷ zeigt die Nitrosoaren-En-Reaktion eine sehr hohe *twix*-Regioselektivität für alle *lone*-substituierten Derivate **1a-k**. Für die alkylsubstituierten Fälle **1a-f** (das *tert*-Butylderivat **1g** fällt aus der Reihe, da hier ausschließlich das *twix*-Regioisomer gebildet wird, woraus sich mechanistisch wichtige Details ergeben, s.u.) wird das *twix*-En-Produkt zu ca. 85% gebildet, während für die *lone*-arylsubstituierten Styrene **1h-k** ausschließliche Bildung des *twix*-Regioisomers beobachtet wird. Dies zeigt, dass unterschiedliche steuernde Effekte in diesen zwei Typen von Substraten wirken. Während für die *lone*-alkylsubstituierten Substrate **1a-g** sterische Effekte die *twix*-Regioselektivität begünstigen (85 ±3%), erhöht eine zusätzliche Koordination des Enophils durch den *lone*-Arylring für die arylsubstituierten Derivate **1h-k** die *twix*-Regioselektivität (>95%). Dies zeigt sich besonders deutlich beim Vergleich der beiden Substrate **1f** (R_{*lone*} = Cyclohexyl) und **1j** (R_{*lone*} = Phenyl), in denen der *lone*-Substituent etwa den gleichen sterischen Anspruch hat, aber unterschiedliche elektronische Eigenschaften. Diese Substrate zeigen auch unterschiedliche Regioselektivitäten (Tabelle 3.2.1, Einträge 6 und 10). Die mechanistischen Eigenheiten der beiden Substratsätze sollen im Folgenden getrennt erklärt werden.

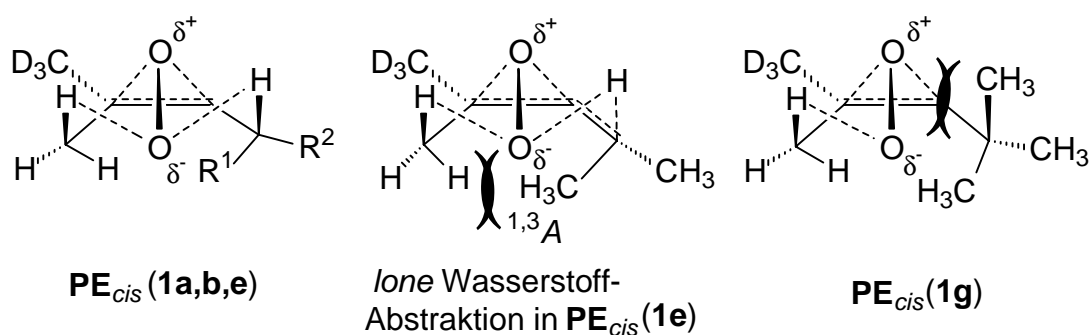
Regioselektivität in der ArNO En-Reaktion mit den alkylsubstituierten Alkenen **1a-g**

Zum Vergleich ist hier zunächst eine Übersicht mit den Regioselektivitäten En-Reaktion von ArNO und ¹O₂^{21b, 25} für die Substrate mit einfachen *lone*-Alkylgruppen Me (**1a**), Et (**1b**), *i*-Pr (**1e**), *t*-Bu (**1g**) gegeben (Abb. 3.2.3).

Abb. 3.2.3. Regioselektivitäten der En-Reaktion von ArNO und $^1\text{O}_2$ mit trisubstituierten Alkenen

Alken	1a	1b	1e	1g
Enophil				
ArNO	 12 88	 17 83	 17 83	 <5 >95
$^1\text{O}_2$	 7 40	 7 50	 14 86	 76 24

Es ist mechanistisch aufschlussreich, zuerst die Werte für das bekannte $^1\text{O}_2$ -Enophil zu betrachten, für das eine regiochemische Tendenz offensichtlich ist. Mit anwachsendem sterischem Anspruch des *lone*-Substituenten sinkt die *cis*-Selektivität (*twix + lone*) ab. Die sehr hohe *cis*-Regioselektivität für **1a** und **1b** rührt von der Koordination des Enophils mit den allylischen Wasserstoffatomen in der *cis*-konfigurierten pereperoxidartigen Struktur PE_{cis} her (Abb. 3.2.4, zu *cis*-Effekt siehe Sektion 2.2.1.1).^{21a,b, 25-27}


Abb. 3.2.4. Sterische Wechselwirkungen in der *cis*-konfigurierten pereperoxidartigen Struktur PE_{cis} der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$

Im Substrat **1e** ist die Wasserstoffabstraktion an der *lone*-Isopropylgruppe durch die ungünstige 1,3-Allylspannung ($^{1,3}A$), welche sich während der *lone*-Wasserstoffabstraktion in PE_{cis} aufbaut, gehindert, und so ist die *lone*-Selektivität in **1e** vermindert. Für die Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit Substrat **1g** erzwingt die *lone-tert*-Butylgruppe Wasserstoffabstraktion an *twix*-Seite, d. h. der „anti-*cis*-Effekt“ (siehe Sektion 2.2.1.1)^{20b} wird beobachtet. Die sterische Belastung durch die *lone-tert*-Butylgruppe auf der *cis*-Seite hindert die Bildung von PE_{cis} für das Substrat **1g** (Abb. 3.2.4), und die *twix*-Reaktivität herrscht vor (Abb. 3.2.3).

Im Gegensatz zu $^1\text{O}_2$ (*cis*-Effekt, s.o.) ist für das ArNO-Enophil (*skew*-Effekt, siehe Sektion 2.2.1.3)³⁷ die Arylgruppe sterisch anspruchsvoller als das gegenüberliegende Sauerstoffatom der Nitrosofunktionalität. Somit sind für alle Substrate **1a-g** in den *cis*-konfigurierten Übergangsstrukturen der Nitrosoaren En-Reaktion, nämlich TS_{twix} , die sterischen Abstoßungen geringer als in TS_{twin} (Abb. 3.2.5); folglich wird das *twix*-Regioisomer als Hauptprodukt gebildet.

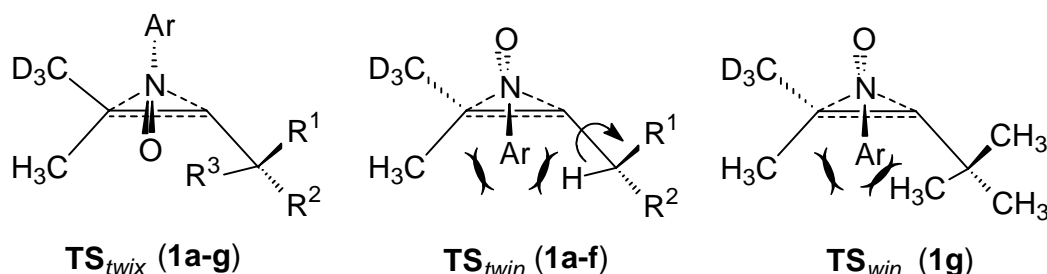


Abb. 3.2.5. Sterische Wechselwirkungen mit dem *lone*-Substituenten in den Übergangsstrukturen TS_{twix} und TS_{twin}

Die Tatsache, dass ein ungefähr gleiches (ca. 85:15) *twix/twin*-Verhältnis für alle Substrate **1a-f** beobachtet wird, kann durch die bevorzugte Konformation erklärt werden, die der *lone*-Substituent der Alkensubstrate einnimmt und die die sterische Abstoßung mit der Arylgruppe des Enophils in TS_{twin} herabsetzt. Für die primären und sekundären *lone*-Substituenten in den Substraten **1a-f** (Tabelle 3.2.1, Eintragungen 1-6), kann das allylische *lone*-Wasserstoffatom in TS_{twin} die vorteilhafte „interne“ Konformation annehmen (minimale 1,3-Allylspannung), während die übrigen R^1 - und R^2 -Gruppen sich an der Peripherie befinden (Abb. 3.2.5). Dadurch wird eine Variation des sterischen Anspruchs der R^1 - und R^2 -Gruppen am *lone*-Substituenten unbedeutend für die Regioselektivität und das *twix/twin*-Verhältnis bleibt konstant. Selbstverständlich herrscht immer noch das *twix*-Regioisomer vor, da in TS_{twix} der Angriff des Enophils sterisch am wenigsten gehindert ist (*skew*-Effekt). Demgegenüber ist für das Substrat **1g** mit dem tertiären *lone*-Substituenten, der *tert*-Butylgruppe, kein konformationelles Arrangement möglich, in dem die 1,3-Allylspannung mit den Methylgruppen am *lone*-Substituenten vermieden wird (eine Methylgruppe zeigt immer nach „innen“!). Somit ist für das Substrat **1g** der TS_{twin} behindert (Abb. 3.2.5) und es wird ausschließlich das *twix*-Regioisomer gebildet (Tabelle 3.2.1, Eintrag 7).

Regioselektivität in der Nitrosoaren-En-Reaktion mit den Styrenen **1h-k**:

In der En-Reaktion von ArNO und den *lone*-arylsubstituierten Styrenen **1h-k**, wird ausschließlich das *twix*-Regioisomer gebildet (Tabelle 3.2.1). Im Gegensatz zur Nitrosoaren En-Reaktion mit *lone*-alkylsubstituierten Alkenen **1a-g** steuert zusätzlich die Koordination des Enophils an der *lone*-Arylgruppe die Regioselektivität. In Analogie zur En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ und

TAD mit diesen Substraten, erhält die Arylgruppe eine partiell positive Ladung während des Angriffs der konjugierten Doppelbindung durch das Enophil. Der positiv geladene Ring koordiniert effektiv das negativ geladene terminale Sauerstoffatom des ArNO Enophils und folglich ist der *cis*-konfigurierte Übergangszustand TS_{twix} zur *twix* Wasserstoffabstraktion stabilisiert (Abb 3.2.6). TS_{twin} dagegen erfährt eine zusätzliche sterische Hinderung, da die *lone*-Arylgruppe wegen der Konjugation zur Doppelbindung zu einer coplanaren Anordnung neigt, was die Abstoßung mit der Arylgruppe des Enophils noch vergrößert (Abb 3.2.6).

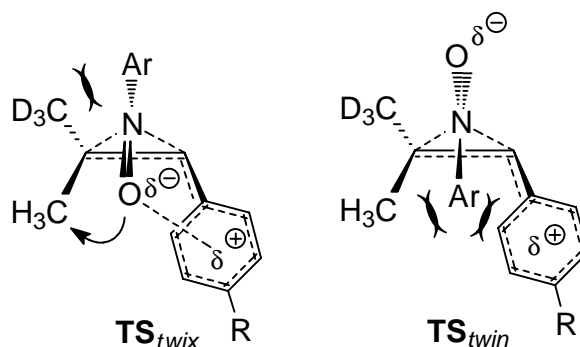
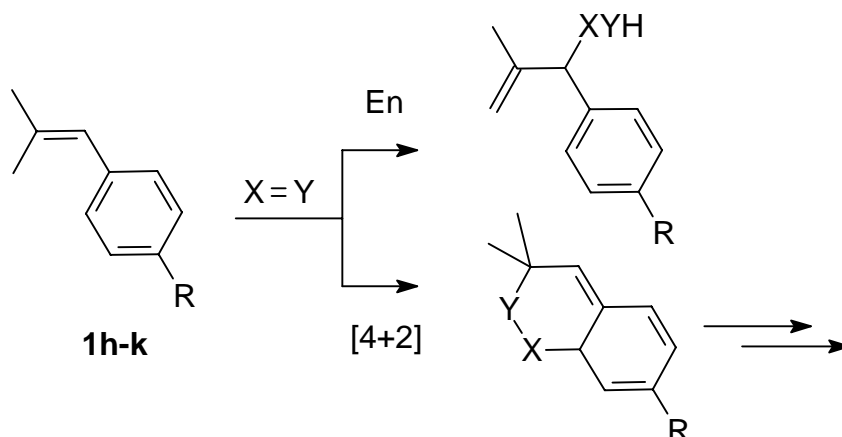


Abb 3.2.6. Enophil/Substrat-Übergangsstrukturen TS_{twix} und TS_{twin} in der ArNO-En-Reaktion mit den Styrenen **1h-k**

Bemerkenswert ist auch die Chemoselektivität für die Reaktion von ArNO mit diesen Substraten **1h-k**. Nur En-Reaktion wurde beobachtet und keine [4+2]-Cycloaddition, auch für das elektronenreiche (R = OMe) Derivat **1h** (Tabelle 3.2.1, Eintrag 8). Im Gegensatz dazu wird eine geringe Chemoselektivität in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit **1j**, und MTAD mit **1h** beobachtet. Hier werden signifikante Mengen an [4+2]-Cycloaddukt gebildet (Tabelle 3.2.2).^{20c, 21c, 61}

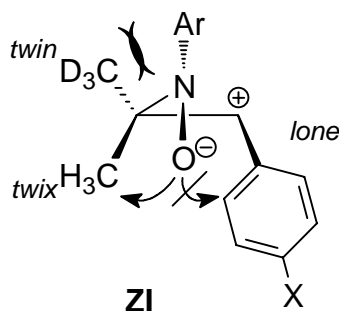
Tabelle 2. Chemoselektivität (En-Reaktion versus [4+2]-Cycloaddition) und Regioselektivität (*twix* versus *twin*) in der En-Reaktion von ArNO, $^1\text{O}_2$, und MTAD mit den Styrenen **1h-k**



Enophil X=Y	Styren	R	Selektivität			
			Chemo-		Regio-	
			En	[4+2] ^d	<i>twix</i>	<i>twin</i>
$^1\text{O}_2$ ^a	1j	H	34	66	63	37
MTAD ^b	1h	MeO	60	40	> 95	< 5
ArNO ^c	1h-k	alle	> 95	< 5	> 95	< 5

^a Lit. 21c, 61. ^b Lit. 20c. ^c Diese Arbeit. ^d Die Cycloaddukte addieren ein zweites Molekül des Enophils ([4+2] für $^1\text{O}_2$, vorwiegend En-Reaktion für MTAD).

Verantwortlich für die [4+2]-Cycloaddition sind die zwitterionischen Intermediate **ZI** (siehe Schema 3.2.2), welche durch die Konjugation mit der *lone*-Arylgruppe stabilisiert sind. Dass keine [4+2]-Cycloaddition für ArNO beobachtet wird, ist wohl der sterischen Wechselwirkung der Enophil-Arylgruppe mit dem *twin*-Substituenten des Styrens zuzuschreiben (*skew*-Effekt), die unten in **ZI** angezeigt ist. Der *twin*-Substituent drückt die Arylgruppe zur unsubstituierten



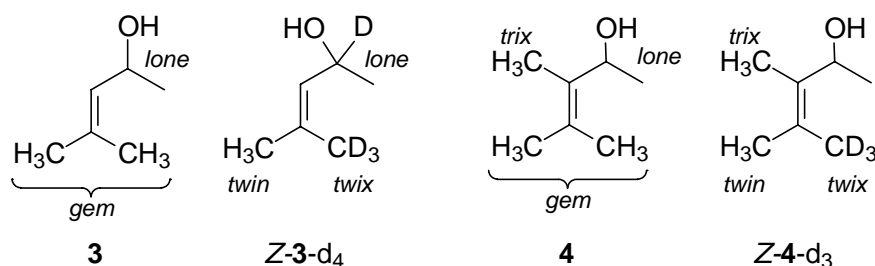
Ecke der Doppelbindung, und die *twix*-Wasserstoffabstraktion dominiert, da wieder die *skew*-Anordnung des Enophils vorliegt.

Zusammenfassend für alle *lone*-alkylsubstituierten **1a-g** und *lone*-arylsubstituierten Substrate **1h-k** ergibt die Umsetzung mit ArNO nur En-Reaktion. Für die Styrene **1h-k** ist diese hohe Chemoselektivität neu, da für $^1\text{O}_2$ und TAD En-Reaktion und [4+2]-Cycloaddition beobachtet werden. Auch die Regioselektivität der *lone*-arylsubstituierten Styrene mit ArNO steht im Gegensatz zu $^1\text{O}_2$ und TAD, da für ArNO ausschließlich das *twix*-Regioisomer gebildet wird. Dies wurde durch das Zusammenspiel von sterischen Effekten und Koordination des ArNO-Enophils mit der *lone*-Arylgruppe erklärt, die die *skew*-Anordnung des Enophils zur ausschließlichen *twix*-Wasserstoffabstraktion bewirken. Koordination mit dem *lone*-Substituenten ist in den alkylsubstituierten Substraten **1a-g** nicht vorhanden und ungefähr 15% *twin*-Wasserstoffabstraktion wird beobachtet, ausgenommen für das *tert*-Butylderivat **1g**, für das wieder ausschließliche *twix*-Abstraktion beobachtet wird. Die gleichen *twix/twin*-Verhältnisse (ca. 85: 15) für die verschiedenen primär- und sekundär-substituierten Alkene werden durch die vorteilhafte Konformation am *lone*-Substituenten mit minimaler 1,3-Allylspannung erklärt, in der das allylische Wasserstoffatom nach „*innen*“ zeigt, so dass die restlichen Gruppen des *lone*-Substituenten sich an der Peripherie befinden und keine erheblich unterschiedlichen sterischen Effekte gegen das angreifende Enophil aufbringen. Die ausschließliche *twix*-Regioselektivität für das Substrat **1g** mit der *lone-tert*-Butylgruppe liegt an der Tatsache, dass dieses konformationelle Arrangement nicht möglich ist, und die massive sterische Hinderung durch den *lone*-Substituenten das Enophil zwingt, sich ausschließlich in der *skew*-Trajektorie zu nähern. Ein Vergleich der Regioselektivitäten für die Reaktionen von $^1\text{O}_2$ und TAD mit unterschiedlichen Substraten ist sehr lehrreich und hilft, ein ausführliches mechanistisches Bild für die Heteroatom-En-Reaktion zu zeichnen.

3.3. Diastereoselektivität und Regioselektivität in der En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff, Triazolindion und Nitrosoaren mit chiralen Allylkohlen

3.3.1. Problemstellung

Chirale Allylkohole können durch Wasserstoffbrückenbindung ihrer Hydroxygruppe mit den freien Elektronenpaaren der Heteroatom-Enophile eine hohe Diastereoselektivität in der En-Reaktion induzieren, wenn ihre Hydroxygruppe durch Allylspannung auf einer Seite des π -Systems fixiert ist (siehe Sektion 2.2.2.1). Für das Mesitylol (**3**) in Schema 2.4.8 und das analoge tetrasubstituierte 3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (**4**) wird allerdings der Mechanismus der En-Reaktion mit der *threo/erythro*-Diastereoselektivität unvollständig beschrieben, da die Abstraktion von den beiden geminalen Methylgruppen formal das gleiche Produkt ergibt. Durch Deuteriummarkierung an einer der beiden geminalen Methylgruppen, wie in *Z-3-d₄* oder *Z-4-d₃*,^{IV} kann hier Abhilfe geschaffen und wichtige mechanistische Informationen zum Angriff



des Enophils können erhalten werden. Diese Allylkohole sollen dargestellt, und die *threo/erythro*-Diastereoselektivität in Abhängigkeit von der *twix/twin*-Regioselektivität ihrer Reaktion mit $^1\text{O}_2$, TAD und ArNO untersucht werden, wobei diese Daten für die Reaktion von $^1\text{O}_2$ und PTAD mit dem trisubstituierten Allylkohol *Z-3-d₄* bereits bekannt sind,³² und für dieses Substrat nur noch die ArNO-En-Reaktion untersucht werden muss.

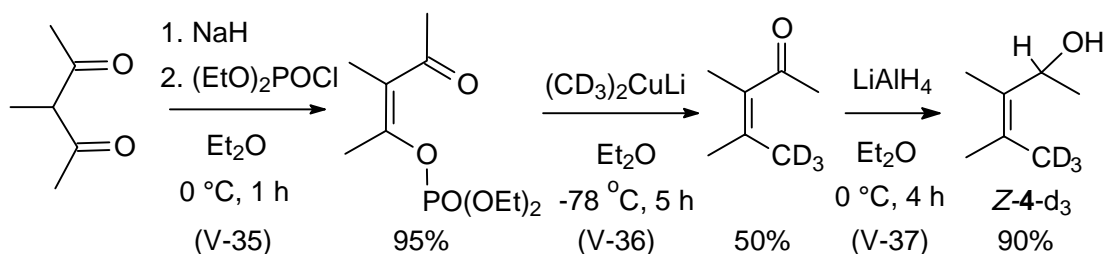
In diesem Kontext fiel es auf, dass für keines der Enophile, $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO, die stereochemischen und regiochemischen Daten der En-Reaktion mit dem undeuterierten tetrasubstituierten chiralen Allylkohol **4** (oder seinem *twix*-deuteriummarkierten Analogen *Z-4-d₃*) untersucht wurden. Die zusätzliche Methylgruppe in *trix*-Position bietet hier die

^{IV} Die Deuteriummarkierung in *Z-3-d₄*, geminal zur Hydroxygruppe, wurde vorgenommen, um die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Analyse der En-Reaktionen zu vereinfachen. Für *Z-4-d₃* dies nicht notwendig.

Gelegenheit, mechanistischen Einblick in die En-Reaktion zu gewinnen.^V Der Vergleich eines trisubstituierten (*Z-3-d₄*) und tetrasubstituierten (*Z-4-d₃*) Substrats kann wichtige Informationen über die Übergangsstrukturen liefern. Die folgenden strukturellen Unterschiede mit mechanistischen Implikationen bringt der *trix*-Substituent: (i) Der sterische Anspruch auf beiden Seiten der Doppelbindung (*twin/trix* versus *twix/lone*) ist im tetrasubstituierten (*Z-4-d₃*) Substrat mehr ausgewogen, was sich vor allem für das ArNO-Enophil auswirken kann; (ii) die allylischen Wasserstoffatome der *trix*-Methylgruppe stellen eine zusätzliche Koordinationsmöglichkeit für das Enophil zur Verfügung, was aufgrund des *cis*-Effekts vor allem für ¹O₂ Konsequenzen hat (siehe Sektion 2.2.1.1); (iii) die *trix*-Methylgruppe entfacht zusätzliche 1,2-Allylspannung (^{1,2}A) an der stereogenen *lone*-Position [zusätzlich zur bereits vorhandenen 1,3-Allylspannung (^{1,3}A) zwischen dem *twix*- und *lone*-Substituenten], die die konformationelle Fixierung der allylischen Hydroxy-Funktionalität und somit die Leistungsfähigkeit der Koordination mit dem Enophil beeinflussen kann. Außerdem muss bemerkt werden, dass Wasserstoffabstraktion am *trix*-Substituenten ein zusätzliches Regioisomer im En-Produkt erzeugt.

3.3.2. Ergebnisse

Um die Regioselektivität (*twix* versus *twin*) und die Diastereoselektivität für beide Regioisomeren zu studieren, wurden die stereoselektiv deuteriummarkierten Substrate *Z-3-d₄*³² und *Z-4-d₃* dargestellt (Schema 3.3.2). Die stereoselektive Synthese des *twix*-



Schema 3.3.2. Synthese des *twix*-deuteriummarkiertem *Z-3,4*-Dimethylpent-3-en-2-ols (*Z-4-d₃*)

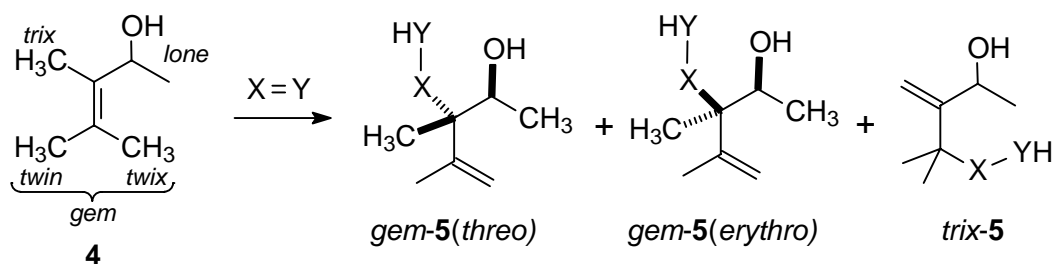
deuteriummarkierten *Z-3,4*-Dimethylpent-3-en-2-ols (*Z-4-d₃*) erfolgte durch stereoselektive Cuprataddition an ein Phosphonat und Reduktion des entstandenen Ketons mit LiAlD₄ analog zur literaturbekannten Synthese des trisubstituierten *Z-3-d₄*.³²

Die Reaktionen von *3,4*-Dimethylpent-3-en-2-ol (**4**) mit allen drei Enophilen, ¹O₂, TAD und ArNO, laufen glatt und in hoher Ausbeute ab. Alle En-Produkte wurden isoliert und vollständig

^V Hier soll zur Vereinfachung des Vergleichs die Nomenklatur für trisubstituierte Alkene auf tetrasubstituierte Substrate übertragen werden (*twix / twin / lone*: siehe Erläuterungen).³⁷ Der vierte Substituent wird als "trix" definiert; "trix" steht für "trans" und "twix". Dem *lone*-Substituenten ist hier immer die höchste Priorität zuzuordnen.

charakterisiert, wobei für $^1\text{O}_2$ eine semipräparative Reaktion in CDCl_3 (V-38) und für PTAD und ArNO eine präparative Reaktion in CH_2Cl_2 durchgeführt wurde (V-39, V-40). Die Produktverteilung wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie direkt am Reaktionsgemisch in CDCl_3 und in CD_3OD bestimmt (Tabelle 3.3.1, V-38 und V-41 für $^1\text{O}_2$, V-42 für PTAD und V-43 für ArNO). Für $^1\text{O}_2$ und PTAD wurde zusätzlich zum *gem*-Regioisomer [Diastereomerenmischung aus *gem*-5(*threo*) und *gem*-5(*erythro*)], auch 10-36% Wasserstoffabstraktion an der *trix*-Position beobachtet (*trix*-5). Demgegenüber wird für das ArNO-Enophil nur *gem*-Abstraktion beobachtet. Hinsichtlich der *threo/erythro*-Diastereoselektivität, wurde ein ausgesprochen starker Solvenseffekt beobachtet: Die *threo*-Selektivität ist für das *gem*-Regioisomer in CDCl_3 (Einträge 1, 3 und 5) hoch und bezeichnend kleiner in CD_3OD (Einträge 2, 4 und 6). Diese Abnahme der *threo*-Selektivität ist am größten für $^1\text{O}_2$ (90:10 in CDCl_3 auf 63:37 in D_3COD , Einträge 1 und 2). Für PTAD (von 96:4 in CDCl_3 auf 75:25 in D_3COD ; Einträge 3, 4) und ArNO (von >95:5 in CDCl_3 auf 88:12 in D_3COD ; Einträge 5, 6) ist diese Abnahme eher mäßig.

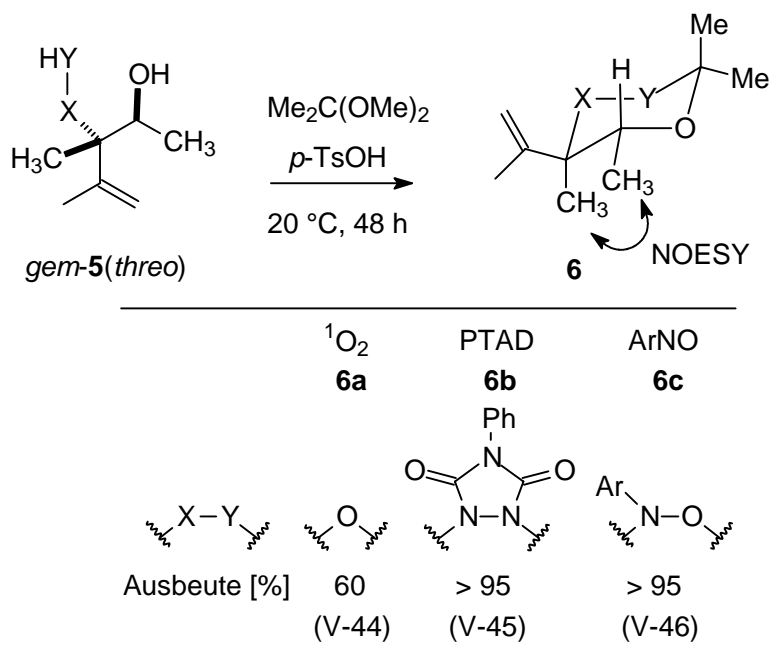
Tabelle 3.3.1. Produktzusammensetzung in den En-Reaktionen von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO mit dem tetrasubstituierten, chiralen Allylalkohol **4**



Eintr.	V-	Enophil X=Y	Solvens	Mb. [%] ^a	Umsatz [%] ^a	Selektivität ^a		Ausbeute [%] ^b
						Regio- <i>gem</i> ^d : <i>trix</i> ^e	Diastereo- ^c <i>threo</i> : <i>erythro</i>	
1	38	$^1\text{O}_2$	CDCl_3	93	87	64 : 36	90 : 10	66 ^f
2	41		CD_3OD	84	> 95	62 : 38	63 : 37	(V-38)
3	42a	PTAD	CDCl_3	95	> 95	90 : 10	96 : 4	73
4	42b		CD_3OD	> 95	> 95	75 : 25	89 : 11	(V-39)
5	43a	ArNO	CDCl_3	85	85	> 95 : 5	> 95 : 5	63
6	43b		CD_3OD	90	78	> 95 : 5	88 : 12	(V-40)

^a Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, Fehlergrenze ca. 5%. ^b Gravimetrisch bestimmt nach Aufarbeitung der präparativen Reaktion in CH_2Cl_2 . ^c Für das *gem*-Regioisomer. ^d Summe aus *twin*- und *twix*-Abstraktion. ^e Zur Definition der Deskriptoren siehe Erläuterungen. ^f Aus einer semipräparativen Reaktion in CDCl_3 ; Ausbeute der Alkohole durch die Ph_3P -Reduktion der gebildeten Hydroperoxide (V-38).

Die Hauptisomere der Enprodukte, **5a** von $^1\text{O}_2$ und **5b** von PTAD, wurden durch Kieselgelchromatographie separiert; für ArNO wurde nur ein Isomer gefunden. Die Konfiguration dieser Haupt-Enprodukte wurde in Analogie zur Literatur bestimmt.⁴¹ Dazu wurden die isolierten Hauptisomere mit 2,2-Dimethoxypropan unter 4-Toluolsulfonsäurekatalyse zu den entsprechenden Heterocyclen **6a-c** cyclisiert (Schema 3.3.1, V-44V-46). Die relative



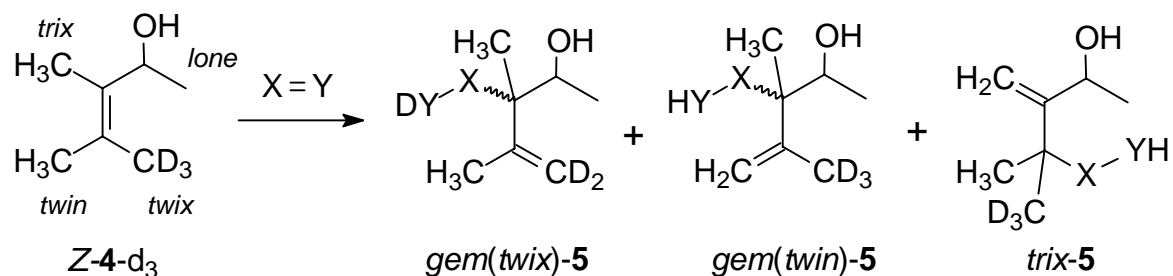
Schema 3.3.1. Bestimmung der *threo*-Konfiguration für die En-Produkte *gem-5(threo)* durch NOE-Spektroskopie.

Konfiguration dieser konformationell starren Derivate wurde durch 2D-NOE-Spektroskopie bestimmt, wobei ein NOE-Effekt für die hervorgehobenen Methylgruppen die *threo*-Konfiguration zeigte. Dadurch ist die Bildung des *gem-5(threo)* Diastereomers in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO mit dem tetrasubstituierten Allylalkohol **4** bevorzugt.

Die En-Reaktionen von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO mit dem *twix*-deuteriummarkierten Z-3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (*Z-4-d₃*) wurden in CDCl_3 und in CD_3OD durchgeführt. Die Produktverteilung wurde durch quantitative $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ermittelt (Tabelle 3.3.2). Die *threo/erythro*-Verhältnisse für das *twix*-Regioisomer wurden aus den Resonanzen der allylischen Methylgruppen der En-Produkte bestimmt. Die Signale für die olefinischen Protonen lieferten das *threo/erythro*-Verhältnis für das *twin*-Regioisomer. Wogegen das Proton geminal zur Hydroxygruppe die gesamte Menge an (*twin+twix*)*threo*-/(*twin+twix*)*erythro*-Diastereomeren zeigt. Zusätzlich wurde das Verhältnis (*twin+twix*)*threo* : (*twin+twix*)*erythro* : *trix* für $^1\text{O}_2$ durch GC-Analyse bestimmt (siehe Tabelle 3.3.2, Fußnote c). Diese zusätzlich gewonnenen

Verhältnisse stimmen mit den Resultaten aus der $^1\text{H-NMR}$ -Analyse überein. Das Produktverhältnis für den undeuterten Alkohol **4** stimmt ebenso überein (Tabelle 3.3.1).

Tabelle 3.3.2. Regioselektivität und Diastereoselektivität in der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO mit dem deuteriummarkierten Z-3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (Z-4-d₃).



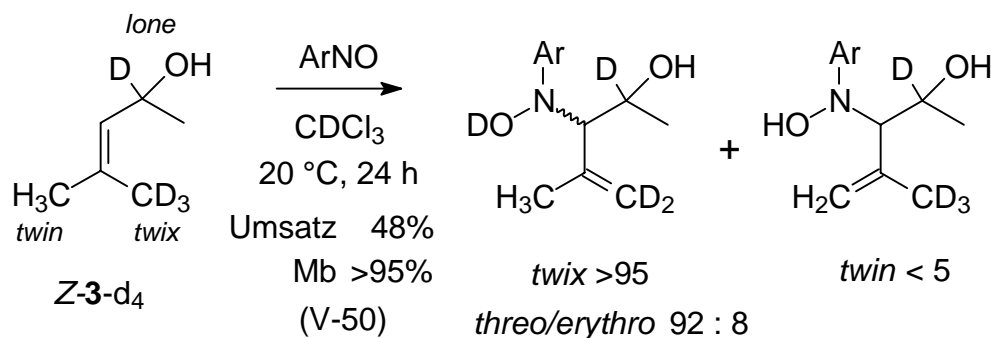
Eintrag	V-	Enophil X=Y	Solvens	Umsatz ^{a,b} [%]	Selektivität [%] ^{a, c, d}		
					<i>gem(twix)-5</i> (<i>threo</i> / <i>erythro</i>)	<i>gem(twin)-5</i> (<i>threo</i> / <i>erythro</i>)	<i>trix-5</i>
1	47a	$^1\text{O}_2$	CDCl_3	> 95 ^e	24 (95 : 5)	40 (86 : 14)	36
2	47b		CD_3OD	> 95 ^e	22 (70 : 30)	38 (60 : 40)	40
3	48a	PTAD	CDCl_3	> 95 ^e	60 (98 : 2)	30 (89 : 11)	10
4	48b		CD_3OD	> 95 ^e	41 (91 : 9)	30 (86 : 14)	29
5	49a	ArNO	CDCl_3	50 ^f	> 95 (> 95 : 5)	< 5	-
6	49b		CD_3OD	56 ^f	73 (90 : 10)	27 (86 : 14)	-

^a Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, Fehlergrenze ca. 5%, Mb >95%. ^b Bezogen auf den Allylalkohol. ^c Für $^1\text{O}_2$ (Einträge 1 und 2) wurde das Verhältnis von *threo* (*twix* + *twin*) / *erythro* (*twix* + *twin*) / *trix* zusätzlich durch GC-Analyse bestimmt. ^d Zur Definition der Deskriptoren siehe Erläuterungen. ^e 1 Äquiv. des Allylalkohols. ^f 1.5 Äquiv. des Allylalkohols.

In CDCl_3 wird 24% *twix*-Wasserstoffabstraktion für $^1\text{O}_2$ beobachtet (Eintrag 1, V-47a), 60% *twix*-Regioisomer wurde für PTAD gebildet (Eintrag 3, V-48a), wogegen nur für ArNO ausschließlich *twix*-Wasserstoffabstraktion stattfindet (Eintrag 5, V-49a). Ein Solvenseffekt in CD_3OD auf die Regioselektivität ist auch nur für ArNO (*twix:twinn:trix* = 73:27:0; V-47b, Eintrag 2) und PTAD (*twix:twinn:trix* = 41:30:29; Eintrag 4, V-48b) zu finden, nicht für $^1\text{O}_2$ (*twix:twinn:trix* = 22:40:36;

Eintrag 6, V-49b). Die Diastereoselektivität für die einzelnen Regioisomeren ist für die drei Enophile die gleiche (innerhalb der experimentellen Fehlergrenze): Das *threo/erythro*-Verhältnis ist ca. 95:5 für *twix*-Wasserstoffabstraktion und ca. 85:15 für das *twin*-Regioisomer.

Zum Vergleich mit den bereits bekannten Daten für $^1\text{O}_2$ und PTAD³² wurden die Selektivitäten der En-Reaktion von ArNO mit dem trisubstituierten Substrat *Z-3-d₄* untersucht (Schema 3.3.2).



Schema 3.3.2. Regioselektivität und Stereoselektivität in der En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit *Z*-Mesitylol-*d₄* (*Z-3-d₄*)

Die Produktverteilung wurde analog zu *Z-4-d₃* durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Es wurde die ausschließliche Bildung des *twix*-Regioisomers beobachtet; das *threo/erythro*-Verhältnis ist 92 : 8 (V-50). Die *threo*-Konfiguration des undeuterierten Nitrosoaren-Enprodukts ist bereits bekannt (siehe Sektion 2.2.2.1).⁴¹

3.3.3. Diskussion

Um die mechanistische Analyse zu vereinfachen, sind in Abb. 3.3.2 die Regioselektivitäten und die Diastereoselektivitäten für die En-Reaktionen der drei Enophile $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO mit den deuteriummarkierten Allylalkoholen *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃* in einer Übersicht zusammengestellt. Zur Erklärung: Die relativen Werte der *twix*-, *twin*- und *trix*-Regioisomeren sind direkt an den allylischen Substituenten gegeben, während in Klammern direkt unter den Werten für das *twix*- und *twin*-Regioisomer das *threo/erythro*-Diastereomerenverhältnis einzeln für *twix* und *twin* gegeben ist.

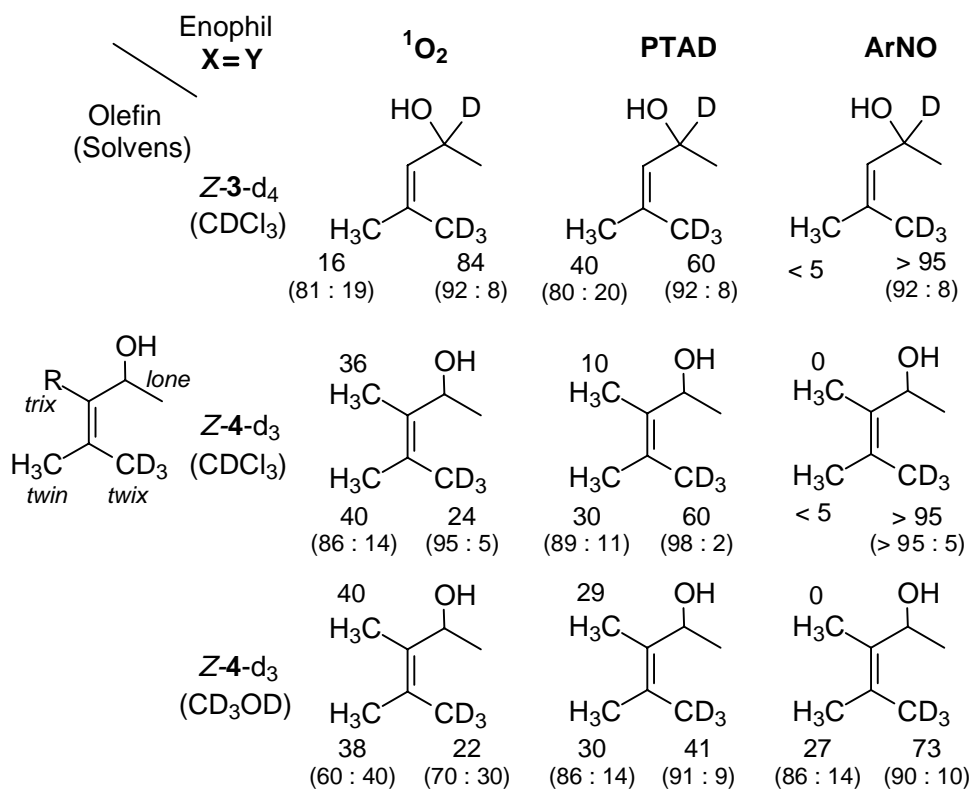
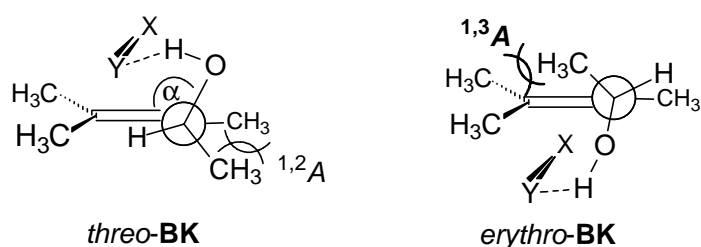


Abb. 3.3.2. Regioselektivitäten und Diastereoselektivitäten in den En-Reaktionen der drei Heteroatom-Enophile 1O_2 , PTAD und ArNO mit den chiralen Allylalkoholen Z-3-d₄ und Z-4-d₃; die Daten der En-Reaktionen von 1O_2 und PTAD mit Z-3-d₄ sind aus Lit.³² entnommen.

Als mechanistische Grundlage dient der etablierte mehrstufige Mechanismus dieser En-Reaktionen (siehe Sektion 2.2), in dem zunächst ein Dreiringintermediat (nicht gezeigt) gebildet wird. Dem geht ein lose koordinierter Enophil/Substrat-Begegnungskomplex (**BK**) voran, in dem das Enophil noch nicht tief in das π -System der Doppelbindung eingedrungen ist. Die Koordination mit dem Enophil, welche die Diastereoselektivität und die Regioselektivität steuert, manifestiert sich bereits in diesem Begegnungskomplex (**BK**), wie für *threo*-**BK** und *erythro*-**BK**,



aus dem tetrasubstituierten Substrat **4** und dem Enophil, veranschaulicht. In *threo*-**BK** wird die 1,3-Allylspannung ($^{1,3}A$) vermieden, so dass die allylische Hydroxygruppe zur Oberseite des π -Systems zeigt, um dort durch Wasserstoffbrückenbindung das Enophil vorzukoordinieren, was dann zu einer bevorzugten Bildung des *threo*-konfigurierten En-Produkts führt. Allerdings kann im tetrasubstituierten Substrat auch 1,2-Allylspannung ($^{1,2}A$) mit dem *trix*-Substituenten

auftreten, welche für *erythro*-**BK** vermieden wird. Hier zeigt die Hydroxygruppe zur Unterseite der Substratfläche und der Angriff des Enophils findet von dort statt, was zum *erythro*-konfigurierten En-Produkt führen würde. (Es muss hier erwähnt werden, dass alle chiralen Allylalkohole racemisch vorliegen und auch jeweils die Spiegelbilder der gezeichneten **BK**-Strukturen involviert sind.)

Für alle En-Produkte des tetrasubstituierten Allylalkohols **4** herrscht die *threo*-Konfiguration vor (Tabelle 3.3.1). Daraus kann gefolgert werden, dass die 1,3-Allylspannung ($^{1,3}A$) auch im tetrasubstituierten Substrat größer ist als die 1,2-Allylspannung ($^{1,2}A$) und somit offenbar ein verhältnismäßig großer Diederwinkel ($\alpha \approx 130^\circ$) in *threo*-**BK** zur Koordination des Enophils angenommen wird, ein typischer Wert für Koordination durch Wasserstoffbrückenbindung.³¹

Ungeachtet der *trix*-Substitution, unterliegen alle drei Heteroatom-Enophile der *threo*-Steuerung des hydroxydirigierenden Effekts für das tri- und tetrasubstituierte Substrat. Die *threo*-Selektivität nimmt in Methanol ab, was auf die kompetitive Störung der Wasserstoffbrückenbindung durch das protische Solvens zurückzuführen ist. Die mechanistische Frage, wie der hydroxydirigierende Effekt die Regioselektivität für die drei Enophile beeinflusst und wie sich die *threo/erythro* Selektivität für die einzelnen (*twix* und *twin*) Regioisomere unterscheidet, muss anhand der Selektivitätsdaten für *Z*-**3**-d₄ und *Z*-**4**-d₃ erörtert werden.

Abhängigkeit der Regioselektivität von der Wasserstoffbrückenbindung des hydroxydirigierenden Effekts (zwei Stufen der Selektivität)

Die nötigen Daten sind in Tabelle 3.3.2 und der Übersichtsmatrix in Abb. 3.3.2 gezeigt. Begonnen wird mit dem einfacheren trisubstituierten Allylalkohol *Z*-**3**-d₄, für den nur die *twix*- und *twin*-Regioisomere betrachtet werden müssen. Für alle drei Enophile ist hier die *twix*-Wasserstoffabstraktion durch die Wasserstoffbrückenbindung bevorzugt (Abb. 3.3.2). Dies wird beim Vergleich der Regioselektivitäten mit dem unfunctionalisierten trisubstituierten Alken **1a** in Abb. 3.3.3 offensichtlich. Die drei Enophile zeigen eine höhere *twix*-Selektivität für den

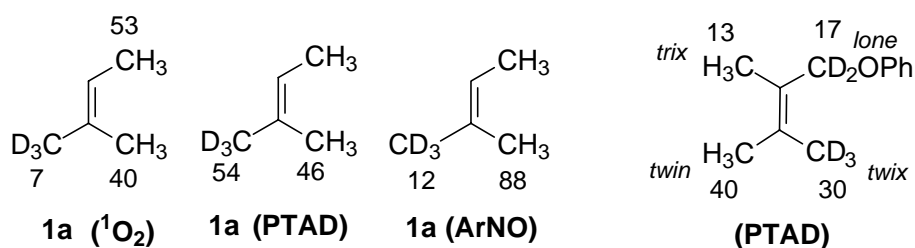
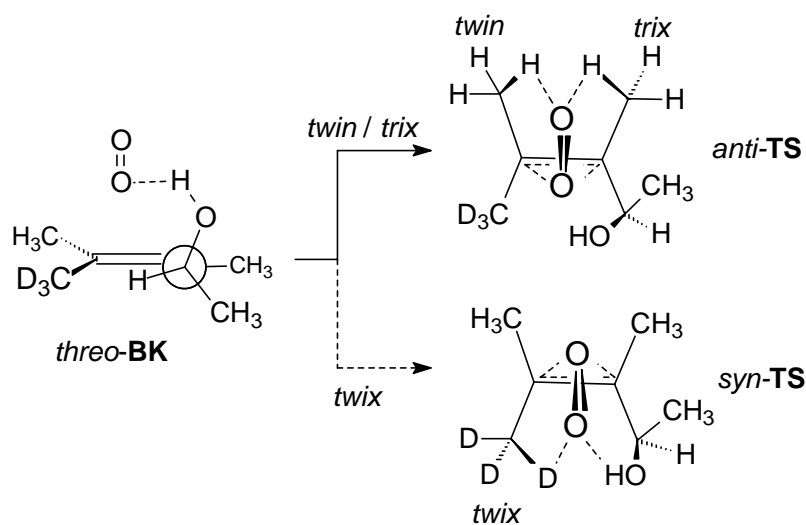


Abb. 3.3.3. Vergleichswerte zur Regioselektivität in der En-Reaktion von 1O_2 , PTAD und ArNO mit dem Alken **1a**³⁷ und dem Phenylether des tetrasubstituierten Allylalkohols *Z*-**4**-d₅ für PTAD⁶⁵

Allylkohol **Z-3-d₄** im Vergleich zu den einfachen Alkensubstraten **1a**. Derselbe Vergleich der Regioselektivitäten für das tetrasubstituierte Substrat **Z-4-d₃** (Abb. 3.3.2) zeigt einen anderen Trend: Die *twix*-Regioselektivitäten sind für PTAD und ArNO immer noch hoch, im Gegensatz dazu wird aber für ¹O₂ mit **Z-4-d₃** ein außerordentlich hoher Anteil *twix*- (40%) und *trix*-Produkt (36%) gebildet. Die relative Menge an *twix*-Regioisomer ist 84% für die Photooxygenierung von **Z-3-d₄** aber nur 24% für **Z-4-d₃**. Die Seite der Doppelbindung *anti* zur allylischen Hydroxygruppe (*anti-TS*) wird klar bevorzugt in der Wasserstoffabstraktion. Dennoch ist auch für das *twix*-Regioisomer immer noch eine große *threo/erythro* Diastereoselektivität (86 : 14) zu beobachten, welche in Methanol auf 60 : 40 abfällt. Dies deckt eine mechanistisch bedeutsame Eigenschaft auf, nämlich dass ein Begegnungskomplex (*threo-BK*) als Hauptvorläufer zu beiden Regioisomeren (*twix* und *twix*) dient (Schema 3.3.3). Das Enophil wird im hydroxydirigierenden Effekt durch Wasserstoffbrückenbindung zur *threo-π*-Seite der Doppelbindung koordiniert noch bevor sich das Dreiringintermediat ausbildet, in dem keine Wahl mehr zur Wasserstoffabstraktion auf beiden Seiten der Doppelbindung (*twix* und *twix*) besteht; ansonsten kann die hohe Diastereoselektivität für das *twix*-Regioisomer nicht erklärt werden (Schema 3.3.3).

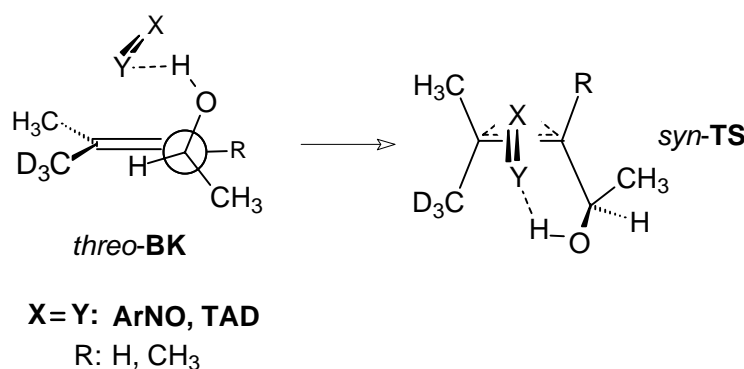


Schema 3.3.3. Kontrolle der Diastereoselektivität im Begegnungskomplex *threo-BK* und anschließende Festlegung der Regioselektivität in den Übergangsstrukturen *anti-TS* und *syn-TS* für die En-Reaktion von ¹O₂ mit dem tetrasubstituierten Allylkohol **Z-4-d₃**

In *threo-BK* ist ¹O₂ ist noch ausreichend ungebunden, um ein pereperoxidartiges Intermediat nach beiden Seiten der Doppelbindung zu bilden, nämlich für die *twix/trix*-Regioisomere *anti-TS* oder für das *twix*-Regioisomer *syn-TS* (Schema 3.3.3). Auffallend ist die Tatsache, dass die *twix/trix*-Regioisomere bevorzugt werden (*twix/trix* : *twix* = 76 : 24, Abb. 3.3.2). Dies beruht auf der für das ¹O₂-Enophil typischen Koordination des Enophils durch die allylischen Wasserstoffatome der Methylgruppen (*cis*-Effekt, siehe Sektion 2.2.1.1).^{21a,b, 25-27} Diese ist für die *anti*-Seite

(Koordination mit zwei Methylgruppen) wirkungsvoller als die Wasserstoffbrückenbindung mit der Hydroxygruppe auf der *syn*-Seite, ein bisher unerkanntes Verhalten. Die gleichbleibende Regioselektivität in Methanol als Solvens unterstützt diese Erklärung. Hervorzuheben bleibt, dass aus dem gemeinsamen Ursprung von *syn-TS* und *anti-TS* aus *threo-BK* nicht auf die gleiche Diastereoselektivität für beide Regioisomeren geschlossen werden kann, da alternative Angriffsmöglichkeiten für das Enophil existieren (siehe nächsten Punkt).

Ein anderes Regioselektivitätsmuster wird für PTAD und ArNO beobachtet: Für beide, den trisubstituierten (*Z-3-d₄*) und tetrasubstituierten (*Z-4-d₃*) Allylkohol (Abb. 3.3.2), herrscht die *twix*-Wasserstoffabstraktion vor, was klar auf die Wasserstoffbrückenbindung des hydroxydirigierenden Effekts zurückgeführt werden kann, wenn man die Regioselektivitäten der Allylkohole *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃* (Abb. 3.3.2) mit analogen Substraten ohne eine Hydroxygruppe vergleicht, nämlich mit dem trisubstituierten Alken **1a**³⁷ und dem Phenylether des tetrasubstituierten Allylkohols *Z-4-d₅* (nur für die Reaktion von PTAD bekannt, Abb. 3.3.3).⁶⁵ Die *twix*-Regioselektivität ist für die Allylkohole deutlich höher; für ArNO wird mit den Allylkoholen sogar ausschließlich das *twix*-Regioisomer gebildet. Im Gegensatz zum ¹O₂-Enophil, für das der *cis*-Effekt die Regioselektivität vorgibt, ist für PTAD und ArNO mit beiden Substraten also eine Steigerung der *twix*-Regioselektivität durch die Wasserstoffbrückenbindung des Enophils mit der *lone*-Hydroxygruppe zu beobachten. Für ArNO und PTAD ist wohl die Stabilisierung durch Wasserstoffbrückenbindung im *syn-TS* wichtiger als für ¹O₂ (Schema 3.3.4). Die Abnahme der *twix*-Regioselektivität für ArNO und PTAD in Methanol als Solvens belegt dieses Verhalten.



Schema 3.3.4. Kontrolle der Diastereoselektivität und der Regioselektivität durch den hydroxydirigierenden Effekt im Begegnungskomplex *threo-BK* und im Übergangszustand *syn-TS* für die En-Reaktion von ArNO und TAD mit den Allylkoholen *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃*

Zusammenwirken von Regioselektivität und Diastereoselektivität (Trajektorien für das Enophil)

Die Korrelation der regiochemischen und diastereochemischen Daten der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO für die tri- und tetrasubstituierten Allylalkohole **Z-3-d₄** und **Z-4-d₃** veranschaulichen mechanistisch wichtige Eigenschaften des hydroxydirigierenden Effekts der En-Reaktion. Man kann aus der Abhängigkeit der *twix/twin*-Regioselektivität von den einzelnen *threo*- und *erythro*-Diastereomeren feststellen, ob das Enophil nur in der Hydroxywasserstoffbrücken-assistierten Trajektorie auf die Doppelbindung angreift oder ob noch zusätzliche Angriffe von der anderen Seite des π -Systems stattfinden. Für $^1\text{O}_2$ ist Letzteres am offensichtlichsten ausgeprägt und deshalb soll zunächst nur der Datensatz von $^1\text{O}_2$ besprochen werden. Dieser ist in Abb. 3.3.4 zusammengefasst. Die fettgedruckten Verhältnisse

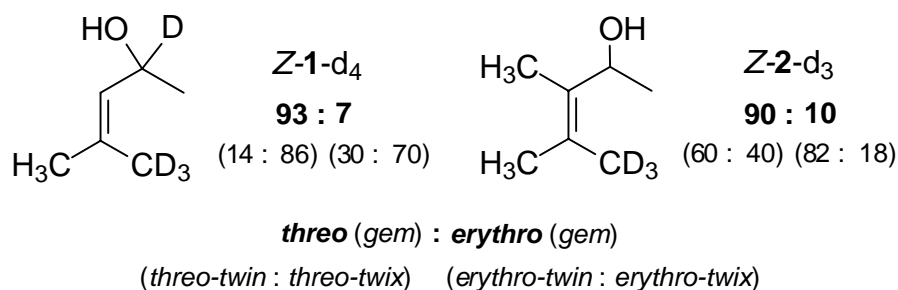


Abb. 3.3.4. Abhängigkeit der Regioselektivitäten von den Diastereoselektivitäten der En-Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit den Allylalkoholen **Z-3-d₄** und **Z-4-d₃** (siehe Anhang für ArNO und PTAD)

zeigen die Gesamtdiastereoselektivität in der geminalen Position (für das *gem*-Regioisomer), d. h. ***threo*(gem) : *erythro*(gem)**, sind 93 : 7 für den undeutierten Allylalkohol **3** (Sektion 2.2.2.1) und 90 : 10 für das undeuterte Substrat **4** (Tabelle 3.3.1). Unterhalb dieser Gesamtdiastereoselektivität sind die (*twin:twix*)-Verhältnisse der Regioselektivität für jedes Diastereomer gegeben, d.h. *threo-twin* : *threo-twix* für das *threo*- und *erythro-twin* : *erythro-twix* für *erythro*-Diastereomer. Für das trisubstituierte Substrat **Z-3-d₄** ist das (*twin:twix*)-Verhältnis für das *threo*-Diastereomer 14:86 und für das *erythro*-Diastereomer ist es 30:70; d.h. es findet zweimal soviel *twin*-Abstraktion für den *erythro*- (30%) als für den *threo*-Angriff (14%) statt. Eine ähnliche Tendenz wird auch im tetrasubstituierten Substrat **Z-4-d₃** beobachtet: *twin*-Abstraktion tritt zu 82% für den *erythro*- und zu 60% für den *threo*-Angriff auf (Abb. 3.3.4). Dieser regiochemische Unterschied für die *threo*- und *erythro*-Angriffe von $^1\text{O}_2$ scheint, allgemein zu sein, kann aber für TAD und ArNO nicht klar gezeigt werden, da hier die besprochenen Isomeren (v.a. *erythro-twin*) aufgrund höherer Selektivitäten in zu geringem Ausmaß gebildet werden. Zur Vollständigkeit ist im Anhang eine Übersicht der Regio-/Stereo-Korrelationen für alle drei Enophile $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO gegeben.

Mechanistisch muss die Tatsache, dass für die *threo*- und *erythro*-Angriffe verschiedene *twin/twix*-Regioselektivitäten auftreten, durch verschiedene Angriffstrajektorien des Enophils erklärt werden. In Schema 2.2.8 (Sektion 2.2.2.1) sind die *threo*- und *erythro*-Angriffe in den jeweiligen Begegnungskomplexen *threo-BK* und *erythro-BK* für trisubstituierte Substrat **1** dargestellt worden. Zur Bequemlichkeit sind diese Angriffe in Abb. 3.3.5. für beide Substrate *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃* noch mal gezeigt. Dass der *threo*-Angriff vorherrscht, ist die Konsequenz der 1,3-Allylspannung in diesen Substraten und der Wasserstoffbrückenbindung der dadurch

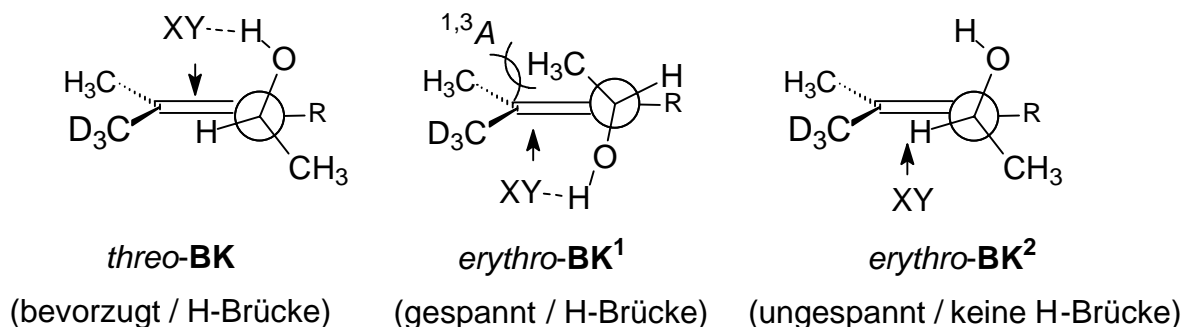


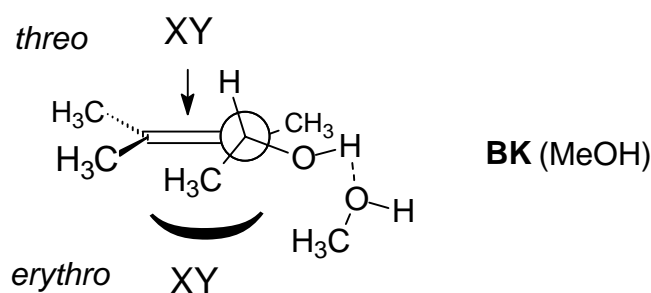
Abb. 3.3.5. Struktur der Begegnungskomplexen *threo-BK* und *erythro-BK* für den Angriff der Enophile $X=Y$ auf die Allylalkohole *Z-3-d₄* ($R = H$) und *Z-4-d₃* ($R = CH_3$).

fixierten Hydroxygruppe mit dem Enophil. In den Begegnungskomplexen *threo-BK* und *erythro-BK¹* existieren für den Angriff des Enophils keine bedeutenden sterischen oder elektronischen Unterschiede, die zu einer unterschiedlichen *twin/twix*-Regioselektivität führen könnten. Somit erklären diese beiden Strukturen alleine nicht die beobachtete Präferenz zur *twin*-Abstraktion im *erythro*-Angriff. Zusätzlich greift nämlich das Enophil die Rückseite des π -Systems im ungespannten Substratkonformer an (*erythro-BK²*). Ohne die Unterstützung durch Wasserstoffbrückenbindung mit der Hydroxygruppe ist die sterisch weniger gehinderte *twin*-Wasserstoffabstraktion vergleichsweise bevorzugt (*erythro-twin* > *threo-twin*). Das Schema 2.2.8 muss also um den enophilen Angriff auf *erythro-BK²*, der nicht durch Wasserstoffbrückenbindung koordiniert wird, erweitert werden.

In diesem Zusammenhang soll noch die Abhängigkeit der *threo/erythro*-Diastereoselektivität von den einzelnen *twix*- und *twin*-Regioisomeren betrachtet werden. Diese Daten sind für alle drei Enophile 1O_2 , TAD und $ArNO$ mit beiden deuterierten Allylalkoholen *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃* in Abb. 3.3.2 und im Anhang gezeigt. Alle drei Enophile zeigen für beide Substrate fast die gleichen Diastereoselektivitäten für ein bestimmtes Regioisomer, sprich, das *threo/erythro*-Verhältnis ist 90/10 bis >95/5 für das *twix*- und zwischen 80:20 bis 90:10 für das *twin*-Regioisomer (für $ArNO$ wird kein *twin*-Regioisomer gebildet). Proportional wird eine höhere *erythro*-Diastereoselektivität für das *twin*-Regioisomer beobachtet, was wiederum vom *erythro*-Angriff der drei Enophile auf *erythro-BK²* (Abb. 3.3.5) herrührt.

Diastereoselektivität und Regioselektivität in Methanol

In den En-Reaktionen von $^1\text{O}_2$, TAD und ArNO von mit dem undeuterierten Allylkohol **4** (Tabelle 3.3.1) und seinem deuteriummarkierten Derivat **Z-4-d₃** (Tabelle 3.3.2), sinkt die *threo/erythro*-Diastereoselektivität in Methanol ab, da das protische Solvens kompetitiv die Wasserstoffbrückenbindung mit der Hydroxygruppe behindert. Für $^1\text{O}_2$ ist die Abnahme der *threo*-Diastereoselektivität am größten (Tabelle 3.3.1), während kleinere Effekte für PTAD und ArNO beobachtet werden. Für dieses unterschiedliche Verhalten sind wohl sterische Effekte verantwortlich: Die allylisch Hydroxygruppe ist durch das D₃COD solvatisiert und folglich ist sie größer als die geminale Methylgruppe am *lone*-Substituenten. Infolgedessen ändert die bevorzugte Konformation des Substrates zu einem Rotamer, in dem sich die solvatisierte Hydroxygruppe an der Peripherie des Alkens befindet, wie im Begegnungskomplex **BK**(MeOH) gezeigt. Für dieses Rotamer, ist immer noch der enophile Angriff von der *threo*- π -Seite



bevorzugt (im Bild von oben), da der *erythro*-Angriff sterisch durch die Methylgruppe am *lone*-Substituenten behindert wird. Da der sterische Anspruch der drei Enophile in der Reihenfolge $^1\text{O}_2 < \text{PTAD} < \text{ArNO}$ ansteigt, ist die Abnahme der *threo*-Selektivität für das kleinste Enophil, den $^1\text{O}_2$, am größten.

Die Regioselektivität für die En-Reaktion im Methanol zeigt für $^1\text{O}_2$ keine Änderung (siehe Abb. 3.3.2 oder Anhang), die [*twix*:(*twin*+*trix*)]-Verhältnisse sind 24:76 in CDCl₃ und 22:78 in D₃COD. Wie bereits oben besprochen, hat die Wasserstoffbrückenbindung mit der Hydroxygruppe kaum Einfluss auf die Regioselektivität für $^1\text{O}_2$. Demgegenüber verringert sich für ArNO und PTAD die *twix*-Regioselektivität in D₃COD erheblich. Die kleinere *twix*-Regioselektivität für PTAD und ArNO durch die kompetitive Störung der Wasserstoffbrückenbindung zeigt also eine signifikante Einwirkung des hydroxydirigierenden Effekts auf die Regioselektivität. Der Unterschied bezüglich der regioselektiven Kontrolle von $^1\text{O}_2$ zu TAD und ArNO bestätigt die Abhängigkeit der Regioselektivität vom hydroxydirigierenden Effekt für TAD und ArNO, aber nicht für $^1\text{O}_2$.

Schlussfolgerung:

Die *trix*-Methylgruppe im tetrasubstituierten Allylalkohol **4** verursacht 1,2-Allylspannung zusätzlich zur bereits vorhandenen 1,3-Allylspannung (in den Substraten **3** und **4**). Dies beeinflusst jedoch nicht die konformationelle Ausrichtung der allylischen Hydroxyfunktionalität. Die *threo*-Diastereoselektivität für den tetrasubstituierten Allylalkohol **4** wurde im Vergleich zum trisubstituierten Substrat **3** sogar noch erhöht. Außerdem wurde für Substrat **4** ein weiteres Regioisomer durch Wasserstoffabstraktion vom *trix*-Substituenten erzeugt.

Die Studie der *twix/twin*-Regioselektivität für die deuteriummarkierten Allylalkohole *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃* deckte eine beispiellose Dichotomie zwischen ¹O₂ und den Enophilen TAD und ArNO auf: Für TAD und ArNO ist die Regioselektivität stark abhängig vom hydroxydirigierenden Effekt zugunsten der *twix*-Wasserstoffabstraktion (60% für TAD und > 95% für ArNO in beiden Substraten *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃* ohne Einfluss der sterischen Änderungen durch die *trix*-Methylgruppe). ¹O₂ in *Z-4-d₃* bevorzugt Wasserstoffabstraktion *anti* zur Hydroxygruppe und die Regioselektivität wird somit nicht durch Wasserstoffbrückenbindung beeinflusst, sondern durch den *cis*-Effekt bestimmt, nachdem die *threo*-Diastereoselektivität festgelegt ist (hoch für beide Regioisomeren *twin* und *twix*). Dies zeigt, dass die diastereoselektive Steuerung stattfindet, bevor das Enophil tief ins π-System der Doppelbindung eingedrungen ist um das Dreiringintermediat zu bilden, in dem das Enophil auf je einer Seite der Doppelbindung (*syn* oder *anti* zur Hydroxygruppe) fixiert ist.

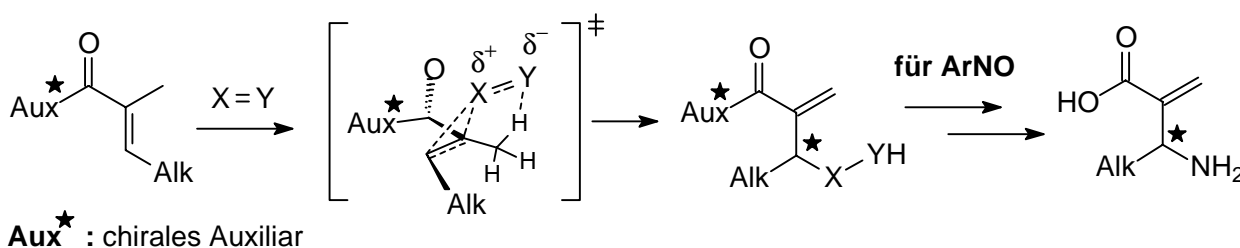
Das gegenseitige Zusammenwirken von *twin/twix*-Regioselektivität und *threo/erythro*-Diastereoselektivität in den deuteriummarkierten Allylalkoholen *Z-3-d₄* und *Z-4-d₃* zeigt für ¹O₂ eine erhöhte *twin*-Regioselektivität für das *erythro*-Diastereomer. Zu dessen Bildung greift das Enophil also zusätzlich das ungespannte Substratkonformer ohne Unterstützung durch Wasserstoffbrückenbindung an (das Konformer, das für die Bildung des *threo*-Diastereomers verantwortlich ist, aber von der „Rückseite“ des π-Systems). Für diese Trajektorie wird *twin*-Regioselektivität vergleichsweise bevorzugt. Bemerkenswert ist in diesem Kontext auch, dass die *threo/erythro*-Diastereoselektivitäten für die einzelnen *twin/twix*-Regioisomeren in allen drei En-Reaktionen von ¹O₂, TAD und ArNO gleich sind.

3.4. Auxiliarkontrollierte En-Reaktion von Nitrosoaren, Triazolindion und Singulett-sauerstoff mit Tiglinsäure-Sultamiden

3.4.1. Problemstellung

Die En-Reaktionen von $^1\text{O}_2$ und PTAD sind bereits präparativ für die allylische Funktionalisierung einer Vielzahl an Olefinen verwendet worden (siehe Sektion 2.2).^{21, 46} Vor kurzem ist auch die Nitrosoaren-En-Reaktion erfolgreich zur regioselektiven und stereoselektiven Synthese attraktiver Verbindungen eingesetzt worden (siehe Sektion 2.1 und Sektion 2.2).³⁷ Chirale Auxiliare sind als leistungsfähiges Werkzeug in der asymmetrischen Synthese eingesetzt worden und können zweifellos auch die Diastereoselektivität in der En-Reaktion steuern (siehe Sektion 2.2.2.2).⁴³ Ökonomische Synthesen von optisch aktiven β -Aminosäuren sind ein attraktives Ziel, da diese Substanzen und die abgeleiteten Peptide von biologischer und pharmazeutischer Bedeutung sind, und eine lohnende Herausforderung, da die enantiomerenreine Synthese von β -Aminosäuren anspruchsvoll ist (siehe Sektion 2.3).^{1, 50} Vor allem sind enantiomerenreine α -Methylen- β -aminosäuren nur schwer zugänglich, denn hierzu sind bisher mehrstufigen Zielsynthesen erforderlich gewesen (siehe Schema 2.3.1).⁵¹

Es soll gezeigt werden, dass die auxiliarkontrollierte En-Reaktion von ArNO mit geeigneten chiralen Tiglinsäurederivaten, in ihrer üblich hohen Regioselektivität und Stereoselektivität, Derivate von wertvollen, enantiomerenreinen α -Methylen- β -aminosäuren liefert. Diese stereoselektive allylische Aminofunktionalisierung kann dann auch auf die En-Reaktionen von PTAD (Aminofunktionalisierung) und $^1\text{O}_2$ (Oxyfunktionalisierung) mit diesen Substraten ausgedehnt werden.



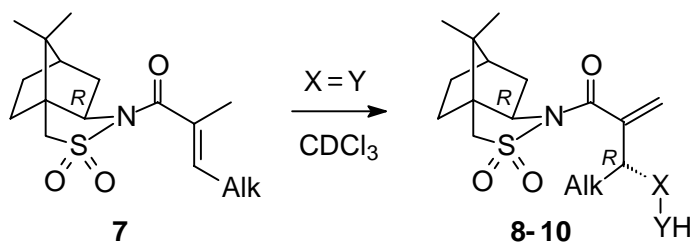
Schema 3.4.1 Auxiliarkontrolle in der En-Reaktion und enantiomerenreine Synthese von α -Methylen- β -aminosäuren durch die Nitrosoaren-En-Reaktion

3.4.2. Ergebnisse

Durch ein extensives Screening nach einem chiralen Auxiliar, welches eine hohe Diastereoselektivität induziert und reaktive Tiglamide für die ArNO -En-Reaktion ergibt (siehe Probleme in der Nitroso-En-Reaktion, Sektion 2.1), fanden wir Oppholzers Bornan-Sultam⁶⁶ als

geeignetes Auxiliar. Die gewünschten En-Produkte von $^1\text{O}_2$, PTAD und ArNO wurden in hoher Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität erhalten (Tabelle 3.4.1). Für $^1\text{O}_2$ wurde eine semipräparative Photooxygenierung des Tiglamids **7a** in CDCl_3 durchgeführt, wobei eine (83:17)-Mischung von *like*- und *unlike*-Diastereomeren gebildet wurde (Eintrag 1, V-52). Die En-Reaktionen von **7a** mit PTAD (Eintrag 2, V-54) und ArNO (Eintrag 3, V-56) wurden in CDCl_3 im analytischen Maßstab untersucht und es wurde die ausschließliche Bildung des *like*-Diastereomers beobachtet. Die En-Produkte von PTAD (V-53) und ArNO (V-55) wurden anschließend im präparativem Maßstab in CH_2Cl_2 dargestellt, wobei diese wieder diastereomerenrein erhalten wurden. Um die Diastereoselektivität für $^1\text{O}_2$ anzuheben, wurde der sterische Anspruch des *lone*-Substituenten am Substrat erhöht und das Tiglamid **7b** (Alk = *i*Pr, Darstellung siehe V-51) eingesetzt. In der Tat wurde für $^1\text{O}_2$, das kleinst mögliche Enophil, mit diesem Isopropylderivat absolute Diastereoselektivität erzielt (Eintrag 2, V-57). Auch für die En-Reaktion von ArNO mit dem Tiglamid **7b** konnte absolute Diastereoselektivität erreicht (Eintrag 5, V-59) und das En-Produkt in guter Ausbeute isoliert werden (V-58).

Tabelle 3.4.1. En-Reaktion von ArNO, PTAD und $^1\text{O}_2$ mit den optisch aktiven Tiglinsäuresultamiden **7a,b**

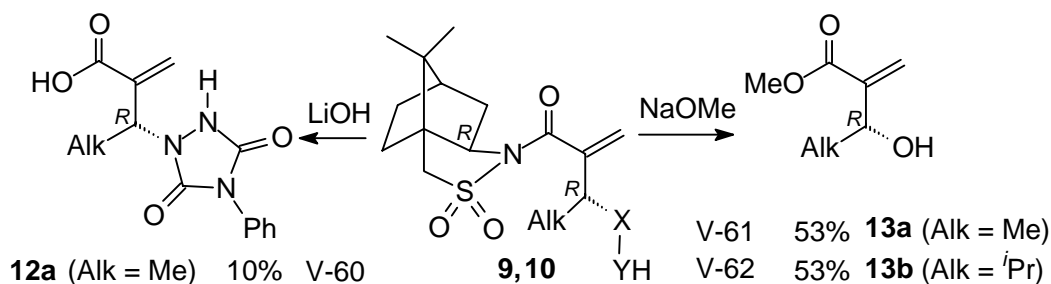


Eintr.	V-	Alk	Enophil X=Y	Zeit [d]	Umsatz [%] ^{a,c}	Mb [%] ^{a,c}		Ausbeute [%] ^d	Selektivität <i>lk</i> : <i>ul</i> ^{e,b}	
1	52	7a	Me	$^1\text{O}_2$	1	> 95	> 95	10a	90 (V-52) ^g	83 : 17
2	54	7a	Me	PTAD	1	> 95	> 95	9a	80 (V-53) ^f	> 95 : 5
3	56	7a	Me	ArNO ^e	2	85	80	8a	61 (V-55) ^f	> 95 : 5
4	57	7b	<i>i</i> Pr	$^1\text{O}_2$	3	90	87	10b	78 (V-57) ^g	> 95 : 5
5	59	7b	<i>i</i> Pr	ArNO	1	77	79	8b	55 (V-58) ^f	> 95 : 5

^a Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie; Fehlergrenze ca. 5%. ^b Die absoluten Konfigurationen wurden durch chemische Korrelation bestimmt (s.u.). ^c Basierend auf dem Olefinsubstrat, versus Tetrachlorethan oder Pentafluorbenzol als internem Standard. ^d Gravimetrisch bestimmt nach Aufarbeitung (Reinprodukt). ^e 2.5 Äquiv. ^f Zusätzliche präparative Reaktion in CH_2Cl_2 . ^g Semipräparative Reaktion; Ausbeute des Alkohols nach Ph_3P -Reduktion des entstandenen Hydroperoxids.

3.4.2.1. Derivatisierung der En-Produkte und Bestimmung der absoluten Konfiguration durch chemische Korrelation

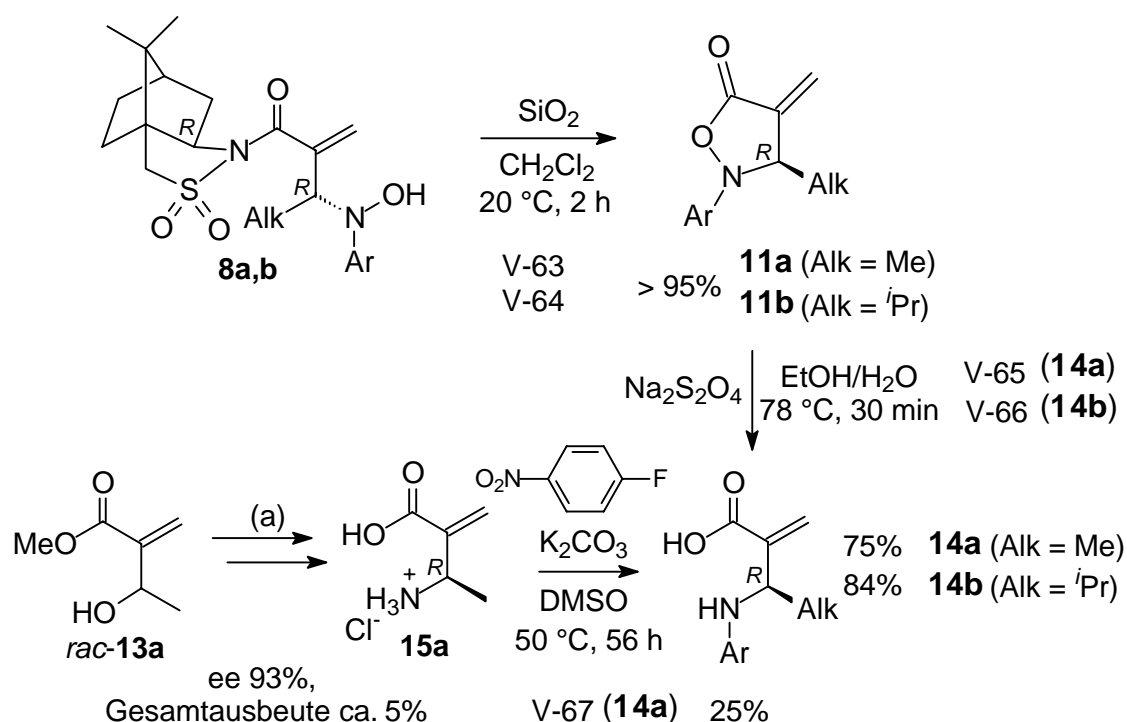
Die Konfiguration der En-Produkte **8-10** wurde durch chemische Korrelation bestimmt. Das Sultam-Auxiliar wurde aus den En-Produkten für alle drei Enophile in einem Schritt entfernt, durch Hydrolyse (PTAD), Methanolyse ($^1\text{O}_2$) und Kieselgel-Behandlung (ArNO): Das PTAD-Addukt **9a** wurde mit LiOH zum entsprechenden Aminosäurederivat **12a** umgewandelt (Schema 3.4.2, V-60). Dessen absolute Konfiguration wurde durch Vergleich der



Schema 3.4.2. Konfigurationsbestimmung für die En-Produkte **9a** vom PTAD und **10a,b** von $^1\text{O}_2$ durch chemische Korrelation

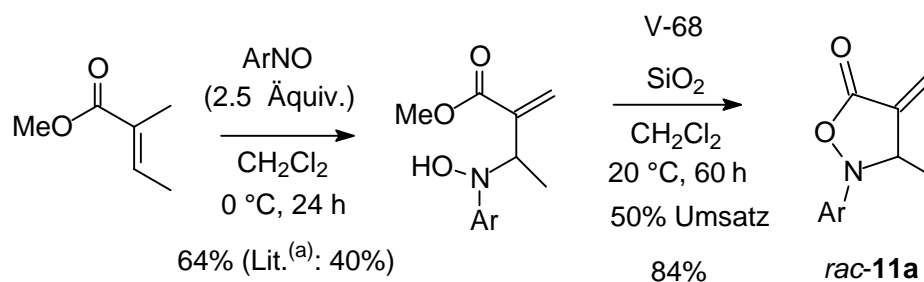
spezifischen optischen Drehung ($[\alpha]_{\text{D}} = -57.2^\circ$) mit dem literaturbekannten Enantiomer (*S*)-**12a** ($[\alpha]_{\text{D}} = +61.7^\circ$)^{46, 67} festgestellt, was die *like*-Konfiguration im Urazol **9a** zeigt. Die $^1\text{O}_2$ -En-Produkte **10a,b**, bzw. die entsprechenden Alkohole nach Ph_3P -Reduktion der ursprünglichen Hydroperoxide (siehe Tabelle 1, Fußnote g), wurden mit Natriummethanolat zu den korrespondierenden Methylestern **13a,b** umgesetzt (V-61,V-62). Der Vergleich der HPLC-Retentionszeit und des optischen Drehsinns mit den Literaturwerten von **13a,b**,⁶⁸ zeigte, dass auch in den $^1\text{O}_2$ -En-Produkten **10a,b** das neu gebildete Stereozentrum *R*-konfiguriert ist. Die authentischen racemischen Proben *rac*-**13a,b**, welche für die HPLC-Analyse benötigt wurden, konnten analog zur Literatur durch Aldoladdition dargestellt werden.⁶⁹ Die En-Produkte **12a** von PTAD und **13b** von $^1\text{O}_2$ waren diastereomerenrein.

Bemerkenswert ist hier der Fall des Nitroso-Enophils: Die primären En-Produkte konnten durch Rühren über Kieselgel quantitativ unter Abspaltung des Auxiliars in hoch-funktionalisierte Heterocyclen umgewandelt werden, nämlich in die α -Methylen-isoxazolidinone **11a,b** (Schema 3.4.3 V-63, V-64). Die selektive Reduktion der N-O-Bindung in diesen Heterocyclen mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ lieferte die β -Aminosäuren **14a,b** in hoher Ausbeute (V-65, V-66). Eine unabhängige Synthese von (*R*)-**14a** wurde durchgeführt, um dem im En-Produkt gebildeten stereogenen Zentrum die Konfiguration zuzuweisen. Wie in der Literatur beschrieben,⁵¹ wurde das freie Ammoniumsalz (*R*)-**15a** in sieben Schritten, ausgehend vom racemischen β -Hydroxyester *rac*-**13a** in 5% Gesamtausbeute, mit einer Lipase-katalysierten kinetischen



Schema 3.4.3. Kieselgel-katalysierte Cyclisierung der Nitroso-En-Produkte zu den Isoxazolidinonen **11a,b**, Reduktion zu den korrespondierenden β -Aminosäuren **14a,b** und Bestimmung der absoluten Konfiguration durch chemische Korrelation über **14a**; (a) Lit. 51

Racematspaltung des β -Hydroxyesters in einem Enantiomerenüberschuss von 93%, dargestellt (siehe auch Schema 2.3.1). Arylierung des Ammoniums Salzes (*R*)-**15a** ergab die β -Aminosäure (*R*)-**14a** in 25% Ausbeute (V-67).⁷⁰ Die optische Drehung ($[\alpha]_D = +2.4^\circ$) der β -Aminosäure **14a**, aus dem En-Produkt **8a**, und des authentischen Materials (*R*)-**14a** passten in Richtung und Betrag tadellos zusammen. Um die Enantiomerenreinheit des Isoxazolidinons **11a**, aus dem En-Produkt **8a**, zu überprüfen, wurde es einer HPLC-Analyse unterzogen, wie für die Alkohole **13a,b**, wobei zusätzlich die racemische Vergleichsprobe *rac*-**11a** benötigt wurde. Diese wurde durch Cyclisierung aus dem racemischen En-Produkt^{37d} von ArNO und Tiglinsäuremethylester dargestellt (Schema 3.4.4, V-68). Daraus folgt, dass in der En-Reaktion von ArNO mit dem Tiglamid **7a** ausschließlich das *like*-Diastereomer *lk*-**8a** gebildet wurde. Das Isopropylderivat **8b**

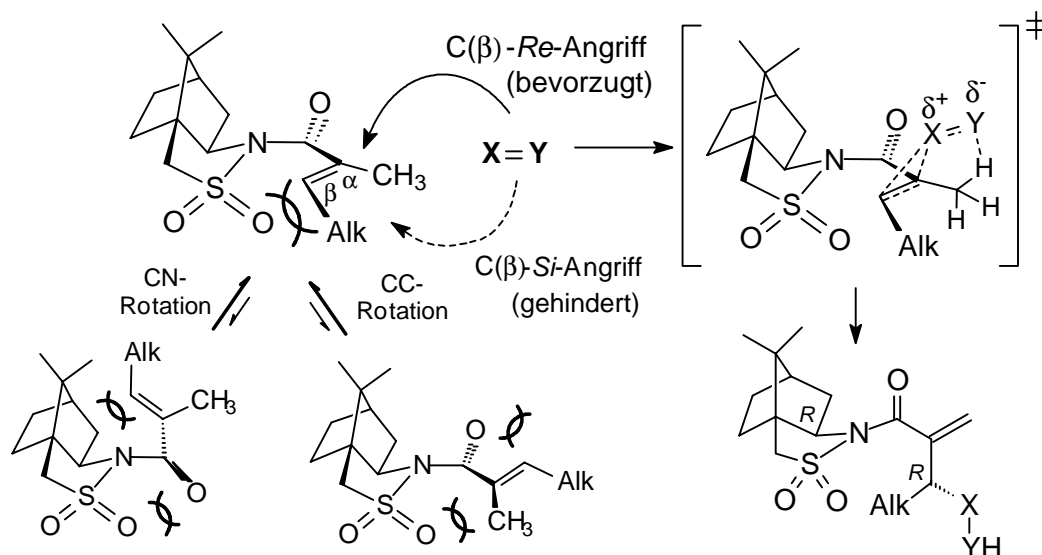


Schema 3.4.4. Synthese der racemischen Probe *rac*-**11a** für die HPLC-Analyse V-64; (a): Lit. 37d

konnte genauso zum Isoxazolidinon **11b** cyclisiert und zur β -Aminosäure reduziert werden. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte hier in Analogie zum Methylderivat **11a**, dessen außergewöhnlich hohe optische Drehung ($[\alpha]_D = -421.7^\circ$) dem Isopropyl-Isoxazolidinon **11b** ($[\alpha]_D = -381,7^\circ$) entspricht. Ebenso entsprechen sich die Drehwerte der abgeleiteten β -Aminosäurederivate **14a** ($[\alpha]_D = +2.4^\circ$) und **14b** ($[\alpha]_D = +4.9^\circ$).

3.4.3. Diskussion

Zur mechanistischen Erklärung der sehr hohen Diastereoselektivität in der En-Reaktion von ArNO, PTAD und $^1\text{O}_2$ muss man die bevorzugte Konformation in den Tiglinsäuresultamiden **7a,b** kennen. Hierzu ist die literaturbekannte Röntgenstruktur von **7a** sehr hilfreich.⁷¹ Es kann vorausgesetzt werden, dass die bevorzugte Konformation in Lösung dieselbe ist wie im kristallinen Zustand, da so die beobachtete Selektivität durch einen π -facial selektiven Angriff des Enophils gut erklärt wird (Schema 3.4.5).



Schema 3.4.5. Bevorzugte Konformation des Tiglamid-Substrates für den Angriff des Enophils mit der beobachteten π -facialen Diastereoselektivität in der En-Reaktion von ArNO, PTAD und $^1\text{O}_2$

Aufgrund der sterischen Abstoßung zwischen den CC-Doppelbindungsubstituenten und dem Bornangerüst, aber wohl hauptsächlich wegen der gegenseitigen elektrostatischen Abstoßung zeigt die Carbonylgruppe in die entgegengesetzte Richtung wie die Sulfonylfunktionalität (CN-Rotation). Außerdem nehmen die Carbonylgruppe und die CC-Doppelbindung eine *s-trans*-Konformation ein (CC-Rotation), wobei die C(α)-CO-Bindung im Uhrzeigersinn verdreht ist (Diederwinkel = 46° in der Röntgenstruktur⁷¹). Diese Konformation resultiert aus einem Gleichgewicht der sterischen Effekte der Carbonyl- und Sulfonyl-Gruppen mit den CC-

Doppelbindungssubstituenten. Infolgedessen ist die obere Konformation in Schema 3.4.5 wegen der sterischen und elektrostatischen Wechselwirkungen im Substrat klar bevorzugt.

In dieser gut fixierten Konformation ist der C(β)-*Re*-Angriff^{VI} des Enophils favorisiert, während der C(β)-*Si*-Angriff durch die Sulfonylsauerstoffatome abgeschirmt wird.⁷² Diese Abschirmung des C(β)-*Si*-Angriffs ist hauptsächlich sterischer Natur, aber auch elektrostatische Abstoßung zwischen den freien Elektronen des Enophils und den negativ polarisierten Sulfonylsauerstoffatomen trägt erheblich zur Steuerung der hohen Diastereoselektivität dieser En-Reaktionen bei.

Die hohe Reaktivität der eigentlich elektronenarmen Doppelbindung der Tiglinsäuresultamide in der En-Reaktion, besonders von ArNO, wird durch die verdrehte Konformation der Doppelbindung zur Carbonylgruppe erreicht (Diederwinkel = 46°), welche eine Konjugation verhindert.⁷³ Dies beruht auf sterischen Effekten (s.o.) und führt zu sehr sauberen En-Reaktionen mit guten Ausbeuten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch diese beispiellose asymmetrische allylische Funktionalisierung aus den einfach zugänglichen Tiglinsäuresultamiden **7a,b** in wenigen Schritten wertvolle, optisch aktive Strukturelemente dargestellt werden können, die alternativ nur sehr schwer zugänglich sind. Auch sind beide Stereoisomere der En-Produkte aus den Bornansultamauxiliaren von (+)- und (-)-Kampfer⁶⁶ zugänglich. Die nachteilige, herkömmliche Synthese der β -Aminosäure (*R*)-**15a** in sieben Schritten in einem Enantiomerenüberschuss von 93% mit einer Gesamtausbeute von nur 5% hebt den Vorteil und den Nutzen dieses neuen synthetischen Methode hervor, welche einen präparativ vielversprechenden Weg zu enantiomerenreinen α -Methylen- β -aminosäuren zur Verfügung stellt.

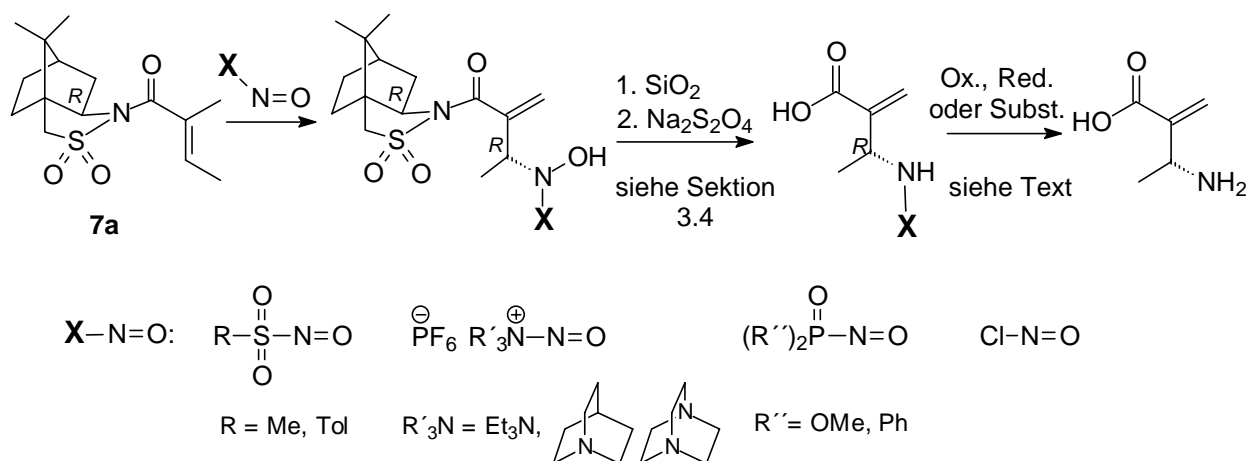
^{VI} Da nur ein stereogenes Zentrum in diesen En-Reaktionen gebildet wird, nämlich in der β -Position der CC-Doppelbindung, bezieht sich der Deskriptor für den π -facialen Angriff auch nur auf das β -Kohlenstoffatom.

4. Ausblick

4.1. Präparative Aspekte

Mit 4-Nitronitrosobenzol wurde ein Enophil gefunden, das aus kostengünstigen Edukten hergestellt werden kann, ohne weitere Vorsichtsmaßnahmen handhabbar ist und sauber mit trisubstituierten und tetrasubstituierten Olefinsubstraten reagiert. Jedoch konnte in den En-Produkten das Stickstoffatom nicht dearyliert werden. Es wurde versucht, den 4-Nitroarylrest in den Nitroso-En-Produkten oxidativ, reduktiv oder durch aromatische Substitution zu entfernen; bisher ohne Erfolg.^{37d, 74}

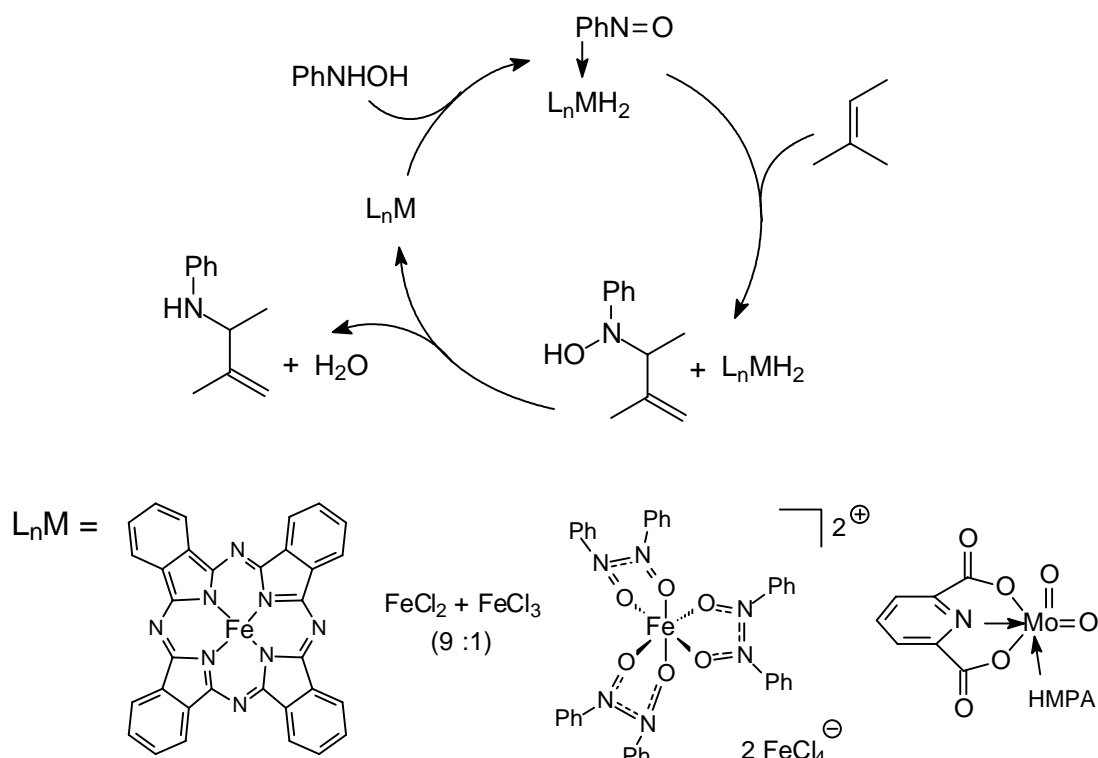
Die Untersuchung der biologischen Aktivität der in Sektion 3.4 dargestellten β -Aminosäuren ist sehr viel versprechend (siehe Sektion 2.3). Hierfür wäre allerdings die Generierung der freien Aminofunktionalität nötig. Andere Nitroso-Enophile könnten En-Produkte liefern, in denen der Rest am eingeführten Stickstoffatom leichter entfernbar und somit das freie Amin bzw. die Aminosäure darstellbar sein sollte. Besonders günstig scheinen hier heteroatomsubstituierte Nitrosoverbindungen, da der Heteroatomrest in den En-Produkten reduktiv (z.B. für Nitrososulfonsäure-En-Produkte mit Natriumamalgam oder mit Samariumiodid),⁷⁵ oxidativ (z.B. mit Cerammoniumnitrat^{51, 76} oder Methyleneblau⁷⁷) oder durch einfache Substitution (z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid⁷⁸) abgespalten werden kann (Schema 4.1.1). Allerdings muss hier



Schema 4.1.1. Nitroso-En-Reaktion von chiralen Tiglinsäurederivaten mit potentielle reaktiven Nitroso-Enophilen und Generierung der freien α -Methylen- β -aminosäure aus dem En-Produkt betont werden, dass nur wenige Nitrosoverbindungen als Enophile ausreichend reaktiv sind um akzeptable Ausbeuten an En-Produkten zu liefern (siehe auch Probleme in der Nitroso-En-Reaktion, Sektion 2.1). So sind Nitrosobenzol und α -Chlornitrosoalkane⁷⁹ nicht reaktiv genug für trisubstituierte Olefinsubstrate, speziell für Tiglinsäurederivate, während hoch aktivierte Spezies, wie 2,4-Dinitronitrosobenzol,^{37d} die En-Produkte oxidieren und so zu einer komplexen

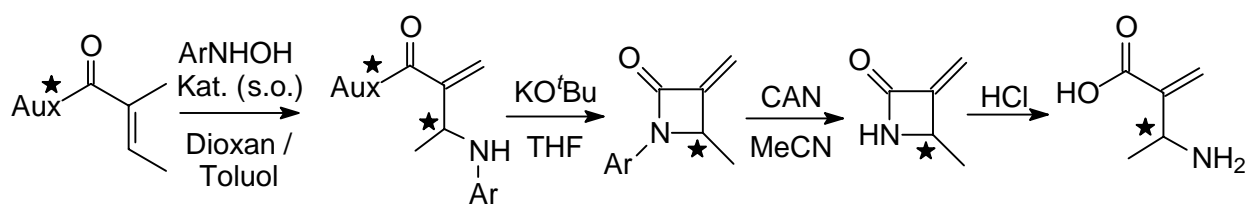
Produktmischung führen. Geeignet sollten vermutlich vor allem Sulfonsäurenitrite,⁸⁰ Nitrosammoniumsalze,⁸¹ Nitrosophosphonate⁸² oder Nitrosylchlorid⁸³ sein (Schema 4.1.1).

Eine weitere Methode zur allylischen Aminofunktionalisierung ist die katalysatorvermittelte Nitroso-En-Reaktion, wobei die Nitrosospezies *in-situ* aus einem Amin oder Hydroxylamin vom Katalysator oxidativ generiert und für die En-Reaktion aktiviert wird (Schema 4.1.2).⁵ Der



Schema 4.1.2. Katalysatorvermittelte Nitroso-En-Reaktion mit metallaktiviertem Nitrosobenzol

Katalysator wird vom En-Produkt regeneriert. Verschiedene Eisen- und Molybdän-Katalysatoren wurden in der Reaktion von Phenylhydroxylamin mit mono-, di- und trisubstituierten Substraten bereits eingesetzt und lieferten gute Ausbeuten an En-Produkten (Schema 4.1.2).⁵ Als En-Produkte wurden die phenylsubstituierten Amine erhalten, wobei wieder das Problem der Dearylierung am Stickstoffatom auftritt. Hier kann versucht werden, den Phenylrest oxidativ (z.B. mit Cerammoniumnitrat)⁷⁶ zu entfernen. Dies sollte für einen Phenylrest einfacher sein als für die elektronenarme 4-Nitrophenylgruppe. Falls nicht, können hier auch Nitrosoarene mit elektronenschiebenden Gruppen (z.B. *p*-MeO-C₆H₄-NO) zum Einsatz kommen, für deren Amine eine derartige Dearylierung bereits bekannt ist.^{51, 76} Hier muss allerdings zunächst wieder eine zufrieden stellende En-Reaktivität erreicht werden. So sollte aus der katalysatorvermittelten En-Reaktion mit chiralen Tiglinsäureamiden die entsprechende β -Aminosäure entstehen, welche dann unter Abspaltung des Auxiliars zum entsprechenden β -Lactam cyclisiert und dearyliert werden kann (Schema 4.1.3).



Aux = Sultam (**7a**), Oxazolidin; Ar = Phenyl, *p*-MeO-C₆H₄

Schema 4.1.3. Katalysatorvermittelte Nitroso-En-Reaktion von chiralen Tiglinsäureamiden, Ringschluss zum β -Lactam, oxidative Dearylierung mit CAN (Cerammoniumnitrat)⁷⁶ und Ringöffnung zur β -Aminosäure

4.2. Mechanistische Aspekte

4.2.1. Untersuchung der Regioselektivität von tetrasubstituierten Alkenen

Die Ausweitung der Regioselektivitätsstudien auf tetrasubstituierte Olefine kann erneut die besondere Stellung des Nitroso-Enophils gegenüber ¹O₂ und TAD zeigen. Aus den literaturbekannten Daten für die En-Reaktionen von ¹O₂ und PTAD mit tetrasubstituierten Olefinen ergibt sich für beide Enophile eine deutliche *trix*-Selektivität mit steigender Größe des *lone*-Substituenten (Abb. 4.2.1). Diese hohen Regioselektivitäten können dem „anti-*cis*-Effekt“

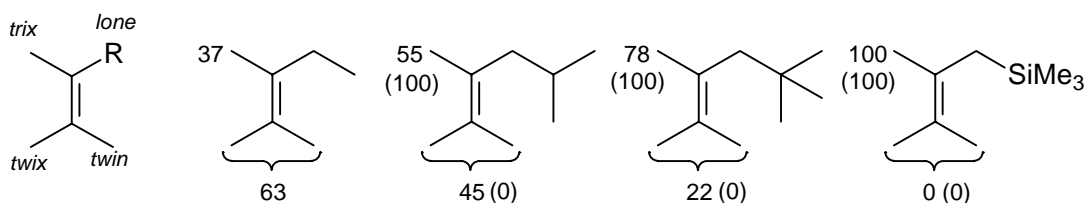


Abb. 4.2.1. Regioselektivität in der En-Reaktion von ¹O₂ und PTAD mit tetrasubstituierten Olefinen (in Klammern die Regioselektivitäten der PTAD-En-Reaktionen)

(Selektion zwischen den beiden Seiten der Doppelbindung während der Intermediatbildung: *trix/twin* versus *twix*) und dem „large-group-nonbonding-Effekt“ (Selektion zwischen den beiden Enden der Doppelbindung im zweiten Reaktionsschritt: *trix* versus *twin*; Abstraktion an der *lone*-Position durch Allylspannung behindert) zugeschrieben werden (siehe auch Sektion 2.2.1). Für ArNO würde man aber nach dem bisherigen mechanistischen Bild aus sterischen Gründen eine signifikante *twix*-Selektivität bei diesen Substraten erwarten (*skew*-Effekt, Abb. 4.2.2). Sollte dennoch auch für ArNO erhöhte *trix*-Selektivität beobachtet werden, so kann dies als weiterer eindeutiger Hinweis auf eine reversible Intermediatbildung oder aber auch auf ein

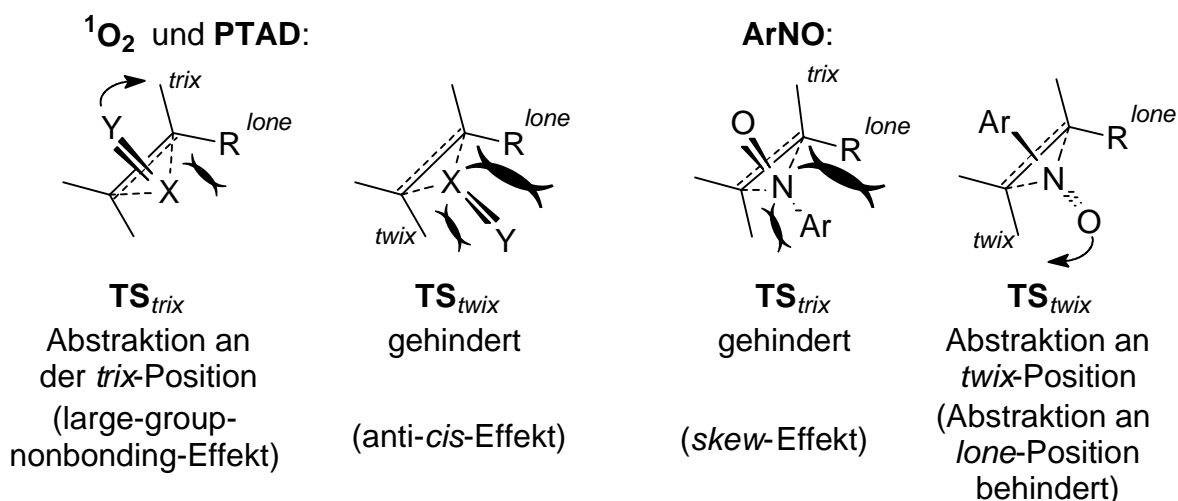


Abb. 4.2.2. Übergangsstrukturen TS_{trix} und TS_{twix} in der En-Reaktion mit tetrasubstituierten Alkenen

diradikalisches Intermediat (partielle Isomerisierung durch Rotation) interpretiert werden. Hierfür wird die Regioselektivität nicht mehr von der Bildung eines Dreiringintermediates, sondern nur noch von den Wechselwirkungen im Abstraktionsschritt bestimmt. Aufgrund der Markovnikov-Regel und der sterischen Wechselwirkungen würde dann auch für ArNO Abstraktion am *trix*-Substituenten stattfinden.

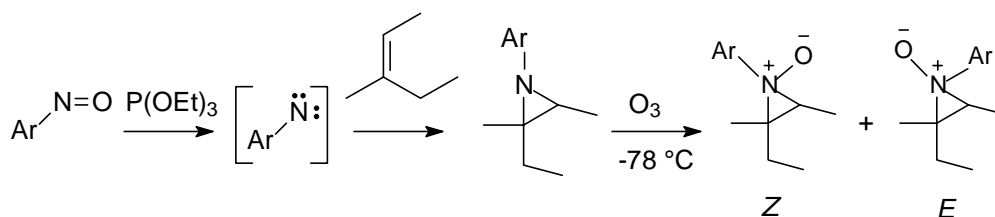
4.2.2. Unabhängige Synthese und Thermolyse eines Aziridin-*N*-oxids

In den Experimenten von Baldwin (siehe Sektion 2.2)¹⁹ wurde gezeigt, dass ein Aziridin-*N*-oxid sich sowohl zu einer Nitrosoverbindung und einem Olefin (Pfad **A**, siehe Schema 3.1.3 in Sektion 3.1.3) als auch durch Wasserstoffabstraktion zum entsprechenden En-Produkt (Pfad **B**) zersetzen kann. Letzteres findet dann ausschließlich statt, wenn keine Hinderung der Abstraktion vorhanden ist. Nun stellen sich hierzu folgende Fragen:

1. Wie verhält sich die Regioselektivität bei der Thermolyse eines Aziridin-*N*-oxids, ausgehend von einem trisubstituierten Olefin? Wird auch hier kein *lone*-Regioisomer gebildet und findet auch hier eine Präferenz zur *twix*-Wasserstoffabstraktion statt?
2. Wird bei der Thermolyse ausschließlich das En-Produkt gebildet oder ist auch eine Fragmentierung des Aziridin-*N*-oxids zu beobachten? Dies ist insbesondere dann mechanistisch bedeutsam, wenn die Wasserstoffabstraktion durch 1,2-Allylspannung gehindert ist.

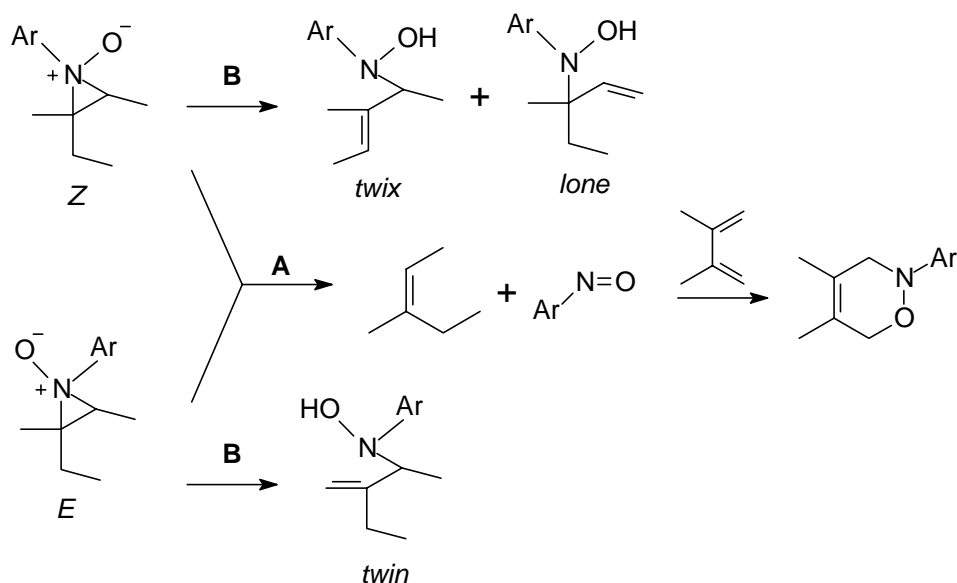
Um dies zu klären, sollten die entsprechenden *E*/*Z*-Aziridin-*N*-oxide ausgehend von *Z*-3-Methyl-2-penten und ArNO dargestellt und ihre Thermolyse untersucht werden. Die Synthese verläuft über das entsprechende Aziridin, welches durch Addition des

4-Nitrophenylnitrens an die Doppelbindung analog zur Literatur dargestellt werden kann.⁸⁴ Durch Ozonolyse⁸⁵ werden dann die *E*/*Z*-Aziridin-*N*-oxide gebildet (Schema 4.2.1).



Schema 4.2.1. Darstellung des Aziridins durch Nitrenaddition an *Z*-3-Methyl-2-penten und Ozonolyse zu den entsprechenden Aziridin-*N*-oxiden

Die Thermolyse der *E*/*Z*-Aziridin-*N*-oxide, welche zuvor durch ¹H-NMR-Analyse quantifiziert werden müssen, erfolgt dann durch Temperaturerhöhung bis auf 25 °C. Aus dem *Z*-konfigurierten Aziridin-*N*-oxid wird das *twix*-Regioisomer (eventuell auch das *lone*-Regioisomer, s.o.), und aus dem *E*-konfigurierten Aziridin-*N*-oxid das *twin*-Regioisomer gebildet. Daneben wird aufgrund der Abstraktionshinderungen an allen Substituenten eine Zersetzung nach Pfad **A** zum Olefin und zu ArNO erwartet (Schema 4.2.2). Letzteres muss hier



Schema 4.2.2. Thermolyse der *E*/*Z*-konfigurierten Aziridin-*N*-oxide zu den regioisomeren „En-Produkten“ und den „En-Edukten“

durch [4+2]-Cycloaddition mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien abgefangen werden. Aus den Verhältnissen der jeweiligen „En-Produkte“ zueinander und zu den Fragmentierungsprodukten kann dann durch den Vergleich zur Regioselektivität in der entsprechenden Nitroso-En-Reaktion mit *Z*-3-Methyl-2-penten bestimmt werden. Dies gäbe Auskunft, inwieweit das Aziridin-*N*-oxid als Intermediat in der Nitroso-En-Reaktion involviert ist und zu welchem Ausmaß die „Intermediatreversion“ für die jeweiligen diastereomeren Aziridin-*N*-oxide stattfindet (siehe auch Sektion 3.1).

5. Experimentalteil

5.1. Allgemeine Vorbemerkungen

5.1.1. Sicherheitshinweise

Peroxidische Verbindungen wie Hydroperoxide sind potenziell **explosive** Verbindungen, auch wenn es bei keiner der hier untersuchten Substanzen zu einem Unfall kam. Die hergestellten Hydroperoxide wurden daher bei Temperaturen unter 0 °C gehandhabt und nach Möglichkeit *in-situ* zu den entsprechenden Alkoholen reduziert.

4-Nitronitrosobenzol und die daraus abgeleiteten Nitroso-En-Produkte sind als **sehr giftig** anzusehen.

5.1.2. Verwendete Geräte

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden an einem Bruker AC 200 (¹H: 200 MHz, ¹³C: 50 MHz), einem Bruker AC 250 (¹H: 250 MHz, ¹³C: 63 MHz), einem Bruker Avance 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 101 MHz), einem Bruker AMX 500 (¹H: 500 MHz) oder einem Bruker DMX 600 (¹H: 600 MHz; ¹³C: 150 MHz) Spektrometer aufgenommen. Als interner Standard diente jeweils ein Signal des unvollständig deuterierten Lösungsmittels: CDCl₃ [δ 7.26 (¹H) oder 77.0 (¹³C)] und d₆-DMSO [(δ 2.49 (¹H) bzw. 39.7(¹³C))] ⁸⁶. Die Bestimmung der Multiplizitäten von ¹³C-Resonanzen wurde durch DEPT-Spektroskopie unterstützt. Für die Zuordnung der ¹³C-Resonanzen wurden teilweise CH-Korrelationen (HMQC) zu Rate gezogen. Für quantitative ¹H-NMR-Analysen wurden Tetrachlorethan, Pentachlorbenzol oder Dibenzyl als interner Standard verwendet und das Spektrum mit einer Relaxationszeit von 23 s und einem 30° Puls aufgenommen. Um gut aufgelöste NMR-Spektren von den Hydroxylamin-Nitroso-En-Produkten zu erhalten, mussten paramagnetische Verunreinigungen abgefangen werden. Dazu wurde kurz vor Aufnahme des Spektrums ca. 5 μ l Phenylhydrazin oder eine Spatelspitze Diphenylhydrazin zu der CDCl₃-Lösung gegeben.

Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Perkin-Elmer 1600 Series FT-IR-Spektrophotometer. Schmelzpunkte wurden an einer Büchi Melting Point B-545-Schmelzpunktapparatur gemessen und sind unkorrigiert. Elementaranalysen führten die mikroanalytischen Abteilungen der Institute für Anorganische Chemie der Universität Gießen und der Universität Würzburg durch.

Gaschromatographische Analysen wurden an einem Shimadzu GC-17A, ausgestattet mit einer überlangen (zur Trennung von isotopenmarkierten Verbindungen) 60m-HP-5-Kapillarsäule, durchgeführt.

Massenspektren wurden an einem Finigan MAT8200 und Exakte Massen („High Resolution Mass Spectra“) wurden an einem Finigan MAT90 gemessen. GC-MS-Analysen wurden an einem Shimadzu GCMS-QP5050A, ausgestattet mit einer 50m-HP-5-Kapillarsäule und einem 5971A MS-Detektor durchgeführt.

HPLC-Analysen mit chiralen Säulen (Daicel CHIRALCEL OD oder Chiralpak AS) wurden an einem Kontron Instrument, ausgestattet mit einem UVIKON 720-Spektrometer und einem CHIRALYSER 1.6 von IBZ Messtechnik (Hannover), durchgeführt.

Optische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 MC bestimmt. Dazu wurden die Drehwerte $[\alpha]_{546}^{25}$ und $[\alpha]_{579}^{25}$ gemessen und daraus die angegebenen $[\alpha]_D^{25}$ -Werte mit Hilfe der Drude-Gleichung⁸⁷ bestimmt.

5.1.3. Chromatographische Methoden

Für gaschromatographische Trennungen wurde der präparative Gaschromatograph 4200 der Firma Carlo Erba Strumentazione mit einer 5 m x 3 mm Säule (Chromosorb 80-100, 10% SE 30) und einem separaten Flammenionisationsdetektor (Trärgas: Stickstoff, 1 ml/sec), oder der präparative Gaschromatograph GOW MAC 55 mit einer 2 m x 3 mm Säule (Chromosorb 80-100, 10% SE 30) und einem Temperaturleitfähigkeitsdetektor (Trärgas: Helium, 1 ml/sec) verwendet.

Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Kieselgelfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck, Darmstadt, verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter

UV-Bestrahlung bei 254 nm, durch Besprühen mit 5-prozentiger ethanolischer Molybdato-phosphorsäure-Lösung (oxidierbare Substanzen) oder durch 1N NaOH (4-Nitrophenyl-hydroxylamine) und anschließendes Erhitzen der Chromatogramme mit dem Heißluftfön.

Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel der Korngröße 20-63 μm der Firma Woelm, Erlangen, eingesetzt. Soweit nicht anders angegeben, wurde ein Kieselgel/Substrat-Verhältnis von 100:1 verwendet.

5.1.4. Arbeitsmethoden

Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, in den üblichen Reaktionsapparaturen durchgeführt und magnetisch gerührt. Soweit bei den Versuchen nicht anders angegeben, wurden Lösungsmittel bei 50 °C und einem Vakuum von ca. 700 Torr am Rotationsverdampfer abdestilliert. Alle En-Reaktionen wurden unter Argongas-Atmosphäre und Lichtausschluss durchgeführt. Zur Kühlung von Reaktionslösungen diente ein Eisbad oder ein Ethanolbad, das entweder durch einen Kryostaten vom Typ RL6-CP der Messgerätekwerke Lauda oder durch Zugabe von Trockeneis gekühlt wurde. Für Photooxygenierungen wurde ein schwacher Sauerstoff-Gasstrom durch die Lösung des Olefins (ca. 0.1 M) und 5,10,15,20-Tetrakis(penta-fluorphenyl)porphyrin (TPFPP) als Triplett-Sensibilisator (ca. 10^{-4} M) geleitet mit simultaner Bestrahlung durch zwei Osram VIALOX-NAV-T-400 W-Natrium-Lampen.

5.1.5. Reagenzien und Lösungsmittel

Alle käuflich erworbenen Reagenzien wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Reinigung und das Trocknen der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach den üblichen Methoden.⁸⁸ Natriumhydrid wurde mit trockenem Petrolether gewaschen und unter einer Argongas-Atmosphäre aufbewahrt. CDCl_3 für Photooxygenierungen und die NMR-Spektroskopie wurde über basisches Aluminiumoxid filtriert.

5.1.6. Liste der allgemeinen Arbeitsvorschriften

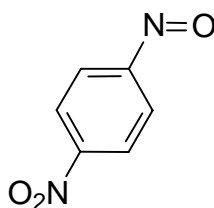
AAV-1	En-Reaktion mit 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) im präparativen Maßstab zur Isolierung der En-Produkte	74
AAV-2	En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den deuteriummarkierten Tetramethylethylenen im analytischen Maßstab.....	77
AAV-3	En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den Perprotio/Perdeuterio-Alken-Paaren im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intermolekularen kinetischen Isotopeneffekte auf Basis des Alken-Umsatzes durch GC-Analyse.. ..	78
AAV-4	En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den Perprotio/Perdeuterio-Alken-Paaren im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intermolekularen kinetischen Isotopeneffekte auf Basis der Produktverteilung durch ¹ H-NMR-Analyse	79
AAV-5	En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol (F ₅ C ₆ NO) mit den deuteriummarkierten Hexadeuterio-2,3-dimethyl-2-butenen im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intramolekularen kinetischen Isotopeneffekte durch ¹ H-NMR-Analyse	79
AAV-6	En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol (F ₅ C ₆ NO) mit den Perprotio/Perdeuterio-Alken-Paaren im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intermolekularen kinetischen Isotopeneffekte auf Basis des Alken-Umsatzes durch GC-Analyse.....	80
AAV-7	En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den deuteriummarkierten Olefinen 1a-k im analytischen Maßstab.....	93
AAV-8	Darstellung der Heterocyclen 6a-c	106

5.2. Synthese der Enophile

4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD)⁸⁹ und Pentafluornitrosobenzol⁹⁰ wurden nach den Literaturmethoden dargestellt und durch Sublimation gereinigt.

V-1 4-Nitronitrosobenzol (ArNO)⁹¹

(II-OKR-77, XI-JPB-56)



ArNO

Titration von Kaliumperoxymonosulfat (Caroat): 6.147 g (10 mmol) Caroat wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 2.00 g (12.0 mmol) Kaliumjodid versetzt. Das entstandene Iod wird möglichst schnell (da sonst weitere Oxidation von Kaliumjodid durch Luftsauerstoff) mit Natriumdithionit titriert. Am Umschlagspunkt (nur noch schwache Iodfärbung) wurde Stärke als Indikator benutzt. Die daraus berechnete Menge aktiver Sauerstoff ($-2e^-$) wurde mit der theoretischen Menge (entspricht zweifacher Molmenge) verglichen und ein Faktor berechnet, um Überoxidation zu vermeiden.

In einem 5-l-Gefäß wurden 320 g (520 mmol) Caroat in 2.5 l Wasser bei 0 °C suspendiert. Neutralisation mit K_2CO_3 erfolgte im Gegensatz zur Literatur nicht. Die verwendete Menge Caroat muss zwei Äquivalenten aktivem Sauerstoff ($-4e^-$) aus der Titration entsprechen. Zur Reaktionsmischung wurden 72.0 g (520 mmol) 4-Nitroanilin schnell bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 d bei Raumtemperatur (ca. 20 °C) gerührt, wobei das zur Kühlung verwendete Eisbad erst nach einigen Stunden (über Nacht auftauen lassen) entfernt wurde. Während des Rührens wurde mehrmals die Homogenität der Reaktionsmischung geprüft. Eventuell gebildete Krusten wurden mit Wasser in die Mischung gespült. Der Niederschlag wurde abfiltriert, aus Methanol (ca. 300 ml) zweimal heiß umkristallisiert und das Reinprodukt im Exsikkator über P_4O_{10} getrocknet. Während der Aufarbeitung ist darauf zu achten, dass das Produkt nicht zu lange erhitzt, dem Tageslicht ausgesetzt und schnell isoliert wird. Man erhält 52.0 g (66%) eines gelben, amorphen Feststoffs, Schmp. 116-117 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): $\delta = 8.05$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 2-H), 8.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H, 3-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): $\delta = 121.7$ (2xd, C-2), 125.7 (2xd, C-3), 155.2 (s, C-4), 163.0 (s, C-1).

5.3. Isotopeneffekte in der Nitrosoaren-En-Reaktion

5.3.1. Synthese der deuteriummarkierten 2,3-Dimethyl-2-butene (TME) und 3-Methyl-1-phenyl-2-butene ($1\mathbf{c-d}_0$ und $1\mathbf{c-d}_6$)

Die stereoselektiv deuteriummarkierten 2,3-Dimethyl-2-butene (*cis*-TME- d_6 ,⁹² *trans*-TME- d_6 ,⁹³ *gem*-TME- d_6 ,⁹⁴ und TME- d_{12} ⁹⁵) und die 3-Methyl-1-phenyl-2-butene ($1\mathbf{c-d}_0$ ⁹⁶ und $1\mathbf{c-d}_6$ ⁹⁷) wurden nach den Literaturmethoden dargestellt.

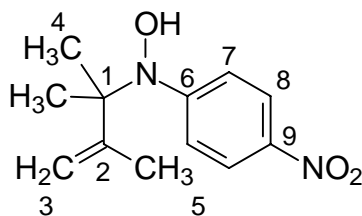
5.3.2. Synthese der undeuterierten En-Produkte

AAV-1 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit undeuterierten Alkenen im präparativen Maßstab zur Isolierung der En-Produkte

In einem 500-ml-Rundkolben wurden ca. 3 mmol des Olefins (genaue Mengenangabe in den Versuchen) in 300 ml Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde 4-Nitronitrosobenzol [506 mg (3.33 mmol), wo nicht explizit anders angegeben] als Feststoff zu der Lösung hinzugegeben, anschließend wurde noch weitere 24 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N NaOH (3 x 50 ml) extrahiert (wässrige Phase färbt sich tiefviolett). Anschließend wurde die wässrige Phase bis zur Gelbfärbung mit konzentrierter Schwefelsäure bei 0 °C angesäuert und mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 20 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert (50 °C, 800 Torr). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt [Petrolether/Dichlormethan (3:1 bis 1:1) als Eluent].

V-2 N-Hydroxy-N-[1,1,2-trimethyl-propenyl]-N-(4-nitrophenyl)amin [2 (TME)]

(V-NMB-48b)

**2 (TME)**

Nach AAV-1 wurden 280 mg (3.33 mmol) 2,3-Dimethyl-2-buten (TME) mit 506 mg (3.33 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 606 mg (2.56 mmol, 77%) des En-Adduktes **2 (TME)** als oranges Öl. R_f [Petrolether/Dichlormethan (4:1) als Eluent] = 0.4.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3382, 2980, 1593, 1499, 1323, 1112 cm^{-1} .-

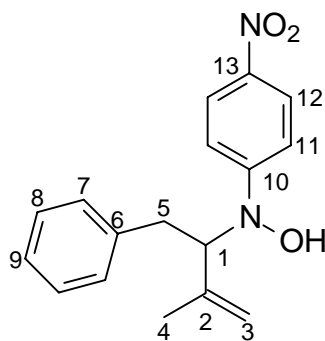
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (s, 6 H, 4-H), 1.81 (s, 3 H, 5-H), 4.86 (s, br., 1H, 3-H), 4.90 (s, br., 1H, 3-H), 7.20 (m, 2 H, 7-H), 8.00 (m, 2 H, 8-H), OH Signal nicht sichtbar.-

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 21.1 (q, C-5), 25.2 (2 x q, C-4), 69.8 (s, C-1), 113.5 (t, C-3), 120.1 (2 x d, C-7), 125.7 (2 x d, C-8), 143.6 (s, C-9), 152.2 (s, C-2) 157.7 (s, C-6).-

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (236.3):	Ber.	C, 61.00	H, 6.83	N, 11.86
	Gef.	C, 60.82	H, 6.64	N, 11.63.

V-3 N-Hydroxy-N-[2-methyl-1-(phenylmethyl)propenyl]-N-(4-nitrophenyl)amin (2c).

(I-VAD-30)



2c

Entsprechend AAV-1 wurden 384 mg (2.63 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-2-buten (**1c**) mit 400 mg (2.63 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 462 mg (59%) des En-Adduktes **2c** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:2) als Eluent] = 0.2.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3551, 3087, 3029, 2972, 2926, 1594, 1550, 1515, 1335, 1253, 1005 cm⁻¹.-

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (s, 3 H, 4-H), 3.15 (dd, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.30 (dd, J_1 = 14.1 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.59 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.01 (s, br, 1 H, 3-H), 5.02 (s, br, 1 H, 3-H), 6.91 (m, 2 H, 11-H), 7.20-7.27 (m, 5 H, 7,8,9-H), 8.00 (m, 2 H, 12-H), OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.9 (q, C-4), 35.7 (t, C-5), 69.2 (d, C-1), 112.4 (2 × d, C-11), 115.0 (t, C-3), 125.2 (2 × d, C-12), 126.5 (d, C-9), 128.3 (2 × d, C-7), 129.1 (2 × d, C-8), 138.3 (s, C-6), 139.6 (s, C-13), 142.0 (s, C-2), 156.1 (s, C-10).-

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ (298.3):	Ber.	C, 68.44	H, 6.08	N, 9.39
	Gef.	C 68.24	H, 6.04	N, 9.41.

5.3.3. Bestimmung der intramolekularen und intermolekularen Isotopeneffekte durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse

AAV-2 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den Hexadeuterio-2,3-dimethyl-2-butenen (TME-d₆) im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intramolekularen kinetischen Isotopeneffekte durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse

In einem NMR-Rohr wurde das Alken in 400 μl CDCl_3 bei 20 °C gelöst. Das Röhrchen wurde verschlossen und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 300- μl einer Lösung von ArNO (Menge im jeweiligen Versuch) in CDCl_3 zugegeben. Das Röhrchen wurde heftig geschüttelt und verblieb 4 h im Eisbad. Der Umsatz und die Produktverteilung wurden durch Integration der charakteristischen Signale in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren für die quantitative Analyse bestimmt. Aus der Produktverteilung wurde der kinetische Isotopeneffekt berechnet.

V-4 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol mit *cis*-TME-d₆.

(G-OKR-25)

Nach AAV-2 wurden 4.0 mg (44.4 μmol) *cis*-TME-d₆ mit 4.5 mg (29.6 μmol) ArNO umgesetzt. Der Umsatz war 88% (normiert auf 1 Äquiv. Alken) und der kinetische Isotopeneffekt $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.5 \pm 0.08$.

V-5 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol mit *trans*-TME-d₆.

(IV-OKR-21b)

Nach AAV-2 wurden 7.1 mg (78.9 μmol) *trans*-TME-d₆ mit 8.0 mg (52.6 μmol) ArNO umgesetzt. Der Umsatz war >95% (normiert auf 1 Äquiv. Alken) und der kinetische Isotopeneffekt $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.0 \pm 0.15$.

V-6 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol mit *gem*-TME-d₆.

(G-OKR-24)

Nach AAV-2 wurden 16.0 mg (178 µmol) *gem*-TME-d₆ mit 18.0 mg (119 µmol) ArNO umgesetzt. Der Umsatz war 94% (normiert auf 1 Äquiv. Alken) und der kinetische Isotopeneffekt $k_H/k_D = 4.0 \pm 0.2$.

AAV-3 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den Perprotio/Perdeuterio-Alken-Paaren im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intermolekularen kinetischen Isotopeneffekte auf Basis des Alken-Umsatzes durch GC-Analyse.

In einem 4 ml-Fläschchen wurde eine Mischung der beiden Alkene und eines internen Standards (Cyclohexan oder Dodecan, genaue Mengen sind in den Versuchen gegeben) in 2.00 ml CH₂Cl₂ bei 20 °C gelöst. Aus dieser Lösung wurden 10 µl für ein Referenz-Gaschromatogramm zur Bestimmung der Umsätze entnommen. Das Fläschchen wurde verschlossen und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 2 ml einer Lösung von ArNO (Menge im jeweiligen Versuch) in CH₂Cl₂ unter heftigem Rühren zugegeben. Das verschlossene Fläschchen wurde nochmals heftig geschüttelt und 4 h im Eisbad gerührt. Durch GC-Analyse wurden die Umsätze bestimmt und daraus nach der Gleichung in Tabelle 3.1.1 (Fußnote *b*) der intermolekulare kinetische Isotopeneffekt berechnet.

V-7 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol mit TME-d₀ versus TME-d₁₂.

(G-OKR-23)

Nach AAV-3 wurden 2.52 mg (30.0 µmol) TME-d₀, 2.88 mg (30.0 µmol) TME-d₁₂ und 2.52 mg (30.0 µmol) Cyclohexan (interner Standard) mit 3.04 mg (20.0 µmol) von ArNO umgesetzt. Der Umsatz von TME-d₀ war 39% und von TME-d₁₂ 22% [$k_H/k_D = 1.98 \pm 0.05$].

AAV-4 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den Perprotio/Perdeuterio-Alken-Paaren im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intermolekularen kinetischen Isotopeneffekte auf Basis der Produktverteilung durch ¹H-NMR-Analyse.

In einem NMR-Rohr wurde eine Mischung der beiden Alkene (genaue Mengen sind in den jeweiligen Versuchen gegeben) in 400 µl CDCl₃ bei 20 °C gelöst. Das Röhrchen wurde verschlossen und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 300 µl einer Lösung von ArNO (Menge im jeweiligen Versuch) in CDCl₃ zugegeben. Das Röhrchen wurde heftig geschüttelt und verblieb 4 h im Eisbad. Die Produktverteilung wurde durch Integration der Flächen der charakteristischen Signale in den ¹H-NMR-Spektren für die quantitative Analyse bestimmt, woraus der kinetische Isotopeneffekt berechnet wurde.

V-8 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol mit TME-d₀ versus TME-d₁₂.

(G-GCO-60)

Nach AAV-4 wurden 2.52 mg (30.0 µmol) TME-d₀ und 2.88 mg (30.0 µmol) TME-d₁₂ mit 3.04 mg (20.0 µmol) ArNO umgesetzt. Der aus der Produktverteilung berechnete kinetische Isotopeneffekt war $k_H/k_D = 2.0 \pm 0.1$.

AAV-5 En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol (F₅C₆NO) mit den deuterium-markierten Hexadeuterio-2,3-dimethyl-2-butenen (TME-d₆) im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intramolekularen kinetischen Isotopeneffekte durch ¹H-NMR-Analyse

In einem NMR-Rohr wurde das Alken (Menge im jeweiligen Versuch) in 400 µl CDCl₃ bei 20 °C gelöst. Das Röhrchen wurde verschlossen und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 300 µl einer Lösung von F₅C₆NO (Menge im jeweiligen Versuch) in CDCl₃ zugegeben. Das Röhrchen wurde heftig geschüttelt und verblieb 30 min im Eisbad. Der Umsatz und die Produktverteilung wurden durch Integration der charakteristischen Signale in den ¹H-NMR-Spektren für die quantitative Analyse bestimmt und daraus der kinetische Isotopeneffekt berechnet.

V-9 En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol mit *cis*-TME-d₆.

(G-GCO-97)

Nach AAV-5 wurden 4.0 mg (44.4 μmol) *cis*-TME-d₆ mit 2.2 mg (11.2 μmol) F₅C₆NO umgesetzt. Der Umsatz war 91% (normiert auf 1 Äquiv. Alken) und der kinetische Isotopeneffekt $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.2 \pm 0.06$.

V-10 En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol mit *trans*-TME-d₆.

(IV-OKR-21b)

Nach AAV-5 wurden 2.98 mg (33.3 μmol) *cis*-TME-d₆ mit 4.56 mg (30.0 μmol) F₅C₆NO umgesetzt. Der Umsatz war 88% und der kinetische Isotopeneffekt $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.0 \pm 0.15$.

AAV-6 En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol (F₅C₆NO) mit den Perprotio/Perdeuterio-Alken-Paaren im analytischen Maßstab zur Bestimmung der intermolekularen kinetischen Isotopeneffekte auf Basis des Alken-Umsatzes durch GC-Analyse.

In einem 4 ml-Fläschchen wurde eine Mischung der beiden Alkene und eines internen Standards (Cyclohexan oder Dodecan, genaue Mengen sind in den Versuchen gegeben) in 2.00 ml CH₂Cl₂ bei 20 °C gelöst. Aus dieser Lösung wurden 10 μl für ein Referenz-Gaschromatogramm zur Bestimmung der Umsätze entnommen. Das Fläschchen wurde verschlossen und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 2 ml einer Lösung von F₅C₆NO (Menge im jeweiligen Versuch) in CH₂Cl₂ unter heftigem Rühren langsam zugegeben. Das verschlossene Fläschchen wurde nochmals heftig geschüttelt und 30 min im Eisbad gerührt. Durch GC-Analyse wurden die Umsätze bestimmt und daraus nach der Gleichung in Tabelle 3.1.1 (Fußnote *b*) der intermolekulare kinetische Isotopeneffekt berechnet.

V-11 En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol (0.3 Äquiv.) mit TME-d₀ versus TME-d₁₂.

(G-GCO-95)

2.52 mg (30.0 µmol) TME-d₀, 2.88 mg (30.0 µmol) TME-d₁₂ und 2.52 mg (30.0 µmol) Cyclohexan (interner Standard) mit 1.52 mg (10.0 µmol) F₅C₆NO umgesetzt. Der Umsatz von TME-d₀ war 15% und von TME-d₁₂ 9.0% [$k_H/k_D = 1.77 \pm 0.05$].

V-12 En-Reaktion von Pentafluornitrosobenzol (0.7 Äquiv.) mit TME-d₀ versus TME-d₁₂.

(G-GCO-96)

Nach AAV-6 wurden 2.52 mg (30.0 µmol) TME-d₀, 2.88 mg (30.0 µmol) TME-d₁₂ und 2.52 mg (30.0 µmol) Cyclohexan (interner Standard) mit 4.10 mg (20.8 µmol) F₅C₆NO umgesetzt. Der Umsatz von TME-d₀ war 37% und von TME-d₁₂ 32% [$k_H/k_D = 1.20 \pm 0.05$].

V-13 Bestimmung des intermolekularen kinetischen Isotopeneffekts für die En-Reaktion mit 3-Methyl-1-phenyl-2-buten-d₀ (1c-d₀**) versus 3-Methyl-1-phenyl-2-buten-d₆ (**1c-d₆**) auf Basis des Alken-Umsatzes durch GC-Analyse.**

(G-GCO-67)

Nach AAV-3 wurden 4.38 mg (30.0 µmol) von **1c-d₀**, 4.56 mg (30.0 µmol) von **1c-d₆** und 5.10 mg (30.0 µmol) Dodecan (interner Standard) mit 3.34 mg (22.0 µmol) ArNO umgesetzt. Der Umsatz von **1c-d₀** war 37% und von **1c-d₆** 32% [$k_H/k_D = 1.18 \pm 0.04$].

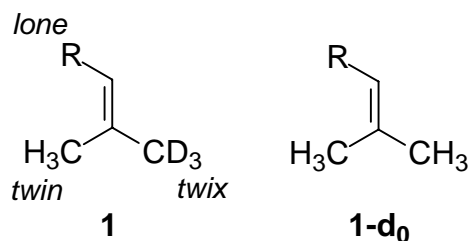
V-14 Bestimmung des intermolekularen kinetischen Isotopeneffekts für die En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol mit 3-Methyl-1-phenyl-2-buten- d_0 ($1c-d_0$) versus 3-Methyl-1-phenyl-2-buten- d_6 ($1c-d_6$) auf Basis der Produktverteilung durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse.

(G-GCO-86)

Nach AAV-4 wurden 4.38 mg (30.0 μmol) $1c-d_0$ und 4.56 mg (30.0 μmol) $1c-d_6$ mit 3.34 mg (22.0 μmol) ArNO umgesetzt. Der aus der Produktverteilung berechnete kinetische Isotopeneffekt war $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.15 \pm 0.03$.

5.4. Regioselektivität in der Nitrosoaren-En-Reaktion

5.4.1. Synthese der trisubstituierten Alkene und Styrene ($1b-k$)



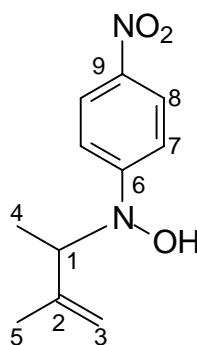
Die nicht deuteriummarkierten, trisubstituierten Olefinsubstrate **1b-k(-d₀)** zur Synthese der En-Produkte wurden nach Literaturvorschriften^{20c, 64} durch Wittig-Kopplung der entsprechenden Aldehyde mit Isopropyltriphenylphosphoniumiodid mit Butyllithium als Base dargestellt. Die *twin*-deuteriummarkierten Alkene **1b-g** wurden auch analog zur Literatur synthetisiert durch Reduktion der entsprechenden *E*-konfigurierten Methylester mit LiAlD_4 zu den korrespondierenden Allylalkoholen, anschließende Mesitylierung dieser mit $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, und weitere Reduktion mit LiAlD_4 .⁶² Zur Synthese der *twin*-deuteriummarkierten β,β -Dimethylstyren-Derivaten **1h-k**, wurden die Allylalkohole (aus der ersten Reduktion der entsprechenden *E*-konfigurierten Methylester mit LiAlD_4) in analogen Chloride umgewandelt, welche dann wiederum mit LiAlD_4 reduziert wurden^{20c} Die *E*-konfigurierten Methylester, die als Ausgangssubstanzen für die deuteriummarkierten Olefine **1b-k** verwendet wurden, konnten durch stereoselektive Wittig-Kopplung des stabilisierten Ylids Methyl-

2-triphenylphosphoranylidenepranoat mit den entsprechenden Aldehyden analog zur Literatur erhalten werden.⁶² Die stereochemische Reinheit (*E,Z*-Isomere) der *twin*-deuteriummarkierten Olefine war für **1b,e,h-k**: > 97%, **1c**: 96%, **1d**: 92%, **1f**: 90%, und für **1g**: 85%.

5.4.2. Synthese der undeutერიerten En-Produkte

V-15 *N*-Hydroxy-*N*-(1-methyl-2-methylpropenyl)-*N*-(4-nitrophenyl)amin (**2a**).

(IV-NMB-49a)



2a

Nach AAV-1 wurden 233 mg (3.33 mmol) 2-Methyl-2-buten (**1a**) mit 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Die Aufarbeitung ergab 466 mg (63%) des En-Adduktes **2a** als gelben amorphen Feststoff, Schmp.: 62-63 °C. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.2.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3383, 2976, 2926, 1593, 1497, 1321, 1111, 837 cm^{-1} .-

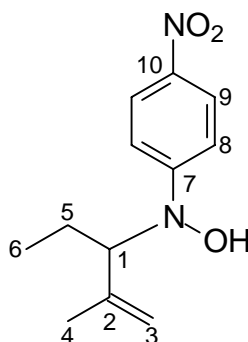
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 4-H), 1.78 (s, 3H, 5-H), 4.32 (q, J = 6.4 Hz, 1H, 1-H), 4.98 (m, 2H, 3-H), 5.59 (br. s, 1H, OH), 7.02 (m, 2H, 7-H), 8.13 (m, 2H, 8-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 13.7 (q, C-4), 20.9 (q, C-5), 63.8 (q, C-1), 113.4 (2 x d, C-7), 113.6 (t, C-3), 125.3 (2 x d, C-8), 129.0 (s, C-2), 140.1 (s, C-9), 156.1 (s, C-6).-

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.2):	Ber.	C, 59.45	H, 6.35	N, 12.60
	Gef.	C, 59.25	H, 6.24	N, 12.44.

V-16 *N*-Hydroxy-*N*-(1-ethyl-2-methylpropenyl)-*N*-(4-nitrophenyl)amin (2b**).**

(VI-NMB-8)



2b

Entsprechend AAV-1 wurden 280 mg (3.33 mmol) 2-Methyl-2-penten (**1b**) mit 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 401 mg (51%) des Endadduktes **2b** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.2.

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3401, 2971, 1592, 1496, 1312, 1107, 834 cm^{-1} .-

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 6-H), 1.71 (s, 3H, 4-H), 1.91 (m, 2H, 5-H), 4.10 (t, J = 7.1 Hz, 1H, 1-H), 4.91 (s, br., 1H, 3-H), 4.97 (s, br., 1H, 3-H), 6.99 (m, 2H, 8-H), 8.11 (m, 2H, 9-H), OH Signal nicht sichtbar.-

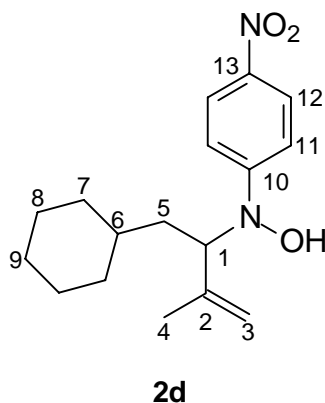
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.4 (q, C-6), 20.7 (q, C-4), 22.5 (t, C-5), 70.0 (d, C-1), 112.4 (d, C-8), 114.6 (t, C-3), 125.4 (d, C-9), 139.5 (s, C-10), 142.0 (s, C-2), 156.3 (s, C-7).-

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236.3):	Ber.	C, 61.00	H, 6.83	N, 11.86
	Gef.	C, 60.71	H, 6.66	N, 11.50.

Die Synthese des En-Produkts **2c** aus der Reaktion von ArNO mit **1c-d₀** ist in Sektion 5.3.2 (V-3) beschrieben.

V-17 N-Hydroxy-N-[2-methyl-1-(cyclohexylmethyl)propenyl]-N-(4-nitrophenyl)amin (2d).

(I-VAD-29)



Nach AAV-1 wurden 1.50 g (9.87 mmol) (3-Methyl-2-butenyl)cyclohexan (**1c**) mit 1.50 g (9.87 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Aufarbeitung ergab 990 mg (33%) des En-Adduktes **2d** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:2) als Eluent] = 0.2.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ 3553, 3077, 2925, 2854, 1550, 1335, 1256, 1006 cm⁻¹.-

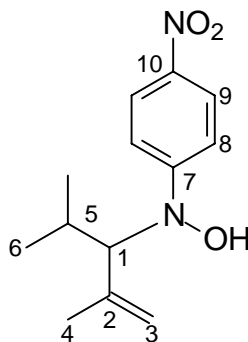
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80-1.64 (m, 16 H, 4,5,6,7,8,9-H), 4.24 (dd, J = 7.3 Hz, 1 H, 1-H), 4.83 (s, br, 1 H, 3-H), 4.87 (s, br, 1 H, 3-H), 6.91 (m, 2 H, 2 x 11-H), 8.01 (m, 2 H, 2 x 12-H), OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.9 (q, C-4), 26.1 (t, C-9), 26.2 (t, C-8), 26.4 (t, C-8), 33.3 (t, C-7), 33.5 (t, C-7), 34.2 (d, C-6), 36.8 (t, C-5), 65.2 (d, C-1), 112.4 (2 x d, C-11), 114.3 (t, C-3), 125.4 (2 x d, C-12), 139.4 (s, C-13), 142.7 (s, C-2), 156.4 (s, C-10).-

C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ (304.4):	Ber.	C, 67.08	H, 7.95	N, 9.20
	Gef.	C, 66.77	H, 7.72	N, 9.09.

V-18 N-Hydroxy-N-(1-isopropyl-2-methylpropenyl)-N-(4-nitrophenyl)amin (2e).

(I-VAD-26)

**2e**

Entsprechend AAV-1 wurden 900 mg (9.18 mmol) 2,4-Dimethyl-2-penten (**1e**) mit 1.40 g (9.18 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 1.01 g (44%) des En-Adduktes **2e** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.2.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3549, 3075, 2963, 2934, 2873, 1716, 1593, 1324, 1113, 1005 cm⁻¹.-

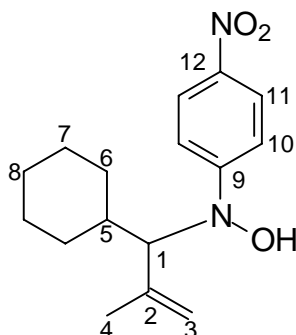
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 6-H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 6-H), 1.61 (s, 3 H, 4-H), 2.33 (m, 1 H, 5-H), 3.66 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.77 (s, br, 1 H, 3-H), 4.85 (s, br, 1 H, 3-H), 6.89 (m, 2 H, 2 x 8-H), 8.00 (m, 2 H, 2 x 9-H); OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (q, C-6), 20.5 (q, C-6), 20.7 (q, C-4), 27.1 (d, C-5), 70.6 (d, C-1), 112.4 (2 x d, C-8), 115.7 (t, C-3), 125.4 (2 x d, C-9), 139.3 (s, C-10), 141.4 (s, C-2), 156.6 (s, C-7).-

C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ (250.3):	Ber.	C, 62.38	H, 7.25	N, 11.19
	Gef.	C, 62.09	H, 7.22	N, 11.12.

V-19 N-Hydroxy-N-(1-cyclohexyl-2-methylpropenyl)-N-(4-nitrophenyl)amin (2f).

(I-VAD-16)

**2f**

Nach AAV-1 wurden 662 mg (4.80 mmol) (2-Methyl-1-propenyl)cyclohexan (**1f**) mit 730 mg (4.80 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 528 mg (38%) des En-Adduktes **2f** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:2) als Eluent] = 0.2.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ 3548, 3076, 2930, 2854, 1550, 1334, 1254, 1005 cm⁻¹.-

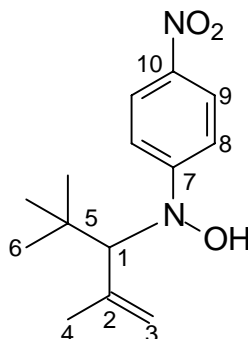
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80-2.10 (m, 14 H, 4,5,6,7,8-H), 3.78 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, 1-H), 4.78 (s, br, 1 H, 3-H), 4.89 (s, br, 1 H, 3-H), 6.91 (m, 2 H, 2 x 10-H), 8.02 (m, 2 H, 2 x 11-H), OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (q, C-4), 25.7 (t, C-8), 25.8 (t, C-7), 26.3 (t, C-7), 30.3 (t, C-6), 30.9 (t, C-6), 36.0 (d, C-5), 74.1 (d, C-1), 112.3 (2 x d, C-10), 115.6 (t, C-3), 125.2 (2 x d, C-11), 139.3 (s, C-12), 140.8 (s, C-2), 156.3 (s, C-9).-

C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ (290.4):	Ber.	C, 66.18	H, 7.64	N, 9.65.
	Gef.	C, 65.70	H, 7.33	N, 9.48.

V-20 N-Hydroxy-N-(1-tert-butyl-2-methylpropenyl)-N-(4-nitrophenyl)amin (2g).

(I-BES-47)

**2g**

Analog AAV-1 wurden 373 mg (3.33 mmol) 2,2,4-Trimethyl-3-penten (**1g**) mit 506 mg (3.33 mmol) 4-Nitronitrosobenzol umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 449 mg (61%) des En-Adduktes **2g** als gelben amorphen Feststoff, Schmp. 142-143 °C, R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.2.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393, 2961, 1591, 1494, 1297, 1085, 902, 830 cm^{-1} .-

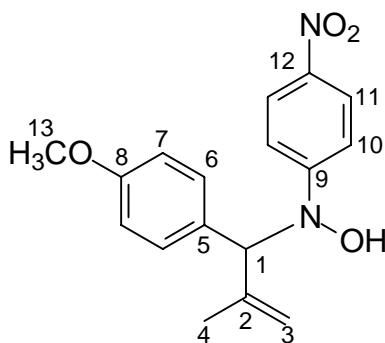
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (s, 9 H, 6-H), 1.73 (s, 3 H, 4-H), 3.96 (s, 1 H, 1-H), 4.91 (s, 1 H, 3-H), 5.03 (s, 1 H, 3-H), 5.44 (br. s, 1 H, OH), 6.96 (m, 2 H, 8-H), 8.10 (m, 2 H, 9-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.6 (q, C-4), 28.8 (q, C-6), 35.9 (s, C-5), 76.7 (d, C-1), 112.5 (d, C-8), 117.6 (t, C-3), 125.3 (d, C-9), 139.7 (s, C-2), 140.8 (s, C-10), 156.9 (s, C-7).-

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (264.3):	Ber.	C, 63.62	H, 7.63	N, 10.60
	Gef.	C, 63.62	H, 7.52	N, 10.53.

V-21 N-Hydroxy-N-[1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropenyl]-N-(4-nitrophenyl)amin (2h).

(IV-OKR-37)



2h

Nach AAV-1 wurden 599 mg (3.70 mmol) 1-Methoxy-4-(2-methyl-1-propenyl)benzol (**1h**) mit 281 mg (1.85 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Aufarbeitung ergab 180 mg (31%) des En-Adduktes **2h** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.2.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3544, 3079, 3003, 2959, 2934, 2837, 1600, 1550, 1509, 1332, 1254, 1178 cm⁻¹.-

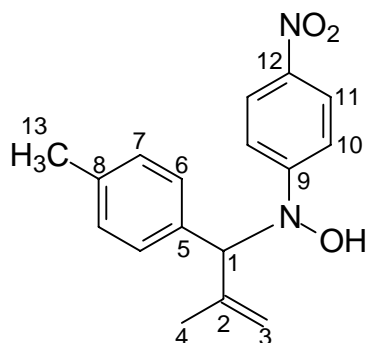
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (s, 3 H, 4-H), 3.65 (s, 3 H, 13-H), 4.90 (s, br, 1 H, 3-H), 5.04 (s, br, 1 H, 3-H), 5.27 (s, br, 1 H, 1-H), 6.63 (m, 2 H, 2 x 7-H), 6.91 (m, 2 H, 2 x 10-H), 7.11 (m, 2 H, 2 x 6-H), 7.99 (m, 2 H, 2 x 11-H); OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (q, C-4), 55.1 (q, C-13), 70.6 (d, C-1), 112.4 (2 x d, C-10), 113.7 (2 x d, C-7), 115.5 (t, C-3), 125.5 (2 x d, C-11), 128.6 (s, C-5), 130.8 (2 x d, C-6), 139.4 (s, C-12), 140.8 (s, C-2), 155.7 (s, C-9), 159.3 (s, C-8).-

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ (314.3):	Ber.	C, 64.96	H, 5.77	N, 8.91
	Gef.	C, 64.75	H, 5.88	N, 8.95.

**V-22 N-Hydroxy-N-[1-(4-methylphenyl)-2-methylpropenyl]-N-(4-nitrophenyl)amin
(2i)**

(I-VAD-28)



2i

Nach AAV-1 wurden 2.92 g (20.0 mmol) 1-Methyl-4-(2-methyl-1-propenyl)benzol (**1i**) mit 1.52 g (10.0 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 894 mg (30%) des En-Adduktes **2i** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.2.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ 3545, 2962, 2926, 2857, 1550, 1257, 1217, 1112, 1068, 1006 cm⁻¹.-

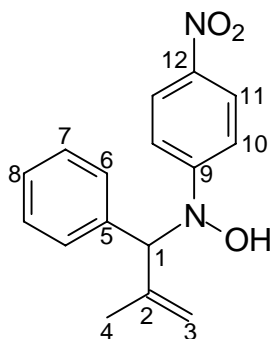
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (s, 3 H, 4-H), 2.24 (s, 3 H, 13-H), 4.91 (s, br, 1 H, 3-H), 5.07 (s, br, 1 H, 3-H), 5.30 (s, br, 1 H, 1-H), 6.94 (m, 2 H, 2 x 10-H), 7.10-7.25 (m, 4 H, 2 x 6-H und 2 x 7-H), 8.02 (m, 2H, 2 x 11-H); OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (q, C-13), 21.5 (q, C-4), 71.3 (d, C-1), 112.7 (2 x d, C-10), 116.0 (t, C-3), 125.5 (2 x d, C-11), 129.2 (2 x d, C-6), 129.3 (2 x d, C-7), 133.5 (s, C-8), 137.9 (s, C-5), 139.8 (s, C-12), 140.7 (s, C-2), 155.6 (s, C-9).-

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ (298.3):	Ber.	C, 68.44	H, 6.08	N, 9.39
	Gef.	C, 68.16	H, 6.31	N, 9.30.

V-23 N-Hydroxy-N-(1-phenyl-2-methylpropenyl)-N-(4-nitrophenyl)amin (2j)

(I-VAD-5)

**2j**

Entsprechend AAV-1 wurden 1.00 g (7.57 mmol) (2-methyl-1-propenyl)benzol (**1j**) mit 576 mg (3.79 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 301 mg (28%) des En-Adduktes **2j** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.3.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ 3544, 3066, 2977, 2925, 1549, 1335, 1254, 1114, 1005 cm⁻¹.-

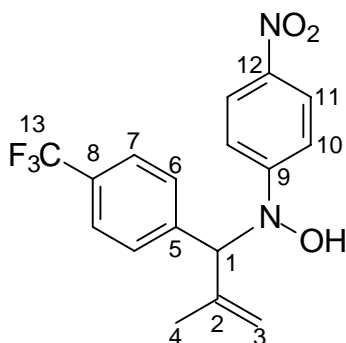
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 3 H, 4-H), 4.92 (s, br, 1 H, 3-H), 5.10 (s, br, 1 H, 3-H), 5.34 (s, br, 1 H, 1-H), 6.97 (m, 2 H, 2 x 10-H), 7.20-7.35 (m, 5 H, 2 x 6H, 2 x 7-H und 8-H), 8.05 (m, 2 H, 2 x 11-H); OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-4), 71.7 (d, C-1), 112.9 (2 x d, C-10), 116.4 (t, C-3), 125.4 (2 x d, C-11), 128.1 (d, C-8), 128.3 (2 x d, C-6), 128.6 (2 x d, C-7), 136.6 (s, C-5), 140.1 (s, C-12), 140.7 (s, C-2), 155.6 (s, C-9).-

C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ (284.3):	Ber.	C, 67.59	H, 5.67	N, 9.85
	Gef.	C, 67.41	H, 5.82	N, 9.67.

V-24 N-Hydroxy-N-[1-(4-trifluoromethylphenyl)-2-methylpropenyl]-N-(4-nitrophenyl)amin (2k).

(IV-OKR-31)



2k

Nach AAV-1 wurden 3.00 g (15.0 mmol) 1-Trifluoromethyl-4-(2-methyl-1-propenyl)benzol (**1k**) mit 1.14 g (7.50 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 317 mg (12%) des En-Adduktes **2k** als gelbes Öl. R_f [Dichlormethan/Petrolether (1:2) als Eluent] = 0.3.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ 3546, 2959, 2927, 2872, 1550, 1253, 1218, 1005 cm⁻¹.-

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.81 (s, 3 H, 4-H), 4.95 (s, br, 1 H, 3-H), 5.21 (s, br, 1 H, 3-H), 5.44 (s, br, 1 H, 1-H), 7.06 (m, 2 H, 2 x 10-H), 7.52 (m, 2 H, 2 x 6-H), 7.60 (m, 2 H, 2 x 7-H), 8.12 (m, 2 H, 2 x 11-H); OH Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-4), 71.6 (d, C-1), 113.3 (2 x d, C-10), 117.3 (t, C-3), 125.3 (2 x d, C-11), 125.4 (2 x dq, J_{CF} = 3.4 Hz, C-7), 129.6 (2 x d, C-6), 130.2 (d, J_{CF} = 33 Hz, C-8), 140.5 (s, C-5), 140.6 (s, C-12), 141.0 (s, C-2), 155.8 (s, C-9); CF₃ Signal nicht sichtbar.-

C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ (352.3):	Ber.	C, 57.96	H, 4.29	N, 7.95
	Gef.	C, 57.67	H, 4.24	N, 8.24.

5.4.3. Bestimmung der Regioselektivität in der En-Reaktion mit den deuteriummarkierten Olefinen 1a-k durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse

AAV-7 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit den deuteriummarkierten Olefinen 1a-k im analytischen Maßstab.

In einem NMR-Rohr wurde das Alken (24-100 μmol) in 400 μl CDCl_3 bei 20 $^\circ\text{C}$ gelöst. Das Röhrchen wurde verschlossen und im Eisbad auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurden 300 μl einer Lösung von ArNO (Menge im jeweiligen Versuch) in CDCl_3 zugegeben. Das Röhrchen wurde heftig geschüttelt und verblieb 24 h im Eisbad. Der Umsatz und die Produktverteilung wurden durch Integration der charakteristischen Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für die quantitative Analyse aus der Reaktionsmischung bestimmt.

V-25 En-Reaktion mit (*E*)-2-Methyl-1,1,1-trideuterio-2-penten (**1b**).

(G-OKR-17)

Nach AAV-7 wurden 8.8 mg (101 μmol) des deuterierten Alkens **1b** mit 11.8 mg (77.8 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von 83 : 17 (*twix-2b* : *twin-2b*) bei 87% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 2).

V-26 En-Reaktion mit (*E*)-1-Phenyl-3-methyl-4,4,4-trideuterio-2-buten (**1c**).

(G-OKR-37)

Nach AAV-7 wurden 8.0 mg (53.7 μmol) des deuterierten Alkens **1c** mit 5.4 mg (35.8 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von 86 : 14 (*twix-2c* : *twin-2c*) bei 77% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 3).

V-27 En-Reaktion mit [(E)-3-Methyl-4,4,4-trideuterio-2-butenyl]cyclohexan (1d).

(G-OKR-38)

Nach AAV-7 wurden 8.3 mg (52.3 μmol) des deuterierten Alkens **1d** mit 5.3 mg (34.9 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von 83 : 17 (*twix-2d* : *twin-2d*) bei 86% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 4).

V-28 En-Reaktion mit (E)-2,4-Dimethyl-1,1,1-trideuterio-2-penten (1e).

(G-OKR-16)

Nach AAV-7 wurden 3.0 mg (29.9 μmol) des deuterierten Alkens **1e** mit 3.5 mg (23.0 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von 83 : 17 (*twix-2e* : *twin-2e*) bei 78% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 5).

V-29 En-Reaktion mit [(E)-2-Methyl-3,3,3-trideuterio-1-propenyl]cyclohexan (1f).

(G-OKR-1)

Nach AAV-7 wurden 3.5 mg (24.3 μmol) des deuterierten Alkens **1f** mit 2.5 mg (16.2 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von 86 : 14 (*twix-2f* : *twin-2f*) bei 87% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 6).

V-30 En-Reaktion mit (E)-1,1,1-Trideuterio-2,4,4-trimethyl-2-penten (1g).

(G-OKR-39)

Nach AAV-7 wurden 5.0 mg (43.5 μmol) des deuterierten Alkens **1g** mit 5.5 mg (36.2 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von > 95 : 5 (es wurde nur das *twix-2g*-Regioisomer beobachtet) bei 90% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 7).

V-31 En-Reaktion mit 1-Methoxy-4-[(E)-2-methyl-3,3,3-trideuterio-1-propenyl]-benzol (1h).

(G-OKR-30)

Nach AAV-7 wurden 10.0 mg (66.6 μmol) des deuterierten Alkens **1h** mit 3.4 mg (22.2 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von > 95 : 5 (es wurde nur das *twix-2h*-Regioisomer beobachtet) bei 57% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 8).

V-32 En-Reaktion mit 1-Methyl-4-[(E)-2-methyl-3,3,3-trideuterio-1-propenyl]-benzol (1i).

(G-OKR-31)

Nach AAV-7 wurden 8.0 mg (53.7 μmol) des deuterierten Alkens **1i** mit 2.7 mg (17.9 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von > 95 : 5 (es wurde nur das *twix-2i*-Regioisomer beobachtet) bei 26% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 9).

V-33 En-Reaktion mit [(E)-2-Methyl-3,3,3-trideuterio-1-propenyl]-benzol (1j).

(G-OKR-37)

Nach AAV-7 wurden 8.0 mg (59.3 μmol) des deuterierten Alkens **1j** mit 3.0 mg (19.8 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von > 95 : 5 (es wurde nur das *twix-2j*-Regioisomer beobachtet) bei 18% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 9).

V-34 En-Reaktion mit 1-Trifluormethyl-4-[(E)-2-methyl-3,3,3-trideuterio-1-propenyl]-benzol (1k).

(G-OKR-32)

Nach AAV-7 wurden 8.0 mg (39.4 μmol) des deuterierten Alkens **1k** mit 2.0 mg (13.1 μmol) ArNO umgesetzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergab ein Produktverhältnis von > 95 : 5 (es wurde nur das *twix-2k*-Regioisomer beobachtet) bei 11% Umsatz (Tabelle 3.2.1, Eintrag 10).

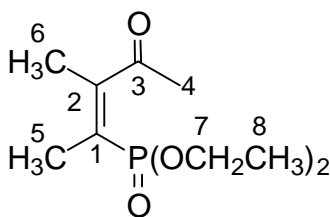
5.5. Heteroatom-En-Reaktionen mit chiralen Allylalkoholen

5.5.1. Synthese der Allylalkohole 4, Z-3-d₄ und Z-4-d₃

Der undeuterierte tetrasubstituierte 3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (**4**)⁹⁸ und der trisubstituierte, deuteriummarkierte (Z)-4-Methyl-2,5,5,5-tetradeuteriopent-3-en-2-ol (Z-3-d₄)³² wurden nach Literaturvorschriften verfügbar gemacht.

V-35 Diethyl-(1Z)-1-methyl-3-oxo-1-butenylphosphonat.

(G-OKR-9,11)



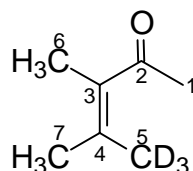
In einem 250 ml-Zweihalskolben wurden unter einer Argongas-Atmosphäre 1.32 g (33.0 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 100 ml Diethylether suspendiert. Dann wurden 3.42 g (30.0 mmol) frisch destilliertes 3-Methyl-2,4-pentandion in 20 ml Diethylether bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 20 °C für 20 min gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend wurden 5.71 g (33.0 mmol) Diethylchlorophosphat in 20 ml Diethylether bei 0 °C zugetropft und die Mischung weitere 2 h bei 20 °C gerührt. Dann wurden 3 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung bei 0 °C zugegeben und bei 0 °C für 10 min gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 100 ml Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 20 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (20 °C, 100 mbar) erhielt man 7.00 g (93%) des (Z)-konfigurierten Phosphonats, welches unverzüglich weiter umgesetzt wurde (s.u.), da es bei 0-20 °C innerhalb weniger Stunden isomerisiert.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 6 H, 2 x 8-H), 1.78 (s, 3 H, 6-H), 2.19 (s, 3 H, 5-H), 2.40 (s, 3 H, 4-H), 4.18 (m, 4 H, 2 x 7-H).-

MS (EI, 70 eV): $m/z = 250$ (M^+), 155, 127, 99, 81.

V-36 (Z)-3,4-Dimethyl-(5,5,5-trideuterio)pent-3-en-2-on.

(G-OKR-12)

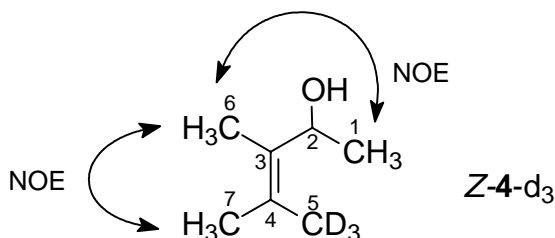


In einem 250 ml-Zweihalskolben wurden unter einer Argongas-Atmosphäre 2.30 g (12.0 mmol) Kupferiodid in 50 ml Diethylether suspendiert. Dann wurden 50 ml (25.0 mmol) einer 0.5 M Lösung D_3ClLi in Diethylether bei 0 °C zugetropft. Während der Zugabe färbte sich die Reaktionsmischung zunächst leuchtend-gelb, und nach beendeter Zugabe wurde eine klare Lösung erhalten. Dazu wurden dann 1.20 g (4.80 mmol) des oben hergestellten Phosphonats (V-35) in 30 ml Diethylether bei -78 °C zugetropft und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 5 h gerührt. Anschließend wurden 10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung zugegeben und bei 0 °C für 10 min gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 100 ml Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde mit 30% NH_3 (3 × 20 ml) und Wasser (3 × 20 ml) gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (20 °C, 100 mbar) erhielt man 550 mg (50%) des deuteriummarkierten Keton, welches für die weitere Umsetzung (s.u.) durch präparative Gaschromatographie gereinigt wurde (40 °C, 1 ml/sec Helium).

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): $\delta = 1.78$ (s, 3 H, 6-H), 1.87 (s, 3 H, 7-H), 2.26 (s, 3 H, 1-H); identisch mit den Daten für die bekannte, undeuterierte Verbindung.⁹⁹

V-37 (Z)-3,4-Dimethyl-(5,5,5-trideuterio)pent-3-en-2-ol (Z-4-d₃).

(G-OKR-20)



In einem 250 ml-Zweihalskolben wurden unter einer Argongas-Atmosphäre 70.0 mg (1.67 μmol) LiAlD₄ in 30 ml Diethylether suspendiert. Dann wurden 300 mg (2.61 μmol) des oben hergestellten (Z)-3,4-Dimethyl-(5,5,5-trideuterio)pent-3-en-2-ons in 20 ml Diethylether bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 1 h gerührt. Anschließend wurden vorsichtig 10 ml Wasser zugegeben und bei 0 °C 20 min gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 20 ml Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (20 °C, 100 mbar) erhielt man 275 mg (90%) des deuteriummarkierten Allylalkohols Z-4-d₃.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 1-H), 1.63 (s, 3 H, 6-H), 1.65 (s, 3 H, 7-H), 4.85 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, 2-H); OH-Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (q, C-1), 21.0 (2 \times q, C-6 und C-7), 67.0 (d, C-2), 126.1 (s, C-4), 130.6 (s, C-3), D₃C-Signal nicht sichtbar.-

NOESY (CDCl₃, 600 MHz): Es wurde ein NO-Effekt zwischen den Protonen an C6 und C1, und C6 und C7 beobachtet, aber nicht zwischen denen an C1 und C7 (siehe Struktur oben).-

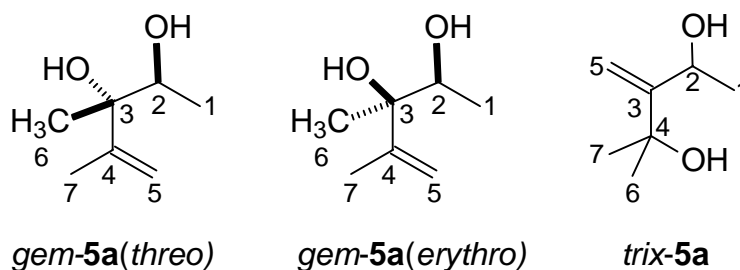
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 99 (M⁺-H₂O, 96), 96 (100), 70 (25), 55 (38).-

Exakte Masse (EI, 70 eV): [M⁺-H₂O]: ber. 99.1127; gef. 99.1129.

5.5.2. Analyse der Diastereoselektivität und Synthese der En-Produkte

V-38 En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) mit 3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (4): ($2S^*,3S^*$)-3,4-Dimethyl-4-penten-2,3-diol [*gem*-5a(*threo*)], ($2S^*,3R^*$)-3,4-Dimethyl-4-penten-2,3-diol [*gem*-5a(*erythro*)], und 4-Methyl-3-methylen-pentan-2,4-diol (*trix*-5a).

(III-OKR-85)



Von einer Lösung aus 434 mg (3.81 mmol) 3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (4) und 295 mg (1.18 mmol) Pentachlorbenzol (interner Standard) in 7 ml CDCl_3 wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Referenz für die quantitative Analyse gemessen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit ca. 2 mg TPFPP als Sensibilisator bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ für 2 h photooxygeniert (siehe Arbeitsmethoden, 5.1.4). Der Umsatz, die Massenbilanz und die Produktverteilung (Regioisomeren- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.1 gegeben (Eintrag 1). Die in der Photooxygenierung gebildeten Hydroperoxide wurden mit 1.00 g (3.81 mmol) Ph_3P zu den entsprechenden Diolen bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ reduziert. Nach Entfernen des Solvens ($50\text{ }^\circ\text{C}$, 200 mbar), wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Diethylether/Petrolether (1:2) als Eluent]. Man erhielt 495 mg (66%) einer Mischung der diastereomeren und regioisomeren Diole *gem*-5a(*threo*), *gem*-5a(*erythro*) und *trix*-5a als farbloses Öl, R_f [Diethylether/Petrolether (1:2) als Eluent] = 0.3.

IR der Isomerenmischung (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3497, 3353, 2966, 2896, 1550, 1260\text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ (130.1):	Ber.	C 64.58	H 10.84
Isomerenmischung	Gef.	C 64.44	H 10.54.

Die Mischung der diastereomeren und regioisomeren Diole wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel [Dichlormethan/Petrolether (1:3) als Eluent] aufgetrennt. Man erhielt die isolierten diastereomeren und regioisomeren Diole *gem-5a(threo)*, *gem-5a(erythro)* und *trix-5a* als farblose Öle.

***gem-5a(threo)*-Diol** [Hauptdiastereomer (90%) des Hauptregioisomers (64%)]:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.21 (s, 3 H, 6-H), 1.78 (s, 3 H, 7-H) 3.85 (q, J = 6.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.94 (s, br, 1 H, 5-H), 5.08 (s, br, 1 H, 5-H), OH-Signale nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (q, C-6), 19.4 (q, C-1), 21.7 (q, C-7), 70.4 (d, C-2), 77.3 (s, C-3), 111.7 (t, C-5), 149.1 (s, C-4).

***gem-5a(erythro)*-Diol** [Nebendiastereomer (10%) des Hauptregioisomers (64%)]:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.33 (s, 3 H, 6-H), 1.73 (s, 3 H, 7-H), 3.68 (q, J = 6.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.86 (s, br, 1 H, 5-H), 5.03 (s, br, 1 H, 5-H), OH-Signale nicht sichtbar.-

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 17.5 (q, C-6), 19.7 (q, C-1), 24.7 (q, C-7), 71.6 (d, C-2), 77.3 (s, C-3), 110.7 (t, C-5), 148.2 (s, C-4).

***trix-5a*-Diol** [Nebenregioisomer (36%)]:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.38 (s, 3 H, 6,7-H), 1.43 (s, 3 H, 6,7-H), 4.57 (q, J = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.05 (s, br, 1 H, 5-H), 5.07 (s, br, 1 H, 5-H), OH Signale nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (q, C-1), 30.4 (q, C-6 oder C-7), 30.5 (q, C-6 oder C-7), 67.5 (d, C-2), 73.8 (s, C-4), 108.7 (t, C-5), 157.4 (s, C-3).

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten der Hydroperoxide aus der $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der Reaktionsmischung sind unten angegeben. Da die Hydroperoxide thermisch labil sind, erfolgte ihre Charakterisierung über die entsprechenden Diole (s.o.).

***gem-5a(threo)*-Hydroperoxid** [Hauptdiastereomer (90%) des Hauptregioisomers (64%)]:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.14$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.33 (s, 3 H, CH_3), 1.81 (s, 3 H, CH_3) 4.03 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, CH), 5.07 (s, br, 1 H, CH), 5.09 (s, br, 1 H, CH); OH-Signale nicht sichtbar.

***gem-5a(erythro)*-Hydroperoxid** [Nebendiastereomer (10%) des Hauptregioisomers (64%)]:

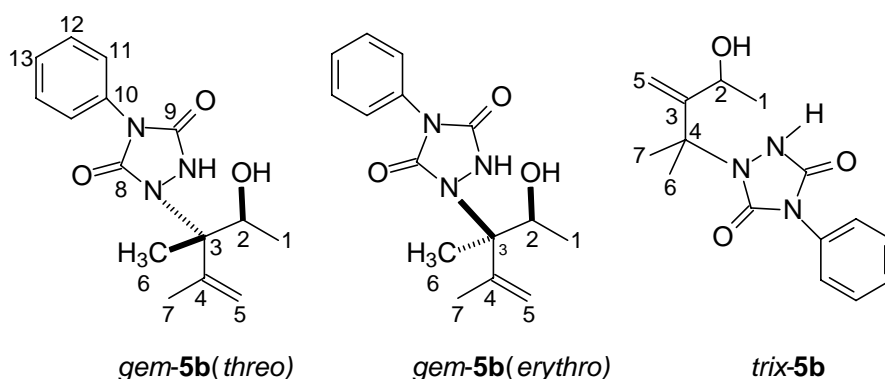
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.17$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.41 (s, 3 H, CH_3), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 3.87 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, CH), 5.02 (s, br, 1 H, CH), 5.09 (s, br, 1 H, CH); OH-Signale nicht sichtbar.

***trix-5a*-Hydroperoxid** [Nebenregioisomer (36%)]:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.23$ (s, 3 H, CH_3), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.53 (s, 3 H, CH_3), 4.62 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, CH), 5.22 (s, br, 1 H, CH), 5.36 (s, br, 1 H, CH); OH-Signale nicht sichtbar.

V-39 En-Reaktion von 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) mit 3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (4): (2S*,3S*)-3,4-Dimethyl-3-[4'-phenyl-1',2',4'-triazolidin-3',5'-dionyl]-4-penten-2-ol [*gem*-5b(*threo*)], (2S*,3R*)-3,4-Dimethyl-3-[4'-phenyl-1',2',4'-triazolidin-3',5'-dionyl]-4-penten-2-ol [*gem*-5b(*erythro*)] und 4-Methyl-3-methylen-4-[4'-phenyl-1',2',4'-triazolidin-3',5'-dionyl]pentan-2-ol (*trix*-5b).

(IV-KAM-72)



Eine Lösung von 500 mg (4.38 mmol) des Allylalkohols **4** und 767 mg (4.38 mmol) PTAD in 100 ml Dichlormethan wurde bei 0 °C 3 h gerührt. Nach Entfernen des Solvens (40 °C, 800 mbar), Reinigung des verbleibenden Feststoffs durch Säulenchromatographie an Kieselgel [Diethylether/Petrolether (1:1) als Eluent] und Umkristallisation aus Diethylether/Dichlormethan (1:4) erhielt man 920 mg (73%) ***gem*-5b(*threo*)-Urazol** als farbloses Pulver, R_f [Diethylether/Petrolether (1:1) als Eluent] = 0.1; Schmp. 124-126 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3357, 3271, 3000, 1763, 1691, 1498, 1434 cm^{-1} .-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 1.56 (s, 3 H, 6-H), 1.78 (s, 3 H, 7-H), 4.45 (q, J = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.02 (s, br, 1 H, 5-H), 5.09 (s, br, 1 H, 5-H), 7.38-7.50 (m, 5 H, Ph-H), OH- und NH-Signale nicht sichtbar.-

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 16.8 (q, C-6), 17.6 (q, C-1), 19.2 (q, C-7), 68.6 (d, C-2), 73.0 (s, C-3), 115.3 (t, C-5), 125.8 (2 \times d, C-11), 128.3 (d, C-13), 129.0 (2 \times d, C-12), 130.9 (s, C-10), 143.8 (s, C-4), 151.3 (s, C-8 oder C-9), 152.2 (s, C-8 oder C-9).-

C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ (298.3):	Ber.	C, 62.27	H, 6.62	N, 14.52
	Gef.	C, 62.31	H, 6.50	N, 14.36.

Die ¹H-NMR-Daten der Nebenisomere wurden aus dem Spektrum der Reaktionsmischung erhalten und sind unten angegeben.

***gem*-5b(erythro)-Urazol** [Nebendiastereomer (4%) des Hauptregioisomers (90%)]:

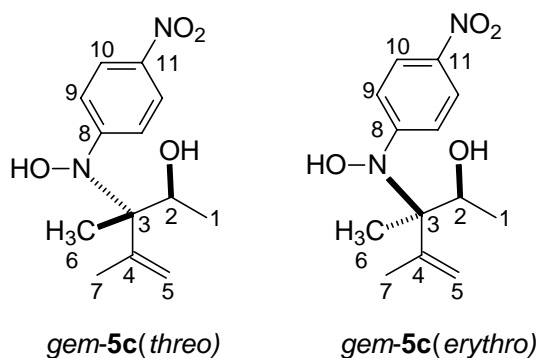
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 1.45 (s, 3 H, 6-H), 1.89 (s, 3 H, 7-H) 4.30 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.04 (s, br, 1 H, 5-H), 5.18 (s, br, 1 H, 5-H); die Signale der aromatischen Protonen überlappen mit denen des Hauptisomers, OH- und NH-Signale sind nicht sichtbar.

***trix*-5b-Urazol** [Nebenregioisomer (10%)]:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 1-H), 1.56 (s, 3 H, 6,7-H), 1.61 (s, 3 H, 6,7-H), 4.52 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (s, br, 1 H, 5-H), 5.48 (s, br, 1 H, 5-H); die Signale der aromatischen Protonen überlappen mit denen des Hauptisomers, OH- und NH-Signale sind nicht sichtbar.

V-40 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit 3,4-Dimethylpent-3-en-2-ol (4): (2*S,3*S**)-3,4-Dimethyl-3-[*N*-hydroxyl-*N*-(4'-nitrophenyl)amino]-4-penten-2-ol [*gem*-3*c*(*threo*)] und (2*S**,3*R**)-3,4-Dimethyl-3-[*N*-hydroxyl-*N*-(4'-nitrophenyl)amino]-4-penten-2-ol [*gem*-3*c*(*erythro*)].**

(VI-KAM-75)



Nach AAV-1 wurden 746 mg (6.66 mmol) des Allylalkohols **4** in 250 ml Dichlormethan mit 1.01 g (6.66 mmol) ArNO umgesetzt. Man erhielt 1.10 g (63 %) diastereomerenreines *gem*-5*c*(*threo*)-Hydroxylamin als gelbes Pulver, Schmp. 117-119 °C; R_f [Petrolether/Dichlormethan (1:1) als Eluent] = 0.4.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3457, 3094, 2852, 1591, 1505, 1334, 1111 cm^{-1} .-

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 1-H), 1.22 (s, 3 H, 6-H), 1.76 (s, 3 H, 7-H), 4.40 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.92 (s, br, 1 H, 5-H), 5.02 (s, br, 1 H, 5-H), 7.15 (m, 2 H, 9-H), 8.00 (m, 2 H, 10-H), OH-Signale nicht sichtbar.-

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 13.3 (q, C-6), 18.0 (q, C-1), 20.2 (q, C-7), 70.8 (d, C-2), 74.1 (s, C-3), 115.6 (2 x d, C-9), 117.7 (t, C-5), 124.6 (2 x d, C-10), 141.9 (s, C-4), 151.3 (s, C-11), 156.1 (s, C-8).-

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (266.3):	Ber.	C, 58.63	H, 6.81	N, 10.52
	Gef.	C, 58.57	H, 6.92	N, 10.51.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten für das Nebendiastereomer *gem-5c(erythro)* wurden aus dem Spektrum der Reaktionsmischung aus CD_3OD erhalten (siehe Versuch V-43) und sind unten angegeben.

***gem-5c(erythro)*-Hydroxylamin** [Nebendiastereomer (27% in CD_3OD)]:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 1-H), 1.32 (s, 3 H, 6-H), 1.97 (s, 3 H, 7-H), 4.30 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (s, br, 1 H, 5-H), 5.22 (s, br, 1 H, 5-H), 7.20 (m, 2 H, 9-H), 7.97 (m, 2 H, 10-H); OH-Signale sind nicht sichtbar.

V-41 En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) mit dem Allylkohol **4 im analytischen Maßstab in CD_3OD .**

(IV-OKR-16)

Von einer Lösung aus 109 mg (953 μmol) des Allylkohols **4** und 74.0 mg (295 μmol) Pentachlorbenzol (interner Standard) in 2 ml CD_3OD wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Referenz für die quantitative Analyse gemessen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit ca. 2 mg TPFPP als Sensibilisator bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ für 2 h photooxygeniert (siehe Arbeitsmethoden, 5.1.4). Der Umsatz, die Massenbilanz und die Produktverteilung (Regio- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch Integration der charakteristischen Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus der Reaktionsmischung für die quantitative Analyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.1 gegeben (Eintrag 2).

V-42 En-Reaktion von 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) mit dem Allylkohol **4 im analytischen Maßstab in CDCl_3 oder CD_3OD .**

[VI-NMB-12b (CDCl_3), IV-OKR-23 (D_3COD)]

Von einer Lösung aus 50.0 mg (438 μmol) des Allylkohols **4** und 40.1 mg (220 μmol) 1,2-Dibenzyl (Diphenylethan) als interner Standard in 2 ml CDCl_3 oder CD_3OD wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Referenz für die quantitative Analyse gemessen. Anschließend wurden 77.0 mg (440 μmol) PTAD zugegeben und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für 3 h gerührt. Der Umsatz, die Massenbilanz und die Produktverteilung (Regio- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch Integration der Flächen der charakteristischen Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus der

Reaktionsmischung für die quantitative Analyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.1 gegeben (Eintrag 3 und 4).

V-43 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit dem Allylkohol 4 im analytischen Maßstab in CDCl₃ oder CD₃OD.

[VI-NMB-12b (CDCl₃), IV-OKR-23 (D₃COD)]

Von einer Lösung aus 164.0 mg (1.44 mmol) des Allylkohols **4** und 100 mg (602 µmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard in 2 ml of CDCl₃ oder CD₃OD wurde ein quantitatives ¹H-NMR-Spektrum als Referenz für die quantitative Analyse gemessen. Anschließend wurden 198 mg (1.30 mmol) ArNO zugegeben und bei 0 °C für 24 h gerührt. Der Umsatz, die Massenbilanz und die Produktverteilung (Regio- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch Integration der charakteristischen Signale im ¹H-NMR-Spektrum aus der Reaktionsmischung für die quantitative Analyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.1 gegeben (Eintrag 5 und 6).

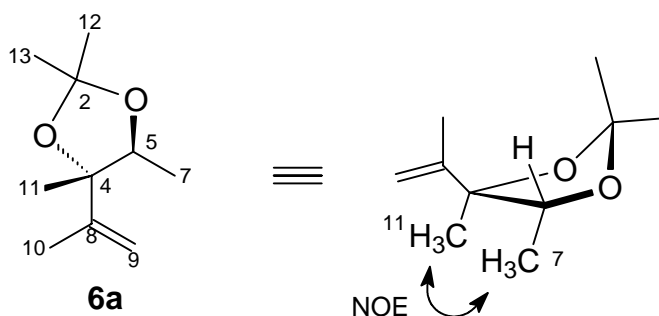
5.5.3. Derivatisierung der En-Produkte zur Bestimmung der Konfiguration

AAV-8 Darstellung der Heterocyclen 6a-c

In einem 50-ml-Rundkolben wurde das Hauptdiastereomer der jeweiligen En-Produkte *gem*-**5a-c**(*threo*) (Menge im jeweiligen Versuch angegeben) und 20.0 mg (100 µmol) *p*-Toluolsulfonsäure in Dimethoxypropan gelöst und 24 h bei 20 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert (Mengen im jeweiligen Versuch angegeben). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer (40 °C / 700 Torr) vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Diethylether/Petrolether (1:4 bis 1:2) als Eluent] erhielt man den jeweiligen Heterocyclus.

V-44 (*trans*)-2,2,4,5-Tetramethyl-4-(1-methylethenyl)-1,3-dioxolan (6a).

(I-VAD-3)



Nach AAV-8 wurden 22.0 mg (169 μmol) des Diols *gem*-**5a**(*threo*) (Hauptdiastereomer, vorher durch Säulenchromatographie isoliert, siehe V-38) in 10 ml 2,2-Dimethoxypropan umgesetzt. Es wurde dann mit 3 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Diethylether (3 x 15 ml) extrahiert. Man erhielt 19.3 mg (66%) des Dioxolans **6a** als farbloses Öl.

IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 2963, 1550, 1260, 1100 \text{ cm}^{-1}$.-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 1.22$ (s, 3 H, 11-H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 7-H), 1.36 (s, 3 H, 12,13-H), 1.47 (s, 3 H, 12,13-H), 1.79 (s, 3 H, 10-H), 4.03 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.86 (s, br, 1 H, 9-H), 5.01 (s, br, 1 H, 9-H).-

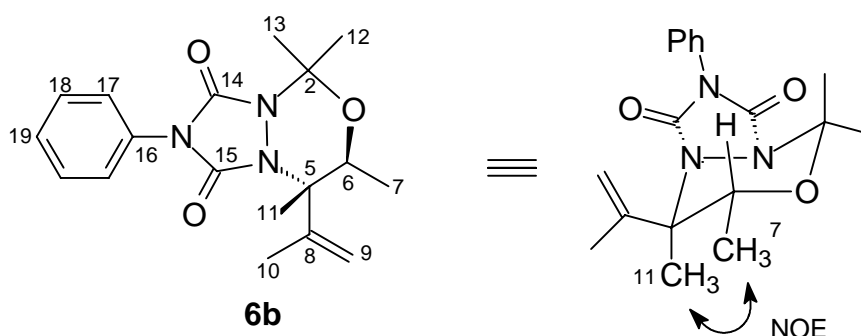
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (q, C-7), 16.3 (q, C-11), 19.5 (q, C-10), 26.2 (q, C-12,13), 28.6 (q, C-12,13), 70.2 (d, C-5), 84.7 (s, C-4), 106.8 (s, C-2), 110.9 (t, C-9), 147.6 (s, C-8).-

NOESY (CDCl_3 , 600 MHz): NO-Effekt beobachtet zwischen den Protonen an C7 und C11 (siehe Struktur oben).-

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170.1):	Ber.	C, 70.55	H, 10.66
	Gef.	C, 70.96	H, 11.05.

V-45 (*trans*)-2,2,5,6-Tetramethyl-5-(1-methylethenyl)-4'-phenyl-1',2',4'-triazolo[1,2-c]-1,3,4-oxadiazine-3',5'-dione (6b).

(I-VAD-1)



Nach AAV-8 wurden 300 mg (1.04 mmol) des Urazols *gem*-**5b**(*threo*) (Hauptdiastereomer, vorher durch Säulenchromatographie isoliert, siehe V-39) in 50 ml 2,2-Dimethoxypropan umgesetzt. Es wurde dann mit 20 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt und mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Man erhielt 330 mg (>95%) des Oxadiazins **6b** als farbloses Pulver, Schmp. 122-123 °C, R_f [Diethylether/Petrolether (1:2) als Eluent] = 0.2.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2986, 2939, 1771, 1716, 1503, 1407, 1144 cm⁻¹.-

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.51 (s, 3 H, 11-H), 1.71 (s, 3 H, 12,13-H), 1.85 (s, 3 H, 12,13-H), 1.93 (s, 3 H, 10-H), 4.24 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 6-H), 5.13 (s, br, 1 H, 9-H), 5.15 (s, br, 1 H, 9-H), 7.30-7.49 (m, 5 H, 17,18,19-H).-

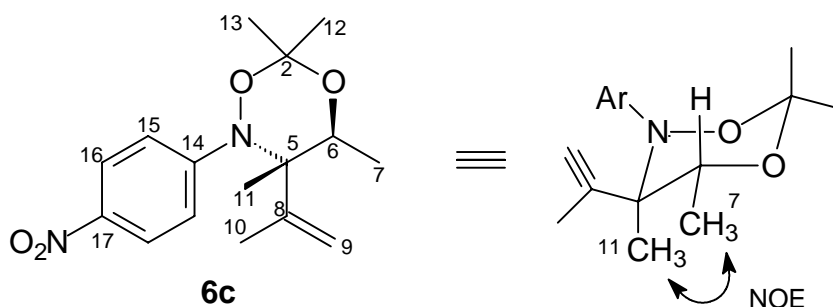
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 13.5 (q, C-11), 14.3 (q, C-7), 19.4 (q, C-10), 21.4 (q, C-12,13), 26.1 (q, C-12,13), 67.3 (s, C-5), 69.1 (d, C-6), 89.7 (s, C-2), 115.6 (t, C-9), 125.4 (2 × d, C-17), 127.8 (d, C-19), 128.8 (2 × d, C-18), 131.2 (s, C-16), 142.8 (s, C-8), 150.1 (s, C-14,15), 151.0 (s, C-14,15).-

NOESY (CDCl₃, 600 MHz): Ein NO-Effekt wurde zwischen den Protonen an C7 und C11 beobachtet (siehe Struktur oben).-

C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ (329.4):	Ber.	C, 65.63	H, 7.04	N, 12.76
	Gef.	C, 66.04	H, 7.24	N, 12.84.

V-46 (*trans*)-2,2,5,6-Tetramethyl-5-(1-methylethenyl)-*N*-(4-nitrophenyl)-1,3,4-dioxazin (6c**).**

(I-VAD-2)



Nach AAV-8 wurden 52.0 mg (195 μ mol) des Hydroxy-hydroxylamins **5c** (ausschließlich gebildetes Diastereomer, siehe Versuch V-40) in 25 ml 2,2-Dimethoxypropan umgesetzt. Es wurde dann mit 10 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt und mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Man erhielt 60.0 mg (>95%) des Dioxazins **6c** als gelbbraunes Öl, R_f [Diethylether/Petrolether (1:3) als Eluent] = 0.2.

IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3094, 2995, 2939, 1593, 1342, 1212 cm⁻¹.-

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, 7-H), 1.47 (s, 3 H, 11-H), 1.51 (s, 3 H, 12,13-H), 1.62 (s, 3 H, 12,13-H), 1.81 (s, 3 H, 10-H), 4.30 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, 6-H), 5.15 (s, br, 1 H, 9-H), 5.18 (s, br, 1 H, 9-H), 7.06-7.08 (m, 2 H, 15-H), 8.04-8.06 (m, 2 H, 16-H).-

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (q, C-11), 14.6 (q, C-7), 19.8 (q, C-10), 21.5 (q, C-12,13), 25.8 (q, C-12,13), 68.6 (d, C-6), 71.1 (s, C-5), 103.5 (s, C-2), 114.9 (2 \times d, C-15), 116.8 (t, C-9), 124.6 (2 \times d, C-16), 140.5 (s, C-8), 145.0 (s, C-15), 153.1 (s, C-12).-

NOESY (CDCl₃, 600 MHz): NO-Effekt beobachtet zwischen den Protonen an C7 und C11 (siehe Struktur oben).-

C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4):	Ber.	C, 62.73	H, 7.24	N, 9.14
	Gef.	C, 62.52	H, 7.13	N, 9.11.

5.5.4. Bestimmung der Regioselektivität und Diastereoselektivität der En-Reaktion mit den deuteriummarkierten Allylalkoholen durch ¹H-NMR-Analyse

V-47 En-Reaktion von Singulett-Sauerstoff (¹O₂) mit (Z)-3,4-Dimethyl-(5,5,5-trideuterio)pent-3-en-2-ol (Z-4-d₃) im analytischen Maßstab in CDCl₃ und CD₃OD.

[G-OKR-27 (CDCl₃), G-OKR-33 (D₃COD)]

Eine Lösung aus 20.0 mg (171 μmol) des Allylalkohols Z-4-d₃ in 1.40 ml CDCl₃ oder CD₃OD wurde bei 0 °C für 1 h mit ca. 2 mg Methylenblau als Sensibilisator photooxygeniert (siehe Arbeitsmethoden, 5.1.4). Der Umsatz und die Produktverteilung (Regio- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.2 gegeben (Eintrag 1 und 2).

V-48 En-Reaktion von 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) mit (Z)-3,4-Dimethyl-(5,5,5-trideuterio)pent-3-en-2-ol (Z-4-d₃) im analytischen Maßstab in CDCl₃ und CD₃OD.

[G-OKR-21 (CDCl₃), G-OKR-35 (D₃COD)]

Zu einer eisgekühlten Lösung von 10.0 mg (85.5 μmol) Z-4-d₃ in 700 μl CDCl₃ oder CD₃OD in einem NMR-Röhrchen wurden 15.0 mg (87.2 μmol) PTAD gegeben. Die Reaktionsmischung wurde mehrmals heftig geschüttelt und im Eisbad für 3 h stehen gelassen. Der Umsatz und die Produktverteilung (Regio- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.2 gegeben (Eintrag 3 und 4).

V-49 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit (Z)-3,4-Dimethyl-(5,5,5-trideuterio)pent-3-en-2-ol (Z-4-d₃) im analytischen Maßstab in CDCl₃ und CD₃OD.

[G-OKR-26 (CDCl₃), G-OKR-34 (D₃COD)]

Zu einer eisgekühlten Lösung von 10.0 mg (85.5 µmol) Z-4-d₃ in 400 µl CDCl₃ oder CD₃OD, in einem NMR-Röhrchen wurden in einer Portion 8.6 mg (57.0 µmol) ArNO in 300 µl CDCl₃ oder CD₃OD gegeben. Die Reaktionsmischung wurde mehrmals heftig geschüttelt und im Eisbad für 24 h stehen gelassen. Der Umsatz und die Produktverteilung (Regio- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.2 gegeben (Eintrag 5 und 6).

V-50 En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) mit (Z)-4-Methyl-(2,5,5,5-tetradeuterio)pent-3-en-2-ol (Z-3-d₄) im analytischen Maßstab in CDCl₃

(G-OKR-3)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 10.0 mg (96.2 µmol) of Z-3-d₄ in 400 µl CDCl₃ in einem NMR-Röhrchen wurden in einer Portion 9.7 mg (64.1 µmol) ArNO in 300 µl CDCl₃ gegeben. Die Reaktionsmischung wurde mehrmals heftig geschüttelt und im Eisbad für 24 h stehen gelassen. Der Umsatz und die Produktverteilung (Regio- und Diastereomerenverhältnisse) wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Schema 3.3.2 gegeben.

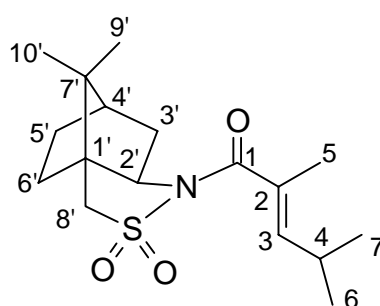
5.6. Auxiliarkontrollierte En-Reaktion von Heteroatom-Enophilen

5.6.1. Synthese der Edukte und HPLC-Proben für die auxiliarkontrollierte En-Reaktion mit den Tiglamiden des Oppholzer-Sultams

Das Auxiliar (1*S*,2*R*)-Bornan-10,2-sultam¹⁰⁰ [zugänglich aus (1*S*)-(+)-Kampfersulfonsäurechlorid], und das auxiliarsubstituierte Tiglamid *N*-[(*E*)-2-Methyl-but-2-enoyl]-(1*S*,2*R*)-bornan-10,2-sultam (**7a**)¹⁰¹ wurden nach bekannten Vorschriften dargestellt. Die racemischen Proben für die HPLC-Analysen, nämlich Methyl-3-hydroxy-2-methylenbutanoat (*rac*-**13a**)⁶⁹ und Methyl-3-hydroxy-4-methyl-2-methylenpentanoat (*rac*-**13b**)⁶⁹ wurden ebenfalls nach Literaturvorschrift erhalten. Das Ammoniumsalz (*R*)-**15a**, welches für die chemische Korrelation nötig war, wurde in sieben Schritten (siehe auch Schema 2.3.1)⁵¹ ausgehend vom racemischen β -Hydroxyester *rac*-**13a** (s.o.), mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% synthetisiert. (*E*)-2,4-Dimethylpent-2-enoylchlorid (für die Darstellung von **7b**, s.u.) wurde durch Verseifung und Chlorierung des entsprechenden Methylesters nach Standardmethoden dargestellt¹⁰². Letzterer wurde stereoselektiv durch Wittig-Reaktion erhalten.⁶²

V-51 *N*-[(*E*)-2,4-Dimethylpent-2-enoyl]-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (**7b**).

(III-OKR-67)



7b

In einem 500-ml-Dreihalskolben wurden unter einer Argongas-Atmosphäre 8.82 g (41.0 mmol) (1*S*,2*R*)-bornan-10,2-sultam¹⁰⁰ in 50 ml trockenem Toluol zu einer Suspension von 1.48 g (61.8 mmol) Natriumhydrid in 200 ml trockenem Toluol bei 0 °C innerhalb 1 h zugetropft. Nach weiterem Rühren (1 h) bei 20 °C war keine Gasentwicklung mehr zu beobachten und es wurden

12.1 g (83.1 mmol) (*E*)-2,4-Dimethylpent-2-enoylchlorid^{62, 102} bei 0 °C zugetropft. Nach 4 h Rühren bei 20 °C wurden vorsichtig bei 0 °C 100 ml Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 150 ml extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (80 °C, 20 mbar) und Umkristallisation aus Ethanol erhielt man 10.1 g (76%) des Tiglamids **7b** als farblose Plättchen, Schmp. 125-126 °C; $[\alpha]_D^{25} = -7.21^\circ$ (c = 1.02; CDCl₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3001, 2975, 1673, 1333 \text{ cm}^{-1}$.-

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): $\delta = 0.97$ (s, 3 H, 9'-H oder 10'-H), 0.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 3 H, 6-H oder 7-H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 7-H oder 6-H), 1.22 (s, 3 H, 10'-H oder 9'-H), 1.28-1.47 (m, 2 H, 5'-H), 1.75-2.09 (m, 8 H, 5, 3', 4', 6'-H), 2.55-2.75 (m, 1 H, 4-H), 3.35 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H, 8'-H), 3.45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H, 8'-H), 3.97-4.04 (m, 1 H, 2'-H), 6.03 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H).-

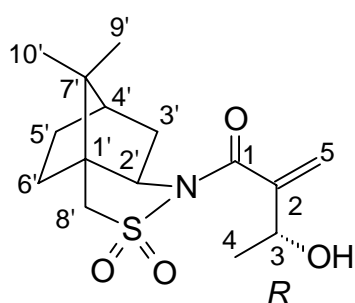
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): $\delta = 12.8$ (q, C-6 oder C-7), 19.8 (q, C-9' oder C-10'), 21.3 (q, C-7 oder C-6), 21.7 (q, C-10' oder C-9'), 26.3 (t, C-5'), 27.9 (t, C-5), 33.2 (t, C-6'), 38.2 (t, C-3'), 45.2 (2 x d, C-4 und C-4'), 47.6 (s, C-1' oder C-7'), 47.7 (s, C-1' oder C-7'), 53.4 (t, C-8'), 65.3 (d, C-2'), 128.2 (s, C-2), 148.7 (d, C-3), 172.6 (s, C-1).

C ₁₇ H ₂₇ NO ₃ S (325.47):	Ber.	C 62.74	H 8.36	N 4.30	S 9.85
	Gef.	C 62.55	H 8.05	N 4.27	S 9.88;

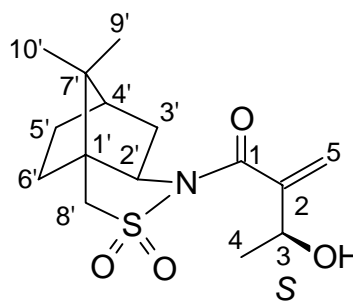
5.6.2. En-Reaktionen mit den Tiglinsäuresultamiden **7a,b**

V-52 *N*-[(3*R*)-3-Hydroxy-2-methylenebutanoyl]-(1'*S*,2'*R*)-bornane-10,2-sultam (*lk*-10a) und *N*-[(3*S*)-3-Hydroxy-2-methylenebutanoyl]-(1'*S*,2'*R*)-bornane-10,2-sultam (*ul*-10a).

(III-OKR-36)



lk-10a



ul-10a

Von einer Lösung aus 500 mg (1.68 mmol) des Sultams **7a** und 295 mg (1.18 mmol) Pentachlorbenzol (interner Standard) in 7 ml CDCl_3 wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Referenz für die quantitative Analyse gemessen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei mit ca. 2 mg TPFPP als Sensibilisator 0°C für 24 h photooxygeniert (siehe Arbeitsmethoden, 5.1.4). Der Umsatz, die Massenbilanz und die Produktverteilung (Diastereomerenverhältnis) wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4.1 gegeben (Eintrag 1). Die in der Photooxygenierung gebildeten Hydroperoxide wurden mit 1.00 g (3.81 mmol) Ph_3P zu den entsprechenden Diolen bei 0°C reduziert. Nach Entfernen des Solvens (50°C , 200 mbar), wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Diethylether/Petrolether (2:3) als Eluent]. Man erhielt 474 mg (90%) einer 83:17 Mischung der diastereomeren Alkohole *lk*-10a und *ul*-10a als farbloses Pulver, Schmp. $77\text{--}78^\circ\text{C}$, R_f [Diethylether/Petrolether (2:3) als Eluent] = 0.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ der Diastereomerenmischung = -93.5° ($c = 1.00$, CDCl_3).

IR der Diastereomerenmischung (KBr): $\nu = 3530, 2955, 1682, 1631, 1331, 1132 \text{ cm}^{-1}$.

C ₁₅ H ₂₃ NO ₄ S (313.4):	Ber.	C, 57.49	H, 7.40	N, 4.47	S, 10.23
(Diastereomerenmischung)	Gef.	C, 57.55	H, 7.33	N, 4.49	S, 10.15.

lk-10a (Hauptdiastereomer, 83%):

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.98 (s, 3 H, 9'-H oder 10'-H), 1.20 (s, 3 H, 10'-H oder 9'-H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 4-H), 1.17-1.44 (m, 2 H, 5'-H), 1.79-2.07 (m, 5 H, 3',4',6'-H), 2.74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, OH), 3.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 8'-H), 3.48 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, 8'-H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, 2'-H), 4.49-4.56 (m, 1 H, 3-H), 5.74 (s, br, 1 H, 5-H), 5.77 (s, br, 1 H, 5-H).-

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 19.8 (C-9' oder C-10'), 21.2 (C-10' oder C-9'), 21.8 (C-4), 26.3 (C-5'), 33.1 (C-6'), 38.3 (C-3'), 45.1 (C-4'), 47.7 (C-1' oder C-7'), 47.9 (C-7' oder C-1'), 53.5 (C-8'), 65.5 (C-2'), 68.4 (C-3), 122.8 (C-5), 146.2 (C-2), 169.8 (C-1).

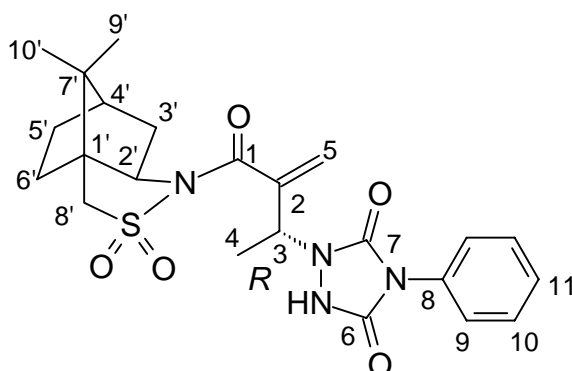
ul-10a (Nebendiastereomer, 17%):

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.98 (s, 3 H, 9'-H oder 10'-H), 1.20 (s, 3 H, 10'-H oder 9'-H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H, 4-H), 1.17-1.44 (m, 2 H, 5'-H), 1.79-2.07 (m, 5 H, 3',4',6'-H), 2.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, OH), 3.41 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, 8'-H), 3.50 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H, 8'-H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H, 2'-H), 4.56-4.62 (m, 1 H, 3-H), 5.77 (br. s, 1 H, 5-H), 5.85 (br. s, 1 H, 5-H).-

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 19.8 (C-9' oder C-10'), 21.2 (C-10' oder C-9'), 22.0 (C-4), 26.3 (C-5'), 33.1 (C-6'), 38.1 (C-3'), 45.1 (C-4'), 47.7 (C-1' oder C-7'), 47.9 (C-7' oder C-1'), 53.5 (C-8'), 65.8 (C-2'), 68.1 (C-3), 122.3 (C-5), 146.5 (C-2), 169.7 (C-1).

**V-53 *N*-{(3*R*)-2-Methylen-3-[4-phenyl-1,2,4-triazolidin-3,5-dionyl]butanoyl}-
(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (**9a**).**

(III-OKR-39)



9a

Eine Lösung von 1.50 g (5.05 mmol) des Sultams **7a** und 884 mg (5.05 mmol) *N*-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) in 100 ml Dichlormethan wurde bei 20 °C 24 h gerührt. Das Solvens wurde entfernt (40 °C, 850 mbar) und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel [Diethylether/Petrolether (1:1) als Eluent] gereinigt. Man erhielt 1.91 g (80%) **9a** als farbloses Pulver, Schmp. 148-149 °C, R_f [Et₂O/CH₂Cl₂ (1:1) als Eluent] = 0.9.

$[\alpha]_D^{25} = -168.3^\circ$ ($c = 1.02$, CDCl₃).

IR (KBr): $\nu = 3178, 2955, 1778, 1696, 1490, 1437, 1420, 1338, 1290, 1131 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.01$ (s, 3H, 9'-H oder 10'-H), 1.23 (s, 3H, 10'-H oder 9'-H), 1.32-1.47 (m, 2H, 5'-H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 4-H), 1.78-2.12 (m, 5H, 3',4',6'-H), 3.46 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 8'-H), 3.58 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 8'-H), 4.13 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, 2'-H), 5.44 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.01 (br. s, 1H, 5-H), 6.23 (br. s, 1H, 5-H), 7.32-7.36 (m, 1H, 11-H), 7.42-7.76 (m, 4H, 9, 10-H); NH-Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 13.3$ (C-4), 19.8 (C-9' oder C-10'), 21.5 (C-10' oder C-9'), 26.3 (C-5'), 33.2 (C-6'), 38.4 (C-3'), 45.3 (C-4'), 47.7 (C-1' oder C-7'), 48.1 (C-7' oder C-1'), 52.8

(C-8'), 53.7 (C-3), 66.2 (C-2'), 125.4 (2 × C-9), 128.0 (C-5), 128.2 (C-11), 129.0 (2 × C-10), 131.4 (C-8), 141.0 (C-2), 153.6 (C-6), 154.1 (C-7), 168.5 (C-1).-

C₂₃H₂₈N₄O₅S (472.6): Ber. C, 58.46 H, 5.97 N, 11.86
 Gef. C, 58.42 H, 5.73 N, 11.83.

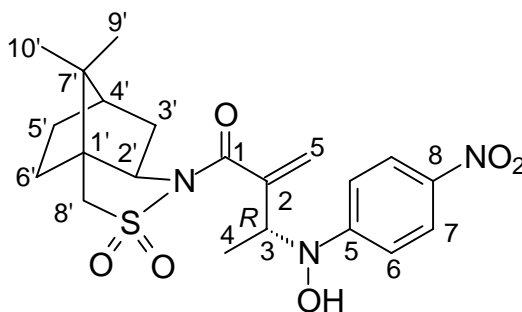
V-54 En-Reaktion von *N*-[(*E*)-2-Methylbut-2-enoyl]-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (7a) mit 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) im analytischen Maßstab.

(III-OKR-38)

In einem 10-ml-Schlenckrohr unter einer Argongas-Atmosphäre wurden 100 mg (337 µmol) des Sultams **7a** in 2.5 ml Argongas-gesättigtem CDCl₃ gelöst. Zu dieser Lösung wurden 50.0 µl Tetrachlorethan als interner Standard gegeben. 500 µl dieser Lösung wurden für ein ¹H-NMR-Referenzspektrum für die quantitative Analyse entnommen. Zur verbleibenden Lösung wurden bei 20 °C 47.1 mg (269 µmol) PTAD gegeben, und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur für 24 h gerührt. Der Umsatz, die Massenbilanz, und das Diastereomerenverhältnis wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4.1 zusammengefasst (Eintrag 2).

V-55 *N*-{(3*R*)-2-Methylen-3-[*N*-hydroxyl-*N*-(4-nitrophenyl)amino]butanoyl}-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (8a).

(III-OKR-30, 35, 88, IV-OKR-2)



8a

Eine Lösung von 7.90 g (26.6 mmol) *N*-[(*E*)-2-Methylbut-2-enoyl]-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (**7a**) und 10.1 g (66.5 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) in 500 ml Dichlormethan wurde bei 20 °C für 2 d gerührt. Das Solvens wurde entfernt (40 °C, 850 mbar), und der Niederschlag mit Diethylether (1 × 200 ml) extrahiert. Nach fraktionierender Umkristallisation aus Diethylether / Petrolether und Methanol / Wasser erhielt man 7.29 g (61%) des En-Produkts **8a** als gelbes Pulver, Schmp. 80-81 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.3^{\circ}$ (c = 1.00, CDCl₃).

IR (KBr): $\nu = 3412, 2955, 1684, 1631, 1590, 1502, 1331, 1279 \text{ cm}^{-1}$.-

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.02$ (s, 3H, 9'-H oder 10'-H), 1.26 (s, 3H, 10'-H oder 9'-H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4-H), 1.31-1.45 (m, 2H, 5'-H), 1.75-2.10 (m, 5H, 3',4',6'-H), 3.42 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 8'-H), 3.56 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 8'-H), 4.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, 2'-H), 5.04 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.94 (br. s, 1H, 5-H), 6.14 (br. s, 1H, 5-H), 7.14-7.18 (m, 2H, 6-H), 8.11-8.15 (m, 2H, 7-H); -ignal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 10.0$ (C-4), 19.7 (C-9' oder C-10'), 21.3 (C-10' oder C-9'), 26.2 (C-5'), 32.9 (C-6'), 38.3 (C-3'), 45.1 (C-4'), 47.6 (C-1' oder C-7'), 47.9 (C-7' oder C-1'), 53.7 (C-8'), 60.4 (C-3), 66.0 (C-2'), 114,2 (2 × C-6), 125.1 (2 × C-7), 126.4 (C-5), 140.7 (C-2), 142.8 (C-8), 155.8 (C-5) 169.7 (C-1).-

MS [FAB, (4-Nitrophenyl)methanol Matrix]: m/z (%) = 450 ([M+H]⁺, 78), 296 (8), 234 (100), 189 (9), 109 (9), 93 (16), 45 (50).-

Exakte Masse [FAB, (4-Nitrophenyl)methanol / PEG 400 (100:5) Matrix]: [M-H]⁺, ber. für C₂₁H₂₈N₃O₆S: 450.1699; gef.: 450.1706.-

C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₆ S (449.5):	Ber.	C, 56.11	H, 6.05	N, 9.35
	Gef.	C, 55.47	H, 6.01	N, 8.88.

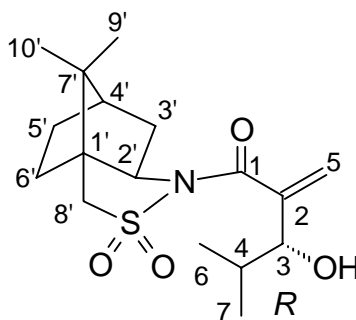
V-56 En-Reaktion von *N*-[(*E*)-2-Methylbut-2-enoyl]-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (7a) mit 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) im analytischen Maßstab.

(III-OKR-24)

In einem 10-ml-Schlenckrohr unter einer Argongas-Atmosphäre wurden 300 mg (1.01 mmol) des Sultams **7a** in 5.00 ml Argongas-gesättigtem CDCl₃ gelöst. Zu dieser Lösung wurden 50.0 µl Tetrachlorethan als interner Standard gegeben. Aus dieser Lösung wurden 500 µl für ein ¹H-NMR-Referenzspektrum für die quantitative Analyse entnommen. Zur verbleibenden Lösung wurden bei 0 °C 345 mg (2.28 mmol) ArNO gegeben, und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 48 h gerührt. Der Umsatz, die Massenbilanz, und das Diastereomerenverhältnis wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4.1 zusammengefasst (Eintrag 3).

V-57 *N*-[(3*R*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylenpentanoyl]-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (10b).

(III-OKR-71,99)

**10b**

Von einer Lösung aus 1.00 g (3.07 mmol) *N*-(*E*)-(2,4-Dimethylpent-2-enoyl)-(1*S*,2*R*)-bornan-10,2-sultam (**7b**) und 295 mg (1.18 mmol) Pentachlorbenzol (interner Standard) in 10 ml CDCl₃ wurde ein ¹H-NMR-Spektrum als Referenz für die quantitative Analyse gemessen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit ca. 3 mg TPFPP als Sensibilisator bei 0 °C für 3 Tage photooxygeniert (siehe Arbeitsmethoden, 5.1.4). Der Umsatz, die Massenbilanz und die Produktverteilung (Diastereomerenverhältnis) wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4.1 gegeben (Eintrag 4). Die in der Photooxygenierung gebildeten Hydroperoxide wurden mit 1.00 g (3.81 mmol) Ph₃P zu den

entsprechenden Diolen bei 0 °C reduziert. Nach Entfernen des Solvens (50 °C, 200 mbar) wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Diethylether/Petrolether (2:3) als Eluent]. Man erhielt 818 mg (78%) des Alkohols **10b** als farbloses Pulver, Schmp. 90-91 °C, R_f [Diethylether/Petrolether (2:2) als Eluent] = 0.3.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -109.6^{\circ} \text{ (c = 1.02, CDCl}_3\text{)}.$$

IR (KBr): $\nu = 3467, 2958, 1654, 1617, 1466, 1325, 1197 \text{ cm}^{-1}$.-

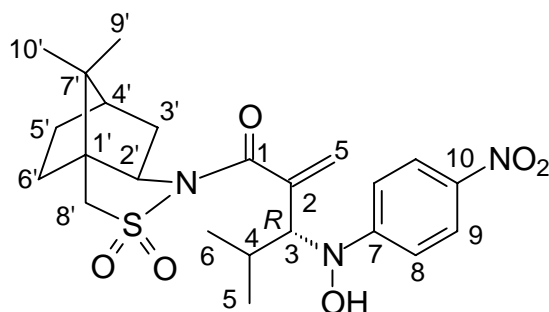
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.92\text{-}1.00$ (m, 9 H, 6-H, 7-H, 9'-H oder 10'-H), 1.20 (s, 3 H, 10'-H oder 9'-H), 1.25-1.50 (m, 2 H, 5'-H), 1.81-2.07 (m, 6 H, 4-H, 3'-H, 4'-H, 6'-H), 3.41 (d, $J = 13.9$ Hz, 1 H, 8'-H), 3.53 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, 8'-H), 3.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.78 (s, br, 1 H, 5-H), 5.84 (s, br, 1 H, 5-H); OH-Signal nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 17.4$ (C-6 oder C-7), 19.4 (C-7 oder C-6), 19.8 (C-9' oder C-10'), 21.2 (C-10' oder C-9'), 26.3 (C-5'), 32.1 (C-4), 33.0 (C-6'), 38.2 (C-3'), 44.9 (C-4'), 47.6 (C-1' oder C-7'), 47.9 (C-7' oder C-1), 53.5 (C-8'), 65.5 (C-2'), 78.4 (C-3), 124.8 (C-5), 144.0 (C-2), 169.7 (C-1).-

C ₁₇ H ₂₇ NO ₄ S (341.5):	Ber.	C, 59.80	H, 7.97	N, 4.10	S, 9.39
	Gef.	C, 59.65	H, 7.86	N, 4.09	S, 9.41.

V-58 *N*-{(3*R*)-4-Methyl-2-Methylen-3-[*N*-hydroxyl-*N*-(4-nitrophenyl)amino]pentanoyl}-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (8b**).**

(IV-OKR-45)



8b

Eine Lösung von 1.96 g (6.03 mmol) *N*-(*E*)-(2,4-Dimethylpent-2-enoyl)-(1'*S*,2'*R*)-bornan-10,2-sultam (**7b**) und 917 mg (6.03 mmol) 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) in 250 ml Dichlormethan wurde bei 20 °C für 1 d gerührt. Das Solvens wurde entfernt (40 °C, 850 mbar), und der Niederschlag mit Diethylether (1 × 200 ml) extrahiert. Nach fraktionierender Umkristallisation aus Diethylether / Petrolether und aus Methanol / Wasser erhielt man 1.58 g (55%) des Endprodukts **8b** als gelbes Öl.

$[\alpha]_D^{25} = -16.7^\circ$ ($c = 1.20$, CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 3386, 3113, 2961, 2879, 1680, 1593, 1499, 1320, 1110 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.79$ (s, 3H, 5-H oder 6-H), 0.99 (s, 3H, 9'-H oder 10'-H), 1.00 (s, 3H, 5-H oder 6-H), 1.23 (s, 3H, 9'-H oder 10'-H), 1.27-1.44 (m, 2H, 5'-H), 1.79-2.08 (m, 5H, 3',4',6'-H), 2.50-2.56 (m, 1H, 4-H), 3.39 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H, 8'-H), 3.54 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H, 8'-H), 4.00 (m, 1H, 2'-H), 4.63 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 5.97 (br. s, 1H, 5-H), 6.29 (br. s, 1H, 5-H), 6.94-6.97 (m, 2H, 8-H), 8.04-8.09 (m, 2H, 9-H); OH-Signal nicht sichtbar.-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 12.8$ (C-5 oder C-6), 19.8 (C-9' oder C-10'), 20.1 (C-5 oder C-6), 21.3 (C-9' oder C-10'), 26.2 (C-5'), 27.5 (C-4), 33.0 (C-6'), 38.3 (C-3'), 45.3 (C-4'), 47.6

(C-1' oder C-7'), 47.9 (C-1' oder C-7'), 53.7 (C-8'), 65.4 (C-2'), 66.3 (C-3), 112.3 (2 × C-8), 125.8 (2 × C-9), 127.2 (C-5), 138.7 (C-2), 139.6 (C-10), 155.6 (C-7) 170.5 (C-1).-

MS [FAB, (4-Nitrophenyl)methanol / PEG 600 (100:5) Matrix]: m/z (%) = 478 ([M+H]⁺, 9), 371 (4), 363 (1), 155 (21).-

Exakte Masse [FAB, (4-Nitrophenyl)methanol / PEG 600 (100:5) Matrix]: [M-H]⁺, ber. für C₂₃H₃₃N₃O₆S: 478.2012; gef.: 478.2014.-

V-59 En-Reaktion von N-[(E)-2,4-Dimethylpent-2-enoyl]-(1'S,2'R)-bornan-10,2-sultam (7b) mit 4-Nitronitrosobenzol (ArNO) im analytischen Maßstab.

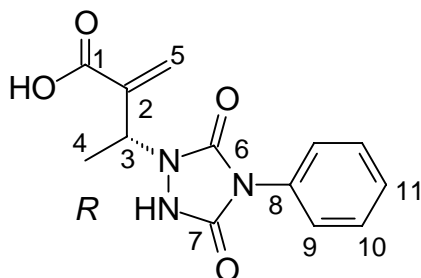
(IV-OKR-47)

In einem 10-ml-Schlenckrohr unter einer Argongas-Atmosphäre wurden 358 mg (1.10 mmol) des Sultams **7b** in 5.00 ml Argongas-gesättigtem CDCl₃ gelöst. Zu dieser Lösung wurden 20.0 µl Tetrachlorethan als interner Standard gegeben. Aus dieser Lösung wurden 500 µl für ein ¹H-NMR-Referenzspektrum für die quantitative Analyse entnommen. Zur verbleibenden Lösung wurden bei 0 °C 152 mg (1.00 mmol) ArNO gegeben, und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 24 h gerührt. Der Umsatz, die Massenbilanz, und das Diastereomerenverhältnis wurden durch quantitative ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4.1 zusammengefasst (Eintrag 5).

5.6.3. Derivatisierung der En-Produkte

V-60 (3*R*)-2-Methylen-3-(4-phenyl-1,2,4-triazolidin-3,5-dionyl)butansäure (12a).

(III-OKR-41)



12a

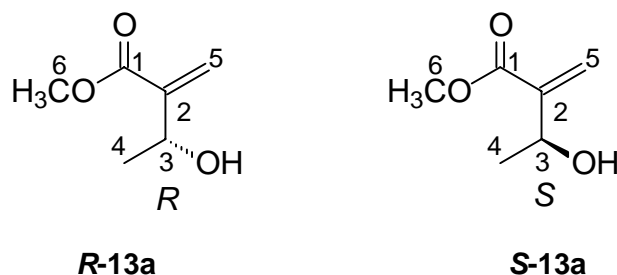
Eine Lösung von 500 mg (580 μmol) des PTAD En-Produkts **9a** (siehe V-53) in 5 ml Tetrahydrofuran wurde zu einer Lösung von 500 mg (20.8 mmol) LiOH in 4 ml Wasser bei 20 °C gegeben, und die Zweiphasenmischung wurde bei 50 °C für 24 h heftig gerührt. Nach Entfernen des Solvens (100 °C, 13 mbar) wurde der Rückstand mit 2N HCl (10 ml) behandelt und mit CHCl_3 (3 \times 20 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Natriumsulfat und Entfernen des Solvens (70 °C, 850 mbar) wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Diethylether / Dichlormethan (1:1) als Eluent]. Man erhielt 16.0 mg (10%) der freien Säure **12a** als farbloses Pulver, R_f [Diethylether / Dichlormethan (1:1) als Eluent] = 0.5.

$[\alpha]_D^{25} = -57.2^\circ$ ($c = 0.55$, CDCl_3); Lit.⁶⁷ (S)-**12a**: $+61.7^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.64$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 4-H), 5.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H, 3-H), 6.01 (br. s, 1 H, 5-H), 6.37 (br. s, 1 H, 5-H), 7.28-7.55 (m, 6 H, 2 \times 9-H, 2 \times 10-H, 11-H, OH), NH-Signal nicht sichtbar; Spektrum stimmt mit Literaturdaten⁶⁷ überein.

V-61 Methyl-(3*R*)-3-hydroxy-2-methylenebutanoat (*R*-13a) und Methyl-(3*S*)-3-hydroxy-2-methylenebutanoat (*S*-13a).

(III-OKR-45)



Zu einer Lösung von 200 mg (638 μmol) des Alkohols **10a** (siehe V-52) in 30 ml trockenem Diethylether wurden 200 mg (3.70 mmol) Natriummethanolat in kleinen Portionen während 1 h bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weitere 2 h gerührt und 50 ml Wasser wurden zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 \times 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (40 °C, 300 mbar) wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Diethylether/Petrolether (1:2) als Eluent]. Man erhielt 44.0 mg (53%) von einer 78:22 Mischung von (*R*)-**13a** und (*S*)-**13a** als farbloses Öl, R_f [Diethylether/Petrolether (1:1) als Eluent] = 0.5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, 4-H), 2.69 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, OH), 3.78 (s, 3 H, 6-H), 4.61 (m, 1 H, 3-H), 5.82 (br. s, 1 H, 5-H), 6.20 (br. s, 1 H, 5-H); diese Daten stimmen mit den Literaturdaten^{51, 68, 69} der racemischen Verbindung (*rac*-**13a**) überein.-

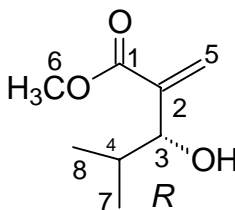
HPLC-Analyse [Säule: Diacel-Chiralcel OD, 250 \times 4 mm; Fluss: 0.6 ml/min; Eluent: *n*-Hexane/Isopropanol (90:10); polarimetrische Detektion durch Chiralyser]:

t_R = 10.3 min [(+)-(*R*)-**13a**, 78%], 11.3 min [(-)-(*S*)-**13a**, 22%]; für die racemische Probe *rac*-**13a** (dargestellt nach Lit.⁶⁹, siehe 5.6.1): 10.3 min (+), 11.3 min (-).-

Literaturdaten⁶⁸: 13.0 min [(+)-(*R*)-**13a**], 14.4 min [(-)-(*S*)-**13a**].

V-62 Methyl-(3*R*)-3-ydroxy-4-methyl-2-methylenepentanoat (13b).

(III-OKR-92,100)



Zu einer Lösung von 450 mg (1.32 mmol) des Alkohols **10b** (siehe V-57) in 70 ml trockenem Diethylether bei 0 °C wurden 200 mg (3.70 mmol) Natriummethanolat in kleinen Portionen während 1 h bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weitere 2 h gerührt und 50 ml Wasser wurden zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (40 °C, 300 mbar) wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Diethylether/Petrolether (1:2) als Eluent]. Man erhielt 111.0 mg (53%) von **13b** als farbloses Öl, R_f [Diethylether/Petrolether (1:1) als Eluent] = 0.5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 7-H oder 8-H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 7-H oder 8-H), 1.92 (m, 1 H, 4-H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.76 (s, br, 1 H, 5-H), 6.25 (s, br, 1 H, 5-H), OH-Signal nicht sichtbar; diese Daten stimmen mit den Literaturdaten⁶⁹ der racemischen Verbindung (*rac*-**13b**) überein.-

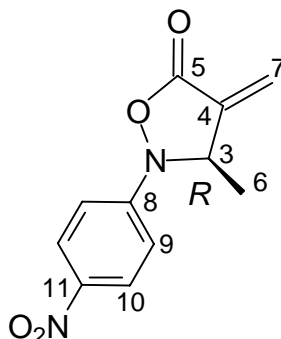
HPLC Analyse [Säule: Diacel-Chiralcel OD, 250 × 4 mm; Fluss: 0.6 ml/min; Eluent: *n*-Hexan/Isopropanol (90:10); polarimetrische Detektion durch Chiralysen]:

t_R = 9.1 min [(+)-(*R*)-**13b**, > 99%]; für die racemische Probe *rac*-**13b** (dargestellt nach Lit.⁶⁹, siehe 5.6.1): 9.0 min (+), 9.8 min (-).-

Literaturdaten⁶⁸: 10.3 min [(+)-(*R*)-**13b**], 11.2 min [(-)-(*S*)-**13b**].

V-63 (3*R*)-3-Methyl-4-methylen-2-(4-nitrophenyl)isoxazolidin-5-on (11a).

(III-OKR-30b, 42, 88b, IV-OKR-3)

**11a**

Zu einer Lösung von 2.65 g (5.89 mmol) des En-Produkts **8a** (siehe V-55) in 500 ml Dichlormethan wurden 45 g Kieselgel gegeben. Nach heftigem Rühren bei 20 °C für 2 h wurde das Kieselgel abfiltriert und mit Methanol (3 × 100 ml) gewaschen. Aus den kombinierten Filtraten wurde das Solvens entfernt (40 °C, 300 mbar) und der Niederschlag aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt 1.37 g (> 95%) des Isoxazolidinons **11a** als gelbe Nadeln, Schmp. 126-127 °C, R_f [Dichlormethan/ Petrolether (1:1) als Eluent] = 0.2.

$[\alpha]_D^{25} = -421.7^\circ$ (c = 1.00, CDCl_3).

IR (KBr): $\nu = 3312, 2990, 1804, 1626, 1540, 1366, 1279, 1170, 1130 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.66$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 6-H), 4.67 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 5.81 (br. s, 1 H, 7-H), 6.04 (br. s, 1 H, 7-H), 7.12-7.14 (m, 2 H, 9-H), 8.19-8.21 (m, 2 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ 21.6 (C-6), 65.3 (C-3), 115.1 (2 × C-9), 124.0 (C-7), 125.2 (2 × C-10), 136.7 (C-4), 143.3 (C-11), 154.1 (C-8) 169.3 (C-5).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (M^+ , 57), 219 (100), 129 (51), 76 (38), 54 (75), 39 (28).

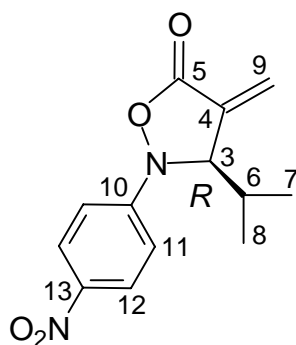
C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₄ (234.2):	Ber.	C, 56.41	H, 4.30	N, 11.96
	Gef.	C, 56.90	H, 4.57	N, 11.75.-

HPLC-Analyse [Säule: Chiralpak AS, 250 × 4 mm; Fluss: 1.0 ml/min; Eluent: *n*-Hexane/Isopropanol (80:20); polarimetrische Detektion mit Chiralyser]:

$t_R = 21.3$ min [(-)-(*R*)-**11a**, > 99%]; für die racemische Probe *rac*-**11a** (Synthese siehe V-68) 18.8 min (+), 21.8 min (-).

V-64 (3*R*)-3-Isopropyl-4-methylen-2-(4-nitrophenyl)isoxazolidin-5-on (11b).

(IV-OKR-46)



11b

Zu einer Lösung von 1.40 g (2.93 mmol) des En-Produkts **8b** (siehe V-58) in 250 ml Dichlormethan wurden 20 g Kieselgel gegeben. Nach heftigem Rühren bei 20 °C für 4 h, wurde das Kieselgel abfiltriert und mit Methanol (3 × 100 ml) gewaschen. Aus den kombinierten Filtraten wurde das Solvens entfernt (40 °C, 300 mbar) und der Niederschlag aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Dichlormethan/Petrolether (1:2) als Eluent]. Man erhielt 766 mg (>95%) des Isoxazolidinons **11b** als gelbe Nadeln, Schmp. 85-87 °C, R_f [Dichlormethan/ Petrolether (1:1) als Eluent] = 0.3.

$[\alpha]_D^{25} = -381.7^\circ$ (c = 1.10, CDCl₃).

IR (KBr): $\nu = 3484, 3341, 2963, 1685, 1600, 1474, 1305, 1183, 1112, \text{cm}^{-1}$.-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.13$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 7-H oder 8-H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 7-H oder 8-H), 2.13 (m, 1H, 6-H), 4.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 5.78 (br. s, 1H, 9-H), 6.44 (br. s, 1H, 9-H), 7.08 - 7.10 (m, 2H, 11-H), 8.18 - 8.20 (m, 2H, 12-H).-

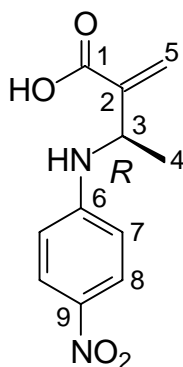
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz): δ 18.1 (C-6 oder C-7), 18.7 (C-6 oder C-7), 34.4 (C-6), 76.6 (C-3), 115.0 ($2 \times$ C-11), 125.7 ($2 \times$ C-12), 126.4 (C-9), 133.7 (C-4), 143.6 (C-13), 156.4 (C-10) 168.6 (C-5).-

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M^+ , 14), 219 (100), 203 (5), 175 (7), 165 (7), 149 (7), 129 (42), 102 (12), 76 (19).-

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262.1):	Ber.	C, 59.54	H, 5.38	N, 10.68
	Gef.	C, 59.15	H, 5.44	N, 10.99.-

V-65 (3R)-2-Methylen-3-(4-nitrophenyl)aminobuttersäure (14a) durch Reduktion von (3R)-3-Methyl-4-methylen-3-(4-nitrophenyl)isoxazolidin-5-on (11a).

(IV-OKR-11, I-VAD-6, 18)



14a

Zu einer Lösung von 500 mg (2.13 mmol) des Isoxazolidinons **11a** (siehe V-63) in 200 ml einer Ethanol/Wasser-Mischung (3:1) wurden 1.50 g (7.30 mmol) Natriumdithionit (85%) gegeben.

Die Lösung wurde bei +78 °C für 30 min gerührt. Anschließend wurde der Ethanol entfernt (50 °C, 400 mbar) und die verbleibende wässrige Suspension (ca. 40 ml) mit Dichlormethan (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (40 °C, 700 mbar) wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [MeOH/CH₂Cl₂ (1:8) als Eluent]. Man erhielt 380 mg (75%) der Aminosäure **14a** als gelben Puder, Schmp. 99-100 °C, R_f [MeOH/CH₂Cl₂ (1:5) als Eluent] = 0.5.

$[\alpha]_D^{25} = +2.4^\circ$ (c = 1.00, MeOH); identisch mit dem Wert für *R*-**14a** aus der Arylierung von *R*-**15a** (siehe unten V-67).

IR (KBr): $\nu = 3345, 3232, 2979, 2847, 1691, 1644, 1613, 1582, 1461, 1408, 1321, 1112 \text{ cm}^{-1}$.-

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 1.45$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 4-H), 4.53 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.51 (br. s, 1H, 5-H), 6.22 (br. s, 1H, 5-H), 6.57-6.59 (m, 2H, 7-H), 8.03-8.05 (m, 2H, 8-H); OH-, NH-Signale nicht sichtbar.-

¹³C-NMR (CD₃OD, 101 MHz): $\delta = 22.4$ (C-4), 53.4 (C-3), 113.4 (2×C-7), 125.3 (C-5), 127.9 (2×C-8), 139.3 (C-2), 145.0 (C-9), 155.5 (C-6) 170.4 (C-1).-

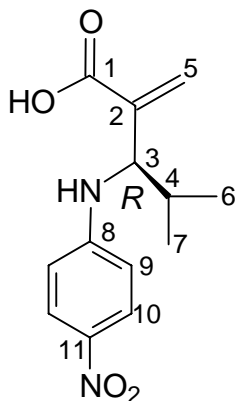
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (M⁺, 35), 221 (100), 202 (32), 165 (30), 157 (45), 119 (25), 55 (24).-

Exakte Masse (EI, 70 eV): [M⁺], ber. für C₁₁H₁₂N₂O₄ (236.2): 236.0797; gef.: 236.0796.-

C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄ (236.2):	Ber.	C, 55.93	H, 5.12	N, 11.86
	Gef.	C, 55.88	H, 5.37	N, 11.63.

V-66 (3*R*)-4Methyl-Methylen-3-(4-nitrophenyl)aminovaleriansäure (14b) durch Reduktion von (3*R*)-3-Isopropyl-4-methylen-2-(4-nitrophenyl)isoxazolidin-5-on (11b).

(IV-OKR-46)



14b

Zu einer Lösung von 400 mg (1.53 mmol) des Isoxazolidinons **11b** (siehe V-64) in 120 ml einer Ethanol/Wasser-Mischung (3:1) wurden 1.00 g (4.87 mmol) Natriumdithionit (85%) gegeben. Die Lösung wurde bei +78 °C für 30 min gerührt. Anschließend wurde der Ethanol entfernt (50 °C, 400 mbar) und die verbleibende wässrige Suspension (ca. 40 ml) mit Dichlormethan (5 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (40 °C, 700 mbar) wurde das Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [MeOH / CH₂Cl₂ (1:10) als Eluent]. Man erhielt 339 mg (84%) der Aminosäure **14b** als gelben Puder, Schmp. 150-152 °C (Zers.), R_f [MeOH / CH₂Cl₂ (1:8) als Eluent] = 0.5.

$[\alpha]_D^{25} = +4.9^\circ$ (c = 1.00, MeOH); gleiche Richtung wie für *R*-**14a**.

IR (KBr): $\nu = 3111, 3069, 2965, 1774, 1662, 1593, 1518, 1505, 1331, 1127, 1109 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 1.00$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-H oder 7-H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 7-H oder 6-H), 2.10 (m, 1H, 4-H), 4.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 3-H), 5.71 (br. s, 1H, 5-H), 6.23 (br. s, 1H, 5-H), 6.65 - 6.67 (m, 2H, 7-H), 8.00 - 8.03 (m, 2H, 8-H); OH- und NH-Signale nicht sichtbar.-

^{13}C -NMR (CD_3OD , 101 MHz): δ = 20.1 (C-6 oder C-7), 21.1 (C-7 oder C-6), 34.6 (C-4) 62.0 (C-3), 113.6 ($2 \times$ C-9), 126.5 (C-5), 128.2 ($2 \times$ C-10), 139.1 (C-2), 144.5 (C-11), 156.5 (C-8) 172.1 (C-1).-

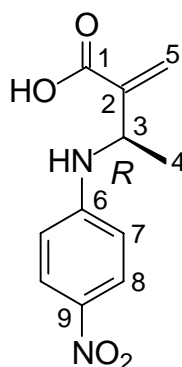
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (M^+ , 11), 221 (100), 203 (34), 157 (52), 149 (15), 103 (10), 55 (29).-

Exakte Masse (EI, 70 eV): [M^+], ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (264.3): 264.1110; gef.: 264.1111.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (264.1):	Ber.	C, 59.08	H, 6.10	N, 10.60
	Gef.	C, 58.64	H, 6.22	N, 10.48.

**V-67 (3*R*)-2-Methylen-3-(4-nitrophenyl)aminobuttersäure (14a) durch Arylierung⁷⁰
von (3*R*)-3-Amino-2-methylenbutansäurehydrochlorid¹² (*R*-15a).**

(I-VAD-24)



***R*-14a**

In einem 20-ml-Schlenckrohr wurden unter einer Argongas-Atmosphäre 279 mg (1.84 mmol) des Ammoniumsalzes *R*-15a (Synthese nach Lit.⁵¹, siehe 5.6.1) in 5 ml d_6 -DMSO (getrocknet über 4 Å Molekularsieb) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 509 mg (3.69 mmol) Natriumcarbonat und 260 mg (1.84 mmol) 1-Fluor-4-nitrobenzol gegeben und die Reaktionsmischung bei 50 °C für 3 d gerührt (der Umsatz wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt). Anschließend wurden 15 ml Wasser zugegeben, und die Lösung wurde mit *tert*-Butylmethylether (2×10 ml) gewaschen um nicht umgesetztes 1-Fluor-4-nitrobenzol zu entfernen. Die gewaschene

Wasserphase wurde mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Solvens (50 °C, 800 mbar) wurde das verbleibende Öl durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [MeOH/CH₂Cl₂ (1:8) als Eluent]. Man erhielt 108 mg (25%) der Aminosäure *R*-**14a** als gelben Puder, Schmp. 99-100 °C, R_f [MeOH / CH₂Cl₂ (1:5) als Eluent] = 0.5.

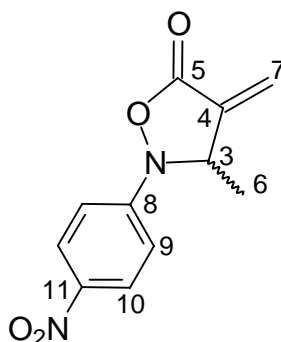
$[\alpha]_D^{25} = +2.4^\circ$ (korrigiert auf 93% Enantiomerenüberschuss, c = 1.00, MeOH).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 1.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4-H), 4.54 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, 3-H), 5.51 (br. s, 1H, 5-H), 6.21 (br. s, 1H, 5-H), 6.57-6.58 (m, 2H, 7-H), 8.04-8.05 (m, 2H, 8-H); OH-, NH-Signale nicht sichtbar; die Daten sind identisch mit denen für die 2-Methylen-3-(4-nitrophenyl)aminobuttersäure (**14a**) hergestellt durch Reduktion des Isoxazolidinons **11a** (V-65).-

¹³C-NMR (CD₃OD, 101 MHz): δ = 22.4 (C-4), 53.4 (C-3), 113.4 (2×C-7), 125.3 (C-5), 127.9 (2×C-8), 139.3 (C-2), 145.1 (C-9), 155.5 (C-6) 170.4 (C-1); die Daten sind identisch mit denen für **14a** hergestellt durch Reduktion des Isoxazolidinons **11a** (V-65).

V-68 *rac*-3-Methyl-4-methylen-2-(4-nitrophenyl)isoxazolidin-5-on (*rac*-**11a**)

(III-OKR-47,56)



rac-**11a**

In einem 500-ml-Rundkolben wurden 380 mg (3.33 mmol) Tiglinsäuremethylester in 300 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C unter Rühren mit 506 mg (3.33 mmol) 4-Nitronitrosobenzol versetzt. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert (40 °C /

400 Torr) und der Rückstand in Ether suspendiert. Der unlösliche Feststoff wurde abfiltriert und das Rohprodukt von Lösungsmittel befreit. Eine anschließende säulenchromatographische Reinigung (Et₂O/PE 1:1) ergab 568 mg (40%) des En-Adduktes Methyl-2-methylen-3-[*N*-hydroxyl-*N*-(4-nitrophenyl)amino]butanoat^{37d} als gelben Feststoff, welcher in 20 ml Dichlormethan gelöst wurde. Dazu wurden 5.0 g Kieselgel gegeben. Nach heftigem Rühren bei 20 °C für 60 h, wurde das Kieselgel abfiltriert und mit Methanol (3 × 10 ml) gewaschen. Aus den kombinierten Filtraten wurde das Solvens entfernt (40 °C, 300 mbar) und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt [Diethylether/ Dichlormethan (1:1) als Eluent]. Man erhielt unumgesetztes Hydroxylamin (200 mg) und Isoxazolidinon *rac*-**11a** [147 mg (84%, normiert auf 100% Umsatz)] als gelbes Pulver, Schmp. 126-127 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-H), 4.67 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, 3-H), 5.81 (br. s, 1H, 7-H), 6.04 (br. s, 1H, 7-H), 7.12-7.14 (m, 2H, 9-H), 8.19-8.21 (m, 2H, 10-H); identisch mit dem Spektrum des enantiomerenreinen Isoxazolidinons (*R*)-**11a** aus V-63.-

¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 21.6 (C-6), 65.3 (C-3), 115.1 (2 × C-9), 124.0 (C-7), 125.2 (2 × C-10), 136.7 (C-4), 143.3 (C-11), 154.1 (C-8) 169.3 (C-5); identisch mit dem Spektrum des enantiomerenreinen Isoxazolidinons (*R*)-**11a** aus V-63.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ (a) D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, I. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913-945; (b); D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517-9582. (c) S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15.
- ² (a) K. Gademann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2924-2937; (b) M. Werder, H. Hauser, S. Abele, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1774-1783.
- ³ a) C. N. C. Drey in *The Chemistry und Biochemistry of the Amino Acids*, Hrsg. G. C. Barrett, Chapman und Hall: London, **1985**, Kapitel 3; b) A. F. Spatola in *ibid.*, *Peptides und Proteins*, Hrsg. B. Weinstein, Marcel Dekker: New York, **1983**, Vol. 7, S. 331-333.
- ⁴ (a) S. Shinagawa, T. Kanamaru, S. Harada, M. Asai, H. Okazaki, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1458. (b) M. Konishi, M. Nishio, K. Saito, M. Takeo, T. Oki, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1749-1755. (c) K. Ziegelbauer, P. Babczinski, W. Schonfeld, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, *42*, 2197-2205.
- ⁵ M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708.
- ⁶ A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1638-1640.
- ⁷ a) R. E. Banks, M. G. Barlow, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4714-4718; b) D. Mulvey, W. A. Waters, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 1059-1061.
- ⁸ G.T. Knight, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 1016-1018.
- ⁹ a) G. Kresze, J. Firl, H. Zimmer, U. Wollnik, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1605-1609; b) P. Zumann, B. Shah, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1621-1641; c) H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535-544.
- ¹⁰ a) G. T. Knight, B. Pepper, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 6201-6208; b) G. T. Knight, M. J. R. Loadman, *J. Chem. Soc., B* **1971**, 2107-2112.
- ¹¹ a) W. Kliegel, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *31*, 2627-2630; b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *13*, 602-636.
- ¹² a) G. E. Keck, R. R. Web, J. B. Yates, *Tetrahedron* **1981**, *98*, 4007-4016; b) G. Kresze, J. Firl, H. Zimmer, U. Wollnik, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1605-1610.
- ¹³ W. Adam, N. Bottke, O. Krebs, C. R. Saha-Möller, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1963-1965.

- ¹⁴ (a) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021-1050. (b) O. Achmatowicz Jr., J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4774-4778. (c) H. Kwart, M.W. Brechbiel, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3353-3355.
- ¹⁵ (a) M. J. Grdina, M. Orfanopoulos, I. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3111-3112. (b) I. M. Stephenson, M. J. Grdina, M. Orfanopoulos, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419-425.
- ¹⁶ C. C. Cheng, C. A. Seymour, M. A. Petty, F. D. Greene, J. F. Blount, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2910-2916.
- ¹⁷ (a) C. A. Seymour, F. D. Greene, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5226-5227. (b) F. D. Greene, in *Stereochemistry und Reactivity of Systems Containing π -Electrons*, Hrsg. W. H. Watson, Verlag Chemie: Deersfield Beach, Florida 1983; S. 197-240. (c) C. A. Seymour, *Ph.-D. Thesis*, Massachusetts Institute of Technology, 1982.
- ¹⁸ A. A. Gorman, I. Hamblet, C. Lambert, B. Spencer, M. C. Standen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8053-8059.
- ¹⁹ J. E. Baldwin, A. K. Bhatnagar, S. C. Choi, T. J. Shortridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4082-4084.
- ²⁰ (a) A. G. Leach, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* submitted. (b) D. A. Singleton, C. Hang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11885-11893. (c) M. Stratakis, M. Hatzimarinaki, G. E. Froudakis, M. Orfanopoulos, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3682-3687. (d) G. Vassilikogiannakis, Y. Elemes, M. Orfanopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9540-9541.
- ²¹ (a) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 425-430. (b) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4291-4294. (c) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1315-1318. (d) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1067-1070. (e) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, J. S. Chen, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4105-4108. (f) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, Y. Elemes *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3180-3181.
- ²² a) H. H. Wassermann, R.W. Murray in *Singlet Oxygen*, Academic Press: New York, 1979. (b) A. A. Frimer, I. M. Stephenson in *Singlet Oxygen Reactions, Modes und Products*, Hrsg. A. A. Frimer, CRC Press: Boca Raton, Florida, 1985. (c) C. S. Foote, E. I. Clennan in *Acitve Oxygen in Chemistry*, Hrsg. C. S. Foote, J. S. Valentine, A. Greeneberg, J. F. Liebman, Chapman & Hall: London, 1995; S. 105-140.

- ²³ K. Gollnik, H. Hartmann in *Oxygen and Oxy Radicals in Biology*, Hrsg. E. I. Powers, M. A. Rodgers, Academic Press: New York, 1981; S. 379-395.
- ²⁴ (a) M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519-538; *Angew. Chem. Int. Engl. Ed.* **1996**, *35*, 477-494. (b) M. Orfanopoulos, M. Stratakis, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595-1602. (c) E. I. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151-9179.
- ²⁵ a) M. Orfanopoulos, Sr. M. B. Grdina, I. M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275-276; b) K. H. Schulte-Elte, B. I. Muller, V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2777-2783; c) V. Rautenstrauch, W. Thommen, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1638-1643.
- ²⁶ a) C. S. Foote, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 104-110; b) J. R. Hurst, J. D. McDonald, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2065-2067; c) J. R. Hurst, S. I. Wilson, G. B. Schuster, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2191-2197.
- ²⁷ A. A. Frimer, P. D. Bartlett, A. F. Boschung, J. G. Jewett, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7977-7986.
- ²⁸ (a) B.-M. Kwon, R. C. Kanner, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 903-906. (b) M. Orfanopoulos, Y. Elemes, M. Stratakis, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5775-5778.
- ²⁹ (a) W. Adam, A. Griebbeck, *Synthesis* **1986**, 1050-1052. (b) W. Adam, P. Klug, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3416-3420. (c) W. Adam, P. Klug, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2695-2699.
- ³⁰ (a) M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6417-6419. (b) W. Adam, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3129-3130. (c) M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4875-4878.
- ³¹ W. Adam, T. Wirth, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 703-710.
- ³² G. Vassilikogiannakis, M. Stratakis, M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4130-4139.
- ³³ a) S. Ohashi, K. Leong, K. Matyjaszewski, G. B. Butler, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3467-3471; b) S. Ohashi, G. B. Butler, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3472-3476.
- ³⁴ M. Orfanopoulos, C. S. Foote, I. Smonou, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *27*, 15-18.
- ³⁵ E. I. Clennan, J. J. Koola, K. A. Oolman, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6759-6763.
- ³⁶ Y. Elemes, M. Stratakis, M. Orfanopoulos *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6903-6906.
- ³⁷ (a) W. Adam, N. Bottke, O. Krebs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6791-6792. (b) W. Adam, N. Bottke, O. Krebs, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3293-3296. (c) W. Adam, N. Bottke, O.

- Krebs, B. Engels, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5542-5548. (d) N. Bottke, *Dissertation*, Universität Würzburg, 2001. (e) O. Krebs, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, 2000.
- 38 G. E. Keck, R. R. Webb, J. B. Yates *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4007-4016.
- 39 (a) W. Adam, B. Nestler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5041-5049. (c) W. Adam, H.-G. Brünker, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3976-3982. (c) W. Adam, H.-G. Brünker, A. S. Kumar, E.-M. Peters, K. Peters, U. Schneider, H. G. von Schnering, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1899-1905.
- 40 (a) W. Adam, B. Nestler, A. Pastor, T. Wirth *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2625-2629. (b) M. Stratakis, G. Vassilikogiannakis, M. Orfanopoulos *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2393-2396. (c) A.-H. Gau, G.-I. Lin, B.-J. Uang, F.-I. Liao, S.-I. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2194-2201.
- 41 W. Adam, N. Bottke, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9846-9847.
- 42 R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Hrsg. I Ojima, VCH: New York, 1993; Kapitel 4.1.
- 43 (a) S. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1-21. (b) W. Adam, K. Peters, E.-M. Peters, S. B. Schambony, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7610-7611. (c) B. H. Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293-318.
- 44 W. Adam, A. Griesbeck, *Synthesis* **1986**, 1050-1052.
- 45 P. H. Dussault, K. R. Woller, M. C. Hillier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8929-8940.
- 46 W. Adam, T. Wirth, A. Pastor, K. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *4*, 501-506.
- 47 *The Organic Chemistry of β Lactams*, Hrsg. G. I. Georg, Verlag Chemie: New York, 1993.
- 48 G. R. Pettit, Y. Kamano, H. Kizu, C. Dufresne, C. I. Herald, R. J. Botems, J. M. Schmidt, F. E. Boettner, R. A. Nieman, *Heterocycles* **1989**, *28*, 553.
- 49 (a) D. C. Carter, R. E. Moore, J. S. Mynderse, W. P. Niemczura, J. S. Todd, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 236. (b) J. S. Mynderse, A. H. Hunt, R. E. Moore, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1299.
- 50 (a) M. B. Smith, *Methods of Non- α -Amino Acid Synthesis*, Marcel Dekker: New York, 1995; (b) E. Juaristi, *Enantioselektive Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH: New York, 1997.
- 51 (a) W. Adam, P. Groer, H.-U. Humpf, C. R. Saha-Möllner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4919-4922. (b) P. Groer, *Dissertation*, Universität Würzburg, 2000.

- 52 (a) Z. Song, P. Beak, *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8126-8134. (b) D. A. Singleton, C. Hang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 895-899.
- 53 Frederick D. Greene, persönlich Mitteilung.
- 54 (a) I. Melander, W. H. Saunders in *Investigation of Rates und Mechanisms of Reactions*, Hrsg. C. F. Bernasconi, *Techniques of Chemistry*, Fourth Edition, Vol. VI, Part I, Wiley Interscience: New York, 1986; Kapitel VIII. (b) B. K. Carpenter in *Determination of Organic Reaction Mechanisms*, Wiley Interscience: New York, 1984; Kapitel 5.
- 55 G. Vassilikogiannakis, M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2245-2248.
- 56 K. Mislow, R. Graeve, A. J. Gordon, G. H. Wahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1199-1200.
- 57 E. S. Lewis, C. E. Boozer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 791-796.
- 58 (a) A. Streitwieser, R. H. Jagow, R. C. Fahey, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2326-2332. (b) J. E. Baldwin, C. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1325-1326.
- 59 J. S. Chen, K. N. Houk, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9852-9855.
- 60 (a) M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6583-6584. (b) M. Orfanopoulos, C. S. Foote, I. Smonou, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 15-18.
- 61 M. Matsumoto, M. Kuroda, *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 987-992.
- 62 (a) I. M. Stephenson, D. R. Speth, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4683-4689. (b) G. Ayray, D. J. Wong, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1978**, *14*, 935-944. (c) I. Smonou, S. Khan, C. S. Foote, Y. Elemen, I. M. Mavridis, A. Pantidou, M. Orfanopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7081-7087.
- 63 M. Stratakis, R. Nencka, C. Rabalakos, W. Adam, O. Krebs, *J. Org. Chem.* submitted.
- 64 R. K. Norris, T. A. Wright, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2161-2167.
- 65 E. I. Clennan, J. J. Koola, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8569-8578.
- 66 W. Oppolzer, G. Poli, A. J. Kingma, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2201-2214. (b) W. Oppolzer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876-890.
- 67 T. Wirth, *Dissertation*, Universität Würzburg, 1998.
- 68 (a) W. Adam, U. Hoch, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1737-1739. (b) W. Adam, R. T. Fell, U. Hoch, C. R. Saha-Möller, P. Schreier, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1047-1050; (c) U. Hoch, *Dissertation*, Universität Würzburg, 1996.

- 69 S. E. Drewes, R. F. Hoole, A. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1067-1074.
- 70 J. Zyss, J. F. Nicoud, M. Coquillay, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 4160-4167.
- 71 W. Oppolzer, G. Poli, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3559-3562.
- 72 D. P. Curran, B. H. Kim, J. Daugherty, T. A. Heffner, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3555-3558.
- 73 D. P. Curran, T. A. Heffner, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4585-4595.
- 74 undokumentierte, fehlgeschlagene Versuche.
- 75 N. S. Simpkins in *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Exeter, 1993.
- 76 K. H. Gordon, S. Balasubramanian, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 53-56
- 77 Heiko Ihmels, persönliche Mitteilung
- 78 G. Capozzi, S. Menichetti, S. Neri, A. Skowronska, *Synlett.* **1994**, *4*, 267-268.
- 79 (a) G. Kreße, A. Vasella, H. Felber, A. Ritter, B. Ascherl, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 295-298. (b) S. V. Trepalin, A. V. Yarkov, V. B. Sokolov, A. N. Ivanov, N. A. Aksineko, V. I. Fetisov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Trans.)* **1989**, *38*, 2326-2330;
- 80 (a) S. Oae, K. Shinhama, K. Fujimori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 775-784. (b) G. B. Street, W. D. Gill, R. H. Heiss, R. L. Greene, *J. Chem. Soc., Chem Comm.* **1977**, 407-413. (c) F. Briganti, R. Pieratelli, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 1001-1010.
- 81 (a) L. Garcia-Rio, E. Iglesias, J. R. Leis, M. E. Pena, A. Rios, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 29-33. (b) A. Castro, J. R. Leis, M. E. Pena, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1861-1866.
- 82 R. W. Ware, S. B. King, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8725-8729.
- 83 A. Clarke, B. Depardieu *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1433-1441.
- 84 R. A. Abramovitch, S. R. Challand, Y. Yamada, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1541-1547.
- 85 P. S. Bailey, J. E. Keller, D. A. Mitchard, H. M. White, *Advan. Chem. Ser.* **1968**, *77*, 58-64.
- 86 H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- 87 J. Flügge in *Grundlagen der Photometrie*, De Gruyter, Berlin **1970**, S. 16-18.

- ⁸⁸ S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Arbeitsmethoden in der organischen Chemie*, vorläufiges Manuskript.
- ⁸⁹ R. A. Izydore, J. J. Chapman, J. A. Mitchel, R. Cummings, G. T. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1415-1422.
- ⁹⁰ J. A. Castellano, J. Green, J. Kauffman, M. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 821-824.
- ⁹¹ E. Bamberger, R. Hübner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 3803-3814.
- ⁹² (a) J. Y. Roberge, P. Deslongchamps, *Synth. Commun.* **1989**, 817-827. (b) M. B. Grdina, M. Orfanopoulos, I. M. Stephenson, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2936-2938.
- ⁹³ P. Müller, J. Pfyffer, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 745-750.
- ⁹⁴ (a) W. Adam, C. I. Rojas, *Synthesis* **1972**, 616-618. (b) W. Adam, J. Baeza, J.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2000-2006.
- ⁹⁵ (a) G. Crank, F. W. Eastwood, *Aust. J. Chem.* **1964**, 17, 1392-1398. (b) R. Adams, E. W. Adams, H. T. Clarke, R. Phillips in *Org. Syntheses, Coll. Vol. I*, Hrsg. H. Gilman, John Wiley und Sons: New York, 1932; S. 448-450.
- ⁹⁶ Y. S. Angelis, M. Orfanopoulos, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6083-6085.
- ⁹⁷ Y. Angelis, X. Zhang, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5991-5994.
- ⁹⁸ (a) J.-E. Dubois, I. Saumtally, C. Lion, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, 2, 133-138. (b) C. Georgoulis, W. Smadja, G. Ville, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, 2, 269-270.
- ⁹⁹ J. F. Hansen, B. H. Novak, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 105-112.
- ¹⁰⁰ M. Vandewalle, J. Van der Eycken, W. Oppholzer, C. Vullioud, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4035-4043.
- ¹⁰¹ W. Oppholzer, J.-P. Barras, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1666-1669.
- ¹⁰² H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum*, Barth Verlagsgesellschaft: Leipzig, 1993; 19. Edition, S. 440-441, S. 643.

A. Kinetische Analyse zu Kapitel 3.1.

- Annahme: keine sterischen und sekundären Isotopeneffekte:

→ $k_f, k_r, k_a(H), k_a(D)$ für *cis*-TME-d₆ = $k_f, k_r, k_a(H), k_a(D)$ für *trans*-TME-d₆

→ für *cis*-TME-d₆: $k_f(D) = k_f(H) = k_f$ und $k_r(D) = k_r(H) = k_r$

→ für *trans*-TME-d₆: $k_a^{avg} = \frac{k_a(H) + k_a(D)}{2}$

- experimentelle Daten (Tabelle 3.2.1):

$$\left\{ \frac{[P_H]}{[P_D]} \right\}_{trans} = \left(\frac{k_H}{k_D} \right)_{trans (exp)} = \frac{k_a(H)}{k_a(D)} = 3.0 \text{ für } trans\text{-TME-d}_6:$$

$$\left\{ \frac{[P_H]}{[P_D]} \right\}_{cis} = \left(\frac{k_H}{k_D} \right)_{cis (exp)} = 1.5 \text{ für } cis\text{-TME-d}_6:$$

- kinetische Gleichung für den produktbildenden Schritt für *cis*-TME-d₆ :

$$\left\{ \frac{[P_H]}{[P_D]} \right\}_{cis} = \frac{k_a(H) [AI_H]}{k_a(D) [AI_D]} \rightarrow \frac{[AI_H]}{[AI_D]} = \left\{ \frac{[P_H]}{[P_D]} \right\}_{cis} \times \frac{k_a(D)}{k_a(H)} \quad (Gl. 1)$$

- "Steady-State-Gleichung" für die Intermediate der Reaktion mit *cis*-TME-d₆:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d [AI_H]}{dt} = 0 &= k_f [E] - k_r [AI_H] - k_a(H) [AI_H] \\ \frac{d [AI_D]}{dt} = 0 &= k_f [E] - k_r [AI_D] - k_a(D) [AI_D] \end{aligned} \right\} \rightarrow \frac{[AI_H]}{[AI_D]} = \frac{k_r + k_a(D)}{k_r + k_a(H)} \quad (Gl. 2)$$

- Kombination von Gl. 1 und Gl. 2, Substitution von $[AI_H]/[AI_D]$:

$$\left\{ \frac{[P_H]}{[P_D]} \right\}_{cis} \times \frac{k_a(D)}{k_a(H)} = \frac{k_r + k_a(D)}{k_r + k_a(H)} \quad (Gl. 3)$$

- Einsetzen der Beziehungen $k_a(H)/k_a(D) = \{[P_H]/[P_D]\}_{trans}$ und $k_a(H) = \{[P_H]/[P_D]\}_{trans} \times k_a(D)$ in Gl.3:

$$\left\{ \frac{[P_H]}{[P_D]} \right\}_{cis} \times \left\{ \frac{[P_D]}{[P_H]} \right\}_{trans} = \frac{k_r + k_a(D)}{k_r + \left\{ \frac{[P_H]}{[P_D]} \right\}_{trans} \times k_a(D)} \quad (Gl. 4)$$

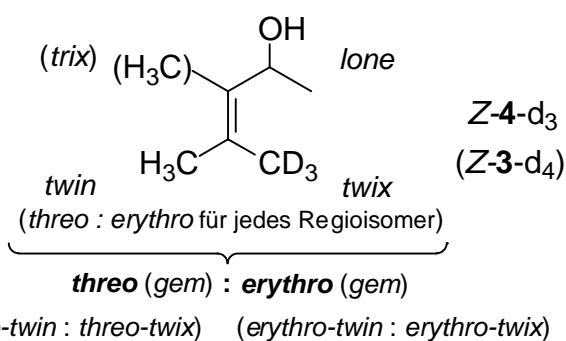
- Einsetzen der experimentellen Daten in Gl. 4:

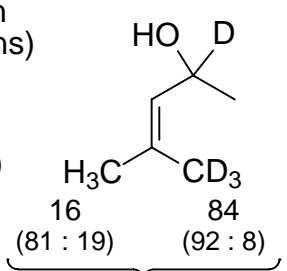
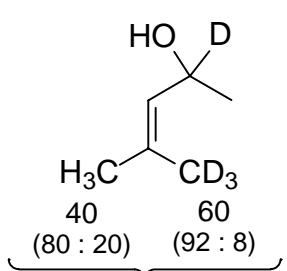
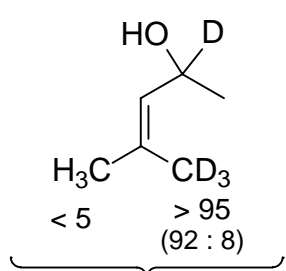
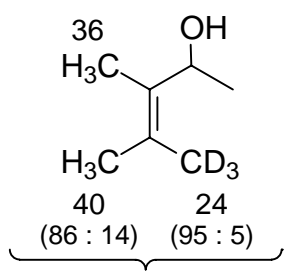
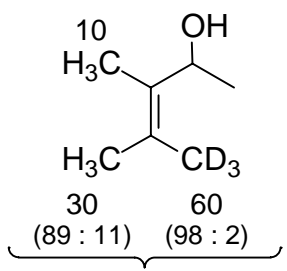
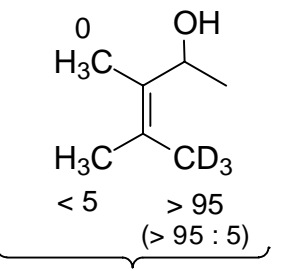
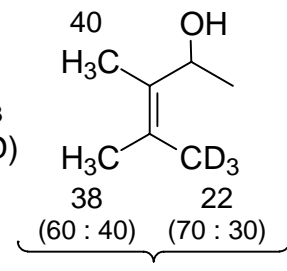
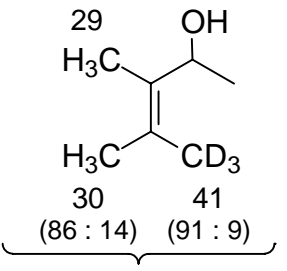
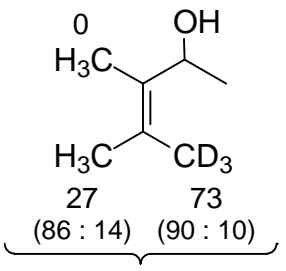
$$1.5 \times \frac{1}{3.0} = \frac{k_r + k_a(D)}{k_r + 3.0 \times k_a(D)}$$

- Auflösen nach k_r und $k_a(D)$ und (für *trans*-TME-d₆) einsetzen von $k_a^{avg} = \frac{k_a(H) + k_a(D)}{2}$

$$k_r = k_a(D) = 1/3 k_a(H) = 1/2 k_a^{avg}$$

B. Regio- und Diastereoselektivitäten zu Kapitel 3.3 im Überblick



Enophil X=Y	¹ O ₂	PTAD	ArNO
Olefin (Solvens)	 <p style="text-align: center;"> Z-3-d₄ (CDCl₃) </p>		
	<p>16 84</p> <p>(81 : 19) (92 : 8)</p> <p style="text-align: center;">90 : 10</p> <p>14:86 30:70</p>	<p>40 60</p> <p>(80 : 20) (92 : 8)</p> <p style="text-align: center;">87 : 13</p> <p>37:63 38:62</p>	<p>< 5 > 95</p> <p>(92 : 8)</p> <p style="text-align: center;">92 : 8</p> <p>< 5:95 < 5:95</p>
	 <p style="text-align: center;"> Z-4-d₃ (CDCl₃) </p>		
	<p>36 24</p> <p>(86 : 14) (95 : 5)</p> <p style="text-align: center;">89 : 11</p> <p>60:40 82:18</p>	<p>10 60</p> <p>(89 : 11) (98 : 2)</p> <p style="text-align: center;">96 : 4</p> <p>31:69 73:27</p>	<p>0 > 95</p> <p>(92 : 8)</p> <p style="text-align: center;">> 95 : 5</p> <p>< 5:95 < 5:95</p>
	 <p style="text-align: center;"> Z-4-d₃ (D₃COD) </p>		
	<p>40 22</p> <p>(60 : 40) (70 : 30)</p> <p style="text-align: center;">63 : 37</p> <p>60:40 72:28</p>	<p>29 41</p> <p>(86 : 14) (91 : 9)</p> <p style="text-align: center;">89 : 11</p> <p>41:59 53:47</p>	<p>0 73</p> <p>(86 : 14) (90 : 10)</p> <p style="text-align: center;">88 : 12</p> <p>26:74 34:66</p>

Lebenslauf

Name: Oliver Krebs
Geburtsdatum: 04. Juli 1974
Geburtsort: Nördlingen
Familienstand: ledig

Schulbildung

08.1981 – 07.1985 Grundschule, Deiningen
08.1985 – 06.1994 Theodor-Heuss-Gymnasium, Nördlingen

Hochschulbildung

11.1994 Beginn des Chemie-Studiums (Diplom) an der Universität Würzburg
10.1996 Vordiplom mit der Gesamtnote 1.8
07.1999 Diplomarbeit in Organischer Chemie unter Anleitung von Prof. Dr. W. Adam mit dem Thema: „Regioselektivität und Mechanismus der En-Reaktion von 4-Nitronitrosobenzol“
03.2000 Diplom mit der Gesamtnote 1.3
03.2000 Beginn der Dissertation im Institut für Organische Chemie an der Universität Würzburg bei Prof. Dr. W. Adam mit dem Thema: „En-Reaktion von Nitrosoaren, Triazolindion und Singulett-Sauerstoff: Mechanismus und Anwendung in der stereoselektiven Synthese“

Auszeichnungen und Auslandsaufenthalte

11.2000 Procter & Gamble Förderpreis der Universität Würzburg 2000
02.2001 – 04.2001 DAAD Stipendium zur Kooperation an der Universität von Heraklion in Kreta bei Prof. Dr. M. Orfanopoulos und Prof. Dr. M. Stratakis
09.2001 Einladung zur „Drug Research“ bei Pfizer in Sandwich, England

Arbeitsstellen und Praktika

- 05.1997 – 02.2000 Wissenschaftliche Hilfskraft zur Betreuung des Praktikums für Studenten der Medizin (insgesamt 4 Semester)
- 08.1997 – 10.1997 Fortgeschrittenen-Praktikum am Institut für Anorganische Chemie (Organometallchemie) der Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. W. Malisch
- 04.1998 – 05.1998 Fortgeschrittenen-Praktikum am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. W. Adam
- 03.2000 – heute Wissenschaftlicher Assistent:
Betreuung von chemischen Praktika für Studenten der Chemie und der Biologie, Ausbildung von Laboranten.

Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die Dissertation „En-Reaktion von Nitrosoaren, Triazolindion und Singulett-Sauerstoff: Mechanismus und Anwendung in der stereoselektiven Synthese“ selbstständig angefertigt habe und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

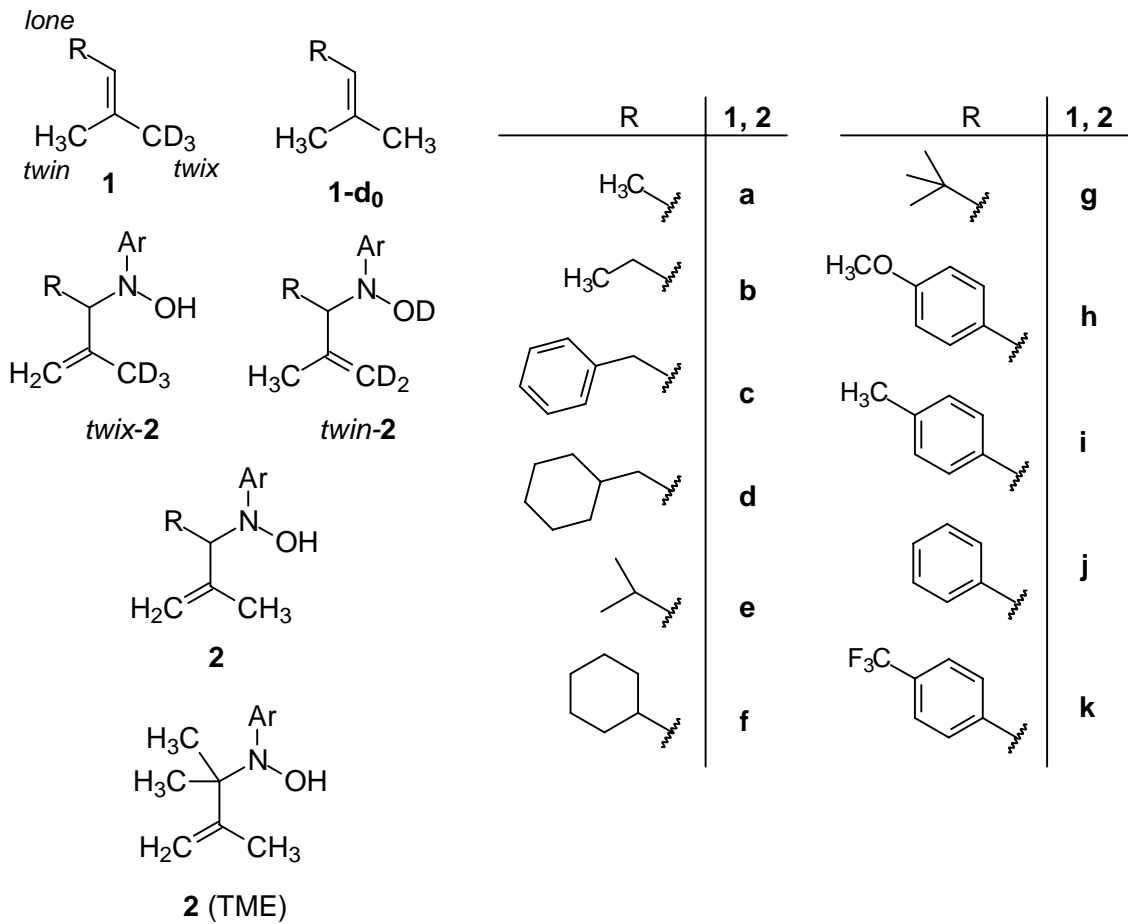
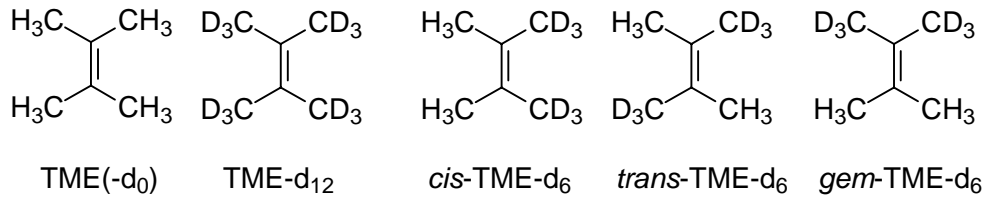
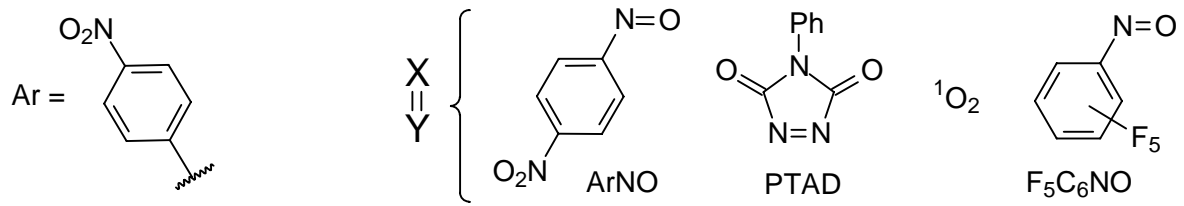
Ich erkläre außerdem, daß diese Dissertation weder in gleicher oder anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlichen vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

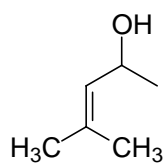
Würzburg, den 12. August 2002

(Oliver Krebs)

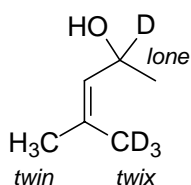
Strukturmatrix (I)



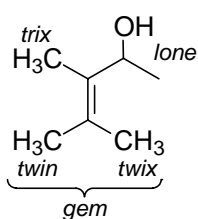
Strukturmatrix (II)



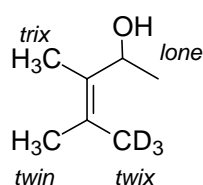
3



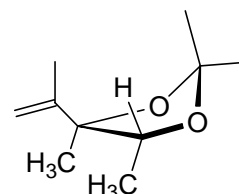
Z-3-d₄



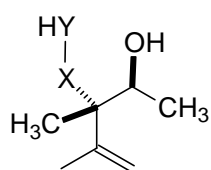
4



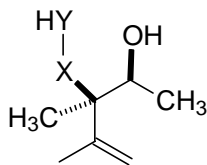
Z-4-d₃



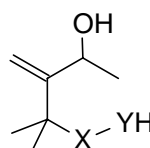
6a



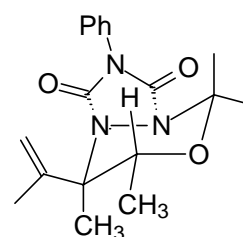
gem-5(threo)



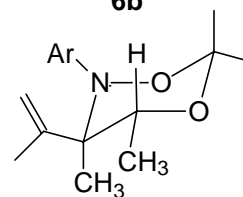
gem-5(erythro)



trix-5

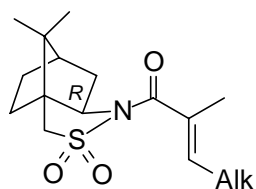


6b



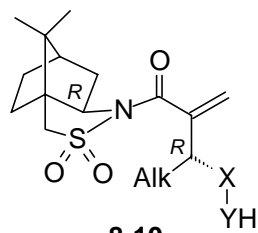
6c

Enophil	¹ O ₂	PTAD	ArNO
	5a	5b	5c

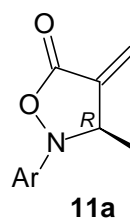


Alk = Me: **7a**

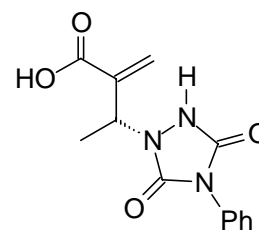
Alk = *i*Pr: **7b**



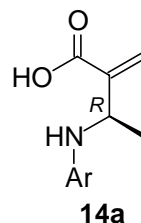
8-10



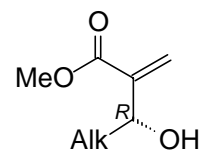
11a



12a



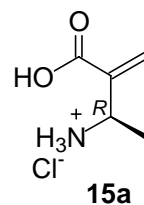
14a



Alk = Me: **13a**

Alk = *i*Pr: **13b**

	8a	9a	10a	10b
Alk	Me	Me	Me	<i>i</i> Pr



15a