

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DEPARTMENT CHEMIE

LEHRSTUHL FÜR ORGANISCHE CHEMIE I

Polymer-gebundene chirale Template in stereoselektiven photochemischen Reaktionen

Stefan Johann Breitenlechner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. K. Köhler

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Th. Bach

2. Univ.-Prof. Dr. J. A. Lercher

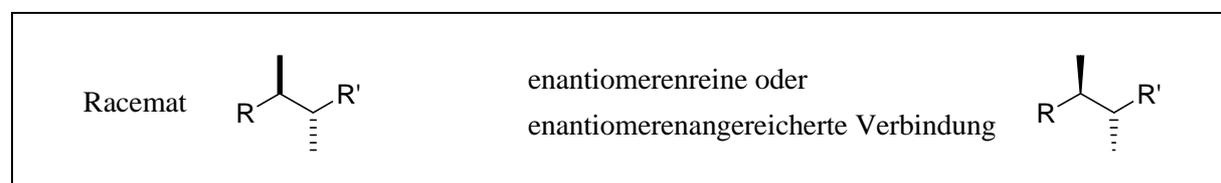
Die Dissertation wurde am 31. Juli 2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 18. September 2008 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2005 bis Juli 2008 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

S. Breitenlechner, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, DOI: 10.1002/ange.200802479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, DOI: 10.1002/anie.200802479 (im Druck).

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.



DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach sehr herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die interessante Themenstellung. Während er mir zu Beginn meiner Doktorarbeit durch seine umfassende Betreuung die notwendige Unterstützung zukommen ließ, bot er mir im weiteren Verlauf die nötigen Freiräume für eine selbstständige Planung und Umsetzung meiner Ideen. Für sein mir entgegengebrachtes Vertrauen in allen Situationen sei besonders gedankt.

Herrn Prof. Dr. Johannes A. Lercher und Herrn Prof. Dr. Klaus Köhler danke ich für die Übernahme des Koreferats bzw. des Prüfungsvorsitzes.

Olaf Ackermann verdient meine besondere Anerkennung für die allesamt gelungenen HPLC-Trennungen und für die Messung unzähliger HPLC-Proben. Für die Aufnahme der Festkörper-NMR-Spektren sei Dr. Gabriele Raudaschl-Sieber gedankt. Für fachliche Diskussionen im Bereich der Festphasensynthese möchte ich mich bei PD Dr. Rainer Jordan bedanken. Ebenfalls gilt mein Dank Dr. Johannes Bauer und Dr. Andreas Bauer für sämtliche Hilfestellungen bei Computerangelegenheiten. Für die Mithilfe in der Entwicklung des kontinuierlichen Festbettreaktors und die fachlichen Diskussionen über photochemische Aspekte sei Dr. Andreas Bauer gedankt. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Johannes Bauer für die Ausrichtung des alljährlichen Sommerfests, das jedesmal zu einem unvergesslichen Erlebnis wurde.

Meinen Laborkollegen Dr. Friedrich Mühltau, Dr. Martina Dressel, Dr. Birte Basler, Daniela Kampen, Dominik Albrecht und Philipp Rubenbauer danke ich für die entspannte Laboratmosphäre und ihre Hilfsbereitschaft im Laboralltag. Meinen Korrektoren Dominik Albrecht, Carola Berthold, Daniel Stadler, Florian Vogt und Felix Voss sei für ihr unermüdliches Bestreben gedankt diese Arbeit von sämtlichen Fehlern zu befreien. Allen Mitgliedern des Arbeitskreises Bach sowie den Arbeitskreisen Kirsch und Heinrich sei für die gute Zusammenarbeit und die freundschaftliche Atmosphäre innerhalb und außerhalb der Universität gedankt. Die wunderbaren Grillfeste im Englischen Garten bleiben mir für immer in Erinnerung.

Meinen Forschungspraktikanten Matthias Köberl, Stefanie Neubauer und Alexander Bochen sei für ihre Mitarbeit im Labor gedankt. Besonders möchte ich meiner Auszubildenden Vanessa Rodig für ihre Unterstützung im Labor sowie für ihre heitere und freundliche Art danken.

Frau Kerstin Voigt sei für die zahlreichen Hilfestellungen in der Welt der Formulare und Dienstvorschriften sowie in organisatorischen Angelegenheiten gedankt. Ihre stets freundliche und hilfsbereite Art selbst in den hektischsten Zeiten habe ich sehr geschätzt.

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden: Anne, Dan, Dominik, Flo, Ludwig, Steffi, Thomas und Tobi sowie Dominik, Felix, Floh, Martin und Toni.

Meinen langjährigen Mitstreitern seit Anbeginn des Studiums Dr. Birgit Prüger, Dr. Martin Fleck und Dr. Philipp Selig sei besonders für den Zusammenhalt unserer Gemeinschaft gedankt.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, die mich während meines gesamten Lebensweges stets unterstützt, gefördert und ermutigt haben und mir ein fester Rückhalt waren.

Für ihre Liebe, ihr Verständnis und die gemeinsam verbrachte, unvergessliche Zeit abseits des Doktorandendaseins danke ich meiner Freundin Sandra.

Meiner Familie

Hildegard, Johann, Christine

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Theoretischer Teil | 1 |
| 1. | Einleitung | 1 |
| 1.1. | Licht als Energiequelle..... | 1 |
| 1.2. | Polymere in der Organischen Chemie | 8 |
| 2. | Aufgabenstellung | 17 |
| 3. | Entwicklung und Charakterisierung neuer Template für die Immobilisierung... 18 | 18 |
| 3.1. | Einleitung | 18 |
| 3.2. | Bindungsmöglichkeiten für den Linker | 19 |
| 3.3. | Syntheseroute A – das Tetrahydronaphthoimidazol-Templat | 22 |
| 3.4. | Bestimmung der Absolutkonfiguration..... | 26 |
| 3.5. | 4-Allyloxy-2-chinolon als Testsystem für neue Template..... | 29 |
| 3.6. | Syntheseroute B – das Benzoxazol-Templat | 33 |
| 3.7. | Syntheseroute C – das Tetrahydronaphthooxazol-Templat..... | 41 |
| 4. | Immobilisierung von chiralen Templaten..... | 50 |
| 4.1. | Immobilisierung auf Kieselgel..... | 50 |
| 4.2. | Immobilisierung auf Polystyrol-Harze | 54 |
| 4.3. | Immobilisierung auf Polyethylenglykol | 61 |
| 5. | [2+2]-Photocycloadditionen mit chiralen Polymer-gebundenen Templaten | 64 |
| 5.1. | Einleitung | 64 |
| 5.2. | Polystyrol-gebundene Template | 65 |
| 5.3. | Polyethylenglykol-gebundene Template..... | 75 |
| 6. | Anwendung für ein kontinuierliches Verfahren | 78 |
| 6.1. | Einleitung | 78 |
| 6.2. | Aufbau eines kontinuierlichen Festbettreaktors..... | 79 |
| 6.3. | Verweilzeitverhalten im Festbettreaktor | 81 |
| 6.4. | Bestrahlungsexperimente | 84 |
| 6.5. | Zusammenfassung der Ergebnisse | 87 |
| 7. | Zusammenfassung und Ausblick | 89 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| B. | Experimenteller Teil | 94 |
| 1. | Allgemeine Methoden | 94 |
| 1.1. | Vorbemerkung | 94 |
| 1.2. | Lösungsmittel und Reagenzien | 94 |
| 1.3. | Analytische Methoden und verwendete Geräte | 96 |
| 2. | Allgemeine Arbeitsvorschriften | 100 |
| 3. | Synthese der modifizierten Template | 103 |
| 3.1. | Synthese des Cyclohexangrundgerüsts | 103 |
| 3.2. | Syntheseroute A zum Templat 32 | 109 |
| 3.3. | Syntheseroute B zum Templat 52 | 127 |
| 3.4. | Syntheseroute C zum Templat 70 | 148 |
| 3.5. | Synthese des Testsubstrats 90 | 176 |
| 4. | Synthese des Benzoxazol-Templats 54 | 180 |
| 5. | Synthese von Testsubstraten und deren Immobilisierung auf Kieselgel | 185 |
| 5.1. | Testsubstrat mit Säure-Linker 78 | 185 |
| 5.2. | Testsubstrat mit Alken-Linker 83 | 191 |
| 6. | Synthese der Polymer-gebundenen Template | 196 |
| 6.1. | Polystyrol-Synthesen | 196 |
| 6.2. | Immobilisierungsreaktionen auf Polystyrol-Harze | 204 |
| 6.3. | Polyethylenglykol-Synthesen | 208 |
| 6.4. | Immobilisierungsreaktionen auf Polyethylenglykol | 210 |
| 7. | 4-Allyloxy-2-chinolon | 214 |
| 7.1. | Synthese des Chinolons 2 | 214 |
| 7.2. | Bestrahlungsexperimente | 218 |
| 8. | Verweilzeitsummenkurven | 222 |
| C. | Abkürzungsverzeichnis | 223 |
| D. | Literaturverzeichnis | 226 |

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung

1.1. Licht als Energiequelle

Auf die Erde trifft mehr Energie in Form von Sonnenlicht in einer Stunde als die gesamte Menschheit in einem Jahr verbraucht. Die Leistung der Sonne beträgt hierbei ungefähr 1.2×10^{17} Watt, fast zehntausend Mal so viel wie für die vollständige Versorgung auf der Erde mit Energie nötig wäre (ca. 1.3×10^{13} Watt in 2005).^[1] Prinzipiell besteht also keine Sorge vor einer drohenden Energieknappheit. Ein bis heute noch ungelöstes Problem stellt jedoch die effiziente Aufnahme, Umwandlung und Speicherung der Sonnenenergie dar.

Wirtschaftliche Nutzung

Die ersten Anläufe für die Nutzung der Sonnenenergie unternahm der französische Mathematiker A. Mouchot, ein Pionier der Solartechnik, der auf der Weltausstellung in Paris im Jahr 1878 seine Solardampfmaschine mit einer Leistung von einem halben PS vorstellte und für seine Erfindung die Goldmedaille erhielt. Ein riesiger Parabolspiegel konzentrierte die einfallenden Lichtstrahlen auf einen Glaszylinder, um darin befindliches Wasser für den Antrieb einer Dampfmaschine zum Kochen zu bringen (Abbildung 1).^[2]

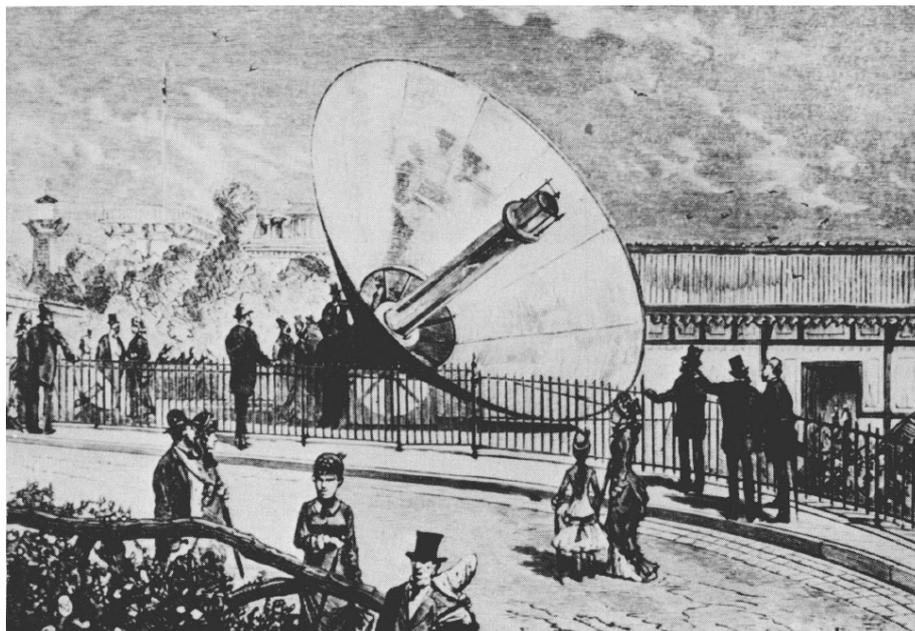


Abbildung 1: Mouchots Solardampfmaschine auf der Weltausstellung 1878 in Paris

Ein weiterer Meilenstein war der Bau des weltweit ersten Solarkraftwerks in Meadi (Ägypten) im Jahr 1912 durch den US-Amerikaner *F. Shuman*.^[3] Die Anlage mit einer Leistung von über 55 PS diente zur Bewässerung der dortigen landwirtschaftlichen Flächen mit einer Förderleistung von ca. 22700 Liter Wasser pro Minute. Das Prinzip beruhte analog zu *Mouchots* Erfindung auf der Umwandlung von Sonnenenergie in mechanische Energie durch die Verdampfung von Wasser zu Wasserdampf. Schon zur damaligen Zeit erkannte man also das große Potenzial, das in der Sonnenenergie schlummerte.^[4] Doch es dauerte bis zur großen Ölkrise in den 70er Jahren, bis ein weltweites Umdenken erfolgte (Abbildung 2). Erst als man eine zu große Abhängigkeit von den fossilen Energieträgern hervorgerufen durch dramatische Preissteigerungen und Energieknappheit erkannte, wurden verstärkte Anstrengungen unternommen, sich auch das Sonnenlicht als Energiequelle zu Nutze zu machen.

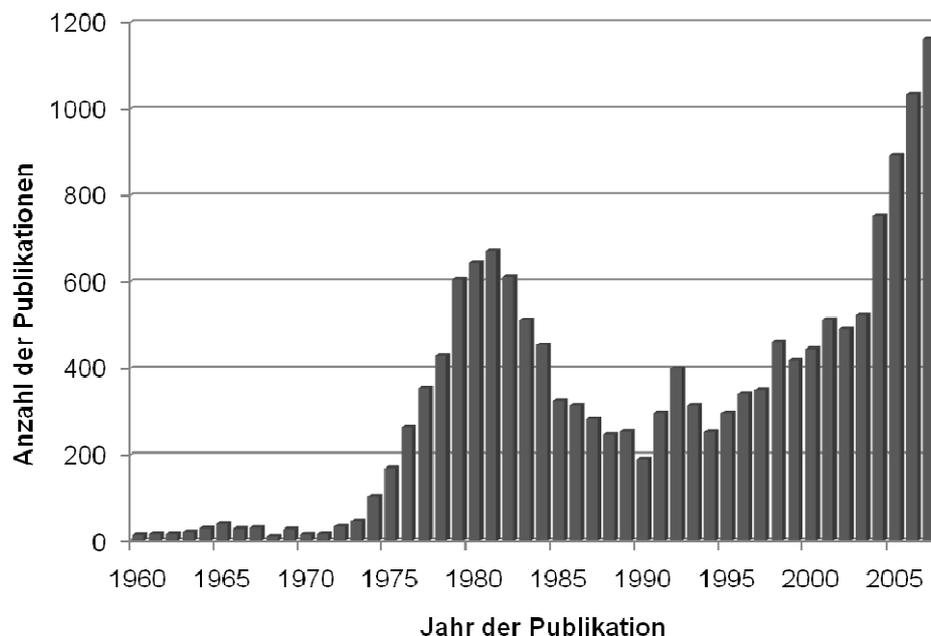


Abbildung 2: Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen im Bereich Solarenergie von 1960-2007^[5]

Die Nutzung der Sonnenenergie lässt sich in drei verschiedene Verfahren aufteilen.^[6] Das Sonnenlicht kann entweder direkt mittels Solarzellen in elektrischen Strom umgewandelt werden (Photovoltaik-Technik), zur Erzeugung von Wärme zum Heizen und zur Aufbereitung von Warmwasser (und evtl. weiterführende Umwandlung in elektrischen Strom) genutzt werden oder aber über Photosynthese (natürlich oder biomimetisch) zur Herstellung von Biomasse und Treibstoff verwendet werden. Die Vorteile der Sonnenenergie liegen auf der Hand: große Mengen sind in nahezu unerschöpflichem Ausmaß für alle Länder verfügbar und die Gefährdung von Mensch oder Natur (Umweltverschmutzung) bei ihrer Gewinnung ist vernachlässigbar. Demgegenüber stehen allerdings auch einige Nachteile, die einer flächen-

deckenden kommerziellen Nutzung noch im Wege stehen. Dazu zählen die hohen Investitionskosten für den Bau der Solaranlagen und der geringe Wirkungsgrad bei der Umwandlung und Lagerung der Energie sowie die temporäre Verfügbarkeit (Tag/Nacht, sonnig/wolkig oder Sommer/Winter). Nachteilig wirkt sich auch die geringe Energiedichte des Sonnenlichts aus, während die Energie der fossilen Brennstoffe lokal konzentriert ist. Trotz der hohen Verfügbarkeit des Sonnenlichts sind dies wohl die Gründe dafür, dass erst 0.015% des weltweiten Stromverbrauchs durch Solarstrom gedeckt werden. Immerhin trägt die Solarwärme 0.3% zur Abdeckung des weltweiten Verbrauchs für Heizen und Warmwasser bei. Einen größeren Beitrag leistet die Biomasse durch Verbrennung und als Treibstoff mit einem Anteil von 11%. Insgesamt werden jedoch noch immer 80-85% der weltweit benötigten Energie aus fossilen Energieträgern gewonnen.

Die Solarwirtschaft ist nichtsdestotrotz im Aufwind. Ein jährlicher Umsatz von zwölf Milliarden US-Dollar und eine Wachstumsrate von 40% lässt auf einen immer größeren Absatzmarkt und auf die Entwicklung verbesserter Technologien schließen.^[7] Im Bereich der Photovoltaik sind die Siliziumsolarzellen mit einem Anteil von 90% dominierend. Technisch kann bereits ein Wirkungsgrad von 25% erreicht werden, durch die hohen Produktionskosten sind jedoch fast ausschließlich Siliziumsolarzellen mit einem Wirkungsgrad von 15-20% im Handel erhältlich. Aufgrund der Shockley-Queisser-Limitierung^[8] ist ein maximaler Wirkungsgrad von 31% möglich, so dass man im Bereich der Siliziumsolarzellen allmählich an die Grenzen stößt. Der Grund für diese Begrenzung liegt im Lichtspektrum der Sonne, bei dem nur ein bestimmter Spektralbereich für die Überbrückung der Energielücke zwischen Valenz- und Leitungsband im Silizium genutzt werden kann, der für die Erzeugung des elektrischen Stroms notwendig ist. Zahlreiche Ansätze zur Erhöhung dieser Limitierung sind bereits vorhanden. Allerdings ist deren praktische Umsetzung teilweise noch nicht möglich (z.B. Ladungsträgervielfachung^[9]), mit einer noch zu geringen Effektivität verbunden (farbstoffbasierte Solarzellen mit einem Wirkungsgrad von 10-11%^[10]) oder mit zu hohen Produktionskosten, die dann lediglich für ausgewählte Projekte wie der Raumfahrt zur Anwendung kommen (Tandem-Solarzellen^[7]). Eine Übersicht zur aktuellen Forschung ist in Tabelle 1 dargestellt.

Nach heutigem Stand der Technik ist die Gewinnung von Solarstrom aus Dampfmaschinen mit konventionellen Induktionsgeneratoren, die durch Erzeugung von Wasserdampf durch Solarwärme angetrieben werden, mit einem Wirkungsgrad von 20-30% noch am besten geeignet.^[6] Diese Form der Stromerzeugung ist jedoch weiterhin der Energiegewinnung aus

Dampfmaschinen auf der Basis von fossilen Brennstoffen mit einem Wirkungsgrad von 60% unterlegen.

Tabelle 1: Wirkungsgrad der Photovoltaik-Techniken^[6]

| Photovoltaik-Technik | Besterzieltes Ergebnis | Thermodynamische Limitierung |
|---|------------------------|------------------------------|
| Einfach (single junction) | | 31% |
| Silizium (kristallin) | 25% | |
| Silizium (nanokristallin) | 10% | |
| Galliumarsenid | 25% | |
| Farbstoffbasiert | 10% | |
| Organisch | 3% | |
| Mehrfach (multi junction) | 32% | 66% |
| Konzentriertes Sonnenlicht (single junction) | 28% | 41% |
| Ladungsträgervielfachung (carrier multiplication) | | 42% |

Auch die Speicherung des durch Sonnenlicht gewonnenen elektrischen Stroms für den Zeitraum, in dem das Sonnenlicht nicht zur Verfügung steht, ist noch ungeklärt.^[11] Konventionelle Speichermöglichkeiten (Batterien, Stauseen) sind nicht ohne weitere Komplikationen beliebig vergrößerbar und kostenintensiv. Eine direkte Speicherung des Sonnenlichts in Form von Biomasse ist aufgrund des geringen Wirkungsgrads von 0.3% nicht sehr praktikabel, ebenso eine Umwandlung des Solarstroms in einen energiereichen Trägerstoff (Elektrolyse von Wasser; Wirkungsgrad 50-60%), und dessen anschließende Zersetzung zur Freisetzung der Energie in Strom (Wirkungsgrad 50-70%), was in einem Gesamtwirkungsgrad von 25-30% resultieren würde.

Auch wenn die Solartechnik noch am Anfang ihrer Entwicklung steht und keinen signifikanten Anteil an der weltweiten Energieversorgung hat, ist mittlerweile ein weltweites Umdenken hin zu einer nachhaltigen Energiepolitik erreicht. Wie in allen Bereichen der Wissenschaft, Technik und Politik, so kann auch auf der Suche nach neuen Möglichkeiten zur Energiegewinnung nicht allein eine einzige Technologie die Lösung aller Probleme sein. Das Sonnenlicht als nahezu unerschöpfliche Quelle von Energie stellt eine attraktive Alternative, Ergänzung und vielleicht sogar einen Grundpfeiler für zukünftige Technologien dar.

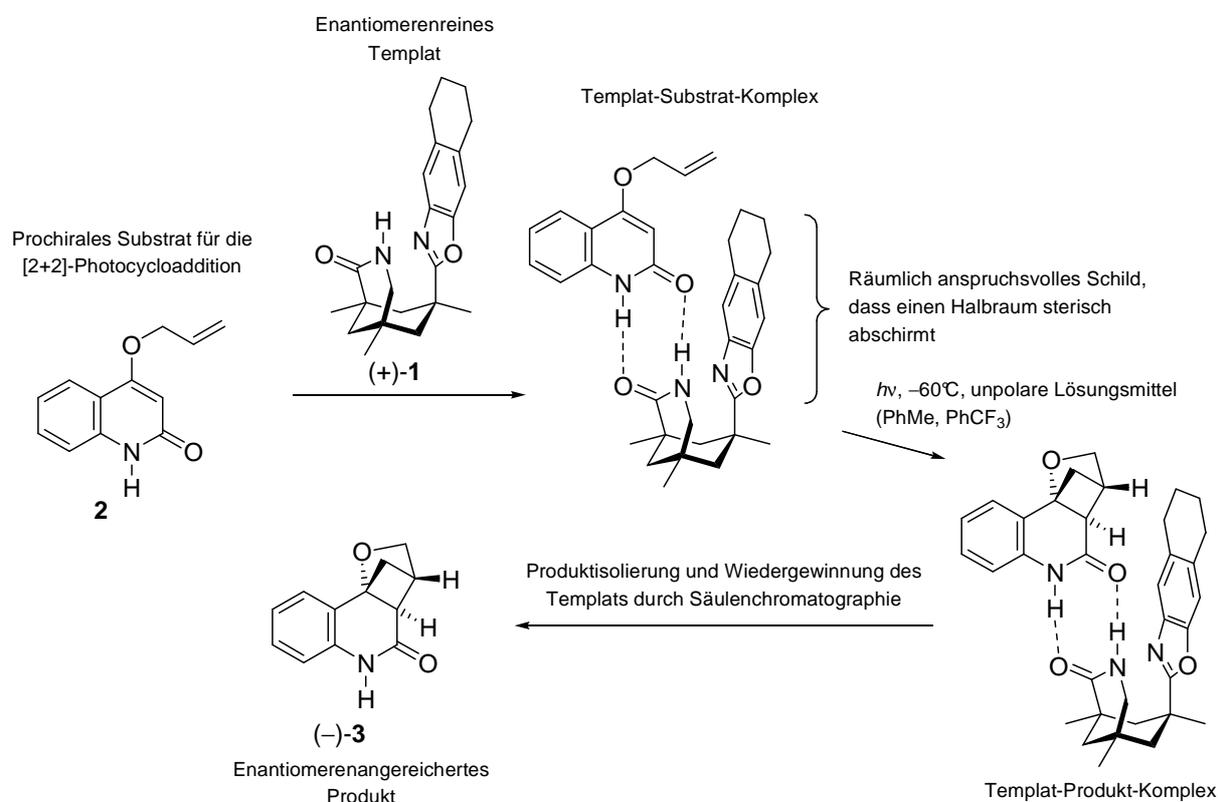
Nutzung für enantioselektive photochemische Reaktionen

Licht als Energieträger ist analog zur Solartechnik auch in der Photochemie das wesentliche und unverzichtbare Element. Beide Technologien haben sich in ihrer jeweiligen Fachrichtung über Jahrzehnte hinweg enorm weiterentwickelt und stellen heute einen wichtigen, wenn gleich noch geringen Anteil in ihrer Gesamtheit dar. Ihr großes Potenzial wird sich in der Entwicklung zukünftiger Verfahren zeigen. Photochemie als solches ergänzt schon heute in beeindruckender Weise die Vielzahl an klassischen (thermischen) Reaktionen und hat mittlerweile ein weites Anwendungsspektrum in der Organischen Synthese erlangt.^[12,13]

Im Gegensatz zu thermischen Reaktionen, die eine Gesamtaktivierung des Moleküls durch Wärmeeinwirkung bewirken (Erhöhung der Schwingungsenergie zwischen den Atomen im Molekül) und somit unerwünschte Nebenreaktionen oder sogar die Zersetzung des Moleküls hervorrufen können, ist die Photochemie in der Lage, gezielt einzelne Bindungen in einem Molekül für eine selektive Reaktion anzuregen. Dabei wird Licht mit einer geeigneten Wellenlänge im Bereich zwischen 254 nm und 419 nm eingesetzt, das der Anregungsenergie der zu aktivierenden Bindung entspricht. Diese selektive Anregung und die Kompatibilität der Reaktion gegenüber funktionellen Gruppen machen zudem aufwendige Schutzgruppenoperationen im Vorfeld der Photoreaktion oftmals unnötig. Da neben den Reaktionspartnern ausschließlich Licht als Reagenz benötigt wird, ist diese Art der chemischen Reaktion besonders atomeffizient. Während letztere Eigenschaft für ausschließlich chemoselektive, racemische, auxiliar- oder substratinduzierte diastereoselektive Photoreaktionen keine expliziten Nachteile mit sich bringt, ist eine enantioselektive Reaktionsführung aufgrund der Hinfälligkeit eines molekularen Katalysators als möglicher Überträger der chiralen Information erschwert. In den vergangenen Jahren wurden deshalb verschiedene Ansätze und neue Methoden für enantioselektive photochemische Reaktionen entwickelt.^[14] Dabei zeigten chirale Komplexierungsreagenzien,^[15-18] zirkular polarisiertes Licht^[19-21] oder chirale Sensitizer^[22-24] bislang nur begrenzten Erfolg.^[25-28] Photochemische Reaktionen im festen Zustand waren bislang vielversprechender und hohe Enantiomerenüberschüsse konnten erzielt werden.^[29-33] Allerdings gestaltet sich eine allgemeine Anwendung für chemische Reaktionen aufgrund der eingeschränkten Beweglichkeit der Moleküle im festen Zustand schwierig.

Auf dem Gebiet der enantioselektiven photochemischen Reaktionen in Lösung konnten zuletzt jedoch große Fortschritte erzielt werden.^[34-38] Basierend auf Arbeiten von *Rebek et al.*^[39-42] wurde in unserem Arbeitskreis von *H. Bergmann*^[43] ein chirales Komplexierungsreagenz (Templat) **1** für die Anwendung in enantioselektiven Photoreaktionen entwickelt

(Schema 1). In Analogie zu den Enzymen, die Substrate über nicht kovalente Wechselwirkungen (hauptsächlich Wasserstoffbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen) binden, dient die Lactameinheit am Templat als Bindungsmotiv. Über die Aminogruppe als Wasserstoffdonor und die Carbonylgruppe als Wasserstoffakzeptor kann das Templat somit zwei Wasserstoffbrücken mit Substraten wie **2** ausbilden, die ebenfalls über eine Lactam- oder eine Amidfunktion verfügen. Sobald das Substrat am Lactam des Templats komplexiert ist, soll das sterisch anspruchsvolle Tetrahydronaphthalinfragment (Schild) am Rückgrat des Templats einen Halbraum des prochiralen Substrats abschirmen um eine Seitendifferenzierung am Substrat zu erreichen.



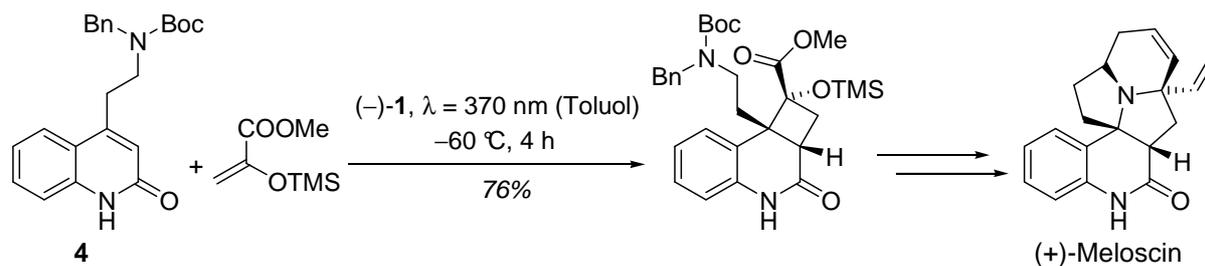
Schema 1: Prinzip einer stereoselektiven photochemischen Reaktion mit einem chiralen Templat

In einer inter- oder intramolekularen Reaktion erfolgt nun der Angriff des Reaktionspartners ausschließlich von der sterisch ungehinderten Seite und man erhält nur eines der beiden möglichen Enantiomere von **3**. Dabei entscheidet der Einsatz des entsprechenden enantiomerenreinen (+)- oder (-)-Templats **1**, welches der beiden möglichen Enantiomere tatsächlich entsteht.

Neben der vollständigen Seitendifferenzierung durch die komplette sterische Abschirmung eines Halbraums ist auch eine hohe Assoziation vom Substrat am Templat für eine hoch enantioselektive Reaktionsführung nötig. Durch tiefe Temperaturen und unpolare Lösungs-

mittel wird die Ausbildung von Wasserstoffbrücken begünstigt und eine hohe Assoziation kann erreicht werden. Durch dieses Prinzip konnten bereits eine Vielzahl an stereoselektiven photochemischen^[38,44-51] und radikalischen^[52] Reaktionen mit hohen Ausbeuten und nahezu perfekten Enantioselektivitäten durchgeführt werden.

Ein wunderschönes Beispiel für eine Anwendung dieses Konzepts zeigt die Naturstoffsynthese von (+)-Meloscin mit einer enantioselektiven intermolekularen [2+2]-Photocycloaddition als Schlüsselschritt (Schema 2).^[53]



Schema 2: Naturstoffsynthese von (+)-Meloscin mit einem photochemischen Schlüsselschritt

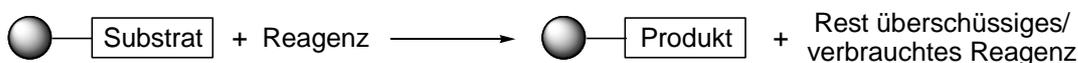
Ausgehend von Chinolon **4** kann (+)-Meloscin in 15 Stufen in einer beeindruckenden Gesamtausbeute von 7% hergestellt werden. Allein die begrenzte Verfügbarkeit von Templat **1**, das zudem in einem Überschuss von zweieinhalb Äquivalenten eingesetzt werden muss, um eine hohe Assoziation zwischen Substrat und Templat zu erreichen, limitiert die Ansatzgröße für eine enantioselektive Synthese von (+)-Meloscin im Gramm-Maßstab.

1.2. Polymere in der Organischen Chemie

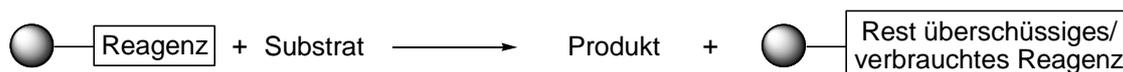
1.2.1. Diskontinuierliche Verfahren

Seit der Entwicklung der Festphasensynthese von Peptiden durch *Merrifield*^[54] im Jahr 1963 – im gleichen Jahr als *K. Ziegler* und *G. Natta* für ihre Entdeckungen im Feld der Chemie und Technologie der Hochpolymere den Nobelpreis für Chemie erhielten – kam es zu einem Aufschwung der Polymere in der Organischen Chemie. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten, die sich in drei Kategorien einteilen lassen (Abbildung 3).

a) Polymere als Trägerstrukturen für Substrate (klassische Festphasensynthese)



b) Polymere als Trägerstrukturen für Reagenzien



c) Polymere als Trägerstrukturen für Katalysatoren

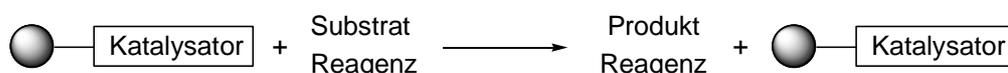


Abbildung 3: Anwendungsmöglichkeiten von Polymeren in der Organischen Synthese

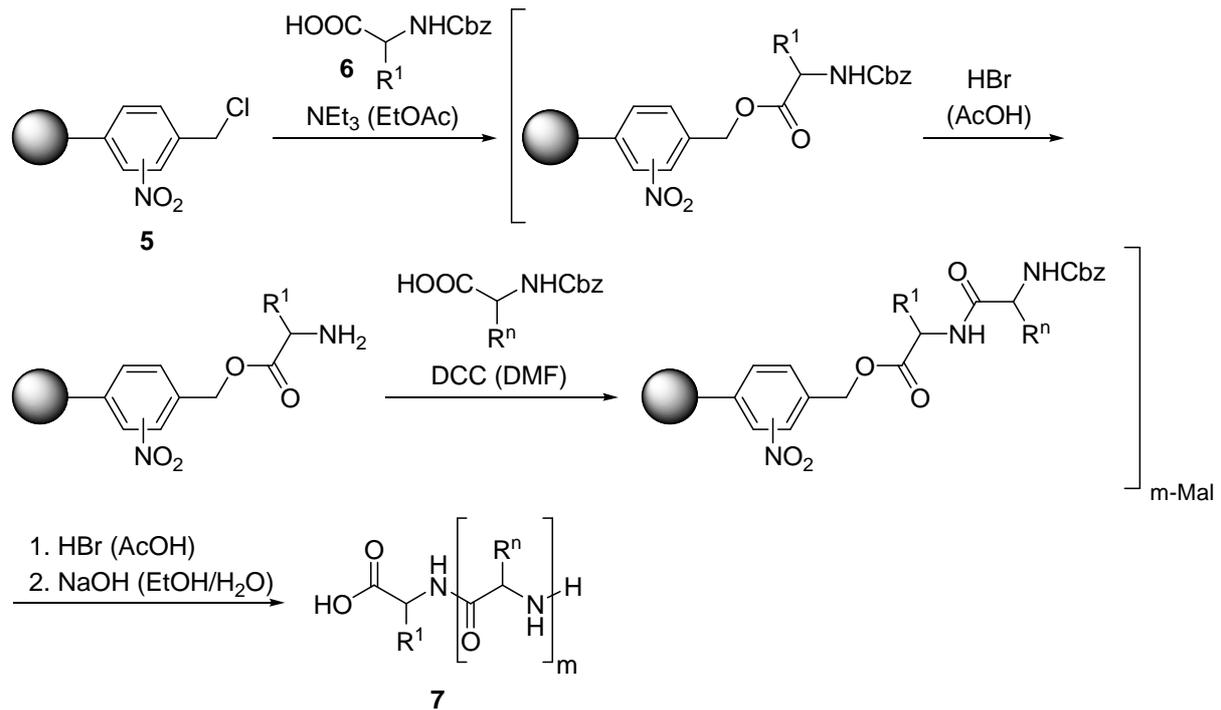
Jede Anwendung bringt individuelle Vor- und Nachteile mit sich, die im Folgenden kurz erläutert werden. Durch eine gezielte Auswahl der entsprechenden Methode lassen sich komplizierte Synthesestufen erheblich vereinfachen.

Polymere als Trägerstrukturen für Substrate (Solid-Phase Organic Synthesis – SPOS)

Merrifields Festphasensynthese war ein Meilenstein in der Synthese von langkettigen Polypeptiden. Bis dahin konnten nur kurzkettige Polypeptide mit geringem synthetischem Aufwand hergestellt werden. Denn je länger die Polypeptidkette wurde, desto größer waren die technischen Anforderungen für Aufreinigung und Löslichkeit der Polypeptide.

Das von *Merrifield* entwickelte Konzept beruht auf dem sequenziellen Aufbau der Polypeptidkette, die über den Zeitraum der Synthese an einem Polymer kovalent verankert ist. Ausgehend von chlormethyliertem Polystyrol **5**, dessen Aromaten entweder nitriert oder bromiert sind, wird die erste Aminosäure **6** am Polymer immobilisiert (Schema 3). Nach

Abspaltung der Carbobenzyloxyschutzgruppe kann in einem Zyklus aus Peptidkupplung mit einer an der Aminogruppe carbobenzyoxygeschützten Aminosäure und anschließender Schutzgruppenabspaltung die Polypeptidkette verlängert werden. Nach jeder Synthesestufe kann das Polymer-gebundene Polypeptid durch einfache Filtration und anschließendem Waschen von Lösungsmittel, Reagenzien und Nebenprodukten befreit werden. In einem abschließenden Schritt wird das Polypeptid durch Verseifung vom Polystyrol-Harz abgespalten und man erhält das Polypeptid **7** in guten Ausbeuten und hoher Reinheit.



Schema 3: Festphasensynthese nach *Merrifield*

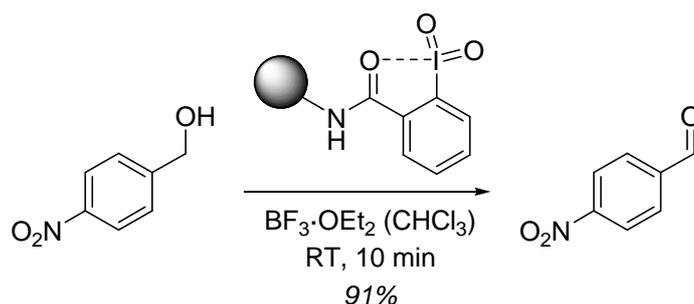
Durch Automatisierungsprozesse^[55,56] können mittlerweile riesige Bibliotheken bestehend aus Polypeptidketten mit beliebig verknüpften Aminosäuren innerhalb kürzester Zeit hergestellt werden.

Basierend auf den Entwicklungen von *Merrifield* findet die Festphasensynthese seit einigen Jahren auch in der Naturstoffsynthese Anwendung.^[57-60] Für die Erstellung von Datenbanken von Naturstoffen und deren Derivate können durch kombinatorische Verfahren Substituenten oder Molekülfragmente an Polymer-gebundenen Naturstoffvorläufern in unterschiedlichster Weise modifiziert werden. Diese Datenbanken werden für biologische und medizinische Untersuchungen genutzt.

Polymere als Trägerstrukturen für Reagenzien

Einige Nachteile der SPOS-Technik lassen jedoch keinen uneingeschränkten Einsatz zu. Das verankerte Substrat muss eine Verknüpfung mit dem Polymer aufweisen, die unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen der durchzuführenden Folgereaktionen stabil ist. Außerdem werden zwei zusätzliche Syntheseschritte für die Verknüpfung und die Abspaltung des Polymers benötigt und eine beliebige Ansatzvergrößerung ist aufgrund der begrenzten Beladungsdichte des Polymers eingeschränkt. Letztlich müssen die Reaktionsbedingungen ausgehend von der ursprünglichen Reaktion in Lösung für die SPOS optimiert werden. Ebenso sind die Ermittlung des Reaktionsfortschritts und eine Charakterisierung des Substrats an der festen Phase aufwendiger als in Lösung.

Um diesen Nachteilen entgegenzuwirken wurde ein inverser Ansatz verfolgt, indem nicht das Substrat sondern das Reagenz an die feste Phase immobilisiert wurde.^[61-65] Das Polymer-gebundene Reagenz wird meist im Überschuss zugesetzt und kann nach der Reaktion durch einfache Filtration vom Produkt abgetrennt werden. Eine Kontrolle des Reaktionsverlaufs und eine Charakterisierung des Produkts mit Standardmethoden sind in diesem Fall uneingeschränkt möglich. Im Fall der Oxidation von 4-Nitrobenzylalkohol zum entsprechenden 4-Nitrobenzaldehyd wurde Polymer-gebundenes IBX eingesetzt, das in zwei Stufen aus Polystyrolamin hergestellt werden kann (Schema 4).^[66] Unter Zugabe einer Lewisäure verläuft die Reaktion schon bei Raumtemperatur innerhalb von zehn Minuten vollständig. Nach einfacher Filtration und Waschen des Filtrerrückstands erhält man das Produkt in einer Reinheit von über 95%.



Schema 4: Oxidation von 4-Nitrobenzylalkohol mit Polymer-gebundenem IBX

Gerade auch bei der Verwendung von Reagenzien wie *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid oder Tri-*n*-butylzinnhydrid, die selbst oder deren Folgeprodukte nur schwer abtrennbar sind, ist der Einsatz von Polymer-gebundenen Reagenzien aufgrund der einfachen Produktreinigung vorteilhaft.^[67,68] Zahlreiche immobilisierte Reagenzien sind wegen ihrer Anwendungsbreite bereits kommerziell erhältlich.

Die Catch-and-Release-Technik verbindet beide Konzepte von SPOS und Polymer-gebundenen Reagenzien.^[65] Das Substrat reagiert zunächst mit dem immobilisierten Reagenz zum entsprechenden Polymer-gebundenen Produkt. Nach dessen Filtration wird das Produkt im nächsten Reaktionsschritt unter Zugabe eines weiteren Reagenz vom Polymer wieder abgespalten. Die Aufreinigung erfolgt nun durch einfache Abtrennung des Polymers, was diese kombinierte Methode zu einem attraktiven Werkzeug in der organischen Synthese macht.

Polymere als Trägerstrukturen für Katalysatoren

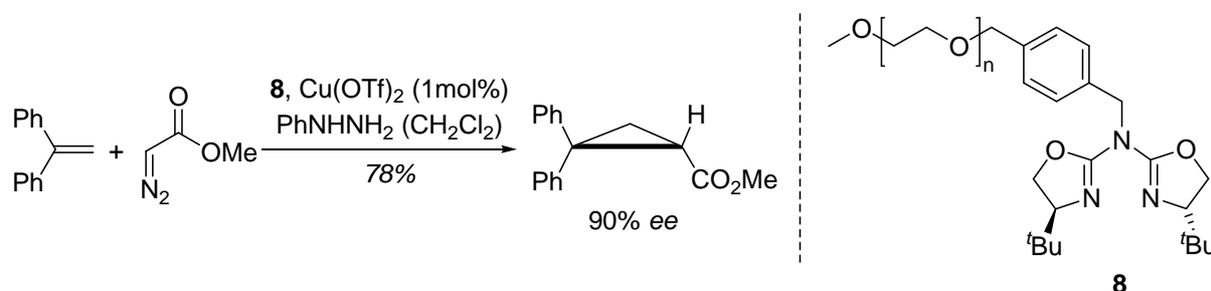
In gleicher Weise wie Substrate oder Reagenzien an Polymere immobilisiert werden, können ebenso chirale Liganden kovalent mit Polymeren verknüpft werden. Nachdem die Polymer-gebundenen Liganden mit dem entsprechenden Übergangsmetall beladen worden sind, können diese in asymmetrischen katalytischen Reaktionen eingesetzt werden.^[61-63,69,70] Der wesentliche Vorteil ist die Rückgewinnung des meist teuren oder aufwendig zu synthetisierenden chiralen Liganden. Zudem bieten immobilisierte Katalysatoren die Möglichkeit einer kontinuierlichen Reaktionsführung. Das größte Problem stellt hierbei jedoch das Katalysatorleaching dar, ein Auswaschen des Metalls vom Polymer-gebundenen Liganden, was sich in einer geringeren Aktivität und dadurch sinkendem Umsatz sowie Enantioselektivität äußert. Durch regelmäßige Wiederbeladung des Polymer-gebundenen Liganden konnte dieses Problem an einigen Beispielen bereits gelöst werden.

In gleicher Weise können chirale Auxiliare^[71] und Organokatalysatoren^[72] immobilisiert werden, die in der Literatur breite Anwendung finden. Zu ersteren zählen alkoholbasierte und zuckerbasierte Auxiliare, Amine und Hydrazine, sowie Oxazolidinone, Sulfoxide, Sulfinamide und Sulfoximine. Während chirale Auxiliare zwar vom Katalysatorleaching verschont bleiben, sind ihr stöchiometrischer Einsatz und die beiden zusätzlichen Reaktionsschritte für Substratbindung und anschließender Abspaltung ein wesentlicher Nachteil in ihrer Anwendung. Eine Weiterentwicklung stellen deshalb immobilisierte Organokatalysatoren dar, die die Vorteile von Metallkatalysatoren und chiralen Auxiliaren verbinden.

Lösliche Polymere

Die Entwicklung von löslichen Polymeren^[73,74] hat die Voraussetzung geschaffen, weiterhin eine einfache Aufreinigung des Produkts durch Filtration zu ermöglichen und trotzdem die Reaktion in einer homogenen Lösung durchführen zu können. Als lösliche Polymere kommen fast ausschließlich Polyethylenglykole (PEGs), seltener nicht quervernetzte Polystyrole zum Einsatz. Das Prinzip der löslichen Polymere beruht auf ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln. Während der Reaktion werden Lösungsmittel verwendet, in denen das Polymer gut löslich ist, um die Vorteile einer homogenen Reaktion zu nutzen. Zu diesen Lösungsmitteln zählen Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Toluol oder Essigsäureethylester. Anschließend wird durch Änderung des Lösungsmittels (Wasser, Methanol oder Diethylether) eine Fällung des Polymers erreicht, und das Polymer kann durch Filtration vom Produkt abgetrennt werden.

In der kupferkatalysierten Cyclopropanierung von 1,1-Diphenylethen mit dem MPEG 5000-gebundenen chiralen Bisoxazolin-Liganden **8** konnte auf diese Weise das gewünschte Cyclopropan in 78% Ausbeute und mit einer Enantioselektivität von 90% *ee* hergestellt werden (Schema 5).^[75] Erst nach zehn Zyklen wurde eine langsame Deaktivierung des Katalysators festgestellt.



Schema 5: Asymmetrische Cyclopropanierung mit dem MPEG-gebundenen chiralen Katalysator **8**

Bei der gleichen Reaktion mit einem Liganden ohne Polymer (Methyl anstatt MPEG-Benzyl) konnte lediglich ein geringerer Enantiomerenüberschuss von 56% *ee* bei einer Ausbeute von 49% erhalten werden. Dieses Ergebnis zeigt in beeindruckender Weise, dass lösliche Polymere in der asymmetrischen Synthese mit den klassischen Katalysatoren konkurrieren können und darüber hinaus Vorteile bei Katalysatorwiedergewinnung und einfacher Aufreinigung besitzen.

1.2.2. Kontinuierliche Verfahren

Einleitung

Eine der ältesten und bekanntesten kontinuierlichen Verfahren ist die Wasserversorgung mit fließendem Wasser. Als technische und bauwerkliche Meisterleistung gelten in diesem Zusammenhang die Aquädukte der alten Römer (Abbildung 4). Diese riesigen Wasserleitungen wurden meist aus Stein, aber auch aus Holz, Blei oder Leder gefertigt und dienten der Wasserversorgung der Bevölkerung in großen Städten – vor allem der Hauptstadt Rom.



Abbildung 4: Römisches Aquädukt von Tarragona

Zur Überbrückung der langen Distanzen wurden diese gigantischen Bauwerke mit einem leichten Gefälle errichtet, die das Wasser vom Quellursprung in die Stadt beförderten. Somit war es nicht mehr nötig, den mühsamen Weg zum Brunnen zu gehen und eimerweise das Wasser für den täglichen Bedarf ins Haus zu tragen.

Konzept eines Durchflussreaktors und dessen Anwendungsmöglichkeiten

Auch wenn die alten Römer keine Reaktionen in ihren Aquädukten durchführten, so zeigt dieses anschauliche Beispiel doch recht deutlich, worin auch in der Organischen Chemie die wesentlichen Vorteile von kontinuierlichen Verfahren liegen. Nach der Entwicklung und Konstruktion eines geeigneten kontinuierlichen Durchflussreaktors und einer kurzen Optimierungsphase der durchzuführenden Reaktion lässt sich durch Automatisierung der

Anlage auf einfachste Weise eine große Menge einer Substanz herstellen – 24 Stunden am Tag und sieben Tage in der Woche.

Das grundlegende Konzept eines kontinuierlichen Durchflussreaktors ist hierbei relativ einfach. Durch ein langes Rohr (Reaktor), das meist mit einem an einer festen Phase gebundenen Katalysator oder Reagenz (hier: C) beladen ist, strömt das Substrat A und reagiert im Reaktor an der Oberfläche von C zu Produkt P (Abbildung 5).^[76]

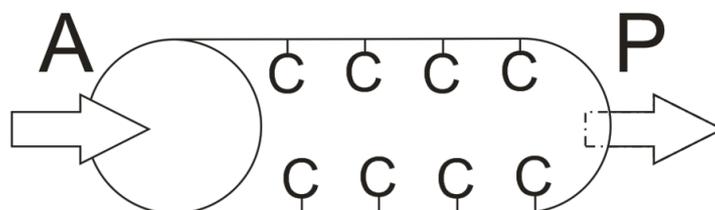
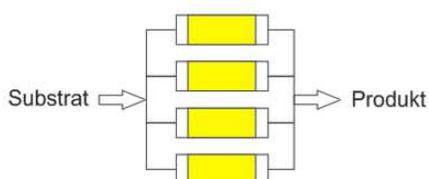


Abbildung 5: Konzept eines kontinuierlichen Durchflussreaktors

Dieses einfache, aber zugleich geniale Prinzip lässt eine Vielzahl an Einsatzmöglichkeiten in allen möglichen Variationen zu, die die Organische Chemie zu bieten hat (Abbildung 6).^[76] In einer parallelen Anordnung der Durchflussreaktoren lässt sich eine Maßstabsvergrößerung der Reaktion realisieren, ohne dass dabei die ansonsten typischen Probleme (Probleme bei der Zufuhr und Abfuhr von Wärme, Durchmischung, etc.) auftreten. Die lineare Anordnung der Reaktoren sorgt für die schnelle Synthese eines mehrstufigen Bausteins.

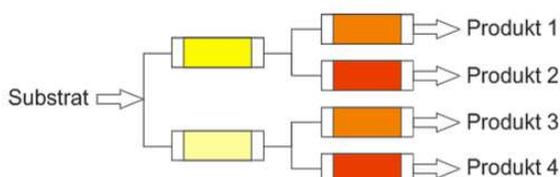
Parallele Anordnung



Lineare Anordnung



Divergente Anordnung



Konvergente Anordnung

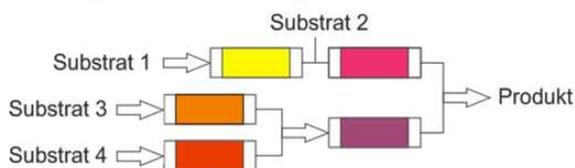


Abbildung 6: Unterschiedliche Einsatzmöglichkeiten für Durchflussreaktoren

Während divergente Verfahren in der kombinatorischen Chemie zur Erstellung einer riesigen Bibliothek an Substanzen geeignet sein können, sind konvergente Verfahren zur Synthese komplexer Naturstoffe anwendbar.

Es sei an dieser Stelle jedoch erwähnt, dass bei einer konsekutiven Abfolge von Reaktoren stets einige Probleme zu bewältigen sind. Zum einen besteht für ausgewählte Reaktionsschritte die Notwendigkeit eines Lösungsmittelwechsels im Vergleich zur vorangegangenen Reaktion. Dies gestaltet sich in einem kontinuierlichen Betrieb äußerst schwierig. Zum anderen ist im Fall des Einsatzes von Festbettreaktoren mit immobilisierten Reagenzien oder Metallkatalysatoren eine regelmäßige Regenerierung des verbrauchten Reagenzes oder des ausgewaschenen Katalysators von Nöten, die zu einem zusätzlichen apparativen Aufwand führt. Letztlich ist zumindest im abschließenden Reaktionsschritt eine Produktreinigung nötig. Dies ließe sich aber beispielsweise durch den Einsatz einer HPLC-Säule realisieren.

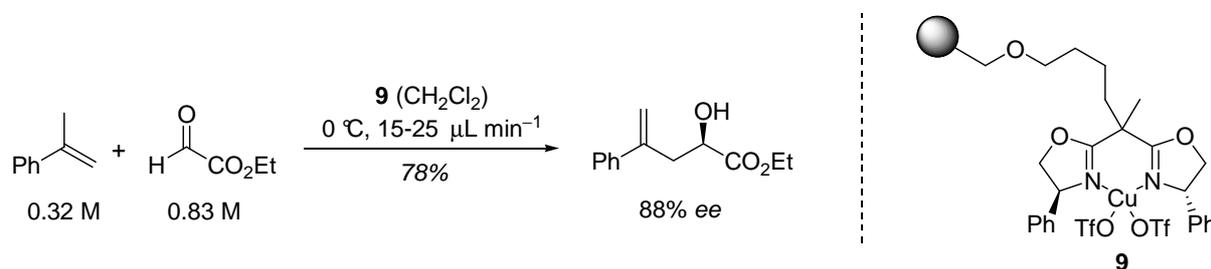
Kontinuierliche Verfahren in der Organischen Chemie

In den letzten Jahren hat die Bedeutung von kontinuierlichen Verfahren in der Organischen Chemie stark zugenommen. Zahlreiche Reaktionen kamen bereits zur Anwendung, wobei asymmetrische Reaktionen durch die Verwendung von immobilisierten chiralen Katalysatoren bis jetzt nur eine untergeordnete Rolle spielten. Deren Einsatz beschränkt sich hauptsächlich auf kinetische Racematspaltungen^[77-80] und asymmetrische Transferhydrierungen,^[81-84] aber auch asymmetrische En-Reaktionen im kontinuierlichen Betrieb sind bekannt.^[85] Das Katalysatorleaching, also das Herauswaschen des aktiven Metallzentrums, bereitet nach wie vor ein großes Problem, dem allmählich einige interessante Lösungsansätze entgegenstehen.^[86]

Für den Gebrauch im Labormaßstab werden fast ausschließlich Mikroreaktoren verwendet, die im Allgemeinen einen Rohrdurchmesser von einem Millimeter nicht überschreiten. Auf eine detaillierte Übersicht im Bezug auf Mikroreaktoren und deren vielfältigen Variationen und Anwendungsmöglichkeiten sei hingewiesen.^[76,86-88]

Ein sehr schönes Beispiel für ein kontinuierliches Verfahren im Labormaßstab stellt die heterogene enantioselektive En-Reaktion von α -Methylstyrol mit Glyoxylsäureethylester dar (Schema 6).^[85] Zum Einsatz kam hierbei der an ein Polystyrol-Harz gebundene Bisoxazolin-Ligand **9** mit einer Beladung von 0.22 mmol g^{-1} . In einem vorgeschalteten Spülgang mit einer Lösung aus Kupfer(II)trifluoracetat in Tetrahydrofuran wurde zunächst der immobilisierte Kupferkomplex hergestellt (Beladung an Kupfer: 0.19 mmol g^{-1}). Anschließend wurde im kontinuierlichen Betrieb eine Lösung aus den beiden Substraten mit einem Volumenstrom

von $15\text{-}25\ \mu\text{L min}^{-1}$ bei $0\ ^\circ\text{C}$ durch den Reaktor mittels HPLC-Technik gepumpt. Die langsame Reaktionsgeschwindigkeit hervorgerufen durch die heterogene Reaktionsführung ließ allerdings keinen höheren Volumenstrom zu.



Schema 6: Heterogene enantioselektive En-Reaktion im kontinuierlichen Betrieb

Nach einer Verweilzeit im Reaktor von sechs Stunden konnte ein Umsatz von 83% erzielt werden. Nach 80 Stunden konnten insgesamt 23 mmol des α -Hydroxy-Esters hergestellt werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 78% bei einer Enantioselektivität von 88% ee. Die Raumzeitausbeute betrug $15\ \text{g L}^{-1}\ \text{h}^{-1}$, während eine TON (Turn-Over-Number: Stoffmenge des isolierten Produkts pro mol der eingesetzten Stoffmenge des Katalysators) von 51 bezogen auf die Kupferbeladung erreicht werden konnte. Beachtenswert ist auch, dass über den Zeitraum von 80 Stunden keine Abnahme des Enantiomerenüberschusses erkennbar war, was auf ein geringes Katalysatorleaching schließen lässt.

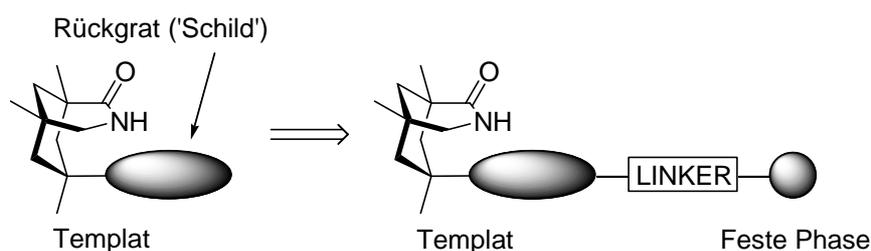
Nach allgemeiner Auffassung ist dieses Beispiel für einen alltäglichen Einsatz im Labormaßstab prinzipiell noch nicht geeignet. Für die Herstellung von geringen Mengen einer Substanz ist weiterhin der diskontinuierliche Betrieb in einem Reaktionsgefäß vorherrschend, da der technische Aufwand für die Umsetzung eines kontinuierlichen Verfahrens meist zu aufwendig und kostenintensiv ist. Für eine Anwendung im großtechnischen Maßstab ist jedoch bereits heute ein kontinuierlicher Betrieb meist von Vorteil, wenn eine höhere Raumzeitausbeute enorme Kosten spart. Die rasanten Entwicklungen im Bereich der kontinuierlichen Verfahren lassen jedoch auf die Möglichkeit hoffen, in absehbarer Zeit die Vorteile eines kontinuierlichen Verfahrens auch im Laboratorium für jede beliebige Ansatzgröße zwischen einigen Milligramm für die Erstellung einer Datenbank an Substanzen im Bereich der Arzneimittelentwicklung oder einigen Gramm für Bausteine im Bereich der Naturstoffsynthese nutzen zu können. Dies setzt allerdings eine Verringerung der Anschaffungskosten und einer weiteren Verbesserung der Benutzerfreundlichkeit für die Inbetriebnahme einer kontinuierlichen Anlage voraus.

2. Aufgabenstellung

Stereoselektive Radikal- und Photoreaktionen mit dem chiralen Templat **1** und dessen analogen Verbindungen wurden in einer Vielzahl an Substraten erfolgreich durchgeführt (Kapitel 1.1). In den meisten Fällen konnten sehr hohe Enantiomerenüberschüsse erhalten werden. Erst kürzlich wurde in unserem Arbeitskreis das pentacyclische Melodinus-Alkaloid (+)-Meloscin synthetisiert, das als Schlüsselschritt eine enantioselective intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition mit dem chiralen Templat **1** beinhaltet.^[53]

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an diesem erfolgreichen Konzept anzuknüpfen und ein Verfahren zu entwickeln, das die Durchführung dieser Reaktionen vereinfacht und die Ökonomie beim Einsatz des chiralen Templats als Komplexierungsreagenz verbessert. Dabei sollte untersucht werden, wie eine erleichterte Produktreinigung und eine vereinfachte Wiederverwendung bei gleichzeitig hoher Rückgewinnung des chiralen Templats erreicht werden kann.

Im ersten Teil dieser Arbeit sollte ein modifiziertes Templat hergestellt werden, das über einen Linker an eine feste Phase verknüpft wird (Schema 7). Dabei sollte zunächst eine optimale Position für die Einführung des Linkers gefunden werden, bei dem die hohe Selektivität des chiralen Templats in Photoreaktionen nicht beeinflusst wird. Anschließend sollten geeignete Träger für das modifizierte Templat gefunden werden, deren Eigenschaften die Kriterien einer hohen Stabilität und Lichtdurchlässigkeit bei gleichzeitig guter Zugänglichkeit der verankerten Templatpositionen für Substrate in Photoreaktionen erfüllen.



Schema 7: Konzept der Modifikation und Immobilisierung des chiralen Templats

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte die Einsatzfähigkeit der immobilisierten Template in einer [2+2]-Photocycloaddition untersucht und ein Protokoll zur vereinfachten Durchführung dieser Reaktion erarbeitet werden. Ausgehend von den erhaltenen Ergebnissen sollte abschließend eine Möglichkeit zur Nutzung des immobilisierten Templats in einem Festbettreaktor für den Einsatz in einem kontinuierlichen Verfahren überprüft werden.

3. Entwicklung und Charakterisierung neuer Template für die Immobilisierung

3.1. Einleitung

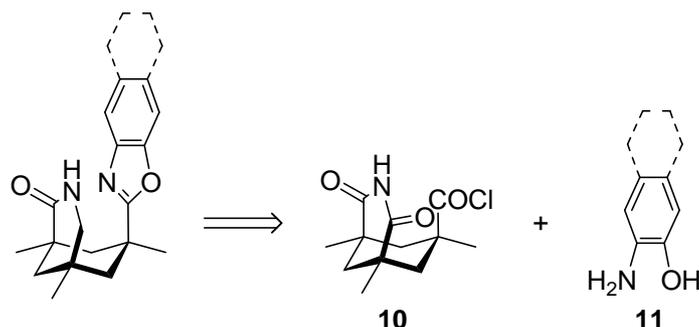
Das klassische Templat **1** hat sich in einer Vielzahl von enantioselektiven Photoreaktionen als hochselektives chirales Komplexierungsreagenz zur Übertragung der Stereoinformation auf ein prochirales Substrat bewährt.^[38,44-52] Dieses grundlegende Konzept sollte nun weiterentwickelt werden, indem die Produktreinigung der hergestellten Verbindung vereinfacht und die Wiederverwendbarkeit des chiralen Komplexierungsreagenzes verbessert wird. Die Filtration gehört zu einer der ältesten und zugleich einfachsten Reinigungsmethoden in der Organischen Chemie und übertrifft die moderne Flashsäulenchromatographie zur Reinigung der Zielverbindung in zeitlichem und materiellem Aufwand. Aus diesem Grund stellt die Immobilisierung von Reagenzien^[65,70,72] an ein Polymer eine hervorragende Möglichkeit dar, dessen Abtrennung vom Produkt in Lösung durch eine einfache Filtration zu erleichtern. Dabei ist von wesentlicher Bedeutung, dass das Polymer-gebundene Reagenz während der Reaktion die gleiche Selektivität und Reaktivität aufweist wie das vergleichbare ungebundene Reagenz in Lösung.

Die Immobilisierung eines Reagenzes läuft im Allgemeinen über zwei Stufen ab. Zunächst muss das Reagenz derart modifiziert werden, dass es mit dem Polymer kovalent verknüpft werden kann. Dies geschieht in den meisten Fällen durch das Anbringen eines Linkers an ein Molekülfragment des Reagenzes, das nicht unmittelbar an der Reaktion beteiligt ist. Dies soll eine Beeinflussung der Selektivität und Reaktivität des Reagenzes durch den Linker aufgrund sterischer Wechselwirkungen vermeiden. Bei der Wahl des Linkers ist zu beachten, dass dieser eine Kettenlänge besitzt, die für einen ausreichenden Abstand des Reagenzes von der Oberfläche der festen Phase sorgt. Außerdem hat er eine geeignete Funktionalität am Kettenende zu tragen, damit eine Verknüpfung in gewünschter Weise mit dem Polymer möglich ist. In einem zweiten Schritt erfolgt dann die eigentliche Immobilisierung an dem Polymer. Die geknüpfte Bindung sollte hierbei unter den später durchzuführenden Reaktionsbedingungen stabil sein.

In diesem Kapitel werden nun Möglichkeiten diskutiert, einen geeigneten Linker in das Templat **1** einzuführen, und anschließend drei Syntheserouten für eine Umsetzung vorgestellt, während erst im darauffolgenden Kapitel die Immobilisierung dieser modifizierten Template behandelt wird.

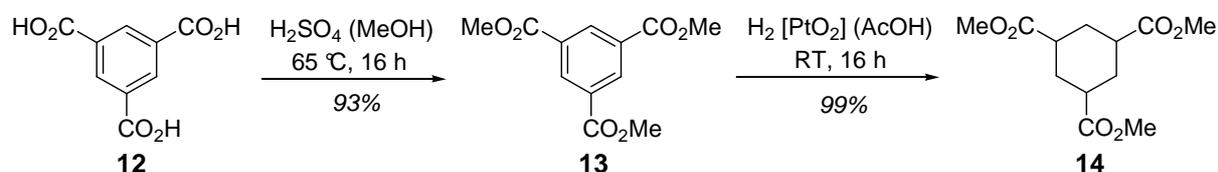
3.2. Bindungsmöglichkeiten für den Linker

Die bisher in unserem Arbeitskreis entwickelten Template lassen sich aus zwei Fragmenten zusammensetzen (Schema 8): das Cyclohexangrundgerüst **10** und ein Templatrückgrat **11**. Dieses Konzept eröffnet grundsätzlich zwei Möglichkeiten, den Linker in das Template einzuführen. An welchem der beiden Fragmente die Einführung des Linkers sinnvoller erscheint, wird deutlich, wenn man sich die Synthese der beiden Fragmente vor Augen führt.



Schema 8: Zusammensetzung der Template aus zwei Fragmenten

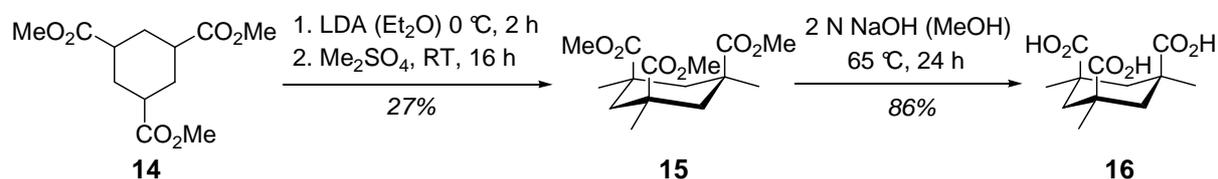
Das Cyclohexangrundgerüst **10** wurde ausgehend von der kommerziell erhältlichen Trimesinsäure (**12**) hergestellt (Schema 9).^[89] Nach Veresterung der drei Säuregruppen mit Methanol unter Zusatz von Schwefelsäure^[90] führte die anschließende Reduktion des Benzolrings von **13** mit Wasserstoff zum Cyclohexan **14**.^[91] Beide Reaktionen verliefen mit sehr guten Ausbeuten. Bei der durchgeführten Hydrierung von **13** ist insbesondere darauf zu achten, dass ein vollkommen schwefelsäurefreies Substrat aus der Vorstufe (durch intensives Waschen von **13** und anschließender Umkristallisation) eingesetzt wird, da nur geringe Spuren von Schwefelsäure eine unvollständige und unselektive Reaktion zur Folge haben.



Schema 9: Synthese des 1,3,5-Cyclohexanetricarbonyltrimethylesters (**14**)

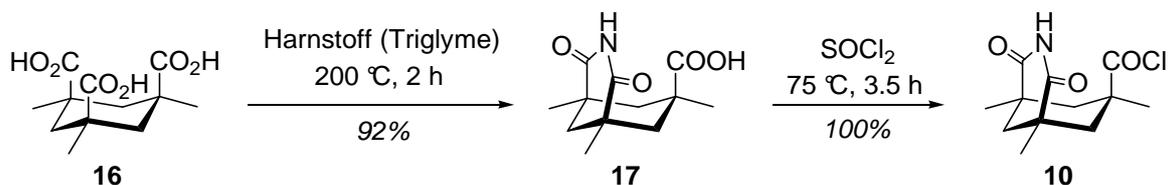
Ausgehend vom Hydrierungsprodukt **14** gelangte man über eine dreifache Methylierung mit Dimethylsulfat als Methylübertragungsreagenz zum Triester **15**,^[41,42] der im darauf folgenden Schritt mit Natriumhydroxid zur Kemp'schen Trisäure **16** verseift wurde (Schema 10).^[42] Die Methylierung von **14** verlief äußerst unselektiv und es wurde eine Vielzahl an undefinierten Nebenprodukten erhalten, die keine vollständige Kristallisation von **16** aus dem zähflüssigen Öl zuließ. Ebenso war eine Isolierung des Produkts in Reinform durch Säulenchromato-

graphie nicht möglich, allerdings konnte auf diese Weise der Produktanteil im Öl auf ca. 80% angereichert werden. Dieses wurde nun erneut teilweise zur Kristallisation gebracht, sodass die Ausbeute auf insgesamt 40% gesteigert werden konnte.^[92] Der in der Literatur angegebene Wert für die Ausbeute von 74% konnte in keinem Versuch erreicht werden.



Schema 10: Synthese der Kemp'schen Trisäure **16**

Die Bildung des Imids **17** erfolgte durch die Verknüpfung zweier Carbonsäureeinheiten in Gegenwart von Harnstoff bei hohen Temperaturen (Schema 11).^[42] Die anschließende Aktivierung der Säure **17** zum Säurechlorid **10**, an dem später die Verknüpfung mit dem zweiten Fragment durchgeführt werden soll, gelang mit Thionylchlorid quantitativ.^[42] Eine Lagerung des Säurechlorids **10** bei -30 °C war über mehrere Monate möglich, ohne eine Zersetzung zu beobachten.



Schema 11: Synthese des Säurechlorids **10**

Für die Einführung des Linkers an diesem Fragment sind prinzipiell sechs Positionen möglich (Abbildung 7, links – blau markiert), da sowohl die Imideinheit für das Bindungsmotiv als auch die Säurechlorideinheit für das Anbringen des Rückgrats benötigt werden und die restlichen Atome im Molekül aus quartären Zentren bestehen. Werden nun die einzelnen Synthesestufen zum Aufbau dieses Fragments betrachtet, fällt augenscheinlich auf, dass jedes Molekül eine hohe Symmetrie besitzt.

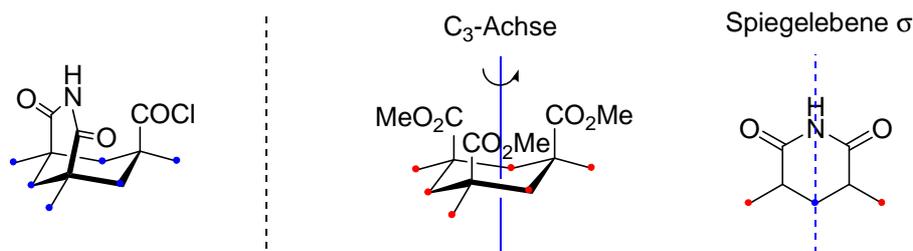


Abbildung 7: Mögliche Positionen zur Einführung eines Linkers

Die anfängliche C_3 -Symmetrie der Moleküle lässt keine selektive Einführung eines Linkers zu. Die drei Methyl- und die drei Methylengruppen sind jeweils chemisch äquivalent (Abbildung 7, mitte – rot markiert) und da sich auf der Drehachse keine Atome befinden, die für eine mögliche selektive Verknüpfung geeignet wären, scheidet dort eine mögliche Einführung des Linkers aus. Die C_3 -Symmetrie wird zwar nach der Imidbildung zerstört, allerdings besitzt **17** weiterhin eine Spiegelebene. Zwar lassen sich nun jeweils eine der drei Methyl- und Methylengruppen von den anderen beiden unterscheiden (Abbildung 7, rechts – blau gegenüber rot), allerdings ist deren Reaktivität sehr ähnlich und die selektive Einführung eines Linkers scheint unmöglich. Um Produktgemische zu vermeiden, die zu einer komplizierten Analytik und zu unvorhergesehenen Selektivitäten des chiralen Templates in ihrer Anwendung führen könnten, werden im folgenden Synthesestrategien diskutiert, die die Verknüpfung des Linkers mit dem Rückgrat des Templates beinhalten.

Das klassische Template **1** verwendet als Baustein für das Rückgrat 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-ol (**18**) (Abbildung 8). Es lässt sich aus drei Stufen ausgehend vom kommerziell erhältlichen 5,6,7,8-Tetrahydronaphth-2-ol herstellen.^[93] Die Einführung des Linkers am Rückgrat kann nun zum einen an einer seitlichen Position **A** ($X = NH$) erfolgen, wobei im Vergleich zum Rückgrat **18** die Hydroxygruppe formal durch eine Aminogruppe ersetzt wurde. Dies führt zu einer zusätzlichen Koordinationsstelle, an die dann der Linker angebracht werden kann. Alternativ ist eine Einführung am oberen Ende des Rückgrats an den Positionen **B** und **C** möglich. Im Fall von **B** ist zu prüfen, ob der kleinere sterische Anspruch durch das verkürzte Schild für eine vollständige Seitendifferenzierung ausreicht. Im Fall von **C** ist nachzuweisen, dass der Einfluss des Stereozentrums an Kohlenstoffatom C-6' keinen signifikanten Einfluss auf die Selektivität des Komplexierungsreagenzes hat.

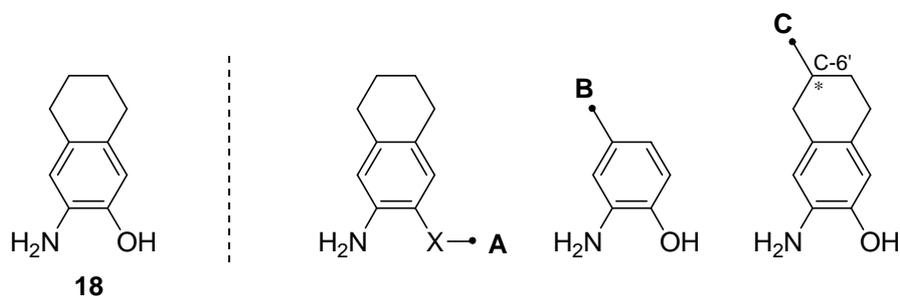
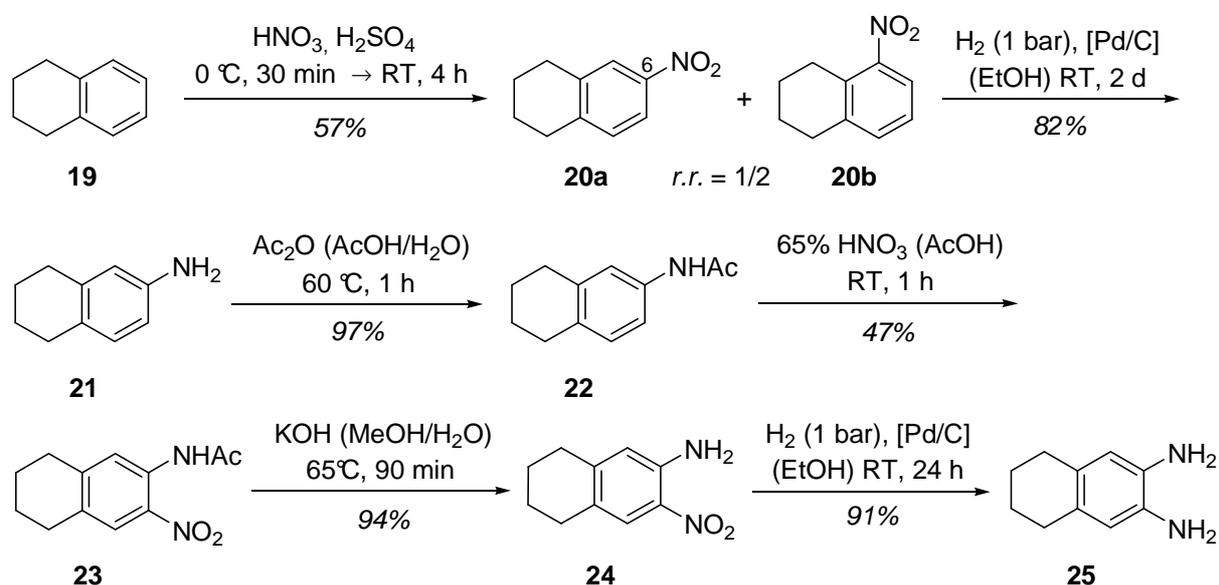


Abbildung 8: Modifikationen für die Verankerung eines Linkers

Da 1,2-Phenylendiamin als einfaches Testsystem für **A** für die Verankerung eines Linkers kommerziell erhältlich ist und somit zeitnah erste Reaktionen zur Immobilisierung durchgeführt werden konnten (Kapitel 4) und die Synthese von Tetrahydronaphthalin-2,3-diamin literaturbekannt ist, wurde zunächst Syntheseroute **A** eingeschlagen.

3.3. Syntheseroute A – das Tetrahydronaphthoimidazol-Templat

Als Ausgangsmaterial für die Synthese diente das kommerziell erhältliche 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin (Tetralin) (**19**). Dieses wurde mit Nitriersäure zu den beiden Regioisomeren **20a** und **20b** umgesetzt (Schema 12).^[94,95] Das Produktverhältnis betrug 1/2 zuungunsten des gewünschten 6-Nitrotetralins (**20a**). Zwar konnten die beiden Regioisomere aufgrund ihres ähnlichen Siedepunktes destillativ nicht voneinander getrennt werden, allerdings gelang es im darauffolgenden Syntheseschritt, das 6-Aminotetralin (**21**) in 82% Ausbeute bezüglich des eingesetzten Regioisomers **20a** zu isolieren.

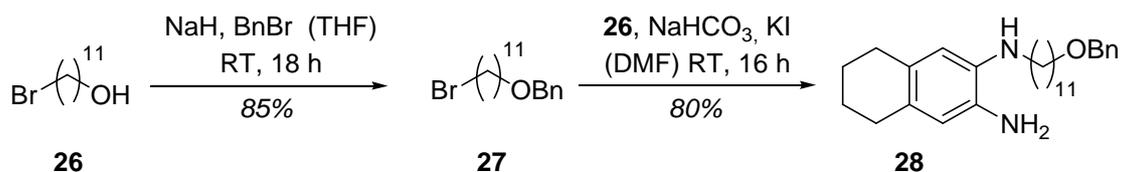


Schema 12: Synthese des 6,7-Diaminotetralins (**25**)

Für die Einführung der zweiten Aminogruppe wurde eine dreistufige Sequenz zum entsprechenden Nitrotetralin **24** durchgeführt. Diese sollte in einem weiteren Schritt zum 6,7-Diaminotetralin (**25**) reduziert werden. Die Reaktionsbedingungen einer literaturbekannten Eintopfsequenz ausgehend von 4,5-Dimethylanilin zum entsprechenden 4,5-Dimethyl-2-nitroanilin^[96] führten für das 6-Aminotetralin (**21**) allerdings nicht zum gewünschten Erfolg. Aufgrund von Löslichkeitsproblemen wurde die Vorschrift modifiziert und zusätzlich ein säulenchromatographischer Reinigungsschritt nach jeder Synthesestufe eingeführt. Beginnend mit der Acetylierung von 6-Aminotetralin (**21**) mit Essigsäureanhydrid wurde das Acetamid **22** im nächsten Reaktionsschritt nitriert. Eine selektive Nitrierung war auch in diesem Fall nicht möglich und man erhielt 47% des gewünschten 3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthyl-2-amins (**23**) neben 37% des 1-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthyl-2-amins. Beide Verbindungen konnten als Reinsubstanz isoliert werden. Nach Verseifung von **23** zur Abspaltung der

Acetylschutzgruppe erhielt man das freie Amin **24** in 29% Ausbeute über drei Stufen. Die anschließende Hydrierung der Nitrogruppe zum entsprechenden Diamin **25** erfolgte mit Palladium auf Kohle in 91% Ausbeute.^[97]

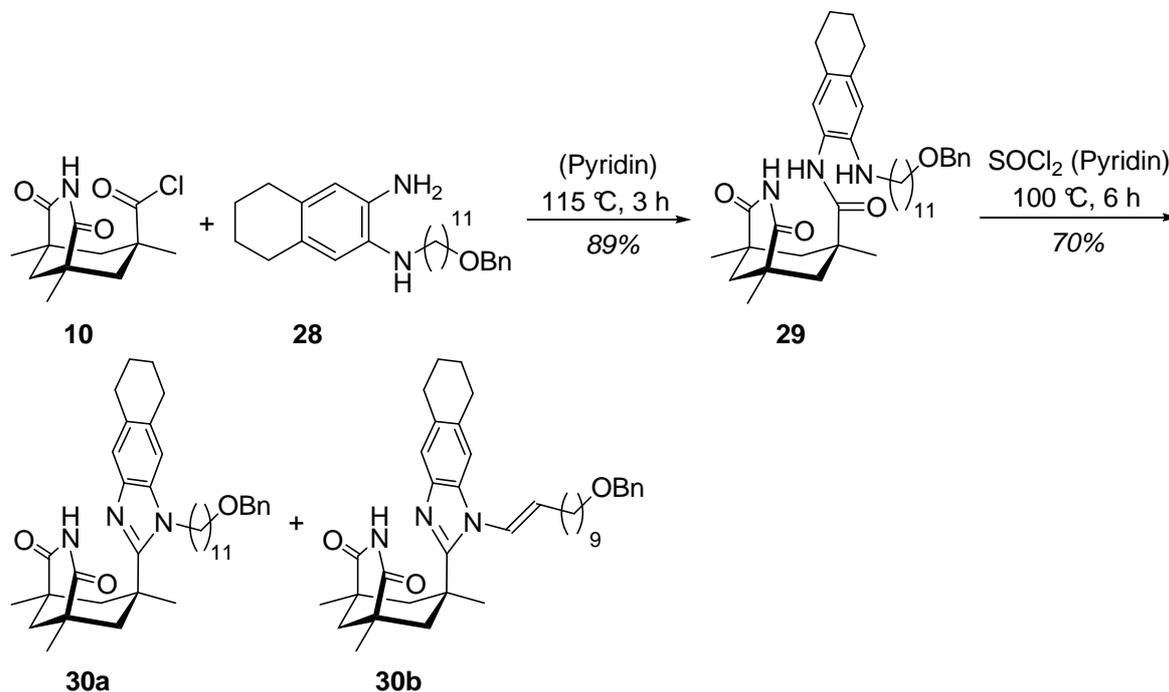
Um den Linker für die spätere Immobilisierung an der festen Phase einzuführen, wurde das Diamin **25** mit dem Alkylhalogenid **27** monoalkyliert. Die benzylgeschützte Alkoholgruppe am Linker wurde ausgewählt, um später die Verknüpfung mit dem Polymer über eine Etherbrücke zu ermöglichen.^[98-101] Als Substrat für die Monoalkylierung diente 11-Bromundecylbenzylether (**27**), der in einer einstufigen Synthese aus dem kommerziell erhältlichen 11-Bromundecan-1-ol (**26**) hergestellt wurde (Schema 13).^[102] Um eine Mehrfachalkylierung zu vermeiden, wurde ein nahezu dreifacher Überschuss an Diamin **25** eingesetzt. Man erhielt hierbei das monoalkylierte Diamin **28** in 80% Ausbeute. Das überschüssige Diamin **25** wurde in über 90% Ausbeute reisoliert und für weitere Reaktionen wiederverwendet.



Schema 13: Synthese des monoalkylierten Diamins **28**

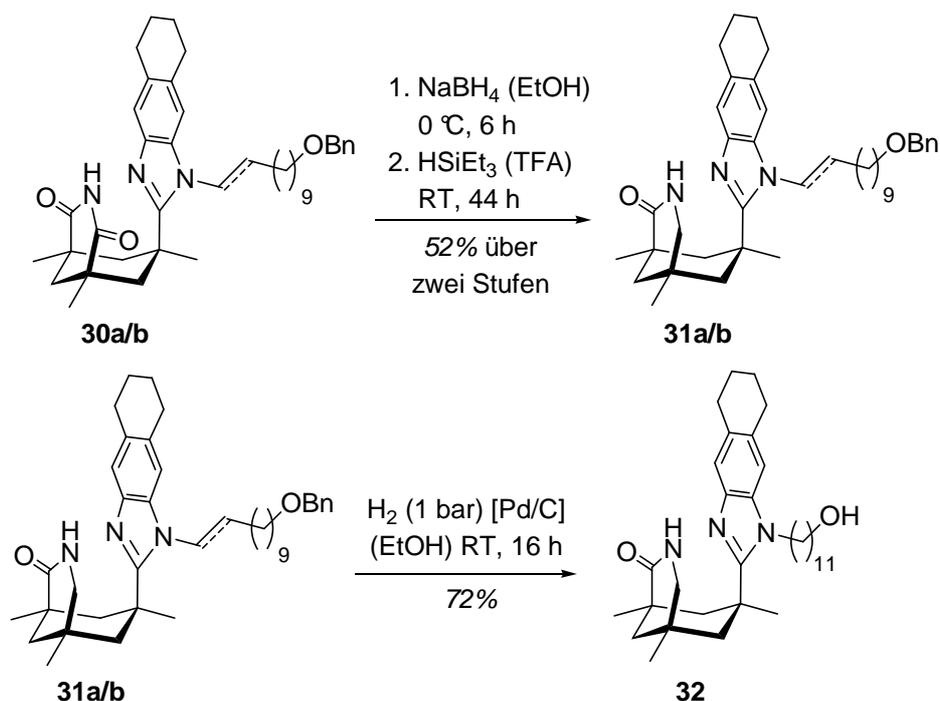
Monoalkyliertes Diamin **28** sollte nun mit dem Säurechlorid **10** in der Siedehitze zu Amid **29** umgesetzt werden (Schema 14). Allerdings führten die literaturbekannten Reaktionsbedingungen, die bei der analogen Umsetzung von Aminoalkohol **18** verwendet wurden, mit Tetrahydrofuran oder Dichlormethan als Lösungsmittel und stöchiometrischen Mengen Pyridin als Hilfsbase zu keinem Umsatz.^[42,103] Erst in Pyridin als Lösungsmittel konnte ein vollständiger Umsatz und eine Ausbeute von 89% erzielt werden. Auch Amid **29** konnte unter literaturbekannten Zyklisierungsbedingungen mit einem Überschuss von Thionylchlorid und Pyridin in Benzol in der Siedehitze nicht weiter umgesetzt werden.^[42,103] Erst der Wechsel des Lösungsmittels zu Pyridin und die Erhöhung der Temperatur auf 100 °C führten zu einem vollständigen Umsatz. Durch die drastischeren Reaktionsbedingungen entstand das gewünschte Produkt **30a** nur in einer 7/3-Mischung mit dem Enamin **30b**, einem Oxidationsprodukt von **30a**. Da aber für die spätere Abspaltung der Benzylschutzgruppe vom Alkohol der Seitenkette reduktive Bedingungen mit Wasserstoff vorgesehen waren, konnte das entstandene Produktgemisch auf einer späteren Synthesestufe wieder in die gewünschte Form transformiert werden (siehe unten). Andere Reaktionsbedingungen zur Zyklisierung (Verwendung von Phosphorylchlorid,^[104] Oxalylchlorid, hohe Temperaturen,^[105] saure^[106]

oder basische Bedingungen), die ausschließlich das gewünschte Produkt liefern sollten, führten nur zur Isolation des Ausgangsmaterials oder zu dessen langsamer Zersetzung.



Schema 14: Kondensation von monoalkyliertem Diamin **28** mit Säurechlorid **10**

Die Reduktion einer der beiden Carbonylgruppen mit Natriumborhydrid führte zum *N,O*-Halbaminol in racemischer Form, das als Rohprodukt ohne weitere säulenchromatographische Aufarbeitung zum entsprechenden Lactam **31** weiter umgesetzt werden sollte (Schema 15).



Schema 15: Reduktion von Imid **30a/b** zum Lactam **31a/b** und anschließende Hydrierung

Unter literaturbekannten Reaktionsbedingungen fand allerdings kein Umsatz zum Lactam **31** statt.^[42,103] Erst bei der Verwendung von Triethylsilan in hohem Überschuss [Triethylsilan/Trifluoressigsäure (v/v) = 1/1] gelang der vollständige Umsatz zum Lactam **31** in 52% Ausbeute über die letzten zwei Stufen. Im letzten Schritt der Syntheseroute **A** zum Templat **32** wurde die Benzylschutzgruppe des Alkohols unter hydrogenolytischen Bedingungen entfernt. Gleichzeitig wurde dabei das Nebenprodukt **31b** aus dem Zyklisierungsschritt durch die Reduktion der Doppelbindung zum gleichen Produkt **32** umgesetzt. Die Trennung des Racemats der Verbindung **32** erfolgte durch semipräparative HPLC an chiraler stationärer Phase. Es konnte für die beiden isolierten Enantiomere (+)-**32** und (-)-**32** eine Reinheit von über 99% *ee* erreicht werden.

Um die Stabilität des Templats für den Einsatz in photochemischen Reaktionen abschätzen zu können, wurde ein UV-Spektrum von Tetrahydronaphthoimidazol-Templat **32** aufgenommen (Abbildung 9). Es ist deutlich zu erkennen, dass das Templat auch im Wellenlängenbereich über 300 nm noch leicht absorbiert. Da eine Vielzahl von Photoreaktionen bei einer Wellenlänge $\lambda > 300$ nm ablaufen, könnte dies möglicherweise zu einer langsamen Zersetzung des Templats führen, sodass die Anwendungsbreite dieses Templats eingeschränkt wäre. Hierbei würde die Verwendung eines geeigneten Filters zur Absorption des UV-Lichts in diesem kritischen Bereich Abhilfe schaffen.

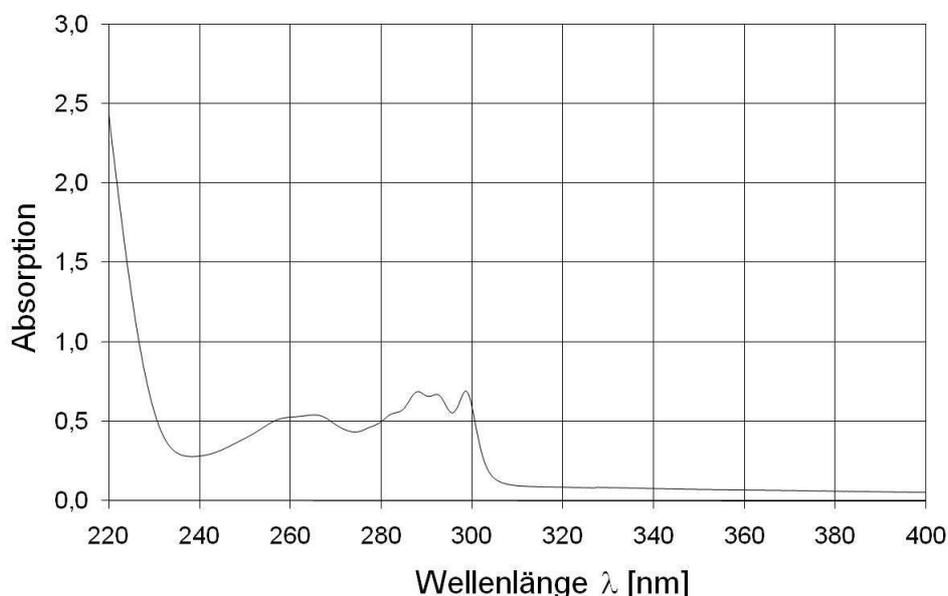


Abbildung 9: UV-Spektrum von Tetrahydronaphthoimidazol-Templat **32**

3.4. Bestimmung der Absolutkonfiguration

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration chiraler Verbindungen gibt es zahlreiche Verfahren,^[107,108] wie Röntgenstrukturanalyse, Zirkulardichroismus (CD), optische Rotationsdispersion (ORD) oder die Bestimmung des spezifischen Drehwertes. Neben diesen klassischen Verfahren wurde in unserem Arbeitskreis eine Methode entwickelt, die Absolutkonfiguration von 7-substituierten 3-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-onen durch ¹H-NMR-Titrationsexperimente zu bestimmen.^[109,110] Diese einfache und schnelle Methode wurde nun auch für die Bestimmung der Absolutkonfiguration des chiralen Templats **32**, das dieses Strukturmotiv besitzt, angewendet.

Das Prinzip dieses Verfahrens beruht auf dem Phänomen, dass enantiomerenreine Template wie **1** keine Dimere bilden können. Einer möglichen homochiralen Assoziation stehen hierfür die jeweils sterisch anspruchsvollen Rückgrate im Weg. Nur Template unterschiedlicher Absolutkonfiguration (im Falle von Molekülen gleicher Konstitution sind dies Racemate) sind zu einer Assoziation zwischen den Lactameinheiten in der Lage (Abbildung 10). Diese Assoziation hat nun zur Folge, dass sich die elektronische Umgebung der beiden Protonen der Lactameinheiten ändert. Im Zuge der Untersuchungen des Templats **1** konnte beobachtet werden, dass die chemische Verschiebung des N-H-Protons im ¹H-NMR-Spektrum im Fall eines Racemats von **1** um 1-2 ppm gegenüber den jeweils getrennten Enantiomeren tieffeldverschoben ist.

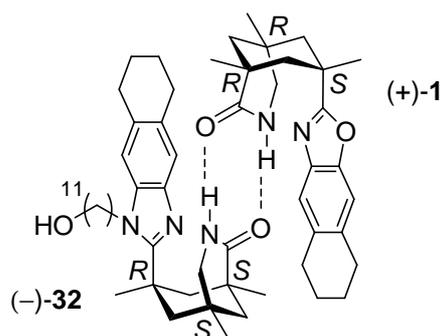


Abbildung 10: Heterochirale Dimerisierung zwischen den Templaten (-)-**32** und (+)-**1**

Ist man nun im Besitz eines enantiomerenreinen Templats der Grundstruktur von **1** mit bekannter Absolutkonfiguration, so lässt sich die unbekannte Absolutkonfiguration zweier getrennter Enantiomere gleicher Grundstruktur dadurch bestimmen, indem man erst jeweils getrennt ein ¹H-NMR-Spektrum der beiden Enantiomere aufnimmt und anschließend zu jeder Probe eineinhalb Äquivalente des enantiomerenreinen Templats **1** mit bekannter Absolut-

konfiguration zugibt und erneut ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vermisst. Im Fall einer heterochiralen Mischung sollte eine deutliche Verschiebung des N-H-Protons nach tiefem Feld zu erkennen sein, während im homochiralen Fall ein nahezu unveränderter Wert des N-H-Protons zu erwarten ist.

Im Folgenden wurde zur Bestimmung der Absolutkonfiguration beider Enantiomere von **32** jeweils eine 0.015 M Lösung in Benzol- d_6 hergestellt und $^1\text{H-NMR}$ -spektrometrisch vermessen. Anschließend wurden jeweils eineinhalb Äquivalente des enantiomerenreinen Templats (+)-**1** zugegeben und erneut ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Die Spektren dieser Versuchsreihe sind graphisch in Abbildung 11 dargestellt.

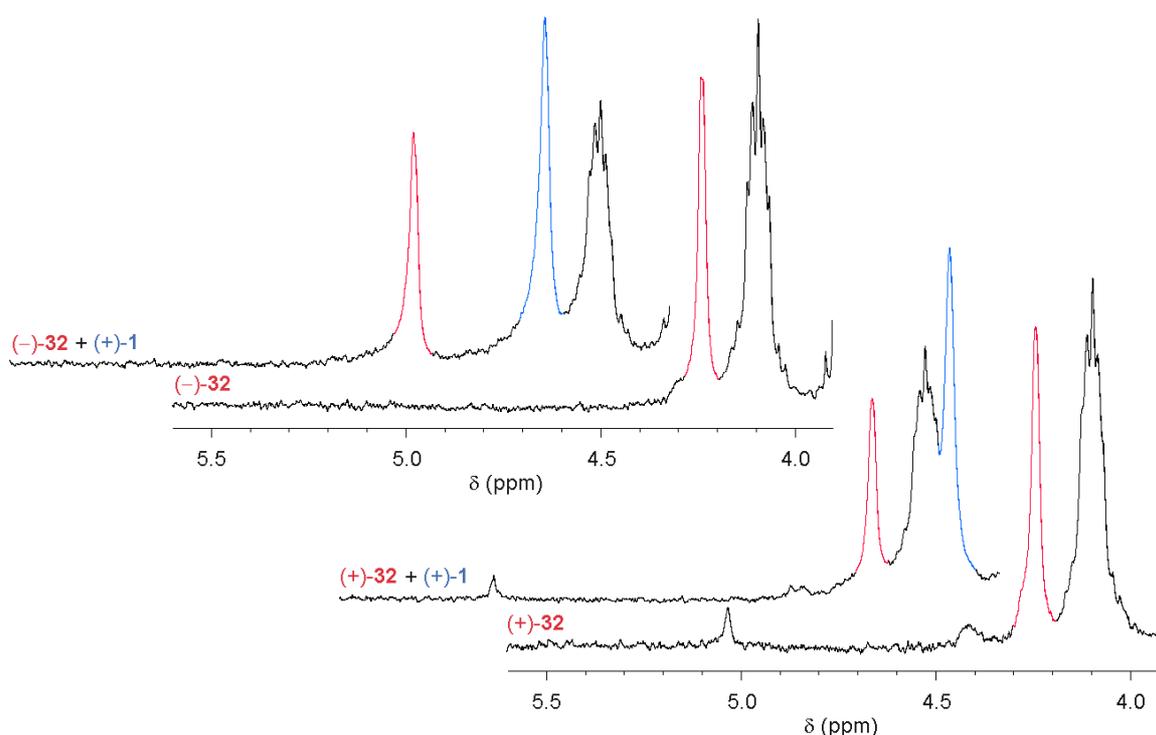


Abbildung 11: Spektren der $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsexperimente von Templat **32** in Benzol- d_6

Anhand dieser Aufnahmen erkennt man deutlich, dass das N-H-Proton der linksdrehenden Verbindung $(-)\text{-32}$ nach Zugabe der rechtsdrehenden Referenz $(+)\text{-1}$ eine deutliche Verschiebung nach tiefem Feld erfuhr, während für $(+)\text{-32}$ nach Zugabe nahezu keine Veränderung auftrat. Quantitativ sind die Ergebnisse in Tabelle 2 zusammengefasst.

Dementsprechend kann dem Templat $(-)\text{-32}$ die $(1S,5S,7R)$ -Konfiguration am 3-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on-Gerüst zugeordnet werden, das rechtsdrehende Templat $(+)\text{-32}$ besitzt somit die entgegengesetzte $(1R,5R,7S)$ -Konfiguration.

Tabelle 2: Datensatz der ^1H -NMR-Titrationsexperimente von Templat **32** in Benzol- d_6

| Eintrag | Analyt | δ Analyt [ppm] | Referenz | δ Referenz [ppm] | $\Delta\delta$ Analyt (b-a) [ppm] |
|---------|----------------|--------------------------|---------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 1a | (+)- 32 | 4.24 | - | - | -0.01 |
| 1b | (+)- 32 | 4.23 | (+)- 1 | 4.03 | |
| 2a | (-)- 32 | 4.24 | - | - | 0.32 |
| 2b | (-)- 32 | 4.56 | (+)- 1 | 4.22 | |

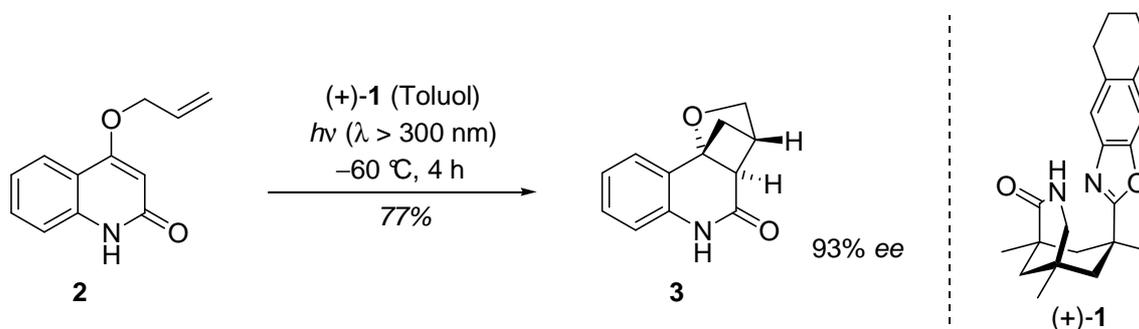
3.5. 4-Allyloxy-2-chinolon als Testsystem für neue Template

Einleitung

Bei der Einführung eines neuen Systems (hier: Templat) ist von wesentlichem Interesse, ob und inwiefern sich dieses System vom bisherigen unterscheidet und worin seine Verbesserungen liegen. Um objektiv zu beurteilen, welche Vor- und Nachteile das jeweilige System aufweist, müssen zunächst die wichtigsten Merkmale und Eigenschaften (hier: Assoziation des Substrats am Templat, gute Seitendifferenzierung) beider Systeme erfasst und quantifiziert werden. Hierbei werden Testsysteme eingeführt, an denen die wichtigsten Eigenschaften beider Systeme unter gleichen Bedingungen gemessen werden können. Die erhaltenen Datensätze (hier: Umsatz, Ausbeute, Enantiomerenüberschuss) geben dann Aufschluss darüber, ob das neu entwickelte System dem bisherigen überlegen ist.

Auswahl des Testsystems

Kaneko *et al.* konnten zeigen, dass das 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) ein hervorragendes Substrat für [2+2]-Photocycloadditionen darstellt.^[111,112] Es lässt sich bei Bestrahlung mit einer Wellenlänge von über 300 nm in einer sauberen Reaktion zu einem einzigen Produkt **3** umsetzen. Nebenreaktionen und Folgeprodukte sind nicht bekannt. Später konnte *H. Bergmann* in Gegenwart des chiralen Templats **1** bei -60 °C in Toluol für diese Reaktion einen hohen Enantiomerenüberschuss von 93% *ee* in guten Ausbeuten erzielen (Schema 16).^[48]



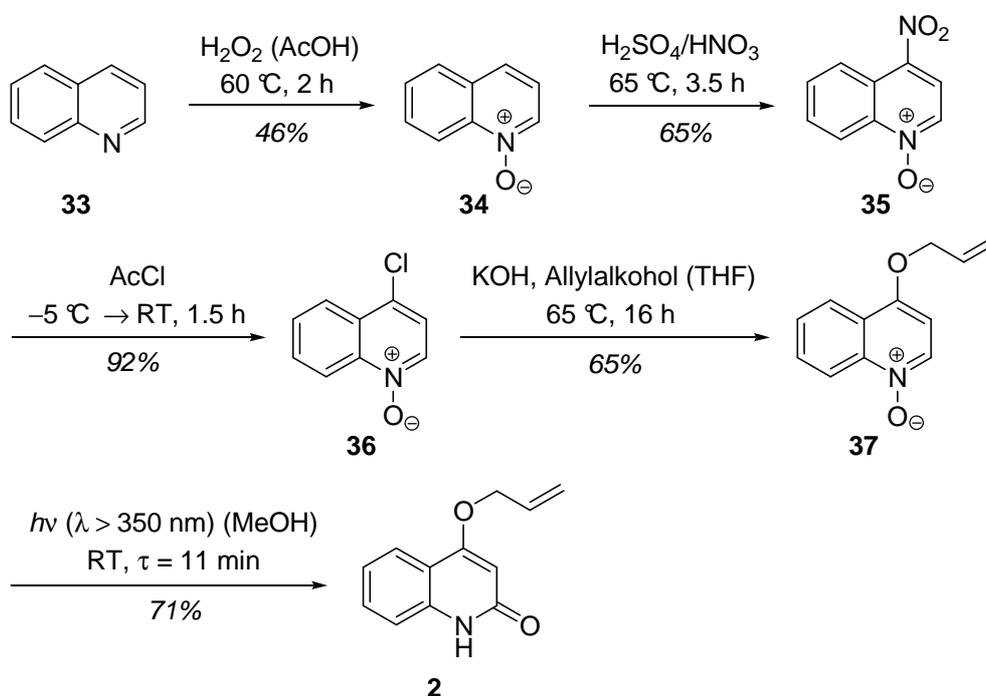
Schema 16: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)

Die Bestimmung von Umsatz und Enantiomerenüberschuss der Reaktion ist durch HPLC an chiraler stationärer Phase anhand literaturbekannter Daten problemlos möglich.^[48] Aufgrund dessen und der einfachen Zugänglichkeit von 4-Allyloxy-2-chinolon wurde diese Reaktion als

Testreaktion für den Vergleich neu entwickelter Templates mit dem klassischen Templat **1** ausgewählt.

Synthese von 4-Allyloxy-2-chinolone (2)

Die Synthese von **2** lässt sich ausgehend vom kommerziell erhältlichen Chinolin (**33**) durchführen (Schema 17). Die Bildung des Chinolin-*N*-oxids (**34**) erfolgte durch Oxidation des Chinolins (**33**) mit Wasserstoffperoxid.^[113] Die Einführung der Nitrogruppe^[113] mit Nitriersäure zum 4-Nitrochinolin-*N*-oxid (**35**) und anschließender Substitution an dieser Position zum Chlorid **36** verliefen in 65% und 92% Ausbeute.^[113]



Schema 17: Synthese des 4-Allyloxy-2-chinolons (**2**)

Das im Vergleich zur Nitroverbindung reaktivere Chlorid wurde in der nächsten Stufe mit Allylalkohol zum 4-Allyloxy-2-chinolin-*N*-oxid (**37**) umgesetzt.^[111] Die Umlagerung des *N*-Oxids **37** zum Chinolon **2** wurde photochemisch bei einer Wellenlänge von über 350 nm (RPR 3500 Å) durchgeführt.^[111] In einem kontinuierlichen Verfahren konnte das gewünschte Produkt im Gramm-Maßstab hergestellt werden. Die Raum-Zeit-Ausbeute betrug $26.7\text{ g h}^{-1}\text{ L}^{-1}$. Wie die aufgenommenen UV/VIS-Spektren belegen, ist eine selektive Anregung des *N*-Oxids **37** möglich, ohne eine Folgereaktion des 4-Allyloxy-2-chinolons (**2**) befürchten zu müssen (Abbildung 12).

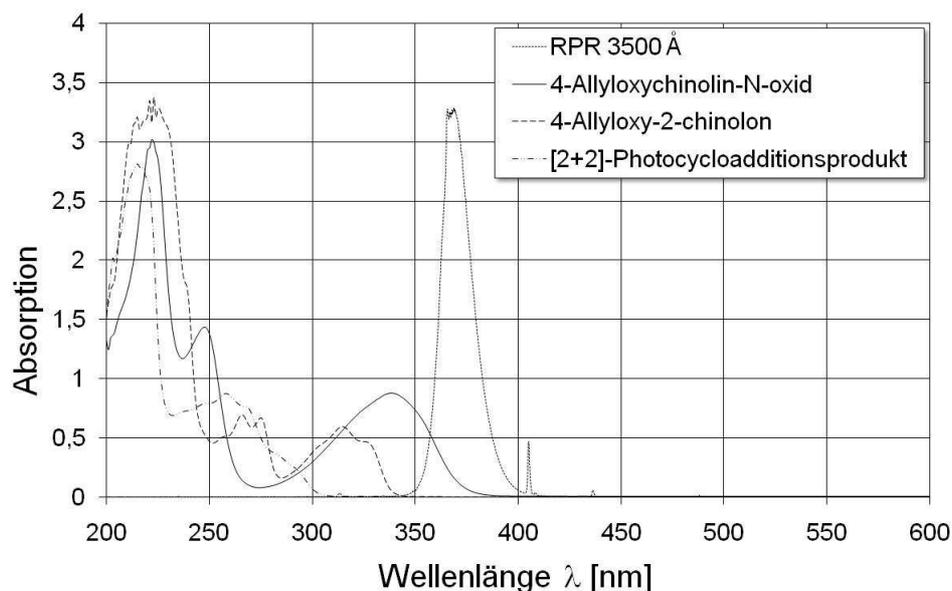


Abbildung 12: UV/VIS-Spektren von 4-Allyloxy-2-chinolin-*N*-oxid (**37**) und dessen Folgeprodukte

Testreaktion für das Tetrahydronaphthoimidazol-Templat **32**

Mit dem in Kapitel 3.3 synthetisierten Tetrahydronaphthoimidazol-Templat **32** wurden nun Datensätze für die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) angelegt und mit dem klassischen Templat **1** als Referenz verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass das neu entwickelte Templat **32** als chirales Komplexierungsreagenz nur schlecht geeignet war. Während das klassische Templat (+)-**1** bei einer Temperatur von -15 °C bereits einen hohen Enantiomerenüberschuss von 77% *ee* erreichte, konnte unter gleichen Reaktionsbedingungen mit (–)-**32** nur ein geringer Enantiomerenüberschuss von 10% *ee* erzielt werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich der Enantiomerenüberschüsse der untersuchten Template

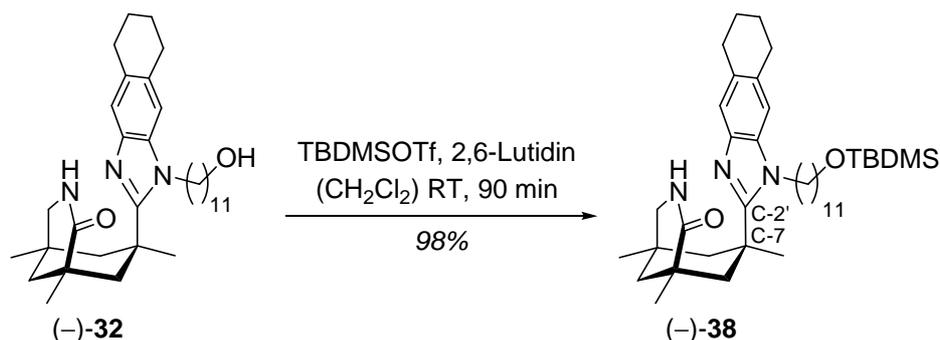
| Eintrag ^[a] | Templat | <i>ee</i> [%] ^[b] |
|------------------------|----------------|------------------------------|
| 1 | (+)- 1 | 77 |
| 2 | (–)- 32 | 10 |
| 3 | (–)- 38 | 14 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300\text{ nm}$) 2.1 Äq. Templat, 5.0 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, -15 °C , 2 h.

^[b] Bestimmt durch chirale HPLC

Aufgrund dieses unerwarteten Ergebnisses wurde zunächst vermutet, dass die freie Hydroxygruppe am Linker von Templat **32** als Wasserstoffdonor einen Einfluss auf die Assoziation von Substrat am Lactam des Templats besitzt.

Um diese Überlegung als Ursache für die vergleichsweise schlechte Enantioselektivität auszuschließen, sollte der Alkohol als Silylether geschützt werden (Schema 18). Bei der Durchführung der Reaktion konnte wider Erwarten festgestellt werden, dass für dieses System eine Silylschätzung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid nicht zum gewünschten Produkt führt, obwohl dies für primäre Alkohole eigentlich möglich sein sollte. Erst bei der Verwendung des reaktiveren *tert*-Butyldimethylsilyltrifluorsulfonat konnte der geschützte Alkohol **38** erhalten werden.



Schema 18: Schätzung des chiralen Templates **32** am freien Alkohol der Seitenkette

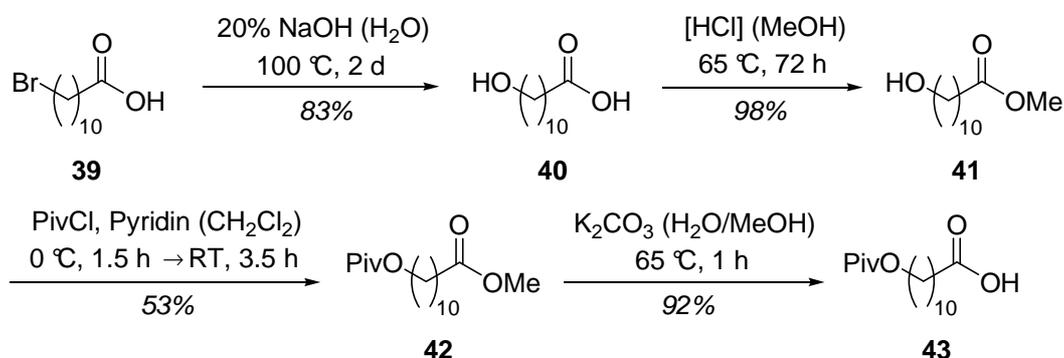
Mit dem an der Alkoholposition geschützten Template (-)-**38** wurde nun unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie mit Template (-)-**32** die Testreaktion durchgeführt. Aber auch in diesem Fall erreichte man nur schlechte Enantiomerenüberschüsse von 14% *ee*. Der Grund für die geringe Selektivität muss demnach an der Grundstruktur des Rückgrats liegen. Folgende Überlegungen können dabei angeführt werden: durch die Einführung des Linkers am seitlichen Teil des Rückgrats sollte die Seitendifferenzierung nicht beeinflusst werden, da die Größe des Rückgrats nicht verkleinert, sondern im Gegenteil eher vergrößert wird. Aus dieser Annahme kann geschlossen werden, dass das zweite notwendige Kriterium für eine enantioselektive Reaktion, nämlich eine hohe Assoziation des Substrats am Template – nicht ausreichend erfüllt ist. Wie oben erwähnt konnte der freie Alkohol als konkurrierendes Bindungsmotiv für eine Assoziation ausgeschlossen werden, sodass entweder sterische Gründe durch die Einführung der langen Seitenkette oder elektronische Gründe durch das Tetrahydronaphthoimidazol-Fragment eine entscheidende Rolle für die niedrige Assoziation spielen. Durch die freie Drehachse entlang der Kohlenstoffatome C-7 und C-2' (Schema 18) kann sich das Schild in einem kleinen Bereich in beide Richtungen drehen. Dadurch kommt der Linker dem Lactam-Bindungsmotiv sehr nahe und eine Störung kann als sehr wahrscheinlich angesehen werden. Dies würde die schlechten Enantiomerenüberschüsse gut erklären. Ein zusätzlicher elektronischer Einfluss kann nicht ausgeschlossen werden.

3.6. Syntheseroute B – das Benzoxazol-Templat

Wie im vorangegangenen Abschnitt gezeigt werden konnte, führte die Verankerung des Linkers an einer seitlichen Position des Rückgrats nicht zu den erhofften Enantiomerenüberschüssen. Aufgrund dieses Ergebnisses sollte der Linker nun am oberen Teil des Rückgrats mit dem Templat verknüpft werden. In Abschnitt 3.2 wurden bereits zwei Möglichkeiten diskutiert, wie dieses modifizierte Templat aussehen kann.

Hierbei besitzt das Templat der Variante C den Vorteil, dass sich die Position des Linkers in großem Abstand zum Lactam-Bindungsmotiv befindet und deshalb allenfalls minimale Störungen bei der Assoziation eines Substrats zu erwarten sind. Desweiteren bleibt der sterische Anspruch des Rückgrats im Vergleich zum klassischen Templat **1** erhalten, sodass von einer vollständigen Seitendifferenzierung ausgegangen werden kann. Allerdings ist der Einfluss des Stereozentrums an Kohlenstoffatom C-6' auf die Selektivität der Reaktion nicht abschätzbar. Um diesen Unsicherheitsfaktor zu umgehen, wurde zunächst Syntheseroute **B** eingeschlagen. Diese zudem kürzere Syntheseroute soll nun zeigen, ob der sterische Anspruch des Benzoxazolrückgrats ausreicht, um eine vollständige Seitendifferenzierung zu erhalten und ob die Entfernung des Linkers in dieser Position immer noch einen Einfluss auf die Assoziation besitzt.

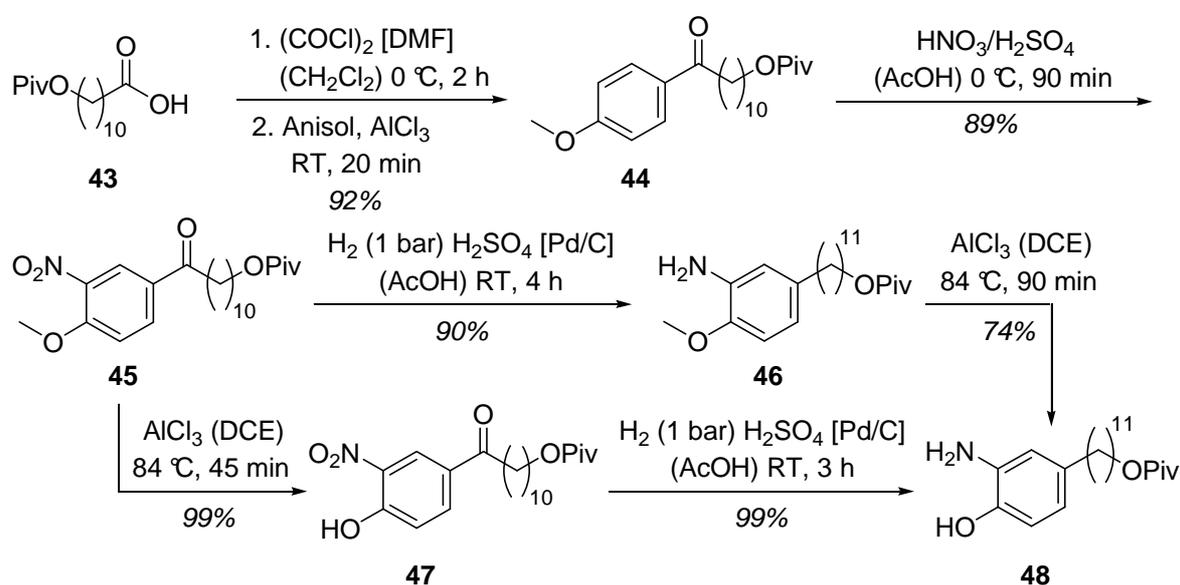
Die Syntheseroute **B** zur Herstellung des Schild-Fragments **48** startete mit der Umsetzung der kommerziell erhältlichen 11-Bromundecansäure (**39**) mit Natriumhydroxid zur 11-Hydroxyundecansäure (**40**) in 83% Ausbeute (Schema 19).^[114] Die anschließende Veresterung der Säure **40** unter sauren Bedingungen zum Methyl ester **41** verlief nahezu quantitativ.^[115]



Schema 19: Synthese der 11-(Pivaloyloxy)undecansäure (**43**)

Die Schützung der Alkoholgruppe von **41** wurde nicht optimiert und der daraus resultierende Pivalylester **42** konnte in nur 53% Ausbeute isoliert werden.^[116] Anschließend wurde der

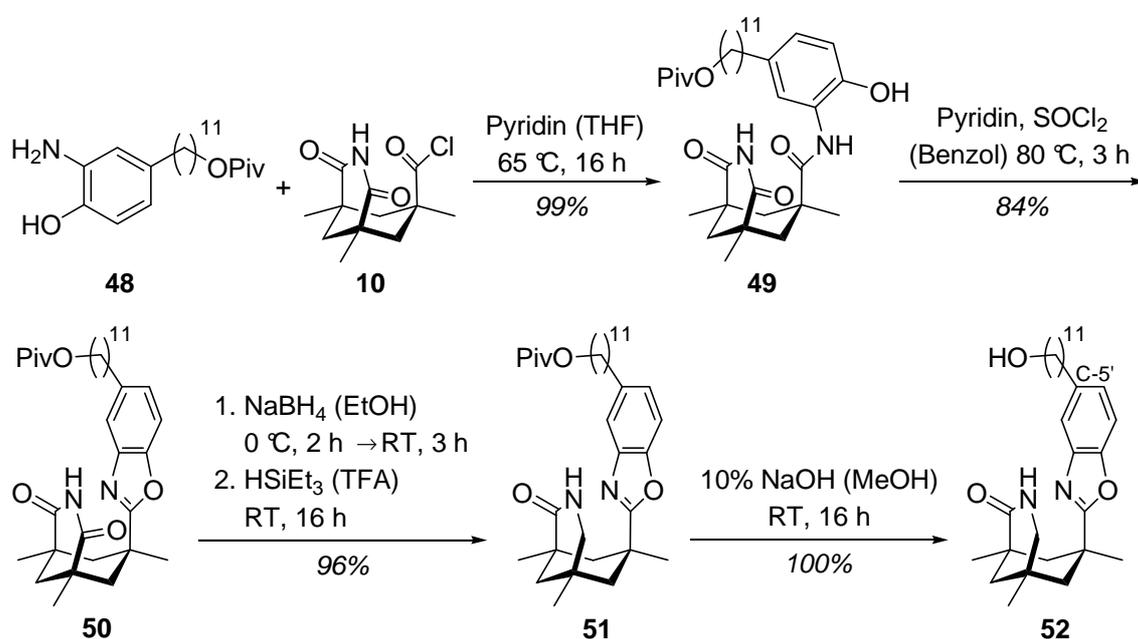
Methylester **42** wieder zur Säure **43** verseift. Diese selektive Verseifung in Gegenwart des Pivaloats war aufgrund der unterschiedlichen sterischen Hinderung beider Ester möglich. Allerdings führten zu lange Reaktionszeiten ebenfalls zu einer langsamen Verseifung des Pivaloylesters.^[116] Nach Aktivierung der Carbonsäure **43** zum Säurechlorid^[116] wurde eine Friedel-Crafts-Acylierung an Anisol durchgeführt (Schema 20).^[117-119] Die anschließende Nitrierung von **44** verlief regioselektiv zur gewünschten 3-Nitroverbindung **45**.^[120] Die gleichzeitige Reduktion von Nitro- und Carbonylgruppe mit Wasserstoff^[121] zum Aminoanisol **46** und die anschließende Entschützung der aromatischen Methoxygruppe mit Aluminiumtrichlorid^[120] führte zum Aminoalkohol **48**, der als fertiges Schild-Fragment zur Kondensation mit dem Säurechlorid **10** eingesetzt werden konnte.



Schema 20: Synthese des Aminoalkohols **48**

Allerdings war die Ausbeute über die beiden letzten Stufen mit 67% nur annähernd zufriedenstellend. Wurden allerdings die beiden letzten Synthesestufen miteinander vertauscht, indem zunächst die Methoxygruppe zum Nitrophenol **47** entschützt und anschließend die Carbonyl- und Nitrogruppe reduziert wurden, erhielt man den Aminoalkohol **48**, mit fast quantitativer Ausbeute über beide Stufen. Leider kam man bei der Reduktion nicht ohne den Zusatz von stöchiometrischen Mengen an konzentrierter Schwefelsäure aus. Unter milderer Bedingungen bei der Verwendung von Methanol als Lösungsmittel ohne Zusatz von Schwefelsäure erhielt man als Nebenprodukt die Reduktion zum Alkohol, der sich nicht weiter reduzieren ließ. Eine Entschützung der aromatischen Methoxygruppe mit Bortribromid führte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen entweder zur Isolierung des Ausgangsmaterials oder zu dessen vollständiger Zersetzung.

Der erhaltene Aminoalkohol **48** wurde mit dem Säurechlorid **10** unter literaturbekannten Bedingungen weiter umgesetzt (Schema 21).^[42,103] Der Amidbildung zu **49** folgte die Zyklisierung zum Benzoxazol **50**. Die zweistufige Reduktion des Imids über das *N,O*-Halbaminal zum Lactam **51**, das als Racemat erhalten wurde, verlief problemlos. Das Halbaminal konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden, eine direkte Umsetzung des Rohprodukts führte jedoch zu höheren Ausbeuten. Der Pivaloyl-ester **51** konnte auf der letzten Synthesestufe unter basischen Bedingungen quantitativ zum Alkohol **52** verseift werden.^[122] Die Trennung der beiden Enantiomere erfolgte mit semipräparativer HPLC an chiraler stationärer Phase. Beide Enantiomere konnten in einer Reinheit von über 99% *ee* erhalten werden.



Schema 21: Syntheseroute **B** zur Herstellung von Templat **52**

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration der beiden Enantiomere von Templat **52** wurden ¹H-NMR-Titrationsexperimente analog der in Kapitel 3.4 beschriebenen Vorgehensweise durchgeführt. Es wurde jeweils eine 0.015 M Lösung in Benzol-d₆ verwendet und als Referenz eineinhalb Äquivalente des enantiomerenreinen Templats (+)-**1** zugegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Anhand dieser Aufnahmen erkennt man deutlich, dass das N-H-Proton der linksdrehenden Verbindung (–)-**52** nach Zugabe der rechtsdrehenden Referenz (+)-**1** eine deutliche Verschiebung nach tiefem Feld erfuhr, während für (+)-**52** nach Zugabe nahezu keine Veränderung auftrat. Dementsprechend kann dem Templat (–)-**52** die (1*S*,5*S*,7*R*)-

Konfiguration am 3-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on-Gerüst zugeordnet werden, das rechtsdrehende Templat (+)-**52** besitzt somit die entgegengesetzte (*1R,5R,7S*)-Konfiguration.

Tabelle 4: Datensatz der $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsexperimente mit Templat **52** in Benzol- d_6

| Eintrag | Analyt | δ Analyt [ppm] | Referenz | δ Referenz [ppm] | $\Delta\delta$ Analyt (b-a) [ppm] |
|---------|----------------|-----------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 1a | (+)- 52 | 4.16 | - | - | -0.08 |
| 1b | (+)- 52 | 4.08 | (+)- 1 | 4.08 | |
| 2a | (-)- 52 | 4.04 | - | - | 0.69 |
| 2b | (-)- 52 | 4.73 | (+)- 1 | 4.54 | |

Vergleicht man die relative Verschiebung $\Delta\delta$ der N-H-Protonen im Fall der heterochiralen Komplexierung mit Referenz-Templat **1** von Tetrahydronaphthoimidazol-Templat **32** (0.32 ppm) mit dem Benzoxazol-Templat **52** (0.69 ppm), so lässt die stärkere Verschiebung des N-H-Protons im Fall von Templat **52** unter gleichen Versuchsbedingungen auf eine höhere Assoziation und somit auf eine mögliche höhere Enantioselektivität bei dessen Verwendung schließen.

Um die Stabilität des Templats für den Einsatz in photochemischen Reaktionen abschätzen zu können, wurde ein UV-Spektrum von Benzoxazol-Templat **52** aufgenommen (Abbildung 13). Im Vergleich zu Tetrahydronaphthoimidazol-Templat **32**, das noch eine leichte Absorption oberhalb von 300 nm aufweist, verzeichnet Benzoxazol-Templat **52** keine Absorption über 300 nm. Templat **52** sollte also für Photoreaktionen ab einer Wellenlänge von 300 nm eine hohe Stabilität besitzen.

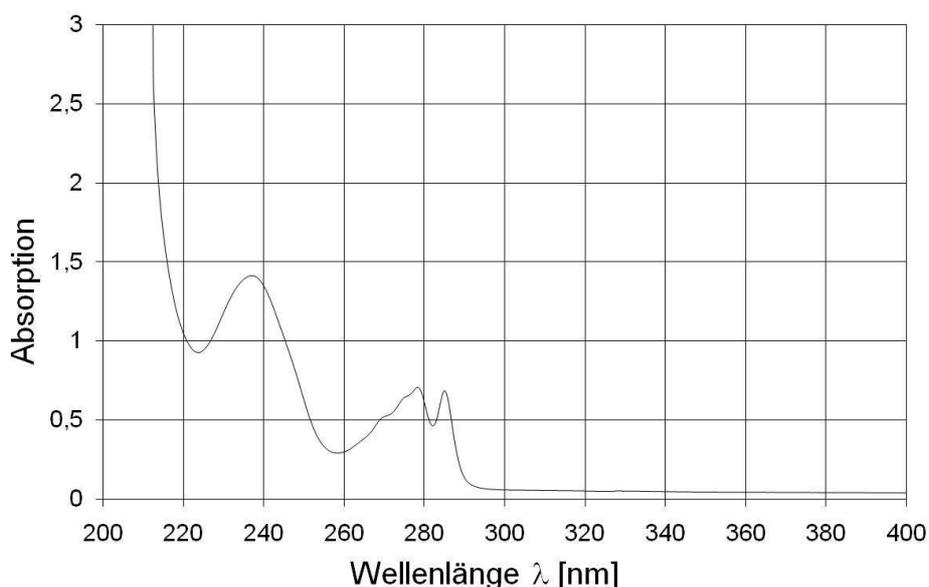
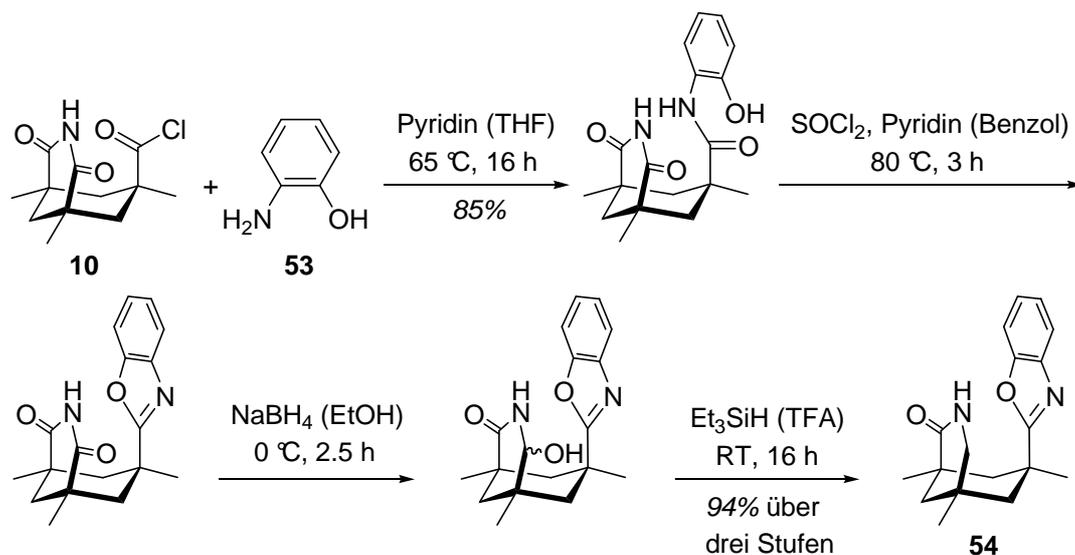


Abbildung 13: UV-Spektrum von Benzoxazol-Templat **52**

Um den Einfluss des Linkers am oberen Teil des Benzoxazolrückgrats auf die Selektivität bei der [2+2]-Photocycloaddition besser beurteilen zu können, sollte als zusätzliche Referenz zum klassischen Templat **1** ebenso das Benzoxazol-Templat **54** dienen. Letzteres besitzt – bis auf den Linker am Kohlenstoffatom C-5' – die gleiche Struktur wie Templat **52**.

Dieses bereits von *Rebek et al.* synthetisierte Templat^[42] wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-Hydroxyanilin (**53**) und dem Säurechlorid **10** in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 80% hergestellt (Schema 22). Die Trennung der beiden Enantiomere erfolgte durch semipräparative HPLC an chiraler stationärer Phase.



Schema 22: Synthese des Benzoxazol-Templats **54**

Die drei zur Verfügung stehenden Template wurden nun in der Testreaktion mit 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) eingesetzt (Schema 16) und auf ihre jeweilige Selektivität bei unterschiedlichen Temperaturen untersucht.

Als erstes wurde die Reaktion bei einer Temperatur von 30 °C durchgeführt. Das klassische Templat **1** zeigt hier bereits einen signifikanten Enantiomerenüberschuss von 39% *ee*, während der Enantiomerenüberschuss von Benzoxazol-Templat **52** mit Linker den Enantiomerenüberschuss von Benzoxazol-Templat **54** mit 16% *ee* gegenüber 7% *ee* leicht übersteigt (Tabelle 5, Einträge 1-3).

Das Zustandekommen der jeweiligen Enantiomerenüberschüsse lässt sich durch einfache Überlegungen erklären. Die von *H. Bergmann* durchgeführten Experimente haben gezeigt, dass bei Templat **1** von einer vollständigen Seitendifferenzierung ausgegangen werden kann.^[43,45,48] Dies bedeutet auf der anderen Seite, dass bei einer Temperatur von 30 °C keine

besonders hohe Assoziation des Substrats mit Templat **1** vorliegt. Dies würde den geringen Enantiomerenüberschuss von 39% *ee* gut erklären.

Tabelle 5: [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)

| Eintrag ^[a] | Templat | T [°C] | Äquivalente | <i>ee</i> [%] ^[b] |
|------------------------|----------------|--------|-------------|------------------------------|
| 1 ^[c] | (-)- 1 | 30 | 2.1 | 39 |
| 2 | (+)- 54 | 30 | 2.1 | 7 |
| 3 | (-)- 52 | 30 | 2.1 | 16 |
| 4 | (+)- 1 | -15 | 2.1 | 77 |
| 5 | (+)- 54 | -15 | 2.1 | 39 |
| 6 | (-)- 52 | -15 | 2.1 | 36 |
| 7 | (+)- 52 | -15 | 4.9 | 56 |
| 8 ^[c] | (-)- 1 | -60 | 2.6 | 92 |
| 9 | (+)- 54 | -60 | 2.1 | 57 |
| 10 | (-)- 52 | -60 | 2.1 | 47 |
| 11 | (-)- 55 | -60 | 2.1 | 46 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300$ nm) 5.0 mM Lösung in Toluol, 2 h.

^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] Reaktionsdauer 4 h.

Zur Begründung des niedrigeren Enantiomerenüberschusses bei Benzoxazol **54** von 7% *ee* kann zunächst angenommen werden, dass die beiden Assoziationskonstanten von **1** und **54** aufgrund ihrer ähnlichen Struktur näherungsweise gleich groß sind. Die Ursache für den niedrigeren Enantiomerenüberschuss von **54** im Vergleich zu **1** kann somit nur mit einer unvollständigen Seitendifferenzierung zusammenhängen. Diese Schlussfolgerung entspricht den Erwartungen und dem Modell, da das Rückgrat von **54** sterisch bedeutend kleiner ist als das Rückgrat von Templat **1** (Abbildung 14). Für das Benzoxazol-Templat **52** mit Linker ist der sterische Anspruch des Rückgrats durch die zusätzliche Seitenkette am Aromaten größer als für **54** und dementsprechend führt die bessere Seitendifferenzierung bei **52** zu einem höheren Enantiomerenüberschuss von 16% *ee*. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die freie Drehbarkeit des Linkers eine Assoziation des Substrats am Templat und somit die Selektivität beeinträchtigt. Dieser Einfluss scheint jedoch bei einer Temperatur von 30 °C nur von geringer Bedeutung zu sein.

Nach der Testreihe bei einer Temperatur von 30 °C wurde die Reaktion unter den gleichen Reaktionsbedingungen nur bei einer Temperatur von -15 °C durchgeführt. Dabei wurden

erneut alle drei Template miteinander verglichen. Erwartungsgemäß erhielt man für Templat **1** bereits einen guten Enantiomerenüberschuss von 77% *ee* (Eintrag 4). Ebenso konnte für die beiden Benzoxazol-Template ein jeweils höherer Enantiomerenüberschuss als bei 30 °C erreicht werden.

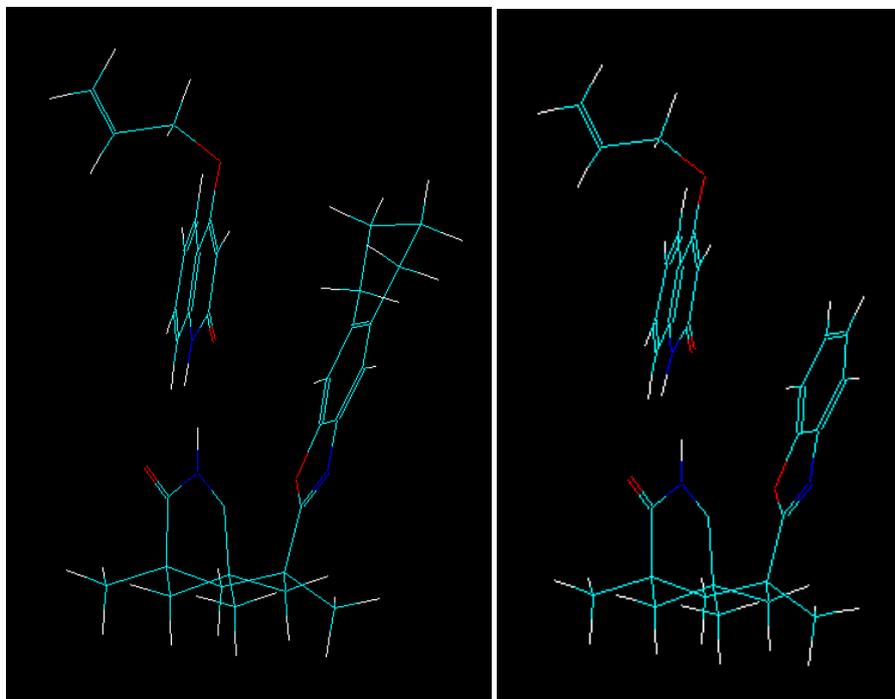


Abbildung 14: Modell zur Komplexierung von Substrat **2** an den Templaten (+)-**1** und (+)-**54**

Es stellte sich aber heraus, dass diesmal der Enantiomerenüberschuss im Fall von Templat **54** mit 39% *ee* leicht höher war als im Fall von Templat **52** mit 36% *ee* (Einträge 5 und 6). Das bedeutet, dass der Enantiomerenüberschuss von Templat **54** beim Absenken der Temperatur schneller steigt als für Templat **52**. Dieser Effekt kann durch die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstante *K* (*van't Hoff*-Gleichung) erklärt werden.

$$\left(\frac{\partial \ln K}{\partial T} \right)_p = - \frac{\Delta H_a}{RT^2}$$

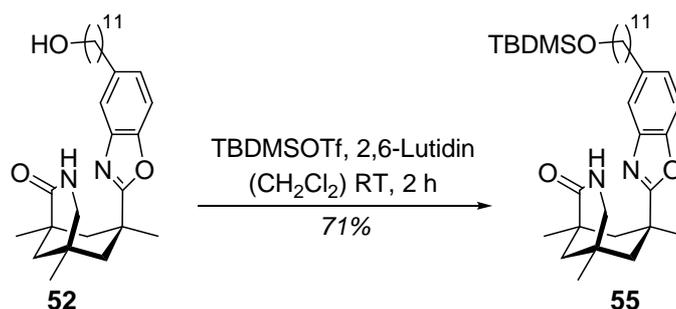
Aufgrund der Bildung von zwei Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und Templat und dem daraus resultierenden Energiegewinn ist die Assoziationsenthalpie ΔH_a negativ. Zudem ist davon auszugehen, dass die Assoziationsenthalpie im Fall des Templats **52** durch den frei drehbaren Linker am Kohlenstoffatom C-5' vom Betrag kleiner ist als im Fall des Templats **54**. Gemäß der *van't Hoff*-Gleichung führt eine kleinere negative Assoziationsenthalpie bei einer Temperaturabsenkung zu einer geringeren Verschiebung des Gleichgewichts zum Substrat-Templat-Komplex als eine entsprechend größere negative Assoziationsenthalpie wie für Templat **54**. Im letzteren Fall erhält man durch die stärkere Verschiebung des

Gleichgewichts zum Substrat-Templat-Komplex auch einen schnelleren Anstieg des Enantiomerenüberschusses beim Absenken der Temperatur. Dies steht im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen. Der Temperatureinfluss der Differenz der Aktivierungsenthalpien für die beiden möglichen Produkte auf das Verhältnis der beiden Geschwindigkeitskonstanten, die für die Seitendifferenzierung des Substrats verantwortlich sind, scheint für beide Substrat-Templat-Komplexe **2·52** und **2·54** gering zu sein und wird vom Temperatureinfluss der Assoziationsenthalpie überstiegen.

Ebenfalls wurde bei dieser Temperatur untersucht, ob die moderate Enantioselektivität der Reaktion aufgrund der beobachteten unvollständigen Assoziation durch einen höheren Überschuss an Templat **52** (von 2.1 Äquivalente auf 4.9 Äquivalente) gesteigert werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass dies sehr gut möglich ist und der Enantiomerenüberschuss von 36% *ee* auf 56% *ee* anstieg (Eintrag 7).

In einer dritten Testreihe wurde die Reaktion bei -60 °C unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Beim Vergleich der drei untersuchten Template **1**, **54** und **52** konnte Enantiomerenüberschüsse von 93% *ee*, 57% *ee* und 47% *ee* erzielt werden (Einträge 8-10). Für das klassische Templat **1** bedeutet dies, dass bei vollständiger Seitendifferenzierung nun auch eine fast vollständige Assoziation des Substrats am Templat erreicht werden konnte und die Reaktion fast ausschließlich am Templat in chiraler Umgebung stattfindet. Im Fall von Benzoxazol-Templat **54** unterstreicht diese Erkenntnis die Annahme, dass bei ähnlich hoher Assoziation die Seitendifferenzierung von **54** nicht annähernd vollständig ist. Vergleicht man nun Templat **52** und **54** miteinander, nimmt die Differenz der Enantiomerenüberschüsse weiter zu. Dieser Effekt wurde bereits beim Absenken der Temperatur auf -15 °C beobachtet und an gleicher Stelle erklärt.

Abschließend wurde der Einfluss der freien Hydroxygruppe am Linker auf den Enantiomerenüberschuss untersucht. Dazu wurde der freie Alkohol von Templat **52** als Silylether **55** geschützt (Schema 23) und ebenfalls in der [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) eingesetzt.



Schema 23: Synthese des TBDMS-geschützten Alkohols **55**

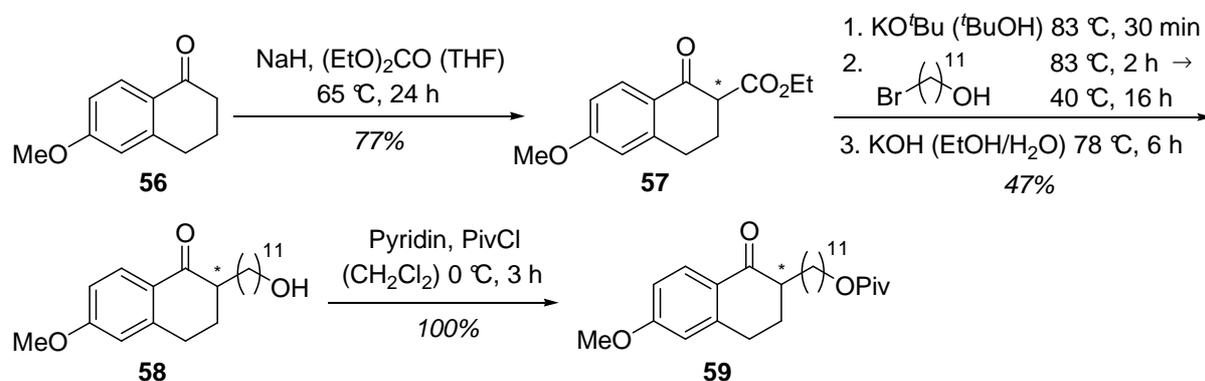
Ein Vergleich zwischen Templat **55** und **52** zeigt nur einen minimalen Unterschied an Enantioselectivität (46% *ee* gegen 47% *ee*). Die erhaltenen Daten liegen im Schwankungsbereich der Genauigkeit der Messinstrumente. Ein merkbarer Einfluss der freien Hydroxygruppe auf die Selektivität liegt aufgrund dieses Experiments nicht vor. Dieses Ergebnis konnte ebenso bei den Versuchen mit Templat **32** erhalten werden (Kapitel 3.5).

3.7. Syntheseroute C – das Tetrahydronaphthooxazol-Templat

Aus dem vorangegangenen Kapitel lässt sich die Erkenntnis ableiten, dass das Benzoxazolgrundgerüst von Templat **54** nicht ausreicht, um eine vollständige Seitendifferenzierung zu erzielen. Was *H. Bergmann* bereits während seiner Dissertation vermutet hat,^[43] konnte mit diesen Ergebnissen somit auch erstmals experimentell bestätigt werden.

Die Verlängerung des Schildes durch die Einführung des Linkers am Kohlenstoffatom C-5' des Benzoxazolrückgrats führte zwar zu einer größeren sterischen Abschirmung, der drehbare Linker befindet sich aber immer noch zu nah am Bindungsmotiv des Templates und verhindert eine hohe Assoziation des Substrats. Aus diesem Grund wurde nun die Syntheseroute **C** eingeschlagen. Hierbei entspricht das Rückgrat des Templates **70** exakt der Grundstruktur des Rückgrats des klassischen Templates **1**, mit Ausnahme der Seitenkette an Kohlenstoffatom C-6'. Das daraus resultierende Stereozentrum soll dabei idealerweise keinen Einfluss auf die Selektivität haben.

Für die Synthese von Templat **70** wurde das kommerziell erhältliche 6-Methoxy-1-tetralon (**56**) zunächst carboxyliert und in der α -Position des hergestellten β -Ketoesters **57** mit 11-Bromundecan-1-ol alkyliert (Schema 24).^[123]



Schema 24: Synthese des 2-substituierten 6-Methoxy-1-tetralons **59**

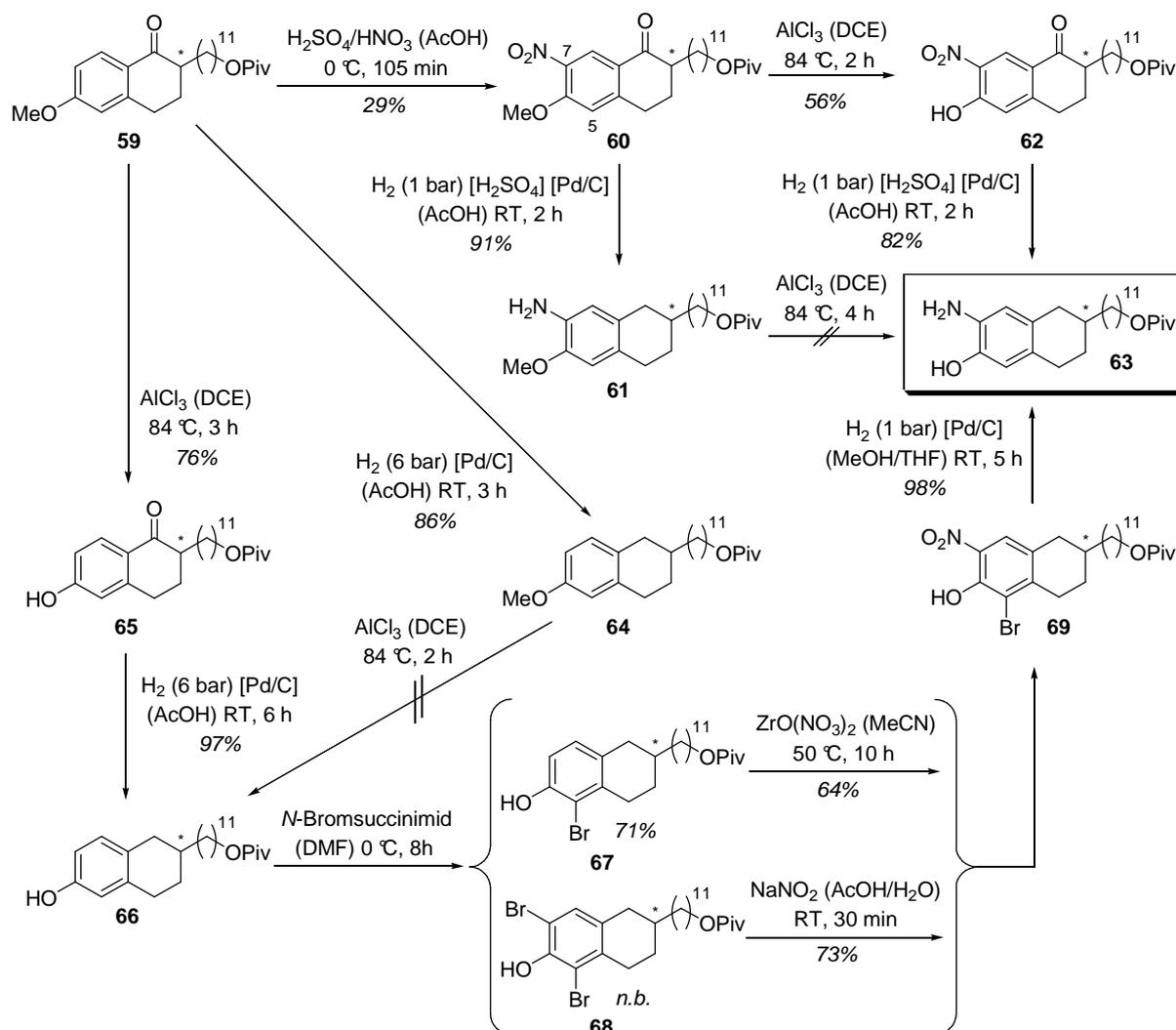
Nach Decarboxylierung^[123] erhielt man den Alkohol **58** in 47% Ausbeute, der quantitativ zum Pivaloyl-ester **59** weiter umgesetzt werden konnte.^[116] Die zweistufige Carboxylierungs-/Decarboxylierungssequenz wurde angewendet, um Mehrfachalkylierungen zu vermeiden. In der Tat konnte in einer direkten Alkylierungsreaktion von **56** das gewünschte Produkt **59** nur in geringen Ausbeuten isoliert werden. Die nächsten Transformationen zur Herstellung des aromatischen Aminoalkohols **63** waren Nitrierung, Methoxyentschützung und simultane Reduktion der Nitro- und Carbonylgruppe. Während der Optimierungsphase wurde festgestellt, dass es beim Vertauschen der optimalen Reihenfolge der Reaktionsschritte zu einem starken Einbruch der Ausbeuten oder zu überhaupt keiner Umsetzung kam. Dies hing damit zusammen, dass bei jedem einzelnen Reaktionsschritt die elektronischen und/oder sterischen Eigenschaften des Aromaten entscheidend verändert wurden und somit die Folgereaktion erheblich beeinflusst wurde.

Beispielsweise konnte nach Nitrierung von **59** mit Nitriersäure die entsprechende 7-Nitroverbindung **60** in 29% Ausbeute erhalten werden. Als Nebenprodukt konnten 31% der 5-Nitroverbindung isoliert werden (Schema 25). Wurde als nächstes die gemeinsame Reduktion von Nitro- und Carbonylgruppe durchgeführt, so gelang dies in 91% Ausbeute,^[121] bei der abschließenden Methoxyentschützung^[120] von **61** erhielt man jedoch keinen Umsatz.

Wurde auf der anderen Seite zunächst die Methoxygruppe zum 6-Hydroxy-1-tetralon **62** entschützt^[120] und anschließend reduziert,^[121] so erhielt man den gewünschten Aminoalkohol **63** in 13% Ausbeute über drei Stufen. Der Nachteil dieser Sequenz zum Aminoalkohol **63** lag allerdings nicht an der limitierten Auswahl an Reaktionspfaden zu **63** ausgehend von Nitroverbindung **60** und an der moderaten Ausbeute von **61** zum Nitroalkohol **62**, sondern hauptsächlich an der unselektiven Nitrierung im ersten Reaktionsschritt.

Aus diesem Grund wurde eine Syntheseroute entwickelt, die sich an der Synthese des Rückgrats des klassischen Templats **1** orientierte. Zunächst sollte 6-Hydroxytetralin **66** aus 6-Methoxy-1-tetralon **59** hergestellt werden. Mit dem Alkohol **66** könnte dann analog zur Literaturvorschrift für die Umsetzung von 5,6,7,8-Tetrahydronaphth-2-ol zu 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-ol der gewünschte Aminoalkohol **63** hergestellt werden.^[93,124] 6-Methoxy-1-tetralon **59** konnte unter hydrogenolytischen Bedingungen zum 6-Methoxytetralin **64** umgesetzt werden.^[125,126] Die anschließende Methoxyentschützung mit Aluminiumtrichlorid war wie im oberen Fall nicht möglich.^[120] Dies lag wohl daran, dass für dessen Umsetzung elektronenarme Aromaten nötig sind und diese nach der Reduktion der Carbonylgruppe nicht mehr vorhanden waren. Deshalb wurde die Methoxygruppe von **59** zuerst zum 6-Hydroxy-1-

tetralon **65** entschützt^[120] und anschließend die Carbonylgruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen zum 6-Hydroxytetralin **66** reduziert.^[125,126]



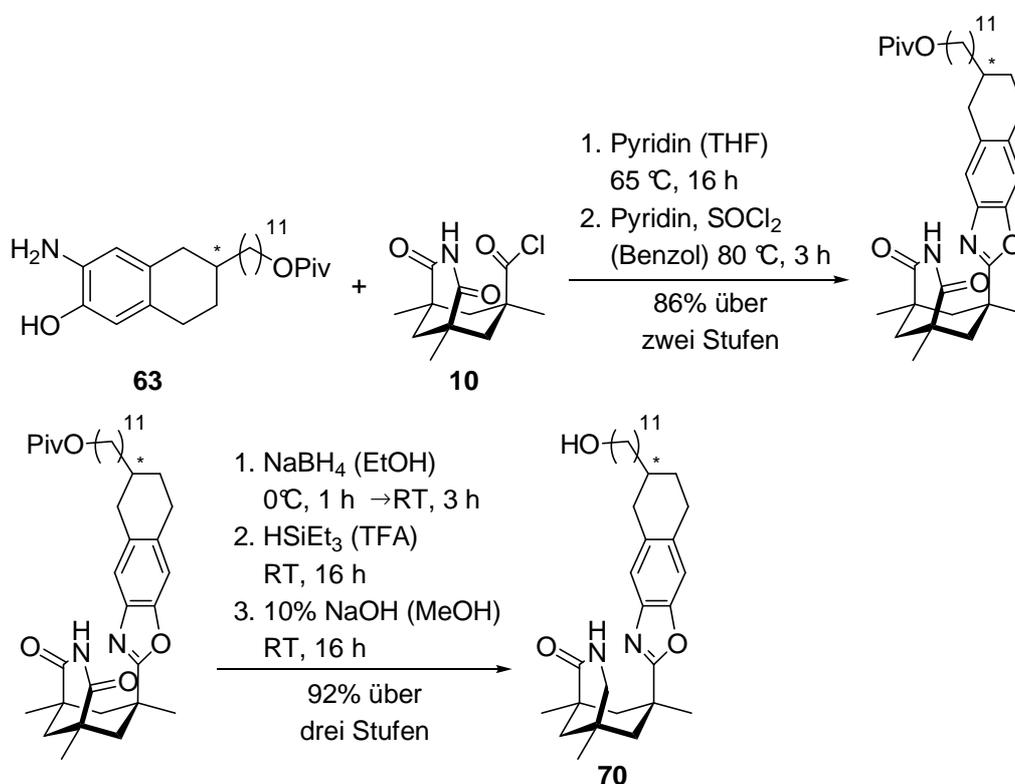
Schema 25: Reaktionspfade für die Synthese von Aminoalkohol **63**

Wie gezeigt konnte mit Nitriersäure keine Selektivität zwischen der 5- und der 7-Position des Aromaten erreicht werden. Für eine elektrophile aromatische Substitution sollte jedoch prinzipiell die 5-Position bevorzugt sein. Dies kann man sich zu Nutze machen, indem man in einer selektiven Reaktion unter milden Reaktionsbedingungen die 5-Position durch einen Substituenten blockiert und dadurch die eigentlich beabsichtigte Reaktion selektiv in die 7-Position steuert. Der Substituent sollte dabei die Eigenschaft besitzen, in einer darauffolgenden Reaktion wieder problemlos abgespalten werden zu können. Dieses Vorgehen wurde auch bei der Synthese des Rückgrats des klassischen Templates angewendet.

Diesem Konzept folgend wurde unter milden Reaktionsbedingungen bei der Verwendung von N -Bromsuccinimid als Bromierungsreagenz das gewünschte Bromid **67** in einem 16/1-Verhältnis für das gewünschte Regioisomer mit einer Ausbeute von 71% hergestellt.^[93]

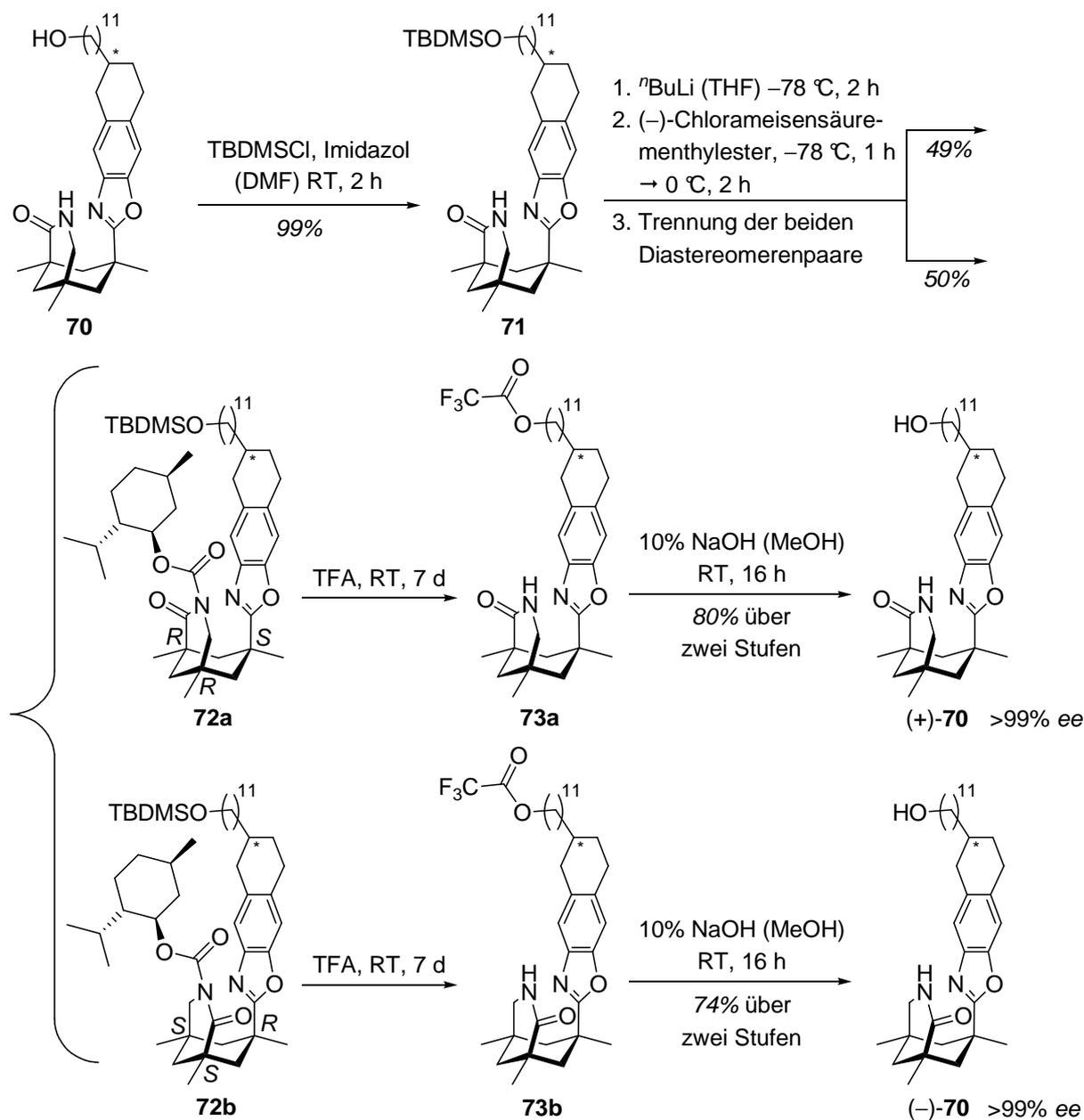
Gleichzeitig erhielt man auch etwas zweifach substituiertes Dibromid **68** als Nebenprodukt. Während Bromid **67** mit Zirkonylnitrat zum Nitrobromid **69** umgesetzt werden konnte,^[127] wurde aus dem Nebenprodukt **68** durch die Verwendung von Natriumnitrit ebenfalls das gewünschte Nitrobromid **69** synthetisiert.^[128] Nach spektroskopischen Untersuchungen konnten beide Verbindungen als identisch bestätigt werden. Der abschließende Schritt war die Reduktion der Nitrogruppe und die gleichzeitige Abspaltung des Bromids unter hydrogenolytischen Bedingungen.^[93] Man erhielt den Aminoalkohol **63** ausgehend von 6-Methoxy-1-tetralon **59** in 33% Ausbeute über vier Stufen.

Durch diesen optimierten Ansatz konnte das Rückgrat **63** im Gramm-Maßstab hergestellt und mit dem Säurechlorid **10** umgesetzt werden. In fünf Stufen erhielt man das chirale Templat **70** in 79% Ausbeute (Schema 26).



Schema 26: Synthese des chiralen Templats **70**

Die Reaktionsbedingungen waren der Synthesevorschrift für die Herstellung des chiralen Templats **52** (Kapitel 3.6) entnommen. Die Trennung in je ein Paar enantiomerenreiner Diastereomere erfolgte durch semipräparative HPLC an chiraler stationärer Phase. Ebenso konnte die Trennung der paarweisen Enantiomere durch die Verankerung eines chiralen Substituenten am Lactam erreicht werden (Schema 27). Je zwei der daraus resultierenden vier Diastereomere konnten so säulenchromatographisch getrennt und anschließend der chirale Substituent wieder abgespalten werden.



Schema 27: Trennung der Enantiomere durch Einführung eines chiralen Substituenten

Dieser Strategie folgend wurde der Alkohol **70** zunächst in den Silylether **71** überführt. Nach Einführung von (-)-Chlorameisensäurementhylester als chiraler Substituent am Lactam konnten nun die Diastereomerenpaare von **72** mit gegensätzlicher Konfiguration an den Kohlenstoffatomen C-1, C-5 und C-7 durch Säulenchromatographie voneinander getrennt werden.^[42] Der Grund für die gute Trennung liegt in der unterschiedlichen Polarität der beiden Diastereomerenpaare. Entscheidend hierfür ist die Ausrichtung der beiden Carbonylgruppen im Templat. Um die Wechselwirkungen zwischen der *iso*-Propylgruppe des chiralen Substituenten und dem Rückgrat des Templats zu minimieren, befinden sich die beiden Carbonylgruppen für ein Diastereomerenpaar in einer *anti*-Konformation und im anderen Fall in einer *syn*-Konformation. Die *syn*-Konformation führt zu einer wesentlich

polareren Verbindung, die deswegen von der Verbindung mit *anti*-Konformation säulen-chromatographisch abgetrennt werden konnte.

Bei der gleichzeitigen Abspaltung des chiralen Substituenten und der Silylschutzgruppe mit Trifluoressigsäure kam es zur ungewünschten Veresterung des freien Alkohols zum Trifluoressigsäureester **73**, der jedoch in einem zusätzlichen Syntheseschritt problemlos zum gewünschten Produkt **70** umgesetzt werden konnte. Beide enantiomerenreine Diastereomeren-paare konnten auf diese Weise in einer Reinheit von über 99% *ee* erhalten werden. Eine Optimierung der beiden letzten Synthesestufen in Bezug auf die Verkürzung der Reaktionszeiten und gleichzeitiger Vermeidung der ungewollten Veresterung des freien Alkohols wurde nicht durchgeführt, zahlreiche Alternativen wären jedoch vorhanden.^[129,130]

Um die Stabilität des Templats für den Einsatz in photochemischen Reaktionen abschätzen zu können, wurde ein UV-Spektrum von Templat **70** aufgenommen (Abbildung 15). Dabei konnte festgestellt werden, dass das Templat **70** bei einer Wellenlänge über 300 nm nur noch unwesentlich schwach absorbiert. Templat **70** sollte also für Photoreaktionen ab einer Wellenlänge von 300 nm eine hohe Stabilität besitzen.

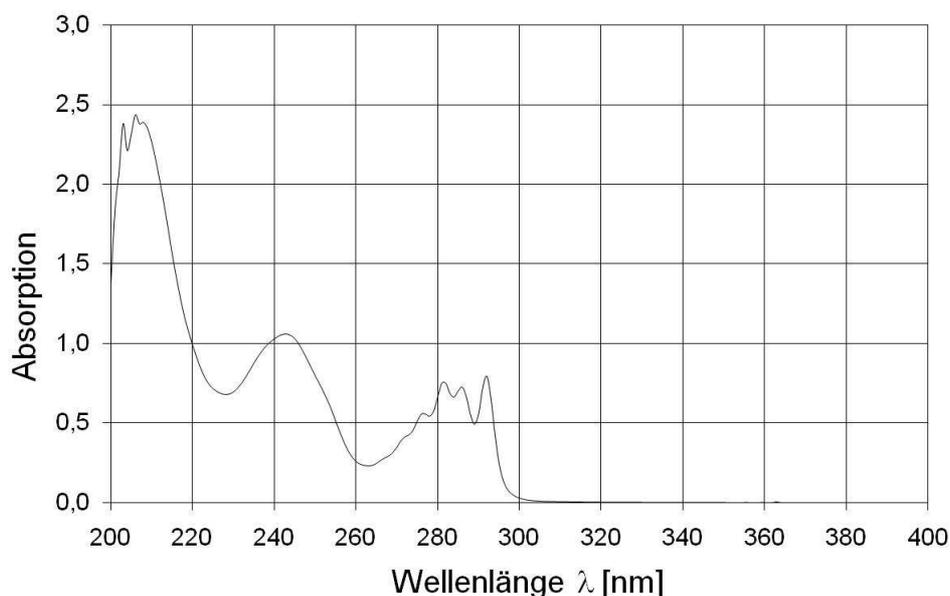


Abbildung 15: UV-Spektrum von Templat **70**

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration der beiden Paare enantiomerenreiner Diastereomere von Templat **70** wurden ¹H-NMR-Titrationsexperimente analog der Vorgehensweise wie in Kapitel 3.4 durchgeführt. Es wurde jeweils eine 0.015 M Lösung in Benzol-d₆ verwendet und als Referenz eineinhalb Äquivalente des enantiomerenreinen Templats (+)-**1** zugegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die beiden

angegebenen chemischen Verschiebungen für den Analyten entsprechen jeweils einem Signal des Paares der beiden nicht trennbaren Diastereomere.

Anhand dieser Aufnahmen erkennt man deutlich, dass die beiden N-H-Protonen des linksdrehenden Templates (–)-**70** nach Zugabe der rechtsdrehenden Referenz (+)-**1** eine deutliche Verschiebung nach tiefem Feld erfuhren, während für (+)-**70** nach Zugabe nahezu keine Veränderung auftrat. Dementsprechend kann dem Template (–)-**70** die (1*S*,5*S*,7*R*)-Konfiguration am 3-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on-Gerüst zugeordnet werden, das rechtsdrehende Template (+)-**70** besitzt somit die entgegengesetzte (1*R*,5*R*,7*S*)-Konfiguration.

Tabelle 6: Datensatz der ¹H-NMR-Titrationsexperimente mit Template **70** in Benzol-d₆

| Eintrag | Analyt | δ Analyt [ppm] | Referenz | δ Referenz [ppm] | Δδ Analyt (b-a) [ppm] |
|---------|----------------|----------------|---------------|------------------|-----------------------|
| 1a | (+)- 70 | 4.06/4.13 | - | - | 0.05 |
| 1b | (+)- 70 | 4.11/4.18 | (+)- 1 | 4.06 | |
| 2a | (–)- 70 | 4.06/4.13 | - | - | 0.92 |
| 2b | (–)- 70 | 5.00/5.02 | (+)- 1 | 4.61 | |

Vergleicht man die relative Verschiebung Δδ der N-H-Protonen im Fall der heterochiralen Komplexierung mit Referenz-Template **1** von Tetrahydronaphthoimidazol-Template **32** (0.32 ppm) und Benzoxazol-Template **52** (0.69 ppm) mit Tetrahydronaphthooxazol-Template **70** (0.92 ppm), so lässt die stärkere Verschiebung des N-H-Protons im Fall von Template **70** unter gleichen Versuchsbedingungen auf eine höhere Assoziation und somit auf eine mögliche höhere Enantioselektivität bei dessen Verwendung schließen.

Das chirale Template **70** wurde nun in einer Testreaktion mit Substrat **2** auf seine Selektivität untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Template **70** im Vergleich zum klassischen Template **1** einen ähnlich hohen Enantiomerenüberschuss liefert (Tabelle 7).

Tabelle 7: [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)

| Eintrag ^[a] | Template | Temperatur [°C] | Ausbeute ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | ee ^[b] [%] |
|------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|
| 1 | (+)- 1 | –60 | 77 | – ^[c] | 93 |
| 2 | (+)- 1 | –74 | – ^[c] | – ^[c] | 95 |
| 3 ^[d] | (+)- 70 | –74 | 100 (99) | 87 (96) | 93 (92) |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300$ nm) 2.6 Äq. Template, 5.2 mM Lösung in Toluol, 4 h. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] Nicht bestimmt. ^[d] In Klammern: Wiederholung des Versuchs unter gleichen Bedingungen

Während mit dem klassischen Templat **1** bei einer Temperatur von -74 °C ein Enantiomerenüberschuss von 95% *ee* erreicht werden konnte, erhielt man mit dem Templat **70** ein Enantiomerenüberschuss von 93% *ee*. In dieser Versuchsreihe wurde ebenso belegt, dass durch ein weiteres Absenken der Temperatur von -60 °C auf -74 °C in Gegenwart des klassischen Templats **1** die Assoziation und damit die Enantioselektivität der Reaktion weiter erhöht werden kann (Einträge 1 und 2).

Diese Daten bestätigen die Annahme, dass die Einführung des Linkers an einer Position weit entfernt vom Bindungsmotiv am oberen Ende des Schildes nur noch zu geringen Wechselwirkungen bei der Assoziation des Substrats am Lactam des Templats führt und sich Templat **70** somit für die Festphasensynthese hervorragend eignet. Der Einfluss des Stereozentrums am Kohlenstoffatom C-6' scheint für die Enantioselektivität der Reaktion allenfalls minimal zu sein. Die nahezu perfekten Ausbeuten unterstreichen die Wahl des Substrats **2** als ideales Testsystem bei der Überprüfung neuer Template mit einem Lactam-Bindungsmotiv auf ihre Selektivität.

Anhand älterer Arbeiten und den bisher erhaltenen Ergebnissen ist zwar bekannt, dass nach einer Bestrahlungsdauer von vier Stunden ein vollständiger Umsatz von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) erreicht werden konnte, die Kinetik der Reaktion wurde jedoch noch nicht untersucht. Da das 4-Allyloxy-2-chinolon als Testsystem auch für die Arbeiten mit den Polymer-gebundenen Templaten verwendet werden sollte, wurde abschließend der zeitliche Verlauf der Reaktion bezogen auf Umsatz und Enantiomerenüberschuss untersucht. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wie in Eintrag 3 (Tabelle 7), d.h. in Gegenwart von Templat (+)-**70** (2.6 Äquivalente), wurden in zeitlichen Abständen Proben genommen und analysiert (Abbildung 16).

Es stellte sich heraus, dass der Enantiomerenüberschuss über den gesamten Reaktionsverlauf konstant zwischen 94% *ee* und 95% *ee* lag. Überraschend war die kurze Reaktionszeit von 20 Minuten bis zum vollständigen Umsatz. Bislang wurde davon ausgegangen, dass eine Bestrahlungsdauer von vier Stunden nötig war. Die ungewöhnliche Kurvenform für eine Reaktion erster Ordnung hängt vermutlich damit zusammen, dass die Bestrahlungslampen erst nach einigen Minuten ihre volle Leistungsfähigkeit besaßen und sie davor nur einen Bruchteil der maximal möglichen Strahlung emittierten. Tatsächlich konnte ein exponentieller Dämpfungsfaktor für die Lampen berechnet werden, der den Kurvenverlauf erklären konnte.

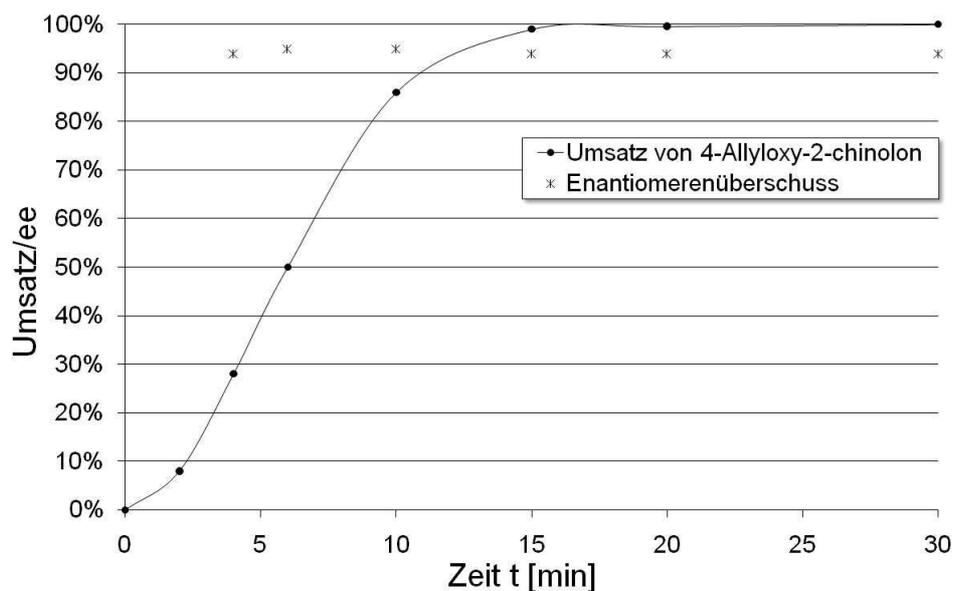


Abbildung 16: Kinetikmessung von **2** und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

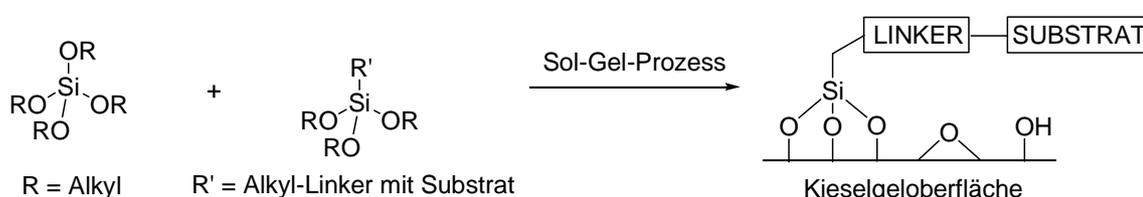
Abschließend wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen die Bestrahlung ohne Templat **70** durchgeführt. Nach vier Stunden konnte lediglich ein Umsatz von 38% erhalten werden. Dies hing damit zusammen, dass das 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) bei tiefen Temperaturen in Toluol nur schlecht löslich ist und ein Großteil des Substrats als Feststoff ausgefallen war. Eine ausreichend schnelle Reaktion findet allerdings nur in Lösung statt. In Gegenwart des Templats, das in Toluol bei -74 °C hinreichend löslich ist, kann die Löslichkeit des Substrates durch die Ausbildung des Substrat-Templat-Komplexes erhöht werden, die Reaktion verläuft schnell und enantioselektiv.

4. Immobilisierung von chiralen Templaten

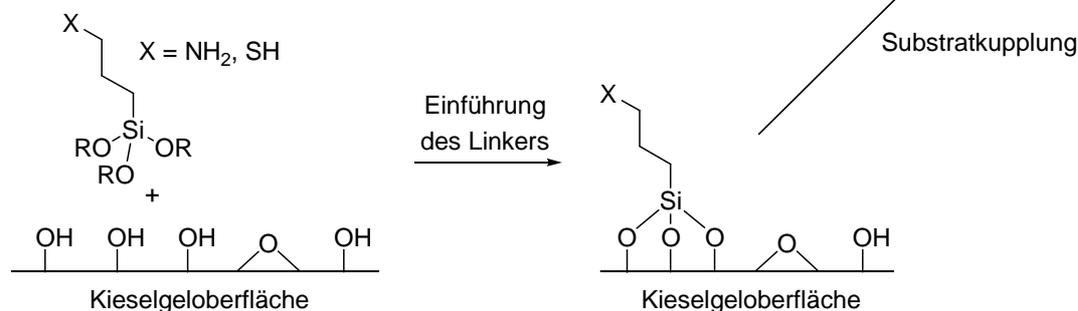
4.1. Immobilisierung auf Kieselgel

Kieselgel als feste Phase besitzt zahlreiche Anwendungen in der Katalyse, Chromatographie und Biotechnologie.^[131] Bei der Herstellung immobilisierter Kieselgele unterscheidet man prinzipiell zwischen zwei Verfahren. Zum einen können in einem Sol-Gel-Prozess aus Tetraalkoxysilanen und funktionalisierten Trialkoxysilanen Siloxane unterschiedlicher Größe synthetisiert werden (Schema 28). Zum anderen kann auf die Oberfläche eines kommerziell erhältlichen Kieselgels ein Linker verankert werden, der in einem zweiten Syntheseschritt das Substrat mit dem Kieselgel kovalent verbindet.

Sol-Gel-Prozess



Oberflächenmodifikation von Kieselgel



Schema 28: Verfahren zur Immobilisierung auf Kieselgel

Das in einer [2+2]-Photocycloaddition erfolgreich in Lösung getestete chirale Templat **70** (Kapitel 3.7) sollte mit der zweiten Methode (Oberflächenmodifikation von Kieselgel) an mesoporöses Kieselgel immobilisiert werden. Die langfristige Planung sah vor, die Glasinnenseite einer feinen Wendel oder eines Mikroreaktors^[132] (Abbildung 17) mit dem chiralen Templat zu überziehen, sodass bei Bestrahlung eine enantioselektive Photoreaktion an der Glasoberfläche stattfinden kann. Hierzu sollte zunächst die Glasoberfläche aktiviert werden,^[133,134] um die Anzahl der freien Silanolgruppen für die Verankerung des 3-Aminopropyltriethoxysilan-Linkers zu erhöhen.^[135-137] An diesem sollte dann das Templat über einen zusätzlichen Linker mit terminaler Säuregruppe durch eine Amidbindung verknüpft werden.^[134,138]

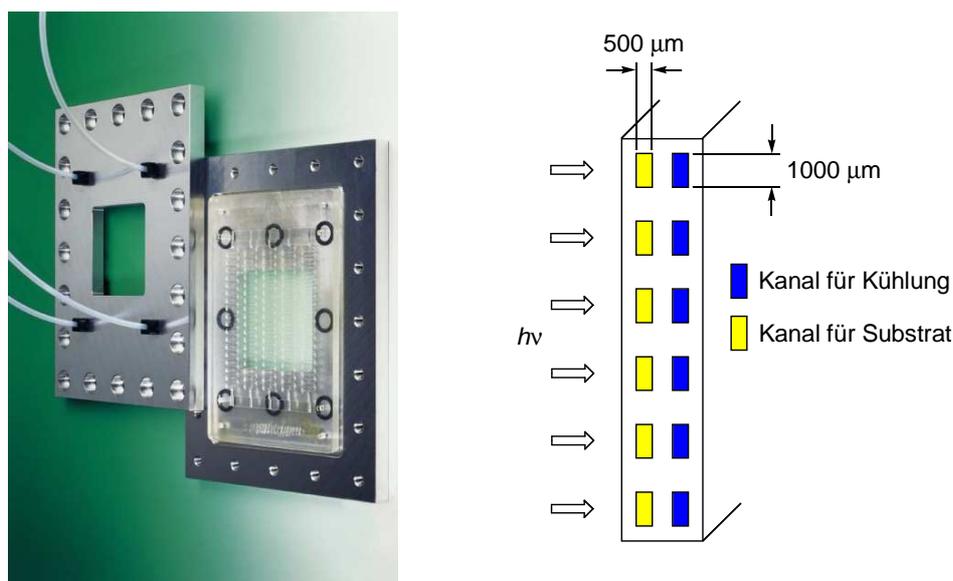
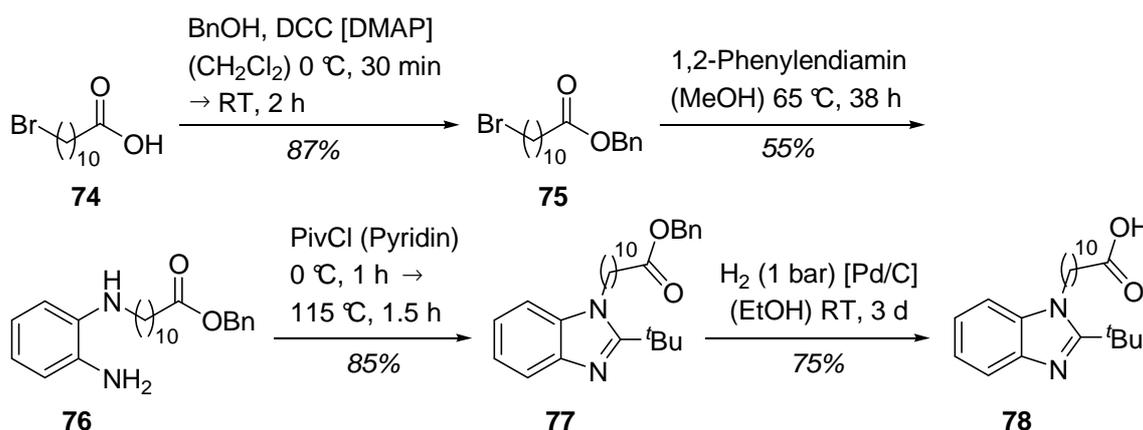


Abbildung 17: Mikroflowreaktor für eine kontinuierliche Reaktionsführung

Für diesen Ansatz sollten zunächst optimale Reaktionsbedingungen für eine Immobilisierung an einem geeigneten Testsystem gefunden werden. In einem zweiten Schritt standen die Charakterisierung der Oberfläche und die quantitative Bestimmung der Beladung des Testsystems an. Das vereinfachte und durch seine kurze Synthese schnell zugängliche Benzimidazol **78** sollte dabei als Testsystem genügen. Die Vereinfachung bestand im Ersatz des Cyclohexangrundgerüsts durch eine *tert*-Butylgruppe und die Verwendung eines verkürzten Rückgrats abgeleitet vom Rückgrat des Templats **32** in der Syntheseroute **A** (Kapitel 3.3). Ausgehend von 11-Bromundecansäure (**74**) konnte das Testsystem in nur vier Stufen hergestellt werden (Schema 29).

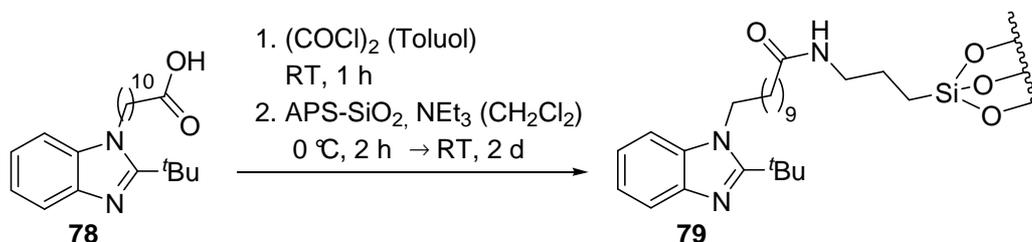


Schema 29: Synthese des Benzimidazol-Testsystems **78** für die Immobilisierung

Dabei wurde 11-Bromundecansäure (**74**) zunächst in den Benzylester **75** überführt,^[139] um anschließend eine selektive Monoalkylierung an 1,2-Phenylendiamin zu **76** durchzuführen.^[140] Nach Acylierung des monoalkylierten Diamins **76** und anschließender

thermischer Zyklisierung^[141] zum Benzimidazol **77** erfolgte die Entschützung des Benzylesters^[142] zur Säure **78** in einer Gesamtausbeute von 31% ausgehend von **74**.

Die Säure **78** wurde daraufhin in ihr Säurechlorid überführt und anschließend auf kommerziell erhältliches 3-Aminopropylsilyl-gebundenes Kieselgel immobilisiert (Schema 30).^[138]

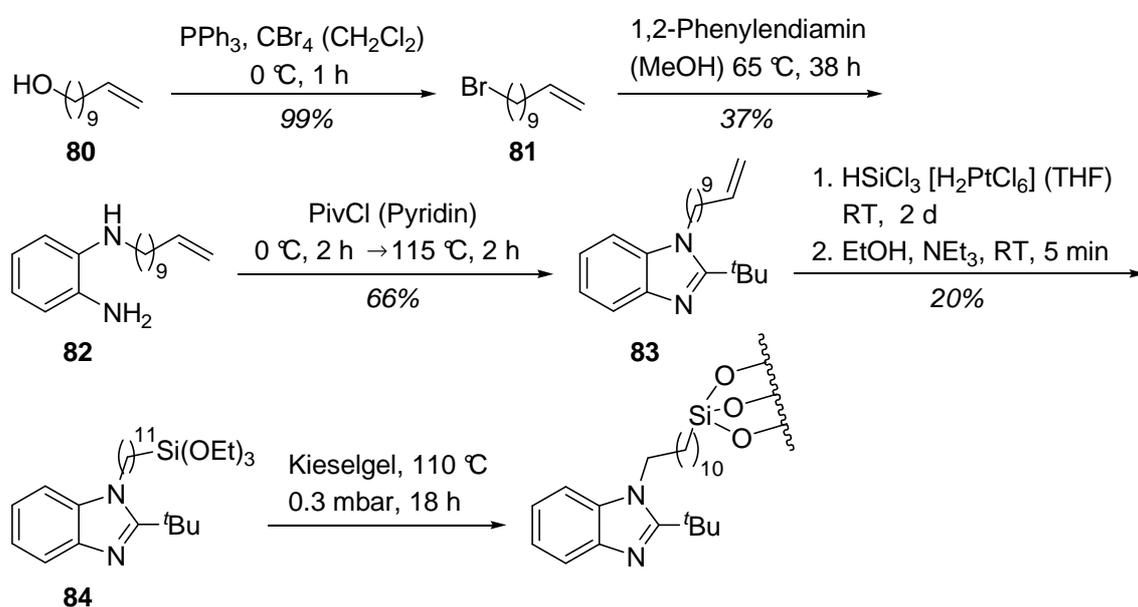


Schema 30: Immobilisierung von Säure **78** auf 3-Aminopropylsilyl-gebundenes Kieselgel

Die Charakterisierung des immobilisierten Benzimidazols sollte durch Festkörper-NMR-Spektroskopie erfolgen. Die Entwicklungen im Bereich der Kreuzpolarisation (CP)^[143] und des Magic-Angle Spinings (MAS)^[144] ermöglichen mittlerweile auch Festkörper-NMR-Messungen mit sehr guten Auflösungen, die annähernd im Bereich der Messungen in Lösung liegen. Heutzutage werden kombinierte Verfahren aus CP und MAP (¹³C- und ²⁹Si-CP-MAS-Festkörper-NMR-Messungen) standardmäßig eingesetzt, um Kieselgeloberflächen zu analysieren, auf denen organische Verbindungen (meist Liganden) verankert wurden.^[145,146] Mit dieser Methode konnte anhand von ¹H- und ¹³C-Festkörper-NMR-Messungen die gewünschte immobilisierte Verbindung **79** charakterisiert werden. Die Beladung konnte durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts auf 0.41 mmol g⁻¹ bestimmt werden.

Da die geknüpfte Amidbindung prinzipiell auch als Bindungsmotiv für Substrate mit einer Lactam- oder Amideinheit durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zur Verfügung stand und dieser Substrat-Linker-Komplex bei einer photochemischen Reaktion zu einem racemischen Produkt führen würde, wurde eine alternative Verknüpfungsmethode untersucht. Diese sah eine Hydrosilylierung an einem Templat vor, dessen Linker eine terminale Doppelbindung trägt. Anschließend sollte der Triethoxysilan-Linker an aktiviertem Kieselgel immobilisiert werden (Schema 31). Ausgehend von 11-Hydroxyundec-1-en (**80**) wurde in vier Stufen das Alkyltriethoxysilan **84** hergestellt. Allerdings erwies sich die Monoalkylierung^[140] von 1,2-Phenylendiamin mit 11-Bromundec-1-en^[147] (**81**) als schwierig, obwohl in analogen Versuchen mit 11-Bromundecansäurebenzylester (**75**) (Schema 29) eine wesentlich bessere Ausbeute erzielt werden konnte. Das gewünschte monoalkylierte Diamin **82** konnte in nur 37% Ausbeute isoliert werden. Auch die Acylierung mit anschließender Zyklisierung^[141] zum

entsprechenden Benzimidazol **83** verlief nur in moderaten Ausbeuten. Die Hydro-silylierung^[148,149] mit anschließender Substitution der Chloratome des Trichlorsilans in das entsprechende Triethoxysilan **84** brachte die Syntheseroute dann zum Scheitern. Trotz Optimierungsversuche mit unterschiedlichen Katalysatoren, Lösungsmitteln, Äquivalenten an Substraten und Temperatur konnte nur eine maximale Ausbeute von 20% erzielt werden. Der Umsatz war ebenfalls gering und konnte unter keinen Bedingungen ohne gleichzeitige Zersetzung des Substrats erhöht werden. Mit den vorhandenen Mengen an Triethoxysilan **84** wurde dennoch die Festphasensynthese an Kieselgel durchgeführt.^[149] Hierbei stellte sich heraus, dass eine Beladung von 0.28 mmol Benzimidazol pro Gramm Kieselgel erzielt werden konnte (Bestimmung durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts).



Schema 31: Immobilisierung von Alkyltriethoxysilan **84** auf Kieselgel

Aufgrund der Tatsache, dass die Kieselgeloberfläche mit ihren freien Hydroxy- und Siloxangruppen sehr polar und zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen befähigt ist, was wiederum zu einer Konkurrenzreaktion mit dem eigentlichen Bindungsmotiv führen kann und die Transparenz des nicht quellfähigen Kieselgels als recht gering erachtet wurde, wurde die Immobilisierung auf Kieselgel trotz der erfolgreichen Kupplung auf zwei unterschiedlichen Wegen nicht weiter verfolgt.

4.2. Immobilisierung auf Polystyrol-Harze

Das am weitesten verbreitete Polymer zur Immobilisierung von Molekülen an der festen Phase ist das Merrifield-Harz **85**.^[150] Daneben gibt es eine Vielzahl an modifizierten Harze, die für bestimmte Anwendungen wesentliche Verbesserungen im Vergleich zum Merrifield-Harz bieten. Zwei dieser Harze (Wang-Harz **86** und JandaJel-Harz **87**) sind in Abbildung 18 dargestellt. Gemein haben all diese Harze das Polystyrolgrundgerüst. Die Unterschiede bestehen in der Variation und Beladung der Seitenkette an der *para*-Position des Aromaten zur Einführung von funktionellen Gruppen und an der Quervernetzung des an sich linearen unverzweigten Polystyrols. Beides beeinflusst die Quelleigenschaften^[151,152] und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Wahl des geeigneten Polymers. Darüber hinaus ist es möglich, durch unterschiedliche Polymerisationstechniken verschiedene Partikelgrößen herzustellen. Die meisten gängigen Polystyrol-Harze sind bereits mit verschiedensten funktionellen Gruppen und in unterschiedlichsten Partikelgrößen kommerziell erhältlich.

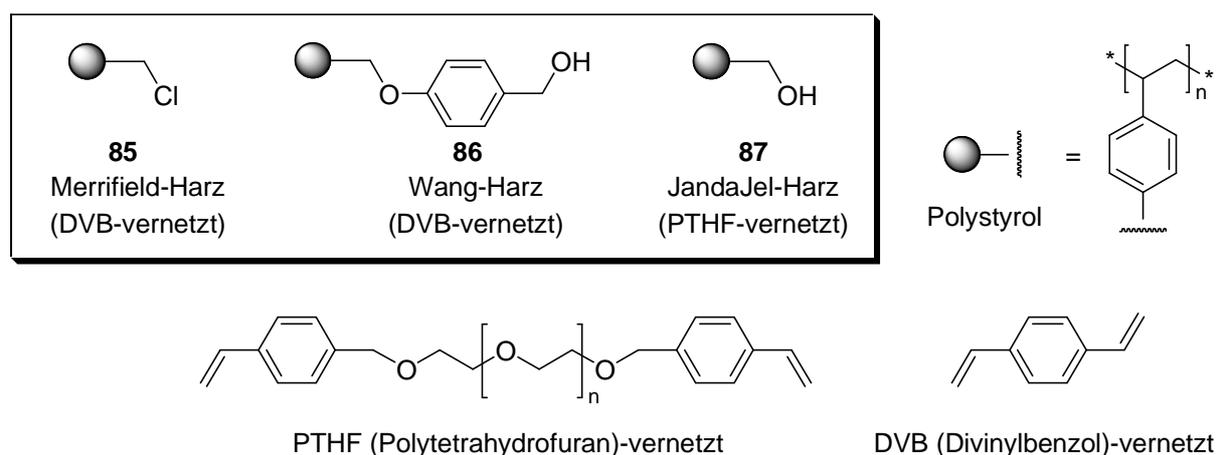
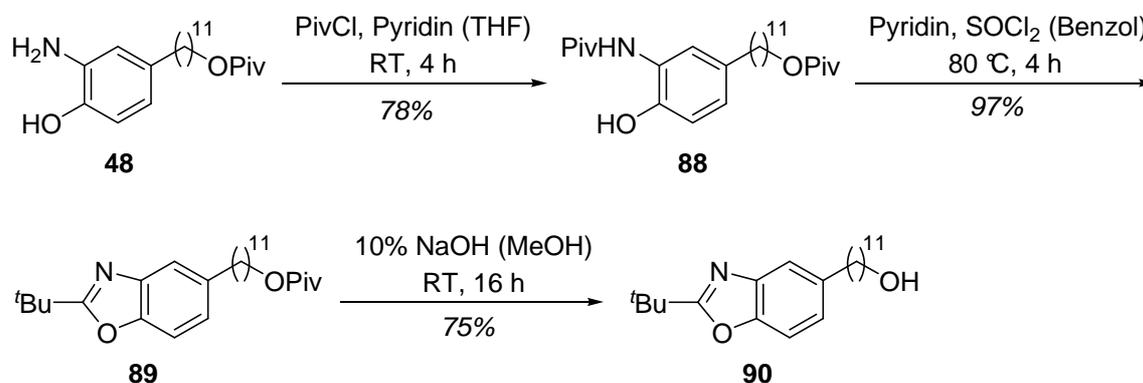


Abbildung 18: Verschiedene Polystyrol-Harze für die Anwendung in der Organischen Synthese

Aufgrund der reichlich vorhandenen Literaturpräzedenz beim Einsatz des Merrifield-Harzes und der Vielzahl an bereits umgesetzten Alkoholen mit diesem Harz,^[98,99,153,154] fiel die erste Wahl bei der Immobilisierung auf dieses System.

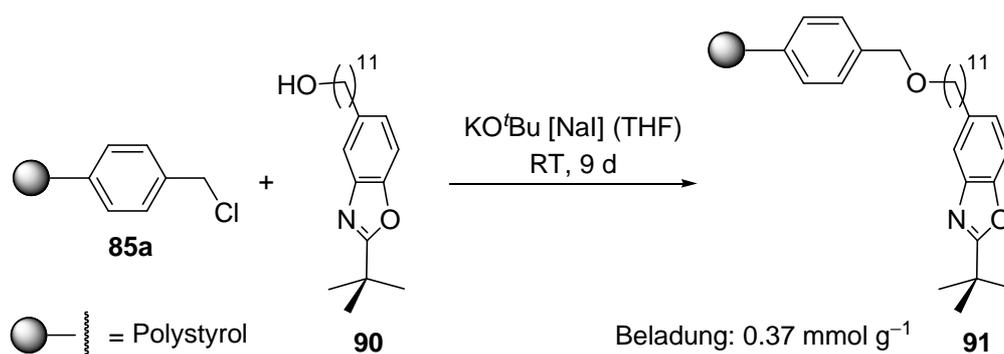
Um geeignete Reaktionsbedingungen zur Immobilisierung, Möglichkeiten zur Charakterisierung der Oberfläche und eine einfache Methode zur Bestimmung der Beladung zu finden, sollte als Testsystem das Benzoxazol **90** dienen. Anstatt des aufwendig zu synthetisierenden Cyclohexangrundgerüsts des Templats **52** wurde eine *tert*-Butylgruppe an dessen Stelle eingeführt. Das Testsystem bot sich aufgrund der Verfügbarkeit des Aminoalkohols **48** als Vorstufe an, der bei der Templatsynthese von **52** in großem Maßstab

hergestellt wurde. Das Testsystem **90** konnte in drei Stufen ausgehend von Aminoalkohol **48** analog zu den Reaktionsbedingungen bei Syntheseroute **B** in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 32). **48** wurde zunächst mit Pivaloylchlorid zum Pivaloylanilid **88** umgesetzt und im nachfolgenden Schritt zum Benzoxazol **89** zyklisiert. Dessen geschützter, terminaler Alkohol der Seitenkette wurde unter basischen Bedingungen zum freien Alkohol **90** verseift.



Schema 32: Synthese des Testsystems **90** zur Immobilisierung

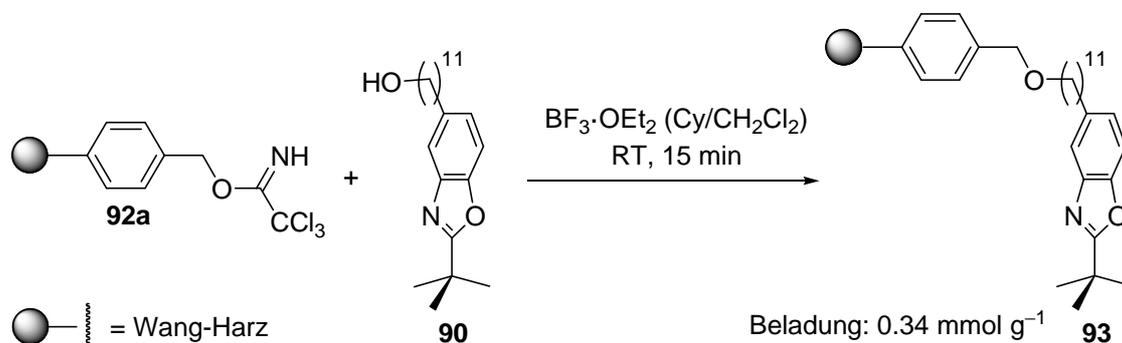
Für die ersten Experimente wurde chlormethyliertes Merrifield-Harz **85a** mit einer Beladung an Chlorid von 1.0 mmol g^{-1} und einer Partikelgröße von 32-40 mesh (400-500 μm) verwendet. Das Polymer war mit 1% Divinylbenzol quervernetzt. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Zeit, Additiv, Base, Äquivalente an Templat) konnte eine Beladung des Polymer-gebundenen Benzoxazols **91** von 0.37 mmol g^{-1} erreicht werden (bestimmt durch den Stickstoffgehalt der Elementaranalyse; Schema 33).^[98]



Schema 33: Immobilisierung des Alkohols **90** auf Merrifield-Harz **85a**

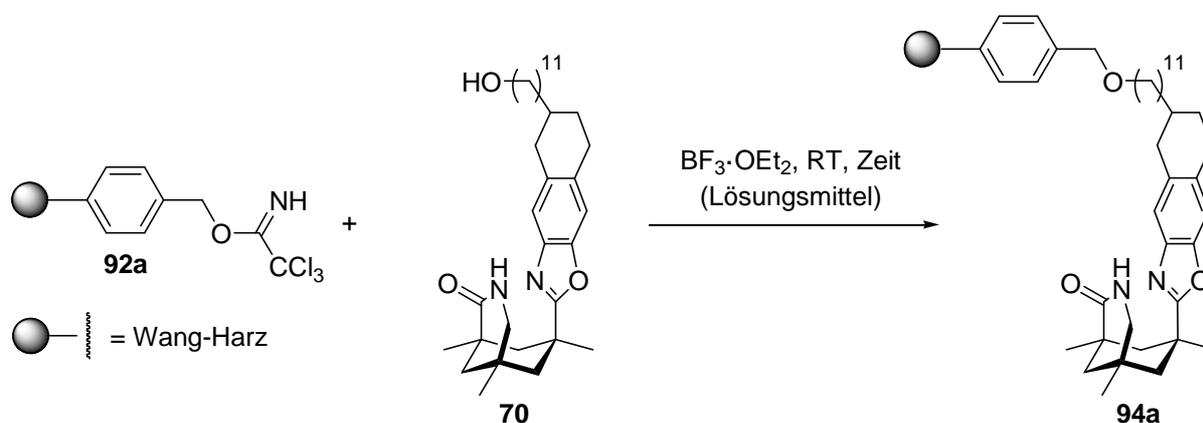
Aufgrund der langen Reaktionszeiten von bis zu neun Tagen, die für eine hohe Beladung notwendig waren, wurden andere Möglichkeiten der Verknüpfung des Alkohols **90** mit Polystyrol-Harzen untersucht. Das Augenmerk lag hierbei auf den Wang-Trichloracetimidaten, die aufgrund ihrer guten Abgangsgruppe für schnellere Reaktionszeiten sorgen sollten.^[100,101] In der Tat konnte bei der Verwendung des Wang-Trichloracetimidats

92a [Beladung 0.74 mmol g^{-1} , Partikelgröße 200-400 mesh (37-74 μm), 1% quervernetzt mit Divinylbenzol] innerhalb von 15 Minuten ein vollständiger Umsatz und eine Beladung des Wang-Harz-gebundenen Benzoxazols **93** von 0.34 mmol g^{-1} erzielt werden (Schema 34).



Schema 34: Immobilisierung des Alkohols **90** auf Wang-Trichloracetimidat **92a**

Anhand dieser aussichtsreichen Vorversuche und der Resultate aus der Templatsynthese (Kapitel 3.7) wurde nun die Immobilisierung des chiralen Templats **70** am Polymer **92a** durchgeführt (Schema 35). Nachdem unter identischen Versuchsbedingungen wie in den Testreaktionen nur eine Beladung des Wang-Harz-gebundenen Templats **94a** von 0.17 mmol g^{-1} erzielt werden konnte, wurden verschiedene Parameter (Lösungsmittel, Reaktionszeit, Äquivalente, Partikelgröße des Polymers) verändert, um deren Einfluss auf die Beladung zu untersuchen (Tabelle 8).



Schema 35: Immobilisierung des chiralen Templats **70** auf Wang-Trichloracetimidat **92a**

Dabei konnte gezeigt werden, dass sich längere Reaktionszeiten (Einträge 1-3) ebenso wenig auf die Beladung auswirkten wie der Wechsel des Lösungsmittels, so dass das Polymer besser quellen kann (Eintrag 4). Bezogen auf die endgültige Beladung in den Einträgen 1 bis 4 wurde effektiv nur eine geringe Menge an Templat verbraucht. Zwar kann das unverbrauchte Templat größtenteils wiedergewonnen werden, allerdings wäre der Einsatz eines geringeren Überschusses aus ökonomischer Sicht sinnvoller. Leider führte eine Verringerung der Äquivalente an Templat **70** zu einer geringeren Beladung (Eintrag 5). Letztlich wurde ein

Wang-Harz-gebundenes Trichloracetimidat **94b** mit einem größeren Partikeldurchmesser von 100-200 mesh (74-149 μm) bei gleichbleibender Beladung zur Immobilisierung von Templat **70** verwendet. Hierbei wurde beobachtet, dass die Beladung an Templat **70** von 0.17 mmol g^{-1} auf 0.09 mmol g^{-1} abnahm (Eintrag 6). Einige Trichloracetimidatgruppen waren wohl in den größeren Partikeln (im Inneren des Polymers) nur noch schlecht zugänglich und diese sterisch gehinderten Positionen konnten deshalb von den sterisch anspruchsvollen Templatmolekülen **70** nicht erreicht und somit auch nicht substituiert werden. Dies führte zu einer geringeren Beladung, was experimentell bestätigt werden konnte. Demzufolge eigneten sich Polymere mit kleinen Partikeldurchmessern besser für eine Immobilisierung.

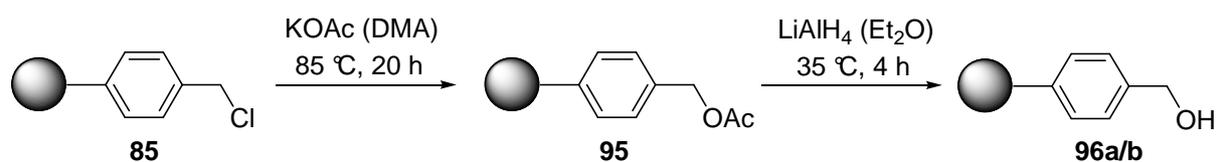
Tabelle 8: Einfluss verschiedener Parameter auf die Beladung von Wang-Harz-gebundenem Templat **94**

| Eintrag | Äq. 70 | Partikelgröße [mesh] | Lösungsmittel | Zeit [h] | Wang-Templat | Beladung [mmol g^{-1}] |
|---------|---------------|----------------------|------------------------------|----------|--------------|-----------------------------------|
| 1 | 2.0 | 200-400 | Cy/ CH_2Cl_2 | 1 | 94a | 0.17 |
| 2 | 2.0 | 200-400 | Cy/ CH_2Cl_2 | 3 | 94a | 0.17 |
| 3 | 2.0 | 200-400 | Cy/ CH_2Cl_2 | 16 | 94a | 0.17 |
| 4 | 2.0 | 200-400 | CH_2Cl_2 | 16 | 94a | 0.17 |
| 5 | 0.37 | 200-400 | Cy/ CH_2Cl_2 | 16 | 94a | 0.13 |
| 6 | 2.0 | 100-200 | Cy/ CH_2Cl_2 | 16 | 94b | 0.09 |

Mit dem immobilisierten Templat **94a** (Eintrag 1) konnten nun erste Bestrahlungsexperimente an Substrat **2** durchgeführt werden, um den Einfluss der Immobilisierung auf die Selektivität des Templats zu untersuchen. Diese Ergebnisse sowie alle weiteren Bestrahlungsexperimente mit den in diesem Kapitel synthetisierten Polymer-gebundenen Templaten sind in Kapitel 5 zusammengefasst.

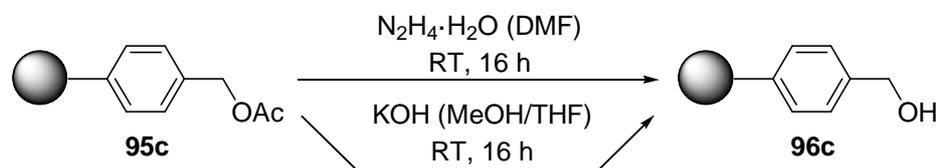
Aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit wurden zunächst ausschließlich Trichloracetimidat-Harze mit einer Beladung von 0.74 mmol g^{-1} eingesetzt. Diese Beschränkung wurde aufgehoben, indem verschiedene Trichloracetimidat-Harze **97a-c** ausgehend von den Merrifield-Harzen **85a-c** mit Beladungen höher als 0.74 mmol g^{-1} synthetisiert wurden (Beladungen, Partikelgrößen und Quervernetzung von **85a-c**: siehe Tabelle 9).

Eine direkte Substitution des Chlorids von Merrifield-Harz **85** mit Kaliumhydroxid gelang nicht, sodass eine zweistufige Synthese über den Essigsäureester **95** nötig wurde (Schema 36).



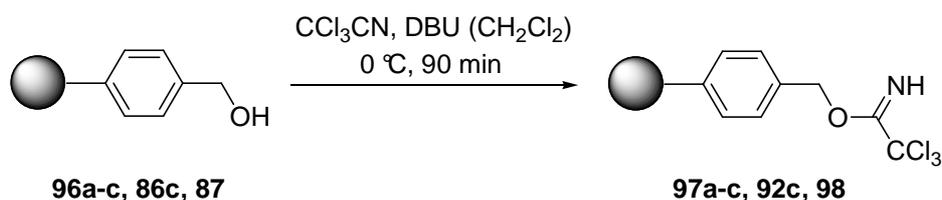
Schema 36: Synthese des Polystyrol-Harzes **96** mit einer Hydroxymethylgruppe

Nach erfolgreicher Substitution mit Kaliumacetat^[155] konnte im Fall der Polymere **95a/b** mit einer Beladung von 1.0 mmol g^{-1} und 1.7 mmol g^{-1} die Reduktion der Ester zu den Alkoholen **96a/b** durchgeführt werden.^[155] Für das Polymer **95c** mit einer Beladung von 4.5 mmol g^{-1} konnte allerdings kein Umsatz erzielt werden. Zwei alternative Routen unter der Verwendung von Hydrazinhydrat^[155] bzw. einer methanolischen Kaliumhydroxidlösung führten letztendlich doch zum gewünschten Produkt **96c** (Schema 37).



Schema 37: Alternative Routen zur Entschützung des Esters **95c** zum Alkohol **96c**

Die drei synthetisierten Polystyrol-Harze **96a-c** mit einer Hydroxymethylgruppe sowie das kommerziell erhältliche Wang-Harz **86c** [Beladung 2.9 mmol g^{-1} , Partikelgröße 100-200 mesh (74-149 μm), 1% quervernetzt mit Divinylbenzol] und JandaJel-Harz **87** [Beladung 1.0 mmol g^{-1} , Partikelgröße 200-400 mesh (37-74 μm), 1% quervernetzt mit PTHF] wurden erfolgreich mit Trichloracetonitril zu den Trichloracetimidaten **97a-c**, **92c** und **98** umgesetzt (Schema 38).



Schema 38: Synthese verschiedener Trichloracetimidat-Harze

In allen Fällen konnten sehr gute Beladungen ausgehend von der Ausgangsbeladung des eingesetzten Polymers erzielt werden (Tabelle 9). Für die Polystyrol-Harze **96a-c** mit Hydroxymethylgruppe wurde die Ausgangsbeladung des Merrifield-Harzes **85** zugrunde gelegt. Die Bestimmung der Beladungen erfolgte durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehaltes. An diese Trichloracetimide wurde nun das chirale Templat **70** unter den Bedingungen in Tabelle 8 (Eintrag 3) erfolgreich immobilisiert (Tabelle 10).

Tabelle 9: Beladung von Trichloracetimidat verschiedener Polymere

| Polymer | Partikelgröße [μm] | Quer- vernetzung | Anfangsbeladung [mmol g^{-1}] | Beladung Trichlor- acetimidat [mmol g^{-1}] |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------|---|--|
| Merrifield- Chlorid 85a | 400-500 | 1% DVB | 1.0 | 0.77 |
| Merrifield- Chlorid 85b | 37-74 | 1% DVB | 1.7 | 1.44 |
| Merrifield- Chlorid 85c | 37-74 | 1% DVB | 4.5 | 2.74 |
| Wang- Alkohol 86c | 74-149 | 1% DVB | 2.9 | 2.36 |
| JandaJel- Alkohol 87 | 37-74 | 2% PTHF | 1.0 | 0.96 |

Vergleicht man die Beladungen des Trichloracetimidats mit den Beladungen des Polymer-gebundenen Templats, so stellt man fest, dass für die DVB-quervernetzten Polymere jeweils nur ein Drittel der Trichloracetimidatgruppen substituiert werden konnten, während für das PTHF-quervernetzte JandaJel-Harz eine Substitutionsrate von fast 60% erreicht wurde.

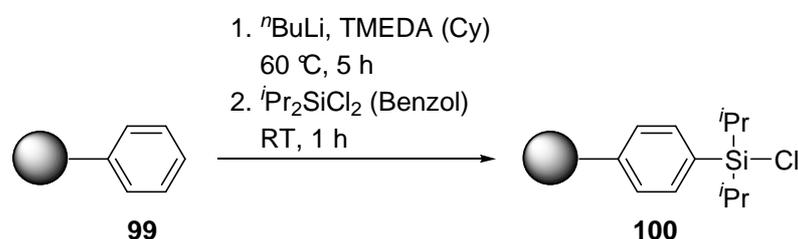
Tabelle 10: Beladung der Polymer-gebundenen Template

| Polymer | Anfangsbeladung [mmol g^{-1}] | Beladung Trichlor- acetimidat [mmol g^{-1}] | Beladung Polymer-gebundenes Templat [mmol g^{-1}] |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Merrifield- Chlorid 85a | 1.0 | 0.77 | 0.19 |
| Merrifield- Chlorid 85b | 1.7 | 1.44 | 0.43 |
| Merrifield- Chlorid 85c | 4.5 | 2.74 | 0.89 |
| Wang- Alkohol 86c | 2.9 | 2.36 | 0.84 |
| JandaJel- Alkohol 87 | 1.0 | 0.96 | 0.57 |

Dies hängt wohl mit der flexibleren Struktur des PTHF-Quervernetzers zusammen, die für eine bessere Quellbarkeit des Polymers sorgt.^[151,156] Dadurch wird die Zugänglichkeit der sterisch gehinderten Trichloracetimidatgruppen für das sterisch anspruchsvolle Templat **70** erhöht.

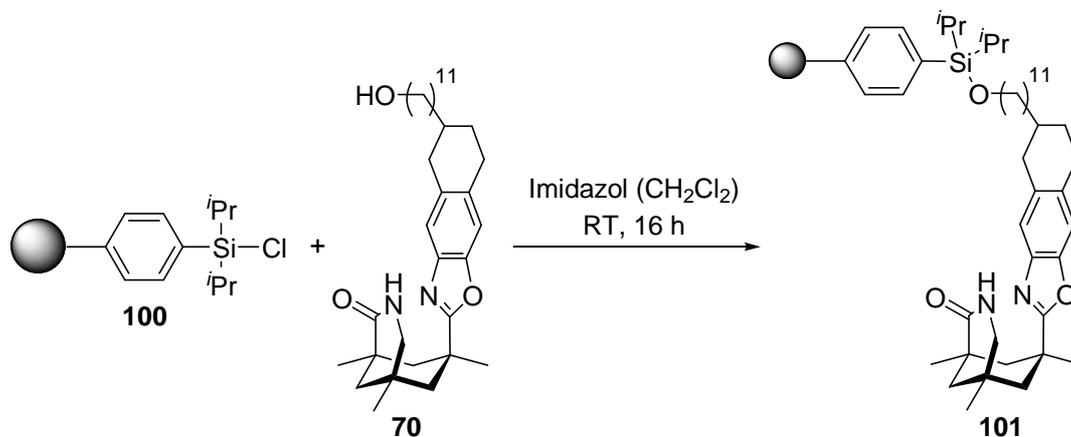
Abschließend zu den Synthesen der Polystyrol-gebundenen Template wurde eine weitere Möglichkeit untersucht, das Templat **70** zu immobilisieren. Dabei sollte eine unterschiedliche Verankerungsmethode als die bisherige Substitution von Trichloracetimidaten verwendet

werden. Immobilisierte Chlordi-*iso*-propylsilane werden in der Festphasensynthese eingesetzt, wenn die Abspaltung eines immobilisierten Substrats unter milden Bedingungen notwendig ist.^[157] Neben der Aussicht auf höhere Beladungen aufgrund der unterschiedlichen Verankerungsmethode wurde diese Syntheseroute auch aufgrund der einfachen Zugänglichkeit und der Flexibilität in der Auswahl der Polystyrol-Harze als Ausgangsmaterial in Verbindung mit der Variation möglicher Vernetzer zur besseren Quellbarkeit des Polymers durchgeführt. Zunächst konnte aus Polystyrol (100-200 mesh, 1% DVB-vernetzt) nach dessen Lithiierung am Aromaten und Abfangen der lithiierten Spezies mit Dichlordi-*iso*-propylsilan das Polystyrol-gebundene Chlordi-*iso*-propylsilan **100** mit einer Beladung von 1.41 mmol g⁻¹ synthetisiert werden (Schema 39).^[158]



Schema 39: Synthese des Polystyrol-gebundenen Chlordi-*iso*-propylsilans **100**

Anschließend wurde das Polymer-gebundene Chlordi-*iso*-propylsilan **100** mit Templat **70** umgesetzt (Schema 40).^[157] Die Beladung des Polystyrol-gebundenen Templats **101** betrug 0.27 mmol g⁻¹. Zwar ist diese Verankerungsmethode der an den Trichloracetimidaten nicht überlegen, dennoch stellt sie eine gute Alternative für eine mögliche Immobilisierung dar. Das Polystyrol-gebundene Templat **101** wurde ebenso auf seine Selektivität für enantioselektive Photoreaktionen untersucht (Kapitel 5.2).



Schema 40: Immobilisierung des Templats **70** auf Polystyrol-gebundenes Chlordi-*iso*-propylsilan **101**

4.3. Immobilisierung auf Polyethylenglykol

Polyethylenglykole (PEGs) haben sich über Jahre hinweg als eine hervorragende Alternative zu klassischen Polymeren der Festphasensynthese etabliert. Im Vergleich zu quervernetzten Polystyrolen und deren Derivate besitzen Polyethylenglykole die Eigenschaft in bestimmten Lösungsmitteln löslich zu sein, während sie in anderen Lösungsmitteln unlöslich sind. Die Löslichkeitseigenschaften des Polyethylenglykols dominieren hierbei die der mit ihnen verknüpften Substrate und Reagenzien. Diese Kombination macht es nun möglich, Reaktionen in einem geeigneten Lösungsmittel durchzuführen, in dem alle verwendeten Substanzen löslich sind, während nach der Reaktion durch einen Lösungsmittelwechsel Polyethylenglykol selektiv ausgefällt werden kann. Es kann dann bequem vom Reaktionsgemisch abfiltriert werden und bei Bedarf wiederverwendet werden. Durch diese Entwicklung ist es möglich geworden, die Vorteile der Festphasensynthese (einfache Aufarbeitung und Rückgewinnung) mit den Vorteilen der klassischen Reaktionsführung in Lösung (hohe Reaktivität und Selektivität, keine Diffusionsprobleme, einfache Analysemethoden) zu kombinieren.

Für diese Arbeit wurden drei unterschiedliche Polyethylenglykole mit unterschiedlichen Kettenlängen und verschieden substituierten endständigen funktionellen Gruppen ausgewählt (Abbildung 19).

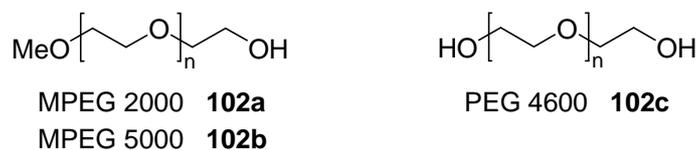
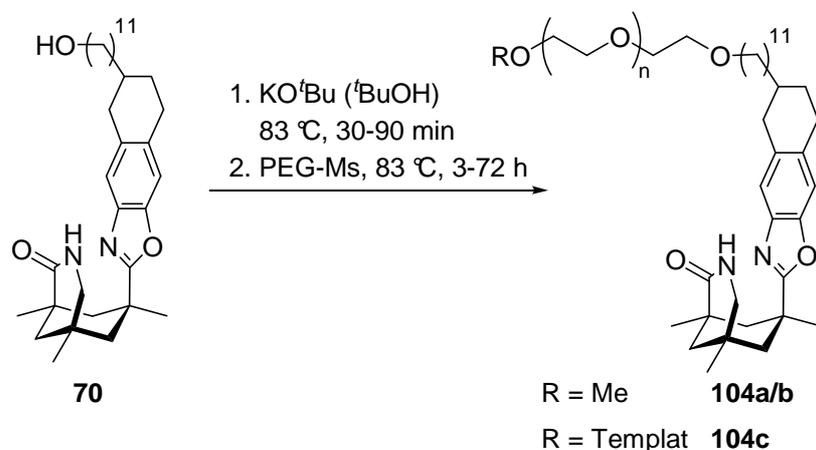


Abbildung 19: Eingesetzte Polyethylenglykole für die Immobilisierung

Dabei handelte es sich um zwei PEG-Monomethylether mit einem jeweiligen mittleren Molekulargewicht von 2000 g mol⁻¹ (MPEG 2000, **102a**) und 5000 g mol⁻¹ (MPEG 5000, **102b**) und einem PEG mit zwei freien terminalen Hydroxygruppen und einem mittleren Molekulargewicht von 4600 g mol⁻¹ (PEG 4600, **102c**).

Diese drei Polymere sollten an ihren freien Hydroxygruppen mit dem Templat **70** verknüpft werden. Hierzu war es nötig, die Alkohole zunächst in ihre Mesylate **103a-c** zu überführen (Schema 41). Die Verwendung von Trioctylamin als Hilfsbase anstelle des gängigen Triethylamins war dabei vorteilhaft.^[159] In der Tat ist für den Einsatz von Polyethylenglykolen eine einfache Aufarbeitung unerlässlich, bei der alle Reagenzien und Produkte in dem Lösungsmittel löslich sind, in dem das Polymer ausgefällt werden soll. Das beim Einsatz

MPEG 5000-Mesylats zeigte sich auch dadurch, dass nach 16 Stunden mit anschließender Aufarbeitung noch Mesylat-Reste im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu sehen waren. In allen anderen Experimenten wurde das Mesylat bei der Aufarbeitung vollständig solvolysiert.



Schema 42: Immobilisierung des Templats **70** auf verschiedene PEGs

In Kombination mit dessen hohem Molekulargewicht war das Verhältnis Anzahl an funktionellen Gruppen zu Masse des Polymers für MPEG 5000 besonders schlecht ($0.029 \text{ mmol g}^{-1}$) und deshalb für eine Anwendung als immobilisiertes Templat am schlechtesten geeignet. Längere Reaktionszeiten von 72 Stunden führten in den Fällen von MPEG 2000 und PEG 4600 schließlich zu akzeptablen Substitutionsraten von über 40%.

Tabelle 12: Ergebnisse der Immobilisierung des Templats **70** auf verschiedene PEGs

| Eintrag | R | M (PEG) [g mol ⁻¹] | Zeit [h] | Substitutions- rate [%] | Beladung [mmol g ⁻¹] | Ausbeute [%] |
|---------|----|-----------------------------------|-------------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 1 | Me | 2000 | 16 | 20 | 0.095 | 90 |
| 2 | Me | 2000 | 72 | 45 | 0.20 | 89 |
| 3 | Me | 5000 | 16 | 15 ^[a] | 0.029 | 87 |
| 4 | H | 4600 | 16 | 34 | 0.14 | 99 |
| 5 | H | 4600 | 72 | 42 | 0.17 | 99 |

^[a] Im Produkt wurden ebenfalls 15% MPEG 5000-Ms ermittelt

5. [2+2]-Photocycloadditionen mit chiralen Polymer-gebundenen Templaten

5.1. Einleitung

In der Organischen Photochemie spielten immobilisierte Reagenzien bislang fast keine Rolle. Eine Ausnahme bildet das kommerziell erhältliche Polystyrol-gebundene Bengal Rosa, das zur Sensibilisierung in Photooxidationen eingesetzt wird (Abbildung 20).^[162-164]

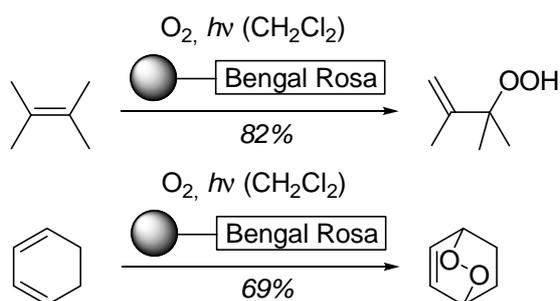
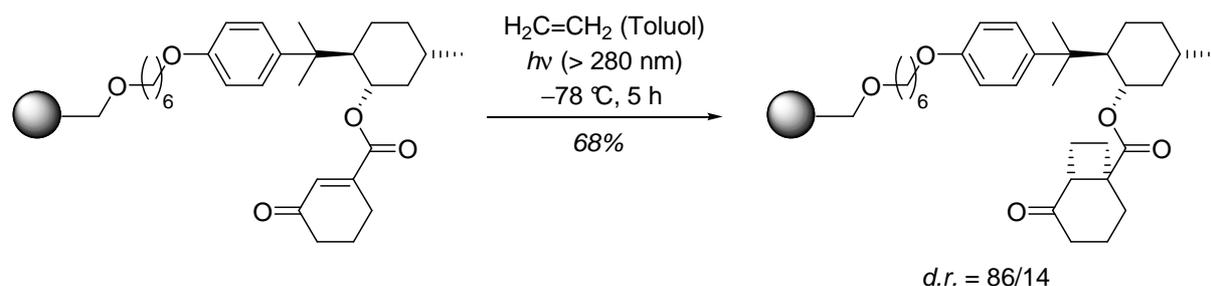


Abbildung 20: Photooxidation von Tetramethylethylen und 1,3-Cyclohexadien

Bengal Rosa zeigt lediglich in Lösung eine signifikante Sensibilisierung. Ein Vorteil der immobilisierten Form des Bengal Rosa ist nun die Durchführbarkeit der Photoreaktion in den Lösungsmitteln, in denen der Sensibilisator an sich nicht löslich ist, da für dessen Aktivität nun allein die Quellbarkeit des verwendeten Polymers entscheidend ist. Zudem besitzt das immobilisierte Bengal Rosa eine höhere Stabilität gegen Zersetzung und kann nach der Reaktion durch einfache Filtration vom Produkt abgetrennt sowie bei Bedarf wiederverwendet werden.

Darüber hinaus finden photolabile Schutzgruppen in der Festphasensynthese^[165] und chirale Polymere für Photoisomerisierungen Anwendung.^[166] Die Anzahl photochemischer Reaktionen von Polymer-gebundenen Substraten bleibt überschaubar.^[167,168] Eine diastereoselektive [2+2]-Photocycloaddition eines Polymer-gebundenen zyklischen chiralen Enons mit Ethen wurde von *Kakiuchi et al.* beschrieben (Schema 43).^[169] Dabei wurde ein chirales Auxiliar ausgehend von (-)-8-[(*p*-Methoxy)phenyl]menthol über einen Linker an ein PEG-Wang-Harz immobilisiert. Das Photoprodukt konnte in 68% Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von 86/14 erhalten werden. Unter basischen Bedingungen konnte es vom Polymer-gebundenen chiralen Auxiliar erfolgreich abgespalten und das Polymer wiederverwendet werden. Obwohl die Beladung des chiralen Auxiliars am Polymer durch Zersetzung nach drei Zyklen auf 50% abfiel, blieben Ausbeute und Diastereomerenüberschuss konstant hoch.



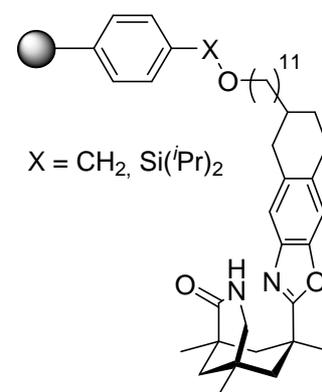
Schema 43: Diastereoselektive [2+2]-Photocycloaddition an der festen Phase

5.2. Polystyrol-gebundene Template

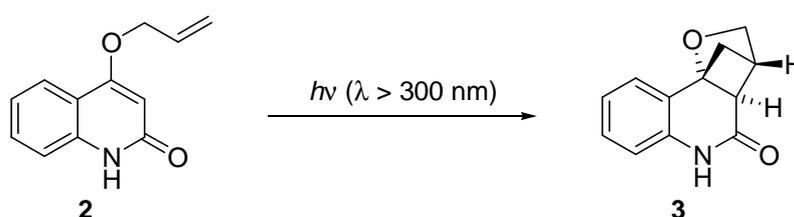
Mit den unter Kapitel 4.2 synthetisierten Polymer-gebundenen Templaten (Tabelle 13) wurden Bestrahlungsexperimente durchgeführt.

Tabelle 13: Verwendete Polymer-gebundenen Template für die Bestrahlungsexperimente

| Polymer-gebundenes Templat | Beladung an Templat [mmol g ⁻¹] | Partikelgröße [μm] |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Wang-Harz 94a | 0.17 | 37-74 |
| Wang-Harz 94c | 0.84 | 37-74 |
| Merrifield-Harz 105a | 0.19 | 400-500 |
| Merrifield-Harz 105b | 0.43 | 37-74 |
| Merrifield-Harz 105c | 0.89 | 37-74 |
| JandaJel-Harz 99 | 0.57 | 37-74 |
| Polystyrol 101 | 0.27 | 74-149 |



Dabei wurden in mehreren Versuchsreihen sämtliche Parameter bis auf die Bestrahlungswellenlänge variiert, um deren Einfluss auf Umsatz und Selektivität zu untersuchen. Die durchgeführte Testreaktion von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) ist zur Übersichtlichkeit nochmals in Schema 44 abgebildet.



Schema 44: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)

Stabilität des Polymer-gebundenen Templats

Für die ersten Experimente wurde das Wang-Harz-gebundene Templat (+)-**94a** mit einer Beladung von 0.17 mmol g^{-1} eingesetzt. Die Reaktionsbedingungen wurden so gewählt, dass sie mit den Versuchen in Lösung weitestgehend vergleichbar waren. Sowohl die Konzentration der Substratlösung als auch die Temperatur, die Zeit und der Durchmesser des Bestrahlungsrohres wurden den bisherigen Experimenten aus Kapitel 3.7 angepasst. Lediglich die Äquivalentenzahl an Templat war im Fall des Polymer-gebundenen Templats höher und konnte aufgrund der Versuchsanordnung nur über die Konzentration der Lösung variiert werden. Dies lag daran, dass das Polymer-gebundene Templat in einem Überschuss an Substratlösung für 30 Minuten gequollen wurde und anschließend der Überstand der Lösung vorsichtig mit einer Spritze mit langer Metallkanüle abgesaugt wurde. Es wurden unter den ausgewählten Reaktionsbedingungen vier Zyklen durchgeführt, indem das Polymer nach der Reaktion abfiltriert, gewaschen, getrocknet und anschließend für den nächsten Lauf wiederverwendet wurde (Tabelle 14).

Tabelle 14: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Gegenwart des immobilisierten Templats (+)-**94a**

| Lauf ^[a] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|---------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 1 | 30 | 96 | 85 |
| 2 | 29 | 92 | 83 |
| 3 | 25 | 96 | 82 |
| 4 | 16 | 93 | 82 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300 \text{ nm}$) Innendurchmesser 7.0 mm, Wang-Templat (+)-**94a** (0.17 mmol g^{-1}), 5.4 mM Lösung in Toluol, $-74 \text{ }^\circ\text{C}$, 4 h. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC

In allen vier Läufen konnten bereits sehr gute Enantiomerenüberschüsse zwischen 82% *ee* und 85% *ee* erzielt werden. Die Rückgewinnung des Polymers war in allen Fällen fast quantitativ und bestätigte die Annahme, dass das Polymer-gebundene Templat als auch das Polymer selbst unter den angegebenen Bedingungen stabil ist. Die geringen Verluste bei der Rückgewinnung resultierten aus der Tatsache, dass ein kleiner Teil der Polymerpartikel durch ihre elektrostatische Aufladung an den Gefäßwänden und in der Glasfritte hängenblieben und nicht vollständig ausgewogen werden konnten.

Darüber hinaus fiel die nur mäßige Produktbildung bei der Bestrahlung von **2** auf. Dies könnte damit zusammenhängen, dass das Polymer nicht transparent genug war, um das Licht

zu allen Substratmolekülen durchzulassen, die sich im Inneren des Bestrahlungsröhrchens befanden. Diese Annahme sollte im Folgenden überprüft werden.

Einfluss der Schichtdicke

In vier Experimenten wurde jeweils die Schichtdicke des Polymers verändert und die Umsätze bei der jeweiligen Schichtdicke miteinander verglichen. Anhand von Tabelle 15 lässt sich qualitativ sofort erkennen, dass eine Abhängigkeit des Umsatzes vom Durchmesser vorhanden ist. Wurde der Durchmesser des Bestrahlungsröhrchens von 7.0 mm auf 4.0 mm verringert (Einträge 1 und 3), so nahm der Umsatz von 8% auf 28% zu. Wurde der Durchmesser auf 1.0 mm weiter verkleinert (Eintrag 4), so stieg der Umsatz sogar auf 45% an.

Tabelle 15: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition – Umsatzabhängigkeit von der Schichtdicke

| Eintrag ^[a] | Templat | Durchmesser ^[b] [mm] | Umsatz ^[c] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[c] [%] | Mittlere Eindringtiefe ^[d] [mm] |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| 1 | (+)- 94a ^[e] | 7-0 | 8 | 99 | 69 | 0.14 |
| 2 | (+)- 94a | 7-4 | 22 | - ^[f] | 33 | 0.19 |
| 3 | (-)- 94a | 4-0 | 28 | 100 | 79 | 0.30 |
| 4 | (+)- 94a | 1-0 | 45 | - ^[f] | 48 | 0.13 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300$ nm) Wang-Templat **94a** (0.17 mmol g⁻¹), 5.4 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, -74 °C, 4 h. ^[b] Erste Zahl: Innendurchmesser des Rohres – zweite Zahl: Außendurchmesser des Leerkörpers. ^[c] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[d] Mittlere Eindringtiefe berechnet aus dem Anteil der bestrahlten Fläche des Querschnitts aufgrund des Umsatzes. ^[e] Beladung 0.13 mmol g⁻¹ anstatt 0.17 mmol g⁻¹. ^[f] Nicht bestimmt

Der gleiche Effekt trat auf, wenn das Innere des Bestrahlungsröhrchens durch einen Leerkörper ausgefüllt wurde. Verwendete man dabei ein NMR-Rohr (4.0 mm Durchmesser) und bestimmte nach der Bestrahlung den Umsatz, so erhielt man einen Umsatz von 22% (Eintrag 2), verglichen mit 8% Umsatz ohne Leerkörper (Eintrag 1). Das Licht scheint somit tatsächlich nicht tief genug oder zumindest nicht mit einer ausreichenden Intensität in das Polymer eindringen zu können, um die inneren Substratmoleküle anzuregen.

Unter vereinfachten Annahmen kann auch eine mittlere Eindringtiefe berechnet werden, die die Entfernung angibt, die das Licht durchschnittlich in das Polymer eindringen kann. Die Vereinfachung geht davon aus, dass das Licht lediglich auf die Mantelfläche eines zylindrischen Bestrahlungsröhrchens trifft (keine Bestrahlung der Grundflächen) und die

Intensität des Lichts über die Entfernung nicht abnimmt. Anhand der erhaltenen Ergebnisse lässt sich abschätzen, dass die mittlere Eindringtiefe nur einige 100 μm beträgt und dass für hohe oder gar vollständige Umsätze sehr geringe Schichtdicken nötig sind. Diese Erkenntnis war für die Entwicklung eines kontinuierlichen Verfahrens der Photoreaktion bei der Auslegung des Festbettreaktors wichtig (Kapitel 6). Die unterschiedlichen Enantiomerenüberschüsse bei verschiedenen Durchmessern traten unerwartet auf, und eine plausible Erklärung kann nicht gegeben werden. Es wird vermutet, dass sowohl eine unvollständige Quellung des Polymers bei der Probenvorbereitung als auch eine unterschiedliche Methode bei der Abkühlung der Probe auf $-74\text{ }^\circ\text{C}$ (langsames Abkühlen, bei dem sich das Polymer der Temperatur anpassen kann, oder „Schockgefrieren“, bei dem das Polymer starr bleibt) zu einem höheren Anteil an ungebundenem Substrat führten und so einen geringeren Enantiomerenüberschuss lieferten.

Einfluss der Reaktionszeit

Die folgenden Experimente sollten darüber Aufschluss geben, inwiefern sich nach kürzeren (30 Minuten) und längeren (21 Stunden) Reaktionszeiten der Umsatz veränderte und ob diese Veränderung Rückschlüsse auf die Reaktionsordnung der heterogenen Reaktion zuließ (Tabelle 16). Die erhaltenen Ergebnisse könnten dann mit den Ergebnissen verglichen werden, die für die Kinetik der Reaktion in Lösung erhalten wurden (Kapitel 3.7).

Tabelle 16: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition – Umsatzabhängigkeit von der Zeit

| Eintrag ^[a] | Templat | Zeit [h] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|------------------------|-----------------|-------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 1 | (+)- 94a | 0.5 | 8 | – ^[c] | 61 |
| 2 | (+)- 94a | 4 | 25 | 96 | 82 |
| 3 | (–)- 94a | 21 | 58 | 99 | 69 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300\text{ nm}$) Innendurchmesser 7.0 mm, Wang-Templat **94a** (0.17 mmol g^{-1}), 5.4 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) Lösung in Toluol, $-74\text{ }^\circ\text{C}$. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] Nicht bestimmt

Auch wenn die Anzahl der Datenpunkte das Minimum für die Erstellung eines Graphen darstellt, so lässt sich aus dem entsprechenden Zeit-Umsatz-Diagramm erkennen, dass der Verlauf nicht dem in homogener Lösung entspricht (Abbildung 21). Sowohl die Kurvenform als auch die Zeitskala bis zum vollständigen Umsatz variieren sehr stark.

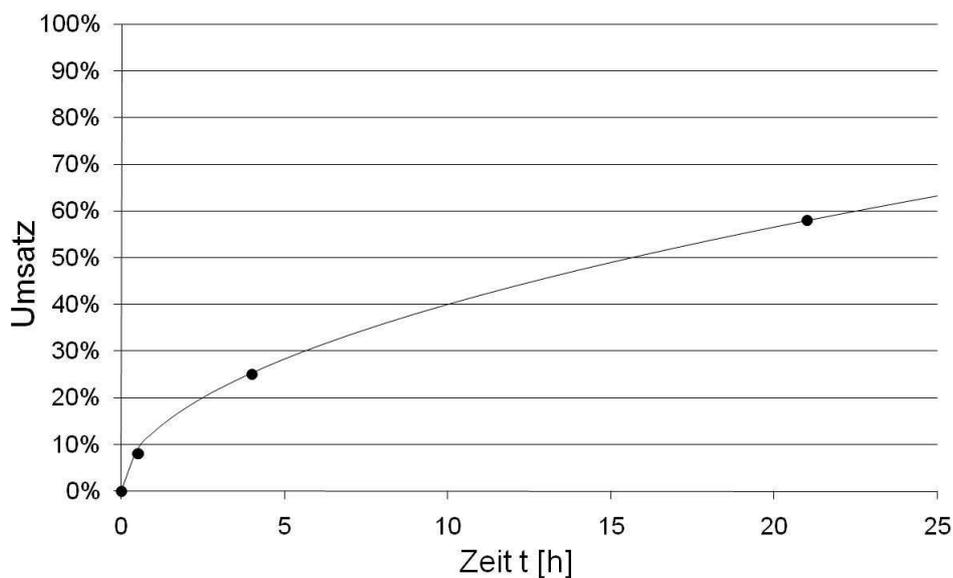


Abbildung 21: Zeit-Umsatz-Diagramm für die [2+2]-PCA von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)

Lösungsmiteleinfluss

Das Lösungsmittel hat für enantioselektive Photoreaktionen mit chiralen Templaten wie **1** eine wesentliche Bedeutung. Nur unpolare Lösungsmittel ermöglichen die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und Templat und sorgen damit für eine gute Assoziation, die wiederum für eine hohe Enantioselektivität der Reaktion entscheidend ist. Auf der anderen Seite muss die Löslichkeit der Reagenzien gewährleistet bleiben, sodass der Einsatz von Alkanen und Cycloalkanen bisher nicht in Betracht kam.

In der Polymerchemie wird das gequollene Polymer als Lösungsmittel betrachtet^[150] und es stellte sich die Frage, wie stark der Einfluss des unpolaren Polystyrolgerüsts auf die Selektivität beim Einsatz unterschiedlicher Lösungsmittel ist und inwiefern sich die Quellbarkeit des Polymers auf den Umsatz bemerkbar macht.

Neben dem standardmäßig verwendeten Toluol wurden Methylcyclohexan als unpolares Lösungsmittel ebenso wie Tetrahydrofuran und Dichlormethan als polare Lösungsmittel verwendet (Tabelle 17). Methylcyclohexan war weder in der Lage das Polymer ausreichend zu quellen noch das Substrat gut zu lösen (Eintrag 1). Infolgedessen war der Umsatz sehr gering. Eine verlässliche Bestimmung des Enantiomerenüberschusses war aufgrund der geringen Menge an umgesetztem Substrat nicht möglich. Die Reaktion in Tetrahydrofuran zeigte, dass der Umsatz auf 51% gesteigert werden kann (Eintrag 3). Dies bedeutet zwar, dass dieser im Vergleich zu Toluol fast verdoppelt werden konnte, allerdings ging dies zu Lasten

der Enantioselektivität. Das gleiche Ergebnis wurde bei der Reaktion in Dichlormethan festgestellt (Einträge 4-7). Unter nahezu gleichen Reaktionsbedingungen konnten in allen Fällen Umsätze zwischen 46% und 56% erreicht werden, allerdings sank auch die Enantioselektivität. Zudem war die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben. Der Enantiomerenüberschuss schwankte in einem Bereich von 29% *ee* bis 73% *ee*. Gründe für den hohen Schwankungsbereich sind bereits bei der Diskussion über den Einfluss der Schichtdicke angeführt worden.

Tabelle 17: [2+2]-PCA – Lösungsmiteleinfluss auf Umsatz und Selektivität

| Eintrag ^[a] | Templat | Lösungs- mittel | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 1 | (-)- 94a | Methyl- cyclohexan | 1 | - ^[c] | vorhanden |
| 2 | (+)- 94c | ohne Lösungsmittel | 2 | - ^[c] | vorhanden |
| 3 | (-)- 94a | THF | 51 | 99 | 52 |
| 4 | (-)- 94a | CH ₂ Cl ₂ | 46 | - ^[c] | 41 |
| 5 | (-)- 94a | CH ₂ Cl ₂ | 52 | 100 | 73 |
| 6 | (-)- 94a | CH ₂ Cl ₂ | 56 | - ^[c] | 29 |
| 7 ^[d] | (+)- 94a | CH ₂ Cl ₂ | 46 | 96 | 50 |

^[a] Reaktionsbedingungen: *hν* ($\lambda > 300$ nm) Innendurchmesser 7.0 mm, 5.4 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**), -74 °C, 4 h. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] Nicht bestimmt. ^[d] 1.5 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)

Die generelle Notwendigkeit eines Lösungsmittels für die Umsetzung sollte ein weiterer Versuch zeigen (Eintrag 2). Das Polymer wurde in einer 5.4 mM Substratlösung in Dichlormethan für 30 Minuten gequollen und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Bestrahlung des Substrat-Polymer-Gemischs wurde nur ein geringer Umsatz von 2% erhalten. Eine verlässliche Bestimmung des Enantiomerenüberschusses war aufgrund der geringen Menge an umgesetztem Substrat nicht möglich.

Einfluss der Beladung des Polymer-gebundenen Templats

Eine höhere Beladung des Templats am Polymer sollte bei gleichbleibender Substratkonzentration aufgrund des höheren Templat-Substrat-Verhältnisses zu einer höheren Selektivität führen. In Kapitel 4.2 wurde die Synthese des Wang-Harz-gebundenen Templats (+)-**94c** mit einer Beladung von 0.84 mmol g⁻¹ vorgestellt, die ungefähr der fünffachen

Beladung des herkömmlich verwendeten Wang-Harz-gebundenen Templats **94a** (0.17 mmol g^{-1}) entsprach. Allerdings waren die Quelleigenschaften dieses hochbeladenen Polymers im Vorfeld der Bestrahlungsexperimente unbefriedigend. Dieses Problem lag wohl an der hohen Beladungsdichte, die die Quellbarkeit erheblich verringerten. Auch konnte eine unbeabsichtigte Quervernetzung bei der Trichloracetimidatherstellung oder bei der Synthesestufe der Immobilisierung nicht ausgeschlossen werden.

Die durchgeführten Bestrahlungsexperimente bestätigten die bisher gemachten Angaben (Tabelle 18). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei den Stabilitätsexperimenten konnte nur ein Umsatz von 15% bei einem Enantiomerenüberschuss von 38% *ee* erzielt werden (Eintrag 1). Die schlechten Quelleigenschaften des Polymers spiegeln sich in Umsatz und Selektivität wider. Nachdem in einem zweiten Experiment die Quellzeit jedoch erhöht wurde, konnte sowohl der Umsatz (auf 27%) als auch der Enantiomerenüberschuss (auf 76% *ee*) gesteigert werden (Eintrag 2).

Tabelle 18: [2+2]-PCA – Erhöhung der Beladungsdichte des Wang-Harz-gebundenen Templats (+)-**94c**

| Eintrag ^[a] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 1 | 15 | 96 | 38 |
| 2 | 27 | – ^[c] | 76 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300 \text{ nm}$) Innendurchmesser 7.0 mm, Wang-Templat (+)-**94c** (0.84 mmol g^{-1}), 5.4 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, $-74 \text{ }^\circ\text{C}$, 4 h. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] Nicht bestimmt

Daraus lassen sich zwei wesentliche Erkenntnisse ableiten. Zum einen ist eine gute Löslichkeit des Substrats im Polymer für einen hohen Umsatz nötig. Dabei hängt die Löslichkeit des Substrats im Polymer von dessen Quellbarkeit ab. Zum anderen ist für einen hohen Enantiomerenüberschuss nicht allein die Beladung, sondern auch die Zugänglichkeit der Templatstellen im Polymer entscheidend. Diese steigt ebenso mit der erhöhten Quellbarkeit des Polymers.

Variation des Polymergrundgerüsts

Merrifield-Harze besitzen im Vergleich zu Wang-Harzen eine erhöhte Quellbarkeit in unpolaren Lösungsmitteln.^[170] Aufgrund dieser Tatsache wurde das Templat **70** an drei

Merrifield-Harze mit unterschiedlicher Beladung immobilisiert (Kapitel 4.2) und in der Testreaktion mit **2** eingesetzt (Tabelle 19).

Tabelle 19: [2+2]-PCA – Verwendung von Merrifield-Harz-gebundenen Templaten **105a-c**

| Eintrag ^[a] | Templat | Beladung [mmol g ⁻¹] | Partikel- größe [μm] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 1 | (+)- 105a | 0.19 | 400-500 | 18 | - ^[c] | 81 |
| 2 | (-)- 105b | 0.43 | 37-74 | 78 | - ^[c] | 50 |
| 3 | (+)- 105c | 0.89 | 37-74 | 51 | - ^[c] | 65 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300$ nm) Innendurchmesser 7.0 mm, 1.5 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, -74 °C, 4 h. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] Nicht bestimmt

Im Vorfeld der Experimente konnte bereits eine gute Quellbarkeit der Polymere festgestellt werden. Bei der Reaktion des Merrifield-Harz-gebundenen Templats (+)-**105a** mit einer Beladung von 0.19 mmol g⁻¹ konnte zwar nur ein Umsatz von 18% erzielt werden, allerdings lag der Enantiomerenüberschuss bei 81% *ee*. (Eintrag 1). Dieses Ergebnis kann in Einklang mit den bisherigen Erfahrungen gebracht werden, wo bei einer ähnlichen Beladung und gleicher Zugänglichkeit der Templatstellen im Polymer ein ähnlicher Enantiomerenüberschuss gemessen werden konnte (vgl. Enantiomerenüberschüsse in Tabelle 14). Der geringe Umsatz lässt darauf schließen, dass im Gegensatz zu den Substratmolekülen, die aufgrund der guten Quellbarkeit des Polymers auch bei großen Partikeln das Innere des Polymers erreichten, das Licht nicht bis ins Innere durchdringen und die Substratmoleküle anregen konnte.

Beim Merrifield-Harz-gebundenen Templat (-)-**105b** mit einer Beladung von 0.43 mmol g⁻¹ konnte ein erstaunlich hoher Umsatz von 78% erreicht werden (Eintrag 2). Hierbei schien die Kombination aus guter Quellbarkeit und kleiner Partikelgröße ideal zu sein. Wurde hingegen das Merrifield-Harz-gebundene Templat (+)-**105c** mit einer Beladung von 0.89 mmol g⁻¹ eingesetzt (Eintrag 3), so ging der Umsatz auf 51% zurück. Dies könnte daran liegen, dass die hohe Beladung des Templats die Quelleigenschaften des Polymers negativ veränderte.

Unerwartet waren die schlechten Enantiomerenüberschüsse in beiden Reaktionen. Hier schien die schlechte Zugänglichkeit der Templatstellen erneut eine Rolle zu spielen. Es ist durchaus möglich, dass aufgrund der hohen Beladung einige Kanäle ins Innere des Polymers blockiert waren und somit nur ein kleiner Teil der beladenen Template als Assoziationspartner zur Verfügung stand. Eine exakte Klärung der Abläufe auf molekularer Ebene und eine detaillierte Charakterisierung des Polymers im festen sowie im gequollenen Zustand stehen noch aus.

Das JandaJel-Harz besaß die besten Quelleigenschaften der bisher genannten Polystyrol-Harze und sollte ebenfalls auf seine Selektivität untersucht werden. Dabei kam das in Kapitel 4.2 synthetisierte JandaJel-Harz-gebundene Templat (–)-**99** (0.57 mmol g^{-1}) zum Einsatz (Tabelle 20). In einem ersten Experiment wurde bei einem Umsatz von 82% ein Enantiomerenüberschuss von 92% *ee* erzielt (Eintrag 1). Dieses Ergebnis konnte unter analogen Reaktionsbedingungen allerdings in einem NMR-Rohr als Bestrahlungsrohr bestätigt werden. Durch die geringere Schichtdicke wurde das Substrat **2** fast quantitativ (93% Umsatz) umgesetzt.

Tabelle 20: [2+2]-PCA – Zyklus mit JandaJel-Harz-gebundenem Templat (–)-**99**

| Lauf ^[a] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|---------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 1 ^[c] | 82 (93) | 96 (79) | 92 (93) |
| 2 | 66 | 98 | 84 |
| 3 | 59 | 97 | 79 |
| 4 | 48 | 98 | 80 |
| 5 | 41 | 99 | 77 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300 \text{ nm}$) Innendurchmesser 7.0 mm, JandaJel-Templat (0.57 mmol g^{-1}), 1.5 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, $-74 \text{ }^\circ\text{C}$, 4 h. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] In Klammern: Wiederholung des Versuchs unter gleichen Bedingungen, allerdings mit einem Innendurchmesser von 4.0 mm

Daraufhin sollte die Stabilität des JandaJel-Harz-gebundenen Templats (–)-**99** überprüft werden. Leider fiel der Umsatz über fünf Reaktionszyklen auf 41% ab während der Enantiomerenüberschuss auf 77% *ee* sank, obwohl jedesmal eine fast vollständige Rückgewinnung des Polymers möglich war. Eine visuelle Veränderung des Polymers oder dessen Quelleigenschaften konnte nicht festgestellt werden. Der einzige Unterschied zwischen dem Merrifield-Harz und dem JandaJel-Harz besteht in der Quervernetzung (DVB oder PTHF). Wenn sich die PTHF-Quervernetzungseinheiten jedoch unter Bestrahlungsbedingungen spalten und an anderer Stelle wieder schließen würden, könnte dies die Quelleigenschaften des Polymers allmählich verändern und somit zu einem geringeren Umsatz wie Selektivität führen, ohne das eine signifikante Zersetzung anhand einer abnehmenden Rückgewinnung beobachtet werden könnte.

Das Polystyrol-gebundene Templat (–)-**101** (0.27 mmol g^{-1}) wurde aus Templat (–)-**70** und dem Polystyrol-gebundenen Chlordi-*iso*-propylsilan **100** über einen Silylether aufgebaut und auf die enantioselektive photochemische Umsetzung von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)

untersucht. Bei einer Temperatur von $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Suspension aus Polymer und einer 5.4 mM Substratlösung in Toluol für zwei Stunden bestrahlt. Man erhielt einen Enantiomerenüberschuss von 80% *ee* und einen Umsatz von 23% . Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse wie mit den Wang- und Merrifield-Harz-gebundenen Templaten **94** und **105** wurden keine weiteren Untersuchungen vorgenommen. Die einfache Synthese und die Variationsmöglichkeiten bei der Wahl des zu verwendendem Polystyrol-Harzes (Partikelgröße, Quervernetzung) bieten jedoch eine gute Alternative zu den ausführlich vorgestellten Polymer-Trichloracetimidaten.

In einer abschließenden Versuchsreihe wurde das ursprüngliche Wang-Harz-gebundene Templat (+)-**94a** (0.17 mmol g^{-1}) nochmals verwendet, um den Einfluss der Substratkonzentration und damit des Überschusses an Polymer-gebundenem Templat auf die Enantioselektivität der Reaktion zu untersuchen. Durch die Verringerung der Substratkonzentration von 5.4 mM auf 1.5 mM wurde der relative Anteil an Polymer-gebundenem Templat erhöht (Tabelle 21).

Tabelle 21: [2+2]- PCA – Zyklus mit Wang-Harz-gebundenem Templat (+)-**94a**

| Lauf ^[a] | Umsatz [%] ^[b] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> [%] ^[b] |
|---------------------|---------------------------|-------------------|------------------------------|
| 1 | 31 | 99 | 87 |
| 2 | 25 | 91 | 85 |
| 3 | 24 | 96 | 84 |
| 4 | 27 | 96 | 86 |
| 5 | 27 | 96 | 85 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300\text{ nm}$) Innendurchmesser 7.0 mm , Wang-Templat (+)-**94a** (0.17 mmol g^{-1}), 1.5 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 h . ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC

Bei gleichbleibend mäßigem Umsatz zwischen 24% und 31% in fünf Durchläufen wurde ein Enantiomerenüberschuss von durchschnittlich 85% *ee* erzielt. Somit wurde bewiesen, dass durch eine Verringerung der Substratkonzentration bei gleichbleibender Templat-Konzentration eine leichte Erhöhung der Enantioselektivität erreicht werden kann. Die Rückgewinnung an Polymer war nahezu quantitativ.

5.3. Polyethylenglykol-gebundene Template

Die in Kapitel 4.3 synthetisierten PEG-gebundenen Template wurden in der bekannten Testreaktion von **2** auf ihre Selektivität untersucht. Aufgrund seiner hohen Beladungsdichte wurde zunächst das MPEG 2000-gebundene Templat (+)-**104a** (0.20 mmol g^{-1}) für diese Experimente verwendet. Als erstes sollte der Einfluss der Templat-Äquivalente überprüft werden (Tabelle 22).

Tabelle 22: [2+2]-PCA – Einfluss der Templat-Äquivalente auf Umsatz und Selektivität

| Eintrag ^[a] | Substrat-konzentration | Templat-Äquivalente | Zeit [h] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|------------------------|------------------------|---------------------|----------|---------------------------|-------------------|------------------------------|
| 1 | 5.4 mM | 0.95 | 2 | 98 | 98 | 35 |
| 2 | 5.4 mM | 2.6 | 4 | 94 | 93 | 64 |
| 3 | 5.4 mM | 13.4 | 4 | 44 | 92 | 87 |
| 4 | 1.5 mM | 13.4 | 2 | 66 | 96 | 85 |
| 5 | 0.5 mM | 13.4 | 4 | 98 | 99 | 86 |
| 6 | 0.5 mM | 26.8 | 4 | 96 | 99 | 90 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300 \text{ nm}$) Innendurchmesser 7.0 mm, MPEG 2000-Templat (+)-**104a** (0.20 mmol g^{-1}), 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, $-74 \text{ }^\circ\text{C}$. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC

Bei einer Substratkonzentration von 5.4 mM wurde die Anzahl der Äquivalente des Templats zunächst von 0.95 auf 2.6 Äquivalente erhöht. Letzteres entspricht dem üblichen Überschuss an Templat der Photoreaktionen in Lösung. Der Enantiomerenüberschuss konnte so von 35% *ee* auf 64% *ee* erhöht werden (Einträge 1 und 2). Die moderate Enantioselektivität der Reaktion ist damit zu begründen, dass bei $-74 \text{ }^\circ\text{C}$ keine klare Lösung sondern eher ein viskoses Toluol-PEG-Gel vorlag, in dem die Beweglichkeit der Substratmoleküle eingeschränkt war. Zudem kann die Ursache teilweise am polaren Charakter des Polyethylenglykols liegen, der die Assoziation zwischen Templat und Substrat verringert. Durch die Trübung und der damit verbundenen geringeren Lichtdurchlässigkeit lässt sich auch die langsamere Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur Reaktion in homogener Lösung erklären.

Das bereits erwähnte Toluol-PEG-Gel, das sich auch schon bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ bildete, wurde durch eine höhere Äquivalentenzahl an Templat und somit auch an Polymer immer lichtundurchlässiger, weshalb der Umsatz bei 13.4 Äquivalenten Templat auf 44% abfiel (Eintrag 3). Dafür konnte der Enantiomerenüberschuss auf beachtliche 87% *ee* gesteigert werden. Verringerte man die

Substratkonzentration und bei gleichem Überschuss Templat damit auch die Polymerkonzentration, so konnte bei einer 1.5 mM Substratlösung der Umsatz nach zwei Stunden schon auf 66% gesteigert werden (Eintrag 4). Eine weitere Konzentrationsabsenkung auf 0.5 mM ließ den Umsatz nach vier Stunden auf nahezu 100% ansteigen (Eintrag 5). Die Konzentrationsveränderungen hatten keinen merkbaren Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss. Beim Einsatz von 26.8 Äquivalenten Templat bei einer Substratkonzentration von 0.5 mM konnte bei vollständigem Umsatz sogar ein Enantiomerenüberschuss von 90% *ee* erreicht werden (Eintrag 6).

Mit den optimierten Ergebnissen wurden nun fünf Reaktionszyklen durchgeführt, um den Grad der Rückgewinnung des Polymer-gebundenen Templats zu ermitteln und damit eine Aussage über dessen Stabilität zu treffen (Tabelle 23).

Tabelle 23: [2+2]-PCA – Zyklus mit MPEG 2000-gebundenem Templat (+)-**104a**

| Lauf ^[a] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|---------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 1 | 96 | 99 | 90 |
| 2 | 98 | 99 | 90 |
| 3 | 97 | 97 | 92 |
| 4 | 99 | 95 | 92 |
| 5 | 96 | 97 | 91 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300$ nm) Innendurchmesser 7.0 mm, 26.8 Äq. MPEG 2000-Templat (+)-**104a** (0.20 mmol g^{-1}), 0.5 mM 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, -74 °C, 4 h. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei allen Läufen ein fast quantitativer Umsatz mit einem Enantiomerenüberschuss von über 90% *ee* erzielen ließ. Zudem konnte durch eine sorgfältige Rückgewinnungsprozedur das Polymer nach jedem Lauf fast quantitativ zurückgewonnen werden.

Ausblick

Für weitere Untersuchungen wurden zusätzlich zwei PEG-gebundene Template mit einem höheren Molekulargewicht hergestellt (Kapitel 4.3) und den Bestrahlungsbedingungen unterzogen. Dabei handelte es sich um das MPEG 5000-gebundene Templat (+)-**104b** mit einer Beladung von 0.03 mmol g^{-1} und um das PEG 4600-gebundene Templat (+)-**104c** mit einer Beladung von 0.20 mmol g^{-1} (Tabelle 24).

Tabelle 24: [2+2]-PCA – Variation der Kettenlänge des Polyethylenglykols

| Eintrag ^[a] | Substrat-Äq. | Templat | Templat-Äq. | Zeit [h] | Umsatz ^[b] [%] | Rückgewinnung [%] | <i>ee</i> ^[b] [%] |
|------------------------|--------------|---------------------------------|-------------|----------|---------------------------|-------------------|------------------------------|
| 1 | 5.4 mM | (+)- 104b | 2.2 | 2 | 44 | 95 | 84 |
| 2 | 1.5 mM | (+)- 104b | 2.2 | 2 | 100 | 97 | 78 |
| 3 | 1.5 mM | (+)- 104c ^[c] | 5.4 | 1 | 77 | 71 | 89 |

^[a] Reaktionsbedingungen: $h\nu$ ($\lambda > 300$ nm) Innendurchmesser 7.0 mm, 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in Toluol, -74 °C. ^[b] Bestimmt durch chirale HPLC. ^[c] Beladung: 0.20 mmol g^{-1}

Im Fall des MPEG 5000-gebundenen Templats (+)-**104b** konnten bei nur 2.2 Äquivalente Templat ein Enantiomerenüberschuss von 84% *ee* erzielt werden. Allerdings war der Umsatz nach zwei Stunden mit 44% nur mäßig. Ein Absenken der Konzentrationen oder längere Bestrahlungszeiten sollten den Umsatz erhöhen. In der Tat konnte mit einer verringerten Konzentration ein vollständiger Umsatz erreicht werden, allerdings sank der Enantiomerenüberschuss leicht auf 78% *ee* ab.

Im Fall von PEG 4600-Templat (+)-**104c** konnte bei einer Templatkonzentration von 5.4 Äquivalenten bereits ein Enantiomerenüberschuss von 89% *ee* erzielt werden. Der Umsatz in der 1.5 mM Lösung belief sich nach einer Stunde auf 77%.

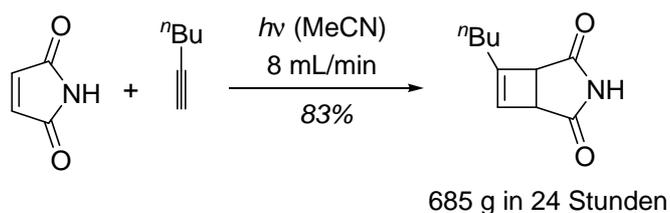
Die hier erhaltenen Ergebnisse sind sehr vielversprechend. Wenn das Problem der Löslichkeit bei tiefen Temperaturen noch besser in den Griff zu bekommen ist, sollten exzellente Enantiomerenüberschüsse möglich sein. Dieses Ziel könnte beispielsweise durch Lösungsmittelgemische erreicht werden. Die Wahl des idealen Polyethylenglykols in Bezug auf das Molekulargewicht ist abschließend noch nicht geklärt und hängt wohl von der Anwendung des PEG-gebundenen Templats ab. Polyethylenglykole mit höheren Molekulargewichten sind wesentlich einfacher bei der Rückgewinnung zu handhaben, da sie in Diethylether schlechter löslich sind und darin schnell und vollständig ausfallen. Im Fall von MPEG 2000 sorgten so anfangs zu kurze Kristallisationsphasen (ein bis drei Stunden) für eine unvollständige Rückgewinnung. Allerdings wird die Beladungsdichte durch die Größe des Polyethylenglykols limitiert. Leichtere PEGs können per Definition eine höhere Beladung erzielen. Zudem stehen noch Untersuchungen an, ob symmetrische Polyethylenglykole wie das PEG 4600 den Polyethylenglykolen, die nur ein Templat tragen können, überlegen sind. Allein die höhere Beladungsdichte würde für eine Bevorzugung der zweifach substituierten Polyethylenglykole sprechen.

6. Anwendung für ein kontinuierliches Verfahren

6.1. Einleitung

Kontinuierliche Verfahren werden hauptsächlich für industrielle Anwendungen eingesetzt, wenn große Mengen einer Substanz hergestellt werden sollen. Somit hängt die Entwicklung kontinuierlicher photochemischer Verfahren wesentlich von deren Verwendungsmöglichkeit im großtechnischen Maßstab ab. Neben dem Einsatz als Initiator in Radikalkettenreaktionen finden photochemische Reaktionen industriell nur vereinzelt Anwendung, wie z.B. bei der Caprolactam-Synthese für die Nylonherstellung oder bei der Vitamin D-Synthese.^[171]

Ebenso sind in der Literatur bis heute nur einige wenige kontinuierliche photochemische Verfahren bekannt.^[132,172-178] *Booker-Milburn et al.* konnte erstmals zeigen, dass durch die neuartige Konstruktion eines Durchflussreaktors in einer einzelnen Apparatur ein Umsatz von mehreren 100 Gramm Produkt pro Tag erzielt werden konnte (Schema 45).^[172]



Schema 45: Intermolekulare [2+2]-Photocycloaddition im kontinuierlichen Durchflussreaktor

Enantioselektive Photoreaktionen im kontinuierlichen Betrieb sind allerdings noch nicht bekannt. Dies lässt sich zum einen damit erklären, dass die bekannten Konzepte für eine enantioselektive photochemische Reaktionsführung, die sowohl hohe Ausbeuten und als auch hohe Selektivitäten gewährleisten, selbst im diskontinuierlichen Betrieb immer noch beschränkt sind.^[14] Zum anderen muss die Anwendungsbreite enantioselektiver photochemischer Reaktionen (z.B. in der Naturstoffsynthese) weiter erhöht werden, um einen kontinuierlichen Betrieb zweckmäßig erscheinen zu lassen. Die kürzlich von *P. Selig* in unserem Arbeitskreis entwickelte enantioselektive Totalsynthese von (+)-Meloscin lässt Potenzial für eine diesbezügliche Anwendung zu.^[53]

Für die Durchführung einer enantioselektiven Photoreaktion in einem kontinuierlichen Betrieb sind jedoch mehrere Hindernisse zu überwinden. Zunächst stellt die Übertragung der Stereoinformation von einem chiralen Reagenz auf das Substrat eines der größten Probleme dar. Da die hinreichende Bedingung für eine erfolgreiche Photoreaktion per Definition das Licht ist, muss sich das umzusetzende Substrat über den gesamten Reaktionszeitraum in einer

chiralen Umgebung befinden um Hintergrundreaktionen, die zu einem racemischen Produkt führen würden, zu vermeiden. Da es sich bei der chiralen Umgebung um die wohl mit Abstand teuerste Komponente der Reaktion handelt, sollte diese folgerichtig als Festbett im Reaktor vorliegen, um deren Einsatz in substöchiometrischen Mengen bezogen auf die über einen längeren Zeitraum umgesetzte Menge an Substrat zu ermöglichen. Das Festbett seinerseits hat eine hohe Lichtdurchlässigkeit zu gewährleisten, damit die Reaktion nicht nur an der Oberfläche des Festbetts stattfindet. Selbst mit einem hochtransparenten Polymer ist man in der Schichtdicke des Festbetts und damit im Durchmesser des Reaktors durch die Abnahme der Lichtintensität nach dem Gesetz von *Lambert-Beer* beschränkt.

Die Entwicklung einer enantioselektiven Photoreaktion im kontinuierlichen Betrieb würde das Tor für eine industrielle Anwendung enantioselektiver photochemischer Prozesse weit aufstoßen.

6.2. Aufbau eines kontinuierlichen Festbettreaktors

Dass [2+2]-Photocycloadditionen an Polymer-gebundenen Templaten im diskontinuierlichen Betrieb hoch enantioselektiv durchgeführt werden können, konnte in Kapitel 5 bereits gezeigt werden. Diese Methode sollte nun auch in einem kontinuierlichen Prozess Anwendung finden. Dies würde die Möglichkeit zu einem schnellen und einfachen Verfahren eröffnen, eine Vielzahl an Substraten auf ihre Selektivität in photochemischen Reaktionen zu untersuchen. Zudem wäre die Herstellung enantiomerenreiner Photoprodukte in größerem Maßstab für den Einsatz in der Naturstoffsynthese in kurzer Zeit unter automatisierten Bedingungen möglich.

Zunächst wurde in Zusammenarbeit mit *A. Bauer* ein geeignetes Reaktordesign für ein kontinuierliches Verfahren entwickelt. Als Festbettreaktor wurde ein Duran-Glasrohr mit einer Länge von 25 cm (Außendurchmesser: 6.0 mm, Innendurchmesser: 4.0 mm) verwendet (Abbildung 22). Aufgrund der geringen Eindringtiefe des Lichts in das Polymer von wenigen 100 μm wurde zusätzlich ein Leerkörper in Form einer Metallstange mit einem Außendurchmesser von 3.0 mm in das Glasrohr eingezogen. Damit verbleibt eine Schichtdicke des Polymers von 500 μm , die das Licht für eine vollständige Umsetzung des Substrats durchdringen muss. Mit zwei offenen Teflonringen an beiden Enden des Reaktors und einem offenen Teflonring in der Mitte des Reaktors wurde der Leerkörper zentriert. Der

Aufbau dieses Reaktors hat zur Folge, dass das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen des Polymers im Festbett möglichst groß und die Schichtdicke des Polymers möglichst klein ist.

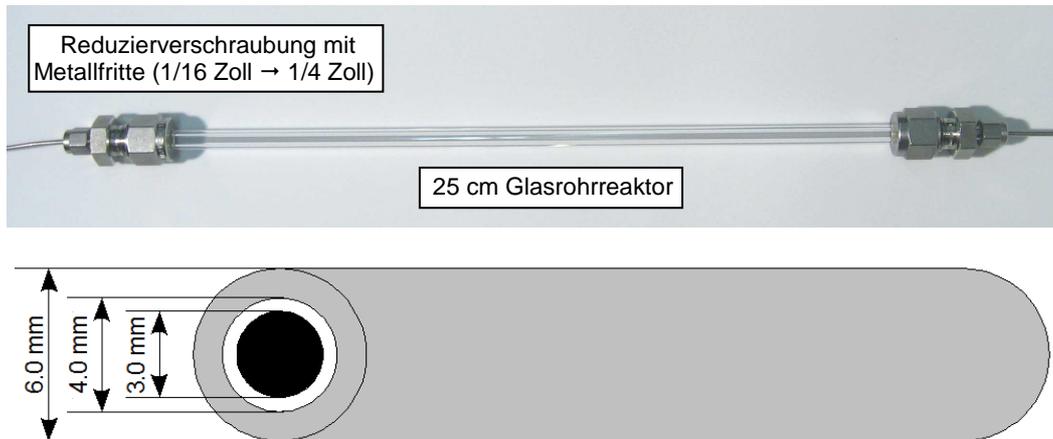


Abbildung 22: Duran-Glasrohrreaktor (oben) und schematische Skizze des Reaktors (unten)

An beiden Enden des Glasreaktors wurden Edelstahl-Reduzierschraubungen der Fa. Swagelok eingesetzt. Diese beinhalten eine Metallfritte mit einer nominalen Porengröße von 10 μm . Diese Wahl soll für einen ausreichenden Durchfluss des Volumenstroms ohne großen Gegendruck und ein Zurückhalten des Polymers (die minimale Porengröße des Polymers beträgt 37 μm) sorgen.

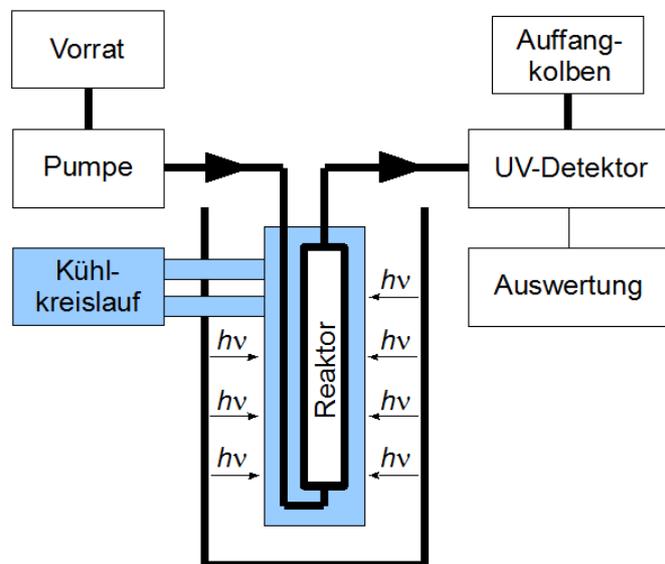
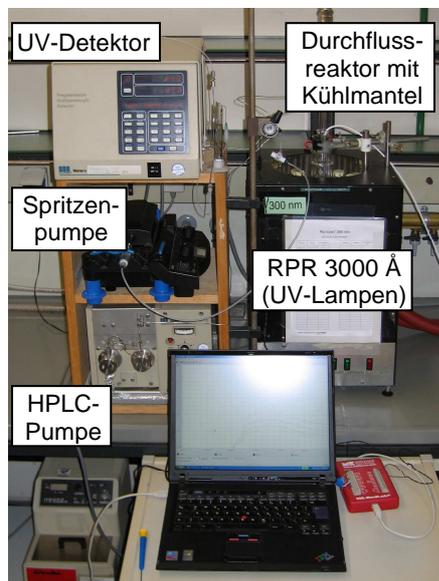


Abbildung 23: Aufbau des kontinuierlichen Festbettreaktors (links) und Skizze des Aufbaus (rechts)

Der Festbettreaktor als zentrales Element der kontinuierlichen Anlage wurde in eine vorhandene Bestrahlungsapparatur für den diskontinuierlichen Betrieb eingesetzt (Abbildung 23). Der Einbau des Festbettreaktors in das Kühlsystem wurde dabei so konzipiert, dass die lichtundurchlässige Zulaufleitung zum Reaktor bereits vorgekühlt wird und der Durchfluss

durch den Reaktor entgegen der Schwerkraft verläuft. Der Zulauf wurde wahlweise mit einer HPLC-Pumpe oder mit einer Spritzenpumpe verbunden. Der Ablauf wurde an einen UV-Detektor zur Online-Überwachung der Substratkonzentration angeschlossen und anschließend in einen Auffangkolben zur Probenentnahme geleitet.

6.3. Verweilzeitverhalten im Festbettreaktor

Nach Festlegung der Reaktionsdurchführung im kontinuierlichen Festbettreaktor wurde das Glasrohr mit einem Polymer in gequollenem Zustand befüllt. Zu Testzwecken wurde zunächst unsubstituiertes Polystyrol **99** (100-200 mesh, 1% vernetzt mit DVB) als Festbett verwendet. Dabei sollte das Verhalten des Testsubstrats **2** im kontinuierlichen Betrieb für den Fall untersucht werden, dass keine Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken mit dem Polymer stattfinden können.

Eine 1.5 mM Lösung von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) wurde bei verschiedenen Temperaturen (Raumtemperatur, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) mit einem Volumenstrom von 0.1 mL min^{-1} durch den Reaktor geleitet. Anhand des UV-Detektors konnte eine Verweilzeitsummenkurve von **2** bei der jeweiligen Temperatur aufgenommen werden (Abbildung 24). Diese gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein beliebiges Substratmolekül zum Zeitpunkt t den Reaktor wieder verlassen hat.

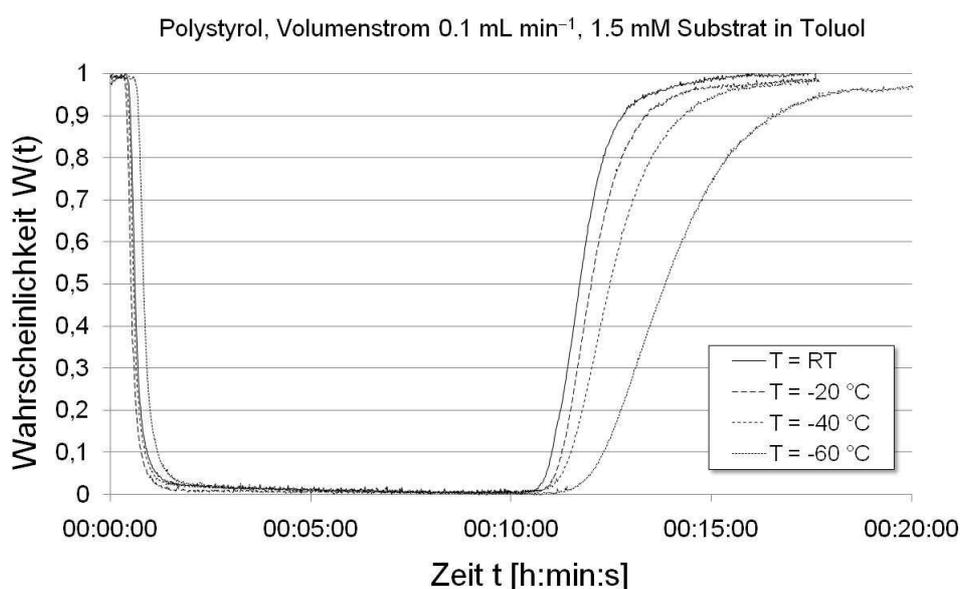


Abbildung 24: Einfluss der Temperatur auf das Verweilzeitverhalten von **2**

Damit konnte gezeigt werden, dass die mittlere Verweilzeit eines Substratmoleküls im Reaktor abhängig von der Temperatur zwischen elf und 14 Minuten beträgt. Der Einfluss der Temperatur auf das Verweilzeitverhalten des Substrats im Reaktor war dabei sehr gering, was durch die nur schwachen Wechselwirkungen zwischen Substrat und Polymer zu erwarten war. Nach dieser ersten Testreihe wurde der Reaktor wieder entleert und mit dem in Kapitel 5.2 erfolgreich getesteten Wang-Harz-gebundenen Templat **94a** (200-400 mesh, 0.17 mmol g^{-1} Beladung) befüllt. Mit dem neuen Festbett wurde unter gleichen Bedingungen bei Raumtemperatur eine Messung sowohl mit dem eigentlichen Testsystem **2** als auch mit Naphthalin durchgeführt. Letzteres besitzt keine Möglichkeit, um Wasserstoffbrücken auszubilden, und sollte als Kontrollexperiment dienen, um eine Aussage über die Fähigkeit der Ausbildung von Wasserstoffbrücken im Fall von Substrat **2** treffen zu können. In Abbildung 25 sind die beiden Verweilzeitspektren der beiden Experimente überlagert. Das Verweilzeitspektrum gibt den Bruchteil der Substratmoleküle an, die den Reaktor zum Zeitpunkt t verlassen haben.

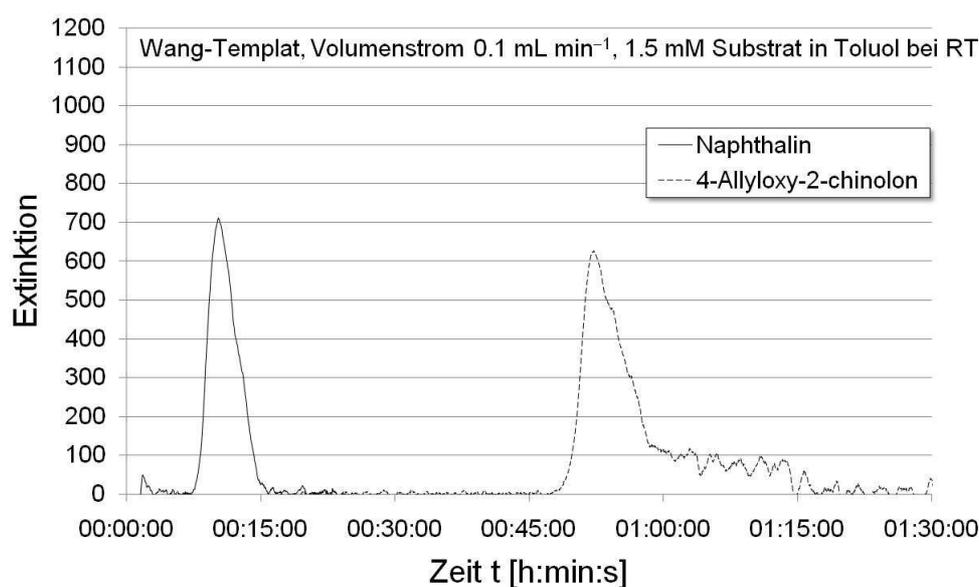


Abbildung 25: Verweilzeitspektrum von Naphthalin und **2** im Festbettreaktor

Für den Fall des Naphthalins konnte eine kurze Verweilzeit bestimmt werden. Die gemessene mittlere Verweilzeit betrug knapp über elf Minuten und entsprach der mittleren Verweilzeit von **2** im Polystyrol-Festbettreaktor (elf Minuten, 40 Sekunden). Dies lässt darauf schließen, dass die Wechselwirkung zwischen Naphthalin und Wang-Harz sehr gering ist. Im Gegensatz dazu beträgt die mittlere Verweilzeit für das 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) 52 Minuten. Dies lässt eine starke Wechselwirkung zwischen 4-Allyloxy-2-chinolon und dem Wang-Harz vermuten, was im Falle einer Bestrahlung zu hohen Enantioselektivitäten führen sollte. Allerdings sorgt

eine lange Verweilzeit von **2** im Reaktor zu einer höheren Substratbelastung des Festbetts. Dadurch wird eine höhere Zahl an freien Koordinationsstellen besetzt und es stehen weniger Stellen mit einer freien Bindungsmöglichkeit zur Verfügung. Dies führt zu einem höheren Anteil an ungebundenem Substrat **2**, was unter Bestrahlungsbedingungen zum racemischen Produkt reagieren würde, ein intrinsisches Problem, das noch ausführlicher in Kapitel 6.5 behandelt wird.

In den bisherigen Experimenten konnte bestätigt werden, dass die Wechselwirkung zwischen Substrat und Polymer die Aufenthaltsdauer des Substrats im Festbettreaktor steuert. Es sollte nun herausgefunden werden, welchen Einfluss die Wahl des Lösungsmittels auf die mittlere Verweilzeit hat. Dazu wurde eine 1/1-Mischung aus Toluol und Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet (Abbildung 26). Diese Lösungsmittel-Kombination wurde aufgrund der ähnlichen Quelleigenschaften der beiden Lösungsmittel gewählt, um die Festbettstruktur im Reaktor nicht zu stark zu verändern.

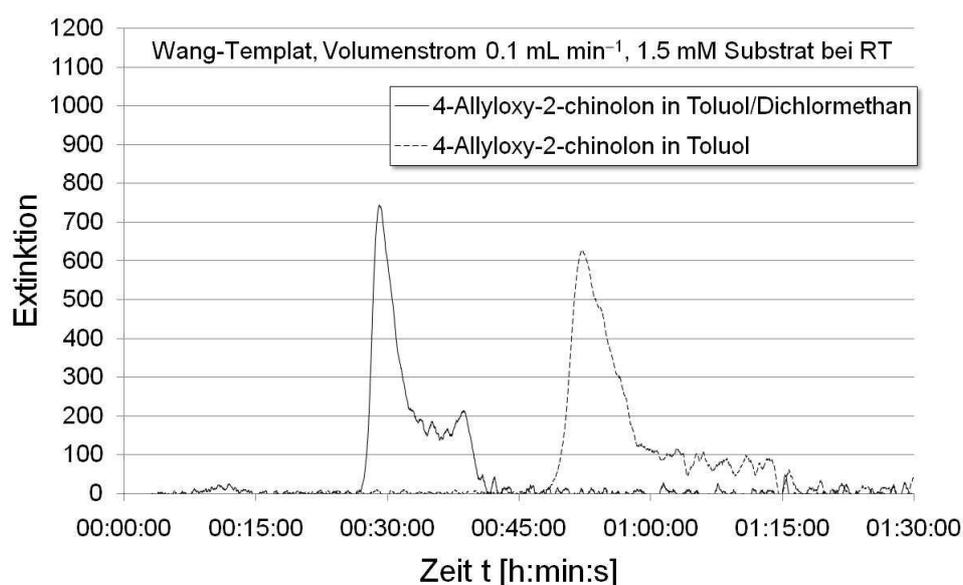


Abbildung 26: Einfluss des Lösungsmittels auf das Verweilzeitverhalten von **2**

Das Chromatogramm zeigt, dass mit dem polareren Lösungsmittelgemisch aus Toluol und Dichlormethan ($v/v = 1/1$) eine kürzere Verweilzeit des Substrats **2** im Reaktor erreicht werden konnte als mit reinem Toluol. Dies eröffnet die Möglichkeit, die Verweilzeit des Substrats im Reaktor und somit auch die durchschnittliche Dauer der Assoziation des Substrats am Templat durch ein exaktes Einstellen der Lösungsmittelverhältnisse zu steuern.

In einem letzten Experiment sollte überprüft werden, welchen Einfluss die Temperatur auf die Verweilzeit des Substrats im Reaktor hat. Dabei sollte während des kontinuierlichen Betriebs die Temperatur schrittweise von Raumtemperatur auf -74 °C langsam abgesenkt werden.

Allerdings stieg ab einer Temperatur von -40 °C der Druck im Reaktor stark an, und der Volumenstrom ging zurück. Auch konnte eine starke Abnahme der Extinktion am UV-Detektor beobachtet werden. Demnach scheint bei zu tiefen Temperaturen das Substrat auszufallen, was die beobachteten Phänomene erklärt.

6.4. Bestrahlungsexperimente

Anhand der erhaltenen Ergebnisse bei den Vorversuchen konnten nun die Bestrahlungsexperimente durchgeführt werden. Dabei sollte unter gleichen Reaktionsbedingungen (Wang-Harz-gebundenes Templat **94a**, Volumenstrom 0.1 mL min^{-1} , 1.5 mM Lösung, $\lambda > 300\text{ nm}$) das Lösungsmittel und die Temperatur variiert werden. Zunächst soll allein auf das Verweilzeitverhalten eingegangen werden (Abbildung 27).

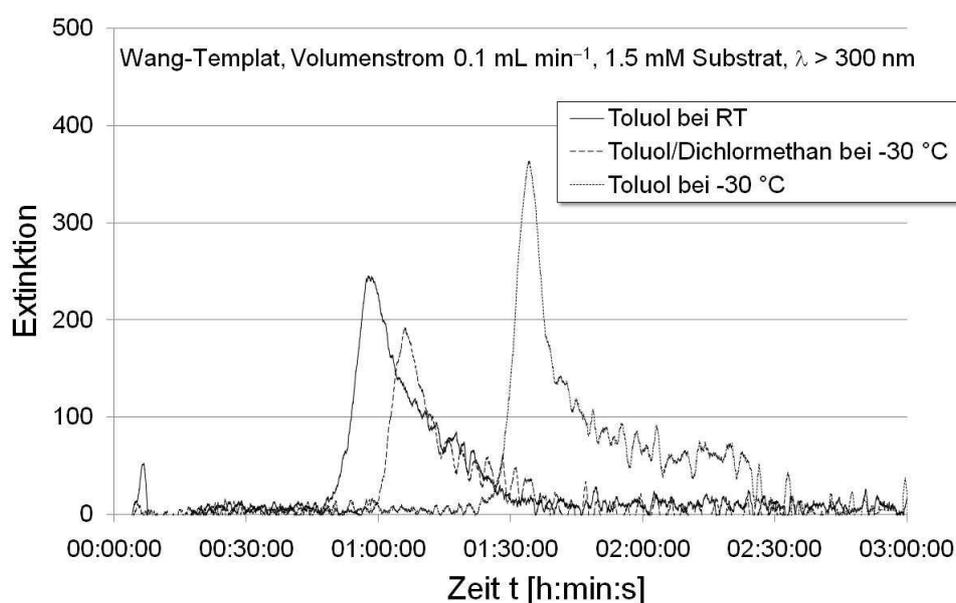


Abbildung 27: Verweilzeitverhalten von **2** unter Bestrahlungsbedingungen

In Toluol bei Raumtemperatur konnte eine mittlere Verweilzeit von 57 Minuten ermittelt werden. Dabei wurde allerdings ein starkes Tailing (über 30 Minuten) beobachtet, also eine weite Streuung der Substratmoleküle zu längeren Verweilzeiten, was auf Inhomogenität im Reaktor hindeutet. In einem zweiten Experiment wurde der Reaktor auf -30 °C abgekühlt und die Bestrahlung erneut mit Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Gemäß den Erwartungen stieg die mittlere Verweilzeit auf eine Stunde und 34 Minuten an. Durch eine stärkere Wechselwirkung über Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und Polymer-gebundenem Templat konnte ein längeres Tailing (über eine Stunde) im Vergleich zur Bestrahlung bei

Raumtemperatur beobachtet werden. Der Effekt des Tailings sollte geringer ausfallen, wenn das Lösungsmittel polarer wird und so die Wechselwirkungen zwischen Substrat und Templat abnehmen. Beim Einsatz eines Gemisches aus Toluol und Dichlormethan im Verhältnis 1/1 bei einer Temperatur von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte dies tatsächlich beobachtet werden. Zudem betrug die mittlere Verweilzeit lediglich eine Stunde und fünf Minuten.

Im Folgenden werden Umsatz und Enantiomerenüberschuss der drei Experimente betrachtet und miteinander verglichen. Im ersten Experiment in Toluol bei Raumtemperatur konnte im stationären Betrieb ein Umsatz von 66% beobachtet werden. Allerdings wurde dabei nur ein Enantiomerenüberschuss von 5% *ee* erhalten (Abbildung 28).

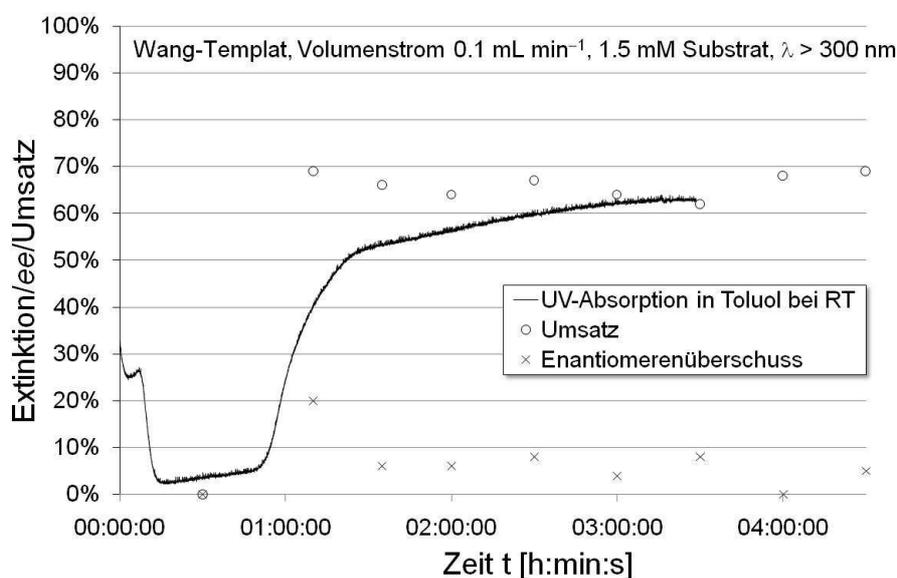


Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf von Umsatz und Enantiomerenüberschuss in Toluol bei RT

Vergleicht man dieses Ergebnis mit dem Experiment in Toluol bei einer Temperatur von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, so stellt man fest, dass im stationären Betrieb der Umsatz auf 37% zurückging, der Enantiomerenüberschuss allerdings auf 10% *ee* anstieg (Abbildung 29). Dieses Ergebnis war qualitativ auch zu erwarten. Es fällt zudem auf, dass in der ersten Messprobe mit Substrat ausschließlich das Minderenantiomere enthalten war (Messpunkt bei 01:30:00). Auch 30 Minuten später erhielt man weiterhin einen Überschuss vom Minderenantiomere, bis sich insgesamt eine Stunde später das Verhältnis umdrehte. Das chirale Polymer wirkt demnach nicht nur als Templat zur Induktion einer chiralen Umgebung sondern hat gleichzeitig analog einer chiralen Chromatographiesäule eine Auftrennung der beiden Enantiomere durch unterschiedlich starke Wechselwirkungen zur Folge. Im stationären Betrieb sollte dieser Nebeneffekt jedoch keinen Einfluss mehr spielen. In diesem Zusammenhang muss auch der hohe Umsatz zu Beginn des Experiments erläutert werden. Anhand von weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, dass die mittlere Verweilzeit des Bestrahlungs-

produktes **3** geringer ist, als die des Bestrahlungsvorläufers **2**. Dadurch bestehen die ersten Fraktionen fast ausschließlich aus Produkt (suggerierter hoher Umsatz), während sich allmählich der stationäre Zustand ausbildet.

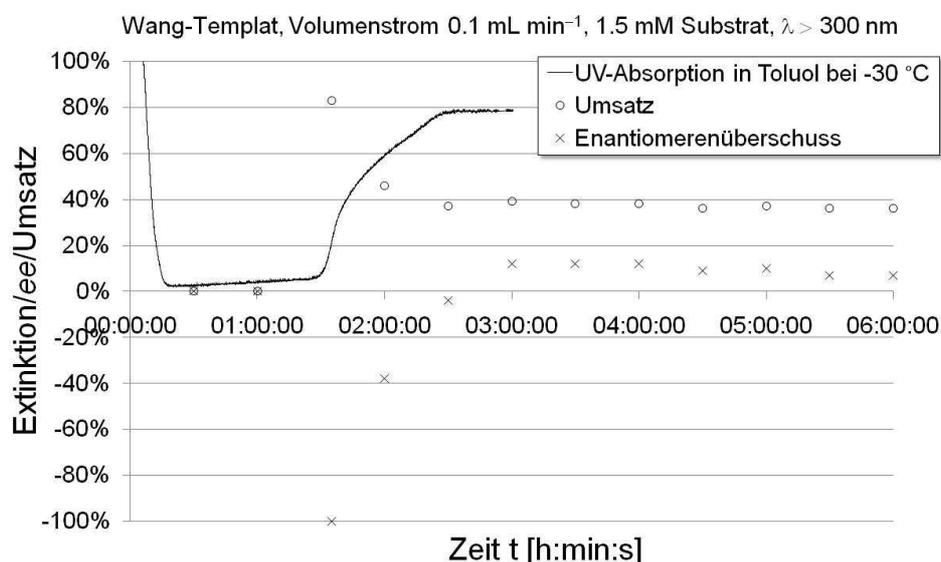


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf von Umsatz und Enantiomerenüberschuss in Toluol bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$

Im dritten Experiment wurde ein Gemisch aus Toluol/Dichlormethan im Verhältnis 1/1 bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Wahl eines polareren Lösungsmittels einen positiven Effekt auf den Umsatz hat. Im Vergleich zum zweiten Experiment in reinem Toluol konnte der Umsatz von 37% auf 65% gesteigert werden (Abbildung 30). Allerdings fiel dabei der Enantiomerenüberschuss auf 7% *ee*. Auch in diesem Experiment konnten die Anomalien des instationären Zustands zu Beginn der Reaktion beobachtet werden.

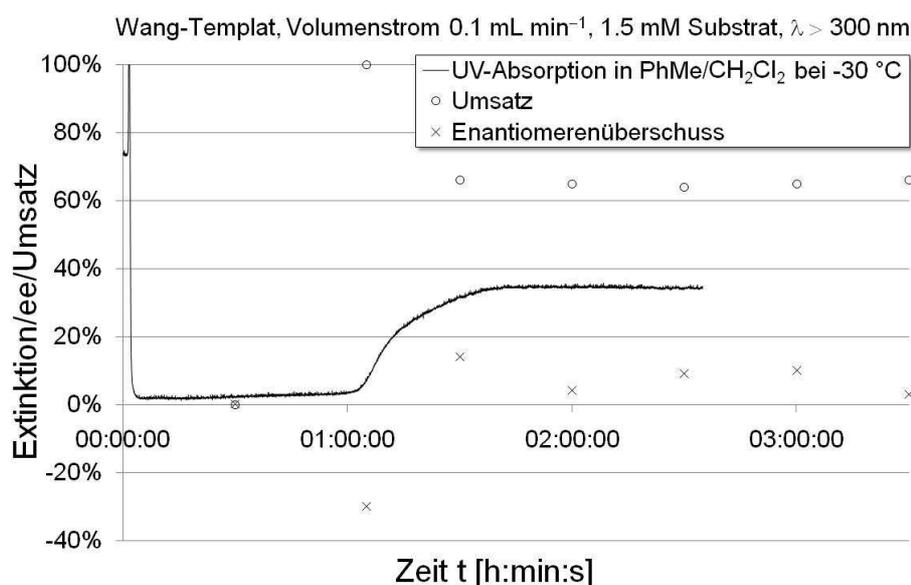


Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf von Umsatz und Enantiomerenüberschuss im Gemisch aus Toluol/Dichlormethan bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$

6.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

In den durchgeführten Bestrahlungsexperimenten konnten moderate Umsätze (37-66%) bei geringen Enantiomerenüberschüssen (5-10% *ee*) erzielt werden. Im Folgenden soll nun das intrinsische Problem bei der Durchführung der Photoreaktion im Festbettreaktor mit einem Polymer-gebundenen Templat erklärt werden.

Betrachten wir zunächst das Grundprinzip der enantioselektiven Photoreaktion in Lösung. Es beruht darauf, dass sich Substrat **2** und Templat **1** im Gleichgewicht mit dem Substrat-Templat-Komplex **2·1** befinden. Nur im Fall des komplexierten Zustands reagiert das Substrat bevorzugt zu einem Enantiomer, ansonsten fällt das Produkt racemisch an.^[48] Ein hoher Grad an Komplexierung von Substrat **2** an Templat **1** und damit ein hoher Enantiomerenüberschuss während der Reaktion kann entweder durch die Verschiebung des Gleichgewichts durch einen hohen Überschuss an Templat **1** oder durch eine hohe Assoziationskonstante K_a erreicht werden. Letztere kann zum Beispiel durch eine Temperaturabsenkung oder durch ein unpolares Lösungsmittel verändert werden.

Welche Auswirkungen haben diese Erkenntnisse nun auf die photochemische Reaktion im kontinuierlich betriebenen Festbettreaktor? Hierzu können in vereinfachter Form zwei Fälle unterschieden werden (Abbildung 31).

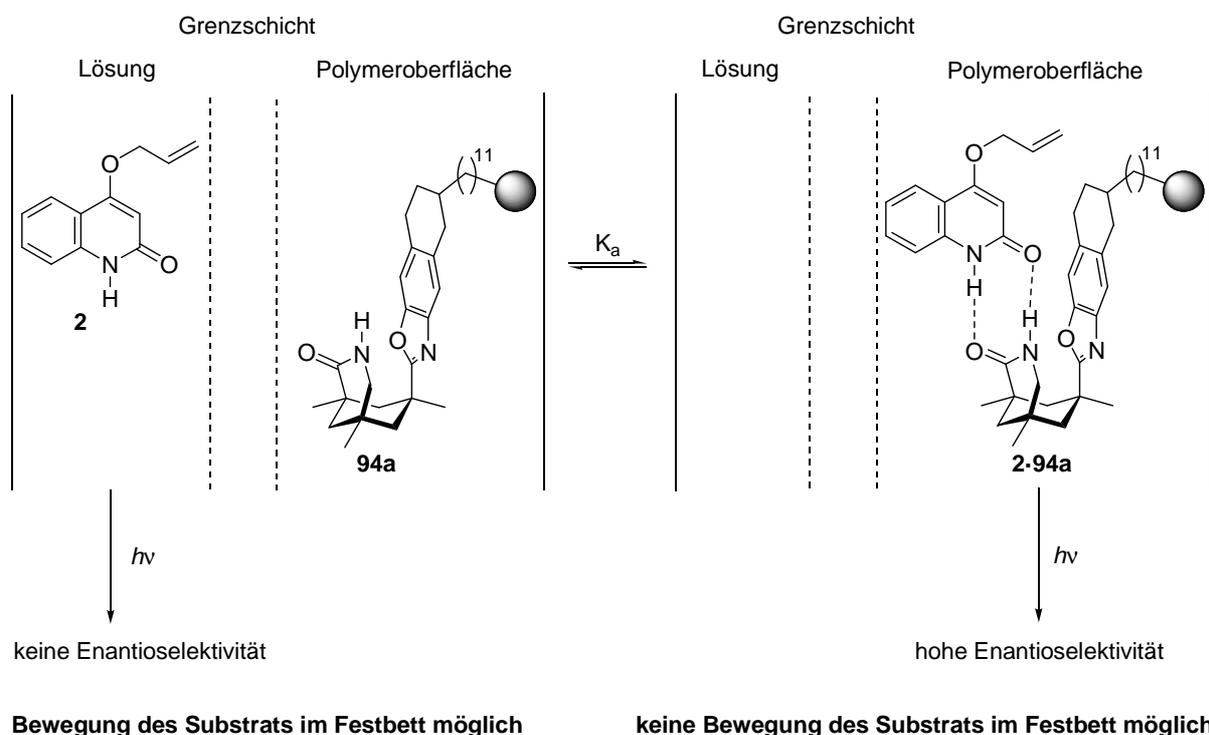


Abbildung 31: Modell zur Interpretation der Enantiomerenüberschüsse

Befindet sich das Substrat in Lösung, bewegt es sich mit der Strömung in axialer Richtung entlang des Reaktors. Kommt es dabei zur Photoreaktion, entsteht ein racemisches Produkt. Befindet sich das Substrat in der Nähe der Grenzschicht, kann es durch die Grenzschicht an die Polymeroberfläche diffundieren und einen Substrat-Templat-Komplex bilden. Erfolgt in diesem Zustand eine Photoreaktion, ist die Bildung eines Enantiomers bevorzugt.

Wie verändern sich nun die Enantiomerenüberschüsse, wenn die erwähnten Parameter zur Erhöhung der Komplexierung des Substrats am Templat gemäß den Erkenntnissen aus der Reaktion in Lösung geändert werden? Wird durch Temperaturabsenkung oder Veränderung des Lösungsmittels eine höhere Assoziationskonstante erreicht, steigt der Anteil der Substrat-Templat-Komplexe. Dieser Effekt allein würde zu einem Anstieg des Enantiomerenüberschusses führen. Infolge der stärkeren Komplexierung steigt aber gleichzeitig die mittlere Verweilzeit des Substrats im Reaktor. Dies hat zur Folge, dass sich die Gesamtkonzentration des Substrats im Reaktor erhöht. Dadurch wird der Überschuss der Templatmoleküle bezüglich des Substrats geringer, die tatsächliche Konzentration des Substrats in Lösung steigt. Dies führt letztendlich zu einem höheren Anteil an racemischem Produkt. Beide Effekte scheinen in der gleichen Größenordnung vorzuliegen, so dass bei Temperaturabsenkung der Enantiomerenüberschuss nur leicht verbessert wird.

Desweiteren wurde untersucht, ob der Volumenstrom einen Einfluss auf die Enantioselektivität besitzt. Dazu wurde das Festbett bei einer Temperatur von -30 °C mit einer 1.5 mM Substratlösung in Toluol bis zu dessen Sättigung gespült und anschließend der Volumenstrom unterbrochen. Unter diesen Quasi-Batchbedingungen wurde das Festbett für vier Stunden bestrahlt. Anschließend wurde das Produktgemisch mit Dichlormethan vollständig vom Festbett gewaschen und analysiert. Es konnte ein Enantiomerenüberschuss von 32% *ee* erhalten werden. Der erhöhte Enantiomerenüberschuss im Ruhezustand im Vergleich zum kontinuierlichen Betrieb (10% *ee*) zeigt deutlich, dass die Fließgeschwindigkeit einen negativen Einfluss auf die Enantioselektivität der Reaktion hat.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass ein kontinuierlicher Betrieb einer enantioselektiven Photoreaktion mit einem Polymer-gebundenen Templat im Festbett möglich ist. Die aufgetretene Problematik für die schlechte Enantioselektivität der Reaktion wurde erörtert, und ausgehend von dieser Arbeit kann eine Optimierung des kontinuierlichen Verfahrens für enantioselektive photochemische Reaktionen zu besseren Enantioselektivitäten und Umsätzen vorgenommen werden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen befassten sich mit der Entwicklung immobilisierter chiraler Template und deren Anwendung in photochemischen Reaktionen. Die Weiterentwicklung des bekannten chiralen Templates **1** zu den mit einem Linker modifizierten Templaten **32**, **52** und **70** ermöglichte deren Immobilisierung an verschiedene feste Phasen (Abbildung 32).

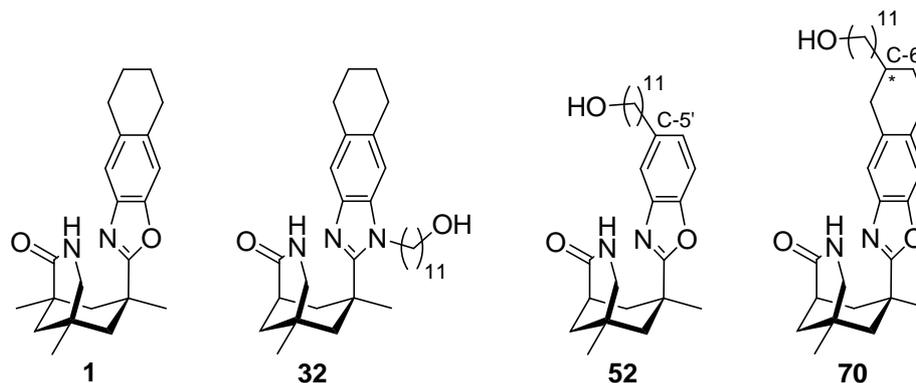
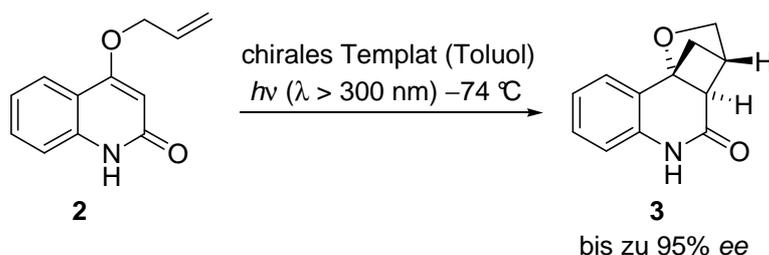


Abbildung 32: Weiterentwicklung des chiralen Templates **1** zur Immobilisierung

Zur Überprüfung der Qualität dieser Template als Chiralitätstransferreagenz wurde als Testreaktion die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) gewählt (Schema 46). Diese von *Kaneko et al.* erstmals beschriebene Reaktion^[111] wurde bereits von *H. Bergmann* in Gegenwart des Templates **1** durchgeführt.^[45] Die Reaktionsgeschwindigkeit ist außerordentlich hoch, und es entsteht das Cyclobutan **3** als einziges Produkt ohne Nebenproduktbildung. Für eine hohe Enantioselektivität wurde ein Überschuss an Template verwendet, und die Bestrahlung bei einer Temperatur von -74 °C und einer Wellenlänge von über 300 nm in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Da die spezifische Rotation der beiden Enantiomere und auch ihre chromatographischen Eigenschaften (chirale HPLC) bekannt sind, ist die Auswertung der Reaktion (Bestimmung von Umsatz und Enantiomerenüberschuss) einfach.



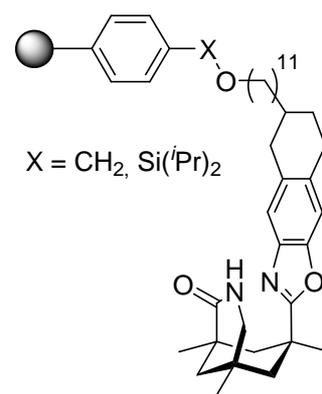
Schema 46: [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) als Testreaktion

Es stellte sich heraus, dass die Verankerung des Linkers an der seitlichen Position des Tetrahydronaphthoimidazol-Rückgrats von Templat **32** einer Assoziation des Substrats am Lactam-Bindungsmotiv im Wege steht. Die Verknüpfung des Linkers am Kohlenstoffatom C-5' des Benzoxazol-Rückgrats von Templat **52** verringerte zwar dessen sterische Wechselwirkungen mit der Bindungsstelle, jedoch ist durch das verkürzte Rückgrat des Templats keine vollständige Seitendifferenzierung mehr gegeben. Diese wichtigen Erkenntnisse halfen bei der weiteren Optimierung des Templatdesigns, sodass mit Templat **70** überzeugende Ergebnisse erhalten werden konnten. In diesem Fall wurde der Linker am Kohlenstoffatom C-6' des Tetrahydronaphthooxazol-Rückgrats verankert und befindet sich nun in ausreichendem Abstand zum Lactam-Bindungsmotiv. Das dort erzeugte Stereozentrum spielte für den Chiralitätstransfer des Templats keine Rolle. In der [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) erwies sich das modifizierte Templat **70** mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% *ee* gegenüber dem Templat **1** mit 95% *ee* als nahezu ebenbürtig.

Das Templat **70** wurde auf zahlreiche feste Phasen immobilisiert. Dabei kamen Polymere mit einem Polystyrolgrundgerüst zum Einsatz, die unterschiedlich substituiert waren und sich in ihrer Partikelgröße und der Art ihrer Vernetzung unterschieden (Tabelle 25). Aus allen Polymer-gebundenen Templaten erzielte das Wang-Harz-gebundene Templat **94a** mit einer Beladung von 0.17 mmol g⁻¹ die besten Ergebnisse.

Tabelle 25: Verwendete Polymer-gebundene Template

| Polymer-gebundenes Templat | Beladung an Templat [mmol g ⁻¹] | Partikelgröße [μm] |
|-----------------------------|---|--------------------|
| Wang-Harz 94a | 0.17 | 37-74 |
| Wang-Harz 94c | 0.84 | 37-74 |
| Merrifield-Harz 105a | 0.19 | 400-500 |
| Merrifield-Harz 105b | 0.43 | 37-74 |
| Merrifield-Harz 105c | 0.89 | 37-74 |
| JandaJel-Harz 99 | 0.57 | 37-74 |
| Polystyrol 101 | 0.27 | 74-149 |

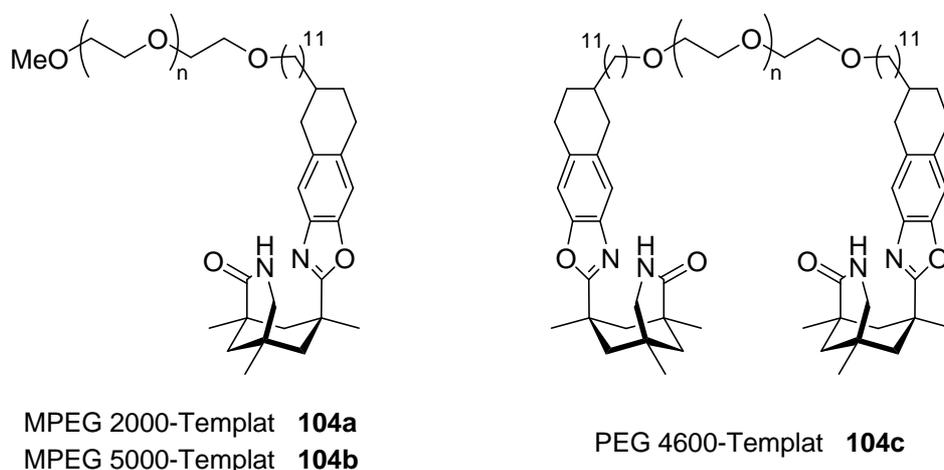


In einer optimierten [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) konnten in fünf Reaktionszyklen die Stabilität des eingesetzten Wang-Harz-gebundenen Templats **94a** und die hohe Enantioselektivität der Reaktion (84% *ee* bis 87% *ee*) auch unter heterogenen Bedingungen unter Beweis gestellt werden. Durch eine einfache Filtration konnte das

Polymer nahezu quantitativ wiedergewonnen werden. Somit wurde das Templat über mehrere Zyklen hinweg insgesamt in substöchiometrischen Mengen eingesetzt. Die Photocycloaddition lieferte abgesehen von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial ausschließlich das erwartete Photoprodukt **3**. Niedrige Umsätze lassen sich durch die geringe Lichtdurchlässigkeit des Polymers erklären.

Dieser Effekt der geringen Transparenz der auf Polystyrol-basierten Polymer-gebundenen Template ließ sich durch den Einsatz von Polyethylenglykol als Trägermaterial vermeiden. Diese Polymere waren in Toluol bei Raumtemperatur gut löslich und bildeten beim Absenken der Temperatur auf $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein transparentes Gel. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte ein vollständiger Umsatz erzielt werden. Nach der Reaktion wurde durch einen Lösungsmittelwechsel das Polymer ausgefällt und durch einfache Filtration vom übrigen Reaktionsgemisch abgetrennt.

Es wurden drei Polyethylenglykole mit unterschiedlichen Molekulargewichten eingesetzt (Schema 47). MPEG 2000-Templat **104a** wurde dabei ausführlich untersucht und in fünf Zyklen verlief die Reaktion stets quantitativ. Ebenso konnte in allen Läufen ein hoher Enantiomerenüberschuss von 90% *ee* bis 92% *ee* erzielt werden. Die Rückgewinnung des Polymers war annähernd quantitativ.



Schema 47: Polyethylenglykol-gebundene Template **104a-c**

Die beiden Polyethylenglykole MPEG 5000-Templat **104b** und PEG 4600-Templat **104c** zeigten ebenfalls sehr gute Ergebnisse. Selbst bei geringen Templatüberschüssen konnten hohe Enantiomerenüberschüsse von über 80% *ee* erzielt werden.

Für die Durchführung eines kontinuierlichen enantioselektiven photochemischen Verfahrens wurde in Zusammenarbeit mit A. Bauer ein kontinuierlicher Festbettreaktor entwickelt. Dazu wurde die bestehende diskontinuierliche Bestrahlungsapparatur umgebaut und ein Glasrohr

mit Leerkörper als Reaktor verwendet. Als Festbett im Reaktor wurde das Wang-Harzgebundene Templat **94a** eingesetzt (Abbildung 33). Ein Einsatz der Polyethylenglykole war aufgrund ihrer guten Löslichkeitseigenschaften nicht möglich. Mit dieser Anlage konnte in ersten Experimenten bei einer Temperatur von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Toluol ein Umsatz von 37% und ein Enantiomerenüberschuss von 10% *ee* erzielt werden.

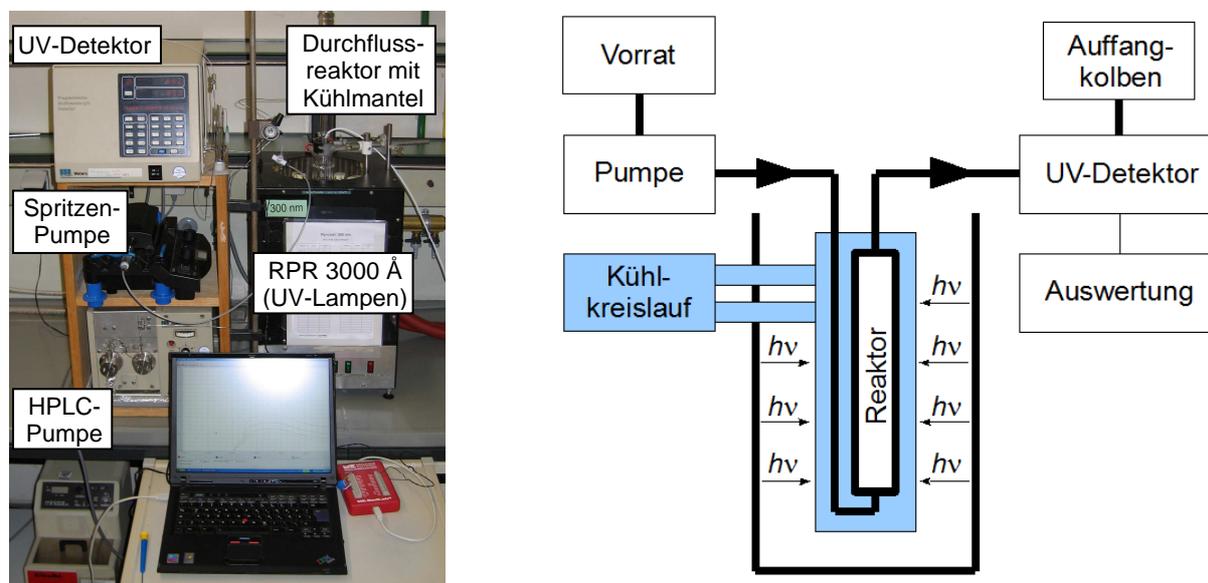
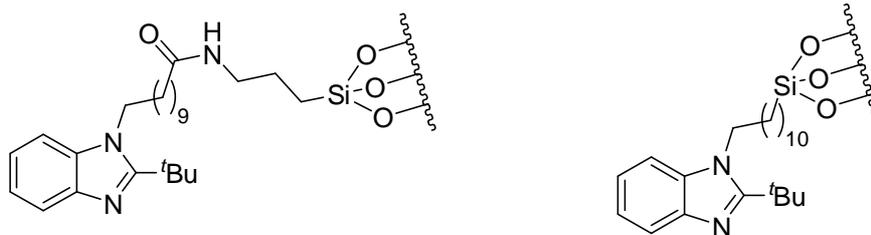


Abbildung 33: Aufbau des kontinuierlichen Festbettreaktors (links) und Skizze des Aufbaus (rechts)

Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Möglichkeit einer Racematspaltung aufgrund des chiralen Festbetts besteht. Gerade für die Auftrennung von racemischen Templaten, deren Enantiomere ansonsten nur über eine aufwendige Mehrstufensynthese erhalten werden konnten, würde sich eine Optimierung der Anlage lohnen. Gleichzeitig mit der Auftrennung sollte auch eine zuverlässige Vorhersage der Absolutkonfiguration der erhaltenen getrennten Template möglich sein.

Als Alternative zum kontinuierlichen Festbettreaktor besteht die Möglichkeit, das Templat an Glasoberflächen zu immobilisieren. Die Verwendung der Totalreflexionsmethode würde eine Bestrahlung ausschließlich an der Glasoberfläche garantieren, an der eine hohe Konzentration an Templatmolekülen vorliegt.^[179] Hintergrundreaktionen sollten so weitgehend vermieden werden. Dünne Glaskapillaren sollten aufgrund der großen Oberfläche für hohe Umsätze sorgen. Zu diesem Projekt wurden bereits Studien für eine Immobilisierung auf Kieselgeloberflächen durchgeführt. Zwei Benzimidazole **78** und **84** mit unterschiedlichen Linkern wurden einerseits durch eine Amidbindung und andererseits durch die Bildung eines Siloxans an das Kieselgel verankert (Schema 48).



Schema 48: Kieselgel-gebundene Benzimidazole

Damit ist der Grundstein für die Immobilisierung eines an der Seitenkette umfunktionalisierten Templats **70** auf die Oberfläche einer Glaskapillare gelegt. Ein zukünftiges Projekt wird zeigen, ob eine Bestrahlung dieser modifizierten Oberflächen in Anwesenheit des Testsubstrats **2** zu hohen Enantioselektivitäten führt und diese Methode somit die Möglichkeit eines kontinuierlichen enantioselektiven photochemischen Verfahrens eröffnet.

B. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

1.1. Vorbemerkung

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt.

1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel und Reagenzien für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren getrocknet und unter Argonatmosphäre aufbewahrt, oder frisch destilliert eingesetzt.^[180,181]

Dichlormethan (CH_2Cl_2): Vortrocknen durch einfache Destillation über Calciumchlorid. Trocknen durch Kochen unter Rückfluss über Calciumhydrid, dann Destillation.

1,2-Dichlorethan (DCE): Trocknen durch Kochen unter Rückfluss über Calciumhydrid, dann Destillation auf Molekularsieb 3Å.

Tetrahydrofuran (THF): Vortrocknen über Kaliumhydroxid, Trocknen durch Kochen unter Rückfluss über Natriumdraht (als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator dient Benzophenon), dann Destillation.

tert-Butanol ($t\text{BuOH}$): Trocknen durch Kochen unter Rückfluss über Calciumhydrid, dann Destillation auf Molekularsieb 3Å.

Cyclohexan (Cy): Trocknen durch Destillation auf Molekularsieb 4Å.

Toluol (PhMe): Vortrocknen durch einfache Destillation (die ersten 10% des Destillats werden verworfen), danach Trocknen durch Destillation auf Molekularsieb 4Å.

Ethanol (EtOH): Trocknen durch Kochen unter Rückfluss über Magnesiumspäne, dann Destillation auf Molekularsieb 4Å.

Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$): Trocknen durch Kochen über Calciumhydrid, dann Destillation auf Molekularsieb 4Å.

Amine (Di-*iso*-propylamin, Triethylamin): Trocknen durch Kochen unter Rückfluss über Calciumhydrid, dann Destillation auf Molekularsieb 3Å.

Alternativ wurden Tetrahydrofuran, Diethylether und Dichlormethan durch eine Lösungsmittelreinigungsanlage SPS-800 (Solvent Purification System) der Fa. MBraun gereinigt. Als Inertgas diente Argon. Zur Entfernung von Feuchtigkeit und Sauerstoff wurden folgende Reinigungskolonnen eingesetzt:

Tetrahydrofuran: 2 × MB-KOL-M Typ2 (Molekularsieb 3Å)

Diethylether: 1 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid), 1 × MB-KOL-M Typ2 (Molekularsieb 3Å)

Dichlormethan: 2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid, 2.8 kg)

Folgende Lösungsmittel wurden von der Fa. Fluka in den angegebenen Qualitätsstufen bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt: Acetonitril: puriss. (maximal 0.01% Wasser), Benzol: puriss. (maximal 0.005% Wasser), Diethylether: puriss. (maximal 0.005% Wasser), *N,N*-Dimethylformamid: puriss. (maximal 0.01% Wasser), Methanol: puriss. (maximal 0.01% Wasser), Toluol: puriss. (maximal 0.005% Wasser).

Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie, sowie den Einsatz in feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen [*n*-Pentan (P), *n*-Hexan, Essigsäure (AcOH), Dichlormethan (CH₂Cl₂), Chloroform (CHCl₃), Diethylether (Et₂O), Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH), Essigsäureethylester (EtOAc), Toluol (PhMe)] wurden nach einfacher Destillation verwendet. 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin wird vor Gebrauch einfach destilliert.

Nicht explizit erwähnte Reagenzien wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Prozentwerte (%) beziehen sich immer auf Massenprozent. Falls nicht anders angegeben, handelt es sich bei gesättigten und x%igen Lösung um Lösungen in Wasser. Volumenverhältnisse werden mit v/v abgekürzt.

Der Gehalt metallorganischer Reagenzien wurde durch Titration gegen Menthol (Indikator 1,10-Phenantrolin) bestimmt.^[182]

Die Messung von pH-Werten erfolgte mit Universalindikatorpapier (pH 1-14) der Fa. Merck.

1.3. Analytische Methoden und verwendete Geräte

Bestrahlungsapparaturen

Die photochemischen Reaktionen wurden in einem Photoreaktor RPR-100 der Fa. Rayonet (Lampen RPR-3000 Å, RPR-3500 Å) durchgeführt. Die Thermostatisierung erfolgte mit einem Hochleistungskryostaten Typ CC 80 der Fa. Huber (Offenburg).

Drehwerte

Spezifische optische Rotationen wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Fa. Perkin-Elmer in einer 1 dm Küvette bei $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie) bei 20 °C gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in 10^{-1} grad $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in g/100 mL-Lösung angegeben ist. Die optische Reinheit der Probe wird als Enantiomerenüberschuss in % *ee* angegeben und wurde bei Berechnung der spezifischen Rotation berücksichtigt.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Labor für Mikroanalytik der Technischen Universität München an einem Vario EL der Fa. Elementar durchgeführt.

Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatogramme wurden auf Fertigplatten (Glas) der Fa. Merck (0.25 mm Kieselgel 60, F254) aufgenommen. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm [UV], durch Eintauchen in eine Lösung von 2 g Cer-(IV)-sulfat, 50 g Ammoniummolybdat und 50 mL konzentrierter Schwefelsäure in 400 mL Wasser [CAM] und anschließender Wärmebehandlung (ca. 200 °C) oder durch Eintauchen in eine Lösung von 40 mg Bromkresolgrün in 100 mL Ethanol (bei der Herstellung 0.1 N Natriumhydroxidlösung zugeben, bis sich die Lösung kurzzeitig blau färbt) [Bromkresolgrün] und anschließender Wärmebehandlung (ca. 200 °C).

Zur Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 μm (Si 60) der Fa. Merck verwendet. Sowohl Füllhöhe als auch Durchmesser der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von *Still et al.* beschriebenen Empfehlungen gewählt.^[183] Die verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert. Das benutzte Eluensverhältnis ist bei den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben.

Gaschromatographie (GC)

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Gerät vom Typ HP 6890 Series GC-System der Fa. Agilent mit Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas (hergestellt durch Agilent 5182-3480 Hydrogen Generator) bei einem Druck von 160 kPa verwendet. Messungen wurden an einer HP-5 Säule (30 m, 95% Polydimethylsiloxan, 5% Polydiphenylsiloxan, Schichtdicke 25-50 μm) durchgeführt (Temperaturprogramm: 3 min 60 $^{\circ}\text{C}$, 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ auf 250 $^{\circ}\text{C}$, 5 min 250 $^{\circ}\text{C}$; Ausnahmen sind mit entsprechender Signatur versehen: [HOCHTEMP] – 1 min 50 $^{\circ}\text{C}$, 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ auf 300 $^{\circ}\text{C}$, 10 min 300 $^{\circ}\text{C}$; [STDHT] – 3 min 60 $^{\circ}\text{C}$, 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ auf 300 $^{\circ}\text{C}$, 5 min 300 $^{\circ}\text{C}$).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Für chirale, analytische HPLC-Trennungen wurde als chirale stationäre Phase eine Säule des Typs ChiralCel AD-H (250 \times 4.6 mm) der Fa. Daicel verwendet. Die Flussgeschwindigkeit betrug 1.0 mL min^{-1} . Als technische Komponenten wurden eine P580 Pump, ein ASI-100 Automated Sample Injector sowie ein UVD 340 U Photodiode Array Detector der Fa. Dionex verwendet.

Für chirale, semipräparative HPLC-Trennungen wurde als chirale stationäre Phase eine Säule des Typs ChiralCel AD (250 \times 20 mm) der Fa. Daicel verwendet. Die Flussgeschwindigkeit betrug 15.0 mL min^{-1} . Als technische Komponenten kamen jeweils eine P580 Pump sowie ein UVD 170 U UV/VIS Detector der Fa. Dionex zum Einsatz. Die Datenverarbeitung erfolgte in beiden Fällen mittels Chromeleon-Software. Als mobile Phase diente ein Gemisch aus *n*-Hexan und *iso*-Propanol (alle Fa. Merck, LiChrosolv). Die Lösungsmittelverhältnisse sind beim Versuch angegeben.

Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme von IR-Spektren erfolgte entweder mit einem Perkin-Elmer 1600 FT-IR [Kaliumbromidpressling (KBr), Film zwischen zwei Natriumchloridplatten (Film)] gegen Luft als Hintergrund oder mit einem JASCO IR-4100 Spektrometer direkt in Substanz (neat) im Totalreflexionsverfahren (ATR). Die Intensitäten wurden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark), br (breit).

Kernresonanzspektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten Avance 250 (250 MHz), Avance 360 (360 MHz) und Avance 500 (500 MHz) der Fa. Bruker bei 297 K aufgenommen. Die

chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben und beziehen sich im Fall der ^1H -NMR-Spektren auf die entsprechenden Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels. Bei den meisten Messungen wurde Deuteriochloroform mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 7.26$ ppm (^1H -NMR) verwendet. In ^{13}C -NMR-Spektren dienen die deuteriumgekoppelten Multipletts der Lösungsmittel als Referenz ($\delta = 77.16$ ppm für Deuteriochloroform). Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, quint – Quintett, m – Multiplett, br – breit, virt – virtuell. Bei der Zuordnung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: al – aliphatisch, ar – aromatisch. Mit einem Stern (*) markierte Signale konnten nicht exakt zugeordnet werden und sind wechselseitig austauschbar. Bei zufälliger Äquivalenz der Kopplungskonstanten nichtäquivalenter Protonen wurde das Kopplungsmuster nach den Regeln der Spektren 1. Ordnung zugeordnet. Die angegebenen Kopplungskonstanten J sind als Mittelwerte der experimentell gefundenen angegeben. Zur Charakterisierung sämtlicher neuer Verbindungen wurden neben den Standard-NMR-Messungen auch DEPT-, HMQC-, HMBC-, ^1H - ^1H -COSY- sowie NOESY-Experimente durchgeführt.

^1H -MAS- und ^{13}C -CPMAS-Festkörper-Kernresonanzspektren wurden an einem Gerät Avance 300 (Magnetfeldstärke 7.05 T) der Fa. Bruker aufgenommen. Die Messungen wurden in 4 mm-Rotoren an einem 4 mm MAS-Probenkopf bei einer Rotationsfrequenz von 8 kHz durchgeführt. Als externer (sekundärer) Standard wurde Adamantan verwendet (^1H : 2.00 ppm gegen Tetramethylsilan; ^{13}C : 29.472 ppm gegen Tetramethylsilan). Die ^1H -Spektren wurden mit Single Pulse (Pulslänge 3 μs , Pulswiederholungsrate 2.0 s), die ^{13}C -Spektren mit Cross Polarisation (Pulslänge 8 ms, Pulswiederholungsrate 5.0 s) gemessen.

Kontinuierlicher Durchflussreaktor

Als Pumpen für den Einsatz im kontinuierlichen Durchflussreaktor wurden entweder eine Orion Sage Spritzenpumpe des Typs M365 der Fa. Thermo Fisher Scientific oder eine HPLC-Pumpe des Typs M45 der Fa. Waters verwendet. Als UV-Detektor diente ein Programmable Multiwavelength Detector des Typs M490 der Fa. Waters. Als Software zur Aufzeichnung der UV-Absorptionsspektren wurde Tracer DAQ (Version 2.1.1.0) der Fa. Measurement Computing Corporation verwendet. Für 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) wurden UV-Spektren bei Wellenlängen von 338, 340, 342 und 345 nm aufgenommen. Für Naphthalin wurden Wellenlängen von 292, 296, 300 und 310 nm verwendet.

Kühl- und Heizbäder

Als Kühlbäder wurden Dewar-Gefäße verwendet, die mit Eiswasser (0 °C) oder Aceton/Trockeneis (-78 °C) gefüllt wurden. Als Heizbäder dienten Paraffin- oder Silikonölbäder, deren Temperatur mittels Kontaktthermometer überwacht wurde.

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Daten wurden mit einer GC-MS-Kopplung der Firma Agilent [GC-System: Agilent 6890 mit einer HP-5MS Säule (Dimethylpolysiloxan, 30 m), Trägergas Helium; Massendetektion: Agilent 5973 Network Mass Selective Detector (EI, 70 eV)] oder einem MAT 8200 der Fa. Finnigan (EI, 70eV) aufgenommen.

Hochaufgelöste Massen (HRMS) wurden an einem MAT 8200 der Fa. Finnigan bestimmt.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden an einem Schmelzpunktmessgerät IA9100 der Fa. Electrothermal gemessen und sind nicht korrigiert.

UV/VIS-Spektroskopie

UV/VIS-Spektren wurden mit einem Lambda 35 UV/VIS-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer gemessen.

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Substitution eines chlormethylierten Merrifield-Harzes mit Kaliumacetat^[155]

Chlormethyliertes Merrifield-Harz (1.0 Äq.) wird in *N,N*-Dimethylacetamid ($c = 100 \text{ g L}^{-1}$) bei Raumtemperatur für 30 Minuten gequollen. Anschließend wird Kaliumacetat (1.3 Äq.) zugegeben und für 20 Stunden bei $85 \text{ }^\circ\text{C}$ gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Feststoff abfiltriert, mit 1,4-Dioxan, Methanol, Dichlormethan, Diethylether und Dichlormethan gewaschen (25 mL/g Ansatzgröße) und im Hochvakuum getrocknet.

Der vollständige Umsatz der Reaktion und die Produktbildung werden durch IR-Spektroskopie bestimmt (Erscheinen der Absorptionsbande der C=O-Streckschwingung bei 1740 cm^{-1}).

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Reduktion eines Polymergebundenen Esters zum Alkohol^[155]

Zu einer Suspension aus acetoxy-methyliertem Merrifield-Harz (1.0 Äq.) in Diethylether ($c = 38.9 \text{ g L}^{-1}$) wird portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (2.6 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für vier Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit Essigsäureethylester (5 mL/g Ansatzgröße) versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Essigsäureethylester, 1,4-Dioxan, Methanol und Dichlormethan gewaschen (25 mL/g Ansatzgröße) und der leicht gräuliche Feststoff in einem 1 N Schwefelsäure/1,4-Dioxangemisch (37.5 mL/g Ansatzgröße, $v/v = 1/2$) bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit 1,4-Dioxan, Methanol und Dichlormethan gewaschen (25 mL/g Ansatzgröße) und der erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Der vollständige Umsatz der Reaktion und die Produktbildung werden durch IR-Spektroskopie bestimmt (Verschwinden der Absorptionsbande der C=O-Streckschwingung bei 1740 cm^{-1} und Erscheinen der Absorptionsbande der O-H-Streckschwingung bei 3433 cm^{-1}).

AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Trichloracetimidatbildung aus einem Polymer-gebundenen Benzylalkohol^[100]

Zu der für 30 Minuten bei Raumtemperatur gequollenen Suspension aus Polymer-gebundenem Benzylalkohol (1.0 Äq.) in Dichlormethan ($c = 50 \text{ g L}^{-1}$) werden bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ Trichloracetonitril (20 Äq.) und anschließend tropfenweise 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1.0 Äq.) zugegeben und bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ für eineinhalb Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mit Dichlormethan, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen (25 mL/g Ansatzgröße) und der Filtrerrückstand im Hochvakuum getrocknet.

Der vollständige Umsatz der Reaktion und die Produktbildung werden durch IR-Spektroskopie bestimmt (Erscheinen der Absorptionsbande der C=N-Streckschwingung bei 1662 cm^{-1}).

AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Immobilisierung eines primären Alkohols an ein Polymer-gebundenes Trichloracetimidat^[100]

Zu einer Suspension aus dem vorab mit Tetrahydrofuran ($4 \times 50 \text{ mL/mmol}$ Ansatzgröße) gewaschenen und im Hochvakuum getrockneten Polymer-gebundenen Trichloracetimidat (1.0 Äq.) in Cyclohexan ($c = 17 \text{ g L}^{-1}$) wird eine Lösung aus einem primären Alkohol (2.0 Äq.) in Dichlormethan ($c = 17 \text{ g L}^{-1}$) und anschließend Bortrifluorid-Etherat (1.1 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur zwischen 15 Minuten und 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methanol (25 mL/mmol Ansatzgröße) versetzt, bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt und anschließend filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Methanol, Diethylether, Dichlormethan, Diethylether, Methanol, Dichlormethan, Diethylether und *n*-Pentan gewaschen (je 50 mL/mmol Ansatzgröße) und im Hochvakuum getrocknet.

Der vollständige Umsatz der Reaktion wird durch IR-Spektroskopie bestimmt (Verschwinden der Absorptionsbande der C=O-Streckschwingung bei 1662 cm^{-1}). Die Beladung wird durch den Stickstoffgehalt der Elementaranalyse bestimmt.

AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Mesylierung eines Polyethylenglykols

Zu einer Lösung aus Polyethylenglykol (1.0 Äq.) in Dichlormethan ($c = 50 \text{ mmol L}^{-1}$) bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ werden Methansulfonsäurechlorid (5.0 Äq./Hydroxygruppe) und Trioctylamin (2.0 Äq./Hydroxygruppe) zugegeben und bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ für zwei Stunden gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird zwischen einer und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und in Diethylether (40 mL/mmol Ansatzgröße) aufgenommen. Die Lösung wird bei $3 \text{ }^\circ\text{C}$ für acht Stunden gelagert und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Filtrerrückstand wird mit Diethylether gewaschen ($2 \times 40 \text{ mL/mmol Ansatzgröße}$) und im Hochvakuum getrocknet.

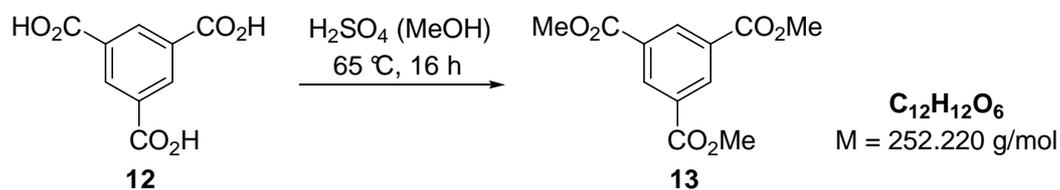
AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Immobilisierung von Templat **70** an ein Polyethylenglykol

Zu einer Lösung aus Templat **70** (3.0-7.4 Äq./Mesylatgruppe) in *tert*-Butanol ($c = 38\text{-}200 \text{ mmol mL}^{-1}$) wird Kalium-*tert*-butanolat (3.0-7.4 Äq./Mesylatgruppe) zugegeben und zwischen 60 und 90 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Polyethylenglykol-Mesylat (1.0 Äq.) zugegeben und für weitere 16 bis 72 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt und ein paar Tropfen Dichlormethan zugegeben. Anschließend werden 80 mL Diethylether zugegeben und Reaktionsgemisch zur Kristallisation bei $3 \text{ }^\circ\text{C}$ für acht Stunden gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen ($2 \times 20 \text{ mL}$). Diese Fällungsprozedur wird wiederholt und der so erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

3. Synthese der modifizierten Template

3.1. Synthese des Cyclohexangrundgerüsts

Benzol-1,3,5-tricarbonsäuretrimethylester (**13**)^[89,90]



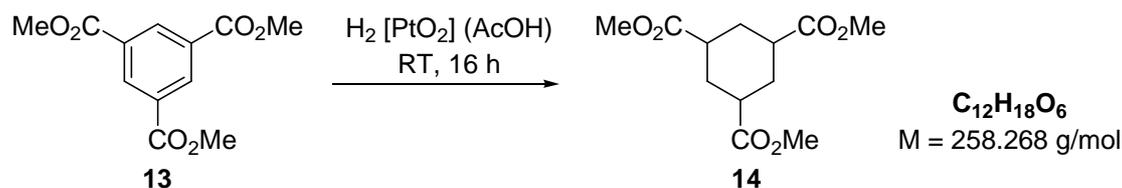
Zu einer Lösung aus Trimesinsäure (**12**) (100 g, 478 mmol, 1.0 Äq.) in 1.1 L Methanol werden langsam 125 mL 96%ige Schwefelsäure (230 g, 2.25 mol, 4.7 Äq.) zugetropft und für 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0 °C wird das Reaktionsgemisch mit 700 mL Wasser versetzt und für 15 Minuten gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und der Filtrückstand gründlich mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat einen neutralen pH-Wert aufweist. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 112 g (444 mmol, 93%) des Esters **13** als farblosen Feststoff.

GC: $t_R = 14.1$ min.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.97 (s, 9 H, H₃C), 8.85 (s, 3 H, HC_{ar}).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.7 (q, CH₃), 131.4 (s, C_{ar}), 134.7 (d, CH_{ar}), 165.5 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[89]

1,3,5-Cyclohexantricarbonsäuretrimethylester (14)^[89,91]


In einem 250 mL-Autoklaven wird zu einer Lösung aus 1,3,5-Benzotricarbonsäuretrimethylester (**13**)* (10.0 g, 39.7 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL Essigsäure Adams-Katalysator (1.16 g, 4.88 mmol, 12mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (10 bar) bei Raumtemperatur für 16 Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Verbleibende Essigsäurereste im Produkt werden nach Zugabe von Toluol (2 × 200 mL) durch azeotrope Destillation entfernt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 10.2 g (39.2 mmol, 99%) des Cyclohexans **14** als farblose Kristalle. Der Adams-Katalysator kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

*Das Substrat darf keine Spuren von Schwefelsäure aus der Vorstufe enthalten, ansonsten wird die Reaktion langsam und unselektiv.

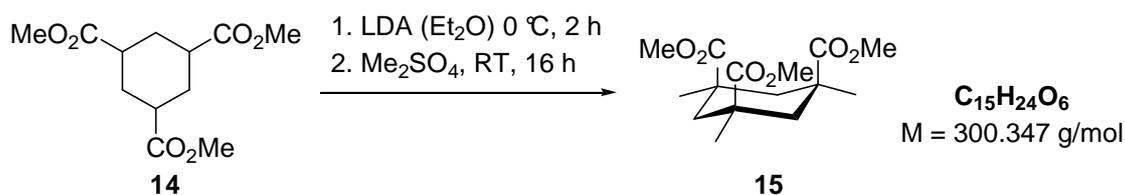
GC: $t_R = 13.5$ min.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.54 (virt q, 3 H, $J \cong 12.6$ Hz, CHH), 2.27 (d, 3 H, $^3J = 12.6$ Hz, CHH), 2.39 (tt, 3 H, $^3J = 12.7$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, CHCO), 3.68 (s, 9 H, CH₃).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.6 (t, CH₂), 41.9 (d, CH), 52.0 (q, CH₃), 174.6 (s, CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 258 (1) [M⁺], 227 (40) [(M-OCH₃)⁺], 198 (16) [(M-HCOOCH₃)⁺], 167 (32) [(M-HCOOCH₃-OCH₃)⁺], 138 (69) [(M-2×(HCOOCH₃))⁺], 79 (100), 59 (23) [C₂H₃O₂⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[89]

cis,cis-1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuremethylester (**15**)^[41,42,89]

Zu einer Lösung aus 58.5 mL Di-*iso*-propylamin (42.1 g, 416 mmol, 5.0 Äq.) in 350 mL Diethylether werden bei 0 °C langsam 163 mL 2.2 M *n*-Butyllithium in Hexan (359 mmol, 4.3 Äq.) zugetropft und bei 0 °C für eine Stunde gerührt. Danach wird eine Lösung aus 1,3,5-Cyclohexantricarbonsäuretrimethylester (**14**) (21.5 g, 83.2 mmol, 1.0 Äq.) in 150 mL Diethylether zugegeben und bei 0 °C für zweieinhalb Stunden gerührt. Anschließend werden 47.4 mL Dimethylsulfat (63.1 g, 499 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und für eine Stunde gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (2 × 100 mL). Der Feststoff wird mit Diethylether aufgeköcht (2 × 125 mL) und die vereinigten organischen Phasen auf 500 mL eingeeengt. Es wird mit 100 mL Wasser und 300 mL 1 N Salzsäure gewaschen und die wässrigen Phasen mit Diethylether gegenextrahiert (2 × 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Kristallisation von **15** wird das erhaltene orange Öl für mehrere Tage bei 3 °C gelagert. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert und mit wenig *n*-Pentan gewaschen.* Die Kristalle werden in *n*-Pentan umkristallisiert. Man erhält 6.82 g (22.7 mmol, 27%) des *cis,cis*-1,3,5-Trimethylcyclohexans **15** als farblose Kristalle.

*Der Produktanteil im Öl kann durch Kristallisation nicht unter 25% gebracht werden. Um die Ausbeute zu erhöhen, ist eine Konzentration des Produkts im Öl durch Säulenchromatographie möglich.^[92]

DC: $R_f = 0.38$ (P/EtOAc = 5/1) [CAM].

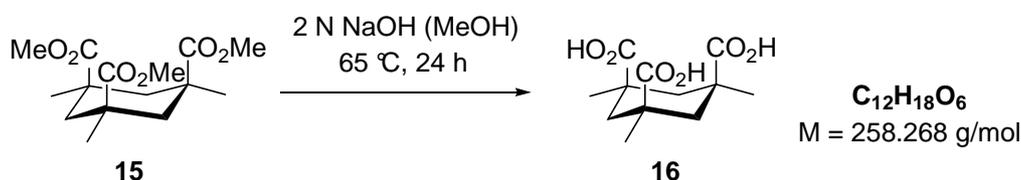
GC: $t_R = 12.7$ min.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95 (d, 3 H, ³ $J = 14.5$ Hz, CHH), 1.20 (s, 9 H, CCH₃), 2.73 (d, 3 H, ³ $J = 14.5$ Hz, CHH), 3.64 (s, 9 H, CH₃O).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 31.4 (q, CCH₃), 41.5 (s, CCH₃), 43.8 (t, CH₂), 51.7 (q, CH₃O), 176.9 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[41,89]

cis,cis-1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,3,5-tricarbonsäure (**15**)^[42,89]

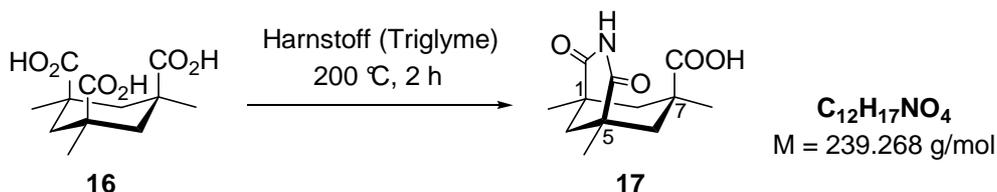


Zu einer Lösung aus *cis,cis*-1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuremethylester (**15**) (14.8 g, 49.2 mmol, 1.0 Äq.) in 185 mL Methanol werden 185 mL 2 N Natriumhydroxidlösung (370 mmol, 7.5 Äq.) zugegeben und für 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 37%iger Salzsäure ein pH-Wert von eins eingestellt. Zur Kristallisation wird das Reaktionsgemisch bei 3 °C für 16 Stunden gelagert. Die Kristalle werden abfiltriert und mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Phosphorpentoxid im Hochvakuum erhält man 10.9 g (42.2 mmol, 86%) der Säure **16** als farblose Kristalle.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 (s, 9 H, CH₃), 1.19 (d, 3 H, ²J = 14.6 Hz, CHH), 2.51 (d, 3 H, ²J = 14.6 Hz, CHH), 11.96 (s, 3 H, COOH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 29.7 (q, CH₃), 40.4 (t, CH₂), 178.8 (s, C=O).*

*Signal des quartären Kohlenstoffatoms fehlt. Eine Überlagerung mit dem Lösungsmittelsignal ist möglich.

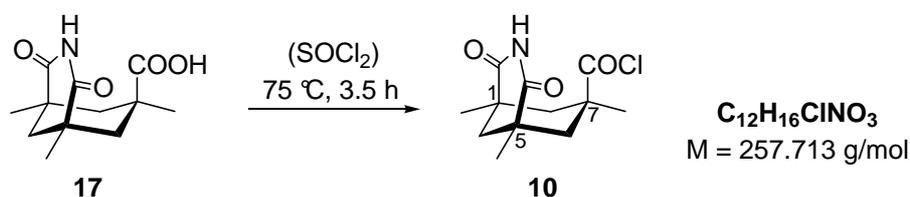
(1*RS*,5*SR*)-1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure (17)^[42,89]

Zu einer Suspension aus *cis,cis*-1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,3,5-tricarbonsäure (**16**) (10.9 g, 42.2 mmol, 1.0 Äq.) in 85 mL Triethylglykoldimethylether (Triglyme) wird Harnstoff (3.80 g, 63.3 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und für zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 100 mL *n*-Pentan zugegeben und das Reaktionsgemisch zur Kristallisation bei 3 °C für 16 Stunden gelagert. Die Kristalle werden abfiltriert, mehrfach mit *n*-Pentan gewaschen und der Filtrerrückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in 120 mL 1 N Salzsäure suspendiert und bei 3 °C für 48 Stunden gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Phosphorpentoxid im Hochvakuum erhält man 9.32 g (39.0 mmol, 92%) des Imids **17** als beigen Feststoff.

¹**H-NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (s, 6 H, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 1.11 (s, 3 H, C-7-CH₃), 1.18 (d, 2 H, ²J = 13.9 Hz, *HH*-6, *HH*-8), 1.38 (d, 1 H, ²J = 13.0 Hz, *HH*-9), 1.88 (d, 1 H, ²J = 13.0 Hz, *HH*-9), 2.37 (d, 2 H, ²J = 13.9 Hz, *HH*-6, *HH*-8), 10.30 (s, 1 H, NH).

¹³**C-NMR** (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.4 (q, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 30.6 (q, C-7-CH₃), 39.2 (s, C-7), 41.0 (s, C-1, C-5), 42.8 (t, C-6, C-8), 43.2 (t, C-9), 176.5 (s, C=O), 176.6 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten für das ¹H-NMR-Spektrum weichen geringfügig von den in der Literatur angegebenen ab.^[42] Aufgrund der fehlenden Information über das verwendete deuterierte Lösungsmittel kann ein unterschiedlich verwendetes Lösungsmittel zu den geringen Abweichungen führen.

(1*RS*,5*SR*)-1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonylchlorid**(10)**^[42,89]

Eine Lösung aus 1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure (**17**) (1.96 g, 8.19 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL Thionylchlorid (41 g, 345 mmol, 42 Äq.) wird für dreieinhalb Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingedunstet und 15 mL *n*-Pentan zugegeben. Zur Kristallisation wird das Reaktionsgemisch bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ für zwei Stunden gelagert, die Kristalle werden anschließend abfiltriert und mit wenig *n*-Pentan gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 2.11 g (8.19 mmol, 100%) des Säurechlorids **10** als beigen Feststoff.

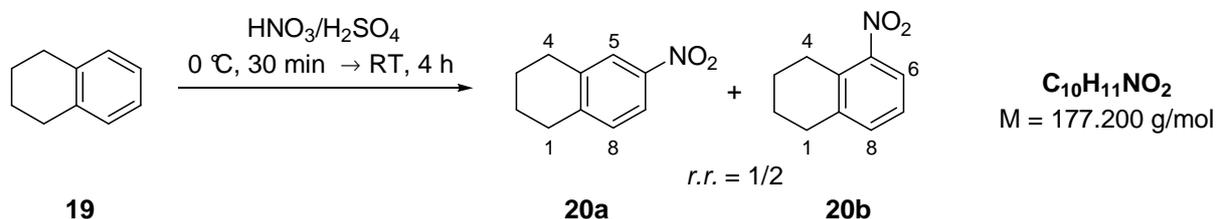
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.29 (s, 6 H, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 1.34 (d, 2 H, ²*J* = 14.9 Hz, *HH*-6, *HH*-8), 1.37 (s, 3 H, C-7-CH₃), 1.41 (d, 1 H, ²*J* = 13.5 Hz, *HH*-9), 2.04 (dt, 1 H, ²*J* = 13.5 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, *HH*-9), 2.74-2.81 (m, 2 H, *HH*-6, *HH*-8), 7.61 (br, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.3 (q, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 30.4 (C-7-CH₃), 40.1 (s, C-1, C-5), 44.3 (t, C-9), 44.5 (t, C-6, C-8), 52.5 (s, C-7), 175.4 (s, CONH), 179.1 (s, COCl).

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[42,89]

3.2. Syntheseroute A zum Templat 32

6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (20a)^[95,184]



Zu 14.2 mL 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin (**19**) (13.2 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C werden 22.0 mL auf 5 °C gekühlte Nitriersäure [36.2 g, 150 mmol, 1.5 Äq.; v/v (65%ige Salpetersäure/96%ige Schwefelsäure) = 1/1.5] langsam zutropft. Dabei darf die Temperatur nicht sprunghaft zunehmen und 20 °C nicht überschreiten. Nach dem Zutropfen wird bei 15 °C unter Wasserbadkühlung für vier Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL Eiswasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 × 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger Natriumcarbonatlösung (2 × 50 mL) und Wasser gewaschen (2 × 50 mL), über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach fraktionierter Destillation (113 °C, 0.3 Torr) erhält man 6.96 g (39.2 mmol, 57%) des Produktgemisches aus den 6- und 5-nitrosubstituierten Regioisomeren **20a** und **20b** in einem Verhältnis von 1/2 als gelbliches Öl.

DC: $R_f = 0.73$ (P/EtOAc = 1/1) [UV].

6-Nitro-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin **20a**

GC: $t_R = 12.5$ min.

Smp.: 31 °C (CH₂Cl₂).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.78-1.86 (m, 4 H, H-2/H-3), 2.82-2.87 (m, 4 H, H-1/H-4), 7.18 (d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, H-8), 7.91 (dd, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, H-7), 7.93-7.94 (m, 1 H, H-5).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (t, C-2*), 22.7 (t, C-3*), 29.5 (t, C-4**), 29.7 (t, C-1**), 120.6 (d, C-7), 124.2 (d, C-5), 130.0 (d, C-8), 138.7 (s, C-4a), 145.3 (s, C-8a), 146.1 (s, C-6).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 177 (100) [M^+], 160 (68), 149 (22), 131 (81), 115 (50), 91 (44) [$C_7H_7^+$], 77 (28) [$C_6H_5^+$].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3110 cm^{-1} (w, C-H), 2943 (m, C-H), 2870 (w, C-H), 1585 (w), 1509 (s), 1432 (w), 1345 (s), 1089 (w), 905 (w), 799 (w), 740 (m).

5-Nitro-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin **20b**

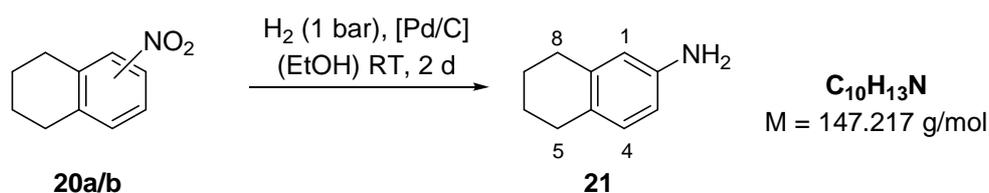
GC: t_R = 11.9 min.

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.78-1.86 (m, 4 H, H-2/H-3), 2.82-2.87 (m, 2 H, H-1*), 2.92-2.97 (m, 2 H, H-4*), 7.20 (virt t, 1 H, $^3J \cong 7.8$ Hz, H-7), 7.30 (d, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, H-8), 7.64 (d, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, H-6).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.2 (t, C-3*), 22.6 (t, C-2*), 26.2 (t, C-4), 30.0 (t, C-1), 121.9 (d, C-6), 125.9 (d, C-7), 131.9 (s, C-4a), 133.8 (d, C-8), 140.2 (s, C-8a), 150.3 (s, C-5).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 177 (10) [M^+], 159 (48), 130 (100), 115 (64), 103 (20), 91 (44) [$C_7H_7^+$], 77 (28) [$C_6H_5^+$], 63 (13), 51 (14).

5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl-2-amin (**21**)



Zu einer Lösung aus dem Gemisch der 5- und 6-nitrosubstituierten Regioisomere **20a** und **20b** (51.1 g, 289 mmol, 1.0 Äq.; **20a/20b** = 1/1) in 125 mL Ethanol wird 10% Palladium auf Kohle (2.40 g, 2.25 mmol, 0.78mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur für zwei Tage stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels fraktionierter Destillation (103 °C, 0.3 Torr) vorgereinigt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (8 × 20 cm, P/EtOAc = 70/30) erhält man 17.3 g (118 mmol, 82% bezogen auf **20a**) des Amins **21** als

rötlichen Feststoff. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

GC: $t_R = 11.0$ min.

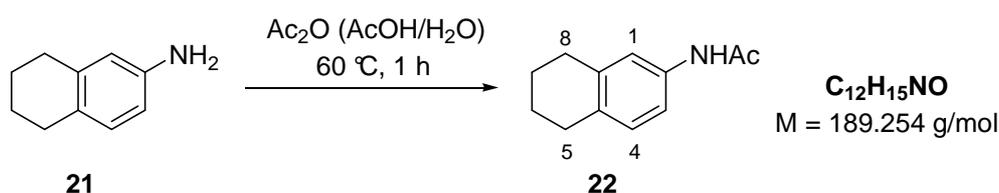
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.75-1.79 (m, 4 H, H-6/H-7), 2.67-2.69 (m, 4 H, H-5/H-8), 3.48 (s, 2 H, NH_2), 6.43 (d, 1 H, $^4J = 2.5$ Hz, H-1), 6.47 (dd, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, H-3), 6.87 (d, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.4 (t, C-6*), 23.7 (t, C-7*), 28.7 (t, C-5), 29.6 (t, C-8), 113.3 (d, C-3), 115.6 (d, C-1), 127.5 (s, C-4a), 130.0 (d, C-4), 138.0 (s, C-8a), 144.0 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 147 (100) [M^+], 131 (17) [($\text{M}-\text{NH}_2$) $^+$], 119 (86) [$\text{C}_9\text{H}_{11}^+$], 106 (10) [$\text{C}_8\text{H}_{10}^+$], 91 (13) [C_7H_7^+], 77 (8) [C_6H_5^+].

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[94]

***N*-(5,6,7,8-Tetrahydronaphth-2-yl)acetamid (**22**)^[96]**



Zu einer Lösung aus 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl-2-amin (**21**) (16.0 g, 109 mmol, 1.0 Äq.) in 22 mL eines Essigsäure-/Wassergemisches ($v/v = 3/1$) wird 12.5 mL Essigsäureanhydrid (13.5 g, 132 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und bei 60 °C für eine Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 100 mL Eiswasser zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Phosphorpentoxid im Hochvakuum erhält man 19.9 g (105 mmol, 97%) des Amids **22** als rosafarbenen Feststoff.

DC: $R_f = 0.38$ (P/EtOAc = 1/2) [CAM/UV].

GC: $t_R = 14.2$ min.

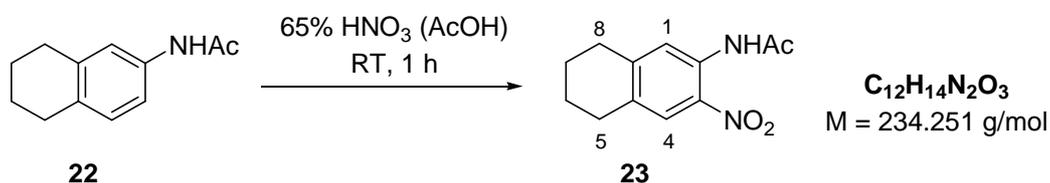
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.72-1.82 (m, 4 H, H-6/H-7), 2.15 (s, 3 H, CH_3), 2.64-2.81 (m, 4 H, H-5/H-8), 7.00 (d, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, H-4), 7.15 (dd, 1 H, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H-3), 7.23 (d, 1 H, $^4J = 2.0$ Hz, H-1), 7.45 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.2 (t, C-6*), 23.4 (t, C-7*), 24.7 (q, CH_3), 29.0 (t, C-5), 29.7 (t, C-8), 117.7 (d, C-3), 120.7 (d, C-1), 129.6 (d, C-4), 133.6 (s, C-2), 135.3 (s, C-8a**), 138.0 (s, C-4a**), 168.5 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 189 (72) [M^+], 174 (1) [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$], 147 (100) [$(\text{M}-\text{COCH}_2)^+$], 119 (73) [$\text{C}_9\text{H}_{11}^+$], 91 (12) [C_7H_7^+], 77 (5) [C_6H_5^+].

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[185]

N-(3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)acetamid (**23**)^[96]



Kleiner Maßstab

Zu einer Lösung aus *N*-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-yl)acetamid (**22**) (100 mg, 528 μmol , 1.0 Äq.) in 0.8 mL Essigsäure werden bei 20 °C unter Wasserbadkühlung 200 μL 65%ige Salpetersäure (282 mg, 2.91 mmol, 5.5 Äq.) über einen Zeitraum von fünf Minuten zugegeben und für eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert ($3 \times 10 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($1 \times 20 \text{ cm}$, P/EtOAc = 70/30) erhält man 58.0 mg (248 μmol , 47%) des Nitrobenzols **23** als gelben Feststoff. Als Nebenprodukt konnten 46.0 mg (196 μmol , 37%) des Nitrobenzols **106** als gelber Feststoff isoliert werden.

Großer Maßstab

Zu einer Lösung aus *N*-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthal-2-yl)acetamid (**22**) (19.9 g, 105 mmol, 1.0 Äq.) in 160 mL Essigsäure werden bei 20 °C unter Wasserbadkühlung 40 mL 65%ige Salpetersäure (56.4 g, 582 mmol, 5.5 Äq.) über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben und für 20 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 500 mL Wasser versetzt und der ausgefallene gelbe Feststoff abfiltriert. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Phosphorpentoxid im Hochvakuum erhält man 12.3 g (52.3 mmol, 50%) des Nitrobenzols **23** als gelben Feststoff.

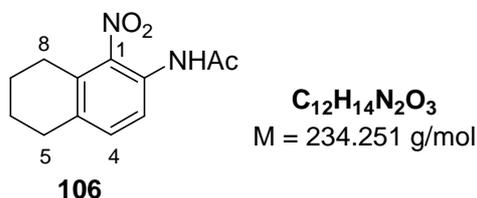
DC: $R_f = 0.61$ (P/EtOAc = 1/1) [CAM/UV].

GC: $t_R = 15.5$ min.

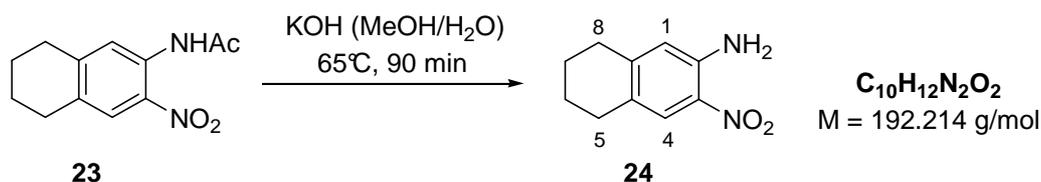
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.73-1.87 (m, 4 H, H-6/H-7), 2.26 (s, 3 H, CH₃), 2.66-2.77 (m, 2 H, H-8), 2.77-2.84 (m, 2 H, H-5), 7.92 (s, 1 H, H-1), 8.43 (s, 1 H, H-4), 10.22 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.6 (t, C-6*), 22.7 (t, C-7*), 25.7 (q, CH₃), 28.8 (t, C-8), 30.1 (t, C-5), 122.2 (d, C-4), 125.9 (d, C-1), 132.1 (s, C-2), 133.1 (s, C-8a), 134.5 (s, C-3), 147.5 (s, C-4a), 169.1 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (23) [M⁺], 192 (100) [(M-COCH₂)⁺], 188 (31) [(M-NO₂)⁺], 175 (9), 164 (27), 145 (14) [(M-COCH₃-NO₂)⁺], 91 (9) [C₇H₇⁺].

N-(1-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)acetamid **106**

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.70-1.84 (m, 4 H, H-6/H-7), 2.16 (s, 3 H, CH₃), 2.64-2.74 (m, 2 H, H-8), 2.74-2.83 (m, 2 H, H-5), 7.21 (d, 1 H, ³J = 8.4 Hz, H-4), 7.87 (s, 1 H, ³J = 8.4 Hz, H-3), 8.01 (s, 1 H, NH).

3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthyl-2-amin (24)^[96]

Zu einer Lösung aus *N*-(3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)acetamid (**23**) (1.32 g, 5.64 mmol, 1.0 Äq.) in 2.5 mL eines Methanol-/Wassergemisches (v/v = 4/1) wird Kaliumhydroxid (506 mg, 9.02 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben und für 90 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 20 mL 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert (3 × 75 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.02 g (5.31 mmol, 94%) des Amins **24** als orangen Feststoff.

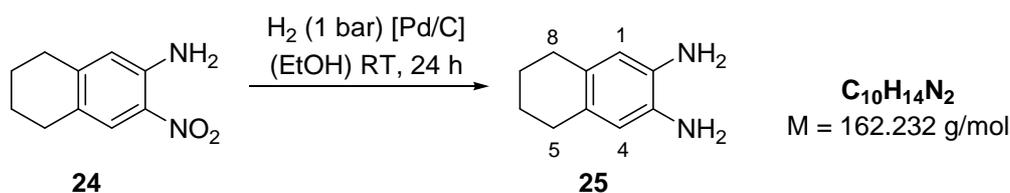
DC: $R_f = 0.44$ (P/EtOAc = 3/1) [gelb/CAM/UV].

GC: $t_R = 14.8$ min.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.71-1.83 (m, 4 H, H-6/H-7), 2.63-2.76 (m, 4 H, H-5/H-8), 5.80 (s, 2 H, NH₂), 6.50 (s, 1 H, H-1), 7.82 (s, 1 H, H-4).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (t, C-6*), 23.1 (t, C-7*), 28.3 (t, C-5), 29.7 (t, C-8), 117.9 (d, C-1), 125.6 (d, C-4), 127.0 (s, C-8a), 130.9 (s, C-2), 142.6 (s, C-3), 147.2 (s, C-4a).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 192 (100) [M⁺], 164 (41), 145 (22), 130 (16), 117 (16), 91 (70) [C₇H₇⁺], 65 (19).

5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-2,3-diamin (25)^[97]

Zu einer Lösung aus 3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthyl-2-amin (**24**) (5.80 g, 30.2 mmol, 1.0 Äq.) in 70 mL Ethanol wird 10% Palladium auf Kohle (625 mg, 0.587 mmol, 1.9 mol%)

zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur für 24 Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Man erhält 4.45 g (27.4 mmol, 91%) des Diamins **25** als bräunlichen Feststoff. Eine weitere Aufreinigung ist durch Umkristallisation in Dichlormethan möglich, bei der man einen sandfarbenen Feststoff erhält. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

DC: $R_f = 0.32$ (P/EtOAc = 1/9) [CAM/UV].

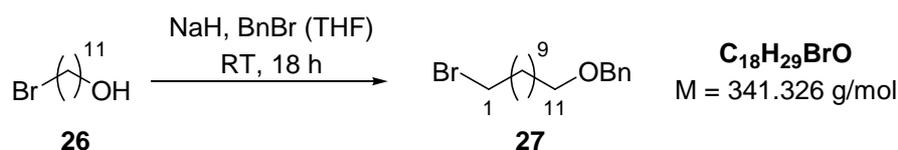
GC: $t_R = 13.0$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.68-1.80 (m, 4 H, H-6/H-7), 2.55-2.68 (m, 4 H, H-5/H-8), 3.25 (s, 4 H, NH_2), 6.43 (s, 2 H, H-1/H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.7 (t, C-6/C-7), 28.9 (t, C-5/C-8), 117.3 (d, C 1/C-4), 128.8 (s, C-4a/C-8a), 132.9 (s, C-2/C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (100) [M^+], 144 (21), 134 (65) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2^+$], 130 (9), 117 (9), 106 (8) [$\text{C}_8\text{H}_{10}^+$].

11-Benzyloxy-1-bromundecan (**27**)^[102,186]



Zu einer Suspension aus 60% Natriumhydrid (800 mg, 20.0 mmol, 1.0 Äq.; in Mineralöl) in 20 mL Tetrahydrofuran bei 0 °C werden 11-Bromundecan-1-ol (**26**) (5.02 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) und eine Lösung aus 2.38 mL Benzylbromid (3.42 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL Tetrahydrofuran zugegeben und bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Danach wird weiteres 60%iges Natriumhydrid (400 mg, 10.0 mmol, 0.5 Äq.; in Mineralöl) zugegeben und bei Raumtemperatur für sechs Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in 500 mL Essigsäureethylester aufgenommen. Es wird mit Wasser (2 × 20 mL) und 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (6×15 cm, P/EtOAc = 90/10 \rightarrow P/EtOAc = 80/20) erhält man 5.80 g (170 mmol, 85%) des Benzylethers **27** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.64$ (P/EtOAc = 2/1) [CAM/UV].

GC: $t_R = 17.1$ min.

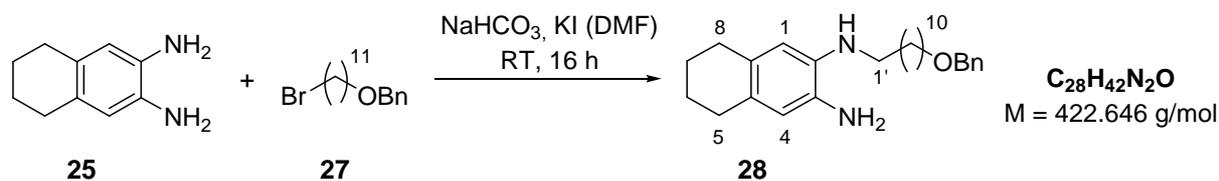
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.23-1.50 (m, 14 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.62 (tt, 2 H, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, H-10), 1.86 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 7.2$ Hz, H-2), 3.41 (t, 2 H, $^3J = 6.9$ Hz, H-1), 3.47 (t, 2 H, $^3J = 6.8$ Hz, H-11), 4.50 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.26-7.36 (m, 5 H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.3 (t, C-9), 28.3 (t, C-3), 28.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.5 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 33.0 (t, C-2), 34.2 (t, C-1), 70.7 (t, C-11), 73.0 (t, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 127.6 (d, C-4'), 127.8 (d, C-2'), 128.5 (d, C-3'), 138.9 (s, C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (1) [M^+], 249 (2) [(M-Bn) $^+$], 175 (4), 151 (5), 108 (11), 91 (100) [C_7H_7^+], 83 (11).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[186]

N^2 -(11-(Benzyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2,3-diamin (**28**)



Zu einer Lösung aus 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-2,3-diamin (**25**) (2.38 g, 14.6 mmol, 2.8 Äq.) in 30 mL *N,N*-Dimethylformamid werden Natriumhydrogencarbonat (1.23 g, 14.6 mmol, 2.8 Äq.), 11-Benzyloxy-1-bromoundecan (**27**) (1.79 g, 5.23 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumiodid (868 mg, 5.23 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 mL 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert (4×200 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromato-

graphischer Reinigung (5×20 cm, 1. P/EtOAc = 90/10 \rightarrow P/EtOAc = 80/20; 2. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) erhält man 1.76 g (4.17 mmol, 80%) des Alkylamins **28** als gelbliches Öl. Zusätzlich kann das nicht umgesetzte Diamin **25** (1.55 g, 9.57 mmol, 92%) zurückgewonnen werden.

DC: $R_f = 0.46$ (P/EtOAc = 2/1) [CAM/UV].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.18-1.47 (m, 14 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.57-1.70 (m, 4 H, H-2', H-10'), 1.71-1.80 (m, 4 H, H-6, H-7), 2.57-2.66 (m, 2 H, H-8), 2.66-2.72 (m, 2 H, H-5), 3.07 (t, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, H-1'), 3.20 (s, 3 H, NH_2 , NH), 3.48 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 4.52 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.37 (s, 1 H, H-4), 6.44 (s, 1 H, H-1), 7.27-7.38 (m, 5 H, CH_{ar}).

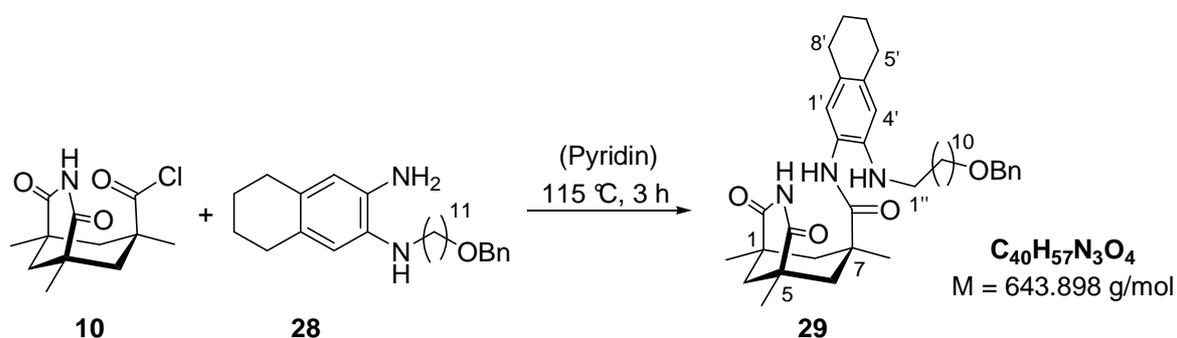
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.8 (t, C-6*), 23.9 (t, C-7*), 26.3 (t, C-9'), 27.4 (t, C-3'), 28.8 (t, C-8), 29.3 (t, C-5), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, C-2'**), 29.9 (t, C-10'**), 44.7 (t, C-1'), 70.7 (t, C-11'), 73.0 (t, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 112.4 (d, C-1), 117.1 (d, C-4), 126.7 (s, C-4a), 127.6 (d, C-4''), 127.7 (d, C-2'**), 128.5 (d, C-3'**), 128.9 (s, C-8a), 132.3 (s, C-3), 136.5 (s, C-2), 138.9 (s, C-1'').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 422 (5) [M^+], 252 (44), 161 (100) [$(\text{M}-(\text{CH}_2)_{11}\text{OBn})^+$], 134 (10) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}^+$], 106 (5) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}^+$], 91 (20) [C_7H_7^+].

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3394$ cm^{-1} (m, N-H), 3328 (m, N-H), 3087 (w, C-H), 3062 (w, C-H), 3027 (w, C-H), 2918 (s, C-H), 2852 (s, C-H), 1738 (w), 1626 (s), 1520 (s), 1454 (s), 1352 (m), 1267 (m), 1102 (s), 911 (w), 848 (m), 734 (m), 697 (m).

HRMS (EI) ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}$) ber.: 422.3297
gef.: 422.3295.

(1*RS*,5*SR*)-*N*-(3-(11-(Benzyloxy)undecylamino)-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamid (29**)^[42,103]**



Zu einer Lösung aus *N*²-(11-(Benzyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2,3-diamin (**28**) (200 mg, 473 μmol , 1.0 Äq.) in 2 mL Pyridin bei 0 °C wird 1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonylchlorid (**10**) (122 mg, 473 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben, für fünf Minuten gerührt und danach für drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (4 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 \times 10 cm, P/EtOAc = 80/20) erhält man 271 mg (421 μmol , 89%) des Amids **29** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.57$ (P/EtOAc = 8/2) [UV/CAM].

Smp.: 107 °C (EtOAc).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.24-1.38 (m, 23 H, C-6-*HH*, C-8-*HH*, C-1-CH₃, C-5-CH₃, C-7-CH₃, CH_{2,al}), 1.39-1.43 (d, 1 H, ³*J* = 13.1 Hz, C-9-*HH*), 1.43-1.48 (m, 2 H, H-3''), 1.56-1.65 (m, 2 H, H-10''), 1.66-1.71 (m, 2 H, H-2''), 1.71-1.77 (m, 4 H, H-6', H-7'), 2.00 (d, 1 H, ³*J* = 13.1 Hz, C-9-*HH*), 2.59-2.71 (m, 6 H, H-5', H-8', C-6-*HH*, C-8-*HH*), 3.01 (t, ³*J* = 7.2 Hz, H-1''), 3.47 (t, 2 H, ³*J* = 6.7 Hz, H-11''), 3.75 (s, 1 H, NHCH₂), 4.50 (s, 2 H, CH₂C_{ar}), 6.45 (s, 1 H, H-1'), 7.21 (s, 1 H, C-7-CONH), 7.23 (s, 1 H, H-4'), 7.26-7.37 (m, 5 H, CH_{ar}), 7.66 (s, 1 H, NH-3).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.5 (t, C-6'*), 23.6 (q, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 24.5 (t, C-7'*), 26.3 (t, C-9''), 27.6 (t, C-3''), 28.7 (t, C-5'), 29.6 (t, C-8'), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t, C-10''), 32.0 (q, C-7-CH₃), 40.3 (s, C-1, C-5), 43.2 (s, C-7), 44.5 (t, C-9), 44.5 (t, C-6, C-8), 44.6 (t, C-2''),

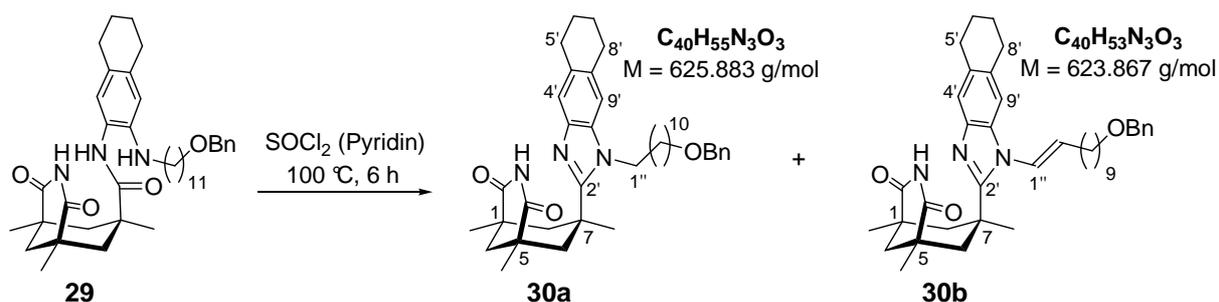
70.7 (t, C-11''), 73.0 (t, CH₂C_{ar}), 113.9 (d, C-1'), 123.3 (s, C-8a'**), 123.9 (d, C-4'), 127.2 (s, C-2'**), 127.6 (d, C-4'''), 127.7 (d, C-2''''***), 128.5 (d, C-3''''***), 134.9 (s, C-4a'), 138.9 (s, C-1'''), 139.5 (s, C-3'), 172.0 (s, C-7-C=O), 176.8 (s, C-2, C-4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 643 (90) [M⁺], 537 (11) [(M-C₇H₆)⁺], 473 (12), 396 (69) [(M-(CH₂)₁₀OBn)⁺], 175 (40), 91 (31) [C₇H₇⁺], 44 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3316 cm⁻¹ (w, N-H), 3209 (w, N-H), 3079 (w, C-H), 3013 (w, C-H), 2925 (s, C-H), 2852 (m, C-H), 1724 (m, C=O), 1684 (s, C=O), 1526 (m), 1458 (m), 1384 (w) 1212 (w), 1100 (m), 872 (w), 697 (w).

HRMS (EI) (C₄₀H₅₇N₃O₄) ber.: 643.4349
gef.: 643.4343.

(1*RS*,5*SR*)-7-(1-(11-(Benzyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion (30a)^[42,103]



Zu einer Lösung aus *N*-(3-(11-(Benzyloxy)undecylamino)-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamid (**29**) (505 mg, 784 μ mol, 1.0 Äq.) in 15 mL Pyridin werden 341 μ L Thionylchlorid (559 mg, 4.70 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und bei 100 °C für sechs Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 mL 1 N Natriumhydroxidlösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3 \times 250 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (3 \times 15 cm, P/EtOAc = 90/10 \rightarrow P/EtOAc = 70/30) erhält man 344 mg (550 μ mol, 70%) des Tetrahydronaphthoimidazols als Gemisch aus **30a** und **30b** (**30a/30b** = 7/3) als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.44 (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

(1R,5SR)-7-(1-(11-(Benzyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion (30a)

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.24-1.48 (m, 26 H, C-1-CH₃, C-5-CH₃, C-7-CH₃, C-6-HH, C-8-HH, C-9-HH, CH_{2,al}), 1.54-1.66 (m, 2 H, H-10''), 1.75-1.84 (m, 4 H, H-6', H-7'), 1.84-1.93 (m, 2 H, H-2''), 2.01 (d, 1 H, ³J = 12.9 Hz, C-9-HH), 2.81-2.93 (m, 4 H, H-5', H-8'), 3.15 (d, 2 H, ²J = 13.7 Hz, C-6-HH, C-8-HH), 3.47 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11''), 4.04-4.11 (m, 2 H, H-1''), 4.51 (s, CH₂C_{ar}), 6.85 (s, 1 H, NH), 6.88 (s, 1 H, H-9'), 7.26-7.38 (m, 6 H, H-4', CH_{ar}).

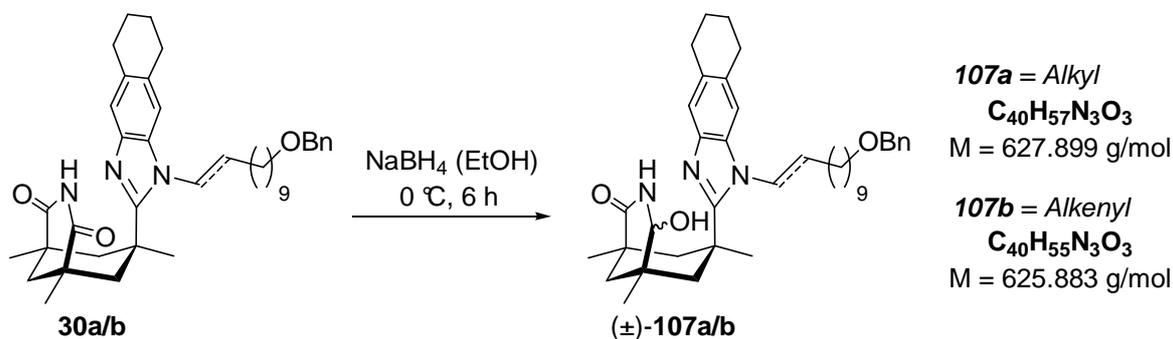
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.7 (t, C-6'*), 23.7 (t, C-7'*), 25.3 (q, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 26.3 (t, C-9''), 27.3 (t, C-3''), 28.2 (t, C-2''), 29.3 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, C-10''**), 29.9 (t, C-5''*), 30.4 (t, C-8'), 32.2 (q, C-7-CH₃), 37.8 (s, C-7), 40.4 (s, C-1, C-5), 45.4 (t, C-9), 46.3 (t, C-1''), 46.4 (t, C-6, C-8), 70.6 (t, C-11''), 73.0 (t, CH₂C_{ar}), 109.2 (d, C-9'), 119.4 (d, C-4'), 127.6 (d, C-4''), 127.7 (d, C-2'''), 128.4 (d, C-3'''), 131.3 (s, C-8'a), 132.2 (s, C-4'a), 135.5 (s, C-3'a), 138.9 (s, C-1'''), 139.6 (s, C-9'a), 155.0 (s, C-2'), 176.1 (s, C-2, C-4).

(1R,5SR,E)-7-(1-(11-(Benzyloxy)undec-1-enyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion (30b)

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.24-1.48 (m, 22 H, C-1-CH₃, C-5-CH₃, C-7-CH₃, C-6-HH, C-8-HH, C-9-HH, CH_{2,al}), 1.54-1.66 (m, 4 H, H-4'', H-10''), 1.75-1.84 (m, 4 H, H-6', H-7'), 2.01 (d, 1 H, ³J = 12.9 Hz, C-9-HH), 2.33 (dt, 2 H, ³J = 7.3 Hz, ³J = 7.1 Hz, H-3''), 2.81-2.93 (m, 4 H, H-5', H-8'), 3.38 (d, 2 H, ²J = 13.7 Hz, C-6-HH, C-8-HH), 3.47 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11''), 4.51 (s, CH₂C_{ar}), 5.96 (dt, 1 H, ³J = 14.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, H-2''), 6.54 (d, 1 H, ³J = 14.0 Hz, H-1''), 6.82 (s, 1 H, NH), 6.88 (s, 1 H, H-9'), 7.26-7.38 (m, 6 H, H-4', CH_{ar}).

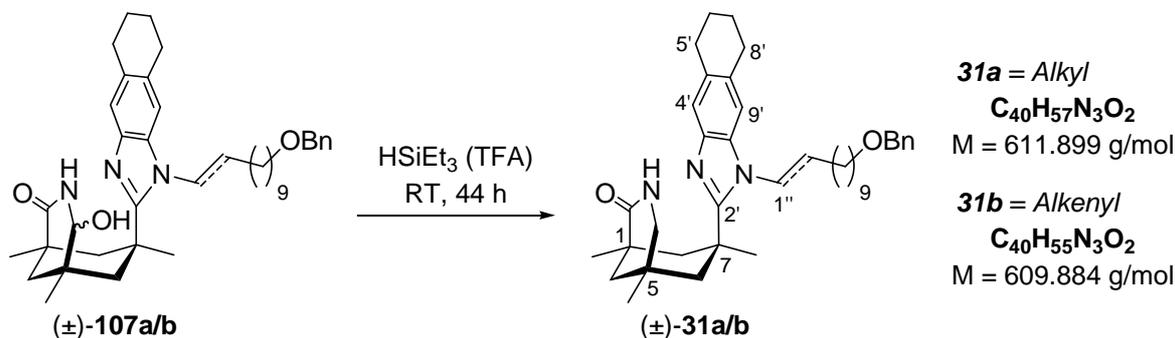
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.6 (t, C-6'*), 23.7 (t, C-7'*), 24.9 (q, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 26.3 (t, C-9''), 29.2 (t, CH_{2,al}), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t, CH_{2,al}), 30.0 (t, C-3''), 30.4 (t, C-8'), 31.6 (q, C-7-CH₃), 38.1 (s, C-7), 40.4 (s, C-1, C-5), 45.4 (t, C-9), 46.4 (t, C-6, C-8), 70.6 (t, C-11''), 73.0 (t, CH₂C_{ar}), 110.0 (d, C-9'), 119.1 (d, C-4'), 124.2 (d, C-1''), 127.6 (d, C-4''), 127.7 (d, C-2'''), 128.4 (d, C-3'''), 131.7 (s, C-8'a), 132.6 (s, C-4'a), 134.9 (d, C-2''), 135.8 (s, C-3'a), 138.9 (s, C-1'''), 139.6 (s, C-9'a), 155.3 (s, C-2'), 176.0 (s, C-2, C-4).

(1*SR*,5*RS*,7*SR*)-7-(1-(11-(Benzyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-2-yl)-4-hydroxy-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (107a)^[42,103]



Zu einer Lösung aus dem Produktgemisch von **30a** und **30b** (322 mg, 514 μmol , 1.0 Äq.) in 14 mL Ethanol bei 0 °C wird portionsweise Natriumborhydrid (779 mg, 20.6 mmol, 40 Äq.) zugegeben und bei 0 °C für sechs Stunden gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 100 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (4 \times 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene *N,O*-Halbaminol als Gemisch aus **107a** und **107b** jeweils in racemischer Form wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-7-(1-(11-(Benzyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (31a)^[42,103]



Zu einer Lösung aus dem Rohprodukt des Gemischs aus **107a** und **107b** (514 μmol , 1.0 Äq.) in 5 mL Trifluoressigsäure werden 5 mL Triethylsilan (3.70 g, 31.8 mmol, 62 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 44 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 250 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit

gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2×20 cm, P/EtOAc = 90/10 \rightarrow P/EtOAc = 70/30) erhält man 164 mg (268 μ mol, 52% über zwei Stufen) des Lactams als Gemisch aus **31a** und **31b** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.54$ (P/EtOAc = 3/7) [UV/CAM].

(1RS,5RS,7SR)-7-(1-(11-(Benzyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (31a)

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.09 (s, 3 H, C-5- CH_3), 1.19 (s, 3 H, C-1- CH_3), 1.25-1.49 (m, 20 H, C-7- CH_3 , C-6-*HH*, C-8-*HH*, C-9-*HH*, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.59-1.68 (m, 2 H, H-10''), 1.77 (d, 1 H, $^2J = 12.6$ Hz, C-9-*HH*), 1.80-1.92 (m, 5 H, H-6', H-7', C-2''-*HH*), 2.02-2.17 (m, 1 H, C-2''-*HH*), 2.80-2.99 (m, 6 H, H-5', H-8', C-4-*HH*, C-8-*HH*), 3.41 (d, 1 H, $^2J = 14.0$ Hz, C-6-*HH*), 3.49 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11''), 3.86 (d, 1 H, $^2J = 11.0$ Hz, C-4-*HH*), 4.17 (t, 2 H, $^3J = 8.5$ Hz, C-1''), 4.50 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 4.62 (d, 1 H, $^3J = 2.7$ Hz, NH), 6.92 (s, 1 H, H-9'), 7.26-7.39 (m, 6 H, H-4', CH_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.7 (t, C-6'*), 23.7 (t, C-7'*), 25.8 (q, C-1- CH_3), 26.3 (t, C-9''), 27.3 (t, C-3''), 28.4 (t, C-2''), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.5 (q, C-5- CH_3), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$ *), 29.9 (t, C-5'*), 30.4 (t, C-8'), 31.1 (s, C-5), 33.6 (q, C-7- CH_3), 38.5 (s, C-7), 38.6 (s, C-1), 45.1 (t, C-1''), 46.0 (t, C-9), 46.4 (t, C-8), 49.4 (t, C-6), 52.3 (t, C-4), 70.7 (t, C-11''), 73.0 (t, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 109.6 (d, C-9'), 118.4 (d, C-4'), 127.6 (d, C-4'''), 127.7 (d, C-2'''), 128.5 (d, C-3'''), 130.9 (s, C-8'a), 131.6 (s, C-4'a), 135.7 (s, C-3'a), 138.9 (s, C-1'''), 139.9 (s, C-9'a), 157.2 (s, C-2'), 174.6 (s, C-2).

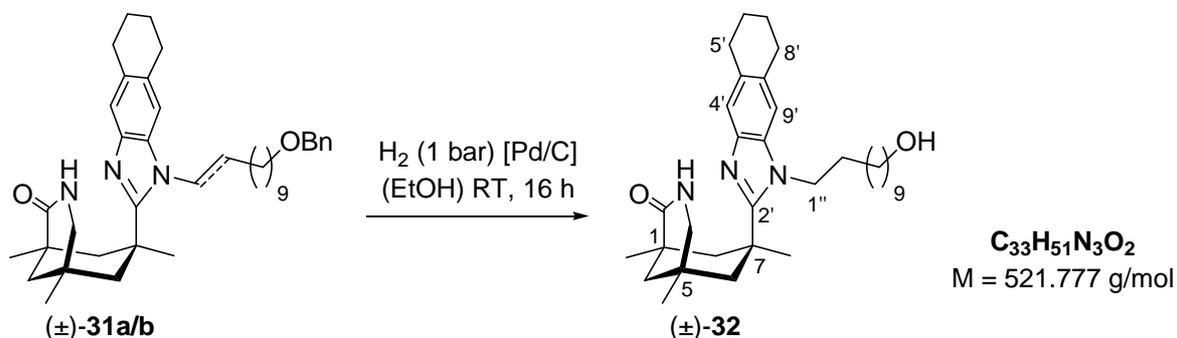
(1RS,5RS,7SR,E)-7-(1-(11-(Benzyloxy)undec-1-enyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (31b)

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.09 (s, 3 H, C-5- CH_3), 1.19 (s, 3 H, C-1- CH_3), 1.25-1.49 (m, 18 H, C-7- CH_3 , C-6-*HH*, C-8-*HH*, C-9-*HH*, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.59-1.68 (m, 2 H, H-10''), 1.77 (d, 1 H, $^2J = 12.6$ Hz, C-9-*HH*), 1.80-1.92 (m, 4 H, H-6', H-7'), 2.31 (dt, 2 H, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, C-3''), 2.80-2.99 (m, 5 H, H-5', H-8', C-4-*HH*), 3.21 (d, 1 H,

$^2J = 14.0$ Hz, C-8-HH), 3.35 (d, 1 H, $^2J = 13.8$ Hz, C-6HH), 3.49 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11''), 3.68-3.74 (m, 1 H, C-4-HH), 4.50 (s, 2 H, CH₂C_{ar}), 4.55 (s, 1 H, NH), 5.92 (dt, 1 H, $^3J = 13.9$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, C-2''), 6.72 (dt, 1 H, $^3J = 13.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, C-1''), 6.90 (s, 1 H, H-9'), 7.26-7.39 (m, 6 H, H-4', CH_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.7 (t, C-6'*), 23.7 (t, C-7'*), 25.5 (q, C-1-CH₃), 26.3 (t, C-9''), 29.2 (t, CH_{2,al}), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.4 (q, C-5-CH₃), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t, CH_{2,al}), 30.0 (C-3''), 30.3 (t, C-8'), 31.1 (s, C-5), 33.0 (q, C-7-CH₃), 38.6 (s, C-7), 38.7 (s, C-1), 46.1 (t, C-9), 46.4 (t, C-8), 48.6 (t, C-6), 52.3 (t, C-4), 70.7 (t, C-11''), 73.0 (t, CH₂C_{ar}), 110.2 (d, C-9'), 118.1 (d, C-4'), 125.2 (d, C-1''), 127.6 (d, C-4'''), 127.7 (d, C-2'''), 128.5 (d, C-3'''), 131.3 (s, C-8'a), 131.9 (s, C-4'a), 135.2 (d, C-2''), 136.1 (s, C-3'a), 138.9 (s, C-1'''), 139.8 (s, C-9'a), 157.5 (s, C-2'), 174.8 (s, C-2).

(1RS,5RS,7SR)-7-(1-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (32)



Zu einer Lösung aus dem racemischen Gemisch aus **31a** und **31b** (164 mg, 268 μmol , 1.0 Äq.) in 8.5 mL Ethanol wird 10% Palladium auf Kohle (164 mg, 224 μmol , 84mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur für 16 Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 \times 10 cm, P/EtOAc = 80/20 \rightarrow P/EtOAc = 50/50) erhält man 104 mg (199 μmol , 74%) des Alkohols **32** als farblosen Feststoff. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden. Die Trennung der beiden Enantiomere erfolgt durch semipräparative HPLC an chiraler stationärer Phase (Daicel ChiralCel AD, 250 \times 20.0 mm, *n*-Hexan/*i*PrOH = 90/10). Die Reinheit der Enantiomere betrug in beiden Fällen über 99% *ee*.

DC: $R_f = 0.22$ (P/EtOAc = 3/7) [UV/CAM].

Smp.: 89 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (s, 3 H, C-5- CH_3), 1.18 (s, 3 H, C-1- CH_3), 1.27-1.48 (m, 20 H, C-7- CH_3 , C-6- HH , C-8- HH , C-9- HH , $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.50-1.60 (m, 2 H, H-10''), 1.75 (d, 1 H, $^2J = 12.7$ Hz, C-9- HH), 1.79-1.90 (m, 5 H, C-2''- HH , H-6', H-7'), 2.02-2.13 (m, 1 H, C-2''- HH), 2.79-2.99 (m, 6 H, C-4- HH , C-8- HH , H-5', H-8'), 3.38 (d, 1 H, $^2J = 14.2$ Hz, C-6- HH), 3.64 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11''), 3.83 (d, 1 H, $^2J = 11.3$ Hz, C-4- HH), 4.14 (t, 2 H, $^3J = 8.6$ Hz, H-1''), 4.65 (d, 1 H, $^3J = 2.6$ Hz, N-3-H), 6.91 (s, 1 H, H-9'), 7.30 (s, 1 H, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.7 (t, C-6*), 23.7 (t, C-7*), 25.7 (q, C-1- CH_3), 25.8 (t, C-9''), 27.3 (t, C-3''), 28.4 (t, C-2''), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.5 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.5 (q, C-5- CH_3), 29.5 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, C-5'), 30.4 (t, C-8'), 31.1 (s, C-5), 32.9 (t, C-10''), 33.6 (q, C-7- CH_3), 38.5 (s, C-7), 38.6 (s, C-1), 46.0 (t, C-9), 46.4 (t, C-1'), 46.4 (t, C-8), 49.4 (t, C-6), 52.3 (t, C-4), 63.0 (t, C-11''), 109.6 (d, C-9'), 118.4 (d, C-4'), 130.9 (s, C-8'a), 131.6 (s, C-4'a), 135.7 (s, C-3'a), 139.8 (s, C-9'a), 157.2 (s, C-2'), 174.7 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 521 (66) [M^+], 506 (17) [($\text{M}-\text{CH}_3$) $^+$], 397 (21), 383 (18), 341 (45), 213 (26), 83 (41), 55 (68) [C_4H_7^+], 43 (100) [C_3H_7^+].

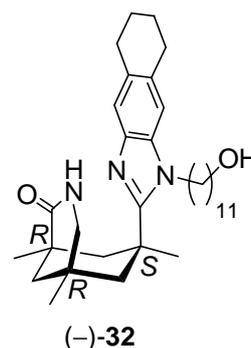
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3292$ cm^{-1} (w, N-H), 3067 (w, C-H), 3008 (w, C-H), 2923 (s, C-H), 2852 (m, C-H), 1664 (s, C=O), 1474 (m), 1384 (w), 1354 (w), 1266 (w), 1059 (w), 911 (w), 852 (w), 811 (w), 764 (w).

HRMS (EI) ($\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3$) ber.: 521.3981
gef.: 521.3974.

(-)-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-(1-(11-hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(-)-**32**]

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2$ ($c = 0.30$, CH_2Cl_2).

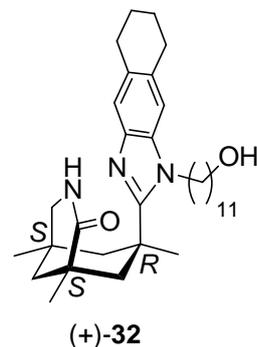
HPLC: $t_{\text{R}} = 16.3$ min (AD-H, *n*-Hexan/^{*i*}PrOH = 90/10).



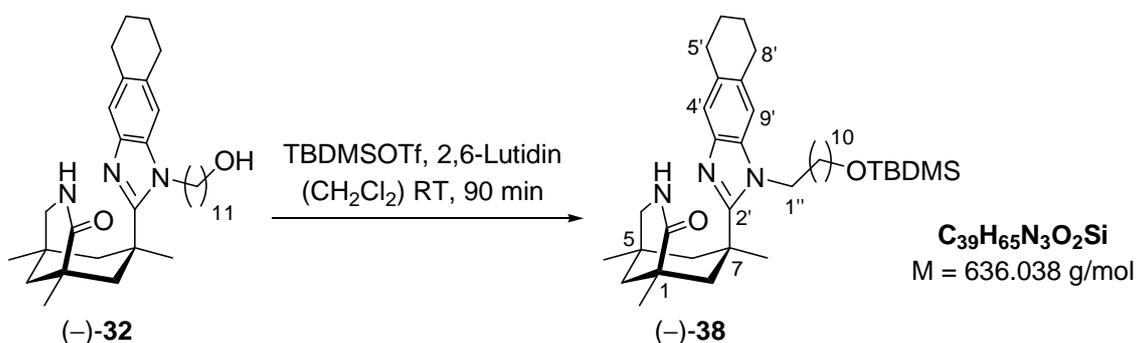
(+)-(1*S*,5*S*,7*R*)-7-(1-(11-hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**32**]

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.8$ ($c = 0.33$, CH_2Cl_2).

HPLC: $t_{\text{R}} = 23.7$ min (AD-H, n -Hexan/^{*i*}PrOH = 90/10).



(-)-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-(1-(11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**38**)



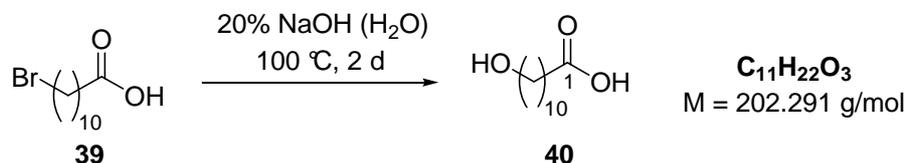
Zu einer Lösung aus (-)-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-(1-(11-hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(-)-**32**] (4.1 mg, 7.8 μmol , 1.0 Äq.) in 0.3 mL Dichlormethan werden 9.1 μL 2,6-Lutidin (8.4 mg, 78 μmol , 10.0 Äq.) und 9.0 μL *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (10.4 mg, 39.2 μmol , 5.0 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 90 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3×25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1×8 cm, P/EtOAc = 30/70) erhält man 4.9 mg (7.7 μmol , 98%) des Silylethers (-)-**38** als farbloses Öl.

DC: $R_{\text{f}} = 0.60$ (P/EtOAc = 1/9) [UV/CAM].

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.7$ ($c = 1.03$, CH_2Cl_2).

3.3. Syntheseroute B zum Templat 52

11-Hydroxyundecansäure (**40**)^[114]



Eine Suspension aus 11-Bromundecansäure (**39**) (15.0 g, 55.4 mmol) in 150 mL 20%iger Natriumhydroxidlösung wird für zwei Tage unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird durch Zugabe von 37%iger Salzsäure ein pH-Wert von drei eingestellt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Exsikkator über Phosphorpentoxid im Hochvakuum erhält man 9.35 g (46.2 mmol, 83%) des Alkohols **40** als farblosen Feststoff.

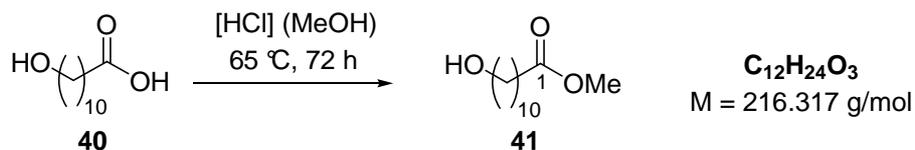
DC: $R_f = 0.13$ (P/EtOAc = 1/1) [CAM].

GC: $t_R = 13.2$ min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18-1.41 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.48-1.70 (m, 4 H, H-3, H-10), 2.33 (t, 2 H, ³J = 7.4 Hz, H-2), 3.64 (t, 2 H, ³J = 7.5 Hz, H-11), 5.75 (br, 2 H, OH, COOH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.8 (t, C-3), 25.8 (t, C-9), 29.1 (t, C_{al}), 29.3 (t, C_{al}), 29.4 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 32.8 (t, C_{al}), 34.2 (t, C-2), 63.2 (t, C-11), 179.5 (s, C-1).

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[187]

11-Hydroxyundecansäuremethylester (41)^[115]

Zu einer Suspension aus 11-Hydroxyundecansäure (**40**) (12.9 g, 63.8 mmol) in 250 mL Methanol werden 2.5 mL 37%ige Salzsäure (3.0 g, 30 mmol, 47mol%) zugegeben und für 72 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Verbleibende Lösungsmittelreste werden durch Destillation als Azeotrop mit 100 mL Toluol entfernt und man erhält 13.5 g (62.4 mmol, 98%) des Esters **41** als farblosen Feststoff.

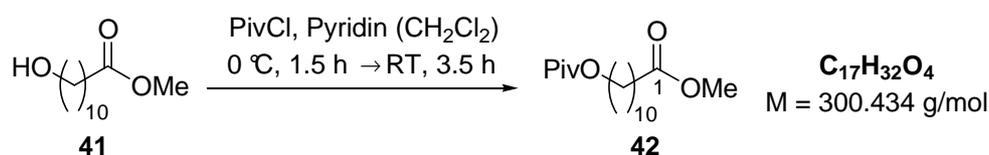
DC: $R_f = 0.35$ (P/EtOAc = 1/1) [CAM].

GC: $t_R = 13.4$ min.

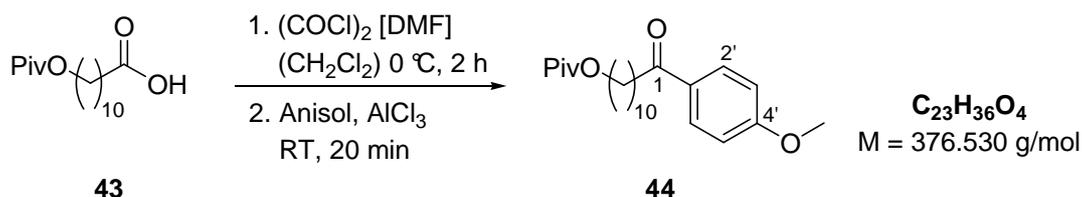
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19-1.40 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.49-1.69 (m, 4 H, H-3, H-10), 2.30 (t, 2 H, ³J = 7.5 Hz, H-2), 3.64 (t, 2 H, ³J = 6.4 Hz, H-11), 3.66 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.1 (t, C-3), 25.8 (t, C-9), 29.3 (t, C_{al}), 29.4 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 32.9 (t, C_{al}), 34.3 (t, C-2), 51.6 (q, CH₃), 63.2 (t, C-11), 174.5 (s, C-1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[115,188]

11-(Pivaloyloxy)undecansäuremethylester (42)^[116]

Zu einer Suspension aus 11-Hydroxyundecansäuremethylester (**41**) (13.4 g, 61.9 mmol, 1.0 Äq.) in 150 mL Dichlormethan bei 0 °C werden 20.0 mL Pyridin (19.6 g, 248 mmol, 4.0 Äq.) und tropfenweise 10.1 mL Pivaloylchlorid (9.90 g, 80.5 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und für 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird für weitere dreieinhalb Stunden gerührt, das Reaktionsgemisch mit 200 mL 1 N Natrium-

11-(4-Methoxyphenyl)-11-oxoundecylpivalat (44)^[116-119]

Zu einer Lösung aus 11-(Pivaloyloxy)undecansäure (**43**) (664 mg, 2.21 mmol, 1.0 Äq.) in 8 mL Dichlormethan bei 0 °C werden 327 µL Oxalylchlorid (484 mg, 3.31 mmol, 1.7 Äq.) und danach 10 µL *N,N*-Dimethylformamid (9.4 mg, 130 µmol, 5.8 mol%) zugegeben und für zwei Stunden gerührt. Flüchtige Bestandteile werden im Vakuum entfernt, das Rohprodukt aus dem Säurechlorid **108** in 2 mL Anisol (1.98 g, 18.3 mmol, 8.3 Äq.) bei 0 °C suspendiert, Aluminiumtrichlorid (677 mg, 5.08 mmol, 2.3 Äq.) zugegeben und für 20 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 mL 1 N Natriumhydroxidlösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (2 × 30 mL). Es werden 20 mL 20%ige Kalium-/Natriumtartratlösung zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert (2 × 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel sowie Anisol im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (5 × 15 cm, P/EtOAc = 97/3 → P/EtOAc = 90/10) erhält man 770 mg (2.04 mmol, 92%) des Acetophenons **44** als farbloses Öl.

DC $R_f = 0.62$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

GC $t_R = 25.2 \text{ min}$ [HOCHTEMP].

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.23-1.43 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.55-1.66 (m, 2 H, H-10), 1.67-1.77 (m, 2 H, H-3), 2.90 (t, 2 H, ³J = 7.4 Hz, H-2), 3.86 (s, 3 H, CH₃O), 4.04 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11), 6.92 (d, 2 H, ³J = 9.0 Hz, H-3'), 7.94 (d, 2 H, ³J = 9.0 Hz, H-2').

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.8 (t, C-3), 26.0 (t, C-9), 27.3 [q, C(CH₃)₃], 28.7 (t, C-10), 29.3 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 38.4 (t, C-2), 38.9 [s, C(CH₃)₃], 55.6 (q, CH₃O), 64.6 (t, C-11), 113.8 (d, C-3'), 130.4 (s, C-1'), 130.4 (d, C-2'), 163.4 (s, C-4'), 178.8 [s, C(O)OCH₂], 199.3 (s, C-1).

DC: $R_f = 0.34$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

GC: $t_R = 21.5$ min [STDHT].

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.18 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.52-1.65 (m, 2 H, H-10), 1.23-1.42 (m, 14 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.67-1.80 (m, 2 H, H-3), 4.03 (s, 3 H, CH_3O), 4.03 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11), 7.15 (d, 1 H, $^3J = 8.8$ Hz, H-5'), 8.17 (dd, 1 H, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, H-6'), 8.43 (d, 1 H, $^4J = 2.2$ Hz, H-2').

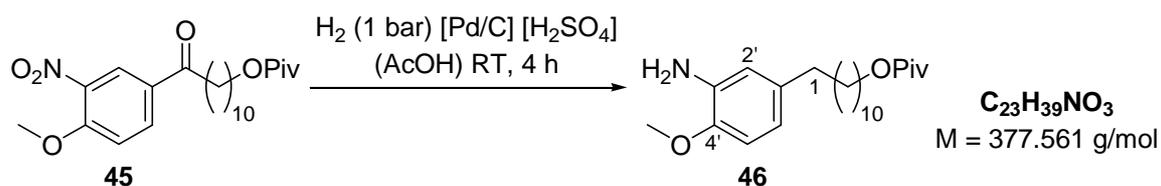
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.3 (t, C-3), 26.0 (t, C-9), 27.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.7 (t, C-10), 29.3 (t, C_{al}), 29.4 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 38.5 (t, C-2), 38.8 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 57.0 (q, CH_3O), 64.6 (t, C-11), 113.4 (d, C-5'), 126.1 (d, C-2'), 129.7 (s, C-1'), 134.0 (d, C-6'), 139.4 (s, C-3'), 156.2 (s, C-4'), 178.8 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$], 197.4 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 404 (2) [(M-OH) $^+$], 391 (3) [(M- CH_3O) $^+$], 376 (1) [(M- NO_2) $^+$], 195 (100) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4^+$], 180 (38) [(M-(CH_2) $_{10}$ OPiv) $^+$], 105 (9), 57 (22) [C_4H_9^+].

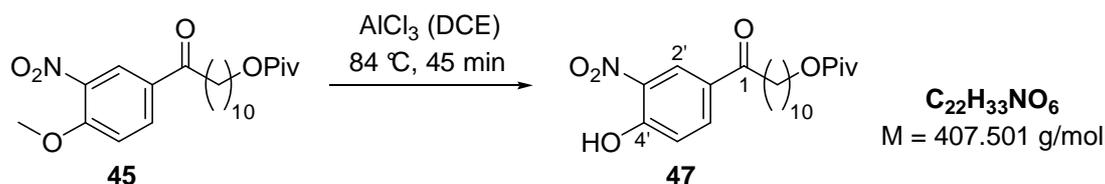
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3079$ cm^{-1} (w, C-H), 2930 (s, C-H), 2855 (s, C-H), 1732 (s, C=O), 1688 (s), 1614 (s), 1538 (s), 1462 (s), 1360 (s), 1284 (s), 1159 (s), 1087 (s), 1014 (s), 823 (m), 772 (w), 677 (m).

| | | | | |
|--|-------|---------|--------|---------|
| CHN ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_6$) | ber.: | C 65.53 | H 8.37 | N 3.32 |
| | gef.: | C 65.41 | H 8.71 | N 3.22. |

11-(3-Amino-4-methoxyphenyl)undecylpivalat (**46**)^[121]



Zu einer Lösung aus 11-(4-Methoxy-3-nitrophenyl)-11-oxoundecylpivalat (**45**) (50.0 mg, 119 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 mL Essigsäure werden vier Tropfen 96%ige Schwefelsäure und 10% Palladium auf Kohle (25 mg, 34 μmol , 29mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur für vier Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird mit 20 mL 1 N Natriumhydroxidlösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3 \times 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das

11-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-11-oxoundecylpivalat (47)^[120]

Zu einer Lösung aus 11-(4-Methoxy-3-nitrophenyl)-11-oxoundecylpivalat (**45**) (50.0 mg, 119 μmol , 1.0 Äq.) in 0.7 mL 1,2-Dichlorethan werden Aluminiumtrichlorid (63.4 mg, 476 μmol , 4.0 Äq.) zugegeben und für 45 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL 1 N Natriumhydroxid-lösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 10 cm, P/EtOAc = 95/5 \rightarrow P/EtOAc = 80/20) erhält man 47.9 mg (118 μmol , 99%) des Phenols **47** als gelbliches Öl.

DC: $R_f = 0.41$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

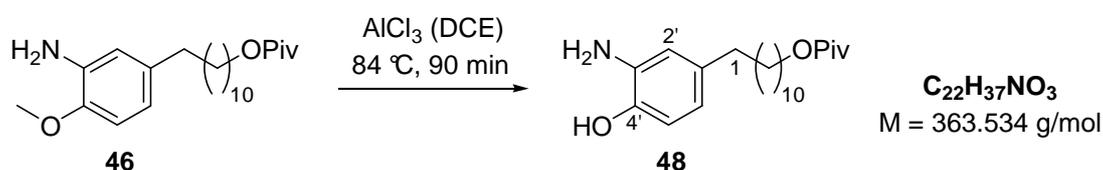
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23-1.45 (m, 12 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.52-1.65 (m, 2 H, H-10), 1.68-1.82 (m, 2 H, H-3), 2.94 (t, 2 H, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, H-2), 4.03 (t, 2 H, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, H-11), 7.24 (d, 1 H, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, H-5'), 8.21 (dd, 1 H, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J = 2.1 \text{ Hz}$, H-6'), 8.71 (d, $^4J = 2.1 \text{ Hz}$, H-2'), 10.89 (br, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.3 (t, C-3), 26.0 (t, C-9), 27.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.7 (t, C-10), 29.3 (t, C_{al}), 29.4 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 38.4 (t, C-2), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64.6 (t, C-11), 120.6 (d, C-5'), 125.9 (d, C-2'), 129.9 (s, C-1'), 133.2 (d, C-6'), 136.7 (s, C-3'), 158.3 (s, C-4'), 178.8 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$], 197.2 (s, C-1).

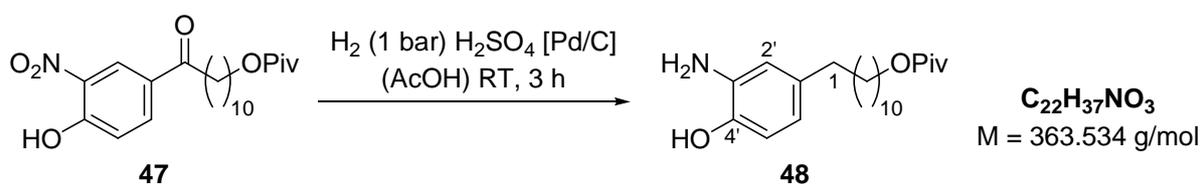
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 407 (1) [M^+], 181 (100) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4^+$], 166 (45) [$(\text{M}-(\text{CH}_2)_{10}\text{OPiv})^+$], 125 (26), 103 (36) [$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2^+$], 85 (12), 69 (25), 57 (63) [C_4H_9^+].

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3393 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3096 (w, C-H), 2922 (s, C-H), 2855 (m, C-H), 1732 (m, C=O), 1694 (m), 1622 (m), 1583 (w), 1480 (w), 1327 (w), 1285 (w), 1158 (m), 1078 (w), 1034 (w), 907 (w), 825 (w), 766 (w).

HRMS (EI) ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$) ber.: 389.2202
gef.: 389.2212.

11-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)undecylpivalat (48)aus 11-(3-Amino-4-methoxyphenyl)undecylpivalat (**46**)^[120]

Zu einer Lösung aus 11-(3-Amino-4-methoxyphenyl)undecylpivalat (**46**) (26.3 mg, 69.7 μmol , 1.0 Äq.) in 0.7 mL 1,2-Dichlorethan werden Aluminiumtrichlorid (37.2 mg, 279 μmol , 4.0 Äq.) zugegeben und für 90 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 15 mL 1 N Natriumhydroxidlösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert ($3 \times 15\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($1 \times 8\text{ cm}$, P/EtOAc = 90/10) erhält man 18.9 mg (52.0 μmol , 74%) des Aminoalkohols **48** als gelben Feststoff.

aus 11-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-11-oxoundecylpivalat (**47**)^[121]

Zu einer Lösung aus 11-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-11-oxoundecylpivalat (**47**) (1.58 g, 3.88 mmol, 1.0 Äq.) in 33 mL Essigsäure werden 455 μL 96%ige Schwefelsäure (838 mg, 8.54 mmol, 2.2 Äq.) und 10% Palladium auf Kohle (1.58 g, 2.15 mmol, 55mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur für drei Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird mit 150 mL 1 N Natriumhydroxidlösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert ($2 \times 30\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufreinigung erhält man 1.38 g (3.80 mmol, 99%) des Aminoalkohols **48** als roten Feststoff. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

DC: $R_f = 0.46$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

Smp.: 46 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.22-1.38 (m, 14 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.46-1.69 (m, 4 H, H-2, H-10), 2.45 (t, 2 H, $^3J = 7.6$ Hz, H-1), 4.05 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11), 4.20 (br, 3 H, OH, NH_2), 6.47 (dd, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H-6'), 6.58 (d, 1 H, $^4J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.64 (d, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, H-5').

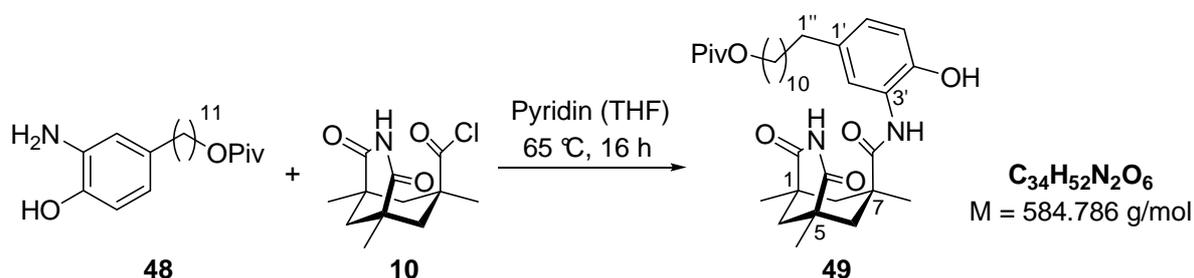
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9), 27.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.7 (t, C-10), 29.3 (t, C_{al}), 29.3 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 31.8 (t, C-2), 35.4 (t, C-1), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64.7 (t, C-11), 115.3 (d, C-5'), 117.3 (d, C-2'), 119.4 (d, C-6'), 134.3 (s, C_{ar}), 136.2 (s, C_{ar}), 142.2 (s, C_{ar}), 179.1 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363 (100) [M^+], 279 (59) [$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2^+$], 261 (29) [$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}^+$], 167 (18), 149 (34) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}^+$], 122 (68) [(M-(CH_2)₁₀OPiv) $^+$], 57 (66) [C_4H_9^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3375$ cm^{-1} (w, O-H/N-H), 3299 (w, O-H/N-H), 2923 (m, C-H), 2851 (m, C-H), 1727 (s, C=O), 1598 (m), 1520 (s), 1468 (s), 1398 (m), 1286 (s), 1160 (s), 1036 (m), 878 (m), 816 (m), 772 (w), 723 (w).

HRMS (EI) ($\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3$) ber.: 363.2773
 gef.: 363.2772.

(1*RS*,5*SR*)-11-(4-Hydroxy-3-(1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamido)phenyl)undecylpivalat (49)^[42,103]



Zu einer Lösung aus 11-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)undecylpivalat (**48**) (186 mg, 512 μmol , 1.2 Äq.) in 5 mL Tetrahydrofuran werden 1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonylchlorid (**10**) (110 mg, 427 μmol , 1.0 Äq.) und 55 μL Pyridin (54 mg, 680 μmol , 1.6 Äq.) zugegeben und für 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 50 mL Dichlormethan aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 mL 1 N Salzsäure versetzt und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert ($6 \times 30 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan gegenextrahiert ($3 \times 30 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($2 \times 10 \text{ cm}$, P/EtOAc = 90/10 \rightarrow P/EtOAc = 80/20) erhält man 248 mg (424 μmol , 99%) des Amids **49** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.43$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

Smp.: 120 °C (EtOAc).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.24-1.39 (m, 25 H, C-6-HH, C-8-HH, C-1-CH₃, C-5-CH₃, C-7-CH₃, CH_{2,al}), 1.43 (d, 1 H, ²J = 13.2 Hz, C-9-HH), 1.50-1.57 (m, 2 H, H-2''), 1.61 (virt quint, 2 H, ³J \cong 6.9 Hz, H-10''), 2.02 (d, 1 H, ²J = 13.2 Hz, C-9-HH), 2.48 (t, 2 H, ³J = 7.8 Hz, H-1'), 2.69 (d, 2 H, ²J = 14.4 Hz, C-6-HH, C-8-HH), 4.04 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11'), 6.78-6.88 (m, 1 H, H-2'), 6.89 (d, 1 H, ³J = 8.2 Hz, H-5'), 6.92 (dd, 1 H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, H-6'), 7.53 (s, 1 H, OH), 7.56 (s, 1 H, NH-C_{ar}), 7.80 (s, 1 H, NH-3).

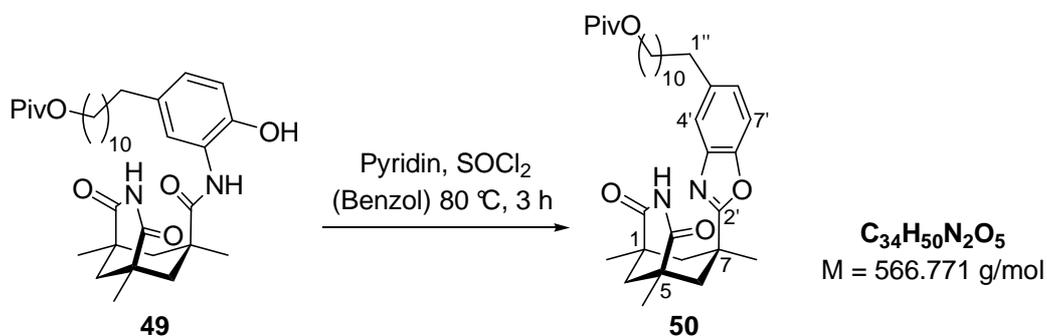
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.4 (q, C-1- CH_3 , C-5- CH_3), 26.0 (t, C-9''), 27.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.7 (t, C-10''), 29.3 (t, C_{al}), 29.5 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.7 (t, C_{al}), 31.8 (t, C-2''), 32.0 [q, C-7- CH_3], 35.2 (t, C-1''), 38.9 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.3 (s, C-1, C-5), 43.2 (s, C-7), 44.4 (t, C-9), 44.5 (t, C-6, C-8), 64.6 (t, C-11''), 119.9 (d, C-5'), 122.8 (d, C-2'), 125.1 (s, C-4'), 127.5 (d, C-6'), 135.7 (s, C-1'), 147.2 (s, C-3'), 174.2 (s, CONHC_{ar}), 176.6 (s, C-2, C-4), 178.9 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 584 (39) [M^+], 482 (4) [($\text{M}-\text{HOPIv}$) $^+$], 363 (100) [$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3^+$], 279 (20), 194 (14) [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$], 166 (17), 122 (36), 85 (11), 57 (52) [C_4H_9^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3326 cm^{-1} (s, O-H), 3186 (w, N-H), 3091 (m, N-H), 2926 (s, C-H), 2853 (m, C-H), 1729 (s, C=O), 1694 (s, C=O), 1646 (m), 1544 (m), 1509 (s), 1459 (m), 1380 (m), 1210 (s), 1159 (s), 880 (m), 808 (w), 693 (m).

HRMS (EI) ($\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6$) ber.: 584.3825
gef.: 584.3809.

(1*RS*,5*SR*)-11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)benzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (50)^[42,103]



Zu einer Lösung aus 11-(4-Hydroxy-3-(1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamido)phenyl)undecylpivalat (**49**) (223 mg, 381 μmol , 1.0 Äq.) in 6 mL Benzol werden 200 μL Pyridin (196 mg, 2.48 mmol, 6.5 Äq.) und 139 μL Thionylchlorid (227 mg, 1.91 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und für drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in 20 mL Dichlormethan aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird mit 15 mL 1 N Salzsäure versetzt und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (2×8 cm, P/EtOAc = 90/10) erhält man 181 mg (319 μ mol, 84%) des Benzoxazols **50** als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.57$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

Smp.: 82 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23-1.37 (m, 20 H, C-1- CH_3 , C-5- CH_3 , $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.39 (s, 3 H, C-7- CH_3), 1.44-1.52 (m, 3 H, C-6-*HH*, C-8-*HH*, C-9-*HH*), 1.56-1.67 (m, 4 H, H-2'', H-10''), 2.01 (d, 1 H, $^2J = 13.3$ Hz, C-9-*HH*), 2.67 (t, 2 H, $^3J = 7.7$ Hz, H-1''), 3.09 (d, 2 H, $^2J = 13.3$ Hz, C-6-*HH*, C-8-*HH*), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11''), 6.90 (s, 1 H, NH), 7.09 (dd, 1 H, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, H-6'), 7.34 (d, 1 H, $^3J = 8.4$ Hz, H-7'), 7.44 (d, 1 H, $^4J = 1.4$ Hz, H-4').

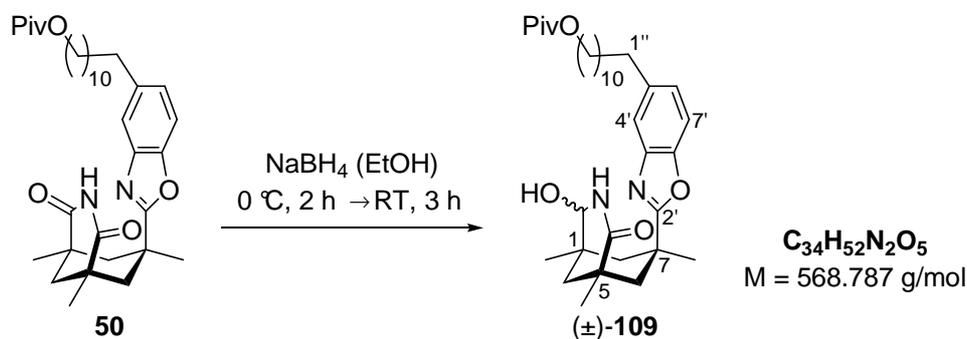
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.7 (q, C-1- CH_3 , C-5- CH_3), 26.1 (t, C-9''), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.8 (t, C-10''), 29.4 (t, C_{al}), 29.4 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.6 (t, C_{al}), 29.7 (t, C_{al}), 29.7 (t, C_{al}), 32.0 (t, C-2''), 32.8 (q, C-7- CH_3), 36.0 (t, C-1''), 37.4 (s, C-7), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 40.3 (s, C-1, C-5), 44.7 (t, C-9), 44.9 (t, C-6, C-8), 64.6 (t, C-11''), 110.2 (d, C-7'), 119.5 (d, C-4'), 125.6 (d, C-6'), 139.6 (s, C-7a'), 141.1 (s, C-3a'), 148.6 (s, C-5'), 169.4 (s, C-2'), 175.9 (s, C-2, C-4), 178.8 [s, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 566 (7) [M^+], 464 (7) [$(\text{M}-\text{HOPiv})^+$], 393 (15), 379 (100), 339 (11), 186 (10), 121 (8).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3200$ cm^{-1} (m, N-H), 3094 (m, N-H), 2930 (s, C-H), 2854 (s, C-H), 1725 (s, C=O), 1694 (s, C=O), 1560 (m), 1464 (m), 1383 (m), 1325 (w), 1284 (w), 1206 (m), 1156 (s), 1086 (w), 884 (w), 806 (m).

HRMS (EI) ($\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5$) ber.: 566.3720
gef.: 566.3716.

(1*SR*,5*SR*,7*RS*)-11-(2-(2-Hydroxy-1,5,7-trimethyl-4-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)benzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (109**)^[42,103]**



Zu einer Lösung aus 11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)benzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (**50**) (141 mg, 249 μmol , 1.0 Äq.) in 7 mL Ethanol bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird portionsweise über einen Zeitraum von 30 Minuten Natriumborhydrid (378 mg, 10.0 mmol, 40 Äq.) zugegeben und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für zwei Stunden gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird für weitere drei Stunden gerührt und das Reaktionsgemisch mit 50 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert ($3 \times 100\text{ mL}$), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($1 \times 10\text{ cm}$, P/EtOAc = 90/10 \rightarrow P/EtOAc = 80/20) erhält man 20.7 mg (36.4 μmol , 84%; anteilig aus 27.0 mg von insgesamt 155 mg Rohprodukt) des *N,O*-Halbaminals **109** in racemischer Form als farblosen Schaum.

DC: $R_f = 0.38$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.16 (s, 3 H, C-1- CH_3), 1.19 [s, 12 H, C-5- CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.24-1.37 (m, 15 H, C-6-*HH*, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.38 (s, 3 H, C-7- CH_3), 1.41-1.44 (m, 2 H, C-8-*HH*, C-9-*HH*), 1.52-1.69 (m, 4 H, H-2'', H-10''), 1.81 (d, 1 H, $^2J = 13.3\text{ Hz}$, C-9-*HH*), 2.68 (t, 2 H, $^3J = 7.7\text{ Hz}$, H-1''), 2.91 (d, 1 H, $^2J = 14.1\text{ Hz}$, C-8-*HH*), 3.07 (d, 1 H, $^2J = 15.3\text{ Hz}$, C-6-*HH*), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, H-11''), 4.57 (d, 1 H, $^3J = 12.7\text{ Hz}$, H-2), 5.02 (s, 1 H, NH), 6.82 (d, 1 H, $^3J = 12.7\text{ Hz}$, OH), 7.11 (dd, 1 H, $^3J = 8.3\text{ Hz}$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$, H-6'), 7.36-7.41 (m, 2 H, H-4', H-7').

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.2 (t, C-9''), 26.1 (q, C-5- CH_3), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.2 (q, C-7- CH_3), 28.8 (t, C-10''), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 32.1 (t, C-2''), 33.6 (q, C-1- CH_3), 36.1 (t, C-1''), 36.6 (s, C-7), 37.7 (s, C-1), 38.6 (s, C-5), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 40.6 (t, C-6), 44.6 (t, C-9),

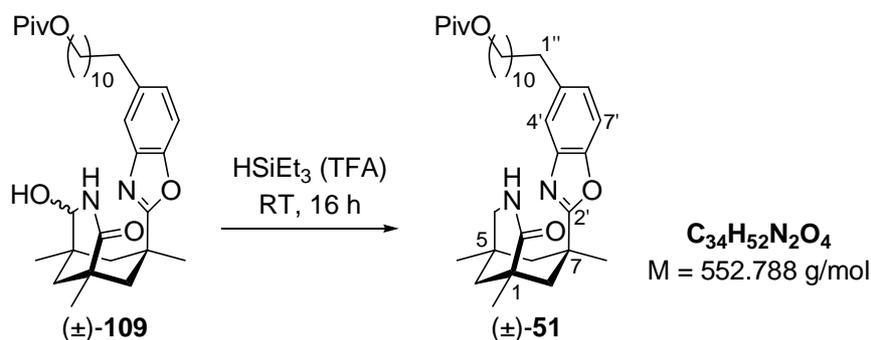
46.4 (t, C-8), 64.6 (t, C-11''), 85.1 (d, C-4), 110.6 (d, C-7'), 118.5 (d, C-4'), 125.9 (d, C-6'), 139.6 (s, C-7a'*), 139.9 (s, C-3a'*), 149.1 (s, C-5'), 172.8 (s, C-2'), 174.5 (s, C-2), 178.8 [s, C(O)OCH₂].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 568 (31) [M⁺], 540 (100) [(M-CO)⁺], 484 (20) [C₂₉H₄₄N₂O₄⁺], 414 (29), 363 (41) [C₂₂H₃₇NO₃⁺], 178 (28), 57 (63) [C₄H₉⁺].

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3287 cm⁻¹ (br, O-H, N-H), 3073 (w, C-H), 2922 (s, C-H), 2855 (s, C-H), 1732 (s, C=O), 1682 (s, C=O), 1563 (s), 1470 (s), 1398 (w), 1318 (m), 1285 (s), 1262 (m), 1158 (s), 1112 (m), 1079 (m), 950 (w), 874 (w), 810 (w).

HRMS (EI) (C₃₄H₅₂N₂O₅) ber.: 568.3876
gef.: 568.3874.

(1*SR*,5*SR*,7*RS*)-11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)benzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (51**)^[42,103]**



Zu einer Lösung aus dem Racemat von 11-(2-(2-Hydroxy-1,5,7-trimethyl-4-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)benzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (**109**) (9.3 mg, 16.4 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 mL Trifluoressigsäure werden 22 μL Triethylsilan (16.2 mg, 139 μmol , 8.5 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (4 \times 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 8 cm, P/EtOAc = 90/10) erhält man 8.7 mg (16 μmol , 96%) des Lactams **51** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.53$ (P/EtOAc = 1/9) [UV/CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.07 (s, 3 H, C-5- CH_3), 1.19 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23 (s, 3 H, C-1- CH_3), 1.14-1.39 (m, 19 H, C-7- CH_3 , C-8- HH , C-9- HH , $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.41 (dd, 1 H, $^2J = 14.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, C-6- HH), 1.56-1.69 (m, 4 H, H-2'', H-10''), 1.76 (d, 1 H, $^2J = 12.8$ Hz, C-9- HH), 2.67 (t, 2 H, $^3J = 7.7$ Hz, H-1''), 2.92 (d, 1 H, $^2J = 11.0$ Hz, C-4- HH), 2.94 (d, 1 H, $^2J = 14.2$ Hz, C-8- HH), 2.99 (d, 1 H, $^2J = 14.1$ Hz, C-6- HH), 3.26 (dt, 1 H, $^2J = 11.0$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, C-4- HH), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11''), 4.59 (s, 1 H, NH), 7.07 (dd, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H-6'), 7.38 (d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, H-7'), 7.40 (d, 1 H, $^4J = 1.5$ Hz, H-4').

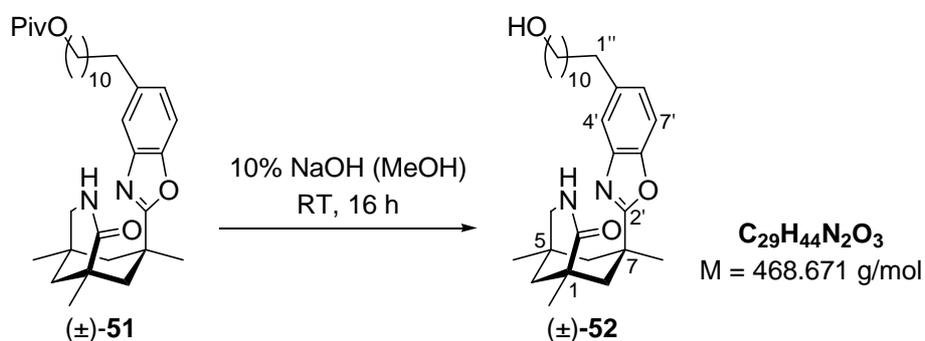
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.3 (q, C-1- CH_3), 26.1 (t, C-9''), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.8 (t, C-10''), 29.3 (q, C-5- CH_3), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 30.9 (s, C-5), 32.1 (t, C-2''), 33.6 (q, C-7- CH_3), 36.1 (t, C-1''), 37.8 (s, C-7), 38.6 (s, C-1), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 45.3 (t, C-9), 46.1 (t, C-6), 47.4 (t, C-8), 52.9 (t, C-4), 64.6 (t, C-11''), 110.4 (d, C-7'), 118.8 (d, C-4'), 125.1 (d, C-6'), 139.2 (s, C-7a'), 141.4 (s, C-3a'), 148.7 (s, C-5'), 171.3 (s, C-2'), 175.0 (s, C-2), 178.8 (s, CH_2OCO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 552 (100) [M^+], 414 (32), 241 (26), 227 (45), 167 (47), 135 (27), 111 (55), 97 (41), 57 (74) [C_4H_9^+], 43 (57).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3321$ cm^{-1} (w, N-H), 3200 (w, N-H), 3079 (w, C-H), 2924 (s, C-H), 2855 (m, C-H), 1732 (s, C=O), 1674 (s, C=O), 1557 (m), 1480 (m), 1455 (m), 1383 (w), 1286 (m), 1261 (m), 1161 (s), 1099 (w), 874 (w), 805 (w), 758 (w).

HRMS (EI) ($\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6$) ber.: 552.3927
gef.: 552.3915.

(1*SR*,5*SR*,7*RS*)-7-(5-(11-Hydroxyundecyl)benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (52**)^[122]**



Eine Lösung aus 11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)benzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (**51**) (21.7 mg, 39.0 μmol , 1.0 Äq.) in 0.6 mL 10%iger methanolischer Natriumhydroxidlösung wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und mit 10 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (5 \times 10 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 8 cm, P/EtOAc = 70/30 \rightarrow P/EtOAc = 30/70) erhält man 18.3 mg (39.0 μmol , 100%) des Alkohols **52** als farblosen Schaum. Die Trennung der beiden Enantiomere erfolgt mittels semipräparativer HPLC an chiraler stationärer Phase (Daicel ChiralCel AD, 250 \times 20.0 mm, *n*-Hexan/^{*i*}PrOH = 70/30).

DC: $R_f = 0.25$ (P/EtOAc = 1/9) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (s, 3 H, C-5-CH₃), 1.21 (s, 3 H, C-1-CH₃), 1.18-1.37 (m, 19 H, C-7-CH₃, C-8-*HH*, C-9-*HH*, CH_{2,al}), 1.41 (dd, 1 H, ²*J* = 14.1 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, C-6-*HH*), 1.55 (virt quint, 2 H, ³*J* \cong 6.9 Hz, H-10''), 1.62 (virt quint, 2 H, ³*J* \cong 7.5 Hz, H-2''), 1.74 (d, 1 H, ²*J* = 12.9 Hz, C-9-*HH*), 2.67 (t, 2 H, ³*J* = 7.7 Hz, H-1''), 2.91 (d, 1 H, ²*J* = 11.5 Hz, C-4-*HH*), 2.92 (d, 1 H, ²*J* = 14.3 Hz, C-8-*HH*), 2.98 (d, 1 H, ²*J* = 14.1 Hz, C-6-*HH*), 3.25 (dt, 1 H, ²*J* = 11.5 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, C-4-*HH*), 3.56-3.65 (m, 2 H, H-11''), 4.68 (s, 1 H, NH), 7.06 (dd, 1 H, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, H-6'), 7.38 (d, 1 H, ³*J* = 8.4 Hz, H-7'), 7.40 (d, 1 H, ⁴*J* = 1.3 Hz, H-4').

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.3 (q, C-1-CH₃), 25.9 (t, C-9''), 29.3 (q, C-5-CH₃), 29.3 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 30.9 (s, C-5), 32.0 (t, C-2''), 32.9 (t, C-10''), 33.6 (q, C-7-CH₃), 36.0 (t, C-1''), 37.8 (s, C-7), 38.6 (s, C-1), 45.3 (t, C-9), 46.1 (t, C-6), 47.3 (t, C-8), 52.9 (t, C-4), 63.1 (t, C-11''),

110.4 (d, C-7'), 118.8 (d, C-4'), 125.1 (d, C-6'), 139.2 (s, C-7a'), 141.4 (s, C-3a'), 148.7 (s, C-5'), 171.3 (s, C-2'), 175.1 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 468 (17) [M^+], 167 (14), 149 (18), 108 (80), 91 (77) [$C_7H_7^+$], 71 (41) [$C_6H_5^+$], 57 (100) [$C_4H_9^+$], 43 (59) [$C_3H_7^+$].

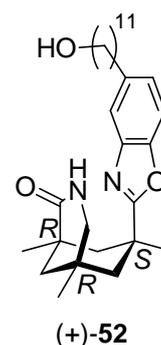
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3399\text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3208 (w, N-H), 3073 (w, C-H), 2921 (s, C-H), 2847 (m, C-H), 1738 (w), 1667 (s, C=O), 1557 (s), 1455 (s), 1384 (m), 1261 (s), 1162 (s), 1099 (s), 874 (w), 806 (m), 757 (m).

HRMS (EI) ($C_{29}H_{44}N_2O_3$) ber.: 468.3352
gef.: 468.3340.

(+)-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-(5-(11-Hydroxyundecyl)benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**52**]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.2$ ($c = 0.92$, CH_2Cl_2).

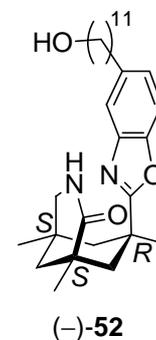
HPLC: $t_R = 8.2$ min (AD-H, n -Hexan/^{*i*}PrOH = 70/30).



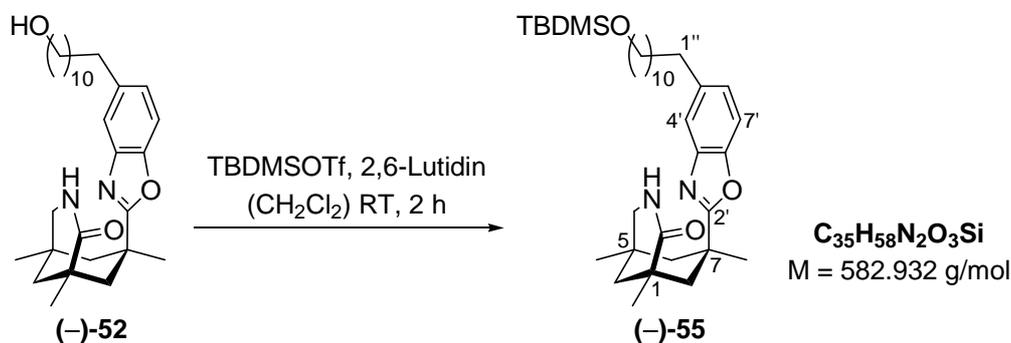
(-)-(1*S*,5*S*,7*R*)-7-(5-(11-Hydroxyundecyl)benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(-)-**52**]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -20.4$ ($c = 0.96$, CH_2Cl_2).

HPLC: $t_R = 13.0$ min (AD-H, n -Hexan/^{*i*}PrOH = 70/30).



(-)-(1*S*,5*S*,7*R*)-7-(5-(11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)undecyl)benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(-)-55]



Zu einer Lösung aus (-)-(1*S*,5*S*,7*R*)-7-(5-(11-Hydroxyundecyl)benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(-)-52] (15.4 mg, 32.9 μmol , 1.0 Äq.) in 1.3 mL Dichlormethan werden 38.3 μL 2,6-Lutidin (35.2 mg, 329 μmol , 10 Äq.) und 38.0 μL *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (43.6 mg, 165 μmol , 5.0 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 25 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3 \times 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 10 cm, P/EtOAc = 98/2 \rightarrow P/EtOAc = 95/5) erhält man 13.5 mg (23.2 μmol , 71%) des Silylethers (-)-55 als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.55$ (P/EtOAc = 1/9) [UV/CAM].

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -21.9$ ($c = 0.91$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.04 [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.89 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.07 (s, 3 H, C-5- CH_3), 1.23 (s, 3 H, C-1- CH_3), 1.24-1.38 (m, 19 H, C-7- CH_3 , C-8-*HH*, C-9-*HH*, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.41 (dd, 1 H, $^2J = 14.1 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, C-6-*HH*), 1.50 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 6.7 \text{ Hz}$, H-10''), 1.63 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 7.3 \text{ Hz}$, H-2''), 1.76 (d, 1 H, $^2J = 12.9 \text{ Hz}$, C-9-*HH*), 2.67 (t, 2 H, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, H-1''), 2.92 (d, 1 H, $^2J = 11.5 \text{ Hz}$, C-4-*HH*), 2.94 (d, 1 H, $^2J = 14.0 \text{ Hz}$, C-8-*HH*), 2.99 (d, 1 H, $^2J = 14.0 \text{ Hz}$, C-6-*HH*), 3.26 (dt, 1 H, $^2J = 11.5 \text{ Hz}$, $^4J = 2.2 \text{ Hz}$, C-4-*HH*), 3.59 (t, 2 H, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, H-11''), 4.55 (s, 1 H, NH), 7.07 (dd, 1 H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, H-6'), 7.38 (d, 1 H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, H-7'), 7.40 (d, 1 H, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.1 [q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.5 [s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.3 (q, C-1- CH_3), 26.0 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 26.1 [q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 29.3 (q, C-5- CH_3), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t,

CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 30.9 (s, C-5), 32.1 (t, C-2''), 33.0 (t, C-10''), 33.6 (q, C-7-CH₃), 36.1 (t, C-1''), 37.8 (s, C-7), 38.6 (s, C-1), 45.3 (t, C-9), 46.1 (t, C-6), 47.3 (t, C-8), 52.9 (t, C-4), 63.5 (t, C-11''), 110.4 (d, C-7'), 118.8 (d, C-4'), 125.1 (d, C-6'), 139.2 (s, C-7a'), 141.4 (s, C-3a'), 148.7 (s, C-5'), 171.3 (s, C-2'), 175.0 (s, C-2).

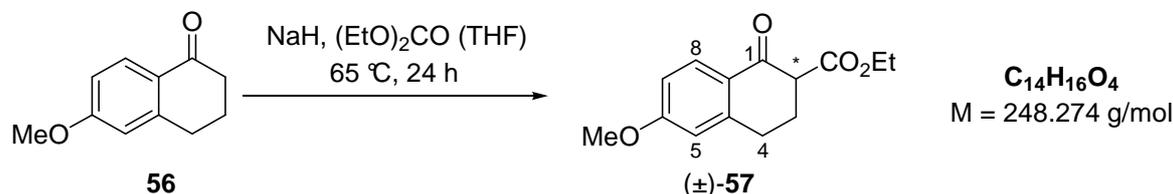
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 582 (3) [M⁺], 525 (100) [(M-C₄H₉)⁺], 263 (6), 172 (3), 135 (6), 111 (4), 75 (7), 43 (8) [C₃H₇⁺].

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3366 cm⁻¹ (w, N-H), 3280 (w, N-H), 3055 (w, C-H), 2926 (w, C-H), 2855 (w, C-H), 1682 (s, C=O), 1557 (m), 1470 (s), 1384 (m), 1257 (s), 1162 (m), 1098 (s), 836 (s), 775 (m).

HRMS (EI) C₃₅H₅₈N₂O₃Si ber.: 582.4217
gef.: 582.4202.

3.4. Syntheseroute C zum Templat 70

(*RS*)-6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonsäureethylester (**57**)^[123]



Zu einer Suspension aus 100% Natriumhydrid (12.6 g, 525 mmol, 3.7 Äq.) in 125 mL Tetrahydrofuran werden 34.2 mL Diethylcarbonat (33.5 g, 284 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und auf 65 °C erhitzt. Eine Lösung aus 6-Methoxy-1-tetralon (**56**) (25.0 g, 142 mmol, 1.0 Äq.) in 275 mL Tetrahydrofuran wird über einen Zeitraum von 90 Minuten zugetropft und für weitere 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 25 mL Essigsäure und 400 mL Diethylether zugegeben. Die Suspension wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (5 × 150 mL), die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Kugelrohrdestillation (170 °C, 0.2 Torr) erhält man 27.0 g (109 mmol, 77%) des Esters **57** (Verhältnis Keton/Enol ≈ 3/1) in racemischer Form als farblosen Feststoff.

Keton

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26 (t, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.23-2.34 (m, 1 H, C-3-HH), 2.85-3.04 (m, 2 H, H-4), 3.38-3.49 (m, 1 H, C-3-HH), 3.52 (dd, 1 H, ³J = 10.3 Hz, ³J = 4.8 Hz, H-2), 3.82 (s, 3 H, CH₃O), 4.16-4.27 (m, 2 H, OCH₂), 6.66 (d, 1 H, ⁴J = 2.5 Hz, H-5), 6.80 (dd, 1 H, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, H-7), 7.98 (d, 1 H, ³J = 8.8 Hz, H-8).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.2 (q, CH₂CH₃), 26.6 (t, C-3), 28.2 (t, C-4), 54.4 (d, C-2), 55.5 (q, CH₃O), 61.2 (t, OCH₂), 112.6 (d, C-5), 113.5 (d, C-7), 125.4 (s, C-8a), 130.2 (d, C-8), 146.2 (s, C-4a), 164.0 (s, C-6), 170.5 (s, COO), 191.9 (s, C-1).

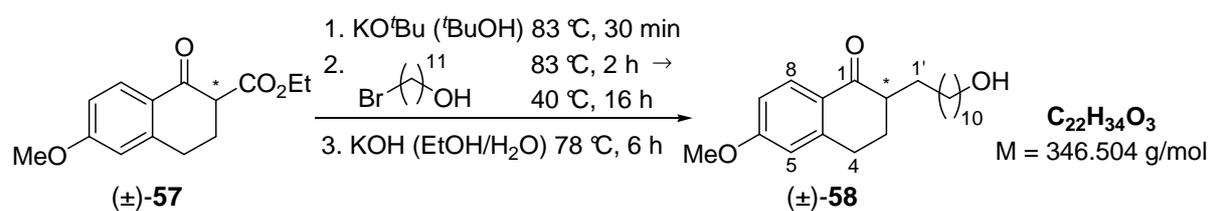
Enol

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.31 (t, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.53 (dd, 2 H, ³J = 8.3 Hz, ³J = 7.2 Hz, H-3), 2.75 (dd, 2 H, ³J = 8.3 Hz, ³J = 7.2 Hz, H-4), 3.80 (s, 3 H,

CH₃O), 4.16-4.27 (m, 2 H, OCH₂), 6.67 (d, 1 H, ⁴J = 2.6 Hz, H-5), 6.76 (dd, 1 H, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, H-7), 7.70 (d, 1 H, ³J = 8.6 Hz, H-8), 12.53 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.4 (q, CH₂CH₃), 20.6 (t, C-3), 28.3 (t, C-4), 55.3 (q, CH₃O), 60.4 (t, OCH₂), 95.0 (s, C-2), 111.7 (d, C-7), 113.2 (d, C-5), 122.9 (s, C-8a), 126.1 (d, C-8), 141.8 (s, C-4a), 161.5 (s, C-1*), 165.5 (s, C-6*), 172.8 (s, COO).

(RS)-2-(11-Hydroxyundecyl)-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (58)^[123]



Zu einer Lösung aus Kalium-*tert*-butylat (13.3 g, 119 mmol, 2.0 Äq.) in 600 mL *tert*-Butanol wird 6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-carbonsäureethylester (**57**) (14.8 g, 59.7 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und für 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird 11-Brom-1-undecanol (**26**) (60.0 g, 239 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben, für weitere zwei Stunden unter Rückfluss gekocht und danach bei 40 °C für 16 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 50 mL Essigsäure (Farbumschlag von violett nach gelb) versetzt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in 600 mL Chloroform aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (3 × 250 mL). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 70 mL Ethanol aufgenommen, Kaliumhydroxid (15.1 g, 269 mmol, 4.5 Äq.) in 22 mL Wasser zugegeben und für sechs Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 600 mL Diethylether aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (2 × 200 mL). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (9 × 20 cm, P/EtOAc = 90/10 → P/EtOAc = 70/30) erhält man 9.67 g (27.9 mmol, 47%) des 2-Alkyl-1-tetralons **58** in racemischer Form als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.18$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

Smp.: 73 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20-1.41 (m, 17 H, C-1'-HH, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.56 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 6.9$ Hz, H-10'), 1.76-1.99 (m, 2 H, C-3-HH, C-1'-HH), 2.20 (d virt q, 1 H, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J \cong 4.9$ Hz, C-3-HH), 2.34-2.48 (m, 1 H, H-2), 2.89-2.97 (m, 2 H, H-4), 3.63 (t, 2 H, $^3J = 6.4$ Hz, H-11'), 3.84 (s, 3 H, CH_3O), 6.67 (d, 1 H, $^4J = 2.5$ Hz, H-5), 6.81 (dd, 1 H, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, H-7), 7.99 (d, 1 H, $^3J = 8.7$ Hz, H-8).

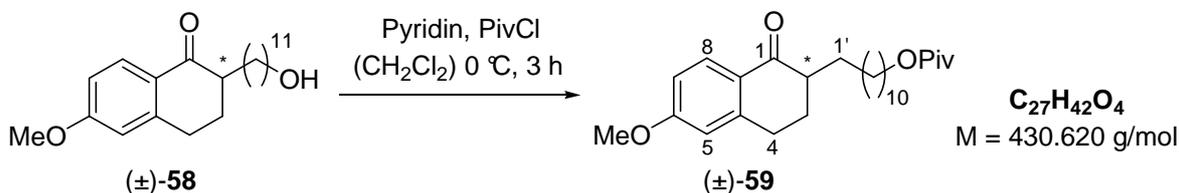
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.9 (t, C-9'), 27.2 (t, C-2'), 28.3 (t, C-3), 28.8 (t, C-4), 29.5 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 32.9 (t, C-10'), 47.3 (d, C-2), 55.5 (q, CH_3O), 63.2 (t, C-11'), 112.5 (d, C-5), 113.2 (d, C-7), 126.4 (s, C-8a), 130.0 (d, C-8), 146.5 (s, C-4a), 163.4 (s, C-6), 199.5 (s, C-1).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3516$ cm^{-1} (br, O-H), 3031 (w, C-H), 2914 (s, C-H), 2848 (s, C-H), 1734 (s, C=O), 1654 (m), 1602 (s), 1470 (m), 1280 (s), 1261 (s), 1138 (w), 1104 (w), 919 (w), 826 (w), 718 (w), 580 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 346 (2) [M^+], 176 (100) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2^+$], 161 (6) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2^+$], 148 (4), 91 (2) [C_7H_7^+], 55 (5), 41 (4).

HRMS (EI) ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$) ber.: 346.2508
gef.: 346.2510.

(RS)-11-(6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (59)^[116]



Zu einer Lösung aus 2-(11-Hydroxyundecyl)-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (**58**) (2.26 g, 6.52 mmol, 1.0 Äq.) in 19 mL Dichlormethan bei 0 °C werden 790 μL Pyridin (774 mg, 9.78 mmol, 1.5 Äq.), anschließend tropfenweise 1.23 mL Pivaloylchlorid (1.20 g, 9.78 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und für drei Stunden bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2 \times 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (7×15 cm, P/EtOAc = 95/5 \rightarrow P/EtOAc = 90/10) erhält man 2.84 g (6.60 mmol, 100%) des Esters **59** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.55$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23-1.51 (m, 17 H, C-1'-*HH*, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.61 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 6.9$ Hz, H-10'), 1.80-1.97 (m, 2 H, C-3-*HH*, C-1'-*HH*), 2.20 (d virt q, 1 H, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J \cong 4.9$ Hz, C-3-*HH*), 2.36-2.47 (m, 1 H, H-2), 2.90-2.97 (m, 2 H, H-4), 3.84 (s, 3 H, CH_3O), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 6.67 (d, 1 H, $^4J = 2.5$ Hz, H-5), 6.81 (dd, 1 H, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, H-7), 8.00 (d, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, H-8).

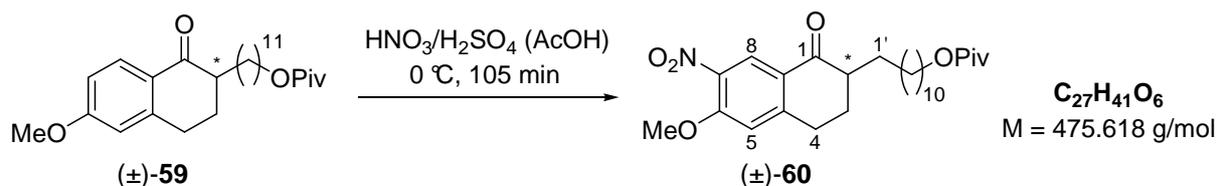
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9'), 27.2 (t, C-2'), 27.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.3 (t, C-3), 28.8 (t, C-4*), 28.8 (t, C-10'*), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 47.3 (d, C-2), 55.5 (q, CH_3O), 64.6 (t, C-11'), 112.5 (d, C-5), 113.2 (d, C-7), 126.4 (s, C-8a), 130.0 (d, C-8), 146.5 (s, C-4a), 163.4 (s, C-6), 178.8 (s, COO), 199.4 (s, C-1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3061$ cm^{-1} (w, C-H), 2926 (s, C-H), 2854 (s, C-H), 1727 (s, C=O), 1676 (s, C=O), 1601 (s), 1463 (m), 1362 (w), 1283 (s), 1251 (s), 1158 (s), 1031 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 430 (4) [M^+], 189 (17), 176 (100) [$(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2)^+$], 148 (4), 120 (3), 85 (3), 69 (3), 57 (14).

HRMS (EI) ($\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_4$) ber.: 430.3083
gef.: 430.3079.

(*RS*)-11-(6-Methoxy-7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (60**)**



Zu einer Lösung aus 11-(6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**59**) (50.0 mg, 116 μmol , 1.0 Äq.) in 0.2 mL Essigsäure bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ werden 0.88 mL auf $5\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte Nitriersäure [1.4 g, 6.0 mmol, 52 Äq.; v/v (65%ige Salpetersäure/96%ige Schwefel-

säure) = 1/1.2] langsam zugetropft. Dabei darf die Temperatur nicht sprunghaft zunehmen und 20 °C nicht überschreiten. Nach dem Zutropfen wird für 105 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 25 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (2 × 50 mL), über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 × 15 cm, P/EtOAc = 95/5 → P/EtOAc = 90/10) erhält man 16.0 mg (33.6 µmol, 29%) des 7-Nitro-1-tetralons **60** als gelbliches Öl. Als Nebenprodukt konnten 17.2 mg (36.2 µmol, 31%) des 5-Nitro-1-tetralons **110** als gelbliches Öl isoliert werden.

DC: $R_f = 0.22$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

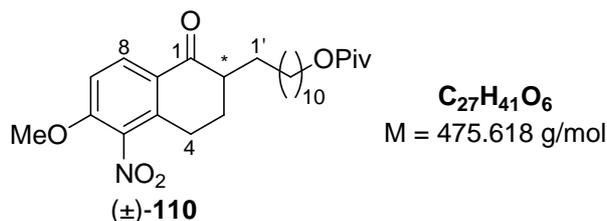
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.22-1.52 (m, 17 H, C-1'-HH, CH_{2,al}), 1.61 (virt quint, 2 H, ³J \cong 7.0 Hz, H-10'), 1.83-1.98 (m, 2 H, C-3-HH, C-1'-HH), 2.25 (d virt q, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J \cong 4.9 Hz, C-3-HH), 2.41-2.50 (m, 1 H, H-2), 2.94-3.09 (m, 2 H, H-4), 3.99 (s, 3 H, CH₃O), 4.04 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11'), 6.86 (s, 1 H, H-5), 8.49 (s, 1 H, H-8).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.3 [q, C(CH₃)₃], 27.8 (t, C-3), 28.8 (t, C-4*), 28.9 (t, C-10'*), 29.3 (t, CH_{2,al}), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 38.9 [s, C(CH₃)₃], 47.0 (d, C-2), 56.9 (q, CH₃O), 64.6 (t, C-11'), 112.5 (d, C-5), 125.7 (s, C-8a), 125.8 (d, C-8), 139.0 (s, C-7), 150.7 (s, C-4a), 155.8 (s, C-6), 178.8 (s, COO), 197.5 (s, C-1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2919$ cm⁻¹ (s, C-H), 2851 (m, C-H), 1726 (s, C=O), 1682 (m), 1607 (s), 1530 (m), 1480 (w), 1464 (w), 1355 (m), 1280 (s), 1157 (s), 1063 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 475 (1) [M⁺], 208 (11), 191 (16), 85 (13) [C₅H₉O⁺], 57 (42) [C₄H₉⁺], 41 (10) [C₃H₅⁺].

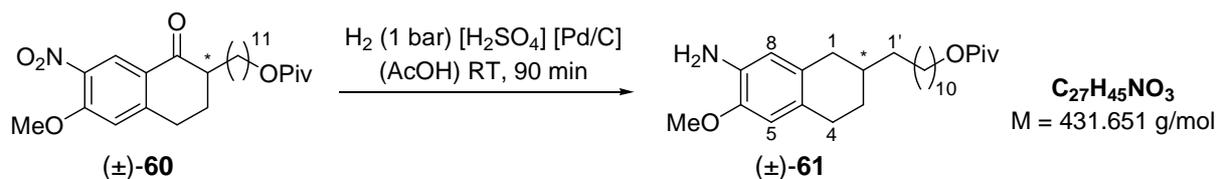
HRMS (EI) (C₂₇H₄₁NO₆) ber.: 475.2943
gef.: 475.2892.

(RS)-11-(6-Methoxy-5-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**110**)

DC: $R_f = 0.29$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21-1.52 (m, 17 H, C-1'-*HH*, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.61 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 7.0 \text{ Hz}$, H-10'), 1.82-1.96 (m, 2 H, C-3-*HH*, C-1'-*HH*), 2.23 (d virt q, 1 H, $^2J = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J \cong 5.0 \text{ Hz}$, C-3-*HH*), 2.41-2.50 (m, 1 H, H-2), 2.83-2.91 (m, 2 H, H-4), 3.95 (s, 3 H, CH_3O), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, H-11'), 7.00 (d, 1 H, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, H-7), 8.17 (d, 1 H, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.4 (t, C-4), 26.0 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.2 (t, C-3), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.8 (t, C-10'), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 46.7 (d, C-2), 56.8 (q, CH_3O), 64.6 (t, C-11'), 110.8 (d, C-7), 126.2 (s, C-8a), 131.4 (d, C-8), 136.8 (s, C-5), 140.3 (s, C-4a), 154.3 (s, C-6), 178.8 (s, COO), 197.7 (s, C-1).

(RS)-11-(7-Amino-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**61**)^[121]

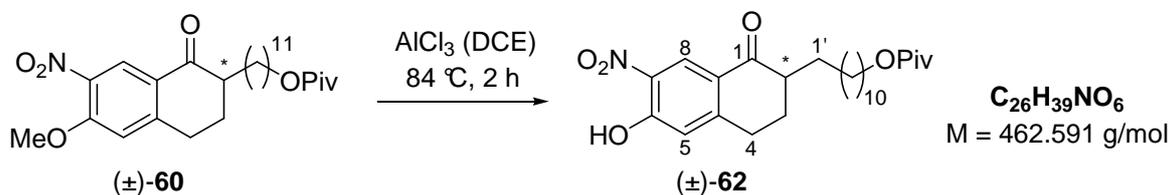
Zu einer Lösung aus 11-(6-Methoxy-7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**60**) (16.5 mg, 34.7 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) in 2 mL Essigsäure werden 5.0 μL 96%ige Schwefelsäure (9.2 mg, 94 μmol , 2.7 $\text{\AA}q.$) und 10% Palladium auf Kohle (16.5 mg, 15.5 μmol , 45mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) für eineinhalb Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen und das Filtrat mit 15 mL 1 N Natriumhydroxidlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert (2 \times 25 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 13.6 mg (31.5 μmol , 91%) des Aminotetralins **61** als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.22-1.41 (m, 19 H, H-3, HH-1', $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.62 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 6.9$ Hz, H-10'), 1.81-1.94 (m, 1 H, HH-1'), 2.25 (dd, 2 H, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, HH-1), 2.62-2.74 (m, 3 H, HH-1, H-4), 3.73 (br, 2 H, NH_2), 3.81 (s, 3 H, CH_3O), 4.05 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 6.44 (s, 1 H, H-5), 6.49 (s, 1 H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.1 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.8 (t, C-10'), 29.1 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 30.0 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 30.0 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 34.6 (d, C-2), 35.7 (t, C-1), 36.7 (t, C-3), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 55.7 (q, CH_3O), 64.6 (t, C-11'), 110.9 (d, C-5), 115.7 (d, C-8), 126.9 (s, C-8a), 129.1 (s, C-4a), 133.8 (s, C-6), 145.9 (s, C-7), 178.8 (s, C=O).

(RS)-11-(6-Hydroxy-7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (62**)**^[120]



Zu einer Lösung aus 11-(6-Methoxy-7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**60**) (303 mg, 656 μmol , 1.0 Äq.) in 20 mL 1,2-Dichlorethan wird Aluminiumtrichlorid (349 mg, 2.62 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und für zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 mL 1 N Natriumhydroxidlösung und 100 mL 20%iger Kalium-/Natriumtartratlösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3 \times 75 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 \times 20 cm, P/EtOAc = 95/5) erhält man 164 mg (355 μmol , 54%) des Hydroxytetralons **62** als rötliches Öl.

DC: $R_f = 0.44$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

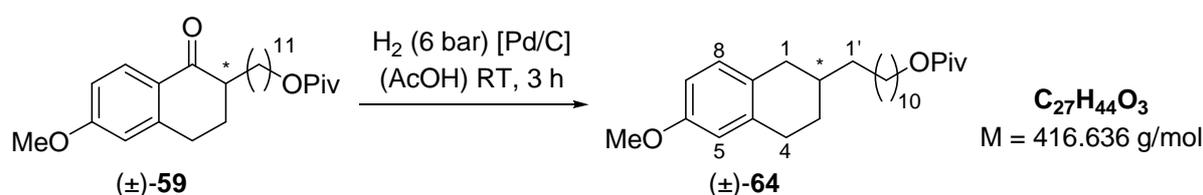
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23-1.54 (m, 17 H, C-1'-HH, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.61 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 7.0$ Hz, H-10'), 1.82-1.98 (m, 2 H, C-3-HH, C-1'-HH), 2.24 (d virt q, 1 H, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J \cong 4.9$ Hz, C-3-HH), 2.41-2.52 (m, 1 H, H-2), 2.91-3.09 (m, 2 H, H-4), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 6.99 (s, 1 H, H-5), 8.81 (s, 1 H, H-8), 10.80 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.4 (t, C-3), 28.8 (t, C-4*), 28.8 (t, C-10'*), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 47.2 (d, C-2), 64.6 (t, C-11'), 118.9 (d, C-5), 126.2 (s, C-8a), 126.2 (d, C-8), 133.1 (s, C-7), 153.7 (s, C-4a), 157.4 (s, C-6), 178.8 (s, COO), 197.4 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 461 (1) [M^+] 360 (2) [($\text{M}-\text{OPiv}$) $^+$], 220 (5) [($\text{M}-(\text{CH}_2)_{10}\text{OPiv}$) $^+$], 207 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4^+$], 176 (10), 161 (4), 57 (14) [C_4H_9^+].

HRMS (EI) ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6$) ber.: 461.2777
gef.: 461.2738.

(*RS*)-11-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (64**)**^[125,126]



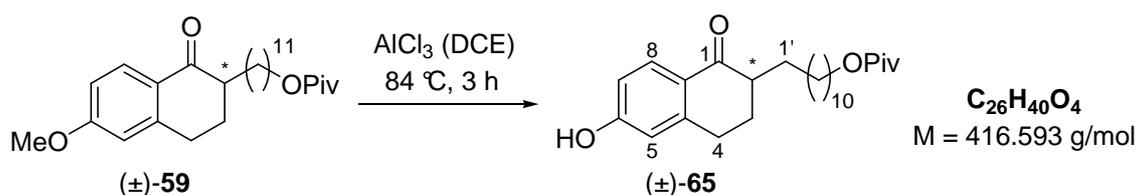
Zu einer Lösung aus 11-(6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**59**) (111 mg, 258 μmol , 1.0 Äq.) in 9 mL Essigsäure wird in einem 250 mL-Autoklaven 10% Palladium auf Kohle (20.4 mg, 19.1 μmol , 7.4mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (6 bar) bei Raumtemperatur für drei Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 10 cm, P/EtOAc = 99/1) erhält man 92.7 mg (222 μmol , 86%) des Tetralins **64** als farbloses Öl. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

DC: $R_f = 0.73$ (P/EtOAc = 5/5) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.22-1.42 (m, 19 H, H-3, $HH-1'$, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.62 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 7.0$ Hz, H-10'), 1.57-1.73 (m, 1 H, H-2), 1.85-1.95 (m, 1 H, $HH-1'$), 2.32 (dd, 1 H, $^2J = 16.1$ Hz, $^3J = 10.5$ Hz, $HH-1$), 2.74-2.82 (m, 3 H, $HH-1$, H-4), 3.77 (s, 3 H, CH_3O), 4.05 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 6.62 (d, 1 H, $^4J = 1.9$ Hz, H-5), 6.67 (dd, 1 H, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, H-7), 6.97 (d, $^3J = 8.5$ Hz, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.1 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.8 (t, C-10'), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 30.1 (t, C-1'), 34.6 (d, C-2), 35.6 (t, C-1), 36.7 (t, C-3), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 55.4 (q, CH_3O), 64.6 (t, C-11'), 111.9 (d, C-7), 113.6 (d, C-5), 129.3 (s, C-8a), 130.1 (d, C-8), 138.2 (s, C-4a), 157.6 (s, C-6), 178.8 (s, C=O).

(RS)-11-(6-Hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (65)^[120]



Zu einer Lösung aus 11-(6-Methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**59**) (100 mg, 232 μmol) in 9 mL 1,2-Dichlorethan wird Aluminiumtrichlorid (155 mg, 1.16 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und für drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 15 mL 20%iger Kalium-/Natriumtartratlösung versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3×25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1×10 cm, P/EtOAc = 95/5) erhält man 75.7 mg (176 μmol , 76%) des Alkohols **65** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.61$ (P/EtOAc = 5/5) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.22-1.54 (m, 17 H, C-1'- HH , $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.61 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 6.9$ Hz, H-10'), 1.80-1.96 (m, 2 H, C-3- HH , C-1'- HH), 2.14-2.24 (m, 1 H, C-3- HH), 2.39-2.49 (m, 1 H, H-2), 2.81-2.99 (m, 2 H, H-4),

4.05 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 6.69 (d, 1 H, $^4J = 2.5$ Hz, H-5), 6.79 (dd, 1 H, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, H-7), 7.55 (s, 1 H, OH), 7.95 (d, 1 H, $^3J = 8.6$ Hz, H-8).

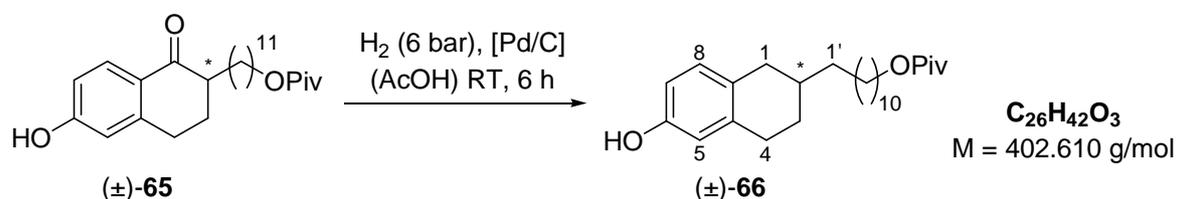
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9'), 27.2 (t, C-2'), 27.3 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.2 (t, C-4), 28.4 (t, C-3), 28.7 (t, C-10'), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 47.2 (d, C-2), 64.9 (t, C-11'), 114.5 (d, C-5), 114.7 (d, C-7), 125.7 (s, C-8a), 130.4 (d, C-8), 147.1 (s, C-4a), 161.2 (s, C-6), 179.4 (s, COO), 200.5 (s, C-1).

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3321$ cm^{-1} (br, O-H), 2925 (s, C-H), 2854 (s, C-H), 1726 (m, C=O), 1699 (w), 1653 (m), 1596 (s), 1577 (s), 1465 (m), 1357 (m), 1283 (s), 1228 (s), 1156 (s), 910 (m), 732 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 416 (2) [M^+], 175 (11) [$(\text{M}-(\text{CH}_2)_{10}\text{OPiv})^+$], 162 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2^+$], 147 (5), 57 (10) [C_4H_9^+], 41 (5) [C_3H_5^+].

HRMS (EI) ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$) ber.: 416.2927
gef.: 416.2937.

(RS)-11-(6-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (66)^[125,126]



Zu einer Lösung aus 11-(6-Hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**65**) (7.70 g, 18.4 mmol, 1.0 Äq.) in 200 mL Essigsäure wird in einem 250 mL Autoklaven 10% Palladium auf Kohle (1.06 g, 0.99 mmol, 5.4mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (6 bar) bei Raumtemperatur für sechs Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (6×15 cm, P/EtOAc = 95/5 \rightarrow P/EtOAc = 90/10) erhält man 7.21 g (17.9 mmol, 97%) des Tetralins **66** als farbloses Öl. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

DC: $R_f = 0.59$ (P/EtOAc = 5/5) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.24-1.42 (m, 19 H, H-3, $HH-1'$, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.57-1.73 (m, 3 H, H-2, H-10'), 1.84-1.94 (m, 1 H, $HH-1'$), 2.30 (dd, 1 H, $^2J = 16.1$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, $HH-1$), 2.71-2.81 (m, 3 H, $HH-1$, H-4), 4.05 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 4.87 (s, 1 H, OH), 6.55 (d, 1 H, $^4J = 2.7$ Hz, H-5), 6.59 (dd, 1 H, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, H-7), 6.92 (d, 1 H, $^3J = 8.1$ Hz, H-8).

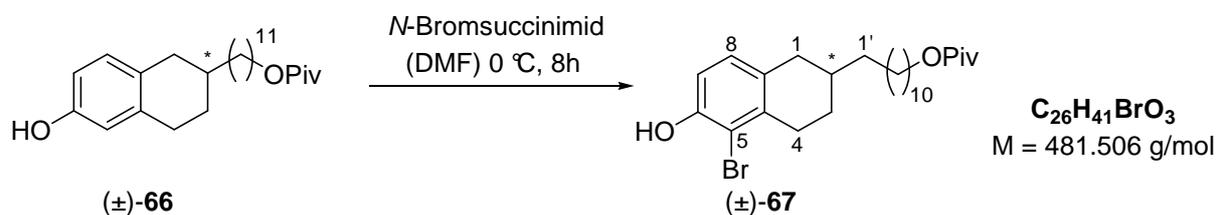
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.1 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.8 (t, C-10'), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.5 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 30.0 (t, C-1'), 34.6 (d, C-2), 35.6 (t, C-1), 36.6 (t, C-3), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64.7 (t, C-11'), 113.0 (d, C-7), 115.1 (d, C-5), 129.2 (s, C-8a), 130.2 (d, C-8), 138.5 (s, C-4a), 153.4 (s, C-6), 179.0 (s, C=O).

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3423$ cm^{-1} (br, O-H), 2922 (vs, C-H), 2852 (m, C-H), 1729 (s, C=O), 1703 (s, C=O), 1610 (w), 1503 (m), 1459 (m), 1284 (m), 1153 (s), 1032 (w), 941 (w), 907 (w), 858 (w), 800 (w), 728 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 402 (100) [M^+], 318 (44) [$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2^+$], 300 (50) [($\text{M}-\text{HOPIv}$) $^+$], 159 (55), 145 (27), 133 (36), 120 (45), 57 (75) [C_4H_9^+].

HRMS (EI) ($\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$) ber.: 402.3134
 gef.: 402.3129.

(*RS*)-11-(5-Brom-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (67)^[93]



Zu einer Lösung aus 11-(6-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**66**) (56.5 mg, 140 μmol , 1.0 Äq.) in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid bei 0 °C wird *N*-Bromsuccinimid (24.9 mg, 140 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und bei 0 °C für acht Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (6 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 20 cm, P \rightarrow P/Et₂O = 95/5) erhält man 47.8 mg

(99.3 μmol , 71%) des Produktgemisches aus dem 5-Bromid **67** und dessen 7-bromsubstituierten Regioisomer in einem Verhältnis von 16/1 als gelbliches Öl. Als Nebenprodukt wurde zusätzlich das Dibromid **68** erhalten.

DC: $R_f = 0.67$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23-1.43 (m, 19 H, H-3, HH-1', $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.52-1.70 (m, 3 H, H-2, H-10'), 1.92-2.01 (m, 1 H, HH-1'), 2.34 (dd, 1 H, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 10.5$ Hz, HH-1), 2.62 (ddd, 1 H, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, HH-4), 2.77 (dd, 1 H, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, HH-1), 2.87 (ddd, 1 H, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, HH-4), 4.05 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 5.31 (s, $\text{OH}_{7\text{-Brom}}$), 5.51 (s, 1 H, OH), 6.73 (s, H-5_{7-Brom}), 6.81 (d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, C-7), 6.93 (d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, H-8), 7.14 (s, H-8_{7-Brom}).

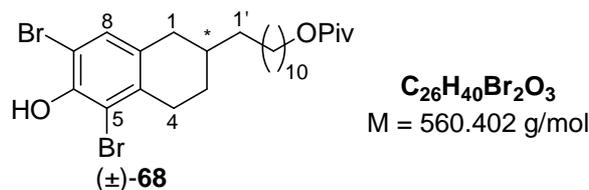
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.1 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.8 (t, C-10'), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.5 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 30.0 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}^*$), 30.1 (t, C-1'*), 33.8 (d, C-2), 36.1 (t, C-3), 36.1 (t, C-1), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64.6 (t, C-11'), 113.0 (d, C-5), 113.4 (s, C-7), 129.2 (d, C-8), 130.9 (s, C-8a), 136.7 (s, C-4a), 150.2 (s, C-6), 178.8 (s, C=O).

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3423$ cm^{-1} (br, O-H), 2923 (s, C-H), 2852 (m, C-H), 1728 (s, C=O), 1704 (m), 1602 (w), 1479 (s), 1284 (s), 1158 (s), 1038 (w), 806 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 482 (14) [$\text{C}_{26}\text{H}_{41}^{81}\text{BrO}_3^+$], 480 (14) [$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_3^{79}\text{BrO}_3^+$], 401 (100) [(M-Br) $^+$], 380 (24) [$\text{C}_{21}\text{H}_{31}^{81}\text{BrO}^+$], 378 (24) [$\text{C}_{21}\text{H}_{31}^{79}\text{BrO}^+$], 317 (34), 299 (44) [$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}^+$], 239 (21) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrO}^+$], 133 (25), 85 (33) [Piv $^+$], 57 (96) [C_4H_9^+].

HRMS (EI) ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_3^{79}\text{Br}$) ber.: 480.2239

gef.: 480.2220.

(RS)-11-(5,7-Dibrom-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**68**)

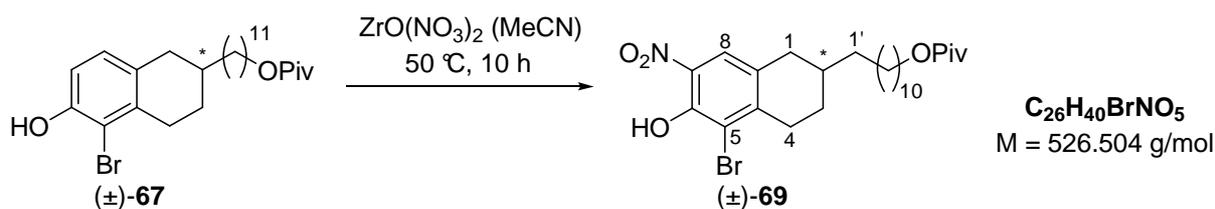
DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 9/1) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.24-1.42 (m, 19 H, H-3, HH-1', CH_{2,al}), 1.54-1.66 (m, 3 H, H-2, H-10'), 1.90-2.00 (m, 1 H, HH-1'), 2.32 (dd, 1 H, ²J = 16.1 Hz, ³J = 10.4 Hz, HH-1), 2.49-2.62 (m, 1 H, HH-4), 2.74 (dd, 1 H, ²J = 16.1 Hz, ³J = 4.1 Hz, HH-1), 2.82 (ddd, 1 H, ²J = 17.8 Hz, ³J = 5.7 Hz, ³J = 3.4 Hz, HH-4), 4.04 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11'), 5.79 (s, 1 H, OH), 7.17 (s, 1 H H-8).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.3 [q, C(CH₃)₃], 28.8 (t, C-10'), 29.2 (t, CH_{2,al}), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 30.0 (t, CH_{2,al}), 30.5 (t, C-4), 33.6 (d, C-2), 35.9 (t, C-1*), 35.9 (t, CH_{2,al}*), 38.9 [s, C(CH₃)₃], 64.6 (t, C-11'), 106.3 (s, C-7), 113.0 (s, C-5), 131.8 (s, C-8a), 132.1 (d, C-8), 136.9 (s, C-4a), 147.1 (s, C-6), 178.8 (s, C=O).

(RS)-11-(5-Brom-6-hydroxy-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**69**)

aus 11-(5-Brom-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**67**)^[127]

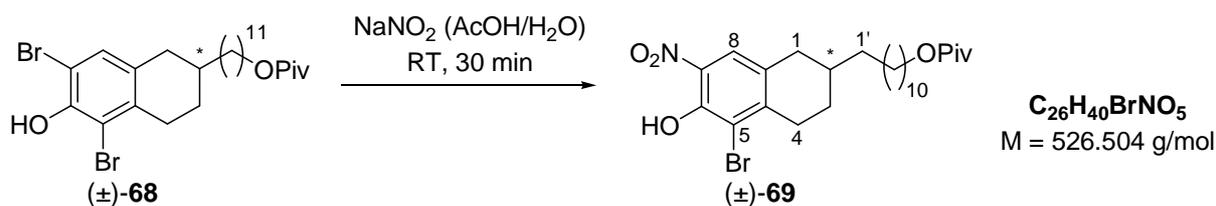


Zu einer Lösung aus dem Gemisch von 11-(5-Brom-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**67**) und dessen 7-bromsubstituierten Regioisomer (48.4 mg, 101 μ mol, 1.0 Äq.; 5-Br/7-Br = 16/1) in 2 mL Acetonitril wird Zirkonylnitrat (23.4 mg, 101 μ mol, 1.0 Äq.) zugegeben und für zehn Stunden bei 50 °C gerührt.* Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (3 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (1×10 cm, P/Et₂O = 95/5) erhält man 33.9 mg (64.4 μ mol, 64%) des Nitrotetralins **69** als gelbes Öl.

*Eine zu hohe Temperatur führt zum doppelt nitrierten 11-(6-hydroxy-5,7-dinitro-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat.

aus 11-(5,7-Dibrom-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**68**)^[128]



Zu einer Lösung aus 11-(5,7-Dibrom-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**68**) (3.68 g, 6.57 mmol, 1.0 Äq.) in 350 mL Essigsäure wird eine Lösung aus Natriumnitrit (1.40 g, 20.3 mmol, 3.1 Äq.) in 350 mL Wasser zugegeben und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 250 mL Eiswasser versetzt und 10 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Die wässrige Phase wird mit 300 mL Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (3×150 mL), über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (4×25 cm, P/Et₂O = 95/5 \rightarrow P/Et₂O = 50/50) erhält man 2.53 g (4.81 mmol, 73%) des 7-Nitrotetralins **69** als gelbes Öl. Ebenso werden 350 mg (666 μ mol, 10%) des 5-Nitrotetralins **111** und 254 mg (516 μ mol, 8%) des 5,7-Dinitrotetralins **112** erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (P/EtOAc = 9/1) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.21-1.46 (m, 19 H, H-3, HH-1', CH_{2,al}), 1.54-1.74 (m, 3 H, H-2, H-10'), 1.94-2.07 (m, 1 H, HH-1'), 2.40 (dd, 1 H, ²J = 16.0 Hz, ³J = 10.3 Hz, HH-1), 2.59-2.77 (m, 1 H, HH-4), 2.85 (dd, 1 H, ²J = 16.0 Hz, ³J = 3.9 Hz, HH-1), 3.00 (ddd, 1 H, ²J = 19.0 Hz, ³J = 5.7 Hz, ⁴J = 3.3 Hz, HH-4), 4.04 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11'), 7.82 (s, 1 H, H-8), 11.06 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9'), 27.0 (t, C-2'), 27.3 [q, C(CH₃)₃], 28.7 (t, C-10'*), 28.8 (t, C-1'*), 29.3 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t,

$\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 31.6 (t, C-4), 33.4 (d, C-2), 35.7 (t, C-3), 36.0 (t, C-1), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64.6 (t, C-11'), 115.3 (s, C-5), 123.5 (d, C-8), 130.8 (s, C-8a), 132.0 (s, C-7), 148.6 (s, C-4a), 150.0 (s, C-6), 178.8 (s, C=O).

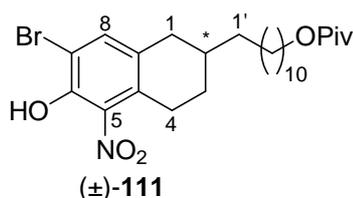
IR (neat): $\tilde{\nu} = 3171 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 2924 (s, C-H), 2853 (m, C-H), 1726 (s, C=O), 1617 (m), 1530 (s), 1453 (s), 1313 (m), 1283 (m), 1254 (m), 1232 (w), 1155 (s), 761 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 526 (1) [M^+], 326 (25), 298 (16), 249 (17), 85 (29) [Piv^+], 57 (100) [C_4H_9^+], 41 (23) [C_3H_5^+].

HRMS (EI) ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{Br}$) [$(\text{M} - \text{H}_2\text{O})^+$] ber.: 507.1984

gef.: 507.1981.

11-(7-Brom-6-hydroxy-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (111)

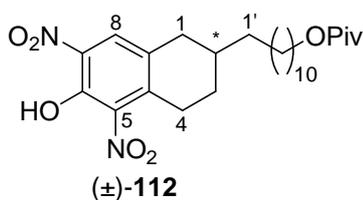


$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{BrNO}_5$
M = 526.504 g/mol

DC: $R_f = 0.33$ (P/EtOAc = 9/1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.17 [m, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.21-1.41 (m, 19 H, H-3, $\text{HH-1}'$, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.51-1.73 (m, 3 H, H-2, H-10'), 1.87-2.01 (m, 1 H, $\text{HH-1}'$), 2.32 (dd, 1 H, $^2J = 16.4 \text{ Hz}$, $^3J = 10.4 \text{ Hz}$, HH-1), 2.72-2.91 (m, 3 H, HH-1 , H-4), 4.03 (t, 2 H, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, H-11'), 7.43 (s, 1 H, H-8), 9.16 (s, 1 H, OH).

11-(6-Hydroxy-5,7-dinitro-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (112)



$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$
M = 492.605 g/mol

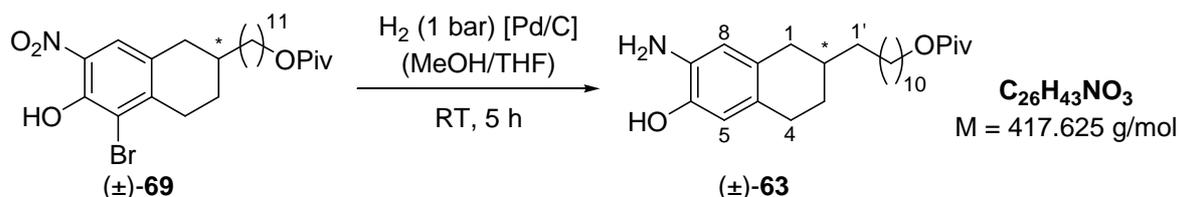
DC: $R_f = 0.15$ (P/EtOAc = 9/1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.21-1.41 (m, 19 H, H-3, $\text{HH-1}'$, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.49-1.79 (m, 3 H, H-2, H-10'), 1.91-2.07 (m, 1 H, $\text{HH-1}'$), 2.40 (dd, 1 H, $^2J = 16.4 \text{ Hz}$, $^3J = 10.5 \text{ Hz}$, HH-1), 2.63-2.97 (m, 1 H, HH-4), 2.77 (dd, 1 H, $^2J = 9.8 \text{ Hz}$,

$^3J = 5.7$ Hz, *HH*-4), 2.91 (dd, 1 H, $^2J = 16.4$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, *HH*-1), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 5.7$ Hz, H-11'), 7.97 (s, 1 H, H-8), 10.59 (s, 1 H, OH).

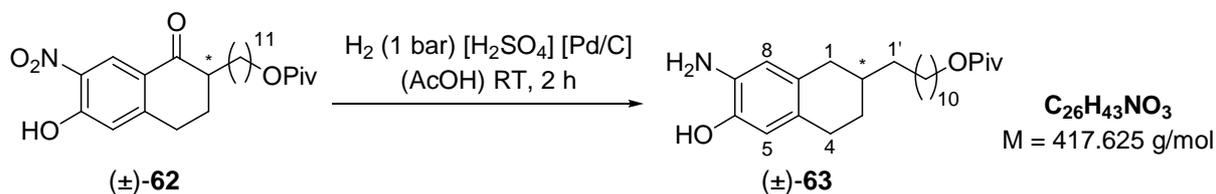
(*RS*)-11-(7-Amino-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (63)

aus 11-(5-Brom-6-hydroxy-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**69**)^[93]



Zu einer Lösung aus 11-(5-Brom-6-hydroxy-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**69**) (4.50 g, 8.56 mmol, 1.0 Äq.) in 34 mL eines Methanol-/Tetrahydrofurgemischs ($v/v = 1/1$) wird 10% Palladium auf Kohle (477 mg, 447 μmol , 5.2 mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur für fünf Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (3 \times 10 cm, 1. P/EtOAc = 70/30 \rightarrow EtOAc; 2. CH₂Cl₂/MeOH = 90/10) erhält man 4.09 g (8.20 mmol, 98%; [M·HBr]) des Aminoalkohols **63** als Ammoniumbromid als leicht gelblichen Feststoff. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

aus 11-(6-Hydroxy-7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**63**)^[121]



Zu einer Lösung aus 11-(6-Hydroxy-7-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**62**) (164 mg, 355 μmol , 1.0 Äq.) in 20 mL Essigsäure werden 50.0 μL 96%ige Schwefelsäure (92.0 mg, 937 μmol , 2.6 Äq.) und 10% Palladium auf Kohle (164 mg, 155 μmol , 44 mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) für zwei Stunden stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrere Male mit Essigsäureethylester gewaschen und das Filtrat mit 75 mL 1 N Natriumhydroxidlösung

versetzt. Die wässrige Phase wird Essigsäureethylester extrahiert (3×75 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1×10 cm, P/EtOAc = 70/30) erhält man 121 mg (290 μ mol, 82%) des Aminoalkohols **63** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.43$ (P/EE = 5/5) [UV/CAM].

Smp.: 71 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.26-1.42 (m, 19 H, H-3, $HH-1'$, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.61-1.68 (m, 3 H, H-2, H-10'), 1.82-1.94 (m, 1 H, $HH-1'$), 2.27 (dd, 1 H, $^3J = 16.0$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $HH-1$), 2.62-2.75 (m, 3 H, $HH-1$, H-4), 3.94 (br, 2 H, NH_2), 4.07 (t, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-11'), 6.46 (s, 1 H, H-5), 6.48 (s, 1 H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.1 (t, C-9'), 27.1 (t, C-2'), 27.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.7 (t, C-4), 28.8 (t, C-10'), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 30.1 (t, C-1'), 34.6 (d, C-2), 35.7 (t, C-1), 36.6 (t, C-3), 38.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64.7 (t, C-11'), 115.3 (d, C-8), 118.0 (d, C-5), 128.5 (s, C-8a), 129.6 (s, C-4a), 132.0 (s, C-6), 142.8 (s, C-7), 178.9 (s, C=O).

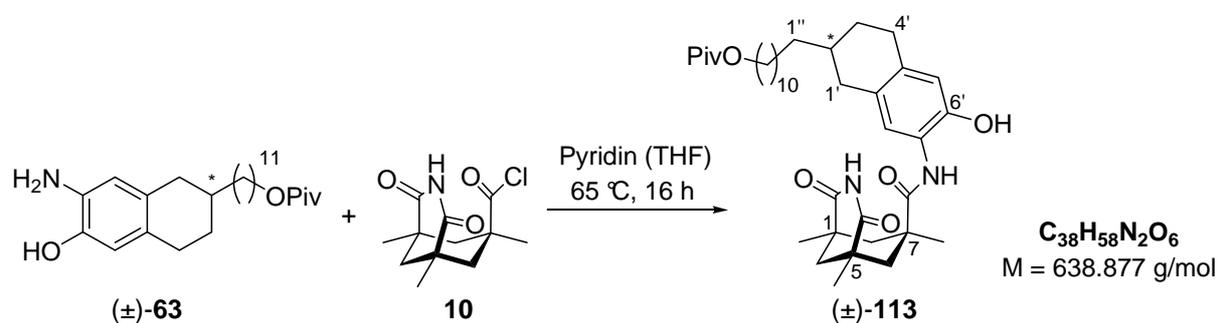
IR (neat): $\tilde{\nu} = 3366$ cm^{-1} (m, N-H), 3283 (m, N-H), 3060 (w, C-H), 2919 (s, C-H), 2850 (m, C-H), 1728 (s, C=O), 1523 (m), 1480 (w), 1461 (m), 1438 (w), 1283 (m), 1268 (w), 1234 (w), 1152 (s), 872 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 417 (7) [M^+], 333 (2) [$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_2^+$], 279 (2), 167 (6), 149 (11), 80 (100), 71 (6), 57 (11) [C_4H_9^+].

HRMS (EI) ($\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_3$) ber.: 417.3243

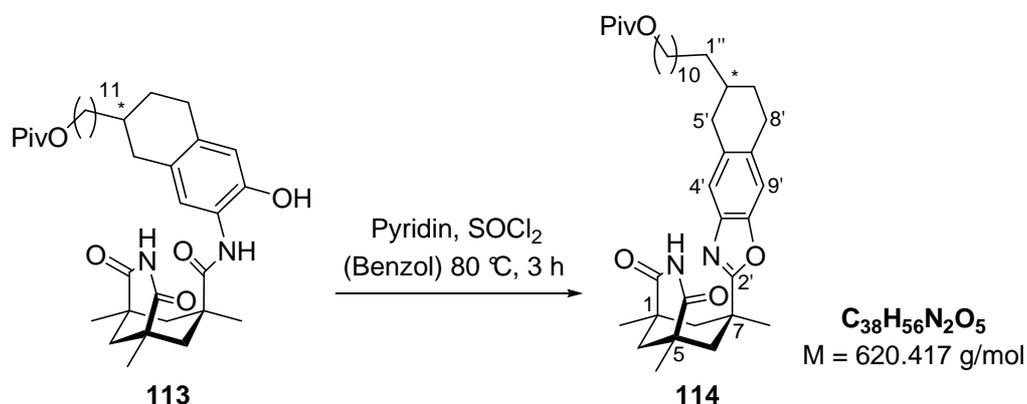
gef.: 417.3227.

(1*RS*,5*SR*)-11-(7-Hydroxy-6-(1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (113)^[42,103]



Zu einer Lösung aus 11-(7-Amino-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**63**) (111 mg, 266 μmol , 1.0 Äq.) in 3 mL Tetrahydrofuran werden 1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonylchlorid (**10**) (68.6 mg, 266 μmol , 1.0 Äq.) sowie 34.3 μL Pyridin (33.7 mg, 426 μmol , 1.6 Äq.) zugegeben und für 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 30 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

(1*RS*,5*SR*)-11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecylpivalat (114)^[42,103]



Zu einer Lösung aus dem Rohprodukt von 11-(7-Hydroxy-6-(1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamido)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)undecylpivalat (**113**) (266 μmol , 1.0 Äq.) in 5 mL Benzol werden 96.3 μL Thionylchlorid (158 mg, 1.33 mmol, 5.0 Äq.) und 140 μL Pyridin (137 mg, 1.73 mmol, 6.5 Äq.) zugegeben und für drei Stunden

unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingengt und in 50 mL Dichlormethan aufgenommen. Nach Zugabe von 25 mL 1 N Salzsäure und Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (5 × 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 × 10 cm, P/EtOAc = 90/10) erhält man 142 mg (229 μmol, 86% über zwei Stufen) des Tetrahydronaphtooxazols **114** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.69$ (P/EE = 3/7) [UV/CAM].

Smp.: 79 °C (EtOAc).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.26-1.40 (m, 28 H, C-1-CH₃, C-5-CH₃, C-7-CH₃, HH-7', CH_{2,al}), 1.44-1.51 (m, 3 H, C-6-HH, C-8-HH, C-9-HH), 1.57-1.66 (m, 2 H, H-10''), 1.66-1.76 (m, 1 H, H-6'), 1.89-1.96 (m, 1 H, HH-7'), 2.00 (d, 1 H, ²J = 13.3 Hz, C-9-HH), 2.47 (dd, 1 H, ²J = 16.1 Hz, ³J = 10.5 Hz, HH-5'), 2.84-2.97 (m, 3 H, H-8', HH-5'), 3.04-3.11 (m, 2 H, C-6-HH, C-8-HH), 4.04 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11''), 6.88 (s, 1 H, NH), 7.15 (s, 1 H, H-9'), 7.31 (s, 1 H, H-4').

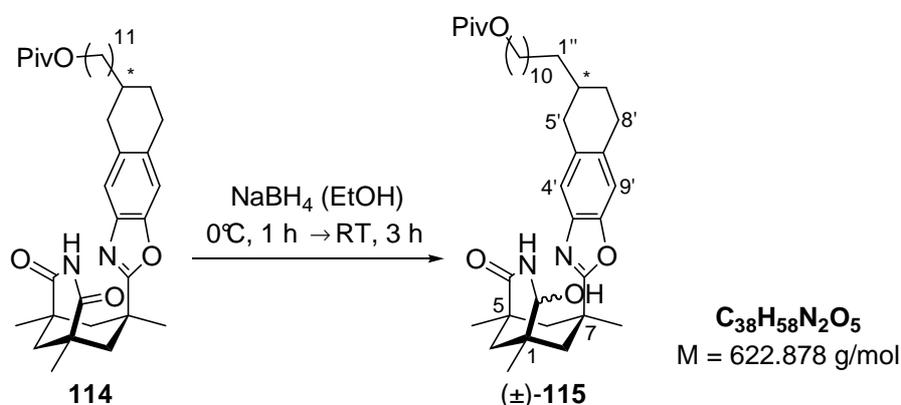
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.8 (q, C-1-CH₃, C-5-CH₃), 26.1 (t, C-9''), 27.1 (t, C-2''), 27.4 [q, C(CH₃)₃], 28.8 (t, C-10''), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 30.0 (t, C-7'), 30.1 (t, C-8'), 32.7 (q, C-7-CH₃), 34.4 (d, C-6'), 36.6 (t, C-1''), 36.8 (t, C-5'), 37.3 (s, C-7), 38.9 [s, C(CH₃)₃], 40.3 (s, C-1, C-5), 44.8 (t, C-9), 44.9 (t, C-6*), 45.0 (t, C-8*), 64.6 (t, C-11''), 110.0 (d, C-9'), 119.6 (d, C-4'), 133.7 (s, C-8'a), 134.7 (s, C-4'a), 139.1 (s, C-9'a), 148.8 (s, C-3'a), 168.7 (s, C-2'), 175.9 (s, C-2, C-4), 178.8 (s, COO).

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3186$ cm⁻¹ (br, N-H), 3137 (w, N-H), 3084 (m, C-H), 2966 (w, C-H), 2923 (s, C-H), 2853 (m, C-H), 1726 (s, C=O), 1697 (s, C=O), 1461 (s), 1383 (m), 1364 (m), 1284 (m), 1256 (w), 1220 (m), 1209 (m), 1153 (s), 1085 (m), 846 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 620 (99) [M⁺], 519 (15) [(M-OPiv)⁺], 407 (7) [(M-(CH₂)₈OPiv)⁺], 365 (100) [(M-(CH₂)₁₁OPiv)⁺], 57 (36) [C₄H₉⁺].

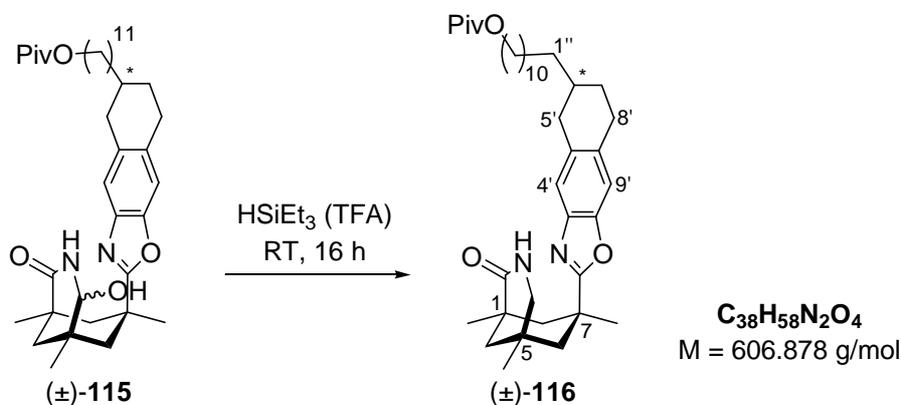
HRMS (EI) (C₃₈H₅₆N₂O₅) ber.: 620.4190
gef.: 620.4168.

(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-11-(2-(2-Hydroxy-1,5,7-trimethyl-4-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecylpivalat (115**)^[42,103]**



Zu einer Lösung aus 11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecylpivalat (**114**) (132 mg, 213 μmol , 1.0 Äq.) in 7 mL Ethanol bei 0°C wird Natriumborhydrid (322 mg, 8.52 mmol, 40 Äq.) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben. Es wird für eine Stunde bei 0°C gerührt, danach für drei Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3×70 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

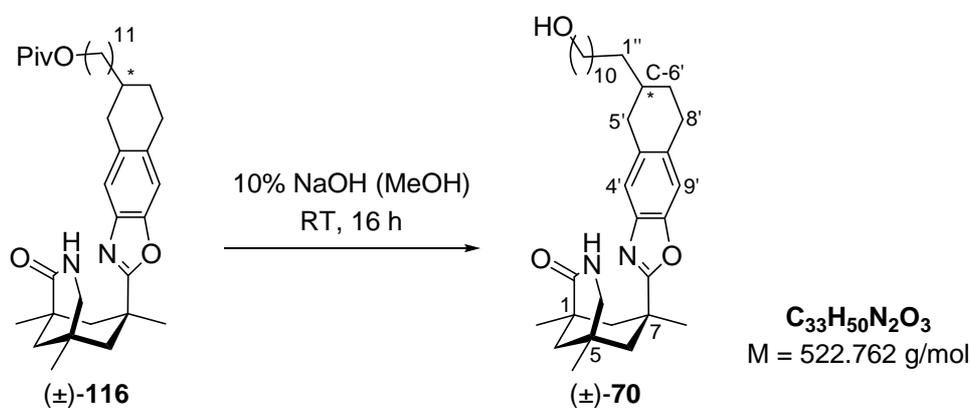
(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecylpivalat (116**)^[42,103]**



Zu einer Lösung aus dem Rohprodukt von 11-(2-(2-Hydroxy-1,5,7-trimethyl-4-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecylpivalat (**115**)

(213 μmol , 1.0 Äq.) in 2 mL Trifluoressigsäure werden 288 μL Triethylsilan (210 mg, 1.81 mmol, 8.5 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsmisch wird mit 40 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert ($4 \times 50 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (70)^[122]



Eine Lösung aus 11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecylpivalat (**116**) (213 μmol) in 3.5 mL 10%iger methanolischer Natriumhydroxidlösung wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 40 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert ($3 \times 50 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($2 \times 10 \text{ cm}$, P/EtOAc = 50/50) erhält man 103 mg (197 μmol , 92% über drei Stufen) des Lactams **70** als farblosen Schaum.

Die Trennung der vier Diastereomere in ein Paar von enantiomerenreinen Diastereomeren (hervorgerufen durch das Stereozentrum an Kohlenstoffatom C-6') erfolgt mittels semipräparativer HPLC an chiraler stationärer Phase (Daicel ChiralCel AD, $250 \times 20.0 \text{ mm}$, *n*-Hexan/ⁱPrOH = 70/30).

DC: $R_f = 0.24$ (P/EE = 3/7) [UV/CAM].

HPLC: $t_{R1} = 14.4$ min, $t_{R2} = 30.5$ min, $t_{R3} = 35.8$ min (AD-H, *n*-Hexan/ⁱPrOH = 90/10).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05 (s, 3 H, C-5-CH₃), 1.21 (s, 3 H, C-1-CH₃), 1.24-1.43 (m, 25 H, CH_{2,al}, C-7-CH₃, HH-6, HH-8, HH-9, HH-7'), 1.48-1.60 (m, 2 H, H-10''), 1.63-1.79 (m, 2 H, HH-9, H-6'), 1.87-1.98 (m, 1 H, HH-7'), 2.46 (dd, 0.5 H, ²*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 10.5 Hz, HH-5'-ds1), 2.47 (dd, 0.5 H, ²*J* = 16.2 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, HH-5'-ds2), 2.79-3.01 (m, 6 H, HH-4, HH-6, HH-8, HH-5', H-8'), 3.20-3.28 (m, 1 H, HH-4), 3.62 (t, 2 H, ³*J* = 6.6 Hz, H-11''-ds-1), 3.63 (t, 2 H, ³*J* = 6.6 Hz, H-11''-ds-2), 4.69 (s, 1 H, NH), 7.18 (s, 1 H, H-9'), 7.27 (s, 1 H, H-4').

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.3 (q, C-1-CH₃), 25.9 (t, C-9''), 27.0 (t, C-2''-ds1), 27.1 (t, C-2''-ds2), 29.3 (q, C-5-CH₃), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t, CH_{2,al}), 30.0 (t, C-7'), 30.0 (t, C-8'), 30.9 (s, C-5), 32.9 (t, C-10''), 33.4 (q, C-7-CH₃), 34.4 (d, C-6'-ds1), 34.4 (d, C-6'-ds2), 36.5 (t, C-1''-ds1), 36.6 (t, C-1''-ds2), 36.8 (t, C-5'-ds1), 36.8 (t, C-5'-ds2), 37.7 (s, C-7), 38.6 (s, C-1), 45.3 (t, C-9), 46.1 (t, C-6-ds1), 46.1 (t, C-6-ds2), 47.3 (t, C-8-ds1), 47.3 (t, C-8-ds2), 52.8 (t, C-4), 63.1 (t, C-11''), 110.2 (d, C-9'), 118.9 (d, C-4'), 133.2 (s, C-8'a-ds1), 133.2 (s, C-8'a-ds2), 134.0 (s, C-4'a-ds1), 134.1 (s, C-4'a-ds2), 139.4 (s, C-9'a), 148.9 (s, C-3'a-ds1), 148.9 (s, C-3'a-ds2), 170.7 (s, C-2'), 175.1 (s, C-2).

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3365$ cm⁻¹ (br, N-H), 2923 (s, C-H), 2851 (s, C-H), 1655 (s, C=O), 1557 (m), 1490 (w), 1463 (s), 1383 (w), 1291 (m), 1260 (m), 1084 (m), 847 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 523 (100) [M⁺], 398 (11), 384 (23) [C₂₅H₃₈NO₂⁺], 351 (9), 111 (19), 96 (8), 55 (8), 43 (8).

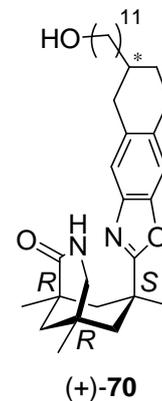
HRMS (EI) (C₃₃H₅₀N₂O₃) ber.: 522.3821
gef.: 522.3834.

(+)-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.1$ (c = 0.99, CH₂Cl₂).

HPLC: $t_R = 14.4$ min (AD-H, *n*-Hexan/^{*i*}PrOH = 90/10).

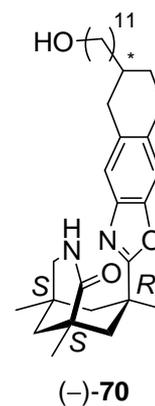
(Anmerkung: Keine Aufspaltung der beiden Diastereomere)



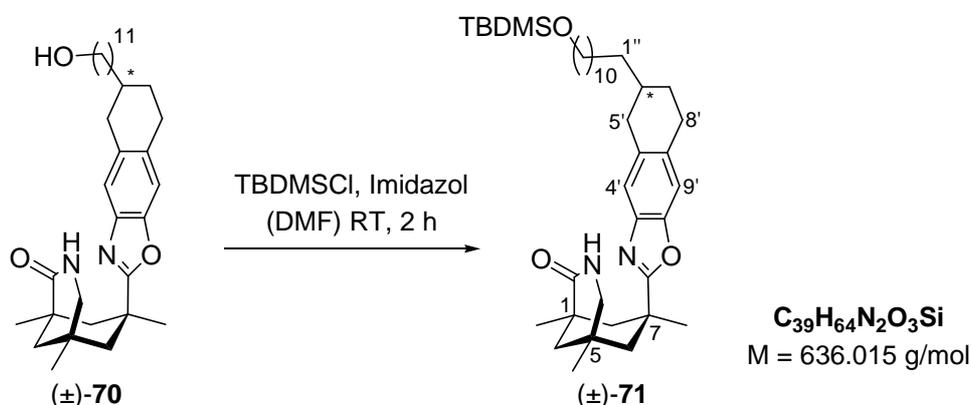
(-)-(1*S*,5*S*,7*R*)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(-)-**70**]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -16.8$ (c = 0.98, CH₂Cl₂).

HPLC: $t_R = 30.5$ min, $t_R = 35.8$ min (AD-H, *n*-Hexan/^{*i*}PrOH = 90/10).



(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-7-(6-(11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (71)



Zu einer Lösung aus 7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**70**) (500 mg, 956 μmol , 1.0 Äq.) in 10 mL *N,N*-Dimethylformamid werden *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (720 mg, 4.78 mmol, 5.0 Äq.) und Imidazol (651 mg, 9.56 mmol, 10 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert ($3 \times 100 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($3 \times 15 \text{ cm}$, 1. P/EtOAc = 90/10 \rightarrow EtOAc; 2. P/EtOAc = 70/30) erhält man 600 mg (943 μmol , 99%) des Silylethers **71** als farbloses Öl.

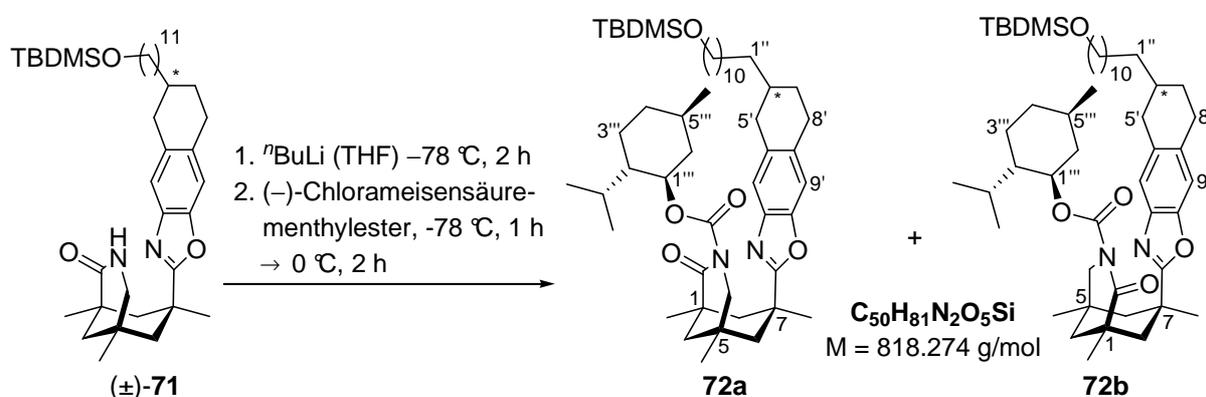
DC: $R_f = 0.63$ (P/EtOAc = 3/7) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.02 [s, 6 H, (CH₃)₂Si], 0.87 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.03 (s, 3 H, C-5-CH₃), 1.15 (s, 3 H, C-1-CH₃), 1.21-1.42 (m, 25 H, CH_{2,al}, C-7-CH₃, HH-6, HH-8, HH-9, HH-7'), 1.49 (virt quint, 2 H, ³J \cong 6.7 Hz, H-10''), 1.61-1.74 (m, 2 H, HH-9, H-6'), 1.86-1.96 (m, 1 H, HH-7'), 2.44 (dd, 0.5 H, ²J = 15.9 Hz, ³J = 10.7 Hz, HH-5'-ds1), 2.45 (dd, 0.5 H, ²J = 16.0 Hz, ³J = 10.6 Hz, HH-5'-ds2), 2.81-2.97 (m, 6 H, HH-4, HH-6, HH-8, HH-5', H-8'), 3.18-3.25 (m, 1 H, HH-4), 3.57 (t, 2 H, ³J = 6.6 Hz, H-11''), 4.96-5.05 (m, 1 H, NH), 7.14 (s, 1 H, H-9'), 7.24 (s, 1 H, H-4').

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.5 [q, (CH₃)₂Si], 18.4 [s, C(CH₃)₃], 25.2 (q, C-1-CH₃), 25.9 (t, C-9''), 26.1 [q, C(CH₃)₃], 27.1 (t, C-2''), 29.3 (q, C-5-CH₃), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t,

CH_{2,al}), 30.0 (t, CH_{2,al}), 30.8 (s, C-5), 33.0 (t, C-10''), 33.4 (q, C-7-CH₃), 34.4 (d, C-6'), 36.5 (t, C-1''-ds1), 36.6 (t, C-1''-ds2), 36.7 (t, C-5'-ds1), 36.8 (t, C-5'-ds2), 37.6 (s, C-7), 38.4 (s, C-1), 45.2 (t, C-9), 46.0 (t, C-6), 47.2 (t, C-8), 52.7 (t, C-4), 63.4 (t, C-11''), 110.0 (d, C-9'), 118.8 (d, C-4'-ds1), 118.8 (d, C-4'-ds2), 133.0 (s, C-8'a-ds1), 133.0 (s, C-8'a-ds2), 133.8 (s, C-4'a-ds1), 133.8 (s, C-4'a-ds2), 139.4 (s, C-9'a), 148.9 (s, C-3'a), 170.5 (s, C-2'-ds1), 170.5 (s, C-2'-ds2), 174.9 (s, C-2).

(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl)-7-(6-(11-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylat (72)^[42,43]



Zu einer Lösung aus 7-(6-(11-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**71**) (200 mg, 314 µmol, 1.0 Äq.) in 12 mL Tetrahydrofuran bei -78 °C werden 251 µL 2.5 M *n*-Butyllithium (628 µmol, 2.0 Äq.) langsam zugegeben und für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Danach werden 133 µL (-)-Chlorameisensäurementhylester (137 mg, 628 µmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt und bei dieser Temperatur für zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, für zehn Minuten gerührt und anschließend 10 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (4 × 25 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (3 × 15 cm, 1. P/EtOAc = 95/5 → EtOAc; 2. P/EtOAc = 90/10) erhält man 128 mg (156 mmol, 99%) des Carbamats **72a** als Diastereomergemisch und 129 mg (157 mmol, 100%) des Carbamats **72b** als Diastereomergemisch als farblosen Schaum.

(1*R*,5*R*,7*S*)-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-iso-Propyl-5-methylcyclohexyl)-7-(6-(11-(tert-butyl)dimethylsilyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-2-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylat (**72a**)

DC: $R_f = 0.58$ (P/EtOAc = 8/2) [UV/CAM].

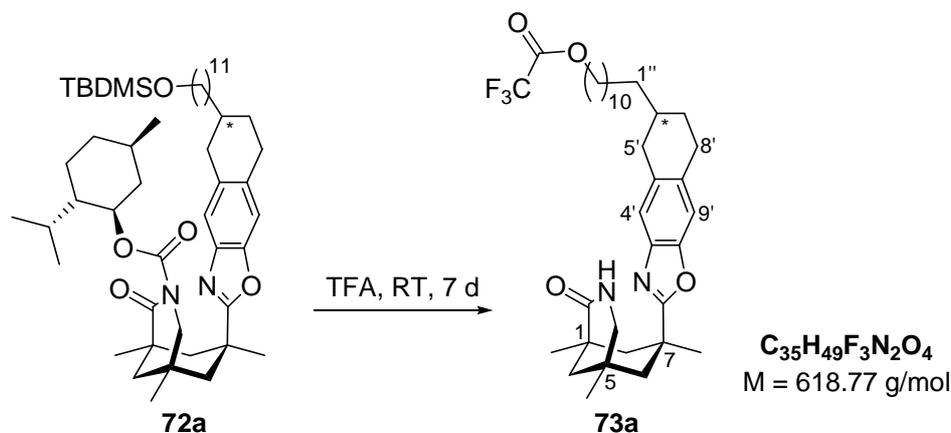
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 6 H, (CH₃)₂Si), 0.59 (d, 1.5 H, ³*J* = 6.9 Hz, (CH₃CHCH₃-ds1), 0.60 (d, 1.5 H, ³*J* = 6.9 Hz, CH₃CHCH₃-ds2), 0.62-0.72 (m, 1 H, Menthyl-H), 0.77 (d, 1.5 H, ³*J* = 6.5 Hz, CH₃CHCH₃-ds1), 0.77 (d, 1.5 H, ³*J* = 6.5 Hz, CH₃CHCH₃-ds2), 0.84 (d, 3 H, ³*J* = 7.0 Hz, CH-5'''-CH₃), 0.89 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0.97-1.08 (m, 1 H, Menthyl-H), 1.13 (s, 3 H, C-1-CH₃), 1.18-1.45 (m, 31 H, CH_{2,al}, Menthyl-H, C-5-CH₃, C-7-CH₃, HH-6, HH-8, HH-9, HH-7', (CH₃)₂CH), 1.46-1.59 (m, 4 H, H-10'', Menthyl-H), 1.60-1.77 (m, 1 H, H-6'), 1.77-1.86 (m, 1 H, HH-9), 1.89-2.04 (m, 2 H, HH-7', Menthyl-H), 2.46 (dd, 1 H, ²*J* = 16.1 Hz, ³*J* = 10.9 Hz, HH-5'), 2.80-3.08 (m, 5 H, HH-6, HH-8, HH-5', H-8'), 3.30 (dd, 0.5 H, ²*J* = 12.5 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, HH-4-ds1), 3.31 (dd, 0.5 H, ²*J* = 12.5 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, HH-4-ds2), 3.59 (t, 2 H, ³*J* = 6.6 Hz, H-11''), 3.65 (d virt t, 1 H, ²*J* = 12.5 Hz, ⁴*J* = 2.8 Hz, HH-4), 4.14 (td, 1 H, ³*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, H-1'''), 7.14 (s, 0.5 H, H-9'-ds1), 7.15 (s, 0.5 H, H-9'-ds1), 7.25 (s, 1 H, H-4').

(1*S*,5*S*,7*R*)-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-iso-Propyl-5-methylcyclohexyl)-7-(6-(11-(tert-butyl)dimethylsilyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-2-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylat (**72b**)

DC: $R_f = 0.41$ (P/EtOAc = 8/2) [UV/CAM].

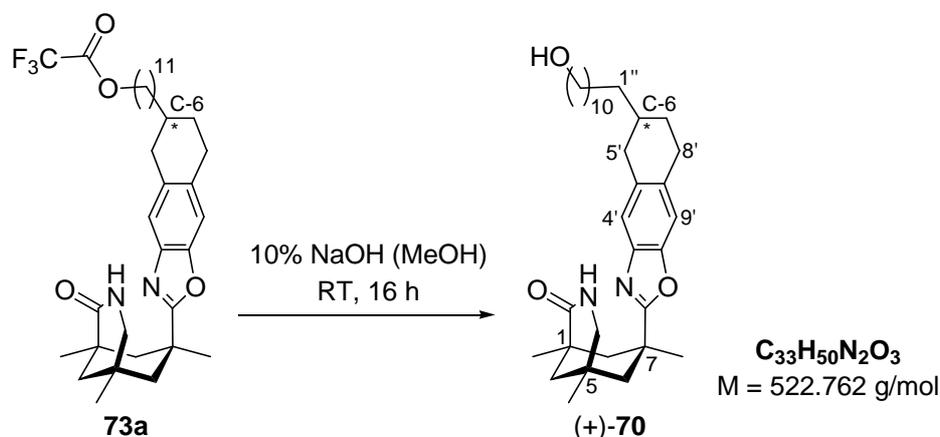
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 [s, 6 H, (CH₃)₂Si], 0.48 (virt t, 3 H, ³*J* = 6.5 Hz, CH₃CHCH₃-ds1, CH₃CHCH₃-ds2), 0.58-0.76 (m, 2 H, Menthyl-H), 0.78 (d, 1.5 H, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃CHCH₃-ds1), 0.79 (d, 1.5 H, ³*J* = 7.0 Hz, CH₃CHCH₃-ds2), 0.86 (d, 1.5 H, ³*J* = 6.6 Hz, CH-5'''-CH₃-ds1), 0.87 (d, 1.5 H, ³*J* = 6.5 Hz, CH-5'''-CH₃-ds2), 0.89 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.13 (s, 3 H, C-1-CH₃), 1.17-1.44 [m, 31 H, CH_{2,al}, Menthyl-H, C-5-CH₃, C-7-CH₃, HH-6, HH-8, HH-9, HH-7', (CH₃)₂CH], 1.55-1.61 (m, 4 H, H-10'', Menthyl-H), 1.61-1.75 (m, 2 H, H-6', Menthyl-H), 1.80 (d, 1 H, ²*J* = 12.9 Hz, HH-9), 1.87-1.97 (m, 1 H, HH-7'), 2.39-2.50 (m, 1 H, HH-5'), 2.84-3.07 (m, 5 H, HH-6, HH-8, HH-5', H-8'), 3.14 (d, 1 H, ²*J* = 12.1 Hz, HH-4), 3.60 (t, 2 H, ³*J* = 6.6 Hz, H-11''), 3.83-3.91 (m, 1 H, HH-4), 4.15-4.25 (m, 1 H, H-1'''), 7.17 (s, 1 H, H-9'), 7.24 (s, 0.5 H, H-4'-ds1), 7.25 (s, 0.5 H, H-4'-ds2).

(1*R*,5*R*,7*S*) 11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecyl-2,2,2-trifluoracetat (**73a**)^[42,43]



Zu einer Lösung aus 2-*iso*-Propyl-5-methylcyclohexyl-7-(6-(11-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)undecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylat (**72a**) (117 mg, 143 μmol ; analog 110 mg, 134 μmol von Diastereomerenmisch **72b**) in 5 mL Trifluoressigsäure werden für sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und für zehn Minuten gerührt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (5 \times 25 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

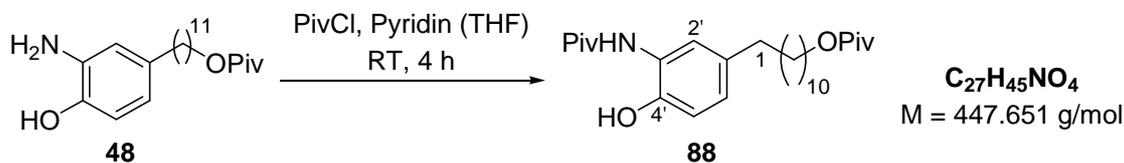
(+)-(1*R*,5*R*,7*S*) 7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**]^[122]



Eine Lösung aus dem Rohprodukt von 11-(2-(1,5,7-Trimethyl-2-oxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-6-yl)undecyl-2,2,2-trifluoroacetat (**73a**) (143 μmol ; analog 134 μmol von Diastereomergemisch **73b**) in 4 mL 10%iger methanolischer Natriumhydroxidlösung wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 25 mL 1 N Salzsäure versetzt und die wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert (6 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 15 cm, P/EtOAc = 80/20 \rightarrow P/EtOAc = 30/70) erhält man 59.6 mg (114 μmol , 80% über zwei Stufen) der beiden enantiomerenreinen Diastereomere (+)-**70** als farblosen Feststoff und 52.0 mg (99.5 μmol , 74% über zwei Stufen) der beiden enantiomerenreinen Diastereomere (–)-**70** als farblosen Feststoff. Die Reinheit der beiden Diastereomerenpaare beträgt über 99% *ee*.

3.5. Synthese des Testsubstrats 90

11-(4-Hydroxy-3-pivalamidophenyl)undecylpivalat (**88**)^[42,103]



Zu einer Lösung aus 11-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)undecylpivalat (**48**) (800 mg, 2.20 mmol, 1.0 Äq.) in 11 mL Tetrahydrofuran werden 355 μL Pyridin (348 mg, 4.40 mmol, 2.0 Äq.) und anschließend tropfenweise 304 μL Pivaloylchlorid (292 mg, 2.52 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für vier Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 mL 1 N Salzsäure versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert ($3 \times 125 \text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($3 \times 15 \text{ cm}$, P/EtOAc = 95/5 \rightarrow P/EtOAc = 90/10) erhält man 769 mg (1.72 mmol, 78%) des Amids **88** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.45$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

Smp.: 64 °C (EtOAc).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23-1.34 (m, 14 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.35 [s, 9 H, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.50-1.66 (m, 4 H, H-2, H-10), 2.50 (t, 2 H, $^3J = 7.7 \text{ Hz}$, H-1), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, H-11), 6.86-6.88 (m, 1 H, H-2'), 6.90-6.92 (m, 2 H, H-5', H-6'), 7.62 (s, 1 H, NH), 8.50 (s, 1 H, OH).

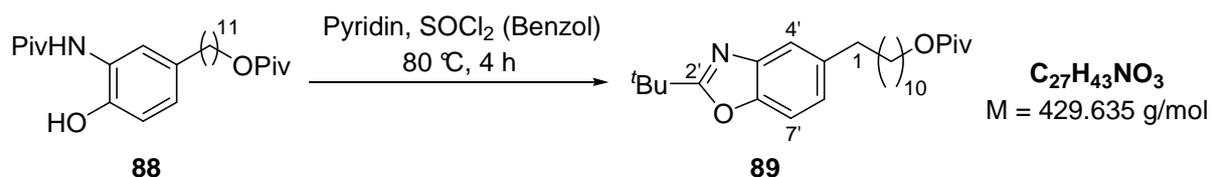
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9), 27.3 [q, $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.9 [q, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.7 (t, C-10), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 31.7 (t, C-2), 35.1 (t, C-1), 38.9 [s, $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 39.6 [s, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 64.6 (t, C-11), 119.6 (d, C-5'), 122.0 (d, C-2'), 125.3 (s, C-3'), 127.1 (d, C-6'), 135.2 (s, C-1'), 146.8 (s, C-4'), 178.8 (s, C=O), 178.9 (s, C=O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H, N-H), 3166 (br, N-H), 3043 (w, C-H), 2973 (m, C-H), 2922 (s, C-H), 2852 (m, C-H), 1719 (s, C=O), 1639 (s, C=O), 1597 (m), 1547 (m), 1442 (m), 1382 (w), 1287 (s), 1175 (s), 1107 (w), 1034 (w), 931 (w), 823 (w), 670 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 447 (61) [M^+], 363 (57) [$C_{22}H_{37}NO_3^+$], 279 (12), 122 (14) [$C_7H_8NO^+$], 85 (21) [$C_4H_9O^+$], 57 (100) [$C_4H_9^+$].

HRMS (EI) $C_{27}H_{45}NO_4$ ber.: 447.3349
gef.: 447.3336.

11-(2-*tert*-Butylbenzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (89**)^[42,103]**



Zu einer Lösung aus 11-(4-Hydroxy-3-pivalamidophenyl)undecylpivalat (**88**) (41.1 mg, 91.8 μmol , 1.0 Äq.) in 0.6 mL Benzol werden 44.4 μL Pyridin (43.6 mg, 551 μmol , 6.5 Äq.) und anschließend tropfenweise 19.9 μL Thionylchlorid (32.7 mg, 275 μmol , 3.0 Äq.) zuge tropft und für vier Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden die flüchtigen Bestandteile (Thionylchlorid, Benzol, Pyridin) abdestilliert und der Rückstand in 15 mL 1 N Salzsäure aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 20 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 8 cm, P/EtOAc = 95/5) erhält man 38.4 mg (89.4 μmol , 97%) des Benzoxazols **89** als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.67$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 [s, 9 H, $\text{OC(O)C(CH}_3)_3$], 9 H, 1.21-1.39 (m, 14 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.48 [s, 9 H, $\text{C-2}'\text{-C(CH}_3)_3$], 1.52-1.69 (m, 4 H, H-2, H-10), 2.69 (t, 2 H, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, H-1), 4.04 (t, 2 H, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, H-11), 7.09 (dd, 1 H, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J = 1.5 \text{ Hz}$, H-6'), 7.36 (d, 1 H, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, H-7'), 7.48 (d, 1 H, $^4J = 1.5 \text{ Hz}$, H-4').

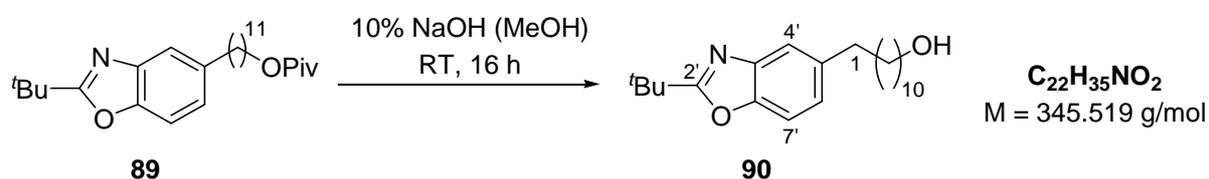
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.0 (t, C-9), 27.3 [q, $\text{C(O)C(CH}_3)_3$], 28.6 [q, $\text{C-2}'\text{-C(CH}_3)_3$], 28.7 (t, C-10), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 32.1 (t, C-2), 34.3 [s, $\text{C-2}'\text{-C(CH}_3)_3$], 36.0 (t, C-1), 38.9 [s, $\text{C(O)C(CH}_3)_3$], 64.6 (t, C-11), 109.8 (d, C-7'), 119.2 (d, C-4'), 125.1 (d, C-6'), 139.1 (s, C_{ar}), 141.5 (s, C_{ar}), 149.3 (s, C_{ar}), 173.7 (s, C-2'), 178.8 (s, C=O).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3025 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 2972 (s, C-H), 2927 (s, C-H), 2855 (s, C-H), 1729 (s, C=O), 1565 (s), 1479 (m), 1459 (m), 1437 (w), 1364 (w), 1284 (m), 1154 (s), 1106 (m), 1034 (w), 930 (w), 804 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 429 (80) [M^+], 328 (68) [(M -OPiv) $^+$], 258 (17), 202 (100) [(M -(CH_2) $_9$ OPiv) $^+$], 189 (50) [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}^+$], 132 (31) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}^+$], 57 (19) [C_4H_9^+].

HRMS (EI) ($\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_3$) ber.: 429.3243
gef.: 429.3245.

11-(2-*tert*-Butylbenzo[*d*]oxazol-5-yl)undecan-1-ol (**90**)^[122]



Eine Lösung aus 11-(2-*tert*-Butylbenzo[*d*]oxazol-5-yl)undecylpivalat (**89**) (632 mg, 1.83 mmol) in 17 mL 10%iger methanolischer Natriumhydroxidlösung wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 × 75 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 × 25 cm, P/EtOAc = 90/10 → P/EtOAc = 80/20) erhält man 497 mg (1.44 mmol, 75%) des Alkohols **90** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.27$ (P/EtOAc = 7/3) [UV/CAM].

Smp.: 59 °C (EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.21-1.37 (m, 14 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.48 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.51-1.67 (m, 4 H, H-2, H-10), 2.69 (t, 2 H, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, H-1), 3.59-3.67 (m, 2 H, H-11), 7.09 (dd, 1 H, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J = 1.5 \text{ Hz}$, H-6'), 7.36 (d, 1 H, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, H-7'), 7.48 (d, 1 H, $^4J = 1.5 \text{ Hz}$, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.9 (t, C-9), 28.6 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.2 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.5 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 32.1 (t, C-2),

33.0 (t, C-10), 34.3 [s, C-2'-C(CH₃)₃], 36.0 (t, C-1), 63.2 (t, C-11), 109.8 (d, C-7'), 119.2 (d, C-4'), 125.1 (d, C-6'), 139.1 (s, C_{ar}), 141.5 (s, C_{ar}), 149.3 (s, C_{ar}), 173.8 (s, C-2').

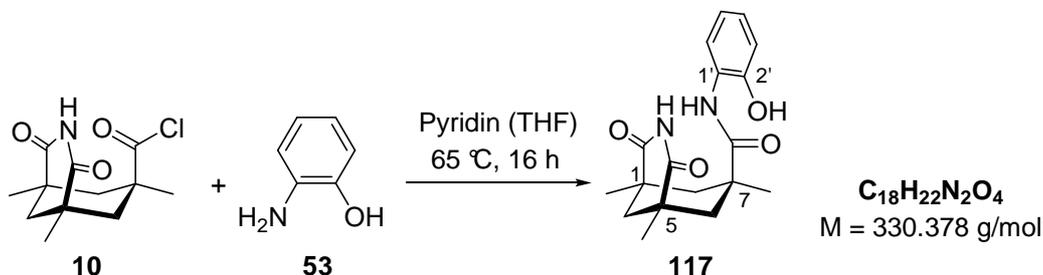
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3406 cm⁻¹ (s, O-H), 3031 (w, C-H), 2972 (m, C-H), 2921 (s, C-H), 2846 (s, C-H), 1560 (m), 1486 (w), 1459 (m), 1438 (w), 1326 (w), 1266 (w), 1147 (m), 1107 (m), 1057 (m), 940 (w), 819 (m), 801 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 345 (46) [M⁺], 315 (25) [(M-CH₂O)⁺], 258 (26) [C₁₇H₂₄NO⁺], 202 (100) [(M-(CH₂)₃OPiv)⁺], 189 (77) [C₁₂H₁₅NO⁺], 132 (82) [C₈H₆NO⁺].

HRMS (EI) (C₂₂H₃₅NO₂) ber.: 345.2668
 gef.: 345.2663.

4. Synthese des Benzoxazol-Templats **54**

(1*RS*,5*SR*)-*N*-(2-Hydroxyphenyl)-1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamid (**117**)^[42,103]



Zu einer Lösung aus 2-Aminophenol (**53**) (92.6 mg, 840 μmol , 1.2 Äq.) in 8 mL Tetrahydrofuran werden 1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonylchlorid (**10**) (180 mg, 700 μmol , 1.0 Äq.) und 90.4 μL Pyridin (88.6 mg, 1.12 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben und für 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 30 mL 1 N Salzsäure versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 \times 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 \times 10 cm, P/EtOAc = 70/30 \rightarrow P/EtOAc = 10/90) erhält man 197 mg (596 μmol , 85%) des Amids **117** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.43$ (P/EtOAc = 3/7) [UV/CAM].

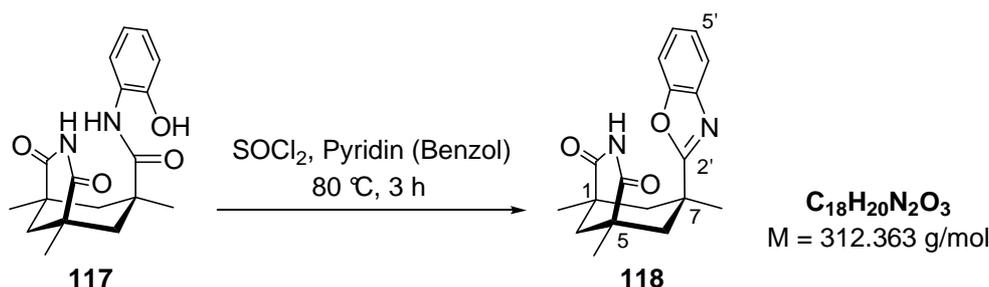
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 6 H, C-1- CH_3 , C-5- CH_3), 1.21 (s, 3 H, C-7- CH_3), 1.30 (d, 2 H, $^2J = 14.0$ Hz, C-6-*HH*, C-8-*HH*); 1.43 (d, 1 H, $^2J = 12.9$ Hz, C-9-*HH*), 1.91 (d, 1 H, $^2J = 12.9$ Hz, C-9-*HH*), 2.59 (d, 2 H, $^2J = 14.0$ Hz, C-6-*HH*, C-8-*HH*), 6.77 (virt t, 1 H, $^3J \cong 7.6$ Hz, C-5'), 6.82 (d, 1 H, $^3J = 8.0$ Hz, H-3'), 6.98 (virt t, 1 H, $^3J \cong 7.7$ Hz, H-4'), 7.48 (d, 1 H, $^3J = 7.8$ Hz, H-6'), 8.67 (s, 1 H, NH-C-1'), 9.25 (s, 1 H, OH), 10.34 (s, 1 H, N-3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 24.4 (q, C-1- CH_3 , C-5- CH_3), 31.1 (q, C-7- CH_3), 42.3 (s, C-1, C-5), 43.1 (t, C-6, C-8), 43.4 (t, C-9), 115.9 (d, C-5'), 118.9 (d, C-3'), 124.4 (d, C-6'), 125.3 (d, C-4'), 126.0 (s, C-2'), 149.0 (s, C-1'), 173.4 (s, C-7- $\text{C}=\text{O}$), 176.8 (s, C-2, C-4).*

*Signal des quartären Kohlenstoffatoms C-7 fehlt. Eine Überlagerung mit dem Lösungsmittelsignal ist möglich.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten weichen geringfügig von den in der Literatur angegebenen Daten ab.^[42] Aufgrund der fehlenden Information über das verwendete deuterierte Lösungsmittel kann ein unterschiedlich verwendetes Lösungsmittel zu den geringen Abweichungen führen.

(1*RS*,5*SR*)-7-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion
(118)^[42,103]



Zu einer Suspension aus *N*-(2-Hydroxyphenyl)-1,5,7-trimethyl-2,4-dioxo-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-7-carboxamid (**117**) (180 mg, 545 μmol , 1.0 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) in 8.5 mL Benzol werden 198 μL Thionylchlorid (325 mg, 2.73 mmol, 5.0 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) und 286 μL Pyridin (280 mg, 3.54 mmol, 6.5 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) zugegeben und für drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung eingeeengt und in 50 mL Dichlormethan aufgenommen. Nach Zugabe von 30 mL 1 N Salzsäure und Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

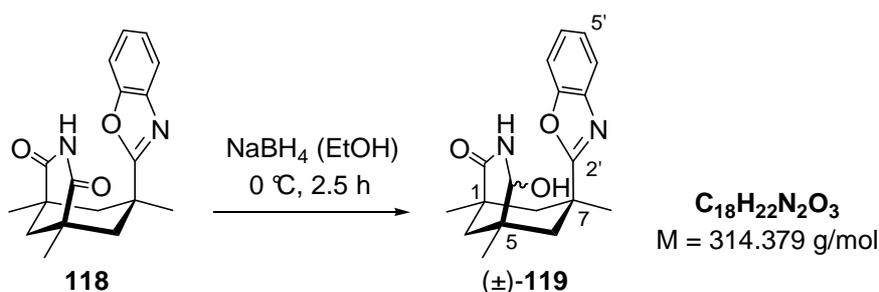
DC: $R_f = 0.49$ (P/EtOAc = 3/7) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.31 (s, 6 H, C-1- CH_3 , C-5- CH_3), 1.40 (s, 3 H, C-7- CH_3), 1.49 (d, 2 H, $^2J = 14.5 \text{ Hz}$, C-6-*HH*, C-8-*HH*), 1.48 (d, 1 H, $^2J = 13.3 \text{ Hz}$, C-9-*HH*), (d virt t, 1 H, $^2J = 13.3 \text{ Hz}$, $^4J \cong 2.0 \text{ Hz}$, C-9-*HH*), 3.10 (d, 2 H, $^2J = 14.5 \text{ Hz}$, C-6-*HH*, C-8-*HH*), 6.99 (s, 1H, NH), 7.24-7.30 (m, 2 H, H-5', H-6'), 7.42-7.48 (m, 1 H, H-7'), 7.61-7.67 (m, 1 H, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.7 (q, C-1- CH_3 , C-5- CH_3), 32.8 (q, C-7- CH_3), 37.4 (s, C-7), 40.2 (s, C-1, C-5), 44.7 (t, C-9), 44.9 (t, C-6, C-8), 110.8 (d, C-7'), 120.2 (d,

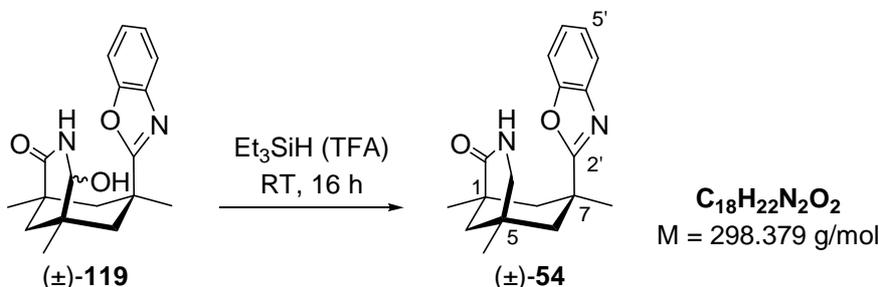
C-4'), 124.5 (d, C-6'*), 125.0 (d, C-7'*), 141.0 (s, C-3'a), 150.3 (s, C-7'a), 169.3 (s, C-2'), 175.9 (s, C-2, C-4).

(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-7-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-4-hydroxy-1,5,7-trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on (119) ^[42,103]



Zu einer Lösung aus dem Rohprodukt von 7-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion (**118**) (545 μmol , 1.0 Äq.) in 15 mL Ethanol bei 0 °C wird Natriumborhydrid (322 mg, 8.52 mmol, 40 Äq.) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben und bei 0 °C für zwei Stunden gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 50 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2 \times 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-7-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on (54) ^[42,103]



Zu einer Lösung aus dem Rohprodukt von 7-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-4-hydroxy-1,5,7-trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**119**) (545 μmol , 1.0 Äq.) in 5 mL Trifluoressigsäure werden 738 μL Triethylsilan (538 mg, 4.63 mmol, 8.5 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, weiteres festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben bis die Lösung alkalisch reagiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3×100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2×8 cm, P/EtOAc = 50/50) erhält man 153 mg (513 μ mol, 94%) des Lactams **54** in racemischer Form als farblosen Feststoff. Die Trennung der beiden Enantiomere erfolgt mittels semipräparativer HPLC an chiraler stationärer Phase (Daicel ChiralCel AD, 250×20.0 mm, *n*-Hexan/*i*PrOH = 50/50).

DC: $R_f = 0.23$ (P/EtOAc = 1/9) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.06 (s, 3 H, C-5- CH_3), 1.20 (s, 3 H, C-1- CH_3), 1.30-1.37 (m, 5 H, C-8-*HH*, C-9-*HH*, C-7- CH_3), 1.41 (dd, 1 H, $^2J = 14.0$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, C-6-*HH*), 1.73 (dt, 1 H, $^2J = 12.8$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, C-9-*HH*), 2.86-3.01 (m, 3 H, C-4-*HH*, C-6-*HH*, C-8-*HH*), 3.24 (dt, 1 H, $^2J = 11.8$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, C-4-*HH*), 4.78 (s, 1 H, NH), 7.23-7.27 (m, 2 H, H-5', H-6'), 7.46-7.50 (m, 1 H, H-7'), 7.58-7.63 (m, 1 H, H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.3 (q, C-1- CH_3), 29.3 (q, C-5- CH_3), 30.9 (s, C-5), 33.5 (q, C-7- CH_3), 37.8 (s, C-7), 38.5 (s, C-1), 45.3 (t, C-9), 46.1 (t, C-8), 47.3 (t, C-6), 52.9 (t, C-4), 111.0 (d, C-7'), 119.5 (d, C-4'), 124.1 (d, C-6'*), 124.5 (d, C-7'*), 141.3 (s, C-3'a), 150.4 (s, C-7'a), 171.2 (s, C-2'), 175.0 (s, C-2).

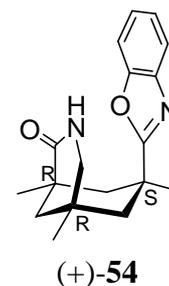
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[42]

(+)-(1*R*,5*R*,7*S*)-7-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on
[(+)-**54**]

HPLC: $t_R = 6.2$ min (AD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH = 50/50).

Ausbeute: 72.6 mg (47%).

Reinheit: >99% *ee*.

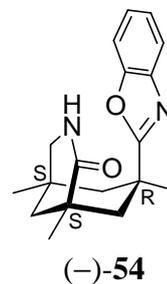


(-)-(1*S*,5*S*,7*R*)-7-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on
[(-)-**54**]

HPLC: $t_R = 8.2$ min (AD-H, *n*-Hexan/^{*i*}PrOH = 50/50).

Ausbeute: 69.0 mg (45%).

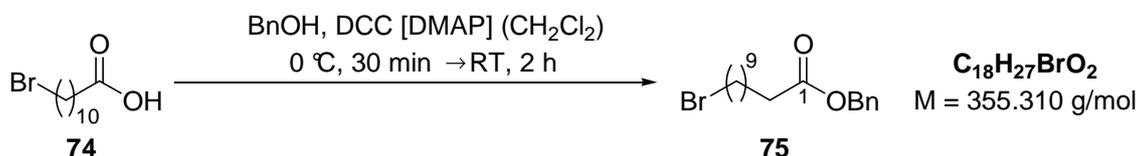
Reinheit: >99% *ee*.



5. Synthese von Testsubstraten und deren Immobilisierung auf Kieselgel

5.1. Testsubstrat mit Säure-Linker 78

11-Bromundecansäurebenzylester (75)^[139]



Zu einer Lösung aus 11-Bromundecansäure (**74**) (2.64 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL Dichlormethan bei 0 °C werden nacheinander 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (59.9 mg, 4.90 mmol, 4.9 mol%), 1.12 mL Benzylalkohol (1.07 g, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) und langsam *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (2.27 g, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben, für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend für zwei Stunden bei Raumtemperatur. Die Suspension wird filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (4 × 15 cm, P/EtOAc = 10/1) erhält man 3.07 g (8.66 mmol, 87%) des Esters **75** als farblose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.62$ (P/EtOAc = 10/1) [CAM].

GC: $t_R = 17.9$ min.

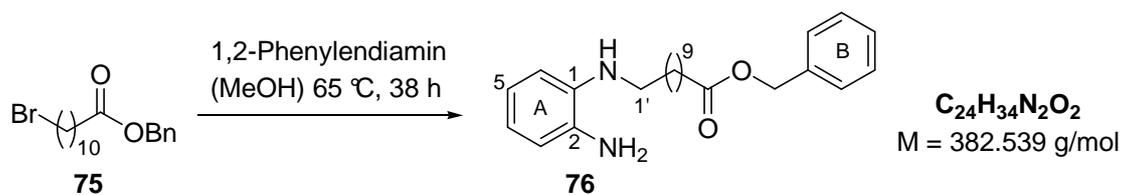
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.25-1.44 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.58-1.66 (m, 2 H, CH_{2,al}), 1.84 (virt quint, 2 H, ³*J* ≅ 6.8 Hz, CH_{2,al}), 2.35 (t, 2 H, ³*J* = 7.4 Hz, H-2), 3.40 (t, 2 H, ³*J* = 6.8 Hz, H-11), 5.11 (s, 2 H, OCH₂), 7.31-7.38 (m, 5 H, H_{ar}).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.1 (t, CH_{2,al}), 28.3 (t, CH_{2,al}), 28.9 (t, CH_{2,al}), 29.2 (t, CH_{2,al}), 29.3 (t, CH_{2,al}), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 33.0 (t, CH_{2,al}), 34.2 (t, CH_{2,al}), 34.5 (t, CH_{2,al}), 66.2 (t, OCH₂), 128.3 (d, CH_{ar}), 128.3 (d, CH_{ar}), 128.7 (d, CH_{ar}), 136.3 (s, C_{ar}), 173.8 (s, C-1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3034$ cm⁻¹ (w, C-H), 2928 (vs, C-H), 2854 (s, C-H), 2118 (m), 1736 (vs, C=O), 1456 (m), 1242 (m), 1164 (S), 735 (w), 697 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 (2) [M⁺], 247 (11) [(M-C₇H₇O)⁺], 108 (80) [C₇H₈O⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 55 (16).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[139,189]

11-(2-Aminoanilino)undecansäurebenzylester (76)^[140]

Eine Lösung aus 1,2-Phenyldiamin (1.53 g, 14.2 mmol, 2.0 Äq.) in 80 mL Methanol wird unter Rückfluss gekocht. Dabei wird über einen Zeitraum von zwei Stunden eine Lösung aus 11-Bromundecansäurebenzylester (**75**) (2.52 g, 7.09 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL Methanol zugetropft und für weitere 36 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit 100 mL 0.5 N Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (4 × 50 mL), die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (5 × 20 cm, P/EtOAc = 2/1) erhält man 1.51 g (3.93 mmol, 55%) des Alkylamins **76** als dunkelbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.65$ (P/EtOAc = 1/2) [CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.24-1.44 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.60-1.70 (m, 4 H, CH_{2,al}), 2.36 (t, 2 H, ³J = 7.5 Hz, H-10'), 3.10 (t, 2 H, ³J = 7.1 Hz, H-1'), 3.29 (s, 3 H, NH), 5.12 (s, 2 H, OCH₂), 6.64-6.73 (m, 3 H, CH_{ar-A}), 6.80-6.85 (m, 1 H, CH_{ar-A}), 7.30-7.37 (m, 5 H, CH_{ar-B}).

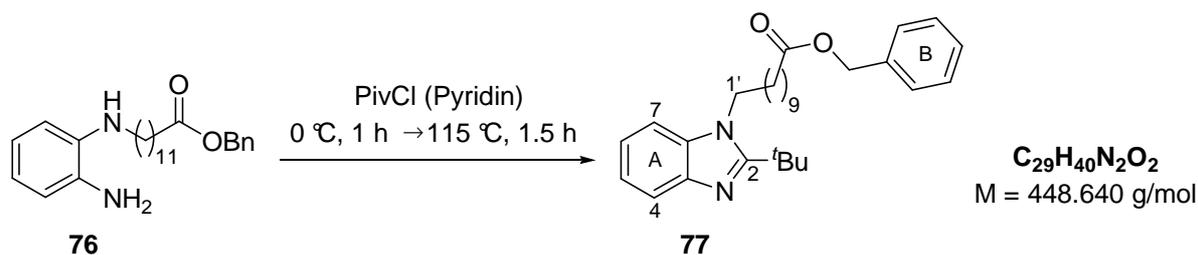
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.1 (t, CH_{2,al}), 27.4 (t, CH_{2,al}), 29.3 (t, CH_{2,al}), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t, CH_{2,al}), 36.5 (t, C-10'), 44.4 (t, C-1'), 66.2 (t, OCH₂), 111.8 (d, CH_{ar-A}), 116.6 (d, CH_{ar-A}), 118.4 (d, CH_{ar-A}), 120.9 (d, CH_{ar-A}), 128.3 (d, CH_{ar-B}), 128.3 (d, CH_{ar-B}), 128.7 (d, CH_{ar-B}), 134.1 (s, C_{ar}), 138.3 (s, C_{ar}), 138.4 (s, C_{ar}), 173.8 (s, C-11').

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3405 \text{ cm}^{-1}$ (br, N-H), 3338 (br, N-H), 3031 (w, C-H), 2925 (vs, C-H), 2854 (s, C-H), 2361 (w), 1732 (vs, C=O), 1599 (m), 1514 (s), 1455 (m), 1269 (m), 737 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 382 (72) [M⁺], 121 (100) [C₇H₉N₂⁺], 108 (10) [C₇H₈O⁺], 91 (16) [C₇H₇⁺], 77 (3) [C₆H₅⁺].

HRMS (EI) (C₂₄H₃₄N₂O₂) ber.: 382.2620

gef.: 382.2618.

11-[2-(*tert*-Butyl)-1*H*-1,3-benzimidazol-1-yl]undecansäurebenzylester (**77**)^[141]

Zu einer Lösung aus 11-(2-Aminoanilino)undecansäurebenzylester (**76**) (1.51 g, 3.93 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL Pyridin bei 0 °C werden über einen Zeitraum von einer Stunde 484 μL Pivaloylchlorid (474 mg, 3.93 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und für eineinhalb Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL Wasser und anschließend mit 4 mL 20%iger Natriumhydroxidlösung versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (4 \times 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL Wasser und anschließend mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (4 \times 20 cm, P/EtOAc = 2/1) erhält man 1.48 g (3.31 mmol, 84%) des Benzimidazols **77** als bräunliches Öl.

DC: $R_f = 0.28$ (P/EtOAc = 3/1) [CAM].

GC: $t_R = 33.3 \text{ min}$ [HOCHTEMP].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.24-1.51 (m, 12 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.56 (s, 9 H, CH_3), 1.61-1.72 (m, 2 H, H-9'), 1.81-1.93 (m, 2 H, H-2'), 2.36 (t, 2 H, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, H-10'), 4.21-4.32 (m, 2 H, H-1'), 5.12 (s, 2 H, CH_2O), 7.19-7.31 (m, 3 H, $\text{CH}_{\text{ar-A}}$), 7.31-7.43 (m, 5 H, $\text{CH}_{\text{ar-B}}$), 7.73-7.81 (m, 1 H, $\text{CH}_{\text{ar-A}}$).

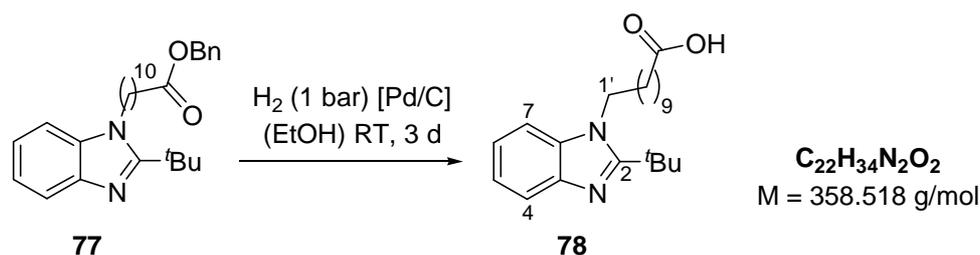
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.1 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 27.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.2 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (q, CH_3), 34.2 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}^{**}$), 34.5 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^{**}$), 45.8 (t, C-1'), 66.2 (t, CH_2O), 109.5 (d, $\text{CH}_{\text{ar-A}}$), 119.7 (d, $\text{CH}_{\text{ar-A}}$), 121.7 (d, $\text{CH}_{\text{ar-A}}$), 122.1 (d, $\text{CH}_{\text{ar-A}}$), 128.3 (d, $\text{CH}_{\text{ar-B}}$), 128.3 (d, $\text{CH}_{\text{ar-B}}$), 128.7 (d, $\text{CH}_{\text{ar-B}}$), 136.3 (s, $\text{C}_{\text{ar-A}}^*$), 136.5 (s, $\text{C}_{\text{ar-B}}^*$), 142.0 (s, $\text{C}_{\text{ar-A}}^*$), 160.6 (s, C-2), 173.8 (s, C-11').

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3038 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 2927 (vs, C-H), 2854 (s, C-H), 1736 (vs, C=O), 1457 (s), 1357 (s), 1256 (s), 1165 (s), 1009 (w), 746 (s), 698 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 448 (64) [M^+], 433 (49) [$(M-CH_3)^+$], 391 (75) [$(M-C_4H_9)^+$], 257 (89) [$(M-(CH_2)_4OCOBn)^+$], 201 (100) [$(M-(CH_2)_8OCOBn)^+$], 159 (59), 91 (80) [$C_7H_7^+$].

HRMS (EI) ($C_{29}H_{40}N_2O_2$): ber.: 448.3090
gef.: 448.3081.

11-[2-(*tert*-Butyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]undecansäure (**78**)^[142]



Zu einer Lösung aus 11-[2-(*tert*-Butyl)-1*H*-1,3-benzimidazol-1-yl]undecansäurebenzylester (**77**) (1.41 g, 3.15 mmol, 1.0 Äq.) in 150 mL Ethanol wird 10% Palladium auf Kohle (144 mg, 135 μmol , 4.3mol%) zugegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur für drei Tage stark gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mehrmals mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($3 \times 15 \text{ cm}$, P/EtOAc = 1/2 \rightarrow EtOAc) erhält man 850 mg (2.37 mmol, 75%) der Säure **78** als farblosen Feststoff. Der Katalysator Palladium auf Kohle kann nach Trocknung im Vakuum für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

DC: $R_f = 0.34$ (P/EtOAc = 1/1) [Bromkresolgrün/UV].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.24-1.50 (m, 12 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.55 (s, 9 H, CH_3), 1.61-1.67 (m, 2 H, H-9'), 1.81-1.90 (m, 2 H, H-2'), 2.36 (t, 2 H, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, H-10'), 4.24-4.28 (m, 2 H, H-1'), 7.19-7.29 (m, 3 H, CH_{ar}), 7.74-7.78 (m, 1 H, CH_{ar}).

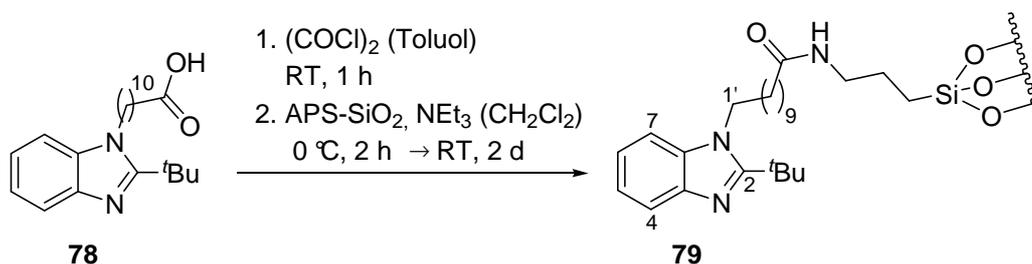
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.0 (t, C-9'), 27.2 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.2 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (q, CH_3), 34.3 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 34.4 (t, C-10'), 45.8 (t, C-1'), 109.6 (d, CH_{ar}), 119.4 (d, CH_{ar}), 122.0 (d, CH_{ar}), 122.4 (d, CH_{ar}), 136.2 (s, C-3a*), 141.3 (s, C-7a*), 160.4 (s, C-2), 178.6 (s, C-11').

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2977 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 2927 (vs, C-H), 2853 (s, C-H), 1992 (w), 1706 (s, C=O), 1472 (s), 1400 (m), 1255 (s), 1200 (m), 1098 (m), 753 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 358 (44) [M^+], 343 (58) [$(M-CH_3)^+$], 301 (87) [$(M-C_4H_9)^+$], 257 (58) [$(M-(CH_2)_4COOH)^+$], 201 (100) [$(M-(CH_2)_8COOH)^+$], 159 (71) [$(M-(CH_2)_{11}COOH)^+$].

HRMS (EI) ($C_{22}H_{34}N_2O_2$) ber.: 358.2620
gef.: 358.2613.

11-[2-(*tert*-Butyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]undecansäure auf 3-Aminopropylsilyl-gebundenem Kieselgel (**79**)^[138]



Zu einer Lösung aus 11-[2-(*tert*-Butyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]undecansäure (**78**) (179 mg, 500 μ mol, 1.0 Äq.) in 1 mL Toluol werden bei Raumtemperatur 51.5 μ L Oxalylchlorid (76.2 mg, 600 μ mol, 1.2 Äq.) tropfenweise zugegeben und für eine Stunde gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile (Oxalylchlorid und Toluol) im Vakuum entfernt. Das erhaltene Säurechlorid **120** wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

Zu einer Suspension aus 3-Aminopropylsilyl-gebundenem Kieselgel (APS-SiO₂) (390 mg, 390 μ mol, 0.78 Äq.; Beladung 1.0 mmol g⁻¹, Porengröße 60 Å, Partikelgröße 40-63 μ m) in 5 mL Dichlormethan bei 0 °C werden 90.1 μ L Triethylamin (65.8 mg, 650 μ mol, 1.3 Äq.) und eine Lösung aus dem Säurechlorid **120** in 5 mL Dichlormethan zugegeben, für zwei Stunden bei 0 °C und anschließend für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Filtrerrückstand nacheinander mit Methanol, Wasser, 1 N HCl, Wasser, Methanol, Dichlormethan und *n*-Hexan gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man das immobilisierte Benzimidazol **79** als farblosen Feststoff (Beladung von **79** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.41 mmol g⁻¹).

Festkörper-¹H-NMR [300 MHz, Adamantan (extern)]: δ [ppm] = 0.18 (br, CH_{2,al}), 1.34 (br, CH₃, CH_{2,al}), 1.8 (br, CH_{2,al}), 4.4 (br, H-1', NHCH₂), 7.0 (br, CH_{ar}), 7.7 (br, CH_{ar}).

Festkörper-¹³C-NMR [300 MHz, Adamantan (extern)]: δ [ppm] = 10.3 (CH_{2,al}), 18.6 (CH_{2,al}), 21.9 (CH_{2,al}), 29.1 (CH₃, CH_{2,al}), 34.8 ((CH₃)₃C, C-10'), 42.5 (NHCH₂), 46.0 (C-1'), 59.9, 115.2 (CH_{ar}), 130.9, 133.6, 137.0 (C-3a*), 141.7 (C-7a*), 159.1 (C-2), 173.4 (C=O).

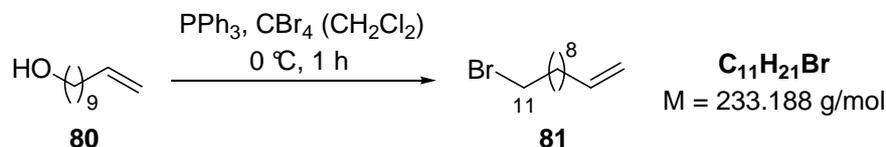
CHN gef.: C 16.43 H 3.00 N 2.58.

APS-SiO₂ (Ausgangsmaterial)

CHN gef.: C 9.43 H 2.14 N 1.73.

5.2. Testsubstrat mit Alken-Linker 83

11-Bromundec-1-en (**81**)^[147]



Zu einer Lösung aus Undec-10-en-1-ol (**80**) (5.86 g, 34.4 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL Dichlormethan bei 0 °C werden Triphenylphosphin (9.93 g, 37.9 mmol, 1.1 Äq.) und Tetrabrommethan (11.4 g, 34.4 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und bei 0 °C für eine Stunde gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in *n*-Pentan aufgenommen. Nach Filtration über Kieselgel erhält man 7.93 g (34.0 mmol, 99%) des Bromids **81** als farbloses Öl.

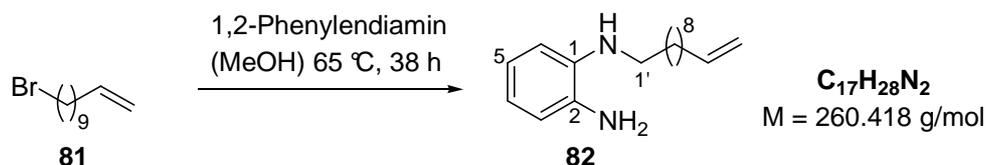
GC: $t_R = 10.6$ min.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.09-1.50 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.85 (virt quint, 2 H, ³J \cong 6.9 Hz, H-10), 2.04 (virt q, 2 H, ³J \cong 6.9 Hz, H-3), 3.40 (t, 2 H, ³J = 6.9 Hz, H-11), 4.93 (dd, 1 H, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.7 Hz, H-1-trans), 4.97 (dtd, 1 H, ³J = 17.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, ²J = 1.7 Hz, H-1-cis), 5.81 (ddt, 1 H, ³J = 17.0 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 6.7 Hz, H-2).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.3 (t, CH_{2,al}), 28.9 (t, CH_{2,al}), 29.1 (t, CH_{2,al}), 29.2 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 33.0 (t, CH_{2,al}), 33.9 (t, CH_{2,al}), 34.1 (t, CH_{2,al}), 114.3 (t, C-1), 139.3 (d, C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (1) [C₁₁H₂₁⁸¹Br⁺], 232 (1) [C₁₁H₂₁⁷⁹Br⁺], 150 (68) [C₅H₁₀⁸¹Br⁺], 148 (69) [C₅H₁₀⁷⁹Br⁺], 97 (53) [C₇H₁₃⁺], 83 (61) [C₆H₁₁⁺], 69 (100) [C₅H₉⁺], 55 (100) [C₄H₇⁺].

Die spektroskopischen Daten für das ¹H-NMR-Spektrum stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein. Die spektroskopischen Daten für das ¹³C-NMR-Spektrum weichen um je 5 ppm von den in der Literatur angegebenen Daten ab.^[147] Das angegebene Lösungsmittel (CDCl₃) und die Kalibrierungsmethode (Kalibrierung auf CDCl₃) stimmen mit der eigenen Messung überein. Dies lässt auf einen Fehler bei der Auswertung der in der Literatur angegebenen Daten schließen.

***N*¹-(Undec-10-enyl)phenylen-1,2-diamin (**82**)^[140]**

Eine Lösung aus 1,2-Phenylendiamin (1.08 g, 10.0 mmol, 2.0 Äq.) in 35 mL Methanol wird unter Rückfluss gekocht. Dabei wird über einen Zeitraum von zwei Stunden eine Lösung aus 11-Bromundece-1-en (**81**) (1.17 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in 55 mL Methanol zugetropft und für weitere 36 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit 70 mL 0.5 N Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (4 × 70 mL), die vereinigten organischen Phasen mit 70 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (4 × 20 cm, P/EtOAc = 90/10 mit 2 Vol.-% Triethylamin) erhält man 482 mg (1.85 mmol, 37%) des Alkylamins **82** als bräunliches Öl.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc = 3/1) [UV/CAM].

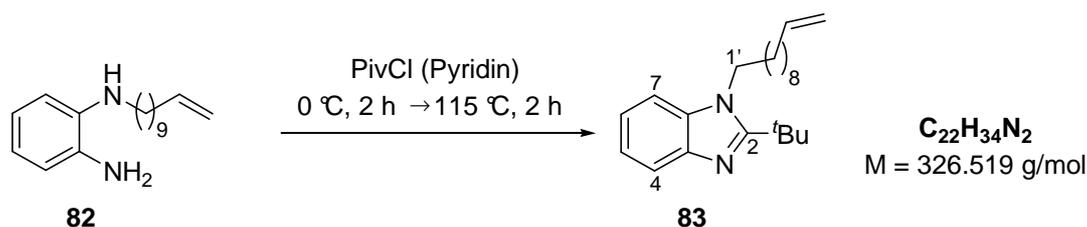
GC: $t_R = 16.4$ min.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23-1.48 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.67 (virt quint, 2 H, $^3J \cong 7.2$ Hz, H-2'), 2.05 (virt q, 2 H, $^3J \cong 6.8$ Hz, H-9'), 3.10 (t, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, H-1'), 3.32 (s, 3 H, NH), 4.94 (dd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.7$ Hz, H-11-trans), 5.00 (dtd, 1 H, $^3J = 17.0$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, $^2J = 1.7$ Hz, H-11-cis), 5.83 (ddt, 1 H, $^3J = 17.0$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, H-10), 6.65-6.74 (m, 3 H, H_{ar}), 6.82-6.88 (m, 1 H, H_{ar}).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.4 (t, CH_{2,al}), 29.1 (t, CH_{2,al}), 29.3 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.7 (t, CH_{2,al}), 29.9 (t, CH_{2,al}), 33.9 (t, C-9'), 44.4 (t, C-1'), 111.8 (d, CH_{ar}), 114.3 (t, C-11'), 116.6 (d, CH_{ar}), 118.4 (d, CH_{ar}), 120.9 (d, CH_{ar}), 134.2 (s, C_{ar}), 138.4 (s, C_{ar}), 139.4 (d, C-10').

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3333$ cm⁻¹ (s, N-H), 3073 (m, C-H), 2924 (vs, C-H), 2852 (s, C-H), 1640 (m, C=C), 1621 (m), 1599 (m), 1514 (vs), 1455 (s), 1269 (s), 909 (m), 738 (s).

| | | | |
|--|-------|---------|----------|
| CHN (C ₁₇ H ₂₈ N ₂) | ber.: | C 78.41 | H 10.84 |
| | gef.: | C 78.22 | H 10.64. |

2-tert-Butyl-1-(undec-10-enyl)-1H-benzo[d]imidazol (83**)**^[141]

Zu einer Lösung aus *N*¹-(Undec-10-enyl)phenylen-1,2-diamin (**82**) (300 mg, 1.15 mmol, 1.0 Äq.) in 0.7 mL Pyridin bei 0 °C werden über einen Zeitraum von zwei Stunden 141 µL Pivaloylchlorid (138 mg, 1.15 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und anschließend für zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 3 mL Wasser und anschließend mit 1 mL 20%iger Natriumhydroxid-lösung versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL Wasser und anschließend mit 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (2 × 25 cm, P/EtOAc = 90/10) erhält man 248 mg (760 µmol, 66%) des Benzimidazols **83** als dunkelbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.65$ (P/EtOAc = 1/1) [UV/CAM].

GC: $t_R = 23.2$ min [HOCHTEMP].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20-1.52 (m, 12 H, CH_{2,al}), 1.56 (s, 9 H, CH₃), 1.80-1.91 (m, 2 H, H-2'), 2.01-2.09 (m, 2 H, H-9'), 4.23-4.29 (m, 2 H, H-1'), 4.94 (ddt, 1 H, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, H-11'-trans), 5.00 (dtd, 1 H, ³*J* = 17.0 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, H-11'-cis), 5.82 (ddt, 1 H, ³*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, H-10'), 7.16-7.30 (m, 3 H, CH_{ar}), 7.71-7.79 (m, 1 H, CH_{ar}).

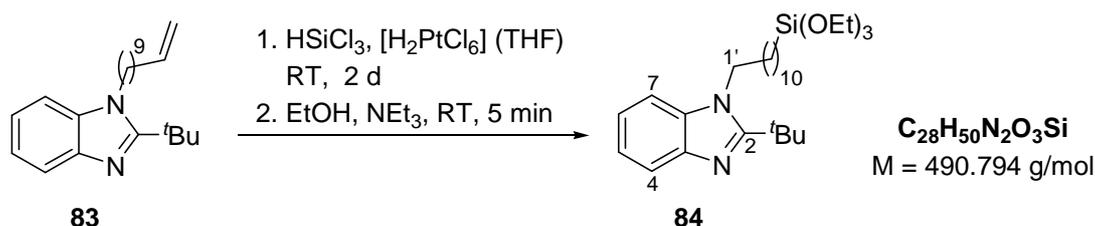
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.3 (t, CH_{2,al}), 29.0 (t, CH_{2,al}), 29.2 (t, CH_{2,al}), 29.4 (t, CH_{2,al}), 29.5 (t, CH_{2,al}), 29.6 (t, CH_{2,al}), 29.8 (t, CH_{2,al}), 30.0 (s, CH₃), 33.9 (t, C-9'*), 34.2 (s, C(CH₃)₃*), 45.8 (t, C-1'), 109.5 (d, CH_{ar}), 114.3 (t, C-11'), 119.7 (d, CH_{ar}), 121.7 (d, CH_{ar}), 122.1 (d, CH_{ar}), 136.5 (s, C_{ar}), 139.3 (d, C-10'), 142.0 (s, C_{ar}), 160.6 (s, C-2).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3063\text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 3038 (w, C-H), 2925 (vs, C-H), 2854 (s, C-H), 1640 (m, C=C), 1612 (m), 1461 (vs), 1396 (m), 1357 (s), 1284 (m), 1256 (m), 908 (s), 745 (vs), 726 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 326 (34) [M^+], 311 (75) [($M-CH_3$) $^+$], 269 (84) [$C_{18}H_{25}N_2^+$], 215 (50) [($M-C_8H_{15}$) $^+$], 201 (100) [($M-C_9H_{17}$) $^+$], 159 (67) [$C_{10}H_{11}N_2^+$], 132 (46) [$C_8H_8N_2^+$].

CHN ($C_{22}H_{34}N_2$) ber.: C 80.93 H 10.50
gef.: C 81.00 H 10.60.

2-*tert*-Butyl-1-(11-(triethoxysilyl)undecyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (84**)**^[148,149]



Zu einer Lösung aus 2-*tert*-Butyl-1-(undec-10-enyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**83**) (98.0 mg, 300 μmol , 1.0 Äq.) in 0.5 mL Tetrahydrofuran werden 45.5 μL Trichlorsilan (61.0 mg, 450 μmol , 1.5 Äq.) und Hexachloroplatinsäure (5.8 mg, 14 μmol , 4.7mol%) zugegeben und für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 mL Tetrahydrofuran versetzt und die flüchtigen Bestandteile (Trichlorsilan, Tetrahydrofuran) abdestilliert. Der Rückstand wird in 1 mL Ethanol aufgenommen und 1 mL Triethylamin zugegeben. Es wird für fünf Minuten gerührt, die flüchtigen Bestandteile (Ethanol, Triethylamin) werden abdestilliert und der Rückstand in 5 mL Diethylether suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert, mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (1 \times 25 cm, P/EtOAc = 10/1) erhält man 29.0 mg (59 μmol , 20%) des Silans **84** als farblosen Feststoff.

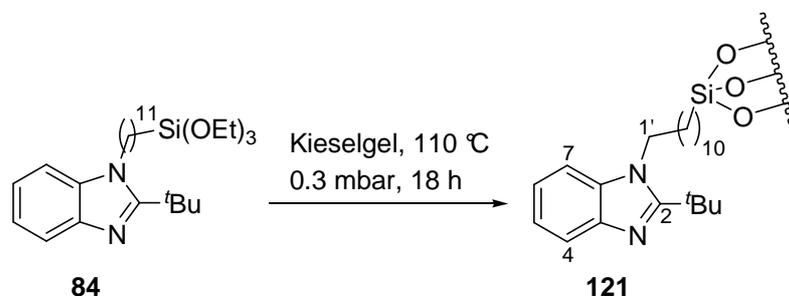
DC: $R_f = 0.65$ (P/EtOAc = 1/1) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.61-0.69 (m, 2 H, H-11'), 1.23 (t, 9 H, $^3J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.28-1.52 (m, 16 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 1.56 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.81-1.91 (m, 2 H, H-2'), 3.82 (q, 6 H, $^3J = 7.0$ Hz, OCH_2), 4.24-4.32 (m, 2 H, H-1'), 7.19-7.35 (m, 3 H, CH_{ar}), 7.74-7.80 (m, 1 H, CH_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.6 (t, C-11'), 18.4 (q, OCH_2CH_3), 22.9 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 27.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.4 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.6 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.8 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 29.9 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.3 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 34.2 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.8 (C-1'), 58.4 (t,

OCH₂), 109.5 (d, CH_{ar}), 119.7 (d, CH_{ar}), 121.7 (d, CH_{ar}), 122.1 (d, CH_{ar}), 136.5 (s, C_{ar}), 142.0 (s, C_{ar}), 160.6 (s, C-2).

2-*tert*-Butyl-1-(11-(triethoxysilyl)undecyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol auf Kieselgel (**121**)^[149]



Zu einer Lösung aus 2-*tert*-Butyl-1-(11-(triethoxysilyl)undecyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**84**) (14.0 mg, 28.5 μ mol) in 1 mL Dichlormethan wird Kieselgel (57 mg) zugegeben und die Suspension für eine Minute mit Ultraschall behandelt. Die Suspension wird nochmals kräftig geschüttelt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in einer Kugelrohrapparatur bei 110 °C und 0.2 Torr für 18 Stunden zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit wenig Methanol und anschließend mit Dichlormethan gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 28.0 mg (7.84 μ mol; Beladung von **121** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.28 mmol g⁻¹) des Siloxans **121** als farblosen Feststoff.

CHN gef.: C 8.02 H 1.73 N 0.71.

Kieselgel (Ausgangsmaterial)

CHN gef.: C <0.1 H 0.90 N 0.00.

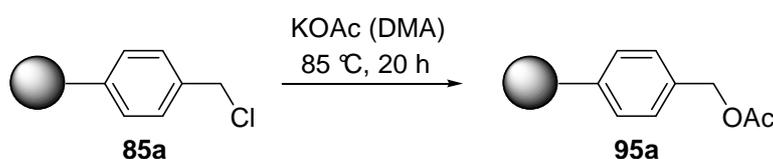
6. Synthese der Polymer-gebundenen Template

6.1. Polystyrol-Synthesen

Merrifield-Harz-gebundenes Trichloracetimidat **97a**

aus chlormethyliertem Merrifield-Harz **85a** (Beladung $1.0 \text{ mmol g}^{-1} \text{ Cl}$, Partikelgröße 32-40 mesh $\cong 400\text{-}500 \text{ }\mu\text{m}$, 1% quervernetzt mit DVB)

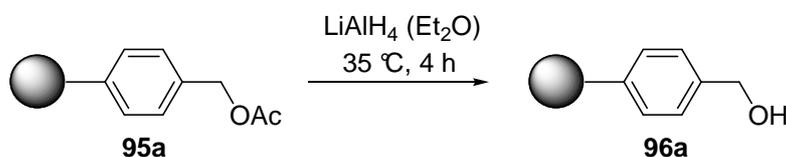
Acetoxymethyliertes Merrifield-Harz **95a**^[155]



Gemäß AAV 1 wird chlormethyliertes Merrifield-Harz **85a** (1.00 g, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) mit Kaliumacetat (128 mg, 1.30 mmol, 1.3 Äq.) in 10 mL *N,N*-Dimethylacetamid umgesetzt. Der Filtrückstand wird mit je 100 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 1.02 g des Esters **95a** als farblosen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3059 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 3025 (m, C-H), 2919 (s, C-H), 2846 (w, C-H), 1740 (s, C=O), 1601 (w), 1452 (s), 1226 (s), 1028 (m), 752 (vs), 697 (vs).

Hydroxymethyliertes Merrifield-Harz **96a**^[155]

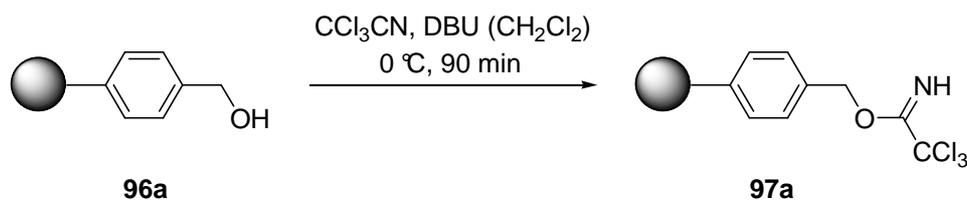


Gemäß AAV 2 wird acetoxymethyliertes Merrifield-Harz **95a** (285 mg, 285 μmol , 1.0 Äq.) mit Lithiumaluminiumhydrid (28.1 mg, 741 μmol , 2.6 Äq.) in 7.3 mL Diethylether umgesetzt. Es werden 25 mL des 1 N Schwefelsäure/1,4-Dioxangemischs ($v/v = 1/2$) zugesetzt und der Filtrückstand wird mit je 25 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 265 mg des Alkohols **96a** als farblosen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3433 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3060 (w, C-H), 3027 (m, C-H), 2925 (s, C-H), 1601 (vs), 1493 (s), 1452 (s), 1377 (m), 1116 (w), 1072 (w), 1029 (w), 757 (s), 696 (vs).

CHN gef.: C 83.04 H 7.40.

Merrifield-Harz-gebundenes Trichloracetimidat 97a^[100]



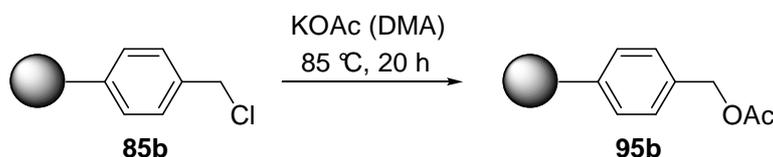
Gemäß AAV 3 wird hydroxymethyliertes Merrifield-Harz **96a** (300 mg, 300 μmol , 1.0 Äq) mit 602 μL Trichloracetonitril (866 mg, 6.00 mmol, 20 Äq.) und 44.8 μL 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (45.7 mg, 300 μmol , 1.0 Äq.) in 5 mL Dichlormethan umgesetzt. Der Filterrückstand wird mit je 20 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 333 mg des Trichloracetimidats **97a** (Beladung von **97a** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.77 mmol g⁻¹) als sandfarbenen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3423 \text{ cm}^{-1}$ (br, N-H), 3060 (w, C-H), 3026 (m, C-H), 2919 (s, C-H), 2851 (w, C-H), 1668 (s), 1601 (s), 1489 (s), 1452 (s), 1377 (w), 1295 (m), 1072 (m), 795 (w), 755 (m), 697 (vs).

CHN gef.: C 74.31 H 6.47 N 1.08.

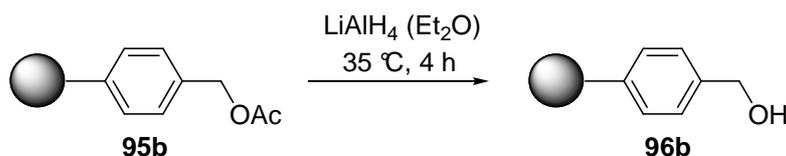
Merrifield-Harz-gebundene Trichloracetimide 97b

aus chlormethyliertem Merrifield-Harz **85b** (Beladung $1.7 \text{ mmol g}^{-1} \text{ Cl}$, Partikelgröße 200-400 mesh $\hat{=}$ 37-74 μm , 1% quervernetzt mit DVB)

Acetoxymethyliertes Merrifield-Harz 85b^[155]

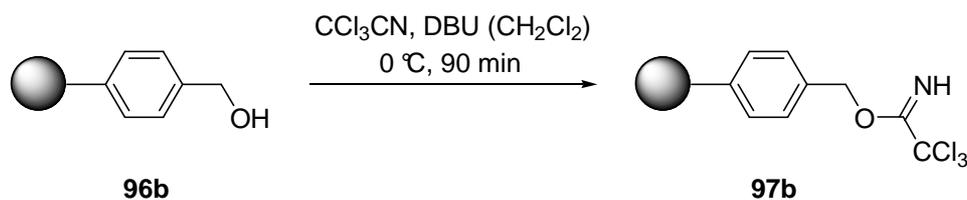
Gemäß AAV 1 wird chlormethyliertes Merrifield-Harz **85b** (4.00 g, 6.80 mmol, 1.0 Äq.) mit Kaliumacetat (868 mg, 8.84 mmol, 1.3 Äq.) in 40 mL *N,N*-Dimethylacetamid umgesetzt. Der Filtrückstand wird mit je 200 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 4.17 g des Esters **95b** als farblosen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3060 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 3026 (w, C-H), 2925 (s, C-H), 2856 (w, C-H), 1737 (vs, C=O), 1512 (w), 1493 (w), 1451 (m), 1379 (m), 1362 (m), 1225 (vs), 1020 (s), 965 (w), 762 (w), 701 (m).

Hydroxymethyliertes Merrifield-Harz 96b^[155]

Gemäß AAV 2 wird acetoxymethyliertes Merrifield-Harz **95b** (4.13 g, 7.02 mmol, 1.0 Äq.) mit Lithiumaluminiumhydrid (694 mg, 18.3 mmol, 2.6 Äq.) in 106 mL Diethylether umgesetzt. Es werden 100 mL des 1 N Schwefelsäure/1,4-Dioxangemischs (v/v = 1/2) zugesetzt und der Filtrückstand wird mit je 100 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 3.08 g des Alkohols **96b** als farblosen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3404 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3060 (w, C-H), 3026 (m, C-H), 2926 (s, C-H), 2854 (w, C-H), 1601 (m), 1493 (s), 1452 (s), 1028 (m), 758 (m), 698 (vs).

Merrifield-Harz-gebundenes Trichloracetimidat 97b^[100]

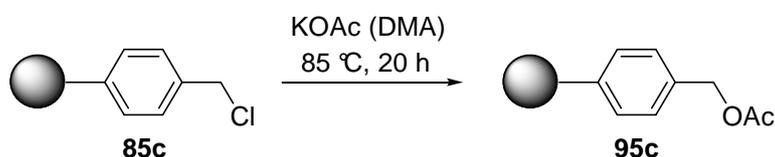
Gemäß AAV 3 wird hydroxymethyliertes Merrifield-Harz **96b** (2.00 g, 3.40 mmol, 1.0 Äq) mit 6.82 mL Trichloroacetonitril (9.82 g, 68.0 mmol, 20 Äq.) und 507 μL 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (518 mg, 3.40 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL Dichlormethan umgesetzt. Der Filtrückstand wird mit je 75 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 2.37 g des Trichloracetimidats **97b** (Beladung von **97b** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 1.44 mmol g^{-1}) als sandfarbenen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3344\text{ cm}^{-1}$ (w, N-H), 3060 (w, C-H), 3027 (m, C-H), 2922 (s, C-H), 2850 (w, C-H), 1663 (s, C=O), 1601 (w), 1494 (m), 1452 (m), 1377 (w), 1292 (s), 1074 (s), 996 (m), 795 (s), 698 (vs).

CHN gef.: C 71.93 H 5.83 N 2.01.

Merrifield-Harz-gebundene Trichloracetimide 97c

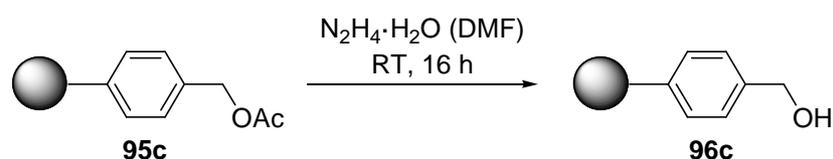
aus chlormethyliertem Merrifield-Harz **85c** (Beladung 4.5 mmol g^{-1} Cl, Partikelgröße 200-400 mesh \cong 37-74 μm , 1% quervernetzt mit DVB)

Acetoxymethyliertes Merrifield-Harz 95c^[155]

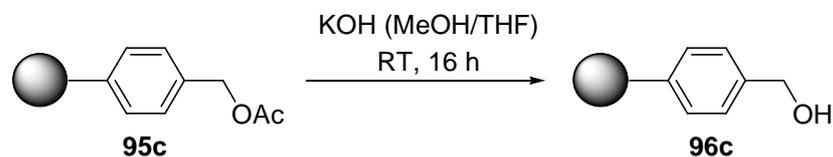
Gemäß AAV 1 wird chlormethyliertes Merrifield-Harz **85c** (4.00 g, 18.0 mmol, 1.0 Äq.) mit Kaliumacetat (2.30 g, 23.4 mmol, 1.3 Äq.) in 40 mL *N,N*-Dimethylacetamid umgesetzt. Der Filtrückstand wird mit je 200 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 3.89 g des Esters **95c** als farblosen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3060 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 3026 (m, C-H), 2924 (s, C-H), 2846 (w, C-H), 1739 (vs, C=O), 1601 (w), 1494 (m), 1452 (m), 1377 (w), 1358 (w), 1227 (vs), 1028 (s), 758 (s), 698 (vs).

Hydroxymethyliertes Merrifield-Harz **96c**^[155]

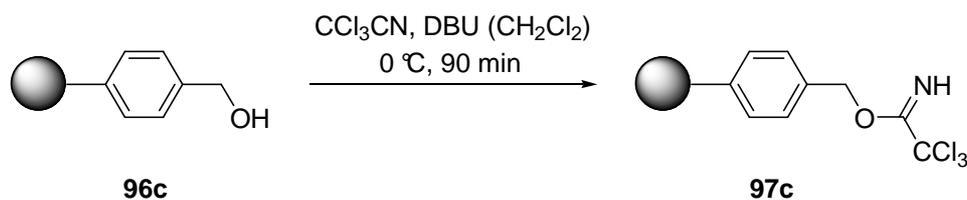


Zu einer Suspension aus acetoxymethyliertem Merrifield-Harz **95c** (1.00 g, 4.50 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 5.0 mL Hydrazinhydrat (5.2 g, 100 mmol, 23 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, der Filtrerrückstand mit je 25 mL Essigsäureethylester, 1,4-Dioxan, Methanol und Dichlormethan gewaschen und der erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 933 mg des Alkohols **96c** als farblosen Feststoff.



Zu einer Suspension aus acetoxymethyliertem Merrifield-Harz **95c** (2.33 g, 10.5 mmol, 1.0 Äq.) in 23 mL Tetrahydrofuran werden 10 mL 10%ige methanolische Kaliumhydroxid-lösung zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, der Filtrerrückstand mit je 50 mL Essigsäureethylester, 1,4-Dioxan, Methanol und Dichlormethan gewaschen und der erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 2.12 g des Alkohols **96c** als farblosen Feststoff.

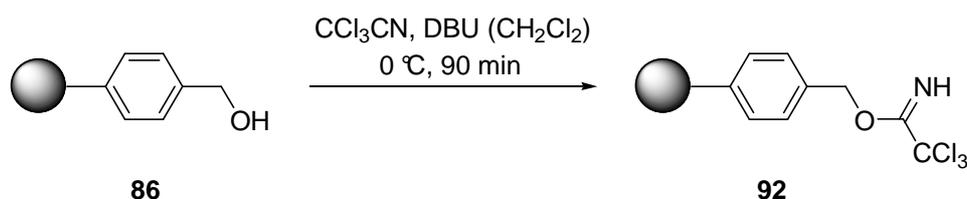
IR (neat): $\tilde{\nu} = 3351 \text{ cm}^{-1}$ (br, O-H), 3026 (m, C-H), 2924 (vs, C-H), 1605 (w), 1513 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1421 (m), 1212 (w), 1013 (s), 820 (m), 700 (s).

Merrifield-Harz-gebundenes Trichloracetimidat 97c^[100]

Gemäß AAV 3 wird hydroxymethyliertes Merrifield-Harz **96c** (2.00 g, 9.00 mmol, 1.0 Äq) mit 18.0 mL Trichloracetonitril (26.0 g, 180 mmol, 20 Äq.) und 1.34 mL 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1.37 g, 9.00 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL Dichlormethan umgesetzt. Der Filtrückstand wird mit je 75 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 2.26 g des Trichloracetimidats **97c** (Beladung von **97c** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 2.74 mmol g⁻¹) als sandfarbenen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3423\text{ cm}^{-1}$ (w, N-H), 3026 (w, C-H), 2924 (m, C-H), 1662 (s, C=O), 1452 (m), 1378 (m), 1291 (s), 1072 (s), 994 (m), 825 (m), 793 (s), 700 (s).

CHN gef.: C 55.12 H 4.25 N 3.85.

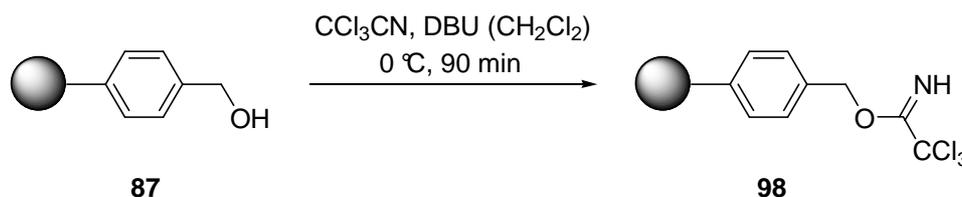
Wang-Trichloracetimidat 92

Gemäß AAV 3 wird Wang-Harz **86** (2.50 g, 7.25 mmol, 1.0 Äq; Beladung: 2.9 mmol g⁻¹ OH, Partikelgröße 100-200 mesh \cong 74-149 μm , 1% quervernetzt mit DVB) mit 14.5 mL Trichloracetonitril (20.9 g, 145 mmol, 20 Äq.) und 1.08 mL 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1.37 g, 9.00 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL Dichlormethan umgesetzt. Der Filtrückstand wird mit je 50 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 2.70 g des Trichloracetimidats **92** (Beladung von **92** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 2.36 mmol g⁻¹) als sandfarbenen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3336 \text{ cm}^{-1}$ (w, N-H), 3021 (w, C-H), 2922 (m, C-H), 2851 (w, C-H), 1662 (s, C=O), 1613 (m), 1513 (s), 1452 (m), 1378 (m), 1299 (s), 1243 (s), 1175 (m), 1074 (s), 1000 (m), 822 (m), 793 (vs), 701 (s).

CHN gef.: C 61.27 H 5.06 N 3.29.

JandaJel-Harz-gebundenes Trichloracetimidat **98**



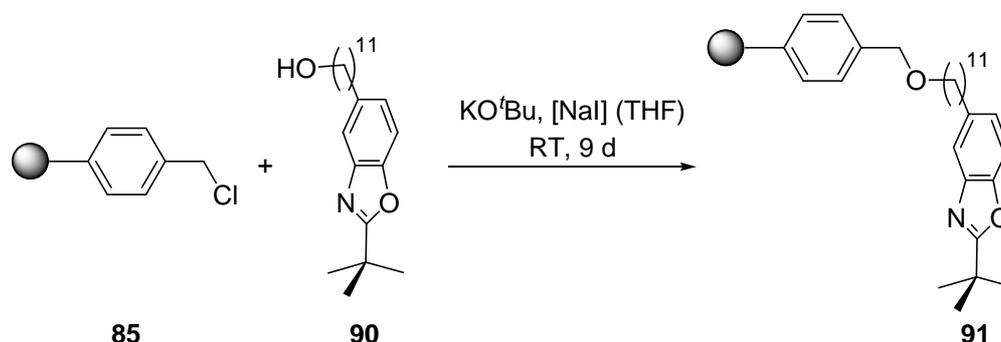
Gemäß AAV 3 wird hydroxymethyliertes JandaJel-Harz **87** [1.00 g, 1.00 mmol, 1.0 Äq; Beladung: 1.0 mmol g^{-1} OH, Partikelgröße 200-400 mesh $\hat{=}$ 37-74 μm , 2% quervernetzt mit α,ω -Bis(4-Vinylphenyl)poly(1,4-Butandiol)] mit 2.01 mL Trichloroacetonitril (2.89 g, 20.0 mmol, 20 Äq.) und 149 μL 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (152 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL Dichlormethan umgesetzt. Der Filtrerrückstand wird mit je 50 mL Lösungsmittel gewaschen. Man erhält 1.09 g des Trichloracetimidats **98** (Beladung von **98** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.96 mmol g^{-1}) als sandfarbenen Feststoff.

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3336 \text{ cm}^{-1}$ (w, N-H), 3060 (w, C-H), 3027 (m, C-H), 2922 (s, C-H), 2851 (w), 1664 (s, C=O), 1601 (m), 1494 (s), 1452 (s), 1296 (s), 1073 (s), 828 (m), 796 (s), 758 (s), 697 (vs).

CHN gef.: C 78.71 H 6.46 N 1.34.

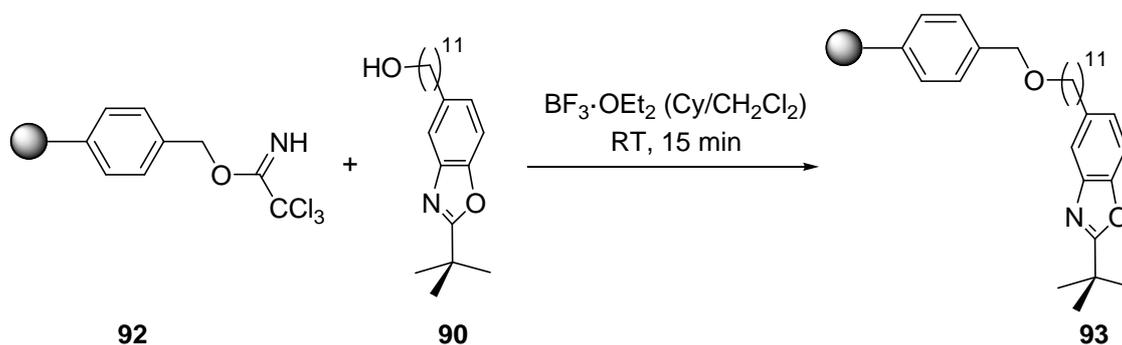
6.2. Immobilisierungsreaktionen auf Polystyrol-Harze

Merrifield-Harz-gebundenes Benzoxazol **91**^[98]



Zu einer Lösung aus 11-(2-*tert*-Butylbenzo[*d*]oxazol-5-yl)undecan-1-ol **90** (41.6 mg, 240 μmol , 2.4 Äq.) in 2.5 mL Tetrahydrofuran werden Kalium-*tert*-butanolat (27.0 mg, 240 μmol , 2.4 Äq.), Merrifield-Harz **85** (100 mg, 100 μmol , 1.0 Äq.; Beladung 1.0 mmol g^{-1} Cl, Partikelgröße 32-40 mesh $\hat{=}$ 400-500 μm , 1% quervernetzt mit DVB) und Natriumiodid (1.5 mg, 10 μmol , 10%mol) zugegeben und für neun Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 mL Wasser versetzt, filtriert und der Filtrückstand mit je 5 mL Methanol, Diethylether, Dichlormethan, Diethylether, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 61.9 mg des Merrifield-Harz-gebundenen Benzoxazols **91** (Beladung von **91** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.37 mmol g^{-1}) als farblosen Feststoff.

CHN gef.: C 74.31 H 6.47 N 1.08.

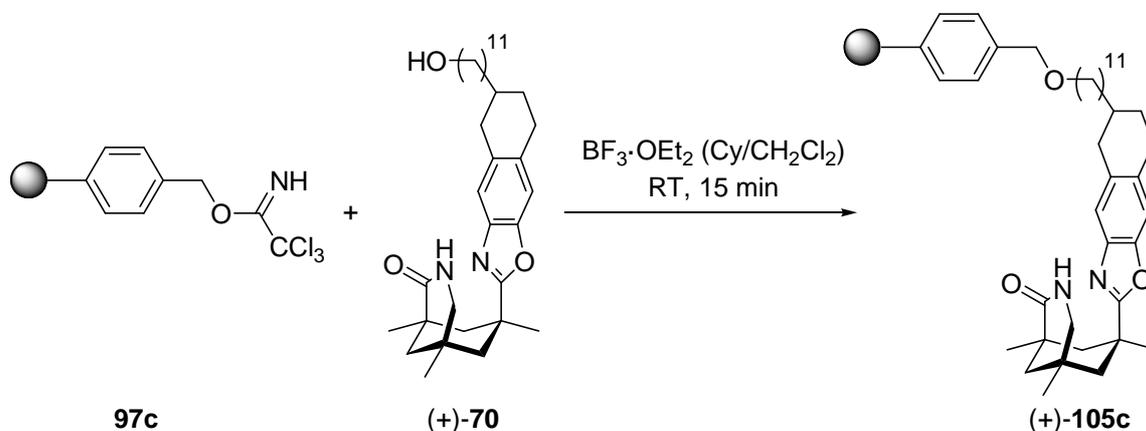
Wang-Harz-gebundenes Benzoxazol **93**^[100]

Gemäß AAV 4 wird eine Suspension aus Wang-Harz-gebundenem Trichloracetimidat **92** (50.0 mg, 37.0 μmol , 1.0 Äq.; Beladung 0.74 mmol g^{-1} , Partikelgröße 200-400 mesh $\hat{=}$ 37-74 μm , 1% quervernetzt mit DVB) in 0.75 mL Cyclohexan mit einer Lösung aus 11-(2-*tert*-Butylbenzo[*d*]oxazol-5-yl)undecan-1-ol **90** (25.6 mg, 74.0 μmol , 2.0 Äq.) in 0.75 mL Dichlormethan und 5.0 μL Bortrifluorid Etherat (5.8 mg, 41 μmol , 1.1 Äq.) umgesetzt. Es wird für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält das Wang-Harz-gebundene Benzoxazol **93** (Beladung von **93** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.34 mmol g^{-1}) als farblosen Feststoff.

CHN gef.: C 85.65 H 7.60 N 0.48.

Polystyrol-gebundene Template^[100]

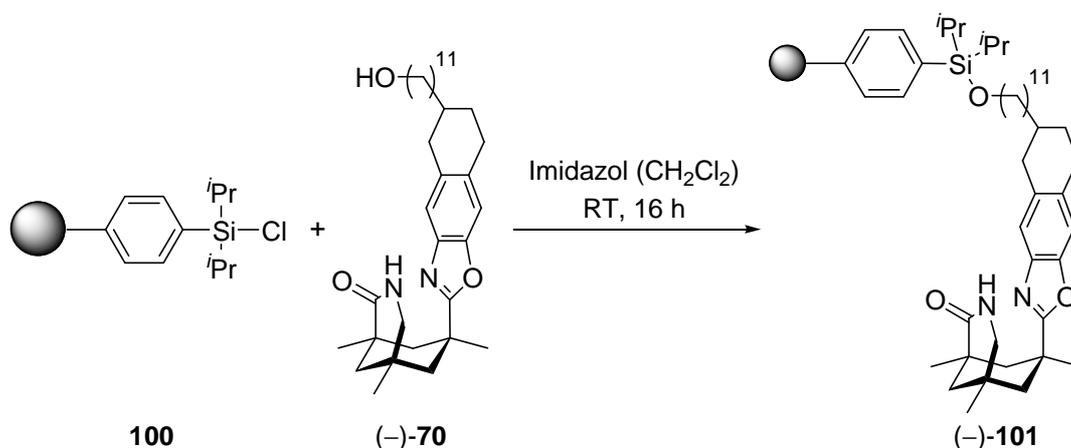
Exemplarische Vorschrift für die Immobilisierung des Templates **70** an ein Polystyrol-gebundenes Trichloracetimidat



Gemäß AAV 4 wird eine Suspension aus dem Merrifield-Harz-gebundenen Trichloracetimidat **97c** (100 mg, 274 μmol , 1.0 Äq.; Beladung 2.74 mmol g^{-1} , Partikelgröße 200-400 mesh $\hat{=}$ 37-74 μm , 1% quervernetzt mit DVB) in 1.5 mL Cyclohexan mit einer Lösung aus (+)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**] (471 mg, 900 μmol , 2.0 Äq.) in 1.5 mL Dichlormethan und 62.2 μL Bortrifluorid Etherat (70.3 mg, 495 μmol , 1.1 Äq.) umgesetzt. Es wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Man erhält 90.0 mg des Merrifield-Harz-gebundenen Templates (+)-**105** (Beladung von (+)-**105** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.89 mmol g^{-1}) als sandfarbenen Feststoff.

Die Produktbildung kann durch die Entstehung der charakteristischen Carbonylstreckschwingung bei 1707 cm^{-1} verfolgt werden.

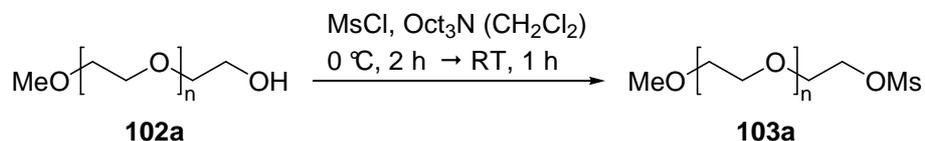
CHN gef.: C 67.10 H 6.40 N 2.49.

Polystyrol-gebundenes Templat (–)-**101**^[157]

Zu einer Lösung aus 7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(–)-**70**] (20.0 mg, 38.3 μmol , 1.0 Äq.) in 1.0 mL Dichlormethan werden Polystyrol-gebundenes Chlordi-*iso*-propylsilan **100** (27.2 mg, 38.3 μmol , 1.0 Äq.; Partikelgröße 100-200 mesh $\hat{=}$ 74-149 μm , 1% quervernetzt mit DVB) und Imidazol (5.2 mg, 77 μmol , 2.0 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Anschließend werden 1.5 mL Methanol zugegeben und bei Raumtemperatur für 72 Stunden gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser, Methanol, Diethylether, Dichlormethan, Diethylether, Methanol, Dichlormethan, Diethylether und *n*-Pentan gewaschen. Man erhält 18.9 mg des Polystyrol-gebundenen Templates (–)-**101** (Beladung von (–)-**101** bestimmt durch Elementaranalyse anhand des Stickstoffgehalts: 0.27 mmol g^{-1}) als farblosen Feststoff.

6.3. Polyethylenglykol-Synthesen

MPEG 2000-Mesylat **102a**^[159]

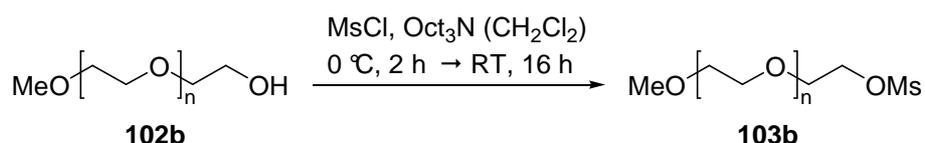


Gemäß AAV 5 wird eine Lösung aus MPEG 2000 **102a** (1.00 g, 500 μmol , 1.0 Äq.) in 10 mL Dichlormethan bei 0 °C mit 193 μL Methansulfonsäurechlorid (286 mg, 2.50 mmol, 5.0 Äq.) und 437 μL Trioctylamin (354 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt. Man erhält 820 mg des Mesylats **103a** (80%, 0.34 mmol g^{-1} OMs, 70% der OH-Gruppen mesyliert) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.07 (s, 2.1 H, CH_3SO_2), 3.36 (s, 3 H, CH_3O), 3.40-3.85 (m, 178 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 4.34-4.38 (m, 1.4 H, CH_2OSO_2).

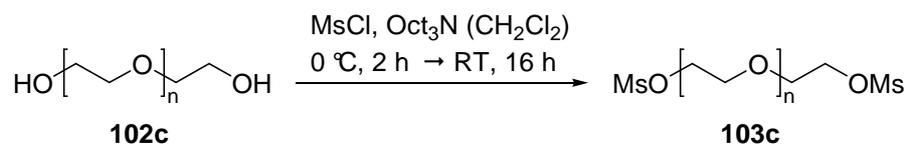
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 37.9 (q, CH_3SO_2), 59.1 (q, CH_3O), 69.2 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 69.2 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 70.7 (t, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 72.1 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{O}$).

MPEG 5000-Mesylat **103b**^[159]



Gemäß AAV 5 wird eine Lösung aus MPEG 5000 **102b** (10.0 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL Dichlormethan bei 0 °C mit 774 μL Methansulfonsäurechlorid (1.15 g, 10.0 mmol, 5.0 Äq.) und 1.74 mL Trioctylamin (1.41 g, 4.00 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt. Man erhält 9.81 g des Mesylats **103b** (97%, 0.18 mmol g^{-1} OMs, 89% der OH-Gruppen mesyliert) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.07 (s, 2.67 H, CH_3SO_2), 3.37 (s, 3 H, CH_3O), 3.40-3.86 (m, 450 H, $\text{CH}_{2,\text{al}}$), 4.35-4.40 (m, 1.78 H, CH_2OSO_2).

PEG 4600-Mesylat 103c ^[159]

Gemäß AAV 5 wird eine Lösung aus PEG 4600 **102c** (4.60 g, 2.00 mmol OH, 1.0 Äq.) in 20 mL Dichlormethan bei 0 °C mit 387 µL Methansulfonsäurechlorid (1.15 g, 10.0 mmol, 5.0 Äq.) und 1.74 mL Trioctylamin (1.41 g, 4.00 mmol, 2.0 Äq.) umgesetzt. Man erhält 4.40 g des Mesylats **103c** (94%, 0.36 mmol g⁻¹ OMs, 84% der OH-Gruppen mesyliert) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.07 (s, 5.04 H, CH₃SO₂), 3.40-3.88 (m, 414 H, CH_{2,al}), 4.35-4.39 (m, 2 H, CH₂OSO₂).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.9 (q, CH₃SO₂), 69.2 (t, CH_{2,al}), 69.4 (t, CH_{2,al}), 70.7 (t, CH_{2,al}), 70.8 (t, CH_{2,al}).

6.4. Immobilisierungsreaktionen auf Polyethylenglykol

MPEG 2000-Templat (+)-**104a** ^[161]



MPEG 2000-Templat (+)-**104a** (Beladung $0.095 \text{ mmol g}^{-1}$)

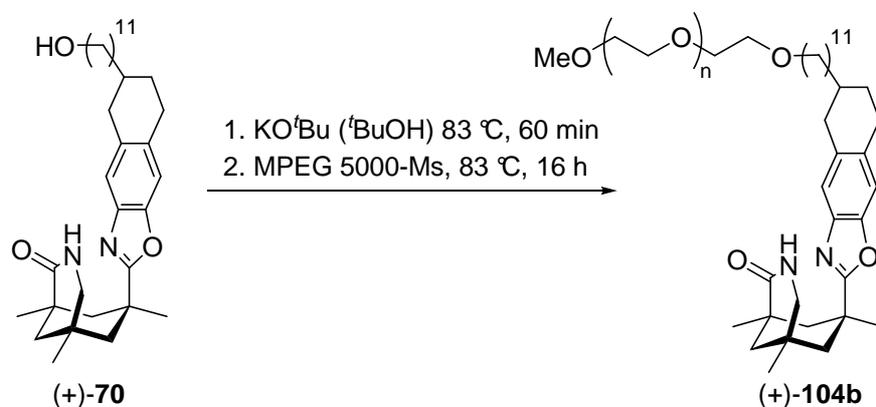
Gemäß AAV 6 wird eine Lösung aus (+)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**] (20.0 mg, 38.3 μmol , 3.0 Äq.) in 1 mL *tert*-Butanol mit Kalium-*tert*-butanolat (4.30 mg, 38.3 μmol , 3.0 Äq.) und MPEG 2000-Mesylat **103a** (25.6 mg, 12.8 μmol , 1.0 Äq.) umgesetzt. Es wird für jeweils eineinhalb Stunden und 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man erhält 23.7 mg des MPEG 2000-Templats (+)-**104a** (90%, $0.095 \text{ mmol g}^{-1}$, 20% der OH-Gruppen mit Templat beladen*) als farblosen Feststoff.

*Beladungen wurden anhand des ¹H-NMR-Spektrums berechnet und beziehen sich auf das relative Verhältnis zwischen dem Integral der Methylenprotonen des Polyethylenglykols und dem charakteristischen Integral der Signalgruppen des Templats **70** zwischen 2.8 und 3.0 ppm.

MPEG 2000-Templat (+)-104a (Beladung 0.20 mmol g^{-1})

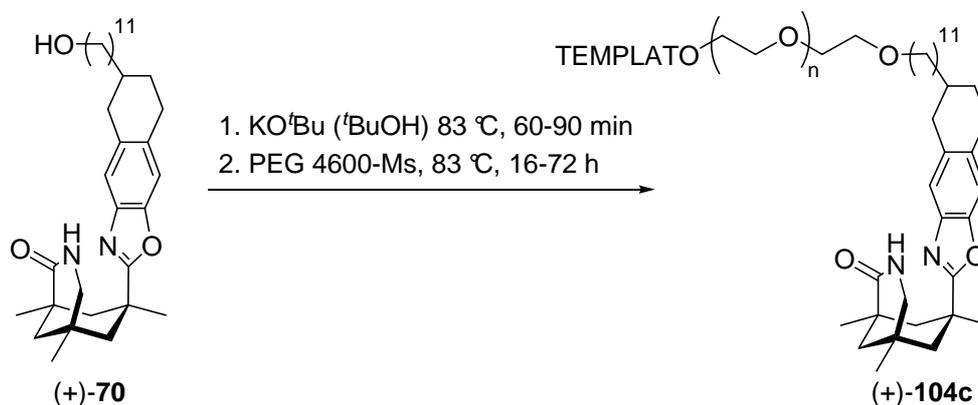
Gemäß AAV 6 wird eine Lösung aus (+)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**] (157 mg, $300 \mu\text{mol}$, 4.4 Äq.) in 1.5 mL *tert*-Butanol mit Kalium-*tert*-butanolat (33.7 mg, $300 \mu\text{mol}$, 4.4 Äq.) und MPEG 2000-Mesylat **103a** (200 mg, $68.2 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) umgesetzt. Es wird für jeweils eineinhalb Stunden und 72 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man erhält 192 mg des MPEG 2000-Templats (+)-**104a** (89%, 0.20 mmol g^{-1} , 45% der OH-Gruppen mit Templat beladen*) als farblosen Feststoff.

*Beladungen wurden anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums berechnet und beziehen sich auf das relative Verhältnis zwischen dem Integral der Methylenprotonen des Polyethylenglykols und dem charakteristischen Integral der Signalgruppen des Templats **70** zwischen 2.8 und 3.0 ppm.

MPEG 5000-Templat (+)-104b^[161]

Gemäß AAV 6 wird eine Lösung aus (+)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**] (60.0 mg, $115 \mu\text{mol}$, 3.4 Äq.) in 1.0 mL *tert*-Butanol mit Kalium-*tert*-butanolat (12.9 mg, $115 \mu\text{mol}$, 3.4 Äq.) und MPEG 5000-Mesylat **103b** (192 mg, $33.7 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) umgesetzt. Es wird für jeweils eine Stunde und 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man erhält 242 mg des MPEG-Templats (+)-**104b** (87%, $0.029 \text{ mmol g}^{-1}$, 15% der OH-Gruppen mit Templat beladen) als farblosen Feststoff.

PEG 4600-Templat (+)-**104c**^[161]



PEG 4600-Templat (+)-**104c** (Beladung 0.14 mmol g⁻¹)

Gemäß AAV 6 wird eine Lösung aus (+)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**] (60.0 mg, 115 μmol, 3.7 Äq.) in 1.0 mL *tert*-Butanol mit Kalium-*tert*-butanolat (12.9 mg, 115 μmol, 3.7 Äq.) und PEG 4600-Mesylat **103c** (88.3 mg, 31.4 μmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Es wird für jeweils eine Stunde und 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man erhält 242 mg des PEG 4600-Templats (+)-**104c** (99%, 0.14 mmol g⁻¹, 34% der OH-Gruppen mit Templat beladen*) als farblosen Feststoff.

*Beladungen wurden anhand des ¹H-NMR-Spektrums berechnet und beziehen sich auf das relative Verhältnis zwischen dem Integral der Methylenprotonen des Polyethylenglykols und dem charakteristischen Integral der Signalgruppen des Templats **70** zwischen 2.8 und 3.0 ppm.

PEG 4600-Templat (+)-**104c** (Beladung 0.17 mmol g⁻¹)

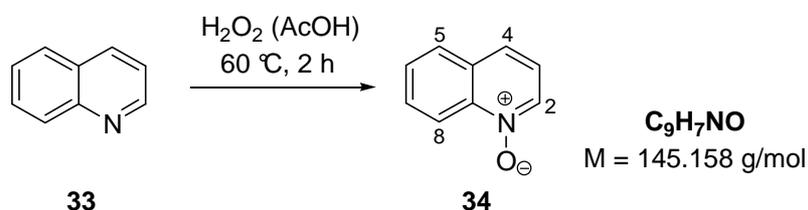
Gemäß AAV 6 wird eine Lösung aus (+)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**] (157 mg, 300 μmol, 7.4 Äq.) in 1.5 mL *tert*-Butanol mit Kalium-*tert*-butanolat (33.7 mg, 300 μmol, 7.4 Äq.) und PEG 4600-Mesylat **103c** (230 mg, 40.8 μmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Es wird für jeweils eineinhalb Stunden und 72 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man erhält 242 mg des PEG 4600-Templats (+)-**104c** (99%, 0.17 mmol g⁻¹, 42% der OH-Gruppen mit Templat beladen*) als farblosen Feststoff.

*Beladungen wurden anhand des ^1H -NMR-Spektrums berechnet und beziehen sich auf das relative Verhältnis zwischen dem Integral der Methylenprotonen des Polyethylenglykols und dem charakteristischen Integral der Signalgruppen des Templats **70** zwischen 2.8 und 3.0 ppm.

7. 4-Allyloxy-2-chinolon

7.1. Synthese des Chinolons 2

Chinolin-*N*-oxid (**34**)^[113]



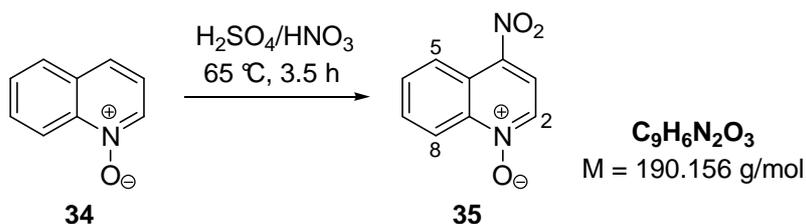
Zu einer Lösung aus 59.3 mL Chinolin (**33**) (64.6 g, 500 mmol, 1.0 Äq.) in 155 mL Essigsäure bei 60 °C werden 43 mL einer 35%igen Wasserstoffperoxidlösung (47.3 g, 487 mmol, 0.97 Äq.) zugegeben und bei 60 °C für eine Stunde gerührt. Anschließend werden nochmals 43 mL einer 35%igen Wasserstoffperoxidlösung (47.3 g, 487 mmol, 0.97 Äq.) zugetropft und bei 60 °C für eine weitere Stunde gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und weiteres festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben, bis die Lösung stark alkalisch ist. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (7 × 150 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach fraktionierter Destillation (152 °C, 0.2 Torr) erhält man 33.1 g (228 mmol, 46%) des *N*-Oxids **34** als gelben Feststoff.

DC: $R_f = 0.25$ (MeOH/EtOAc = 1/9) [UV].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.29 (dd, 1 H, ³ $J = 8.5$ Hz, ³ $J = 6.1$ Hz, H-3), 7.64 (ddd, 1 H, ³ $J = 8.1$ Hz, ³ $J = 7.0$ Hz, ⁴ $J = 1.2$ Hz, H-6), 7.73 (d, 1 H, ³ $J = 8.5$ Hz, H-4), 7.76 (ddd, 1 H, ³ $J = 8.8$ Hz, ³ $J = 7.0$ Hz, ⁴ $J = 1.4$ Hz, H-7), 7.84-7.89 (m, 1 H, H-5), 8.52 (dd, 1 H, ³ $J = 6.1$ Hz, ⁴ $J = 0.9$ Hz, H-2), 8.75 (d, 1 H, ³ $J = 8.8$ Hz, H-8).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 120.0 (d, C-8), 121.1 (d, C-3), 126.0 (d, C-4), 128.3 (d, C-5), 128.9 (d, C-6), 130.6 (d, C-7), 130.7 (s, C-4a), 135.7 (d, C-2), 141.8 (s, C-8a).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[43,191,192]

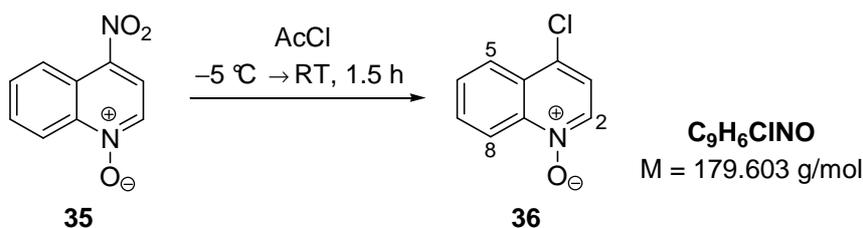
4-Nitrochinolin-*N*-oxid (35)^[113]

Zu einer Lösung aus Chinolin-*N*-oxid (**34**) (33.0 g, 227 mmol, 1.0 Äq.) in 72.5 mL 96%iger Schwefelsäure bei 65 °C werden über einen Zeitraum von eineinhalb Stunden 18.8 mL 65%ige Salpetersäure zugetropft und die Lösung bei 65 °C für zwei Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 500 mL Eiswasser gegossen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mehrfach mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat einen neutralen pH-Wert aufweist. Nach dem Trocknen des Filtrerrückstands im Exsikkator über Phosphorpentoxid im Hochvakuum erhält man 28.2 g (148 mmol, 65%) des 4-Nitrochinolin-*N*-oxids (**35**) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.85-7.92 (m, 2 H, H-6, H-7), 8.20 (d, 1 H, ³J = 6.9 Hz, H-3), 8.51 (d, 1 H, ³J = 6.9 Hz, H-2), 8.74-8.81 (m, 1 H, H-5), 8.82-8.88 (m, 1 H, H-8).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 119.3 (d, C-3), 120.5 (d, C-8), 122.7 (s, C-4a), 124.9 (d, C-5), 131.6 (d, C-6), 132.1 (d, C-7), 134.2 (d, C-2), 140.1 (s, C-4), 143.2 (s, C-8a).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[43,193]

4-Chlorchinolin-*N*-oxid (36)^[113]

4-Nitrochinolin-*N*-oxid (**35**) (13.8 g, 78.3 mmol, 1.0 Äq.) wird portionsweise zu 96 mL Acetylchlorid (106 g, 1.35 mol, 17.2 Äq.) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird

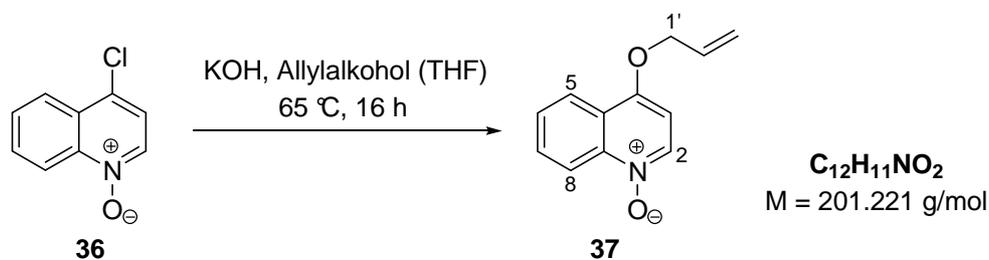
über einen Zeitraum von eineinhalb Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut, anschließend mit Eiswasser versetzt und die Lösung mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3×75 mL), die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 12.9 g (71.8 mmol, 92%) des Chlorids **36** als braunen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.43 (d, 1 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-3), 7.77 (ddd, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, H-6), 7.86 (ddd, 1 H, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H-7), 8.23 (dd, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H-5), 8.63 (d, 1 H, $^3J = 6.6$ Hz, H-2), 8.77 (d, 1 H, $^3J = 8.6$ Hz, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 120.5 (d, CH_{ar}), 121.1 (d, CH_{ar}), 125.3 (d, CH_{ar}), 128.1 (s, C_{ar}), 130.0 (d, CH_{ar}), 131.9 (d, CH_{ar}), 132.8 (s, C_{ar}), 136.4 (d, CH_{ar}), 141.7 (s, C_{ar}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[43,194,195]

4-Allyloxychinolin-*N*-oxid (**37**)^[111]



Zu einer Lösung aus 4-Chlorchinolin-*N*-oxid (**36**) (12.6 g, 70.2 mmol, 1.0 Äq.) in 225 mL Tetrahydrofuran werden fein gepulvertes Kaliumhydroxid (7.86 g, 140 mmol, 2.0 Äq.) und 19.2 mL Allylalkohol (16.3 g, 281 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und für 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 700 mL Dichlormethan aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 mL Wasser und 200 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (7×15 cm, EtOAc/EtOH = 90/10 \rightarrow EtOAc/EtOH = 50/50) erhält man 9.16 g (45.5 mmol, 65%) des Allylethers **37** als braunen Feststoff.

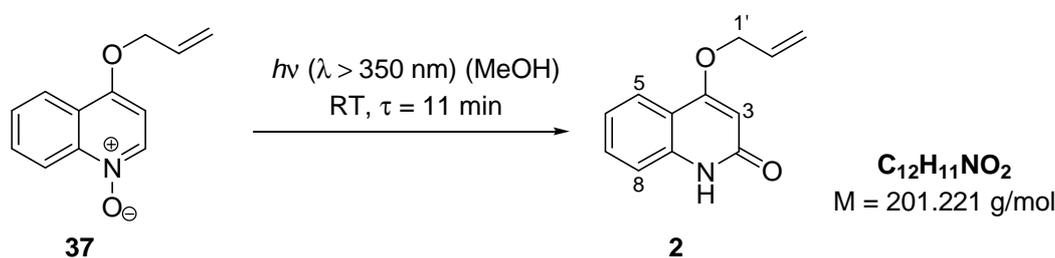
DC: $R_f = 0.21$ (MeOH/EtOAc = 3/7) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.73 (d virt t, 2 H, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J \cong 1.5$ Hz, H-1'), 5.38 (d virt q, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, $J \cong 1.5$ Hz, H-3'-trans), 5.49 (d virt q, 1 H, $^3J = 17.3$ Hz, $J \cong 1.5$ Hz, H-3'-cis), 6.09 (tdd, 1 H, $^3J = 17.3$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, H-2'), 6.60 (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, H-3), 7.60 (ddd, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H-6), 7.76 (ddd, 1 H, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H-7), 8.21 (dd, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H-5), 8.40 (d, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, H-2), 8.71 (d, 1 H, $^3J = 8.6$ Hz, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 69.7 (t, C-1'), 100.6 (d, C-3), 119.0 (t, C-3'), 120.0 (d, C-8), 122.7 (d, C-5), 122.8 (s, C-4a), 128.0 (d, C-6), 130.9 (d, C-7), 131.6 (d, C-2'), 136.0 (d, C-2), 141.3 (s, C-8a), 153.3 (s, C-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[43]

4-Allyloxy-2-chinolon (**2**)^[111]



Eine Lösung aus 4-Allyloxychinolin-*N*-oxid (**37**) (2.52 g, 12.5 mmol, 1.0 Äq.) in 500 mL Methanol wird kontinuierlich mit Luftsauerstoff gesättigt und in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor [Wendel aus Duranglas (Außendurchmesser 6.0 mm, 1.0 mm Wandstärke) mit 17 mL Volumen, Fließgeschwindigkeit 1.5 mL min^{-1}] eingebettet in einem Photoreaktor Typ *Rayonet* (RPR-100, 16 Lampen, RPR 3500 Å) bei Raumtemperatur bestrahlt. Der Umsatz wird durchgehend über einem UV-Detektor (Waters 490 E Programmable Multiwavelength Detector) bei vier verschiedenen Wellenlängen ($\lambda = 375 \text{ nm}$, 380 nm , 385 nm und 390 nm) verfolgt. Das Lösungsmittel wird nach der Reaktion im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($4 \times 20 \text{ cm}$, 1. P/Et₂O = 2/1; 2. EtOAc) erhält man 1.80 g (8.95 mmol, 71%) des Chinolons **2** als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.41$ (MeOH/EtOAc = 5/95) [UV].

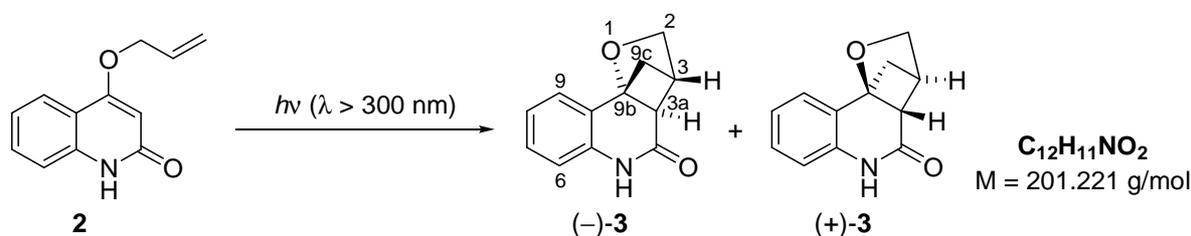
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.69 (d virt t, 2 H, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J \cong 1.3$ Hz, H-1'), 5.40 (d virt q, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, $J \cong 1.3$ Hz, H-3'-trans), 5.52 (d virt q, 1 H, $^3J = 17.3$ Hz, $J \cong 1.5$ Hz, H-3'-cis), 6.02 (s, 1 H, H-3), 6.12 (tdd, 1 H, $^3J = 17.3$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, H-2'), 7.20 (ddd, 1 H, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H-6), 7.41-7.47 (m, 1 H, H-8), 7.51 (ddd, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H-7), 7.95 (dd, 1 H, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H-5), 12.54 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 69.4 (t, C-1'), 97.0 (d, C-3), 115.7 (s, C-4a), 116.3 (d, C-8), 118.8 (t, C-3'), 122.2 (d, C-6), 122.9 (d, C-5), 131.3 (d, C-7), 131.7 (d, C-2'), 138.7 (s, C-8a), 163.8 (s, C-4), 166.4 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[43]

7.2. Bestrahlungsexperimente

3,3a,4,5-Tetrahydro-3,9b-methanofuro[3,2-c]quinolin-4(2H)-on (**3**)^[43,46,48]



a) Exemplarische Vorschrift für Bestrahlungsreaktionen in Lösung bei Raumtemperatur

Eine 5.1 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) (0.840 mg, 4.15 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) in 0.81 mL entgastem Toluol (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) wird zu (–)-7-(5-(11-Hydroxyundecyl)benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(–)-**70**] (4.10 mg, 8.75 μmol , 2.1 $\text{\AA}q.$) in ein Duran-Bestrahlungsröhrchen gegeben und für zwei Stunden bei einer Wellenlänge $\lambda > 300$ nm (Photoreaktor Rayonet RPR-100, 16 Lampen RPR-3000 \AA) bestrahlt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch chirale HPLC-Messung charakterisiert (100% Umsatz zu **3**, Enantiomerenüberschuss von (+)-**3**: 16% *ee*).

b) Exemplarische Vorschrift für Tieftemperatur-Bestrahlungsreaktionen in Lösung

Eine 5.0 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) (10.1 mg, 50.0 μmol , 1.0 Äq.) in 10 mL entgastem Toluol (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) wird zu (+)-7-(6-(11-Hydroxyundecyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-2-yl)-1,5,7-trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on [(+)-**70**] (68.0 mg, 34.0 μmol , 1.0 Äq.) in ein Duran-Bestrahlungsröhrchen gegeben, unter Argondruck auf $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und für vier Stunden bei einer Wellenlänge $\lambda > 300\text{ nm}$ (Photoreaktor Rayonet RPR-100, 16 Lampen RPR-3000 Å) bestrahlt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($2 \times 15\text{ cm}$, P/EtOAc = 70/30 \rightarrow EtOAc) erhält man 10.0 mg (49.7 μmol , 99%) des Cyclobutans (–)-**3** in einer Reinheit von 92% *ee* als farblosen Feststoff.

c) Exemplarische Vorschrift für Tieftemperatur-Bestrahlungsreaktionen mit Polystyrol-gebundenen Templaten

Eine 1.5 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) (0.604 mg, 3.00 μmol) in 2 mL entgastem Toluol (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) wird zu dem Wang-Harz-gebundenen Templat (+)-**94** (200 mg, 34.0 μmol ; Beladung 0.17 mmol g^{-1} , 200-400 mesh, 1% quervernetzt mit DVB) in ein Duran-Bestrahlungsröhrchen gegeben und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gequollen.* Anschließend wird der Überstand (ca. 1.5 mL) abgesaugt, der Rückstand unter Argondruck auf $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und für vier Stunden bei einer Wellenlänge $\lambda > 300\text{ nm}$ (Photoreaktor Rayonet RPR-100, 16 Lampen RPR-3000 Å) bestrahlt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Suspension über eine Glassinterfritte filtriert und mit Methanol, Dichlormethan, Diethylether und Pentan gewaschen. Die Filtrerrückstand wird für 16 Stunden unter Hochvakuum getrocknet und die Rückgewinnung durch Auswaage des Polymers bestimmt (198 mg, 33.7 μmol , 99%). Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch chirale HPLC-Messung charakterisiert (31% Umsatz zu **3**, Enantiomerenüberschuss von (–)-**3**: 87% *ee*).

*Argonblasen im Polymer, die beim Quellvorgang durch die Verdrängung des Argons durch das Lösungsmittel entstehen, werden durch kräftiges Schütteln oder Ultraschall-Behandlung ausgetrieben.

d) Exemplarische Vorschrift für Tieftemperatur-Bestrahlungsreaktionen mit PEG-gebundenen Templaten

Eine 0.5 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) (0.207 mg, 1.03 μmol , 1.0 Äq.) in 2.1 mL entgastem Toluol (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) wird zu MPEG 2000-gebundenem Templat (+)-**104a** (138 mg, 27.6 μmol , 26.8 Äq.) in ein Duran-Bestrahlungsröhrchen gegeben, unter Argondruck auf $-74\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und für vier Stunden bei einer Wellenlänge $\lambda > 300\text{ nm}$ (Photoreaktor Rayonet RPR-100, 16 Lampen RPR-3000 Å) bestrahlt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in ein paar Tropfen Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird in 80 mL Diethylether aufgenommen und bei $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ für acht Stunden gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glassinterfritte abfiltriert, mit Diethylether gewaschen ($2 \times 20\text{ mL}$) und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Der Filtrerrückstand wird nochmals in ein paar Tropfen Dichlormethan gelöst, in 80 mL Diethylether aufgenommen und bei $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ für acht Stunden gelagert. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glassinterfritte abfiltriert und mit Diethylether gewaschen ($2 \times 20\text{ mL}$). Nach der Trocknung im Hochvakuum für 16 Stunden wird die Rückgewinnung durch Auswaage des Polymers bestimmt (136 mg, 27.2 μmol , 99%). Das Lösungsmittel des Filtrats der ersten Fällung wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch chirale HPLC-Messung charakterisiert (96% Umsatz zu **3**, Enantiomerenüberschuss von (–)-**3**: 90% *ee*).

e) Exemplarische Vorschrift für Bestrahlungsreaktionen im kontinuierlichen Festbettreaktor bei Raumtemperatur

Bei einer konstanten Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} wird der Festbettreaktor (Beladen mit Wang-Harz-gebundenem Templat (+)-**94**; Beladung 0.17 mmol g^{-1} , 200-400 mesh, 1% quervernetzt mit DVB; Aufbau siehe Kapitel 6.2) über eine Spritzenpumpe bei Raumtemperatur mit entgastem Dichlormethan (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) für eine Stunde und anschließend mit entgastem Toluol für eine weitere Stunde gespült, bis jeweils ein konstanter Wert der UV-Absorption detektiert werden kann. Anschließend wird eine 1.5 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in entgastem Toluol bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} für viereinhalb Stunden bei einer Wellenlänge $\lambda > 300\text{ nm}$ (Photoreaktor Rayonet RPR-100, 16 Lampen RPR-3000 Å) bestrahlt. Der eingestellte Volumenstrom wird regelmäßig am Reaktorausgang kontrolliert und alle 30 Minuten eine Probe für die chirale HPLC-Messung entnommen. Zusätzlich wird ein UV-

Absorptionsspektrum über die Reaktionszeit aufgenommen. Nach beendeter Reaktion wird erneut mit entgastem Dichlormethan und Toluol bis zur Stationarität der UV-Absorption gespült.

f) Exemplarische Vorschrift für Tieftemperatur-Bestrahlungsreaktionen im kontinuierlichen Festbettreaktor

Bei einer konstanten Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} wird der Festbettreaktor (Beladen mit Wang-Harz-gebundenem Templat (+)-**94**; Beladung 0.17 mmol g^{-1} , 200-400 mesh, 1% quervernetzt mit DVB; Aufbau siehe Kapitel 6.2) über eine Spritzenpumpe bei Raumtemperatur mit entgastem Dichlormethan (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) für eine Stunde und anschließend mit einem entgastem Dichlormethan-/Toluolgemisch ($v/v = 1/1$) für ebenfalls eine Stunde gespült, bis jeweils ein konstanter Wert der UV-Absorption detektiert werden kann. Anschließend wird weitere 30 Minuten mit einem entgastem Dichlormethan-/Toluolgemisch ($v/v = 1/1$) gespült und die Temperatur auf $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ abgesenkt. Es wird wiederum bis zur Stationarität der UV-Absorption gewartet. Danach wird eine 1.5 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in einem entgastem Dichlormethan-/Toluolgemisch ($v/v = 1/1$) bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} für sechs Stunden bei einer Wellenlänge $\lambda > 300 \text{ nm}$ (Photoreaktor Rayonet RPR-100, 16 Lampen RPR-3000 Å) bestrahlt. Der eingestellte Volumenstrom wird regelmäßig am Reaktorausgang kontrolliert und alle 30 Minuten eine Probe für die chirale HPLC-Messung entnommen. Zusätzlich wird ein UV-Absorptionsspektrum über die Reaktionszeit aufgenommen. Nach beendeter Reaktion wird der Festbettreaktor auf Raumtemperatur erwärmt und erneut mit entgastem Dichlormethan und Toluol bis zur Stationarität der UV-Absorption gespült.

HPLC: $t_{\text{R}} = 22.9 \text{ min}$ (–)-(**3**), $t_{\text{R}} = 26.3 \text{ min}$ (+)-(**3**), $t_{\text{R}} = 30.7 \text{ min}$ (**2**) (AD-H, *n*-Hexan/ⁱPrOH = 95/5).

8. Verweilzeitsummenkurven

a) Exemplarische Vorschrift für die Messung einer Verweilzeitsummenkurve im kontinuierlichen Festbettreaktor bei Raumtemperatur

Bei einer konstanten Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} wird der Festbettreaktor (Beladen mit Polystyrol **99**; 100-200 mesh, 1% quervernetzt mit DVB; Aufbau siehe Kapitel 6.2) über eine Spritzenpumpe bei Raumtemperatur mit entgastem Dichlormethan (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) für eine Stunde und anschließend mit entgastem Toluol für ebenfalls eine Stunde gespült, bis jeweils ein konstanter Wert der UV-Absorption detektiert werden kann. Danach wird eine 1.5 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in entgastem Toluol bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} bis zur Stationarität der UV-Absorption durch den Reaktor geleitet. Der eingestellte Volumenstrom wird regelmäßig am Reaktorausgang kontrolliert. Nach beendeter Messung wird der Festbettreaktor erneut mit entgastem Dichlormethan und Toluol bis zur Stationarität der UV-Absorption gespült.

b) Exemplarische Vorschrift für die Messung einer Tieftemperatur-Verweilzeitsummenkurve im kontinuierlichen Festbettreaktor

Bei einer konstanten Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} wird der Festbettreaktor (Beladen mit Polystyrol **99**; 100-200 mesh, 1% quervernetzt mit DVB; Aufbau siehe Kapitel 6.2) über eine Spritzenpumpe bei Raumtemperatur mit entgastem Dichlormethan (30 Minuten Argondurchfluss/Ultraschall) für eine Stunde und anschließend mit entgastem Toluol für ebenfalls eine Stunde gespült, bis jeweils ein konstanter Wert der UV-Absorption detektiert werden kann. Danach wird für weitere 30 Minuten mit entgastem Toluol gespült und dabei der Reaktor auf eine Temperatur von -20 °C abgesenkt. Es wird wiederum bis zur Stationarität der UV-Absorption gewartet. Anschließend wird eine 1.5 mM Lösung aus 4-Allyloxy-2-chinolon (**2**) in entgastem Toluol bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.1 mL min^{-1} bis zur Stationarität der UV-Absorption durch den Reaktor geleitet. Der eingestellte Volumenstrom wird regelmäßig am Reaktorausgang kontrolliert. Nach beendeter Messung wird auf Raumtemperatur erwärmt und der Festbettreaktor erneut mit entgastem Dichlormethan und Toluol bis zur Stationarität der UV-Absorption gespült.

C. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| Ac | Acetyl |
| al | Aliphatisch |
| APS | 3-Aminopropylsilyl |
| Äq. | Äquivalent |
| ar | Aromatisch |
| ATR | Attenuated Total Reflection |
| ber. | Berechnet |
| Boc | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl |
| Bn | Benzyl |
| ^t Bu | <i>tert</i> -Butyl |
| CAM | Cerammoniummolybdat |
| Cbz | Carbobenzoxy |
| COSY | Correlated Spectroscopy |
| Cy | Cyclohexan |
| δ | Chemische Verschiebung |
| d | Tag |
| DBU | Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatogramm |
| DCC | <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid |
| DCE | 1,2-Dichlorethan |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| DMA | <i>N,N</i> -Dimethylacetamid |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |

| | |
|-------------|--|
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| <i>d.r.</i> | Diastereomerenverhältnis |
| ds | Diastereomer |
| DVB | Divinylbenzol |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss |
| EI | Elektronenstoßionisation (Electron Impact) |
| Et | Ethyl |
| Fa. | Firma |
| FT | Fourier Transform |
| GC | Gaschromatogramm/Gaschromatographie |
| gef. | Gefunden |
| h | Stunde |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography |
| HMBC | Heteronuclear Multiple-Bond-Coherence |
| HMQC | Heteronuclear Multiple-Quantum-Coherence |
| HRMS | High Resolution Mass Spectrometry |
| IR | Infrarot |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante |
| LDA | Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid |
| <i>m/z</i> | Verhältnis Masse/Ladung |
| Me | Methyl |
| min | Minute |
| MPEG | Methoxy-Polyethylenglykol |
| Ms | Methylsulfonyl |
| MS | Massenspektrometrie |
| n.b. | Nicht bestimmt |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |

| | |
|-------------|--|
| NMR | Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance) |
| NOESY | Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy |
| Oct | Octyl |
| P | <i>n</i> -Pentan |
| PEG | Polyethylenglykol |
| Ph | Phenyl |
| Piv | Pivaloyl |
| PCA | Photocycloaddition |
| Pr | Propyl |
| PS | Pferdestärke |
| PTHF | Polytetrahydrofuran |
| quant. | Quantitative Ausbeute |
| R_f | Relative Wanderungsgeschwindigkeit |
| RPR | Rayonet Photoreaktor |
| <i>r.r.</i> | Regioisomerenverhältnis |
| RT | Raumtemperatur |
| Smp | Schmelzpunkt |
| Sdp | Siedepunkt |
| SPOS | Solid-Phase Organic Synthesis |
| τ | Verweilzeit |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| Tf | Trifluormethansulfonyl |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| t_R | Retentionszeit |
| UV | Ultraviolett |
| VIS | Sichtbar |

D. Literaturverzeichnis

- [1] N. S. Lewis, G. W. Crabtree, *Basis Research Needs for Solar Energy Utilization: Report of the Basic Energy Sciences Workshop on Solar Energy Utilization*, US Department of Energy Office of Basic Energy Sciences, **2005**, verfügbar unter <http://www.sc.doe.gov/bes/reports/abstracts.html#SEU>.
- [2] A. Mouchot, *Die Sonnenwärme und ihre industriellen Anwendungen*, 2. Aufl., Olynthus, Oberbözberg, **1987**.
- [3] M. Wolf, *Science* **1974**, *184*, 382-386.
- [4] F. Daniels, *Science* **1949**, *109*, 51-57.
- [5] erhaltene Ergebnisse an wissenschaftlichen Publikationen aus der Literatursuche in Scifinder Scholar (Version 2006) unter dem Suchbegriff "solar energy".
- [6] G. W. Crabtree, N. S. Lewis, *Physics Today* **2007**, *60*, 37-42.
- [7] R. F. Service, *Science* **2008**, *319*, 718-720.
- [8] W. Shockley, H. J. Queisser, *J. Appl. Phys.* **1961**, *32*, 510-519.
- [9] A. J. Nozik, *Physica E* **2002**, *14*, 115-120.
- [10] M. Grätzel, *Nature* **2001**, *414*, 338-344.
- [11] N. S. Lewis, *Science* **2007**, *315*, 798-801.
- [12] N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.
- [13] J. Iriundo-Alberdi, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801-4815.
- [14] Y. Inoue, V. Ramamurthy (Hrsg.), *Molecular and Supramolecular Photochemistry (Volume 11): Chiral Photochemistry*, Dekker, New York, **2004**.
- [15] D. Seebach, H. A. Oei, H. Daum, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2316-2333.
- [16] W. H. Laarhoven, T. J. H. M. Cuppen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 315-318.
- [17] L. Horner, J. Klaus, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1232-1257.
- [18] S. Koodanjeri, A. Joy, V. Ramamurthy, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7003-7009.
- [19] O. Buchardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 179-185.
- [20] A. Moradpour, H. Kagan, M. Baes, G. Morren, R. H. Martin, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2139-2143.
- [21] W. J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 527-532.
- [22] M. Demuth, S. Chandrasekhar, K. Nakano, P. R. Raghavan, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2440-2445.
- [23] J. I. Kim, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9635-9637.

- [24] S. Asaoka, M. Ooi, P. Y. Jiang, T. Wada, Y. Inoue, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **2000**, 77-84.
- [25] S. R. L. Everitt, Y. Inoue, in *Molecular and Supramolecular Photochemistry: Organic Molecular Photochemistry* (Hrsg.: V. Ramamurthy, K. S. Schanze), Dekker, New York, **1999**, 71-130.
- [26] Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 741-770.
- [27] H. Rau, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 535-547.
- [28] R. Hoffmann, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10702-10710.
- [29] A. Joy, V. Ramamurthy, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1287-1293.
- [30] Y. Ito, *Synthesis* **1998**, 1-32.
- [31] J. N. Gamlin, R. Jones, M. Leibovitch, B. Patrick, J. R. Scheffer, J. Trotter, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 203-209.
- [32] M. Sakamoto, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 684-689.
- [33] F. Toda, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 480-486.
- [34] P. Wessig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2168-2171.
- [35] B. Grosch, T. Bach, in *Molecular and Supramolecular Photochemistry (Volume 11): Chiral Photochemistry* (Hrsg.: Y. Inoue, V. Ramamurthy), Dekker, New York, **2004**, 315-340.
- [36] T. Bach, in *Asymmetric Synthesis - The Essentials* (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 166-170.
- [37] B. Grosch, T. Bach, in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Hrsg.: W. M. Horspool, F. Lenci), CRC Press, Boca Raton, **2004**, 61/1-61/14.
- [38] A. Bauer, F. Westkamper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, 436, 1139-1140.
- [39] J. Rebek, *Science* **1987**, 235, 1478-1484.
- [40] J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 245-255.
- [41] J. Rebek, B. Askew, M. Killoran, D. Nemeth, F. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2426-2431.
- [42] J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7007-7018.
- [43] H. Bergmann, *Dissertation*, Universität Marburg, **2001**.
- [44] T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10650-10651.
- [45] T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2302-2304.
- [46] T. Bach, H. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11525-11526.
- [47] T. Bach, T. Aechtner, B. Neumüller, *Chem. Commun.* **2001**, 607-608.

- [48] T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982-7990.
- [49] T. Bach, B. Grosch, T. Strassner, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107-1116.
- [50] B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, W. Massa, T. Bach, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3693-3696.
- [51] P. Selig, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5662-5673.
- [52] T. Aechtner, M. Dressel, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5849-5851.
- [53] P. Selig, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082-5084.
- [54] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [55] H. Gausepohl, C. Behn, *Automated synthesis of solid-phase bound peptides*, Springer-Verlag, Berlin, **2002**.
- [56] R. B. Merrifield, *Science* **1965**, *150*, 178-185.
- [57] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, *Biopolymers* **2001**, *60*, 171-193.
- [58] C. Blackburn, *Biopolymers* **1998**, *47*, 311-351.
- [59] T. Leßmann, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2006**, 3380-3389.
- [60] D. G. Hall, S. Manku, F. Wang, *J. Comb. Chem.* **2001**, *2*, 125-150.
- [61] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195.
- [62] S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217-1239.
- [63] S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, R. D. Wilson, D. Nasturica, *Synthesis* **2000**, 1035-1074.
- [64] L. A. Thompson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 324-337.
- [65] A. Solinas, M. Taddei, *Synthesis* **2007**, 2409-2453.
- [66] W.-J. Chung, D.-K. Kim, Y.-S. Lee, *Synlett* **2005**, 2175-2178.
- [67] U. Gerigk, M. Gerlach, W. P. Neumann, R. Vieler, V. Weintritt, *Synthesis* **1990**, 448-452.
- [68] N. M. Weinshenker, C. M. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3281-3284.
- [69] Y. R. de Miguel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4213-4221.
- [70] S. Bräse, F. Lauterwasser, R. E. Ziegert, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 869-929.
- [71] C. W. Y. Chung, P. H. Toy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 387-399.
- [72] M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401-3429.
- [73] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
- [74] T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325-3344.

- [75] M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045-2048.
- [76] G. Jas, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708-5723.
- [77] M. Indlekofer, M. Funke, W. Claassen, M. Reuss, *Biotechnol. Prog.* **1995**, *11*, 436-442.
- [78] A. Sanchez, J. L. del Rio, F. Valero, J. Lafuente, I. Faus, C. Sola, *J. Biotechnol.* **2000**, *84*, 1-12.
- [79] D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147-4154.
- [80] J. A. Affholter, P. E. Swanson, H. L. Kan, R. A. Richard, *PCT Int. Appl.* WO9836080, **1998**.
- [81] B. Herman, G. Szollosi, F. Fulop, M. Bartok, *Applied Catalysis A: Gen.* **2007**, *331*, 39-43.
- [82] P. Stephenson, B. Kondor, P. Licence, K. Scovell, S. K. Ross, M. Poliakoff, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1605-1610.
- [83] E. Toukoniitty, P. Maki-Arvela, N. Kumar, T. Salmi, D. Y. Murzin, *Catal. Lett.* **2004**, *95*, 179-183.
- [84] A. J. Sandee, D. G. I. Petra, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1202-1208.
- [85] A. Mandoli, S. Orlandi, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3233-3244.
- [86] A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972-5990.
- [87] C. Wiles, P. Watts, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655-1671.
- [88] B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300-2318.
- [89] B. Grosch, *Dissertation*, Technische Universität München, **2003**.
- [90] S. M. Dimick, S. C. Powell, S. A. McMahon, D. N. Moothoo, J. H. Naismith, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10286-10296.
- [91] A. T. Nielsen, S. L. Christian, D. W. Moore, R. D. Gilardi, C. F. George, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1656-1662.
- [92] F. Vogt, unveröffentlichte Ergebnisse, **2007**.
- [93] M. Kajino, Y. Shibouta, K. Nishikawa, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2896-2905.
- [94] L. M. Stock, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 50-59.
- [95] G. Schroeter, *Liebigs Ann. Chem.* **1922**, *426*, 83-160.
- [96] T. Sugaya, N. Kato, A. Sakaguchi, S. Tomioka, *Synthesis* **1995**, 1257-1262.

- [97] P. Helissey, S. Desbene-Finck, S. Giorgi-Renault, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 410-415.
- [98] P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4910-4914.
- [99] A. R. Colwell, L. R. Duckwall, R. Brooks, S. P. Mcmanus, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3097-3102.
- [100] S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733-736.
- [101] L. Z. Yan, J. P. Mayer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1161-1162.
- [102] S. S. Jew, H. O. Kim, B. S. Jeong, H. G. Park, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1187-1192.
- [103] T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, E. Herdtweck, *Synthesis* **2001**, 1395-1405.
- [104] G. Stefancich, M. Artico, F. Corelli, S. Massa, *Synthesis* **1983**, 757-759.
- [105] R. Ott, P. Kajtna, R. Lachnit, *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 879-888.
- [106] J. Charton, S. Girault-Mizzi, C. Sergheraert, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 492-497.
- [107] G. Maas, in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Vol. E21a: Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, 379-398.
- [108] J. Gawronski, in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Vol. E21a: Stereoselective Synthesis* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, 499-536.
- [109] A. Bauer, T. Bach, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3799-3803.
- [110] A. Bauer, *Dissertation*, Technische Universität München, **2006**.
- [111] C. Kaneko, T. Suzuki, M. Sato, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 112-123.
- [112] C. Kaneko, T. Naito, M. Somei, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 804-805.
- [113] E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 534-551.
- [114] P. M. Ayrey, M. A. Bolton, A. D. Buss, N. Greeves, D. Levin, P. Wallace, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3407-3417.
- [115] W. H. Rastetter, D. P. Phillion, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3209-3214.
- [116] E. J. Corey, S. W. Wright, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1670-1673.
- [117] O. Behaghel, H. Ratz, *Ber.* **1939**, *72*, 1257-1281.
- [118] W. Borsche, J. Barthenheier, *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *553*, 250-259.
- [119] D. Papa, E. Schwenk, H. Hankin, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3018-3022.
- [120] D. A. Learmonth, P. N. Palma, M. A. Vieira-Coelho, P. Soares-da-Silva, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6207-6217.
- [121] H. Oelschlager, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2025-2039.

- [122] M. Hirama, T. Noda, S. Ito, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 127-129.
- [123] H. Immer, J. F. Bagli, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2457-2462.
- [124] F. Touzeau, A. Arrault, G. Guillaumet, E. Scalbert, B. Pfeiffer, M. C. Rettori, P. Renard, J. Y. Merour, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1962-1979.
- [125] K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4817-4824.
- [126] K. Lal, I. Sharma, A. K. Agarwal, A. Agnihotri, S. Ray, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1261-1264.
- [127] J. J. P. Selvam, V. Suresh, K. Rajesh, S. R. Reddy, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2507-2509.
- [128] T. Ohkubo, F. Tsuchiko, T. Wakasawa, T. Nambara, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3519-3524.
- [129] G. Nadler, I. Delimoge, P. Lahouratate, I. Leger, M. Morvan, R. G. Zimmermann, *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 805-812.
- [130] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, in *Protective Groups in Organic Synthesis* John Wiley & Sons, New York, **2002**, 503-550.
- [131] I. M. El-Nahhal, N. M. El-Ashgar, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2861-2886.
- [132] T. Fukuyama, Y. Hino, N. Kamata, I. Ryu, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1430-1431.
- [133] W. Guo, E. Ruckenstein, *J. Membr. Sci.* **2003**, *215*, 141-155.
- [134] W. Fudickar, A. Fery, T. Linker, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9386-9387.
- [135] N. Tsubokawa, H. Ichioka, T. Satoh, S. Hayashi, K. Fujiki, *React. Funct. Polym.* **1998**, *37*, 75-82.
- [136] Z. X. Guo, J. Yu, *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 468-472.
- [137] B. S. Garg, J. S. Bist, R. K. Sharma, N. Bhojak, *Talanta* **1996**, *43*, 2093-2099.
- [138] M. H. Hyun, J. S. Jin, W. J. Lee, *J. Chromatogr. A* **1998**, *822*, 155-161.
- [139] J. Canceill, L. Jullien, L. Lacombe, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 791-812.
- [140] S. Shinkai, A. Harada, Y. I. Ishikawa, F. Yoneda, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 125-133.
- [141] R. C. Elderfield, V. B. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1891-1893.
- [142] H. H. Huang, W. G. Han, L. Noodleman, F. Grynszpan, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3185-3195.
- [143] A. Pines, J. S. Waugh, M. G. Gibby, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 1776-1777.
- [144] E. R. Andrew, A. Bradbury, R. G. Eades, *Nature* **1959**, *183*, 1802-1803.
- [145] G. E. Maciel, D. W. Sindorf, V. J. Bartuska, *J. Chromatogr.* **1981**, *205*, 438-443.

- [146] J. J. Yang, I. M. El-Nahhal, I. S. Chuang, G. E. Maciel, *J. Non-Cryst. Solids* **1997**, *212*, 281-291.
- [147] Y. Kobayashi, M. Nakano, G. B. Kumar, K. Kishihara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7505-7515.
- [148] E. Lindner, T. Salesch, S. Brugger, F. Hoehn, P. Wegner, H. A. Mayer, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 165-172.
- [149] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, G. S. Mahler, D. E. Corey, D. S. Reno, D. M. Alessi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4991-5000.
- [150] A. R. Vaino, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579-596.
- [151] P. H. Toy, T. S. Reger, P. Garibay, J. C. Garno, J. A. Malikayil, G. Y. Liu, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 117-124.
- [152] R. Santini, M. C. Griffith, M. Qi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951-8954.
- [153] V. K. Jain, R. A. Pandya, S. G. Pillai, P. S. Shrivastav, *Talanta* **2006**, *70*, 257-266.
- [154] I. Bartolozzi, R. Solaro, *J. Appl. Biomater. Biomech.* **2004**, *2*, 105-111.
- [155] S. S. Wang, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1235-1239.
- [156] P. H. Toy, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6329-6332.
- [157] G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 787-790.
- [158] M. J. Farrall, J. M. J. Frechet, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877-3882.
- [159] M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2019-2020.
- [160] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 133-138.
- [161] C. Tahtaoui, I. Parrot, P. Klotz, F. Guillier, J. L. Galzi, M. Hibert, B. Ilien, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4300-4315.
- [162] E. C. Blossey, D. C. Neckers, A. L. Thayer, A. P. Schaap, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5820-5822.
- [163] A. P. Schaap, A. L. Thayer, E. C. Blossey, D. C. Neckers, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3741-3745.
- [164] M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 351-371.
- [165] Y. Tatsu, Y. Shigeri, N. Yumoto, in *Dynamic Studies in Biology* (Hrsg.: M. Goeldner, R. Givens), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 131-154.
- [166] E. Yashima, in *Molecular and Supramolecular Photochemistry (Volume 11): Chiral Photochemistry* (Hrsg.: Y. Inoue, V. Ramamurthy), Dekker, New York, **2004**, 633-665.
- [167] G. Arsequell, A. Gonzalez, G. Valencia, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2685-2687.

- [168] R. L. Blankespoor, T. DeVries, E. Hansen, J. M. Kallemeyn, A. M. Klooster, J. A. Mulder, R. P. Smart, D. A. Vander Griend, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2677-2681.
- [169] T. Shintani, K. Kusabiraki, A. Hattori, A. Furutani, K. Tsutsumi, T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1849-1851.
- [170] S. J. Coats, J. S. Link, D. J. Hlasta, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 721-724.
- [171] M. Fischer, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 17-27.
- [172] B. D. A. Hook, W. Dohle, P. R. Hirst, M. Pickworth, M. B. Berry, K. I. Booker-Milburn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558-7564.
- [173] H. Maeda, H. Mukae, K. Mizuno, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 66-67.
- [174] H. Ehrich, D. Linke, K. Morgenschweis, M. Baerns, K. Jahnisch, *Chimia* **2006**, *56*, 647-653.
- [175] A. Sugimoto, Y. Sumino, M. Takagi, T. Fukuyama, H. Ryu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6197-6200.
- [176] H. Lu, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Lab on a Chip* **2001**, *1*, 22-28.
- [177] K. Ueno, F. Kitagawa, N. Kitamura, *Lab on a Chip* **2002**, *2*, 231-234.
- [178] R. C. R. Wootton, R. Fortt, A. J. de Mello, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 187-189.
- [179] H. Schlemmer, J. Katzer, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1987**, *329*, 435-439.
- [180] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- [181] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, in *Praxis der Organischen Chemie* (Hrsg.: G. Dyker), VCH, Weinheim, **1996**, 53-68.
- [182] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168.
- [183] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [184] L. M. Stock, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 50-59.
- [185] C. M. Daly, B. Iddon, H. Suschitzky, U. Jordis, F. Sauter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1933-1938.
- [186] J. T. Roland, Z. B. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14328-14329.
- [187] C. L. Ruddick, P. Hodge, A. Cook, A. J. McRiner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 629-637.
- [188] C. K. Reddy, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8329-8336.
- [189] S. Denoyelle, A. Polidori, M. Brunelle, P. Y. Vuillaume, S. Laurent, Y. ElAzhary, B. Pucci, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 629-646.
- [190] H. M. Relles, R. W. Schluenz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6469-6475.

- [191] J. Yin, B. Xiang, M. A. Huffman, C. E. Raab, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554-4557.
- [192] K. Kamienska-Trela, L. Kania, M. Bechcicka, L. Kaczmarek, *J. Mol. Struct.* **2003**, *661-662*, 209-218.
- [193] T. Kaiya, N. Shirai, Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 881-885.
- [194] R. A. Abramovitch, R. B. Rogers, G. M. Singer, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 41-47.
- [195] M. A. Francisco, A. Kurs, A. R. Katritzky, D. Rasala, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4821-4826.