



**Enantioselektive Synthese  
anellierter Azepane  
und Synthese eines  
Farnesolderivates**

der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften  
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
zur Erlangung des Grades und Titels  
eines Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)  
angenommene Dissertation

von

**Enno Ludwig van Vlyten Aeissen**  
geboren am 16.12.1991 in Leer (Ostfriesland)

Oldenburg, Dezember 2023



Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter der Anleitung von Prof. Dr. Jens Christoffers von Oktober 2019 bis August 2023 am Institut für Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg angefertigt.

Erster Gutachter: Prof. Dr. Jens Christoffers

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Tag der Disputation: 8.12.2023

## **DANKSEGGUNG**

Först möcht ik mi bi Prof. Jens Christoffers bedanken, dat he mi en Doktorplatz geven hett un ik unner sien Anleitung mien Dissertation maken dürft.

Bi Prof. Gerhard Hilt segg ik Dank för dat Tweedgutachten. Ok verdank ik em dat Utlehnen van twee heel düre Berstmembranen för de Hydrierapparat, de mien Unnersöken an't Lopen hollen.

In mien Tied harr ik de Freid an de Gesellschaft van disse Kollegen: Julian Küppers, Anna Dierks, Daniel Wachtendorf, Nico Mitschke, Jean-Marico Speldrich, Nils Schröder, David Kieslich, Daniel Krieger, Oliver Groben, Lukas Fliegel, Jonathan Jardner un Lisa Jaskulska. Dör se was mien Doktorarbeitstied heel besünners.

Aaron von Seggern dank ik för de moie Tosommenwark in sien Forschungspraktikum.

Marc Schmidtmann un Alexander Weiz dank ik för de Röntgenstrukturmeten.

Francesco Fabbretti, Andrea Tschirne un Angela Sündermann dank ik för de Analytik van mien Proben. Bernd Werner möcht ik danken, weil he ganz wichtig an't Opbauen van de Hydrierapparat mitwarkt hett un ok anners bi technische Problemen hulpen hett. Bi Uwe Vehlow un Andre Hockmann dank ik för all de Hilfe, de mit de Gaschromatografie tosommenhangen deit.

Darto möcht ik mi bi Dennis Geik för gode Synthesevorschriften bedanken.

Mien Ollern dank ik för dat Betalen van mien Studium.

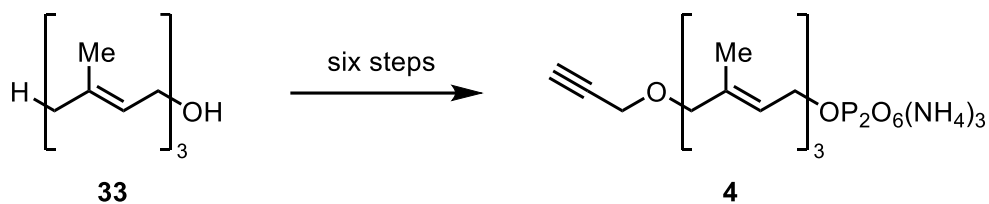
## INHALTSVERZEICHNIS

I	Short Summary .....	I
II	Kurzzusammenfassung .....	II
1	Einleitung .....	1
1.1	Biologisch aktive Verbindungen .....	1
1.2	Target-orientierte Synthese und diversitätsorientierte Synthese .....	2
1.3	Lokalisation einer Zebrafisch G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinase .....	4
1.4	Azepane als Strukturmotiv in Naturstoffen und Pharmazeutika .....	6
1.5	Asymmetrische allylische Alkylierung an $\beta$ -Oxoestern .....	8
1.6	Ruthenium-katalysierte Alken-Metathese .....	11
2	Zielsetzung .....	15
3	Durchführung .....	16
3.1	Synthese des $\omega$ -Propargyloxyfarnesyldiphosphatderivats .....	16
3.2	Synthese anellierter [ <i>b</i> ]-Azepane .....	19
3.2.1	Racemische Allylierung .....	19
3.2.2	Enantioselektive Allylierung .....	19
3.3	Kreuzmetathese zwischen Alkenen und Acrylnitril .....	21
3.4	Hydrierung der Oxonitrile .....	25
3.5	Derivatisierung .....	29
3.6	Esterhydrolyse .....	35
3.7	Verkürzte, racemische Carbamatsynthese .....	36
3.8	Amidsynthesen .....	37
4	Zusammenfassung .....	39
4.1	Darstellung des $\omega$ -Propargyloxyfarnesyldiphosphats .....	39
4.2	Diversitätsorientierte Synthese von anellierten [ <i>b</i> ]-Azepanen .....	40
5	Experimenteller Teil .....	43
5.1	Analytik .....	43
5.2	Chromatographie und Lösungsmittel .....	44
5.3	Arbeitstechnik .....	45
5.4	Synthesechemikalien .....	45
5.5	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AV) .....	46
5.5.1	AV für die AAA von $\beta$ -Oxoestern (AV-I) .....	46
5.5.2	AV für die Kreuzmetathese von Olefinen mit Acrylnitril (AV-II) .....	46
5.5.3	AV für die Hydrierung von Oxonitrilen (AV-III) .....	46

5.6	Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten .....	47
5.6.1	Darstellung des modifizierten Farnesyldiphosphats .....	47
5.6.2	Alkylierungen von $\beta$ -Oxoestern .....	52
5.6.3	Kreuzmetathesen .....	58
5.6.4	Hydrierungen.....	62
5.6.5	Katalysatorsynthese .....	66
5.6.6	Derivatisierungen .....	67
5.6.7	Esterhydrolysen.....	88
5.6.8	Amidkupplungen.....	90
6	Röntgenstrukturen.....	97
6.1	Daten zu (5a <i>S</i> <sup>*</sup> ,8a <i>R</i> <sup>*</sup> )-1-[(2,4,6-Triisopropylphenyl)sulfonyl]decahydrocyclopenta[ <i>b</i> ]azepin-5a-carbonsäuremethylester ( <i>rac</i> - <b>59</b> ).....	97
6.2	Daten zu (5a <i>R</i> <sup>*</sup> ,9a <i>R</i> <sup>*</sup> )-1-(4-Iodbenzoyl)decahydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azepin-5a-carbonsäuremethylester ( <i>rac</i> - <b>49b</b> ) .....	98
6.3	Daten zu (5a <i>R</i> ,10a <i>R</i> )-1-(4-Iodbenzoyl)dodecahydrocyclohepta[ <i>b</i> ]azepin-5a-carbonsäuremethylester ( <i>ent</i> - <b>49c</b> ) .....	99
6.4	Daten zu (5a <i>R</i> <sup>*</sup> ,10a <i>R</i> <sup>*</sup> )-1-(4-Brombenzyl)dodecahydrocyclohepta[ <i>b</i> ]azepin-5a-carbonsäuremethylester ( <i>rac</i> - <b>60</b> ) .....	100
7	Literaturverzeichnis .....	102
8	Abkürzungsverzeichnis .....	107
9	Veröffentlichungen.....	110
10	Liste der synthetisierten Verbindungen .....	111
11	Eidesstattliche Erklärung.....	113

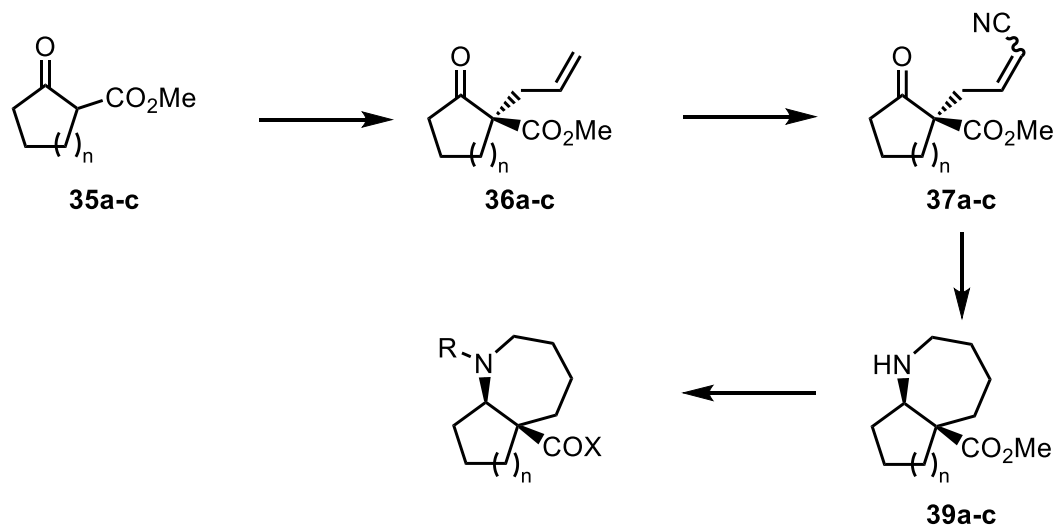
## I SHORT SUMMARY

In this work, two projects were conducted: one based on target-based synthesis and the other on diversity-oriented synthesis planning in the context of biologically active compounds. In the first project, an  $\omega$ -propargyloxyfarnesyl diphosphate **4** was synthesized starting from commercially available (*E,E*)-farnesol (**33**). The key step of the six-step route was the functionalization of the terminal methyl group by selenium dioxide catalyzed oxidation.



**Scheme I:** Preparation of  $\omega$ -propargyloxyfarnesyl diphosphate **4** from (*E,E*)-farnesol (**33**).

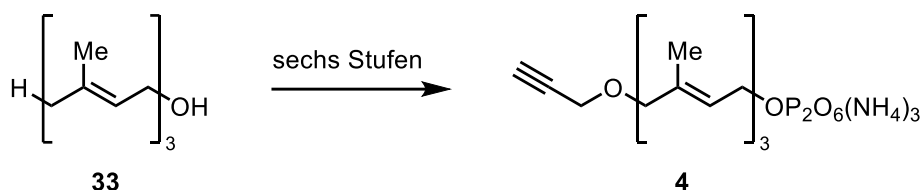
In the second project, novel scaffolds were synthesized from the point of view of diversity in a chemical context. For this purpose,  $\beta$ -oxoesters **35a-c** were first enantioselectively allylated. The optically active compounds were then converted in a cross-metathesis with acrylonitrile into oxonitriles **37a-c**, which were hydrogenated in the third step with ring formation to obtain [*b*]-annulated azepanes **39a-c**. The amino group was derivatized to give solids whose X-ray structure was determined. This allowed the determination of the relative configuration and, in one case, the absolute configuration. Furthermore, the ester group was hydrolyzed to subsequently transform the carboxylic acids into amides.



**Scheme II:** Preparation of optically active, annulated [*b*]-azepanes **39a-c** from  $\beta$ -oxoesters **35a-c** and subsequent derivatizations.

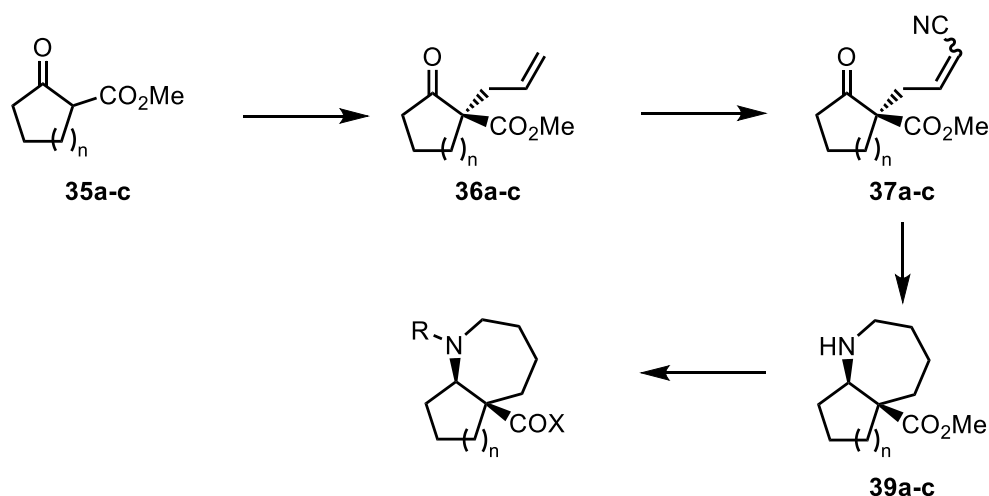
## II KURZZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden zwei Projekte durchgeführt, nämlich einerseits eine Target-Synthese und andererseits der Aufbau einer diversitätsorientierten Substanzbibliothek im Kontext biologisch aktiver Verbindungen. Im ersten Projekt sollte ein  $\omega$ -Propargyloxyfarnesyldiphosphat **4** ausgehend von kommerziell verfügbarem (*E,E*)-Farnesol **33** synthetisiert werden. Der Schlüsselschritt der sechsstufigen Route bestand in der Funktionalisierung der terminalen Methylgruppe durch eine Selenoxid-katalysierte Oxidation.



**Schema I:** Darstellung von  $\omega$ -Propargyloxyfarnesyldiphosphat **4** aus (*E,E*)-Farnesol (**33**).

Im zweiten Projekt sollten neuartige Scaffolds unter dem Aspekt der chemischen Diversität synthetisiert werden. Dazu wurden  $\beta$ -Oxoester **35a-c** zunächst enantioselectiv allyliert. Die optisch aktiven Verbindungen wurden anschließend in einer Kreuzmetathese mit Acrylnitril in Oxonitrile **37a-c** überführt, welche im dritten Schritt unter Ringbildung zu den [*b*]-anellierten Azepane **39a-c** hydriert wurden. Die Amino-Gruppe wurde derivatisiert, um Feststoffe zu erhalten, deren Röntgenstrukturen zur Aufklärung der relativen und in einem Fall der absoluten Konfiguration herangezogen wurden. Ferner wurde die Ester-Gruppe ebenfalls hydrolysiert, um die entstehende Carbonsäure in Amide zu überführen.



**Schema II:** Darstellung optisch aktiver, anellierter [*b*]-Azepane **39a-c** aus  $\beta$ -Oxoestern **35a-c** und anschließende Derivatisierungen.



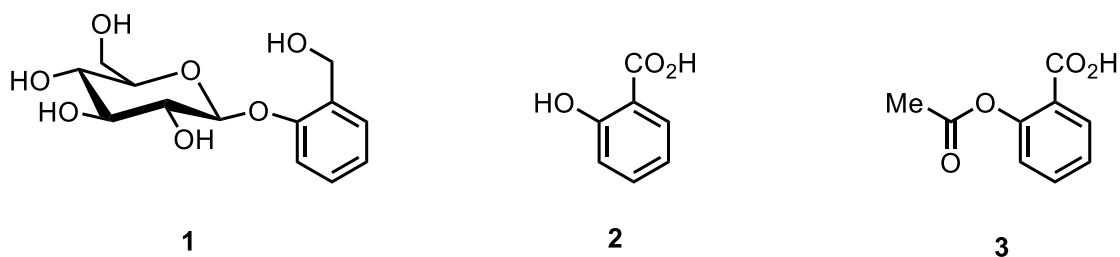
## 1 EINLEITUNG

Das Verständnis der Materie ist für die Menschheit ein wichtiges Bedürfnis, um ihr Fortbestehen zu gewährleisten. Erst so können aus diesem Verständnis Lösungen für praktische Probleme der modernen Zivilisation wie zum Beispiel Klimawandel oder Zivilisationskrankheiten konzipiert werden. Die Chemie als Wissenschaft der Materie ist somit von zentraler Bedeutung. Insbesondere das Element Kohlenstoff vermag aufgrund seiner Vierbindigkeit und seiner kovalenten Natur komplexe Verbindungen zu erschaffen, die die Grundlage des Lebens ausbilden. Nicht nur die Natur ist in der Lage, komplexe Naturstoffe zu konstruieren, sondern auch durch die Errungenschaften der organischen Synthese ist der Mensch befähigt, eben solche Stoffe zu entwickeln, die eine biologische Wirkung besitzen. Somit bietet sie unter Anderem Lösungen für die Human- und Veterinärmedizin sowie für die Landwirtschaft.

### 1.1 BIOLOGISCH AKTIVE VERBINDUNGEN

Wenngleich die Vierbindigkeit des Kohlenstoffatoms und die daraus ableitbaren kovalenten Bindungen eine nahezu unendliche Bandbreite an möglichen, einzigartigen Verbindungen zulässt, sind längst nicht alle kohlenstoffbasierten Verbindungen biologisch aktiv. Jene Verbindungen, die biologisch aktiv sind, können in zwei Kategorien zusammengefasst werden, nämlich natürlich oder künstlich. Natürliche Verbindungen sind biologischen Ursprungs und erscheinen bspw. als Energielieferanten, Gewebematerialien, in Stoffwechselprozessen, als Metabolite und als Abwehrstoffe zur Verteidigung gegen Fraßfeinde oder Krankheiten. Biologisch aktive Verbindungen interagieren auf molekularer Ebene mit natürlichen Strukturen, indem sie intermolekulare Wechselwirkungen mit ihnen eingehen und dadurch eine gewünschte oder ungewünschte Reaktion hervorrufen oder direkt chemisch mit einem Target reagieren. Ein Beispiel für die Entwicklung eines künstlichen Medikaments aus einem Naturstoff ist die Geschichte des Aspirins. Die natürliche, biologisch aktive Verbindung Salicin (**1**) befindet sich in der Rinde von Weiden und Pappeln. Dessen Extrakte besitzen eine schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung. Ihre Nutzung ist je nach Literaturquelle seit Jahrhunderten bzw. Jahrtausenden bekannt.<sup>[1]</sup> Erst mit dem Verständnis Mitte des 19. Jahrhunderts, dass das Salicin **1** im Körper zur Salicylsäure **2** metabolisiert wird und dadurch die pharmakologische Wirkung eintritt, wurde die technische Salicylsäure-Synthese vorangetrieben.<sup>[2]</sup> Durch die flächendeckende, medizinische Versorgung zeigte sich jedoch auch recht schnell, dass die unerwünschten Nebenwirkungen so erheblich waren, dass nach Alternativen gesucht werden musste. Durch die Entdeckung, dass die

künstliche Acetylsalicylsäure **3** ebenso analgetisch ist, jedoch wesentlich weniger aggressiv auf die Magenschleimheit einwirkt, wurde es 1899 unter dem Namen Aspirin zu einem weltweit bekannten und kommerziell erfolgreichen Medikament.<sup>[3]</sup>

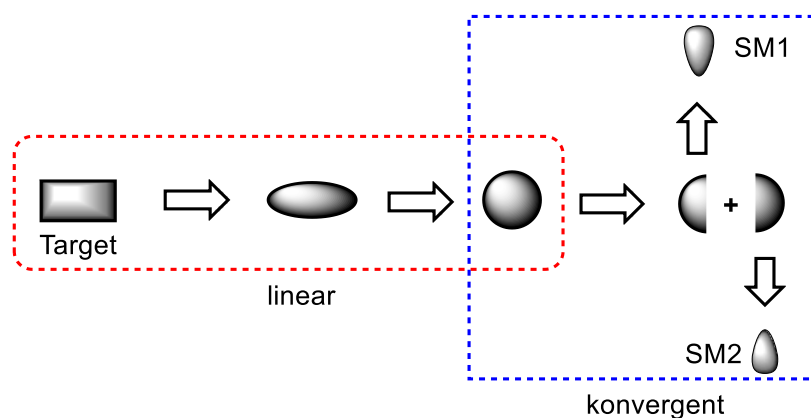


**Abbildung 1:** Die pharmakologisch aktiven Wirkstoffe Salicin (**1**), Salicylsäure (**2**) und Acetylsalicylsäure (**3**).

## 1.2 TARGET-ORIENTIERTE SYNTHESE UND DIVERSITÄTSORIENTIERTE SYNTHESE

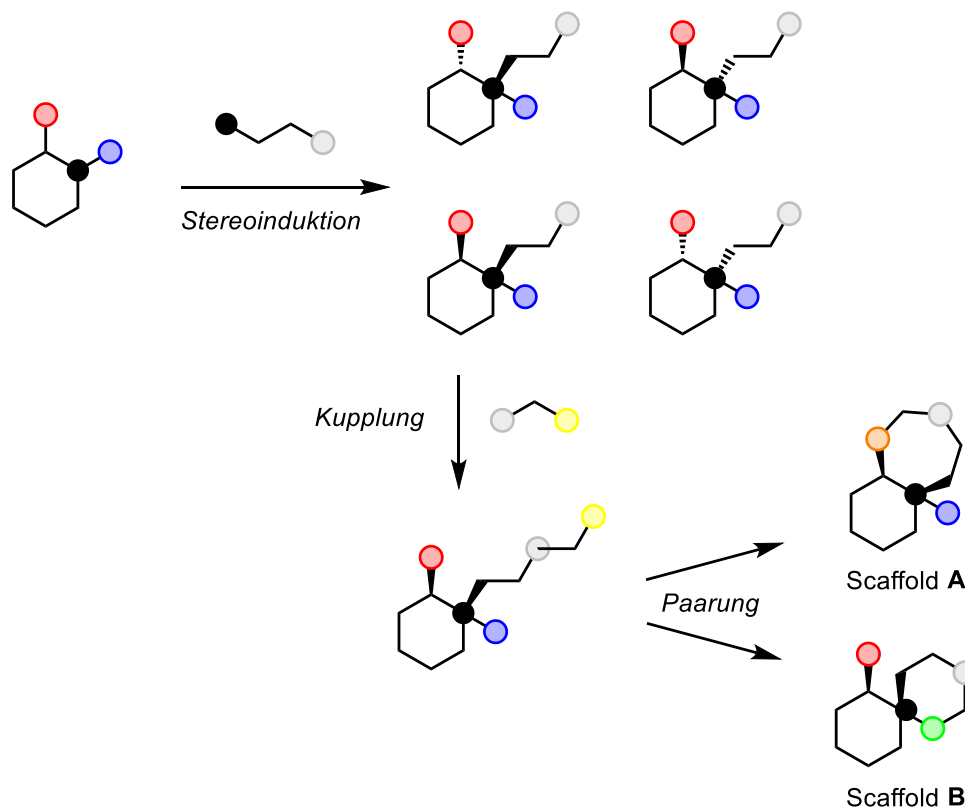
Bei der Target-orientierten Synthese handelt es sich um ein Konzept innerhalb der Chemie, welche sich biologisch aktive Moleküle als Ziel setzt und nach einer retrosynthetischen Analyse die Darstellung ermöglichen soll.<sup>[4]</sup> Sie setzt sich zusammen aus linearen und konvergenten Reaktionsrouten, um letztlich bei kommerziell verfügbaren Ausgangsstoffen beginnen zu können (Schema 1). Jedoch gibt es für jedes Target potenziell nicht nur eine Syntheseroute. Im Vergleich zu bereits bestehenden Target-Synthesen sollten sich neue Routen ökonomisch dadurch auszeichnen, dass sie mit weniger Syntheseschritten auskommen, eine bessere Totalausbeute besitzen und reproduzierbar sowie skalierbar sind. Zudem sind viele Targets chiral, weshalb auch ihre Synthese zu einem bestimmten Zeitpunkt asymmetrisch verlaufen muss.

Häufig sind dabei Naturstoffe von besonderer Bedeutung, da ihre Biosynthese einen langen, evolutionären Prozess durchlief und somit ihre Spezifität sehr ausgeprägt ist. Damit ist gemeint, dass ein ganz bestimmter Naturstoff eine ganz klare physiologische Aufgabe besitzt. Ihre Totalsynthesen sind deshalb häufig von großem Interesse, da sie im Gegensatz zu Naturstoffextraktionen häufig eine bessere Skalierbarkeit und Ökonomie aufweisen.



**Schema 1:** Das Konzept der Retrosynthese mit linearer und konvergenter Reaktionsroute. SM#: Startmaterial.

Die diversitätsorientierte Synthese ist grob betrachtet das Gegenteil der Target-orientierten Synthese.<sup>[5]</sup> Das Ziel ist nicht die Synthese einer bekannten biologisch aktiven Verbindung, sondern vielmehr die Synthese vieler, komplexer Strukturen in wenigen Schritten ausgehend von einfachen Startmaterialien (Schema 2). Im Anschluss wird die so erhaltene Substanzbibliothek auf ihr pharmakologisches Potenzial untersucht. Im Folgenden werden die Kategorien zum Erreichen der Diversität kurz erklärt.



**Schema 2:** Aufbau einer Substanzbibliothek nach dem Konzept der diversitätsorientierten Synthese.

Die *Scaffold-Diversität* beschreibt die Derivatisierbarkeit eines Grundgerüsts (engl. scaffold) ganz klassisch im Sinne der kombinatorischen Chemie.<sup>[4b, 6]</sup> Ein chemisches Grundgerüst, zumeist Mono- oder Oligocyclus, besitzt verschiedene funktionelle Gruppen, die typische Reaktionen eingehen und deren Kupplung mit entsprechenden Partnern erwartbare Produkte liefert. Typischerweise zählen dazu Carbonsäuren, Amine, Alkohole und Ketone, welche sich leicht derivatisieren und meist orthogonal schützen lassen. Durch Automatisierung dieser Reaktionen können schnell große Substanzbibliotheken generiert werden.

Die *Stereochemie-Diversität* beschreibt die selektive Induktion und Anzahl von Stereozentren innerhalb einer Synthesesequenz.<sup>[7]</sup> Sie lässt sich durch selektive Reaktionen mit hohen Enantiomerenüberschüssen und hohen Diastereoselektivitäten erreichen. Diese Selektivitäten sind entweder substratbasiert oder reagenzbasiert. Substratbasierte Stereoinduktion bedeutet, dass bereits im Substrat Stereozentren vorliegen müssen. Reagenzbasierte Reaktionen kennzeichnen sich dadurch aus, dass ein chiraler Katalysator oder Reagenz selektiv wirkt, oder ein Auxiliar vorher in das Substrat eingebaut wird, welches nach der stereoinduzierenden Reaktion wieder entfernt wird.

Die *Gerüst-Diversität* beschreibt, dass sich aus einem Substrat heraus durch unterschiedliche Reaktionen oder Reaktionsbedingungen unterschiedliche Gerüste aufbauen lassen. Um dies zu ermöglichen, gibt es die Aufbau-Kupplung-Paarung-Strategie.<sup>[8]</sup> Zunächst werden ein oder mehrere Segmente mit Stereozentren aufgebaut, gefolgt von der Kupplung zweier oder mehrerer Segmente. Zuletzt werden funktionelle Gruppen innerhalb des Substrats miteinander selektiv verknüpft. Dieser letzte Schritt wird als Paarung bezeichnet.

### 1.3 LOKALISATION EINER ZEBRAFISCH G-PROTEIN-GEKOPPELTEN REZEPTORKINASE

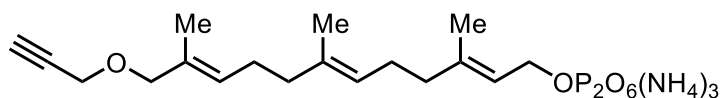
Postranslationale Protein-Lipidierungen sind Modifikationen, die an Proteinen durch Enzyme vorgenommen werden, um eine Zielwirkung zu erreichen.<sup>[9]</sup> Üblicherweise handelt es sich dabei um die Steigerung der Lipophilie eines Proteins, sodass diese bspw. an Zellmembranen verankert werden können. Die sogenannten Membranproteine fungieren unter anderem bei der Aktivitätsmodulierung von Signalproteinen, bei der räumlichen Trennung eines Proteins von einem Substrat oder bei der Protein-Substrat-Assoziation. Ferner werden lipidierte Proteine auch mit Krankheiten in Verbindung gebracht. Zu den Lipidierungen gehören unter anderem auch die S-Farnesylierung bzw. S-Geranylgeranylierung, welche durch Farnesyltransferasen bzw. Geranylgeranyltransferasen herbeigeführt werden. Dazu dienen die entsprechenden Diphosphate als

Substrat. Die Modifikation erfolgt durch Erkennung einer bestimmten Peptid-Sequenz innerhalb des Proteins und der anschließenden Kupplung durch die oben genannten Enzyme. Ob jedoch farnesyliert oder geranylgeranyliert wird, ist abhängig von der Peptidsequenz, welche ihrerseits durch den genetischen Code bestimmt wird.

Bei der Phototransduktion handelt es sich um die Reizüberführung von elektromagnetischer Strahlung, also sichtbarem Licht, in einen zellulären Effekt.<sup>[10]</sup> Sie findet im Auge in den Außensegmenten von Diskmembranen in Stäbchen- und Zäpfchenzellen statt. Damit sie effektiv ablaufen kann, um eine scharfe Seh wahrnehmung zu gewährleisten, müssen Protein-Protein-Wechselwirkungen und Protein-Membran-Wechselwirkung örtlich und temporär präzise ablaufen. Dies wird unter Anderem erreicht durch die Lipidierung der beteiligten Proteine.

Während das mechanistische Verständnis für Stäbchenzellen auf biologischen Experimenten an Säugetierzellen beruht, ist das Wissen über die Zapfenzellen, welche für das Tagessehen und die Farbwahrnehmung zuständig sind, im Verhältnis dazu nicht so tief ausgeprägt. Um ein besseres Verständnis über die Abläufe in den Zapfenzellen zu erhalten, eignen sich Experimente an einem Modellorganismus.<sup>[9a]</sup> Die Zapfenzellen des Zebrafischs (*Danio rerio*), ähneln denen des Menschen. Es wird angenommen, dass innerhalb der Zebrafisch-Retina vier orthologe Gene, die die Zebrafisch G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Kinasen (zGRK) exprimieren, und vier orthologe Recoverin-Gene vorliegen. Die entsprechenden Proteine bilden regulierende Komplexe, sogenannte Isoformen. Ihre Co-Lokalisation, also das gemeinsame Auftreten innerhalb einer Zelle, bestimmt also wesentliche Prozesse innerhalb der Retina-Zellen. Nicole Ahrens (AG Koch, Universität Oldenburg) publizierte 2021 eine Arbeit, in der sie zeigen konnte, dass von den vier zGRK-Genen nur eines eine Peptid-Sequenz für die posttranslationale Farnesylierung trägt, namentlich *grk1a*.<sup>[9a]</sup> Das ist jedoch kein Beweis dafür, dass das entsprechende Protein auch tatsächlich farnesyliert wird.

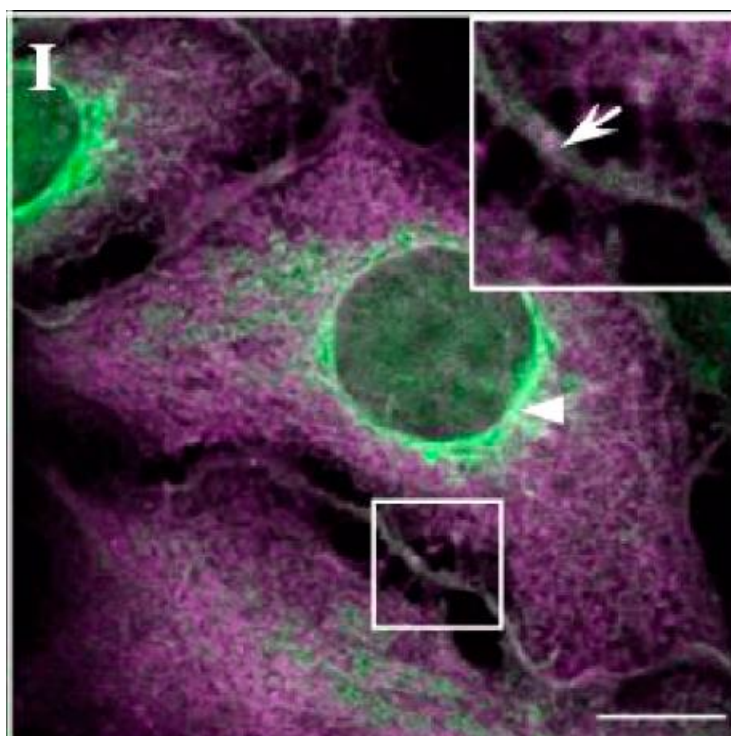
Der Beweis für die Farnesylierung des Proteins zGRK1a, welches durch das Gen *grk1a* exprimiert wird, gelang durch die Gabe eines modifizierten Farnesylderivats **4**, welches mit einer terminalen Propargyloxy-Einheit ausgestattet wurde, an HEK293-Zellen. Diese Zellen können ihrerseits das Protein zGRK1a exprimieren (Abbildung 2).<sup>[9]</sup> Das Farnesylderivat **4** stand kommerziell nicht zur Verfügung, weshalb dessen Synthese Inhalt der vorliegenden Dissertation ist.



4

**Abbildung 2:** Modifiziertes Farnesyldiphosphat 4.

Im Anschluss wurde das Zellmedium mit einem AlexaFluor-Fluoreszenzfarbstoff versetzt, welcher eine Azid-Gruppe trägt, und in einer Click-Reaktion wurden dann die inkorporierten Farnesyl-Gruppen mit dem Fluoreszenz-Marker gekoppelt. So konnte anschließend detektiert werden, dass die zGRK1a zumeist im endoplasmatischen Retikulum und moderat in der Plasmamembran lokalisiert sind (Abbildung 3). Auf weitere biologische Implikationen und Hypothesen soll aber folgend nicht eingegangen werden.



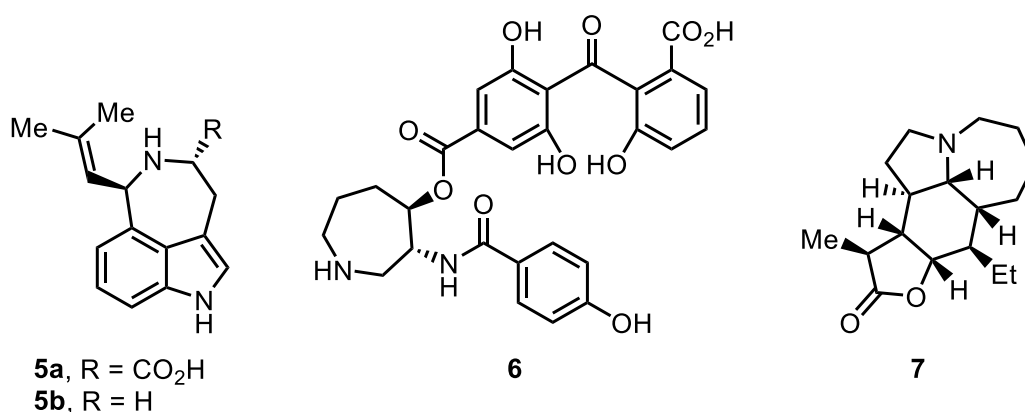
**Abbildung 3:** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von markierten, zGRK1a-exprimierenden HEK293-Zellen. Die angezeigte Skalierung beträgt 10  $\mu\text{m}$ .<sup>[9]</sup>

#### 1.4 AZEPANE ALS STRUKTURMOTIV IN NATURSTOFFEN UND PHARMAZEUTIKA

Bei Azepanen handelt es sich um Siebenringe, welche ein Stickstoffatom enthalten. Dieses Motiv ist aufgrund transannularer Wechselwirkungen im Vergleich zu Fünfringen und insbesondere den Sechsringen etwas seltener in Naturstoffen und Pharmazeutika anzutreffen, da ihre Synthese entropisch weniger begünstigt ist.<sup>[11]</sup> Nichtsdestoweniger besitzen Azepanmotive in Naturstoffen und potenziellen Pharmazeutika ihre Berechtigung, da sie so wie alle Ringgrößen eine individuelle Geometrie besitzen.<sup>[12]</sup>

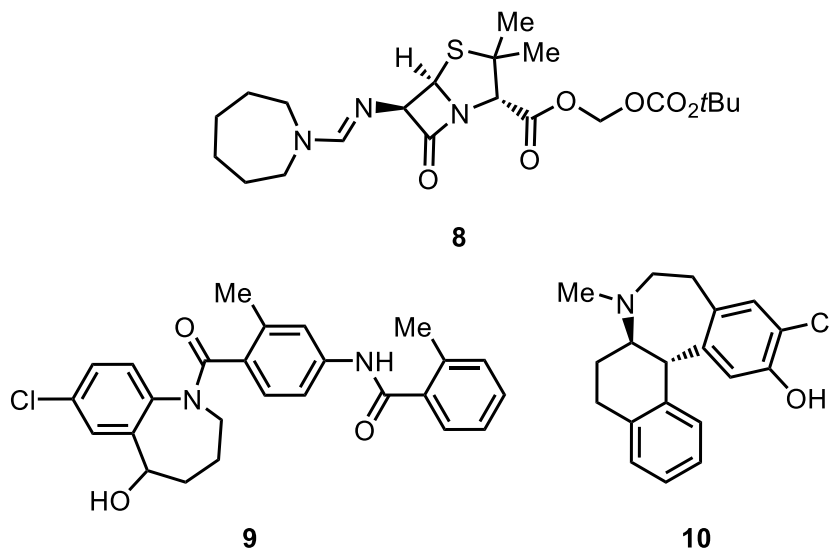
Da biologisch aktive Verbindungen sich im lebenden Organismus zunächst wie in einer chemischen, dreidimensionalen Landschaft bewegen und erst im aktiven Zentrum eines Targets, also bspw. eines Proteins, chemische Interaktionen eingehen, sind sämtliche rigide Gerüste, also Ringgrößen, interessant aus Sicht der medizinischen Chemie.

Beispiele für Azepan-Motive in Naturstoffen sind die beiden Indolalkaloide Clavizipitinsäure **5a** und Aurantioclavin **5b**. Die Clavizipitinsäure **5a** ist eine nicht-proteinogene  $\alpha$ -Aminosäure. Es wurde erstmals 1969 aus *Claviceps fusiformis* isoliert, einem Pflanzenpathogen, welches für das Aussetzen der Milchproduktion in Säuen verantwortlich ist und somit zum Ferkeltod führt.<sup>[13]</sup> Das Aurantioclavin **5b** ist ein Alkaloid, welches erstmals 1981 aus *Penicillium aurantiovirens* isoliert wurde.<sup>[13b]</sup> Balanol **6** ist ein Azepan-Alkaloid, welches erstmals 1993 aus *Verticillium balanoides*, einer Unterklasse der Schlauchpilze, isoliert wurde.<sup>[14]</sup> Es besitzt inhibitorische Eigenschaften gegenüber Proteinkinase C, welches ihrerseits an biologischen Prozessen wie Zellwachstum und Signaltransduktion beteiligt ist. Die aktivierte Proteinkinase C scheint auch an Prozessen bestimmter Krankheiten wie HIV-Infektionen, Krebs, kardiovaskulärer Störungen und Dysfunktionen des Zentralen Nervensystems beteiligt zu sein. Die Inhibierung der Proteinkinase C durch bspw. Balanol **6** oder dessen Derivate ist auch Forschungsgegenstand der Medizinischen Chemie. Eine weitere Naturstoffklasse mit einem charakteristischen Azepan-Motiv stellen die Stemona-Alkaloide dar, welche in den Wurzelextrakten der Pflanzengattung *Stemonaceae* enthalten sind. Eben jene Extrakte werden in der chinesischen und japanischen Naturmedizin als Hustenmittel eingesetzt. Ein Beispiel hierfür ist das Stenin **7**.<sup>[15]</sup>



**Abbildung 4:** Die Naturstoffe Clavizipitinsäure **5a**, Aurantioclavin **5b**, Balanol **6** und Stenin **7**.

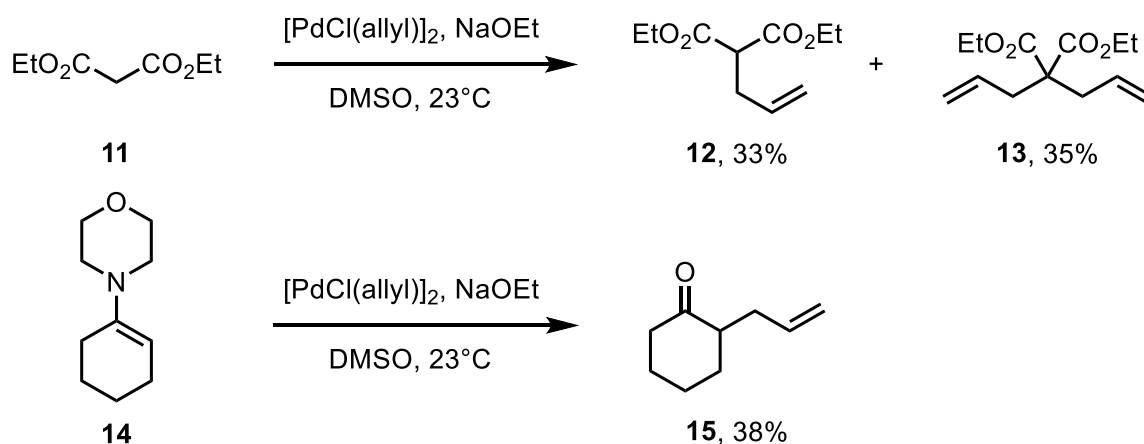
Pivmecillinam **8** ist ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum mit einem Azepan-Motiv, welches insbesondere gegen Harnwegsinfektionen eingesetzt wird.<sup>[16]</sup> Tolvaptan **9** ist ein selektiver Vasopressin-2-Rezeptorantagonist, welcher aquaretisch wirkt, also harntreibend, ohne dabei Elektrolyte auszuscheiden.<sup>[17]</sup> Bei Ecopipam **10** handelt es sich um einen aussichtsreichen Wirkstoffkandidaten gegen das Tourette-Syndrom, welcher im Gegensatz zu anderen Anti-Tourette-Medikamenten weniger Nebenwirkungen zeigt. Der selektive D1/D5-Antagonist verringert die relative Anzahl der Tics um 30%.<sup>[18]</sup>



**Abbildung 5:** Das Antibiotikum Pivmecillinam **8**, das Aquaretikum Tolvaptan **9** und der D1/D5-Antagonist Ecopipam **10**.

### 1.5 ASYMMETRISCHE ALLYLISCHE ALKYLIERUNG AN $\beta$ -OXOESTERN

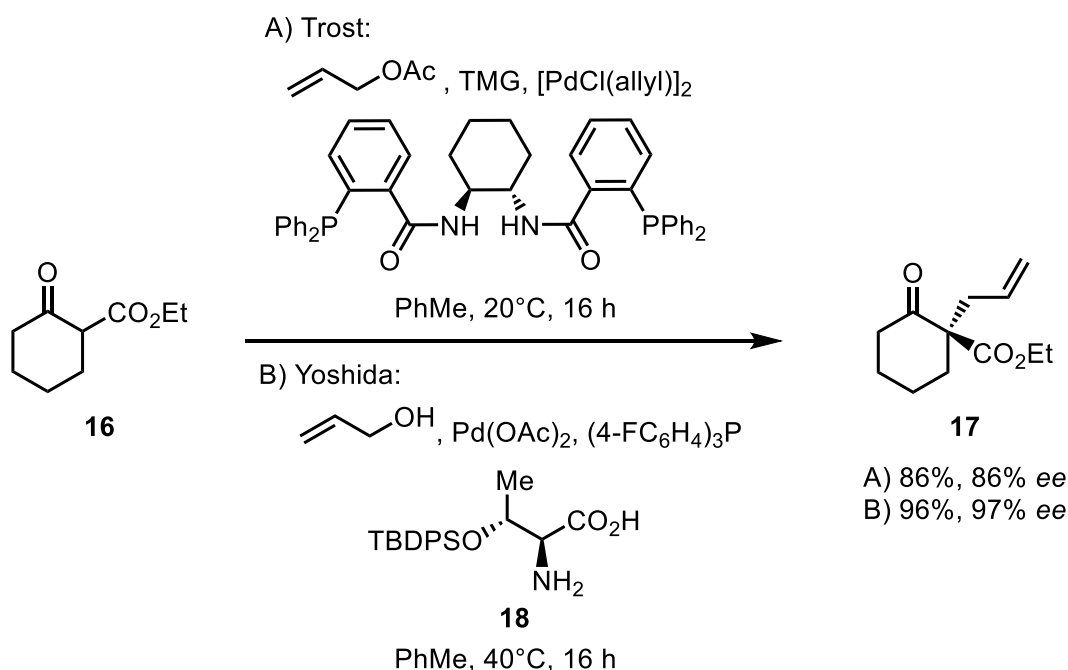
Die asymmetrische allylische Alkylierung (AAA) nach Tsuji und Trost ist ein nützliches Synthesewerkzeug, um Allylmotive enantioselektiv zu derivatisieren. 1965 konnte Tsuji zeigen, dass weiche Nucleophile wie Malonsäurederivate **11** oder Enamine **14** an Palladium-Allyl-Komplexe unter Bildung neuer C-C-Bindungen addieren (Schema 3).<sup>[19]</sup>



**Schema 3:** Tsuji-Allylierung an Malonsäurediethylester (**11**) und Enamin **14**.<sup>[19]</sup>



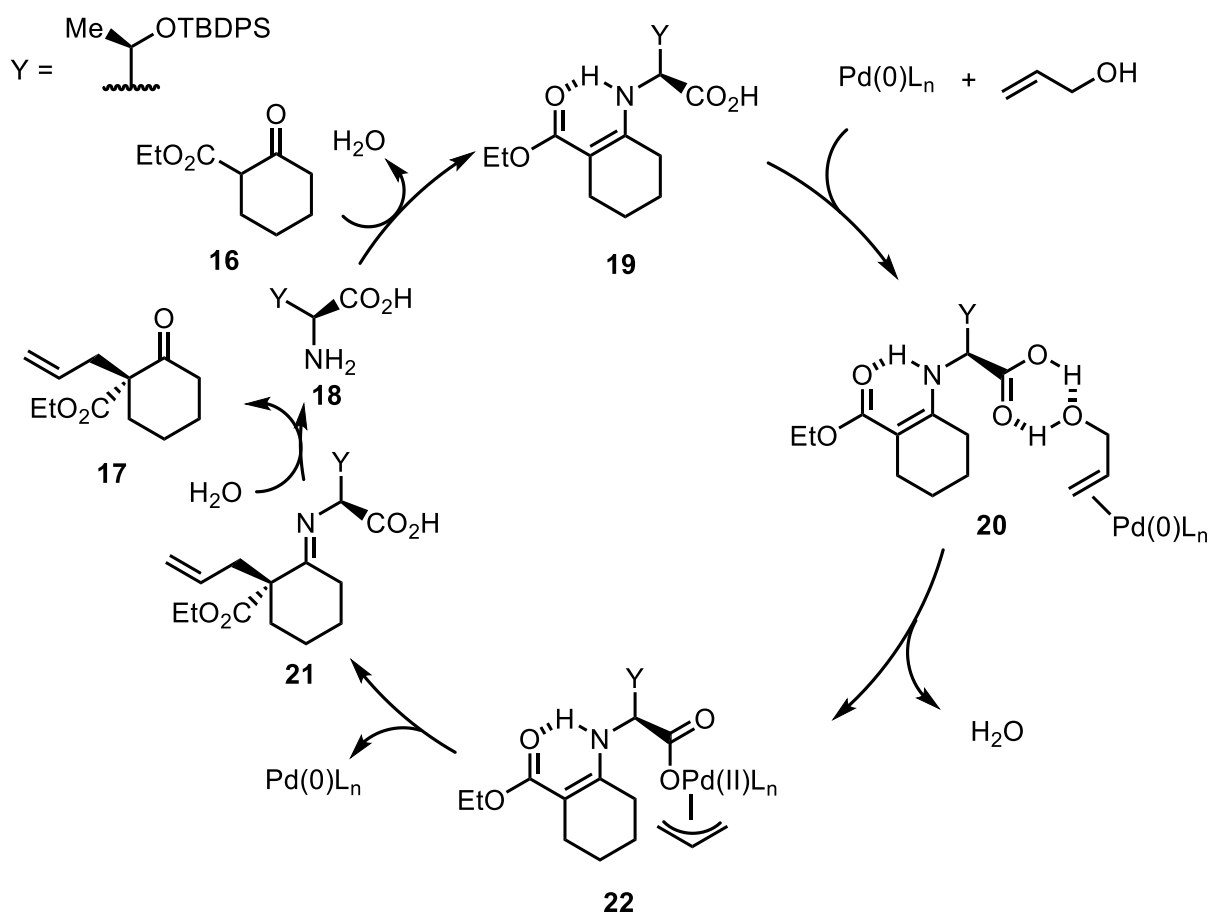
Phosphan-Liganden erbrachten eine deutliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit in Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen.<sup>[20]</sup> Durch chirale Phosphan-Liganden konnte die allylische Substitution auch zur Bildung optisch aktiver Verbindung eingesetzt werden.<sup>[21]</sup> Im Jahr 1997 publizierte Trost eine Arbeit über die Palladium-katalysierte Darstellung von optisch aktiven,  $\alpha$ -allylierten  $\beta$ -Oxoestern.<sup>[22]</sup> Darin wurden chirale Diphosphan-Liganden und Tetramethylguanidin eingesetzt, um Ausbeuten von 86% und Enantiomerenüberschüsse von 86% zu erhalten (Schema 4). M. Yoshida publizierte 2017 zwei Arbeiten, in denen er zunächst zeigen konnte, dass der Einsatz eines silylierten, chiralen Threonin-Katalysators **18** und eines Tris(4-fluorphenyl)phosphan-Liganden in Kombination mit Allylacetat-Derivaten und Palladiumacetat  $\alpha$ -allylierte  $\beta$ -Oxoester in exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen lieferte.<sup>[23]</sup> Darauf folgend zeigte er, dass auch Allylalkohole als Substrat zur Allylierung ohne Verlust der bisherigen Ausbeuten oder optischen Aktivitäten geeignet sind.<sup>[24]</sup> Die Allylierung ließ sich zwar auch an 1-Indanonestern durchführen, allerdings waren für gute Ausbeuten Reaktionszeiten von 10 d notwendig und die Reaktion erzeugte keine optisch aktiven Produkte. Auch an  $\alpha$ -phenylierten  $\beta$ -Oxoestern ließ sich keine Allylierung durchführen. Im Gegensatz dazu konnte Trost auch 1-Tetralonester in sehr guten Ausbeuten und mit Enantiomerenüberschüssen über 89% ee allylieren.<sup>[22]</sup>



**Schema 4:** AAA an  $\beta$ -Oxoester **16** nach Trost und Yoshida.

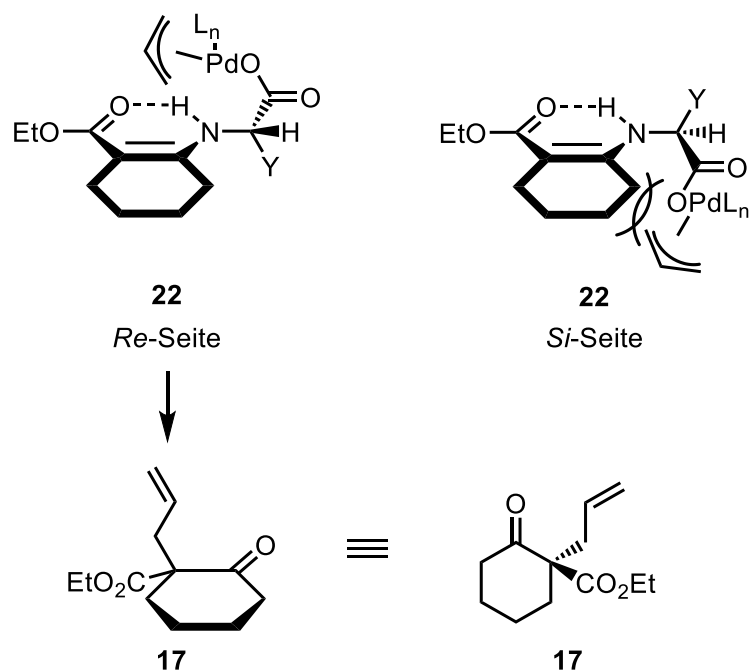
M. Yoshida postulierte, dass der  $\beta$ -Oxoester **16** zunächst unter Kondensation mit dem Threonin-Katalysator **18** ein Enamin **19** bildet, welcher anschließend mit einem Palladium-Olefin-Komplex aus Palladium(0) und Allylalkohol ein sechsgliedriges Interme-

diat **20** ausbildet, in welchem die freie Carbonsäure des Enamins Wasserstoffbrücken zum Alkohol ausbildet (Schema 5). Die Wasserstoffbrücken begünstigen die (*Z*)-Konfiguration des Enamins **20** und sie ermöglichen die Eliminierung eines Wassermoleküls unter Ausbildung eines Allyl-Palladium-Carboxylat-Komplexes **22**. Das Enamin **22** greift intramolekular die Allylgruppe an. Es entsteht ein Imin **21**, welches schließlich durch Wasser zum Produkt **17** hydrolysiert wird und den Threonin-Katalysator **18** freisetzt. Experimente mit dem Methylester des Threonin-Katalysators **18** ergaben keinen Umsatz, sodass daraus geschlossen werden kann, dass nur die Carbonsäure die Eliminierung eines Wassermoleküls aus dem Allylalkohol ermöglicht.



**Schema 5:** Katalysezyklus zur asymmetrischen Allylierung eines  $\beta$ -Oxoesters nach Yoshida.

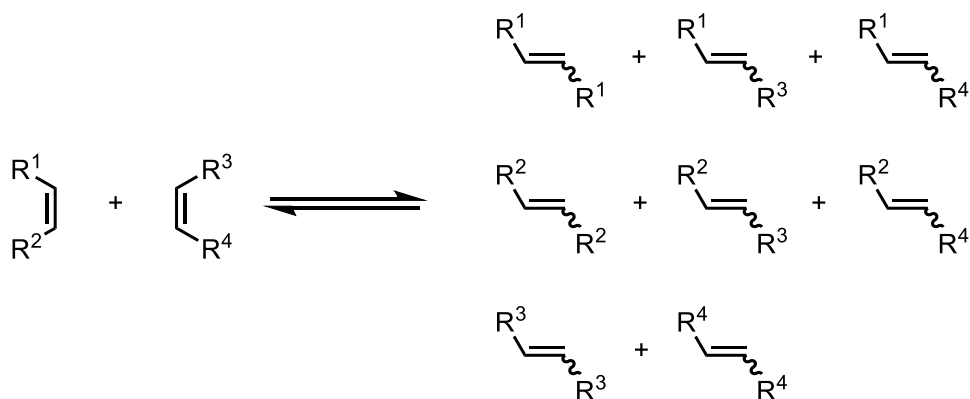
Die Allylierung erfolgt dabei *Re*-seitig, da auf der *Si*-Seite eine Abstoßung zwischen dem Palladium-Allyl-Substituenten und dem Ring erfolgt. Der große Silyl-Rest der Threonin-Seitenkette steht dabei orthogonal zur Ringebene. In Schema 6 ist die sterische Abstoßung der *Si*-Seite zu erkennen. Das Produkt des *Re*-Seiten-Angriffs ist das (*R*)-Enantiomer *ent-17*.



**Schema 6:** Stereokontrolle der Allylierung nach M. Yoshida.

### 1.6 RUTHENIUM-KATALYSIERTE ALKEN-METATHESE

Die Ruthenium-katalysierte Alken-Metathese ist eine Reaktion zweier Alkene, die an einem Ruthenium-Atom über einen Carben-Komplex eine Umstrukturierung der Alkene ermöglicht (Schema 7).<sup>[25]</sup> Erfolgt die Metathese zwischen zwei unterschiedlichen Alkenen intermolekular, so kommt es zur Kreuzmetathese. Erfolgt die Metathese zwischen zwei gleichen Molekülen, wird dies als Homo-Dimerisierung bezeichnet. Eine Metathese zweier Alkene innerhalb desselben Moleküls wird als Ringschlussmetathese bezeichnet, dessen Rückreaktion die Ringöffnungsmetathese ist.

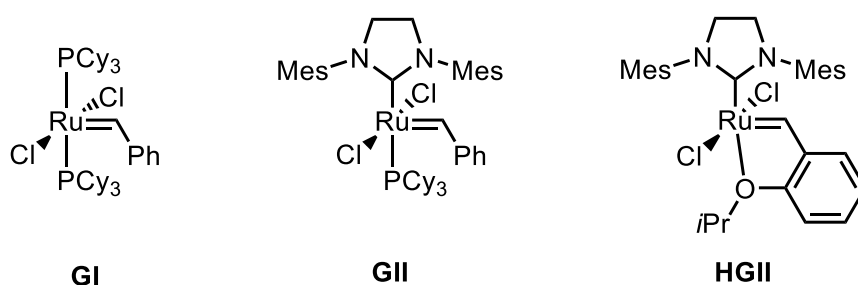


**Schema 7:** Das Konzept der Alken-Metathese.

Aufgrund der statistischen Produktverteilung in Kreuzmetathesen ist die Metathese-Reaktion für terminale Alkene von größerer Bedeutung, da die Ethenbildung den Vorteil der Gleichgewichtsverschiebung durch Ausgasen besitzt. Wenngleich aus Sicht

der Atomökonomie nicht ideal, ist die Metathese insbesondere für Ringschlussreaktionen äußerst nützlich, da sie auch die Synthese von mittleren Ringen erlaubt, die üblicherweise einer transannularen Spannung unterliegen und entropisch nicht begünstigt sind.<sup>[26]</sup> Die Rückreaktion wird bei Ringöffnungsmetathesen genutzt, wobei ein cyclisches Alken mit einem gasförmigen Alken wie Ethen unter Bildung eines Diens geöffnet wird. Zyklische Alkene können ohne gasförmiges Alken Ringöffnungsmetathese-Polymerisationen eingehen.

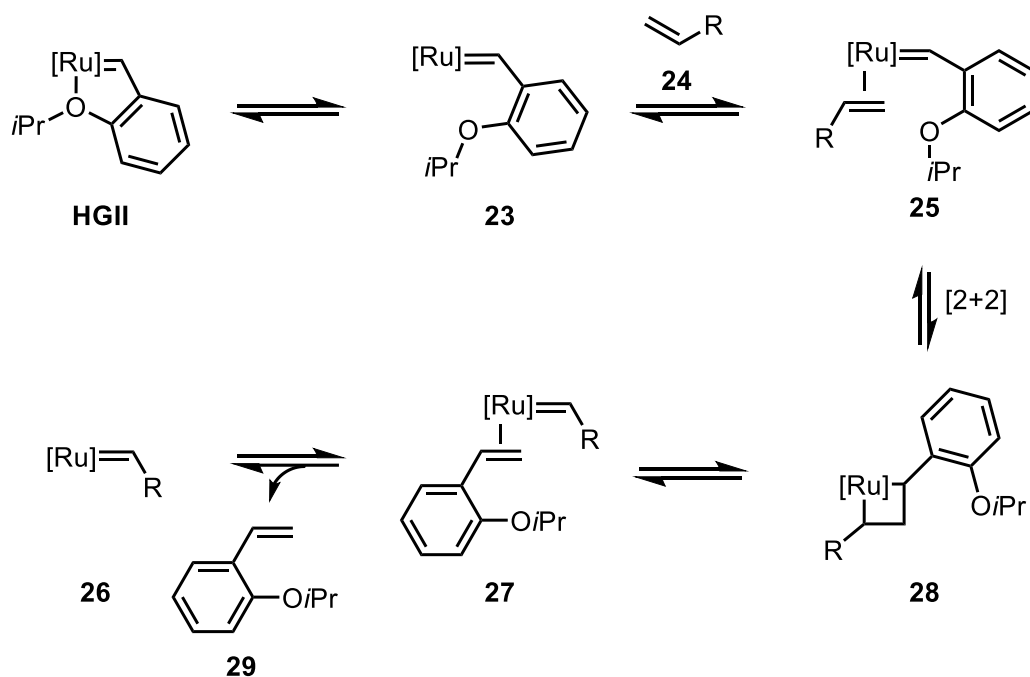
Wenngleich Metathese-Katalysatoren auf Basis von Wolfram, Molybdän, Tantal und Ruthenium seit den 1960er Jahren bekannt sind und auch für industrielle Prozesse eingesetzt werden, fehlte bis 1992 ein an Luft stabiler, kommerziell verfügbarer Katalysator mit definierter Struktur.<sup>[27]</sup> Robert Grubbs stellte eben solche Ruthenium-basierten Katalysatoren wie z.B. den Grubbs-Katalysator der 1. Generation **G1** dar, die sich in der organischen Synthese schnell großer Beliebtheit erfreuten, da sie leicht zu handhaben waren (Abbildung 6).<sup>[28]</sup> Ihre Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen ermöglichte im Bereich der Totalsynthesen die Darstellung mittlerer Ringe.<sup>[29]</sup> Ein Nachteil der Grubbs-Katalysatoren bestand in der Umsetzung mit elektronendefizienten Alkenen wie Acrolein, Methylvinylketon und Acrylsäurederivaten in Kreuzmetathesen.<sup>[30]</sup> Dieses Problem konnte der Grubbs-Katalysator der 2. Generation **GII** lösen, welcher 1999 erstmals publiziert wurde.<sup>[31]</sup> Außerdem erwies sich **GII** auch für Metathese-Reaktionen an sterisch abgeschirmten Alkenen als effektiver Katalysator. Ein weiterer Fortschritt war die Darstellung des Phosphan-freien Hoveyda-Grubbs-Katalysators der 2. Generation **HGII**, der zusätzlich die Kreuzmetathese mit Acrylnitril sowie perfluorierten Alkenen wesentlich verbesserte.<sup>[32]</sup>



**Abbildung 6:** Die Ruthenium-basierten Metathese-Katalysatoren **G1**, **GII** und **HGII**.

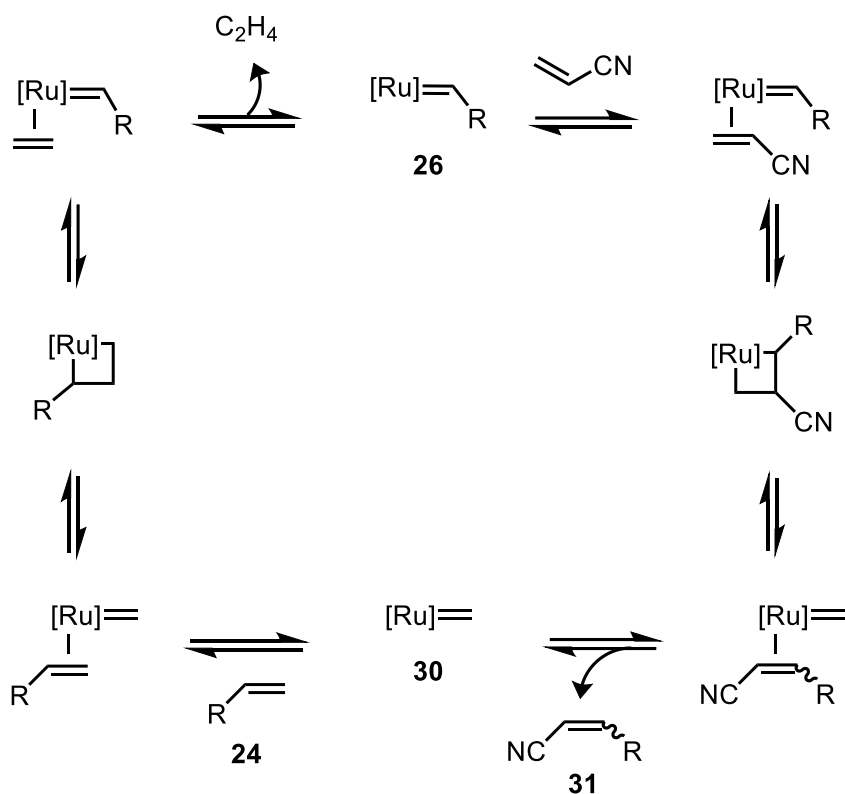
In Schema 8 wird der Mechanismus zur Darstellung der katalytisch aktiven Ruthenium-Alkyliden-Spezies **26** präsentiert.<sup>[33]</sup> Zunächst dissoziiert der Isopropoxy-Rest vom Ruthenium-Zentrum, sodass folgend ein Alken **24** koordinieren kann. In einer [2+2]-Cycloaddition zwischen dem koordinierten Alken und dem Alkyliden-Rest kommt es zur Ausbildung einer Ruthenacyclobutan-Spezies **28**, welche im Anschluss durch eine Retro-

[2+2]-Cycloaddition zu einer neuen Ruthenium-Alkyliden-Struktur **27** umlagert. 2-Iso-propoxystyrol **29** dissoziiert und es liegt ein katalytisch aktiver 14-Elektronen-Komplex **26** vor.



**Schema 8:** Metathese-Mechanismus zur Darstellung der katalytisch aktiven Ruthenium-Alkyliden-Spezies **26**.

Acrylnitril assoziiert an den 14-Elektronenkomplex **26** und nach Metathese wird das Metathese-Produkt **31** als ein Diastereomerengemisch erhalten (Schema 9). Der dabei gebildete Ruthenium-Methyliden-Komplex **30** reagiert nun in einer weiteren Metathese mit dem Substrat zum Alkyliden-Komplex **26** unter Bildung von Ethen, welches aus dem Reaktionsgemisch austreten kann, sodass das Gleichgewicht zugunsten des Produktes **31** verschoben wird.

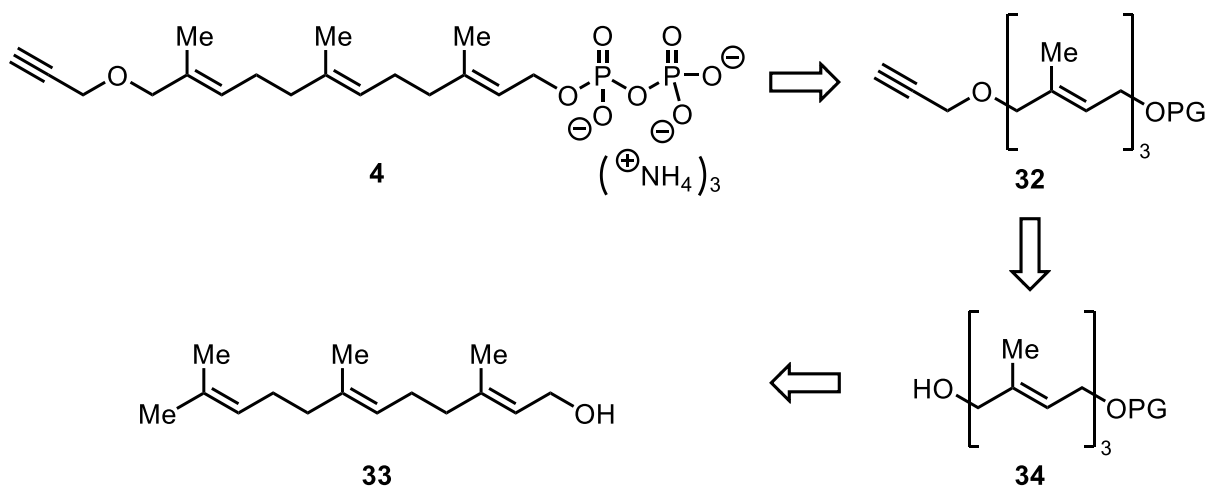


**Schema 9:** Mechanismus der Kreuzmetathese zwischen einem Alken **24** und Acrylnitril.

Wenngleich wie oben beschrieben viele funktionelle Gruppen toleriert werden, so stellen allylische Amine ein Katalysatorgift dar, weshalb sie in Syntheseplanungen, die eine Metathese-Reaktion vorsehen, maskiert werden müssen in Form von Nitrilen, Nitro-Gruppen oder Carbamaten bzw. Amiden. Es existieren noch weit mehr Ruthenium-basierte und Molybdän-basierte Katalysatoren, die geringere Aktivierungsbarrieren besitzen oder eine höhere *E/Z*-Selektivität aufweisen, jedoch soll an dieser Stelle auf die Literatur verwiesen sein.<sup>[34]</sup>

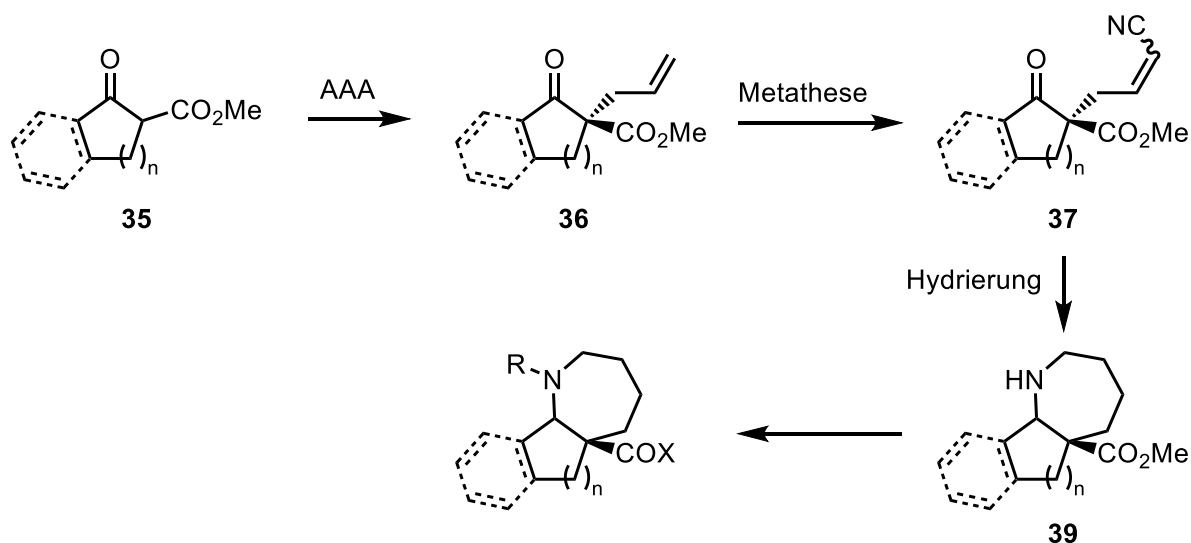
## 2 ZIELSETZUNG

Im ersten Projekt dieser Promotion sollte ein  $\omega$ -funktionalisiertes Farnesyldiphosphat **4** synthetisiert werden. Die Retrosynthese der Zielverbindung **4** sieht die Darstellung eines Diphosphats aus einem geschützten  $\omega$ -Propargyloxyfarnesol **32** vor. Die Etherfunktion soll aus dem geschützten  $\omega$ -Hydroxyfarnesol **34** eingeführt werden. Der Alkohol soll über eine Selenoxid-katalysierte Funktionalisierung des kommerziell verfügbaren (*E,E*)-Farnesols (**33**) aufgebaut werden.



**Schema 10:** Retrosynthese der Zielverbindung **4**.

Im zweiten Projekt sollten neuartige Scaffolds entwickelt werden, die durch eine enantioselektive Allylierung an  $\beta$ -Oxoester **35**, eine anschließende Kreuzmetathese mit Acrylnitril und letztlich eine Hydrierung konstruiert werden, um bisher literaturunbekannte Gerüste zu erhalten, welche unter dem Aspekt der Diversität weiter funktionalisiert werden sollten.

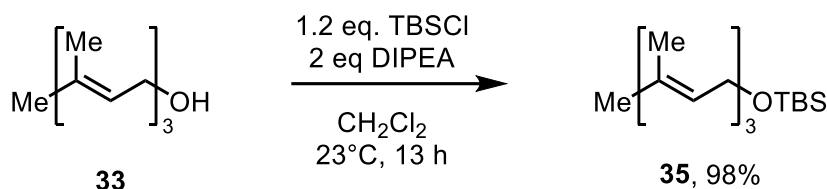


**Schema 11:** Synthese neuartiger Scaffolds aus  $\beta$ -Oxoestern **35**.

### 3 DURCHFÜHRUNG

#### 3.1 SYNTHESE DES $\omega$ -PROPARGYLOXYFARNESYLDIPHOSPHATS

Die Syntheseroute des Targets beginnt mit der Einführung einer TBS-Schutzgruppe an (*E,E*)-Farnesol (**33**). Dazu wurde Farnesol **33** nach einer Literaturvorschrift mit TBSCl und DIPEA umgesetzt und das Produkt **35** in einer Ausbeute von 98% erhalten (Schema 12).<sup>[35]</sup>



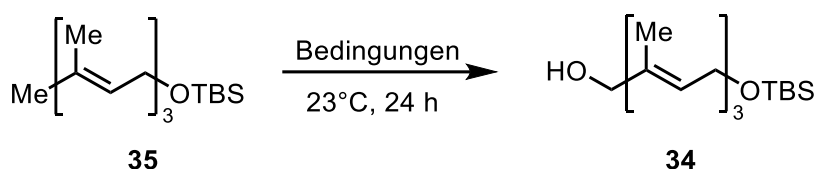
**Schema 12:** Schützung von (*E,E*)-Farnesol (**33**).

Die terminale *trans*-Methylgruppe des Farnesolderivats **35** sollte mittels Selendioxid oxidiert werden.<sup>[35]</sup> Die angegebene Ausbeute von 55% in der Literatur konnte jedoch nicht reproduziert werden. Es wurden mehrere Versuche zur Optimierung der Ergebnisse unternommen (Tabelle 1, Seite 17). Zunächst ergab die Literaturvorschrift eine Produktausbeute von 14% (Eintrag 1). In der Literaturvorschrift lag das *tert*-Butylhydroperoxid als 80%ige Lösung in [(*t*BuO)<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>O = 3 : 2] vor. Da dieses Gemisch zum Zeitpunkt des Projektes nicht mehr erwerblich war, wurde auf die kommerziell verfügbare 70%ige Lösung in Wasser zurückgegriffen. In einem weiteren Versuch wurde nach einem anderen Protokoll das Alken **33** mit einer stöchiometrischen Menge SeO<sub>2</sub> ohne Salicylsäure umgesetzt und als Lösungsmittel Ethanol gewählt.<sup>[36]</sup> Weder das Edukt noch das Produkt konnten nachgewiesen werden (Eintrag 2). Da nach Eintrag 1 eine nicht unerhebliche Menge an Edukt (31%) reisoliert werden konnte, wurde die Menge an katalytischem SeO<sub>2</sub> (30 mol%) erhöht, um so möglicherweise mehr Edukt umzusetzen. Es konnten jedoch weder Edukt **35** noch Produkt **34** nachgewiesen werden (Eintrag 3). Aus diesem Grund wurde die Menge an SeO<sub>2</sub> verringert (8 mol%). Die Menge an Salicylsäure wurde entsprechend angepasst (14 mol%) und es konnte eine Ausbeute von 15% erreicht werden (Eintrag 4). Die Zugabe von NaBH<sub>4</sub> sollte den Aldehyd reduzieren, der in Spuren während der Reaktion entstand, jedoch nicht isoliert und charakterisiert wurde. In Eintrag 5 wurde untersucht, ob dieser Folgeschritt während der Aufarbeitung notwendig ist. Es zeigte sich, dass analog zu Eintrag 1 ohne nachfolgende Reduktion die Ausbeute um 2%-Punkte gesteigert werden konnte (Eintrag 5). Entsprechend wurde Eintrag 4 ohne Reduktion reproduziert. Die Ausbeute konnte auf 17% gesteigert werden (Eintrag 6). Eine Erhöhung der Menge an SeO<sub>2</sub> auf 10 mol%



bewirkte keine Ausbeutesteigerung (16%) (Eintrag 7). Eine weitere Erhöhung der Menge an  $\text{SeO}_2$  auf 15 mol% minderte die Ausbeute auf 7% (Eintrag 8). In der Annahme, dass eine erhöhte Reaktionsdauer mit Folgereaktionen des Produktes **34** einhergehe, wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss für 5 h gerührt. Es zeigte sich jedoch, dass das Produkt **34** nur in Spuren gebildet wurde (Eintrag 9). Da das Edukt **35** zu 61% isoliert wurde, besteht die Annahme, dass längere Reaktionszeiten für einen ausreichenden Umsatz notwendig sind. In allen Fällen konnten Gemische von Nebenprodukten isoliert werden, die auf die allylische Oxidation der übrigen Doppelbindungen bzw. auf mehrfache Oxidation schließen lassen. Da diese jedoch nicht von synthetischem Interesse waren, wurden diese Fraktionen nicht näher charakterisiert.

**Tabelle 1:** Optimierungsversuche zur terminalen Oxidation.

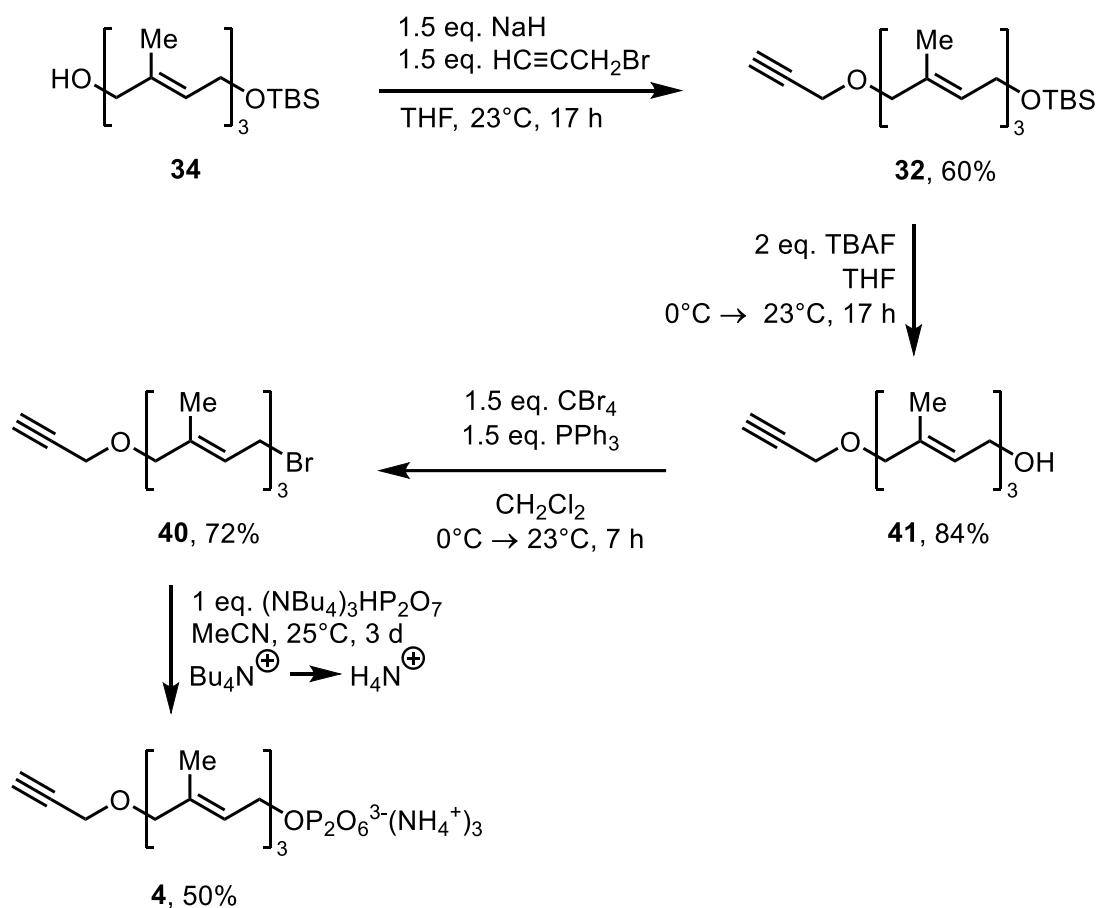


#	$\text{SeO}_2$	<i>t</i> BuOOH	Salicylsre.	LöMi	Red. <sup>[a]</sup>	Y <b>35</b>	Y <b>34</b>
1	5 mol%	3.5 eq.	10 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	ja	31%	14%
2	100 mol%	3.0 eq.	–	EtOH	ja	–	–
3	30 mol%	3.5 eq.	30 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	ja	–	–
4	8 mol%	3.5 eq.	14 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	ja	11%	15%
5	5 mol%	3.5 eq.	10 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	nein	31%	16%
6	8 mol%	3.5 eq.	14 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	nein	18%	17%
7	10 mol%	3.5 eq.	14 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	nein	6%	16%
8	15 mol%	3.5 eq.	20 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	nein	7%	7%
9	8 mol%	3.5 eq.	14 mol%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>[b]</sup>	nein	61%	0.3%

<sup>[a]</sup> Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand in MeOH gelöst und mit  $\text{NaBH}_4$  versetzt. <sup>[b]</sup> Reaktionstemperatur  $40^\circ\text{C}$ , 5 h.

Das Propargylfragment wurde über eine Ethersynthese nach Williamson eingeführt, indem der Alkohol mit NaH deprotoniert und anschließend mit Propargylbromid umgesetzt wurde.<sup>[35]</sup> Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 60%. Im Anschluss wurde die TBS-Schutzgruppe mit TBAF entfernt. Die Reaktion lieferte den Alkohol in einer Ausbeute von 84%. Um die Diphosphorylierung des Farnesylderivats **4** durchzuführen, war es notwendig, vorher den Alkohol in ein Bromid **40** zu transformieren. Dazu wurde in

einer Appel-artigen Reaktion der Alkohol mit Triphenylphosphan und Tetrabromkohlenstoff umgesetzt.<sup>[37]</sup> Das Bromid **40** konnte in einer Ausbeute von 72% erhalten werden. Die anschließende Umsetzung mit Tris(tetrabutylammonium)hydrogendiphosphat gelang in einer Ausbeute von 50%. Als präparativ herausfordernd erwies sich der Kationenaustausch an einem Austauscherharz, um die quaternären Tetrabutylammonium-Ionen durch Ammonium-Ionen zu substituieren. Dies sollte die NMR-Analytik vereinfachen, da die Protonen des Ammoniums im deuterierten Lösungsmittel D<sub>2</sub>O dem Austausch acider Wasserstoffatome unterliegen und somit nur ein erhöhtes HDO-Signal erzeugen. Im Anschluss musste das Rohprodukt chromatographisch an Cellulose gereinigt und lyophilisiert werden (Schema 13). Da das Diphosphat **4** zur Hydrolyse im sauren oder neutralen Milieu neigt, musste die Analytik zeitnah erfolgen.<sup>[38]</sup>

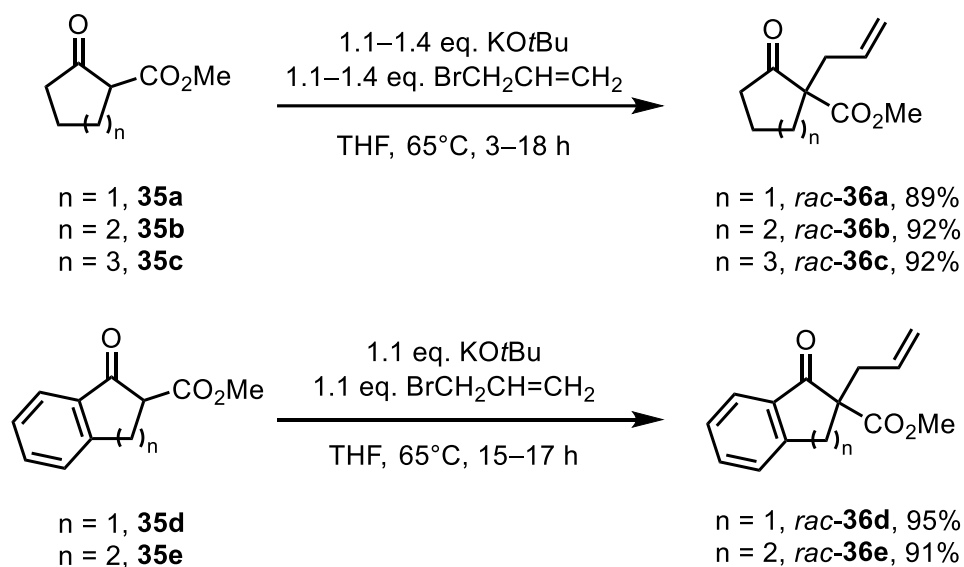


**Schema 13:** Darstellung des funktionalisierten Farnesyldiphosphats **4**.

### 3.2 SYNTHESE ANELLIRTER [b]-AZEPANE

#### 3.2.1 RACEMISCHE ALLYLIERUNG

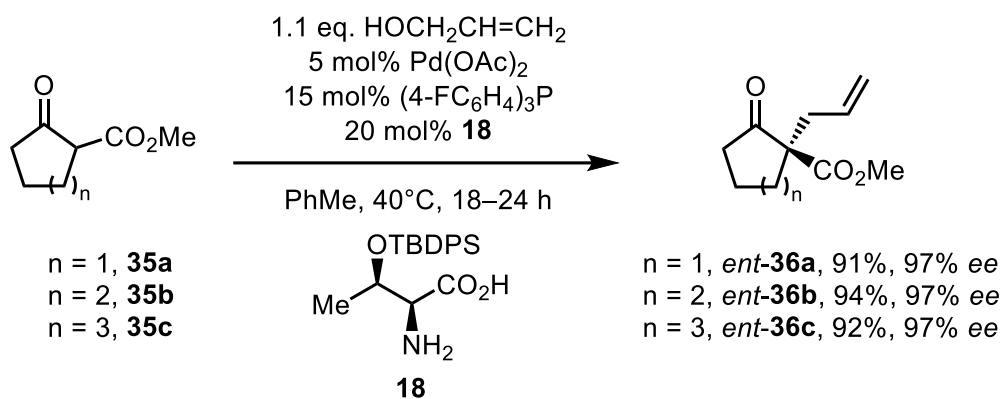
Um die Validität der gaschromatographischen Enantiomerenanalytik an chiraler Phase zu gewährleisten, war es notwendig, racemische Referenzverbindungen darzustellen. Dazu wurden die  $\beta$ -Oxoester **35a-e** zunächst in  $\alpha$ -Position allyliert. Die Startmaterialien **35a-e** wurden mit KOtBu in THF umgesetzt und anschließend wurde Allylbromid hinzugegeben. Es konnten durchweg sehr gute Ausbeuten von 89% bis 95% erreicht werden (Schema 14).



**Schema 14:** Racemische  $\alpha$ -Allylierung der  $\beta$ -Oxoester **35a-e**.

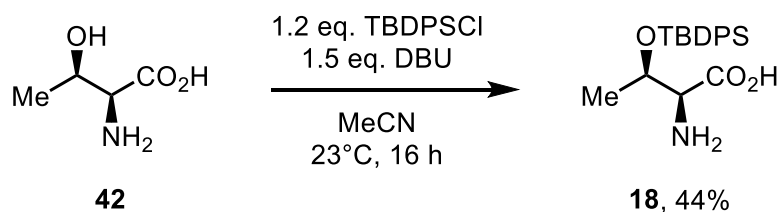
#### 3.2.2 ENANTIOSELEKTIVE ALLYLIERUNG

Die enantioselektiven  $\alpha$ -Allylierungen wurden gemäß der Vorschrift von M. Yoshida durchgeführt.<sup>[24]</sup> Dazu wurden Palladium(II)acetat, Tris(4-fluorphenyl)phosphan und O-TBDPS-L-Threonin in *abs.* Toluol gelöst und bei 40°C gerührt, bis die Mischung komplett gelöst war. Anschließend wurden Allylalkohol und die  $\beta$ -Oxoester **7a-c** hinzugegeben. Nach 18–24 h wurden die Reaktionen beendet und die Produkte *ent-8a-c* in ausgezeichneten Ausbeuten von 91–94% isoliert. Die Enantiomerenüberschüsse ee lagen mit der Literatur übereinstimmend bei >97% (Schema 15).



**Schema 15:** Enantioselektive  $\alpha$ -Allylierung von  $\beta$ -Oxoestern **35a-c**.

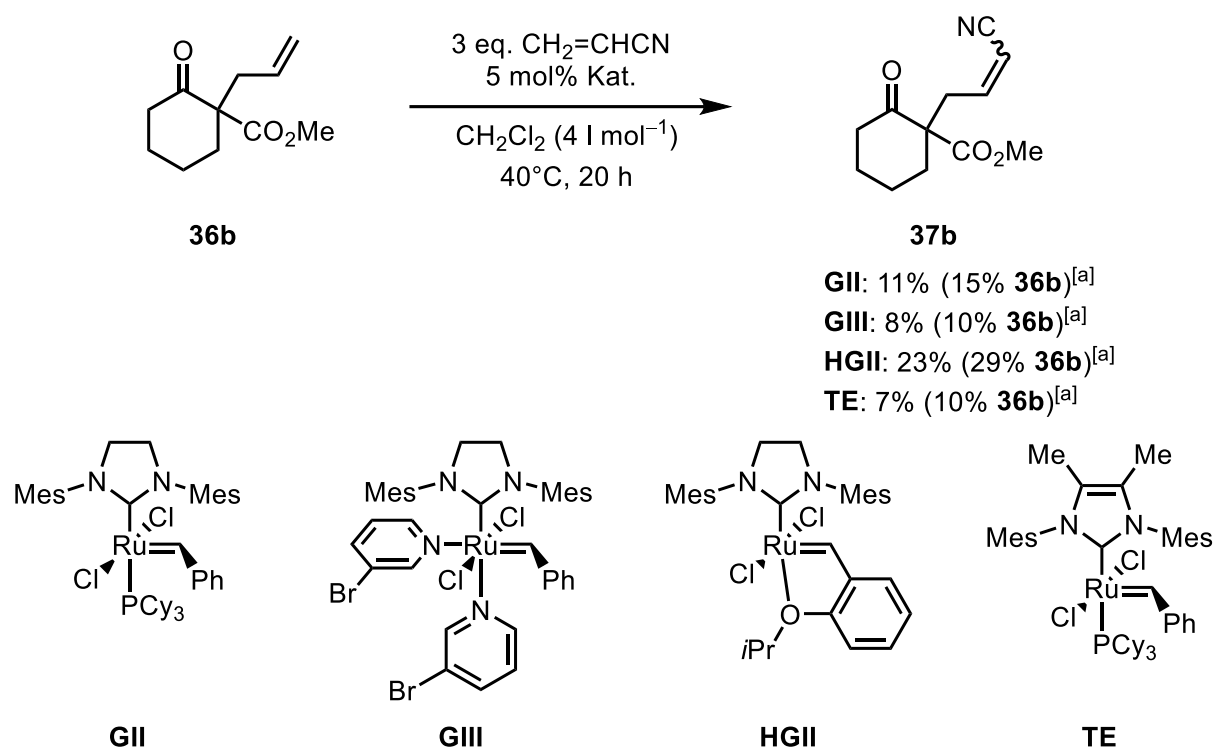
Die benzanellierte  $\beta$ -Oxoester **35d-e** wurden nicht umgesetzt, da die Synthesever-schrift von M. Yoshida für eben jene Verbindungen nicht selektiv verläuft. Der Thre-onin-Katalysator wurde nach einer Literaturvorschrift von C. Palomo in einer Ausbeute von 44% erhalten, indem L-Threonin mit TBDPSCI und DBU in Acetonitril umgesetzt wurde (Schema 16).<sup>[39]</sup>



**Schema 16:** Synthese des silylierten Threonin-Katalysators **18**.

### 3.3 KREUZMETATHESE ZWISCHEN ALKENEN UND ACRYLNITRIL

Die Allylgruppe der Alkene **36a-c** wurde um ein Nitril-Fragment verlängert, indem sie mit Acrylnitril in einer Kreuzmetathese-Reaktion zu den entsprechenden Oxonitrilen **37a-c** umgesetzt wurden. Zunächst war es nötig, einen geeigneten Metathese-Katalysator zu finden. Dazu wurden Stammlösungen aus  $\beta$ -Oxoester **36b** und 3 eq. Acrylnitril in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \text{ l mol}^{-1}$ ) mit jeweils 5 mol% der Metathese-Katalysatoren **GII**, **GIII**, **HGII** und **TE** bei  $40^\circ\text{C}$  für 20 h umgesetzt (Schema 17). Anschließend wurden die Gemische chromatographisch aufgearbeitet.



**Schema 17:** Untersuchte Metathese-Katalysatoren; [a] reisoliert.

Es zeigte sich, dass mit dem Hoveyda-Grubbs Katalysator der 2. Generation **HGII** die höchste Ausbeute (29%) an Produkt **37b** im Vergleich zu den anderen Katalysatoren **GII**, **GIII** und **TE** erzielt werden konnte. Darauf aufbauend wurde weitere Versuche unternommen, mit dem Katalysator **HGII** die Ausbeute zu erhöhen (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Optimierungsversuche zur Kreuzmetathese zwischen Alken **36b** und Acrylnitril.

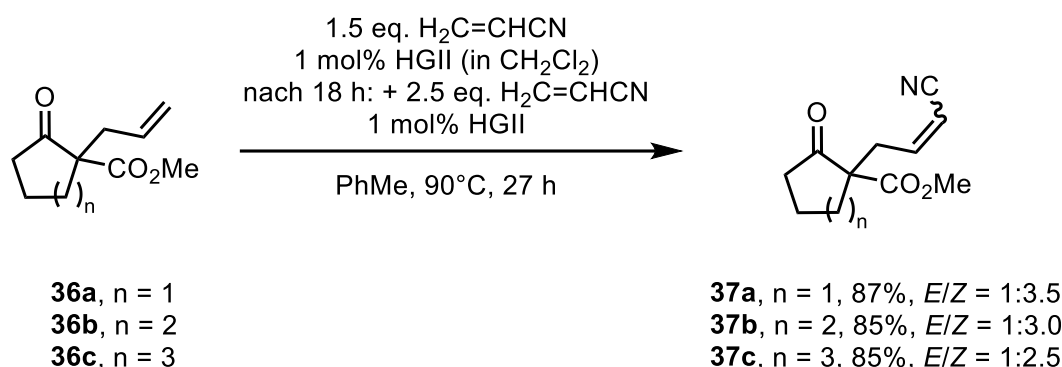
#	Acrylnitril / eq.	HGII / mol%	LöMi (c) <sup>[a]</sup>	T / °C	t / h	Y
1	1.5	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	40	20	60%
2	1.5	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20)	40	20	69%
3	1.5	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40)	40	17	70%
4	1.0	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40)	40	17	71%
5	1.05	10	CHCl <sub>3</sub> (38)	55	23	64%
6	1.1	5 (+ 5 nach 4 h)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40)	40	17	73%
7	1.0	5 über 4 h (20 l mol <sup>-1</sup> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sup>[b]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20)	40	27	79%
8	1.1 (+ 0.45 nach 43 h)	2 über 43 h (20 l mol <sup>-1</sup> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sup>[b]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (40)	40	48	77%
9	1.0 (+ 2.0 nach 27 h)	2 über 24 h (35 l mol <sup>-1</sup> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sup>[b]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (39)	40	46	78%
10	1.0	5	PhMe (88)	50	19	84%
11	1.0	5	PhMe (80)	100	22	63%
12	1.2 (+ 1.2 nach 19 h)	1.8 über 10 h (11 l mol <sup>-1</sup> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sup>[b]</sup>	PhMe (22)	80	44	84%
13	1.5 (+ 2.5 nach 18 h)	1.0 über 2 h (10 l mol <sup>-1</sup> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sup>[b]</sup> + 1.0 mol% nach 18 h	PhMe (20)	90	24	85%

[a] Konz. **36b** in l mol<sup>-1</sup>. [b] Konzentration in Bezug auf Alken **36b**.

Zunächst wurde unter der Annahme, dass **HGII** während der Reaktion deaktiviert wird, mehr Katalysator (10 mol%) eingesetzt und die Menge an Acrylnitril verringert (1.5 eq.). Bei einer Lösungsmittelkonzentration von  $10 \text{ l mol}^{-1}$  an  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  konnte eine Ausbeute von 60% erreicht werden (Eintrag 1). Laut Literatur sind hohe Verdünnungen von Vorteil zur Steigerung der Ausbeute, weshalb das Lösungsmittelvolumen im Verhältnis zum Edukt **36b** nochmal verdoppelt ( $20 \text{ l mol}^{-1}$ ) wurde. Dadurch konnte eine Ausbeute von 69% erzielt werden (Eintrag 2).<sup>[27a]</sup> Eine weitere Verdünnung hin zu  $40 \text{ l mol}^{-1}$  ergab eine Ausbeute von 70% (Eintrag 3). Daraufhin wurde die Menge des Acrylnitrils auf 1.0 eq. verringert. Die Ausbeute stieg marginal auf 71% (Eintrag 4). Um einen Einfluss des Lösungsmittels zu untersuchen, wurde die Reaktion auch in Chloroform untersucht. Es ergab sich eine Ausbeute von 64% (Eintrag 5). Im Anschluss wurden wieder die Reaktionsbedingungen aus Eintrag 4 gewählt, jedoch der Katalysator in zwei Schritten zugegeben (jeweils 5 mol%). Dadurch konnte die Ausbeute wieder marginal auf 73% gesteigert werden (Eintrag 6). Es zeigte sich also, dass die Ausbeute steigt, wenn frischer Katalysator nicht nur zu Beginn der Reaktion vorliegt, sondern auch einige Stunden nach Reaktionsbeginn zugegeben wird. Im Anschluss wurde deshalb der Katalysator (5 mol%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und langsam zum Reaktionsgemisch getropft. Da eine GC-Analyse des Reaktionsgemischs nach 27 h ergab, dass bereits ausreichend Edukt umgesetzt war, wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt **37b** in einer Ausbeute von 79% isoliert (Eintrag 7). Daraufhin wurde die Menge an **HGII** nochmals verringert (2 mol%), aber die Zutropfdauer erhöht (24–43 h). Es konnten Ausbeuten von 77–78% erzielt werden (Einträge 8 & 9). In der Literatur wird Toluol als ein weiteres, geeignetes Lösungsmittel für Kreuzmetathesen zwischen Alkenen und Acrylnitril beschrieben.<sup>[32c]</sup> Aus diesem Grund wurde die Reaktion in Toluol ähnlich zu Eintrag 7 durchgeführt, da dieser Ansatz das bisherige Optimum darstellte. Aufgrund eines Materialversagens des Tropftrichters musste sämtlicher Katalysator zu Beginn der Reaktion zugegeben werden, weshalb die Konzentration bei  $88 \text{ l mol}^{-1}$  lag. Es konnte jedoch eine Ausbeute von 84% erzielt werden (Eintrag 10). Um zu untersuchen, ob die Reaktion durch Temperaturerhöhung zu einer höheren Ausbeute führe, wurde eine Temperatur von  $100^\circ\text{C}$  gewählt. Es konnte jedoch lediglich eine Ausbeute von 63% erzielt werden (Eintrag 11). Die besten Ergebnisse wurden durch eine Kombination der bisherigen Ergebnisse erzielt. Dazu wurde möglichst wenig Katalysator (1.0–1.8 mol%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und langsam zu den in Toluol gelösten Edukten getropft und nach Refluxieren über Nacht wurden Acrylnitril sowie **HGII** nochmals zusätz-

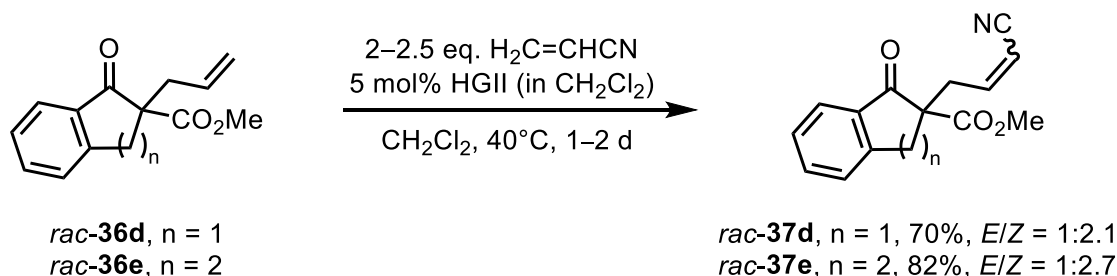
lich hinzugegeben. So konnten Ausbeuten von 84–85% erreicht werden (Einträge 12 & 13). Das (*E/Z*)-Verhältnis betrug 1:3. In einer Ansatzvergrößerung auf 10 g (51 mmol) gelang eine Ausbeute von 78% (*E/Z* = 2:5). Als nachteilig erweist sich der hohe Lösungsmittelverbrauch.

Die Reaktionsbedingungen aus Tabelle 2, Eintrag 13 wurden auf die Metathese-Reaktion zwischen Acrylnitril und den Alkenen **36a** und **36c** übertragen. Es ergaben sich auch hier sehr gute Ausbeuten von 85–87%. Die *E/Z*-Selektivität lag zwischen 1:2.5 und 1:3.5 (Schema 18).



**Schema 18:** Kreuzmetathese zwischen Acrylnitril und Alkenen **36a-c**.

Ebenso wurde die Kreuzmetathese zwischen Acrylnitril und den benzannelierten Alkenen **36d** und **36e** durchgeführt (Schema 19). Da die Synthese der Oxonitrile **37d** und **37e** jedoch zu einem früheren Zeitpunkt des Projektes durchgeführt wurde, erfolgte sie unter anderen Bedingungen. Für das Indanon-Derivat **36d** ergab sich eine Ausbeute von 70% mit einem (*E/Z*)-Verhältnis von 1:2.1. Für das Tetralon-Derivat **36e** ergab sich eine Ausbeute von 82% mit einem (*E/Z*)-Verhältnis von 1:2.7. Da sich die anschließende Hydrierung der Oxonitrile **37d** und **37e** als erfolglos erwies, wurden die optimierten Bedingungen aus Tabelle 2, Eintrag 13 nicht untersucht.



**Schema 19:** Kreuzmetathese zwischen Acrylnitril und Alkenen **36d-e**.

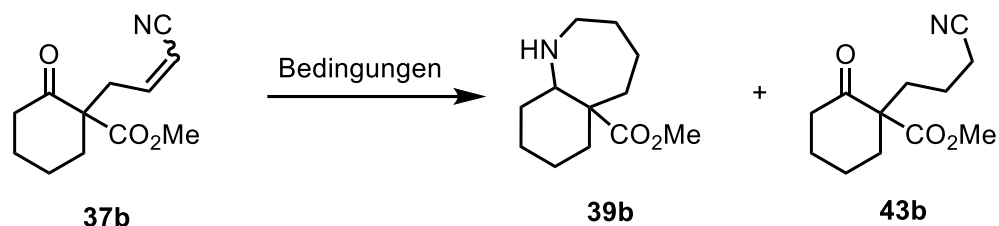


### 3.4 HYDRIERUNG DER OXONITRILE

Zunächst wurde die Hydrierung ausgehend von Oxonitril **37b** untersucht. Die Ergebnisse der Optimierung sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Der Reaktionsverlauf wurde gaschromatographisch untersucht, da dies aussagekräftiger als eine dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsgemisches war. Üblicherweise wurden Hydrierungen erst dann beendet, wenn nach GC-Analyse kein gesättigtes Oxonitril **43b** mehr vorlag oder kein Produkt **39b** detektiert wurde. Im ersten Versuch wurde ein Gemisch aus Oxonitril **37b**, Essigsäure und 10% Palladium auf Aktivkohle in Methanol bei 23°C unter 1 bar Wasserstoffatmosphäre für 20 h gerührt. Das Azepan **39b** wurde als einziges Diastereomer nach Chromatographie in einer Ausbeute von 23% erhalten (Eintrag 1). Eine Druckerhöhung auf 7 bar Wasserstoffatmosphäre ergab nach 4 d Reaktionszeit eine Ausbeute von 57% (Eintrag 2). Da in den bisherigen Versuchen im Vergleich zum Edukt **37b** recht viel Katalysator eingesetzt wurde, sollte darauf untersucht werden, ob die Reaktion auch mit geringeren Mengen an Palladium auf Aktivkohle abliefe. Dazu wurde die Menge deutlich verringert (14% im Vergleich zu **37b**), gleichzeitig aber die Temperatur erhöht, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Nach 2 d wurde die Reaktion beendet und nach Chromatographie das Produkt **39b** in einer Ausbeute von 10% und das gesättigte Oxonitril **43b** in einer Ausbeute von 67% erhalten (Eintrag 3). Es zeigte sich, dass im Vergleich zu Eintrag 2 veränderte Reaktionstemperaturen die Ausbeute nur marginal beeinflussten (54–64%) (Einträge 4 & 5). Um die apparative Abhängigkeit zu umgehen, wurde ferner eine Transferhydrierung untersucht. Dazu wurde das Oxonitril mit Palladium auf Aktivkohle und einem Gemisch aus Ameisensäure und Triethylamin umgesetzt (Eintrag 6).<sup>[40]</sup> Es konnte jedoch lediglich die Hydrierung der Doppelbindung beobachtet werden, sodass das gesättigte Oxonitril **43b** in einer Ausbeute von 43% isoliert wurde. Ferner wurde die katalytische Hydrierung durch Raney-Nickel untersucht. Einer Patentvorschrift folgend wurde dazu das Edukt **39b** mit Raney-Nickel in Dioxan bei 1 bar und 60°C hydriert.<sup>[41]</sup> Das Produkt konnte nur in einer Ausbeute von 24% erhalten werden (Eintrag 7). Außerdem wurde die Hydrierung durch Raney-Nickel auch unter erhöhtem Druck untersucht. Zwar wurde das Produkt nicht isoliert, aber die GCMS-Analyse des Reaktionsgemisches deutete an, dass neben dem bisher isolierten Azepan **39b** eine weitere Verbindung mit der exakt gleichen Masse produziert wurde (Eintrag 8). Dies lässt auf eine geringere Diastereoselektivität des Raney-Nickels im Vergleich zu Palladium auf Aktivkohle schließen. Ähnliche Diastereomergemische mit Raney-Nickel sind in der Literatur be-

schrieben.<sup>[42]</sup> Darüber hinaus wurde auch Palladiumoxidhydrat Pd(OH)<sub>2</sub> getestet, womit sich unter Überdruck eine Ausbeute von 57% erzielen ließ (Eintrag 9). Eine andere Hydrierapparatur der Firma Büchi ließ höhere Drücke zu und ermöglichte das Rühren des Reaktionsgemisches. Mit Hilfe dieser Apparatur gelang es, bei einem Druck von 11 bar das Azepan **39b** in einer Ausbeute von 77% zu erhalten (Eintrag 10).

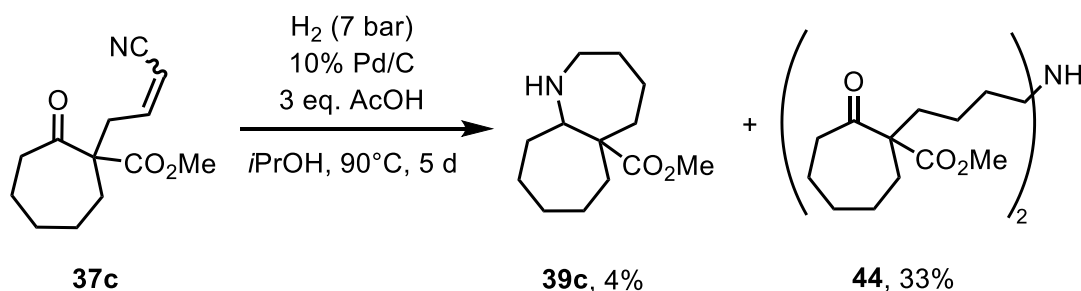
**Tabelle 3:** Optimierungsversuche zur Hydrierung des Oxonitrils **37b**.



#	Kat. (m Kat. / m <b>37b</b> ), Additiv, LöMi, p(H <sub>2</sub> ), T, t	Y <b>39b</b>	Y <b>43b</b>
1	10% Pd/C (48%), 2 eq. AcOH, MeOH, 1 bar, <sup>[a]</sup> 23°C, 20 h	23%	–
2	10% Pd/C (48%), 2 eq. AcOH, <sup>[b]</sup> <i>i</i> PrOH, 7 bar, <sup>[c]</sup> 23°C, 4 d	57%	–
3	10% Pd/C (14%), 2 eq. AcOH, <sup>[b]</sup> <i>i</i> PrOH, 7 bar, <sup>[c]</sup> 60°C, 2 d	10% <sup>[c]</sup>	67%
4	10% Pd/C (48%), 3 eq. AcOH, <sup>[b]</sup> <i>i</i> PrOH, 7 bar, <sup>[c]</sup> 60°C, 4 d	64%	–
5	10% Pd/C (48%), 3 eq. AcOH, <sup>[b]</sup> <i>i</i> PrOH, 7 bar, <sup>[c]</sup> 85°C, 3 d	54%	–
6	10% Pd/C (52%), HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> = 5/2, THF, 1 bar, <sup>[a]</sup> 40°C, 16 h	–	43%
7	RaNi (293%), Dioxan, 1 bar, <sup>[a]</sup> 60°C, 2 d	24%	–
8	RaNi (62%), <i>i</i> PrOH, 7 bar, <sup>[c]</sup> 60°C, 4 d	– <sup>[d]</sup>	–
9	20% Pd(OH) <sub>2</sub> /C (32%), <i>i</i> PrOH, 7 bar, <sup>[c]</sup> 85°C, 3 d	57%	–
10	10% Pd/C (98%), 5 eq. AcOH, MeOH, 11 bar, <sup>[e]</sup> 80°C, 4 d	77%	–

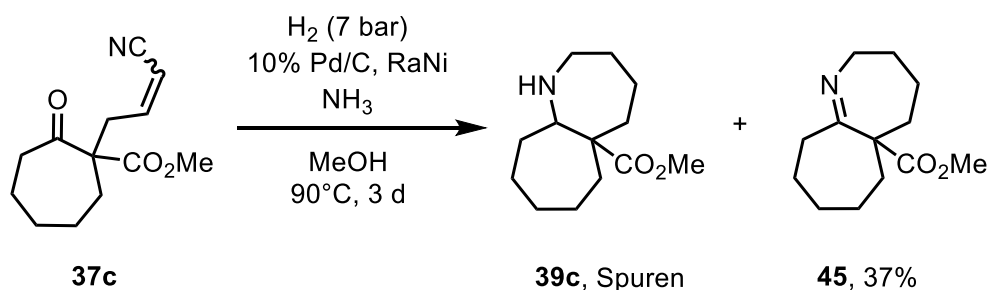
[a] Ballon. [b] Molsieb als Additiv. [c] Parr-Schüttelapparat. [d] Diastereomeren-gemisch aus *trans*-**39b** und *cis*-**39b** beobachtet. [e] Büchi Mini-Autoklav.

Da die Hydrierapparatur von Büchi erst im späteren Verlauf des Projektes angeschafft wurde, mussten die Oxonitrile **37a-e** zunächst mit einem Parr-Schüttelapparat hydriert werden. Das Azepan **39a** konnte in einer Ausbeute von 33% aus dem Oxonitril **37a** erhalten werden. Jedoch gelang mit dem Oxonitril **37c** die Darstellung des Azepans **39c** in einer unzufriedenstellenden Ausbeute von 4%. Es konnte allerdings das sekundäre Amin **44** in einer Ausbeute von 33% isoliert und charakterisiert werden (Schema 20).



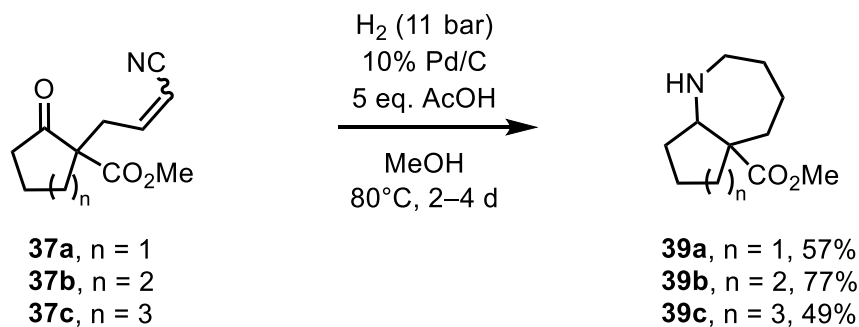
**Schema 20:** Hydrierung des Oxonitrils **37c**.

Um die Selektivität zwischen der Bildung des primären Amins, des sekundären oder womöglich eines tertiären Amins zugunsten des primären Amins zu verschieben, welches folglich mit dem Keton zyklisiert, wurden 10% Palladium auf Aktivkohle und Raney-Nickel gemischt und die Hydrierung in ammoniakalischem Methanol durchgeführt. Es konnte das zyklische Imin **45** in einer Ausbeute von 37% erhalten werden. Das Azepan **39c** konnte lediglich in Spuren nachgewiesen werden (Schema 21).



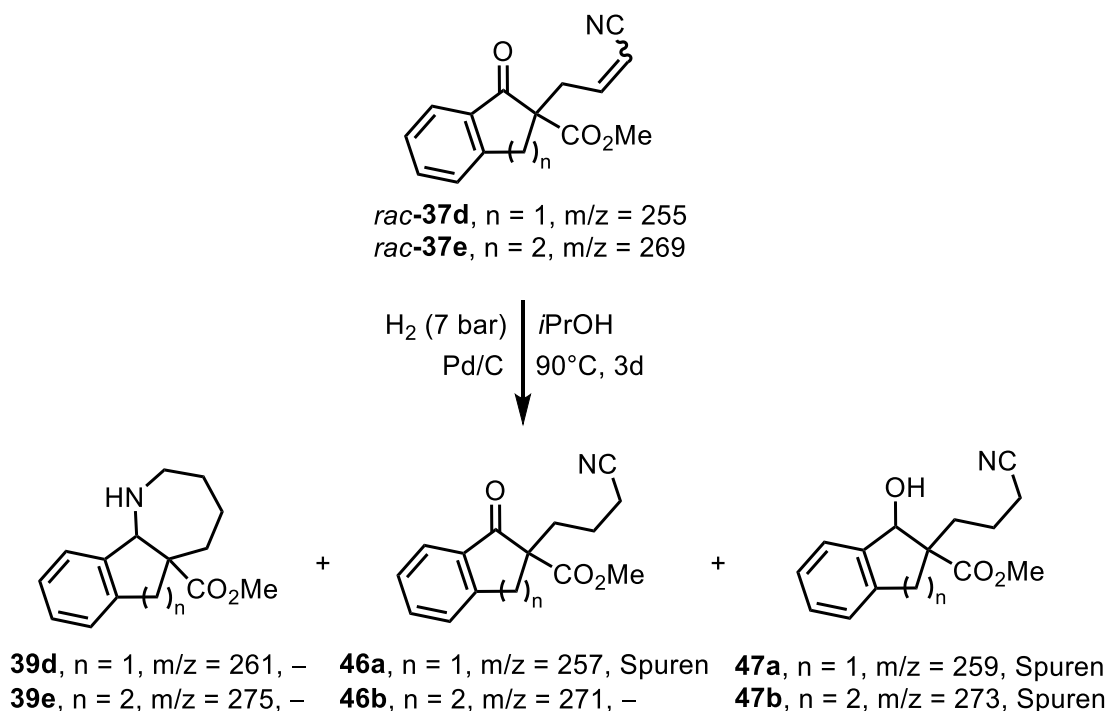
**Schema 21:** Hydrierung des Oxonitrils **37c** durch Raney-Nickel.

Der Durchbruch gelang schließlich mit einer Büchi-Apparatur. Die Hydrierung der Oxonitrile **37a-c** wurde deshalb fortan mit den Bedingungen aus Tabelle 3, Eintrag 10 durchgeführt. Für Verbindungen **39a** und **39c** konnten Ausbeuten von 57% und 49% erzielt werden (Schema 22). Es zeigte sich zudem, dass die Dauer von 4 d nicht zwingend notwendig ist, sondern dass die Edukte **37a** und **37c** bereits nach 2 d vollständig umgesetzt sind.



**Schema 22:** Hydrierung der Oxonitrile **37a-c**.

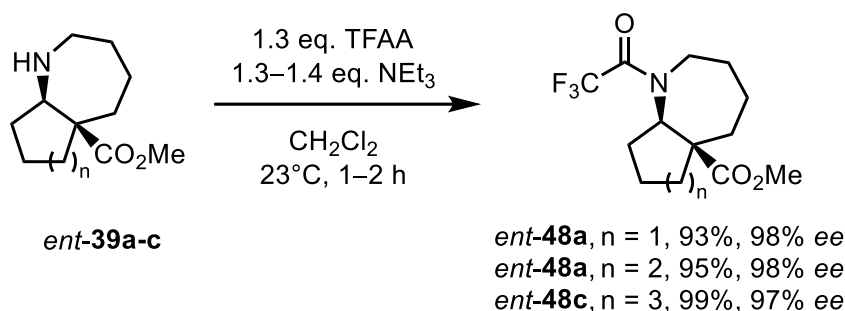
Die Hydrierung der racemischen Oxonitrile *rac-37d* und *rac-37e* lieferte wider Erwarten nicht die Azepane **39d** und **39e** (Schema 23). Die Reaktionsgemische wurden lediglich mittels GCMS analysiert. Für die Umsetzung des Oxonitrils *rac-37d* wurde kein Signal detektiert, welches die Masse des Produktes **39d** besaß. Jedoch deutet das Signal mit der Masse  $m/z$  257 daraufhin, dass die olefinische Doppelbindung hydriert wurde. Des Weiteren wurden zwei Signale detektiert, die eine Masse von  $m/z$  259 aufwiesen. Dies lässt auf eine Hydrierung der Doppelbindung sowie einer Reduktion des Ketons schließen, was zu einer Bildung eines Diastereomerengemisches führt. Für die Hydrierung des Oxonitrils **37e** konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Als Produkte wurden zwei Verbindungen mit einer Masse  $m/z$  255 und 273 detektiert. Aus der Masse  $m/z$  255 konnten keine plausible Produkte vorgeschlagen werden. Die Masse  $m/z$  273 ließ sich jedoch einer Verbindung **47b** zuordnen, die auf die Hydrierung der olefinischen Doppelbindung sowie auf die Reduktion des Ketons schließen lässt. Da die Palladium-katalysierte Hydrierung der benzanellierten Oxonitrile *rac-37d* und *rac-37e* nicht die gewünschten Azepane **39d** und **39e** lieferte, wurde auf eine weitere Isolierung der Produkte verzichtet. Laut Literatur ist die Palladium-katalysierte Ketonreduktion in benzylicher Position schon lange bekannt.<sup>[43]</sup> Die Nickel-katalysierte Hydrierung der Oxonitrile *rac-37d* und *rac-37e* wurde nicht untersucht, jedoch ist anzunehmen, dass sie zyklische Imine liefert.<sup>[44]</sup>



**Schema 23:** Hydrierung der benzanellierten Oxonitrile *rac-37d* und *rac-37e*.

### 3.5 DERIVATISIERUNG

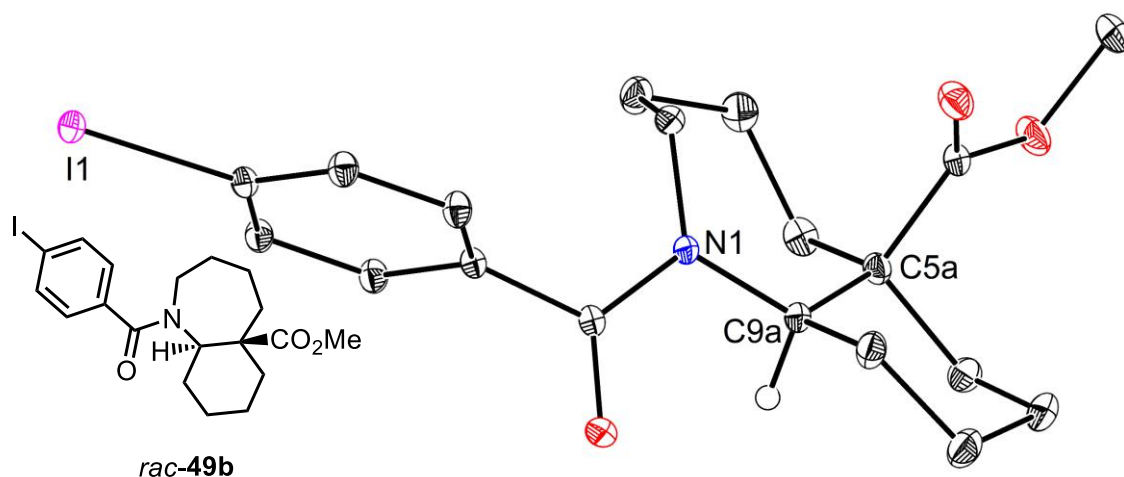
Um zu überprüfen, ob die Stereoinformation während der Kreuzmetathese und Hydrierung erhalten blieb, war es erforderlich, die Azepane **39a-c** der Enantiomerenanalytik zuzuführen. Da keine Basislinientrennung an den chiralen, stationären Phasen erzielt wurde, mussten die Amine **39a-c** in geeigneter Weise derivatisiert werden. Dazu wurden sowohl die Racemate *rac*-**39a-c** als auch die optisch aktiven Azepane *ent*-**49a-c** trifluoracetyliert (Schema 24). Die Ausbeuten waren exzellent und es gelang die Racemattrennung an chiraler Phase. Es wurde bewiesen, dass die Enantiomerenüberschüsse während der gesamten Synthesesequenz aufrechterhalten wurden.



**Schema 24:** Trifluoracetylierung der Azepane *ent*-**39a-c**.

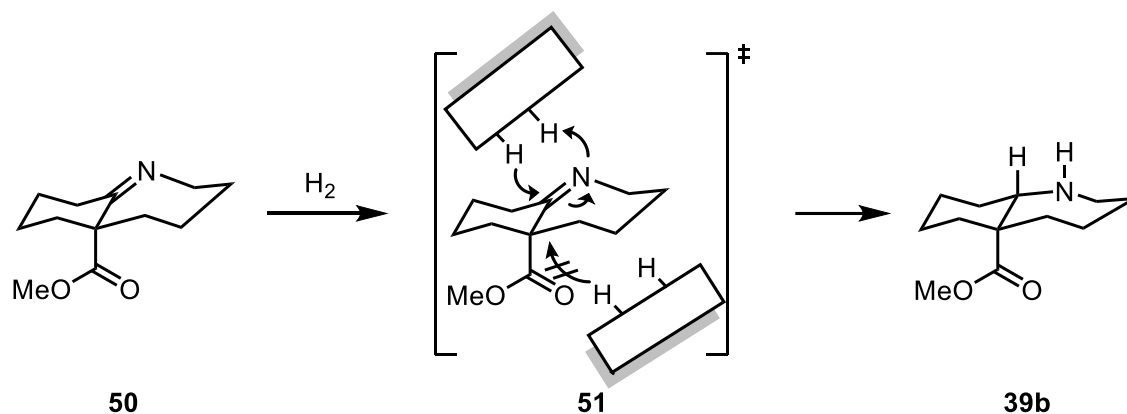
Da die NMR-Analytik der Azepane **39a-c** keinen Aufschluss über die relative bzw. absolute Konfiguration zuließ, war es notwendig, weitere Derivatisierungen durchzuführen. Dazu wurde die Amino-Gruppe des Scaffolds funktionalisiert, um durch Einkristalle der Derivate deren Röntgenstruktur zu bestimmen.

Zunächst wurde das Azepan *rac*-**39b** mit 4-Brombenzolsulfonylchlorid und einer katalytischen Menge DMAP in Dichlormethan umgesetzt. Zwar konnte das Produkt in einer Ausbeute von 80% isoliert werden, jedoch schien es zunächst so, dass das Produkt wider Erwarten als Öl vorlag. Erst nach Monaten bildeten sich Kristalle. In der Zwischenzeit wurde deshalb auf andere Derivatisierungen zurückgegriffen. Durch Umsetzen mit 4-Iodobenzoylchlorid gelang die Darstellung des 4-Iodobenzamids *rac*-**49b** nahezu quantitativ. Das Produkt lag als Feststoff vor und die Röntgenstruktur zeigte, dass die Ringe *trans*-anelliert sind (Abbildung 7). Folglich muss das freie Amin *rac*-**39b** ebenfalls als *trans*-Isomer vorgelegen haben.



**Abbildung 7:** ORTEP-Darstellung der Struktur des 4-Iodbenzamids *rac*-49b. Zur besseren Übersicht sind alle Protonen mit Ausnahme der Brückenkopfposition ausgeblendet. Die Nummerierung entspricht der IUPAC-Nomenklatur. Weitere Kristallstrukturdaten können dem Kapitel 6.2 entnommen werden.

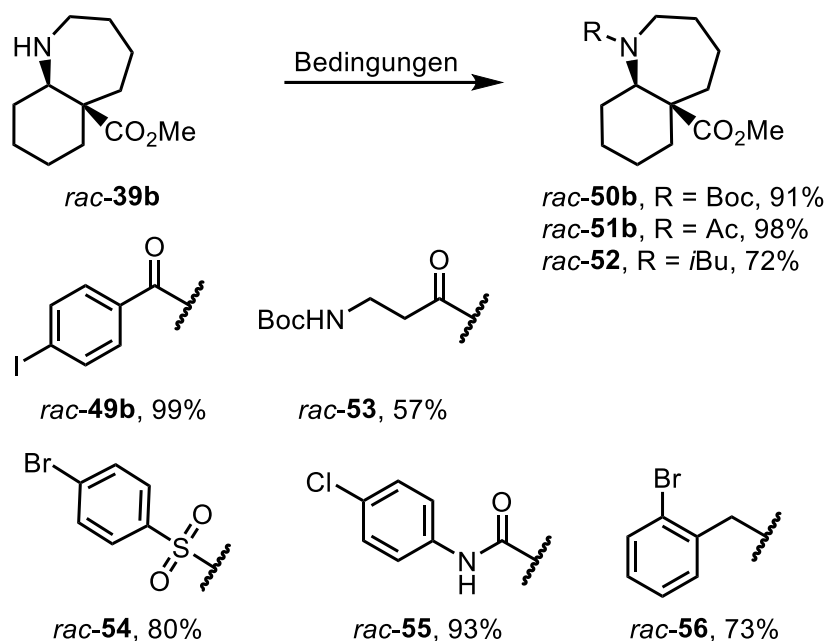
Eine plausible Erklärung für die erhaltene Konfiguration ist die *syn*-Dihydrierung des zyklischen Imins **50**. Wie in Schema 25 zu erkennen, schirmt die Estergruppe die Unterseite des bicyklischen Imins ab, sodass nur die Oberseite *syn*-dihydriert wird. Folglich entsteht diastereoselektiv der *trans*-Bizyklus **39b**. Somit sind das Amin und der Ester *cis*-konfiguriert.<sup>[45]</sup>



**Schema 25:** Postulierter Übergangszustand der diastereoselektiven Dihydrierung.

Ferner wurden weitere Funktionalisierungen vorgenommen, um aufzuzeigen, dass sich das Grundgerüst als Scaffold für die Medizinische Chemie eignet (Schema 26, Tabelle 4). Die Umsetzung mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  und Essigsäureanhydrid lieferte das Carbamat *rac*-50b in einer Ausbeute von 91% bzw. das Acetamid *rac*-51b nahezu quantitativ. Eine Amidkupplung mit HATU zwischen *N*-Boc- $\beta$ -Alanin und dem Amin *rac*-39b lieferte das Amid *rac*-53 in einer moderaten Ausbeute von 57%.<sup>[46]</sup> Nach Umsetzen mit 4-Chlorphenylisocyanat konnte der Harnstoff *rac*-55 in einer Ausbeute von 93% erhalten

werden.<sup>[46]</sup> Des Weiteren wurden Alkylfunktionen eingebaut. Da vorausgegangene Versuche zur reduktiven Aminierung mit Benzaldehyd-Derivaten nur schlechte Ausbeuten lieferten, wurde stattdessen eine 2-Brombenzylgruppe über eine Alkylierung mit 2-Brombenzylbromid eingeführt.<sup>[47]</sup> So konnte schließlich eine Ausbeute von 74% für das tertiäre Amin *rac-56* erzielt werden. Im Gegensatz zu Benzaldehyd-Derivaten ließ sich Isobutyraldehyd leichter einer reduktiven Aminierung unterwerfen.<sup>[46]</sup> Die Ausbeute für das Isobutylaminderivat *rac-52* lag bei 72%.

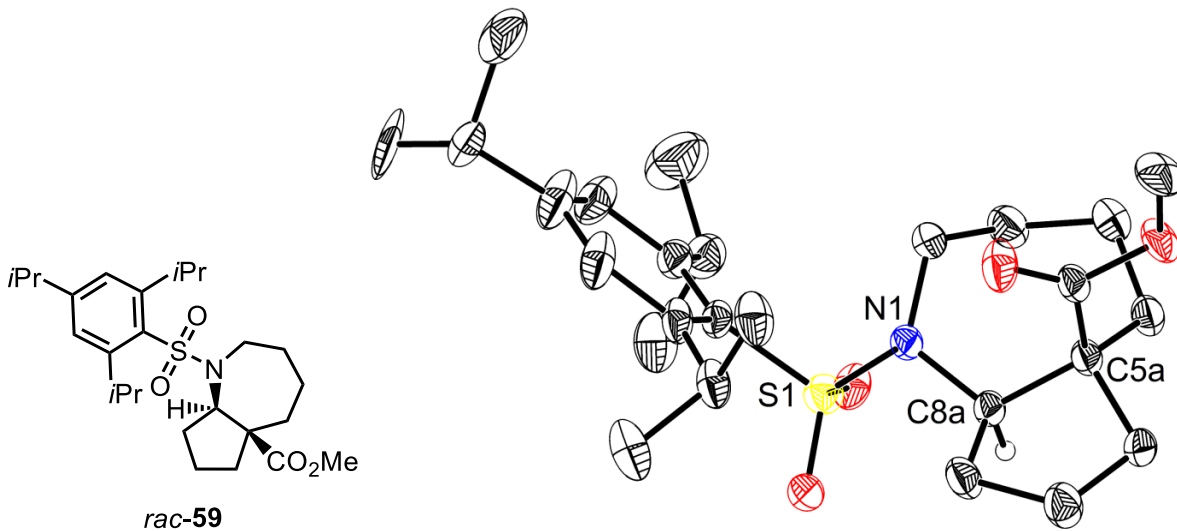


**Schema 26:** Derivatisierungen des Amins *rac-39b*.

**Tabelle 4:** Bedingungen zu Schema 26.

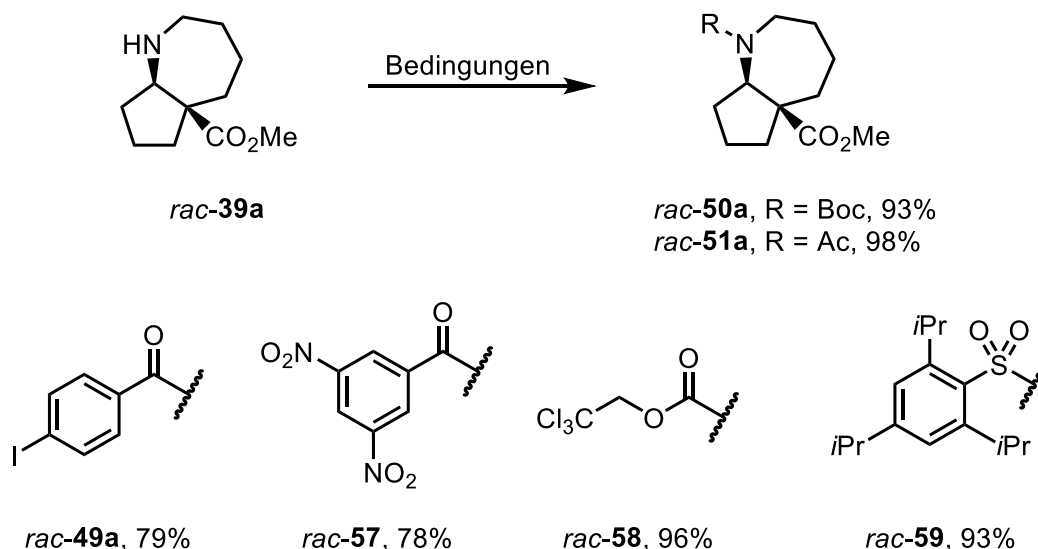
#	Bedingungen
<i>rac-49b</i>	1.3 eq. 4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl, 1.4 eq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 4 h
<i>rac-50b</i>	1.4 eq. Boc <sub>2</sub> O, 1.4 eq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 80 min
<i>rac-51b</i>	1.5 eq. Ac <sub>2</sub> O, 1.7 eq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 2 h
<i>rac-52</i>	2 eq. <i>i</i> PrCHO, 0.5 eq. ZnCl <sub>2</sub> , 1.5 eq. NaBH <sub>3</sub> CN, MeOH, 23°C, 18 h
<i>rac-53</i>	1.2 eq. <i>N</i> -Boc-β-Ala, 1.2 eq. HATU, 1.2 eq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 18 h
<i>rac-54</i>	1.9 eq. BrosCl, 2.7 eq. NEt <sub>3</sub> , 0.07 eq. DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 19 h
<i>rac-55</i>	1.5 eq. (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NCO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 24 h
<i>rac-56</i>	1.1 eq. (2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> Br, 3 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 23°C, 3 d

Für das Azepan **39a** war es notwendig, ebenfalls durch Derivatisierungen Festkörper zu erhalten, um die Konfiguration der bicyklischen Struktur zu verifizieren (Schema 27, Tabelle 5). Das Azepan **39a** wurde dazu mehreren Acylierungsreaktionen unterworfen, da anfänglich nicht jedes Derivat als Feststoff vorlag oder geeignete Einkristalle gezüchtet werden konnten. Das Umsetzen mit Essigsäureanhydrid, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und 2,2,2-Trichlorethoxycarbonylchlorid lieferte die zu erwartenden Produkte in guten bis exzellenten Ausbeuten (78–98%), jedoch keine Feststoffe.<sup>[48]</sup> Das Boc-geschützte Azepan *rac*-**50a**, das 4-Iodobenzamid *rac*-**49a** und das Sulfonamid *rac*-**59** lagen als Feststoffe vor, wovon das Sulfonamid *rac*-**59** zufriedenstellende Einkristalle lieferte. Die Röntgenstruktur von *rac*-**59** bewies, dass der Bicyklus ebenfalls *trans*-anelliert vorliegt und die Aminogruppe sowie die axiale Estergruppe *cis*-konfiguriert sind (Abbildung 8).



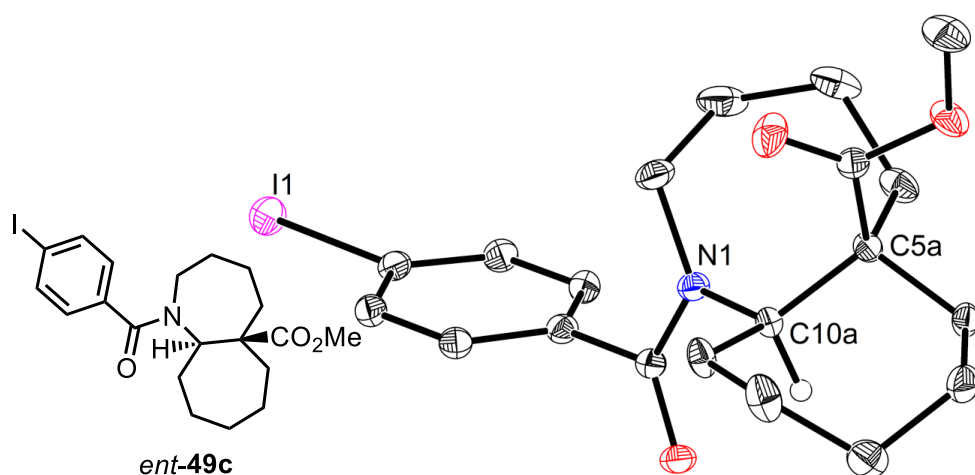
**Abbildung 8:** ORTEP-Darstellung der Struktur des Sulfonamids *ent*-**59**. Zur besseren Übersicht sind alle Protonen mit Ausnahme der Brückenkopfposition ausgeblendet. Die Nummerierung entspricht der IUPAC-Nomenklatur. Weitere Kristallstrukturdaten können dem Kapitel 6.1 entnommen werden.



**Schema 27:** Derivatisierungen des Amins *rac-39a*.**Tabelle 5:** Bedingungen zu Schema 27.

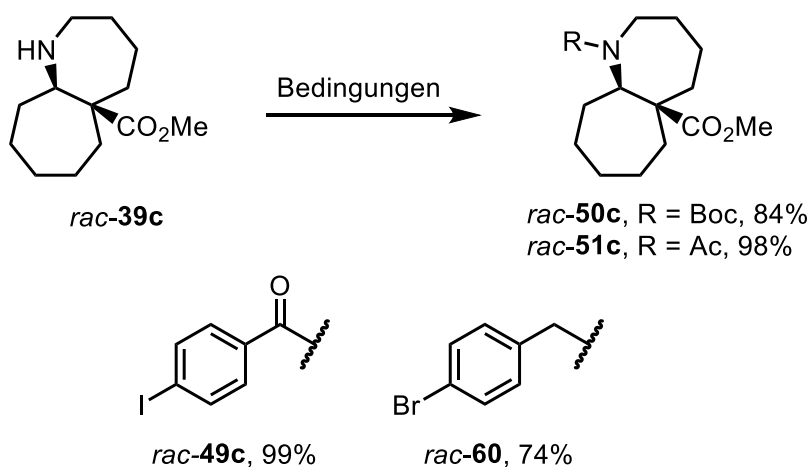
#	Bedingungen
<i>rac-49a</i>	1.5 eq. 4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl, 0.16 eq. DMAP, 1.4 eq. DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 17 h
<i>rac-50a</i>	1.2 eq. Boc <sub>2</sub> O, 1.2 eq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 70 min
<i>rac-51a</i>	1.5 eq. Ac <sub>2</sub> O, 1.7 eq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 2 h
<i>rac-57</i>	1.5 eq. 3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl, 1.5 NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40°C, 3 h
<i>rac-58</i>	1.3 eq. TrocCl, 2 eq. Pyr, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 35°C, 20 h
<i>rac-59</i>	1.5 eq. 2,4,6- <i>i</i> Pr <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Cl, 0.06 eq. DMAP, 1.6 eq. NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 35°C, 18 h

Für das Azepan *rac-39c* wurden ebenfalls Funktionalisierungen vorgenommen (Schema 28, Tabelle 6). Zunächst wurde eine Benzylierung mit 4-Brombenzylbromid durchgeführt.<sup>[47]</sup> Das Produkt *rac-60* konnte nach Chromatographie in einer Ausbeute von 74% als Feststoff erhalten werden, dessen Röntgenstruktur bestimmt wurde. Auch hier wurde eine *trans*-Konfiguration des Bicyklus offenbart. Nach der erfolgreichen Acylierung der Azepane *rac-39a* und *rac-39b* wurden sowohl das Racemat *rac-39a* als auch die optisch aktive Form *ent-39a* mit 4-Iodbenzoylchlorid umgesetzt. Es konnten eine Ausbeute von 99% für das racemische Benzamid *rac-49a* und 87% für das (*R,R*)-Enantiomer *ent-49a* erzielt werden. Die Röntgenstruktur des Enantiomers *ent-49a* verifizierte durch den Flack-Parameter (−0.021) die absolute Konfiguration (Abbildung 9) und die korrekte Zuordnung der Stereodeskriptoren der Azepane *ent-39a-c*, der Alkene *ent-36a-c* und der Oxonitrile *ent-37a-c*.

*ent-49c*

**Abbildung 9:** ORTEP-Darstellung der Struktur des Benzamids *ent-49c*. Zur besseren Übersicht sind alle Protonen mit Ausnahme der Brückenkopfposition ausgeblendet. Die Nummerierung entspricht der IUPAC-Nomenklatur. Weitere Kristallstrukturdaten können dem Kapitel 6.3 entnommen werden.

Zusätzlich wurde das Azepan *rac-39c* mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  und Essigsäureanhydrid umgesetzt. Es konnten sehr gute Ausbeuten von 84% für das Carbamat *rac-50c* und 89% für das Acetamid *rac-51c* erzielt werden.



**Schema 28:** Derivatisierungen des Amins *rac-39c*.

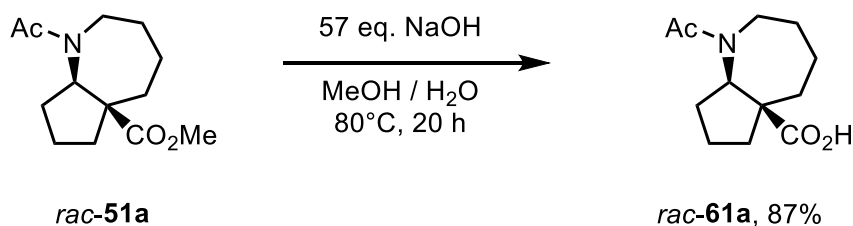
**Tabelle 6:** Bedingungen zu Schema 28.

#	Bedingungen
<i>rac-50a</i>	1.2 eq. $\text{Boc}_2\text{O}$ , 1.2 eq. $\text{NEt}_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $40^\circ\text{C}$ , 70 min
<i>rac-51a</i>	1.5 eq. $\text{Ac}_2\text{O}$ , 1.7 eq. $\text{NEt}_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $40^\circ\text{C}$ , 2 h
<i>rac-49a</i>	1.3 eq. 4- $\text{IC}_6\text{H}_4\text{COCl}$ , 1.4 eq. $\text{NEt}_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $40^\circ\text{C}$ , 4 h
<i>rac-60</i>	1.2 eq. 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ , 3 eq. $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 14 eq. $\text{NEt}_3$ , MeCN, $50^\circ\text{C}$ , 1 d

Ausschlaggebend für die zufriedenstellenden Ausbeuten war die Reinheit der Azepane **39a-c**. Es zeigte sich, dass die freien Amine **39a-c** an Luft über Wochen und Monate sich braun färbten. Durch diese langsame Zersetzung kam es zu Ausbeuteeinbußen.

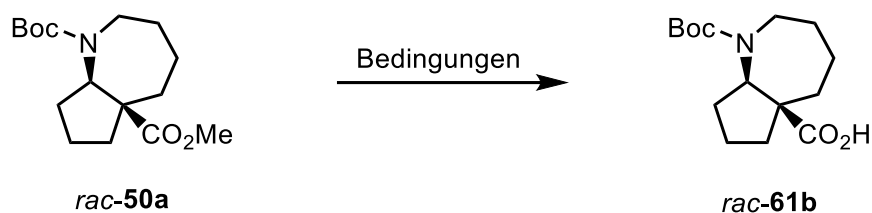
### 3.6 ESTERHYDROLYSE

Da das Azepan-Scaffold zwei Punkte zur Derivatisierung bietet, sollte neben dem Amin auch der Ester modifiziert werden. Zunächst wurde dazu das Acetamid *rac*-**51a** hydrolysiert und die Carbonsäure *rac*-**61a** in einer Ausbeute von 87% erhalten (Schema 29).



**Schema 29:** Hydrolyse des Esters *rac*-**51a**.

Da das Acetamid *rac*-**61a** aufgrund der Hydrolysestabilität jedoch keine geeignete Schutzgruppe für das Amin darstellt, um das Scaffold in beliebiger Reihenfolge zu funktionalisieren, wurde anschließend nur das Boc-geschützte Azepan *rac*-**50a** für weitere Derivatisierungen untersucht. Die Esterverseifung gestaltete sich jedoch schwieriger. In Tabelle 7 sind diverse Versuche zur Hydrolyse aufgelistet. Der Ester *rac*-**50a** ließ sich nicht durch Natronlauge bei 80°C hydrolysieren (Eintrag 1). Unter Erhöhung der Basenäquivalente und dem Wechsel zu Kalilauge konnte eine Ausbeute von 16% erzielt werden (Eintrag 2). In etherischen Lösungen versagte die Hydrolyse vollständig (Einträge 3 & 4). Auch Lithiumhydroxid vermochte es nicht, den Ester zu verseifen. Als wegweisend erwies sich die Verlängerung der Reaktionszeit auf 5–6 d und die Durchführung in einem verschlossenen Gefäß. Mit methanolisch-wässriger Kalilauge konnte eine Ausbeute von 93% erzielt werden, während Natronlauge das Produkt zu 79% lieferte (Eintrag 6 & 7). In einem offenen System konnte mit Kalilauge nur eine Ausbeute von 42% erzielt werden (Eintrag 8). Die Notwendigkeit autoklaver Bedingungen legt nahe, dass ein Lösungsmittelgemisch aus gleichen Teilen Methanol und Wasser im offenen System nicht ausreichend thermische Energie für die Hydrolyse liefert, der Siedepunkt des Gemisches also zu tief liegt.

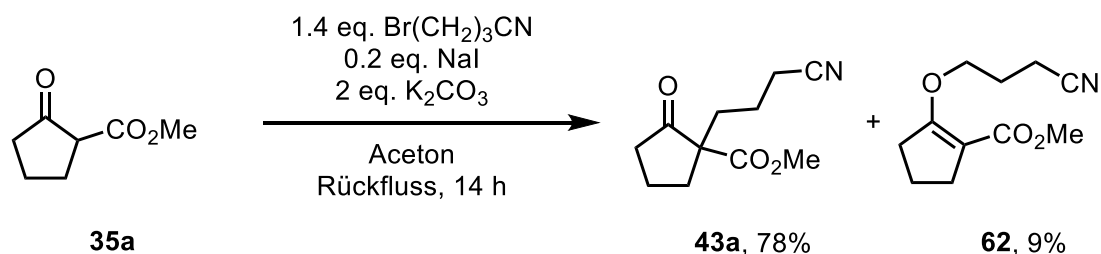
**Tabelle 7:** Versuche zur Hydrolyse des Esters *rac-50a*.

#	Base	Lösemittel	T/°C	t	Y <i>rac-61b</i>
1	20 eq. NaOH	MeOH / H <sub>2</sub> O = 1:1	80	18 h	–
2	35 eq. KOH	MeOH / H <sub>2</sub> O = 1:1	80	18 h	16%
3	71 eq. NaOH	Dioxan / H <sub>2</sub> O = 1:1	80	2 h	–
4	139 eq. KOH	THF / H <sub>2</sub> O = 1:1	100	22 h	–
5	124 eq. LiOH	MeOH / H <sub>2</sub> O = 1:1	100	13 h	–
6	35 eq. KOH	MeOH / H <sub>2</sub> O = 1:1	100 <sup>[a]</sup>	5 d	93%
7	35 eq. NaOH	MeOH / H <sub>2</sub> O = 1:1	100 <sup>[a]</sup>	6 d	79%
8	35 eq. KOH	MeOH / H <sub>2</sub> O = 1:1	100	5 d	42%

[a] Verschlossenes Gefäß.

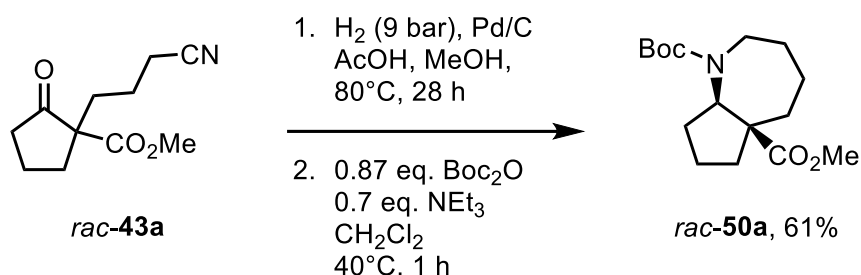
### 3.7 VERKÜRZTE, RACEMISCHE CARBAMATSYNTHESE

Da für die Amidkupplungen mehr Startmaterial *rac-50a* benötigt wurde, konnte die Reaktionssequenz für die racemische Route verkürzt werden, indem der  $\beta$ -Oxoester **35a** in einer Alkylierungsreaktion mit 4-Brombutyronitril umgesetzt wurde. Nach Chromatographie konnten das Oxonitril **43a** und der Enolether **62** in Ausbeuten von 78% und 9% erhalten werden (Schema 30). Die O-Alkylierung als Nebenreaktion der  $\alpha$ -C-Alkylierung von  $\beta$ -Oxoestern ist lange literaturbekannt.<sup>[49]</sup>

**Schema 30:** Alkylierung des Oxoesters **35a** mit 4-Brombutyronitril.

Das gesättigte Oxonitril **43a** wurde ähnlich wie das ungesättigte Oxonitril *rac-39a* hydriert, jedoch wurde auf eine chromatographische Aufreinigung des freien Amins verzichtet, um die Syntheseroute für das Carbamat *rac-50a* zu verkürzen. Im Anschluss an die Hydrierung wurde das Reaktionsgemisch alkalisch extrahiert und der organi-

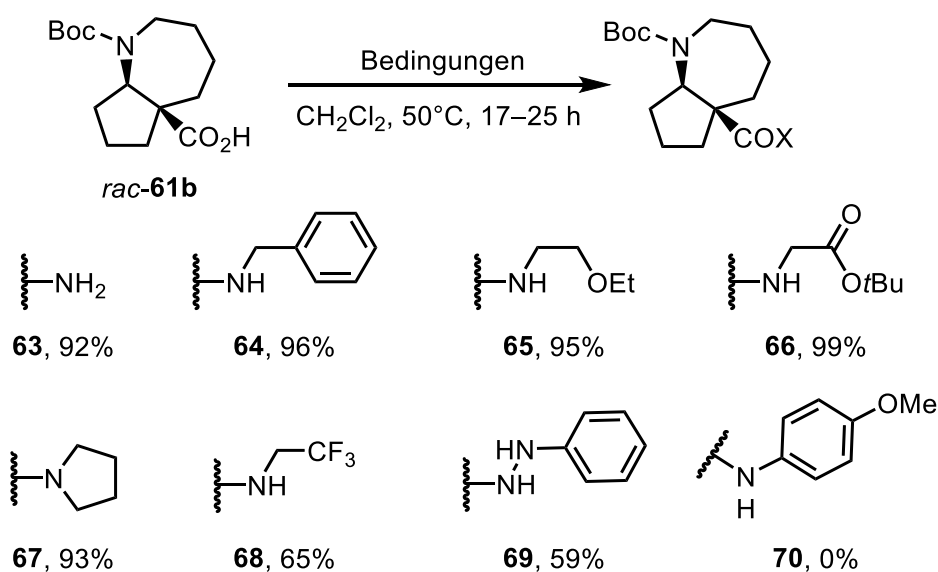
sche Rückstand mit Boc<sub>2</sub>O und Triethylamin versetzt. Nach 1 h Reaktionszeit wurde das Carbamat *rac-50a* nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie in einer Ausbeute von 61% erhalten (Schema 31).



**Schema 31:** Hydrierung des Oxonitrils *rac-43a* und anschließende Schützung.

### 3.8 AMIDSYNTHESEN

Nach der Esterhydrolyse erfolgte die Kupplung mit diversen Aminen (Schema 32, Tabelle 8). Dazu wurde die Carbonsäure **61b** zunächst mit EDC und HOBT in der Gegenwart von NEt<sub>3</sub> aktiviert und anschließend nach Zugabe der Amine zu den Amiden umgesetzt.<sup>[50]</sup> Mit Ammoniumchlorid als Ammoniakquelle und aliphatischen Aminen konnten häufig Ausbeuten zwischen 92%–99% erhalten werden.<sup>[51]</sup> Im Fall des elektronendefizienten 2,2,2-Trifluorethylamins konnte eine Ausbeute von 65% des Amids **68** erreicht werden. Die Darstellung des Hydrazids **69** gelang in einer Ausbeute von 59%. In manchen Fällen wurde DMAP zugegeben, wenn die Reaktionskontrolle zeigte, dass nach einigen Stunden noch Edukt vorhanden war. Lediglich mit 4-Anisidin konnte keine Amidbildung erzielt werden.



**Schema 32:** Derivatisierung der Carbonsäure *rac-61b*.

**Tabelle 8:** Bedingungen zu Schema 32.

---

# Bedingungen

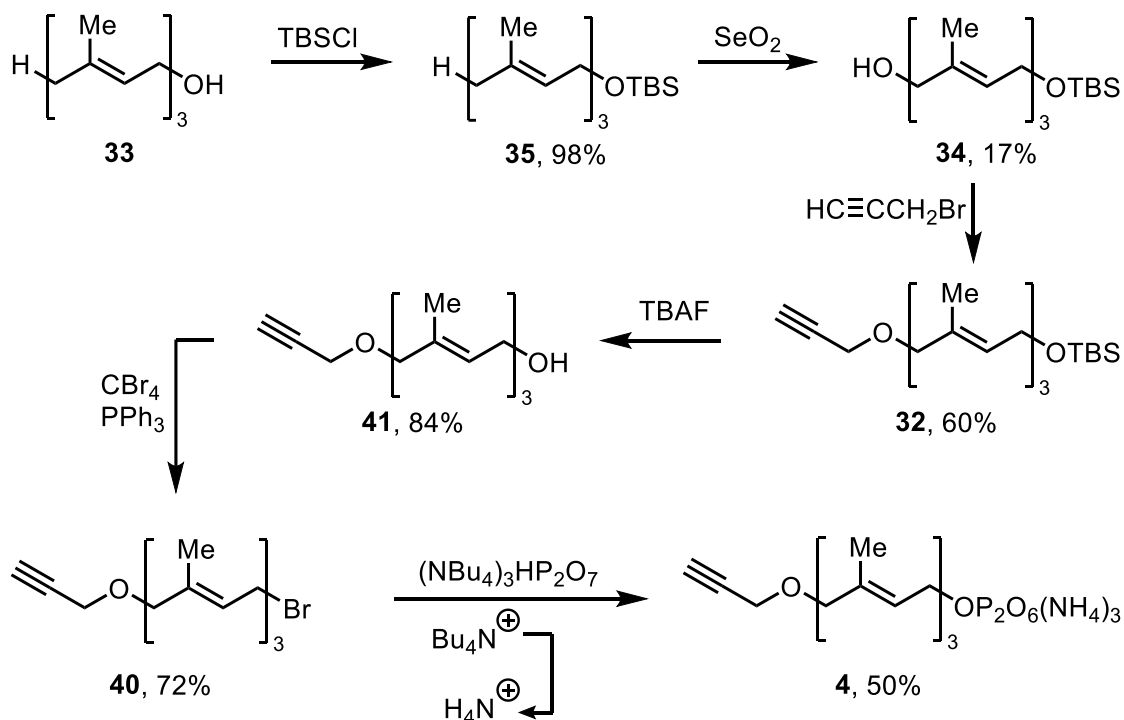
---

- 63** 5 eq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 1.3 eq. EDC · HCl, 1.1 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 6 eq.  $\text{NEt}_3$
- 64** 1.5 eq.  $\text{BnNH}_2$ , 1.3 eq. EDC · HCl, 1.1 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 eq.  $\text{NEt}_3$
- 65** 1.4 eq.  $\text{EtO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ , 1.3 eq. EDC · HCl, 1.2 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 eq.  $\text{NEt}_3$
- 66** 1.3 eq.  $t\text{BuOCOCH}_2\text{NH}_3\text{Cl}$ , 1.3 eq. EDC · HCl, 1.2 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 3 eq.  $\text{NEt}_3$
- 67** 1.7 eq. Pyrrolidin, 1.3 eq. EDC · HCl, 1.2 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 eq.  $\text{NEt}_3$ , 0.07 eq. DMAP
- 68** 4.1 eq.  $\text{F}_3\text{CCH}_2\text{NH}_2$ , 1.3 eq. EDC · HCl, 1.1 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 eq.  $\text{NEt}_3$ , 0.17 eq. DMAP
- 69** 1.3 eq.  $\text{PhNHNH}_3\text{Cl}$ , 1.3 eq. EDC · HCl, 1.2 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 eq.  $\text{NEt}_3$
- 70** 1.5 eq. 4-Anisidin, 1.3 eq. EDC · HCl, 1.1 eq. HOBt ·  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 eq.  $\text{NEt}_3$ , 0.1 eq. DMAP
-

## 4 ZUSAMMENFASSUNG

### 4.1 DARSTELLUNG DES $\omega$ -PROPARGYLOXYFARNESYLDIPHOSPHATS

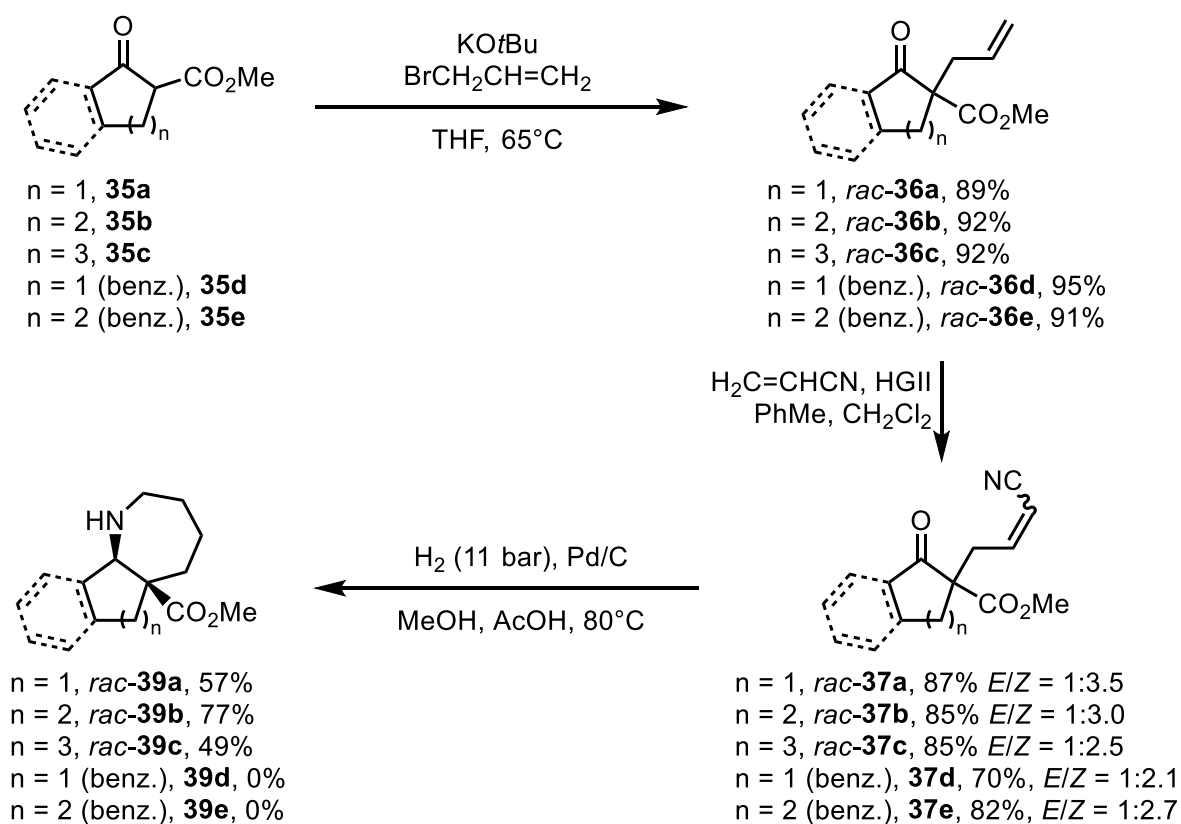
Die Darstellung des Targets  $\omega$ -Propargyloxyfarnesyldiphosphat **4** wurde realisiert. Dazu wurde ausgehend von kommerziell verfügbarem (*E,E*)-Farnesol **33** zunächst der Alkohol durch eine TBS-Gruppe in einer Ausbeute von 98% geschützt. Die anschließende Selendioxid-katalysierte Oxidation verlief aufgrund einer geringen Selektivität mit einer Ausbeute von 17% und einem *brsm* von 21%. Eine Williamson-Ethersynthese zwischen dem Alkohol **34** und Propargylbromid erbrachte eine Ausbeute von 60%. Im Anschluss wurde der Silylether **32** durch TBAF in einer Ausbeute von 84% entschützt. Die anschließende Appel-artige Reaktion diente der Überführung des Alkohols **40** in ein Bromid **40** mit einer Ausbeute von 72%. Schließlich konnte das Bromid **40** zum Diphosphat **4** umgesetzt werden. Dazu wurde das Reaktionsgemisch zunächst einem Ionenaustausch unterworfen und anschließend wurde das Produkt **4** als Ammoniumsalz nach Säulenchromatographie an Cellulose in einer Ausbeute von 50% erhalten. Die Verbindung diente zur Aufklärung in biologischen Experimenten, die näher in der Einleitung beschrieben sind.



**Schema 33:** Übersicht des ersten Projekts.

## 4.2 DIVERSITÄTSORIENTIERTE SYNTHESE VON ANELLIERTEN [b]-AZEPANEN

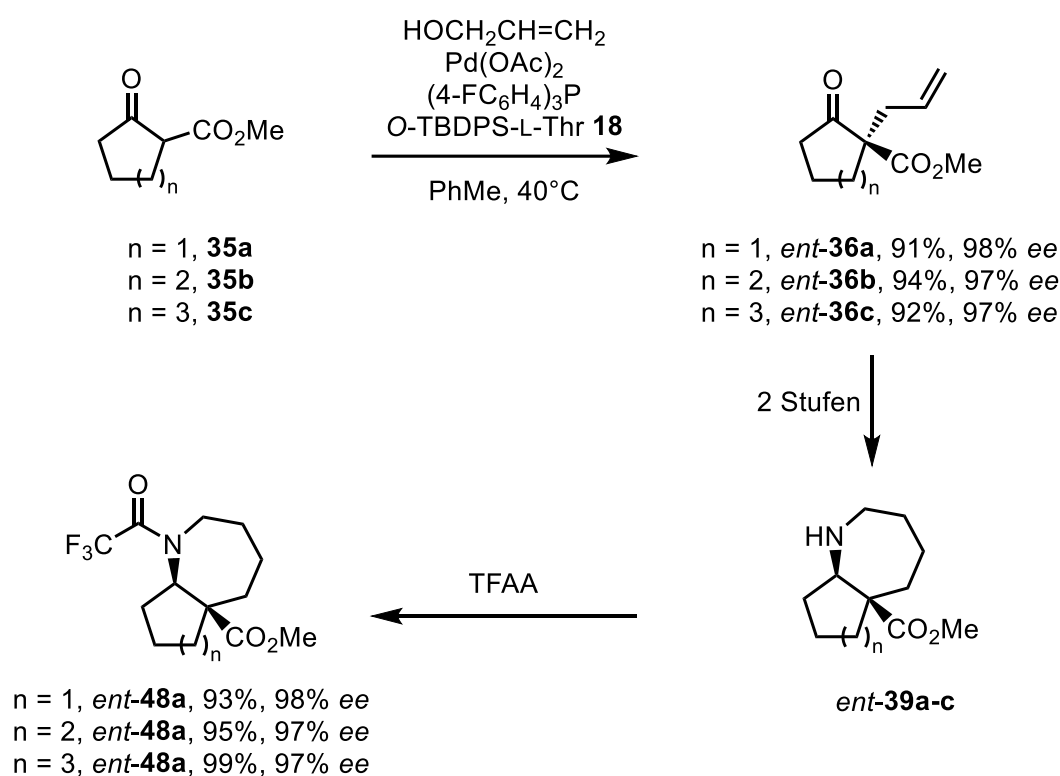
Ausgehend von  $\beta$ -Oxoestern *rac*-**35a-e** wurden zunächst racemische Allylierungen durchgeführt. Die Ausbeuten für die Synthesen lagen bei 89–95%. Anschließend erfolgte eine Kreuzmetathese mit Acrylnitril. Nach ausgiebigem Screening der Katalysatoren und Reaktionsbedingungen erwies es sich am effizientesten, mit 2 mol% **HGII** in Bezug auf die Alkene **36a-c** und einer Acrylnitrilmenge von 2–4 Äquivalenten die Metathese in Toluol und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Rückfluss durchzuführen und den Katalysator während der Reaktion über einen Zeitraum von mehreren Stunden zuzutropfen. Als nachteilig erwies sich die Notwendigkeit, eine Eduktkonzentration von  $0.05 \text{ mol l}^{-1}$  anzusetzen. Die Oxonitrile **37a-e** konnten in Ausbeuten von 70–86% und *E/Z*-Verhältnissen von 1:2.1 bis 1:3.5 erhalten werden. Im Anschluss wurden sowohl die Doppelbindung des Alkens als auch die Nitrilfunktion hydriert, sodass ein intermediär gebildetes Amin mit der Keto-Funktion unter Iminbildung kondensiert. Die intermediären Imine wurden ebenfalls dihydriert, sodass anellierte [b]-Azepane **39a-c** in Ausbeuten von 49–77% isoliert werden konnten. Die benzanellierte Oxonitrile *rac*-**37d-e** ließen sich nicht zu den entsprechenden [b]-Azepanen *rac*-**39d-e** umsetzen.



**Schema 34:** Übersicht zur racemischen Darstellung [b]-anellierter Azepane *rac*-**39a-e** aus  $\beta$ -Oxoestern **35a-e**; (benz.) = benzanelliert.



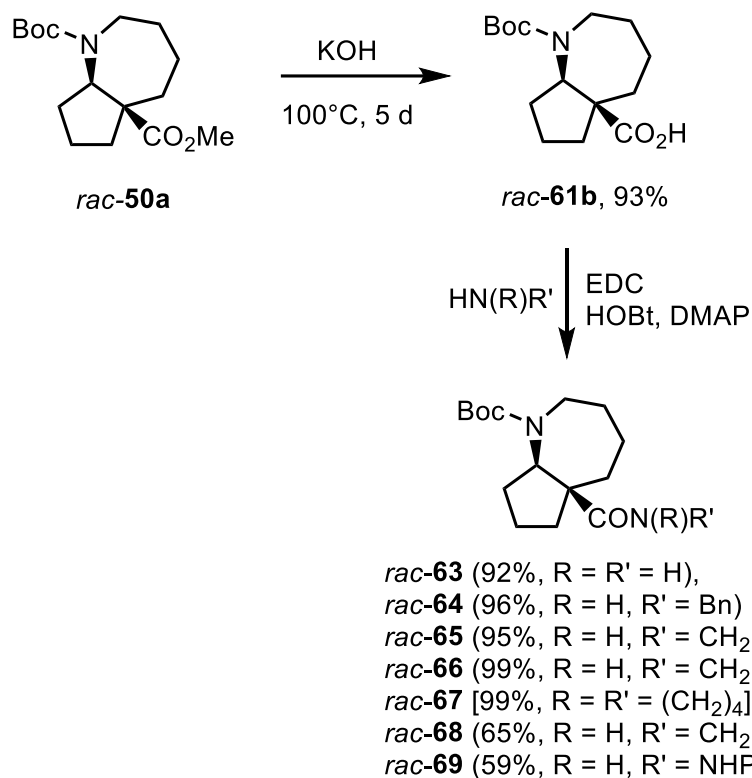
Da die NMR-Analytik jedoch nicht die Konfiguration des Bicyclus ermitteln konnte, mussten Derivatisierungsreaktionen Feststoffe ergeben, deren Röntgenstruktur anschließend bestimmt wurde. So konnte nachgewiesen werden, dass die Ringe stets *trans*-konfiguriert sind. Nachdem also eine Methode zur Darstellung *trans*-anellierter [b]-Azepanen **39a-c** entwickelt wurde, konnten die optisch aktiven Alkene *ent*-**36a-c**, die nach einer Literaturvorschrift von M. Yoshida dargestellt wurden, in zwei weiteren Schritten zu optisch aktiven [b]-Azepanen *ent*-**39a-c** umgesetzt werden. Die Amine *ent*-**39a-c** ließen sich jedoch nicht gaschromatographisch an chiraler Phase trennen, weshalb sie trifluoracetyliert wurden.



**Schema 35:** Übersicht zur Darstellung optischer aktiver Azepane *ent*-**39a-c**.

Nachdem experimentell bewiesen wurde, dass kein Verlust der optischen Aktivität während der nachfolgenden Reaktionen auftrat, wurde die Röntgenstruktur eines optisch aktiven 4-Iodbenzamidderivats *ent*-**49c** ermittelt. Die Bestimmung des Flack-Parameters verifizierte die absolute Konfiguration. Ferner wurde das Aminmotiv ausgenutzt, um eine Substanzbibliothek aufzubauen. So konnten verschiedene Carbonsäureamide, Carbamate, Harnstoffe, Sulfonamide und tertiäre Amine erfolgreich dargestellt werden. Außerdem konnten zwei Derivate unter basischen Bedingungen hydrolysiert werden. Es zeigte sich, dass für die Esterverseifung autoklave Bedingungen

und erhöhte Temperaturen notwendig waren. Die Carbonsäuren konnten unter Amidkupplung erfolgreich mit aliphatischen Aminen und Hydrazinen umgesetzt werden.



**Schema 36:** Übersicht zur Hydrolyse des Esters *rac-50a* und Amidkupplungen.

## 5 EXPERIMENTELLER TEIL

### 5.1 ANALYTIK

**IR-Spektroskopie:** Alle Infrarot-Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer IRspirit der Firma Shimadzu mit QATR-S Diamant-ATR-System aufgenommen. Dabei sind die Lagen der Absorptionsbanden in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben und die auftretenden Intensitäten wurden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach), br (breit).

**Massenspektrometrie:** Niederaufgelöste Massenspektren (MS) und hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an einem Finnigan DFS (EI) oder einem Q-TOF Premier (ESI) aufgenommen. Die Ionisierungsenergie beträgt 70 eV bei der Elektronenstoßionisation (EI). Die Angabe der Intensitäten erfolgt in Prozent des jeweiligen Basispeaks.

**NMR-Spektroskopie:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker Avance 300 (300 MHz) und Bruker Avance 500 (500 MHz) aufgenommen.  $^1\text{H}$ -Breitband-entkoppelte  $^{13}\text{C}$ -,  $^{19}\text{F}$ -,  $^{29}\text{Si}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren wurden mit dem Gerät Bruker Avance 500 aufgenommen. Alle Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{MeOH-d}_4$  und  $\text{D}_2\text{O}$ ) gemessen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm angegeben und auf die deuterierten Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$  [ $\delta(^1\text{H}) = 7.26$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 77.16$  ppm],  $\text{C}_6\text{D}_6$  [ $\delta(^1\text{H}) = 7.16$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 128.06$  ppm],  $\text{DMSO-d}_6$  [ $\delta(^1\text{H}) = 2.50$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 39.52$  ppm],  $\text{CD}_3\text{OD}$  [ $\delta(^1\text{H}) = 3.31$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 49.00$  ppm] und  $\text{D}_2\text{O}$  [ $\delta(^1\text{H}) = 4.79$  ppm] referenziert. Sofern nicht anders angegeben, wurden NMR-Messungen am Bruker Avance 300 bei 29°C und am Bruker Avance 500 bei 32°C durchgeführt. Die Kopplungskonstanten J sind als Frequenzen in Hz angegeben. Für die verschiedenen Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett). Breite Signale sind zusätzlich mit br (breit) gekennzeichnet. Außerdem wurden DEPT135-Messungen durchgeführt und die entsprechenden Signale den Kohlenstoffatomen wie folgt zugeordnet:  $\text{CH}_3$  (primär),  $\text{CH}_2$  (sekundär),  $\text{CH}$  (tertiär) und  $\text{C}$  (quartär).

**Schmelzbereich:** Die Bestimmung der Schmelzbereiche erfolgte mit einem MPM-HV3 der Firma Schorpp. Die Werte sind unkorrigiert.

**Polarimetrie**

Die Bestimmung der optischen Drehwerte erfolgte an einem Polartronic M der Firma *Schmidt+Haensch* unter Verwendung der Na-D-Linie (589 nm) bei 20°C (Küvettenlänge: 10 cm). Lösungsmittel und Konzentrationen sind jeweils angegeben.

**Enantiomerenanalytik**

Die gaschromatographische Enantiomerenanalytik wurde an einem GC-2010 Plus der Firma Shimadzu durchgeführt. Die Trennung erfolgte an einer FS-Lipodex E (25 m, 0.25 mm) oder an einer Hydrodex  $\beta$ -6TBDM (25 m, 0.25mm) der Firma Macherey-Nagel. Das Trägergas war Wasserstoff (Druck  $p = 100$  kPa). Die genauen Methoden und die verwendete Trennsäule sind in den spektroskopischen Daten angegeben.

**5.2 CHROMATOGRAPHIE UND LÖSUNGSMITTEL**

**Säulenchromatographie:** Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Merck (Typ 60, Korndurchmesser 35  $\mu\text{m}$  bis 70  $\mu\text{m}$ ) oder Cellulose der Firma Alfa Aesar verwendet. Vor Verwendung der Cellulose wurde diese mit Methanol gewaschen, bis keine Färbung des Lösungsmittels mehr zu erkennen war. Die jeweils verwendeten Lösungsmittel sind angegeben.

**Dünnschichtchromatographie:** Dünnschichtchromatogramme wurden an DC-Fertigfolien der Firma Merck mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel Typ 60, F<sub>254</sub>) entwickelt. Das jeweils verwendete Laufmittel wurde mit dem R<sub>F</sub>-Wert der entsprechenden Verbindung angegeben. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch UV-Licht (Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm) oder durch Eintauchen der DC-Folie in eine alkalische Kaliumpermanganat-Lösung und anschließendem Erhitzen der DC-Folien unter einem Heißluftgebläse. Die Tauchlösung wurde angesetzt, indem 1.50 g KMnO<sub>4</sub>, 10.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1.25 ml Natronlauge (10%) in 200 ml Wasser gelöst wurden.

**Lösungsmittel:** Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardvorschriften gereinigt und getrocknet. Die Lösungsmittel für die Chromatographie [Hexangemisch (Siedebereich 55–85°C), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc, MeOH, THF] wurden destilliert. Folgende Lösungsmittel wurden ohne weitere Vorbehandlung eingesetzt: Aceton, MTBE, Acetonitril, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Toluol. Absolutierte Lösungsmittel wie

Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Toluol wurden entweder nach literaturbekannten Vorschriften getrocknet oder aus kommerziellen Quellen bezogen.

### 5.3 ARBEITSTECHNIK

Experimente mit hydrolyse- oder luftempfindlichen Substanzen wurden mit im Vakuum ausgeheizten und getrocknetem Stickstoff befüllten Reaktionsgefäßen unter leichtem Schutzgasüberdruck durchgeführt. Flüssigkeiten wurden mit Einwegspritzen zugegeben. Feststoffe wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben.

Katalytische Hydrierungen wurden entweder in einem *HYP*-Parr-Shaker der Firma Gerhardt oder in einem 100 ml Büchi miniclave steel type 1 durchgeführt. Die Autoklaven wurden vor der Hydrierung drei Mal evakuiert und mit Wasserstoff befüllt, während die Reaktionsmischung gerührt wurde. Anschließend wurden die Autoklaven auf den Reaktionsdruck mit Wasserstoff befüllt und die Reaktionstemperatur eingestellt. Während der Experimente wurde der Druckabfall durch gelegentliches Nachfüllen mit Wasserstoff kompensiert.

Im Anschluss wurden die Reaktionsgemische über Sand oder Filterpapier filtriert. Nach dem Filtrieren über Filterpapier war es zwingend notwendig, den Katalysator nicht trocken werden zu lassen, um Selbstentzündung zu vermeiden. Deshalb wurde der Katalysator mit Isopropanol sowie Wasser oder im Falle von Raney-Nickel mit verdünnter Salzsäure gespült.

### 5.4 SYNTHESECHEMIKALIEN

Die verwendeten Chemikalien wurden aus kommerziellen Quellen bezogen (u. A. abcr, Acros, Alfa Aesar, BLD-pharm, Evonik, Fluka, Sigma-Aldrich, TCI, VWR) und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die Kreuzmetathese-Katalysatoren GII und GIII wurden von Sigma-Aldrich gekauft. TE stammte von Evonik. Der Hoveyda-Grubbs Katalysator der 2. Generation (HGII) wurde von Sigma-Aldrich und von ChemScene bezogen. 10% Palladium auf Aktivkohle wurde von Evonik und Sigma-Aldrich erworben. Raney-Nickel (Merck) lag als basische Suspension vor und wurde als solches feucht abgewogen. Da die genaue Zusammensetzung aus Katalysator, Träger und adsorbiertem Wasser unbekannt war, wurde auf eine Stoffmengenbestimmung der heterogenen Katalysatoren verzichtet.

## 5.5 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AV)

### 5.5.1 AV FÜR DIE AAA VON $\beta$ -OXOESTERN (AV-I)

Gemäß der Literaturvorschrift<sup>[24]</sup> wurden die  $\beta$ -Oxoester **35a-c** zu einer Lösung von Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq.), P(4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (0.15 eq.), O-TBDPS-L-Threonin (0.2 eq.) und Allylalkohol (1.1 eq.) in Toluol (1.2 l mol<sup>-1</sup> **35a-c**) gegeben. Das Gemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 40°C für 18–24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach über Kieselgel (4 cm) filtriert und mit MTBE (50 l mol<sup>-1</sup>) nachgewaschen. Alle flüchtigen Bestandteile wurden anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

### 5.5.2 AV FÜR DIE KREUZMETATHESE VON OLEFINEN MIT ACRYLNITRIL (AV-II)

Eine Lösung des Hoveyda-Grubbs Katalysators der 2. Generation (HGII, 0.01 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.85 · 10<sup>-3</sup> mol l<sup>-1</sup> bezogen auf Olefin **36a-c**) wurde über einen Zeitraum von 1–2 h zu einer Lösung von Olefin **36a-c** und Acrylnitril (1.5 eq.) in Toluol (20 l mol<sup>-1</sup> bezogen auf Olefin **36a-c**) bei 90°C getropft und die Lösung wurde bei dieser Temperatur gerührt. Nach 18 h wurden mehr Acrylnitril (2.5 eq.) und HGII (0.01 eq.) zugegeben und die Lösung weitere 6 h bei 90°C gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand über Kieselgel (6 cm) filtriert und mit MTBE (40 l mol<sup>-1</sup>) eluiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt, um die Produkte **37a-c** als Diastereomergemisch zu erhalten.

### 5.5.3 AV FÜR DIE HYDRIERUNG VON OXONITRILEN (AV-III)

Eine Lösung des Oxonitrils **37a-c** in MeOH (27 l mol<sup>-1</sup>) wurde bei 80°C in einem Autoklaven (11 bar Wasserstoffatmosphäre) mit Pd/C (10% w/w, 0.8–1.0 g/g Oxonitril **37a-c**) und AcOH (5 eq.) hydriert. Nachdem gaschromatographisch die vollständige Umsetzung der gesättigten Nitrile nach 1–3 d ermittelt wurde, wurde der Katalysator abfiltriert und mit MeOH (40 l mol<sup>-1</sup>) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 l mol<sup>-1</sup>) nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mit Natronlauge (V = 1 l mol<sup>-1</sup>, c = 2 mol l<sup>-1</sup>) versetzt und die Mischung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 3 l mol<sup>-1</sup>) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Die Azepane **39a-c** wurden nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Gradientenelution MTBE → MTBE / MeOH = 1 : 1 → MTBE / MeOH / HNEt<sub>2</sub> =

1 : 1 : 0.03) erhalten. Die Verbindungen **39a-c** färben sich an Luft nach ein paar Wochen braun. Sie sollten entweder innerhalb weniger Tage umgesetzt oder vor der Verwendung gereinigt werden.

## 5.6 VERSUCHSVORSCHRIFTEN UND SPEKTROSKOPISCHE DATEN

### 5.6.1 DARSTELLUNG DES MODIFIZIERTEN FARNESYLDIPHOSPHATS

#### (*E,E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien (**35**)



TBSCl (2.44 g, 16.2 mmol, 50% in Toluol, 1.2 eq.) wurde über 20 min zu einer Lösung von (*E,E*)-Farnesol (3.00 g, 13.5 mmol) und DIPEA (3.49 g, 27.0 mmol, 2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 ml) bei 0°C gegeben. Das Gemisch wurde innerhalb von 10 min auf 23°C erwärmt und weitere 13 h gerührt. Die Lösung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) verdünnt und zu einer eiskalten ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (25 ml) gegeben. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 ml) und ges. NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **35** (4.44 g, 13.2 mmol, 98%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 20 : 1, R<sub>f</sub> = 0.50) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.60 (s, 6H), 1.63 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.96–2.13 (m, 8H), 4.19 (dq, *J* = 6.3 Hz, *J* = 0.8 Hz, 2H), 5.06–5.15 (m, 2H), 5.32 (tq, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H) ppm.

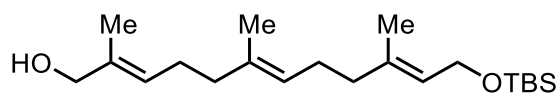
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.94 (2 CH<sub>3</sub>), 16.08 (CH<sub>3</sub>), 16.42 (CH<sub>3</sub>), 17.74 (CH<sub>3</sub>), 18.48 (C), 25.76 (CH<sub>3</sub>), 26.13 (3 CH<sub>3</sub>), 26.48 (CH<sub>2</sub>), 26.91 (CH<sub>2</sub>), 39.69 (CH<sub>2</sub>), 39.87 (CH<sub>2</sub>), 60.43 (CH<sub>2</sub>), 124.14 (CH), 124.56 (CH), 124.73 (CH), 131.10 (C), 135.19 (C), 136.78 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2956 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1472 (w), 1463 (w), 1447 (w), 1382 (w), 1362 (w), 1253 (m), 1109 (m), 1061 (s), 1005 (w), 833 (s), 813 (m), 773 (s), 664 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 336 (0.8) [M<sup>+</sup>], 279 (13), 135 (8), 81 (8), 75 (100), 69 (42).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 336.2848 (für C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>OSi), gef. 336.2828 [M<sup>+</sup>].

Die gemessenen Spektren stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[35]</sup>

**(*E,E,E*)-12-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6,10-trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol  
(34)**C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si, 352.63 g mol<sup>-1</sup>

SeO<sub>2</sub> (105 mg, 951 μmol, 0.08 eq.) und Salicylsäure (230 mg, 1.66 mmol, 0.14 eq.) wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) gelöst. *tert*-Butylhydroperoxid (70%ige Lösung in H<sub>2</sub>O, 5.35 g, 41.6 mmol, 3.5 eq.) wurde unter Rühren bei 0°C zugegeben. Nach 20 min wurde das Gemisch auf 23°C erwärmt und nach 1 h wurde eine Lösung des TBS-geschützten Farnesols **33** (4.00 g, 11.9 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) bei 0°C zugegeben. Es wurde bei 0°C 45 min gerührt und anschließend 20 h bei 23°C gerührt. Das Gemisch wurde zu ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (40 ml) gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und zum Rückstand Toluol (20 ml) hinzugefügt und anschließend destilliert. Dieser Schritt diente der Abdestillation des *tert*-Butylhydroperoxids und wurde noch einmal wiederholt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / EtOAc = 6 : 1) wurde als erste Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.79) das Edukt **35** (713 mg, 2.12 mmol, 18%) reisoliert. Das Produkt **34** (714 mg, 2.03 mmol, 17%) wurde als zweite Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.15) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.00–2.16 (m, 8H), 3.99 (s, 2H), 4.20 (dq, *J* = 6.4 Hz, *J* = 0.9 Hz, 2H), 5.12 (tq, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.31 (tq, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.39 (tq, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H) ppm. Das Signal für die Hydroxygruppe kann nicht beobachtet werden.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.89 (2 CH<sub>3</sub>), 13.83 (CH<sub>3</sub>), 16.12 (CH<sub>3</sub>), 16.50 (CH<sub>3</sub>), 18.58 (C), 26.18 (3 CH<sub>3</sub>), 26.33 (CH<sub>2</sub>), 26.42 (CH<sub>2</sub>), 39.43 (CH<sub>2</sub>), 39.65 (CH<sub>2</sub>), 60.53 (CH<sub>2</sub>), 69.13 (CH<sub>2</sub>), 124.48 (CH), 124.68 (CH), 126.13 (CH), 134.91 (C), 134.92 (C), 136.87 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3360 (w, br), 2954 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1472 (w), 1463 (w), 1383 (w), 1362 (w), 1253 (m), 1109 (m), 1061 (m), 1006 (m), 938 (w), 833 (s), 813 (m), 774 (s), 664 (w) cm<sup>-1</sup>.

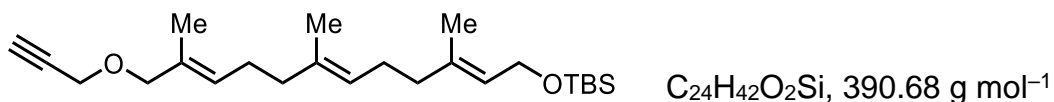
**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 352 [M<sup>+</sup>] (0.2), 203 (6), 159 (10), 147 (8), 135 (21), 121 (10), 109 (20), 107 (18), 105 (25), 95 (15), 93 (27), 81 (18), 75 (100), 73 (30), 69 (24), 55 (13).



**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 352.2792 (für C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si), gef. 352.2786 [M<sup>+</sup>].

Die gemessenen Spektren stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[35]</sup>

**(E,E,E)-12-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-propargyloxy-2,6,10-trimethyl-2,6,10-dodecatrien (32)**



NaH (113 mg, 60%ige Dispersion in Mineralöl, 2.85 mmol, 1.5 eq.) wurde zu einer eiskalten Lösung von Alkohol **34** (670 mg, 1.90 mmol) in THF (19 ml) gegeben und die Mischung 75 min gerührt. Das Gemisch wurde anschließend bei 23°C für 2 h gerührt. Propargylbromid (339 mg, 80%ige Lösung in Toluol, 2.85 mmol, 1.5 eq.) wurde unter Rühren bei 0°C zugegeben. Nach 15 min wurde das Gemisch auf 23°C erwärmt und für 17 h gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (30 ml) verdünnt, mit eiskalter ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (30 ml) versetzt und mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **32** (445 mg, 1.14 mmol, 60%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 9 : 1, R<sub>f</sub> = 0.50) als farblose Flüssigkeit erhalten.

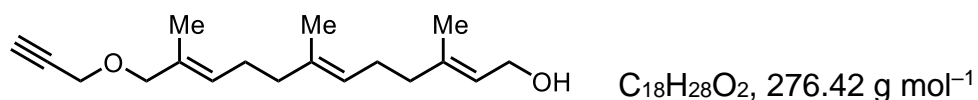
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.95–2.19 (m, 8H), 2.40 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = -4.89 (2 CH<sub>3</sub>), 14.06 (CH<sub>3</sub>), 16.09 (CH<sub>3</sub>), 16.52 (CH<sub>3</sub>), 18.58 (C), 26.17 (3 CH<sub>3</sub>), 26.46 (CH<sub>2</sub>), 26.51 (CH<sub>2</sub>), 39.35 (CH<sub>2</sub>), 39.65 (CH<sub>2</sub>), 56.40 (CH<sub>2</sub>), 60.48 (CH<sub>2</sub>), 74.16 (CH<sub>2</sub>), 76.00 (CH), 80.20 (C), 124.49 (CH), 124.59 (CH), 129.57 (CH), 131.30 (C), 134.88 (C), 136.98 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3312 (w), 2954 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1472 (w), 1463 (w), 1442 (w), 1383 (w), 1362 (w), 1253 (m), 1109 (m), 1066 (s), 1006 (w), 939 (w), 833 (vs), 813 (m), 774 (s), 663 (m), 624 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 390 [M<sup>+</sup>] (0.2), 203 (11), 147 (13), 135 (31), 121 (13), 109 (20), 107 (24), 101 (20), 95 (18), 93 (34), 81 (27), 75 (100), 73 (56), 69 (23), 55 (23).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 390.2940 (für C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>Si), gef. 390.2940 [M<sup>+</sup>].

**(E,E,E)-3,7,11-Trimethyl-12-(propargyloxy)-2,6,10-dodecatrien-1-ol (41)**

TBAF · 3 H<sub>2</sub>O (1.37 g, 4.33 mmol, 2.0 eq.) wurde zu einer eiskalten Lösung von Alkin **32** (846 mg, 2.17 mmol) in THF (22 ml) gegeben und das Gemisch wurde bei 0°C für 2 h und anschließend bei 23°C für 17 h gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (11 ml) versetzt und mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **41** (503 mg, 1.82 mmol, 84%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / EtOAc = 5 / 2, R<sub>f</sub> = 0.25) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.00–2.17 (m, 8H), 2.41 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.11 (tq, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.40–5.45 (m, 2H) ppm. Das Signal für die Hydroxygruppe kann nicht beobachtet werden.

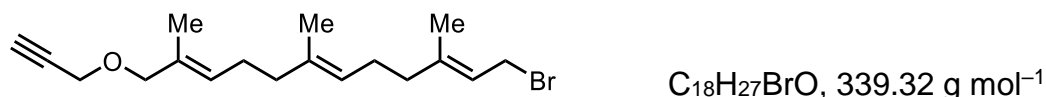
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.07 (CH<sub>3</sub>), 16.09 (CH<sub>3</sub>), 16.42 (CH<sub>3</sub>), 26.40 (CH<sub>2</sub>), 26.43 (CH<sub>2</sub>), 39.30 (CH<sub>2</sub>), 39.62 (CH<sub>2</sub>), 56.44 (CH<sub>2</sub>), 59.53 (CH<sub>2</sub>), 74.19 (CH<sub>2</sub>), 75.96 (CH<sub>2</sub>), 80.17 (C), 123.56 (CH), 124.28 (CH), 129.44 (CH), 131.33 (C), 135.05 (C), 139.78 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3412 (br, w), 3293 (w), 2963 (w), 2917 (m), 2853 (m), 1669 (w), 1440 (w), 1382 (w), 1356 (w), 1072 (s), 1000 (m), 844 (w), 663 (m), 627 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 276 [M<sup>+</sup>] (0.4), 189 (10), 177 (9), 147 (11), 135 (37), 121 (32), 107 (56), 93 (100), 81 (52), 69 (70), 55 (96), 40 (72).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 276.2089 (für C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>), gef. 276.2085 [M<sup>+</sup>].

Die gemessenen Spektren stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[37]</sup>

**(E,E,E)-12-Brom-2,6,10-trimethyl-1-(propargyloxy)-2,6,10-dodecatrien (40)**

CBr<sub>4</sub> (905 mg, 2.73 mmol, 1.5 eq.) und PPh<sub>3</sub> (716 mg, 2.73 mmol, 1.5 eq.) wurden zu einer Lösung von Alkohol **41** (503 mg, 1.82 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) gegeben und die Mischung bei 0°C für 70 min bei 23°C für weitere 6 h gerührt. Hex (20 ml) wurde hinzugegeben und das Gemisch auf 2°C abgekühlt. Nachdem sich ein Niederschlag bildete, wurde die Suspension filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck einge-

engt. Das Rohprodukt wurde mit Hex (50 ml) versetzt und auf 2°C abgekühlt. Nach 14 h bei 2°C wurde erneut filtriert und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt **40** (443 mg, 1.31 mmol, 72%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 7 : 1, R<sub>f</sub> = 0.50) als farblose Flüssigkeit erhalten, die sich nach mehreren Stunden bei 23°C bräunlich verfärbt und bis zur Umsetzung unter –20°C gelagert werden sollte.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.99–2.18 (m, 8H), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.08–5.10 (m, 1H), 5.41–5.44 (m, 1H), 5.51–5.55 (m, 1H) ppm.

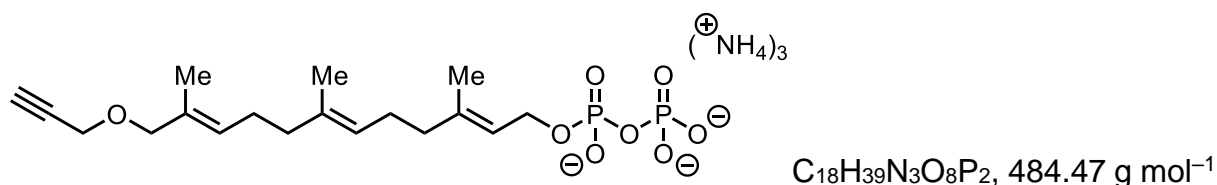
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.09 (CH<sub>3</sub>), 16.12 (CH<sub>3</sub>), 16.15 (CH<sub>3</sub>), 26.21 (CH<sub>2</sub>), 26.44 (CH<sub>2</sub>), 29.84 (CH<sub>2</sub>), 39.30 (CH<sub>2</sub>), 39.61 (CH<sub>2</sub>), 56.44 (CH<sub>2</sub>), 74.19 (C), 75.99 (CH<sub>2</sub>), 80.19 (C), 120.73 (CH), 123.87 (CH), 129.48 (CH), 131.35 (C), 135.35 (C), 143.69 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3296 (w), 2966 (w), 2917 (w), 2852 (w), 1656 (w), 1442 (w), 1383 (w), 1354 (w), 1200 (m), 1073 (s), 846 (w), 663 (m), 627 (m), 576 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 361.1137 (für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>BrNaO), gef. 361.1134 [M + Na<sup>+</sup>].

Die gemessenen Spektren stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[37]</sup>

#### Trisammonium-(*E,E,E*)-3,7,11-trimethyl-12-propargyloxy-2,6,10-dodecatrienyl-diphosphat (**4**)



Tris(tetrabutylammonium)hydrogendiphosphat (758 mg, 840 μmol, 1 eq.) wurde zu einer Lösung von Bromid **40** (285 mg, 840 μmol) in *abs.* CH<sub>3</sub>CN (6 ml) gegeben und das Gemisch wurde für 3 d bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand einer Ionenaustauschchromatographie mit DOWEX 50W-X8 H<sup>+</sup>-Form (56 ml) unterworfen. Die Säule wurde mit wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung (400 ml, 1 mol l<sup>-1</sup>) und wässriger NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-Lösung (0.25 mmol l<sup>-1</sup>) / Isopropanol = 49:1 (4 x 100 ml) gewaschen, bevor das Rohprodukt aufgetragen wurde. Nach Elution mit wässriger NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-Lösung (0.25 mmol l<sup>-1</sup>) / Isopropanol = 49:1 (100 ml) wurde Isopropanol unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Lösung lyophilisiert. Dazu wurden die vereinigten Fraktionen, die das Produkt enthielten, durch Flüssigstickstoff eingefroren und das Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt. Das Produkt **4** (204 mg, 421 μmol, 50%) wurde nach Chromatographie (Cellulose, THF

/ 0.1 mol l<sup>-1</sup> NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> in H<sub>2</sub>O = 17 : 3) als farbloser Feststoff erhalten. Aufgrund der Labilität der Verbindung wurde kein Schmelzbereich erfasst.

R<sub>f</sub> [iPrOH / H<sub>2</sub>O / NH<sub>3</sub> (25% in H<sub>2</sub>O)] = 6 : 1 : 1] = 0.17.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.71 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.10–2.27 (m, 8H), 2.88 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 5.26 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.51–5.55 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 13.64 (CH<sub>3</sub>), 15.67 (CH<sub>3</sub>), 16.02 (CH<sub>3</sub>), 26.07 (CH<sub>2</sub>), 26.29 (CH<sub>2</sub>), 38.96 (CH<sub>2</sub>), 39.40 (CH<sub>2</sub>), 55.77 (CH<sub>2</sub>), 62.89 (CH<sub>2</sub>), 75.57 (CH<sub>2</sub>), 75.59 (C), 79.97 (CH), 119.94 (d, J = 7.5 Hz, CH), 124.78 (CH), 129.91 (CH), 131.06 (C), 135.00 (C), 142.34 (C) ppm.

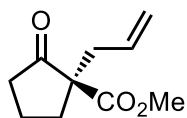
<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>, als Tristetraäbutylammoniumsalz): δ = -7.3 (d, J = 20.1 Hz), -7.8 (d, J = 20.1 Hz) ppm.

HRMS (ESI, neg. Modus): ber. 435.1338 (für C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>),  
gef. 435.1323 [M - 2 NH<sub>3</sub> - NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

Die gemessenen Spektren stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[37]</sup>

### 5.6.2 ALKYLIERUNGEN VON β-OXOESTERN

#### (R)-1-Allyl-2-cyclopentanon-1-carbonsäuremethylester (36a)



C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 182.22 g mol<sup>-1</sup>

Racemische Synthese: Ein Gemisch aus β-Oxoester **35a** (2.00 g, 14.1 mmol) und KO<sup>t</sup>Bu (2.21 g, 19.7 mmol, 1.4 eq.) in THF (42 ml) wurde für 30 min bei 65°C gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (2.38 g, 19.7 mmol, 1.4 eq.) hinzugegeben und das Gemisch für 18 h bei 65°C gerührt. Dann wurde Wasser (30 ml) hinzugegeben und mit MTBE (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit ges. NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt *rac*-**36a** (2.28 g, 12.5 mmol, 89%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.26) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Enantioselektive Synthese: Nach AV-I wurden β-Oxoester **35a** (250 mg, 1.76 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (19.7 mg, 87.7 μmol), P(4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (83 mg, 264 μmol), O-TBDPS-L-Threonin (126 mg, 352 μmol), und Allylalkohol (112 mg, 1.94 mmol) in *abs.* Toluol (2.1 ml) um-

gesetzt, um das Produkt *ent*-**36a** (278 mg, 1.53 mmol, 91%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4:1, R<sub>f</sub> = 0.26) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

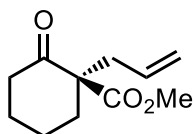
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.85–2.07 (m, 3H), 2.19–2.29 (m, 1H), 2.32–2.52 (m, 3H), 2.67 (ddt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.09–5.13 (m, 2H), 5.69 (ddt, *J* = 16.5 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H) ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –51.9° (1.09 g l<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>), Lit.<sup>[52]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –42.3° (0.46 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Enantiomerenanalytik:** Lipodex E, 50°C, dann 2.50 K min<sup>-1</sup> bis 180°C, 10 min; *t*<sub>R</sub>(*R*) = 25.18 min, *t*<sub>R</sub>(*S*) = 25.53 min, 98% ee.

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[52]</sup>

### (*R*)-1-Allyl-2-cyclohexanon-1-carbonsäuremethylester (**36b**)



C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, 196.25 g mol<sup>-1</sup>

Racemische Synthese: Ein Gemisch aus β-Oxoester **35b** (5.04 g, 32.0 mmol) und KO<sup>t</sup>Bu (4.31 g, 38.4 mmol, 1.2 eq.) in THF (80 ml) wurde für 30 min bei 65°C gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (4.65 g, 38.4 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben und das Gemisch für 3 h bei 65°C gerührt. Dann wurde Salzsäure (0.5 mol l<sup>-1</sup>, 70 ml) hinzugegeben und mit EtOAc (3 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit ges. NaCl-Lösung (80 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt *rac*-**36b** (5.78 g, 29.4 mmol, 92%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 10 : 1, R<sub>f</sub> = 0.22) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Enantioselektive Synthese: Nach AV-I wurden β-Oxoester **35b** (1.41 g, 9.00 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (101 mg, 450 μmol), *O*-TBDPS-*L*-Threonin (644 mg, 180 μmol), P(4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (427 mg, 1.35 mmol) und Allylalkohol (575 mg, 9.90 mmol) in *abs.* Toluol (10.8 ml) umgesetzt, um das Produkt *ent*-**36b** (1.65 g, 8.41 mmol, 94%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / EtOAc = 9 : 1, R<sub>f</sub> = 0.30) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

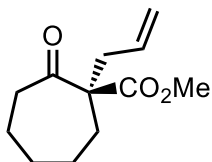
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.48 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.56–1.80 (m, 3H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.34 (ddt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.42–2.52 (m, 3H), 2.62 (ddt, *J* = 13.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.01–5.06 (m, 2H), 5.68–5.80 (m, 1H) ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +122.7° (1.10 g l<sup>-1</sup>, MeOH), Lit.<sup>[53]</sup> (*S*)-**36b** (96% ee): [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –128.5° (EtOH, 1.1 g l<sup>-1</sup>).

**Enantiomerenanalytik:** Lipodex E, 50°C, dann 2.50 K min<sup>-1</sup> bis 180°C, 10 min;  $t_R(S)$  = 26.97 min,  $t_R(R)$  = 27.44 min, 97% ee.

Die gemessenen Spektren stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[53]</sup>

**(R)-1-Allyl-2-cycloheptanon-1-carbonsäuremethylester (36c)**



C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, 210.27 g mol<sup>-1</sup>

Racemische Synthese:

Ein Gemisch aus  $\beta$ -Oxoester **35c** (700 mg, 4.11 mmol) und KO<sup>t</sup>Bu (508 mg, 4.52 mmol, 1.1 eq.) in THF (12 ml) wurde für 30 min bei 65°C gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (597 mg, 4.94 mmol, 1.2 eq.) hinzugegeben und das Gemisch für 18 h bei 65°C gerührt. Dann wurde Salzsäure (1 mol l<sup>-1</sup>, 5 ml) hinzugegeben und mit EtOAc (4 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt *rac*-**36c** (792 mg, 3.77 mmol, 92%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 6 : 1, R<sub>f</sub> = 0.33) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Enantioselektive Synthese:

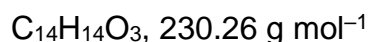
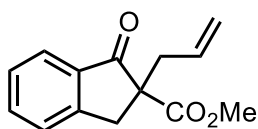
Nach AV-I wurden  $\beta$ -Oxoester **35c** (250 mg, 1.47 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (16.5 mg, 73  $\mu$ mol), O-TBDPS-L-Threonin (105 mg, 294  $\mu$ mol), P(4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (70.0 mg, 220  $\mu$ mol) und Allylalkohol (94.0 mg, 1.62 mmol) in *abs.* Toluol (1.8 ml) umgesetzt, um das Produkt *ent*-**36c** (284 mg, 1.35 mmol, 92%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 6 : 1, R<sub>f</sub> = 0.33) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.38–1.48 (m, 1H), 1.56–1.85 (m, 6H), 2.08–2.16 (m, 1H), 2.35 (dd,  $J$  = 13.9 Hz,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.42–2.51 (m, 1H), 2.60–2.69 (m, 1H), 2.75 (dd,  $J$  = 13.9 Hz,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.04–5.08 (m, 2H), 5.66–5.78 (m, 1H) ppm.

$[\alpha]_D^{20}$  = +70.0° (1.19 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Lit.<sup>[52]</sup>  $[\alpha]_D^{23}$  = +62.5° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.02 g l<sup>-1</sup>), 87% ee.

**Enantiomerenanalytik:** Hydrodex  $\beta$ 6-TBDM, 5 min bei 50°C, dann 1.50 K min<sup>-1</sup> bis 150°C, dann 15 K min<sup>-1</sup> bis 195°C, 3 min;  $t_R(S)$  = 65.71 min,  $t_R(R)$  = 66.13 min, 97% ee.

Die gemessenen Spektren stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[52]</sup>

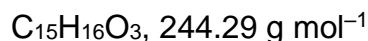
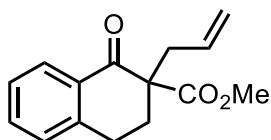
**2-Allyl-1-indanon-2-carbonsäuremethylester (36d)**

Ein Gemisch aus  $\beta$ -Oxoester **35d** (700 mg, 3.68 mmol) und KO<sup>t</sup>Bu (454 mg, 4.05 mmol, 1.1 eq.) in THF (18 ml) wurde für 30 min bei 65°C gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (560 mg, 4.63 mmol, 1.25 eq.) hinzugegeben und das Gemisch für 17 h bei 65°C gerührt. Dann wurde Salzsäure (1 mol l<sup>-1</sup>, 5 ml) und Wasser (20 ml) hinzugegeben und mit EtOAc (4 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **36d** (804 mg, 3.49 mmol, 95%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / EtOAc = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.51) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.62 (ddt,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 2.89 (ddt,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H), 3.65 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (ddt,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 1.9 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 5.13 (dq,  $J$  = 17.0 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.64 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.46–7.49 (m, 1H), 7.59–7.64 (m, 1H), 7.75–7.79 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 36.14 (CH<sub>2</sub>), 39.24 (CH<sub>2</sub>), 52.90 (CH<sub>3</sub>), 60.15 (C), 119.49 (CH<sub>2</sub>), 124.94 (CH), 126.56 (CH), 127.92 (CH), 132.87 (CH), 135.35 (C), 135.57 (CH), 153.22 (C), 171.40 (C), 202.14 (C) ppm.

Die gemessenen Spektren stimmen mit der Literatur überein.<sup>[52]</sup>

**2-Allyl-1-tetralon-2-carbonsäuremethylester (36e)**

Ein Gemisch aus  $\beta$ -Oxoester **35e** (696 mg, 3.41 mmol) und KO<sup>t</sup>Bu (423 mg, 3.77 mmol, 1.1 eq.) in THF (7 ml) wurde für 30 min bei 65°C gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (463 mg, 3.83 mmol, 1.1 eq.) hinzugegeben und das Gemisch für 15 h bei 65°C gerührt. Dann wurde Salzsäure (1 mol l<sup>-1</sup>, 10 ml) hinzugegeben und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit ges. NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **36e** (762 mg, 3.12 mmol, 91%) wurde

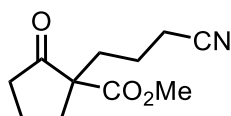
nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 6 : 1, R<sub>f</sub> = 0.51) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.15 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 13.8 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.69 (ddt, *J* = 13.9 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.75 (ddt, *J* = 13.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.92 (dt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.11 (ddt, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.12–5.16 (m, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.01 (CH<sub>2</sub>), 30.72 (CH<sub>2</sub>), 38.89 (CH<sub>2</sub>), 52.56 (CH<sub>3</sub>), 57.62 (C), 119.05 (CH<sub>2</sub>), 126.93 (CH), 128.28 (CH), 128.91 (CH), 132.12 (C), 133.55 (CH), 133.69 (CH), 143.40 (C), 172.15 (C), 195.06 (C) ppm.

Die gemessenen Spektren stimmen mit der Literatur überein.<sup>[54]</sup>

### 1-(3-Cyanopropyl)-2-cyclopentanon-1-carbonsäuremethylester (43a)



4-Brombutyronitril (3.65 g, 24.6 mmol, 1.4 eq.) wurde zu einer Suspension von β-Oxoeester **35a** (2.50 g, 17.6 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.86 g, 35.2 mmol, 2 eq.) und NaI (527 mg, 3.52 mmol, 0.2 eq.) in Aceton (52 ml) gegeben und das Gemisch wurde anschließend für 14 h unter Rückfluss gerührt. Dann wurde mit Salzsäure (1 mol l<sup>-1</sup>, 20 ml) langsam angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 1 : 2, R<sub>f</sub> = 0.23) wurde das Produkt **43a** (2.89 g, 13.8 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Enolether **62** (328 mg, 1.57 mmol, 9%, R<sub>f</sub> = 0.14) konnte als zweite Fraktion als gelbliches Öl isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.58–1.67 (m, 1H), 1.68–1.75 (m, 1H), 1.75–1.84 (m, 1H), 1.85–1.93 (m, 1H), 1.93–2.10 (m, 3H), 2.24–2.33 (m, 1H), 2.33–2.38 (m, 2H), 2.41–2.50 (m, 1H), 2.50–2.57 (m, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.65 (CH<sub>2</sub>), 19.74 (CH<sub>2</sub>), 21.32 (CH<sub>2</sub>), 32.95 (CH<sub>2</sub>), 33.58 (CH<sub>2</sub>), 37.94 (CH<sub>2</sub>), 52.82 (CH), 59.79 (C), 119.22 (C), 171.38 (C), 214.14 (C) ppm.

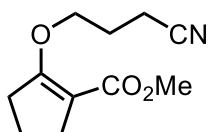


**IR** (ATR): 2996 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1747 (s), 1720 (vs), 1456 (w), 1433 (w), 1406 (w), 1262 (m), 1229 (m), 1199 (m), 1147 (m), 1117 (m), 1066 (w), 993 (w), 960 (w), 917 (w), 846 (w), 520 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 209 (2) [ $\text{M}^+$ ], 181 (21), 178 (8), 166 (16), 150 (14), 135 (7), 127 (18), 122 (100), 108 (18), 95 (32), 81 (25), 67 (64), 59 (25), 55 (46), 53 (36), 41 (78).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 209.1046 (für  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ), gef. 209.1053 [ $\text{M}^+$ ].

### 2-(3-Cyanopropoxy)-1-cyclopenten-1-carbonsäuremethylester (**62**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ , 209.25  $\text{g mol}^{-1}$

Enolether **62** wurde als zweite Fraktion in der Darstellung von **43a** als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (Hex / MTBE = 1 : 2) = 0.14.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.88 (p,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.00–2.09 (m, 2H), 2.54–2.59 (m, 2H), 2.60–2.67 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.12 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H) ppm.

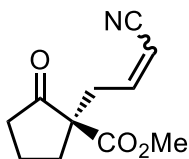
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.99 ( $\text{CH}_2$ ), 19.45 ( $\text{CH}_2$ ), 26.04 ( $\text{CH}_2$ ), 29.39 ( $\text{CH}_2$ ), 31.65 ( $\text{CH}_2$ ), 50.93 ( $\text{CH}_3$ ), 67.57 ( $\text{CH}_2$ ), 107.75 (C), 119.23 (C), 165.53 (C), 167.74 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2950 (w), 2864 (w), 2247 (w), 1686 (s), 1626 (vs), 1439 (m), 1397 (w), 1382 (m), 1224 (vs), 1192 (s), 1054 (vs), 1021 (w), 947 (m), 907 (w), 773 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 209 (14) [ $\text{M}^+$ ], 177 (26), 141 (22), 110 (98), 82 (30), 59 (44), 55 (100), 41 (71).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 209.1046 (für  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ), gef. 209.1053 [ $\text{M}^+$ ].

## 5.6.3 KREUZMETATHESEN

**(R)-1-(3-Cyanoallyl)-2-cyclopentanon-1-carbonsäuremethylester (37a)**

Nach AV-II wurden Olefin **36a** (1.07 g, 5.88 mmol), Acrylnitril (1.25 g, 23.5 mmol) und HGII (75.0 mg, 120  $\mu\text{mol}$ ) in *abs.* Toluol (150 ml) und *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) umgesetzt, um das Produkt **37a** (1.06 g, 5.11 mmol, 87%, *E/Z* = 1:3.5) als farblose Flüssigkeit nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hex / MTBE = 1 : 1,  $R_f$  = 0.05–0.13) zu erhalten.

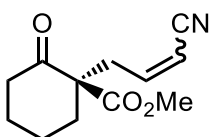
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (*Z*)-Isomer:  $\delta$  = 1.89–2.16 (m, 3H), 2.28–2.40 (m, 1H), 2.43–2.54 (m, 2H), 2.72 (ddd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 8.2 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.44 (dt,  $J$  = 11.0 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 6.58 (ddd,  $J$  = 10.9 Hz,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H) ppm; (*E*)-Isomer:  $\delta$  = 1.84–2.14 (m, 3H), 2.23–2.33 (m, 2H), 2.43–2.53 (m, 2H), 2.80 (ddd,  $J$  = 14.5 Hz,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.41 (dt,  $J$  = 16.2 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.66 (dt,  $J$  = 16.2 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (*Z*)-Isomer:  $\delta$  = 19.71 ( $\text{CH}_2$ ), 33.22 ( $\text{CH}_2$ ), 35.38 ( $\text{CH}_2$ ), 37.81 ( $\text{CH}_2$ ), 52.97 ( $\text{CH}_3$ ), 59.36 (C), 102.75 (CH), 115.70 (C), 149.94 (CH), 171.08 (C), 213.31 (C) ppm; (*E*)-Isomer: 19.66 ( $\text{CH}_2$ ), 33.08 ( $\text{CH}_2$ ), 37.11 ( $\text{CH}_2$ ), 37.97 ( $\text{CH}_2$ ), 53.05 ( $\text{CH}_3$ ), 59.34 (C), 103.64 (CH), 116.84 (C), 150.36 (CH), 170.78 (C), 213.17 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3070 (w), 2957 (w), 2894 (w), 2221 (w), 1749 (vs), 1722 (vs), 1623 (w), 1434 (w), 1404 (w), 1319 (w), 1233 (m), 1150 (m), 1117 (m), 1007 (w), 973 (w), 921 (w), 840 (w), 747 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 207 (7) [ $\text{M}^+$ ], 178 (10), 175 (12), 164 (20), 148 (30), 120 (100), 105 (23), 92 (24), 86 (39), 84 (61).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 207.0890 (für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ), gef. 207.0885 [ $\text{M}^+$ ].

**(R)-1-(3-Cyanoallyl)-2-cyclohexanon-1-carbonsäuremethylester (37b)**

Nach AV-II wurden Olefin **36b** (1.00 g, 5.10 mmol), Acrylnitril (1.08 g, 20.4 mmol) und HGII (63.8 mg, 102  $\mu\text{mol}$ ) in *abs.* Toluol (150 ml) und *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) umgesetzt,

um das Produkt **37b** (964 mg, 4.36 mmol, 85%, *E/Z* = 1:3.0) als farblose Flüssigkeit nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.18) zu erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (*Z*)-Isomer: δ = 1.49–1.55 (m, 1H), 1.58–1.70 (m, 2H), 1.74–1.81 (m, 1H), 1.99–2.04 (m, 1H), 2.41–2.53 (m, 3H), 2.72 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.37 (dt, *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.50 (ddd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H) ppm; (*E*)-Isomer: δ = 1.42–1.48 (m, 1H), 1.58–1.70 (m, 2H), 1.74–1.81 (m, 1H), 1.99–2.04 (m, 1H), 2.41–2.53 (m, 4H), 2.68 (ddd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.33 (dt, *J* = 16.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 16.3 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H) ppm.

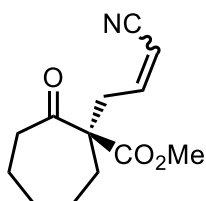
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (*Z*)-Isomer: δ = 22.47 (CH<sub>2</sub>), 27.37 (CH<sub>2</sub>), 36.28 (CH<sub>2</sub>), 36.86 (CH<sub>2</sub>), 40.90 (CH<sub>2</sub>), 52.77 (CH<sub>3</sub>), 60.77 (C), 102.14 (CH), 115.56 (C), 149.99 (CH), 171.43 (C), 206.63 (C) ppm; (*E*)-Isomer: δ = 22.53 (CH<sub>2</sub>), 27.37 (CH<sub>2</sub>), 36.48 (CH<sub>2</sub>), 38.70 (CH<sub>2</sub>), 40.97 (CH<sub>2</sub>), 52.48 (CH<sub>3</sub>), 60.77 (C), 102.78 (CH), 116.92 (C), 150.86 (CH), 171.34 (C), 206.44 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2952 (w), 2867 (w), 2222 (w), 1710 (vs), 1623 (w), 1436 (m), 1313 (w), 1270 (w), 1237 (m), 1202 (m), 1139 (m), 1096 (w), 1079 (w), 1059 (w), 976 (w), 907 (w), 879 (w), 844 (w), 817 (w), 744 (m), 539 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 221 (58) [M<sup>+</sup>], 190 (38), 178 (21), 162 (64), 131 (68), 127 (46), 120 (100), 107 (42), 92 (40).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 221.1046 (für C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>), gef. 221.1044 [M<sup>+</sup>].

### (*R*)-1-(3-Cyanoallyl)-2-cycloheptanon-1-carbonsäuremethylester (**37c**)



C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, 235.28 g mol<sup>-1</sup>

Nach AV-II wurden Olefin **36c** (840 g, 4.00 mmol), Acrylnitril (842 mg, 15.9 mmol) und HGII (50.7 mg, 80.9 μmol) in *abs.* Toluol (100 ml) und *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) umgesetzt, um das Produkt **37c** (776 mg, 3.30 mmol, 85%, *E/Z* = 1:2.5) als farblose Flüssigkeit nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.21) zu erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (*Z*)-Isomer: δ = 1.42–1.50 (m, 1H), 1.58–1.67 (m, 3H), 1.70–1.86 (m, 3H), 2.11–2.23 (m, 1H), 2.44–2.56 (m, 1H), 2.68–2.74 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* =

1.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.39 (dt,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.54 (ddd,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H) ppm; (*E*)-Isomer:  $\delta = 1.33$ – $1.41$  (m, 1H), 2.87 (ddd,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.36 (dt,  $J = 16.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.69 (ddd,  $J = 16.2$  Hz,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H) ppm; (alle anderen Signale sind durch das (*Z*)-Isomer verdeckt).

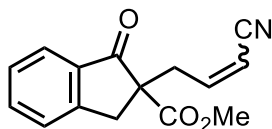
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (*Z*)-Isomer:  $\delta = 24.73$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.58 ( $\text{CH}_2$ ), 29.76 ( $\text{CH}_2$ ), 33.10 ( $\text{CH}_2$ ), 37.17 ( $\text{CH}_2$ ), 41.97 ( $\text{CH}_2$ ), 52.58 ( $\text{CH}_3$ ), 62.49 (C), 102.03 (CH), 115.59 (C), 150.52 (CH), 171.76 (C), 208.16 (C) ppm; (*E*)-Isomer:  $\delta = 24.63$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.46 ( $\text{CH}_2$ ), 29.68 ( $\text{CH}_2$ ), 32.96 ( $\text{CH}_2$ ), 38.89 ( $\text{CH}_2$ ), 42.06 ( $\text{CH}_2$ ), 52.58 ( $\text{CH}_3$ ), 62.56 (C), 102.75 (CH), 116.92 (C), 151.31 (CH), 171.62 (C), 207.98 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2934 (w), 2862 (w), 2220 (w), 1732 (vs), 1702 (vs), 1456 (m), 1436 (m), 1294 (w), 1230 (m), 1203 (m), 1147 (m), 974 (w), 941 (w), 767 (w), 737 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 235 (15) [ $\text{M}^+$ ], 204 (14), 176 (82), 148 (30), 139 (100), 120 (80), 107 (28), 98 (33), 92 (28), 81 (22).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 235.1203 (für  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ), gef. 235.1206 [ $\text{M}^+$ ].

### 2-(3-Cyanoallyl)-1-indanon-2-carbonsäuremethylester (37d)



$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ , 255.27  $\text{g mol}^{-1}$

Eine Lösung von HGII (31.1 mg, 49.6  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) in *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (54 ml) wurde über einen Zeitraum von 10 h zu einer Lösung von Alken **36d** (228 mg, 993  $\mu\text{mol}$ ) und Acrylnitril (53.0 mg, 993  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) in *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 ml) getropft. Das Gemisch wurde während der gesamten Reaktionsdauer von 26 h bei 40°C gerührt. Weiteres Acrylnitril wurde nach 20 h (53.0 mg, 993  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) hinzugegeben. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel (4 cm) filtriert und mit MTBE (50 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **37d** (178 mg, 697  $\mu\text{mol}$ , 70%, *E/Z* = 1:2.1) wurde nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hex / MTBE = 1 : 1,  $R_f = 0.24$ ) als farbloses Öl erhalten.

**$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ); (*Z*)-Isomer:  $\delta = 2.59$  (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.89 (ddd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.24 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.71 (dt,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.98 (dt,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.87–6.92 (m, 1H), 6.96–6.99 (m, 1H), 7.09–7.17 (m,

1H), 7.50–7.54 (m, 1H) ppm; (*E*)-Isomer:  $\delta$  = 2.05 (ddd,  $J$  = 14.5 Hz,  $J$  = 7.9 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 2.46 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J$  = 14.6 Hz,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.18 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H), 4.81 (dt,  $J$  = 16.2 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.30 (ddd,  $J$  = 16.3,  $J$  = 7.9,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.87–6.92 (m, 1H), 6.96–6.99 (m, 1H), 7.09–7.17 (m, 1H), 7.50–7.54 (m, 1H) ppm.

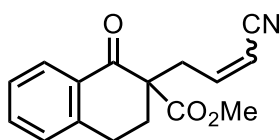
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); (*Z*)-Isomer:  $\delta$  = 36.48 ( $\text{CH}_2$ ), 36.90 ( $\text{CH}_2$ ), 53.01 ( $\text{CH}_3$ ), 59.12 (C), 102.86 (CH), 115.50 (C), 126.59 (CH), 128.22 (CH), 134.55 (C), 135.95 (CH), 149.46 (CH), 152.52 (C), 170.65 (C), 200.84 (C) ppm; (*E*)-Isomer:  $\delta$  = 36.52 ( $\text{CH}_2$ ), 37.90 ( $\text{CH}_2$ ), 53.05 ( $\text{CH}_3$ ), 59.10 (C), 103.72 (CH), 116.71 (C), 125.04 (CH), 126.57 (CH), 128.29 (CH), 134.51 (C), 136.01 (CH), 150.06 (CH), 152.40 (C), 170.49 (C), 200.72 (C) ppm.

IR (ATR): 3073 (w), 2954 (w), 2924 (w), 2849 (w), 2222 (w), 1739 (vs), 1706 (vs), 1606 (m), 1589 (w), 1464 (m), 1433 (m), 1329 (w), 1277 (m), 1243 (m), 1210 (m), 1196 (m), 1179 (m), 1153 (w), 1086 (w), 1060 (w), 1014 (w), 969 (w), 926 (w), 859 (w), 800 (w), 789 (w), 747 (m), 717 (m), 691 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 255 [ $\text{M}^+$ ] (2), 227 (7), 224 (9), 196 (34), 189 (78), 178 (7), 167 (27), 157 (100), 141 (15), 129 (8), 115 (19), 102 (8), 90 (12), 84 (11), 59 (11), 49 (24).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 255.0890 (für  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ), gef. 255.0893 [ $\text{M}^+$ ].

### 2-(3-Cyanoallyl)-1-tetralon-2-carbonsäuremethylester (37e)



$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ , 269.30  $\text{g mol}^{-1}$

Eine Lösung von HGII (34.7 mg, 55.4  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) in *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) wurde über einen Zeitraum von 3 h zu einer Lösung von Alken **36e** (271 mg, 1.11 mmol) und Acrylnitril (59 mg, 1.11 mmol, 1 eq.) in *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) getropft. Das Gemisch wurde während der gesamten Reaktionsdauer von 43 h bei 40°C gerührt. Weiteres Acrylnitril wurde nach 5 h (30 mg, 555  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq.) sowie nach 27 h (59 mg, 1.11 mmol, 1 eq.) hinzugegeben. Nach Abkühlen des Gemisches wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel (4 cm) filtriert und mit MTBE (50 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (245 mg, 910  $\mu\text{mol}$ , 82%, *E/Z* = 1:2.7) wurde als Gemisch zweier Diastereomere nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hex / MTBE = 2 : 1,  $R_f$  = 0.18) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*Z*)-Isomer:  $\delta$  = 2.16–2.95 (m, 1H), 2.59 (dt,  $J$  = 13.9 Hz,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.11–3.27 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 5.41–4.46 (m, 1H), 6.65 (dt,  $J$  = 11.0 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.29–7.36 (m, 1H), 7.44–7.53 (m, 1H), 8.00–8.07 (m, 1H) ppm; (*E*)-Isomer:  $\delta$  = 2.16–2.95 (m, 1H), 2.52 (dt,  $J$  = 13.7 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.11–3.27 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.41–4.46 (m, 1H), 6.79 (dt,  $J$  = 11.0 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.29–7.36 (m, 1H), 7.44–7.53 (m, 1H), 8.00–8.07 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*Z*)-Isomer:  $\delta$  = 25.90 (CH<sub>2</sub>), 31.55 (CH<sub>2</sub>), 36.51 (CH<sub>2</sub>), 52.79 (CH<sub>3</sub>), 57.24 (C), 102.39 (CH), 115.63 (C), 127.05 (CH), 128.15 (CH), 128.90 (CH), 131.63 (C), 134.00 (CH), 143.01 (C), 150.13 (CH), 171.36 (C), 194.21 (C) ppm; (*E*)-Isomer:  $\delta$  = 25.94 (CH<sub>2</sub>), 31.61 (CH<sub>2</sub>), 38.20 (CH<sub>2</sub>), 52.81 (CH<sub>3</sub>), 57.33 (C), 103.30 (CH), 116.91 (C), 127.11 (CH), 128.18 (CH), 128.88 (CH), 131.64 (C), 134.01 (CH), 142.88 (C), 150.83 (CH), 171.33 (C), 194.01 (C) ppm.

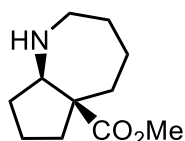
**IR** (ATR): 3069 (w), 2953 (w), 2846 (w), 2220 (w), 1729 (vs), 1683 (vs), 1600 (m), 1454 (m), 1434 (m), 1356 (w), 1323 (w), 1292 (w), 1272 (w), 1237 (m), 1222 (m), 1209 (m), 1173 (m), 1126 (w), 1090 (w), 974 (w), 940 (w), 916 (w), 896 (w), 804 (m), 739 (s), 651 (w), 564 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 269 (11) [M<sup>+</sup>], 210 (18), 203 (86), 171 (87), 118 (100), 90 (39).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 269.1046 (für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>), gef. 269.1056 [M<sup>+</sup>].

#### 5.6.4 HYDRIERUNGEN

##### (5a*S*,8a*R*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (39a)



C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, 197.28 g mol<sup>-1</sup>

Nach AV-III wurden Oxonitril **37a** (1.09 g, 5.26 mmol), Pd/C (800 mg) und AcOH (1.58 g, 26.3 mmol) in MeOH (18 ml) unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (11 bar) bei 80°C für 2 d umgesetzt, um das Produkt **39a** (595 mg, 3.02 mmol, 57%) nach Chromatographie als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

$R_f$ [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / NH<sub>3</sub> (7 mol l<sup>-1</sup> in MeOH) = 15 : 1] = 0.32.

$[\alpha]_{20}^D$  = 54.1° (1.17 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

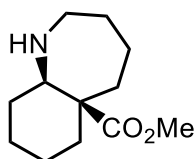
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.23–1.32 (m, 1H), 1.52–1.82 (m, 8H), 1.94–2.09 (m, 3H), 2.35 (dt,  $J$  = 13.9 Hz,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 2.81–2.94 (m, 2H), 3.03 (dd,  $J$  = 10.9 Hz,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.82 ( $\text{CH}_2$ ), 25.87 ( $\text{CH}_2$ ), 29.29 ( $\text{CH}_2$ ), 32.73 ( $\text{CH}_2$ ), 37.51 ( $\text{CH}_2$ ), 39.26 ( $\text{CH}_2$ ), 48.03 ( $\text{CH}_2$ ), 51.52 ( $\text{CH}_3$ ), 56.19 (C), 67.59 (CH), 177.27 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3354 (w), 2929 (m), 2863 (m), 1717 (vs), 1449 (m), 1433 (m), 1353 (w), 1247 (w), 1194 (m), 1163 (m), 1137 (s), 1010 (w), 999 (w), 956 (w), 816 (m), 791 (m), 730 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 198.1494 (für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ), gef. 198.1492 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ].

**(5a*R*,9a*R*)-Decahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (39b)**



$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ , 211.31  $\text{g mol}^{-1}$

Nach AV-III wurden Oxonitril **37b** (738 mg, 3.34 mmol), Pd/C (726 mg) und AcOH (1.00 g, 16.7 mmol) in MeOH (20 ml) unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (11 bar) bei  $80^\circ\text{C}$  für 2 d umgesetzt, um das Produkt **39b** (546 mg, 2.58 mmol, 77%) nach Chromatographie als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

$R_f[\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{NH}_3$  (7 mol  $\text{l}^{-1}$  in MeOH) = 15 : 1] = 0.35.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = 3.0^\circ$  (1.11  $\text{g l}^{-1}$ , MeOH).

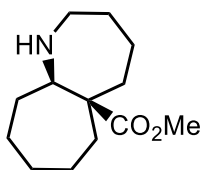
**$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.00–1.11 (m, 1H), 1.15 (td,  $J = 13.3, 3.1$  Hz, 1H), 1.20–1.32 (m, 2H), 1.40–1.56 (m, 3H), 1.60–1.68 (m, 3H), 1.69–1.77 (m, 3H), 1.91–2.03 (m, 1H), 1.91–2.12 (br s), 1H), 2.08 (dq,  $J = 13.0$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 11.8$  Hz,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 2.71–2.80 (m, 1H), 3.09 (dt,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.11 ( $\text{CH}_2$ ), 23.23 ( $\text{CH}_2$ ), 26.06 ( $\text{CH}_2$ ), 29.60 ( $\text{CH}_2$ ), 32.25 ( $\text{CH}_2$ ), 38.29 ( $\text{CH}_2$ ), 40.62 ( $\text{CH}_2$ ), 47.33 ( $\text{CH}_2$ ), 51.41 ( $\text{CH}_3$ ), 53.23 (C), 65.36 (CH), 176.72 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3392 (w, br), 2927 (m), 2857 (m), 1720 (vs), 1570 (w), 1453 (m), 1433 (w), 1394 (w), 1371 (w), 1219 (m), 1193 (m), 1179 (s), 1134 (m), 997 (m), 917 (w), 817 (w), 649 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 211 (38) [ $\text{M}^+$ ], 168 (28), 155 (35), 152 (100), 124 (13), 110 (15), 96 (20), 70 (58), 56 (40).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 211.1567 (für  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ), gef. 211.1560 [ $\text{M}^+$ ].

**(5a*R*,10a*R*)-Dodecahydrocyclohepta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (39c)**C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>, 225.33 g mol<sup>-1</sup>

Nach AV-III wurden Oxonitril **37c** (477 mg, 2.03 mmol), Pd/C (400 mg) und AcOH (609 mg, 10.1 mmol) in MeOH (17 ml) unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (11 bar) bei 80°C für 3 d umgesetzt, um das Produkt **39c** (225 mg, 999 μmol, 49%) nach Chromatographie als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

R<sub>f</sub>[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / NH<sub>3</sub> (7 mol l<sup>-1</sup> in MeOH) = 15 : 1] = 0.40.

[α]<sub>20</sub><sup>D</sup> = -27.6° (1.51 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

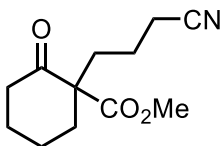
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.34–1.67 (m, 13H), 1.72–1.82 (m, 1H), 1.85–1.98 (m, 2H), 1.98–2.07 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.64–2.73 (m, 1H), 3.06–3.14 (m, 1H), 3.70 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.99 (CH<sub>2</sub>), 25.50 (CH<sub>2</sub>), 26.66 (CH<sub>2</sub>), 26.89 (CH<sub>2</sub>), 31.50 (CH<sub>2</sub>), 35.88 (CH<sub>2</sub>), 38.38 (CH<sub>2</sub>), 41.72 (CH<sub>2</sub>), 50.52 (CH<sub>2</sub>), 51.36 (CH<sub>3</sub>), 54.51 (C), 66.02 (CH), 177.88 (C) ppm.

IR (ATR): 3382 (w, br), 2923 (s), 2859 (m), 1720 (vs), 1452 (m), 1432 (m), 1244 (w), 1232 (w), 1192 (m), 1162 (m), 1139 (m), 1034 (w), 737 (w) cm<sup>-1</sup>.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 225 (10) [M<sup>+</sup>], 166 (24), 110 (15), 98 (14), 83 (100), 70 (23), 49 (94).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 225.1723 (für C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>), gef. 225.1716 [M<sup>+</sup>].

**1-(3-Cyanopropyl)-2-cyclohexanon-1-carbonsäuremethylester (43b)**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, 223.27 g mol<sup>-1</sup>

Eine Suspension aus Oxonitril **37b** (173 mg, 782 μmol), AcOH (94.0 mg, 1.56 mmol, 2 eq.), Molsieb 3A (4.7 g) und 10% Pd/C (25 mg) in Isopropanol (25 ml) wurde unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (7 bar) in einer Schüttelapparatur bei 60°C für 2 d geschüttelt. Anschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 : 1 : 2, R<sub>f</sub> = 0.37) wurde das Oxonitril **43b** (117 mg, 524 μmol, 67%) als erste Fraktion als farbloses Öl erhalten. Azepan **39b** (17.0 mg, 80.5 μmol, 10%) konnte als zweite Fraktion {R<sub>f</sub>[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / NH<sub>3</sub> (7 mol l<sup>-1</sup> in MeOH) = 15 : 1] = 0.35} als gelbliches Öl isoliert werden.



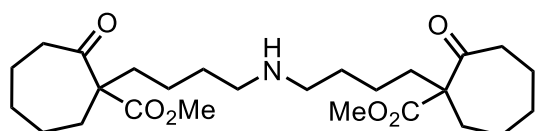
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43–1.55 (m, 2H), 1.59–1.82 (m, 5H), 1.91–1.98 (m, 1H), 1.98–2.06 (m, 1H), 2.29–2.40 (m, 2H), 2.40–2.54 (m, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.68 (CH<sub>2</sub>), 21.09 (CH<sub>2</sub>), 22.69 (CH<sub>2</sub>), 27.63 (CH<sub>2</sub>), 34.04 (CH<sub>2</sub>), 36.63 (CH<sub>2</sub>), 41.13 (CH<sub>2</sub>), 52.60 (CH<sub>3</sub>), 60.64 (C), 119.34 (C), 172.33 (C), 207.45 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2950 (w), 2867 (w), 2247 (w), 1709 (vs), 1452 (w), 1435 (m), 1246 (m), 1212 (m), 1194 (m), 1177 (m), 1133 (w), 1097 (w), 1080 (w), 987 (w), 914 (m), 728 (vs), 649 (w), 530 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 246.1106 (für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>), gef. 246.1101 [M + Na<sup>+</sup>].

#### Bis{4-[1-(methoxycarbonyl)-2-oxocycloheptyl]butyl}amin (**44**)



C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>6</sub>, 465.63 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Oxonitril **37c** (386 mg, 1.64 mmol), AcOH (285 mg, 4.76 mmol, 3 eq.) und 10% Pd/C (193 mg) in Isopropanol (35 ml) wurde unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (7 bar) bei 92°C in einer Schüttelapparatur für 4 d geschüttelt. Anschließend wurde das Gemisch über Sand filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **44** (126 mg, 271 μmol, 33%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, MTBE / MeOH / HNEt<sub>2</sub> = 1 : 1 : 0.01) als erste Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.66) als gelbliches Öl erhalten. Als zweite Fraktion (R<sub>f</sub> = 0.31) wurde das Azepan **39c** (17 mg, 75 μmol, 4%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.11–1.21 (m, 4H), 1.35–1.71 (m, 20H), 1.84–1.94 (m, 2H), 2.03–2.11 (m, 2H), 2.37–2.44 (m, 3H), 2.48–2.58 (m, 6H), 3.64 (s, 6H) ppm.

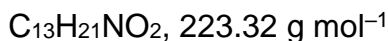
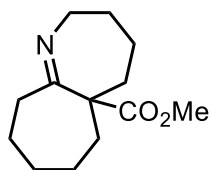
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.40 (2 CH<sub>2</sub>), 24.94 (2 CH<sub>2</sub>), 25.56 (2 CH<sub>2</sub>), 29.91 (2 CH<sub>2</sub>), 30.14 (2 CH<sub>2</sub>), 32.89 (2 CH<sub>2</sub>), 35.33 (2 CH<sub>2</sub>), 42.09 (2 CH<sub>2</sub>), 49.41 (2 CH<sub>2</sub>), 52.11 (2 CH<sub>3</sub>), 62.95 (2 C), 173.06 (2 C), 209.59 (2 C) ppm.

**IR** (ATR): 2929 (m), 2860 (m), 2810 (w), 1732 (s), 1702 (vs), 1456 (m), 1342 (w), 1256 (w), 1224 (m), 1147 (m), 1009 (m), 940 (w), 917 (w), 874 (w), 839 (w), 807 (w), 730 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): m/z (%) 465 [M<sup>+</sup>] (3), 437 (9), 406 (6), 296 (15), 268 (11), 254 (100), 240 (4), 226 (23), 222 (10), 194 (8), 165 (5).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 465.3085 (für C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>6</sub>), gef. 465.3079 [M<sup>+</sup>].

**2,3,4,5,5a,6,7,8,9,10-Decahydrocyclohepta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (45)**



Ein Gemisch aus Oxonitril **37c** (124 mg, 527  $\mu\text{mol}$ ), 10% Pd/C (56 mg) und Raney-Nickel (560 mg) in ammoniakalischem Methanol (4.7 mol  $\text{l}^{-1}$ , 45 ml) wurde unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (7 bar) bei  $92^\circ\text{C}$  in einer Schüttelapparatur für 3 d geschüttelt. Anschließend wurde das Gemisch über Sand filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **45** (44 mg, 197  $\mu\text{mol}$ , 37%) wurde nach Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 6 : 1$ ,  $R_f = 0.66$ ) als gelbliches Öl erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33\text{--}1.43$  (m, 1H),  $1.48\text{--}1.77$  (m, 9H),  $1.79\text{--}1.91$  (m, 3H),  $1.91\text{--}1.99$  (m, 1H),  $2.52\text{--}2.69$  (m, 2H),  $3.09$  (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H),  $3.71$  (s, 3H),  $3.79$  (dd,  $J = 13.0$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.44$  ( $\text{CH}_2$ ),  $25.41$  ( $\text{CH}_2$ ),  $26.04$  ( $\text{CH}_2$ ),  $26.69$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.43$  ( $\text{CH}_2$ ),  $34.65$  ( $\text{CH}_2$ ),  $41.41$  ( $\text{CH}_2$ ),  $42.75$  ( $\text{CH}_2$ ),  $50.39$  ( $\text{CH}_2$ ),  $52.16$  ( $\text{CH}_3$ ),  $56.82$  (C),  $174.53$  (C),  $177.94$  (C) ppm.

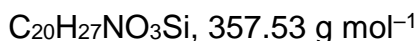
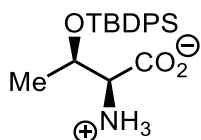
**IR** (ATR): 2924 (m), 2856 (m), 1727 (vs), 1647 (m), 1456 (m), 1444 (m), 1432 (m), 1223 (m), 1193 (w), 1152 (m), 991 (w), 943 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 223 [ $\text{M}^+$ ] (0.12), 164 (3), 96 (4), 84 (15), 49 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 223.1572 (für  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ), gef. (223.1570) [ $\text{M}^+$ ].

### 5.6.5 KATALYSATORSYNTHESE

#### O-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-L-threonin (**18**)



DBU (4.70 g, 30.4 mmol, 1.5 eq.) wurde zu einer Suspension von L-Threonin (2.46 g, 20.7 mmol) und TBDPSCI (6.81 g, 24.8 mmol, 1.2 eq.) in MeCN (35 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  gegeben und das Gemisch wurde bei  $23^\circ\text{C}$  für 16 h gerührt. Die Suspension wurde durch eine Glasfritte (P3-Fritte) vakuumfiltriert. Der Rückstand enthielt Spuren von L-Threonin und wurde daher verworfen. Das Filtrat wurde mit MeCN (35 ml) versetzt. Aus dem Filtrat fiel ein Feststoff aus, der abfiltriert und mit MeCN (3 x 10 ml) gewaschen wurde.

Aus diesem Filtrat wiederum fiel weiterer Feststoff aus, der erneut abfiltriert und mit MeCN (10 ml) gewaschen wurde. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt (zwei- bis viermal), bis sich kein Niederschlag im Filtrat mehr bildete. Die vereinigten Präzipitate wurden unter Vakuum getrocknet, um das Produkt **18** (3.28 g, 9.17 mmol, 44%) als einen voluminösen Feststoff zu erhalten.

**Schmelzbereich:** 172–177°C, Lit.<sup>[39]</sup> 186–188°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.50^{\circ}$  (1.01 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Lit.<sup>[39]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.63^{\circ}$  (1.0 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.01$  (s, 9H), 1.04 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.48 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.43–4.51 (m, 1H), 7.27–7.40 (m, 6H), 7.65–7.74 (m, 4H) ppm. Das Signal für die Ammoniumgruppe kann nicht beobachtet werden.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 20.20$  (C), 21.75 (CH<sub>3</sub>), 27.52 (3 CH<sub>3</sub>), 61.59 (CH), 70.15 (CH), 128.58 (2 CH), 128.79 (2 CH), 130.85 (CH), 131.09 (CH), 133.70 (C), 135.33 (C), 137.07 (2 CH), 137.27 (2 CH), 172.49 (C) ppm.

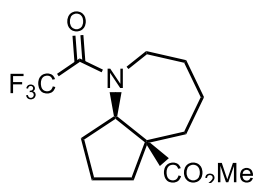
**<sup>29</sup>Si{<sup>1</sup>H}-NMR** (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -3.70$  ppm.

**IR** (ATR): 3293 (w), 3052 (w), 2933 (w), 2856 (w), 1633 (m), 1586 (m), 1492 (m), 1473 (m), 1427 (m), 1392 (s), 1364 (m), 1336 (w), 1156 (m), 1112 (s), 1047 (m), 997 (w), 961 (m), 909 (w), 873 (w), 824 (m), 787 (w), 703 (s), 689 (m), 656 (m), 620 (w), 611 (m), 551 (w), 521 (m), 506 (s) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 358.1833 (für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>Si), gef. 358.0591 [M + H<sup>+</sup>].

### 5.6.6 DERIVATISIERUNGEN

#### (5a*S*,8a*R*)-1-(Trifluoracetyl)decahydrocyclopenta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (*ent*-**48a**)



C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 293.29 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Azepan *ent*-**39a** (16.7 mg, 84.7  $\mu$ mol), TFAA (23.1 mg, 110  $\mu$ mol, 1.3 eq.) und NEt<sub>3</sub> (12.2 mg, 121  $\mu$ mol, 1.4 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 ml) wurde bei 25°C für 90 min gerührt. Anschließend wurde das Produkt *ent*-**48a** (23.2 mg, 79.1  $\mu$ mol, 93%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.35) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.90$  (1.07 g l<sup>-1</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Enantiomerenanalytik:** Hydrodex  $\beta$ -6TBDM, 50°C, dann 0.1 K min<sup>-1</sup> bis 97°C, dann 40°C min<sup>-1</sup> bis 200°C, 2 min;  $t_R(5aS,8aR)$  = 461.96 min (Hauptenantiomer),  $t_R(5aR,8aS)$  = 464.74 min (Nebenenantiomer), 98% ee.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C):  $\delta$  = 1.20–1.45 (m, 3H), 1.54–1.74 (m, 4H), 1.88–2.09 (m, 3H), 2.39–2.47 (m, 1H), 2.53 (dtd,  $J$  = 13.6 Hz,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 15.7 Hz,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62–3.68 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J$  = 15.7 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C):  $\delta$  = 20.12 (CH<sub>2</sub>), 25.63 (CH<sub>2</sub>), 27.41 (CH<sub>2</sub>), 30.31 (CH<sub>2</sub>), 37.79 (CH<sub>2</sub>), 38.46 (CH<sub>2</sub>), 46.85 (q,  $J$  = 4.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 51.74 (CH<sub>3</sub>), 55.55 (C), 68.13 (CH), 116.78 (q,  $J$  = 288.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 157.47 (q,  $J$  = 34.7 Hz, C), 175.50 (C) ppm.

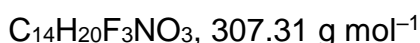
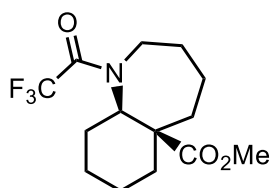
**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz, 55°C):  $\delta$  = -68.62 (s) ppm.

**IR** (ATR): 2994 (w), 2949 (w), 2882 (w), 1727 (s), 1683 (vs), 1490 (w), 1456 (w), 1433 (m), 1360 (w), 1337 (w), 1293 (w), 1257 (w), 1189 (s), 1169 (s), 1132 (vs), 1063 (m), 999 (m), 977 (m), 953 (m), 829 (w), 817 (w), 766 (m), 753 (m), 674 (m), 553 (w), 537 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 293 (2) [M<sup>+</sup>], 233 (10), 196 (46), 185 (10), 136 (16), 121 (73), 93 (89), 79 (97), 67 (100), 55 (94), 41 (99).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 293.1233 (für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>), gef. 293.1243 [M<sup>+</sup>].

**(5aR,9aR)-1-(Trifluoracetyl)decahydro-1H-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (*ent*-48b)**



Ein Gemisch aus Azepan *ent*-39b (24.1 mg, 114  $\mu$ mol), TFAA (31.1 mg, 148  $\mu$ mol, 1.3 eq.) und NEt<sub>3</sub> (15.0 mg, 148  $\mu$ mol, 1.3 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 ml) wurde bei 25°C für 3 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt *ent*-48b (33.4 mg, 109  $\mu$ mol, 95%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.38) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +3.58° (0.93 g l<sup>-1</sup>, MeOH).

**Enantiomerenanalytik:** Hydrodex  $\beta$ -6TBDM; 50°C, 3 min, dann 0.1 K min<sup>-1</sup> bis 116°C, dann 15 K min<sup>-1</sup> bis 200°C, 5 min):  $t_R(R,R)$  = 653.0 min (Hauptenantiomer),  $t_R(S,S)$  = 655.9 min (Nebenenantiomer), 98% ee.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C):  $\delta$  = 1.07–1.25 (m, 2H), 1.29–1.43 (m, 2H), 1.45–1.60 (m, 3H), 1.65–1.74 (m, 3H), 1.79–1.86 (m, 1H), 1.97–2.10 (m, 2H), 2.18 (qd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.62–3.67 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H) ppm.

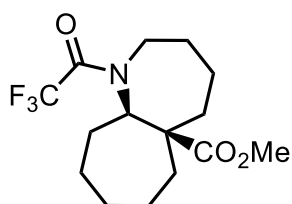
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.38 (CH<sub>2</sub>), 24.90 (CH<sub>2</sub>), 25.47 (CH<sub>2</sub>), 26.31 (CH<sub>2</sub>), 31.50 (CH<sub>2</sub>), 39.62 (CH<sub>2</sub>), 41.72 (CH<sub>2</sub>), 44.64 (CH<sub>2</sub>), 51.75 (CH<sub>3</sub>), 52.27 (C), 66.49 (CH), 116.90 (q,  $J$  = 288.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 156.92 (q,  $J$  = 34.9 Hz, C), 175.78 (C) ppm.

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -68.3 (s) ppm.

**IR** (ATR): 3029 (w), 3013 (w), 2967 (w), 2949 (m), 2939 (m), 2863 (m), 1723 (s), 1680 (vs), 1643 (w), 1447 (m), 1437 (m), 1367 (w), 1323 (w), 1294 (m), 1270 (m), 1236 (m), 1194 (s), 1180 (m), 1150 (m), 1126 (vs), 1087 (s), 1080 (s), 1051 (m), 999 (m), 980 (s), 964 (s), 950 (m), 923 (m), 907 (m), 826 (m), 807 (m), 761 (s), 757 (m), 749 (m), 680 (m), 634 (m), 580 (m), 567 (m), 547 (m), 536 (m) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 330.1293 (für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>3</sub>), gef. 330.1289 [M + Na<sup>+</sup>].

**(5a*R*,10a*R*)-1-(Trifluoracetyl)dodecahydrocyclohepta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (*ent*-48c)**



C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 321.34 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Azepan *ent*-39c (50.2 mg, 223  $\mu$ mol), TFAA (61.0 mg, 289  $\mu$ mol, 1.3 eq.) und NEt<sub>3</sub> (29.0 mg, 289  $\mu$ mol, 1.3 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml) wurde bei 23°C für 1 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt *ent*-48c (70.8 mg, 220  $\mu$ mol, 99%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.38) als farbloser Feststoff erhalten. Laut <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR erscheint das Produkt als Gemisch zweier Rotationsisomere im Verhältnis 1.8 / 1.

**Schmelzbereich:** 106.9–108.4°C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -50.1° (1.13 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Enantiomerenanalytik:** Hydrodex  $\beta$ 6-TBDM; 50°C, 1.20 K min<sup>-1</sup> bis 167°C, dann 25 K min<sup>-1</sup> bis 200°C:  $t_R(R,R)$  = 86.19 min (Hauptenantiomere),  $t_R(S,S)$  = 86.62 min (Nebenantiomere), >97% ee.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): Hauptrotamer:  $\delta$  = 1.04–1.36 (m, 4H), 1.39–1.61 (m, 2H), 1.61–1.78 (m, 5H), 1.78–1.90 (m, 3H), 2.20–2.26 (m, 1H), 2.57 (td,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.62–3.68 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.91–3.97 (m, 1H), 4.01 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 6.3 Hz, 1H) ppm; Nebenrotamer:  $\delta$  = 1.04–1.36 (m, 4H), 1.39–1.61 (m, 2H), 1.61–1.78 (m, 5H), 1.78–1.90 (m, 3H), 2.20–2.31 (m, 2H), 3.61–3.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.85–3.90 (m, 1H), 4.60–4.71 (m, 1H) ppm.

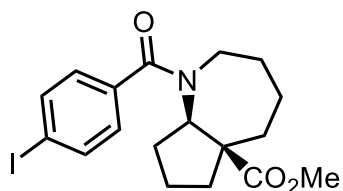
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): Hauptrotamer:  $\delta$  = 24.77 (CH<sub>2</sub>), 25.11 (CH<sub>2</sub>), 25.23 (CH<sub>2</sub>), 25.48 (CH<sub>2</sub>), 28.97 (CH<sub>2</sub>), 30.91 (CH<sub>2</sub>), 39.41 (CH<sub>2</sub>), 43.83 (CH<sub>2</sub>), 44.02 (CH<sub>2</sub>), 51.69 (CH<sub>3</sub>), 54.42 (C), 62.11 (q,  $J$  = 2.9 Hz, CH), 117.21 (q,  $J$  = 288 Hz, CF<sub>3</sub>), 155.78 (q,  $J$  = 34.4 Hz, C), 175.70 (C); Nebenrotamer:  $\delta$  = 24.72 (CH<sub>2</sub>), 25.03 (CH<sub>2</sub>), 25.48 (CH<sub>2</sub>), 25.72 (CH<sub>2</sub>), 28.93 (CH<sub>2</sub>), 29.84 (q,  $J$  = 1.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 39.78 (CH<sub>2</sub>), 44.65 (2 CH<sub>2</sub>), 51.64 (CH<sub>3</sub>), 53.63 (C), 61.99 (CH), 117.19 (q,  $J$  = 288 Hz, CF<sub>3</sub>), 157.34 (q,  $J$  = 35 Hz, C), 175.21 (C) ppm.

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): Hauptrotamer:  $\delta$  = -68.36 (s) ppm; Nebenrotamer:  $\delta$  = -67.64 (s) ppm.

**IR** (ATR): 2954 (w), 2933 (m), 2860 (w), 1727 (s), 1677 (vs), 1457 (m), 1447 (m), 1436 (m), 1429 (m), 1370 (w), 1349 (w), 1327 (w), 1277 (w), 1243 (w), 1230 (m), 1217 (m), 1210 (m), 1189 (m), 1176 (s), 1162 (s), 1054 (s), 1143 (s), 1126 (vs), 1079 (m), 1063 (m), 1054 (m), 1034 (w), 1017 (m), 980 (w), 973 (w), 937 (w), 920 (w), 907 (w), 890 (m), 874 (w), 864 (w), 843 (m), 800 (m), 757 (m), 746 (w), 737 (w), 704 (s), 631 (m), 544 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 321 (0.5), 251 (2), 84 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 321.1546 (für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>), gef. 321.1543 [M<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-1-(4-Iodbenzoyl)decahydrocyclopenta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (49a)**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>3</sub>, 427.28 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Azepan **39a** (98.0 mg, 497 μmol), 4-Iodbenzoylchlorid (199 mg, 745 μmol, 1.5 eq.), DIPEA (90.0 mg, 696 μmol, 1.4 eq.) und DMAP (10.0 mg, 75.0 μmol, 0.16 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) wurde bei 40°C für 17 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **49a** (168 mg, 393 μmol, 79%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.24) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 109.2–110.1°C.

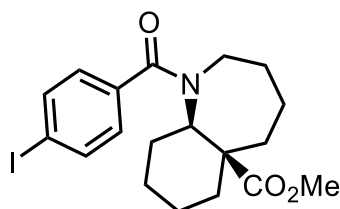
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.29–1.46 (m, 3H), 1.68–1.81 (m, 5H), 2.02–2.09 (m, 1H), 2.09–2.19 (m, 1H), 2.50–2.58 (m, 1H), 2.74–2.82 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.73–3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.70–7.76 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.46 (CH<sub>2</sub>), 26.34 (CH<sub>2</sub>), 29.40 (CH<sub>2</sub>), 30.05 (CH<sub>2</sub>), 38.50 (CH<sub>2</sub>), 39.51 (CH<sub>2</sub>), 50.67 (CH<sub>2</sub>), 51.90 (CH<sub>3</sub>), 55.79 (C), 66.33 (CH), 95.81 (C), 129.29 (2 CH), 137.31 (C), 137.61 (2 CH), 172.57 (C), 175.98 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2944 (m), 2924 (m), 2867 (w), 1723 (vs), 1629 (vs), 1584 (s), 1559 (w), 1440 (m), 1403 (m), 1387 (m), 1360 (m), 1336 (m), 1310 (m), 1280 (w), 1262 (m), 1253 (m), 1190 (m), 1162 (s), 1132 (s), 1097 (w), 1061 (m), 1006 (s), 973 (m), 954 (m), 837 (s), 757 (m), 660 (w), 626 (w), 600 (w), 510 (w), 487 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 427 (1.4) [M<sup>+</sup>], 368 (4), 248 (3), 231 (100), 203 (36), 196 (63), 136 (37), 104 (38), 76 (66), 49 (40).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 427.0639 (für C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>3</sub>), gef. 427.0643 [M<sup>+</sup>].

**(5a*R*\*,9a*R*\*)-1-(4-Iodbenzoyl)decahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (49b)** $C_{19}H_{24}INO_3$  (441.31 g mol<sup>-1</sup>).

Ein Gemisch aus Azepan **39b** (36.3 mg, 172  $\mu$ mol), 4-Iodbenzoylchlorid (59.5 mg, 223  $\mu$ mol, 1.3 eq.) und NEt<sub>3</sub> (24.3 mg, 241  $\mu$ mol, 1.4 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) wurde bei 40°C für 4 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **49b** (75.4 mg, 171  $\mu$ mol, 99%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 3 : 1, R<sub>f</sub> = 0.20) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 150–153°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C):  $\delta$  = 1.12–1.25 (m, 3H), 1.37–1.64 (m, 5H), 1.65–1.79 (m, 2H), 1.83–2.04 (m, 1H), 2.10 (dd,  $J$  = 14.1 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 2.14–2.20 (m, 1H), 2.27–2.38 (m, 1H), 3.48–3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.91–4.16 (m, 1H), 7.04–7.10 (m, 2H), 7.69–7.75 (m, 2H) ppm.

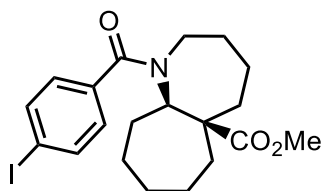
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.45 (CH<sub>2</sub>), 24.95 (CH<sub>2</sub>), 25.57 (CH<sub>2</sub>), 27.36 (CH<sub>2</sub>), 31.51 (CH<sub>2</sub>), 39.87 (CH<sub>2</sub>), 41.76 (CH<sub>2</sub>), 46.50 (CH<sub>2</sub>), 51.62 (CH<sub>3</sub>), 52.29 (C), 63.97 (CH), 94.41 (C), 127.87 (2 CH), 137.64 (2 CH), 137.87 (C), 171.24 (C), 176.00 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2956 (w), 2926 (m), 2859 (w), 1729 (s), 1610 (vs), 1586 (m), 1459 (w), 1453 (w), 1422 (s), 1394 (m), 1359 (m), 1334 (w), 1286 (m), 1210 (m), 1133 (s), 1089 (m), 1076 (m), 1067 (m), 1009 (m), 1000 (m), 980 (m), 961 (m), 947 (m), 920 (w), 827 (m), 820 (m), 813 (m), 804 (m), 753 (m), 664 (w), 574 (m), 539 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 441 [M<sup>+</sup>] (46), 382 (75), 248 (9) 231 (100), 210 (81), 203 (35), 150 (18), 135 (12), 104 (47), 76 (32).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 441.0795 (für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>INO<sub>3</sub>), gef. 441.0790 [M<sup>+</sup>].



**(5a*R*\*,10a*R*\*)-1-(4-Iodbenzoyl)dodecahydrocyclohepta[b]azepin-5a-carbonsäuremethylester (49c)**
 $C_{20}H_{26}INO_3$ , 455.33 g mol<sup>-1</sup>

Synthese des Racemats: Ein Gemisch aus Azepan *rac*-**39c** (39.9 mg, 177  $\mu$ mol), 4-Iodbenzoylchlorid (63.5 mg, 238  $\mu$ mol, 1.3 eq) und NEt<sub>3</sub> (25.0 mg, 248  $\mu$ mol, 1.4 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) wurde bei 40°C für 4 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt *rac*-**49c** (80.5 mg, 177  $\mu$ mol, 99%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.12) als farbloser Feststoff erhalten. Laut <sup>1</sup>H-NMR liegt die Verbindung als Gemisch zweier Rotationsisomere im Verhältnis 1.7 : 1 vor.

Synthese des Enantiomers *ent*-**49c**: Ein Gemisch aus Azepan *ent*-**39c** (167 mg, 742  $\mu$ mol), 4-Iodbenzoylchlorid (200 mg, 751  $\mu$ mol, 1 eq.), DMAP (2.0 mg, 16.4  $\mu$ mol, 0.02 eq.) und NEt<sub>3</sub> (119 mg, 1.18 mmol, 1.6 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) wurde bei 40°C für 4 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt *ent*-**49c** (293 mg, 643  $\mu$ mol, 87%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.12) als farbloser Feststoff erhalten. Die Einkristallröntgenstruktur bestätigte die absolute (*R,R*)-Konfiguration.

**Schmelzbereich**, *rac*-**49c**: 109.2–110.1°C; *ent*-**49c**: 64.0–67.6°C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = –51.5 (1.10 g l<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Hauptrotamer:  $\delta$  = 0.55–0.62 (m, 1H), 0.99–1.38 (m, 3H), 1.41–1.55 (m, 2H), 1.55–1.90 (m, 8H), 2.10 (dt, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.46–2.54 (m, 1H), 3.50 (td, *J* = 12.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.12 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) ppm; Nebenrotamer:  $\delta$  = 0.99–1.38 (m, 4H), 1.41–1.55 (m, 2H), 1.55–1.90 (m, 8H), 2.21 (dt, *J* = 13.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.28–2.38 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.68–3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.86–4.97 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C), Hauptrotamer:  $\delta$  = 24.79 (CH<sub>2</sub>), 25.23 (CH<sub>2</sub>), 25.46 (CH<sub>2</sub>), 26.49 (CH<sub>2</sub>), 28.78 (CH<sub>2</sub>), 30.98 (CH<sub>2</sub>), 40.31 (CH<sub>2</sub>), 42.02 (CH<sub>2</sub>), 44.15 (CH<sub>2</sub>), 51.51 (CH<sub>3</sub>), 54.62 (C), 63.46 (CH), 94.33 (C), 127.49 (2 CH), 137.65 (C), 137.78 (2 CH), 169.53 (C), 175.15 (C) ppm; Nebenrotamer:  $\delta$  = 24.63 (CH<sub>2</sub>), 25.15 (CH<sub>2</sub>), 25.94 (CH<sub>2</sub>), 28.96 (CH<sub>2</sub>), 29.51 (CH<sub>2</sub>), 29.78 (CH<sub>2</sub>), 39.66 (CH<sub>2</sub>), 44.31 (CH<sub>2</sub>),

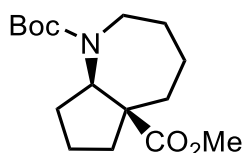
44.84 (CH<sub>2</sub>), 51.46 (CH<sub>3</sub>), 53.88 (C), 58.76 (CH), 94.48 (C), 128.21 (2 CH), 137.51 (C), 137.67 (2 CH), 170.94 (C), 175.98 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2926 (m), 2856 (w), 1727 (s), 1622 (vs), 1586 (s), 1453 (m), 1427 (s), 1387 (m), 1360 (m), 1342 (m), 1329 (w), 1310 (w), 1264 (w), 1249 (m), 1190 (m), 1173 (m), 1160 (s), 1132 (vs), 1103 (w), 1090 (w), 1079 (w), 1056 (m), 1016 (w), 1006 (s), 983 (w), 968 (w), 936 (w), 890 (w), 831 (m), 819 (m), 799 (m), 754 (m), 731 (m), 716 (w), 701 (w), 683 (w), 661 (w), 560 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 ev): m/z (%) 455 (26) [M<sup>+</sup>], 396 (31), 231 (100), 224 (36), 203 (16), 104 (27), 76 (15).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 455.0957 (für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>INO<sub>3</sub>), gef. 441.0790 [M<sup>+</sup>].

### (5a*R*\*,8a*S*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5a-methylester (50a)



C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>, 297.39 g mol<sup>-1</sup>

Methode A: Ein Gemisch aus Azepan **39a** (37.8 mg, 192 μmol), Boc<sub>2</sub>O (50.2 mg, 230 μmol, 1.2 eq.) und NEt<sub>3</sub> (23.3 mg, 230 μmol, 1.2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) wurde bei 40°C für 70 min gerührt. Anschließend wurde das Produkt **50a** (53.1 mg, 179 μmol, 93%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.29) als farbloser Feststoff erhalten.

Methode B: Ein Gemisch aus Oxonitril **43a** (838 mg, 4.00 mmol), 10% Pd/C (396 mg), AcOH (1.20 g, 20.2 mmol, 5 eq.) in MeOH (30 ml) wurde unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (9 bar) bei 80°C für 28 h gerührt. Anschließend wurde filtriert und der Filter mit MeOH (50 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) gewaschen. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde zu Natronlauge (2 mol l<sup>-1</sup>, 20 ml) gegeben. Nach Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst (5 ml) und dazu wurden NEt<sub>3</sub> (0.40 ml, 2.87 mmol, 0.7 eq.) und Boc<sub>2</sub>O gegeben (730 mg, 3.35 mmol, 0.84 eq.). Das Gemisch wurde für 1 h unter Rückfluss gerührt und anschließend wurde alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **50a** (727 mg, 2.45 mmol, 61%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.29) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 70.0–71.2°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.28 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 12.6 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.36 (dddt, *J* = 15.1 Hz, *J* = 12.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.49–1.80 (m, 5H), 1.80–1.89 (m, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.24–2.32 (m, 1H), 2.36–2.42 (m, 1H), 2.45 (dt, *J* = 13.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H) ppm.

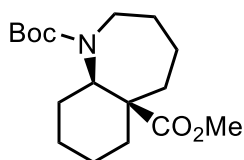
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 20.80 (CH<sub>2</sub>), 25.99 (CH<sub>2</sub>), 28.75 (3 CH<sub>3</sub>), 30.06 (CH<sub>2</sub>), 30.23 (CH<sub>2</sub>), 38.68 (CH<sub>2</sub>), 39.19 (CH<sub>2</sub>), 46.63 (CH<sub>2</sub>), 51.65 (CH), 55.80 (C), 67.02 (CH<sub>3</sub>), 79.55 (C), 156.42 (C), 176.18 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2972 (w), 2927 (m), 2872 (w), 1726 (s), 1686 (vs), 1474 (w), 1456 (w), 1432 (w), 1387 (s), 1364 (s), 1337 (w), 1290 (m), 1277 (m), 1247 (m), 1154 (vs), 1140 (vs), 1113 (m), 1096 (m), 990 (m), 954 (w), 896 (w), 869 (w), 776 (w), 761 (w), 731 (s), 646 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 297 (1) [M<sup>+</sup>], 196 (12), 182 (11), 155 (19), 141 (21), 138 (44), 136 (16), 70 (38), 67 (16), 57 (92), 44 (51), 41 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 297.1935 (für C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>), gef. 297.1934 [M<sup>+</sup>].

**(5a*R*\*,9a*R*\*)-Decahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5a-methylester (50b)**



C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>, 311.42 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Azepan **39b** (39.8 mg, 188 μmol), Boc<sub>2</sub>O (59.2 mg, 271 μmol, 1.4 eq.) und NEt<sub>3</sub> (27.0 mg, 270 μmol, 1.4 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) wurde bei 40°C für 80 min gerührt. Anschließend wurde das Produkt **50b** (53.1 mg, 171 μmol, 91%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.38) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): δ = 1.12 (qt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.18–1.48 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.51–1.78 (m, 5H), 1.96–2.08 (m, 2H), 2.25 (qd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.15–3.24 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65–3.71 (m, 1H) ppm.

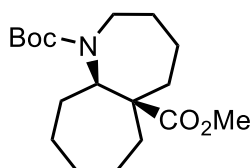
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C): δ = 22.26 (CH<sub>2</sub>), 23.89 (CH<sub>2</sub>), 24.72 (CH<sub>2</sub>), 27.57 (CH<sub>2</sub>), 27.68 (3 CH<sub>3</sub>), 28.81 (CH<sub>2</sub>), 38.99 (CH<sub>2</sub>), 40.71 (CH<sub>2</sub>), 42.91 (CH<sub>2</sub>), 50.61 (CH), 51.51 (C), 64.31 (CH<sub>3</sub>), 77.86 (C), 154.13 (C), 174.66 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2972 (w), 2927 (m), 2860 (w), 1732 (s), 1683 (vs), 1456 (m), 1389 (m), 1364 (m), 1339 (w), 1300 (m), 1284 (m), 1249 (w), 1190 (m), 1156 (vs), 1132 (vs), 1104 (m), 1087 (m), 1060 (w), 996 (w), 981 (s), 974 (s), 920 (w), 884 (w), 800 (w), 774 (w), 754 (m), 566 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 311 (2), 255 (8), 210 (18), 196 (18), 168 (12), 155 (24), 152 (43), 142 (8), 110 (8), 96 (10), 84 (37), 70 (44), 57 (100), 49 (75), 41 (81).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 311.2091 (für  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ ), gef. 311.2092 [ $\text{M}^+$ ].

**(5a*R*\*,10a*R*\*)-Dodecahydrocyclohepta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5a-methylester (50c)**



$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ , 325.45  $\text{g mol}^{-1}$

Ein Gemisch aus Azepan **39c** (34.9 mg, 155  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (37.2 mg, 170  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 ml) wurde bei  $40^\circ\text{C}$  für 2 h gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Verbindungen im Hochvakuum ( $70^\circ\text{C}$ , 1 mbar) entfernt und das Produkt **50c** (42.1 mg, 129  $\mu\text{mol}$ , 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Laut  $^1\text{H-NMR}$  liegt die Verbindung als Gemisch zweier Rotationsisomere im Verhältnis 2.4 : 1 vor.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$ ), Überschussrotamer:  $\delta$  = 1.00–1.28 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.38–1.73 (m, 8H), 1.73–1.87 (m, 3H), 2.17 (dt,  $J$  = 13.7 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 2.24–2.35 (m, 1H), 3.37–3.44 (m, 1H), 3.50–3.59 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.37 (dd,  $J$  = 11.1 Hz,  $J$  = 6.5 Hz, 1H) ppm; Unterschussrotamer:  $\delta$  = 1.00–1.28 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.38–1.73 (m, 8H), 1.73–1.87 (m, 3H), 2.21 (dt,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 2.24–2.35 (m, 1H), 3.32 (t,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 3.67–3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.21 (dd,  $J$  = 11.6 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$ ): Überschussrotamer:  $\delta$  = 24.64 ( $\text{CH}_2$ ), 24.80 ( $\text{CH}_2$ ), 25.32 ( $\text{CH}_2$ ), 27.54 ( $\text{CH}_2$ ), 28.21 (3  $\text{CH}_3$ ), 28.75 ( $\text{CH}_2$ ), 29.24 ( $\text{CH}_2$ ), 39.45 ( $\text{CH}_2$ ), 42.39 ( $\text{CH}_2$ ), 44.09 ( $\text{CH}_2$ ), 50.67 ( $\text{CH}_3$ ), 54.24 (C), 59.41 (CH), 78.40 (C), 155.08 (C), 175.32 (C) ppm; Unterschussrotamer:  $\delta$  = 24.84 ( $\text{CH}_2$ ), 25.00 ( $\text{CH}_2$ ), 25.25 ( $\text{CH}_2$ ), 26.81 ( $\text{CH}_2$ ), 28.21 (3  $\text{CH}_3$ ), 28.72 ( $\text{CH}_2$ ), 29.79 ( $\text{CH}_2$ ), 39.79 ( $\text{CH}_2$ ), 42.19 ( $\text{CH}_2$ ), 44.65 ( $\text{CH}_2$ ), 50.69 ( $\text{CH}_3$ ), 54.28 (C), 60.43 (CH), 78.45 (C), 154.16 (C), 175.08 (C) ppm.

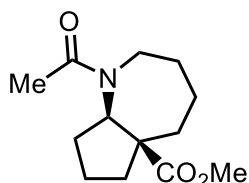
**IR** (ATR): 2973 (w), 2929 (m), 2857 (w), 1732 (m), 1683 (vs), 1457 (w), 1423 (m), 1390 (m), 1364 (m), 1356 (m), 1342 (m), 1329 (w), 1310 (w), 1293 (w), 1254 (m), 1189 (m),

1153 (vs), 1122 (m), 1076 (m), 1017 (m), 983 (w), 971 (w), 936 (m), 909 (w), 884 (m), 871 (w), 830 (w), 799 (w), 770 (w), 746 (w), 680 (w), 589 (w), 517 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 325 [ $\text{M}^+$ ] (5), 269 (8), 225 (9), 210 (7), 196 (5), 182 (6), 166 (18), 110 (7), 86 (46), 84 (87), 49 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 325.2248 (für  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ ), gef. 325.2248 [ $\text{M}^+$ ].

**(5a*R*\*,8a*S*\*)-1-Acetyldecahydrocyclopenta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (51a)**



$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ , 239.32  $\text{g mol}^{-1}$

Ein Gemisch aus Azepan **39a** (33.4 mg, 169  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (26.0 mg, 254  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq.) und  $\text{NEt}_3$  (29.0 mg, 287  $\mu\text{mol}$ , 1.7 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) wurde bei 40°C für 2 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **51a** (39.6 mg, 165  $\mu\text{mol}$ , 98%) nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , MTBE,  $R_f = 0.21$ ) als farblose Flüssigkeit erhalten.

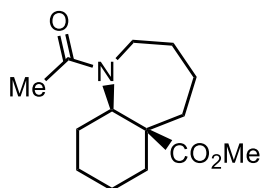
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55°C):  $\delta = 1.22\text{--}1.37$  (m, 3H), 1.39–1.49 (m, 1H), 1.59–1.76 (m, 4H), 1.87–1.94 (m, 1H), 1.95–2.00 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06–2.13 (m, 1H), 2.48 (dt,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 2.51–2.61 (m, 1H), 3.16–3.27 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69–3.75 (m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.26$  ( $\text{CH}_2$ ), 23.28 ( $\text{CH}_3$ ), 25.92 ( $\text{CH}_2$ ), 28.29 ( $\text{CH}_2$ ), 30.47 ( $\text{CH}_2$ ), 37.75 ( $\text{CH}_2$ ), 38.76 ( $\text{CH}_2$ ), 47.79 ( $\text{CH}_2$ ), 51.77 (CH), 55.73 (C), 66.82 ( $\text{CH}_3$ ), 171.84 (C), 176.29 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2929 (m), 2876 (w), 1724 (vs), 1637 (vs), 1459 (m), 1432 (m), 1407 (s), 1354 (w), 1334 (w), 1309 (w), 1276 (m), 1190 (m), 1162 (vs), 1140 (s), 1092 (m), 1040 (m), 999 (m), 981 (m), 949 (m), 930 (w), 827 (w), 766 (w), 609 (m), 580 (w), 540 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 239 (16) [ $\text{M}^+$ ], 208 (7), 196 (100), 180 (36), 138 (34), 136 (17), 121 (10), 73 (24), 43 (13).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 239.1516 (für  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ ), gef. 239.1514 [ $\text{M}^+$ ].

**(5a*R*\*,9a*R*\*)-1-Acetyldecahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (51b)**C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, 253.34 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Azepan **39b** (35.9 mg, 167 μmol), Ac<sub>2</sub>O (28.6 mg, 280 μmol, 1.65 eq.) und NEt<sub>3</sub> (28.5 mg, 282 μmol, 1.7 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) wurde bei 40°C für 2 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **51b** (39.6 mg, 165 μmol, 98%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, MTBE, R<sub>f</sub> = 0.28) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 81.6–82.6°C.

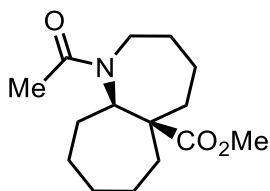
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01–1.13 (m, 1H), 1.12–1.32 (m, 3H), 1.36–1.54 (m, 3H), 1.54–1.64 (m, 1H), 1.64–1.77 (m, 3H), 1.77–1.84 (m, 1H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.11–2.20 (m, 1H), 3.49–3.56 (m, 1H), 3.59–3.67 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 22.50 (CH<sub>3</sub>), 23.66 (CH<sub>2</sub>), 25.23 (CH<sub>2</sub>), 25.55 (CH<sub>2</sub>), 27.30 (CH<sub>2</sub>), 30.79 (CH<sub>2</sub>), 39.50 (CH<sub>2</sub>), 42.08 (CH<sub>2</sub>), 45.31 (CH<sub>2</sub>), 51.43 (CH), 52.65 (C), 64.02 (CH<sub>3</sub>), 170.48 (C), 176.30 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2969 (w), 2924 (m), 2859 (w), 1730 (vs), 1624 (vs), 1489 (w), 1450 (m), 1436 (m), 1414 (m), 1394 (m), 1363 (m), 1354 (m), 1339 (m), 1320 (w), 1283 (m), 1192 (s), 1170 (s), 1150 (w), 1134 (s), 1116 (m), 1086 (m), 1077 (m), 1021 (w), 989 (m), 980 (m), 963 (m), 950 (w), 920 (w), 913 (w), 891 (w), 870 (w), 827 (w), 813 (m), 803 (m), 783 (w), 754 (m), 614 (m), 581 (w), 566 (m), 553 (m), 504 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 253 (3) [M<sup>+</sup>], 210 (18), 194 (38), 152 (36), 150 (14), 122 (7), 110 (8), 96 (10), 79 (18), 67 (22), 56 (28), 43 (100), 41 (39).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 253.1672 (für C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>), gef. 253.1670 [M<sup>+</sup>].

**(5a*R*\*,10a*R*\*)-1-Acetyldodecahydrocyclohepta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (51c)**C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>, 267.37 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Azepan **39c** (35.8 mg, 159 μmol), Ac<sub>2</sub>O (25.0 mg, 207 μmol, 1.3 eq.) und NEt<sub>3</sub> (21.0 mg, 207 μmol, 1.3 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml) wurde bei 23°C für 2 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **51c** (37.7 mg, 141 μmol, 89%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, MTBE, R<sub>f</sub> = 0.32) als farbloser Feststoff erhalten. Laut <sup>1</sup>H-NMR liegt die Verbindung als Gemisch zweier Rotationsisomere im Verhältnis 2.4 : 1 vor.

**Schmelzbereich:** 81.6–82.6°C.

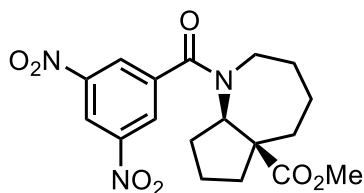
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C), Überschussrotamer: δ = 1.02–1.34 (m, 4H), 1.36–1.52 (m, 2H), 1.54–1.74 (m, 5H), 1.73–1.90 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.12–2.23 (m, 2H), 3.41–3.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.79 (td, *J* = 14.9 Hz, *J* = 13.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H) ppm; Unterschussrotamer: δ = 1.02–1.34 (m, 4H), 1.36–1.52 (m, 2H), 1.54–1.74 (m, 5H), 1.73–1.90 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.27 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.50 (dddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.27–3.35 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.75–3.86 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C), Überschussrotamer: δ = 21.45 (CH<sub>3</sub>), 24.98 (CH<sub>2</sub>), 25.45 (CH<sub>2</sub>), 29.03 (CH<sub>2</sub>), 29.27 (CH<sub>2</sub>), 30.82 (CH<sub>2</sub>), 39.66 (CH<sub>2</sub>), 41.86 (CH<sub>2</sub>), 44.63 (CH<sub>2</sub>), 51.37 (CH<sub>3</sub>), 54.05 (C), 63.90 (CH), 169.91 (C), 176.19 (C) ppm; Unterschussrotamer: δ = 21.76 (CH<sub>3</sub>), 25.03 (CH<sub>2</sub>), 25.30 (CH<sub>2</sub>), 25.87 (CH<sub>2</sub>), 26.56 (CH<sub>2</sub>), 29.09 (CH<sub>2</sub>), 29.18 (CH<sub>2</sub>), 29.80 (CH<sub>2</sub>), 40.22 (CH<sub>2</sub>), 44.23 (CH<sub>2</sub>), 44.42 (CH<sub>2</sub>), 51.49 (CH<sub>3</sub>), 54.86 (C), 58.17 (CH), 168.93 (C), 175.40 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2924 (m), 2866 (m), 2856 (m), 1732 (vs), 1620 (vs), 1483 (w), 1462 (m), 1426 (s), 1393 (m), 1369 (m), 1339 (m), 1327 (m), 1290 (w), 1259 (m), 1249 (m), 1202 (m), 1189 (m), 1167 (s), 1159 (vs), 1146 (s), 1113 (m), 1097 (m), 1080 (w), 1066 (w), 1051 (m), 1010 (m), 990 (w), 974 (w), 940 (m), 931 (w), 901 (m), 877 (w), 854 (w), 800 (m), 747 (m), 733 (w), 629 (m), 610 (w), 559 (s), 513 (w), 488 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 267 (16) [M<sup>+</sup>], 224 (26), 208 (50), 166 (36), 110 (13), 84 (48), 70 (28), 55 (30), 49 (100), 43 (96).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 267.1829 (für C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>), gef. 267.1826 [M<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-1-(3,5-Dinitrobenzoyl)decahydrocyclopenta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (57)** $C_{18}H_{21}N_3O_7$ , 391.38 g mol<sup>-1</sup>

3,5-Dinitrobenzoylchlorid (196 mg, 850  $\mu$ mol, 1.5 eq.) wurde zu einer Mischung aus Azepan **39a** (116 mg, 588  $\mu$ mol) und NEt<sub>3</sub> (89.0 mg, 882  $\mu$ mol, 1.5 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) gegeben und das Gemisch wurde bei 40°C für 3 h gerührt. Anschließend wurde Natronlauge (2 mol l<sup>-1</sup>, 10 ml) zugegeben und das Gemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **57** (180 mg, 460  $\mu$ mol, 78%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 4 : 1, R<sub>f</sub> = 0.19) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.30–1.52 (m, 3H), 1.66–1.84 (m, 5H), 2.06–2.13 (m, 1H), 2.13–2.22 (m, 1H), 2.50–2.58 (m, 1H), 2.65–2.75 (m, 1H), 3.31 (dd,  $J$  = 14.8 Hz,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 9.00 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H).

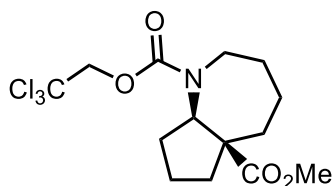
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.45 (CH<sub>2</sub>), 26.19 (CH<sub>2</sub>), 29.27 (CH<sub>2</sub>), 29.93 (CH<sub>2</sub>), 38.38 (CH<sub>2</sub>), 39.24 (CH<sub>2</sub>), 50.93 (CH<sub>2</sub>), 52.08 (CH<sub>3</sub>), 55.87 (C), 66.74 (CH), 119.48 (CH), 127.68 (2 CH), 141.43 (C), 148.62 (2 C), 168.17 (C), 175.72 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3103 (w), 2949 (w), 2933 (w), 2879 (w), 1724 (s), 1636 (s), 1459 (vs), 1407 (m), 1357 (m), 1342 (m), 1313 (vs), 1280 (m), 1264 (m), 1253 (m), 1190 (m), 1154 (s), 1142 (m), 1080 (w), 1066 (w), 999 (w), 983 (w), 914 (m), 729 (vs), 721 (vs), 701 (s), 686 (m), 659 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 391 (8) [M<sup>+</sup>], 332 (12), 196 (100), 149, (15), 136 (16), 121 (16), 75 (15).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 391.1374 (für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>), gef. 391.1369 [M<sup>+</sup>].



**(5a*S*<sup>\*</sup>,8a*R*<sup>\*</sup>)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-(2,2,2-trichlorethyl)-5a-methylester (58)**C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, 372.67 g mol<sup>-1</sup>

2,2,2-Trichlorethoxycarbonylchlorid (70.0 mg, 330 μmol, 1.3 eq.) wurde zu einer Lösung von Azepan **49a** (49.8 mg, 252 μmol) und Pyridin (40.0 mg, 505 μmol, 2 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 ml) gegeben und das Gemisch wurde bei 35°C für 20 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **58** (90.0 mg, 241 μmol, 96%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0.26) als farblose Flüssigkeit erhalten.

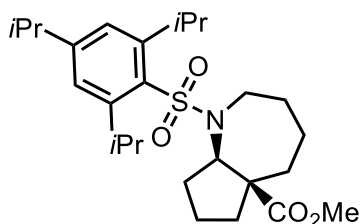
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.25–1.33 (m, 1H), 1.38–1.58 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 1H), 1.67–1.79 (m, 3H), 1.86–1.95 (m, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.29–2.41 (m, 1H), 2.42–2.54 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.07 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.66–4.74 (m, 1H), 4.74–4.82 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 20.68 (CH<sub>2</sub>), 25.85 (CH<sub>2</sub>), 29.67 (CH<sub>2</sub>), 29.80 (CH<sub>2</sub>), 38.43 (CH<sub>2</sub>), 38.87 (CH<sub>2</sub>), 47.14 (CH<sub>2</sub>), 51.73 (CH<sub>3</sub>), 55.80 (C), 67.37 (CH), 75.43 (CH<sub>2</sub>), 96.11 (C), 154.98 (C), 175.82 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2949 (w), 2929 (w), 2879 (w), 1704 (vs), 1456 (w), 1433 (m), 1403 (m), 1337 (w), 1274 (m), 1190 (m), 1160 (s), 1142 (m), 1117 (s), 1054 (w), 994 (w), 986 (w), 876 (w), 841 (m), 827 (m), 796 (m), 759 (m), 717 (s), 606 (w), 569 (m), 540 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 371 (9) [M<sup>+</sup>], 311 (62), 283 (10), 263 (16), 224 (17), 196 (100), 180 (30), 164 (10), 136 (75), 121 (59), 95 (34), 79 (41), 67 (32), 55 (22), 41 (20).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 371.0452 (für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>), gef. 371.0449 [M<sup>+</sup>].

**(5a*S*<sup>\*</sup>,8a*R*<sup>\*</sup>)-1-[(2,4,6-Triisopropylphenyl)sulfonyl]decahydrocyclopenta[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (59)**C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>S, 463.68 g mol<sup>-1</sup>

2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid (120 mg, 395 μmol, 1.5 eq.) wurde zu einer Mischung aus Azepan **39a** (51.2 mg, 295 μmol), DMAP (2.0 mg, 16 μmol, 0.06 eq.) und

NEt<sub>3</sub> (41.4 mg, 409 μmol, 1.6 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) gegeben und das Gemisch wurde bei 35°C für 18 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **59** (112 mg, 242 μmol, 93%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 10 : 1, R<sub>f</sub> = 0.24) als farbloser Feststoff erhalten. Die Einkristallröntgenstruktur bestätigte die relative Konfiguration.

**Schmelzbereich:** 131.2–132.6°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.35–1.44 (m, 2H), 1.62–1.80 (m, 5H), 1.90–2.02 (m, 2H), 2.03–2.13 (m, 1H), 2.13–2.24 (m, 1H), 2.51–2.57 (m, 1H), 2.85–2.94 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.83–3.92 (m, 2H), 4.28 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H) ppm.

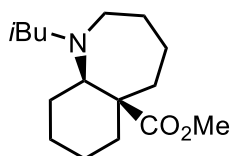
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.82 (CH<sub>2</sub>), 23.71 (2 CH<sub>3</sub>), 24.66 (2 CH<sub>3</sub>), 24.93 (2 CH<sub>3</sub>), 26.46 (CH<sub>2</sub>), 28.37 (CH<sub>2</sub>), 29.08 (2 CH), 30.76 (CH<sub>2</sub>), 34.25 (CH), 39.17 (CH<sub>2</sub>), 39.84 (CH<sub>2</sub>), 48.29 (CH<sub>2</sub>), 51.76 (CH), 57.38 (C), 65.87 (CH), 123.92 (2 CH), 133.22 (C), 151.31 (2 C), 152.97 (C), 175.68 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2952 (w), 2920 (m), 2864 (w), 1724 (vs), 1603 (w), 1462 (m), 1432 (w), 1363 (w), 1306 (w), 1294 (w), 1246 (m), 1192 (m), 1147 (vs), 1093 (w), 1037 (w), 909 (w), 884 (w), 821 (w), 811 (w), 769 (m), 754 (w), 737 (w), 660 (m), 584 (w), 559 (m), 531 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 463 (0.7) [M<sup>+</sup>], 432 (3), 404 (10), 267 (17), 197 (78), 187 (53), 182 (43), 155 (100), 138 (98), 91 (42).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 463.2751 (für C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>S), gef. 463.2747 [M<sup>+</sup>].

### (5a*R*\*,9a*R*\*)-1-Isobutyldecahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (**52**)



C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>, 267.41 g mol<sup>-1</sup>

Isobutanal (116 mg, 1.61 mmol, 2 eq.) wurde zu einer Lösung von Azepan **39b** (170 mg, 805 μmol) in MeOH (2 ml) gegeben und das Gemisch wurde bei 24°C für 50 min gerührt. Anschließend wurde ZnCl<sub>2</sub> (55.0 mg, 402 μmol, 0.5 eq.) und eine Lösung von NaBH<sub>3</sub>CN (76 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq.) in MeOH (2 ml) bei 2°C zugegeben und das Gemisch bei 23°C für 17 h gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Gemisch über Kieselgel (4 cm) filtriert und mit MTBE (50 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gelöst und mit ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde

über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **52** (155 mg, 580 μmol, 72%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / EtOAc = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.37) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.09–1.28 (m, 3H), 1.31–1.39 (m, 1H), 1.41–1.53 (m, 3H), 1.57–1.70 (m, 4H), 1.73–1.79 (m, 1H), 1.84–1.90 (m, 1H), 2.03–2.09 (m, 1H), 2.13 (qd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.34–2.48 (m, 3H), 2.50–2.57 (m, 1H), 2.94 (dt, *J* = 13.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H) ppm.

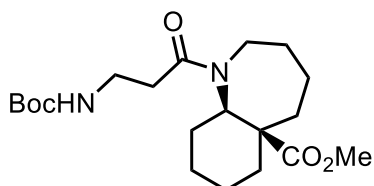
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.64 (CH<sub>3</sub>), 20.98 (CH<sub>3</sub>), 23.08 (CH<sub>2</sub>), 23.23 (CH<sub>2</sub>), 26.75 (CH), 26.89 (CH<sub>2</sub>), 27.36 (CH<sub>2</sub>), 28.13 (CH<sub>2</sub>), 39.12 (CH<sub>2</sub>), 40.02 (CH<sub>2</sub>), 51.01 (CH<sub>3</sub>), 52.04 (CH<sub>2</sub>), 53.77 (C), 57.22 (CH<sub>2</sub>), 70.43 (CH), 176.61 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2924 (s), 2863 (m), 1732 (vs), 1456 (m), 1214 (m), 1190 (m), 1175 (m), 1152 (m), 1130 (vs), 1104 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 267 (4) [M<sup>+</sup>], 224 (100), 208 (6), 196 (7), 164 (18), 136 (5), 122 (4), 110 (4), 96 (7), 84 (14), 67 (15), 55 (20), 44 (47).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 267.2193 (für C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>), gef. 267.2190 [M<sup>+</sup>].

**(5aR\*,9aR\*)-1-[3-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)propanoyl]decahydro-1*H*-benzo-  
[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (**53**)**



C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 382.50 g mol<sup>-1</sup>

Eine Lösung von *N*-Boc-β-Alanin (152 mg, 801 μmol, 1.2 eq.), HATU (305 mg, 801 μmol, 1.2 eq.) und NEt<sub>3</sub> (81 mg, 801 μmol, 1.2 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) wurde bei 23°C für 40 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von Azepan **39b** (141 mg, 667 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) zugegeben und das Gemisch 17 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde Wasser (15 ml) zugegeben und die Mischung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **53** (146 mg, 382 μmol, 57%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 1 : 2, R<sub>f</sub> = 0.28) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.03–1.14 (m, 1H), 1.15–1.26 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.40–1.48 (m, 2H), 1.52–1.59 (m, 1H), 1.62–1.81 (m, 4H), 1.97–2.03 (m, 1H),

2.07–2.12 (m, 1H), 2.12–2.21 (m, 1H), 2.42–2.58 (m, 2H), 3.33–3.41 (m, 2H), 3.44–3.53 (m, 1H), 3.54–3.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.87 (dd,  $J = 11.9$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H) ppm.

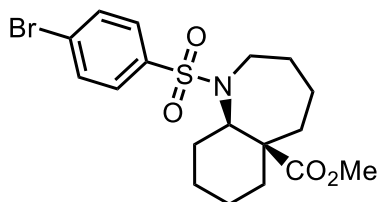
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 23.56$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.10 ( $\text{CH}_2$ ), 25.58 ( $\text{CH}_2$ ), 27.30 ( $\text{CH}_2$ ), 28.52 (3  $\text{CH}_3$ ), 30.75 ( $\text{CH}_2$ ), 33.96 ( $\text{CH}_2$ ), 36.89 ( $\text{CH}_2$ ), 39.44 ( $\text{CH}_2$ ), 41.97 ( $\text{CH}_2$ ), 44.18 ( $\text{CH}_2$ ), 51.42 ( $\text{CH}_3$ ), 52.49 (C), 64.37 (CH), 78.96 (C), 156.14 (C), 171.48 (C), 176.11 (C) ppm.

IR (ATR): 3443 (w, br), 3339 (w, br), 2974 (w), 2929 (m), 2862 (w), 1713 (s), 1624 (m), 1497 (w), 1456 (w), 1429 (w), 1392 (w), 1364 (m), 1274 (m), 1242 (m), 1190 (m), 1162 (vs), 1134 (vs), 1086 (w), 1064 (w), 981 (m), 920 (w), 730 (m), 566 (w).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 382 (4) [ $\text{M}^+$ ], 326 (11), 309 (4), 282 (22), 267 (15), 249 (10), 223 (84), 210 (100), 206 (13), 178 (10), 168 (11), 155 (27), 152 (90), 150 (38), 135 (22), 116 (20), 110 (16).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 382.2462 (für  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ ), gef. 382.2456 [ $\text{M}^+$ ].

**(5a*R*\*,9a*R*\*)-1-[(4-Bromphenyl)sulfonyl]decahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (54)**



$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{S}$ , 430.36  $\text{g mol}^{-1}$

Eine Mischung aus Azepan **39b** (32.9 mg, 156  $\mu\text{mol}$ ), 4-Brombenzolsulfonylchlorid (74.7 mg, 292  $\mu\text{mol}$ , 1.9 eq.),  $\text{NEt}_3$  (42.9 mg, 424  $\mu\text{mol}$ , 2.7 eq.) und DMAP (1.4 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 0.07 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) wurde bei  $40^\circ\text{C}$  für 19 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **54** (54.0 mg, 125  $\mu\text{mol}$ , 80%) nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hex / MTBE = 6 : 1,  $R_f = 0.18$ ) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 77–83°C.

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.05$ –1.24 (m, 2H), 1.36 (qt,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 1.47 (td,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 1.50–1.74 (m, 6H), 1.78–1.85 (m, 1H), 1.99–2.06 (m, 1H), 2.17 (dq,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 2.30 (qd,  $J = 12.7$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.53–3.62 (m, 2H), 3.68 (dd,  $J = 12.4$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 7.57–7.64 (m, 2H), 7.67–7.75 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $55^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 23.35$  ( $\text{CH}_2$ ), 25.08 ( $\text{CH}_2$ ), 25.85 ( $\text{CH}_2$ ), 29.42 ( $\text{CH}_2$ ), 30.21 ( $\text{CH}_2$ ), 39.62 ( $\text{CH}_2$ ), 42.08 ( $\text{CH}_2$ ), 46.47 ( $\text{CH}_2$ ), 51.59 ( $\text{CH}_3$ ), 53.80

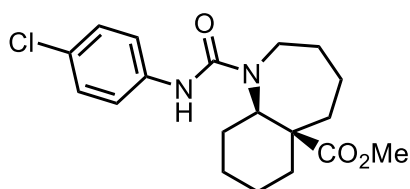
(C), 66.67 (CH), 126.92 (C), 128.77 (2 CH), 132.31 (2 CH), 142.03 (C), 175.58 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2927 (m), 2859 (w), 1727 (s), 1574 (m), 1459 (m), 1434 (w), 1389 (m), 1364 (w), 1329 (s), 1322 (s), 1267 (m), 1233 (w), 1196 (m), 1150 (vs), 1133 (vs), 1114 (m), 1093 (m), 1084 (s), 1069 (s), 1010 (m), 994 (s), 974 (m), 910 (m), 894 (s), 867 (m), 820 (m), 801 (m), 780 (s), 756 (vs), 726 (s), 703 (w), 617 (vs), 584 (s), 577 (s), 526 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 429 (1) [ $\text{M}^+$ ], 370 (36), 220 (7), 210 (100), 178 (10), 155 (18), 150 (66), 122 (8), 79 (11), 67 (14), 55 (14), 41 (10).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 429.0604 (für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{S}$ ), gef. 429.0602 [ $\text{M}^+$ ].

**(5a*R*\*,9a*R*\*)-1-[(4-Chlorphenyl)carbamoyl]decahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (55)**



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , 364.87  $\text{g mol}^{-1}$

4-Chlorphenylisocyanat (136 mg, 886  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq.) wurde zu einer Lösung von Azeapan **39b** (151 mg, 714  $\mu\text{mol}$ ) in *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 ml) gegeben und das Gemisch bei 40°C für 1 d gerührt. Salzsäure (1 mol  $\text{l}^{-1}$ , 3 ml) wurde zugegeben und das Gemisch 10 min bei 24°C gerührt. Die Mischung wurde dann mit EtOAc (3 x 5 ml), MTBE (5 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **55** (241 mg, 662  $\mu\text{mol}$ , 93%) wurde nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hex / MTBE = 3 : 1,  $R_f$  = 0.09) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 60–63°C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55°C):  $\delta$  = 1.10–1.23 (m, 1H), 1.32–1.42 (m, 1H), 1.42–1.55 (m, 2H), 1.55–1.71 (m, 5H), 1.80–1.91 (m, 2H), 1.98 (dd,  $J$  = 14.3 Hz,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 2.07–2.13 (m, 1H), 2.44 (qd,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 2.75–2.88 (m, 1H), 3.23 (dd,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.52 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 7.18–7.22 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 2H), 8.93 (br s, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55°C):  $\delta$  = 22.54 ( $\text{CH}_2$ ), 23.58 ( $\text{CH}_2$ ), 27.31 ( $\text{CH}_2$ ), 29.33 ( $\text{CH}_2$ ), 29.60 ( $\text{CH}_2$ ), 38.63 ( $\text{CH}_2$ ), 38.95 ( $\text{CH}_2$ ), 49.55 ( $\text{CH}_2$ ), 52.24 ( $\text{CH}_3$ ), 53.76

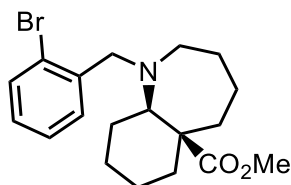
(C), 68.94 (CH), 120.40 (2 CH), 126.90 (C), 128.74 (2 CH), 139.04 (C), 155.81 (C), 178.24 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3312 (w, br), 2927 (m), 2859 (w), 1729 (m), 1709 (m), 1640 (m), 1593 (m); 1530 (m), 1492 (vs), 1456 (w), 1434 (w), 1399 (m), 1302 (m), 1283 (w), 1239 (m), 1226 (m), 1193 (m), 1170 (m), 1133 (s), 1089 (m), 983 (m), 919 (w), 909 (w), 823 (s), 756 (w), 730 (m), 504 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 364 [ $M^+$ ] (0.03), 238 (3), 210 (8), 178 (7), 153 (21), 125 (26), 90 (35), 79 (32), 67 (45), 56 (66), 41 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 364.1548 (für  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ), gef. 364.1552 [ $M^+$ ].

**(5a*R*\*,9a*R*\*)-1-(2-Brombenzyl)decahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-5a-carbonsäuremethylester (56)**



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2$ , 380.33  $\text{g mol}^{-1}$

2-Brombenzylbromid (117 mg, 469  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.) wurde zu einem Gemisch aus Azepan **39b** (90.0 mg, 426  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (176 mg, 1.28 mmol, 3 eq.) in MeCN (12 ml) gegeben und das Gemisch wurde 3 d bei 23°C gerührt. Das Gemisch wurde dann über Kieselgel (4 cm) filtriert und mit MTBE (50 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und das Produkt **56** (119 mg, 313  $\mu\text{mol}$ , 73%) wurde nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hex / MTBE = 9 : 1,  $R_f$  = 0.37) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.12–1.37 (m, 3H), 1.44–1.71 (m, 6H), 1.77–1.87 (m, 2H), 1.95–2.03 (m, 1H), 2.07–2.21 (m, 2H), 2.59–2.68 (m, 2H), 2.73 (dt,  $J$  = 13.9 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.95 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 4.07 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.04 (td,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H) ppm.

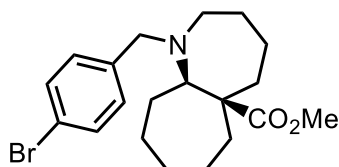
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.16 ( $\text{CH}_2$ ), 23.30 ( $\text{CH}_2$ ), 26.75 ( $\text{CH}_2$ ), 28.15 ( $\text{CH}_2$ ), 28.30 ( $\text{CH}_2$ ), 38.58 ( $\text{CH}_2$ ), 40.62 ( $\text{CH}_2$ ), 51.16 ( $\text{CH}_3$ ), 53.06 ( $\text{CH}_2$ ), 53.52 ( $\text{CH}_2$ ), 53.69 (C), 69.47 (CH), 123.75 (C), 127.22 (CH), 127.59 (CH), 129.83 (CH), 132.33 (CH), 141.43 (C), 176.72 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2924 (m), 2854 (m), 1729 (vs), 1456 (m), 1439 (m), 1364 (w), 1216 (w), 1190 (w), 1170 (w), 1076 (s), 1023 (m), 999 (w), 906 (w), 747 (vs), 669 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 379 [ $M^+$ ] (30), 364 (8), 336 (18), 322 (100), 320 (86), 300 (8), 264 (6), 250 (10), 238 (13), 224 (10), 210 (28), 169 (39), 150 (12), 146 (5), 132 (12), 91 (24), 84 (15), 49 (21).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 379.1141 (für  $C_{19}H_{26}BrNO_2$ ), gef. 379.1139 [ $M^+$ ].

**(5aR\*,10aR\*)-1-(4-Brombenzyl)dodecahydrocyclohepta[b]azepin-5a-carbonsäuremethylester (60)**



$C_{20}H_{28}BrNO_2$ , 394.35 g mol<sup>-1</sup>

Eine Mischung aus Azepan **39b** (114 mg, 506  $\mu$ mol), 4-Brombenzylbromid (152 mg, 607  $\mu$ mol, 1.2 eq.),  $K_2CO_3$  (209 mg, 1.52 mmol, 3 eq.) und  $NEt_3$  (1 ml, 7.17 mmol, 14 eq.) in MeCN (3 ml) wurde bei 50°C für 1 d gerührt. Wasser (5 ml) und ges. NaCl-Lösung (10 ml) wurden zugegeben und die Mischung mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **60** (147 mg, 373  $\mu$ mol, 74%) wurde nach Chromatographie ( $SiO_2$ , Hex / MTBE /  $CH_2Cl_2$  = 15 : 1 : 1,  $R_f$  = 0.48) als farbloser Feststoff erhalten. Die Einkristallröntgenstruktur bestätigte die relative Konfiguration.

**Schmelzbereich:** 78.2–79.4°C.

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.34–1.42 (m, 2H), 1.44–1.56 (m, 3H), 1.58–1.69 (m, 4H), 1.70–1.79 (m, 2H), 1.80–1.87 (m, 2H), 1.87–1.95 (m, 1H), 2.08 (ddd,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 2.14–2.25 (m, 1H), 2.36 (ddd,  $J$  = 12.1 Hz,  $J$  = 6.5 Hz,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 2.56 (ddd,  $J$  = 12.4,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 10.9 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 7.10–7.15 (m, 2H), 7.35–7.41 (m, 2H) ppm.

**$^{13}C\{^1H\}$ -NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 23.44 ( $CH_2$ ), 24.70 ( $CH_2$ ), 27.64 ( $CH_2$ ), 28.77 ( $CH_2$ ), 29.55 ( $CH_2$ ), 29.81 ( $CH_2$ ), 38.27 ( $CH_2$ ), 40.38 ( $CH_2$ ), 51.17 ( $CH_3$ ), 51.94 ( $CH_2$ ), 53.97 ( $CH_2$ ), 56.72 (C), 66.67 (CH), 119.87 (C), 129.71 (2 CH), 131.28 (2 CH), 141.28 (C), 177.79 (C) ppm.

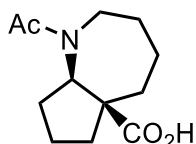
**IR** (ATR): 2952 (w), 2920 (m), 2854 (w), 2779 (w), 1727 (vs), 1486 (m), 1463 (w), 1453 (m), 1442 (w), 1432 (m), 1246 (m), 1230 (w), 1194 (m), 1156 (m), 1139 (s), 1089 (m), 1011 (m), 980 (m), 963 (m), 946 (w), 821 (m), 811 (m), 787 (s), 763 (w), 611 (w)  $cm^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 393 (36) [ $M^+$ ], 350 (13), 334 (70), 324 (15), 278 (14), 266 (19), 238 (26), 224 (100), 169 (91) 164 (14).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 393.1298 (für  $C_{20}H_{28}BrNO_2$ ), gef. 393.1296 [ $M^+$ ].

### 5.6.7 ESTERHYDROLYSEN

#### (5a*S*\*,8a*R*\*)-1-Acetyldecahydrocyclopenta[*b*]azepin-5a-carbonsäure (61a)



$C_{12}H_{19}NO_3$ , 225.29 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Ester **51a** (60.0 mg, 251  $\mu$ mol) und NaOH (574 mg, 14.3 mmol, 57 eq.) in MeOH / H<sub>2</sub>O = 1:1 (4 ml) wurde bei 80°C für 20 h gerührt. Das Gemisch wurde dann mit Salzsäure (1 mol l<sup>-1</sup>, 16 ml) angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **61a** (49.0 mg, 217  $\mu$ mol, 87%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 175.6–178.2°C (Zersetzung).

$R_f$ (SiO<sub>2</sub>, MTBE) = 0.31.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C):  $\delta$  = 1.32 (ddd,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 12.7 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 1.35–1.45 (m, 1H), 1.57–1.86 (m, 5H), 1.93–2.02 (m, 1H), 2.11 (ddd,  $J$  = 12.8 Hz,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.18–2.28 (m, 1H), 2.45–2.58 (m, 2H), 3.37 (ddd,  $J$  = 15.4 Hz,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 11.1 Hz,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 10.33 (br s, 1H) ppm.

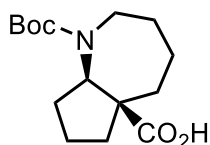
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C):  $\delta$  = 20.65 (CH<sub>2</sub>), 23.21 (CH<sub>2</sub>), 25.58 (CH<sub>2</sub>), 28.26 (CH<sub>2</sub>), 30.29 (CH<sub>2</sub>), 38.14 (CH<sub>2</sub>), 38.91 (CH<sub>2</sub>), 48.49 (CH<sub>2</sub>), 55.79 (C), 67.30 (CH), 172.53 (C), 179.01 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2936 (w), 2879 (w), 1708 (vs), 1580 (vs), 1447 (s), 1429 (s), 1324 (w), 1274 (m), 1210 (m), 1176 (s), 1140 (m), 1092 (m), 1043 (m), 999 (w), 987 (w), 951 (w), 937 (w), 736 (s), 623 (m), 570 (m), 544 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 225 (38) [ $M^+$ ], 182 (100), 180 (90), 138 (84), 136 (47), 120 (26), 109 (24), 73 (30), 43 (23).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 225.1359 (für  $C_{12}H_{19}NO_3$ ), gef. 225.1353 [ $M^+$ ].



**(5a*S*\*,8a*R*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester (61b)**C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>, 283.37 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Ester **50a** (87.1 mg, 293 μmol) und KOH (575 mg, 10.3 mmol, 35 eq.) in MeOH / H<sub>2</sub>O (8 ml, 1:1) wurde in einem Reaktionsgefäß mit Teflonschraubdeckel bei 100°C für 5 d gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit H<sub>2</sub>O (15 ml) und EtOAc (15 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert und die organischen Extrakte wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde dann mit Salzsäure (1 mol l<sup>-1</sup>, 25 ml) angesäuert und mit EtOAc (2 x 15 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt **61b** (77.3 mg, 272 μmol, 93%) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 169.5–171.6°C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (ddd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 12.4 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.34–1.44 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.55–1.92 (m, 6H), 2.06–2.15 (m, 1H), 2.27–2.40 (m, 2H), 2.47 (dt, *J* = 13.8 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 10.44 (br s, 1H) ppm.

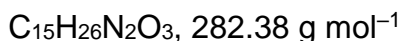
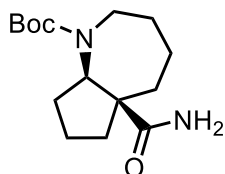
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.71 (CH<sub>2</sub>), 25.60 (CH<sub>2</sub>), 28.66 (3 CH<sub>3</sub>), 29.75 (CH<sub>2</sub>), 29.85 (CH<sub>2</sub>), 38.53 (CH<sub>2</sub>), 39.12 (CH<sub>2</sub>), 46.89 (CH<sub>2</sub>), 55.56 (C), 66.61 (CH), 79.99 (C), 156.63 (C), 180.47 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3184 (w, br), 2994 (w), 2963 (m), 2930 (m), 2869 (m), 2853 (m), 1719 (s), 1633 (vs), 1470 (m), 1437 (m), 1429 (w), 1406 (m), 1363 (vs), 1352 (m), 1310 (w), 1287 (w), 1234 (m), 1222 (m), 1182 (w), 1156 (m), 1139 (vs), 1120 (m), 1094 (m), 1054 (w), 1003 (w), 989 (m), 973 (w), 953 (w), 891 (w), 881 (w), 861 (w), 841 (m), 821 (w), 796 (w), 779 (m), 759 (w), 729 (m), 704 (w), 623 (w), 576 (w), 526 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 283 (2) [M<sup>+</sup>], 181 (24), 138 (25), 127 (14), 57 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 283.1778 (für C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N), gef. 283.1780 [M<sup>+</sup>].

## 5.6.8 AMIDKUPPLUNGEN

**(5aS\*,8aR\*)-Decahydrocyclopenta[b]azepin-1,5a-dicarbonsäure-5a-amid-1-tert-butylester (63)**

Eine Lösung der Carbonsäure **61b** (78.3 mg, 276  $\mu\text{mol}$ ), HOBT  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (46.5 mg, 304  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.), NEt<sub>3</sub> (167 mg, 1.66 mmol, 6 eq.) und EDC  $\cdot$  HCl (68.8 mg, 359  $\mu\text{mol}$ , 1.3 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) wurde bei 50°C für 30 min gerührt. NH<sub>4</sub>Cl (73.9 mg, 1.38 mmol, 5 eq.) wurde zugegeben und das Gemisch bei 50°C für weitere 17 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Salzsäure (1%, 20 ml) auf pH 1–2 eingestellt und mit EtOAc (4 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **63** (71.4 mg, 253  $\mu\text{mol}$ , 92%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Gradientenelution Hex / MTBE = 1 : 2  $\rightarrow$  MTBE) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{MTBE}) = 0.20$ .

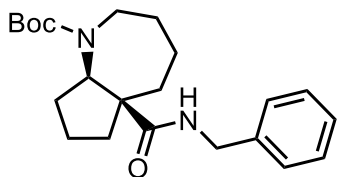
**Schmelzbereich:** 140–141°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.21\text{--}1.27$  (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.41–1.55 (m, 2H), 1.57–1.73 (m, 2H), 1.73–1.90 (m, 3H), 1.99–2.08 (m, 1H), 2.31–2.47 (m, 2H), 2.47–2.54 (m, 1H), 3.31 (ddd,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.85 (ddd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.28$  (CH<sub>2</sub>), 25.37 (CH<sub>2</sub>), 28.53 (CH<sub>2</sub>), 28.63 (3 CH<sub>3</sub>), 31.22 (CH<sub>2</sub>), 39.11 (CH<sub>2</sub>), 40.07 (CH<sub>2</sub>), 48.83 (CH<sub>2</sub>), 56.43 (C), 66.67 (CH), 80.36 (C), 157.17 (C), 178.00 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3437 (w), 3365 (w), 3286 (w), 3186 (w), 2966 (w), 2932 (w), 2899 (w), 2880 (w), 2867 (w), 1656 (vs), 1619 (m), 1476 (w), 1459 (w), 1397 (s), 1362 (s), 1302 (w), 1284 (m), 1253 (w), 1220 (m), 1159 (s), 1112 (m), 1080 (w), 1001 (w), 990 (w), 971 (w), 954 (w), 894 (w), 870 (m), 797 (w), 773 (m), 754 (m), 721 (m), 700 (m), 576 (w), 564 (w), 519 (w), 503 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 283.2022 (für C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), gef. 283.2018 [M + H<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-5a-benzylamid-1-*tert*-butylester (64)**C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 372.51 g mol<sup>-1</sup>

Eine Mischung aus Carbonsäure **61b** (59.1 mg, 209 μmol), NEt<sub>3</sub> (42.0 mg, 417 μmol, 2 eq.), HOBt · H<sub>2</sub>O (36.1 mg, 236 μmol, 1.1 eq.), EDC · HCl (52.0 mg, 271 μmol, 1.3 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) wurde bei 50°C für 20 min gerührt. Anschließend wurde BnNH<sub>2</sub> (35.0 mg, 327 μmol, 1.5 eq.) zugegeben und das Gemisch bei 50°C weitere 22 h gerührt. Das Produkt **64** (74.5 mg, 200 μmol, 96%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.13) als farbloser Feststoff erhalten.

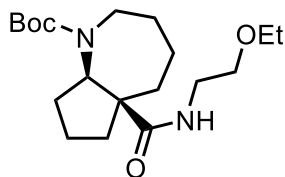
**Schmelzbereich:** 121.5–122.3°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20–1.27 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.38–1.47 (m, 2H), 1.51–1.70 (m, 2H), 1.69–1.77 (m, 2H), 1.79–1.87 (m, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.28–2.45 (m, 2H), 2.55 (dt, *J* = 14.1 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.21–7.35 (m, 5H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 55°C): δ = 21.40 (CH<sub>2</sub>), 25.28 (CH<sub>2</sub>), 28.54 (3 CH<sub>3</sub>), 28.81 (CH<sub>2</sub>), 30.87 (CH<sub>2</sub>), 39.23 (CH<sub>2</sub>), 39.87 (CH<sub>2</sub>), 43.81 (CH<sub>2</sub>), 48.87 (CH<sub>2</sub>), 56.78 (C), 67.44 (CH), 79.63 (C), 127.28 (CH), 128.20 (2 CH), 128.74 (2 CH), 140.18 (C), 156.78 (C), 174.44 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3343 (w), 3066 (w), 3037 (w), 3014 (w), 2976 (w), 2959 (w), 2922 (w), 2876 (w), 2843 (w), 1687 (vs), 1633 (s), 1532 (s), 1494 (w), 1447 (w), 1434 (w), 1390 (s), 1363 (s), 1313 (w), 1274 (m), 1254 (w), 1244 (w), 1229 (w), 1196 (w), 1152 (vs), 1113 (m), 1079 (w), 1009 (w), 999 (w), 989 (w), 957 (w), 899 (w), 886 (w), 810 (w), 773 (w), 757 (w), 739 (w), 700 (s), 656 (m), 610 (w), 584 (w), 539 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 373.2491 (für C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), gef. 373.2492 [M + H<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-5a-(2-ethoxyethylamid) (65)**C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 354.49 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Carbonsäure **61b** (39.0 mg, 138 μmol), NEt<sub>3</sub> (27.8 mg, 275 μmol, 2 eq.), HOBt · H<sub>2</sub>O (24.5 mg, 160 μmol, 1.15 eq.), EDC · HCl (34.3 mg, 179 μmol, 1.3 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) wurde bei 50°C für 45 min gerührt. Anschließend wurde 2-Ethoxyethylamin (17.0 mg, 191 μmol, 1.4 eq.) zugegeben und die Mischung bei 50°C für weitere 18 h gerührt. Die Mischung wurde mit Salzsäure (0.5 mol l<sup>-1</sup>, 4 ml) angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (3 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **65** (46.3 mg, 131 μmol, 95%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 1 : 4, R<sub>f</sub> = 0.24) als farbloses Öl erhalten.

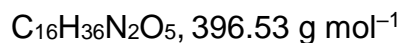
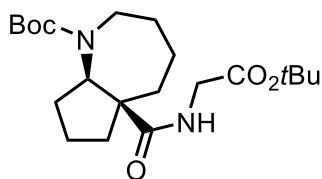
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19–1.26 (m, 1H), 1.34–1.42 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.53–1.61 (m, 2H), 1.61–1.79 (m, 3H), 1.80–1.87 (m, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.16 (dtd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.49–2.62 (m, 2H), 3.15 (ddd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.40–3.54 (m, 6H), 3.59 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.00–4.08 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.30 (CH<sub>3</sub>), 21.09 (CH<sub>2</sub>), 25.98 (CH<sub>2</sub>), 28.62 (3 CH<sub>3</sub>), 29.01 (CH<sub>2</sub>), 32.24 (CH<sub>2</sub>), 39.29 (CH<sub>2</sub>), 39.40 (CH<sub>2</sub>), 40.64 (CH<sub>2</sub>), 48.21 (CH<sub>2</sub>), 56.58 (C), 66.33 (CH), 66.53 (CH<sub>2</sub>), 69.05 (CH<sub>2</sub>), 80.14 (C), 157.24 (C), 175.19 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3359 (w, br), 2973 (w), 2926 (m), 2864 (w), 1687 (s), 1663 (vs), 1526 (m), 1456 (w), 1390 (m), 1364 (m), 1292 (m), 1279 (w), 1252 (w), 1219 (w), 1257 (vs), 1113 (vs), 1003 (w), 991 (w), 896 (w), 869 (w), 777 (w), 602 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 354 (4) [M<sup>+</sup>], 298 (10), 253 (21), 190 (10), 138 (68), 57 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 354.2513 (for C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), gef. 354.2509 [M<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-5a-[(*tert*-butyloxycarbonylmethyl)amid] (66)**

Ein Gemisch aus Carbonsäure **61b** (40.6 mg, 143  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{NEt}_3$  (44.6 mg, 441  $\mu\text{mol}$ , 3 eq.),  $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (25.2 mg, 165  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.),  $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$  (35.6 mg, 186  $\mu\text{mol}$ , 1.3 eq.) in *abs.*  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) wurde bei 50°C für 45 min gerührt. Dann wurde Glycin-*tert*-butylesterhydrochlorid (31.0 mg, 185  $\mu\text{mol}$ , 1.3 eq.) zugegeben und die Mischung bei 50°C für 18 h gerührt. Die Mischung wurde mit Salzsäure (0.5 mol  $\text{l}^{-1}$ , 8 ml) angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 ml) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (3 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **66** (56.6 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 99%) wurde nach Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hex / MTBE = 1 : 1,  $R_f$  = 0.29) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 128–131°C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55°C):  $\delta$  = 1.21–1.28 (m, 1H), 1.35–1.45 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.48–1.56 (m, 1H), 1.58 (dd,  $J$  = 12.3 Hz,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 1.61–1.74 (m, 2H), 1.74–1.89 (m, 2H), 1.98–2.06 (m, 1H), 2.28–2.38 (m, 1H), 2.42–2.49 (m, 1H), 2.51 (dt,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.24 (ddd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 10.7 Hz,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 17.8 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.91 (ddd,  $J$  = 14.7 Hz,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J$  = 17.8 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H) ppm.

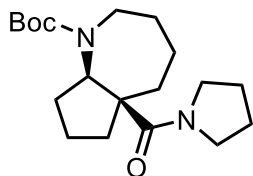
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55°C):  $\delta$  = 21.15 ( $\text{CH}_2$ ), 25.51 ( $\text{CH}_2$ ), 28.27 ( $\text{CH}_2$ ), 28.64 (3  $\text{CH}_3$ ), 28.89 (3  $\text{CH}_3$ ), 31.45 ( $\text{CH}_2$ ), 39.26 ( $\text{CH}_2$ ), 40.20 ( $\text{CH}_2$ ), 42.46 ( $\text{CH}_2$ ), 48.39 ( $\text{CH}_2$ ), 56.49 (C), 66.82 (CH), 80.10 (C), 81.94 (C), 157.11 (C), 169.10 (C), 175.39 (C) ppm.

**IR** (ATR): 3359 (w), 2977 (w), 2930 (m), 2860 (w), 1744 (s), 1690 (vs), 1640 (s), 1522 (m), 1483 (w), 1449 (m), 1410 (w), 1389 (s), 1363 (s), 1277 (m), 1252 (m), 1227 (m), 1153 (vs), 1112 (m), 1049 (w), 1024 (w), 990 (m), 967 (w), 901 (w), 884 (w), 857 (w), 826 (w), 779 (w), 760 (w), 753 (w), 734 (w), 643 (m), 616 (w), 594 (m), 487 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 396 (15) [ $\text{M}^+$ ], 340 (8), 323 (7), 295 (8), 284 (30), 267 (5), 239 (70), 223 (13), 210 (8), 182 (12), 176 (28), 164 (6), 138 (98), 109 (10), 84 (17), 71 (18), 57 (71), 43 (100).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 396.2619 (für C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), gef. 396.2613 [M<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-5a-pyrrolidid (**67**)**



C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 336.48 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Carbonsäure **61b** (63.1 mg, 223 μmol), NEt<sub>3</sub> (45.1 mg, 445 μmol, 2 eq.), HOBT · H<sub>2</sub>O (37.5 mg, 245 μmol, 1.1 eq.), EDC · HCl (55.5 mg, 290 μmol, 1.3 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) wurde bei 50°C für 20 min gerührt. Dann wurden Pyrrolidin (26.7 mg, 375 μmol, 1.7 eq.) und DMAP (2.0 mg, 16.4 μmol, 0.07 eq.) zugegeben und das Gemisch bei 50°C für weitere 19 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **67** (70.2 mg, 208 μmol, 93%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0.14) als farbloser Feststoff erhalten.

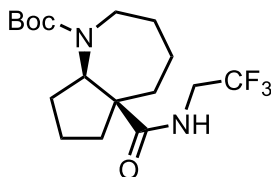
**Schmelzbereich:** 180.8–181.6°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.17–1.42 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.55–1.61 (m, 1H), 1.64–2.00 (m, 8H), 2.13–2.25 (m, 1H), 2.39–2.49 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.37–3.50 (m, 2H), 3.50–3.58 (m, 1H), 3.58–3.67 (m, 2H), 4.08–4.19 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 75°C): δ = 21.55 (CH<sub>2</sub>), 25.17 (2 CH<sub>2</sub>), 26.31 (CH<sub>2</sub>), 28.83 (3 CH<sub>3</sub>), 30.24 (2 CH<sub>2</sub>), 31.80 (CH<sub>2</sub>), 36.03 (CH<sub>2</sub>), 37.61 (CH<sub>2</sub>), 45.57 (CH<sub>2</sub>), 47.52 (CH<sub>2</sub>), 57.13 (C), 72.06 (CH), 78.63 (C), 156.58 (C), 172.93 (C) ppm.

**IR** (ATR): 2977 (w), 2962 (w), 2927 (w), 2870 (w), 1683 (vs), 1604 (s), 1477 (w), 1457 (m), 1394 (s), 1384 (s), 1362 (s), 1337 (w), 1302 (w), 1290 (s), 1257 (w), 1223 (w), 1159 (vs), 1112 (m), 1083 (w), 1010 (w), 984 (m), 954 (w), 894 (w), 870 (m), 853 (w), 829 (w), 771 (m), 763 (w), 729 (w), 630 (w), 601 (w), 574 (w), 536 (w), 510 (w) cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI, pos. Modus): ber. 337.2491 (für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), gef. 337.2490 [M + H<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-5a-(2,2,2-trifluoethylamid) (68)**C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 364.41 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Carbonsäure **61b** (55.8 mg, 197 μmol), NEt<sub>3</sub> (41.2 mg, 407 μmol, 2 eq.), HOBt · H<sub>2</sub>O (33.2 mg, 216 μmol, 1.1 eq.) und EDC · HCl (49.1 mg, 256 μmol, 1.3 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) wurde bei 50°C für 20 min gerührt. Dann wurden 2,2,2-Trifluoethylamin (80.7 mg, 818 μmol, 4.1 eq.) und DMAP (4.0 mg, 32.8 μmol, 0.17 eq.) zugegeben und das Gemisch bei 50°C für weitere 19 h gerührt. Anschließend wurde das Produkt **68** (46.7 mg, 128 μmol, 65%) nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.24) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 118.0–120.5°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.22–1.30 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37–1.53 (m, 2H), 1.54–1.60 (m, 1H), 1.61–1.69 (m, 1H), 1.70–1.77 (m, 2H), 1.80–1.88 (m, 1H), 1.98–2.05 (m, 1H), 2.27 (dtd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.47–2.59 (m, 2H), 3.37 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.81 (dq, *J* = 15.0 Hz, *J* = 9.2 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.02 (dddd, *J* = 18.6 Hz, *J* = 15.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H) ppm.

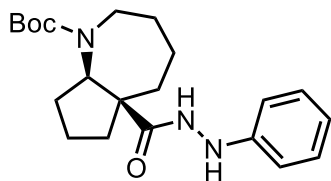
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 21.07 (CH<sub>2</sub>), 24.55 (CH<sub>2</sub>), 28.32 (CH<sub>2</sub>), 28.56 (3 CH<sub>3</sub>), 30.09 (CH<sub>2</sub>), 38.88 (CH<sub>2</sub>), 39.42 (CH<sub>2</sub>), 40.76 (q, *J* = 34.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 49.26 (CH<sub>2</sub>), 57.01 (C), 67.10 (CH), 80.60 (C), 124.57 (q, *J* = 278.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 157.07 (C), 175.90 (C) ppm.

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-NMR** (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = -72.0 (s) ppm.

**IR** (ATR): 3323 (w, br), 2989 (w), 2934 (w), 2870 (w), 1692 (s), 1679 (m), 1654 (s), 1534 (m), 1449 (w), 1392 (m), 1364 (m), 1280 (m), 1264 (m), 1252 (m), 1146 (vs), 1113 (m), 997 (m), 959 (m), 899 (w), 884 (w), 859 (w), 833 (m), 804 (w), 767 (w), 674 (s), 657 (m), 619 (w), 583 (w), 560 (w), 526 (w), 494 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 364 (1.7) [M<sup>+</sup>], 308 (8), 291 (4), 263 (54), 222 (8), 208 (8), 200 (6), 182 (4), 121 (6), 138 (80), 57 (100), 41 (18).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 364.1968 (für C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), gef. 364.1960 [M<sup>+</sup>].

**(5a*S*\*,8a*R*\*)-Decahydrocyclopenta[*b*]azepin-1,5a-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-5a-(2-phenylhydrazid) (69)**C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 373.50 g mol<sup>-1</sup>

Ein Gemisch aus Carbonsäure **61b** (16.0 mg, 56.5 μmol), NEt<sub>3</sub> (11.8 mg, 117 μmol, 2 eq.), HOBT · H<sub>2</sub>O (10.5 mg, 68.6 μmol, 1.2 eq.) und EDC · HCl (14.7 mg, 76.7 μmol, 1.3 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) wurde bei 50°C für 1 h gerührt. Dann wurde eine Lösung von Phenylhydrazinhydrochlorid (10.6 mg, 73.4 μmol, 1.3 eq.) in *abs.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) zugegeben und die Mischung bei 50°C für weitere 24 h gerührt. Die Mischung wurde mit Salzsäure (1 mol l<sup>-1</sup>, 10 ml) angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **69** (12.5 mg, 33.5 μmol, 59%) wurde nach Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hex / MTBE = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0.20) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmelzbereich:** 140–141°C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 1.47 (s, 9H), 1.49–1.65 (m, 4H), 1.66–1.73 (m, 1H), 1.73–1.81 (m, 1H), 1.82–1.95 (m, 2H), 2.12 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.31 (dtd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.65–2.79 (m, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 8.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.82–6.90 (m, 3H), 7.17–7.24 (m, 2H), 9.13 (br s, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55°C): δ = 21.38 (CH<sub>2</sub>), 24.68 (CH<sub>2</sub>), 28.34 (CH<sub>2</sub>), 28.67 (3 CH<sub>3</sub>), 30.10 (CH<sub>2</sub>), 39.04 (CH<sub>2</sub>), 39.21 (CH<sub>2</sub>), 49.64 (CH<sub>2</sub>), 56.16 (C), 67.08 (CH), 80.94 (C), 114.40 (2 CH), 121.23 (CH), 129.23 (2 CH), 149.13 (C), 157.04 (C), 175.23 (C) ppm.

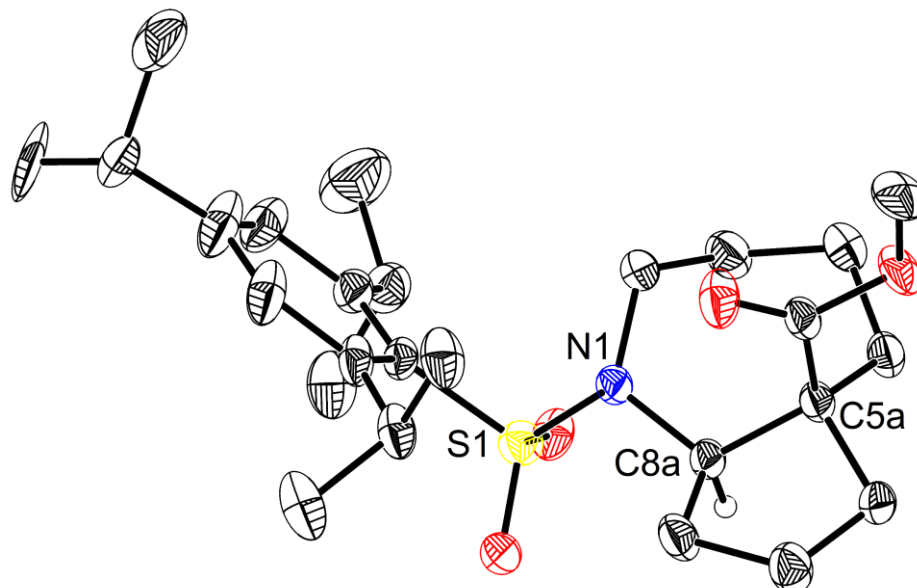
**IR** (ATR): 3267 (w, br), 3053 (w), 2959 (w), 2926 (m), 2864 (w), 1680 (s), 1656 (vs), 1600 (m), 1530 (w), 1494 (m), 1479 (m), 1462 (m), 1390 (m), 1364 (s), 1290 (m), 1279 (m), 1253 (m), 1157 (w), 1116 (vs), 1090 (m), 1069 (w), 1050 (w), 1026 (w), 993 (w), 976 (w), 913 (w), 896 (w), 883 (w), 867 (w), 751 (m), 734 (s), 693 (s), 503 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) 373 (6) [M<sup>+</sup>], 299 (9), 273 (100), 210 (9), 182 (24), 166 (11), 138 (86), 108 (30), 93 (16), 57 (36).

**HRMS** (EI, 70 eV): ber. 373.2360 (für C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>), gef. 373.2370 [M<sup>+</sup>].



## 6 RÖNTGENSTRUKTUREN

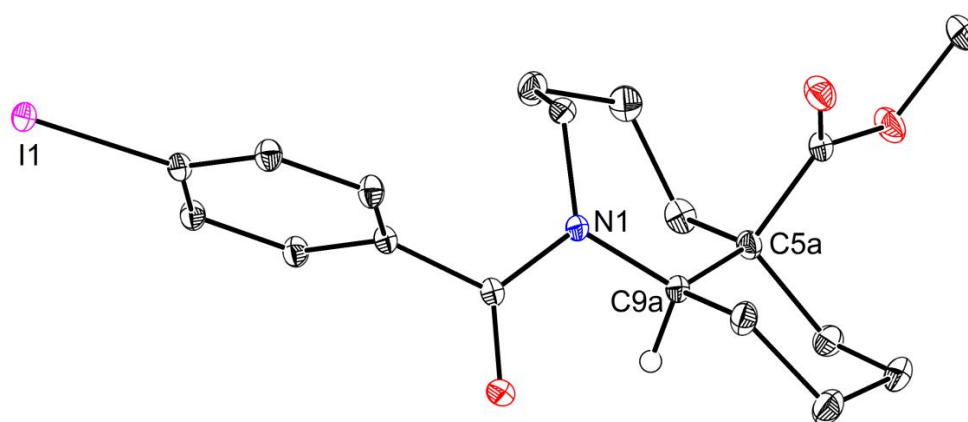
6.1 DATEN ZU (5a*S*<sup>\*</sup>,8a*R*<sup>\*</sup>)-1-[(2,4,6-TRIISOPROPYLPHENYL)SULFONYL]DECAHYDRO-CYCLOPENTA[*b*]AZEPIN-5a-CARBONSÄUREMETHYLESTER (*rac*-59)**Tabelle 9:** Röntgenstrukturdaten der Verbindung *rac*-59.

Summenformel	C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>4</sub> S
Molmasse	463.66 g mol <sup>-1</sup>
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c
Zellparameter	a = 8.8099(3) Å, α = 90°. b = 27.4232(10) Å, β = 100.581(2)°. c = 10.7260(4) Å, γ = 90°.
Volumen, Z	2547.29(16) Å <sup>3</sup> , 4
Dichte (berechnet)	1.209 g cm <sup>-3</sup>
Absorptionskoeffizient	1.370 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1008
Kristallgröße	0.110 x 0.040 x 0.020 mm <sup>3</sup>
Θ-Bereich für Datenerfassung	3.223 bis 74.491°
Indexbereich	-10 ≤ h ≤ 10, -25 ≤ k ≤ 33, -13 ≤ l ≤ 13
Gesamte Reflexe	31365
Unabhängige Reflexe	5193 [R(int) = 0.0468]
Beobachtete Reflexe [I > 2(I)]	4520
Vollständigkeit bis θ = 74.491°	99.8%
Absorptionskorrektur	semi-empirisch
Max. und min. Transmission	1.0000 and 0.9041
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrats von F <sup>2</sup>

Daten/Beschränkung/Parameter	5193 / 0 / 326
Konvergenz gegen $F^2$	1.033
Letzte R-Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0529, wR2 = 0.1275
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0606, wR2 = 0.1326
Min./max. Restelektronendichte	0.506 und $-0.655 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Zusätzliche kristallographische Daten von Verbindung *rac-59* sind unter CDCC-2239103 über [www.cdc.cam.ac.uk](http://www.cdc.cam.ac.uk) oder via E-Mail an [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk) gebührenfrei erhältlich.

## 6.2 DATEN ZU (5a*R*<sup>\*</sup>,9a*R*<sup>\*</sup>)-1-(4-IOBENZOYL)DECAHYDRO-1*H*-BENZO[*b*]AZEPIN-5a-CARBONSÄUREMETHYLESTER (*rac-49b*)



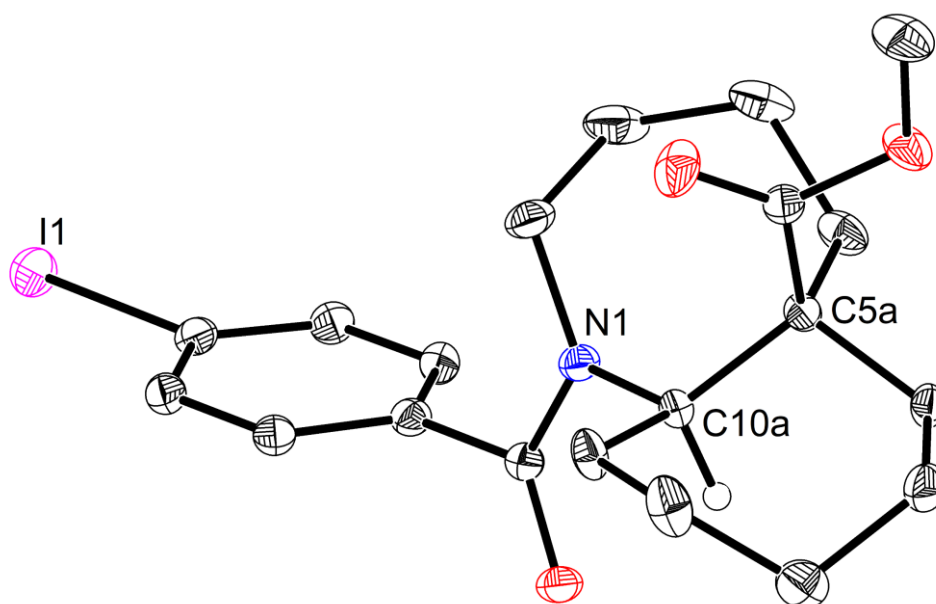
**Tabelle 10:** Röntgenstrukturdaten der Verbindung *rac-49b*.

Summenformel	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{INO}_3$
Molmasse	$441.29 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	$0.71073 \text{ Å}$
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	Pbca
Zellparameter	$a = 7.8210(6) \text{ Å}$ , $\alpha = 90^\circ$ . $b = 11.8495(10) \text{ Å}$ , $\beta = 90^\circ$ . $c = 38.722(3) \text{ Å}$ , $\gamma = 90^\circ$ .
Volumen, Z	$3588.5(5) \text{ Å}^3$ , 8
Dichte (berechnet)	$1.634 \text{ g cm}^{-3}$
Absorptionskoeffizient	$1.801 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	1776
Kristallgröße	$0.160 \times 0.100 \times 0.060 \text{ mm}^3$
$\Theta$ -Bereich für Datenerfassung	2.104 bis $40.249^\circ$
Indexbereich	$-14 \leq h \leq 14$ , $-21 \leq k \leq 21$ , $-70 \leq l \leq 70$
Gesamte Reflexe	177588
Unabhängige Reflexe	11292 [R(int) = 0.0209]

Beobachtete Reflexe [ $I > 2(I)$ ]	10789
Vollständigkeit bis $\theta = 74.491^\circ$	100.0%
Absorptionskorrektur	semi-empirisch
Max. und min. Transmission	1.0000 und 0.8934
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrats von $F^2$
Daten/Beschränkung/Parameter	11292 / 0 / 218
Konvergenz gegen $F^2$	1.171
Letzte R-Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0206, wR2 = 0.0463
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0218, wR2 = 0.0468
Min./max. Restelektronendichte	1.449 und $-2.424 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Zusätzliche kristallographische Daten von Verbindung *rac-49b* sind unter CDCC-228855 über [www.cdcc.cam.ac.uk](http://www.cdcc.cam.ac.uk) oder via E-Mail an [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk) gebührenfrei erhältlich.

### 6.3 DATEN ZU (5a*R*,10a*R*)-1-(4-IODBENZOYL)DODECAHYDROCYCLOHEPTA[*b*]AZEPIN-5a-CARBONSÄUREMETHYLESTER (*ent-49c*)



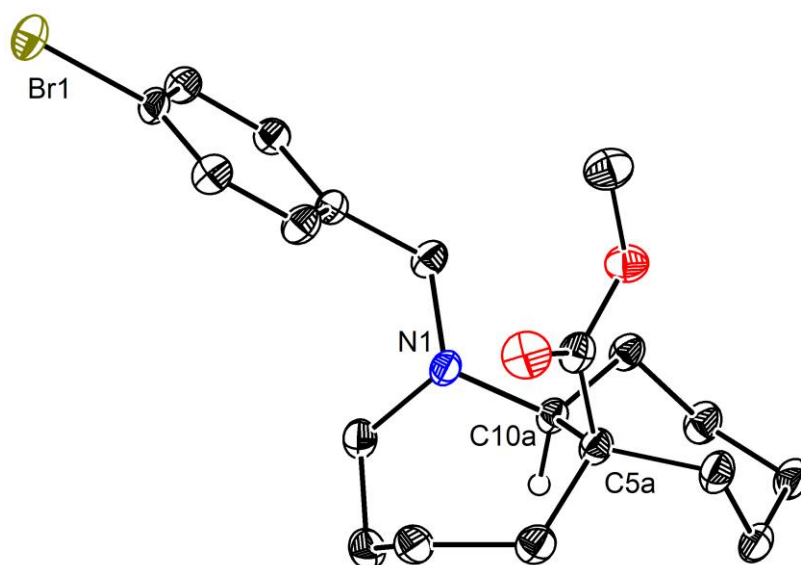
**Tabelle 11:** Röntgenstrukturdaten der Verbindung *ent-49c*.

Summenformel	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{INO}_3$
Molmasse	$455.32 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	$0.71073 \text{ Å}$
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
Zellparameter	$a = 11.0688(5) \text{ Å}$ , $\alpha = 90^\circ$ . $b = 7.4462(4) \text{ Å}$ , $\beta = 112.6014(16)^\circ$ . $c = 12.8382(6) \text{ Å}$ , $\gamma = 90^\circ$ .
Volumen, Z	$976.87(8) \text{ Å}^3$ , 2

Dichte (berechnet)	1.548 g cm <sup>-3</sup>
Absorptionskoeffizient	1.657 mm <sup>-1</sup>
F(000)	460
Kristallgröße	0.120 x 0.080 x 0.040 mm <sup>3</sup>
Θ-Bereich für Datenerfassung	1.718 bis 36.318°
Indexbereich	-18 ≤ h ≤ 18, -12 ≤ k ≤ 12, -21 ≤ l ≤ 21
Gesamte Reflexe	58603
Unabhängige Reflexe	9496 [R(int) = 0.0340]
Beobachtete Reflexe [I > 2(I)]	9231
Vollständigkeit bis θ = 36.318°	100.0%
Absorptionskorrektur	semi-empirisch
Max. und min. Transmission	1.0000 und 0.9127
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrats von F <sup>2</sup>
Daten/Beschränkung/Parameter	9496 / 1 / 227
Konvergenz gegen F <sup>2</sup>	1.117
Letzte R-Indizes [I > 2δ(I)]	R1 = 0.0229, wR2 = 0.0530
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0240, wR2 = 0.0534
Flack-Parameter	-0.021(5)
Min./max. Restelektronendichte	1.093 und -0.711 e Å <sup>-3</sup>

Zusätzliche kristallographische Daten von Verbindung *ent-49c* sind unter CDCC-2239102 über [www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk) oder via E-Mail an [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk) gebührenfrei erhältlich.

#### 6.4 DATEN ZU (5a*R*\*,10a*R*\*)-1-(4-BROMBENZYL)DODECAHYDROCYCLOHEPTA[*b*]AZEPIN-5a-CARBONSÄUREMETHYLESTER (*rac-60*)



**Tabelle 11:** Röntgenstrukturdaten der Verbindung *rac-60*.

Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> BrNO <sub>2</sub>
Molmasse	394.34 g mol <sup>-1</sup>
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c
Zellparameter	a = 16.4876(7) Å, α = 90°. b = 7.3837(3) Å, β = 112.7648(17)°. c = 16.4722(6) Å, γ = 90°.
Volumen, Z	1849.10(13) Å <sup>3</sup> , 4
Dichte (berechnet)	1.417 g cm <sup>-3</sup>
Absorptionskoeffizient	3.114 mm <sup>-1</sup>
F(000)	824
Kristallgröße	0.080 x 0.060 x 0.030 mm <sup>3</sup>
Θ-Bereich für Datenerfassung	2.906 bis 74.496°
Indexbereich	-20 ≤ h ≤ 20, -9 ≤ k ≤ 9, -20 ≤ l ≤ 15
Gesamte Reflexe	27854
Unabhängige Reflexe	3793 [R(int) = 0.0411]
Beobachtete Reflexe [I > 2(I)]	3421
Vollständigkeit bis θ = 36.318°	99.7%
Absorptionskorrektur	semi-empirisch
Max. und min. Transmission	1.0000 and 0.8699
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrats von F <sup>2</sup>
Daten/Beschränkung/Parameter	3793 / 0 / 218
Konvergenz gegen F <sup>2</sup>	1.031
Letzte R-Indizes [I > 2δ(I)]	R1 = 0.0300, wR2 = 0.0819
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0844
Min./max. Restelektronendichte	0.874 und -0.584 e Å <sup>-3</sup>

Zusätzliche kristallographische Daten von Verbindung *rac-60* sind unter CDCC-2288246 über [www.cdcc.cam.ac.uk](http://www.cdcc.cam.ac.uk) oder via E-Mail an [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk) gebührenfrei erhältlich.

**7 LITERATURVERZEICHNIS**

- [1] a) E. Stone, *Philos. Trans. R. Soc.* **1763**, 53, 195–200. b) M. Gross, L. A. Greenberg, H. W. Howard, *Curr. Res. Anesth. Analg.* **1948**, 27, 137–138.
- [2] a) C. Gerhardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 87, 149–179. b) H. Kolbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113, 125–127. c) H. Kolbe, *J. Prakt. Chem.* **1874**, 10, 89–112. d) R. Schmitt, *J. Prakt. Chem.* **1885**, 31, 397–411. e) T. Hedner, B. Everts, *Clin. Rheumatol.* **1998**, 17–25.
- [3] a) H. Dreser, *Pflüger Arch.* **1899**, 76, 306–318. b) J. Wohlgemuth, *Therap. Mht.* **1899**, 13, 276–279. c) K. Witthauer, *Therap. Mht.* **1899**, 13, 330.
- [4] a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964–1969. b) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2003**, 116, 48–60.
- [5] W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring, *Nat. Commun.* **2010**, 1, 80–93.
- [6] a) W. R. J. D. Galloway, A. Bender, M. Welch, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2009**, 2446–2462. b) W. R. J. D. Galloway, D. R. Spring, *Exp. Opin. Drug Discov.* **2009**, 4, 467–472.
- [7] a) K. A. Scott, N. Ropek, B. Melillo, S. L. Schreiber, B. F. Cravatt, E. V. Vinogradova, *CRCHBI* **2022**, 2, 100028. b) P. Beroza, M. J. Suto, *Drug Discov. Today* **2000**, 5, 364–372.
- [8] a) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2007**, 120, 52–61. b) H. Oguri, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2005**, 7, 47–50.
- [9] a) N. Ahrens, E. Aeissen, A. Lippe, U. Janssen-Bienhold, J. Christoffers, K.-W. Koch, *ACS Chem. Neurosci.* **2021**, 12, 1824–1832. b) N. Ahrens, D. Elbers, H. Greb, U. Janssen-Bienhold, K.-W. Koch, *BBA – Molecular Cell Research* **2021**, 1868, 118946.
- [10] a) W. A. Müller, S. Frings, F. Möhrlen, *Tier- und Humanphysiologie*, 5. Aufl., Springer, Heidelberg, **2015**. b) C. M. Krispel, D. Chen, N. Melling, Y.-J. Chen, K. A. Martemyanov, N. Quillinan, V. Y. Arshavsky, T. G. Wensel, C.-K. Chen, M. E. Burns, *Neuron* **2006**, 51, 409–416. c) T. Ebrey, Y. Koutalos, *Prog. Retin. Eye Res.* **2001**, 20, 49–94.
- [11] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **2006**, S. 70 ff.
- [12] G.-F. Zha, K. P. Radesh, H. M. Manukumar, C. S. Shantharam, S. Long, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 465–494.

- [13] a) J. E. Robbers, H. G. Floss, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1857–1858. b) Z. Xu, W. Hu, Q. Liu, L. Zhang, Y. Jia, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7626–7636. c) A. R. Loveless, *TBMS* **1967**, 15–18, IN3.
- [14] a) P. Kulanthaivel, Y. F. Hallock, C. Boros, S. M. Hamilton, W. P. Janzen, L. M. Ballas, C. R. Loomis, J. B. Jiang, Barry Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6452–6453. b) K. Koide, M. E. Bunnage, L. G. Paloma, J. R. Kanter, S. S. Taylor, L. L. Brunton, K.C. Nicolaou, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 601–608. c) V. Pande, M. J. Ramos, F. Gago, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 638–645. d) N. Narayana, T. C. Diller, K. Koide, M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, L. L. Brunton, N.-H. Xuong, L. F. Ten Eyck, S. S. Taylor, *Biochem.* **1999**, *38*, 2367–2376.
- [15] a) S. Uyeo, H. Irie, H. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 768–770. b) H. Harada, H. Irie, N. Masaki, K. Osaki, S. Uyeo, *Chem. Comm.* **1967**, 460–462. c) C. Chen, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6236–6240.
- [16] a) H. C. Neu, *Pharmacotherapy* **1985**, *5*, 1–10. b) L. E. Nicolle, *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *46*, 35–39. c) W. Graninger, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2003**, *22*, 73–78.
- [17] a) K. Kondo, H. Ogawa, H. Yamashita, H. Miyamoto, M. Tanaka, K. Nakaya, K. Kitano, Y. Yamamura, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Mori, M. Tominaga, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1743–1754. b) Y. Torisawa, T. Furuta, T. Nishi, S. Aki, J. Minamikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6455–6458. c) R. W. Schrier, P. Gross, M. Gheorghide, T. Berl, J. G. Verbalis, F. S. Czerwiec, C. Orlandi, *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 2099–2112. d) R. M. Hays, *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 2146–2148. e) G. Decaux, A. Soupart, G. Vassart, *Lancet* **2008**, *371*, 1624–1632.
- [18] a) J. G. Berger, W. K. Chang, J. W. Clader, D. Hou, R. E. Chipkin, A. T. McPhail, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1913–1921. b) C.-Y. Chou, J. Agin-Liebes, S.-H. Kuo, *Heliyon* **2023**, *9*, e12874. c) D. L. Gilbert, C. L. Budman, H. S. Singer, R. Kurlan, R. E. Chipkin, *Clin. Neuropharmacol.* **2014**, *37*, 26–30. d) D. L. Gilbert, T. K. Murphy, J. Jankovic, C. L. Budman, K. J. Black, R. M. Kurlan, K. A. Coffman, J. T. McCracken, J. Juncos, J. E. Grant, R. E. Chipkin, *Mov. Disord.* **2018**, *33*, 1272–1280. e) A. E. Cavanna, *Expert Opin. Pharmacother.* **2022**, *23*, 1523–1533.
- [19] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387–4388.
- [20] B. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.
- [21] B. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649–1651.
- [22] B. M. Trost, R. Radinov, E. M. Grenzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879–7880.

- [23] M. Yoshida, S. Yano, S. Hara, *Synthesis* **2016**, *49*, 1295–1300.
- [24] M. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12821–12826.
- [25] R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, *Handbook of Metathesis, Vol. 1: Catalyst Development and Mechanism*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [26] V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 545–560.
- [27] D. Astruc, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42–56.
- [28] a) S. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975. b) G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857. c) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181. d) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [29] R. H. Grubbs, D. J. O’Leary, *Handbook of Metathesis, Vol. 2: Applications in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [30] a) D. J. O’Leary, H. E. Blackwell, R. A. Washenfelder, K. Miura, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1091–1094. b) A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
- [31] a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956. b) T.-L. Choi, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1317–1319. c) T.-L. Choi, C. W. Lee, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417–10418. d) A. K. Chatterjee, F. D. Toste, T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 634–637.
- [32] a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179. b) H. R. Hoveyda, M. Vézina, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2113–2116. c) R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, J.-L. Dubois, J.-L. Couturier, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2009**, *11*, 152–155. d) S. Imhof, S. Randl, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2001**, 1692–1693.
- [33] a) J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Die Makromolekulare Chemie* **1970**, *141*, 161–176. b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
- [34] a) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4207–4209. b) K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525–8527. c) G. C. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O’Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378–8387. d) R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158–165. e) M. M. Flook, A. J. Jiang,



- R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7962–7963. f) S. J. Meek, R. V. O'Brien, J. Llaveria, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *471*, 461–466.
- [35] M. Völkert, K. Uwai, A. Tebbe, B. Popkirova, M. Wagner, J. Kuhlmann, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12749–12758.
- [36] H. Shibuya, K. Ohashi, N. Narita, K. Hori, H. Kawanishi, T. Ishida, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2113–2120.
- [37] A. Hosokawa, J. W. Wollack, Z. Zhang, L. Chen, G. Barany, M. D. Distefano, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 345–354.
- [38] a) V. J. Davisson, A. B. Woodside, C. D. Poulter, *Methods in Enzymology* **1985**, *110*, 130–144. b) V. J. Davisson, A. B. Woodside, T. R. Nea, K. E. Stremmer, M. Mühlbacher, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4768–4779.
- [39] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 41–46.
- [40] L. F. Tietze, Y. Zhou, E. Töpken, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247–2225.
- [41] Y. Jianming, Z. Huili, Y. Xinmin, L. Jingzhou, Y. Jin, L. Shoufu (Aqfluorotech Co. Ltd.), *CN104402879A*, **2015**.
- [42] a) C. M. Pedersen, M. Bols, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 115–122. b) A. F. Casy, M. A. Iorio, A. E. Madani, *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 524–530. c) J. G. Catalano, K. S. Gudmundsson, A. Svolto, S. D. Boggs, J. F. Miller, A. Spaltenstein, M. Thomson, P. Wheelan, D. J. Minick, D. P. Phelps, S. Jenkinson, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *20*, 2186–2190.
- [43] a) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4817–4824. b) C. Mannich, E. Thiele, *Arch. Pharm.* **1915**, *253*, 181–195.
- [44] a) Y. Yoshitomi, H. Arai, K. Makino, Y. Hamada, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11568–11579. b) K. Pal, M. L. Behnke, L. Tong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6205–6208. c) F. Dallacker, W. Jouck, *Z. Naturforsch. B* **1984**, *39*, 1598–1606. d) H. Kawai, S. Okusu, E. Tokunaga, H. Sato, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5043–5046.
- [45] F. Effenberger, V. Null, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1211–1212.
- [46] a) L. A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F. J. Ferrer, C. Zhang, Y. Lee, B. M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Mügge, H. Wenschuh, J. Klose, M. Beyermann, M. Bienert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 457–461. b) A. Dierks, L. Fliegel, M. Schmidtman, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 7164–7175.
- [47] L. Leng, Y. Fu, P. Liu, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11972–11977.

- [48] a) W. T. Robinson, R. H. Cundiff, P. C. Markunas, *Anal. Chem.* **1961**, *33*, 1030–1034. b) T. B. Windholz, D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2555–2557. c) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390–1404.
- [49] a) S. J. Rhoads, R. D. Reynolds, R. Raulins, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2889–2892. b) S. J. Rhoads, R. W. Hasbrouck, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 3557–3570. c) R. R. Whitney, D. A. Jaeger, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 769–773. d) K. v. Auwers, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, *61*, 408–416. e) S. R. Best, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, *95*, 685–714.
- [50] a) J. C. Sheehan, P. A. Cruickshank, G. L. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525–2528. b) M. Goodman, G. W. Kenner, *Adv. Protein Chem.* **1957**, *12*, 465–638. c) W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798.
- [51] K. Harada, J. Mizukami, T. Watanabe, G. Mori, M. Ubukata, K. Suwa, S. Fukuda, T. Negoro, M. Sato, T. Inaba, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 373–379.
- [52] C. Uyeda, A. R. Rötheli, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9947–9950.
- [53] K. Kato, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3315–3326.
- [54] F. Maertens, S. Toppet, F. Compennolle, G. J. Hoornaert, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2707–2714.

## 8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAA	asymmetrische allylische Alkylierung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
Ala	Alanin
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Bros	4-Bromphenylsulfonyl
brsm	based on recovered starting material
c	Konzentration
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DIPEA	Ethyldiisopropylamin
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	Stoffmengenäquivalent
ESI	Elektrosprayionisation
eV	Elektronenvolt
GI	Benzylidendichlorobis(tricyclohexylphosphan)ruthenium(II)
GII	Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro-(tricyclohexylphosphan)ruthenium(II)
GIII	Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]bis(3-brompyridin)dichlororuthenium(II)
GC	Gaschromatographie

GCMS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gly	Glycin
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
Hex	Hexangemisch
HGII	[1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro(2-isopropoxybenzyliden)ruthenium(II)
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HR	Hochauflösung
<i>i</i> Bu	Isobutyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
LöMi	Lösungsmittel
m	medium (IR), Multiplett (NMR)
MS	Massenspektrometrie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
m/z	Masse / Ladung
NMR	nuclear magnetic resonance
PG	protecting group
ppm	parts per million
Pyr	Pyridin
R	Rest
RaNi	Raney-Nickel
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
s	strong (IR), Singulett (NMR)
t	Triplett (NMR), Zeit
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl

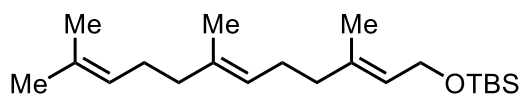
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TE	Benzylidendichloro[4,5-dimethyl-1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden](tricyclohexylphosphan)ruthenium(II)dichlorid
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
V	Volumen
vs	very strong (IR)
w	weak (IR)
Y	Ausbeute

## 9 VERÖFFENTLICHUNGEN

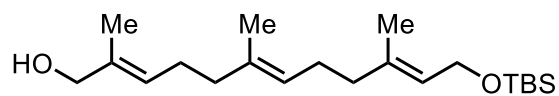
Im Rahmen dieser Dissertation sind folgende Publikationen entstanden:

1. Nicole Ahrens, Enno Aeissen, Anka Lippe, Ulrike Janssen-Bienhold, Jens Christoffers, Karl-Wilhelm Koch, *ACS Chem. Neurosci.* **2021**, 12, 1824–1832.
2. Enno Aeissen, Aaron R. von Seggern, Marc Schmidtmann, Jens Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300180.

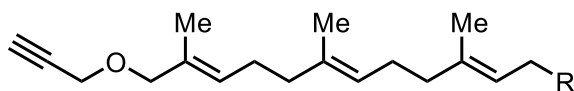
10 LISTE DER SYNTHETISIERTEN VERBINDUNGEN



35, S. 47



34, S. 48

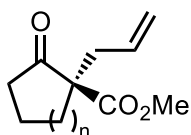


32, R = OTBS, S. 49

41, R = OH, S. 50

40, R = Br, S. 50

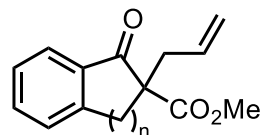
4, R =  $\text{OP}_2\text{O}_6(\text{NH}_4)_3$ , S. 51



n = 1, 36a, S. 52

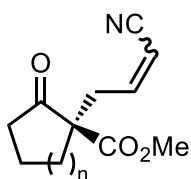
n = 2, 36b, S. 53

n = 3, 36c, S. 54



n = 1, 36d, S. 55

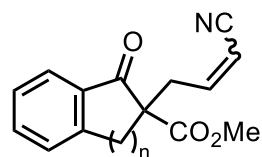
n = 2, 36e, S. 55



n = 1, 37a, S. 58

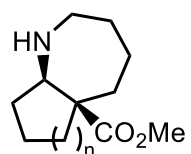
n = 2, 37b, S. 58

n = 3, 37c, S. 59



n = 1, 37d, S. 60

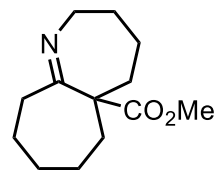
n = 2, 37e, S. 61



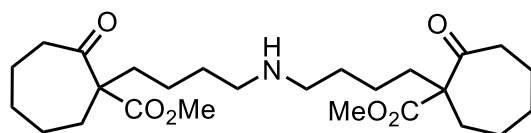
n = 1, 39a, S. 62

n = 2, 39b, S. 63

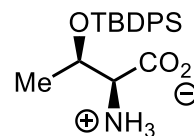
n = 3, 39c, S. 64



45, S. 66

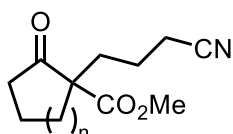


44, S. 65

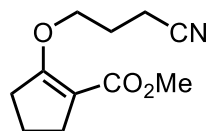


18, S. 66

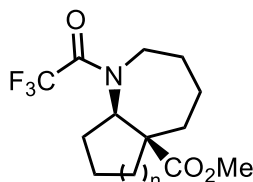
LISTE DER SYNTHETISIERTEN VERBINDUNGEN



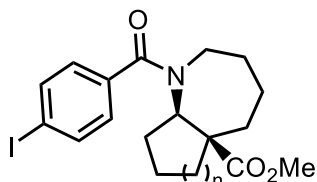
$n = 1$ , **43a**, S. 56  
 $n = 2$ , **43b**, S. 64



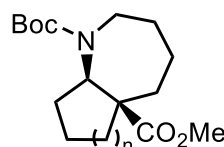
**62**, S. 57



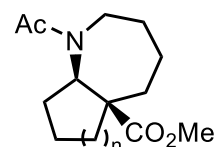
$n = 1$ , **48a**, S. 67  
 $n = 2$ , **48b**, S. 68  
 $n = 3$ , **48c**, S. 69



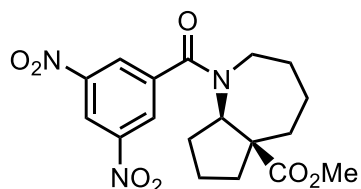
$n = 1$ , **49a**, S. 71  
 $n = 2$ , **49b**, S. 72  
 $n = 3$ , **49c**, S. 73



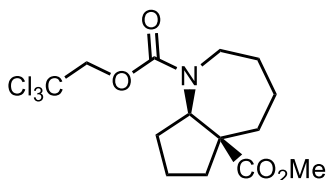
$n = 1$ , **50a**, S. 74  
 $n = 2$ , **50b**, S. 75  
 $n = 3$ , **50c**, S. 76



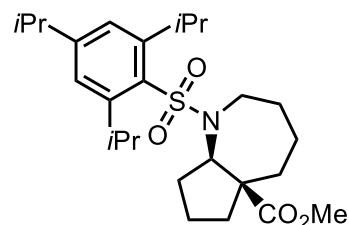
$n = 1$ , **51a**, S. 77  
 $n = 2$ , **51b**, S. 78  
 $n = 3$ , **51c**, S. 79



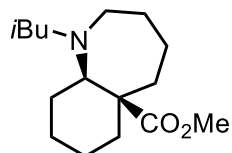
**57**, S. 80



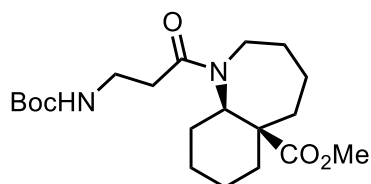
**58**, S. 81



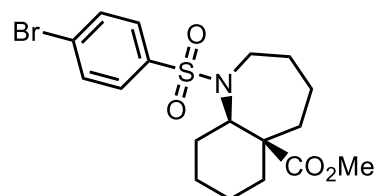
**59**, S. 81



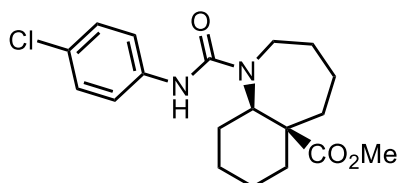
**52**, S. 82



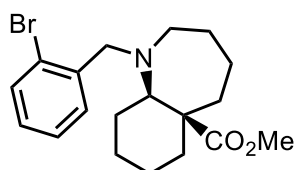
**53**, S. 83



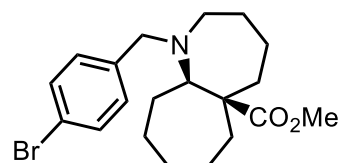
**54**, S. 84



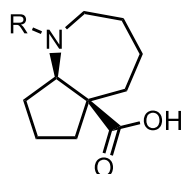
**55**, S. 85



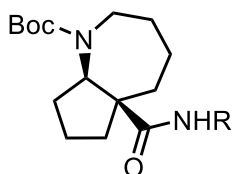
**56**, S. 86



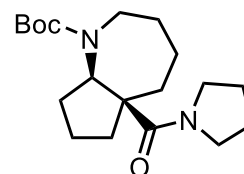
**60**, S. 87



R = Ac, **61a**, S. 88  
 R = Boc, **61b**, S. 89



R = H, **63**, S. 90  
 R = Bn, **64**, S. 91  
 R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt, **65**, S. 92  
 R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu, **66**, S. 93  
 R = CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, **68**, S. 95  
 R = NHPh, **69**, S. 96



**67**, S. 94



## **11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Oldenburg, den 12.12.2023

Enno Aeissen