

Organische Chemie

Enantiomerenangereicherte, lithiierte *S*-Allylmonothiocarbamate –
Synthese, Eigenschaften und Reaktionsweise

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

FELIX MARR

aus Hamburg

Münster 2001

Dekan: Prof. Dr. W. Lange

Erster Gutachter: Prof. Dr. D. Hoppe

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. H. J. Schäfer

Tag der mündlichen Prüfungen: 16., 17. und 18.10.2001

Tag der Promotion: 18.10.2001

To do one's Ph.D. will usually take three years,
but you can add one more year for every Sulphur in it.

A. G. M. Barrett, ESOC 12, 07/2001.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Mai 1998 bis Juli 2001 im Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. D. Hoppe angefertigt.

Diese Arbeit wurde durch ein Doktoranden-Stipendium der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. D. Hoppe, danke ich für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die gewährten Freiheiten bei der Gestaltung der Arbeit und die stimulierenden Diskussionen.

Für die freundlichst gewährte Kooperation an der Universität Marburg danke ich Herrn. Prof. Dr. G. Boche und seinen Mitarbeitern.

Herrn Prof. Dr. S. Grimme danke ich für die quantenchemischen Berechnungen.

Herrn Dr. Siegfried R. Waldvogel gilt mein Dank für sein fundiertes und kurzweiliges Seminar.

Danken möchte ich Herrn cand. chem. Christian Diderich für die engagierte Mitarbeit an der Untersuchung der *S*-Pentenylmonothiocarbamate im Rahmen seines Forschungspraktikums. Meinen Forschungspraktikanten Kathrin Butzek, Stefan Elbers, Daniel Löckemann und Sebastian Schrot sei für ihre Beiträge gedankt.

Danken möchte ich Herrn Manfred Küpper und Frau Cornelia Linz für die außergewöhnlich schnelle Aufnahme der Massenspektren; dieser Dank gilt auch Herrn Dr. Heinrich Luftmann und Frau Bärbel Wippich. Herrn Dr. Klaus Bergander, Frau Karin Voß und Herrn Dieter Kaiser danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren und für die zuvorkommende Hilfe bei Sondermessungen. Für die Lösung der Röntgenstrukturanalysen gilt besonderer Dank Herrn Dr. Roland Fröhlich und Frau Birgit Wibbeling. Frau Karin Gottschalk und Frau Doris Wingbergmühle danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Frau Karin Veldmann und Herrn Dr. Holger Frank danke ich für die stete Hilfsbereitschaft in organisatorischen Belangen.

Dem Arbeitskreis danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die geselligen Stunden; besonderer Dank gilt dabei Dr. Markus Brüggemann, Dr. Alexander Deiters, Dr. Martin Oestreich und Carsten Schultz-Fademrecht.

Danken möchte ich auch Eike Nickel für die Freundschaft und die wenigen, aber immer sehr erbaulichen Stunden unserer Treffen nach unserer gemeinsamen Studienzzeit.

Meinen Eltern – vor allem meiner Mutter – und Verwandten danke ich besonders für die stete nicht wissenschaftliche Förderung und Anteilnahme am Fortgang meines Studiums. Auch meiner Freundin Gabriele Gralla gilt dieser Dank für ihre Unterstützung in den letzten Monaten. Ihnen allen ist diese Arbeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 THEORETISCHER TEIL

1.1 Einleitung	1
1.2 Zielsetzung	14
1.3 Monothiocarbamidsäurecycloalkenylester	15
1.3.1 Synthese bekannter <i>O</i> -Ester und deren Umlagerung.....	15
1.3.1.1 Cyclohex-2-enyl- <i>N,N</i> -diethylmonothiocarbamat.....	16
1.3.1.2 Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat.....	18
1.3.2 Übertragung der Synthesesequenz auf <i>N</i> -Isopropylmonothiocarbamate	19
1.3.3 Synthese von enantiomerenangereichertem Cyclohex-2-enol (37).....	21
1.3.3.1 Reduktion von Cyclohex-2-enon (53).....	22
1.3.3.2 Cyclohexenoxid-Umlagerung nach ASAMI.....	23
1.3.3.3 Cyclohexenoxid-Umlagerung nach SINGH	25
1.3.3.4 Cyclohexenoxid-Umlagerung nach ANDERSSON.....	27
1.3.3.5 Enzymatische kinetische Racematspaltung einer Cyclohex-2-enol-Vorstufe.....	29
1.3.3.6 Fazit.....	35
1.3.4 Umlagerung eines Monothiocarbamidsäure- <i>O</i> -esters in seinen <i>S</i> -Ester	36
1.3.4.1 Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Umlagerung.....	37
1.3.4.2 Versuch der Verbesserung der Enantiospezifität durch Pd(II)-Katalyse	39
1.3.5 Fazit	40
1.4 Über elektrophile Substitutionen an lithiierten Allylcarbamat	40
1.5 Elektrophile Substitution an lithiierten Cycloalk-2-enyl-<i>N</i>-isopropylmonothiocarbamat	42
1.5.1 Deuterierungen des Monothiocarbamates <i>rac</i> - 42	42
1.5.1.1 Erste Experimente zur Bestimmung der konfigurativen Stabilität der dilithiierten Spezies 45	46
1.5.1.2 Fazit.....	47
1.5.2 Silylierung des Monothiocarbamates <i>rac</i> - 42	47
1.5.2.1 Fazit.....	49
1.5.3 Stannylierung des Monothiocarbamates 42	50
1.5.3.1 Fazit.....	50
1.5.4 Einführung einer Carbonylgruppe in γ -Position.....	51
1.5.4.1 Fazit.....	53
1.5.5 Methylierung des Monothiocarbamates 42	54
1.5.5.1 Methylierung des Monothiocarbamates <i>rac</i> - 42	54
1.5.5.2 Methylierungen von enantiomerenangereichertem Monothiocarbamat 42	56
1.5.5.3 Variation von Reaktionszeit und Temperatur	58

1.5.5.4 Fazit.....	60
1.5.6 Diskussion des Racemisierungsmechanismus.....	61
1.5.6.1 Fazit.....	65
1.5.7 Alkylierungen des enantiomerenangereicherten Monothiocarbamates 42	66
1.5.8 Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Alkylierung von 45	69
1.5.9 Variation der Ringgröße.....	70
1.5.9.1 Synthese von <i>S</i> -Cyclohept-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (167).....	70
1.5.9.2 Methylierung des Monothiocarbamates 167	73
1.5.9.3 Fazit.....	75
1.6 Einfluss der Carbamoylgruppe.....	75
1.6.1 Palladium(0)-katalysierte Umlagerungen.....	75
1.6.1.1 Umlagerung des <i>N</i> -Isopropylmonothiocarbamates <i>rac</i> - 44	77
1.6.1.2 Fazit.....	78
1.6.2 Über Cyclopent-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamate.....	78
1.6.2.1 Elektrophile Substitution am Monothiocarbamat <i>rac</i> - 180	79
1.6.2.2 Fazit.....	79
1.6.3 Methylierung des Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamates 41	79
1.6.3.1 Beweis des stereochemischen Verlaufs durch Konfigurationsaufklärung am Thiol 188	82
1.6.3.2 Fazit.....	83
1.6.4 Synthese und Lithiierung des <i>N</i> - <i>tert</i> -Butylmonothiocarbamates 190	84
1.6.4.1 Fazit.....	85
1.6.5 <i>N,N</i> -Dialkylmonothiocarbamate 196 und 198	85
1.6.6 Elektrophile Substitutionen an den <i>N,N</i> -Dialkylmonothiocarbamaten 196 und 198	87
1.6.6.1 Methylierung des Monothiocarbamates (<i>S</i>)- 196	89
1.6.6.2 Beweis des stereochemischen Verlaufs durch Konfigurationsaufklärung.....	89
1.6.6.3 Fazit.....	90
1.7 Addition von Aldehyden und Ketonen an lithiierte <i>S</i>-Cyclohex-2-enylmono- thiocarbamate.....	91
1.7.1 Addition von Aldehyden an das lithiierte Monothiocarbamat <i>rac</i> - 42	91
1.7.1.1 Versuche zur diastereoselektiven Thio-Homoaldolreaktion.....	92
1.7.2 Addition von Ketonen an lithiierte Cyclohex-2-enylthiocarbamate.....	93
1.7.2.1 Ausgehend von den Thiocarbamaten 42 und 196	93
1.7.2.2 Ausgehend vom Monothiocarbamat 41	95
1.7.3 Übergangsmetall-katalysierte Kupplung der Ketonaddukte.....	96
1.7.4 Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Ketonaddition.....	97
1.7.5 Fazit.....	101

1.8 Racematspaltung durch Methylierung der Dianionen <i>rac</i>-45 und <i>rac</i>-185 in Gegenwart chiraler Diamine	101
1.8.1 Einleitung	101
1.8.2 Synthese der Diamine	103
1.8.3 Methylierung der <i>N</i> -Monoalkylmonothiocarbamate	105
1.8.3.1 Methylierungen von <i>rac</i> -41	105
1.8.3.2 Methylierungen von <i>rac</i> -42	107
1.8.4 Fazit	110
1.9 Acyclische Monothiocarbamidsäurealkenylester	110
1.9.1 Synthese der acyclischen <i>sec</i> -Allylmonothiocarbamate	110
1.9.1.1 Umlagerung unter deracemisierender Pd(0)-Katalyse	113
1.9.1.2 Fazit	114
1.9.2 Lithiierung acyclischer Monothiocarbamidsäurealk-2-enylester	114
1.9.2.1 Deuterierung der Thiocarbamate <i>rac</i> -235 und <i>rac</i> -237	114
1.9.2.2 Methylierung des lithiierten Thiocarbamates <i>rac</i> -235	116
1.9.2.3 Homoaldoladdition mit den lithiierten Thiocarbamaten <i>rac</i> -235 und <i>rac</i> -237	117
1.9.2.4 Fazit	125
1.10 Zusammenfassung	126
2 EXPERIMENTELLER TEIL	
2.1 Allgemeines	135
2.1.1 Allgemeine Arbeitsweise	135
2.1.2 Solventien und Reagenzien	135
2.1.2.1 Lösungsmittel	135
2.1.2.2 Amine	136
2.1.2.3 Alkylolithium- und GRIGNARD-Basen	137
2.1.2.4 Feinchemikalien-Reagenzien	138
2.1.3 Besondere Reagenzien	138
2.1.3.1 <i>sec</i> -Butyl ⁶ lithium	138
2.1.3.2 Borhydrid-Austauscherharz (BER)	139
2.1.3.3 TiCl _n (<i>i</i> -PrO) _{4-n}	139
2.1.3.4 Fluordimethoxyboran	139
2.1.3.5 LiAlH ₄ in Diethylether	139
2.1.4 Chromatographische Methoden	140
2.1.4.1 Dünnschichtchromatographie	140
2.1.4.2 Präparative chromatographische Trennungen	141
2.1.4.3 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	141
2.1.4.4 Gaschromatographische Analysen	142
2.1.5 Spektroskopische Untersuchungen	143

2.1.5.1	Massenspektrometrie.....	143
2.1.5.2	UV-Vis-Spektroskopie.....	144
2.1.5.3	Infrarotspektroskopie.....	144
2.1.5.4	NMR-Spektroskopie.....	144
2.1.6	Physikalische Daten.....	145
2.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	145
2.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbamoylierung von Allylalkoholen mit Isothiocyanaten (AAV 1).....	146
2.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbamoylierung von Allylthiolen mit <i>N,N</i> -Dialkylcarbamoylechloriden (AAV 2).....	146
2.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur thermisch aktivierten Umlagerung von <i>N</i> -Monoalkylmonothiocarbamidsäure- <i>O</i> -estern (AAV 3).....	146
2.2.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd(0)-katalysierten Umlagerung von <i>N</i> -Monoalkylmonothiocarbamidsäure- <i>S</i> -estern (AAV 4).....	147
2.2.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Deuterierungsexperimenten (AAV 5).....	147
2.2.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift zu elektrophilen Substitutionen an dilithiierten <i>N</i> -Monoalkylmonothiocarbamidsäure- <i>S</i> -estern (AAV 6).....	148
2.2.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift zu elektrophilen Substitutionen an lithiierten <i>N,N</i> -Dialkylmonothiocarbamidsäure- <i>S</i> -estern (AAV 7).....	148
2.3	Verbindungen aus Literaturvorschriften	149
2.4	Enantiomerenangereicherte Allylalkohole.....	151
2.4.1	Synthese von Cyclohex-2-en-1-ol (37).....	151
2.4.1.1	Durch enzymatische kinetische Racematspaltung.....	151
2.4.1.1.1	<i>trans</i> -2-Phenylthiocyclohexan-1-ol (87).....	151
2.4.1.1.2	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>trans</i> -2-Phenylthiocyclohexylacetat ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 88).....	152
2.4.1.1.3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-Phenyl-(2-acetyloxycyclohexyl)-sulfoxid ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 89).....	153
2.4.1.1.4	(<i>R</i>)-Cyclohex-2-enylacetat ((<i>R</i>)- 90).....	154
2.4.1.1.5	(<i>R</i>)-Cyclohex-2-en-1-ol ((<i>R</i>)- 37) durch Verseifung von (<i>R</i>)- 90	156
2.4.1.1.6	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-Phenyl-(2-hydroxycyclohexyl)-sulfoxid ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 93).....	156
2.4.1.1.7	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>trans</i> -2-Phenylthiocyclohexylacetat ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 88).....	157
2.4.1.1.8	(<i>S</i>)-Cyclohex-2-en-1-ol ((<i>S</i>)- 37) durch reduktive Deblockierung von (<i>S</i>)- 90	158
2.4.1.2	Durch asymmetrische Deprotonierung von Cyclohexenoxid mit chiralen Lithiumamiden.....	159
2.4.2	(<i>S</i>)-Cyclohex-2-en-1-thiol ((<i>S</i>)- 57).....	159
2.4.2.1	Durch Hydrolyse von (<i>S</i>)- <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat ((<i>S</i>)- 41).....	159
2.5	Carbamoylierungen	160
2.5.1	<i>N</i> -Monoalkylmonothiocarbamidsäure- <i>O</i> -ester.....	160
2.5.1.1	<i>rac</i> - <i>O</i> -Cyclopent-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 179).....	160
2.5.1.2	<i>rac</i> - <i>O</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 40).....	160

2.5.1.3	<i>O</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (44).....	162
2.5.1.4	<i>O</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N-tert</i> -butylmonothiocarbamat (189).....	164
2.5.1.5	<i>O</i> -Cyclohept-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (166).....	166
2.5.1.6	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>O</i> -1-Methylbut-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 234)	167
2.5.1.7	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>O</i> -1-Methylbut-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 236)	169
2.5.1.8	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>O</i> -1-Propylhex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 241).....	170
2.5.2	<i>N</i> -Monoalkylmonothiocarbamidsäure- <i>S</i> -ester.....	171
2.5.2.1	<i>rac</i> - <i>S</i> -Cyclopent-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 180)	171
2.5.2.2	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>S</i> -1,3-Diphenylprop-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 154).....	172
2.5.2.3	(<i>S</i>)- <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat ((<i>S</i>)- 42).....	174
2.5.3	<i>N,N</i> -Dialkylmonothiocarbamidsäure- <i>S</i> -ester.....	175
2.5.3.1	<i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N,N</i> -diisopropylmonothiocarbamat (196).....	175
2.5.3.2	<i>rac</i> - <i>S</i> -(Cyclohex-2-enyl)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin- 3-thiocarboxylat (<i>rac</i> - 198)	177
2.6	Monothiocarbamidsäure-<i>O/S</i>-ester-Umlagerungen	178
2.6.1	Thermisch aktivierte Umlagerungen	178
2.6.1.1	<i>rac</i> - <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 41)	178
2.6.1.2	<i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (42).....	180
2.6.1.3	<i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N-tert</i> -butylmonothiocarbamat (190).....	182
2.6.1.4	<i>S</i> -Cyclohept-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (167).....	183
2.6.1.5	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>S</i> -(1-Methylbut-2-enyl)- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 235).....	185
2.6.1.6	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>S</i> -(1-Methylbut-2-enyl)- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 237).....	186
2.6.1.7	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>S</i> -(1-Propylhex-2-enyl)- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 242) und 244	188
2.6.2	Palladiumkatalysierte Umlagerungen.....	190
2.6.2.1	Von <i>O</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (44) zu 42	190
2.6.2.2	Deracemisierung von <i>rac</i> - 40 zu (<i>S</i>)- 41	191
2.6.2.3	Deracemisierung von <i>rac</i> - 44 zu (<i>S</i>)- 42	192
2.6.2.4	Deracemisierung von <i>rac</i> - 234 zu (<i>R</i>)- 235	193
2.6.2.5	Deracemisierung von <i>rac</i> - 236 zu (<i>R</i>)- 237	194
2.7	Elektrophile Substitutionen an dilithiierten <i>S</i>-Cycloalk-2-enyl- <i>N</i>-monoalkylmonothiocarbamaten	195
2.7.1	Deuterierungsexperimente.....	195
2.7.1.1	Von 42 ; <i>rac</i> - 115 , <i>rac</i> - 116 und 117	195
2.7.1.2	Von 190 ; <i>rac</i> - 191 und <i>rac</i> - 192	199
2.7.1.3	Von 167 ; <i>rac</i> - 275 und <i>rac</i> - 276	201
2.7.2	Silylierung von <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (42).....	202
2.7.2.1	Mit Trimethylsilylchlorid; <i>rac</i> - 119 , <i>rac</i> - 118 und <i>rac</i> - 121	202
2.7.3	Stannylierungen von <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (42)..	205
2.7.3.1	Mit Tributylzinnchlorid; <i>rac</i> - 124	205

2.7.3.2	Versuch der Umsetzung mit Trimethylzinnchlorid	206
2.7.4	Einführung einer Carbonylgruppe in γ -Position am <i>rac</i> - <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 42)	207
2.7.4.1	Mit Kohlendioxid; <i>rac</i> - 130	207
2.7.4.2	Mit Pivalinsäurechlorid; <i>rac</i> - 128 und <i>meso</i> -/ <i>rac</i> -(<i>R,R</i>)- 129	208
2.7.4.3	Versuch der Umsetzung mit Benzoylchlorid	211
2.7.4.4	Versuch der Umsetzung mit Benzoesäureanhydrid	212
2.7.4.5	Versuch der Umsetzung mit 2,6-Dimethoxybenzoesäurechlorid	212
2.7.5	Alkylierung von <i>rac</i> - <i>S</i> -Cyclopent-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 180)	213
2.7.5.1	Mit Cinnamylbromid; <i>rac</i> - 181 und <i>rac</i> - 182	213
2.7.6	Alkylierungen von <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (41)	215
2.7.6.1	Mit Methyljodid; 186 und 187	215
2.7.6.1.1	Gemäß der AAV 6	215
2.7.6.1.2	Mit <i>in situ</i> <i>N</i> -Silylierung durch Me ₃ SiCl	218
2.7.6.1.3	Mit <i>in situ</i> <i>N</i> -Silylierung durch TMSOTf	219
2.7.6.1.4	In Gegenwart von LiCl	220
2.7.6.1.5	In Gegenwart von HMPTA	220
2.7.7	Alkylierungen von <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (42)	221
2.7.7.1	Mit Methyljodid; 131a , 132a und 137	221
2.7.7.2	Mit Allylbromid; 131b und 132b	226
2.7.7.3	Mit Benzylbromid; 131c und 132c	229
2.7.8	Alkylierung von <i>S</i> -Cyclohept-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (167)	232
2.7.8.1	Mit Methyljodid; 171 und 172	232
2.7.9	Additionen von Carbonylverbindungen an <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (41)	235
2.7.9.1	Von Aceton; 213 , 214 und 215	235
2.7.10	Additionen von Carbonylverbindungen an <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (42)	239
2.7.10.1	Von Benzaldehyd; <i>syn-rac</i> - 207a und <i>anti-rac</i> - 207a	239
2.7.10.2	Von Isobutyraldehyd; <i>syn-rac</i> - 207b und <i>anti-rac</i> - 207b	241
2.7.10.2.1	Gemäß der AAV 6	242
2.7.10.2.2	Versuch der Umsetzung unter Transmetallierung mit TIPT	244
2.7.10.3	Von Aceton; 211a	245
2.7.10.4	Von Cyclohexanon; 211b	247
2.7.10.5	Von 2-Cyclohexen-1-on; <i>syn/anti-rac</i> - 211c	249
2.7.10.6	Von Benzophenon; 211d	251

2.8 Racematspaltungen unter Verwendung enantiomerenreiner Diaminliganden..	253
2.8.1 Methylierung dilithierter <i>N</i> -Monoalkylmonothiocarbamate <i>rac</i> - 41 und <i>rac</i> - 42	253
2.9 Elektrophile Substitutionen an lithiierten	
<i>N,N</i>-Dialkylcyclohex-2-enylmonothiocarbamaten.....	256
2.9.1 Deuterierungsexperimente.....	256
2.9.1.1 Von 196 ; <i>rac</i> - 200a und <i>rac</i> - 201a	256
2.9.2 Alkylierungen von <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N,N</i> -diisopropylmonothio- carbamat (196).....	257
2.9.2.1 Mit Methyljodid; 200b	257
2.9.2.2 Mit Hexyljodid; <i>rac</i> - 200c	259
2.9.2.3 Mit Benzylbromid; <i>rac</i> - 200d	261
2.9.2.4 Mit Cinnamylbromid; <i>rac</i> - 200e	262
2.9.2.5 Mit Geranyl bromid; <i>rac</i> - 200f	263
2.9.3 Alkylierungen von <i>rac</i> - <i>S</i> -(Cyclohex-2-enyl)-2,2,4,4-tetramethyl- 1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (<i>rac</i> - 198).....	265
2.9.3.1 Mit Hexyljodid; <i>rac</i> - 202c	265
2.9.3.2 Mit Cinnamylbromid; <i>rac</i> - 202e und <i>rac</i> - 203e	266
2.9.4 Addition von Carbonylverbindungen an <i>S</i> -(Cyclohex-2-enyl)- <i>N,N</i> -diisopropylmonothiocarbamat (196).....	269
2.9.4.1 Von Benzophenon; 212d	269
2.10 Elektrophile Substitutionen an dilithiierten acyclischen	
<i>sec</i>-Alk-2-enyl-<i>N</i>-monoalkylmonothiocarbamaten.....	271
2.10.1 Deuterierungsexperimente.....	271
2.10.1.1 Von <i>rac</i> - 235 ; <i>rac</i> - 245 , <i>rac</i> - 246 und 277	271
2.10.1.2 Von <i>rac</i> - 237 ; <i>rac</i> - 247 und <i>rac</i> - 248	274
2.10.2 Alkylierung von <i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>S</i> -(1-Methylbut-2-enyl)- <i>N</i> -methylmonothio- carbamat (<i>rac</i> - 235)	276
2.10.2.1 Mit Methyljodid; <i>rac</i> - 249 und <i>rac</i> - 250	276
2.10.3 Addition von Carbonylverbindungen an <i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>S</i> -(1-Methylbut-2-enyl)- <i>N</i> -methylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 235).....	278
2.10.3.1 Von Aceton; <i>rac</i> - 251a und <i>rac</i> - 252a	278
2.10.3.2 Von Isobutyraldehyd; <i>syn-rac</i> - 255b und <i>anti-rac</i> - 255b	280
2.10.3.3 Von Benzaldehyd; <i>syn/anti-rac</i> - 255c und <i>syn/anti-rac</i> - 256c	282
2.10.3.4 Von Pivalinaldehyd; <i>syn-rac</i> - 255d , <i>anti-rac</i> - 255d , <i>syn-rac</i> - 257d und <i>anti-rac</i> - 257d	286
2.10.4 Addition von Carbonylverbindungen an <i>rac</i> -(<i>E</i>)- <i>S</i> -(1-Methylbut-2-enyl)- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (<i>rac</i> - 237).....	290
2.10.4.1 Von Benzaldehyd; <i>syn-rac</i> - 259c und <i>anti-rac</i> - 259c	290

2.11 Deblockierung der Thiocarbamate	292
2.11.1 1-Methylcyclohex-2-en-1-thiol (188) und 3-Methylcyclohex-2-en-1-thiol (204)	292
2.12 Ni(0)-katalysierte Kupplung	295
2.12.1 1-Methyl-1-(3-methylcyclohex-2-en-1-yl)-ethanol (216)	295
3 ANHANG	
3.1 Abkürzungsverzeichnis	297
3.2 Berechnung des spezifischen Drehwertes des Isoterpineols 216	301
3.3 GC an chiraler Phase	303
3.4 HPLC an chiraler Phase	304
3.5 Röntgenstrukturanalysen	305
3.5.1 <i>S</i> -Cyclohex-2-enyl- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat (42)	305
3.5.2 (<i>S</i>)- <i>S</i> -(1-Methylcyclohex-2-enyl)- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat ((<i>S</i>)- 131a) ..	307
3.5.3 (<i>S</i>)- <i>S</i> -(3-Methylcyclohex-1-enyl)- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat ((<i>S</i>)- 132a) ..	311
3.5.4 (<i>S</i>)- <i>S</i> -(3-Benzylcyclohex-1-enyl)- <i>N</i> -isopropylmonothiocarbamat ((<i>S</i>)- 132c) ...	314
3.5.5 <i>S</i> -[3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-1-enyl]- <i>N</i> -isopropylmonothio- carbamat (211a)	317
3.5.6 <i>S</i> -[3-(1-Hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-cyclohex-1-enyl]- <i>N,N</i> -diisopropyl- monothiocarbamat (212d).....	321
3.5.7 <i>syn-S</i> -(<i>E</i>)-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)- <i>N</i> -methylmonothio- carbamat (<i>syn</i> - 255d) aus <i>syn</i> - 255d	325
3.5.8 <i>syn-S</i> -(<i>E</i>)-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)- <i>N</i> -methylmonothio- carbamat (<i>syn</i> - 255d) aus <i>syn</i> - 257d	328

1 Theoretischer Teil

1.1 EINLEITUNG

Die organische Chemie trägt durch ihre Fähigkeit, verschiedenartige Verbindungen bereitzustellen, zum Erfolg der Forschungsbemühungen der Lebenswissenschaften (*life sciences*) wesentlich bei. Die enantioselektive Synthese als Teilgebiet der stereoselektiven Synthese soll mit möglichst hoher Präferenz nur ein Enantiomer zugänglich machen, das in nachfolgenden biologische Tests in seiner Wirkung mit den anderen Stereoisomeren verglichen werden kann.¹ Dies ist heute gängige Praxis bei der Entwicklung kleiner, pharmakologisch interessanter Wirkstoffe. Dabei werden die Verbindungen mit der anfangs höchsten biologischen Aktivität als Leitstrukturen für die weitere Entwicklung identifiziert und repetitiv zur Verbesserung ihrer Eigenschaften modifiziert und getestet (*fine tuning*). So paßt – als makroskopisches Bild für diese Vorgehensweise – der aus einem enantiomeren Paar Schuhe zum linken Fuß korrekt gewählte Schuh (aktive Verbindung) auch nur in der richtigen Größe (Leitstruktur) und optimalen Form (*fine tuning*) richtig gut.

Die organische Synthese komplexer Strukturen nutzt verschiedene Konzepte² und hat generell in den letzten Jahren durch die zunehmende Erweiterung des Repertoires an Transformationen eine wahre Blüte erlebt.³ Die kompliziertesten Strukturen können durch das Prinzip der Retrosynthese auf einfache Bausteine – die Synthone – zurückgeführt werden.⁴ Immer mehr Erkenntnisse über die Möglichkeiten und Grenzen der stereoselektiven Synthese mit diesen Synthonen werden gewonnen; auch die Arbeitsgruppe HOPPE beschäftigt sich intensiv mit chiralen d¹-, d³- und a¹-Synthonen.^{5,6}

Für die enantioselektive Synthese haben α -Heteroatom-substituierte, enantiomerenangereicherte Alkyllithiumverbindungen als chirale Carbanionenäquivalente einige Bedeutung erlangt.^{5,7} Die elektrophile Substitution an diesen d¹-Synthonen erfolgt in der Regel stereospezifisch unter Stereoretention der Konfiguration am metalltragenden Kohlenstoffatom. Für

¹ Einführung zur Stereoisomerie in E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, J. Wiley & Sons, NY, **1994**, Kap. 3.

² Die EPC-Synthese nach SEEBACH; siehe D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320.

³ Übersichten in a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44; b) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, *J. Chem. Ed.* **1998**, 1225; c) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.

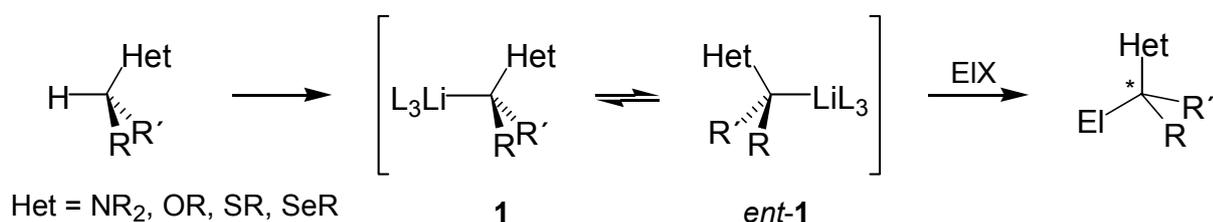
⁴ E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, J. Wiley & Sons, NY, **1989**.

⁵ Übersichten in a) D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *101*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; b) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, M. Paetrow, H. Ahrens, J. Schwerdtfeger, P. Sommerfeld, J. Haller, W. Guanieri, S. Kolczewski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 613.

⁶ a) I. Hoppe, D. Hoppe, C. Wolf, E. Egert, R. Herbst, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 65; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 67; b) M. Brüggemann, C. Holst, D. Hoppe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 647.

⁷ Übersichten in a) P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552; b) V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 185; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 175.

eine breite synthetische Verwendbarkeit ist die Konfigurationsstabilität der Ionenpaare **1** und *ent-1* entscheidend (Schema 1.1.1).



Schema 1.1.1: Konzept der stereoselektiven Synthese über α -Heteroatom-substituierte, enantiomerenangereicherte Alkyllithiumverbindungen. L steht für die Koordination eines monodentaten Donorliganden; aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im folgenden i.d.R. auf diese Verdeutlichung der Ligandensphäre verzichtet.

Die konfigurative Stabilität der Carbanionen in diesen Ionenpaaren hängt vom Lösungsmittel, der Temperatur, den Substituenten und der Art des Heteroatoms ab. So wurden einige α -Oxy- und α -Amino-substituierte Lithium-Carbanionpaare mit einer für die organische Synthese nutzbaren konfigurativen Stabilität gefunden.⁸ Im Gegensatz dazu sind α -Thio-^{9,10,11,12} und α -Seleno-tragende^{11,13,14} Carbanionen in Lithium-Carbanionpaaren selbst bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ konfiguratив labil.

SEEBACH wies immer wieder auf den Einfluß des Kations und der Struktur der Aggregate carbanionischer Reagenzien auf die Eigenschaften wie Reaktivität und Selektivität hin.¹⁵ Dies wurde einmal mehr durch HOFFMANN et al. an dem bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ konfiguratив labilen α -Lithio-selenid *rac-2* bewiesen. Die Transmetallierung auf Magnesium führte zur Grignard-Spezies *rac-3*, welche unter kinetischer Racematspaltung partiell an einen enantiomerenreinen Aldehyd addiert wurde. Das erhaltene (*S*)- α -Magnesiumselenid (*S*)-**3** erwies sich bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ als bemerkenswert konfiguratив stabil (Schema 1.1.2).^{12,16}

⁸ Bedeutende Beispiele und Referenzen finden sich in den Übersichten Ref. 5, 7.

⁹ a) R. W. Hoffmann, T. Rühl, J. Harbach, *Liebigs Ann.* **1992**, 725; b) H. Ahlbrecht, J. Harbach, R. W. Hoffmann, T. Ruhland, *ibid.* **1995**, 211; c) R. K. Dress, T. Rölle, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 673; d) R. W. Hoffmann, R. K. Dress, T. Ruhland, A. Wenzel, *ibid.* **1995**, 128, 861.

¹⁰ a) H. J. Reich, R. R. Dykstra, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1469; b) H. J. Reich, R. R. Dykstra, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7041; c) H. J. Reich, K. J. Kulicke, *ibid.* **1995**, 117, 6621; d) H. J. Reich, K. J. Kulicke, *ibid.* **1996**, 118, 273.

¹¹ R. W. Hoffmann, M. Julius, F. Chemla, T. Ruhland, G. Frenzen, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6049.

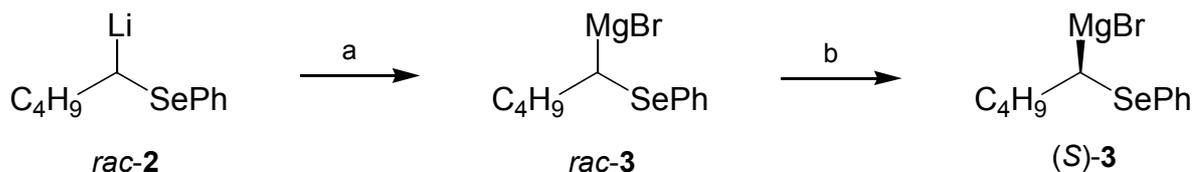
¹² W. Klute, M. Krüger, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 633.

¹³ a) R. W. Hoffmann, M. Julius, K. Oltmann, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7419; b) R. W. Hoffmann, M. Bewersdorf, *Liebigs Ann.* **1992**, 643; c) T. Ruhland, R. Dress, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1467; d) Siehe Ref. 9a,b,d und 10a.

¹⁴ a) W. Klute, R. Dress, R. W. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1409; b) R. W. Hoffmann, W. Klute, R. Dress, A. Wenzel *ibid.* **1995**, 1721; c) R. W. Hoffmann, W. Klute, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 694.

¹⁵ a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624; b) *ibid.* **1990**, 102, 1363; *I.E.* **1990**, 29, 1320.

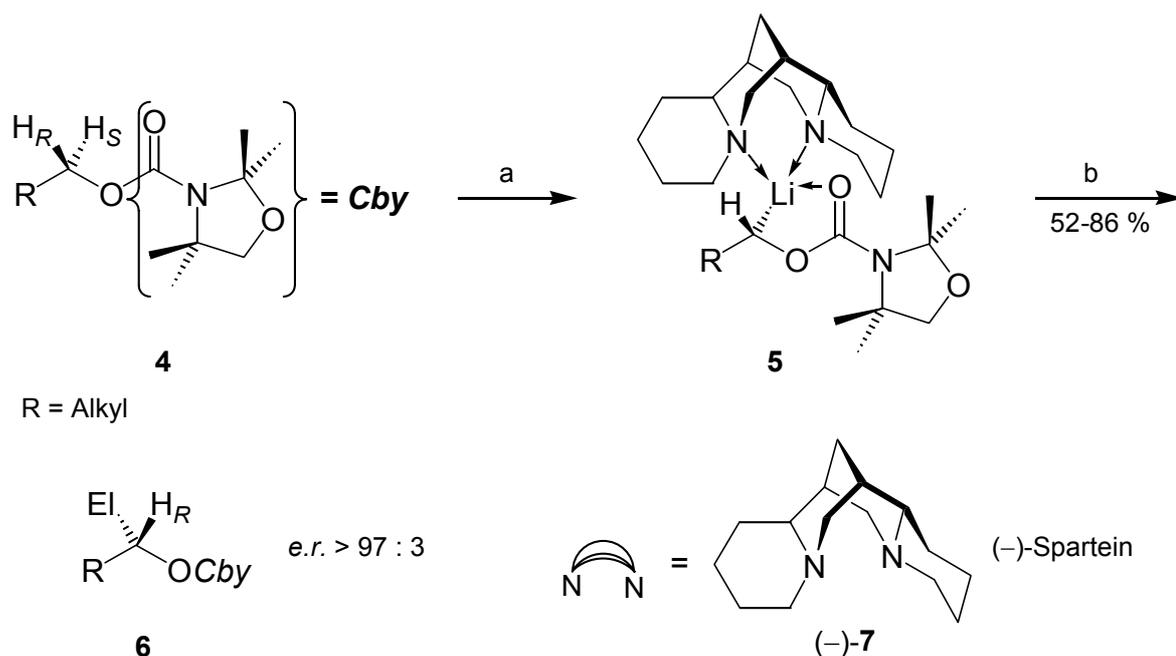
¹⁶ Für ein aus einem diastereomerenreinen α -Thio-sulfoxid erzeugtes enantiomerenreines, konfiguratив stabiles α -Thio-Grignard-Reagenz, siehe P. G. Nell, *New J. Chem.* **1999**, 973.



Schema 1.1.2: Erzeugung eines enantiomerenangereicherten α -Magnesiumselenids nach HOFFMANN.¹² (a) i) MgBr_2 , Ether/Toluol, $-80\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; ii) Solvenswechsel auf CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; (b) 0.6 Äquiv. (*S*)-2-Benzyloxypropanal, MgBr_2 , CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h.

Auch die Art des Schwefel-Substituenten hat Einfluß auf die konfigurative Stabilität. So sind epimerisierungsfreie lithiierte Sulfoxide und Sulfone bekannt.¹⁷

Carbamidsäurealkylester **4** können unter effizienter Differenzierung zwischen den enantiotopen α -Protonen durch den Komplex *sec*-Butyllithium•(-)-Sparteine¹⁸ deprotoniert werden. Dabei wird unter selektiver Ablösung des *pro-S*-Protons das konfiguratив stabile Lithium-Carbanionpaar **5** gebildet, dieses kann nachfolgend unter Retention zu geschützten sekundären Alkoholen **6** elektrophil substituiert werden (Schema 1.1.3).¹⁹



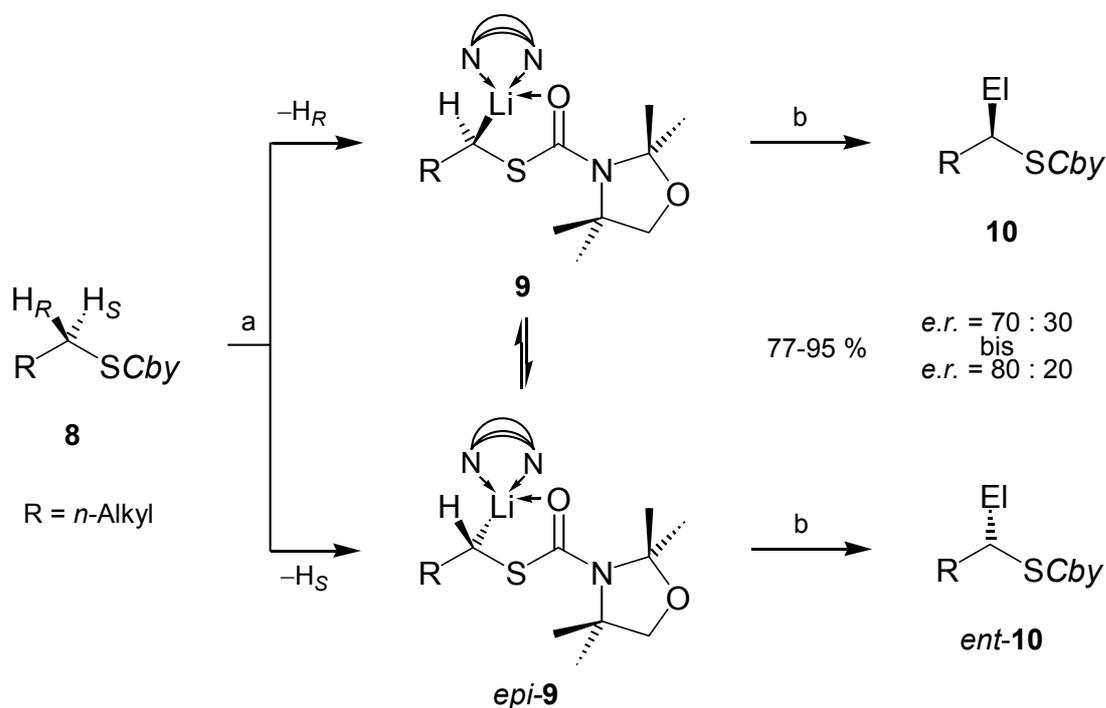
Schema 1.1.3: Asymmetrische Deprotonierung und Substitution von Alkylcarbamaten **4** nach HOPPE und HINTZE.¹⁹ (a) (-)-7, *sec*-Butyllithium, dann **4**, Ether, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h; (b) i) Überschuß EIX = $\text{MeOD/MeI/RCOCl/Me}_3\text{SiCl}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h; ii) H_3O^+ .

¹⁷ z.B. R. Tanikaga, K. Hamamura, K. Hosoya, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 817.

¹⁸ (-)-Sparteine ((-)-7) ist ein in enantiomerenreiner Form vorkommendes natürliches Diamin; siehe a) J. A. Stenhouse, *Ann. Chem. Pharm.* **1851**, 78, 1; b) E. J. Mills, *ibid.* **1863**, 125, 71; c) W. Boczon, *Heterocycles* **1992**, 33, 1101.

¹⁹ a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1422; b) F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 1216; c) F. Hintze, Dissertation, Universität Kiel **1993**.

Die Übertragung dieser Reaktion auf analoge *S*-Alkylmonothiocarbamate **8** ergab Substitutionsprodukte **10** in guten Ausbeuten, jedoch mit nur mäßigen Enantiomerenanreicherungen von *e.r.* = 70 : 30 (40 % *ee*) bis *e.r.* = 80 : 20 (60 % *ee*) (Schema 1.1.4).²⁰ Die Enantiomerenanreicherungen bei der Substitution der Lithium-Carbanionpaare der Thiocarbamate **8** sind also deutlich kleiner, als bei den korrespondierenden Sauerstoffanaloga **4**. Experimente mit deuteriummarkierten Edukten zeigten dafür zwei Gründe auf. Die Differenzierung zwischen den enantiotopen Protonen H_S versus H_R in der kinetisch gelenkten Deprotonierung durch den Komplex (–)-Sparteine•*sec*-Butyllithium ist hier geringer als für die Sauerstoffanaloga **4**. Die Deprotonierung führt daher zum Epimerengemisch der (–)-Sparteine-komplexierten Ionenpaare **9** und *epi*-**9**. Zudem ist das α -thiosubstituierte Carbanion konfiguratv labil, folglich stehen die Komplexe **9** und *epi*-**9** im Gleichgewicht, hier ohne ausgeprägte Gleichgewichtslage. Der Grund für diese Befunde wird in den unterschiedlichen Bindungslängen vermutet.²⁰ Die C-O-Bindung ist mit ca. 140 pm deutlich kürzer als die C-S-Bindung mit ca. 180 pm.²¹ Der Präkomplex der Thiocarbamate **8** mit dem Paar (–)-Sparteine•*sec*-Butyllithium weicht dadurch von dem mit den Carbamaten **4** geformten Präkomplex ab. Zudem weisen die Chelatkomplexe **9** eine geringere Rigidität als die *O*-Analoga **5** auf und können äquilibrieren, sie sind konfiguratv labil.



Schema 1.1.4: Deprotonierung und Substitution von Alkylmonothiocarbamaten.²⁰ (a) (–)-**7**, *sec*-Butyllithium, dann **8**, Ether, –78 °C, 2.5 h; (b) i) Überschuß EIX = MeOD/MeI/RCOCl/Me₃SiCl, –78 °C, 4 h; ii) H₃O⁺.

²⁰ a) B. Kaiser, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 3, 344; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 323; b) B. Kaiser, Dissertation, Universität Münster **1995**.

²¹ M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Ed., J. Wiley & Sons, NY, **2001**, S. 20.

REICH et al. zeigten, daß die Abfangreaktion von Cyclohexyl- α -lithioseleniden **11** mit Elektrophilen schneller erfolgen als deren Epimerisierung (Abbildung 1.1.1). Dies gilt weitgehend auch für die ebenfalls untersuchten α -Thioanaloge.²² HOFFMANN et al. fanden für das acyclische α -Lithioselenid *rac*-**12**, daß die Enantiomerisierung langsamer verläuft als die Abfangreaktion mit einem chiralen Aldehyd.^{11,14a,c} Die chirale Modifikation des Ionenpaares **12** mit dem enantiomerenreinen Diamin (1*R*,2*R*)-**13** führte zu enantiomerenangereicherten Aldehydaddukten, deren Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis (70 : 30) die Gleichgewichtslage der epimeren Komplexe aus **12** und (1*R*,2*R*)-**13** wiedergibt (Abbildung 1.1.1). Entsprechende Befunde wurden auch mit anderen Diaminen erhalten.^{14b}

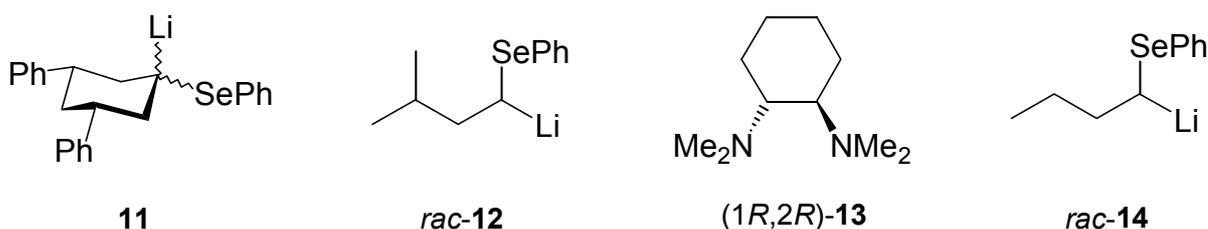
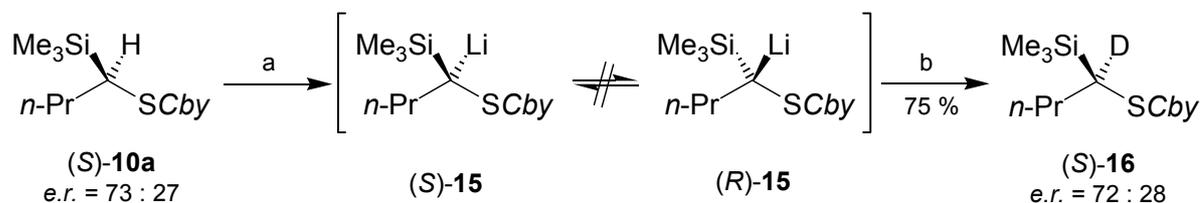


Abbildung 1.1.1: Konfigurativ labile Lithiumalkanide und chiraler Modifikator.

HOFFMANN fand ein übereinstimmendes Verhalten für das Lithiumselenid *rac*-**14** und sein schwefelsubstituiertes Analogon.¹¹ Für die hier vorgestellten und die anderen in dieser Arbeit später untersuchten α -lithiierten Thiocarbamate wird ein zu den gerade beschriebenen Lithiumseleniden identisches Verhalten angenommen. Somit gibt das Enantiomerenverhältnis der Produkte **10** und *ent*-**10** das Epimerenverhältnis der Komplexe **9** und *epi*-**9** wieder. Das aus obiger Reaktion (Schema 1.1.4) mit *e.r.* = 73 : 27 (46 % *ee*) erhaltene Silylierungsprodukt (*S*)-**10a** wurde einer Deuterierung unter Deprotonierung mit *sec*-Butyllithium in Gegenwart des achiralen *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) in Ether unterworfen. Das Deuterierungsprodukt (*S*)-**16** hatte mit *e.r.* = 72 : 28 (44 % *ee*) kaum an Enantiomerenanreicherung verloren. Daraus muß geschlossen werden, daß die tertiäre α -thiosubstituierte carbanionische Spezies (*S*)-**15** bei -78 °C nicht mit ihrem Enantiomer (*R*)-**15** im Gleichgewicht steht (Schema 1.1.5).^{20a}

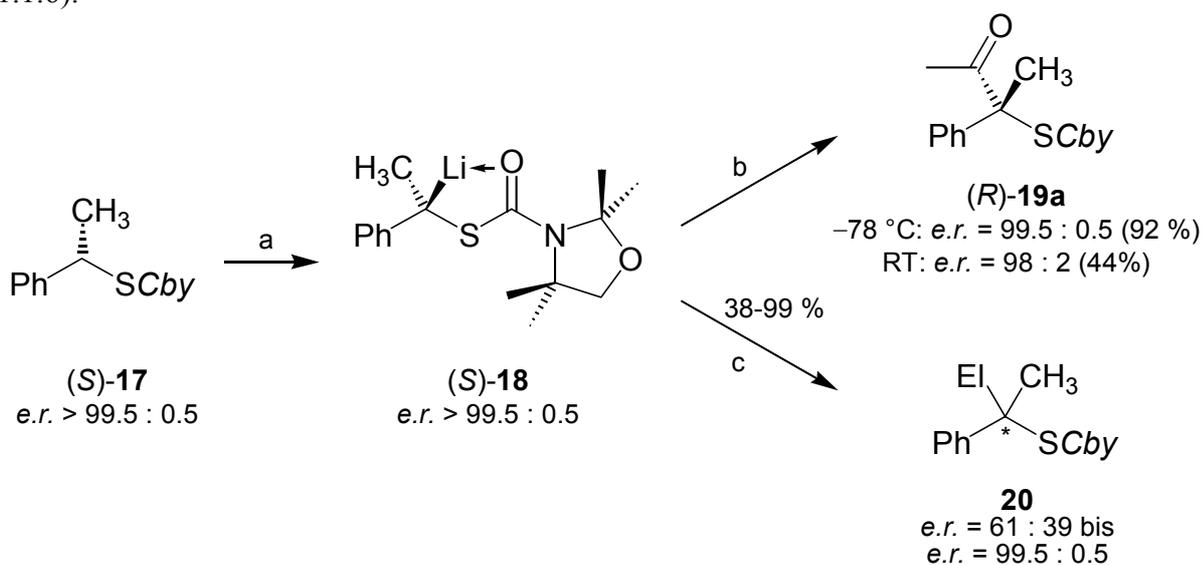


Schema 1.1.5: Nachweis des ersten konfigurationsstabilen α -Thio-lithiumalkanids.^{20a} (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, -78 °C, 2.5 h; (b) i) MeOD, -78 °C; ii) H_3O^+ .

²² H. J. Reich, M. D. Bowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8994; siehe für die 4-*tert*-Butyl-substituierten Analoga auch A. Krief, G. Evrard, E. Badaoui, V. De Beys, R. Dieden, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5635.

Dies ist ein bedeutender Unterschied zu den strukturverwandten sekundären α -thiosubstituierten Lithium-Carbanionpaaren in den Komplexen **9** und *epi-9*. Die carbanionische Spezies (*S*)-**15** ist konfiguratativ stabil. Damit gelang erstmals die Bildung einer konfigurativ stabilen enantiomerenangereicherten α -Thioalkyllithium-Verbindung.

Von Interesse war somit auch das Verhalten der enantiomerenreinen α -Thiobenzylithiumspezies (*S*)-**18**, in der die Resonanzstabilisierung der negativen Ladung zu einem von der Spezies (*S*)-**15** abweichenden Verhalten führen kann. In eingehenden Untersuchungen von HOPPE et al. wurde gefunden, daß an (*S*)-**18** eine Reihe von Alkylierungen und Carbonylierungen (s.a. Abbildung 1.4.3) mit hoher Stereospezifität ($\geq 96\%$) möglich sind (Schema 1.1.6).²³



Schema 1.1.6: Elektrophile Substitutionen am Benzylmonothiocarbamat (*S*)-**17** durch HOPPE und STRATMANN.²³ (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, -78 °C, 2 h; (b) i) -78 °C (\rightarrow RT), 10 min; ii) MeCOCl, Ether, -78 °C, 3 h; (c) Überschuß EIX, -78 °C.

Bemerkenswert ist die außergewöhnlich hohe konfigurative Stabilität von (*S*)-**18**. Die Addition von Acetylchlorid führt bei -78 °C in 92 % zum Keton (*R*)-**19a** mit *e.r.* = 99.5 : 0.5 (99 % *ee*); bei Acylierung nach kurzzeitigem Erwärmen der anionischen Spezies (*S*)-**18** auf Raumtemperatur bildete sich das Keton (*R*)-**19a** in 44 %iger Ausbeute mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*). Die durch Addition von Ketonen in 38-58 % erhaltenen tertiären Alkohole (El = MeCOHMe und PhCOHPh in (*R*)-**20**) wurden jedoch nur mit 47-68 %iger Stereospezifität unter Stereo-inversion gebildet.

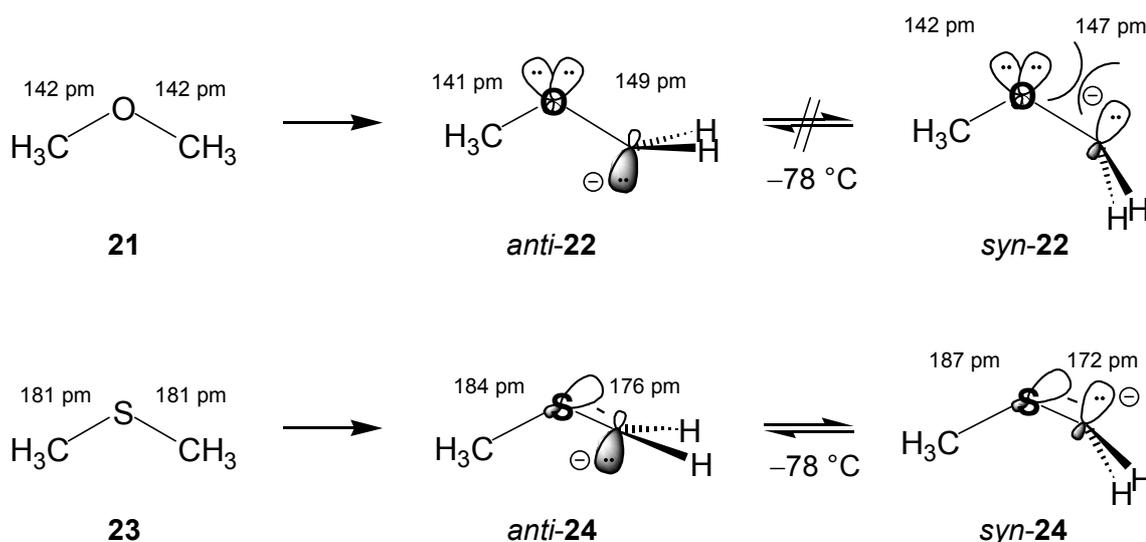
- Warum steigt bei den Monothioalkylcarbamat- enantiomeren die konfigurative Stabilität beim Übergang von der sekundären Lithium-Spezies **9** zu der tertiären Lithium-Spezies (*S*)-**15** so bedeutend an?

²³ a) O. Stratmann, Diplomarbeit, Universität Münster **1995**; b) D. Hoppe, B. Kaiser, O. Stratmann, R. Fröhlich, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 24, 2872; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2784; c) O. Stratmann, Dissertation, Universität Münster **1999**; d) O. Stratmann, D. Hoppe, R. Fröhlich, *J. Prakt. Chem* **2000**, *342*, 828; e) O. Stratmann, B. Kaiser, R. Fröhlich, O. Meyer, D. Hoppe, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 423.

- Worin hat die außergewöhnlich hohe konfigurative Stabilität der Benzylolithiumspezies (*S*)-**18** ihren Ursprung?

Erklärungen können durch die Betrachtung der Carbanionen und ihres Racemisierungsmechanismus erhalten werden.

Dimethylether **21** und Dimethylsulfid **23** wurden in umfassenden Berechnungen als Modellverbindungen gewählt.²⁴ Dabei wurde für die korrespondierenden Lithiumspezies **22** und **24** eine unterschiedliche Vorzugskonformation gefunden.



Schema 1.1.7: Konformationen von anionisiertem Dimethylether und Dimethylsulfid (die freien Elektronenpaare am Schwefelatom sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet).

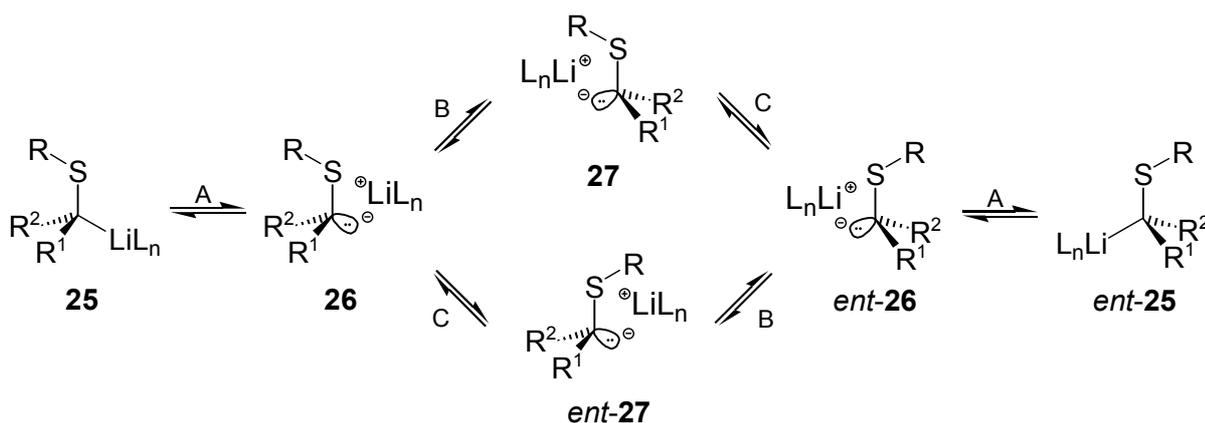
Für das Etheranion **22** ist die antiperiplanare Anordnung der freien Elektronenpaare am Carbanion und dem Sauerstoffatom in *anti-22* am günstigsten. Dies beruht auf der Coulomb-Abstoßung der Ladungen, die auch für die Verlängerung der O-C-Bindung verantwortlich ist; die CH₃-O-Bindung bleibt fast unverändert. Das carbanionische Zentrum ist in **22** stärker pyramidalisiert als im Thioanalogon **24**. Daher erfolgt der Konformationswechsel von *anti-22* zu *syn-22* durch Rotation leichter ($\Delta E_A = 4.2$ kcal/mol), als durch Inversion unter zwischenzeitlicher Planarisierung ($\Delta E_A = 10.2$ kcal/mol).

Für das Thioetheranion **24** ist die synperiplanare Anordnung der freien Elektronenpaare am Carbanion und dem Schwefelatom in *syn-24* günstig. Dies ist durch negative Hyperkonjugation von Ladung aus dem n-C⁻-Orbital in das antibindende σ^* -S-CH₃-Orbital zu erklären,

²⁴ a) J.-M. Lehn, G. Wipff, J. Demuyneck, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1239; b) P. v. R. Schleyer, T. Clark, A. J. Kos, G. W. Spitznagel, C. Rohde, D. Arad, K. N. Houk, N. G. Rondan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6467; c) W. Zarges, M. Marsch, K. Harms, W. Koch, G. Frenking, G. Boche, *Chem. Ber.* **1991**, *121*, 543; d) K. B. Wiberg, H. Castejon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10489.

welche die S-C⁻-Bindung deutlich verkürzt und die CH₃-S-Bindung verlängert.²⁵ Durch den partiellen Doppelbindungscharakter der S-C⁻-Bindung ist der Konformationswechsel von *syn*-**24** zu *anti*-**24** durch Rotation unter zwischenzeitlicher Änderung der Bindungsordnung und Länge deutlich gehindert ($\Delta E_A = 12.5$ kcal/mol). Aufgrund der geringen Pyramidalisierung ist der Konformationswechsel durch Inversion hingegen leicht möglich ($\Delta E_A = 0.5$ kcal/mol).²⁶ Mit der Inversion des carbanionischen Zentrums ist die Enantiomerisierung jedoch nicht abgeschlossen, da sie nur einen Teilschritt darstellt.

Eine vollständige Enantiomerisierung kann nach HOFFMANN⁹ und REICH¹⁰ formal in drei Teilreaktionen zerlegt werden, beginnend mit der Ablösung des Lithiumkations vom Kohlenstoffatom der Lithiumspezies **25** unter Ausbildung des Kontaktionenpaares **26** (A). Die folgende Inversion des pyramidalen carbanionischen Zentrums zu **27** erfolgt leicht (s.o.) (B). Die Rotation um die Carbanion-C-Schwefelatom-Bindung zu *ent*-**26** ist unter den Teilschritten mit der höchsten Aktivierungsenergie belegt; die Rotation (C) muß folgen, um die Hyperkonjugation wieder voll herzustellen. Die Koordination des Lithiumkations an das Carbanion zu *ent*-**25** bildet den letzten Schritt (A) (Schema 1.1.8).



Schema 1.1.8: Formale Aufteilung der Enantiomerisierung in drei Teilreaktionen.

Die von HOFFMANN für NMR-Untersuchungen herangezogenen^{13c} Lithiumselenide *rac*-**28a-e** liegen in THF als monomere Kontaktionenpaare vor.^{10b} Der Li/Li-Austausch ist Li⁺-konzentrationsabhängig aber ohne Einfluß auf die Enantiomerisierungsgeschwindigkeit. Die Enantiomerisierung läuft hier, anders als bei den *sec*-Alkylolithiumverbindungen,²⁷ nach erster Ordnung ab. Ein Lösungsmittelwechsel auf Ether oder der Zusatz von 1.1 Äquiv. *N,N,N',N'',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (PMDTA) ändert die Enantiomerisierungsbarriere nicht. Die Inversion (B) kann als langsamster Schritt durch die Rechnungen (s.o.) und das Fehlen eines

²⁵ Für die ebenfalls berechneten Lithiumsalze schwächt sich dieser Effekt durch die Ladungslokalisierung deutlich ab, siehe Ref. 24d.

²⁶ Auch für α -lithiiertes Methylethylsulfid zeigen Rechnungen, daß die Inversion am carbanionischen Zentrum leichter als die Rotation erfolgt, sie sollte folglich nicht geschwindigkeitsbestimmend sein. Siehe Ref. 9c.

²⁷ H. J. Reich, M. A. Medina, M. D. Bove, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 11003.

Isotopeneffektes für das **28a** analoge C⁻-deuteriummarkierte Lithiumselenid ausgeschlossen werden. Es bleibt daher als für die Enantiomerisierung geschwindigkeitsbestimmender Schritt die Rotation (C), die unter den Teilschritten mit der höchsten Aktivierungsenergie behaftet ist. Diese Rotation wird mit steigendem sterischen Anspruch des Arylsubstituenten in **28a-e** schwieriger, und tatsächlich steigt mit dem sterischen Anspruch auch die gemessene Enantiomerisierungsbarriere (Abbildung 1.1.2).

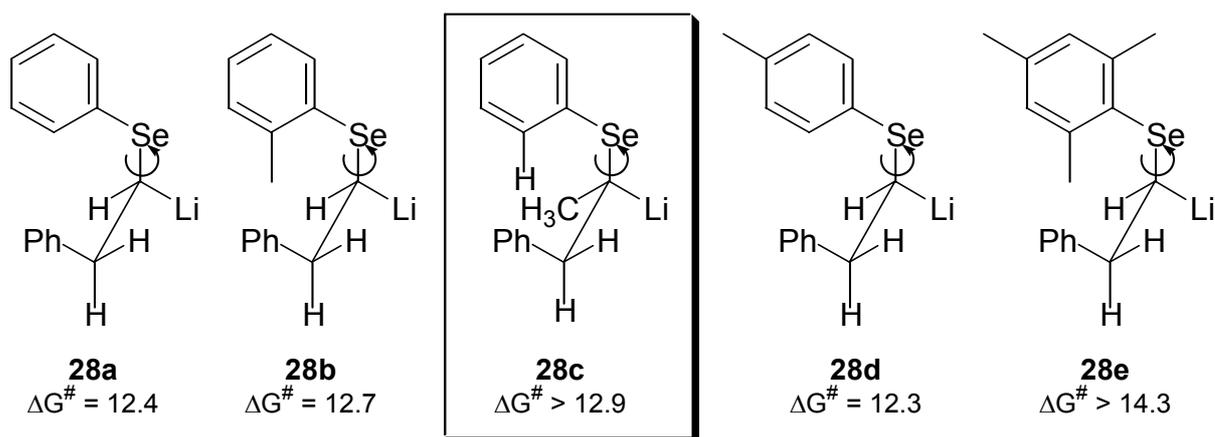


Abbildung 1.1.2: Lithiumselenide **28a-e**. Experimentelle ΔG^\ddagger -Werte in kcal/mol.^{13c}

Dabei ist unerheblich, an welcher Seite der zu rotierenden Bindung der sterische Anspruch aufgebaut wird, wie der Vergleich der Selenide **28b** und **28c** zeigt.^{13c} Hervorzuheben ist das Lithiumalkanid **28c**, weil hier ein tertiäres carbanionisches Zentrum zugegen ist, wie es auch in den aufgefundenen lithiierten konfigurationsstabilen Thiocarbamatspezies (*S*)-**15** und (*S*)-**18** vorliegt. Auch die in dieser Arbeit zu untersuchenden Substrate sollten daher vorzugsweise ein tertiäres carbanionisches Zentrum besitzen.

Von Bedeutung für die Hinderung der Rotation in den Seleniden **28** ist die coplanare Anordnung des Arylsubstituenten mit dem Heteroatom und dem carbanionischen Zentrum. Nur so kann Elektronendichte von den freien Elektronenpaaren des Heteroatoms in das Aryl- π^* -Orbital delokalisiert werden. Das gilt insbesondere auch während der Rotation.²⁸

Für Spezies mit sterisch anspruchsvollen Resten am carbanionischen Zentrum, die die Rotationsbarriere erhöhen, ist die Rotation der geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Enantiomerisierung; bei sterisch weniger anspruchsvollen Systemen besitzt gewöhnlich die Wanderung des Lithiumkations die höchste Aktivierungsenergie, und wird damit geschwindigkeitsbestimmend.^{9d}

Für α -Lithiumchalkogenide sind die Auswirkungen der Resonanzstabilisierung durch einen zusätzlichen Vinylsubstituenten bisher nicht erforscht. Es stellt sich die Frage, welche

²⁸ Die Rotation stört die Hyperkonjugation wodurch die Ladung am Carbanion zunimmt; damit wächst die Coulomb-Abstoßung mit den freien Elektronenpaaren des Heteroatoms, die daher verstärkt in den Arylsubstituenten delokalisiert werden; siehe Ref. 9c.

Auswirkung diese Resonanzstabilisierung auf die konfigurative Stabilität hat, und mit welcher Regioselektivität elektrophile Substitutionen an den resultierenden Allylanionen erfolgen. Diese Fragen sollen hier durch die Untersuchung von enantiomerenangereicherten α -Thio-substituierten Allyllithiumverbindungen nun untersucht werden.

Wie sollte also ein Substrat aussehen, das in racemischer wie hochenantiomerenangereicherter Form mit einfacher Variation des Kohlenwasserstoffgerüsts leicht zugänglich ist und zu einer konfigurativen stabilen Lithiumspezies führt, die nach deren elektrophiler Substitution diverse Folgereaktionen zulässt?

- Für die konfigurative Stabilität einer lithiierten Zwischenstufe soll auf beiden Seiten des Schwefelatoms sterischer Anspruch aufgebaut werden (Unterdrückung der Rotation, s.o.).
- Ein sekundäres Thiocarbamat kann durch Carbamoylierung von Thiolen dargestellt werden. In dieser Arbeit wurden allylische Substrate gewählt, da die Doppelbindung auch eine Vielzahl an Folgereaktionen ermöglicht. 2-Alkenthiole sind jedoch übelriechende, instabile, luftempfindliche und oftmals giftige Verbindungen und zudem kaum enantiomerenrein zugänglich. Jedoch sind verschiedenste *sec*-Allylalkohole **29** leicht herzustellen und können durch zahlreiche Verfahren in enantiomerenangereicherter Form dargestellt werden,²⁹ beispielsweise durch Vinylierungen,³⁰ Alkylierungen,³¹ reduktive Methoden^{32,33,34} und andere Verfahren.^{35,36} Carbamoylierung führt zu Monothiocarbamidsäure-*O*-estern **30**, die in Monothiocarbamidsäure-*S*-ester **31** umgelagert werden können (Schema 1.1.9).³⁷

²⁹ Racematspaltung durch SHARPLESS-Epoxidierung: a) K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta* **1979**, *12*, 63; b) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; c) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *ibid.* **1981**, *103*, 6237.

³⁰ (*Z*)- oder (*E*)-Alkenylzinkaddition an Aldehyd: W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777.

³¹ Dialkylzinkaddition an α,β -ungesättigte Aldehyd: a) M. J. Rozewa, C. Eisenberg, H. Lütens, R. Ostwald, K. Belyk, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *93*, 3115; b) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363; c) J. Mulzer, J.-T. Mohr, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1160; d) W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1364.

³² Katalytische asymmetrische 2-Enon Hydrierung: T. Ohkuma, M. Koizumi, G. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529.

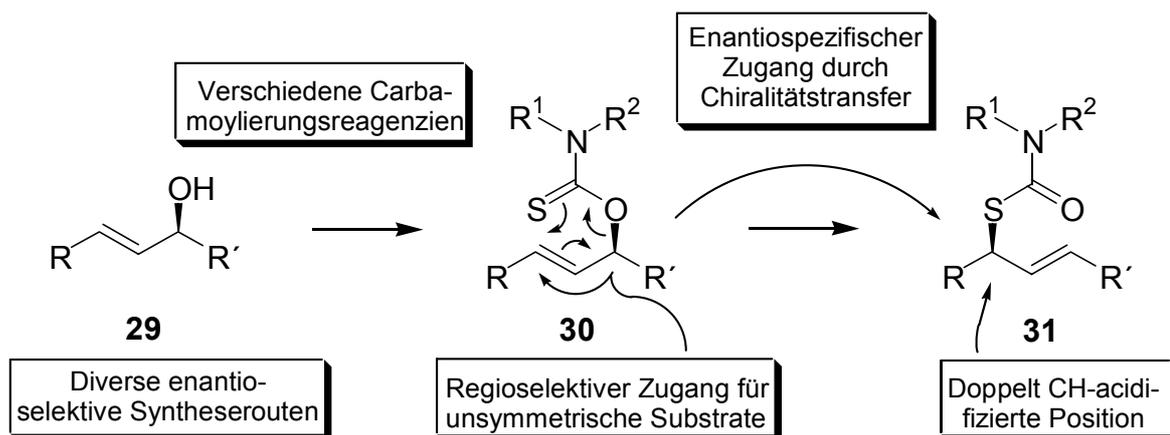
³³ CBS-Reduktion von 2-En-1-onen: a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *29*, 1986; b) A. J. Souers, J. E. Ellmann, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1222.

³⁴ 2-En-1-on Reduktion mit überstöchiometrischem Reagenzeinsatz: z.B. a) M. Kawasaki, Y. Suzuki, S. Terashima, *Chem. Lett.* **1984**, 239; b) F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchesz, A. Punzi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 327.

³⁵ Basenvermittelte Epoxidumlagerung. Übersicht in P. O'Brien, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1439.

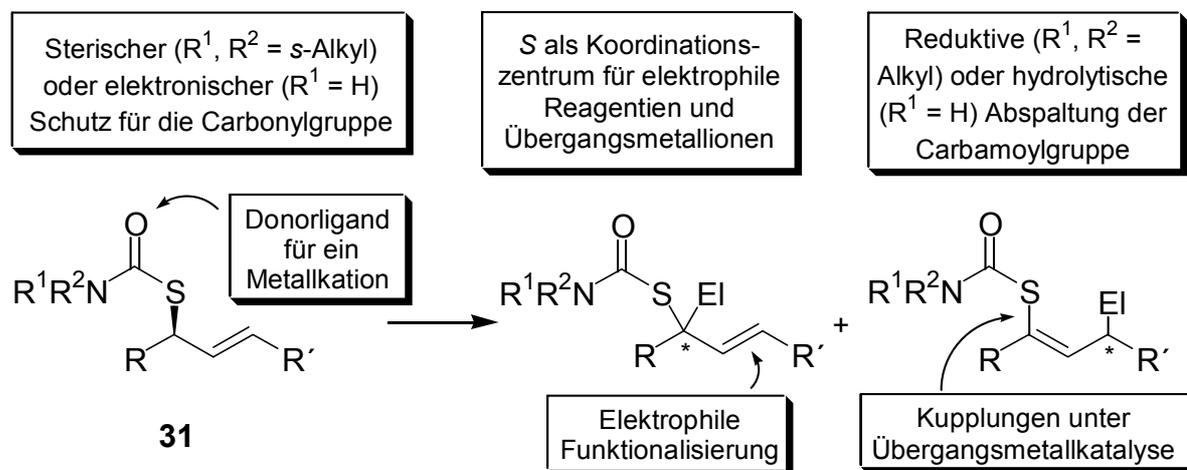
³⁶ Lipasekatalysierte Racematspaltungen, z.B. A. Troiani, F. Gesparri, R. Grandinette, M. Speranza, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4525; auch unter dynamisch kinetischer Racematspaltung: Y. K. Choi, J. H. Suh, D. Lee, I. T. Lim, J. Y. Jung, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423.

³⁷ Derartige Umlagerungen wurden in der Synthese komplexer Strukturen wie Calicheamicin $\gamma_{1\alpha}^1$ oder Ansamycin-Derivaten angewandt; siehe K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4085; bzw. R. C. Schnur, M. L. Corman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2581.



Schema 1.1.9: Synthesestrategie der Deprotonierungsvorstufen.

- Die Thiocarbamatfunktion soll transformiert werden, die nach Deblockierung zugängliche Sulphydrylgruppe läßt weitere Variationen zu. Dies gilt umso mehr, weil ein allylisches Thiocarbamat gewählt wird und die Doppelbindung sowohl isoliert, als auch im Zusammenspiel mit der allylischen funktionellen Gruppe (z.B. in einer MISLOW-EVANS³⁸ oder einer [2,3]-Thia-WITTIG-Umlagerung³⁹) eine Vielzahl von Folgereaktionen ermöglicht (Schema 1.1.10).



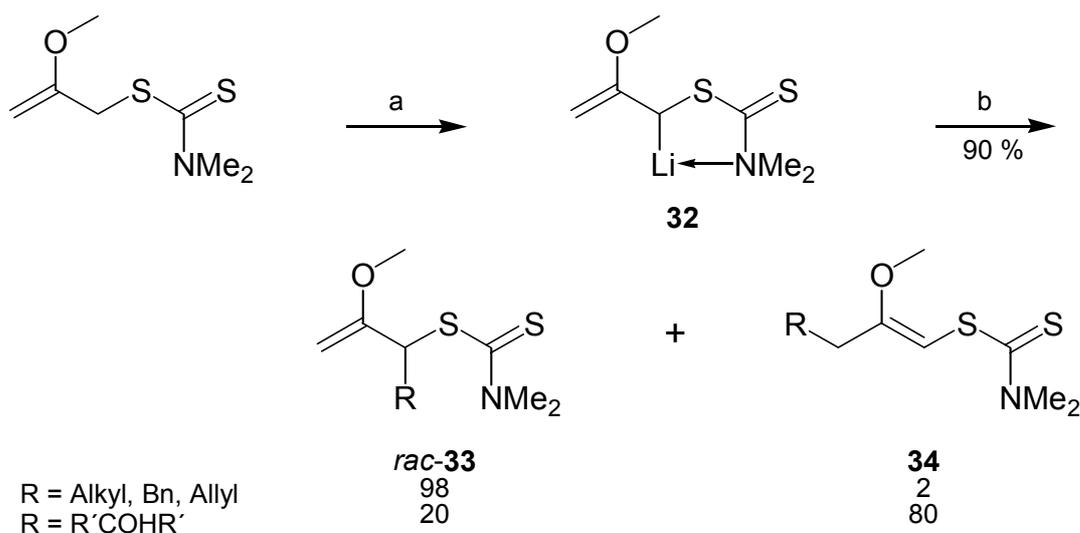
Schema 1.1.10: Reaktivitätsprofil der Deprotonierungsvorstufen und reaktive Positionen der Substitutionsprodukte.

Soweit die *O*-Ester/*S*-Ester-Umlagerung, wie in Schema 1.1.9 angedeutet, über eine pericyclische Reaktion ausgeführt werden kann, ist die regio- und enantiospezifische Synthese der Deprotonierungsvorstufen **31** effizient möglich.

³⁸ a) P. A. Grieco, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 702; b) D. A. Evans, G. C. Andrews, T. T. Fujimoto, D. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1389; c) H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570; d) D. K. Jones-Hertzog, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9077.

³⁹ K. Brickmann, F. Hambloch, E. Spolaore, R. Brückner, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1949.

NAKAI setzte α -lithiierte *N,N*-Dialkyldithiocarbamate **32** für die Synthese achiraler und racemischer Substrate ein.⁴⁰ Bemerkenswert ist die vollständige Regioselektivität der Alkylierungen der Lithiumsalze zu *rac*-**33** (Schema 1.1.11).⁴¹ Nach NMR-Studien und Berechnungen zur thermisch aktivierten Umlagerung von 2-Alkenyl-*N,N*-dimethyldithiocarbamaten, *O*-2-Alkenyl-*N,N*-dimethylmonothiocarbamaten und *O,S*-Allylalkyldithiocarbonaten⁴² setzte die Gruppe von NAKAI die *N,N*-Dimethylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester/*S*-ester-Umlagerung ein, z.B. für die Synthese α,β -ungesättigter Aldehyde, Ketone und Carbonsäuren aus Aldehyden unter Kettenverlängerung.⁴³



Schema 1.1.11: Elektrophile Substitution an lithiierten Dithiocarbamaten nach NAKAI.⁴¹ (a) LDA, THF, -60 °C; (b) i) EIX, -78 °C, THF; ii) NH_4Cl (aq).

Da HAYASHI et al. die Bildung doppelbindungsisomerer Benzaldehydaddukte **36** aus der acyclischen Lithiumspezies **35** feststellten (Schema 1.1.12), soll in dieser Arbeit zunächst ein cyclisches Substrat Verwendung finden, um die *E/Z*-Isomerisierung zu unterdrücken.⁴⁴

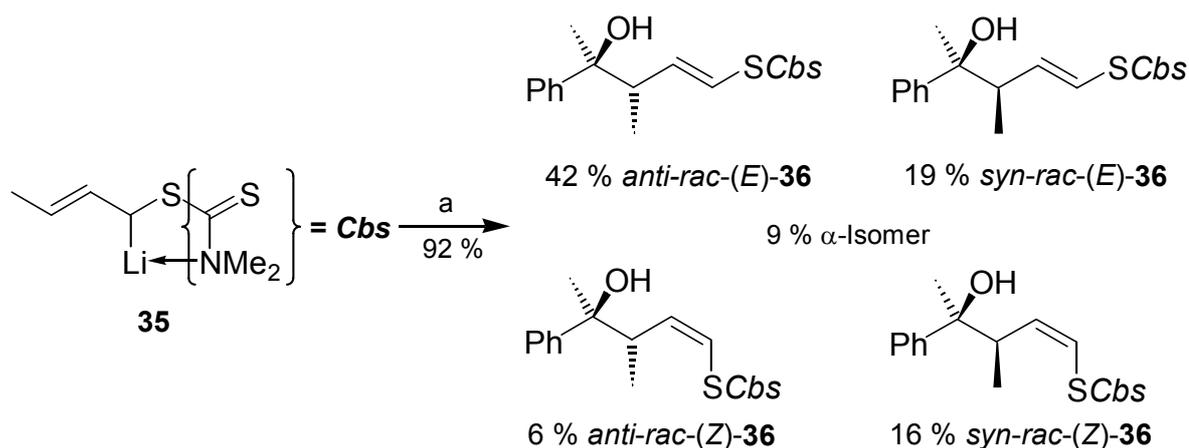
⁴⁰ a) T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 339; b) T. Nakai, H. Shiono, M. Okawara, *ibid.* **1974**, 3625.

⁴¹ T. Nakai, H. Shiono, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4027.

⁴² T. Nakai, A. Ari-Izumi, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2335.

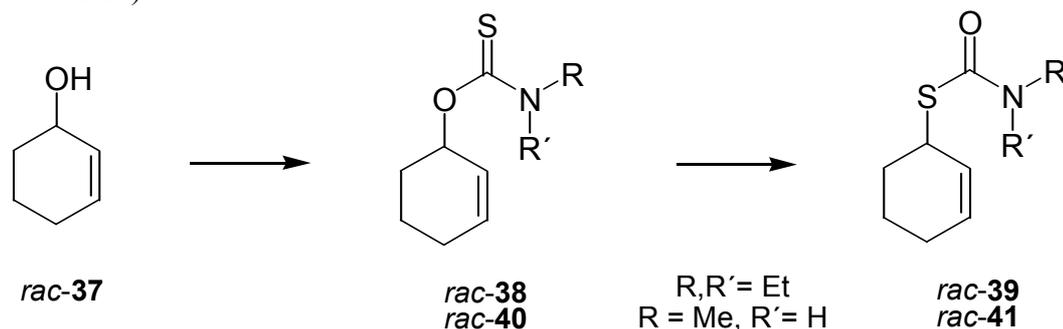
⁴³ a) T. Nakai, T. Mimura, A. Ari-Izumi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2425; b) T. Nakai, T. Mimura, T. Kurokawa, *ibid.* **1978**, 2895.

⁴⁴ T. Hayashi, N. Fujitaka, T. Oishi, T. Takeshima, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 303.



Schema 1.1.12: Isomerenmischung nach Benzaldehydaddition nach HAYASHI.⁴⁴ (a) i) LDA, THF, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$; ii) PhCHO, $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF; iii) NH_4Cl (aq).

HACKLER und BALKO stellten das *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diethylmonothiocarbamat (*rac*-**39**) aus *rac*-Cyclohex-2-enol (*rac*-**37**) in unbekannter Ausbeute dar,⁴⁵ TAMARU et al. gewannen vom Alkohol *rac*-**37** ausgehend das verwandte *N*-Methylmonothiocarbamat *rac*-**41** in sehr guten Ausbeuten.⁴⁶ Beide Gruppen lagerten die *O*-Ester durch Erhitzen in die *S*-Ester um (Schema 1.1.13).

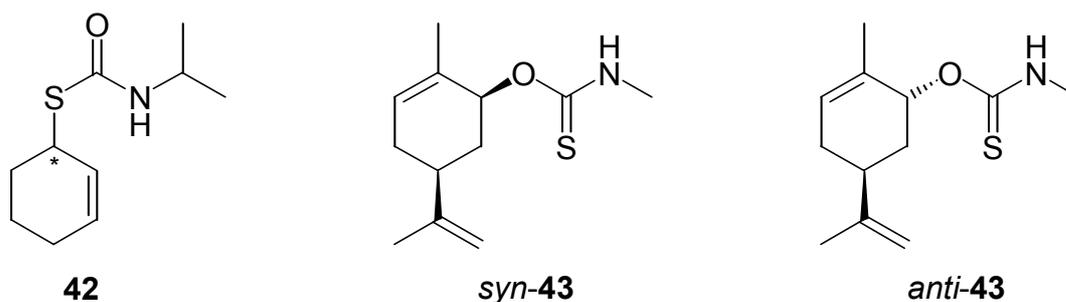


Schema 1.1.13: Literaturbekannte Carbamoylierungen und thermisch aktivierte Umlagerungen.^{45,46}

Beide Thiocarbamate könnten als Deprotonierungsvorstufen dienen, wobei das *N,N*-Diethylmonothiocarbamat *rac*-**39** möglicherweise durch *sec*-Butyllithium nucleophil angegriffen wird und der sterische Anspruch des *N*-Methylmonothiocarbamates *rac*-**41** für die erhoffte konfigurative Stabilität einer enantiomerenangereicherten Probe zu gering erscheint. Der Vorzug wird hier generell einem *N*-Monoalkylmonothiocarbamat gegeben, da sich hier die Carbamoylgruppe durch milde Hydrolyse in verdünnter Lauge spalten läßt. Ein gewöhnliches *N,N*-Dialkylmonothiocarbamat hingegen bedarf deutlich drastischerer Bedingungen. Das *N*-Isopropylmonothiocarbamat **42** ist daher das Substrat der Wahl für die geplanten Untersuchungen (Abbildung 1.1.3).

⁴⁵ R. E. Hackler, T. W. Balko, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2106.

⁴⁶ a) H. Harayama, T. Kozera, M. Kimura, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Chem. Lett.* **1996**, 543; b) H. Harayama, T. Nagahama, T. Kozera, M. Kimura, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 445.

Abbildung 1.1.3: *N*-Monoalkylmonothiocarbamate.

Aus der Umlagerung offenkettiger *N,N*-Dialkylmonothiocarbamate wurde immer ein einziges Produkt gebildet, analoge *N*-Methylmonothiocarbamate führten gelegentlich zu Regioisomergemischen. Abgesehen von den wenig diastereoselektiven Umlagerungen der *O*-Carveyl-*N*-methylmonothiocarbamate *syn*- und *anti*-**43** sind keine Daten zum stereochemischen Verlauf der Reaktion verfügbar.⁴⁶ Es ist daher nicht sicher, ob und unter welchen Bedingungen eine enantiospezifische Umlagerung im Rahmen der Eduktsynthese für die geplanten Untersuchungen gelingt.

1.2 ZIELSETZUNG

Das Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat **42** soll ausgehend vom Cyclohex-2-enol (**37**) in racemischer und enantiomerenreiner Form über den *O*-Ester **44** dargestellt werden. Es ist zu prüfen, ob eine Dilithiierung mit nachfolgender elektrophiler Substitution möglich ist.

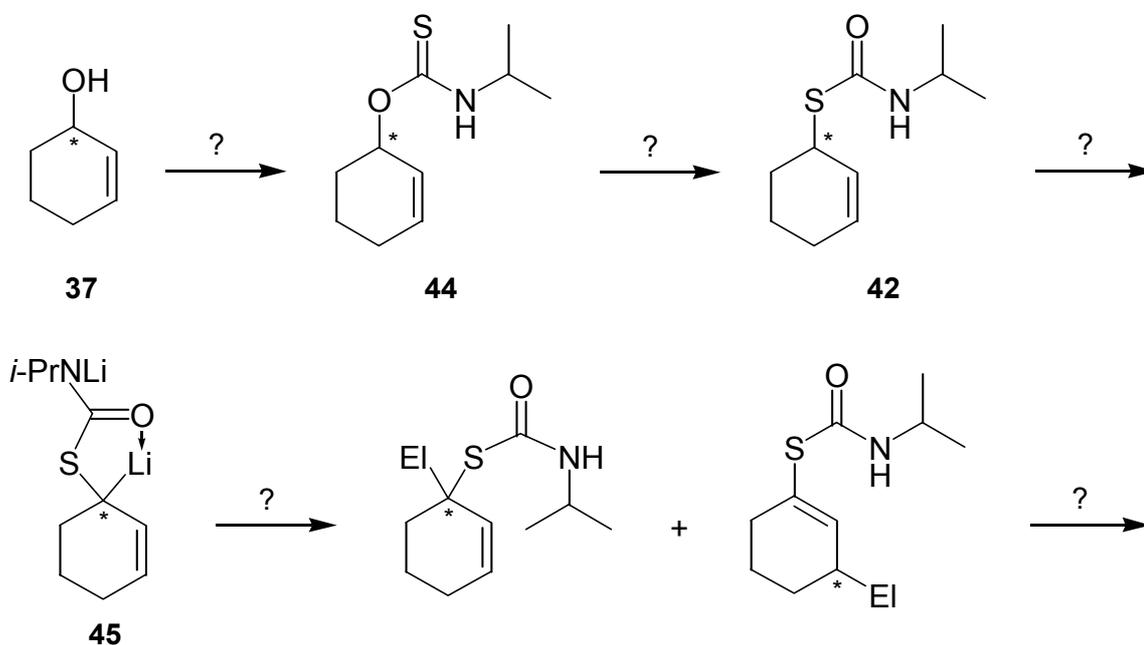
Soweit diese gelingt, sind Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität der dilithiierten Spezies **45** angesetzt. Die daraus gewonnenen optimalen Bedingungen sind auf die Umsetzung mit verschiedenen Elektrophilen anzuwenden und die Stereospezifität sowie der stereochemische Verlauf der Substitutionen sind zu klären (Schema 1.2.1).

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen ist der Einfluß von Veränderungen der Carbamoylgruppe und des Kohlenwasserstoffgerüsts zu klären. Dabei soll zunächst die Ringgröße variiert und später zu acyclischen Substraten übergegangen werden.

Nachfolgend können Folgereaktionen an den gewonnenen Substitutionsprodukten erprobt werden und mit dem gewonnenen Erfahrungen möglicherweise abschließend in einer zielgerichteten Synthese ihre Anwendung finden.

Die aus dieser Arbeit zu erwartenden Erkenntnisse sollen insbesondere das Wissen über die stereochemischen Eigenschaften und das Verhalten von α -thiosubstituierten Lithium-Carbanionpaaren erweitern. Soweit in dieser Arbeit die erste konfigurativ stabile enantiomerenangereicherte α -Thioallyllithiumverbindung, und somit die dritte konfigurativ stabile enantiomerenangereicherte α -thiosubstituierte Organolithiumverbindung überhaupt, gefunden werden sollte, können möglicherweise Vorhersagen über die Voraussetzungen für

die konfigurative Stabilität getroffen werden. Damit würde die Möglichkeit eröffnet, in Zukunft α -Thioalkyllithiumverbindungen als d^1 -Synthone für die stereoselektive Synthese rational zu planen.



Schema 1.2.1: Flußschema der ersten Untersuchungsschritte.

Die Betrachtung eines allylischen Systems kompliziert die Situation grundlegend, führt jedoch zu zusätzlichen Daten über Aspekte der Regioselektivität (d^1 - und d^3 -Synthon). Die durch Substitution in α - bzw. γ -Position erhältlichen Produkte lassen eine divergente Folgechemie zu. Damit würden über die erwarteten neuen stereoselektiven Synthesemethoden für schwefelhaltige Verbindungen (z.B. hochenantiomerenangereicherte tertiäre Allylthiole, bei denen das alleinige Stereozentrum die Sulphydrylgruppe trägt) hinaus Vorstufen für weitere enantiospezifisch aufgebaute Struktureinheiten zugänglich.

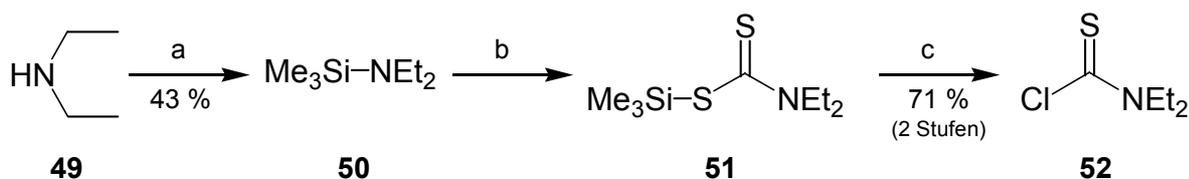
1.3 MONOTHIOCARBAMIDSÄURECYCLOALKENYLESTER

1.3.1 Synthese bekannter *O*-Ester und deren Umlagerung

Die Synthese des *N,N*-Dialkylmonothiocarbamidsäure-*O*-esters *rac*-**38** und des *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-esters *rac*-**40** und deren thermische Umlagerung zu den korrespondierenden *S*-Estern *rac*-**39** und *rac*-**41** wurde nachvollzogen, um zu prüfen, ob die beiden in der Literatur^{45,46} gefundenen Protokolle einen gangbaren Weg zur Synthese der Deprotonierungsvorstufen für die geplanten Untersuchungen aufzeigen (Schema 1.3.2 und Schema 1.3.3).

1.3.1.1 Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diethylmonothiocarbamat

N,N-Diethylthiocarbamidsäurechlorid (**52**) wurde in drei Stufen aus Diethylamin (**49**) dargestellt. Zuerst überführte man das Amin **49** in 43 %iger Ausbeute in das silylierte Amin **50**⁴⁷ und addierte anschließend Schwefelkohlenstoff zum Trimethylsilyldithiocarbamat **51**.⁴⁸ Das Addukt **51** wurde ohne Aufarbeitung mit Thionylchlorid direkt zum Thiocarbamidsäurechlorid **52** umgesetzt⁴⁹ und durch Destillation gereinigt.⁵⁰ Das in 71 %iger Ausbeute isolierte Säurechlorid **52** war analysenrein (Schema 1.3.1).



Schema 1.3.1: Darstellung von *N,N*-Diethylthiocarbamidsäurechlorid (**52**) nach Lit. 49. (a) Me_3SiCl , Ether, RT, 15 h; (b) CS_2 , CHCl_3 , RT, 14 h; (c) SOCl_2 , 70 °C, 1 h.

Die 1,2-selektive Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**) mit Natriumborhydrid in Methanol in Gegenwart von Cer(III)chlorid-Heptahydrat⁵¹ nach LUCHE⁵² ergab *rac*-Cyclohex-2-enol (*rac*-**37**) nach Chromatographie in einer isolierten Ausbeute von bis zu 90 %.⁵³ Die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Dichlormethan führte nach der Aufarbeitung nach FIESER⁵⁴ und Destillation zum Alkohol *rac*-**37** in bis zu 79 %iger Ausbeute.^{55,56}

Die Carbamoylierung von Cyclohex-2-enol (*rac*-**37**) mit Natriumhydrid und *N,N*-Diethylthiocarbamidsäurechlorid (**52**) in DMF folgte einer Vorschrift von HACKLER und BALKO.⁴⁵ Der *N,N*-Diethylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester *rac*-**38** wurde nach Chromatographie in 27 %iger Ausbeute erhalten (56 % umsatzbezogen).⁵⁷ Den korrespondierenden *N,N*-Diethyl

⁴⁷ a) R. O. Sauer, R. H. Hasek, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 243; b) S. H. Langer, S. Connell, I. Wender, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 50; c) R. A. Pike, R. L. Schank, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2190.

⁴⁸ a) H. Breederveld, *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 1126; b) H. Breederveld, *ibid.* **1962**, *81*, 276.

⁴⁹ L. Birkofer, K. Krebs, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 885.

⁵⁰ Die Reinigung durch Umkristallisation aus trockenem Pentan, wie sie für andere *N,N*-Dialkylthiocarbamidsäurechloride beschrieben wurde (siehe Ref. 49), gelang wiederholt nicht.

⁵¹ Auch die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart wasserfreien Certrichlorids wurde beschrieben; siehe a) S.-i. Fukazawa, T. Fujinami, S. Yamauchi, S. Sakai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1929; b) L. Dumortier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3201.

⁵² A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

⁵³ a) L. Dumortier, J. V. d. Eycken, M. Vanderwalle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3201; b) G. Pendey, B. B. V. Soma Sekhar, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1483; c) R. J. Butlin, I. D. Linney, M. F. Mahon, H. Tye, M. Wills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 95.

⁵⁴ V. M. Micovic, M. L. J. Mihailovic, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190.

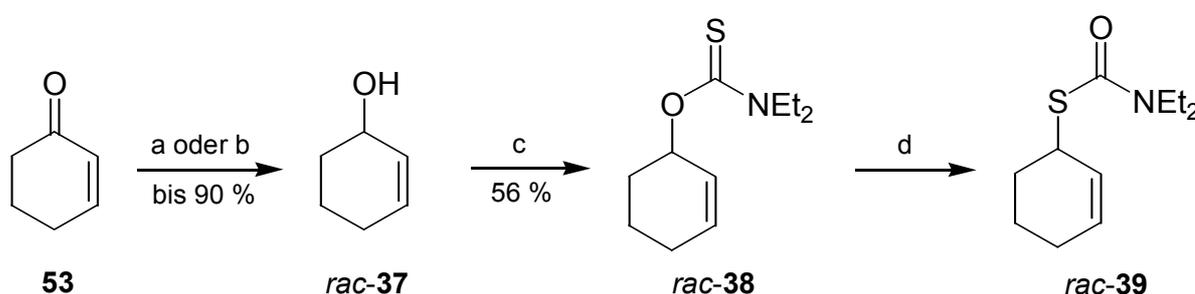
⁵⁵ P. Renaud, M. A. Fox, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3745.

⁵⁶ Die Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol in Gegenwart von Calciumchlorid führte zur 1,4-Reduktion, und nicht zur in der Literatur beschriebenen 1,2-Reduktion; siehe H. Fujii, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1991**, 1847.

⁵⁷ In der Literatur (Ref. 45) sind keine Ausbeuten angegeben.

monothiocarbamidsäure-*S*-ester *rac*-**39** isolierte man bereits aus der Carbamoylierung in 6%iger Ausbeute, und zudem konnten 52 % des eingesetzten Alkohols *rac*-**37** wiedergewonnen werden. Die Carbamoylierungsbedingungen bedürfen offenbar noch der Optimierung (Schema 1.3.2).

Die für den *O*-Ester *rac*-**38** gefundenen NMR-spektroskopischen Daten unterscheiden sich von den Angaben in der Literatur⁴⁵ vor allem durch die Signalverdoppelung, die auch bei allen anderen Monothiocarbamidsäure-*O*-estern auftritt. Die Umlagerung in den *S*-Ester *rac*-**39** konnte thermisch vorgenommen werden.⁵⁸ Die alternativ untersuchte Umlagerung unter Katalyse durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in THF in Analogie zu den Untersuchungen von TAMARU et al.⁴⁶ an *N*-Methylmonothiocarbamidsäureestern gelang nicht.



Schema 1.3.2: Synthese von *rac*-Cyclohex-2-enol (*rac*-**37**) durch LUCHE-Reduktion und Umsetzung nach einer Vorschrift von HACKLER und BALKO (Lit. 45). (a) i) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min; ii) NH_4Cl (aq); (b) i) DIBAL-H in 2 h, CH_2Cl_2 , $0-5^\circ\text{C}$, 1.5 h; ii) H_2O , RT , 30 min; iii) 15%ige NaOH (aq), RT , 30 min; iv) H_2O , RT , 30 min; (c) i) NaH , DMF , RT , 1 h; ii) **52**, DMF , 60°C , 1 h; (d) 140°C , ohne Solvens, 1 h (auch in 6 % aus *c* erhalten und charakterisiert).

N,N-Dialkylmonothiocarbamidsäure-*S*-ester als Deprotonierungsvorstufen sind somit aus Allylalkoholen durch Thiocarbamoylierung und nachfolgender Umlagerung durch Erhitzen zugänglich. Nachteilig ist, daß die Di-*sec*-alkylthiocarbamoylchloride weniger gut zugänglich sind. Der hohe sterische Anspruch der *sec*-Alkylgruppen erwies sich jedoch zum Schutz der Carbonylgruppe vor dem nucleophilen Angriff bei der Deprotonierung von Carbamaten mit Butyllithium als unumgänglich.⁵⁹ So ist die *O*-(*N,N*-Diisopropylcarbamoyl)gruppe gewöhnlich nur durch nucleophilen Angriff durch das kleine Hydridion aus Diisobutylaluminiumhydrid abzuspalten.⁶⁰ FÉRÉZOU et al. bemerkten die Abspaltung der *O*-(*N,N*-Diisopropylcarbamoyl)gruppe durch das schlanke Hexinylithium und entwickelten daraus vor kurzem eine Vorschrift zur Darstellung von Lactolen unter Deblockierung mit Methylithium.⁶¹

⁵⁸ Das Experiment wurde nur qualitativ in NMR-Maßstab durchgeführt und auch in der Literatur (Ref. 45) sind keine Ausbeuten angegeben.

⁵⁹ D. Hoppe, R. Hanco, A. Brönneke, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 625.

⁶⁰ a) M. Reggelin, P. Tebben, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2915; b) W. Guanieri, M. Sendzik, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Synthesis* **1998**, 1274.

⁶¹ D. Madec, V. Henryon, J.-P. Férézou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8103.

Auch die sterisch anspruchslosen *O*-Alkylcarbamate werden durch *sec*-Butyllithium quantitativ gespalten.⁶²

1.3.1.2 Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat

Die Carbonylgruppe in *N*-Monoalkylcarbamaten kann auch „elektronisch“ als Anion gegen nucleophilen Angriff geschützt werden. Dies gelang für *O*-Allyl-*N*-alkylcarbamate **54**⁶³ und die Benzylcarbamate (*R*)-**55**⁶⁴ und *rac*-**56**⁶⁵ (Abbildung 1.3.1).

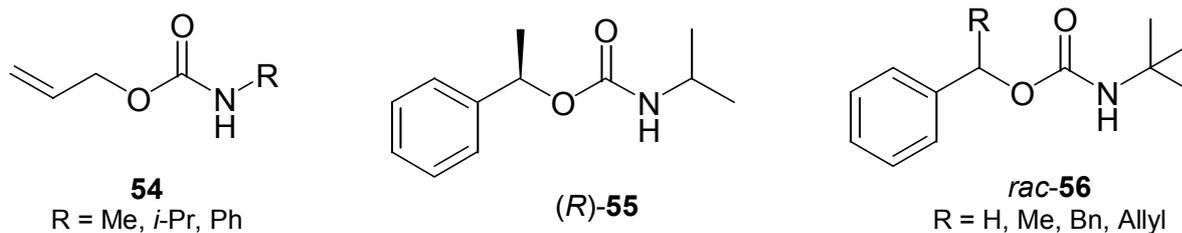


Abbildung 1.3.1: *N*-Monoalkylcarbamate als Deprotonierungsvorstufen für stabile Dianionen.^{63,64,65}

Daher wurde das als Deprotonierungsvorstufe geeignet erscheinende, bekannte *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**41**) nach einer Vorschrift von TAMARU et al. dargestellt.^{46b} Man addierte dazu *rac*-Cyclohex-2-enol (*rac*-**37**) über sein Natriumalkoholat in THF an Methylisothiocyanat. Die vom in 99 %iger Ausbeute gewonnenen Monothiocarbamat *rac*-**40** aufgenommenen NMR-Spektren zeigen einen für alle Monothiocarbamidsäure-*O*-ester typischen doppelten Signalsatz. Dieser ist durch das Auftreten von *E/Z*-Isomeren der *N*-Monoalkylamidgruppe begründet⁶⁶ und tritt in den korrespondierenden *S*-Estern nicht auf. So sind für das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe hier zwei Resonanzen bei 189.7 und 190.6 ppm zu finden, die Thiocarbonylgruppe absorbiert im IR bei 1525 cm⁻¹. Die Umlagerung zum Carbamidsäure-*S*-ester *rac*-**41** erfolgte ohne Lösungsmittel unter Erwärmen (Schema 1.3.1). Das mit 80 % Ausbeute isolierte Thiocarbamat *rac*-**41** fragmentiert bei massenspektroskopischen Untersuchungen (EI oder ESI) wie seine Vorstufe. Die Unterscheidung vom *O*-Ester **40** ist aber anhand der NMR- und IR-Spektren möglich (Carbonylkohlenstoffatom bei 167.8 ppm, C=O bei 1644 cm⁻¹ für **41**). Für die Thiocarbamate *rac*-**40** und *rac*-**41** wurden korrekte Elementaranalysen erhalten.

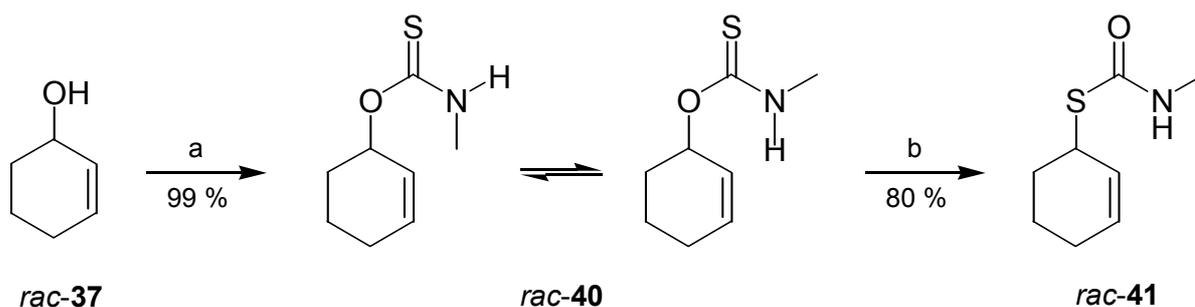
⁶² G. Gralla, persönliche Mitteilung, Universität Münster 2000.

⁶³ R. Hanco, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 127.

⁶⁴ a) E. Galler, Diplomarbeit, Universität Münster, 1996; b) E. Galler, Dissertation, Universität Münster 1999.

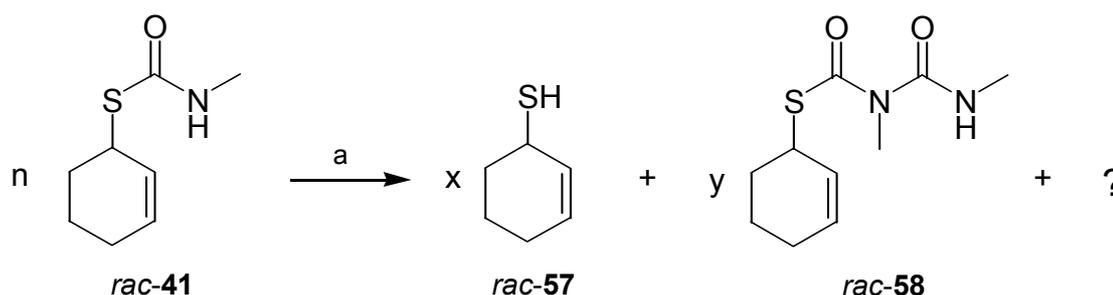
⁶⁵ B. A. Barner, R. S. Mani, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5413.

⁶⁶ Zur Amidisomerie von HCONHCH₃ und CH₃CONHCH₃, siehe a) T. Drakenberg, S. Forsén, *J. Chem. Soc., Sect. D* **1971**, 1404; b) M. Perricaudet, A. Pullman, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1973**, 5, 99.



Schema 1.3.3: Synthese von *rac-S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac-41*) gemäß Lit. 46b. (a) i) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) MeNCS, THF, 0 °C, 1 h; iii) H₃O⁺; (b) ohne Solvens, 150 °C, 5 h.

Das Umlagerungsprodukt *rac-41* gewann man in 80 %iger Ausbeute. Die wiedergewonnen 2 % nicht umgelagerten Edukts *rac-40* legen nahe, daß die Reaktionstemperatur und Reaktionszeit nicht wesentlich verringert werden können. Das in 12 % isolierte Cyclohex-2-enthion (*rac-57*) weist darauf hin, daß das Thiocarbamat *rac-41* teilweise durch Eliminierung von Methylisocyanat zerfällt. Durch Addition des freigesetzten Methylisocyanats an das Produkt der Umlagerung *rac-41* entsteht das in 1 %iger Ausbeute isolierte Harnstoffderivat *rac-58* (Schema 1.3.4).



Schema 1.3.4: Übertragung von Methylisocyanat bei der thermischen Umlagerung als Nebenreaktion. (a) Ohne Solvens, 150 °C.

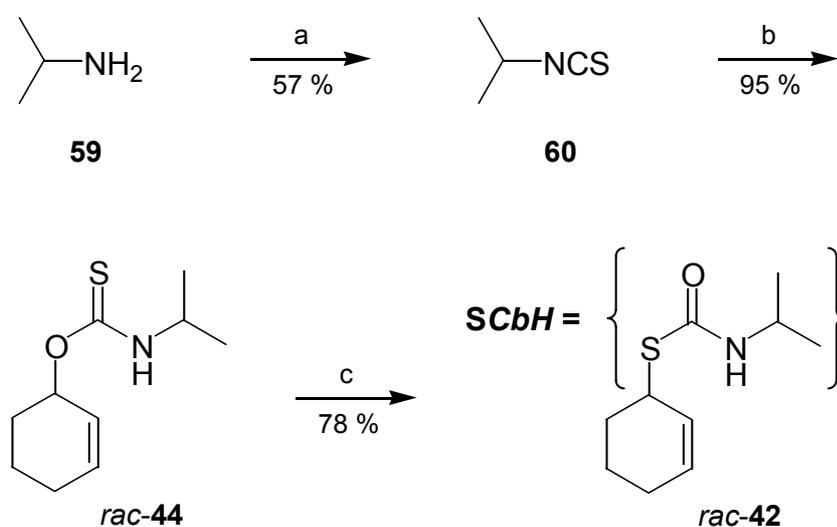
Die Gruppe von TAMARU fand, daß die *O*-Ester-*S*-Ester-Umlagerung unter milderen Bedingungen durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) katalysiert wird, wobei die Ausbeute jedoch nicht gesteigert werden konnte.^{46b} Höhere Ausbeuten sollte man durch die Umlagerung unter Palladium(0)-Katalyse in Gegenwart des racemischen TROST-Liganden erzielen können,⁶⁷ dem steht jedoch der durch die Synthese des Liganden und die aufwendige Trennung des Thiocarbamates *rac-41* von Nebenprodukten erhöhte Arbeitsaufwand gegenüber.

1.3.2 Übertragung der Synthesesequenz auf *N*-Isopropylmonothiocarbamate

Da die konfigurative Stabilität α -lithierter Selenide und deren Schwefelanaloga durch hohen sterischen Anspruch um das carbanionische Zentrum erhöht wird (s. z.B. Abbildung 1.1.2),

⁶⁷ Diese Umlagerung unter Deracemisierung nach GAIS et al. (Ref. 126) wurde auch in dieser Arbeit verwendet.

wurde die Synthesevorschrift von *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**41**) auf die Darstellung des analogen *N*-Isopropylmonothiocarbamates (*rac*-**42**) ausgeweitet.⁶⁸ DCC-vermittelte Kondensation von Isopropylamin (**59**) und Schwefelkohlenstoff führte in 57 %iger Ausbeute zum Isopropylisothiocyanat (**60**).⁶⁹ Die Addition von *rac*-Cyclohex-2-enol (*rac*-**37**) über das Natriumalkoholat an **60** bildete das Additionsprodukt *rac*-**44** in isolierten 95 %, welches bei 105 °C in das korrespondierende Thiocarbamat *rac*-**42** umlagerte (Schema 1.3.5).⁷⁰ Das mit 78 % erhaltene *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**42**) schmilzt bei 96 °C und zeigt im IR-Spektrum die für *N*-Monoalkylamide typischen zwei starken Absorptionen bei 1642 und 1535 cm⁻¹. Die Charakterisierung der Thiocarbamate *rac*-**44** und *rac*-**42** schlossen korrekte Elementaranalysen ab.



Schema 1.3.5: Synthese von *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**42**). (a) CS₂, DCC, -10 °C → RT, 27 h; (b) i) *rac*-**37**, NaH, THF, 0 °C, 1.5 h; ii) **60**, THF, 0 °C, 1 h; iii) H₃O⁺; (c) ohne Solvens, 105 °C, 3 h.

Weiterhin wurde versucht, die Umlagerung vom *O*-Ester in den *S*-Ester auf der Stufe des anionischen Adduktes der Addition von *rac*-**37** an das Isothiocyanat **60** direkt nachfolgen zu lassen. Dies würde die Reaktionssequenz um eine Stufe verkürzen und eröffnete die Möglichkeit später wiederum in derselben Reaktionslösung das korrespondierende Allylanion zu erzeugen und umzusetzen. Diese anionische Umlagerung gelang jedoch, ausgehend vom

⁶⁸ In Kap. 1.6.3 und Kap. 1.6.6.1 wird gezeigt, daß sich diese Annahme bewahrheitet hat.

⁶⁹ a) J. C. Jochims, A. Seeliger, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 151; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6* 174; b) J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1746.

⁷⁰ Temperatur und Zeit wurden durch Vorversuche unter Umsatzbestimmung durch NMR-Spektroskopie optimiert, bei denen mit kürzerer Reaktionszeit beginnend diese bis zur quantitativen Umlagerung ausgedehnt wurde. Die NMR-Spektren zeigen dabei keine Verunreinigungen, die Ausbeuteverluste sind somit vermutlich durch flüchtige Zersetzungsprodukte wie Allylalkohol und Thiol sowie Isoocyanat und Isothiocyanat zu erklären. Der üble Thiolgeruch trat zudem bei allen thermischen Umlagerungen auf.

Cyclohex-2-enol (**37**) und Isopropylisothiocyanat (**60**), über die Lithium-, Natrium- und Kaliumalkoholate in Ether oder Toluol nicht.⁷¹

1.3.3 Synthese von enantiomerenangereichertem Cyclohex-2-enol (**37**)

Falls die Umlagerung einem sigmatropen Reaktionsmechanismus folgt, sollte die durch enantiomerenangereichertes Cyclohex-2-enol (**37**) in den *O*-Ester **44** eingebrachte Stereoinformation auf den *S*-Ester **42** übertragen werden.

Nach dem in der Zielsetzung dargelegten Synthese-Konzept soll die stereochemische Information durch den Allylalkohol, hier in erster Linie Cyclohex-2-enol (**37**), in die Substrate eingebracht werden. Cyclohex-2-enol (**37**) ist nicht in enantiomerenangereicherter Form kommerziell erhältlich. Es wurde bisher keine erfolgreiche klassische Racematspaltung über diastereomere Derivate veröffentlicht, auch die naheliegende Racematspaltung durch Epoxidierung nach SHARPLESS führt nur zu *e.r.* = 65 : 35 (30 % *ee*).^{29c} Von den wenigen Synthesewegen, die enantiomerenangereichertes Cyclohex-2-en-1-ol (**37**) nicht im Gemisch mit Cyclohexanol oder Cyclohex-3-en-1-ol liefern, wurden hier vier nachvollzogen:

- Für die asymmetrische Reduktion von Cyclohexen-2-on (**53**) können verschiedene chirale Induktoren Verwendung finden.⁷² Hier wurde das Protokoll nach TERASHIMA mit *N*-Methylephedrin eingesetzt.^{34a,73}
- Die asymmetrische Umlagerung von Cyclohexenoxid (**71**) mit chiralen enantiomerenangereicherten Lithiumamidbasen führt zu mäßigen bis sehr hohen Enantiomerenanreicherungen. In ersten Untersuchungen von LAI mit verschiedenen Mono- und Dialkylolithiumamidbasen wurde Cyclohex-2-enol (**37**) mit *e.r.* = 52 : 48 (4 % *ee*) bis *e.r.* = 68 : 32 (36 % *ee*) gebildet.^{74,75} ASAMI untersuchte ausgehend vom Prolin eine Reihe von Diaminen in der baseninduzierten asymmetrischen Epoxidumlagerung.⁷⁶ Dabei wurde der Alkohol (*S*)-**37** mit *e.r.* = 70 : 30 (40 % *ee*) bis *e.r.* = 89 : 11 (78 % *ee*) erhalten.⁷⁴ Darauf aufbauend entwickelten ASAMI et al. Reaktionsbedingungen unter Verwendung substöchiometrischer Mengen des chiralen Diamins. Bei der Verwendung von (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin ((*S*)-**69**) und LDA als Base mit 6-10 Äquiv. DBU als Additiv bleibt die Enantiomerenanreicherung nahezu unverändert.⁷⁷ Diese Bedingungen wurden auch in dieser Arbeit angewandt (Schema 1.3.8).

⁷¹ Identische Umsetzungen wurden auch mit Crotylalkohol versucht, gelangen aber auch dort nicht.

⁷² a) T. Sato, Y. Gotoh, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4111; b) T. Sato, Y. Gotoh, Y. Wakabayashi, T. Fujisawa, *ibid.* **1983**, 24, 4123.

⁷³ S. Terashima, N. Tanno, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 1026.

⁷⁴ Gemessen als *op*, hier korrigiert auf den korrekten Drehwert für enantiomerenreines Cyclohex-2-enol (**37**).

⁷⁵ J. T. Lai, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 755.

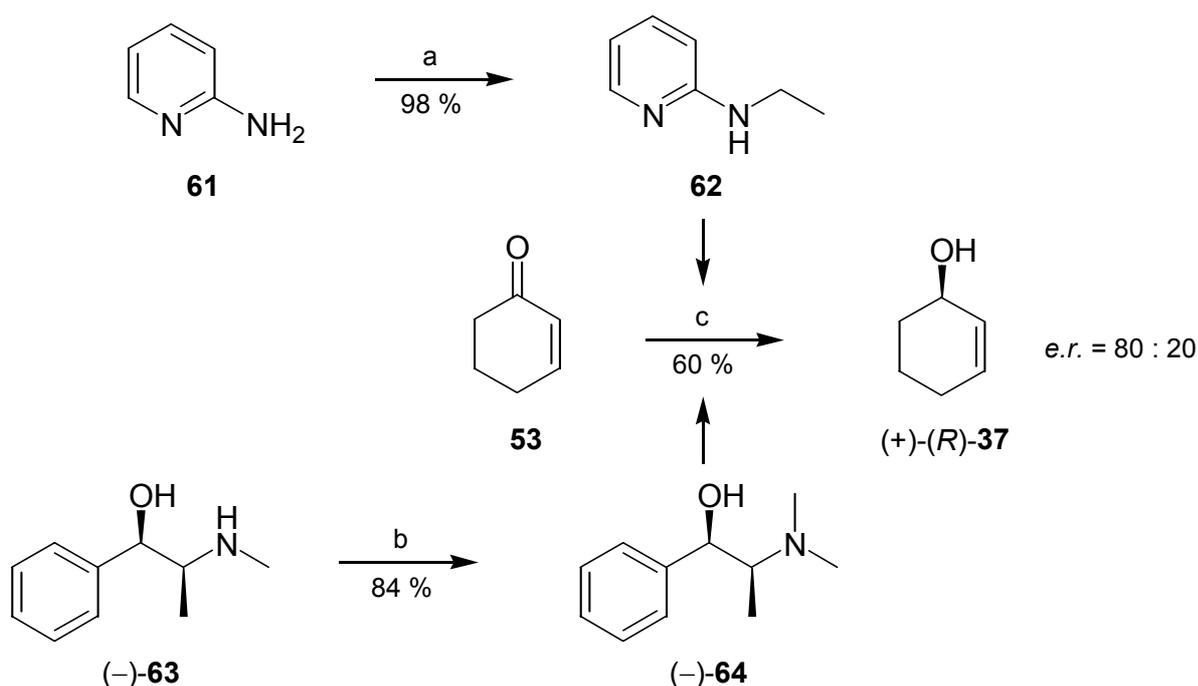
⁷⁶ a) M. Asami, *Chem. Lett.* **1984**, 829; b) M. Asami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 721.

⁷⁷ M. Asami, T. Ishizyki, S. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 793.

- Die enantioselektive Öffnung von Cyclohexenoxid (**71**) mit Thiolen unter Zinktartrat-Katalyse zu Thioethern, die über ihre korrespondierenden Sulfoxide in Cyclohex-2-enol (**37**) überführt werden können.⁷⁸ Diese Reaktion wurde hier vor allem als Vorstufe für die enzymatische kinetische Racematspaltung angewandt.
- Die enzymatische kinetische Racematspaltung einer Cyclohex-2-enol-Vorstufe durch Umlagerung unter Lipase-Katalyse.⁷⁹

1.3.3.1 Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**)

Von den angeführten Verfahren wurde für orientierende Versuche zum Chiralitätstransfer bei der Monothiocarbamidsäure-*O*-ester/*S*-ester-Umlagerung die auf schnell zugänglichen Reagenzien beruhende enantioselektive Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**) nach TERASHIMA et al. angewandt. Die chirale Information wird dabei durch das (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-Methylephedrin ((-)-**64**) eingetragen.^{34a} Als Reduktionsmittel agiert dabei vermutlich ein vor der Reduktion durch partielle Zersetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit einem Alkylarylammin und (-)-**64** in Ether gebildeter Komplex (Schema 1.3.6).⁷³



Schema 1.3.6: Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**) zu (*R*)-Cyclohex-2-enol (*R*)-**37** nach TERASHIMA (gemäß Lit. 34a). (a) i) NaH, THF, RT → Rückfluß → RT, 3 h; ii) EtBr, THF, RT → Rückfluß → RT, 3 d; (b) HCOOH, HCHO, 105 °C, 3 h, quant.; Rekrst. aus MeOH; (c) i) LiAlH₄, (-)-**64**, Et₂O, Rückfluß, 1 h; ii) **62** bzw. **65** in Et₂O, Rückfluß, 1 h; iii) **53** bei -78 °C, 3 h; iv) MeOH, -78 °C, 5 min; v) HCl (aq), RT.

⁷⁸ a) H. Yamashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 1643; b) H. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1213.

⁷⁹ a) T. Fukazawa, T. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2323; b) T. Fukazawa, Y. Shimoji, T. Hashimoto, *ibid.* **1996**, *6*, 1649.

(1*R*,2*S*)-(-)-*N*-Methylephedrin ((-)-**64**) wurde durch reduktive Methylierung von (1*R*,2*S*)-(-)-Ephedrin ((-)-**63**) mit Ameisensäure und Formaldehyd nach ESCHWEILER⁸⁰ und CLARKE⁸¹ quantitativ gebildet und durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt.⁸² Als Alkylarylamindien das kommerziell erhältliche 2-(*N*-Benzylamino)pyridin (**65**) und 2-(*N*-Ethylamino)pyridin (**62**), welches in den Untersuchungen von TERASHIMA et al. die höchste chirale Induktion erzeugte.^{34a} 2-(*N*-Ethylamino)pyridin (**62**)⁸³ wurde durch Alkylierung von 2-Aminopyridin (**61**) in THF mit Ethylbromid dargestellt und durch Chromatographie in 98 %iger Ausbeute isoliert.⁸⁴

Nachdem aus LiAlH₄, (-)-**64** und **62** (bzw. **65**) der reduzierende Komplex in Ether unter Rückfluß gebildet worden war, erfolgten die Reduktionen von jeweils 3 mmol Keton **53** über 3 h bei -78 °C (Schema 1.3.6). Dabei konnten unter Verwendung von 2-(*N*-Benzylamino)pyridin (**65**) 41 % (*R*)-Cyclohex-2-enol ((*R*)-**37**) mit *e.r.* = 65 : 35 (30 % *ee*) isoliert werden (Tabelle 1.3.1, Eintrag 1). Aus der Umsetzung mit 2-(*N*-Ethylamino)pyridin (**62**) wurden 60 % (+)-(*R*)-**37** mit *e.r.* = 80 : 20 (60 % *ee*) isoliert (Tabelle 1.3.1, Eintrag 2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1.3.1 den in der Literatur wiedergegebenen Werten (in Klammern) gegenübergestellt.

Tabelle 1.3.1:^a Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**) nach TERASHIMA et al.^{34a}

Eintrag	Äquiv. LiAlH ₄	Äquiv. Ligand #	Äquiv. (-)- 64	Ausbeuten [%]	
				53	(+)-(<i>R</i>)- 37
1	3.39 (3.3)	6.94 (6.8) 65	3.46 (3.4)	10 (2)	41 (60) 30 % <i>ee</i> (79 % <i>op</i>)
2	3.34 (3.3)	7.22 (7.2) 62	3.62 (3.6)	10 (9)	60 (81) 60 % <i>ee</i> ^b (84 % <i>op</i>)

a: Literaturwerte in Klammern; Enantiomerenüberschußbestimmung durch GC (β-DEX 120). *b*: $[\alpha]_D^{20}$ (*R*)-**37** = +76.4 (*c* = 1.00, CHCl₃), 59 % *op*.

1.3.3.2 Cyclohexenoxid-Umlagerung nach ASAMI

Mit dem nach TERASHIMA gewonnen (*R*)-Cyclohex-2-enol ((*R*)-**37**) wurde die enantiospezifische Umlagerung des Monothiocarbamidsäure-*O*-esters (*R*)-**44** in seinen *S*-Ester (*S*)-**42** gefunden (ausgeführt in Kap. 1.3.4). Die oben angewandte Reduktion ist aufgrund der dort nötigen mindestens 16fachen Masse (!) an Liganden gegenüber dem zu reduzierenden Keton (19fach für kommerziell erhältliche Liganden) nicht geeignet, um größere Mengen des Allylalkohols für systematische Untersuchungen bereit zu stellen. Die Cyclohexenoxid-

⁸⁰ W. Eschweiler, *Chem. Ber.* **1905**, 38, 880.

⁸¹ H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4571.

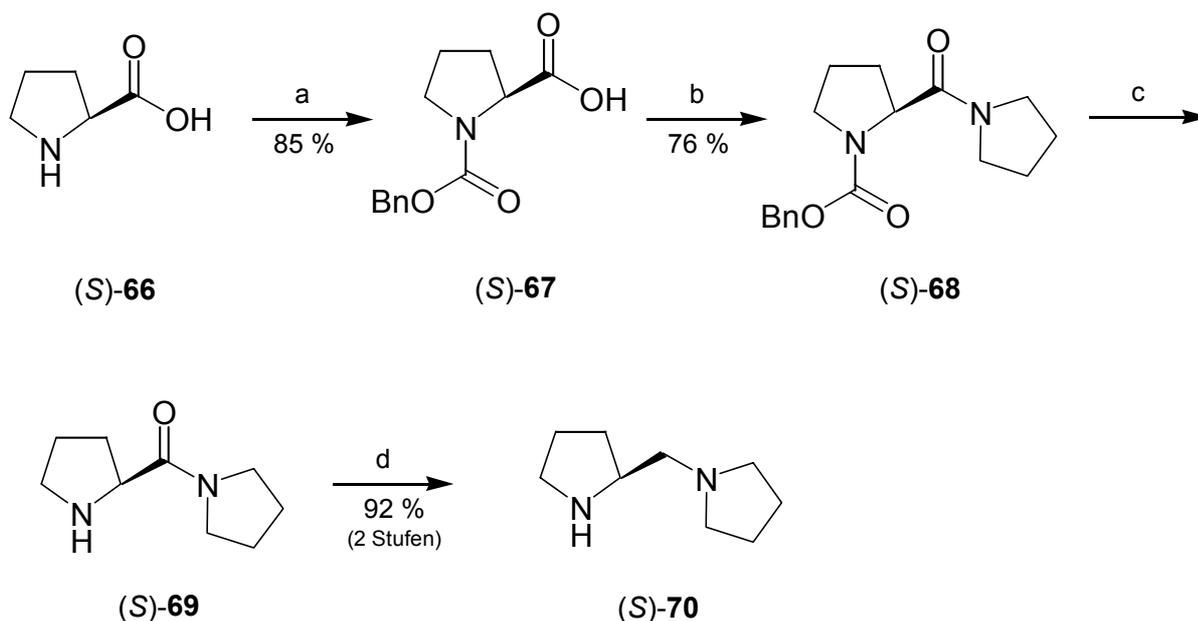
⁸² C. L. Goodfellow, S. G. Davies, K. H. Sulton, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 817.

⁸³ Y. Watanabe, Y. Morisaki, T. Kondo, T.-a. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4214.

⁸⁴ Weiterhin wurden 1.6 % 2-(*N,N*-Diethylamino)pyridin isoliert.

Umlagerung nach ASAMI wurde als atomökonomischerer⁸⁵ Zugang gewählt; die erzielbare moderate Enantiomerenanreicherung ist für erste Erkenntnisse hinreichend.

Die hier durchgeführte Synthese des Diamins (*S*)-**70** geht vom L-(–)-Prolin ((*S*)-**66**) aus, das zuerst in 85 %iger Ausbeute mit Chlorameisensäurebenzylester am Stickstoffatom geschützt wurde.⁸⁶ Durch die folgende DCC-vermittelte Amidbildung zwischen der *N*-geschützten Aminosäure (*S*)-**67** und Pyrrolidin konnte das geschützte Amid (*S*)-**68** mit 76 %iger Ausbeute isoliert werden.^{76b} Es folgten die hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe in Methanol und Desoxygenierung des gebildeten Prolinamids (*S*)-**69** mit LiAlH₄ in THF zu (*S*)-2-(1-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin ((*S*)-**70**) (Schema 1.3.7).^{76b}



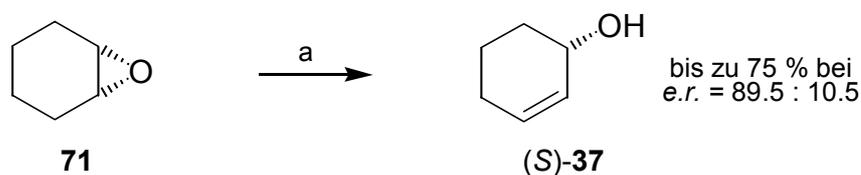
Schema 1.3.7: Synthese von (*S*)-2-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin ((*S*)-**70**). (a) i) 4.0 N NaOH (aq) / BnO(CO)Cl, in 2.0 N NaOH (aq), –5–0 °C, 2 h; ii) 5.0 N HCl (aq); iii) Rekr. aus EE; Smp. = 79 °C; (b) i) DCC, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; ii) Pyrrolidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 16 h; iii) Rekr. aus EE; Smp. = 134 °C; $[\alpha]_D^{20}$ (*S*)-**68** = –12.4 (c = 1.61, MeOH); (c) 0.9 mol% Pd (10% Pd/C) / H₂, MeOH, RT, 24 h; (d) LiAlH₄, THF, 0 °C → Rückfluß, 20 h; $[\alpha]_D^{20}$ (*S*)-**70** = +8.52 (c = 2.50, EtOH).

Cyclohexenoxid (**71**) wurde im Gramm-Maßstab durch asymmetrische Deprotonierung in (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) überführt. Die zur Erhöhung der Raumausbeute gewählte hohe Konzentration der Reaktionsmischung hat mit isolierten Ausbeuten von 75 % (*S*)-**37** bei *e.r.* = 89.5 : 10.5 (79 % *ee*) im Vergleich zu den Literaturwerten sogar leicht positiven Einfluß auf die Ausbeuten und Enantiomerenanreicherungen. Dabei ist das ermittelte Temperatur-Zeitpro

⁸⁵ B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

⁸⁶ E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861.

fil einzuhalten und die Reagenzien langsam hinzuzugeben. Die von ASAMI et al. gefundenen Werte konnten zumeist erreicht oder sogar übertroffen werden (Schema 1.3.8).^{77,87}



Schema 1.3.8: Baseninduzierte Umlagerung von Cyclohexenoxid (**71**) nach ASAMI et al. (gemäß Lit. 77). (a) i) (*S*)-**70**, HNi-Pr_2 , *n*-Butyllithium, THF, 0 °C, 30 min; ii) DBU, THF, 0 °C, 45 min; iii) **71**, THF, 0 °C → RT, 15 h; iv) H_3O^+ .

Die Gruppe von ASAMI fand noch ein zur hier synthetisierten Verbindung (*S*)-**70** analoges Diamin, das statt des dem Prolin entstammenden Fünfringes eine *cis*-Octahydroindolstruktur besitzt. Für diesen Liganden wurde die Darstellung von (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) in 89 %iger Ausbeute (als Benzoat) berichtet.⁸⁸

1.3.3.3 Cyclohexenoxid-Umlagerung nach SINGH

Der Arbeitskreis von SINGH überführte verschiedene Aminosäuren in Diamine und testete deren chirale Induktion in der asymmetrischen Deprotonierung von Cyclohexenoxid (**71**).^{89,90} Mit dem leicht zugänglichen Diamin (*R*)-*N*-Methyl-1-phenyl-2-pyrrolidinoethylamin ((*R*)-**75**) wurde dabei (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) mit *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*) in 60 % isolierter Ausbeute dargestellt.^{90b}

Für die asymmetrische Deprotonierung von Cyclohexenoxid (**71**) mit substöchiometrischen Mengen des Diamins (*R*)-**75** – wie hier nach ASAMI mit dem Diamin (*S*)-**70** durchgeführt – konnten keine Angaben gefunden werden. Daher wurde das Diamin (*R*)-**75** synthetisiert und mit 20 mol% in der baseninduzierten Umlagerung von Cyclohexenoxid (**71**) zu enantiomerenangereichertem (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) erprobt.

D-(–)-Phenylglycin ((*R*)-**72**) wurde mit Chlorameisensäurebenzylester in 72 %iger Ausbeute am Stickstoffatom geschützt.⁹¹ Die Kupplung der *N*-geschützten Aminosäure (*R*)-**73** mit

⁸⁷ Der Austausch von LDA gegen 2-Lithio-1-methylimidazol soll sowohl Ausbeute als auch Enantiomerenanreicherung des isolierten Alkohols (*S*)-**37** leicht steigern; siehe M. Amedjough, D. Pettersen, S. O. Nillsson Lill, Ö. Davidsson, P. Ahlberg, *Chem. Eur. J.* **2001**, im Druck; vorgestellt als identische Posterbeiträge bei ESOC-12, 13.-18. Juli 2001, Groningen NL und ISCC-6, 29. Juli - 02. August 2001, Marburg.

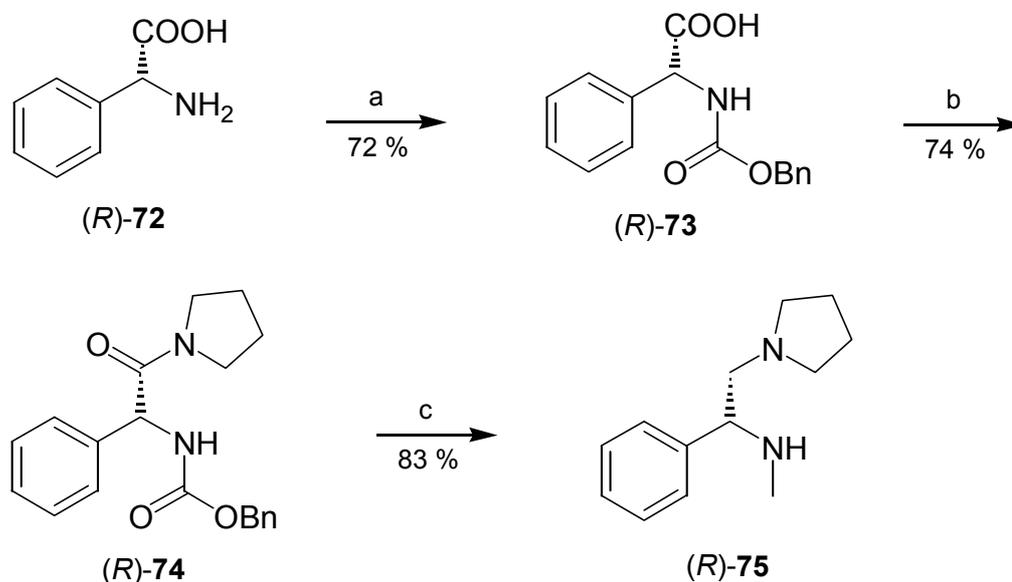
⁸⁸ M. Asami, T. Suga, K. Handa, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6425.

⁸⁹ Die Motivation dabei war, einen Liganden zu finden, der auf einer Aminosäure basiert, von der beide optischen Antipoden verhältnismäßig preiswert erhältlich sind.

⁹⁰ a) D. Bhuniya, V. K. Singh, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1475; b) D. Bhuniya, A. DattaGupta, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6108.

⁹¹ A. I. Meyers, G. S. Poindexter, Z. Birch, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892.

Pyrrolidin zum Amid (*R*)-**74** erfolgte DCC-vermittelt in 74 %iger Ausbeute.^{90a,92} Die von SINGH et al. berichtete merkliche Racemisierung bei dieser DCC-vermittelten Kupplung unter Standardbedingungen konnte nicht festgestellt werden.⁹³ Die Zielverbindung (*R*)-*N*-Methyl-1-phenyl-2-pyrrolidinoethylamin ((*R*)-**75**) wurde aus dem Amid (*R*)-**74** durch Reduktion mit LiAlH₄ in 83 %iger Ausbeute erhalten (Schema 1.3.9).^{90,94}



Schema 1.3.9: Synthese von (*R*)-*N*-Methyl-1-phenyl-2-pyrrolidinoethylamin ((*R*)-**75**). (a) i) 4.0 N NaOH (aq) / BnO(CO)Cl, in 2.0 N NaOH (aq), -5-0 °C, 1 h; ii) 5.0 N HCl (aq); iii) Rekr. aus EE/Toluol/CHCl₃; Smp. = 138 °C; $[\alpha]_D^{20}$ (*R*)-**73** = -122 (c = 0.485, CHCl₃); (b) i) DCC, CH₂Cl₂, RT, 30 min; ii) Pyrrolidin, CH₂Cl₂, RT, 24 h; $[\alpha]_D^{20}$ (*R*)-**74** = -119 (c = 1.06, CHCl₃); (c) LiAlH₄, THF, Rückfluß, 16 h.

Das synthetisierte (*R*)-*N*-Methyl-1-phenyl-2-pyrrolidinoethylamin ((*R*)-**75**) stellte sich als chiraler Induktor für die asymmetrische baseninduzierte Umlagerung von Cyclohexenoxid (**71**) als weniger geeignet heraus. Soweit das Diamin (*R*)-**75** unter den in Schema 1.3.8 wiedergegebenen Bedingungen eingesetzt wurde, konnte (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) mit *e.r.* = 78.5 : 21.5 (57 % *ee*) in 71 %iger Ausbeute isoliert werden.

⁹² R. Shirai, D. Sato, K. Aoki, M. Tanaka, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5963.

⁹³ Der gemessene Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ (*R*)-**74** = -119 (c = 1.06, CHCl₃) liegt deutlich über dem von SINGH et al. berichteten Wert von $[\alpha]_D^{20}$ (*R*)-**74** = -100 (c = 1.0, CHCl₃). Der höchste in der Literatur publizierte Drehwert von $[\alpha]_D^{20}$ (*R*)-**74** = -123 (c = 1.06, CHCl₃) wurde bei Kupplung unter DEPC-Vermittlung (siehe dazu: T. Shiori, Y. Yokahama, Y. Kasai, S. Yamada, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2211) registriert: Ref. 92.

⁹⁴ B. E. Rossiter, M. Eguchi, G. Miao, N. M. Swingle, A. E. Hernandez, D. Vickers, E. Fluckiger, R. G. Patterson, K. V. Reddy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965.

1.3.3.4 Cyclohexenoxid-Umlagerung nach ANDERSSON

Während die Arbeiten zur Synthese von enantiomerenreinem Cyclohex-2-enol (**37**) durch enzymatische kinetische Racematspaltung nach HASHIMOTO begonnen hatten (s. Kap. 1.3.3.5), wurde von ANDERSSON ein neues Diamin für die hochemantioselektive Cyclohexenoxidöffnung vorgestellt.⁹⁵ Die Synthese des Diamins (1*S*,3*R*,4*R*)-**86** über acht aufeinanderfolgende Stufen erfolgte hier, nachdem die Darstellung von Cyclohex-2-enol (**37**) nach HASHIMOTO zu nicht reproduzierbarer partieller Racemisierung geführt hatte.

Glyoxalsäureethylester (**78**) wurde aus Diethoxyessigsäureethylester (**76**) und Glyoxalsäuremonohydrat (**77**) dargestellt.⁹⁶ Dies erfolgt durch säurekatalysierte Ethoxidübertragung auf die Säure und anschließende Dehydratisierung bzw. Deethanolisierung der gebildeten Ester mit *di*-Phosphorpentoxid, der gebildete Glyoxalsäureethylester (**78**) wurde dabei in 70 %iger Ausbeute aus der Reaktionsmischung abdestilliert. Der Glyoxalsäureester **78** wurde umgehend mit dem kommerziell erhältlichen (*R*)-1-Phenylethylamin in Toluol gelöst und durch Erhitzen am Wasserabscheider in das Imin (*R*)-**79** überführt, das ohne weitere Aufarbeitung sogleich einer DIELS-ALDER-Cycloaddition unterworfen wurde. Dazu wurde das Imin (*R*)-**79** einer Vorschrift von BAILEY et al. folgend in DMF gelöst mit frisch destilliertem monomeren Cyclopentadien⁹⁷ (**80**) versetzt.⁹⁸ Als Reagenz wurden ein Äquiv. Trifluoressigsäure und als Katalysator für die Cycloaddition noch 3 mol% Wasser zugesetzt.⁹⁹ Das erwünschte Cycloadditionsprodukt *exo*-**81** wurde der Literaturvorschrift folgend von seinen Stereoisomeren durch Chromatographie getrennt⁹⁸ und die endocyclische Doppelbindung katalytisch an Palladium auf Kohle mit Wasserstoff in Ethylacetat zum Bicyclus **82** hydriert. Anschließend wurde der Ester **82** mit LiAlH₄ in THF zum korrespondierenden Alkohol **83** mit 71 % Ausbeute ausgehend vom Cycloadditionsprodukt *exo*-**81** reduziert.¹⁰⁰ Oxidation des dargestellten primären Alkohols **83** unter SWERN-Bedingungen¹⁰¹ ergab den korrespondierenden Aldehyd **84**.⁹⁵ Aus dem Carbaldehyd **84** wurde das noch mit dem Auxiliar verbundene Diamin **85** durch reduktive Aminierung mit Pyrrolidin in Gegenwart von gepulvertem Molekularsieb und Natriumcyanoborhydrid gebildet und durch Chromatographie in 62 %iger Ausbeute isoliert.⁹⁵

⁹⁵ M. J. Södergren, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760.

⁹⁶ J. M. Hook, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 83.

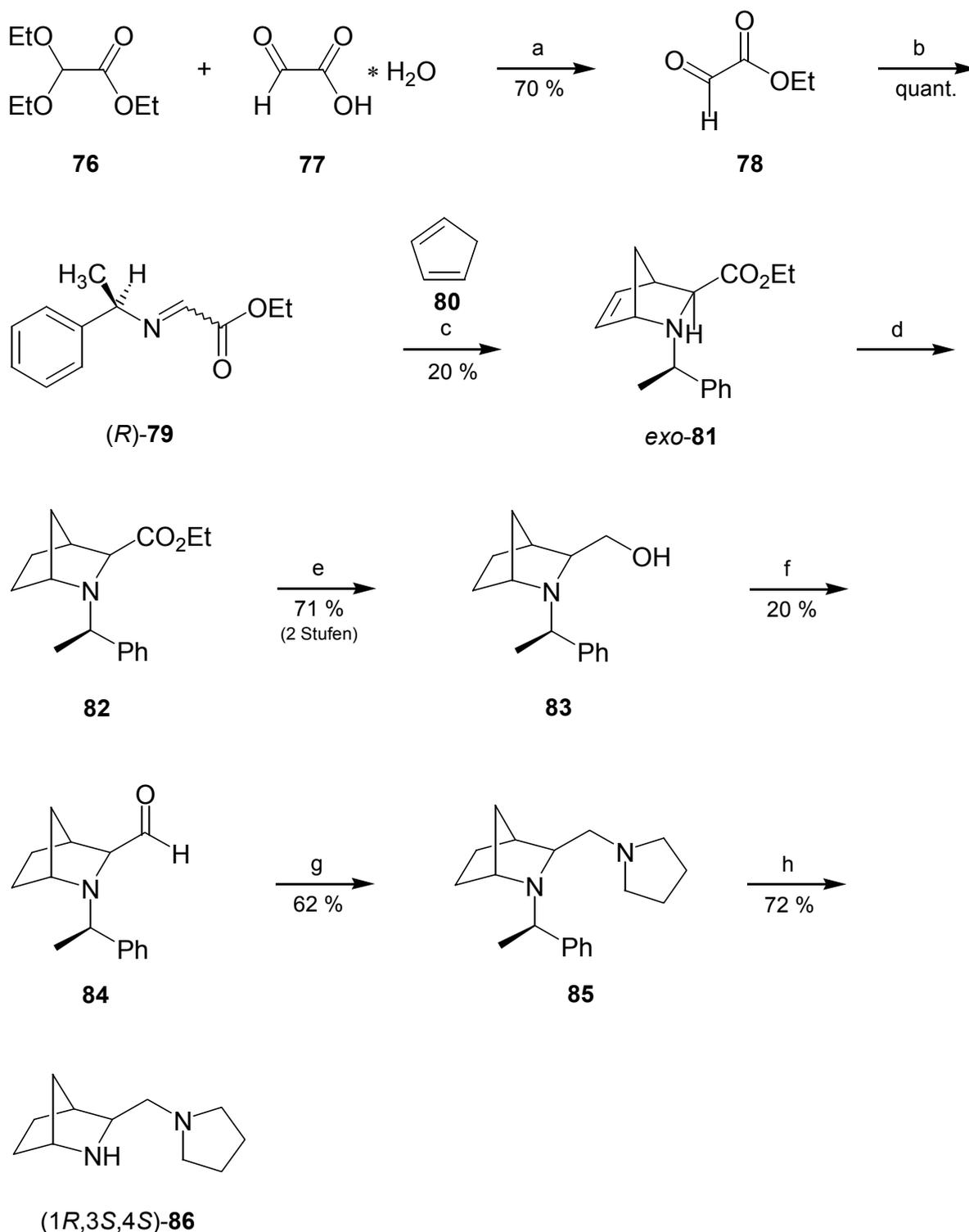
⁹⁷ a) M. Korach, D. R. Nielsen, W. H. Redeout, *Org. Synth.* **1962**, *42*, 50; b) R. B. Moffet, *Org. Synth. Commun.*, Vol. V, **1963**, 238; c) G. Wilkinson, *ibid.*, 473.

⁹⁸ a) P. D. Bailey, G. T. Brown, F. Korber, A. Reed, R. D. Wilson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1263; b) H. Waldmann, M. Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1045.

⁹⁹ Die Trifluoressigsäure protoniert das Imin zur Iminiumspezies und das Wasser soll durch Wasserstoffbrückenbindung mit dem Iminiumwasserstoffatom und dem Carbonylsauerstoffatom des Imins ein 7-Ring-Chelat ausbilden. Durch die Chelatisierung soll die Rotation um die π -Bindung eingeschränkt werden und dadurch der dienophile Charakter in der Cycloaddition steigen.

¹⁰⁰ H. Nakano, N. Kumagai, H. Matsuzaki, C. Kabuto, H. Hogo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1391.

¹⁰¹ a) D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329; b) D. Swern, *ibid.* **1978**, *43*, 2482; c) D. Swern, *Synthesis* **1978**, 297.



Schema 1.3.10: Synthese von (1*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-Pyrrolidinyl)methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan ((1*R*,3*S*,4*S*)-**86**).

(a) i) 0.7 mol% *p*-TsOH·H₂O, kein Solvens, 90 °C, 27 h; ii) P₄O₁₀, kein Solvens, 0 °C → 90–100 °C, 2 h; (b) (*R*)-1-PhEtNH₂, Toluol, Rückfluß, 20 min; (c) TFA, **80**, 3 mol% H₂O, DMF, RT, 30 h; (d) 1.6 mol% Pd (10 % Pd/C) / H₂, EE, RT, 23 h; (e) LiAlH₄, THF, 0 °C → RT, 15 h; (f) i) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, –78 °C, 10 min; ii) **83** in CH₂Cl₂, –78 °C, 1 h; iii) Et₃N, 2 h → –20 °C, 15 min → RT; (g) i) MS 3 Å (gepulvert), MeOH, 0 °C; ii) Pyrrolidin, 0 °C → RT; iii) NaCNBH₃ in MeOH über 4 h, RT, 12 h; iv) Filtrieren und Einengen, dann MeOH, dann KOH (aq), dann H₂O; (h) 5.7 mol% Pd(OH)₂ (20 % Pd(OH)₂/C mit 50 % H₂O) / H₂, MeOH / AcOH = 3.17 : 1 (V : V), RT, 100 h.

Abschließend wurde das chirale Auxiliar hydrogenolytisch mit PEARLMAN's Katalysator in Methanol/Essigsäure abgespalten und (1*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-Pyrrolidiny)methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan ((1*R*,3*S*,4*S*)-**86**) in 85 %iger Ausbeute erhalten (Schema 1.3.10).⁹⁵

Das bicyclische Diamin (1*R*,3*S*,4*S*)-**86** wurde, wie die Diamine (*R*)-**75** und (*S*)-**70** zuvor, für die asymmetrische Deprotonierung von Cyclohexenoxid (**71**) eingesetzt (vgl. Schema 1.3.8). Dabei konnte bei Verwendung von 7 mol% Diamin (1*R*,3*S*,4*S*)-**86** das leicht flüchtige (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) mit *e.r.* = 96.5 : 3.5 (93 % *ee*) in 84 %iger Ausbeute isoliert werden.¹⁰²

1.3.3.5 Enzymatische kinetische Racematspaltung einer Cyclohex-2-enol-Vorstufe

Die Gruppe von HASHIMOTO nutzte eine enzymatische kinetische Racematspaltung, um hohenantiomerenangereicherte Cyclohex-2-enol-Vorstufen zu gewinnen.⁷⁹ Lipasen wurden bereits vielfältig für die kinetische Racematspaltung von Alkoholen durch Umesterung eingesetzt.¹⁰³ Soweit Isopropenyl- und Vinylester als Acyldonoren Verwendung finden, wird die Reaktionszeit deutlich gesenkt, da die Acylgruppe nicht auf den Donor zurück übertragen werden kann.¹⁰⁴

HASHIMOTO et al. fanden, daß Lipase PS aus *Pseudomonas fluorescenc* in Diisopropylether die Acetylgruppe von Isopropenylacetat auf in 2-Position *trans*-substituierte Cyclohexanole hochgradig enantioselektiv überträgt. Die japanische Gruppe erhielt aus der kinetischen Racematspaltung von *rac-trans*-2-Phenylthiocyclohexanol (**87**) bei 50 % Umsatz 47 % enantiomerenreinen Ester (1*R*,2*R*)-**88** und den verbliebenen Alkohol (1*R*,2*R*)-**87** ebenfalls enantiomerenreinen in 45 %iger Ausbeute. Bei den Racematspaltungen von 2-Halocyclohexanolen durchlaufen die Enantiomerenüberschüsse ein Maximum beim Erreichen von knapp 50 % Umsatz und fallen dann merklich ab. Dieses Problem stellte sich bei der Racematspaltung von *rac-trans*-2-Phenylthiocyclohexanol (**87**) nicht, so daß auch geringere Mengen an Lipase als die von HASHIMOTO et al. verwendeten 200 Gew.% bei verlängerter Reaktionszeit hinreichend sein sollten.^{79a}

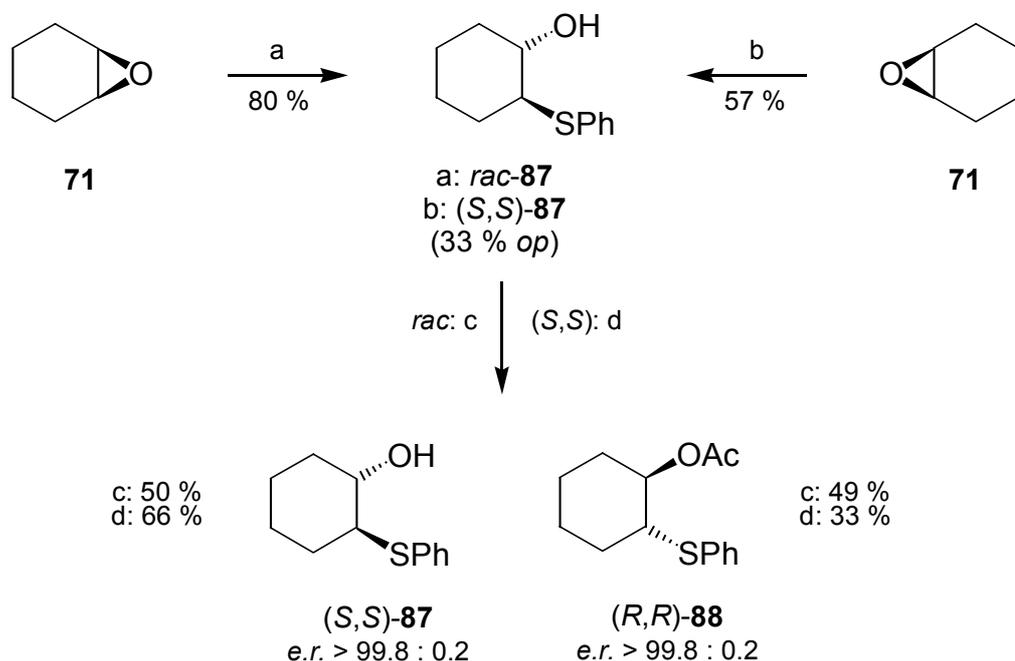
Als Ausgangsmaterial für die enzymatische kinetische Racematspaltung wurde *rac-trans*-2-Phenylthiocyclohexanol (**87**) durch Öffnung von Cyclohexenoxid (**71**) mit Diphenyldisulfid unter reduzierenden Bedingungen synthetisiert. Aus der einer Vorschrift von YOON et al.

¹⁰² ANDERSSON et al. erhielten mit 5 mol% (1*R*,3*S*,4*S*)-**86** das (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) mit *e.r.* = 97.5 : 2.5 (95 % *ee*) in 90 %; siehe Ref. 95.

¹⁰³ a) B. Cambou, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2687; b) G. Kirchner, N. P. Scollar, A. M. Klibanov, *ibid.* **1985**, *107*, 7072; c) G. Langrand, J. Baratti, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 29; d) T. M. Stokes, A. C. Oehlschlager, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2091.

¹⁰⁴ a) H. M. Sweers, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6421; b) M. D. Castaing, B. D. Jeso, S. Drouillard, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 953; c) Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3127.

folgenden Reaktion mit Borhydridaustauscherharz (BER)¹⁰⁵ wurde das Cyclohexanol *rac*-**87** in 80 %iger Ausbeute isoliert (Schema 1.3.11).^{106,107}



Schema 1.3.11: Enzymatische kinetische Racematspaltung von **87**. (a) PhSSPh, 3.5 Äquiv. H⁻ (Borhydridaustauscherharz (BER)), MeOH, Rückfluß, 3.5 h; (b) PhSH, 10 mol% (*2S,3S*)-Zink(II)-tartrat,¹⁰⁸ CH₂Cl₂, Rückfluß, 9 d;¹⁰⁹ (c) 100 Gew.% Lipase PS/SAM-2, *i*-Pr₂O, RT, 18 h; (d) 14 Gew.% Lipase PS/SAM-2, *i*-Pr₂O, RT, 5 d.

Die enzymatische kinetische Racematspaltung des Alkohols *rac*-**87** wurde mit 100 Gew.% Lipase PS/SAM II (aus *Pseudomonas fluorescens*) als Transesterase mit Isopropenylacetat als Acetyldonor in Diisopropylether vorgenommen und durch HPLC an chiraler Phase verfolgt. Nach 18 h wurde die Lipase abgetrennt und durch Chromatographie der verbliebene Alkohol (*S,S*)-**87** mit der maximalen theoretischen Ausbeute von 50 % vom gebildeten Acetat (*R,R*)-**88** mit 49 % isolierter Ausbeute getrennt (Schema 1.3.11).

Die Gruppe von HASHIMOTO überführte den aus der enzymatischen kinetischen Racematspaltung erhaltenen enantiomerenreinen Ester (*R,R*)-**88** in drei Stufen in enantiomerenreines (*R*)-Cyclohex-2-enol ((*R*)-**37**),¹¹⁰ wozu keine Experimentalvorschriften

¹⁰⁵ H. W. Gibson, F. C. Bailey, *J. Chem. Soc.* **1977**, 815.

¹⁰⁶ Die von BHATTACHARYYA publizierte Öffnung von Cyclohexenoxid (**71**) mit Thiophenol unter Polyethylenglycol-4000-Katalyse konnte, obwohl auch hier das PEG-4000 von der Fa. Fluka bezogen wurde, nicht nachvollzogen werden. Siehe: A. K. Maiti, P. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10483.

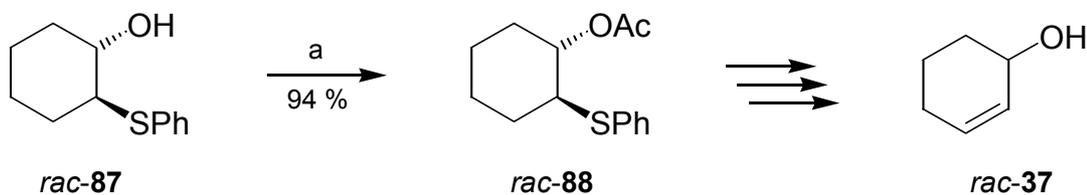
¹⁰⁷ N. M. Yoon, J. Choi, J. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3490.

¹⁰⁸ Dargestellt aus (-)-(2*S,3S*)-Weinsäure analog zu a) F. Heckele, *Öster. Ch.-Ztg.* **1928**, *31*, 28; b) G. Spacu, P. Viochescu, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1936**, 227, 129.

¹⁰⁹ $[\alpha]_D^{20}$ (*S,S*)-**87** = -24.3 (c = 5.02, CH₂Cl₂) \triangleq 33 % *op*.

¹¹⁰ Die Enantiomerenüberschußbestimmung wurde dabei durch Derivatisierung des Alkohols (*S*)-**37** mit (+)-(*S*)-1-(1-Naphthyl)ethylisocyanat und anschließender Bestimmung des *d.r.* mittels HPLC vorgenommen.

veröffentlicht wurden.^{79a} Da im Rahmen der Erarbeitung eines geeigneten Syntheseprotokolls der Alkohol *rac*-**87** unter STEGLICH-VORBRÜGGEN-HÖFLE-Bedingungen¹¹¹ in 94 %iger Ausbeute in sein Acetat *rac*-**88** überführt werden konnte, können beide Produkte der Racematspaltung in enantiomerenangereichertes Cyclohex-2-enol (**37**) überführt werden (Schema 1.3.12).



Schema 1.3.12: Acylierung von *rac*-**87** zu *rac*-*trans*-(2-Phenylthio)cyclohexylacetat (*rac*-**88**). (a) Et₃N, Ac₂O, 26 mol% DMAP, CH₂Cl₂, RT, 18 h.

Die enantioselektive Öffnung von Cyclohexenoxid (**71**) mit Thiophenol unter (2*S*,3*S*)-Zink(II)-tartrat-Katalyse¹⁰⁸ nach YAMASHITA und MUKAIYAMA führte zu gering enantiomerenangereichertem (33 % *op*) Produkt (*S,S*)-**87** (Schema 1.3.11).^{112b} Dies erfolgte, um die Lipase in der anschließenden kinetischen Racematspaltung weniger zu belasten. Die enzymatische Racematspaltung mit gut 12 g Cycloalkanol (*S,S*)-**87** erfolgte binnen neun Tagen mit nur 14 Gew.% Lipase PS/SAM II. Es wurden in jeweils enantiomerenreiner Form 66 % des Alkohols (*S,S*)-**87** und 33 % des Acetats (*R,R*)-**88** isoliert, was die Enantiomerenanreicherung des eingesetzten Substrats (*S,S*)-**87** exakt wiedergibt.

Das aus der Racematspaltung erhaltene enantiomerenreine Acetat (*R,R*)-**88** wurde in drei Stufen in (*R*)-Cyclohex-2-enol ((*R*)-**37**) überführt. Dazu wurde zuerst die Phenylthioether (*R,R*)-**88** zu seinem korrespondierenden Sulfoxid oxidiert. Die Oxidation mit *m*-CPBA in Dichlormethan führte zum Sulfoxid **89** in 90 %iger Ausbeute.¹¹³ Alternativ dazu konnte das Sulfoxid (1*R*,2*R*)-**89** nach Oxidation mit Natriumperodat in wässrigem Methanol in 98 %iger Ausbeute chromatographisch isoliert werden.¹¹⁴ Aus dem erhaltenen Oxidationsprodukt (1*R*,2*R*)-**89** wurde in Mischung mit gepulvertem trockenem Calciumcarbonat Phenylsulfensäure durch Erhitzen auf 175 °C eliminiert. Das bei der Pyrolyse gebildete (*R*)-Cyclohex-2-enylacetat ((*R*)-**90**) wurde dabei unter Vakuum in ein mit Trockeneispulver gekühltes

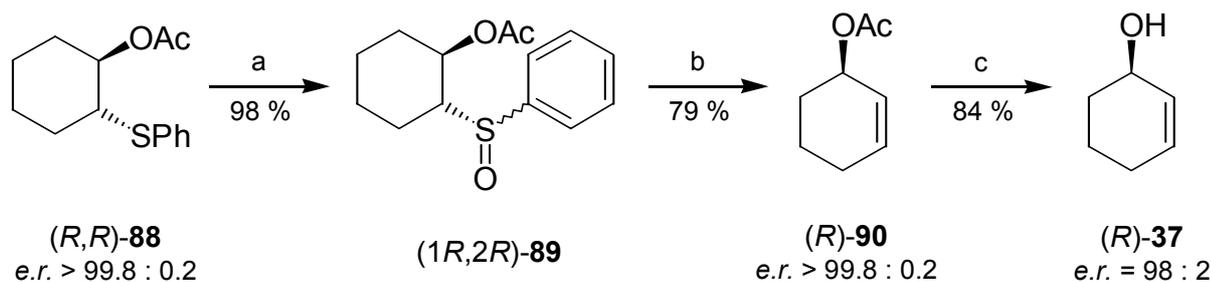
¹¹¹ G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.

¹¹² YAMASHITA addierte verschiedene Thiole unter D-Zinktartratkatalyse an Cycloalkenoxide mit mäßiger bis guter Enantioselektivität und überführte die erhaltenen Thioether in enantiomerenangereicherte Cycloalk-2-en-1-ole; siehe: Ref. 78a.

¹¹³ Zur Oxidation von Thioethern zu Sulfoxiden in Gegenwart von Acetoxygruppen, siehe: a) F. Theil, C. Linding, K. Repke, *Z. Chem.* **1980**, *20*, 414; b) H. Yuasa, A. Takenaka, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3473; c) D. H. R. Barton, C.-Y. Chern, J. Jaszberenyi, T. Shinada, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6505.

¹¹⁴ Es wurde nicht versucht, die gebildeten Diastereomere (*d.r.* = 72 : 28) zu trennen; die DC läßt eine Trennung möglich erscheinen (*R_F* = 0.39 / 0.37 (EE/Ch = 1 : 1)).

Kugelrohr einkondensiert. Das rohe Pyrolyseprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert und nachfolgend der Enantiomerenüberschuß des in 79 % isolierten Acetats (*R*)-**90** durch GC zu *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*) bestimmt.¹¹⁵ Anschließende Hydrolyse des enantiomerenreinen Esters (*R*)-**90** mit wäßrig-methanolischer Natronlauge setzte (*R*)-Cyclohex-2-enol ((*R*)-**37**) in 84 %iger isolierter Ausbeute frei. Die mittels GC gemessene Enantiomerenanreicherung beträgt *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*), somit ist bei der Esterverseifung eine geringfügige Racemisierung eingetreten (Schema 1.3.13).



Schema 1.3.13: Synthese von (*R*)-Cyclohex-2-enol ((*R*)-**37**) aus dem Thioether (*R,R*)-**88**. (a) NaIO₄ (aq), MeOH, RT, 20 h; (b) CaCO₃, 81±1 mbar, 175±5 °C, 7 h; (c) NaOH (1.0 N), MeOH, RT, 14 h.

INGOLD klassifizierte die Esterhydrolyse in acht Typen;¹¹⁶ jeweils vier Reaktionswege unter Säuren- und unter Basenkatalyse sind denkbar. Von den vier denkbaren Reaktionsverläufen unter Basenkatalyse wurden bisher drei beobachtet.¹¹⁷ Der am häufigsten auftretende Mechanismus wurde B_{AC}2 benannt und verläuft über eine tetraedrale Zwischenstufe, hier **91**, unter Spaltung der Acyl-Alkoholbindung. Dies ist auch der hier vorherrschende Reaktionsverlauf unter Retention der Konfiguration des Alkohols¹¹⁸ ohne Allylinversion.¹¹⁹ Selten tritt der B_{AL}2-Mechanismus auf, bei dem nicht die Carbonylgruppe des Esters, sondern das die Acyloxygruppe tragende Kohlenstoffatom nucleophil angegriffen wird. Bei diesem Mechanismus erfolgt Inversion. Wenn die Verseifung teilweise nach B_{AL}2 verlief, resultierte partielle Racemisierung. Für die aufgetretene Verringerung der Enantiomerenanreicherung scheint der vierte denkbare Mechanismus B_{AL}1 wahrscheinlicher. Dabei tritt die Estergruppe als Abgangsgruppe unter Ausbildung eines resonanzstabilisierten Allylkations, hier **92**, aus. Das Allylkation **92** wird dann ohne Stereospezifität zum Allylalkohol *rac*-**37** solvolysiert (Schema 1.3.14).

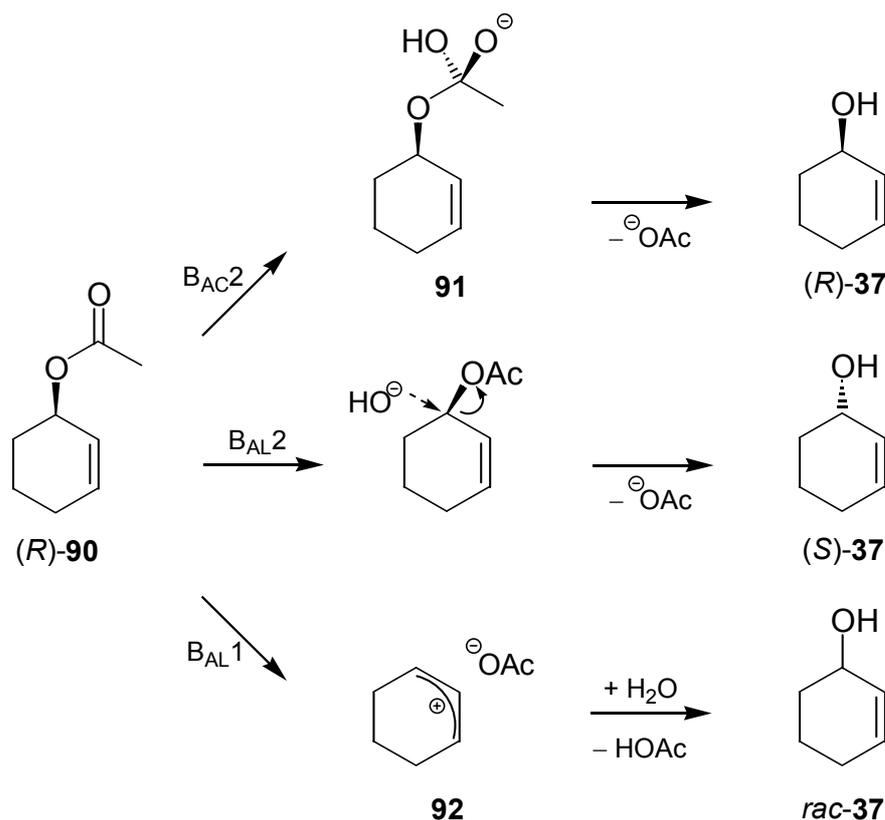
¹¹⁵ Das Enantiomer ist durch GC an chiraler Phase nicht nachweisbar.

¹¹⁶ C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2te Afl., Cornell University Press: Ithaca, NY, **1969**, 1129. Siehe auch: T. W. Bentley, P. v. R. Schleyer, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, 14, 1.

¹¹⁷ Es fehlt der von INGOLD als B_{AC}1 klassifizierte Reaktionsverlauf; siehe: H. Zimmermann, J. Rudolph, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 65; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 40.

¹¹⁸ Frühe Untersuchungen dazu in: B. Holmberg, *Chem. Ber.* **1912**, 45, 2997.

¹¹⁹ Frühe Untersuchungen dazu in: C. K. Ingold, E. H. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 758.



Schema 1.3.14: Mechanismen der Verseifung des Acetats (*R*)-**90** zum korrespondierenden Alkohol **37**.

Ein chemoselektiver nucleophiler Angriff von Hydriden auf die Carbonylgruppe sollte das Acetat **90** racemisierungsfrei reaktiv spalten. Diese Strategie wurde später am Acetat (*S*)-**90** erfolgreich angewandt (Schema 1.3.17).

Es wurde auch versucht, den aus der Racematspaltung erhaltenen enantiomerenreinen Alkohol (*S,S*)-**87** ohne zwischenzeitlichen Schutz der Hydroxygruppe als Acetat direkt durch Oxidation zum korrespondierenden Sulfoxid (*1S,2S*)-**93** und nachfolgende thermische Eliminierung von Phenylsulfensäure in (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) zu überführen. Für die Oxidation des Thioethers *rac*-**87** zum Sulfoxid *rac*-**93** wurden zwei Methoden erprobt. Zum einen diente als Oxidationsmittel das Hexabutylidzinnoxid-Brom-System (HBD-Br₂),¹²⁰ welches Dialkyl- und Arylalkylthioether in ihr Sulfoxid überführt.¹²¹ So konnte hier aus dem Thioether *rac*-**87** mit [HBD-Br₂] das Sulfoxid *rac*-**93** in 83 %iger Ausbeute erhalten werden (Schema 1.3.15, Weg a).^{122,123} Auch die Oxidation mit *m*-CPBA in Dichlormethan ist – wie

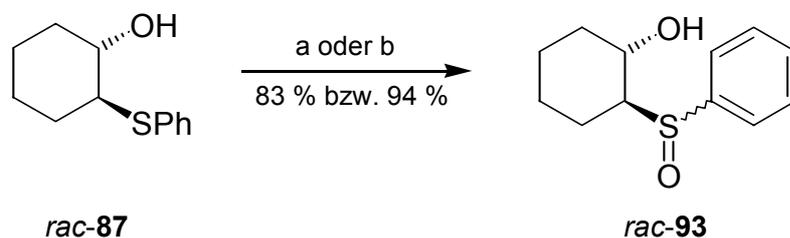
¹²⁰ a) Y. Uneo, M. Okawarta, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4597; b) K. Saigo, A. Morikawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1656.

¹²¹ Y. Ueno, T. Inoue, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2413.

¹²² Das Diastereomerenverhältnis wurde nicht bestimmt.

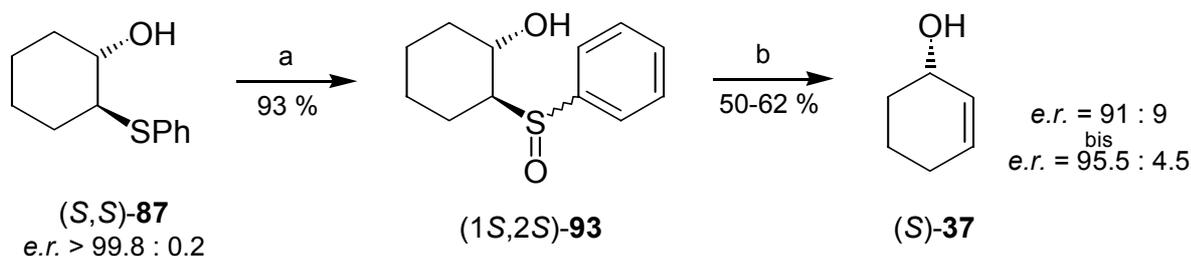
¹²³ Y. Uneo, T. Miyano, M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 3615.

für das Acetat **88** – praktikabel, das Sulfoxid *rac*-**93** wurde auf diese Weise in 94 %iger Ausbeute erhalten (Schema 1.3.15, Weg *b*).^{122,124}



Schema 1.3.15: Oxidation des Thioethers *rac*-**87** zum Sulfoxid *rac*-**93**. (a) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, Br_2 , CH_2Cl_2 , RT, 3 h; (b) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h.

Die Oxidation mit *m*-CPBA in Dichlormethan wurde auf den enantiomerenreinen Thioether (*S,S*)-**87** angewandt. Das in 93 %iger Ausbeute isolierte Sulfoxid (*1S,2S*)-**93** wurde nachfolgend, mit Calciumcarbonat vermischt, einer zum Sulfoxid (*1R,2R*)-**89** des Acetats (*1R,2R*)-**88** analog geführten Pyrolyse (vgl. Schema 1.3.13) unterworfen, wobei (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) in 50-62 %iger Ausbeute mit *e.r.* = 91 : 9 (82 % *ee*) bis *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) erhalten wurde (Schema 1.3.16).



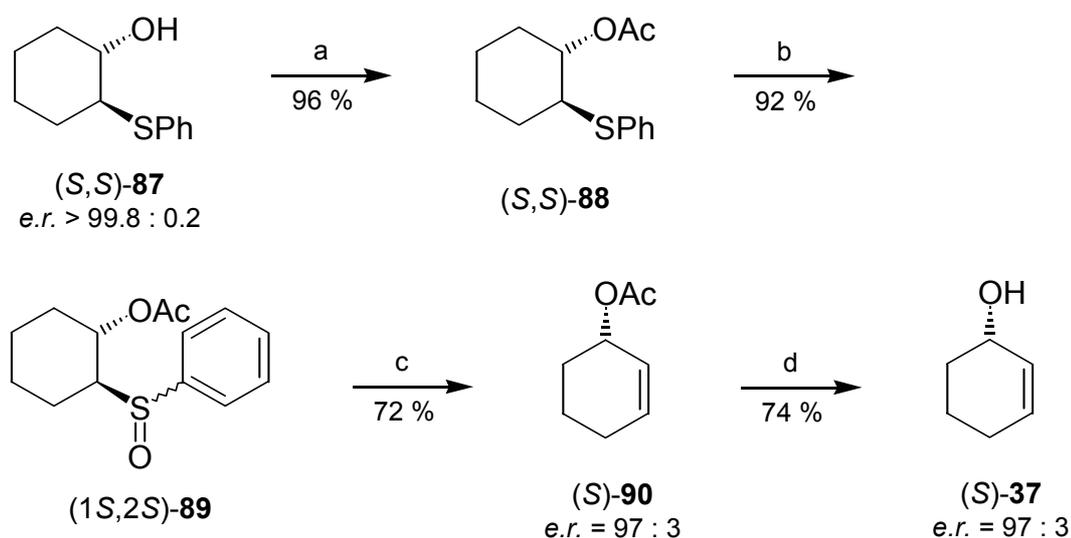
Schema 1.3.16: Darstellung von (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) aus (*S,S*)-**87** ohne Acetatschutzgruppe. (a) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3.5 h; (b) CaCO_3 , 81 ± 1 mbar, $175 \pm 5^\circ\text{C}$, 6-7 h.

Offenbar kann (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) nicht direkt aus dem enantiomerenreinen Thioether (*S,S*)-**87** durch Oxidation/Eliminierung ohne Verlust an optischer Reinheit erhalten werden. Entweder tritt bei der Oxidation zum Sulfoxid (*1S,2S*)-**93** oder bei dessen nachfolgender Pyrolyse partielle Racemisierung ein.

Da die Oxidations/Eliminierungs-Sequenz am Thioether (*R,R*)-**88** ohne jegliche Racemisierung möglich ist (s.o.), wurde der Alkohol (*S,S*)-**87** unter STEGLICH-VORBRÜGGEN-HÖFLE-Bedingungen¹¹¹ in 96 %iger Ausbeute in sein Acetat (*S,S*)-**88** überführt (s.a. Schema 1.3.12) und nachfolgend den gleichen Reaktionsbedingungen wie der Ester (*R,R*)-**88** unterworfen. Nach der Acylierung wurde der Ester (*S,S*)-**88** mit Natriumperiodat in 92 % ins korrespondierende Sulfoxid (*1S,2S*)-**89** überführt und (mit Calciumcarbonat vermischt) zum Acetat (*S*)-**90** pyrolysiert. Der in 72 % isolierte Ester (*S*)-**90** hatte eine Enantiomerenanreicherung von *e.r.* =

¹²⁴ Auf gleiche Weise von DURST et al. in 67 % dargestellt und charakterisiert; siehe: T. Durst, K.-C. Tin, M. J. V. Marcil, *Cand. J. Chem.* **1973**, *51*, 1704.

97 : 3 (94 % *ee*). Offensichtlich ist wiederum partielle Racemisierung eingetreten. Weitere Experimente verliefen unter Racemisierung in wechselnden Anteilen. Die reduktive Spaltung des Acetates (*S*)-**90** mit Diisobutylaluminiumhydrid in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ verlief, anders als die am Acetat (*R*)-**90** durchgeführte Verseifung, ohne Racemisierung. Das durch Chromatographie in 74 %iger Ausbeute erhaltene (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) wies mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) eine unveränderte Enantiomerenanreicherung auf (Schema 1.3.17).



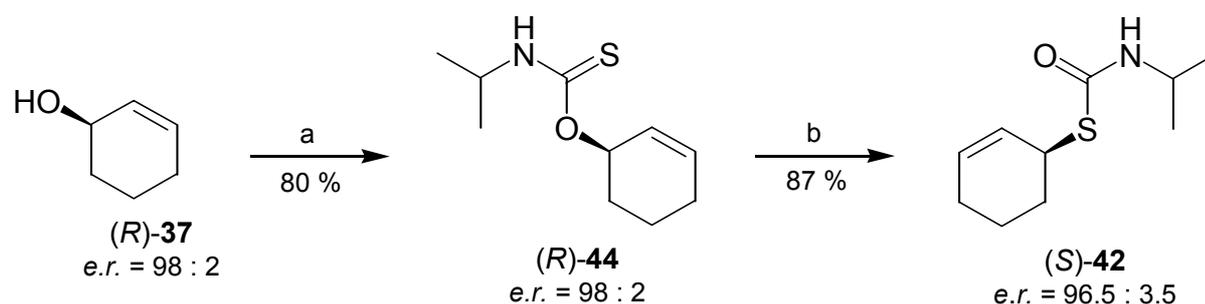
Schema 1.3.17: Darstellung von (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) aus (*S,S*)-**87** mit intermediärem Schutz der Hydroxygruppe als Acetat. (a) Et_3N , Ac_2O , 4.4 mol% DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 23 h; (b) NaIO_4 (0.025 mol/L), MeOH, RT, 16 h; (c) CaCO_3 , 81 ± 1 mbar, 175 ± 5 $^{\circ}\text{C}$, 6 h; (d) DIBAL-H, THF, -78 $^{\circ}\text{C}$, 2 h.

1.3.3.6 Fazit

(*R*)- und (*S*)-Cyclohex-2-enol (**37**) wurden durch drei Literaturverfahren dargestellt. Die asymmetrische Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**) nach TERASHIMA diene als schneller Zugang zu kleinen Mengen mäßig enantiomerenangereicherten (*R*)-Alkohols (*e.r.* = 65 : 35 - *e.r.* = 80 : 20). Millimolmengen des (*S*)-Allylalkohols mit etwa *e.r.* = 88 : 12 (76 % *ee*) wurden durch Cyclohexenoxid-Umlagerung mit 20 mol% des Diamins (*S*)-**70** nach ASAMI routinemäßig dargestellt; das Diamin (*R*)-**75** nach SINGH war für diesen Prozeß weniger geeignet. Höher enantiomerenangereichertes Cyclohex-2-enol (**37**) wurde durch enzymatische kinetische Racematspaltung einer Vorstufe gewonnen. Obwohl dieser Vorläufer zweifelsfrei enantiomerenrein war (*e.r.* > 99.8 : 0.2), wurde der Allylalkohol (*R*)-**37** oder (*S*)-**37** in wechselnden Enantiomerenüberschüssen erhalten (*e.r.* = 91 : 9 - *e.r.* = 98 : 2). Daher wurde folgend die basenvermittelte Cyclohexenoxid-Umlagerung mit dem Diamin (1*S*,3*R*,4*R*)-**86** nach ANDERSSON zu (*S*)-Cyclohex-2-enol ((*S*)-**37**) mit *e.r.* = 96.5 : 3.5 genutzt.

1.3.4 Umlagerung eines Monothiocarbamidsäure-*O*-esters in seinen *S*-Ester

(+)-(*R*)-Cyclohex-2-enol ((*R*)-**37**) aus der Reduktion nach TERASHIMA (Kap. 1.3.3.1) wurde in den enantiomerenangereicherten *N*-Isopropylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester (+)-(*R*)-**44** überführt. Die thermische Umlagerung in den korrespondierenden *S*-Ester (–)-(*S*)-**42** erfolgte mit einem hohen Chiralitätstransfer von 98 %. Somit wurde die enantiospezifische Umlagerung eines optisch aktiven *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-esters in den korrespondierenden *S*-Ester erreicht.¹²⁵ Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde der Alkohol (*R*)-**37** mit bis zu *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) eingesetzt. Daraus wurde das Thiocarbamat (–)-(*S*)-**42** mit *e.r.* = 96.5 : 3.5 (93 % *ee*; 97 % Spezifität) erhalten (Schema 1.3.18).



Schema 1.3.18: Erste enantiospezifische Umlagerung von (*R*)-**44** zu (*S*)-**42** unter thermischer Aktivierung. (a) NaH, THF, 0 °C; ii) *i*-PrNCS, 0 °C, 1h; iii) H₃O⁺; (b) 105 °C, ohne Solvens, 3 h.

Diese Reaktion stellte neben der bisher in der Literatur nicht veröffentlichten Carbamoylierung optisch aktiver Allylthiole, bei denen das alleinige Stereozentrum die Sulfhydrylgruppe trägt, den bisher einzigen Zugang zu den enantiomerenangereicherten Deprotonierungsvorstufen dar. Später wurde von GAIS et al. die Umlagerung von drei racemischen *N*-Methylmonothiocarbamidsäure-*O*-estern in die korrespondierenden enantiomerenangereicherten *S*-Ester veröffentlicht.¹²⁶ Die Reaktion erfolgt dabei durch Palladium(0)-Katalyse in Gegenwart des TROST-Liganden (**176**)¹²⁷ unter effizienter Deracemisierung. Dieses Protokoll fand auch in dieser Arbeit Verwendung und sollte zudem auf die *N*-Isopropylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester übertragen werden. Es sei bereits an dieser Stelle vorweggenommen, daß die Umlagerung nur sehr eingeschränkt auf die *N*-Isopropylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester (z.B. *rac*-**44**) übertragbar ist, die für hochstereospezifische Reaktionen im folgenden jedoch notwendig sind.

¹²⁵ Für die Umlagerung von *S*-Carveyl-*N*-methylmonothiocarbamat fanden TAMARU et al. nur mäßige Diastereoselektivität; siehe Ref. 46b.

¹²⁶ A. Böhme, H.-J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2511.

¹²⁷ B. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

1.3.4.1 Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Umlagerung

Zur Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Umlagerung des Cyclohexenylmonothiocarbamates (+)-(*R*)-**44** in das Thiocarbamat (-)-(*S*)-**42** mußte die absolute Konfiguration des Umlagerungsproduktes (-)-(*S*)-**42** ermittelt werden. Durch Diffusion über die Gasphase zwischen einem unpolaren Solvens und einer Lösung des Thiocarbamates (-)-**42** in einem polaren Lösungsmittel wurden für die röntgenographische Untersuchung geeignete Kristalle gezüchtet. Die daraus erhaltene Struktur ist in Abbildung 1.3.2 wiedergegeben. Jedoch ließ sich die absolute Konfiguration durch anomale Röntgenbeugung selbst aus Kristallen, die ausgehend von Thiocarbamat (+)-(*R*)-**42** mit *e.r.* = 91 : 9 (82 % *ee*) gewonnen wurden, nicht röntgenographisch bestimmen.¹²⁸

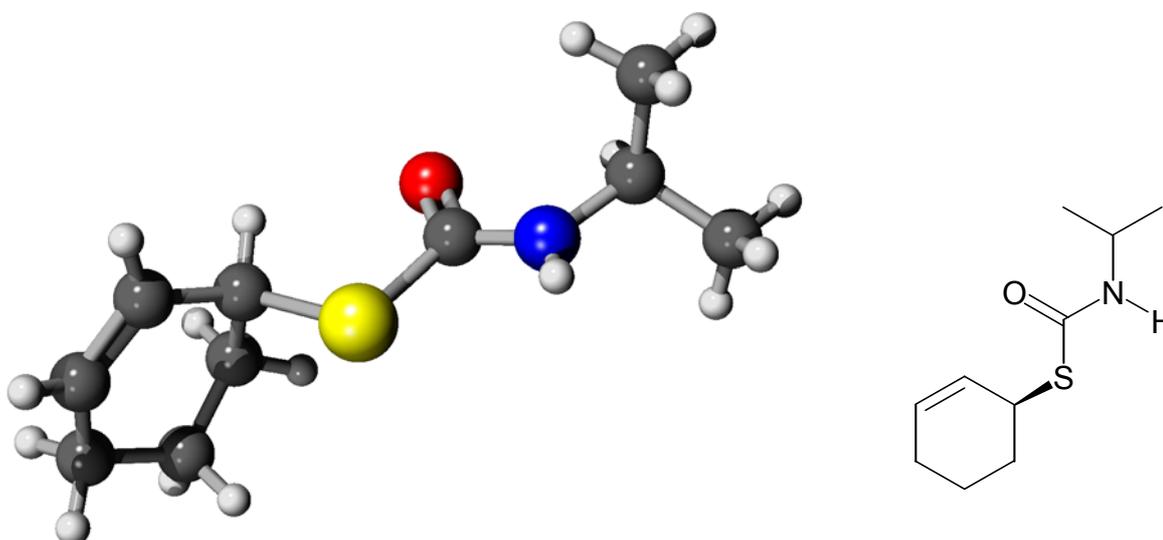


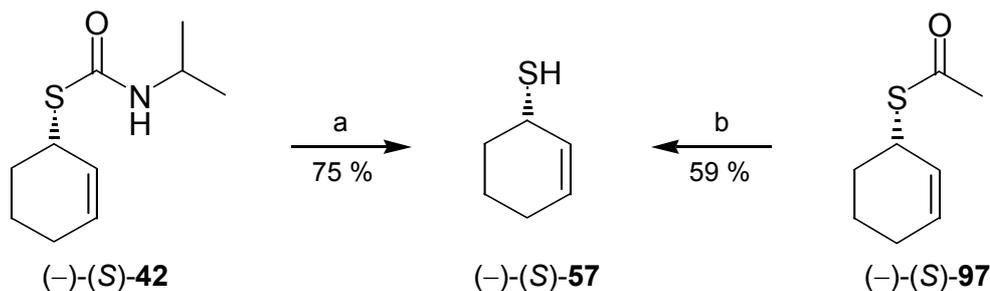
Abbildung 1.3.2: Röntgenstruktur von *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**42**). Kohlenstoff: grau; Sauerstoff: rot; Schwefel: gelb; Stickstoff: blau; Wasserstoff: hellgrau.

Schließlich konnte die Konfiguration über das Cyclohex-2-enthionol (**57**) aufgeklärt werden. Verseifung des Thiocarbamates (-)-(*S*)-**42** durch Natriumhydroxid in Wasser/Methanol lieferte das Thionol (-)-(*S*)-**57**, der zugehörige Drehwert beträgt $[\alpha]_D^{20} = -84$ ($c = 0.8$, CHCl_3)¹²⁹ (Schema 1.3.19, Weg a). ERNST, BELLUS et al.¹³⁰ trennten Cyclohex-2-enthionacetat (*rac*-**97**) durch Chromatographie an Tri-*O*-acetylcellulose in die Enantiomere und verseiften (*S*)-**97** nachfolgend zu enantiomerenangereichertem Cyclohex-2-enthionol (**57**) (Schema 1.3.19, Weg b). Für (*S*)-Cyclohex-2-enthionol ((-)-(*S*)-**57**) wurde ein negativer Drehsinn veröffentlicht, somit ist das hier verseifte (-)-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat ((-)-(*S*)-**42**)) ebenfalls (*S*)-konfiguriert.

¹²⁸ Die Raumgruppe der Kristallstruktur sowie Fehlordnungen führten zu unakzeptablen Fehlern für die Bestimmung der absoluten Konfiguration (schlechter Enantiopolparameter).

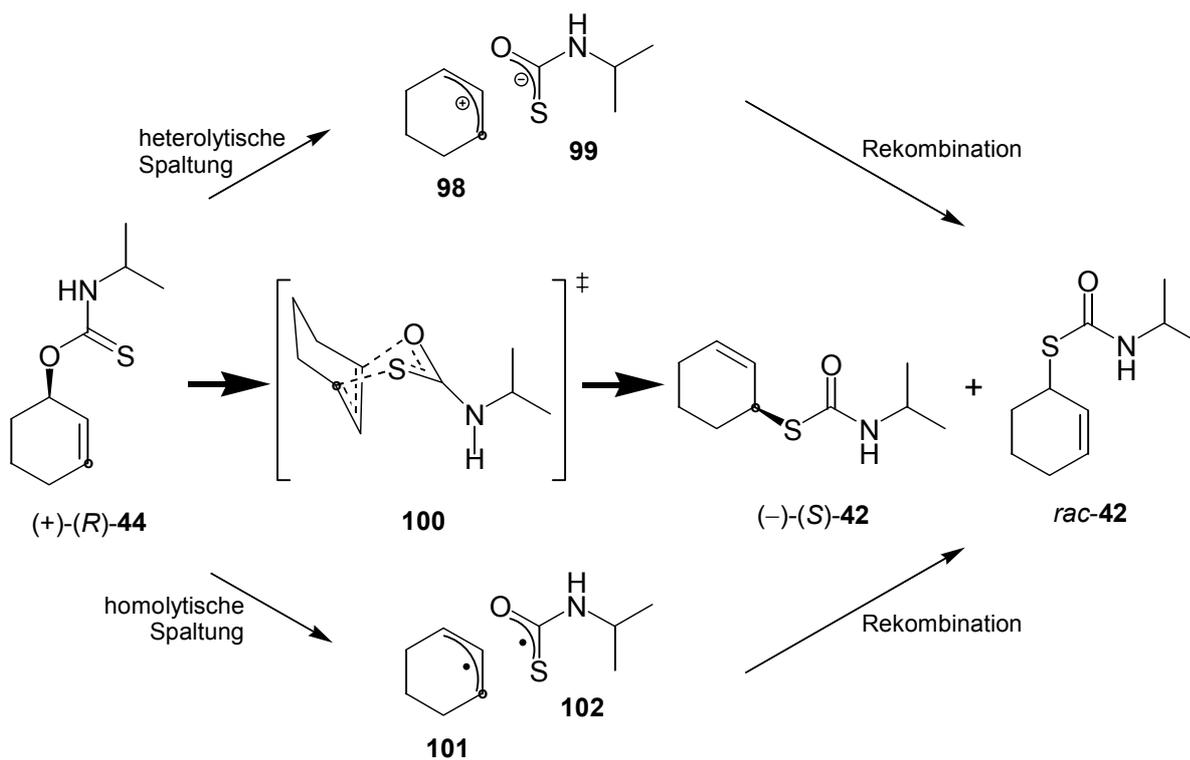
¹²⁹ Dies entspricht einer optischen Reinheit von 26 %, was die Enantiomerenanreicherung mit *e.r.* = 65 : 35 (30 % *ee*) des eingesetzten Thiocarbamates (-)-(*S*)-**42** (vgl. Tabelle 1.3.1, Eintrag 1) akzeptabel wiedergibt.

¹³⁰ B. Ernst, J. Gonda, R. Jeschke, U. Nubbemeyer, R. Oehrlein, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 876.



Schema 1.3.19: Konfigurationsaufklärung für $(-)-(S)\text{-42}$ über (S) -Cyclohex-2-enthiole ($(-)-(S)\text{-57}$). (a) i) 2.0 N NaOH (aq), MeOH, RT, 14 h; ii) H_3O^+ ; (b) (Literaturangaben; Ref. 130): i) 2 N NaOH (aq); ii) H_3O^+ .

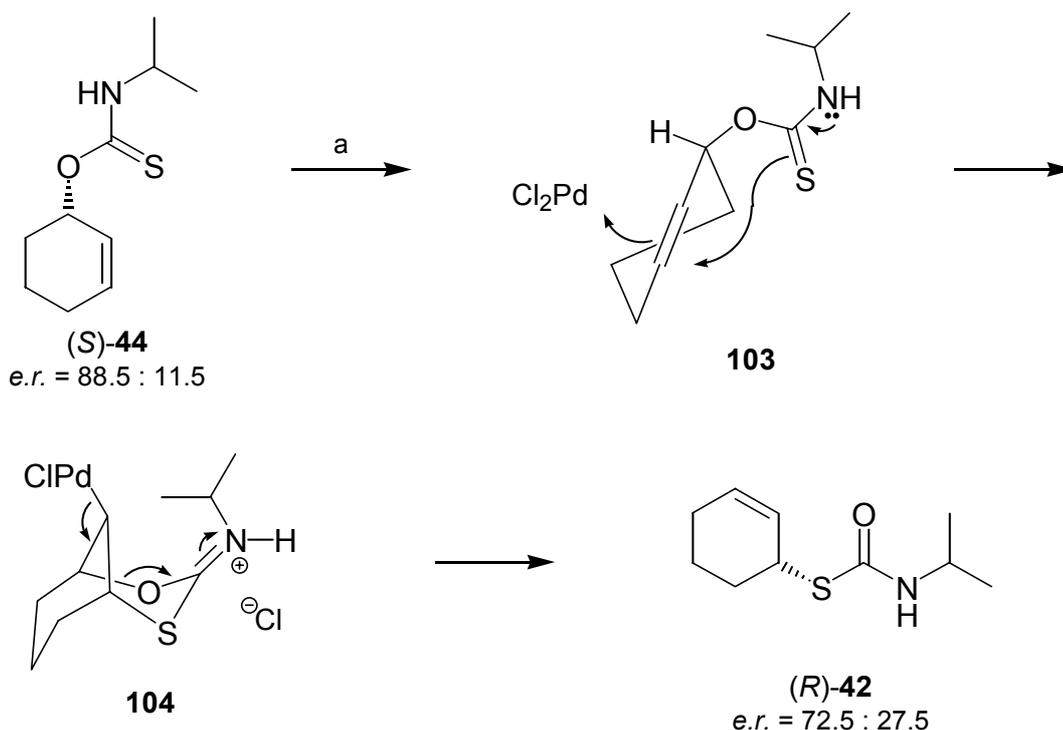
Daraus folgt, daß die Umlagerung vornehmlich suprafacial, möglicherweise mit einem sigmatropen Reaktionsverlauf über den bootförmigen Übergangszustand **100**, abläuft. Der Verlust an Enantiomerenanreicherung ist durch eine parallel in geringerem Ausmaß ablaufende ionische oder radikalische Umlagerung zu erklären. Dabei tritt nach homolytischer oder heterolytischer Abspaltung der Monothiocarbamoylgruppe die Rekombination der ionischen (**98** und **99**) oder radikalischen (**101** und **102**) Fragmente nicht stereospezifisch ein, was zur partiellen Racemisierung führt (Schema 1.3.20).



Schema 1.3.20: Stereochemischer Verlauf der thermischen Umlagerung von $(+)\text{-}(R)\text{-44}$ zu $(-)-(S)\text{-42}$. Ein Kohlenstoffatom des Sechsrings ist zur Anschaulichkeit (**o**) hervorgehoben.

1.3.4.2 Versuch der Verbesserung der Enantiospezifität durch Pd(II)-Katalyse

Der Verlust an Enantiomerenanreicherung durch dissoziative Nebenreaktionen kann möglicherweise durch Pd(II)-Katalyse der Umlagerung zurückgedrängt werden. Dabei wird erwartet, daß sich das Palladium von der der Thiocarbamoylgruppe abgewandten Seite her an die Doppelbindung in (*S*)-**44** koordiniert (**103**) und durch oxidative Addition stereoselektiv den Bicyclus **104** ausbildet. Durch reduktive Eliminierung sollte das Umlagerungsprodukt (*R*)-**42** unter hohem Chiralitätstransfer erhalten werden (Schema 1.3.21).



Schema 1.3.21: Palladium(II)-katalysierte Umlagerung von (*S*)-**44** zu (*R*)-**42**. (a) 10 mol% PdCl₂, MeCN, RT, 20 h.

Diese Umlagerung wurde am Thiocarbamat *rac*-**44** mit Palladium(II)chlorid in verschiedenen Lösungsmitteln erprobt, akzeptabler Umsatz wurde dabei nur in Acetonitril gefunden (75 % isolierte Ausbeute *rac*-**42**). Aus der Umlagerung des Thiocarbamates (*S*)-**44** mit *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*) wurden 83 % des Thiocarbamates (*R*)-**42** erhalten, jedoch nur mit *e.r.* = 72.5 : 27.5 (45 % *ee*). Die Enantiospezifität von 58 % zeigt, daß unter Palladiumkatalyse offenbar in noch stärkerem Ausmaß Racemisierung durch Fragmentierung oder intermolekulare Reaktion erfolgt.¹³¹

¹³¹ Auch eine Pd(0)-Spezies kann durch Reduktion *in situ* gebildet worden sein. Diese kann über einen dissoziativen Mechanismus mit dem Thiocarbamat (*S*)-**44** reagieren. Der dabei durchlaufene, achirale Cyclohexenylkation-Pd-Komplex führt zur Racemisierung bei der Umlagerung.

Soweit für die thermische Umlagerung ein electrocyclischer Reaktionsverlauf angenommen wird, sollte diese ein negatives Aktivierungsvolumen haben und sich daher durch hohen Druck aktivieren lassen. Dazu wurden aufgrund der durch die experimentell einfach auszuführenden thermischen Umlagerung erzielten Enantiospezifität von 97 % keine Versuche vorgenommen.

1.3.5 Fazit

Erste Deprotonierungsvorstufen für die geplanten Untersuchungen konnten wie folgt synthetisiert werden: Ausgehend von Cyclohex-2-enol (**37**), dargestellt durch Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**), wurden über das Natriumalkoholat Carbamoylierungen zu *O*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diethylmonothiocarbamat (**38**), *O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (**40**) und *O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**44**) durchgeführt.

Die in exzellenten Ausbeuten erhaltenen *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester **40** und **44** konnten, wie das *N,N*-Diethylthiocarbamat **38** auch, thermisch in die korrespondierenden *S*-Ester **41** (*N*-Methyl), **42** (*N*-Isopropyl) und **39** (*N,N*-Diethyl) umgelagert werden.

Enantiomerenangereichertes Cyclohex-2-enol (**37**) wurde durch mehrere Methoden dargestellt, in den Monothiocarbamidsäure-*O*-ester **44** überführt und unter hohem Chiralitätstransfer in den korrespondierenden *S*-Ester **42** umgelagert. Die Umlagerung erfolgt suprafacial und ist die erste bekanntgewordene enantiospezifische Monothiocarbamidsäure-*O*-ester/*S*-ester-Umlagerung.

1.4 ÜBER ELEKTROPHILE SUBSTITUTIONEN AN LITHIIERTEN ALLYLCARBAMATEN

Lithiierte Allylcarbamate wurden in der Gruppe HOPPE eingehend untersucht. Primäre Allylcarbamate sind mit *n*-Butyllithium in Gegenwart von TMEDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in verschiedenen Lösungsmitteln leicht zu lithiieren. Für sekundäre Allylcarbamate wird *sec*-Butyllithium für eine quantitative Metallierung benötigt.

Die Reptonierung mit Methanol ist i.d.R. nicht regiospezifisch, sie erfolgt jedoch stereospezifisch ($> 95\text{ } \%$ *ct*) unter Stereoretention der Konfiguration. So z.B. für die Spezies (*S*)-**18**^{23a,c} und (*R*)-**106**¹³² (Abbildung 1.4.1).

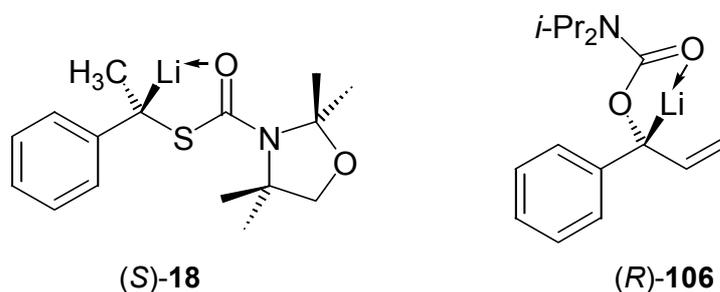


Abbildung 1.4.1: Konfigurativ stabile Lithium-Carbanionpaare, welche unter vollständiger Stereoretention protoniert wurden.^{23a,c,132}

Die Silylierung von Lithium-Carbanionpaaren durch Trialkylsilylchloride ist oftmals einer der ersten Versuche bei der Untersuchung einer neuen elektrophilen Substitution. Die Silylierung mit Trimethylsilylchlorid erfolgt für lithiierte Carbamate oft ausschließlich α -

¹³² M. Seppi, Dissertation, Universität Münster 2001.

ständig zur Carbamoylgruppe, so z.B. zum Cinnamylcarbamat (*S*)-**107**,¹³³ zum (*Z*)- oder (*E*)-But-2-enylcarbamat **108**,¹³⁴ zu den Alkenylcarbamaten **109**¹³⁵ (Abbildung 1.4.2) und zu weiteren Alk-2-enylcarbamaten.¹³⁶

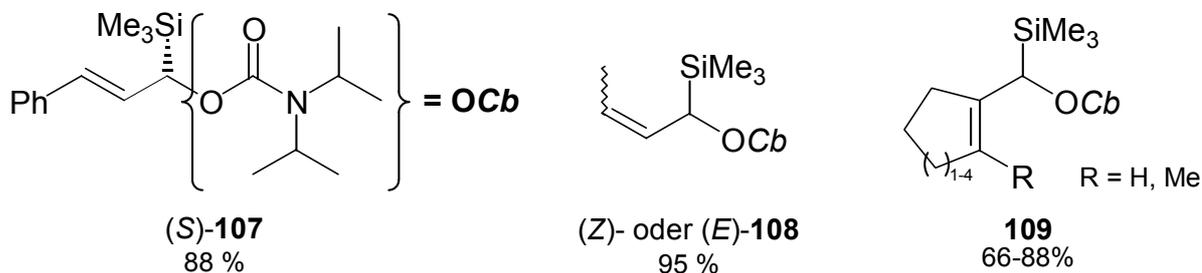
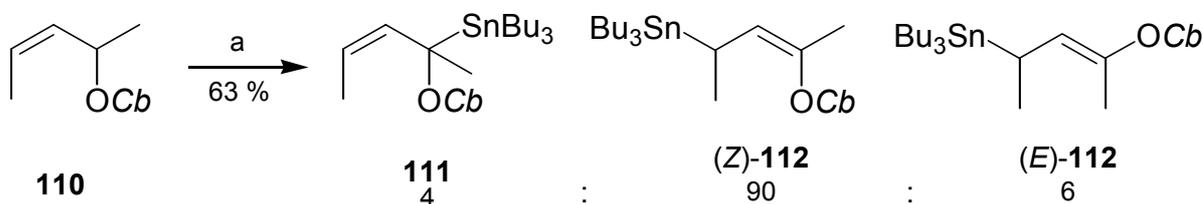


Abbildung 1.4.2: α -Trimethylsilyl-substituierte β,γ -ungesättigte Carbamate.

Die Enantiomerenüberschüsse konnten für optisch aktive Proben der Carbamate **107-109** durch $^1\text{H-NMR}$ -Shift-Experimente bestimmt werden. Die Konfigurationsaufklärung für das Carbamat (*S*)-**107** erfolgte durch Röntgenstrukturanalyse.

Die Stannylierung des den hier untersuchten Allylthiocarbamaten strukturverwandten lithiierten (*Z*)-Butenylcarbamates **110** mit Tributylzinnchlorid ergab ein Gemisch der isomeren Stannane (*Z*)-**111**, (*Z*)-**112** und (*E*)-**112** in 63 %iger Ausbeute (Schema 1.4.1).¹³⁷



Schema 1.4.1: Stannylierung von (*Z*)-Butenylcarbamate **110** über eine Lithiumspezies.¹³⁷ (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Hexan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; ii) Bu_3SnCl , Hexan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow RT.

Die Stannane (*Z*)-**112** und (*E*)-**112** können nach Transmetallierung durch Titan(IV)chlorid einer *anti*-selektiven Homoaldolreaktion unterworfen werden.¹³⁷ Die Allylstannane **112** sind daher als lagerbare Homoenolat-Reagenzien anzusehen. Soweit in die Stannane **112** stereochemische Information über enantiomerenangereichertes Butenylcarbamate **110** eingebracht wird, verläuft die Homoaldolreaktion zudem enantiospezifisch.

¹³³ K. Behrens, Dissertation, Universität Münster **1997**.

¹³⁴ F. Lichtenberg, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 239.

¹³⁵ a) J. Kristensen, Forschungsbericht, Universität Münster **1998**; b) M. Özlügedik, Dissertation, Universität Münster **2001**.

¹³⁶ z.B. a) E. v. Hülsen, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 41; b) C. Schultz-Fademrecht, Diplomarbeit, Universität Münster **1998**.

¹³⁷ a) T. Krämer, J.-R. Schwark, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7037; b) O. Zschage, J.-R. Schwark, T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8377.

Die schnell ablaufende Lithiodestannylierung, die auch ohne Diaminliganden spezifisch unter Stereoretention der Konfiguration erfolgt, eröffnet einen Zugang zur diaminfreien Lithiumspezies.¹³⁸

Die Acylierung mit Carbonsäurechloriden sowie Chlorameisensäureestern erfolgt an lithiierten Allylcarbamaten glatt in γ -Position zu Ketonen bzw. Carbonsäureestern, so z.B. zu den Carbamaten **113**¹³² und Thiocarbamaten **19** (Abbildung 1.4.3).^{23c}

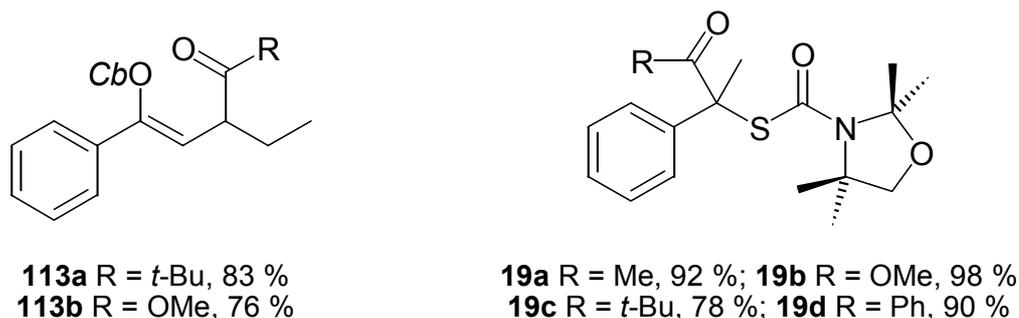


Abbildung 1.4.3: Produkte von Carbonylierungen an lithiierten Carbamaten.^{23c,132}

Diese elektrophilen Substitutionen sollen daher nach der Untersuchung der Lithiierungsbedingungen bevorzugt erprobt werden.

1.5 ELEKTROPHILE SUBSTITUTION AN LITHIIERTEN CYCLOALK-2-ENYL-*N*-ISOPROPYLMONOTHIOCARBAMATEN

Die Deprotonierungsvorstufen *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**41**, Kap. 1.3.1.2) und *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**42**, Kap. 1.3.2) lagen nun vor, wobei letzteres auch in enantiomerenangereicherter Form verfügbar war (Kap. 1.3.4).

1.5.1 Deuterierungen des Monothiocarbamates *rac*-**42**

Extensive Deuterierungsexperimente dienten nun der Ermittlung der optimalen Reaktionszeit bei der Lithiierung mit *sec*-Butyllithium. Zweifelsohne ist eine quantitative Lithiierung für die

¹³⁸ Dies wurde z.B. für die Synthese 2,4-*cis*-disubstituierter und 1,2-*trans*-disubstituierter Tetrahydrofurane sowie Pyrrolidine durch intramolekulare Carbolithiierung genutzt; siehe z.B. a) C. A. Broka, T. Shen, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1336; b) K. Tomooka, N. Komine, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8939; c) I. Coldham, M. M. S. Lang-Anderson, R. E. Rathmell, D. J. Snowden, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7621. Zur Lithiodestannylierung an stannylierten Carbamaten siehe auch A. Carstens, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6097.

elektrophilen Substitutionen wünschenswert, jedoch sollte wegen der Tendenz *N*-lithierter *N*-Monoalkylcarbamate, Isocyanat zu eliminieren, die Reaktionszeit begrenzt werden.

Das *N*-Isopropylmonothiocarbamat *rac*-**42** wurde mit 1.1-1.6 Äquiv. *sec*-Butyllithium für jedes der beiden aciden Protonen in Gegenwart von TMEDA als Aktivator¹³⁹ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lithiiert. Als Lösungsmittel dienten zuerst Ether,¹⁴⁰ Toluol¹⁴¹ und Cumol,¹⁴² später auch THF. Das erste Äquivalent Base führt zum Lithiumamid *rac*-**114**, bei weiterer Basenzugabe tritt eine Gelbfärbung ein, die durch die Bildung des resonanzstabilisierten Allylanions in der dianionischen Spezies *rac*-**45** erklärt werden kann.¹⁴³ Die Metallierungsdauer betrug im ersten Deuterierungsexperiment zwei Stunden, dann wurde die dilithiierte Spezies *rac*-**45** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Deuteromethanol abgefangen (Schema 1.5.1).

Die nach wäßriger Aufarbeitung mit 90-99 % erhaltenen Rohprodukte zeigen in den ¹H-NMR-Spektren zumeist keine merklichen Verunreinigungen, was eine nebenreaktionsarme Lithiierung belegt. Der Substanzverlust kann möglicherweise durch eine Isocyanateliminierung aus dem Lithiumamid *rac*-**114** erklärt werden, wobei mäßig wasserlösliche und leichtflüchtige Fragmente entstehen.

In allen Fällen wurden Mischungen des α -Produktes *rac*-**115** und des γ -Produktes *rac*-**116** erhalten. Diese können aus den für die Lithiumspezies abgebildeten im wesentlichen denkbaren monomeren drei Formen *rac*-**45a-c** entstehen: a) Das η^1 -gebundene Fünfringchelat *rac*-**45a**, b) das η^1 -gebundenen Siebenringchelat *rac*-**45c** und c) die η^3 -gebundene Spezies *rac*-**45b**. NMR-Messungen an ⁶Li-**45** gaben keinen Hinweis auf das Vorherrschen einer der vorgeschlagenen Lithiumspezies.¹⁴⁴ Über die Bindung des Lithiumkations an der lithiierten Carbamoylgruppe kann keine Aussage getroffen werden. Für eine monomere Spezies dürfte die Bindung nach dem HSAB-Konzept¹⁴⁵ über das Sauerstoffatom erfolgen. Da das Lithiumkation die tetragonale Koordination durch vier Donorliganden bevorzugt¹⁴⁶ wird

¹³⁹ G. G. Eberhardt, W. A. Buttle, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2928.

¹⁴⁰ Ether fand für die Lithierungen des Benzylmonothiocarbamates **17** vorwiegend Verwendung; s. Ref. 23c.

¹⁴¹ Toluol wurde bei der Lithiierung vieler *N,N*-Dialkylcarbamate eingesetzt, so auch für *sec*-Allylcarbamate; siehe Lit. 135b.

¹⁴² Cumol wurde von NORMANT et al. bei der Lithiierung von Carbamaten eingesetzt. TORU et al. erzeugten in Cumol einen α -lithiierten Benzylthioether und addierten diesen an Ketone und Aldehyde; siehe Ref. 154.

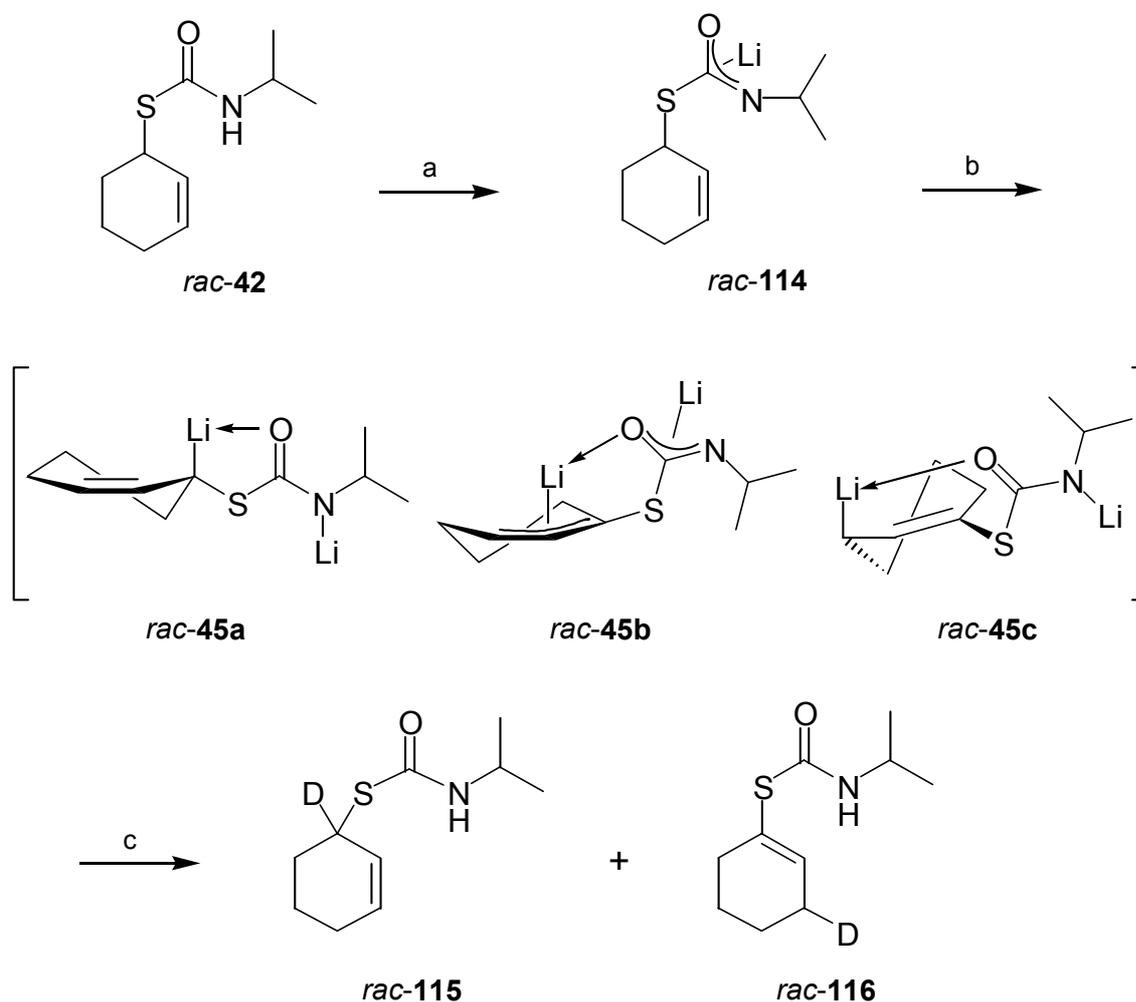
¹⁴³ Diese Gelbfärbung tritt in Toluol durch die Bildung von Benzyllithium bereits zu Beginn der Basenzugabe auf, so auch bei einem Blindversuch ohne Thiocarbamat. Diese Deutung wird durch die beobachtete Addition von Benzyllithium an *N*-Benzylidenbenzylamin bei dem Versuch der Deprotonierung in Toluol in Gegenwart von (-)-Spartein als vorherrschende Reaktion gestützt; siehe F. Marr, Diplomarbeit, Universität Münster **1998**.

¹⁴⁴ Nähere Angaben finden sich im Kap. 1.5.6 unterhalb von Schema 1.5.13.

¹⁴⁵ a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533; b) R. G. Pearson, *Science* **1966**, *151*, 172; c) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7684; d) P. K. Chattaray, H. Lee, R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1855.

¹⁴⁶ Der Übersichtlichkeit halber sind in Schema 1.5.1 keine weiteren Liganden am Lithiumion dargestellt. Im folgenden wird willkürlich die im Grundzustand stabile Spezies **45a** unter Vernachlässigung weiterer Liganden abgebildet.

Aggregation erwartet, wobei die Art der Bindung der Lithiumkationen in den Aggregaten nicht vorhergesagt werden kann.



Schema 1.5.1: Deuterierung von *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**42**).¹⁴⁶ (a) und (b) *sec*-Butyllithium, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5-240 min; (c) i) MeOD, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; ii) DOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Das α - zu γ -Verhältnis wurde durch GC und ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelt, die Deuterierungsgrade wurden durch Messung der Isotopenverteilung mit GC-MS für das Edukt **rac-42** und die Produkte **rac-115** und **rac-116** bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1.5.1 zusammengefaßt.

Das α -Produkt **rac-115** konnte chromatographisch vom γ -Produkt **rac-116** getrennt werden. Im ^1H -NMR-Spektrum des Thiocarbamates **115** bemerkt man neben dem vom Deuterierungsgrad abhängigen teilweisen Verschwinden des Signals des der Thiocarbamoylgruppe benachbarten Allylprotons bei $\delta = 4.1\text{ ppm}$ ein Wegfallen der zugehörigen Kopplungen mit den Vinylprotonen. Für diese Signale bei $\delta = 5.67$ und 5.81 ppm vereinfacht sich das Kopplungsmuster jeweils auf Dublett von Triplet. Für das γ -Produkt **116** wird bei tiefem Feld nur noch eine Resonanz bei $\delta = 6.2\text{ ppm}$ für das Vinylproton gefunden. Im ^1H -entkoppelten ^{13}C -NMR-

Spektrum findet man für das deuteriumtragende Kohlenstoffatom bei $\delta = 26.7$ ppm ein deuteriumgekoppeltes Triplet mit einer Kopplungskonstante von $^1J_{CD} = 19$ Hz.

Tabelle 1.5.1: Deuterierungen von *rac*-**42** zu *rac*-**115** (α) und *rac*-**116** (γ).

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Produkte ^a (D_1 -Grad [%]) ^b	
					<i>rac</i> - 115	: <i>rac</i> - 116
1	Toluol (0.26)	2.3	2.2 (1.23)	45	62 (< 5) ^c	: 38 (> 95) ^c
2	Toluol (0.13)	2.6	3.1 (1.23)	120	28 (73.5) ^d	: 72 (95.7)
3	Toluol (0.13)	2.5	3.1 (1.23)	240	28 (85.0)	: 72 (96.1)
4	Toluol (0.16)	2.2	2.2 (1.23)	870	48 (70) ^c	: 52 (> 95) ^c
5	Cumol (0.13)	2.7	3.1 (1.23)	30	46 (38.6) ^e	: 54 (89.2)
6	Cumol (0.13)	2.7	3.1 (1.23)	60	50 (38.8)	: 50 (93.9)
7	Et ₂ O (0.13)	2.5	2.5 (1.23)	30	28 (88.8)	: 72 (98.0)
8	Et ₂ O (0.13)	2.5	2.5 (1.23)	60	34 (93.0)	: 66 (94.5)
9	Et ₂ O (0.13)	2.5	2.5 (1.23)	120	37 (91.2)	: 63 (96.2)
10	Et ₂ O (0.13)	2.6	2.5 (1.23)	240	43 (64.4)	: 57 (93.6)
11	Et ₂ O (0.12)	2.3	3.3 (1.23)	240	29 (94.7)	: 71 (99.3)
12	Et ₂ O (0.13)	-	2.5 (0.93)	120	76 (41.4)	: 24 (94.5)
13	THF (0.13)	2.6	2.5 (1.33)	5	16 (78.3)	: 84 (83.9)
14	THF (0.13)	2.7	3.2 (1.33)	30	15 (84.4)	: 85 (98.0)
15	THF (0.13)	2.6	3.2 (1.33)	60	15 (85.1)	: 85 (97.6)
16	THF (0.13)	-	2.5 (0.93)	120	50 (19.8)	: 50 (88.9)
17 ^f	THF (0.10)	2.6	2.4 (1.32)	12	(<i>S</i>) ^g 11 (-)	: 89 (-)

a: Verhältnis lt. ¹H-NMR. *b*: GC-MS-Isotopenmessung. *c*: Verhältnis lt. GC, D_1 -Grad lt. ¹H-NMR. *d*: 71 % D_1 lt. ¹H-NMR. *e*: 34 % D_1 lt. ¹H-NMR. *f*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 90.5 : 9.5 (81 % *ee*) wurde eingesetzt und mit MeOH reprotoniert. *g*: 4 % (*S*)-**42** mit *e.r.* = 60 : 40 (20 % *ee*) wurden isoliert; weiterhin 83 % **117** (Schema 1.5.2).

Im γ -Produkt *rac*-**116** ist der Deuterierungsgrad naturgemäß durchweg sehr hoch (> 90 % D_1). Das γ -Produkt kann nur über das Allylanion gebildet werden, so daß zwangsläufig Deuterierung beim elektrophilen Angriff durch ein Deuteron erfolgt. Der in einigen Fällen gefundene geringere Deuterierungsgrad (Tabelle 1.5.1, Einträge 5, 13 und 16) mit > 80 % D_1 ist durch Wasserspuren im sehr hygroskopischen Deuteromethanol zu erklären. In Toluol war nach 45 min weniger als die Hälfte des Substrates *rac*-**42** dilithiiert. Auffallend ist hier, daß der elektrophile Angriff durch das Deuteron nur in γ -Position erfolgte (Tabelle 1.5.1, Eintrag 1). Bei Verwendung von 3.1 Äquiv. *sec*-Butyllithium wurde bei zweistündiger Lithiierung ein α -Deuterierungsgrad von 74 % D_1 gefunden, der auch nach vier Stunden kaum mehr anstieg (Tabelle 1.5.1, Einträge 2-3). In Ether wurde bereits nach halbstündiger Lithiierung für das α -Produkt *rac*-**115** ein Deuterierungsgrad von 89 % D_1 gemessen (Tabelle 1.5.1, Eintrag 7), der

bei verlängerter Metallierungsdauer kaum noch anstieg. In THF verläuft die Lithiierung noch schneller, bereits nach 5 min wurden 78 % D₁ erreicht (Tabelle 1.5.1, Eintrag 13).

Die Regioselektivität der elektrophilen Deuterierung ist bei hohen Deuterierungsgraden und etwa gleichen Konzentrationen vom Lösungsmittel abhängig; in allen Lösungsmitteln ist das γ -Produkt deutlich bevorzugt. In Toluol und Ether findet man ein Verhältnis α -Produkt *rac*-**115** zu γ -Produkt *rac*-**116** von etwa 30 : 70, in THF hingegen beträgt das Verhältnis 15 : 85 (Tabelle 1.5.1, Einträge 2-3 für Toluol, Eintrag 11 für Ether, Einträge 14-15 für THF). BIELLMANN et al. untersuchten die Alkylierung von α -lithiiertem 3-Methylbut-2-enylphenylthioether.¹⁴⁷ Sobald sie stark kationensolvatisierende Liganden in die Reaktionsmischung einbrachten, beobachteten sie die Bildung von γ -Alkylierungsprodukten, die sonst nicht erfolgte.¹⁴⁸

Die Serie in Ether zeigt eine geringfügige Verschiebung des Produktverhältnisses mit der Metallierungsdauer bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen. So verändert sich das Verhältnis von 28 : 72 nach 30 min über 34 : 66 nach 60 min zu 37 : 63 nach 120 min (jeweils *rac*-**115** (α) zu *rac*-**116** (γ); Tabelle 1.5.1, Einträge 7-9). Vermutlich befinden sich unterschiedliche Spezies bzw. Aggregate, die mit unterschiedlicher Regioselektivität reagieren, in einem sich langsam einstellenden Gleichgewicht (z.B. Aggregation der lithiierten Carbamoylgruppen).

Die vorliegende Komplexität des System zeigt sich auch an der Verschiebung des Regioisomerenverhältnisses zugunsten des α -Produktes *rac*-**115** bei Verringerung der Basenmenge in Ether (von 3.3 auf 2.5 Äquiv.). Man findet nach vormals 29 : 71 (*rac*-**115** zu *rac*-**116**) nun 43 : 57 (Tabelle 1.5.1, Einträge 10-11).

Die Lithiierung ohne Zusatz von TMEDA¹³⁹ ist sowohl in Ether als auch in THF möglich. Sie erfolgt jedoch wesentlich langsamer und blieb auch nach zwei Stunden noch unvollständig (Tabelle 1.5.1; Eintrag 12 für Ether, Eintrag 16 für THF).

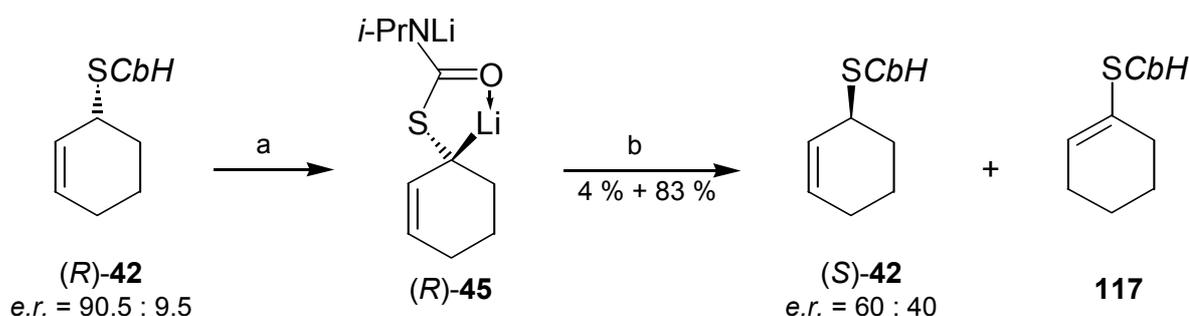
1.5.1.1 Erste Experimente zur Bestimmung der konfigurativen Stabilität der dilithiierten Spezies **45**

Auf den optimierten Lithiierungsbedingungen aufbauend wurden erste Versuche mit dem mäßig enantiomerenangereicherten *N*-Monoalkylmonothiocarbamat **42** vorgenommen. Die Reprotonierung der dabei in Ether erzeugten enantiomerenangereicherten Zwischenstufe **45** mit Methanol führte jedoch nur zu nahezu racemischem Thiocarbamat **42**. Dieses Ergebnis ist, wie sich erst später durch die Methylierungen belegen ließ, jedoch nicht allein die Folge eingeschränkter konfigurativer Stabilität. Vielmehr ist die Stereospezifität der Protonierung mit Methanol gering.

¹⁴⁷ P. M. Atlani, J. F. Biellmann, S. Dube, J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2655.

¹⁴⁸ Leider machen die Autoren keinerlei Aussagen zur Doppelbindungsgeometrie der γ -Alkylierungsprodukte. Jedoch führen sie aus, daß das in 3-Position disubstituierte Allylsystem u.a. zur Unterdrückung der Doppelbindungstorsion im Allylanion gewählt wurde.

Aus der Protonierung der lithiierten Spezies (*R*)-**45** mit *e.r.* = 90.5 : 9.5 (81 % *ee*) mit Methanol unter Bedingungen, für die mit anderen Elektrophilen die Substitution mit nahezu vollständiger Stereospezifität eintritt, isolierte man zwei Produkte: Das achirale γ -Isomer **117** als Hauptprodukt in 83 %iger Ausbeute und mit nur 4 % das α -Isomer (*S*)-**42** mit *e.r.* = 60 : 40 (20 % *ee*) (Tabelle 1.5.1, Eintrag 17). Somit erfolgte die Protonierung durch Methanol unter Stereo-inversion der Konfiguration mit einer Stereospezifität von 25 % (Schema 1.5.2).



Schema 1.5.2: Protonierung von (*R*)-**45** mit Methanol unter Stereo-inversion.¹⁴⁹ (a) *sec*-Butyllithium, THF, -78 °C, 12 min; (b) i) MeOH, -78 °C, 15 min; ii) HOAc, -78 °C, 15 min; iii) H₂O, 0 °C.

Das Vinylthiocarbamat **117** entstand verschiedentlich in späteren Umsetzungen und wurde vollständig charakterisiert.

1.5.1.2 Fazit

Das *N*-Monoalkylmonothiocarbamat **42** kann in Toluol, Diethylether und THF in Gegenwart von TMEDA glatt mit *sec*-Butyllithium lithiiert werden. Die aus den Deuterierungen ermittelte Metallierungsdauer für vollständige Lithiierung sinkt deutlich mit steigender Polarität des Lösungsmittels. In allen Fällen werden Gemische der regioisomeren Substitutionsprodukte **115** (α) und **116** (γ) erhalten, wobei das γ -Isomer **116** in allen Fällen deutlich begünstigt ist. Auch das Regioisomerenverhältnis ist vom Lösungsmittel abhängig, in THF erfolgt die Deuterierung mit gesteigerter Präferenz in der γ -Position.

Weiterhin haben die Konzentration und die Lithiierungsdauer einen Einfluß auf das Regioisomerenverhältnis.

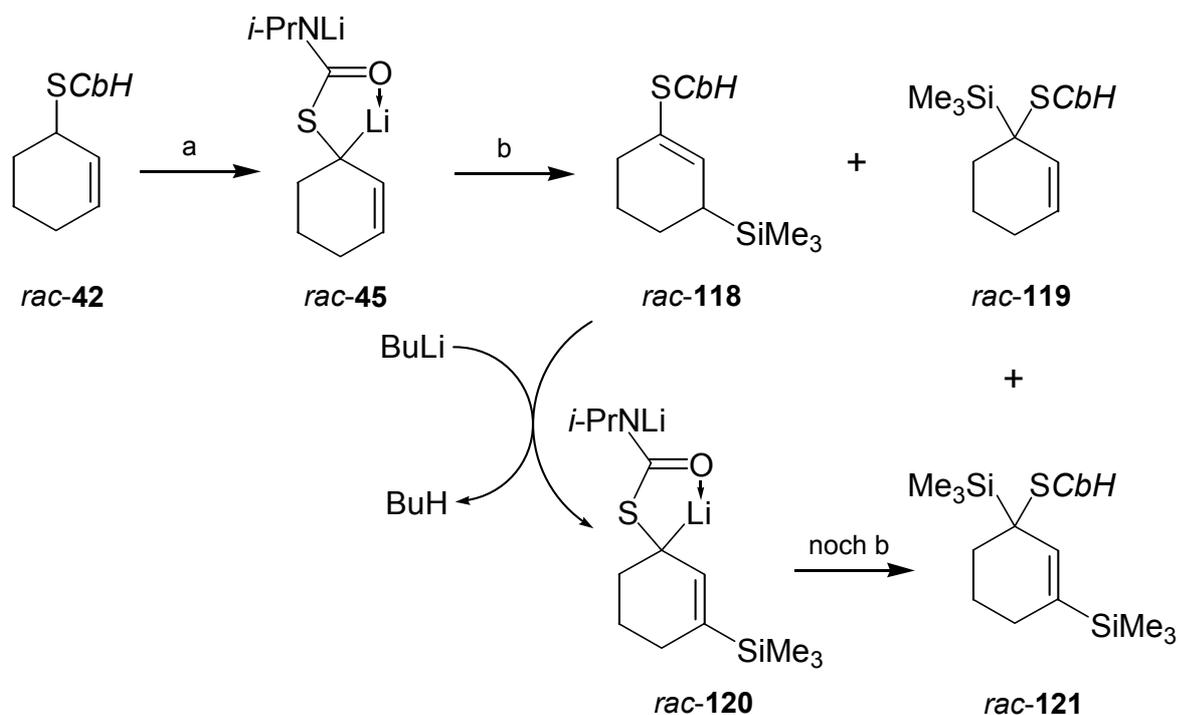
Ungewöhnlich ist der stereochemische Verlauf der Protonierung der enantiomerenangereicherten dilithiierten Spezies (*R*)-**45** mit Methanol. Die Protonierung erfolgt mit geringer Spezifität unter Stereo-inversion.

1.5.2 Silylierung des Monothiocarbamates *rac*-**42**

Die Silylierung von *rac*-**42** mit Trimethylsilylchlorid nach Lithiierung mit *sec*-Butyllithium erfolgte hier hauptsächlich zum γ -Addukt *rac*-**118** mit 68 %iger Ausbeute. Außer dem α -

¹⁴⁹ Zur Abkürzung *CbH*, siehe Schema 1.3.5.

Addukt *rac-119* in nur 7 %iger Ausbeute bildet sich mit 22 %iger Ausbeute das doppelt silylierte Thiocarbamat *rac-121* (Tabelle 1.5.2, Eintrag 1). Im γ -Addukt *rac-118* wird das allylische Proton sowohl durch die Allyl-Stellung als auch durch den eingeführten α -Silylsubstituenten acidifiziert. Daher wird ein Teil des in der Reaktionsmischung gebildeten Adduktes *rac-121* durch überschüssiges *sec*-Butyllithium zum Carbanion *rac-120* deprotoniert und mit weiterem Silylchlorid zum Addukt *rac-121* abgefangen (Schema 1.5.3).



Schema 1.5.3: Silylierung des Thiocarbamates *rac-42*. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Solvens, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0.2-4.5 h; (b) i) Me_3SiCl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 13-17 h; ii) HOAc; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Bei Reaktionsführung in THF bildete die Disilylierung das Hauptprodukt *rac-121* (Tabelle 1.5.2, Eintrag 2), in Toluol hingegen wurde nach Chromatographie ein Gemisch aus dem γ -Addukt *rac-118* und dem Ausgangsprodukt erhalten; die Silylierungsprodukte *rac-119* und *rac-121* traten nicht auf (Tabelle 1.5.2, Eintrag 3).

Tabelle 1.5.2: Silylierung des Thiocarbamates *rac-42*.

Eintrag	Solvens	Äquiv. <i>s</i> -BuLi und TMEDA	Zeit [min]	Äquiv. Me_3SiCl	Zeit [h]	Ausbeuten [%]		
						118	119	121
1	Et_2O	2.5	90	5.0	14	68	7	22
2	THF	2.5	12	5.0	17.5	31	9	42
3	Toluol	2.2	270	3.2	13	20 ^a	0	0

a: Im Gemisch mit 45 % des Eduktes *rac-42*.

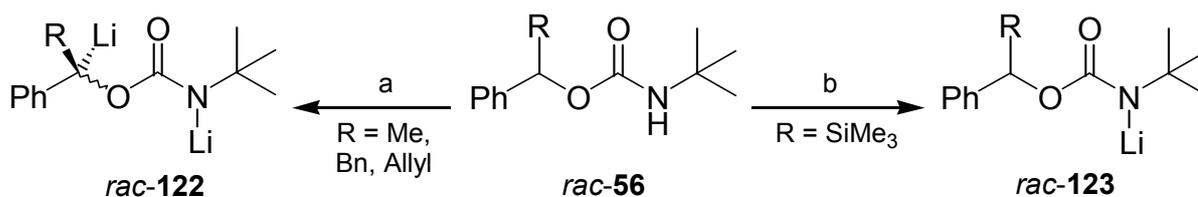
Typische Resonanzen für die Silylierungsprodukte sind in Tabelle 1.5.3 wiedergegeben.

Tabelle 1.5.3: Chemische Verschiebungen der Silylgruppen der Silane **118**, **119** und **121**.

Eintrag	Verbindung	¹ H-NMR	¹³ C-NMR
		δ Si(CH ₃) ₃ [ppm]	δ Si(CH ₃) ₃ [ppm]
1	118	0.00	-3.0
2	119	0.12	-2.9
3	121	0.08 & 0.19	-2.8 & -2.2

Bei der Silylierung von *N,N*-Dialkylbenzylcarbamaten machten EMSLIE et al. ähnliche Beobachtungen.¹⁵⁰ Dort wurde in Abhängigkeit vom sterischen Anspruch der Carbamoylgruppe und dem Trialkylsilylchlorid auch in wechselnden Anteilen Mono- und Disilylierung festgestellt.

Bemerkenswert ist, daß sich die *sec*-Benzylcarbamate *rac*-**56** durch BARNER und MANI durchweg leicht und quantitativ mit *sec*-Butyllithium zu den Dianionen *rac*-**122** lithiierten ließen. Nur beim α-trimethylsilylsubstituierten Carbamat blieb die Lithiierung unter verschiedenen Bedingungen auf der Stufe des Lithiumamids *rac*-**123** stehen (Schema 1.5.4).⁶⁵



Schema 1.5.4: Lithiierung von *sec*-Benzylcarbamaten *rac*-**56** durch BARNER und MANI.⁶⁵ (a) *sec*-Butyllithium, THF, -78 °C, 1 h; (b) Wie unter (a) und weitere, nicht benannte Bedingungen.

1.5.2.1 Fazit

Die Silylierung von *rac*-**42** über die dianionische Spezies *rac*-**45** führt zu drei Silylierungsprodukten *rac*-**118**, *rac*-**119** und *rac*-**121**, deren Verhältnis lösungsmittelabhängig ist. Das α-Addukt *rac*-**119** stellt jeweils die kleinste Produktfraktion dar. Das γ-Addukt *rac*-**118** wird nach Reaktionsführung in Ether als Hauptprodukt isoliert. In Ether und insbesondere bei Reaktionsführung in THF wird das Primäraddukt *rac*-**118** durch den Basenüberschuß erneut lithiiert und zum Disilylierungsprodukt *rac*-**121** abgefangen.¹⁵¹

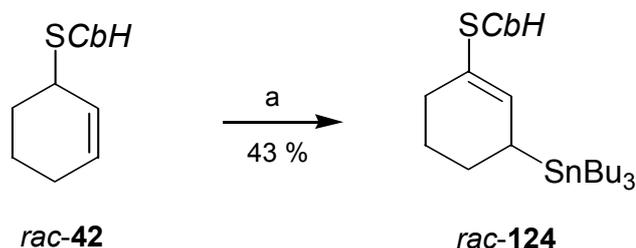
¹⁵⁰ a) P. H. Manson, D. K. Yoell, L. F. v. Staden, N. D. Emslie, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3347; b) L. F. v. Staden, B. Bartels-Rahm, J. S. Field, N. D. Emslie, *Tetrahedron* **1998**, 3255.

¹⁵¹ Die Deprotonierung in Gegenwart von Me₃SiCl ("inverse Reaktionsführung") sollte das Primärprodukt **118** sogleich über das Anion **120** (erneute Deprotonierung durch *sec*-Butyllithium) in das im Rahmen dieser Untersuchungen nicht erwünschte Disilylierungsprodukt **121** überführen, das somit zum Hauptprodukt wird.

Die Silylierung wurde aufgrund der niedrigen Chemoselektivität¹⁵² der Substitution und der für ¹H-NMR-Shiftexperimente unzureichenden Ausbeute an α -Addukt *rac*-**119** nicht weiter verfolgt.

1.5.3 Stannylierung des Monothiocarbamates **42**

Die Stannylierung des Monothiocarbamates **42** mit Tributylzinnchlorid in Ether unter Standardbedingungen erfolgte regioselektiv in der γ -Position zum Stannan *rac*-**124** (Schema 1.5.5). Das in 42 %iger Ausbeute isolierte gelbliche Öl färbte sich in kurzer Zeit durch Zersetzung dunkelbraun.¹⁵³



Schema 1.5.5: Stannylierung zu *rac*-**124**. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 80 min; ii) Bu_3SnCl , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 13 h; iii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; iv) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die Gruppe von TORU konnte durch Lithiodestannylierung eines α -Trialkylstannylthioethers und nachfolgende Addition an Carbonylverbindungen höhere Ausbeuten erzielen als durch die direkte Deprotonierung des entsprechenden unsubstituierten Thioethers.¹⁵⁴

1.5.3.1 Fazit

Die Stannylierung mit Tributylzinnchlorid erfolgt ausschließlich in der γ -Position. Das in 42 %iger Ausbeute erhaltene Stannan **124** zersetzt sich leicht, könnte jedoch unter Lithiodestannylierung zur Erzeugung einer diaminfreien Lösung der dilithiierten Spezies **45** dienen.¹⁵⁵

¹⁵² Daraus resultiert eine aufwendige Trennung komplexer Produktgemische aus den drei Silanen und weiteren Nebenprodukten.

¹⁵³ Eine radikalische Zersetzung erfolgt leicht, da ein anfänglich gebildetes Radikal durch Mesomeriestabilisierung unter Allylinversion an der Schwefel-Kohlenstoffbindung zu liegen kommt und dort durch das Schwefelatom über Hyperkonjugation stabilisiert wird; siehe zur Allylstabilisierung: E. Vayda, J. Tremmel, B. Rozsonadi, I. Hargittai, A. K. Maltsev, N. D. Kagramanov, O. M. Nefedov, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4352; zur Heteroatomstabilisierung: J. J. Brocks, H.-D. Beckhaus, A. L. J. Beckwith, C. Rüchardt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1935.

¹⁵⁴ a) S. Nakamura, R. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11340; b) S. Nakamura, R. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Toru, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 353.

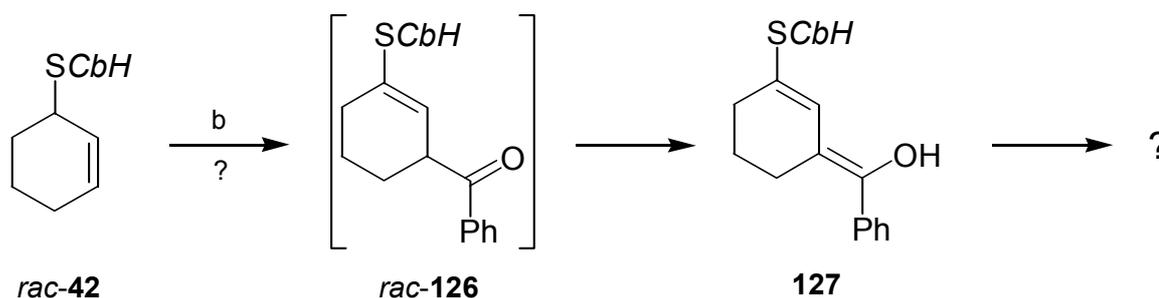
¹⁵⁵ Erzeugung einer diaminfreien Lösung eines lithiierten *sec*-Allylcarbamtes durch Lithiodestannylierung; siehe O. Zschage, J.-R. Schwark, T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8377.

1.5.4 Einführung einer Carbonylgruppe in γ -Position

An Allylcarbamaten wurden durch elektrophile Substitution in guten Ausbeuten Carbonylgruppen in γ -Position eingeführt. Auch das Benzylthiocarbamat **17** wurde in sehr guten Ausbeuten carbonyliert (Schema 1.1.6). Die Enantiomerenüberschüsse konnten für optisch aktive Produkte fast ausnahmslos durch $^1\text{H-NMR}$ -Shiftexperimente bestimmt werden. Analoge Produkte mit einer Carbonylgruppe in γ -Position sollen hier durch die Umsetzung mit reaktiven Carbonsäurederivaten erhalten werden. Dabei wurde, um der Reprotonierung der dianionischen Spezies *rac-45* durch Enolisierung des Elektrophils vorzubeugen, auf nicht enolisierbare Carbonsäurederivate zurückgegriffen.

Die literaturbekannten Carbamate **19b**^{23c} und **113b**¹³² (Abbildung 1.4.3) wurden durch elektrophile Substitution mit Chlorameisensäuremethylester in sehr guten Ausbeuten auch in enantiomerenangereicherter Form dargestellt. Für Umsetzungen des Dianions *rac-45* aus dem Monothiocarbamat *rac-42* mit Chlorameisensäureestern unter Standardbedingungen konnten jedoch keine identifizierbaren Produkte isoliert werden.

Eine weitere Gruppe nicht enolisierbarer Carbonsäurechloride sind die Aren-carbonsäurechloride. Das bekannte benzylierte Benzylmonothiocarbamat **19d** wurde durch elektrophile Substitution mit Benzoylchlorid in 90 %iger Ausbeute erhalten (Abbildung 1.4.3).^{23c} Hier konnte aus der Reaktion der dianionischen Spezies *rac-45* mit Benzoylchlorid unter Standardbedingungen das erwartete benzylierte Thiocarbamat *rac-126* nicht erhalten werden. Da jedoch kein Monothiocarbamat *rac-42* oder dessen Doppelbindungsisomer **117** und auch sonst keine größeren Produktfraktionen isoliert wurden, erfolgt möglicherweise doch die Addition zum Allylarylketon *rac-126*, das zum korrespondierenden voll konjugierten Enol **127** tautomerisiert, eventuell schon unter den leicht basischen Bedingungen der wässrigen Aufarbeitung. Dieses Tautomer **127** kann in verschiedenen Folgereaktionen abreagieren (Schema 1.5.6).

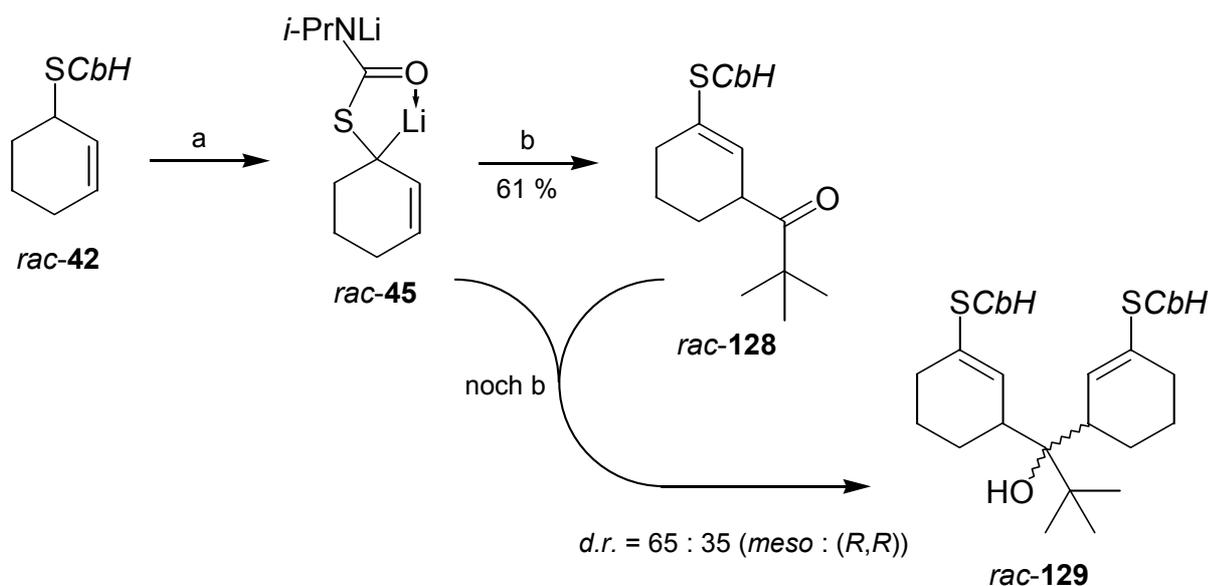


Schema 1.5.6: Benzylierung des Monothiocarbamates *rac-42*. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 80 min; ii) PhCOCl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 13 h; iii) HOAc , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min; iv) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Die Umsetzung mit Benzoesäureanhydrid in Ether unter Standardbedingungen führte zum gleichen Ergebnis. Von sechs durch qualitative Dünnschichtchromatographie getrennten UV-fluoreszenzlöschenden Verbindungen konnte die zum kleinsten Fleck gehörige mittels Massenspektroskopie (DC-ESI-Kopplung) als Zielverbindung *rac-126* identifiziert werden.

Durch die Umsetzungen mit 2,6-Dimethoxybenzoesäurechlorid sollte ein elektronenreicher Arylrest eingeführt werden. Die Reaktionsführungen in Ether und THF unter Standardbedingungen führten zu einem einheitlichen Produkt, das als Doppelbindungsisomer **117** des Edukts *rac*-**42** mit isolierten Ausbeuten von 60-63 % identifiziert wurde. Die vollständige Charakterisierung des Thiocarbamates **117** erfolgte bereits zuvor (Kap. 1.5.1.1).

Die bekannten Carbamate **113a** und **19c** wurde mit Pivaloylchlorid in hohen Ausbeuten dargestellt (Abbildung 1.4.3). Folglich wurde die Addition von Pivaloylchlorid an die dianionische Spezies *rac*-**45** des Monothiocarbamates *rac*-**42** vorgenommen; wie erwartet entsteht das Keton *rac*-**128**. Die Carbonylgruppe des Primäradduktes *rac*-**128** wird jedoch sogleich von einem weiteren Carbanion *rac*-**45** angegriffen und so das Addukt **129** gebildet (Schema 1.5.7). Dieses entsteht dabei als Diastereomerenmischung aus *meso*- und *rac*-(*R,R*)-**129** mit *d.r.* = 65 : 35.¹⁵⁶ Die Verwendung von 1.5 Äquiv. Carbonsäurechlorid führte zum Alkohol **129** in 61%iger Ausbeute, das Keton *rac*-**128** war nicht isolierbar, dies wurde aber unter Verwendung von 2.5 Äquiv. Pivaloylchlorid in 36 %iger Ausbeute erhalten; weiterhin fielen 35 % des Alkohols **129** an.



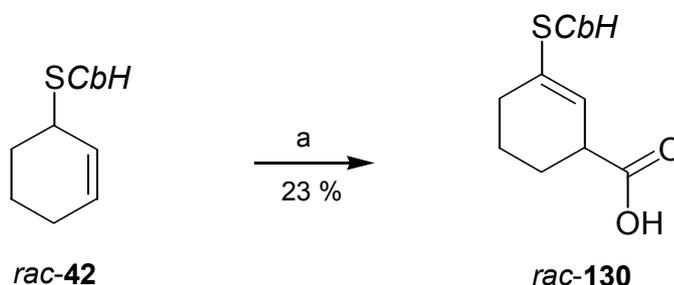
Schema 1.5.7: Reaktionsfolge bei der Umsetzung mit Pivaloylchlorid. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) i) Pivaloylchlorid, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16 h; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Für das Keton **128** ist im ^{13}C -NMR-Spektrum die Resonanz des Carbonylkohlenstoffatoms bei $\delta = 216.6$ ppm charakteristisch, die beim Alkohol **129** fehlt. Im ^1H -NMR-Spektrum des Adduktes **128** ist nur ein Signal für das Vinylproton bei $\delta = 5.94$ ppm zu erkennen, für die Diastereomerenmischung *meso*-(*R,R*)-**129** werden hier zwei Signale gefunden, die die

¹⁵⁶ Das Addukt *meso*-**129** kann in Form zweier Diastereomere, (*R,r,S*)-**129** und (*R,s,S*)-**129**, auftreten. Die NMR-Spektren lassen den Schluß zu, daß wohl nur eines der beiden *meso*-Diastereomere vorliegt. Zur Nomenklatur siehe R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385.

Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erlauben. Der *meso*-Alkohol zeigt eine Resonanz bei $\delta = 6.43$ ppm.¹⁵⁶ Für die Verbindung (*R,R*)-**129** wird in CDCl₃ ein Singulett bei $\delta = 6.56$ gefunden, dieses spaltet in Aceton-d₆ in zwei Singuletts gleicher Intensität auf ($\delta = 6.54/6.60$ ppm), das Singulett von *meso*-**129** bleibt unverändert.¹⁵⁶ Auch im ¹³C-NMR-Spektrum des Alkohols (*R,R*)-**129** werden für einige Resonanzen doppelte Signalsätze für die diastereotopen Gruppen gefunden.

Durch die Addition von Kohlendioxid an die dianionische Spezies *rac*-**45** unter Standardbedingungen wurde die instabile Säure *rac*-**130** gebildet. Diese wurde durch Chromatographie in 23 %iger Ausbeute isoliert und nachfolgend vollständig charakterisiert (Schema 1.5.8). Signifikant für die freie Carbonsäure ist z.B. das Signal der Carboxylgruppe im ¹H-NMR-Spektrum als breites Singulett bei sehr tiefem Feld mit $\delta = 10.1$ ppm.



Schema 1.5.8: Carboxylierung des Thiocarbamates *rac*-**42**. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, -78 °C, 50 min; ii) CO₂ (g), -78 °C, 40 min; iii) HOAc, -78 °C, 15 min; iv) Zitronensäure (aq), 0 °C.

1.5.4.1 Fazit

Die geglückten Carbonylierungen verliefen vollständig γ -selektiv. Aus den Umsetzungen der dianionischen Spezies *rac*-**45** mit Chlorameisensäureestern und verschiedenen aktiven Aren-carbonsäurederivaten konnten keine Carbonyladdukte gewonnen werden. Die Umsetzung mit Pivaloylchlorid führte zum Keton *rac*-**128** und zu einem daraus gebildeten Additionsprodukt, das als Diastereomerenmischung der Alkohole *meso*- und *rac*-(*R,R*)-**129** mit *d.r.* = 65 : 35 identifiziert wurde. Die aus der Addition von Kohlendioxid erhaltene freie Säure *rac*-**130** konnte isoliert und charakterisiert werden.

1.5.5 Methylierung des Monothiocarbamates **42**

1.5.5.1 Methylierung des Monothiocarbamates *rac*-**42**

Elektrophile Substitutionen mit Methyljodid wurden regelmäßig zur Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Alkylierung von Alkalimetall- und Erdalkalimetall-Alkaniden eingesetzt.¹⁵⁷

Das Monothiocarbamat **42** wurde in Ether und in Toluol mit *sec*-Butyllithium in Gegenwart von TMEDA lithiiert und mit Methyljodid 16 Stunden lang zur Reaktion gebracht (Standardbedingungen). In beiden Fällen erhielt man etwa die Hälfte des Edukts **42** zurück. Da weiterhin nur wenige Prozent des α -Adduktes **131a** (Abbildung 1.5.1) gefunden wurden, ließ man bei zwei weiteren Umsetzungen die Reaktionsmischung nach 15 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ auftauen. Statt der erhofften Umsatzerhöhung trat nahezu vollständige Zersetzung ein (Tabelle 1.5.4, Einträge 1-2).

Ein weiteres Experiment in Ether unter Standardbedingungen mit einer anderen Charge *sec*-Butyllithium führte zu den Addukten *rac*-**131a** und *rac*-**132a** (vgl. Abbildung 1.5.1 und Schema 1.5.9) mit isolierten Ausbeuten von 46 % und 26 % (Tabelle 1.5.4, Eintrag 3).

Tabelle 1.5.4: Erste Versuche der Methylierungen von **42** zu **131a** (α) und **132a** (γ).

Eintrag	Solvens	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten
1 ^a	Toluol	2.6	2.5 (0.93) ^b	270	1.5 (16) ^c	~4 % α , ~52 % 42 ^d
2 ^a	Et ₂ O	2.6	2.5 (0.93) ^b	60	1.5 (16) ^c	~7 % α , ~54 % 42 ^d
3	Et ₂ O	2.9	2.8 (1.23)	180	1.8 (16)	46 % α , 26 % γ

a: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*) wurde eingesetzt. *b*: Die *sec*-Butyllithiumlösung war dunkelgelb gefärbt. *c*: Bei analoger Umsetzung trat durch Erwärmen der RM nach rund 15 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ nahezu vollständige Zersetzung ein. *d*: Ausbeute berechnet aus Rohproduktmasse und unkalibriertem GC.

Hier hat die Qualität der verwendeten *sec*-Butyllithium-Lösung entscheidenden Einfluß auf das Ergebnis. Die in den erfolglosen Versuchen verwendete salzfreie Lösung mit einem korrekten Titer war dunkelgelb gefärbt.¹⁵⁸ STRATMANN zeigte, daß hohe Enantiomerenüberschüsse über das lithiierte Benzylmonothiocarbamat **18** nur mit salzfreien *sec*-Butyllithium-Lösungen reproduziert werden können (Schema 1.1.6).^{23c}

Die Regioselektivität der Methylierung mit 64 : 36 (α : γ) ist geringer als bei den α -selektiven Alkylierungen an lithiierten *N,N*-Dialkylthiocarbamaten (s. z.B. Schema 1.1.11).

¹⁵⁷ B. J. Wakefield, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Hrsg.: G. Wilson, Pergamon Press **1982**, Vol. 7, 1-110 (insbesondere S. 46 und Zitate).

¹⁵⁸ Eine derartig beschaffene Lösung wurde sonst an keiner Stelle benutzt. Soweit keine salzfreie, möglichst farblose *sec*-Butyllithium-Lösung aus kommerzieller Quelle erhältlich war, wurde diese selbst aus elementarem Lithium hergestellt (siehe "Besondere Reagenzien" im Experimentellen Teil).

Die im folgenden erläuterten Nebenprodukte, in den Rohprodukten der Methylierungen durch GC-MS nachgewiesen, lassen den Schluß zu, daß die Alkylierung mit unvollständiger Chemoselektivität abläuft (Abbildung 1.5.1). Durch Methylierung des Allylanions werden im folgenden die Addukte **131a** und **132a** in gut 60-80 %iger Ausbeute gebildet und nach Chromatographie an Kieselgel getrennt und analysenrein isoliert. Die im untergeordneten Maße verlaufende Methylierung des Amidanions kann an den Addukten **131a** und **132a** erfolgen, daraus werden die wenig polaren *N,N*-Dialkylthiocarbamate **133** und **134** gebildet, die sich an Kieselgel chromatographisch nicht trennen lassen. Aus der *N*-Alkylierung des Dianions **45** gehen die Thiocarbamate **135** und **136** hervor. Wegen der *N*-Alkylierung steht nicht mehr genügend Methyljodid für die quantitative Methylierung des Allylanions zur Verfügung. Die Folge ist Reprotonierung bei der Aufarbeitung zu den Thiocarbamaten **42** und **117**, bzw. **135** und **136** nach vorheriger *N*-Methylierung (Abbildung 1.5.1).

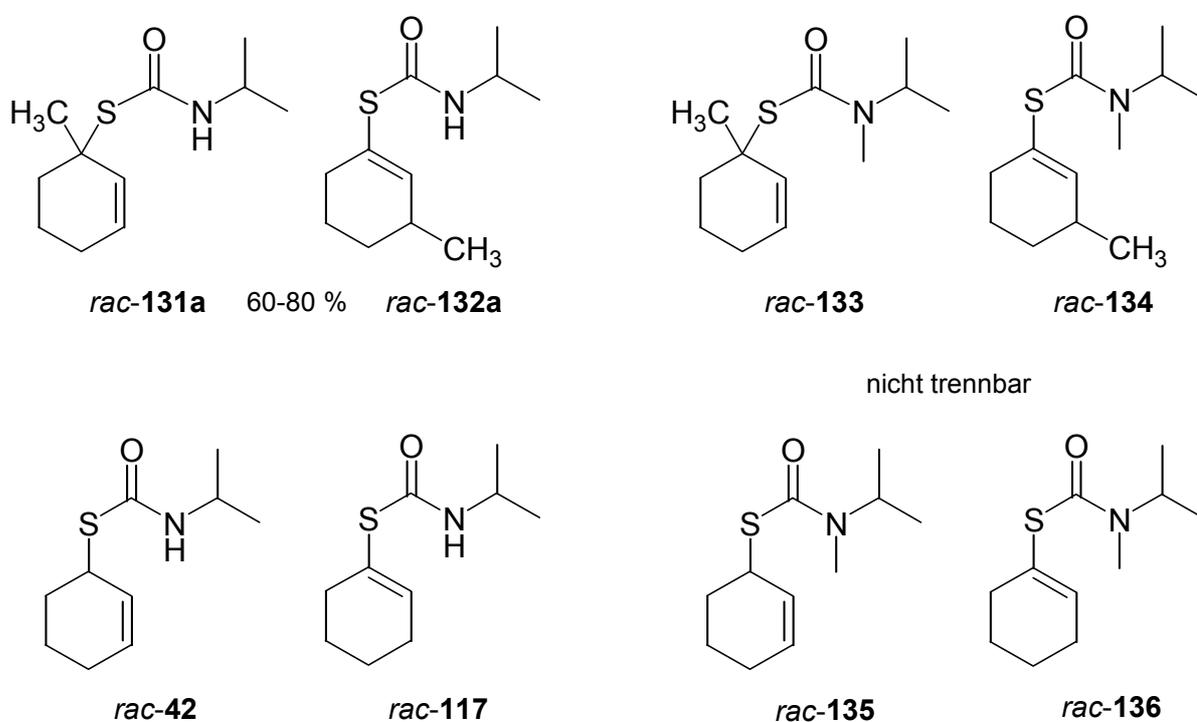


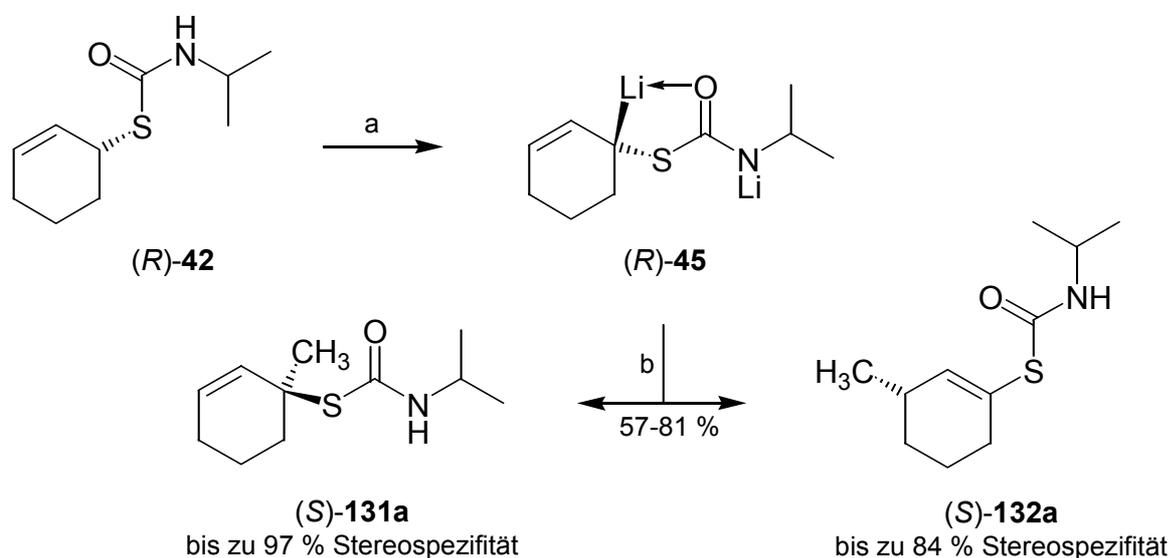
Abbildung 1.5.1: Produkte und Nebenprodukte der Methylierung von **42**. Siehe auch Schema 1.5.9 zur Methylierung.

Die Methylierung ist in den NMR-Spektren des α -Produktes **131a** (Singulett mit 3H bei $\delta = 1.60$ ppm im $^1\text{H-NMR}$; $\delta = 29.0$ ppm im $^{13}\text{C-NMR}$) sowie des γ -Produktes **132a** (Dublett mit 3H bei $\delta = 1.00$ ppm im $^1\text{H-NMR}$; $\delta = 21.0$ ppm im $^{13}\text{C-NMR}$) durch die zugehörigen Signale bei hohem Feld zu erkennen. Die Regioisomeren **131a** und **132a** sind leicht durch die verschiedenen Integrale der Vinylprotonen (2H für **131a** bzw. 1H für **132a**) zu unterscheiden. Alle weiteren spektroskopischen Daten stehen mit den Strukturen von **131a** und **132a** im Einklang; es wurden für beide Thiocarbamate korrekte Verbrennungsanalysen erhalten.

1.5.5.2 Methylierungen von enantiomerenangereichertem Monothiocarbamat **42**

STRATMANN setzte für die elektrophile Substitution an der α -Thio-Benzyllithiumverbindung (*S*)-**18** (Schema 1.1.6) durchweg Ether als Solvens ein. Die durch elektrophile Substitution in THF als Reaktionsmedium dargestellten Thiocarbamate haben bei leicht verringerten Ausbeuten deutlich verringerte Enantiomerenüberschüsse.^{23b,e} Eine Erklärung für dieses Ergebnis, das im Licht der Untersuchungen von REICH¹⁰ und HOFFMANN⁹ und der hier gefundenen Eigenschaften von α -thiosubstituierten Lithiumalkaniden ungewöhnlich erscheint, wird von STRATMANN nicht gegeben.

Nachdem nun beide regioisomeren Produkte durch die Methylierung in akzeptablen Ausbeuten erhalten werden können, unterwarf man das Monothiocarbamat (*R*)-**42** mit *e.r.* = 86 : 14 (72 % *ee*) der Methylierung bei -78 °C. Die chromatographische Reinigung führte zu den Addukten (–)-(*S*)-**131a** und (–)-(*S*)-**132a** (Schema 1.5.9).



Schema 1.5.9: Enantiospezifische Methylierung des enantiomerenangereicherten Thiocarbamates (*R*)-**42**. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Toluol oder Ether oder THF, -85 °C oder -78 °C, 30-270 min; (b) i) MeI, -85 °C oder -78 °C, 7-13 h; ii) HOAc, -85 °C bis -78 °C, 10 min; iii) NaHCO₃ (aq), 0 °C. (Vgl. Tabelle 1.5.5.)

Die Enantiomerenüberschüsse wurden für das Monothiocarbamat (–)-(*S*)-**131a** durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase bestimmt.¹⁵⁹ Für das Monothiocarbamat (–)-(*S*)-**132a** scheiterten Dutzende von ¹H-NMR-Shiftexperimenten,¹⁶⁰ jedoch gelang die Enantiomerenüberschußbestimmung durch HPLC an chiraler stationärer Phase (Kap. 2.1.4.3). Die absolute Konfiguration wurde durch Röntgenstrukturanalyse geklärt (Kap. 1.5.8).

¹⁵⁹ Dabei konnte durch die korrekte Wahl des chiralen Mediums das kleinere Signal für Proben von (–)-(*S*)-**131a** und (+)-(*R*)-**131a** jeweils zuerst detektiert werden. Damit ist auch für hoehenantiomerenangereicherte Proben eine hinreichende Signaltrennung gewährleistet.

¹⁶⁰ Dieses Meßverfahren führte bei keinem der hier untersuchten Substrate zum Erfolg und bietet zudem nur unzureichend reproduzierbare Meßbedingungen; siehe z.B. Endnote 30 in Ref. 23e.

Die Reaktion in Ether bildete die Produkte (*S*)-**131a** und (*S*)-**132a** in Ausbeuten von 40 % bzw. 31 % mit Stereospezifitäten¹⁶¹ von 60 % bzw. 57 % (Tabelle 1.5.5, Eintrag 3). Bei Reaktionsdurchführung in Toluol wurden die Methylierungsprodukte (*S*)-**131a** und (*S*)-**132a** in einem Verhältnis von 65 : 35 in nahezu racemischer Form mit 2.5 % bzw. 3.1 % Stereospezifität erhalten (Tabelle 1.5.5, Eintrag 2).

Tabelle 1.5.5: Methylierungen des enantiomerenangereicherten Thiocarbamates **42** zu **131a** (α) und **132a** (γ).

Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi ^b	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1 ^c	Toluol	2.8	2.8	45	1.8 (8)	8 % (<i>R</i>)- α , 66 % S. 4 % (<i>R</i>)- γ , 52 % S. ^d
2 ^e	Toluol	2.6	2.5	270	1.5 (11)	41 % (<i>S</i>)- α , 2.5 % S. 22 % (<i>S</i>)- γ , 3.1 % S.
3 ^e	Et ₂ O	2.6	2.4	60	1.5 (13)	40 % (<i>S</i>)- α , 60 % S. 31 % (<i>S</i>)- γ , 57 % S.
4 ^f	Et ₂ O	2.9	2.8	180	1.8 (11)	50 % (<i>R</i>)- α , 53 % S. 31 % (<i>R</i>)- γ , 40 % S.
5 ^g	THF	2.6	2.5	30	1.5 (7)	21 % (<i>S</i>)- α , 95 % S. 43 % (<i>S</i>)- γ , 75 % S.
6 ^h	THF	2.7	2.5	80	1.5 (13)	17 % (<i>S</i>)- α , 97 % S. 40 % (<i>S</i>)- γ , 84 % S. ⁱ

a: $c = 0.08\text{--}0.10$ mol/L. *b*: $c = 1.23\text{--}1.33$ mol/L. *c*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 79.5 : 20.5 (59 % *ee*) wurde eingesetzt. *d*: Weiterhin wurden 61 % des Eduktes **42** wiedergewonnen. *e*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 86 : 14 (72 % *ee*) wurde eingesetzt. *f*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 65 : 35 (30 % *ee*) wurde eingesetzt. *g*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 84 : 16 (68 % *ee*) wurde eingesetzt. *h*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*) wurde eingesetzt, die Reaktionstemperatur lag bei -85 °C. *i*: Durch fraktionierende Kristallisation (Einkristallzüchtung für die röntgenographische Untersuchung) wurden Proben mit *e.r.* = 77 : 23 (54 % *ee*, 72 % Spezifität) bis *e.r.* = 85 : 15 (70 % *ee*, 93 % Spezifität) erhalten.¹⁶²

Bei der Verwendung von THF als Reaktionsmedium erfolgte die Methylierung, wie durch den Trend der Regioselektivitäten bei den Deuterierungen zu erwarten war, bevorzugt in der γ -Position. Das mit 43 %iger Ausbeute isolierte γ -Produkt (*S*)-**132a** entstand bei -78 °C mit 75 % Stereospezifität. Für das in 21 %iger Ausbeute erhaltene Thiocarbamat (*S*)-**131a** konnte eine Stereospezifität von 95 % ermittelt werden (Tabelle 1.5.5, Eintrag 5).

¹⁶¹ Die in Prozent angegebene (Stereo)Spezifität gibt den Bruchteil der in den Produkten wiedergefundenen Enantiomerenanreicherung an, der sich auf die mit dem Edukt in die Reaktion eingebrachte Enantiomerenanreicherung bezieht (% S. = $100 \times [ee_{\text{Produkt}}/ee_{\text{Edukt}}]$). Man kann diese Spezifität auch als Chiralitätstransfer (*ct*) auffassen.

¹⁶² Hierbei kristallisiert die höher enantiomerenangereicherte Verbindung zuletzt.

Somit wurde für die Reaktion in THF die höchste Stereospezifität erzielt. Der Angriff durch Methyljodid erfolgt in Toluol, Ether und THF jeweils unter gleichsinniger facialer Selektion von der dem Lithiumkation abgewandten Seite. Der Reaktionsverlauf ist unter Einbeziehung des stereochemischen Verlaufes oben in Schema 1.5.9 wiedergegeben.

Durch Verringerung der Reaktionstemperatur auf maximal $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ und sorgfältiges Vorkühlen der Reagenzienlösungen konnte die Stereospezifität für das α -Produkt (*S*)-**131a** um nur ein Prozent, also nicht signifikant, gesteigert werden (auf 97 %). Für das γ -Produkt (*S*)-**132a** resultierte ein merklicher Anstieg der Selektivität von 75 % auf 84 %. Die Standzeit der dilithiierten Spezies (*R*)-**45** war dabei von 30 min auf 80 min gesteigert worden, ohne negative Auswirkung auf die Enantiomerenanreicherung nach sich zu ziehen (Tabelle 1.5.5, Eintrag 6).

Eine entsprechende Verdreifachung der Lithiierungsdauer in Ether von 60 min auf 180 min führte zu einer geringfügigen Verringerung der Enantiomerenanreicherungen in den isolierten Thiocarbamaten (*R*)-**131a** und (*R*)-**132a**, die aus (*S*)-**42** erhalten wurden (Tabelle 1.5.5, Eintrag 4). Dies kann als eine langsame Racemisierung der enantiomerenangereicherten Zwischenstufe (*S*)-**45** gedeutet werden.

Die in Toluol für die quantitative Lithiierung notwendige Metallierungsdauer von 4 Stunden führt zu nahezu racemischen Abfangprodukten **131a** und **132a**. Wenn in Toluol die Racemisierung mit der Zeit voranschreitet – dies wurde ja in Ether als Solvens gefunden – dann sollte bei einem frühzeitigen Abbruch der Lithiierung eine höhere Enantiomerenanreicherung für die Methylierungsprodukte resultieren. Dies gilt nur, soweit die Bildung racemischer Produkte nicht die Folge des Fehlens von Stereospezifität bei der Methylierung in Toluol ist. Und tatsächlich weisen die aus dem nach 45 min erfolgten Abfangen mit Methyljodid gebildeten Thiocarbamate (*S*)-**131a** und (*S*)-**132a** einen Reaktionsverlauf mit 66 % bzw. 52 % Stereospezifität nach (Tabelle 1.5.5, Eintrag 1).

1.5.5.3 Variation von Reaktionszeit und Temperatur

Um zu belegen, daß die dianionische Spezies (*S*)-**45** in THF deutlich langsamer racemisiert als in Toluol oder Ether, wurde sie für längere Zeit bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten und nachfolgend mit Methyljodid methyliert.

In THF ist eine Metallierungsdauer von 10 min hinreichend (Tabelle 1.5.6, Eintrag 1), jedoch bleibt die Selektivität auch bei 60 min (vgl. Ether; Tabelle 1.5.6, Eintrag 2) und selbst nach 270 min (vgl. Toluol; Tabelle 1.5.6, Eintrag 3) mit 96 % für das α -Produkt **131a** und 77 % für das γ -Produkt **132a** unverändert. Die Gesamtausbeute sinkt jedoch von 64 % nach 10 min auf 47 % nach 270 min.

Die dianionische Spezies (*R*)-**45** ist in THF über Stunden hinweg konfiguratativ stabil. Das von STRATMANN untersuchte α -Thio-benzylithiumderivat (*S*)-**18** ist in Ether selbst bei Raumtemperatur kurzzeitig weitgehend konfiguratativ stabil (Schema 1.1.6).^{23a-c} THF-Lösungen der Dilithiumspezies (*R*)-**45** wurden für jeweils 15 min graduell erwärmt und nachfolgend bei

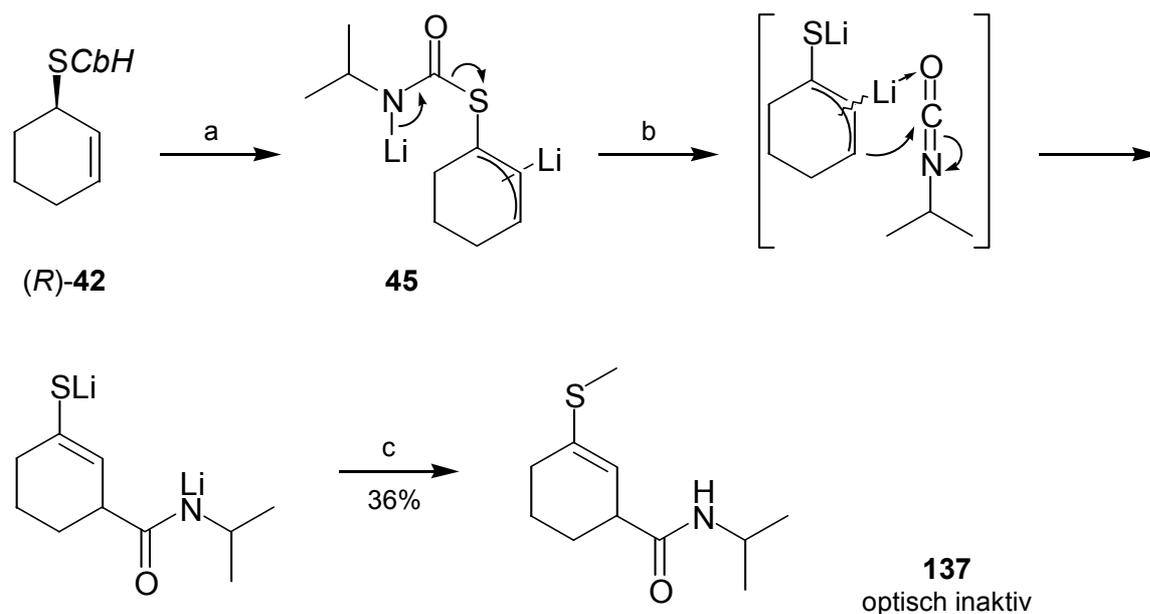
–78 °C mit Methyljodid zur Reaktion gebracht, um die konfigurative Stabilität bei erhöhten Temperaturen zu testen.

Tabelle 1.5.6: Methylierungen von enantiomerenangereichertem Thiocarbamat **42** zu **131a** (α) und **132a** (γ).

Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi ^b	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1 ^c	THF	2.6	2.5	10	1.5 (14)	21 % (<i>R</i>)- α , 96 % S. 43 % (<i>R</i>)- γ , 77 % S.
2 ^d	THF	2.5	2.5	60	1.5 (15.5)	17 % (<i>S</i>)- α , 96 % S. 21 % (<i>S</i>)- γ , 76 % S.
3 ^d	THF	2.5	2.5	270	1.5 (12)	19 % (<i>S</i>)- α , 96 % S. 28 % (<i>S</i>)- γ , 77 % S.
4 ^e	THF	2.5	2.5	30	1.5 (12)	21 % (<i>R</i>)- α , 94 % S. 45 % (<i>R</i>)- γ , 72 % S.
5 ^f	THF	2.5	2.5	40 ^g	1.5 (15)	19 % (<i>S</i>)- α , 81 % S. 19 % (<i>S</i>)- γ , 53 % S.
6 ^f	THF	2.5	2.5	40 ^h	1.5 (15)	18 % (<i>S</i>)- α , <1 % S. 13 % (<i>S</i>)- γ , 10 % S.
7 ^f	THF	2.5	2.5	40 ⁱ	1.5 (15)	2.7 % α , 0.5 % γ ^k

a: c = 0.08-0.11 mol/L. *b*: c = 1.08-1.32 mol/L. *c*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) wurde eingesetzt. *d*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*) wurde eingesetzt. *e*: Aus Deracemisierung unter Pd(0)-Katalyse gewonnenes (*S*)-**42** mit *e.r.* = 90 : 10 (80 % *ee*) wurde eingesetzt. *f*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 76 : 24 (52 % *ee*) wurde eingesetzt. *g*: Nach 10 min bei –78 °C wurde der Kolben für 15 min in ein Kühlbad mit –50 °C versetzt und nach weiteren 15 min bei –78 °C die MeI-Lösung injiziert. *h*: Nach 10 min bei –78 °C wurde der Kolben für 15 min in ein Kühlbad mit –26 °C versetzt und nach weiteren 15 min bei –78 °C die MeI-Lösung injiziert. *i*: Nach 10 min bei –78 °C wurde der Kolben für 15 min in ein Eisbad versetzt und nach weiteren 15 min bei –78 °C die MeI-Lösung injiziert. *k*: GC-Ausbeuten lt. C₁₄H₃₀-standardisiertem GC; das Hauptprodukt ist mit 36 % isolierter Ausbeute *N*-Isopropyl-3-methylthiocyclohex-2-encarbonsäureamid (**137**) mit $[\alpha]_D^{20} = 0.0$ (c = 1.0, CHCl₃).

Nach der Erwärmung auf –50 °C sank die für die in jeweils 19 %iger Ausbeute isolierten Produkte ermittelte Spezifität leicht von 96 % auf 81 % für das α -Produkt (*S*)-**131a** und von 77 % auf 53 % für das Thiocarbamat (*S*)-**132a**. Die Erwärmung auf –26 °C führte zu einer weiteren Verringerung der Ausbeuten, wobei das Thiocarbamat (*S*)-**131a** mit weniger als 1 % Stereospezifität isoliert wurde. Die Bildung des γ -Produktes (*S*)-**132a** erfolgte mit 10 % Spezifität. Nach Erwärmen auf 0 °C konnten die Thiocarbamate **131a** und **132a** nur noch mit 2.7 % bzw. 0.5 % Ausbeute mittels standardisierter Gaschromatographie nachgewiesen werden. Das Hauptprodukt dieser Umsetzung ist das optisch inaktive Amid **137**, das vermutlich in einer Eliminierungs-Additions-Sequenz von Isopropylisocyanat gebildet wird (Schema 1.5.10).



Schema 1.5.10: Bildung des Amids **137** bei zwischenzeitlicher Erwärmung. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, THF $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; (b) 15 min $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) i) MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Das Massenspektrum von **137** weist eine Molmasse von 213 g/mol aus. Das Basissignal entsteht aus der α -Spaltung der Amidgruppe am Ring. Für die alkylierten Thiocarbamate tritt diese Fragmentierung nicht auf, dort wird die komplette Thiocarbamoylgruppe abgespalten, aus den γ -Produkten wird zudem leicht Isopropylisocyanat abgespalten. Die vollständige Charakterisierung des Amids **137** wurde durch eine korrekte Elementaranalyse abgeschlossen.

Die Ergebnisse der Umsetzung des Thiocarbamates (*S*)-**42**, hergestellt durch Palladium(0)-katalysierte Umlagerung unter Deracemisierung nach GAIS (Kap. 1.6.1),¹²⁶ sind in Tabelle 1.5.6, Eintrag 4 wiedergegeben. Im Vergleich mit den Methylierung von Thiocarbamat **42**, das ausgehend von enantiomerenangereichertem Cyclohex-2-enol (**37**) dargestellt wurde, ergibt sich folgendes Bild: Die Ausbeuten sind etwa gleich, jedoch ist nach 30 min Metallierungsdauer eine leicht verringerte Stereospezifität der Substitution zu (*R*)-**131a** und (*R*)-**132a** festzustellen.

1.5.5.4 Fazit

Die Methylierung der dianionischen Spezies **45** zu **131a** und **132a** gelingt mit Methyljodid in Toluol, Ether und THF mit unterschiedlichen Regioselektivitäten. In Toluol tritt schnelle und in Ether langsame Racemisierung des enantiomerenangereicherten Lithiumalkanids **45** ein, in THF ist das Dianion **45** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über mehrere Stunden hinweg konfiguratativ stabil. Damit wurde die erste konfigurativ stabile α -Thioallyllithiumverbindung gefunden. Diese konfigurativen Stabilität ist bei kurzzeitigem Erwärmen auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht mehr gegeben, bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ tritt Umlagerung zum Amid **137** durch Eliminierungs-Additions-Sequenz von

Isopropylisocyanat ein. Die Verringerung der Reaktionstemperatur unter $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht die Stereospezifität der Methylierung.

1.5.6 Diskussion des Racemisierungsmechanismus

Die dianionische Spezies **45** ist in THF konfiguratativ stabil, in Ether hingegen tritt langsam und in Toluol schnell Racemisierung ein. Frühe Studien von CURTIN¹⁶³ an Kohlenwasserstofflösungen von *cis*-Stilbenyllithium (**139**) und *sec*-Butyllithium (**140**) zeigten, daß dort 0.5-6 Vol.% des polaren Diethylethers zu schneller Isomerisierung bzw. Racemisierung führen.¹⁶⁴ Dieser Effekt wurde später auch für weitere Cyclopropyllithium- und Vinylithiumverbindungen gefunden. REICH et al. fanden für die Cyclohexyllithiumverbindung **141** ein gegenteiliges Verhalten.²⁷ Diese ist im polaren THF konfiguratativ stabil, wohingegen beim Zusatz von weniger polarem Diethylether Epimerisierung eintritt. Für das Lithiumalkanid **141** konnte eine Beschleunigung der Epimerisierung bei Konzentrationserhöhung¹⁶⁵ und Lithiumiodidzusatz beobachtet werden. Man vermutet, daß die Epimerisierung durch Lithiumaustausch unter *anti*-Angriff über eine bipyramidale Stufe wie **142** abläuft. Dieser Lithiumaustausch wird möglicherweise durch Aggregatbildung begünstigt. THF als Lösungsmittel oder der Zusatz von PMDTA steigern die konfigurativen Stabilität, indem sie die Aggregate aufbrechen (Abbildung 1.5.2).

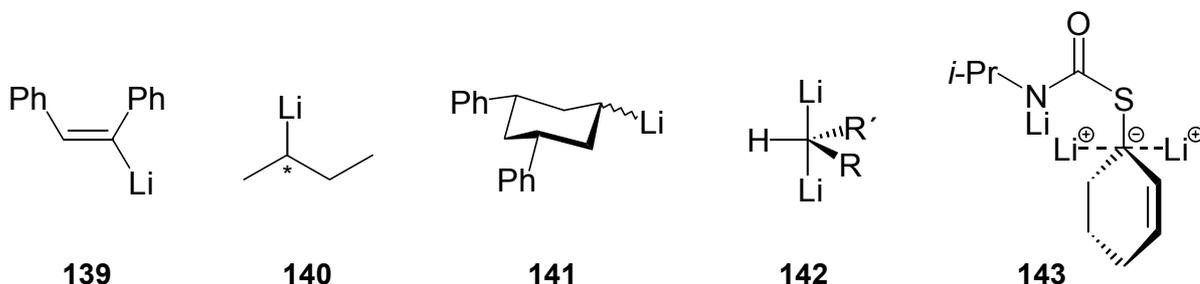


Abbildung 1.5.2: Lithiumalkanide.

Es kann mit den gegebenen Daten nicht ausgeschlossen werden, daß hier Aggregation zur Racemisierung der dianionischen Spezies **45** beiträgt. Die Gegenwart von TMEDA sollte zumindest in Ether Aggregation unterdrücken, jedoch tritt auch dort langsam Racemisierung ein. Weiterhin wirkte sich der Zusatz von Lithiumchlorid auf die Stereospezifität der Methylierung an dem zum Thiocarbamat (*R*)-**42** analogen *N*-Methylmonothiocarbamat (*S*)-**41** nicht negativ aus (Kap. 1.6.3). Somit scheint ein assoziativer Prozeß unter Übertragung eines Lithiumkations von der Rückseite über die Zwischenstufe **143** nicht ursächlich für die

¹⁶³ D. Y. Curtin, W. J. Koehl Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1967.

¹⁶⁴ Dabei werden vermutlich die kovalenten Li-C-Bindungen in Ionenpaare überführt, so daß eine Reorganisation der Li-C-Bindungen unter Racemisierung ermöglicht wird.

¹⁶⁵ Die für die Methylierungen des Thiocarbamates **42** aufgetretenen Abweichungen der Konzentrationen sind gegen das von REICH et al. betrachtete Konzentrationsintervall (Faktor 4) vernachlässigbar.

Racemisierung von (*R*)-**45** verantwortlich zu sein. HOFMANN et al. fanden in NMR-Studien an α -Lithiumseleniden (Abbildung 1.1.2) einen konzentrationsabhängigen $^6\text{Li}/^7\text{Li}$ -Austausch, der jedoch keine Auswirkung auf die Enantiomerisierungsgeschwindigkeit hat. REICH et al. führten mit den Lithiumalkaniden *rac*-**144** und *rac*-**145** Hexamethylphosphorsäuretriamid-Titrations (HMPTA) unter NMR-Beobachtung durch.^{10a} Dabei fanden sie, daß das in THF vorliegende Kontaktionenpaar *rac*-**144** in Gegenwart von 3 Äquiv. HMPTA in ein vollständig lösungsmittelgetrenntes Ionenpaar übergeht.¹⁶⁶ Diese Ionenpaartrennung führte zu einer deutlichen Planarisierung des Carbanions unter gleichzeitiger starker Erhöhung der Enantiomerisierungsbarriere. Dies deutet einmal mehr darauf hin, daß nicht die Inversion des Carbanions, sondern eine Rotationsbarriere um die C-Chalkogen-Bindung die Enantiomerisierung hindert.^{9a,d,13c,24}

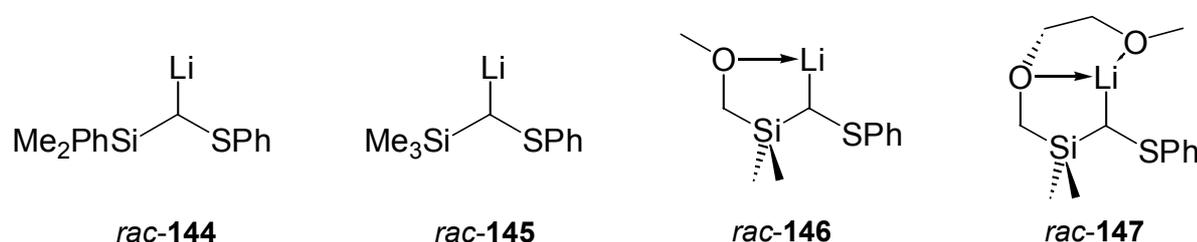


Abbildung 1.5.3: Von REICH et al. durch HMPTA-Titration untersuchte Lithiumalkanide.^{10c-d}

Soweit das Lithiumkation des Allyllithiums **45** in α -Position lokalisiert ist, könnte durch die Carbonylgruppe die Ausbildung eines Chelates in der Spezies (*R*)-**45a** erfolgen (vgl. Schema 1.5.1). Die Röntgenstruktur des Lithiumkomplexes (*S*)-**148** mit klarer η^1 -Bindung in α -Position belegt dort eine solche Chelatisierung über die Carbonylgruppe zumindest im Kristall (Abbildung 1.5.4).¹⁶⁷

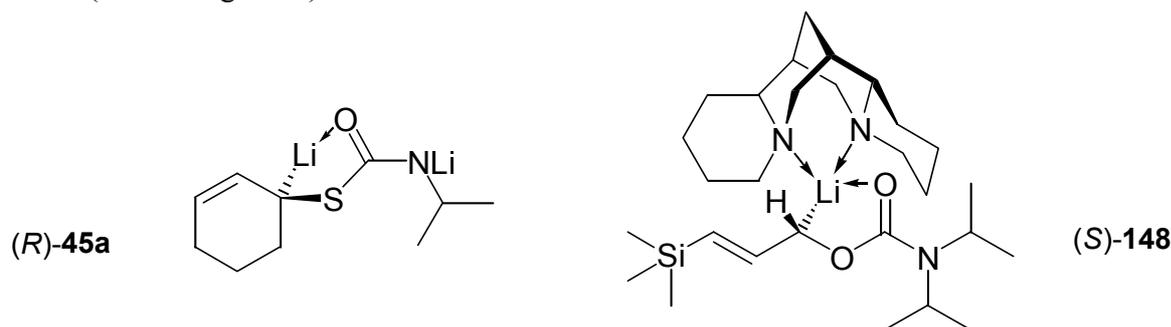


Abbildung 1.5.4: Lithiiertes Thiocarbamat (*R*)-**45a** und kristallisierbares η^1 -[(1*S*,2*E*)-1-(*N,N*-Diisopropylcarbamoyloxy)-3-trimethylsilyl-2-propen-1-yl]lithium•(-)-Sparteine ((*S*)-**148**).

¹⁶⁶ Bei einem Äquiv. HMPTA liegt noch ein Ionenpaar vor, für 2 Äquiv. HMPTA sind keine Werte angegeben. Da aber das Lithiumalkanid *rac*-**145** schon bei 2 Äquiv. HMPTA weitgehend getrennt vorliegt, kann dieses auch für *rac*-**144** angenommen werden. Für die donorsubstituierten Lithiumalkanide *rac*-**146** und *rac*-**147** wurden etwas höhere Mengen an HMPTA zur Trennung der Ionenpaare benötigt (Abbildung 1.5.3).

¹⁶⁷ M. Marsch, K. Harms, O. Zschage, D. Hoppe, G. Boche, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 321.

Es ist nicht bekannt, ob das Lithiumkation in den *N*-lithiierten *N*-Monoalkylcarbamaten über das Stickstoff- oder das Sauerstoffatom gebunden ist (**149** oder **150**). In beiden Fällen sollte die Donoreigenschaft des Sauerstoffatoms durch die gesteigerte Elektronendichte verbessert sein. Jedoch könnten, soweit das Lithiumkation des lithiierten Amids mit seiner Ligandensphäre an das Sauerstoffatom in **151** gebunden ist, sterische Abstoßungen die Ausbildung eines Chelates stören (Abbildung 1.5.5).

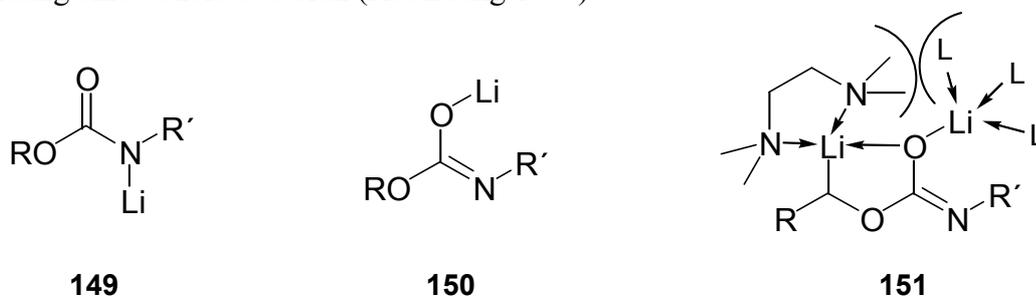
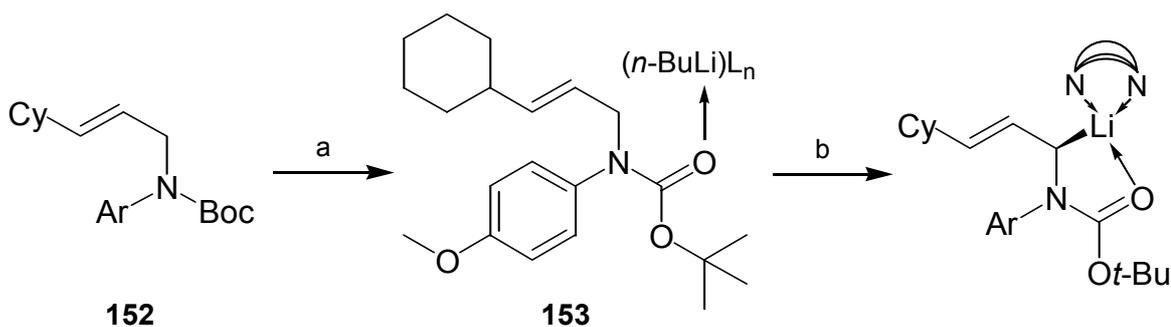


Abbildung 1.5.5: *N*-Lithiierte *N*-Monoalkylcarbamate.

Die bekannten Arbeiten über *N*-lithiierte *N*-Monoalkylcarbamate behandeln diese Frage nicht.^{63,64,65,168} NMR-Messungen an den ⁶Lithium-amiden könnten Kopplungen über kovalente Bindungen zu isotopenmarkierten Heteroatomen (insbes. ¹⁵N) nachweisen.¹⁶⁹ Diese Messungen wurden auch hier zurückgestellt, da *in situ*-IR-Spektroskopie diese Frage schneller, einfacher und genauer beantworten könnte. Mit dieser ReactIR-Technik¹⁷⁰ konnten BEAK et al. die Präkoordination des Komplexes *n*-Butyllithium•(-)-Sparteïn in **153** an die Carbonylgruppe des *N*-Boc-Allylamins **152** vor der enantioselektiven Deprotonierung nachweisen (Schema 1.5.11).¹⁷¹



Schema 1.5.11: Aufklärung der Präkoordination von *n*-Butyllithium an **153** mittels ReactIR durch BEAK et al.¹⁷¹

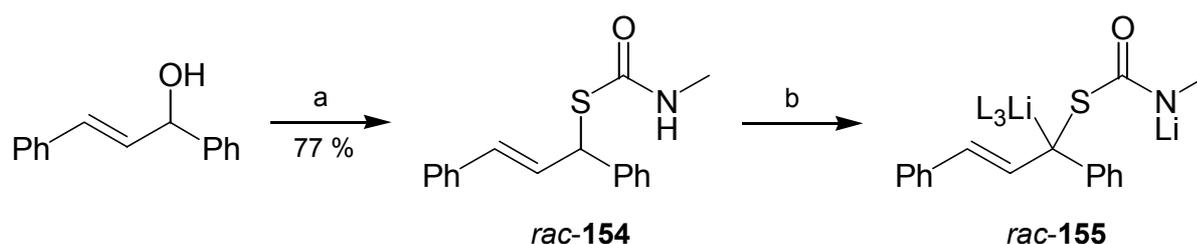
¹⁶⁸ a) G. Gralla, Diplomarbeit, Universität Münster **1999**; b) M. Kauch, Diplomarbeit, Universität Münster **1999**.

¹⁶⁹ Beispielsweise genutzt in der Analyse der Aggregation und Solvatisierung von Lithiumamidbasen; siehe P. I. Arvidsson, Ö. Davidsson, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1527; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1467.

¹⁷⁰ a) M. Al-Aseer, P. Beak, D. Hay, D. J. Kempf, S. Mills, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2080; b) D. R. Hay, Z. Song, S. G. Smith, P. Beak, *ibid.* **1988**, *110*, 8145; c) X. Sun, S. L. Kenkre, J. F. Remenar, J. H. Gilchrist, C. B. Collum *ibid.* **1997**, *119*, 4765.

¹⁷¹ D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, N. C. Faibish, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4919.

Für die *N*-Monoalkylmonothiocarbamate mußte diese Frage leider ungeklärt bleiben. In einer Kooperation mit der Gruppe von BOCHE an der Universität Marburg wurde versucht, verschiedene lithiierte *N,N*-Dialkylmonothiocarbamate und dilithiierte *N*-Monoalkylmonothiocarbamate zu kristallisieren. Aus geeigneten Einkristallen hätte mittels röntgenographischer Untersuchungen sowohl die Frage der Bindung des Lithiumkations im Amidteil als auch des Lithiumkations im Allylanion geklärt werden können. Am vielversprechendsten erwies sich die aus dem *N*-Monoalkylmonothiocarbamat *rac*-**154** erhaltene dilithiierte Spezies *rac*-**155**, die dimorph kristallisierte (Schema 1.5.12).



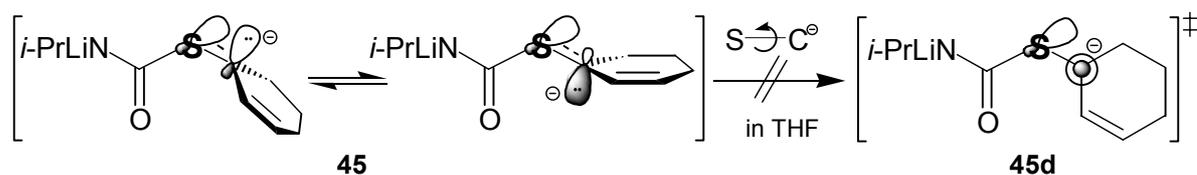
Schema 1.5.12: Synthese und Lithiierung des *N*-Monoalkylmonothiocarbamates *rac*-**154**. (a) i) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) MeNCS, THF, 0 °C, 1 h; iii) H₃O⁺; (b) *tert*-Butyllithium, diverse Bedingungen.

Leider konnten in mehreren Dutzend Kristallisationsansätzen keine hinreichend großen Kristalle gezogen werden.

Die von KAISER untersuchten α -lithiierten Alkylmonothiocarbamate **9** können nur als Fünfringchelate vorliegen, und dennoch sind diese Lithiumcarbanionpaare bei -78 °C in Ether konfiguratив labil (Schema 1.1.4).²⁰ Dies weist darauf hin, daß die Frage, ob das Lithiumkation des Allyllithiums in der Spezies **45** und anderen dilithiierten *N*-Monoalkylmonothiocarbamaten in ein Chelat eingebunden ist, für die Racemisierungsgeschwindigkeit von untergeordneter Rolle sein mag. Als erster Teilschritt der Racemisierung wird die Migration des Lithiumkations vom Carbanion in Richtung des Heteroatoms angenommen (Schema 1.1.8). Die Koordination des Kations an die Carbamoylgruppe kann diese Verschiebung unterstützen, auf jeden Fall sollte eine kleine stationäre Konzentration getrennter Ionenpaare für die Racemisierung hinreichend sein, soweit diese nicht in einem der folgenden Racemisierungs-Teilschritte gehindert wird.

In der Reihe Toluol, Ether und THF wird mit steigender Koordinationsfähigkeit des Lösungsmittels das enge Ionenpaar **45** zunehmend gelockert. Durch die zunehmende Ionenpaartrennung sinkt die Stabilisierung der negativen Ladung durch das Lithiumkation. Die negative Ladung des Carbanions wird darum verstärkt durch negative Hyperkonjugation in die S-CO-Bindung stabilisiert. Diese Hyperkonjugation bricht bei der vermutlich die Geschwindigkeit der Racemisierung von **45** bestimmenden Rotation um die C⁻-S-Bindung zusammen, daraus resultiert eine Erhöhung der Ladungsdichte am Carbanion in **45d**. Da in THF das Lithiumkation diese Ladung durch die vergrößerte Ionenpaartrennung schlechter

stabilisieren kann, wird der „Übergangszustand“ **45d** der Rotation destabilisiert; die Racemisierung wird dadurch unterdrückt (Schema 1.5.13).



Schema 1.5.13: Hemmung der die Racemisierung limitierenden Rotation aufgrund des Verlustes der Hyperkonjugation dabei.

Die Veränderung der C⁻-Li-Bindungslänge geht mit einer Änderung der zugehörigen Kopplungskonstanten in den NMR-Spektren einher.¹⁷² Soweit das Lithiumkation η³-gebunden ist, bricht die Li-C-Kopplung i.d.R. ganz zusammen. Daher wurde versucht, die ⁶Li-¹³C-Kopplungskonstanten als direkt meßbare Variable für die Bindungslänge aufzunehmen. Idealerweise arbeitet man mit ⁶Li-*sec*-Butyllithium, und nicht mit ⁷Li-*sec*-Butyllithium, da ⁶Li ein um den Faktor 56 kleineres Quadrupolmoment und einen kleineren Kernspin (I = 1 statt I = 3/2 für ⁷Li) aufweist.¹⁷³ ⁶Li-*sec*-Butyllithium wurde aus elementarem ⁶Lithium und *sec*-Butylchlorid hergestellt (s. Besondere Reagenzien im Experimentellen Teil) und für NMR-Messungen in deuterierten Lösungsmitteln eingesetzt. Leider konnten keine Kopplungskonstanten ermittelt werden. Die Komplexität der gemessenen Spektren spricht für die Koexistenz verschiedener Lithiumspezies und/oder Konformere. Der Wechsel von der dilithiierten Spezies **45** zu einem monolithiierten Carbanion sollte die Aggregations- und Koordinationsmöglichkeiten einschränken. Folglich wurde das *S*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-dimethylmonothiocarbamat hergestellt. Die *N,N*-Dimethylgruppe wurde gewählt, um die bei *N,N*-Diisopropylcarbamaten auftretende Signalvervielfachung durch eingefrorene Rotamere¹³³ zu unterdrücken. Jedoch gelang für das *N,N*-Dimethylmonothiocarbamat die Lithiierung mit *sec*-Butyllithium hier nicht. Die Carbonylgruppe ist offensichtlich nicht mehr hinreichend gegen den nucleophilen Angriff des Butyllithiums sterisch geschützt.

1.5.6.1 Fazit

Durch NMR-Spektroskopie konnten keine Beiträge zur Klärung der Struktur der Spezies **45** gewonnen werden. Es gelang nicht, für die röntgenographische Untersuchung geeignete Kristalle eines dilithiierten *N*-Monoalkylmonothiocarbamates oder eines einfach lithiierten *N,N*-Dialkylmonothiocarbamates zu züchten. Daher kann über die Struktur und Aggregation

¹⁷² D. Seebach, R. Hässig, J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 308.

¹⁷³ Die durch ⁷Li induzierte Quadrupol-Relaxation führt häufig zur Mittlung der Li-C-Kopplung, Kopplungskonstanten sind dann nicht mehr zu erhalten. Zudem werden die Signale im ⁷Li-Spektrum verbreitert; siehe a) G. Fraenkel, A. M. Fraenkel, M. J. Geckle, F. Schloss, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4745; b) G. Fraenkel, M. Henrichs, J. M. Hewitt, B. M. Su, M. J. Geckle, *ibid.* **1980**, *102*, 3345.

der Spezies **45** nur spekuliert werden. Die hier gegebenen Daten führen nach umfassender Betrachtung zu dem Schluß, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Racemisierung von α -Carbamoylthio-substituierten Allyllithiumverbindungen die Rotation um die C⁻-S-Bindung ist. Dies scheint auch für die beiden weiteren bekannten α -lithiierten Thiocarbamate (*S*)-**15** und (*S*)-**18** der Fall zu sein. Die im Verlauf der Arbeit noch zu besprechenden Ergebnisse untermauern diese These weiter.

1.5.7 Alkylierungen des enantiomerenangereicherten Monothiocarbamates **42**

Die carbanionische Spezies (*S*)-**45** wurde aus hohenantiomerenangereichertem *N*-Monoalkylmonothiocarbamat (*S*)-**42** in THF – dort sollte bei -78 °C keine Racemisierung von (*S*)-**45** auftreten – erzeugt und unter Standardbedingungen alkyliert. Als Alkylierungsmittel dienten Methyljodid, sowie Benzyl- und Allylbromid, die aufgrund von Single-Electron-Transfer (SET)¹⁷⁴ zu leicht racemisierenden radikalischen Intermediaten führen können, und daher in elektrophilen Substitutionen nicht immer zu zufriedenstellenden Stereospezifitäten führen.

Als Referenzverbindungen für die Messungen der Enantiomerenüberschüsse wurden die zugehörigen Racemate in Ether synthetisiert. Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch GC oder HPLC an verschiedenen chiralen stationären Phasen bestimmt. Die Ergebnisse beider Serien sind in der Tabelle 1.5.7 zusammengefaßt. Eine Übersicht über die Produkte mit ihren Ausbeuten und den Stereospezifitäten ihrer Bildung unter Berücksichtigung des stereochemischen Verlaufs (Kap. 1.5.8) gibt Schema 1.5.14.¹⁷⁵

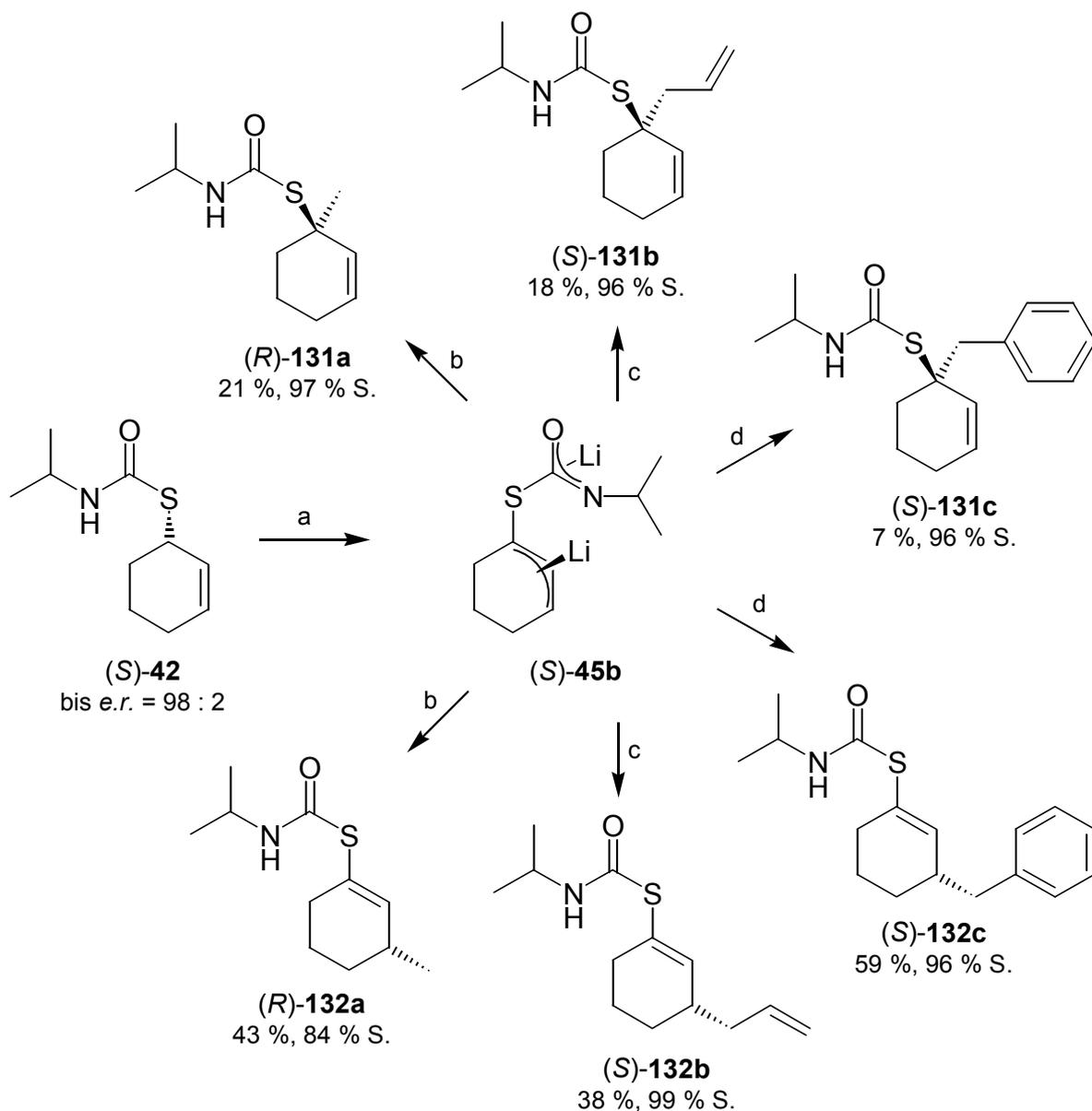
Die Stereospezifität der Methylierung steigt bei Temperaturen unterhalb von -78 °C an (Tabelle 1.5.7, Einträge 1-2). Für das α -Produkt (*R*)-**131a** werden 96 % Spezifität ermittelt, das γ -Produkt (*R*)-**132a** wird mit 83 % Spezifität gebildet (77 % Spezifität bei -78 °C). Jedoch ist Durchführung schwierig, da die *sec*-Butyllithium-Lösung in Cyclohexan bei ca. -10 °C fest wird. So kann u.U. ein Teil der Lösung beim Zutropfen an der Kolbenwandung ausfrieren (Tabelle 1.5.7, Einträge 1).¹⁷⁶

Die Allylierungen und die Benzylierungen erfolgen bevorzugt in γ -Position. Dabei steigt bei Reaktionsführung in THF im Vergleich zu Ether die γ -Selektivität, wie bei den Methylierung zuvor auch; Einzelheiten sind im folgenden ausgeführt. Die Gesamtausbeuten sind mit 56-75 % angesichts des Problems der Chemoselektivität der Alkylierung mit den eingesetzten Alkylierungsreagenzien gut (vgl. Ausführungen zu Abbildung 1.5.1).

¹⁷⁴ a) H. Yamataka, Y. Kawafuji, K. Negareda, N. Miyano, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4701; b) K. S. Rein, Z.-H. Chen, P. T. Perumal, L. Echegoyen, R. E. Gawley, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1941; c) J. J. Eisch, *Res. Chem. Intermed.* **1996**, *22*, 145.

¹⁷⁵ Dabei wurde die Methylierung aus Tabelle 1.5.5, Eintrag 6 hinzugezogen.

¹⁷⁶ Abhilfe könnte hier die Herstellung einer Lösung in Pentan schaffen; die kommerziell erhältlichen Lösungen enthalten Cyclohexan als Lösungsmittel.



Schema 1.5.14: Alkylierungen hochenantiomerenangereicherten Thiocarbamtes (*S*)-42 (S. = Stereospezifität) (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, THF; (b) i) MeI, THF, $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$, 14 h; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) i) AllylBr, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15.5 h; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (d) i) BnBr, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15.5 h; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die Alkylierungen besitzen etwa die gleiche Regioselektivität wie die Methylierungen mit $\alpha : \gamma = 43 : 57$ in Ether bzw. $32 : 68$ in THF. Das α -Produkt (+)-(*S*)-131b wird mit exzellenter Stereospezifität von 96 % gebildet; die HPLC-Messung an chiraler Phase ergab hier e.r. = 96 : 4 (92 % ee). Das durch γ -Angriff gebildete Thiocarbamat (+)-(*S*)-132b wurde mit e.r. = 93 : 7 (86 % ee), was der sehr guten Stereospezifität von 90 % entspricht, in 38 %iger Ausbeute isoliert (Tabelle 1.5.7, Eintrag 4). Die Allylsubstitution wird außer durch die entsprechenden Resonanzen in den NMR-Spektren auch in den IR-Spektren wiedergegeben. So findet man beispielsweise die Valenzschwingungen der C-H-Bindungen der terminalen vinyli-schen CH_2 -Gruppe bei 3073 cm^{-1} für das Thiocarbamat 131b und bei 3079 cm^{-1} für das Thiocarbamat 132b. Die Schmelzpunkte der Thiocarbamate *rac*-132b und (*S*)-132b stimmen

erstaunlicherweise fast überein. Die Identität der Thiocarbamate **131b** und **132b** wurde durch hochauflösende Massenspektroskopie und Elementaranalyse abgesichert.

Tabelle 1.5.7: Alkylierungen des *N*-Monoalkylmonothiocarbamates (*S*)-**42**.

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. <i>s</i> -BuLi, ^a TMEDA	Zeit [min]	Äquiv. ELX (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1 ^b	THF (0.08)	2.4, 2.7	45	1.5 MeI (14)	8 % (+)-(<i>R</i>)- 131a , ^c 96 % S. 17 % (+)-(<i>R</i>)- 132a , ^c 83 % S. ^d
2 ^e	THF (0.10)	2.5, 2.6	10	1.5 MeI (14)	21 % (+)-(<i>R</i>)- 131a , 96 % S. 43 % (+)-(<i>R</i>)- 132a , 77 % S.
3	Et ₂ O (0.10)	2.5, 2.6	80	1.5 AllylBr (15)	32 % <i>rac</i> - 131b 43 % <i>rac</i> - 132b
4 ^f	THF (0.20)	2.5, 2.5	15	1.6 AllylBr (15.5)	18 % (+)-(<i>S</i>)- 131b , ^g 96 % S. 38 % (+)-(<i>S</i>)- 132b , ^g 90 % S.
5	Et ₂ O (0.10)	2.5, 2.6	80	1.6 BnBr (15)	13 % <i>rac</i> - 131c 46 % <i>rac</i> - 132c
6 ^f	THF (0.20)	2.5, 2.5	15	1.6 BnBr (15.5)	7 % (+)-(<i>S</i>)- 131c , ^g 96 % S. 59 % (+)-(<i>S</i>)- 132c , ^c 96 % S.

a: c = 1.23-1.32 mol/L. *b*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 96.5 : 3.5 (93 % *ee*) wurde eingesetzt, die Reaktionstemperatur lag bei -90 bis -85 °C. *c*: Die absolute Konfiguration wurde durch Kristallstrukturbestimmung unter anomaler Röntgenbeugung ermittelt. *d*: 56 % des Eduktes **42** wurden wiedergewonnen. *e*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) wurde eingesetzt. *f*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) wurde eingesetzt. *g*: Die absolute Konfiguration wurde in Analogie zu den bewiesenen Konfigurationen (siehe *c*) zugeordnet.

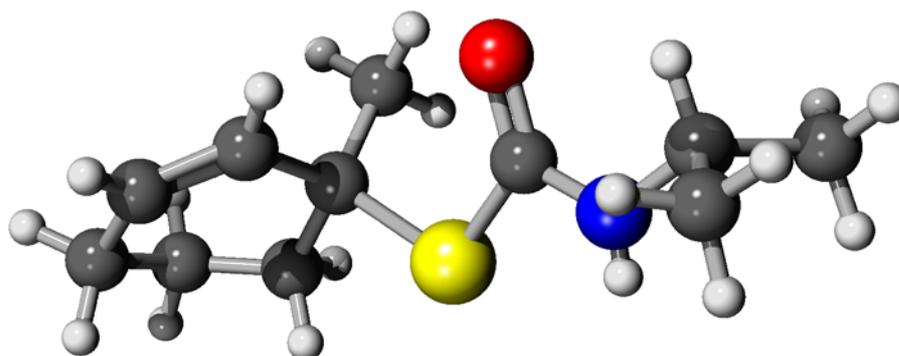
Die Benzylierung erfolgte deutlich bevorzugt in der γ -Position zu **132c** (α : γ = 22 : 78 in Ether, 11 : 89 in THF; Tabelle 1.5.7, Einträge 5-6). Bei der Umsetzung von (*S*)-**42** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) wurden die Thiocarbamate (+)-(*S*)-**131c** und (+)-(*S*)-**132c** mit jeweils *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*) isoliert. Das entspricht einer ausgezeichneten Stereospezifität von 96 % für beide Regioisomere (Tabelle 1.5.7, Eintrag 4). Die absolute Konfiguration des Thiocarbamates (+)-(*S*)-**132c** konnte, wie die Konfigurationen der Thiocarbamate (-)-(*S*)-**131a** und (-)-(*S*)-**132a**, röntgenographisch bestimmt werden (Kap. 1.5.8).

Im ¹H-NMR-Spektrum des Thiocarbamates **132c** wird die Benzylgruppe durch die Resonanzen im Aromaten-Bereich bei δ = 7.16-7.31 ppm sowie durch ein Singulett für die Methylengruppe bei δ = 3.34 ppm sichtbar. Gleiches gilt für das α -Produkt **131c**, hier liegen die Phenylresonanzen bei δ = 7.16-7.31 ppm. In den Massenspektren ist ein kräftiges Signal für das Tropyliumion zugegen, das für das Thiocarbamat **132c** den Basispeak bildet. Die Charakterisierung wurde durch korrekte Elementaranalysen abgeschlossen.

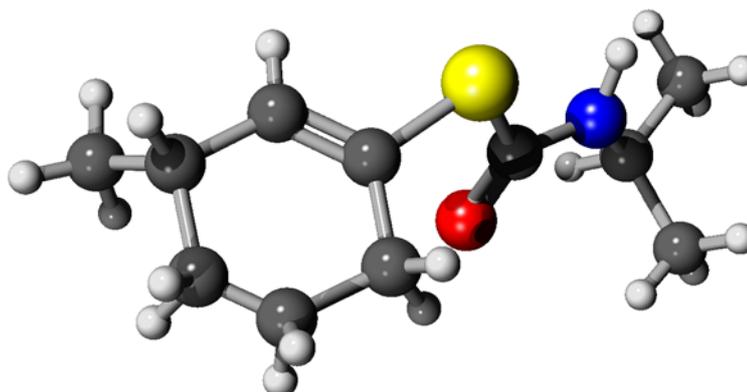
1.5.8 Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Alkylierung von **45**

Der stereochemische Verlauf der Methylierung in α - und γ -Position konnte durch die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Methylierungsprodukte **131a** und **132a** geklärt werden. Die Absolutkonfiguration wurde durch Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen unter anomaler Röntgenbeugung ermittelt.

(*S*)-**131a**:



(*S*)-**132a**:



(*S*)-**132c**:

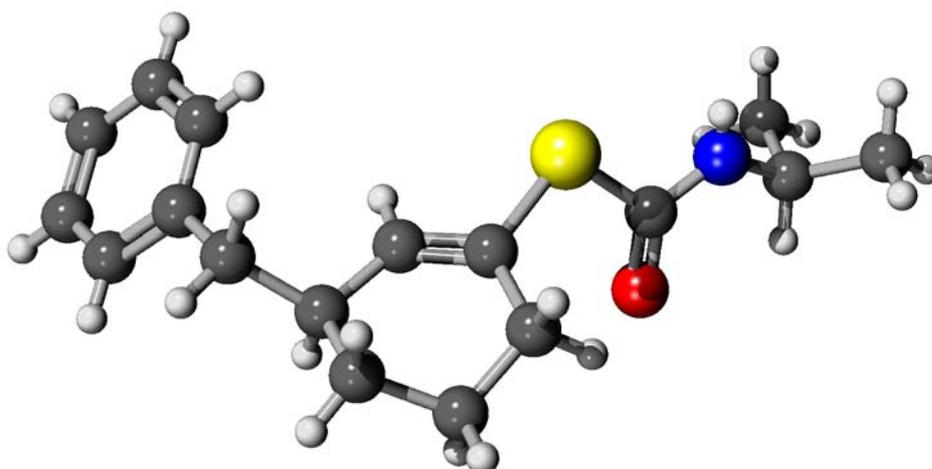
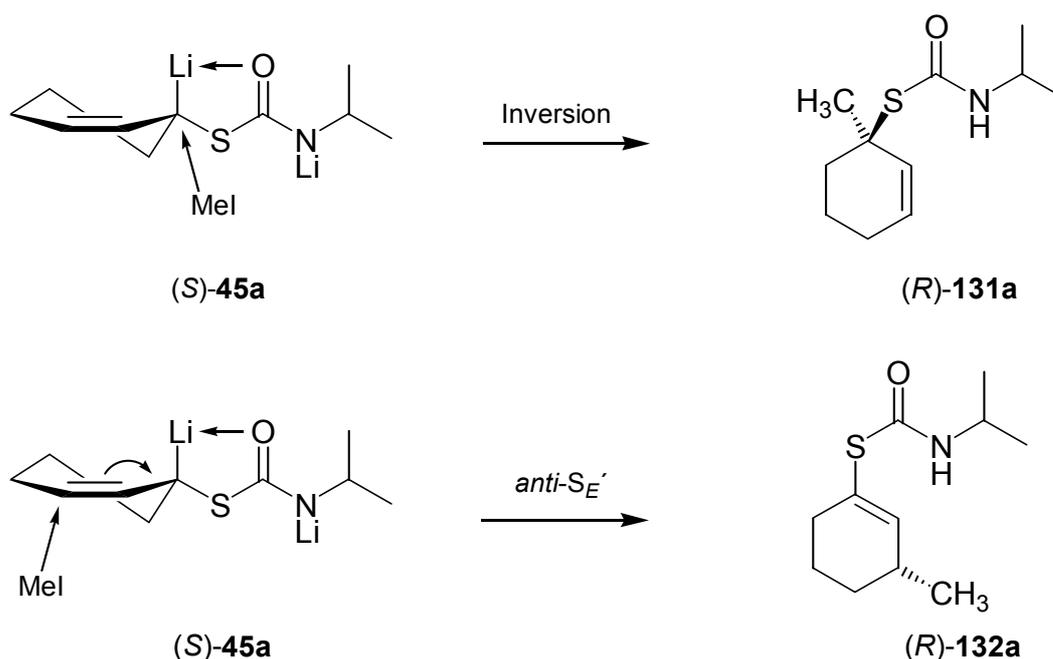


Abbildung 1.5.6: Röntgenstrukturanalysen der Thiocarbamate (–)-(*S*)-**131a**, (–)-(*S*)-**132a** und (–)-(*S*)-**132c**. Die Kristallstrukturen wurden durch Dr. R. Fröhlich und B. Wibbeling gelöst.

Auch für das γ -Produkt **132c** der Benzylierung gelang die Züchtung geeigneter Einkristalle, so daß auch dort eine sichere Aussage getroffen werden kann. Die Kristallstrukturen der Alkylierungsprodukte (–)-(S)-**131a**, (–)-(S)-**132a** und (–)-(S)-**132c** sind in Abbildung 1.5.6 wiedergegeben.

Soweit die Konfigurationen zu denen der Edukte in Relation gesetzt werden, tritt die Alkylierung in allen Fällen in dem den Lithiumkation abgewandten Halbraum ein (antarafacial). Daher wird angenommen, daß alle Alkylierungen der dianionischen Spezies **45** mit Alkylhalogeniden unter Stereoinversion der Konfiguration in der α -Position und über einen *anti-S_E'*-Verlauf für die γ -Position erfolgen (Schema 1.5.15).



Schema 1.5.15: Stereochemischer Verlauf der Alkylierungen, hier beispielhaft die Methylierung.

Aus dieser Annahme folgt die Zuordnung der Konfigurationen der Alkylierungsprodukte (+)-(S)-**131b**, (+)-(S)-**132b**, und (+)-(S)-**131c**.

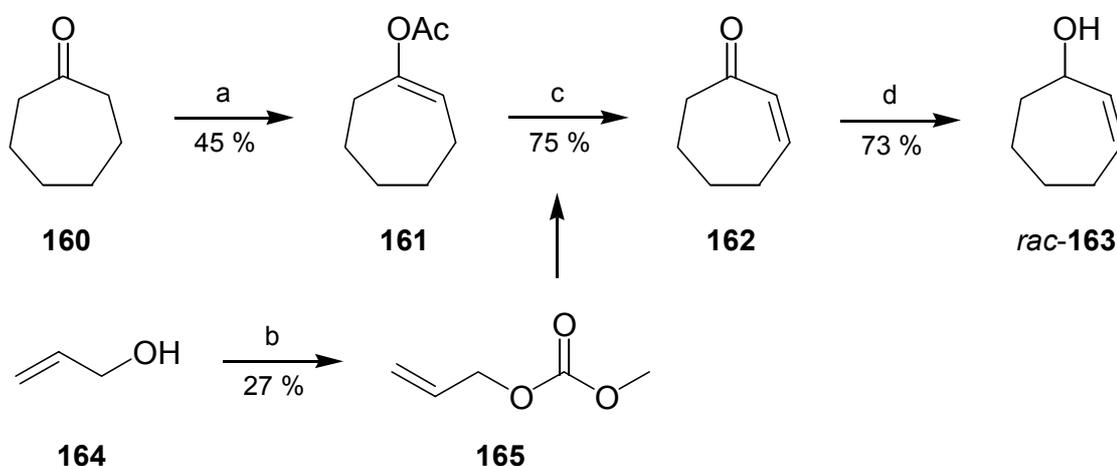
1.5.9 Variation der Ringgröße

Der Einfluß der Ringgröße auf die konfigurative Stabilität und den stereochemischen Verlauf der Alkylierung wurden durch die Methylierung des dem Thiocarbamat **42** analogen ringerweiterten Thiocarbamates **167** untersucht.

1.5.9.1 Synthese von *S*-Cyclohept-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**167**)

rac-Cyclohept-2-enol (*rac*-**163**) wurde durch Reduktion von Cyclohept-2-enon (**162**) synthetisiert. Das Cyclohept-2-enon (**162**) wurde durch Palladium-katalysierte Dehydrierung von Cyclohept-1-enolacetat (**161**) erhalten. Das Enolacetat **161** ging aus der Behandlung von

Cycloheptanon (**160**) mit Acetanhydrid unter Säure-Katalyse hervor.¹⁷⁷ In der Palladium-katalysierten Dehydrierung wird der reaktive Zinnenolether, welcher in Gegenwart von 20 mol% Tributylzinnmethoxid aus dem Enolacetat **161** in einem gekoppelten Katalysecyclus gebildet wird, durch einen Palladium-Allylkation-Komplex transmetalliert. Dieser Palladiumkomplex wurde zuvor durch oxidative Addition von Allylmethylcarbonat (**165**), welches hier aus Allylkohol (**164**) und Chlorameisensäuremethylester synthetisiert wurde,¹⁷⁸ gebildet. β -Eliminierung aus dem Cycloheptanon-Palladium-Allylkomplex regeneriert die aktive Pd(0)-Spezies und führt zu Propen und dem in 75 %iger Ausbeute isolierten Cyclohept-2-enon (**162**).¹⁷⁸ Die Reduktion des Ketons **162** mit Natriumborhydrid in Methanol in Gegenwart von Certrichlorid-Heptahydrat nach LUCHE⁵² führte zum Allylkohol *rac*-**163** in Ausbeuten von bis zu 73 % nach Chromatographie.¹⁷⁹ (Schema 1.5.16).



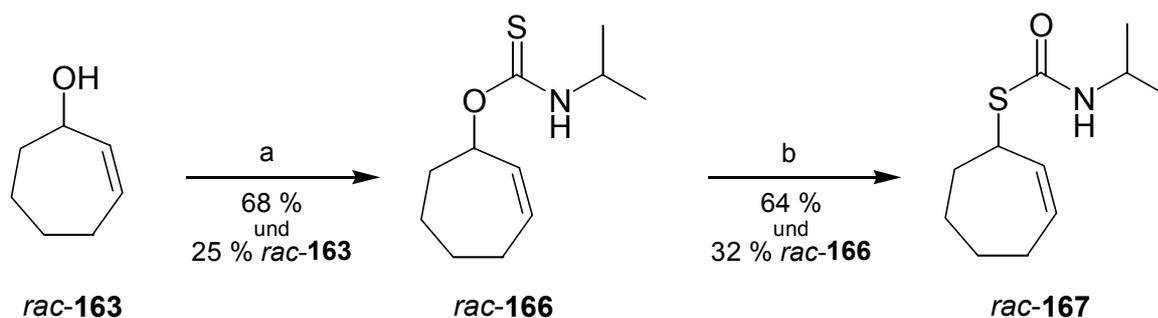
Schema 1.5.16: Synthese von *rac*-Cyclohept-2-enol (*rac*-**163**). (a) i) (AcO)₂O, kat. TsOH, Rückfluß, 16 h; ii) NaHCO₃ (aq); (b) ClCOOMe, Pyridin, Ether, 0 °C → RT, 5 h; (c) 5 mol% Pd(OAc)₂, 5 mol% dppe, 20 mol% Bu₃SnOMe, **165**, MeCN, Rückfluß, 16 h; (d) i) CeCl₃·7 H₂O, NaBH₄, MeOH, 0 °C → RT, 15 min; ii) NH₄Cl (aq).

Die Carbamoylierung zum Monothiocarbamidsäure-*O*-ester *rac*-**166** erfolgte analog zu der des Cyclohex-2-enols (**37**) über das Natriumalkoholat in THF. Das Thiocarbamat *rac*-**166** wurde in 68%iger Ausbeute isoliert und 25 % des Alkohols *rac*-**163** wiedergewonnen (entspricht umsatzbezogen einer 91 %igen Ausbeute). Auch die nachfolgende thermische Umlagerung verlief nicht quantitativ, außer dem *S*-Ester *rac*-**167** mit 64 % wurden noch 32 % des *O*-Esters *rac*-**166** wiedergewonnen (umsatzbezogene Ausbeute von 94 %) (Schema 1.5.17).

¹⁷⁷ R. Ballini, M. Petrini, *Synth. Comm.* **1984**, 827.

¹⁷⁸ I. Minami, K. Takahashi, I. Shimizu, T. Kimura, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2971.

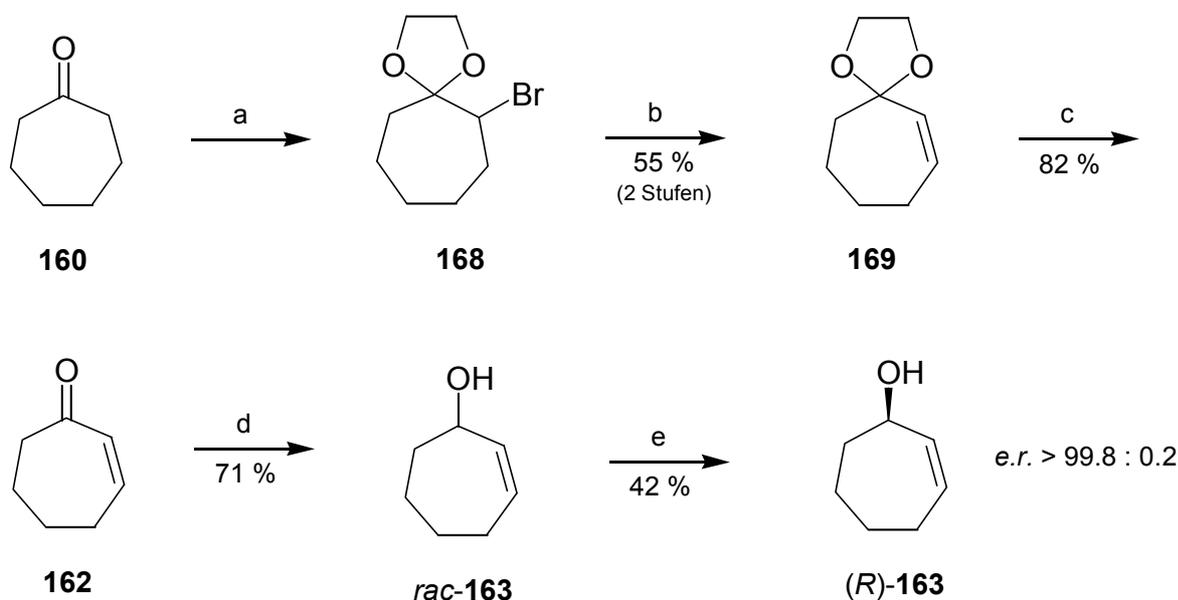
¹⁷⁹ R. S. Huber, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5778.



Schema 1.5.17: Darstellung des Thiocarbamates *rac-167*. (a) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) *i*-PrNCS, THF, 0 °C, 1 h; iii) H₃O⁺; (b) ohne Solvens, 110 °C, 3 h.

Die Thiocarbamate *rac-166* und *rac-167* wurden vollständig charakterisiert. Dabei sind die spektroskopische Daten denen der Sechsringanaloga **44** und **42** recht ähnlich. Die Charakterisierung der Thiocarbamate *rac-166* und *rac-167* wurde mit dem Erhalt korrekter Elementaranalysen abgeschlossen.

Das enantiomerenreine Thiocarbamat (*S*)-**167** wurde mit der am Thiocarbamat **42** erprobten Synthesestrategie aus dem Alkohol (*R*)-**163** dargestellt. *rac*-Cyclohept-2-enol (*rac-163*) wurde hierfür ausgehend vom Cycloheptanon (**160**) über eine zweite vierstufige Sequenz hergestellt. In der ersten Stufe wurde das α -Bromacetal **168**¹⁸⁰ erzeugt und ohne Reinigung daraus Bromwasserstoff zum Cycloheptenonacetal **169**¹⁸⁰ in 55 %iger Ausbeute eliminiert.¹⁸¹ Es folgte die saure Spaltung des Acetals mit 82 %iger Ausbeute und Reduktion des freigesetzten Ketons **162** nach LUCHE zum Alkohol *rac-163* in 71 % (Schema 1.5.18).



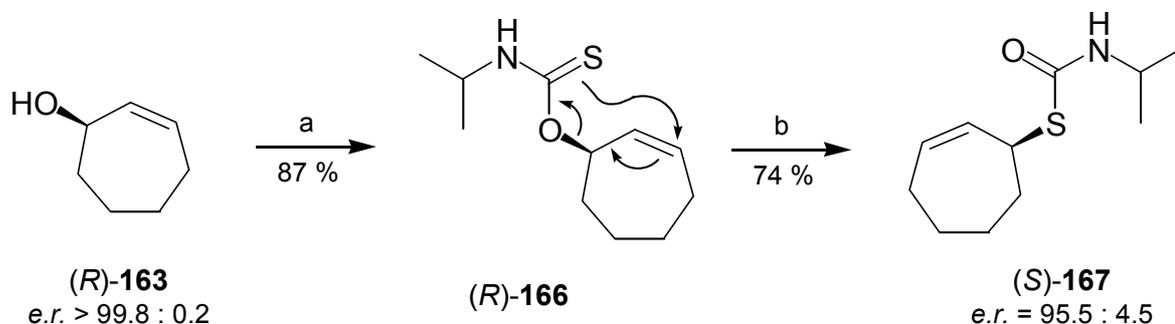
Schema 1.5.18: Synthese enantiomerenreinen (*R*)-Cyclohept-2-enols (*(R)*-**163**). (a) i) Br₂, HOCH₂CH₂OH, RT, 2 h; ii) Na₂CO₃ (aq); (b) KOH, MeOH, Rückfluß, 76 h; (c) 5 %ige H₂SO₄, THF, RT, 20 min; (d) i) CeCl₃·7 H₂O, NaBH₄, MeOH, 0 °C → RT, 15 min; ii) NH₄Cl (aq); (e) i) TIPT, (2*R*,3*R*)-DIPT, CH₂Cl₂, -30 °C; ii) 0.6 Äquiv. TBHP, CH₂Cl₂, -30 °C, 6 d; iii) NaOH (aq).

¹⁸⁰ E. W. Garbisch Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109.

¹⁸¹ R. A. Pinder, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3607.

Die anschließende kinetische Racematspaltung des *rac*-Cyclohept-2-enols (*rac*-**163**) durch Epoxidierung nach SHARPLESS mit (+)-(2*R*,3*R*)-Diisopropyltartrat (DIPT) wurde mit einer gegenüber der Literatur auf durchgehend $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ verringerten Reaktionstemperatur durchgeführt. Bei Verwendung von 0.6 Äquiv. *t*-BuOOH (TBHP) konnte mit *e.r.* $> 99.8 : 0.2$ ($> 99.6\%$ *ee*) für das in 42 % isolierte (*R*)-Cyclohep-2-enol ((*R*)-**163**) eine deutliche Verbesserung der Enantiomerenanreicherung gegenüber dem Literaturwert von *e.r.* = 90 : 10 (80 % *ee*) erreicht werden.^{29c}

(*R*)-Cyclohept-2-enol ((*R*)-**163**) wurde über das Natriumalkoholat in THF zum enantiomerenreinen *O*-Ester (*R*)-**166** umgesetzt und in 87 %iger Ausbeute isoliert. Die thermische Umlagerung erfolgte diesmal zur Vervollständigung des Umsatzes bei höherer Temperatur und über längere Zeit als bei Verwendung des Racemats *rac*-**166** zuvor. Es konnte kein *O*-Ester **166** mehr aufgefunden werden, für das in 74 %iger Ausbeute isolierte Thiocarbamat (*S*)-**167** wurde mittels GC eine Enantiomerenanreicherung von *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) gemessen. Die Stereospezifität der Umlagerung ist mit 91 % wiederum sehr hoch, ähnlich wie bereits für das Sechsringanalogon (*R*)-**42** zuvor (Schema 1.5.19). Dies unterstützt die Vermutung eines pericyclischen Reaktionsverlaufs, womit durch diese Umlagerung in gleicher Weise auch unsymmetrisch substituierte Substrate regioselektiv zugänglich sein sollten.



Schema 1.5.19: Synthese des Thiocarbamates (*S*)-**167**. (a) NaH, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; ii) *i*-PrNCS, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; iii) H_3O^+ ; (b) ohne Solvens, $145\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4.5 h.

1.5.9.2 Methylierung des Monothiocarbamates **167**

Nachdem in einem Deuterierungsexperiment unter Standardbedingungen in Ether nachgewiesen wurde, daß sich das Siebenring-Thiocarbamat **167** in gleicher Weise wie das Thiocarbamat **42** mit *sec*-Butyllithium bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart von TMEDA lithieren läßt, erfolgten drei Methylierungen. Das Racemat *rac*-**167** wurde in Ether und in THF umgesetzt, für das enantiomerenangereicherte *N*-Monoalkylmonothiocarbamat (*S*)-**167** fand nur THF Verwendung. Die Methylierungsprodukte **171** (α) und **172** (γ) (Schema 1.5.20) konnten chromatographisch getrennt werden, wobei ausgehend von *rac*-**167** sowohl bei Reaktionsführung in Ether als auch in THF eine sehr gute Gesamtausbeute von 88 % isoliert

wurde. Für die Reaktion in Ether beträgt das Regioisomerenverhältnis *rac*-**171** zu *rac*-**172** dabei 59 : 41, bei Reaktionsführung in THF wurde 31 : 69 gefunden. Einmal mehr wird in THF bevorzugt die γ -Position alkyliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1.5.8 zusammengefaßt.

Tabelle 1.5.8: Methylierung des Thiocarbamates **167** zu **171** (α) und **172** (γ).

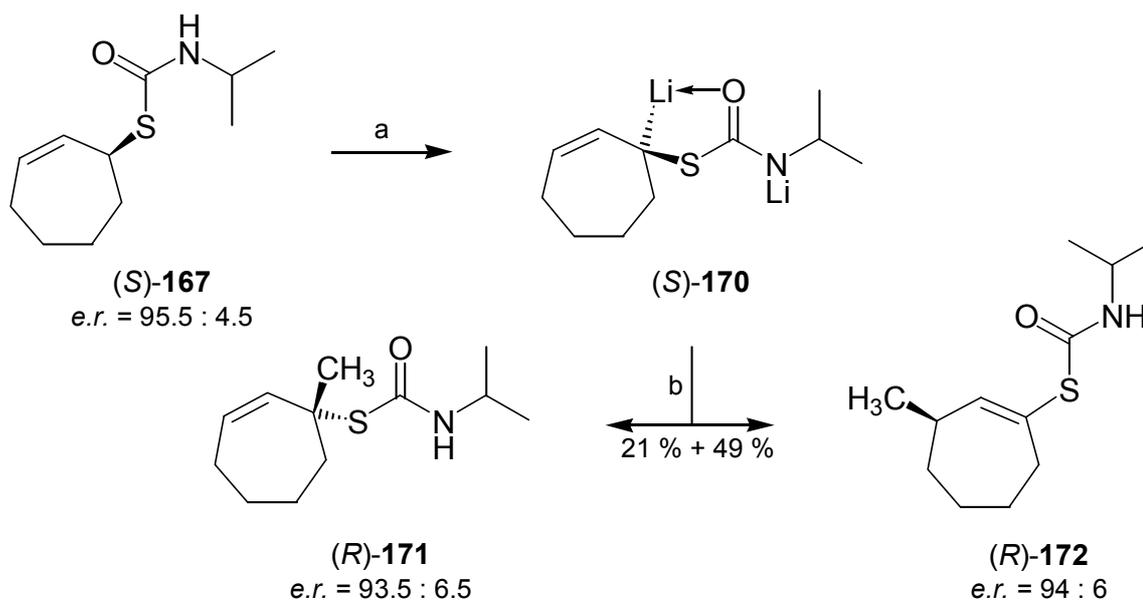
Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. <i>s</i> -BuLi, ^b TMEDA	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1	Et ₂ O	2.5, 2.5	80	1.5 (14.5)	52 % 171 36 % 172
2	THF	2.5, 2.5	60	1.5 (14.5)	27 % 171 61 % 172
3 ^c	THF	2.5, 2.5	30	1.5 (16)	21 % (+)-(<i>R</i>)- 171 , ^d 96 % S. 49 % (+)-(<i>R</i>)- 172 , ^d 97 % S.

a: $c = 0.09$ mol/L. *b*: 1.32-1.33 mol/L. *b*: (*S*)-**167** mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) wurde eingesetzt. *c*: (*S*)-**167** mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) wurde eingesetzt. *d*: Die absolute Konfiguration wurde in Analogie zu den bewiesenen Konfigurationen und dem daraus angenommenen stereochemischen Reaktionsverlauf zugeordnet; vgl. Kap. 1.5.8.

Die Umsetzung des enantiomerenangereicherten Thiocarbamates (*S*)-**167** mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) führte zu den Produkten (+)-(*R*)-**171** und (+)-(*R*)-**172** mit exzellenter Stereospezifität von 96 % bzw. 97 %. Leider konnten keine für eine röntgenographische Vermessung geeigneten Kristalle gezüchtet werden. Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen basiert daher auf der Vermutung, daß die Methylierung von (*S*)-**170** wie auch bei der dianionischen Spezies (*S*)-**45**¹⁸² unter Stereoinversion der Konfiguration in der α -Position und über einen *anti*- S_E' -Verlauf für die γ -Position erfolgt. Der ermittelte Drehsinn stimmt für die Thiocarbamate (+)-(*R*)-**171** und (+)-(*R*)-**172** mit dem der konfigurationsaufgeklärten Sechsringanaloga (+)-(*R*)-**131a** und (+)-(*R*)-**132a** überein. Damit ergibt sich das in Schema 1.5.20 wiedergegebene Bild.

Die Methylierung wird in den NMR-Spektren durch Signale der eingeführten Methylgruppen bei $\delta = 1.66$ ppm (¹H-NMR) bzw. $\delta = 30.8$ ppm (¹³C-NMR) für das Thiocarbamat **171** und bei $\delta = 1.04$ ppm (¹H-NMR) bzw. $\delta = 22.7$ ppm (¹³C-NMR) für **172** belegt. Die regioisomeren Alkylierungsprodukte **171** und **172** sind auch leicht durch die unterschiedlichen Integrale der Vinylprotonen (2H für **171** bzw. 1H für **172**) zu unterscheiden. Alle anderen spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit den vorgeschlagenen Strukturen. Es wurden korrekte Elementaranalysen für die beiden Substitutionsprodukte erhalten.

¹⁸² Später wurde auch an den Spezies (*S*)-**185** und (*S*)-**199** Stereoinversion bei der Methylierung gefunden.



Schema 1.5.20: Enantiospezifische Methylierung des enantiomerenangereicherten Thiocarbamates (S)-167. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; (b) i) MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16 h; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

1.5.9.3 Fazit

Die Synthese des Thiocarbamates **167** gelingt ausgehend vom Cycloheptanon (**160**). Durch Verwendung des enantiomerenreinen Allylalkohols (*R*)-**163** wird das Thiocarbamat (S)-**167** über eine enantiospezifische *O*-Ester/*S*-Ester-Umlagerung erhalten. Die Methylierung erfolgt glatt in sehr guten Ausbeuten von 88 %. Für die Umsetzung von enantiomerenangereichertem Ausgangsmaterial (S)-**167** werden exzellente Stereospezifitäten von 96 % bzw. 97 % gefunden, die Alkylierung erfolgt vermutlich wiederum unter Stereoinversion. Durch die Ringerweiterung steigt die Spezifität der Methylierung des Dianions (S)-**170** in γ -Position bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Vergleich zum Sechsringanalogon (S)-**45**.

1.6 EINFLUSS DER CARBAMOYLGRUPPE

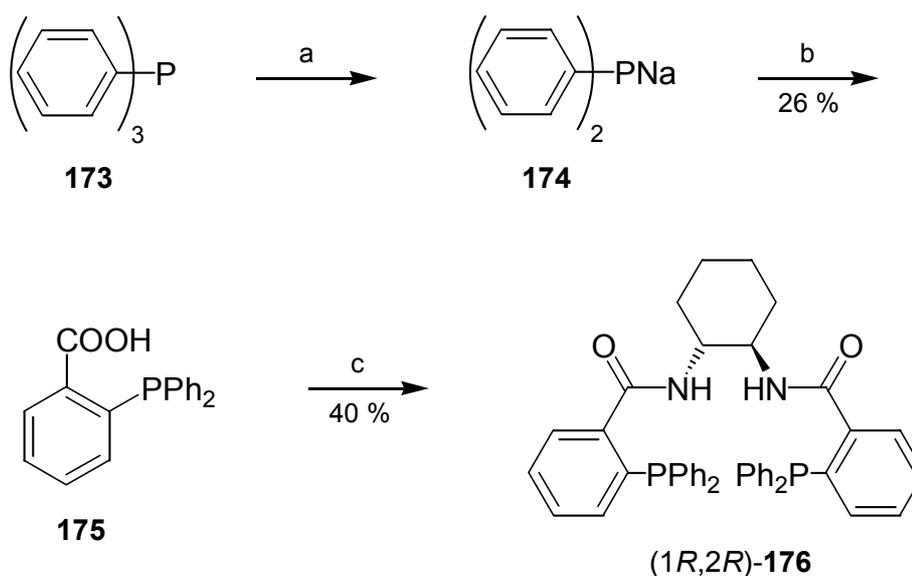
Im folgenden wird der sterische Anspruch der *N*-Alkylgruppe in den Cyclohex-2-enylmonothiocarbamaten vergrößert und verkleinert, um den Einfluß dieser Änderung auf die konfigurate Stabilität der dilithiierten *N*-Monoalkylmonothiocarbamate zu ergründen.

1.6.1 Palladium(0)-katalysierte Umlagerungen

Das *N*-Methylthiocarbamat *rac*-**41** wurde bereits zu Beginn der Arbeit synthetisiert. GAIS et al. veröffentlichten während der Untersuchungen zu dieser Dissertationsschrift ein Verfahren zur Palladium(0)-katalysierten Umlagerung des *O*-Esters *rac*-**40** in den *S*-Ester (S)-**41** unter effizienter Deracemisierung in Gegenwart des TROST-Liganden **176**.¹²⁶ Zwei der in dieser

Publikation beschriebenen drei Umlagerungen wurden nachvollzogen, wobei sich zügig geeignete Reaktionsbedingungen finden ließen.

Der TROST-Ligand **176**¹²⁷ wurde durch EDCI-vermittelte¹⁸³ Amidbildung aus (1*R*,2*R*)-*trans*-Cyclohexandiamin und der Carbonsäure **175** nach Umkristallisation in 40 %iger Ausbeute erhalten. Die 2-Diphenylphosphinobenzoesäure (**175**) ging aus der Umsetzung von 2-Chlorbenzoesäure mit aus Triphenylphosphin (**173**) unter BIRCH-Bedingungen erzeugtem Natriumdiphenylphosphinat (**174**) nach doppelter Umkristallisation und Trocknung in 26 %iger Ausbeute hervor (Schema 1.6.1).¹⁸⁴

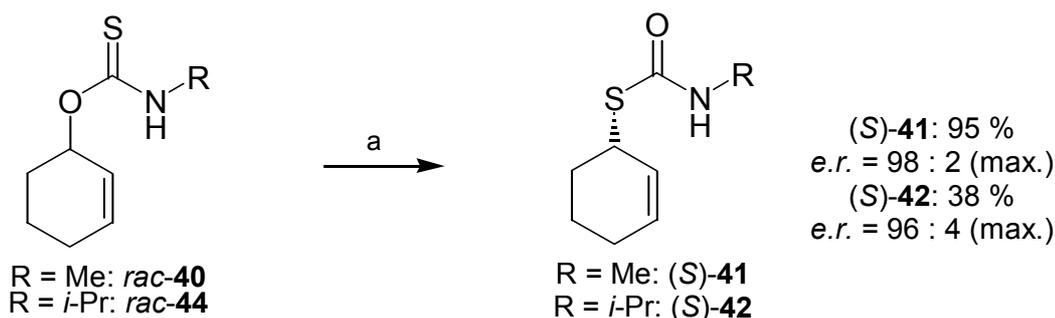


Schema 1.6.1: Synthese des TROST-Liganden **176**. (a) Na⁰, NH₃ (l), -78 °C, 3 h. (b) i) 2-ClPhCOOH, -78 °C → RT, 26 h; ii) HCl (aq); (c) i) 5 mol% DMAP, CH₂Cl₂, dann (1*R*,2*R*)-Diaminocyclohexan, RT; ii) EDCI, 2 h; iii) HCl (aq).

Die Umlagerung des Monothiocarbamidsäure-*O*-esters *rac*-**40**, dessen Synthese in Kap. 1.3.1.2 beschrieben wurde, erfolgt unter Palladium(0)-Katalyse in Gegenwart des Liganden (1*R*,2*R*)-**176** in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Für das durch Chromatographie in rund 95 %iger Ausbeute isolierte Thiocarbamat (*S*)-**41** wurde *e.r.* = 96.5 : 3.5 (93 % *ee*) bis *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) gemessen (Schema 1.6.2). Die gelbliche Färbung des aus dieser Deracemisierung gewonnen Thiocarbamates (*S*)-**41** konnte nur durch wiederholte Chromatographie und mehrfache Umkristallisation beseitigt werden.

¹⁸³ EDCI (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid) besitzt den Vorteil, daß nach der Kupplung überschüssiges Reagenz und das gebildete Harnstoffderivat mit Wasser oder verdünnter Säure extrahiert werden können; siehe a) J. C. Sheehan, P. A. Cruickshank, G. C. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525; b) J. C. Sheehan, J. Preston, P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2492; c) A. Williams, I. T. Ibrahim, *ibid.* **1981**, *103*, 7090.

¹⁸⁴ Der Einsatz des Natriumbenzoats führte zu keiner Steigerung der Ausbeute. Die nach dem Literaturprotokoll erhaltene Benzoesäure enthält noch ein Äquiv. Methanol aus der Umkristallisation, das vor der Kupplung entfernt werden mußte. Originalvorschrift in E. Hoots, T. B. Rauchfuss, D. A. Wroblewski, *Inorg. Synth.*, Vol. XXI, **1982**, 178.



Schema 1.6.2: Palladium(0)-katalysierte Umlagerung unter Deracemisierung nach einem Verfahren von GAIS.¹²⁶ (a) 1.1-1.2 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 1.4 mol% (1*R*,2*R*)-**175**, CH_2Cl_2 , RT, 2-4 d.

1.6.1.1 Umlagerung des *N*-Isopropylmonothiocarbamates *rac*-44

Es war naheliegend, dieses Verfahren auch auf die Umlagerung des *N*-Isopropylmonothiocarbamates *rac*-44 zu übertragen. Die Umlagerung des *N*-Methylmonothiocarbamates *rac*-40 ist nach rund einem Tag quantitativ, die Umlagerung des *N*-Isopropylmonothiocarbamates *rac*-44 hingegen wurde nach vier Tagen abgebrochen. Die isolierte Ausbeute an (*S*)-42 ist mit 38 % nur mäßig, die Enantiomerenanreicherung mit $e.r. = 96 : 4$ (92 % *ee*) hoch, wenn auch geringer als für das Thiocarbamat (*S*)-41 (Tabelle 1.6.1, Eintrag 1). Die Variation des Lösungsmittels führte zu noch schlechteren Ergebnissen. Diese sind in Tabelle 1.6.1 wiedergegeben.

Tabelle 1.6.1: Pd(0)-katalysierte Umlagerungen von *rac*-44 zu (*S*)-42.

Eintrag	<i>rac</i> -44 [mg]	Solvens (1 mL)	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 176 [mol%]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ [mol% Pd]	<i>(S)</i> -42 ^a	
					[%]	<i>e.r.</i> (<i>ee</i> [%])
1	66	CH_2Cl_2	1.4	1.1	38	96 : 4 (92)
2	64	THF	1.3	1.1	14	90 : 10 (80)
3	67	MeCN	1.6	1.1	33	95 : 5 (90)
4	70	DMF	5.2	1.3	10	81 : 19 (62)
5	400	CH_2Cl_2^b	6.1	4.9	88	90 : 10 (80)

a: Die absolute Konfiguration ist durch Vergleich des Drehsinns gesichert. *b*: 6 mL Solvens wurden eingesetzt.

Eine Vergrößerung des Ansatzes unter den besten ermittelten Bedingungen unter gleichzeitiger Vergrößerung der Katalysatormenge um knapp das 5fache führte zum Thiocarbamat (*S*)-42 in guten 88 % Ausbeute, jedoch mit unbefriedigender Enantiomerenanreicherung von $e.r. = 90 : 10$ (80 % *ee*) (Tabelle 1.6.1, Eintrag 5).

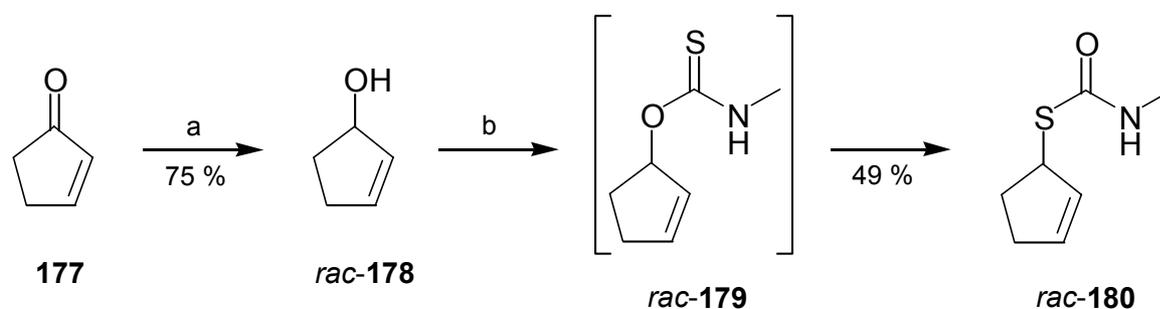
1.6.1.2 Fazit

Die Deracemisierung von *rac*-**40** in Gegenwart des TROST-Liganden (**176**) führt in hohen Ausbeuten zum Thiocarbamat (*S*)-**41** mit sehr guter Enantiomerenanreicherung. Die Reinigung des nach einfacher Chromatographie erhaltenen gelben Materials zum reinen, weißen Thiocarbamat (*S*)-**41** ist aufwendig. Eine Übertragung auf das analoge *N*-Isopropylthiocarbamat *rac*-**44** ist auf kleine Ansätze ($\ll 1$ mmol Ausbeute an (*S*)-**42**) beschränkt.

1.6.2 Über Cyclopent-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamate

Die Variation der Alkylgruppe am Stickstoffatom von Methyl zu Isopropyl verschlechtert die Ergebnisse der Palladium(0)-katalysierten Umlagerung. Unter Beibehaltung der *N*-Methylgruppe sollte die Ringgröße zum Cyclopent-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat verkleinert und eine Palladium-katalysierte Umlagerung unter Deracemisierung durchgeführt werden.

Cyclopent-2-enon (**177**) wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid in Dichlormethan in 75 %iger Ausbeute zum *rac*-Cyclopent-2-enol (*rac*-**178**) reduziert und über sein Natriumalkoholat mit Methylisothiocyanat carbamoyliert. Das daraus erhaltene Thiocarbamat *rac*-**179** lagerte sich bereits bei Raumtemperatur in wenigen Stunden zum korrespondierenden *S*-Ester *rac*-**180** um. Eine deracemisierende Umlagerung unter Pd(0)-Katalyse war folglich nicht möglich. Erneute Chromatographie führte zu 49 % *rac*-**180** (Schema 1.6.3).

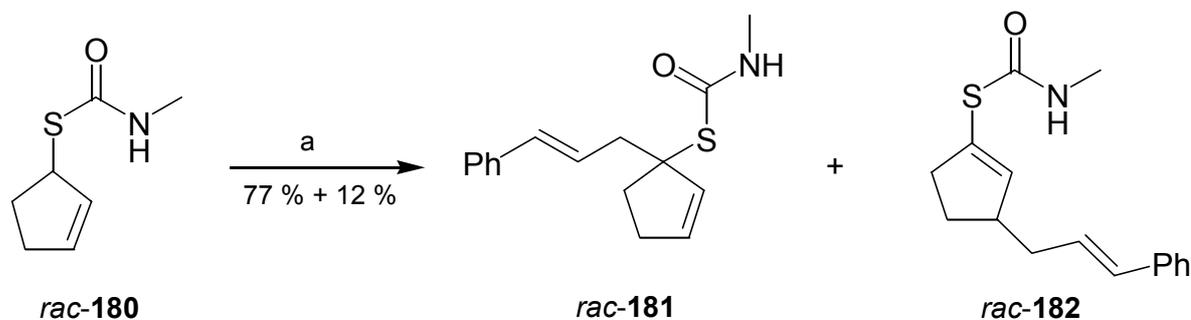


Schema 1.6.3: Synthese des Thiocarbamates *rac*-**180**. (a) i) DIBAL-H in 1 h, CH₂Cl₂, 5 h; ii) H₂O, RT, 15 min; iii) 15 %ige NaOH (aq), 30 min, RT; iv) H₂O, RT, 15 min; (b) i) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) MeNCS, THF, 0 °C, 1 h; iii) NaHCO₃ (aq), RT.

Die Umlagerung kann neben der beobachteten Polaritätsänderung auch durch die für die Carbonylgruppe typische Bande im IR-Spektrum bei 1645 cm⁻¹ erkannt werden. Die Thiocarbonylgruppe adsorbiert bei kleineren Wellenzahlen (etwa 1520 cm⁻¹). Das Thiocarbamat *rac*-**180** wurde vollständig charakterisiert, wobei eine korrekte Elementaranalyse den Abschluß bildete.

1.6.2.1 Elektrophile Substitution am Monothiocarbamat *rac*-180

Die Alkylierung der aus dem Thiocarbamat *rac*-180 mit *sec*-Butyllithium erhaltenen dianionischen Spezies mit Cinnamylbromid in Ether gelang problemlos. Das α -Produkt *rac*-181 bildete mit isolierten 77 % das Hauptprodukt, weiterhin wurde das γ -Isomer *rac*-182 in 12 %iger Ausbeute erhalten (Schema 1.6.4).



Schema 1.6.4: Elektrophile Substitution am Thiocarbamat *rac*-180. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; ii) Cinnamylbromid, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h; iii) HOAc, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; iv) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

In den NMR-Spektren der Produkte *rac*-181 und *rac*-182 sind die Signale des Phenylringes und der eingeführten Doppelbindung bei tiefem Feld leicht zu identifizieren. Im ^1H -NMR-Spektrum des Thiocarbamates *rac*-181 erscheinen die Protonen der Methylengruppen des Ringes aufgrund ihrer Diastereotopizität jeweils als separates Signal mit der Intensität eins; es konnten alle Kopplungskonstanten bestimmt werden. Die Analytik schlossen korrekte Elementaranalysen der Thiocarbamate *rac*-181 und *rac*-182 ab.

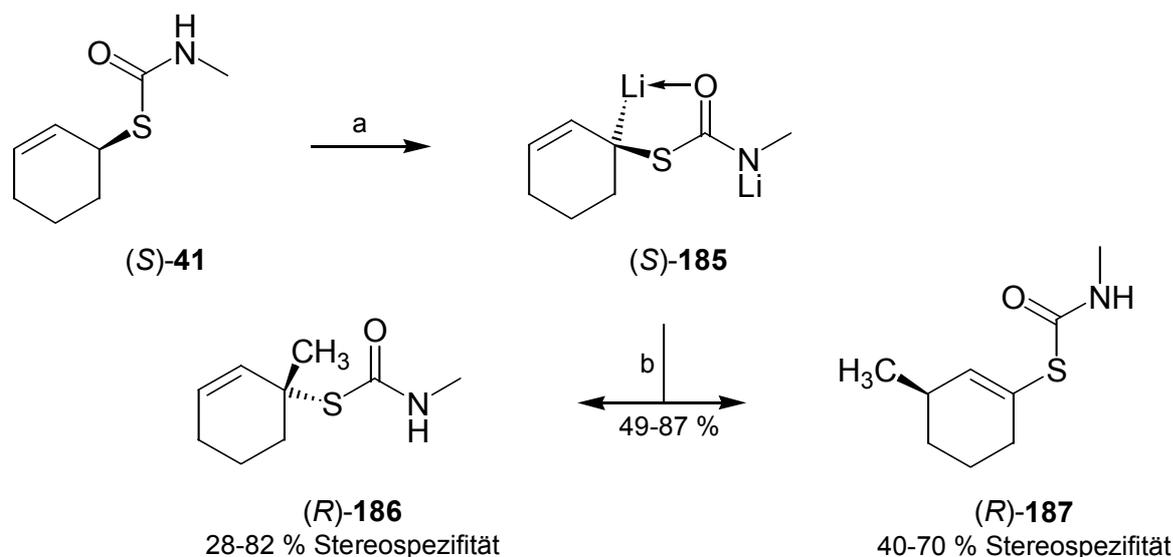
1.6.2.2 Fazit

Die Reduktion der Ringgröße auf den Fünfring führte nach der Carbamoylierung mit Methylisothiocyanat zur spontanen Umlagerung des *O*-Esters *rac*-179 in den *S*-Ester *rac*-180. Dieser konnte lithiiert und mit Cinnamylbromid zu den Thiocarbamaten *rac*-181 und *rac*-182 in 89 % isolierter Gesamtausbeute alkyliert werden.

1.6.3 Methylierung des Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamates 41

Mit den *N*-Methylmonothiocarbamaten *rac*-41 und (*S*)-41 in Händen wurden Methylierungen ausgeführt, die auch für das analoge *N*-Isopropylmonothiocarbamat 42 zur Untersuchung der konfigurativen Stabilität der dilithiierten Zwischenstufe 45 dienen.

Das Racemat *rac*-41 wurde als Standard für die späteren Enantiomerenüberschußbestimmungen in Ether und THF unter Standardbedingungen über die dianionischen Zwischenstufe *rac*-185 methyliert. Das folgende Schema 1.6.5 berücksichtigt den später aufgeklärten stereochemischen Verlauf bei der Umsetzung von (*S*)-41.



Schema 1.6.5: Enantiospezifische Methylierung enantiomerenangereicherten Thiocarbamates (*S*)-**41**. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10-50 min; (b) i) MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12-17 h; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; iii) NaHCO₃ (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die NMR-Spektren der chromatographisch getrennten Thiocarbamate **186** und **187** sind denen der *N*-Isopropylanaloga **131a** und **132a** ähnlich, auch hier wird die Substitution durch die neuen Signale der eingeführten Methylgruppe erkannt (¹H-Singulett bei $\delta = 1.58$ ppm für **186** bzw. ¹H-Dublett bei $\delta = 1.00$ ppm für **187**). In beiden Massenspektren entsteht das Basisignal durch Abspaltung der Thiocarbamoylgruppe, die weiteren spektroskopischen Daten bestätigen die vorgeschlagenen Strukturen; korrekte Elementaranalysen wurden erhalten.

Tabelle 1.6.2: Methylierungen von **41** zu **186** (α) und **187** (γ) gemäß der AAV 6.

Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi ^b	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1	Et ₂ O	2.5	2.5	120	1.5 (16)	50 % α 39 % γ
2	THF	2.4	2.4	10	1.4 (15)	71 % α 16 % γ
3 ^c	THF	2.6	2.5	10	1.5 (12)	47 % (<i>R</i>)- α , 63 % S. 12 % (<i>R</i>)- γ , 52 % S.
4 ^d	THF	2.5	2.5	30	1.5 (15)	52 % (<i>R</i>)- α , 56 % S. 7 % (<i>R</i>)- γ , 48 % S.
5 ^e	THF	2.5	2.5	50	1.4 (17)	74 % (<i>R</i>)- α , 71 % S. 8 % (<i>R</i>)- γ , 60 % S.

a: $c = 0.12$ mol/L. *b*: $c = 1.23$ - 1.32 mol/L. *c*: (*S*)-**41** mit *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*) wurde eingesetzt. *d*: (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurde eingesetzt. *e*: Besonders aufgereinigtes (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurde eingesetzt.

Die regioisomeren Substitutionsprodukte *rac*-**186** und *rac*-**187** fielen bei Reaktionsführung in Ether und in THF in exzellenten Gesamtausbeuten von je fast 90 % an (Tabelle 1.6.2, Einträge 1-2). Unerwartet ist die Verschiebung des Regioisomerenverhältnisses **186** zu **187** zugunsten des α -Produktes beim Wechsel von Ether (56 : 44) zu THF (82 : 18), dies ist entgegengesetzt zu den Beobachtungen bei den *N*-Isopropylthiocarbamaten **42** und **167**.

Aus der Umsetzung von (*S*)-**41** in THF wurden die optisch aktiven Thiocarbamate (+)-(*R*)-**186** mit 63 % Stereospezifität und (+)-(*R*)-**187** mit 52 % Stereospezifität isoliert (Tabelle 1.6.2, Eintrag 3). Die Stereospezifitäten sind deutlich kleiner als für die analogen *N*-Isopropylthiocarbamate (*S*)-**42** und (*S*)-**167**. Die Enantiomerenanreicherung sank bei Verlängerung der Metallierungsdauer weiter ab (Tabelle 1.6.2, Eintrag 4), dies gleicht dem Verhalten von **42** bei Umsetzungen in Ether.

Das aus der Palladium(0)-katalysierten Umlagerung erhaltene analysenreine Thiocarbamat (*S*)-**41** ist gelblich gefärbt, die für die Umsetzungen erzielten Ausbeuten sind mit jeweils 59 % kleiner als für weißes *rac*-**41**. Die farbgebenden Verunreinigungen im Thiocarbamat (*S*)-**41** wurden unter Verlust von rund 50 % des Thiocarbamates entfernt. Die nachfolgende Methylierung führte zu höheren Ausbeuten und Enantiomerenanreicherungen. Die Selektivitäten stiegen trotz nochmals verlängerter Metallierungsdauer deutlich an (Tabelle 1.6.2, Eintrag 5), blieben jedoch hinter denen mit dem analogen *N*-Isopropylthiocarbamat (*S*)- oder (*R*)-**42** erzielten (97 % *S*. in α und 84 % *S*. in γ) weit zurück. Die Methylierung des aus der Palladium(0)-katalysierten Umlagerung isolierten *N*-Isopropylthiocarbamates (*S*)-**42** in THF wies einen deutlich geringeren Einfluß der Verunreinigungen auf die Stereospezifität auf (97 % \rightarrow 94 % *S*. in α und 77 % \rightarrow 74 % *S*. in γ ; siehe Tabelle 1.5.6, Eintrag 4). Die gelbliche Verunreinigung der Deprotonierungsvorstufen reduziert die konfigurative Stabilität der carbanionischen Zwischenstufen, jedoch ist dies bei der *N*-Isopropylidilithiumspezies (*S*)-**45** deutlich weniger ausgeprägt.

Durch *in situ* *N*-Silylierung kann das Stickstoffatom der Carbamoylgruppe in elektrophilen Substitutionen geschützt werden. Bei der wäßrigen Aufarbeitung wird diese Schutzgruppe wieder abgespalten; es werden gut chromatographierbare und kristallisierbare *N*-Monoalkylthiocarbamate erhalten. Die *N*-Silylierung kann durch Veränderung der stereoelektronischen Eigenschaften der anionischen Spezies auch Auswirkungen auf die Stereotransmission in einer Alkylierung haben. Die *N*-Silylierung des Thiocarbamates (*S*)-**41** wurde zum einen nach Deprotonierung des Amids mit *n*-Butyllithium bei -78 °C mit Chlortrimethylsilan bei Raumtemperatur versucht (Tabelle 1.6.3, Eintrag 1), zum anderen durch Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) in Gegenwart von TMEDA bei 0 °C (Tabelle 1.6.3, Eintrag 2). Die Ausbeuten gingen bei leicht erhöhter α -Selektivität (93 : 7 bzw. 94 : 6) zurück, die Stereospezifität blieb für die Reaktion mit Me_3SiCl etwa gleich, für TMSOTf fiel sie jedoch auf 28 % im Hauptprodukt (*R*)-**186** ab.

Tabelle 1.6.3: Methylierungen von (*S*)-**41** zu (*R*)-**186** (α) und (*R*)-**187** (γ) unter besonderen Bedingungen.

Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1 ^b	THF	3.24	1.1 <i>n</i> (1.6) 1.49 <i>s</i> (1.50)	30 ^c 10	1.51 (18)	55 % (<i>R</i>)- α , 60 % S. 4 % (<i>R</i>)- γ , 66 S.
2 ^b	THF	2.46 ^d	2.51 (1.32)	10	1.51 (15)	63 % (<i>R</i>)- α , 28 % S. 4 % (<i>R</i>)- γ , S. n.b.
3 ^b	THF	2.59 ^e	2.51 (1.32)	50	1.34 (17)	79 % (<i>R</i>)- α , 82 % S. 8 % (<i>R</i>)- γ , 70 % S.
4 ^b	THF	- ^f	2.51 (1.32)	55	1.34 (17)	41 % (<i>R</i>)- α , 77 % S. 5 % (<i>R</i>)- γ , 40 % S.

a: c = 0.12 mol/L. *b*: Aufgereinigtes (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurde eingesetzt. *c*: Zugabe von 1.1 Äquiv. Me₃SiCl. *d*: Zugabe von 1.1 Äquiv. TMSOTf. *e*: In Gegenwart von 7.11 Äquiv. LiCl. *f*: 5.0 Äquiv. HMPTA wurden zugesetzt.

In einem weiteren Versuch wurde Lithiumchlorid zur dianionischen Spezies (*S*)-**185** in THF-Lösung zugefügt. Damit sollte geprüft werden, ob die Racemisierung durch einen Li/Li-Austausch beschleunigt wird, z.B. über eine trigonal bipyramidale Zwischenstufe (vgl. **143** in Abbildung 1.5.2). Die gefundenen Ausbeuten und die Regioselektivität (92 : 8) sind mit denen der Umsetzung unter Standardbedingungen nahezu identisch. Für beide Produkte (*R*)-**186** und (*R*)-**187** war eine geringfügig erhöhte Stereospezifität festzustellen, womit die Racemisierung durch Li/Li-Austausch nahezu ausgeschlossen ist.

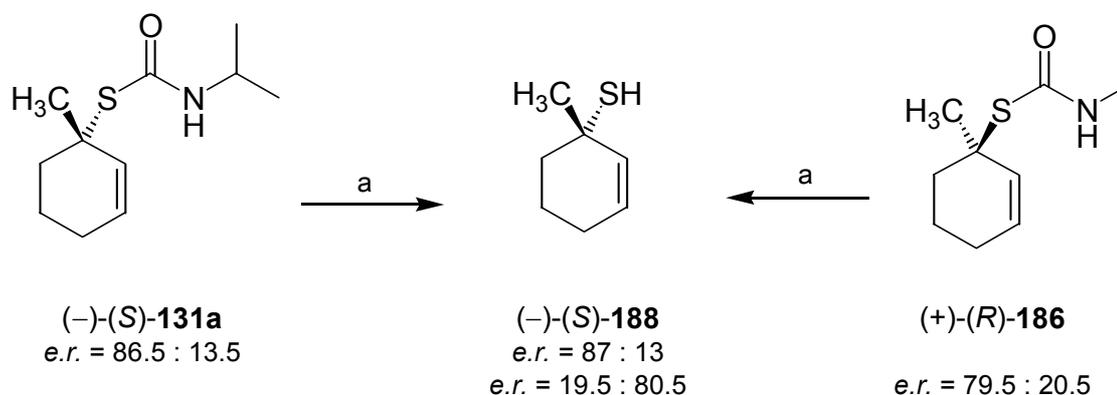
Der Zusatz des stark kationensolvatisierenden HMPTAs führt zur Bildung von völlig solvensgetrennten Ionen. Durch die Erhöhung der Ladungsdichte im Carbanion von (*S*)-**185** sollte die Ladung stärker in das σ^* -Orbital der S-CO-Bindung delokalisiert werden, womit die die Geschwindigkeit der Racemisierung bestimmende Rotation um die C⁻-S-Bindung gehemmt wird. Tatsächlich wird die Stereospezifität für die Bildung des Hauptprodukts (*R*)-**186** leicht erhöht, jedoch nimmt sie für die Bildung von (*R*)-**187** zugleich ab. Zudem fallen die Ausbeuten deutlich ab (Tabelle 1.6.3, Eintrag 4).

1.6.3.1 Beweis des stereochemischen Verlaufs durch Konfigurationsaufklärung am Thiol **188**

Ein Teil der röntgenographisch vermessenen Probe des Thiocarbamates (–)-(*S*)-**131a** von ca. 0.5 mg wurde mit verdünnter Natronlauge verseift und das daraus erhaltene Thiol (*S*)-**188** nach chromatographischer Reinigung einer GC an chiraler stationärer Phase unterworfen.¹⁸⁵ Nachfolgend wurde in gleicher Weise eine Probe des Thiocarbamates (+)-(*R*)-**186** behandelt.

¹⁸⁵ Zuvor wurden mit dem auf gleiche Weise gewonnenen Thiol *rac*-**188** die nötigen Meßbedingungen ermittelt.

Durch Vergleich der Retentionszeiten konnte dem isolierten Thiol (+)-**188** die absolute Konfiguration (*R*) zugeordnet werden (Schema 1.6.6).



Schema 1.6.6: Konfigurationsaufklärung für das Thiocarbamat (+)-**186**. (a) i) 1.0 N NaOH (aq), RT, 20 h; ii) 2.0 N HCl (aq). Die Abweichungen in den Enantiomerenanreicherungen sind durch die unterschiedliche Qualität der aufgenommenen Chromatogramme zu erklären. Für **188** wurde Signaltrennung mit großem Abstand erreicht, für die Thiocarbamate **131a** und **186** hingegen wurde bei unzureichender Signaltrennung grundsätzlich der untere Grenzwert der Enantiomerenanreicherung angegeben.

Der für die Thiocarbamate (+)-(*R*)-**131a** und (+)-(*R*)-**186** ermittelte Drehsinn stimmt überein. Für das Thiocarbamat (+)-**187** konnte keine chemische Korrelation gefunden werden, die absolute Konfiguration (*R*) wird hier in Analogie zu den weiteren Alkylierungen (s.o.) zugeordnet.

1.6.3.2 Fazit

Das Thiocarbamat **41** kann analog zu **42** methyliert werden. Dabei wird hier die Bildung des α -Produkts **186** als Hauptprodukt beobachtet. Spuren von Verunreinigungen in durch Deracemisierung unter Pd(0)-Katalyse dargestelltem (*S*)-**41** verringern Ausbeute und Stereospezifität deutlich; der Einfluß dieser Verunreinigungen ist für die Methylierung des Thiocarbamates (*S*)-**42** nahezu zu vernachlässigen. Der Zusatz von Lithiumchlorid zum Dianion (*S*)-**185** steigert die Stereospezifität bei gleichbleibenden Ausbeuten geringfügig, eine Racemisierung durch Li/Li-Austausch kann damit als ausgeschlossen angesehen werden.

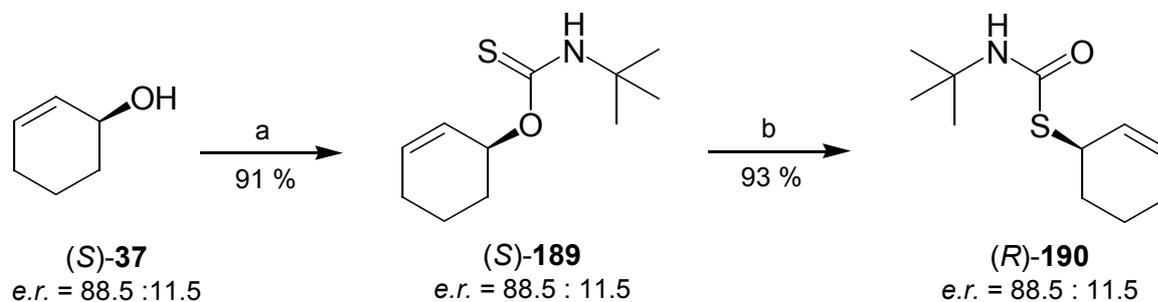
Die maximale Stereospezifität bleibt hinter der mit dem *N*-Isopropylanalogon (*S*)-**42** erzielten deutlich zurück. Der stereochemische Verlauf ist, wie durch chemische Korrelation belegt wurde, mit den zuvor untersuchten Alkylierungen identisch (antarafacial).

Der sterische Anspruch der *N*-Methylcarbamoylgruppe ist offenbar zu klein, um die die Geschwindigkeit der Racemisierung vermutlich bestimmende Rotation um die C⁻-S-Bindung zu unterdrücken.

1.6.4 Synthese und Lithiierung des *N*-*tert*-Butylmonothiocarbamates **190**

Die Erhöhung des sterischen Anspruchs der Carbamoylgruppe sollte die konfigurative Stabilität der intermediären Lithiumspezies steigern. In Ether wurden bei elektrophilen Substitutionen die höchsten Ausbeuten erzielt; da jedoch die *N*-Isopropyllithiumspezies **45** in Ether langsam racemisiert, erschien dieses Lösungsmittel bisher wenig geeignet. Von dem analogen *N*-*tert*-Butylthiocarbamat **190** wird nun konfigurative Stabilität der lithiierten Zwischenstufe in Ether bei hohen chemischen Ausbeuten erhofft.

Die Synthese erfolgte ausgehend vom *rac*-Cyclohex-2-enol (*rac*-**37**) über den durch Carbamoylierung mit *tert*-Butylisothiocyanat in sehr guter Ausbeute von 90 % isolierten *O*-Ester *rac*-**189**. Die nachfolgende Umlagerung in die Deprotonierungsvorstufe *rac*-**190** gelang durch Erhitzen mit isolierten 91 % Ausbeute. Die Synthese mit dem enantiomerenangereicherten Allylkohol (*S*)-**37** erfolgte auf gleiche Weise mit exzellenten Ausbeuten von 91 % respektive 93 % und unter vollständiger 1,3-Chiralitätstübertragung (Schema 1.6.7).

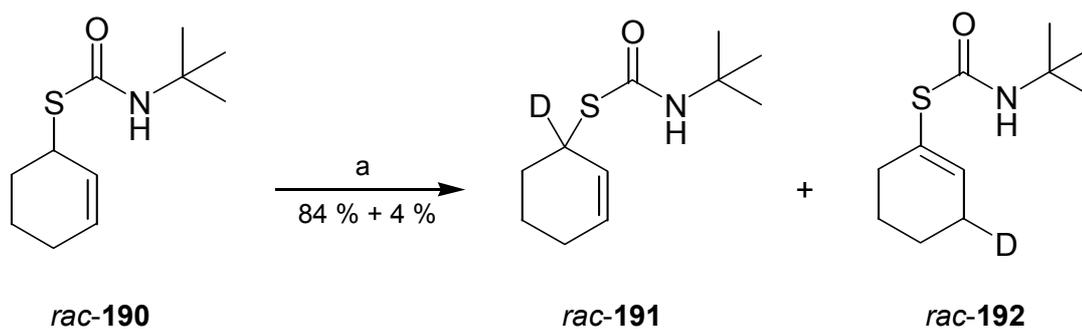


Schema 1.6.7: Synthese des Thiocarbamates (*S*)-**190**. (a) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) *t*-BuNCS, THF, 0 °C, 1 h; iii) H₃O⁺; (b) ohne Solvens, 110 °C, 3 h.

Die *tert*-Butylgruppe der analysenrein erhaltenen Thiocarbamate führt in den Spektren zu charakteristischen Signalen: Sie wird im ¹H-NMR-Spektrum als intensives Singulett erkannt ($\delta = 1.29$ ppm für **189**, $\delta = 1.32$ ppm für **190**) und führt zu Signalen bei $m/z = 57$ in den Massenspektren.

Eine Deuterierung von *rac*-**190** unter Standardbedingungen erfolgte in Ether mit außergewöhnlich hoher α -Selektivität zum Thiocarbamat *rac*-**191**, das vom Isomer *rac*-**192** durch Chromatographie getrennt wurde. Die Deuterierung war quantitativ und spiegelt sich in allen Spektren wider. Die Charakterisierung wurde auch hier mit einer Elementaranalyse abgeschlossen (Schema 1.6.8).

Die Methylierung gelang unter identischen Reaktionsbedingungen mehrfach nicht. Auch Versuche, Aceton an die sterisch weniger belastete γ -Position zu addieren blieben erfolglos. In allen Fällen konnte keine einheitliche Verbindung aus den Experimenten erhalten werden.



Schema 1.6.8: Deuterierung des Thiocarbamates *rac-190*. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 min; ii) MeOD, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; iii) DOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; NaHCO_3 (aq), RT.

1.6.4.1 Fazit

Das *N-tert*-Butylthiocarbamat **190** ist mit dem hier entwickelten Verfahren aus Cyclohex-2-enol (**37**) in racemischer und enantiomerenangereicherter Form in sehr guten Ausbeuten zugänglich. Die Deuterierung erfolgte mit hoher α -Selektivität, die Methylierung oder Acetonaddition gelangen jedoch nicht.

1.6.5 *N,N*-Dialkylmonothiocarbamate **196** und **198**

Auch durch eine *N,N*-Dialkylsubstitution kann der sterische Anspruch der Carbamoylgruppe stark erhöht werden. Dadurch wird jedoch der elektronische Charakter der erhaltenen nun monoanionischen Allyllithiumspezies gegenüber der dianionischen Spezies **45** grundlegend verändert. Dies muß, wie die beiden ersten bekannten konfigurationsstabilen α -thiosubstituierten Lithiumcarbanionpaare (*S*)-**15** und (*S*)-**18** zeigen, nicht nachteilig sein.

Durch die Synthese des *S*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamates (**196**) und des *N,N*-Dialkylmonothiocarbamates **198** wurden zwei weitere Deprotonierungsvorstufen bereitgestellt. Die *N,N*-Diisopropylcarbamoylgruppe kann unter stark basischen oder reduzierenden Bedingungen abgespalten werden. Die Carbamoylgruppe in **198** ist synthetisch aufwendiger, kann jedoch unter mäßig scharfen Reaktionsbedingungen¹⁸⁶ abgespalten werden.

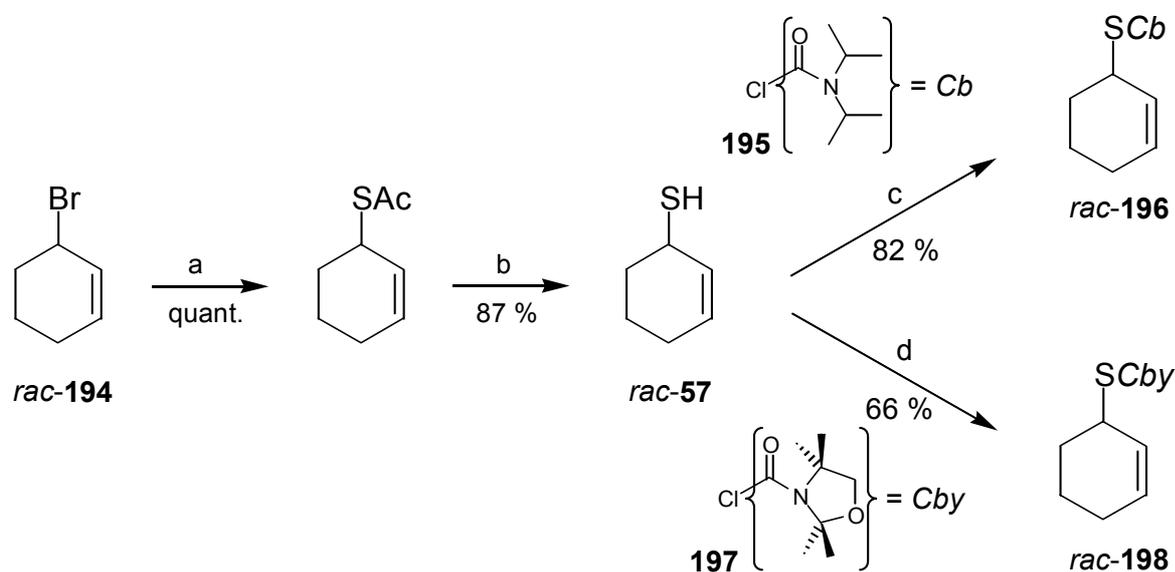
Die Thiocarbamate *rac-196* und *rac-198* wurden durch Carbamoylierung von *rac*-Cyclohex-2-en-1-thiol (*rac-57*), dessen Darstellung aus Cyclohex-2-enylbromid (**194**) in sehr guten 87 % über 2 Stufen erfolgte,¹⁸⁷ erhalten. Die Darstellung des *N,N*-Diisopropylcarbamoylchlorids (**195**) erfolgte aus Diisopropylamin in 66 % über zwei Stufen nach einer Literaturvorschrift.¹⁸⁸ Das Carbamoylchlorid **197** wurde über zwei Stufen nach einer Literaturvorschrift synthe

¹⁸⁶ Methansulfonsäure und nachfolgend Kaliumcarbonat in Methanol unter Rückfluß spalten die Carbamoylgruppe ab.

¹⁸⁷ Die entsprechende Funktionsgruppenumwandlung mit Thioharnstoff wurde mit einer Ausbeute von 69 % veröffentlicht. Siehe R. W. Saville, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2880.

¹⁸⁸ T. Krämer, Dissertation, Universität Kiel **1989**.

tisiert.¹⁸⁹ Die Carbamoylierungen wurden in beiden Fällen mit dem Natriummercaptopid des Thiols *rac*-**57** vorgenommen;¹⁹⁰ die durch Chromatographie erhaltenen Ausbeuten von 81 % für *rac*-**196** bzw. 66 % für *rac*-**198** sind gut (Schema 1.6.9).



Schema 1.6.9: Synthese der Thiocarbamate *rac*-**196** und *rac*-**198**. (a) AcSH, Et₃N, Ether, dann *rac*-**194**, RT, 15 h; (b) i) NaOH (aq), RT, 20 h; ii) HCl (aq), RT; (c) i) NaH, THF, dann **195**, Rückfluß, 13 h; ii) H₂O; (d) i) NaH, THF, dann **197**, Rückfluß, 13 h; ii) H₂O.

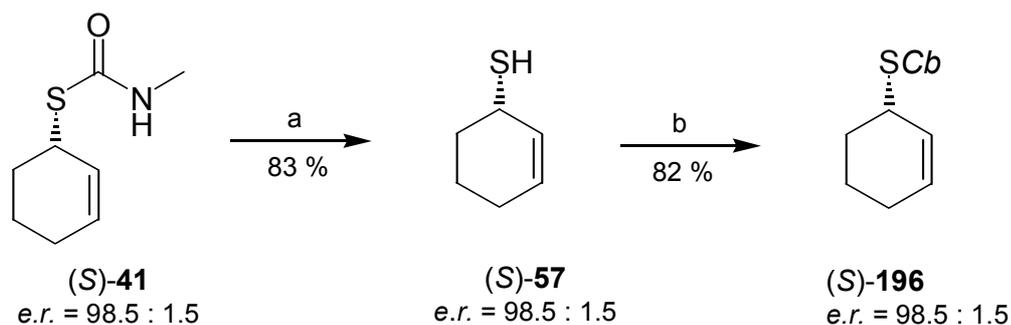
Beide Thiocarbamate wurden vollständig charakterisiert, z.B. sind in den Massenspektren die Molekülionensignale hier um ein vielfaches stärker als für die *N*-Monoalkylthiocarbamate. Den Abschluß der Charakterisierungen bildeten wiederum korrekte Verbrennungsanalysen. Das enantiomerenangereicherte Thiocarbamat (*S*)-**196** wurde aus dem Thiocarbamat (*S*)-**41** dargestellt. Die Verseifung des *N*-Methylthiocarbamates (*S*)-**41** in entgaster Natronlauge unter Argon lieferte das Thiol (*S*)-**57** racemisierungsfrei in 83 %iger Ausbeute nach Chromatographie.¹⁹¹ Carbamoylierung des Thiols (*S*)-**57** mit dem Carbamoylchlorid **195** führte zum Thiocarbamat (*S*)-**196** in 82 %iger Ausbeute (Schema 1.6.10).¹⁹²

¹⁸⁹ a) F. Hintze, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 1216; b) F. Hintze, Dissertation, Universität Kiel **1993**.

¹⁹⁰ Die für Allylalkohole sonst eingesetzte Carbamoylierung mit **195** in Pyridin gelang nicht.

¹⁹¹ Auch das Thiocarbamat (*S*)-**42** wurde durch Carbamoylierung vom Thiol (*S*)-**57** mit Isopropylisocyanat in 54 %iger Ausbeute bei 54 %igem Umsatz dargestellt.

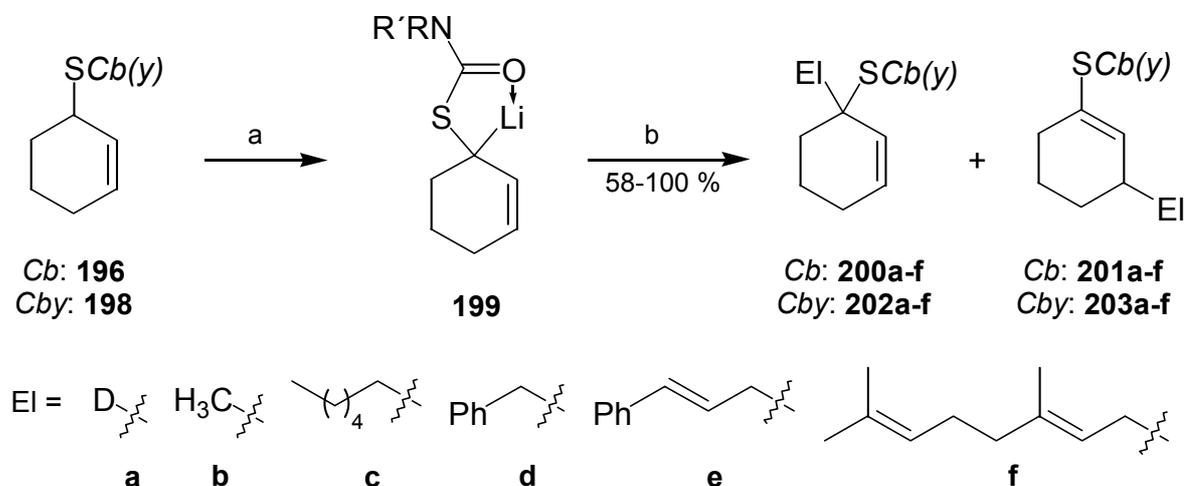
¹⁹² Die basische Hydrolyse mit NaOH oder KOH oder LiOH in Wasser/Methanol/THF-Gemischen wurde im 0.1 mmol-Maßstab optimiert (Quantifizierung durch GC). Bei weiteren Untersuchungen wurde gefunden, daß das Thiocarbamat **41** mit KOH in DMSO in Gegenwart des Carbamoylchlorides **195** fast quantitativ in das Thiocarbamat **196** überführt werden kann. Diese Methode wurde noch nicht präparativ angewandt.



Schema 1.6.10: Synthese des Thiocarbamates (*S*)-**196**. (a) i) NaOH (aq), RT, 50 h; ii) HCl (aq), RT; (b) NaH, THF, dann **195**, Rückfluß, 13 h; ii) H₂O.

1.6.6 Elektrophile Substitutionen an den *N,N*-Dialkylmonothiocarbamaten **196** und **198**

Das Thiocarbamat *rac*-**196** wurde in ersten Versuchen in Ether und THF einer Deuterierung unterworfen. Dabei wurden untrennbare Gemische der vollständig deuterierten regioisomeren Deuterierungsprodukte **200a** (α) und **201a** (γ) quantitativ erhalten (Schema 1.6.11). In Ether betrug das Verhältnis α zu γ 66 : 34, in THF hingegen 28 : 78; wiederum wird in THF mehr γ -Produkt erhalten (Tabelle 1.6.4, Einträge 1-2).



Schema 1.6.11: Elektrophile Substitution an den Thiocarbamaten **196** und **198**. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Solvens, -78 °C, 0.2-2 h; (b) EIX, -78 °C (\rightarrow -40 °C / 0 °C / RT), 1-15 h.

Nachfolgend wurde eine Methylierung in Ether vorgenommen. Bei den *N,N*-Dialkylmonothiocarbamaten kann das Alkylierungsmittel im Überschuß verwendet werden, da die bei den dilithiierten *N*-Monoalkylthiocarbamaten auftretende *N*-Alkylierung hier nicht möglich ist. Die isolierte Ausbeute des mit vollständiger α -Selektivität gebildeten Thiocarbamates **200b** war quantitativ (Tabelle 1.6.4, Eintrag 3).

Die in hervorragender Ausbeute mit vollständiger α -Selektivität verlaufende Methylierung zeigt einen Zugang zu geschützten tertiären Allylmercaptanen auf. Daher wurden eine Reihe

weiterer Alkylierungen zu diesen geschützten Thiolen vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1.6.4 wiedergegeben.

Tabelle 1.6.4: Elektrophile Substitution an den Thiocarbamaten **196** und **198**.

Eintrag	Edukt	Äquiv. <i>s</i> -BuLi, ^a TMEDA, Solvens	Zeit [min]	Äquiv. EIX (Zeit [h])	Ausbeuten
1	<i>rac</i> - 196	1.3, 1.3, Et ₂ O	45	4.9 MeOD (1)	66 % <i>rac</i> - 200a 34 % <i>rac</i> - 201a
2	<i>rac</i> - 196	1.3, 1.3, THF	10	4.9 MeOD (1)	28 % <i>rac</i> - 200a 72 % <i>rac</i> - 201a
3	<i>rac</i> - 196	1.3, 1.3, Et ₂ O	60	1.5 MeI (15)	100 % <i>rac</i> - 200b
4 ^a	(<i>S</i>)- 196	1.5, 1.8, Et ₂ O	60	2.0 MeI (3)	95 % (+)-(<i>R</i>)- 200b 99 % Spezifität
5 ^a	(<i>S</i>)- 196	1.5, 1.8, Toluol	120	2.0 MeI (4)	96 % (+)-(<i>R</i>)- 200b 100 % Spezifität
6	<i>rac</i> - 196	1.3, 1.4, Et ₂ O	60	1.8 Hexyl-I (1) ^b	82 % <i>rac</i> - 200c
7	<i>rac</i> - 198	1.5, 1.5, Et ₂ O	60	2.2 Hexyl-I (0) ^c	68 % <i>rac</i> - 202c
8	<i>rac</i> - 196	1.4, 1.5, Et ₂ O	60	1.5 BnBr (13)	78 % <i>rac</i> - 200d
9	<i>rac</i> - 196	1.3, 1.3, Et ₂ O	45	1.7 Cinnamyl-Br (2) ^d	90 % <i>rac</i> - 200e
10	<i>rac</i> - 198	1.5, 1.5, Et ₂ O	60	2.0 Cinnamyl-Br (0) ^c	65 % <i>rac</i> - 202e 16 % <i>rac</i> - 203e
11	<i>rac</i> - 196	1.4, 1.3, Et ₂ O	45	1.5 Geranyl-Br (2) ^d	58 % <i>rac</i> - 200f

a: (*S*)-**196** mit *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % *ee*) wurde eingesetzt. *b*: Nach einer Stunde ließ man auf RT aufwärmen. *c*: Man ließ binnen 3 h auf RT erwärmen. *d*: Nach 2 h ließ man binnen 30 min auf -40 °C aufwärmen.

Alle Alkylierungen erfolgten mit guten bis exzellenten Ausbeuten und mit einer Ausnahme ausschließlich in der α -Position. Damit unterscheiden sich die Alkylierungen des *N,N*-Diisopropylthiocarbamates **196** grundlegend von denen des *N*-Monoisopropylthiocarbamates **42**.

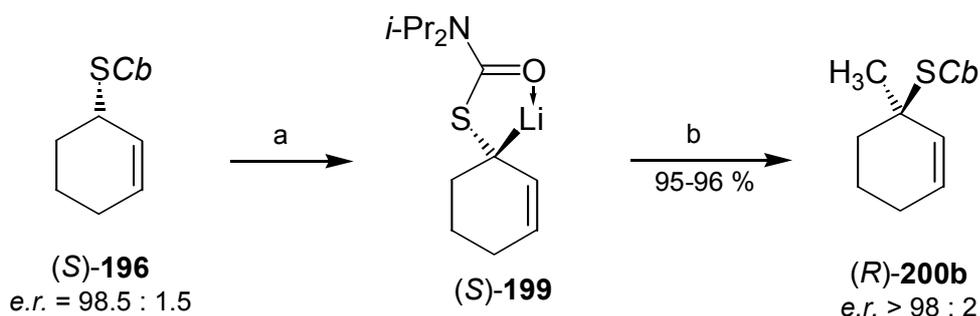
Bemerkenswert sind die Alkylierungen mit Cinnamylbromid. Hier erfolgt die Alkylierung von *rac*-**196** ausschließlich in α -Position zu *rac*-**200e**; für das Thiocarbamat *rac*-**198** wird außer dem analogen cinnamylierten Thiocarbamat *rac*-**202e** auch das γ -Produkt *rac*-**203e** isoliert (Tabelle 1.6.4, Einträge 9-10). Dies belegt, daß der Angriff unter *anti*- S_E' -Verlauf auch in den *N,N*-Dialkylmonothiocarbamaten nicht ausgeschlossen ist, die Gründe für diesen singulären Fall bleiben jedoch unklar.

Es werden für die eingeführten Substituenten jeweils charakteristische Signale in den Spektren gefunden. Die gefundenen spektroskopischen Daten stehen mit den vorgeschlagenen Strukturen im Einklang.

Für alle hier aufgeführten Alkylierungsprodukte wurden korrekte Elementaranalysen erhalten.

1.6.6.1 Methylierung des Monothiocarbamates (*S*)-196

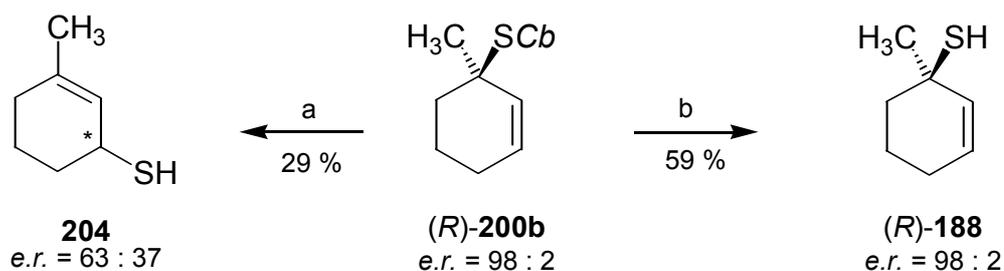
Die Methylierung des Thiocarbamates (*S*)-196 erfolgt nicht nur in exzellenten Ausbeuten mit perfekter Regioselektivität, sondern auch mit herausragender Stereospezifität von 99-100 % (Tabelle 1.6.4, Einträge 4-5). Diese Selektivitäten werden dabei in Ether und selbst in Toluol erreicht, die anionische Spezies (*S*)-199 des Thiocarbamates (*S*)-196 ist konfigurativ stabil und besitzt nicht die für das Dianion **45** bei gleichen Bedingungen gefundene Lösungs-mittelabhängigkeit der Racemisierungsgeschwindigkeit. Der Ursprung der konfigurativen Stabilität wird, wie für die literaturbekannten Spezies (*S*)-15 und (*S*)-18 auch, im hohen sterischen Anspruch um das carbanionische Zentrum gesehen. Die daraus resultierende Hinderung der Rotation um die C⁻-S-Bindung als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Racemisierung führt zur konfigurativen Stabilität.



Schema 1.6.12: Methylierung des Thiocarbamates (*S*)-196. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether oder Toluol, -78 °C, 1-2 h; (b) MeI, -78 °C, 3-4 h.

1.6.6.2 Beweis des stereochemischen Verlaufs durch Konfigurationsaufklärung

Die Enantiomerenüberschüsse der Methylierungsprodukte (*R*)-200b wurden durch reduktive Deblockierung zum Thiol (*R*)-188 und nachfolgende GC an chiraler stationärer Phase bestimmt. Auch die absolute Konfiguration des Thiocarbamates (+)-(*R*)-200b konnte durch die Entschützung zum bereits aus den *N*-Monoalkylmonothiocarbamaten (*R*)-131a und (*R*)-186 zuvor dargestellten tertiären Allylmercaptan (*R*)-188 (Kap. 1.6.3.1) aufgeklärt werden. Die Abspaltung der Carbamoylgruppe gelang mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) in THF/Heptan, in reinem Dichlormethan hingegen trat Allylumlagerung zum Thiol **204** mit geringer Stereospezifität auf (Schema 1.6.13).



Schema 1.6.13: Konfigurationsaufklärung durch Deblockierung. (a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 0 °C, 15 h; (b) DIBAL-H, THF/Heptan, 0 °C, 15 h.

Auch am Anion (*S*)-**199** erfolgte die Methylierung unter Stereoinversion der Konfiguration des Carbanions.

Deblockierungen wurden auch für die anderen Alkylierungsprodukte probiert, wobei verschiedene metallorganische Reagenzien und Metallhydride zum Einsatz kamen. Moderate Ausbeuten wurden meist mit DIBAL-H, oder gelegentlich noch besser mit AlH₃ erzielt.

1.6.6.3 Fazit

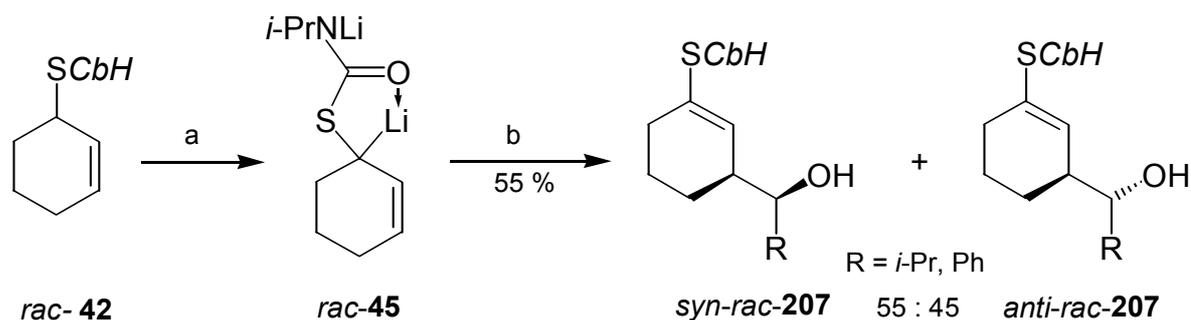
Die Alkylierungen der leicht zugänglichen *N,N*-Dialkylmonothiocarbamate **196** und **198** erfolgen mit einer Ausnahme mit perfekter α -Selektivität. Die in hohen bis quantitativen Ausbeuten erhaltenen Produkte **200b-f** und **202c,e** sind geschützte tertiäre Allylmercaptane und können reduktiv zu Thiolen deblockiert werden. Die Methylierung zum Thiocarbamat (*R*)-**200b** erfolgte in Ether und Toluol fast quantitativ (95-96 %) mit herausragender Stereospezifität (99-100 %). Durch Deblockierung des Substitutionsproduktes (*R*)-**200b** zum Thiol (*R*)-**188** wurde der stereochemische Verlauf geklärt; die Substitution erfolgt unter Stereoinversion der Retention am Carbanion.

Es wurde hiermit zu den beiden literaturbekannten α -lithiierten konfigurativen stabilen *N,N*-Dialkylthiocarbamaten (*S*)-**15** (ein *sec*-Alkylthiocarbamat) und (*S*)-**18** (ein *sec*-Benzylthiocarbamat) ein weiteres Beispiel ergänzt. Die gefundene Thiocarbamoyllithiumspezies (*S*)-**199** besitzt präparativ nutzbare konfigurative Stabilität.

1.7 ADDITION VON ALDEHYDEN UND KETONEN AN LITHIIERTE S-CYCLOHEX-2-ENYLMONOTHIOCARBAMATE

1.7.1 Addition von Aldehyden an das lithiierte Monothiocarbamat *rac-42*

Nach den erfolgreichen Alkylierungen wurde die dilithiierte Spezies *rac-45* in Ether mit Aldehyden umgesetzt. Die Addition von Isobutyraldehyd und Benzaldehyd führte in jeweils 59 % isolierter Gesamtausbeute zu den chromatographisch trennbaren Addukten *syn-* und *anti-rac-207* (Schema 1.7.1).



Schema 1.7.1: Aldehydadditionen an die dilithiierte Spezies *rac-45*. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h; (b) i) RCHO, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 14-19 h; ii) HOAc, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; iii) NaHCO_3 (aq).

Dabei wurde eine sehr geringe simple Diastereoselektivität beobachtet, die in beiden Fällen zu einem Diastereomerenverhältnis *syn-rac-207* zu *anti-rac-207* von 55 : 45 führte. Die Zuordnung erfolgte über die in der Tabelle 1.7.1 ebenfalls angegebenen 3J -Kopplungskonstanten der Protonen an den beiden neu gebildeten Stereozentren in Analogie zu den auch untersuchten acyclischen Substraten (Kap. 1.9.2.3). Die Züchtung von für röntgenographische Untersuchungen geeigneten Kristallen gelang nicht.

Tabelle 1.7.1: Ergebnisse der Aldehydaddition an das Thiocarbamat *rac-42*.

Eintrag	RCHO	Produkt	Ausbeute	<i>d.r.</i> ^a		$^3J_{\text{H,H}}$	
				<i>syn-207</i>	<i>anti-207</i>	<i>syn-207</i>	<i>anti-207</i>
1	PhCHO	207a	55 %	55	: 45	5.0	5.5
2	<i>i</i> -PrCHO	207b	55 %	55	: 45	3.7	4.9

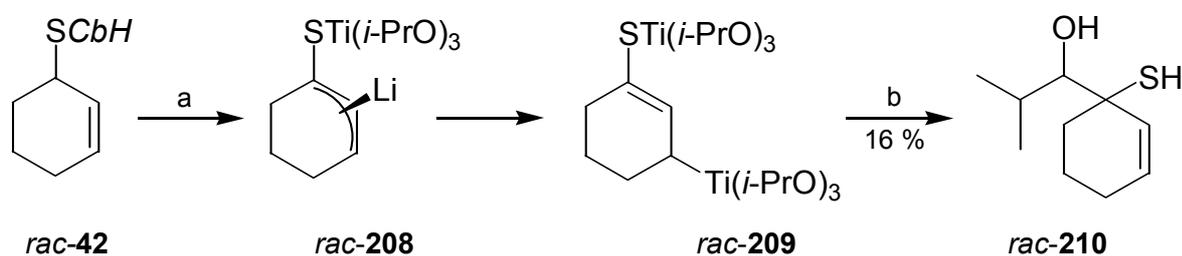
a: Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, für *rac-207b* am gereinigten Addukt.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ist das Signal des Protons am die Hydroxygruppe tragenden Kohlenstoffatom um $\delta = 4.7$ ppm für **207a** bzw. um $\delta = 3.2$ ppm für **207b** frei von Signalüberlagerungen aufzufinden, damit lassen sich die angegebenen Kopplungskonstanten gut bestimmen. Alle Addukte wurden vollständig charakterisiert, die gefundenen Daten stehen in Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen.

1.7.1.1 Versuche zur diastereoselektiven Thio-Homoaldolreaktion

Es ist bekannt, daß die Homoaldolreaktion mit lithiierten Carbamaten wenig regio- und diastereoselektiv verläuft. Abhilfe schafft dort die Transmetallierung auf Titan, die selektiv in der α -Position erfolgt. In der nachfolgenden Addition an Aldehyde wird ein cyclischer ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand durchlaufen.¹⁹³ So erfolgt die Hydroxyalkylierung in γ -Position zu den Homoaldoladdukten mit hohen Diastereomerenüberschüssen.^{194,195}

Mit dem Thiocarbamat *rac*-**42** gelang die Homoaldolreaktion unter Transmetallierung nicht. Nach Transmetallierung mit $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$, $\text{ClTi}(i\text{-PrO})_3$ oder $\text{Cl}_2\text{Ti}(i\text{-PrO})_2$ erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ kaum mehr Umsetzung, sobald man die Reaktionsmischung in Gegenwart eines Aldehyds auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ aufwärmen ließ, trat Zersetzung ein. Für eine versuchte Transmetallierung mit $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ wurde ein in 16 %iger Ausbeute isoliertes Zersetzungsprodukt identifiziert. Dabei handelte es sich um das α -Hydroxyalkyl-Thiol *rac*-**210**. Der Mechanismus der Reaktion ist nicht bekannt, jedoch könnte das $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ die Abspaltung von Isopropylisocyanat zum Titanthiolat *rac*-**208** induzieren.¹⁹⁶ Dieses kann von weiterem $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ zur Allyltitanverbindung *rac*-**209** transmetalliert werden, die Addition von Isobutyraldehyd führt nach Hydrolyse zum Thiol *rac*-**210**. Das zu *rac*-**209** allylinvertierte Isomer führt bei der Addition von Isobutyraldehyd zu einem Thioketon, das aufgrund der geringen Stabilität dieser Verbindungen¹⁹⁷ nicht gefaßt werden konnte (Schema 1.7.2).



Schema 1.7.2: Zersetzung bei der Homoaldolreaktion mit Transmetallierung. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h; ii) $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (b) i) *i*-PrCHO, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h; ii) $\rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h; iii) HOAc, Ether, $0\text{ }^\circ\text{C}$; iii) NaHCO_3 (aq), RT.

¹⁹³ H. E. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

¹⁹⁴ a) D. Hoppe, T. Krämer, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 160; b) T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5149; c) Ref. 188.

¹⁹⁵ Zur (-)-Sparte-in-vermittelten enantioselektiven Variante siehe a) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 67; Korrektur der Konfiguration in O. Zschage, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5657; b) D. Hoppe, T. Krämer, J.-R. Schwark, O. Zschage, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1999.

¹⁹⁶ Das strukturverwandte dilithiierte But-2-enthiole ist eine stabile Verbindung; siehe a) K. H. Geiss, G. Senring, P. Pieter, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 479; b) D. Schirlin, Dissertation, Universität Strasbourg **1976**.

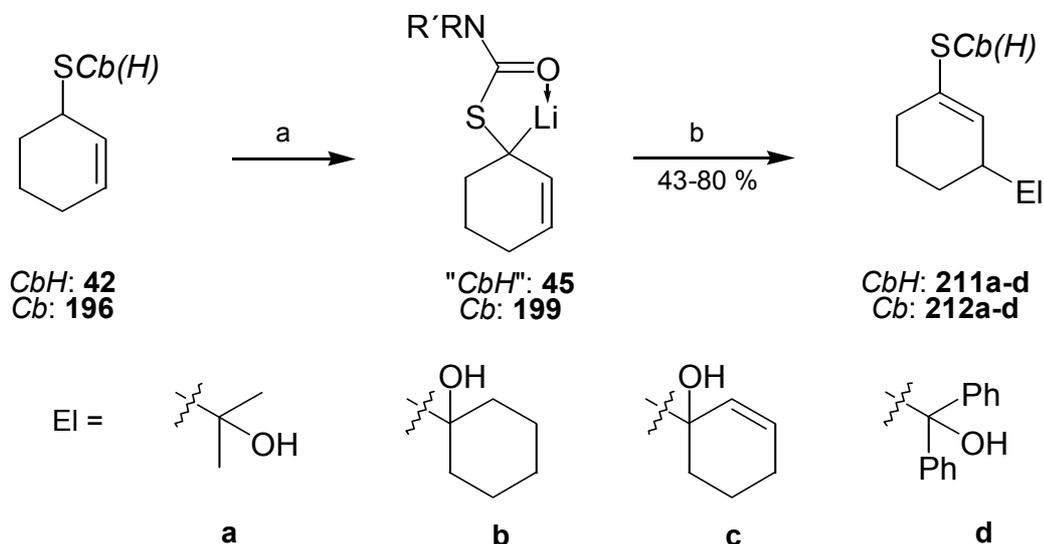
¹⁹⁷ a) R. Mayer, J. Morgenstern, J. Fabian, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 277; b) D. Paquer, J. Viall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 595; c) P. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, 89, 593.

Die Synthese über ein Boran, *in situ* durch die elektrophile Umsetzung mit 9-BBN-Triflat oder Dicyclohexylborchlorid generiert, gelang nicht. Bei der Erwärmung auf Raumtemperatur erfolgte vollständige Zersetzung. Auch ließ sich kein Allylboran finden, nachdem die Reaktionsmischung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ neutralisiert wurde, das später mit einem Aldehyd unter neutralen Bedingungen hätte umgesetzt werden können. Die Homoaldolreaktion gelang auch nach Transmetallierung mit Fluordimethoxyboran nicht. Dort entfärbte sich die durch das Allylanion gelb gefärbte Reaktionsmischung nach der Zugabe von 1.5 Äquiv. $\text{FB}(\text{OMe})_2$ noch nicht, nach 2.5 Äquiv. jedoch sofort. Daraus kann geschlossen werden, daß vor dem Allylanion zuerst die anionisierte Carbamoylgruppe boriert wird. Transmetallierungsversuche auf Magnesium, Kalium oder Zink verliefen bereits im Rahmen von Deuterierungs- und Alkylierungsexperimenten negativ.

1.7.2 Addition von Ketonen an lithiierte Cyclohex-2-enylthiocarbamate

1.7.2.1 Ausgehend von den Thiocarbamaten **42** und **196**

Es konnte eine Reihe von Ketonen an die lithiierten Thiocarbamate **45** und **199** mit vollständiger γ -Selektivität zu den tertiären Alkoholen **211** und **212** in sehr guten Ausbeuten addiert werden (Schema 1.7.3). Aus den Umsetzungen enantiomerenangereicherter Thiocarbamate (*S*)-**42** und (*S*)-**196** wurden dabei optisch aktive Produkte erhalten.



Schema 1.7.3: Addition von Ketonen an die Thiocarbamate **42** und **196**. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether oder THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) i) Keton, Ether oder THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; ii) HOAc, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

In der Tabelle 1.7.2 sind vornehmlich die Addukte wiedergegeben, bei denen für optisch aktive Proben der Enantiomerenüberschuß bestimmt werden konnte. Ergänzt wird diese Auswahl durch die Addition von Cyclohex-2-en-1-on (**53**) an das Dianion **45**, aus der die 1,2-Addukte *syn*- und *anti*-**211c** in 43 %iger Ausbeute isoliert wurden (Tabelle 1.7.2, Eintrag 5).

Weiterhin ist das Addukt **212d** des *N,N*-Diisopropylthiocarbamates **196** aufgeführt, von dem eine Röntgenstrukturanalyse vorliegt (Tabelle 1.7.2, Einträge 8-9).

Tabelle 1.7.2: Addition von Ketonen an die Thiocarbamate **42** und **196**.

Eintrag	Edukt	Äquiv. <i>s</i> -BuLi, TMEDA, Solvens	Zeit [min]	Äquiv. EIX (Zeit [h])	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 42	2.3, 2.1, Et ₂ O	45	25 Aceton (15)	64 % <i>rac</i> - 211a
2 ^a	(<i>R</i>)- 42	2.7, 2.5, THF	15	1.5 Aceton (14.5)	47 % (-)-(<i>R</i>)- 211a 97 % Spezifität
3	<i>rac</i> - 42	2.5, 2.4, Et ₂ O	50	5 Cyclohexanon (15)	70 % <i>rac</i> - 211b
4 ^b	(<i>S</i>)- 42	2.7, 2.5, THF	8	5 Cyclohexanon (14)	80 % (+)-(<i>S</i>)- 211b 94 % Spezifität
5	<i>rac</i> - 42	2.5, 2.5, Et ₂ O	50	5 Cyclohexanon (15)	43 % <i>rac</i> - 211c <i>d.r.</i> = 53 : 47 ^c
6	<i>rac</i> - 42	2.8, 2.5, Et ₂ O	45	5 Benzophenon (15)	69 % <i>rac</i> - 211d
7 ^b	(<i>S</i>)- 42	2.7, 2.5, THF	15	5 Benzophenon (14)	74 % (+)- 211d 24 % Spezifität
8	<i>rac</i> - 196	2.6, 2.5, Et ₂ O	60	5 Benzophenon (15)	78 % <i>rac</i> - 212d
9 ^d	(<i>S</i>)- 196	2.6, 2.5, THF	60	5 Benzophenon (14)	75 % (-)- 212d

a: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*) wurde eingesetzt. *b*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) wurde eingesetzt. *c*: Eine Zuordnung zu den Produkten *syn*- und *anti-rac*-**211c** war nicht möglich. *d*: (*S*)-**196** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) wurde eingesetzt.

Außer den Addukten **211a** und **211b** konnten aus den zugehörigen Rohprodukten noch die Aldolprodukte des eingesetzten Ketons und Ausgangsmaterial **42** und dessen Doppelbindungsisomer **117** isoliert werden (Tabelle 1.7.2, Einträge 1-4). Folglich wird ein Teil des Elektrophils enolisiert, was die Ausbeute mindert. So wurden aus den Umsetzungen mit dem nicht enolisierbaren Benzophenon die durchweg höheren Ausbeuten erzielt (Tabelle 1.7.2, Einträge 6-9).

Die Addition von Aceton an die dilithiierte Spezies (*R*)-**45** zum Addukt (*R*)-**211a** erfolgte, wie die oben ausgeführten Alkylierungen, mit exzellenter Stereospezifität von 97 % (Tabelle 1.7.2, Eintrag 2). Die Hydroxyalkylierung von (*S*)-**45** mit Cyclohexanon zu (*S*)-**211b** trat mit 94 %iger Stereospezifität ein (Tabelle 1.7.2, Eintrag 4). Für die Addition von Benzophenon an das Dianion (*S*)-**45** zum Addukt (+)-**211d** konnten jedoch nur 24 % Stereospezifität ermittelt werden. Dies läßt vermuten, daß die Addition über ein konfigurativ labiles Radikal-Paar verläuft, das aus den Reaktanden durch Single-Electron-Transfer (SET)¹⁷⁴ gebildet wird. Der

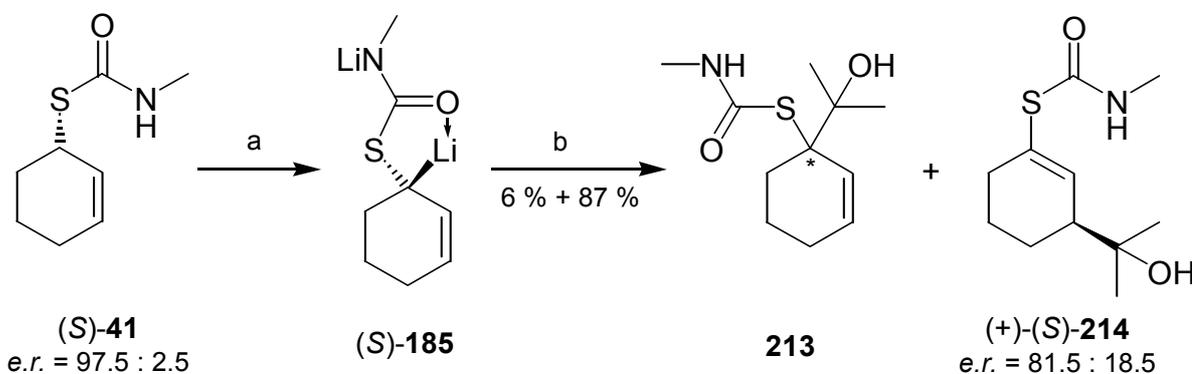
Enantiomerenüberschuß der Benzophenonaddition an das lithiierte *N,N*-Dialkylthiocarbamat **196** konnte nicht aufgeklärt werden (Tabelle 1.7.2, Eintrag 9).

Der stereochemische Verlauf der Addition von Ketonen an die enantiomerenangereicherte dilithiierte Spezies **45** wurde durch die *ab initio*-Berechnung des spezifischen Drehwertes eines Folgeproduktes des Adduktes **211a** aufgeklärt (Kap. 1.7.4).

Alle Additionsprodukte wurden eingehend charakterisiert. Bemerkenswert ist die Leichtigkeit, mit der der in den Addukten **211** eingeführte Substituent bei massenspektroskopischen Untersuchungen unter Elektronenstoßionisation wieder aus dem Molekül durch eine retro-Enreaktion (in der MS McLafferty-Umlagerung genannt)¹⁹⁸ abgespalten wird, so daß im wesentlichen die Signale der Ausgangsverbindung **42** gefunden werden. Die Identität der Verbindungen wurde durch korrekte Elementaranalysen oder hochauflösende Massenspektrometrie gesichert.

1.7.2.2 Ausgehend vom Monothiocarbamat **41**

Die Addition von Aceton an das Dianion (*S*)-**185** des Thiocarbamates (*S*)-**41** erfolgt mit 66 % Stereospezifität für das in sehr guten Ausbeuten erhaltene γ -Addukt (+)-(*S*)-**214**. Hierbei wird auch ein kleiner Anteil des α -Addukts **213** erhalten (Schema 1.7.4), was auf die geringere sterische Abstoßung mit der kleinen *N*-Methylcarbamoylgruppe zurückzuführen sein sollte.¹⁹⁹



Schema 1.7.4: Acetonaddition an das dilithiierte Thiocarbamat (*S*)-**185**. Die Ausbeute für **213** wurde bei einer Umsetzung von *rac*-**41** bestimmt, bei der 90 % *rac*-**214** erhalten wurden. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, THF, -78 °C, 15 min; (b) i) Aceton, THF, -78 °C, 2 h; ii) HOAc, -78 °C, 10 min; iii) NaHCO_3 (aq), 0 °C.

Das Addukt (+)-(*S*)-**214** wurde nach chemischer Modifikation (Kap. 1.7.3) zur Aufklärung der absoluten Konfiguration herangezogen (Kap. 1.7.4).

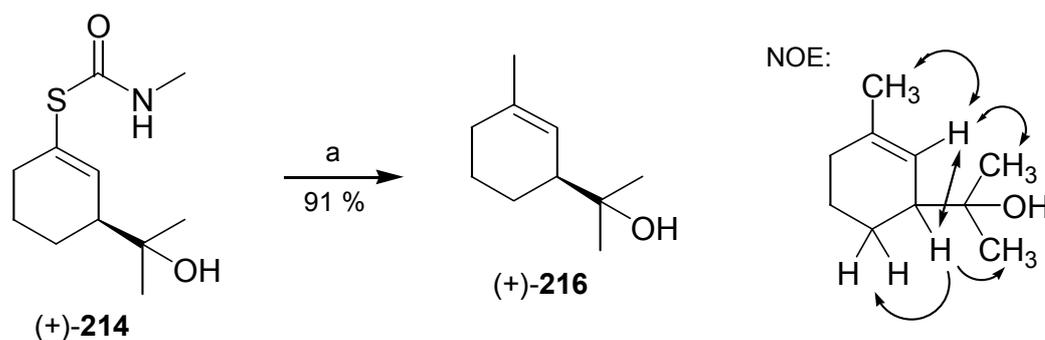
¹⁹⁸ H. Budzikiewicz, *Massenspektrometrie*, 4. Afl., Wiley-VCH, Weinheim, 1998.

¹⁹⁹ Oftmals wurden auch noch wenige Prozent des Doppelbindungsisomers **215** (charakterisiert im experimentellen Teil) der Ausgangsverbindung **41** gefunden.

1.7.3 Übergangsmetall-katalysierte Kupplung der Ketonaddukte

Als Folgereaktion für die γ -Substitutionsprodukte wurde die Nickel(0)-katalysierte Kupplung mit dem Methyl-GRIGNARD-Reagenz ausgewählt.²⁰⁰ Diese sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung wurde von KOCIENSKI an den Produkten der Homoaldolreaktion ausgearbeitet²⁰¹ und durch andere Gruppen später auf verwandte Transformationen übertragen.²⁰² Wenngleich schwefelhaltige Verbindungen klassische Katalysatorgifte sind, wurden in jüngster Zeit Übergangsmetall-katalysierte Kupplungen unter Spaltung einer Schwefel-Kohlenstoffbindung bekannt.²⁰³ Selbst $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$ wurde als mögliche Katalysator-Vorstufe für die SUZUKI-Kreuzkupplung identifiziert.²⁰⁴

Die Kupplung wurde am leicht zugänglichen Addukt *rac*-**214** optimiert, dabei wurden Lösungsmittel, Temperatur, Katalysator und Katalysatormenge variiert und der *in situ*-Schutz des Stickstoffatoms erprobt. Maximale Ausbeuten des als Naturstoff bekannten Isoterpineols **216**²⁰⁵ von bis zu 91 % werden mit 15 mol% [1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan]-nickel(II)chlorid und 6 Äquiv. MeMgBr in Toluol bei 90 °C erhalten (Schema 1.7.5).



Schema 1.7.5: Ni(0)-katalysierte Kreuzkupplung. (a) i) 15 mol% $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$, MeMgBr, Toluol, 90 °C, 18 h; ii) HCl (aq).

Die analoge Umsetzung des *N*-Isopropylmonothiocarbamates (–)-**211a** führte zum Isoterpineol (–)-**216** in 74 %iger Ausbeute. Bei den Kupplungen trat keine Verschiebung der

²⁰⁰ Der Ursprung dieser Reaktion liegt in der von KUMADA und CORRIU unabhängig entdeckten Beschleunigung der Kupplung von GRIGNARD-Reagenzien mit Alkenyl- oder Arylhalogeniden durch katalytische Mengen an Nickelsalzen; siehe a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

²⁰¹ a) P. Kocienski, N. Dixon, *Synlett* **1989**, 52; b) P. Kocienski, C. Barber, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933.

²⁰² a) S. Sengupta, M. Leite, D. S. Raslan, C. Quesnelle, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4066; b) D. Madec, S. Pujol, V. Henryon, J. P. Férézou, *Synlett* **1995**, 435.

²⁰³ a) B. Zeysing, C. Gosch, A. Terfort, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1843; b) B. Nandi, K. Das, N. G. Kundu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7259; c) C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229; d) siehe auch H. Kuniyasu, A. Ohtaka, T. Nakazono, M. Kinomoto, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2375.

²⁰⁴ D. Zim, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.

²⁰⁵ a) J. L. Simonsen, *J. Chem. Soc.* **1920**, *117*, 570; b) J. L. Simonsen, *The Terpenes*, Vol. I, 2nd Ed. **1953**, Cambridge at the University Press.

Doppelbindung ein, die unveränderte Position der Doppelbindung des einheitlichen Produktes **216** wurde durch NMR-NOE-Experimente belegt. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Acetonaddukte (+)-**214** und (-)-**211a** gelang über diesen Alkohol **216**.

1.7.4 Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Ketonaddition

Aus einer Reihe von enantiomerenangereicherten Ketonaddukten **211** und **212** ließen sich zwei für die röntgenographische Vermessung geeignete Einkristalle züchten. Jedoch konnte aus den Kristallen der Addukte (-)-**211a** und (-)-**212d** die absolute Konfiguration nicht ermittelt werden, da aus den mäßig enantiomerenangereicherten Proben (-)-**211a** mit *e.r.* = 86.5 : 13.5 (73 % *ee*) und (-)-**212d**²⁰⁶ nur das Racemat kristallisierte.

Die Enantiomerenanreicherung der γ -Produkte kann also durch fraktionierende Kristallisation gesteigert werden, was für das γ -Methylierungsprodukt **132a** semipräparativ genutzt wurde (siehe zu Ref. 162).²⁰⁷ Die hochenantiomerenangereicherten Verbindungen zeigen nur eine unzureichende Kristallisationstendenz.

Die in den Röntgenkristallstrukturanalysen gefundenen Wasserstoffbrückenbindungen geben einen Hinweis für den Grund dieses Kristallisationsverhaltens. Im als Paar abgebildeten Addukt **211a** werden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den NH-Protonen und den Sauerstoffatomen der tertiären Hydroxygruppe gefunden.²⁰⁸ Es wird angenommen, daß für die Racemate durch diese Brückenbindungen günstigere Kristallpackungen bestehen. Auch das makroskopische Aussehen der Kristalle der leichter kristallisierenden Racemate unterscheidet sich deutlich von dem der Kristalle aus enantiomerenangereicherten Proben, die meist nur feine Nadeln oder Glimmer bilden.

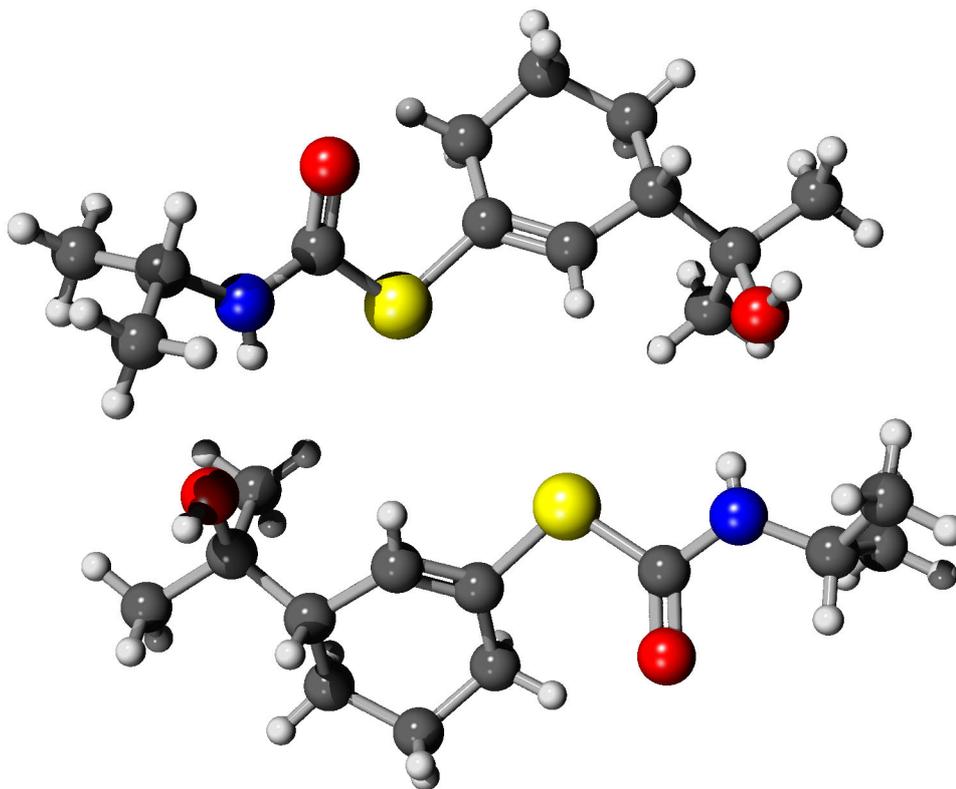
Die *N,N*-Diisopropylthiocarbamataddukte **212** wurden dargestellt, um die NH-Protonen als Wasserstoffbrückendonatoren aus der Molekülstruktur auszuschließen. In der abgebildeten Struktur des Adduktes **212d** wird nun eine intramolekulare Brückenbindung zwischen Hydroxygruppenproton und Carbonylgruppe gefunden, jedoch kristallisierte auch hier nur das Racemat.

²⁰⁶ Das Enantiomerenverhältnis konnte nicht bestimmt werden, könnte aber in der Größenordnung des strukturverwandten *N*-monoisopropylsubstituierten Addukts (+)-**211d** mit *e.r.* = 61.5 : 38.5 (23 % *ee*) liegen.

²⁰⁷ Dies wurde auch für die Deprotonierungsvorstufen (*R*)-**42** und (*S*)-**41** versucht, gelang dort unter unterschiedlichen Bedingungen jedoch nicht.

²⁰⁸ Im Kristall des Methylierungsproduktes (*S*)-**131a** werden ähnliche Brücken zwischen den NH-Protonen und den Carbonylgruppen zweier Moleküle ausgebildet.

211a:



212d:

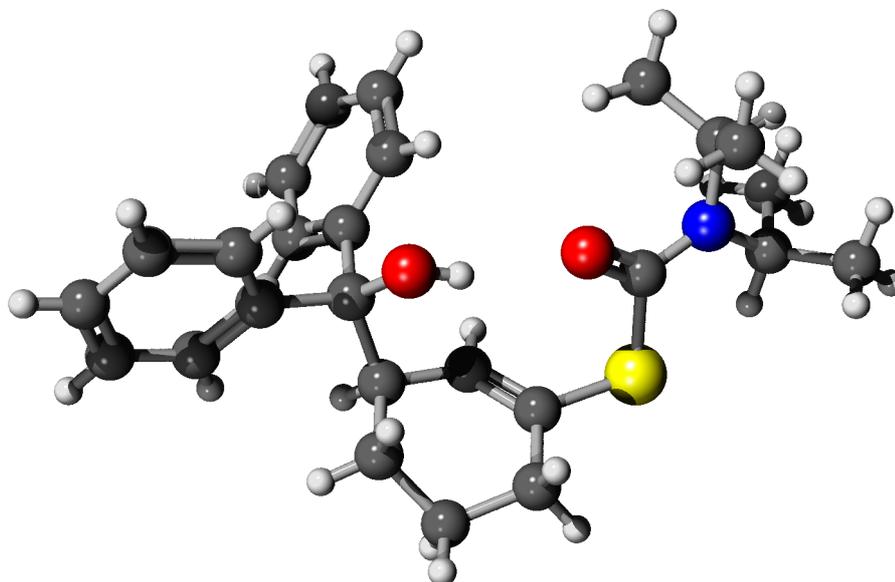
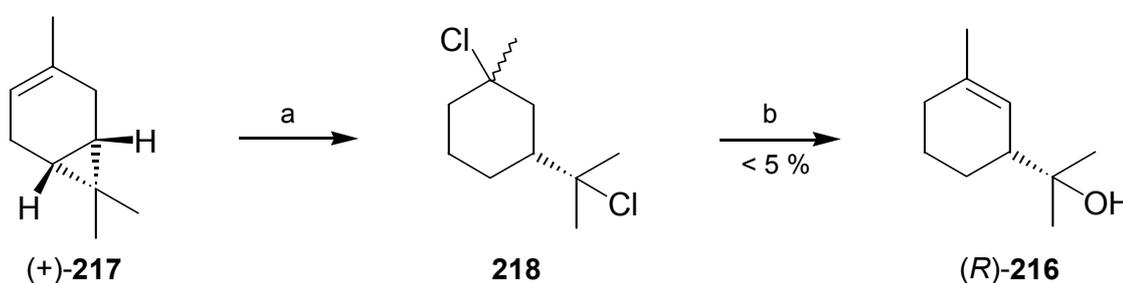


Abbildung 1.7.1: Röntgenstrukturen der Carbonyladdukte **211a** und **212d**. Kohlenstoff: grau; Sauerstoff: rot; Schwefel: gelb; Stickstoff: blau; Wasserstoff: hellgrau. Die Röntgenstrukturen wurden durch Dr. R. Fröhlich gelöst.

Die Derivatisierung der Addukte **211** zu gut kristallisierbaren Verbindungen gelang nicht. Auch Versuche, eine auf bekannten Methoden basierende enantioselektive Synthese zum Isoterpineol (+)-**216** zu finden, mißglückten. Das hier synthetisierte Isoterpineol **216** ist ein Naturstoff, dessen absolute Konfiguration nie aufgeklärt wurde,²⁰⁵ zudem ist die Isomerenreinheit des beschriebenen Sylveterpineols (entspricht (+)-**216**) aufgrund der veröffentlichten Gewinnungsmethoden sehr zweifelhaft.^{209,210}

Das kommerziell erhältliche (+)-3-Caren (**217**) wurde mit Chlorwasserstoff in Ether in das nach fraktionierender Kristallisation spektroskopisch einheitliche Dichlorid **218** (Silvestrendihydrochlorid) überführt.²⁰⁹ Die in der Literatur angegebene Solvolyse mit Kalilauge führte jedoch nicht zu einheitlichem Material,²¹⁰ sondern zu einem Gemisch, in dem das Isoterpineol (*R*)-**216** lt. GC nur mit wenigen Prozent zugegen war (Schema 1.7.6).



Schema 1.7.6: Versuch der Synthese von (*R*)-**216** aus (+)-Caren (**217**) zwecks stereochemischer Korrelation. (a) i) HCl (g), Ether, RT, 4 d; ii) Kristallisation; (b) KOH (aq), 35 °C, 20 h.

Da keine geeignete GC-Säule für die analytische Enantiomertrennung aufgefunden werden konnte, war die erhaltene Menge Alkohol für die stereochemische Korrelation unzureichend. Die theoretische organische Chemie hat in den letzten Jahren zusehends an Bedeutung gewonnen. Durch die dramatisch steigende Leistung von Mikroprozessoren können heute mit modernen Computern zunehmend komplexere Probleme gelöst werden. So wurde in der Gruppe von GRIMME ein für die organische Stereochemie wertvolles Werkzeug entwickelt: Die Berechnung von Circular dichroismus-Spektren chiraler Verbindungen.²¹¹ In Zusammenarbeit mit GRIMME führten Berechnungen des spezifischen Drehwerts für das aus dem Thiocarbamaten (–)-**211a** und (+)-**214** synthetisierte Isoterpineol **216** zur Klärung des gesuchten Reaktionsmechanismus. Der Alkohol **216** ist mit gerade 10 Kohlenstoffatomen relativ klein, so daß umfangreiche Berechnungen auf hohem theoretischen Niveau nur wenig

²⁰⁹ a) W. N. Haworth, W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1913**, 2225; b) F. W. Semmler, H. v. Schiller, *Chem. Ber.* **1927**, 60, 1591;

²¹⁰ a) O. Wallach, *Liebigs Ann.* **1907**, 350, 72; b) W. N. Haworth, W. H. Perkin, O. Wallach, *J. Chem. Soc.* **1913**, 1228.

²¹¹ a) S. Grimme, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, 339, 380; b) F. Furche, R. Ahlrichs, C. Wachsmann, E. Weber, A. Sobanski, F. Vögtle, S. Grimme, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1717; c) S. Grimme, W. Mennicke, F. Vögtle, M. Nieger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 597; d) M. Carnell, S. Grimme, S. D. Peyernimhoff, *Chem. Phys.* **1994**, 179, 385; e) S. Grimme, R. Lammerz, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2081.

Rechenzeit benötigen. Zudem ist aufgrund der Cyclohexenstruktur mit einem großen Substituenten die Population eines der Konformere stark bevorzugt, so daß die Berechnungen auf DFT (aug-SV(p)/BH-LYP)-Niveau mit hoher Sicherheit zu korrekten Ergebnissen führen. In der Tabelle 1.7.3 ist die für enantiomerenreines (*R*)-**216** berechnete Rotationsdispersion (Einträge 1-2) den gemessenen spezifischen Drehwerten von (+)-**216** gegenübergestellt (Eintrag 3). Einzelheiten zu den Berechnungen finden sich im Anhang.

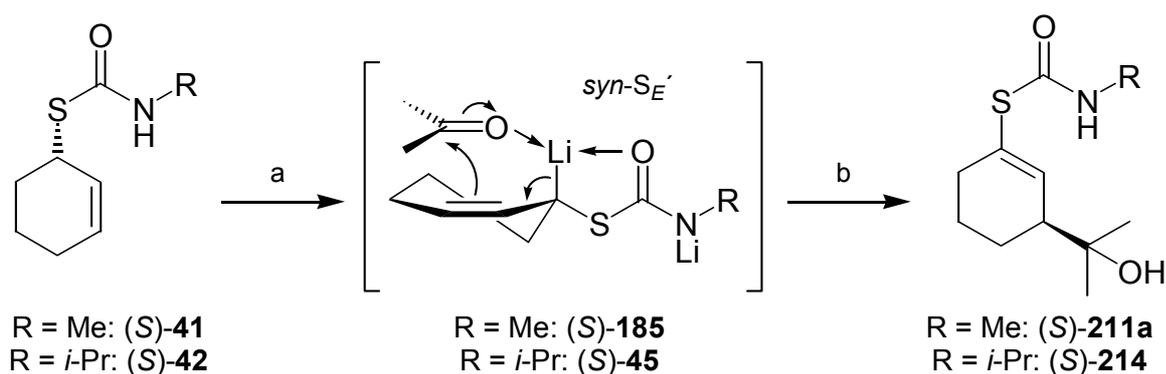
Tabelle 1.7.3: Rotationsdispersion des Alkohols **216** aus DFT (aug-SV(p)/BH-LYP)-Rechnungen für (*R*)-**216** (Eintrag 1 & 2) und Experiment (Eintrag 3).

Eintrag	Konfiguration	Spezifischer Drehwert in ° bei $\lambda =$				
		Na_D	578 nm	546 nm	436 nm	365 nm
1	(<i>R</i>)- 216	-76.3	-79.9	-91.6	-163.9	-276.7
2	(<i>R</i>)- 216 ^a	-24.1	-25.2	-28.9	-51.8	-87.4
3	exp. 216	+24.1	+25.6	+29.1	+53.0	+92.0

a: Werte für 32 % *op* ausgehend von den berechneten Drehwerten für 100 % *op*.

Die Übereinstimmung der berechneten Werte mit den Meßwerten ist bei allen Wellenlängen gut.²¹² Der synthetisierte Alkohol (+)-**216** sollte (*S*)-konfiguriert sein.

Damit erfolgt die Addition des Acetons – und vermutlich auch der anderen Ketone – an die dilithiierten Spezies **45** und **185** von der das Lithiumkation tragenden Seite. Dieser Befund kann im Zusammenhang mit der vollständigen γ -Selektivität der Addition über einen *syn-S_E'*-Mechanismus gedeutet werden. Durch Präkoordination des Carbonylsauerstoffatoms des Ketons an das Lithiumkation wird das nucleophile Carbonylkohlenstoffatom auf der Seite des Lithiumkations an die γ -Position des Allylanions herangeführt (Schema 1.7.7).



Schema 1.7.7: Acetonaddition unter Stereoretention durch Präkoordination. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, THF, -78 °C, 15 min; ii) Aceton, THF, -78 °C; (b) i) HOAc, -78 °C, 10 min; i) NaHCO₃ (aq).

²¹² Für den ausgehend vom Addukt (+)-(*S*)-**214** mit *e.r.* = 81.5 : 18.5 (63 % *ee*) synthetisierten Alkohol (+)-**216** konnte der Enantiomerenüberschuß nicht bestimmt werden. Die lineare Abweichung der berechneten Drehwerte um den Faktor 2 (aus den Rechnungen wird 32 % *op* erhalten) wird ihren Ursprung in der Ungenauigkeit der Berechnungen haben; eine partielle Racemisierung bei der Kreuzkupplung kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

1.7.5 Fazit

Die Addition von Aldehyden und Ketonen an lithiierte *N,N*-Dialkyl- und dilithiierte *N*-Monoalkylmonothiocarbamate verläuft glatt mit (i.d.R.) vollständiger γ -Selektivität.

Aus mäßig enantiomerenangereicherten Ketonaddukten **211** und **212** kristallisiert zuerst das Racemat, was zur Erhöhung der Enantiomerenanreicherung der Produkte ausgenutzt werden kann.

Eine nachfolgende Nickel(0)-katalysierte Kreuzkupplung mit einem GRIGNARD-Reagenz, hier Methylmagnesiumbromid, ist in sehr guten Ausbeuten möglich. Die Kreuzkupplung wurde noch nicht auf andere Produkte übertragen; sie sollte jedoch auch mit den Alkylierungsprodukten möglich sein. Damit ist formal die hoch stereoselektive Einführung einer Methylgruppe in allylischer Position möglich, eine denkbare Lösung für ein bisher nicht zufriedenstellend gelöstes synthetisches Problem.

Diese Kupplung diene zur Synthese eines Naturstoffes, des enantiomerenangereicherten Isoterpineols **216**. Dessen spezifischer Drehwert mit auf DFT (aug-SV(p)/BH-LYP)-Niveau berechneten Werten verglichen wurde. Dadurch gelang der Nachweis des *syn*- S_E' -Verlaufs der Addition der Dianionen **45** und **185** am Keton.

1.8 RACEMATSPALTUNG DURCH METHYLIERUNG DER DIANIONEN RAC-45 UND RAC-185 IN GEGENWART CHIRALER DIAMINE

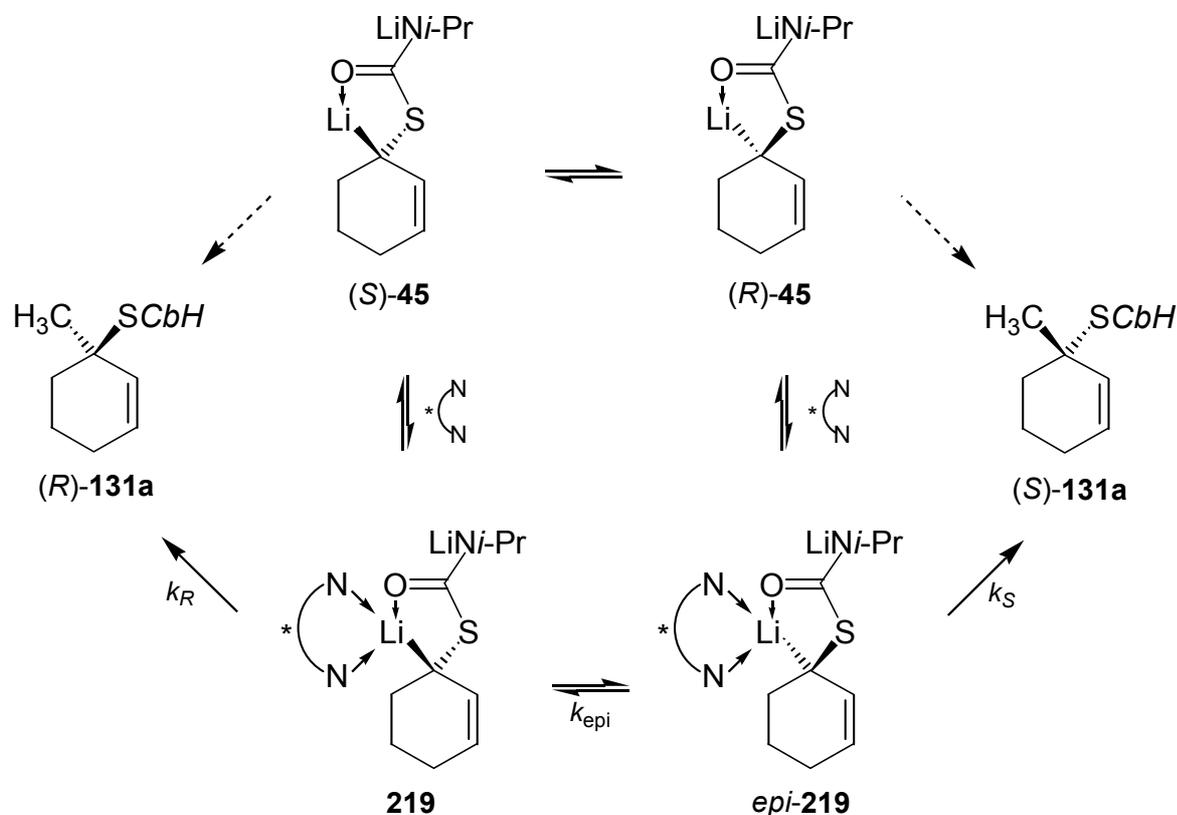
1.8.1 Einleitung

Die *N*-isopropylsubstituierte dianionische Spezies **45** ist in Ether oder in Toluol konfiguratив labil. Dies sollte nach dem gegebenen Modell des Racemisierungsmechanismus um so mehr für die in THF konfiguratив labile analoge *N*-methylsubstituierte Spezies **185** gelten. Auch konfiguratив labile Organolithiumverbindungen können in der stereoselektiven Synthese Verwendung finden. Eines der ersten Beispiele stammt von NOZAKI und NOYORI, die aus der Carboxylierung einer mit (-)-Sparteïn komplexierten konfiguratив labilen Benzyl-lithiumverbindung eine mäßig enantiomerenangereicherte Carbonsäure erhielten.²¹³ Dieses Konzept der Modifikation konfiguratив labiler Organolithiumverbindungen mit enantiomerenreinen Diaminliganden und nachfolgender elektrophiler Substitution der äquilibrierenden oder der ins Gleichgewicht gesetzten diastereomeren Komplexe wurde seitdem vielfach angewandt.²¹⁴

²¹³ H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, *Tetrahedron* **1971**, 27, 905.

²¹⁴ a) A. C. Regan, J. Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 520; b) S. Harvey, P. C. Junk, C. L. Raston, G. Salem, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3134; c) D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 69; d) R. I. Papasergio, B. W. Skelton, P. Twiss, A. H. White, C. L. Raston, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 1161; e) P. Beak, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2516; f) S. Thayumanavan, S. Lee, C. Liu, P. Beak, *ibid.* **1994**, 116, 9755.

Das stereochemische Ergebnis dieser Experimente ist von einer Reihe verschiedener Faktoren abhängig. Für die hier nach diesem Konzept versuchten Methylierungen ergibt sich das in Schema 1.8.1 dargestellte Bild, dort am Dianion **45** ausgeführt.



Schema 1.8.1: Reaktionsschema der Methylierung von *rac*-**45** in Gegenwart chiraler Diamine. Die konkurrierende γ -Substitution ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Die Enantiomere *(R)*-**45** und *(S)*-**45** liegen im Racemat zu gleichen Anteilen vor. Die Methylierung der unkomplexierten Dianionen *(R)*-**45** und *(S)*-**45** führt zu den Produkten *(R)*-**131a** und *(S)*-**131a** in gleichen Anteilen, es wird *rac*-**131a** erhalten. Sobald ein chirales, nicht racemisches Diamin zugegen ist, kann sich durch Komplexierung von *(S)*-**45** der Komplex **219** bilden, aus dem Enantiomer *(R)*-**45** entsteht der diastereomere Komplex *epi*-**219**. Die Komplexe **219** und *epi*-**219** haben als Diastereomere unterschiedlichen Energieinhalt und liegen folglich im Gleichgewicht in unterschiedlicher Menge vor. Es wird vereinfachend angenommen, daß der Grad der Stereospezifität der Methylierung dieser Komplexe **219** und *epi*-**219** gleich dem der Methylierung der unkomplexierten Dianionen *(R)*-**45** und *(S)*-**45** ist und die Methylierung den gleichen stereochemischen Verlauf folgt. Damit wird aus dem Komplex **219** das Produkt *(R)*-**131a** und aus dem Komplex *epi*-**219** das Produkt *(S)*-**131a** erhalten.

Wann werden also die Produkte *(R)*-**131a** und *(S)*-**131a** in verschiedenen Mengen gebildet, also ein Enantiomerenüberschuß erhalten? Die Komplexierungskonstanten sollten möglichst hoch sein, und (oder) die Reaktivität der Komplexe **219** und *epi*-**219** sollte deutlich über der

der unkomplexierten Dianionen (*R*)-**45** und (*S*)-**45** liegen. So wird die Bildung von *rac*-**131a** aus den unkomplexierten Dianionen unterdrückt.

Soweit dies gegeben ist, werden zwei Szenarien der elektrophilen Substitution möglich:

- I) Im einen Fall ist die Methylierung deutlich schneller als die Epimerisierung der beiden Komplexe **219** und *epi*-**219** ($k_S \sim k_R > k_{epi}$). Dann gibt das im Produkt **131a** gemessene Enantiomerenverhältnis die Gleichgewichtslage der diastereomeren Komplexe wieder (dies ist eine thermodynamische Racematspaltung; diese Situation kann als ein „nicht-Curtin-Hammett-Fall“ bezeichnet werden).
- II) Im anderen Grenzfall ist die Epimerisierung der Komplexe **219** und *epi*-**219** schneller als die elektrophile Substitution (z.B. führt $k_{epi} \gg k_S > k_R$ zu (*S*)-**131a**). Damit wird die im Produkt **131a** gemessene Enantiomerenanreicherung durch das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten der Bildung von (*R*)-**131a** und (*S*)-**131a** bestimmt (dies ist eine dynamisch kinetische Racematspaltung; diese Situation kann als ein „Curtin-Hammett-Fall“ bezeichnet werden).²¹⁵

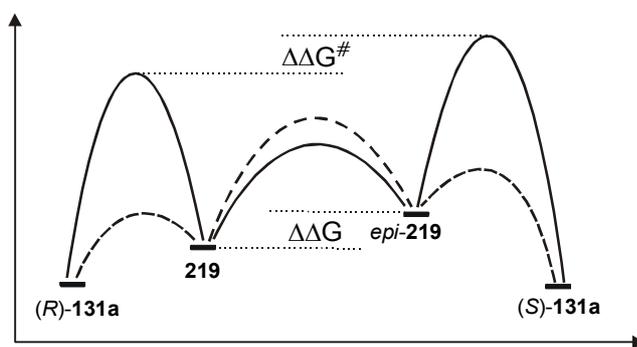


Abbildung 1.8.1: Energieprofil bei der Methylierung. Curtin-Hammett: Durchgezogene Linien; nicht-Curtin-Hammett: Gestrichelte Linien.

Für die Spezies **185** gilt selbstverständlich das gleiche.

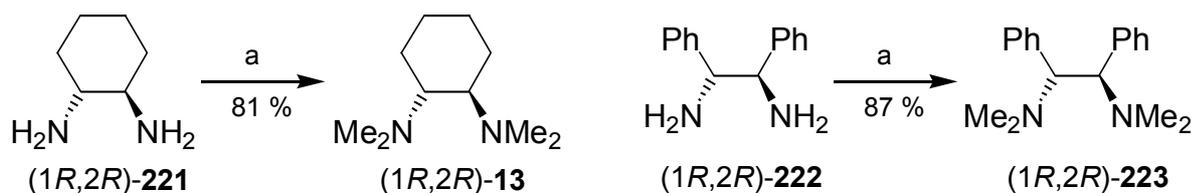
1.8.2 Synthese der Diamine

Verwendet wurde (–)-Sparteine ((–)-**7**), das aus seinem Sulfat freigesetzt und gereinigt wurde. Die eingesetzten Bisdimethylaminverbindungen (*1R,2R*)-**13**^{216,217a} und (*1R,2R*)-**223**²¹⁷ wurden durch Permethylierung der kommerziell erhältlichen Diamine (*1R,2R*)-**221** und (*1R,2R*)-**222** gewonnen (Schema 1.8.2).

²¹⁵ In Betracht zu ziehen ist noch die selten auftretende Racematspaltung durch Umwandlung zweiter Art; siehe R. Kuhn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1932**, 65, 49. Ein Beispiel ist die enantioselektive (–)-Sparteine-induzierte Homoaldolreaktion (Ref. 195).

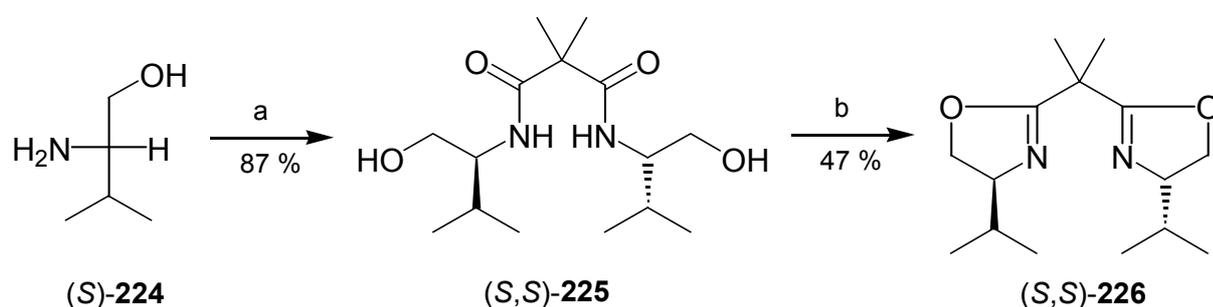
²¹⁶ J. F. Remenar, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5567.

²¹⁷ a) S. C. Benson, P. Cai, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5335; b) M. Shindo, K. Koga, T. Tomioka, *ibid.* **1998**, 63, 9351.



Schema 1.8.2: Darstellung der Liganden (1*R*,2*R*)-13 und (1*R*,2*R*)-223. (a) HCHO, HCOOH, 100 °C, 30 h.

Das Bisoxazolin (*S,S*)-226 wurde aus (*S*)-Valinol ((*S*)-224) hergestellt. In der ersten Stufe erfolgte die Diamidbildung mit Dimethylmalonsäuredichlorid in 87 %iger Ausbeute.²¹⁸ Das Diamid (*S,S*)-225 wurde über das *in situ* gebildete Ditosylat zum Bisoxazolin (*S,S*)-226 cyclisiert und dieses durch Chromatographie in 47 %iger Ausbeute isoliert (Schema 1.8.3).



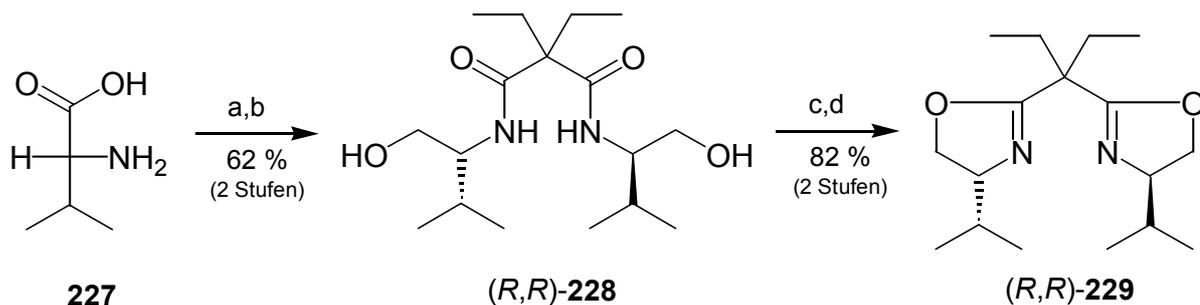
Schema 1.8.3: Synthese des Bisoxazolins (*S,S*)-226. (a) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, dann 2,2-Dimethylmalonsäuredichlorid, RT, 1 h; ii) NH₄Cl (aq); (b) i) Et₃N, DMAP, TsCl, CH₂Cl₂, RT, 38 h; ii) NH₄Cl (aq).

Das Bisoxazolin (*R,R*)-229 stellte man ausgehend von D-Valin (227) dar. Die Reduktion der Aminosäure zu (*R*)-Valinol ((*R*)-224) erfolgte mit Natriumborhydrid/Iod nach MEYERS in 75 %iger Ausbeute.²¹⁹ Aus der Kondensation mit Diethylmalonsäuredichlorid wurde das Carbonsäureamid (*R,R*)-228 in 83 %iger Ausbeute gewonnen.²²⁰ Die Cyclisierung dieses Dihydroxydiamids (*R,R*)-228 erfolgt über das korrespondierende Dimesylat unter basischen Bedingungen, wodurch die Zielverbindung (*R,R*)-229 in 82 %iger Ausbeute erhalten wurde (Schema 1.8.4).²²⁰

²¹⁸ K. Behrens, Dissertation, Universität Münster 1997; nach Ref. 220.

²¹⁹ M. C. McKennon, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

²²⁰ S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, A.-M. Faucher, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4884.



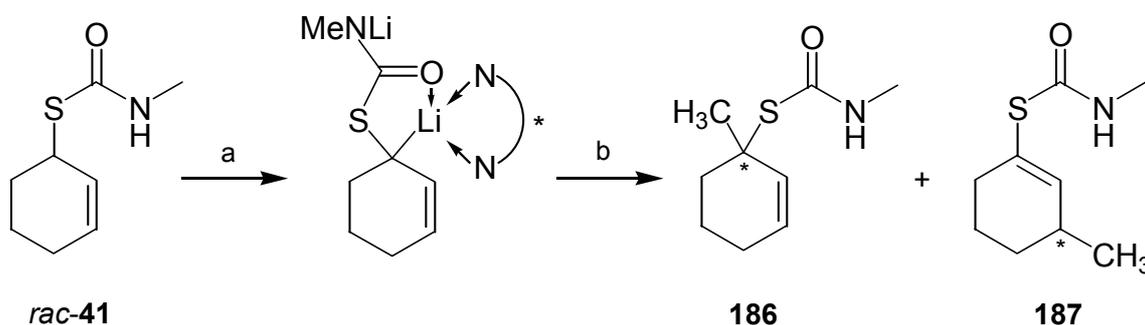
Schema 1.8.4: Synthese des Bisoxazolins *(R,R)*-229. (a) i) NaBH₄, I₂, THF, 0 °C, 1 h, 18 h Rückfluß; ii) MeOH, RT; iii) KOH (aq); (b) i) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, dann 2,2-Diethylmalonsäuredichlorid, RT, 45 min; ii) NH₄Cl (aq); (c) i) Et₃N, MsCl, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h; ii) NH₄Cl (aq); (d) NaOH, MeOH, H₂O, Rückfluß, 3 h.

1.8.3 Methylierung der *N*-Monoalkylmonothiocarbamate

Die *N*-Monoalkylmonothiocarbamate *rac*-41 und *rac*-42 wurden mit 2.5 Äquiv. *sec*-Butyllithium in Gegenwart von 2.5 Äquiv. eines der beschriebenen chiralen, nicht racemischen Diamine unter Standardbedingungen in Toluol (4 h Metallierungsdauer) und in Ether (1 h Metallierungsdauer) lithiiert und mit Methyljodid alkyliert. Die Ergebnisse der Methylierungen von *rac*-41 sind in Tabelle 1.8.1 wiedergegeben, die der Methylierungen von *rac*-42 finden sich in Tabelle 1.8.2.

1.8.3.1 Methylierungen von *rac*-41

Aus den Methylierungen von *rac*-41 werden die Produkte **186** und **187** erhalten (Schema 1.8.5). Das hier nicht abgebildete Doppelbindungsisomer **215** des Edukts **41** wird maximal mit 7 % Ausbeute gefunden (charakterisiert in Kap. 2.7.9.1).



Schema 1.8.5: Produkte der Methylierung von *rac*-41 in Gegenwart chiraler Diamine. (a) Diamin, *sec*-Butyllithium, Toluol oder Ether, -78 °C, 1-4 h; (b) i) MeI, Ether oder Toluol, -78 °C, 12-18 h; ii) HOAc, Ether, -78 °C, 15 min; iii) NaHCO₃ (aq), 0 °C.

Tabelle 1.8.1: Methylierungen von *rac*-**41** unter Racematspaltung.

Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. Ligand #	Äquiv. <i>s</i> -BuLi	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten [%], ^b <i>ee</i> [%] (Konfig.) ^b			
						186 { α -Me}	187 { γ -Me}	41 { α -H}	215 { γ -H}
1	Et ₂ O ^c	2.5 (-)- 7	2.4	60	1.4 (15)	20, ^d 18 (<i>S</i>)	7, ^d 16 (<i>R</i>)	5, ^d 1 (<i>R</i>)	< 1 ^d
2	Toluol	2.6 (-)- 7	2.5	225	1.5 (18)	18, ^d 24 (<i>S</i>)	23, ^d 13 (<i>R</i>)	5 (17), ^d 2 (<i>R</i>)	1
3	Et ₂ O ^e	2.8 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.6	60	1.6 (18)	44, 22 (<i>R</i>)	< 1	2, 2 (<i>R</i>)	0
4	Toluol	2.7 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.5	255	1.5 (14)	16, <i>rac</i>	< 1	5, 2 (<i>S</i>)	0
5	Et ₂ O	2.6 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.3	75	1.2 (16)	6, n.b.	2, n.b.	83, n.b.	2
6	Toluol	2.5 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.3	240	1.2 (13)	2, n.b.	0	92, <i>rac</i>	0
7	Et ₂ O	3.1 (<i>S,S</i>)- 226	2.4	75	1.4 (12)	50, 27 (<i>R</i>)	2, n.b.	20, 5 (<i>S</i>)	7
8	Toluol	2.6 (<i>S,S</i>)- 226	2.4	255	1.4 (12)	18, 53 (<i>R</i>)	1, n.b.	71, 8 (<i>R</i>)	7

a: *c* = 0.12 mol/L. *b*: Bestimmt durch GC (kalibriert). *c*: *c* = 0.29 mol/L. *d*: Isolierte Ausbeute; GC-Ausbeute (kalibriert) ggf. in Klammern. *e*: *c* = 0.11 mol/L.

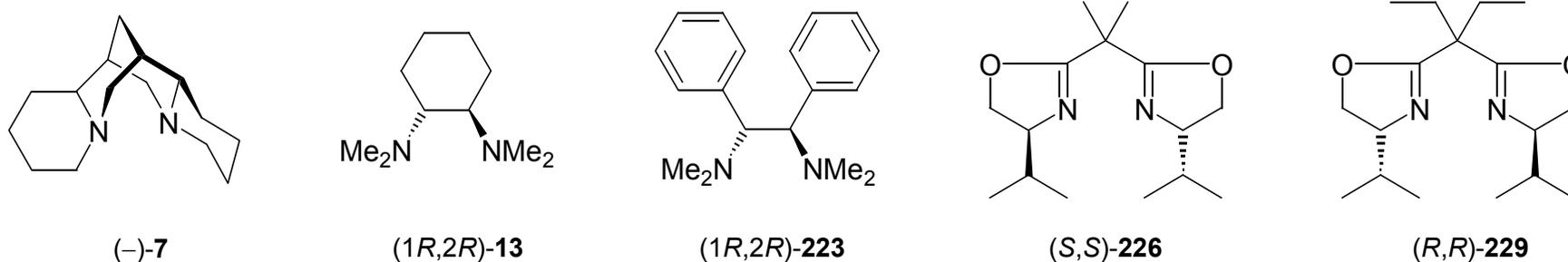


Abbildung 1.8.2: Enantiomerenreine Diaminliganden.

Bei Reaktionsführung in Gegenwart von (-)-**7** wurden in Ether und in Toluol beide regioisomeren Methylierungsprodukte isoliert, wobei in Ether das α -Produkt (*S*)-**186** überwiegt (74 : 26). Die Gesamtausbeuten sind mit 27-41 % mäßig, wobei kaum Edukt **41** oder dessen Doppelbindungsisomer **215** gefunden wird. Die Enantiomerenanreicherungen liegen zwischen *e.r.* = 56.5 : 43.5 (13 % *ee*) und *e.r.* = 62 : 38 (24 % *ee*). Bemerkenswert ist die umgekehrte absolute Konfiguration der regioisomeren Produkte (*S*)-**186** und (*R*)-**187** zueinander. Bei den Methylierungen des enantiomerenangereicherten Dianions **45** wurde immer gleichsinnig konfigurierte Produkte erhalten (Tabelle 1.8.1, Eintrag 1-2).

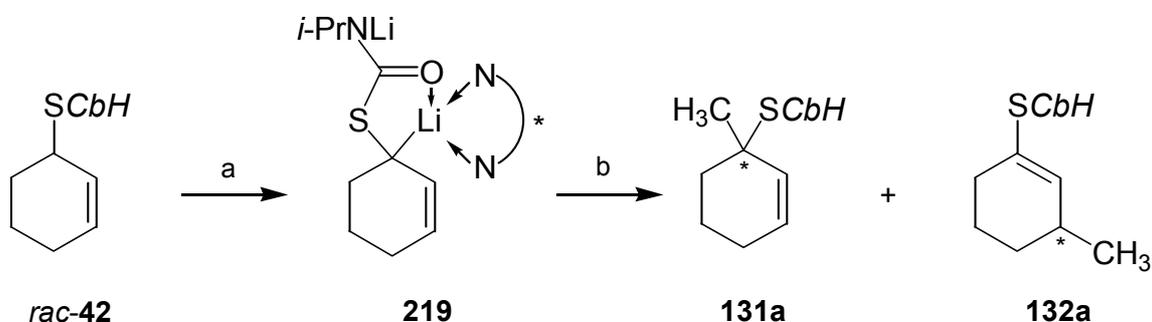
Unter chiraler Modifikation durch (1*R*,2*R*)-**13** wird bei Reaktionsführung in Ether selektiv das α -Produkt (*R*)-**186** in 44 %iger Ausbeute gebildet, der Enantiomerenüberschuß ist mit *e.r.* = 61 : 49 (22 % *ee*) jedoch nur mäßig. In Toluol tritt weitgehend Zersetzung ein, *rac-186* ist mit 16 %iger Ausbeute der Hauptbestandteil des Rohproduktes (Tabelle 1.8.1, Eintrag 3-4).

Das Diamin (1*R*,2*R*)-**223** ist als Ligand für die Methylierung des Thiocarbamates **41** nicht geeignet. Im wesentlichen wurde das Edukt (92 % *rac-41* für Toluol und 83 % für Ether) zurückgewonnen (Tabelle 1.8.1, Eintrag 5-6).

Für die Umsetzungen in Gegenwart des Bisoxazolins (1*S*,2*S*)-**226** wurden in dieser Reihe die höchsten Enantiomerenanreicherungen erhalten. Bei Reaktionsführung in Ether wird das α -Produkt (*R*)-**186** in 50 % mit *e.r.* = 63.5 : 36.5 (27 % *ee*) gebildet, die Enantiomerenanreicherung steigt beim Wechsel zu Toluol auf *e.r.* = 76.5 : 23.5 (53 % *ee*) an, jedoch sinkt die Ausbeute auf 18 % ab. Die Differenz in der Massenbilanz wird für beide Umsetzungen durch zurückgewonnenes Thiocarbamat **41** mit minimalen Enantiomerenanreicherungen weitgehend ausgeglichen (Tabelle 1.8.1, Eintrag 7-8).

1.8.3.2 Methylierungen von *rac-42*

Aus den Methylierungen von *rac-42* werden die Produkte **131a** und **132a** erhalten (Schema 1.8.6). Das Doppelbindungsisomer **117** (Schema 1.5.2) des Edukts **42** wird bei den Umsetzungen in Gegenwart der Bisoxazoline in 5-10 %iger Ausbeute gebildet.



Schema 1.8.6: Produkte der Methylierung von *rac-42* in Gegenwart chiraler Diamine. (a) Diamin, *sec*-Butyllithium, Toluol oder Ether, -78 °C, 1-4 h; (b) i) MeI, Ether oder Toluol, -78 °C, 12-18 h; ii) HOAc, Ether, -78 °C, 15 min; iii) NaHCO₃ (aq), 0 °C.

Die Umsetzungen in Gegenwart von (-)-**7** führten zu hohen Ausbeuten des α -Produkts (*R*)-**131a** (60 bzw. 70 %). Die Enantiomerenanreicherungen sind mit *e.r.* = 54 : 46 (8 % *ee*) bzw. *e.r.* = 52 : 48 (4 % *ee*) ausgesprochen gering (Tabelle 1.8.2, Eintrag 1-2). Bemerkenswert ist hier die Bildung des (*R*)-konfigurierten Produkts, für das analoge *N*-Methyl-substituierte Thiocarbamat *rac*-**41** wurde unter identischen Bedingungen die Methylierung zum (*S*)-konfigurierten Produkt (*S*)-**186** beobachtet.

Die Methylierungen in Gegenwart des Cyclohexandiamins (*1R,2R*)-**13** erfolgten mit ebenfalls hoher α -Selektivität in guten Ausbeuten. Die erhaltenen Enantiomerenanreicherungen sind mit *e.r.* = 53 : 47 (6 % *ee*) bei Reaktionsführung in Ether (60 % Ausbeute) und *e.r.* = 57 : 43 (14 % *ee*) in Toluol (54 % Ausbeute) gering (Tabelle 1.8.2, Eintrag 3-4).

Die Reaktionsführung in Gegenwart des Diamins (*1R,2R*)-**223** in Ether führte zu *rac*-**131a** in 49 %iger Ausbeute. Dies zeigt, daß das Diamin (*1R,2R*)-**223** die Lithiierung mit *sec*-Butyllithium unterstützt, als chiraler Induktor hier aber ungeeignet ist. In Toluol wurde keine Umsetzung gefunden (Tabelle 1.8.2, Eintrag 5-6).

Das Bisoxazolin (*1S,2S*)-**226** führte in dieser Serie – wie für das Thiocarbamat *rac*-**41** zuvor – zu den höchsten Enantiomerenanreicherungen. Bei Reaktionsführung in Ether wurde (*R*)-**131a** mit *e.r.* = 79.5 : 20.5 (59 % *ee*) erhalten (bei 14 %iger Ausbeute), der Enantiomerenüberschuß bei Umsetzung in Toluol ist mit *e.r.* = 65.5 : 34.5 (31 % *ee*) geringer (bei 9 %iger Ausbeute). Die regioisomeren Produkte (*R*)-**131a** und **132a** werden in etwa gleichen Anteilen gebildet. Der Hauptbestandteil der isolierten Rohprodukte ist die Ausgangsverbindung **42** (Tabelle 1.8.2, Eintrag 7-8).

Eine leichte Modifikation in der Substitution der Methylenbrücke des Bisoxazolins zum Liganden (*1R,2R*)-**229** führte zu einer Verringerung der Ausbeute (6 %) und der Enantiomerenanreicherung des Produkts (*S*)-**131a** auf *e.r.* = 60 : 20 (40 % *ee*) (Tabelle 1.8.2, Eintrag 9). Die hier bestimmte Stereoselektivität der Methylierung in γ -Position zu (*R*)-**132a** ist um den Faktor drei geringer (14 % *ee*) als die der Alkylierung in α -Position zu (*S*)-**131a**. Die Präkomplexierung des Butyllithiums mit dem Liganden (*1R,2R*)-**229** steigerte die Ausbeuten deutlich, die Enantiomerenanreicherung ging für (*S*)-**131a** auf *e.r.* = 65 : 35 (30 % *ee*) leicht zurück, stieg für (*R*)-**132a** jedoch auf *e.r.* = 60.5 : 39.5 (21 % *ee*) an (Tabelle 1.8.2, Eintrag 10).

Tabelle 1.8.2: Methylierungen von *rac*-**42** unter Racematspaltung.

Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. Ligand #	Äquiv. <i>s</i> -BuLi	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten [%], ^c <i>ee</i> [%] (Konfig.) ^b			
						131a { α -Me}	132a { γ -Me}	42 { α -H}	117 { γ -H}
1	Et ₂ O	2.6 (-)- 7	2.5	270	1.5 (16)	60, 8 (<i>R</i>)	0	33, 3 (<i>R</i>)	0
2	Toluol	2.7 (-)- 7	2.5	225	1.5 (18)	70, 4 (<i>R</i>)	0	13, n.b.	0
3	Et ₂ O	2.5 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.4	60	1.5 (18)	60, 6 (<i>R</i>)	<1 ^b	2, n.b.	0
4	Toluol	2.7 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.5	255	1.5 (14)	54, 14 (<i>S</i>)	<1 ^b	10, 8 (<i>S</i>)	0
5	Et ₂ O	2.5 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.4	75	1.4 (16)	49, <i>rac</i>	7, <1 (<i>S</i>)	28, 1 (<i>R</i>)	2 ^b
6	Toluol	2.5 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.4	270	1.4 (13)	<1 ^b	<1 ^b	>98, ^b n.b.	<1 ^b
7	Et ₂ O	2.6 (<i>S,S</i>)- 226	2.4	75	1.4 (14)	14, ^b 59 (<i>R</i>)	10, ^b n.b.	44, ^b 10 (<i>S</i>)	10 ^b
8	Toluol	2.6 (<i>S,S</i>)- 226	2.4	255	1.4 (10)	9, ^b 31 (<i>R</i>)	7, ^b n.b.	78, ^b <i>rac</i>	5 ^b
9	Et ₂ O	2.6 (<i>R,R</i>)- 229	2.5 <i>t</i> -BuLi	60	1.6 (14)	6, 40 (<i>S</i>)	33, 14 (<i>R</i>)	39 (51), 17 (<i>S</i>)	6
10 ^d	Et ₂ O	2.5 (<i>R,R</i>)- 229	2.4 <i>t</i> -BuLi	60	1.4 (14)	15 (33), 30 (<i>S</i>)	32 (42), 21 (<i>R</i>)	10, 19 (<i>S</i>)	10

a: *c* = 0.10 mol/L. *b*: Bestimmt durch GC (kalibriert). *c*: Isolierte Ausbeute; GC-Ausbeute (kalibriert) ggf. in Klammern. *d*: Dieses Experiment wurde parallel zu Eintrag 9 geführt. Dabei wurde der Ligand (*R,R*)-**229** in 60 % des Lösungsmittels vorgelegt und die Lösung des *tert*-Butyllithiums bei -78 °C zugetropft. Nach 60 min wurde die Lösung des Thiocarbamates *rac*-**42** in 40 % des Lösungsmittels injiziert.

1.8.4 Fazit

Die Methylierung der Thiocarbamate *rac*-**41** und *rac*-**42** in Gegenwart enantiomerenreiner Diamine ist möglich. Unter den fünf untersuchten Liganden führten die Bisoxazoline (1*S*,2*S*)-**226** und (1*R*,2*R*)-**229** zu den höchsten Enantiomerenanreicherungen: Für (*R*)-**186** bis zu *e.r.* = 76.5 : 23.5 (53 % *ee*), für (*R*)-**131a** bis zu *e.r.* = 79.5 : 20.5 (59 % *ee*). Sobald gute Enantiomerenanreicherungen erzielt wurden, waren die Ausbeuten jedoch gering. Schon die geringe strukturelle Änderung des Bisoxazolins (1*S*,2*S*)-**226** zum Bisoxazolin (1*R*,2*R*)-**229** veränderte die Regio- und Stereospezifität der Methylierung.

Daß in den ausgeführten Experimenten Enantiomerenanreicherungen erhalten wurden zeigt, daß zumindest ein Teil des Produktes **131a** (bzw. **186**) über die Komplexe der Dianionen **45** (bzw. **185**) mit den chiralen Diaminen gebildet wurde. Wie groß dieser Anteil ist, und ob hier thermodynamische oder kinetische Racematspaltung vorliegt, müßte für jedes einzelne Komplexpaar durch eine Serie von Experimenten geklärt werden. Aufgrund der bestenfalls mäßigen Enantiomerenanreicherungen wurden solche Experimente nicht ausgeführt.

Möglicherweise ist die konfigurative Stabilität der hier mit chiralen Diaminen komplexierten dianionischen Spezies **45** und **185** noch zu groß, um bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine schnelle Einstellung des Epimerengleichgewichts der gebildeten Komplexe zu erhalten.

TORU et al. modifizierten eine konfigurativ labile α -thiosubstituierte Benzylolithiumverbindung mit chiralen Diaminen, und konnten so enantiomerenangereicherte Carbonyladdukte erhalten; die japanische Gruppe konnte jedoch den mechanistischen Ursprung der Racematspaltung nicht zweifelsfrei ergründen.¹⁵⁴

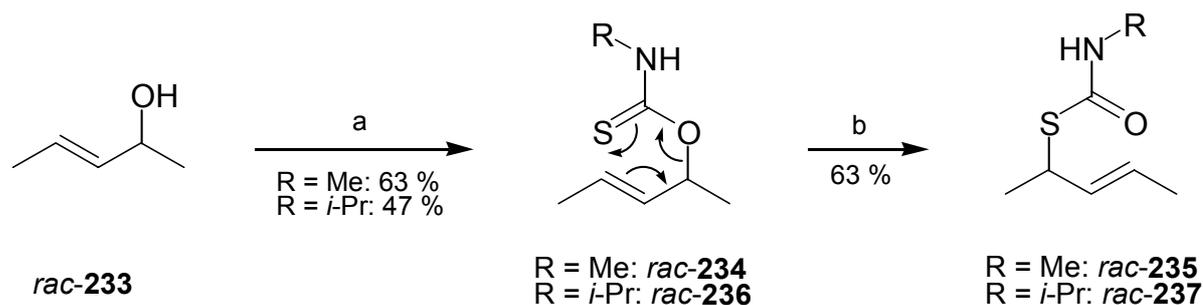
1.9 ACYCLISCHE MONOTHIOCARBAMIDSÄUREALKENYLESTER

Im folgenden wird der synthetische Zugang zu den offenkettigen *sec*-Allylmonothiocarbamaten und deren Verhalten bei der elektrophilen Substitution über deren korrespondierende Allylanionen mit den an den *sec*-Cycloalk-2-enyl-monothiocarbamaten gewonnenen Erkenntnissen verglichen. Die Cycloalk-2-enyl-monothiocarbamate konnten einer Homoaldolreaktion unter Transmetallierung nicht zugänglich gemacht werden, dafür werden sterische Gründe verantwortlich gemacht. Daher wurden die acyclischen Substrate vornehmlich auf ihre Eignung für die Homoaldolreaktion überprüft.

1.9.1 Synthese der acyclischen *sec*-Allylmonothiocarbamate

Die offenkettigen Monothiocarbamidsäure-*S*-ester wurden durch den gleichen synthetischen Zugang wie die Cycloalk-2-enyl-monothiocarbamate zuvor dargestellt:

rac-Pent-3-en-2-ol (*rac*-**233**)²²¹ wurde in THF über sein Natriumalkoholat an Methylisothiocyanat in 63 %iger Ausbeute zu *rac*-**234** bzw. an Isopropylisothiocyanat in 47 %iger Ausbeute zu *rac*-**236** addiert. Die erhaltenen Monothiocarbamidsäure-*O*-ester lagern sich bereits bei Raumtemperatur in die korrespondierenden *rac*-*S*-Ester um, was besonders für das *N*-Methylmonothiocarbamat *rac*-**234** zutrifft. Erhitzen unter Argonatmosphäre vervollständigt die Umlagerung. Die chromatographische Trennung ergab die *N*-Monoalkylmonothiocarbamate *rac*-**235** und *rac*-**237** in jeweils 63 %iger Ausbeute (Schema 1.9.1).



Schema 1.9.1: Synthese der *N*-Monoalkylmonothiocarbamate *rac*-**235** und *rac*-**237**. (a) i) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) MeNCS bzw. *i*-PrNCS, 0 °C, 1 h; iii) NaHCO₃ (aq); (b) ohne Solvens, 110 °C, 3 h.

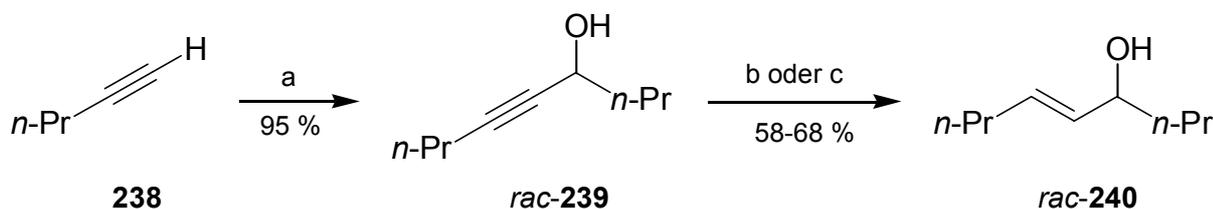
In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren werden für die *O*-Ester durch *E/Z*-Amidisomerie verdoppelte Signalsätze gefunden. In den ¹H-NMR-Spektren der *rac*-*S*-Ester werden, wie auch in denen der Cycloalkenylthiocarbamate, die ⁴*J*-Kopplungen der Vinylprotonen mit Protonen anderer Gruppen über die Doppelbindung hinweg gefunden. Das Molekularionensignal in den EI-Massenspektren ist sehr klein; es tritt aus den Thiocarbamaten mit Leichtigkeit Alkylisocyanat durch eine McLafferty-Umlagerung (retro-En Typ) aus. Die Identität der vier beschriebenen *N*-Monoalkylmonothiocarbamate wird durch alle ermittelten spektroskopischen Daten und korrekte Elementaranalysen unterstützt.

Um Auswirkungen einer verlängerten Alkylkette auf die Ergebnisse der elektrophilen Substitution am zugehörigen Anion prüfen zu können, wurde auch das Non-5-en-4-ylthiocarbamat *rac*-**242** synthetisiert. Die Synthese begann mit der anionischen Addition von Pentin (**238**) an Butyraldehyd in THF bei –78 °C, die nach saurer Aufarbeitung und Destillation zum *rac*-Non-5-in-4-ol (*rac*-**239**) in 95 %iger Ausbeute führte.²²² Nachfolgende partielle Reduktion der Mehrfachbindung des Alkinols *rac*-**239** mit LiAlH₄ in THF oder mit

²²¹ Dargestellt durch Addition von Methylmagnesiumiodid an Crotonaldehyd.

²²² *rac*-Non-5-in-4-ol (*rac*-**239**) wurde auch in Dichlormethan mit Mangandioxid zum korrespondierenden Non-5-in-4-on in 89 %iger Ausbeute oxidiert und nachfolgend einer asymmetrischen Reduktion mit Alpine-Boran® unterworfen. Mit nachfolgender partieller Reduktion der Dreifachbindung des so zugänglichen enantiomerenangereicherten Non-5-in-4-ol (**239**) ist ein Zugang zu den enantiomerenangereicherten Thiocarbamaten geschaffen; die Synthesesequenz zu optisch aktiven Allylthiocarbamaten wurde hier jedoch nicht fortgeführt.

Red-Al ($[(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{AlH}_2]\text{Na}$) in Ether/Toluol bildete *rac*-Non-5-en-4-ol (*rac*-**240**) in 68 %iger bzw. in 58 %iger Ausbeute (Schema 1.9.2).²²³



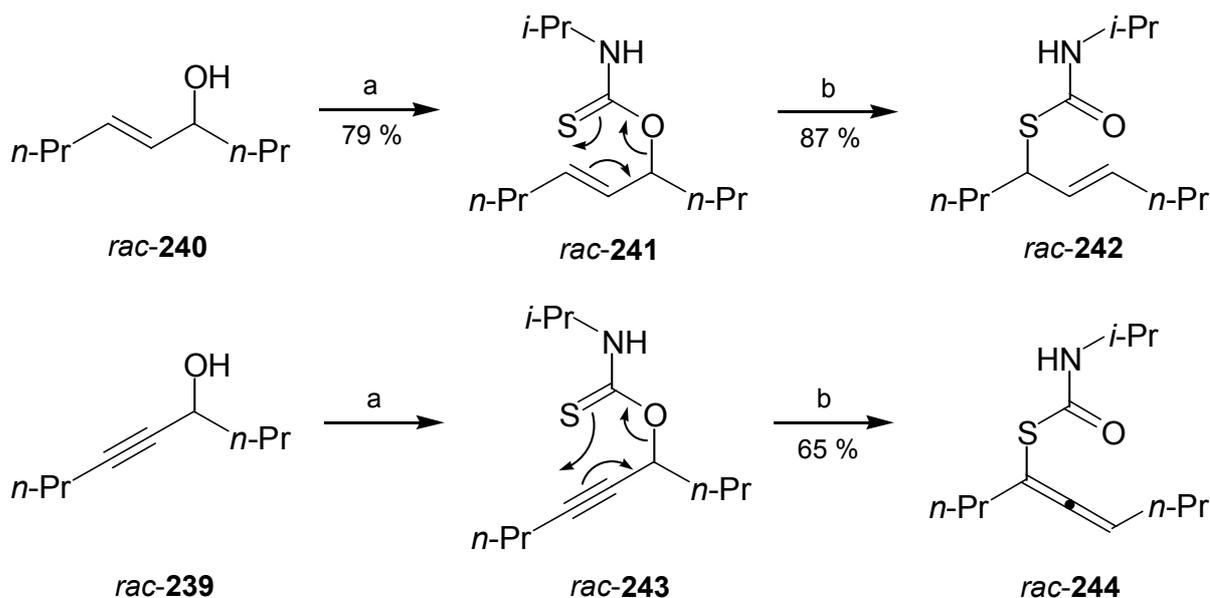
Schema 1.9.2: Synthese von *rac*-Non-5-en-4-ol (*rac*-**240**). (a) i) *n*-Butyllithium, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT} \rightarrow -78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; ii) dann *n*-PrCHO, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, $\rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; iii) NH_4Cl (aq); (b) i) LiAlH_4 , THF, RT, 6 d; ii) HCl (aq): 68 %; (c) i) Red-Al, Ether, RT, 1 d; ii) NH_4Cl (aq): 58 %.

rac-Non-5-en-4-ol (*rac*-**240**), das noch 5 % *rac*-Non-5-en-4-ol (*rac*-**239**) enthielt, wurde in die etablierte Synthese eingeschleust; die Carbamoylierung mit Isopropylisothiocyanat lieferte den Monothiocarbamidsäure-*O*-ester *rac*-**241** in 79 %iger Ausbeute. Darin war auch noch das mitgebildete 2-Alkynylthiocarbamat *rac*-**243** enthalten, konnte jedoch in den NMR-Spektren kaum erkannt werden und fiel auch bei den anderen vorgenommenen Untersuchungen nicht auf. Die thermische Umlagerung erfolgte binnen vier Stunden bei $110\text{ }^\circ\text{C}$. Nach Chromatographie wurden damit 87 % des Monothiocarbamidsäure-*S*-esters *rac*-**242** erhalten. In den NMR-Spektren des gereinigten Produktes konnte kein Hinweis auf das *Z*-Isomer gefunden werden. Durch die Chromatographie an Kieselgel wurde noch ein weiteres Produkt abgetrennt, das als Allenylthiocarbamat *rac*-**244** identifiziert wurde; dies war beim Erhitzen aus dem 2-Alkynylthiocarbamat *rac*-**243** entstanden (Schema 1.9.3).²²⁴ Es wurde für das *N*-Monoalkylmonothiocarbamat *rac*-**244** eine Ausbeute von 65 % über zwei Stufen erreicht. Die Allylthiocarbamate *rac*-**241** und *rac*-**242** wurden vollständig charakterisiert, wobei für die funktionellen Gruppen ähnliche Signale wie in den Pentenylthiocarbamaten (s.o.) gefunden wurden. Den Abschluß der Charakterisierung bildeten korrekte Elementaranalysen. Die für das Allenylthiocarbamat *rac*-**244** erhalten spektroskopischen Daten belegen die vorgeschlagene Struktur. So wird für das zentrische Kohlenstoffatom des Allens im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Signal bei $\delta = 207.5\text{ ppm}$ gefunden. Auch die 5J -Kopplung mit 3.0 Hz über die Allenylgruppe hinweg im ^1H -NMR-Spektrum ist sehr charakteristisch.²²⁵

²²³ Das *Z*-Isomer wurde durch GC in beiden Fällen nicht gefunden, jedoch lagen nach Reduktion mit LiAlH_4 noch 5 % des Alkinols *rac*-**239** neben 95 % des Allylalkohols *rac*-**240** vor.

²²⁴ Nach den bisherigen Erkenntnissen sollte auch für die Umlagerung von enantiomerenangereichertem 2-Alkynylthiocarbamat **243** in das Allenylthiocarbamat **244** ein hoher Chiralitätstransfer gefunden werden. Dies wurde jedoch nicht geprüft.

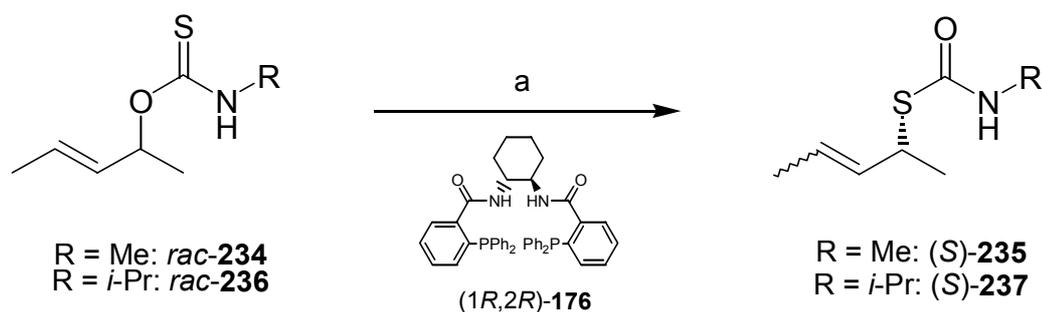
²²⁵ H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 3. Afl., Wiley-VCH, Weinheim 1999.



Schema 1.9.3: Carbamoylierung und Umlagerung des Allylalkohols *rac-240* und des Alkinols *rac-239*. (a) i) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) *i*-PrNCS, 0 °C, 1.5 h; iii) NaHCO₃ (aq); (b) ohne Solvens, 110 °C, 4 h.

1.9.1.1 Umlagerung unter deracemisierender Pd(0)-Katalyse

Die hier mehrfach mit sehr gutem Erfolg durchgeführte Pd(0)-katalysierte Umlagerung von *rac-O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac-40*) zum korrespondierenden Thiocarbamat (*S*)-**41** unter Deracemisierung in Gegenwart des TROST-Liganden (**176**)¹²⁷ nach GAIS et al. sollte lt. Literatur auch auf die Umlagerung des *O*-Esters *rac-234* anzuwenden sein.¹²⁶ Dafür wurden die am Cyclohexenylmonothiocarbamat *rac-40* ermittelten Bedingungen auf das Thiocarbamat *rac-234* und weiterhin noch auf den *O*-Ester *rac-236* angewandt (Schema 1.9.4).



Schema 1.9.4: Palladium(0)-katalysierte Umlagerungen unter Deracemisierung nach GAIS.¹²⁶ (a) 2.5 bzw. 5 mol% Pd₂(dba)₃•CHCl₃, 3.0 bzw. 6.5 mol% (1*R*,2*R*)-**176**, CH₂Cl₂, RT bzw. 50 °C, 3 bzw. 14 d.

Die Umlagerung des *N*-Methylmonothiocarbamates *rac-234* war bei Raumtemperatur nach drei Tagen vollständig, das in 91 % isolierte Produkt (+)-**235** hatte das gleiche *E/Z*-Verhältnis von 95 : 5 wie das Edukt *rac-234*. Die gemessene Enantiomerenanreicherung ist das Thiocarbamat **235** jedoch deutlich geringer als für das Cycloalkenylthiocarbamat (*S*)-**41** (dort

etwa *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) (Tabelle 1.9.1, Eintrag 1). Die Umlagerung des analogen *N*-Isopropylthiocarbamates *rac*-**236** erfolgte, wie bei den Cyclohexenylthiocarbamaten auch, wesentlich langsamer. Die Umsetzung war trotz erhöhter Reaktionstemperatur von 50 °C selbst nach zwei Wochen noch unvollständig. Der Hauptbestandteil des in 68 %iger Ausbeute isolierten Produktes ist das gering enantiomerenangereicherte Thiocarbamat (*E*)-**237**. Bemerkenswert ist die wesentlich höhere Enantiomerenanreicherung des aus der teilweisen Isomerisierung hervorgegangenen doppelbindungsisomeren Thiocarbamates (*Z*)-**237** (Tabelle 1.9.1, Eintrag 2).

Die *E/Z*-Isomere sind chromatographisch nicht trennbar, die *E/Z*-Verhältnisse wurden zusammen mit den Enantiomerenanreicherungen durch GC an chiraler stationärer Phase bestimmt.

Tabelle 1.9.1: Pd(0)-katalysierte deracemisierende Umlagerung der Thiocarbamate *rac*-**234** und *rac*-**236**.

Eintrag	Edukt	Produkt	(<i>E</i>)-(<i>R</i>) ^a	:	(<i>Z</i>)
1	<i>rac</i> - 234	91 % (+)- 235	95 <i>e.r.</i> = 88 : 12 (76 % <i>ee</i>)	:	5 <i>e.r.</i> = 93 : 7 (86 % <i>ee</i>)
2	<i>rac</i> - 236	68 % (+)- 237	90 <i>e.r.</i> = 69 : 31 (38 % <i>ee</i>)	:	10 <i>e.r.</i> = 96 : 4 (92 % <i>ee</i>)

a: Die absolute Konfiguration für das Thiocarbamat **237** wurde in Analogie zur der in Lit. 126 beschriebenen Deracemisierung von *rac*-**234** zu (*R*)-**235** zugeordnet.

1.9.1.2 Fazit

Die Synthese der acyclischen *N*-Monoalkylmonothiocarbamate *rac*-**235** und *rac*-**237** ist analog zu den cyclischen Thiocarbamaten möglich, wenngleich die unoptimierten Ausbeuten geringer sind. Die Synthese des kettenverlängerten *N*-Isopropylmonothiocarbamates *rac*-**241** und dessen Umlagerung in das Thiocarbamat **242** erfolgt mit sehr guten Ausbeuten. Im Rahmen der Arbeiten dazu wurde die Umlagerung des 2-Alkinyllthiocarbamates *rac*-**243** in das 1-Allenylthiocarbamat *rac*-**244** gefunden.

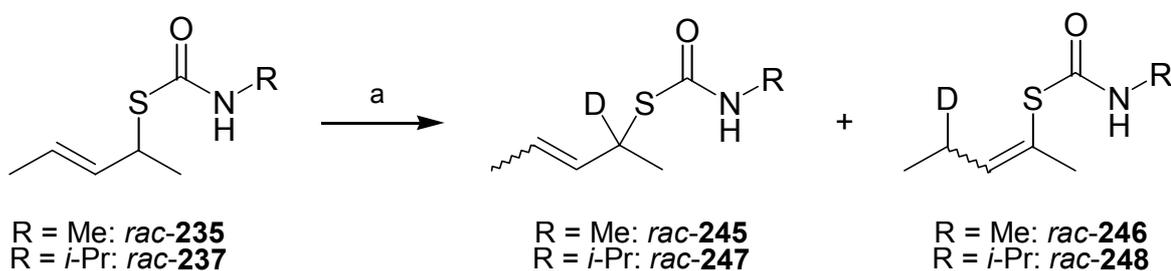
Die Pd(0)-katalysierte Umlagerung der Thiocarbamate *rac*-**234** und *rac*-**236** in Gegenwart des TROST-Liganden (**176**) führt zu deutlich geringeren Enantiomerenanreicherungen als beim Cyclohexenylmonothiocarbamat *rac*-**40**. In beiden Fällen ist die Enantiomerenanreicherung des (*Z*)-Isomers höher.

1.9.2 Lithiierung acyclischer Monothiocarbamidssäurealk-2-enylester

1.9.2.1 Deuterierung der Thiocarbamate *rac*-**235** und *rac*-**237**

Die nach der Lithiierung der Thiocarbamate *rac*-**235** und *rac*-**237** unter Standardbedingungen in THF oder Ether in Gegenwart eines Aminliganden und anschließendem Abfangen mit

Deuteromethanol ermittelten Deuterierungsgrade zeigen, daß die Metallierung – wie für die Cycloalkenylmonothiocarbamate – im hohen Grade erfolgt (Schema 1.9.5).



Schema 1.9.5: Deuterierung der Thiocarbamate *rac-235* ($E/Z = 97 : 3$) und *rac-237* ($E/Z = 95 : 5$). (a) i) TMEDA oder PMDTA, *sec*-Butyllithium, Ether oder THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 5-30 min; ii) MeOD, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min; iii) DOAc, Ether, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min; iv) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Die Deuterierungen des *N*-Methylmonothiocarbamates *rac-235* mit einem E/Z -Verhältnis von $97 : 3$ führen zu den Regioisomeren Produkten *rac-245* und *rac-246*, deren Verhältnis mit $53 : 47$ in Ether und $59 : 41$ in THF kaum von Lösungsmittel abhängt (Tabelle 1.9.2). Für die Umsetzung in Ether wird im geringen Ausmaß die Torsion der Doppelbindung des Allylanions festgestellt, was sich im E/Z -Verhältnis des γ -Produktes *rac-246* von $88 : 12$ ausdrückt (Tabelle 1.9.2, Eintrag 2).

Tabelle 1.9.2: Deuterierungen von *rac-(E)-235* mit $E/Z = 97 : 3$ zu *rac-245* (α) und *rac-246* (γ).

Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. TMEDA	Zeit [min]	Produkte	
				<i>rac-245</i> (E) : (Z) (% D_1) ^b	<i>rac-246</i> (Z) : (E) (% D_1) ^b
1	Et ₂ O	2.5	30	53 97 (88) ^c : 3 (n.b.)	47 88 (100) : 12 (n.b.)
2	THF	2.5	5	59 95 (91) : 5 (n.b.)	41 95 (100) : 5 (n.b.)

a: $c = 0.06\text{ mol/L}$. b: GC-MS-Isotopenmessung. c: 96 % lt. ¹H-NMR.

Die Deuterierungsprodukte *rac-245* und *rac-246* konnten chromatographisch getrennt und einzeln spektroskopisch untersucht werden. Die gefundenen Daten belegen die angenommenen Strukturen, die Deuterierung kann z.B. durch die ¹ J_{CD} -Kopplung in den protonenentkoppelten ¹³C-NMR-Spektren erkannt werden. Für das Thiocarbamat **245** wird ein deuteriumgekoppeltes Triplet bei $\delta = 41.8\text{ ppm}$ gefunden (¹ $J_{\text{CD}} = 20.9\text{ Hz}$), für das *rac-S*-Enolthiocarbamat **246** findet man das Triplet bei $\delta = 22.6\text{ ppm}$ (¹ $J_{\text{CD}} = 19.6\text{ Hz}$).

Für die Deuterierungen des *N*-Isopropylmonothiocarbamates *rac-237* mit einem E/Z -Verhältnis von $95 : 5$ wird unter den für *rac-235* angewandten Bedingungen eine deutliche γ -Präferenz mit $22 : 78$ (*rac-247* α zu *rac-248* γ) in Ether und mit $19 : 81$ in THF gefunden

(Tabelle 1.9.3, Einträge 1-2). Zudem tritt hier etwas deutlicher als bei *rac-235* *E/Z*-Isomerisierung ein, was besonders für Ether als Solvens gilt; der gefundene Anteil an doppelbindungsisomeren Produkten ist hier zu groß, um allein durch die fehlende Isomerenreinheit des Edukts *rac-237* erklärt werden zu können.

Bemerkenswert ist die Verschiebung des Regioisomerenverhältnisses zugunsten des α -Produkts *rac-247* beim Austausch von TMEDA gegen PMDTA, zudem wird die *E/Z*-Isomerisierung weitgehend unterdrückt (Tabelle 1.9.3, Eintrag 3).

Tabelle 1.9.3: Deuterierungen von *rac-(E)-237* mit *E/Z* = 95 : 5 zu *rac-247* (α) und *rac-248* (γ).

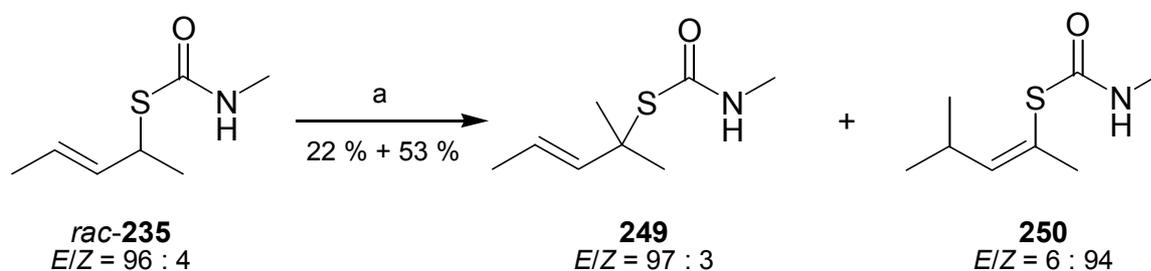
Eintrag	Solvens ^a	Äquiv. Ligand	Zeit [min]	Produkte	
				<i>rac-247</i> (<i>E</i>) : (<i>Z</i>) (% D ₁) ^b	: <i>rac-248</i> (<i>Z</i>) : (<i>E</i>) (% D ₁) ^b
1	Et ₂ O	2.5 TMEDA	30	22 73 (84) : 27 (9)	: 78 69 (100) : 31 (100)
2	THF	2.5 TMEDA	10	19 69 (28) : 29 (21)	: 81 97 (91) : 3 (n.b.)
3	THF	2.5 PMDTA	10	57 91 (80) : 9 (n.b.)	: 43 98 (95) : 2 (n.b.)

a: *c* = 0.05 mol/L. *b*: GC-MS-Isotopenmessung.

1.9.2.2 Methylierung des lithiierten Thiocarbamates *rac-235*

Die an den Cycloalk-2-enylmonothiocarbamaten intensiv untersuchte Methylierung folgte, nachdem durch die Deuterierungen geeignete Lithiierungsbedingungen gefunden waren.

Die Methylierung der dianionischen Spezies des Thiocarbamates *rac-235* mit Methyljodid in Ether führte zu den trennbaren Regioisomeren **249** (in 22 %) und **250** (in 53 %iger Ausbeute) (Schema 1.9.6).



Schema 1.9.6: Methylierung des Thiocarbamates *rac-235*. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, -78 °C, 1 h; ii) MeI, Ether, -78 °C, 15 h; iii) HOAc, Ether, -78 °C, 10 min; iv) NaHCO₃ (aq), 0 °C.

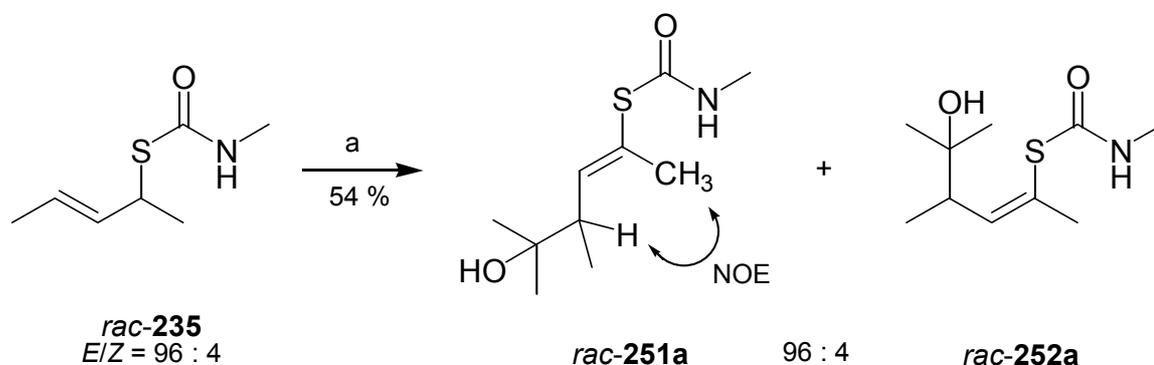
Das *E/Z*-Verhältnis der Produkte **249** und **250** spiegelt das des Edukts *rac-235* gut wieder. Das Regioisomerenverhältnis von 29 : 71 zeigt eine höhere γ -Präferenz als das der

Deuterierung. Dieser Trend ist beim Cyclohexenylthiocarbamat **42** gerade umgekehrt. Die Produkte wurden eingehend charakterisiert, so wird z.B. in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die eingeführte Methylgruppe jeweils mit der geminalen Methylgruppe zusammen als Signal der Intensität 6H gefunden, als Singulett bei $\delta = 1.53$ ppm für **249** bzw. Dublett bei $\delta = 0.98$ ppm für **250**; eine korrekte Elementaranalyse wurde erhalten.

1.9.2.3 Homoaldoladdition mit den lithiierten Thiocarbamaten *rac*-**235** und *rac*-**237**

Die Methylierung nach glatter Lithiierung des offenkettigen *N*-Monoalkylmonothiocarbamates **235** verläuft, wie bei den Cycloalkenylmonothiocarbamaten auch, mit sehr guten Ausbeuten. Ausgehend von den acyclischen Thiocarbamaten **235** und **237** treten in einer diastereoselektiven Homoaldolreaktion eines Allyltitanthiocarbamates über einen cyclischen Übergangszustand keine anellierte Ringe auf, wie sie für die gleiche Reaktion mit Cycloalkenylthiocarbamaten durchlaufen werden müssen. Daher wurde untersucht, ob mit den Thiocarbamaten **235** und **237** eine diastereoselektive Thio-Homoaldolreaktion entwickelt werden kann.

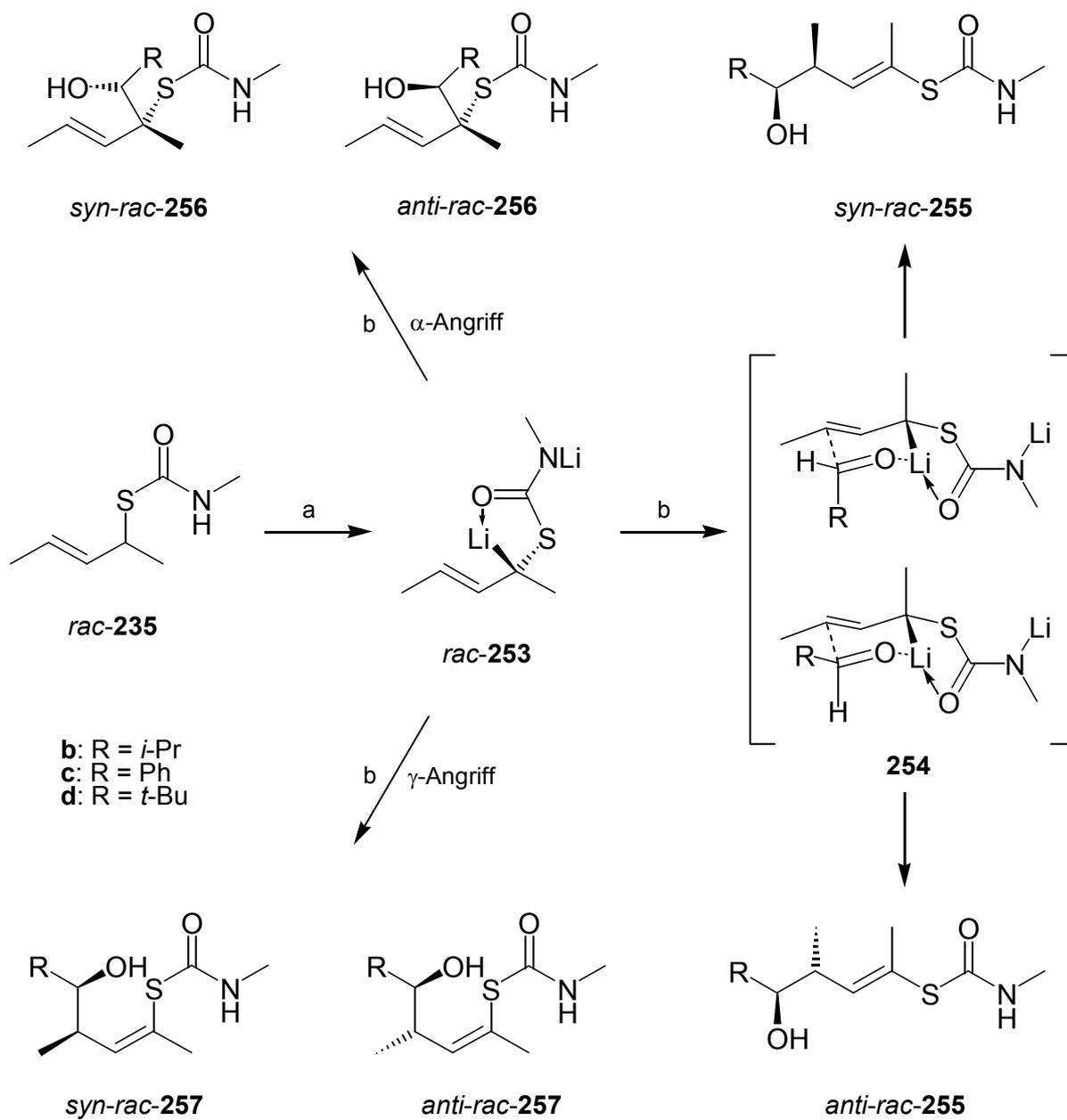
Im ersten Versuch wurde Aceton an das Dianion des Thiocarbamates *rac*-**235** addiert. Die gebildeten *E/Z*-isomeren Addukte *rac*-**251a** und *rac*-**252a** konnten chromatographisch getrennt werden und fielen in einer Gesamtausbeute von 54 % an (Schema 1.9.7).



Schema 1.9.7: Addition von Aceton an das dilithiierte Thiocarbamat *rac*-**235**. (a) i) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, -78 °C, 1 h; ii) Aceton, Ether, -78 °C, 15 h; iii) HOAc, Ether, -78 °C, 10 min; iv) NaHCO_3 (aq), 0 °C.

Das *E/Z*-Verhältnis des Edukts *rac*-**235** wird im Produktverhältnis gut wiedergegeben (Tabelle 1.9.4, Eintrag 1). Die Doppelbindungsgeometrie wurde hier durch NMR-NOE-Messungen belegt.

Bei der Addition von Aldehyden an die dianionische Spezies *rac*-**253** werden die *E/Z*-isomeren Addukte jeweils als Paar von *syn*- und *anti*-Diastereomeren gebildet. Hinzukommen können weiterhin die α -Addukte *rac*-**256** (hier wurde nur das *E*-Isomer von *rac*-**256** gefunden); diese Produkte gibt Schema 1.9.8 wieder.



Schema 1.9.8: Stereochemischer Verlauf der Aldehydaddition an lithiiertes Thiocarbamat *rac-235*. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; (b) i) RCHO, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 14-16 h; ii) HOAc, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die Ergebnisse verschiedener Additionen sind in Tabelle 1.9.4 zusammengefaßt und im folgenden näher erörtert.

Tabelle 1.9.4: Addition von Aceton oder Aldehyden an die Thiocarbamate *rac*-**235** und *rac*-**237**.

Eintrag ^a	Edukt	Äquiv. RR'CO	Zeit [h]	Ausbeute	Verhältnisse	Isolierte Produkte, R_F , $^3J_{H,H}$
1	<i>rac</i> - 235	1.5 Aceton	15	54 %	94 : 6 <i>E/Z</i>	251a , ^b 0.27 ^c 252a , 0.20 ^c
2	<i>rac</i> - 235	1.5 <i>i</i> -PrCHO	16	15 %	22 : 78 <i>syn/anti</i>	<i>syn</i> - 255b , 0.24, ^d 5.9 Hz <i>anti</i> - 255b , 0.41, ^d 8.0 Hz
3	<i>rac</i> - 235	5 PhCHO	14	70 %	17 α , 48 : 52 <i>syn/anti</i> 83 γ , 50 : 50 <i>syn/anti</i>	<i>syn/anti</i> - 256c (α), 0.16 ^c <i>syn/anti</i> - 255c ^b (γ), 0.10, ^c <i>syn</i> : 6.7 Hz, <i>anti</i> : 8.5 Hz
4	<i>rac</i> - 235	5 <i>t</i> -BuCHO	16	71 %	56 <i>E</i> , 80 : 20 <i>syn/anti</i> 44 <i>Z</i> , 39 : 61 <i>syn/anti</i>	<i>syn</i> - 255d , ^{b,e} 0.11, ^c 2.1 Hz <i>anti</i> - 255d , ^b 0.20, ^c 2.1 Hz <i>syn</i> - 257d , ^b 0.30, ^c 5.7 Hz <i>anti</i> - 257d , ^b 0.39, ^c 5.3 Hz
5	<i>rac</i> - 237	5 PhCHO	16	53 %	49 : 51 <i>syn/anti</i>	<i>syn</i> - 259c , ^b 0.22, ^c 4.7 Hz <i>anti</i> - 259c , 0.27, ^c 8.7 Hz

a: Deprotonierung mit 2.5 Äquiv. *sec*-Butyllithium in Gegenwart von 2.5 Äquiv. TMEDA in Ether über 1-1.5 h. b: Doppelbindungsgeometrie belegt durch NMR-NOE-Messungen. c: In E/PE = 1 : 1. d: In Ether. e: Struktur belegt durch Röntgenkristallstrukturanalyse.

Die Addition von Isobutyraldehyd an *rac*-**235** führt γ -selektiv zu den chromatographisch getrennten diastereomeren Addukten *syn-rac*-**255b** und *anti-rac*-**255b** mit einem *syn/anti*-Verhältnis von 22 : 78. Bei der Addition von Isobutyraldehyd an das Dianion *rac*-**45** des Thiocarbamates *rac*-**42** wurde ein Verhältnis von 55 : 45 gefunden (Kap. 1.7.1). Das nach der Hydroxyalkylierung von *rac*-**235** bestimmte *syn/anti*-Verhältnis von *d.r.* = 22 : 78 (54 % *de*) weist darauf hin, daß durch das Fehlen der konformativen Einschränkungen des Sechsrings im Substrat eher der sesselartige Übergangszustand **254** angenommen werden kann, was die Diastereoselektivität entscheidend verbessert (Tabelle 1.9.4, Eintrag 2). Die große Carbamoylthiogruppe steht äquatorial und legt die Konformation des Sessels fest. Der Isopropylrest des Aldehyds orientiert sich, um einer 1,3-Allylspannung auszuweichen,²²⁶ vornehmlich pseudoäquatorial, was zum Addukt *anti*-**255b** führt (Schema 1.9.8).

Mit Aceton und Isobutyraldehyd war die Addition unvollständig, es wurde durch Reprotonierung Edukt und das unter Allylinversion gebildete Pent-2-en-2-ylthiocarbamat **258** (das auch vollständig charakterisiert wurde; siehe Kap. 2.10.1.1) erhalten. Daher erfolgte eine Umsetzung von *rac*-**235** mit einem Überschuß des reaktiven, nicht enolisierbaren Benzaldehyd. Sie führte hier zur Bildung des α -Addukts *rac*-**256c** in 12 %iger Ausbeute. Das

²²⁶ R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

γ -Addukt *rac-255c* wurde in 58 %iger Ausbeute isoliert, die Doppelbindungsgeometrie ist durch NMR-NOE-Experimente gesichert (Abbildung 1.9.1). Die Diastereomeren *syn*- und *anti-rac-255c* wurden in gleicher Menge gebildet (Tabelle 1.9.4, Eintrag 3).

Ebenfalls in der Tabelle aufgeführt ist die analoge Addition von Benzaldehyd an das lithiierte *N*-Isopropylmonothiocarbamat *rac-237*. Hier wird, wohl aus sterischen Gründen, kein α -Addukt gebildet; das Diastereomerenverhältnis des in 53 %iger Ausbeute erhaltenen Addukts *rac-259c* beträgt *d.r.* = 51 : 49 (Abbildung 1.9.1; Tabelle 1.9.4, Eintrag 5).

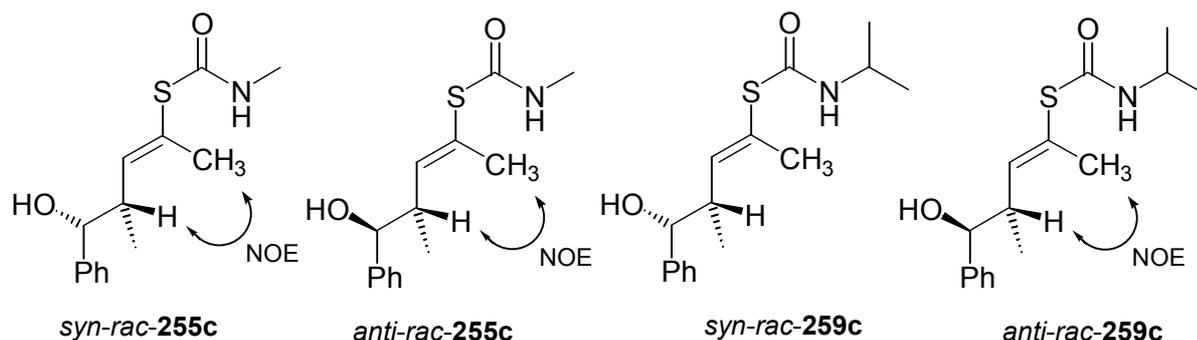


Abbildung 1.9.1: Benzaldehydaddukte der Thiocarbamate *rac-235* (*rac-255*) und *rac-257* (*rac-259*).

Der sterische Anspruch des Pivalinaldehyds sollte die Addition an *rac-235* in α -Position unterdrücken und im Falle des sesselartigen Übergangszustands **254** für eine hohe Diastereoselektivität sorgen. Für das mit 40 %iger Ausbeute gewonnene *E*-konfigurierte Addukt *rac-255d* wurde mit *d.r.* = 80 : 20 (*syn/anti*) ein deutlicher Diastereomerenüberschuß zugunsten des *syn*-Diastereomers festgestellt; dies spricht für die Bevorzugung eines offenkettigen Reaktionsverlaufes aufgrund sterischer Abstoßungen. Die Diastereomere *syn*- und *anti-rac-255d* wurden durch Chromatographie an Kieselgel getrennt. Bemerkenswert ist hier die Bildung der *Z*-isomeren Addukte *syn*- und *anti-rac-257d* mit zusammen 31 %iger Ausbeute. Deren Diastereomerenverhältnis wurde durch chromatographische Trennung zu *d.r.* = 39 : 61 (*syn/anti*) bestimmt (Tabelle 1.9.4, Eintrag 4).²²⁷

Vom Addukt *syn-rac-255d* konnte die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls erhalten werden. Daraus kann die Doppelbindungsgeometrie und die *anti*-Anordnung der Methyl- und Hydroxygruppe zweifelsfrei entnommen werden (Abbildung 1.9.2, oben).

²²⁷ Alle aufgenommenen NMR-Spektren zeigen in CDCl_3 zwei Spezies, wohingegen in Gegenwart von Spuren Ethylacetat oder bei Messungen in Aceton nur eine Spezies beobachtet wird. Dies wird der Bildung von verschiedenen Konformeren unter Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zugesprochen.

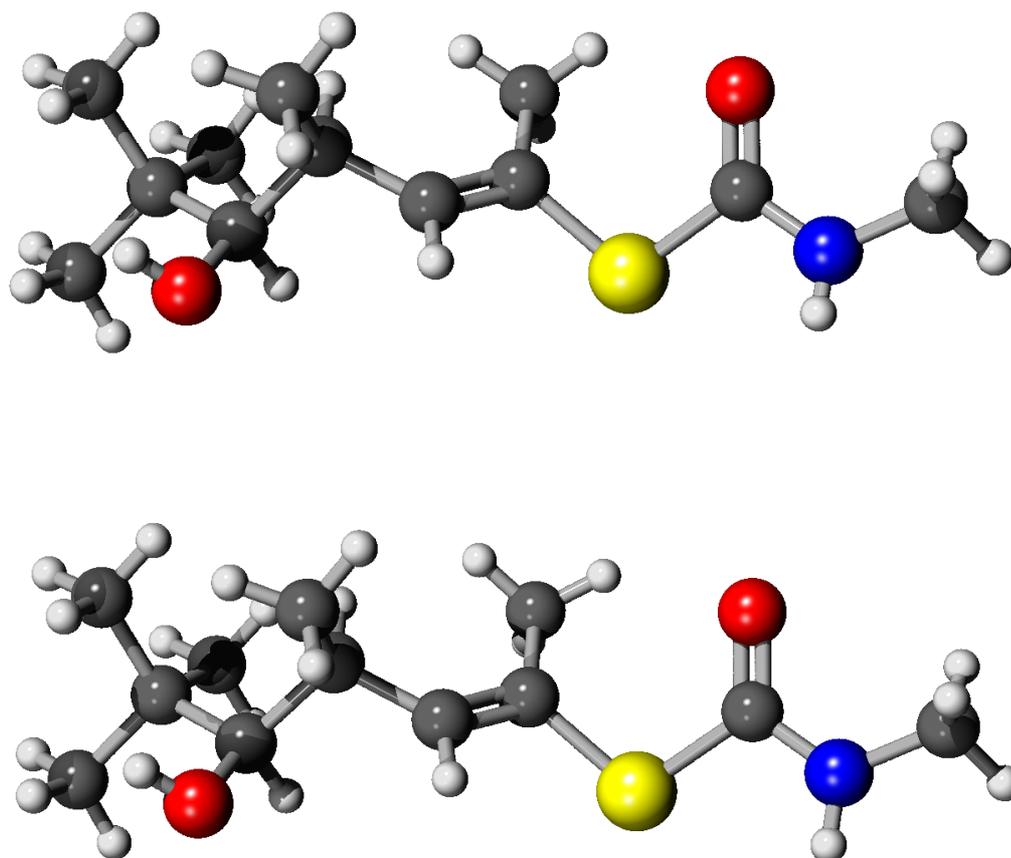
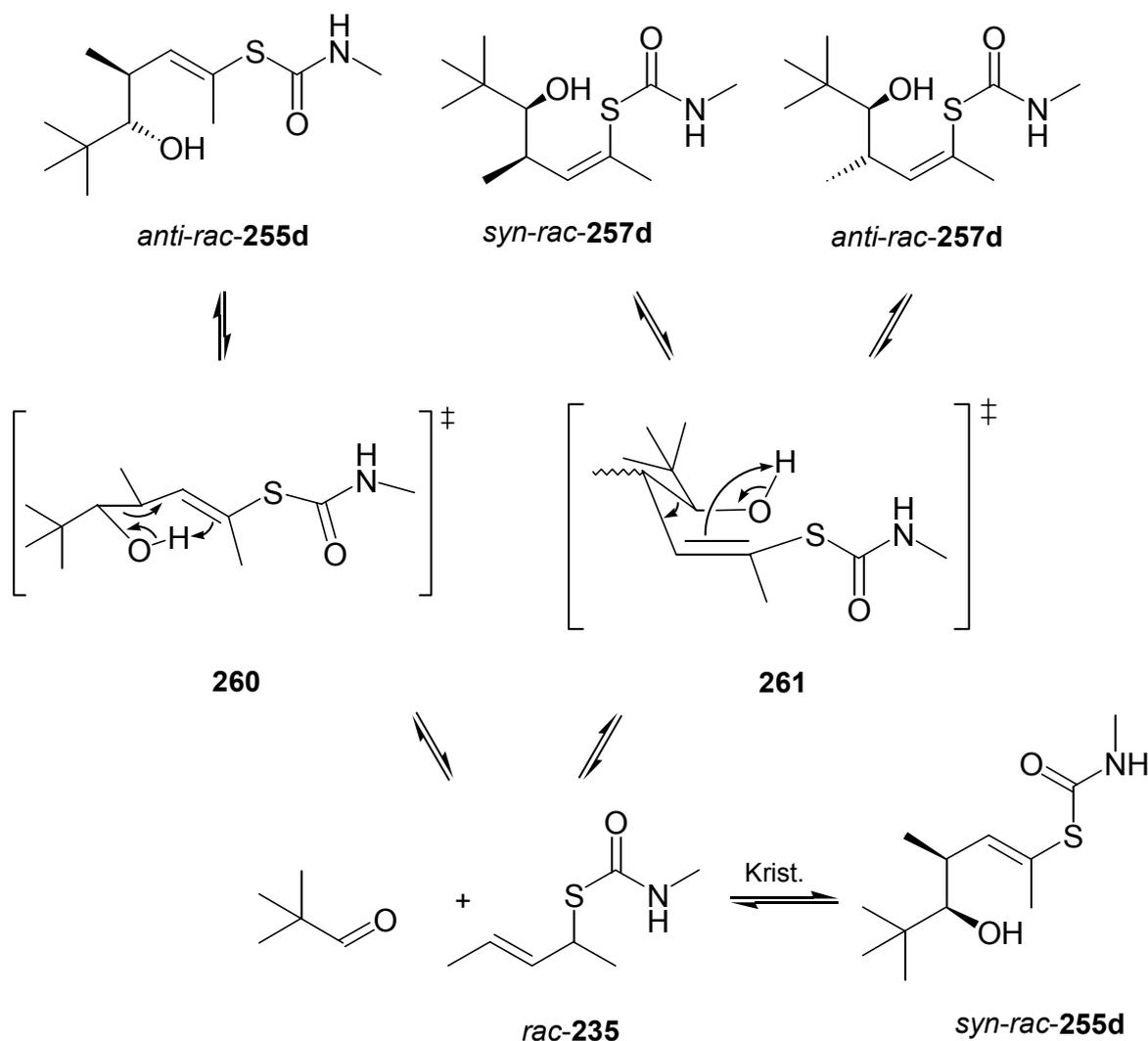


Abbildung 1.9.2: Röntgenstrukturen des Carbonyladduktes *syn-rac-255d*, oben aus der Kristallisation von *syn-rac-255d* und unten aus einem Kristallisationsansatz von *syn-rac-257d* erhalten. Kohlenstoff: grau; Sauerstoff: rot; Schwefel: gelb; Stickstoff: blau; Wasserstoff: hellgrau. Die Kristallstrukturen wurden durch Dr. R. Fröhlich und B. Wibbeling gelöst

Fortgesetzte Bemühungen, auch von den anderen drei einzeln isolierten Stereoisomeren *anti-rac-255d*, *syn-rac-257d* und *anti-rac-257d* Einkristalle zu züchten, führten bei einem Kristallisationsansatz des Adduktes *syn-rac-257d* zum Erfolg; die aus der Kristallisation des *rac-S-(Z)*-Enolthiocarbamates *syn-rac-257d* erhaltene Röntgenkristallstrukturanalyse (Abbildung 1.9.2, unten) zeigt überraschenderweise die gleiche Struktur, die zuvor schon bei der Kristallisation des *rac-S-(E)*-Enolthiocarbamates *syn-rac-255d* erhalten wurde (Abbildung 1.9.2, oben)! Der daraufhin angeschlossene Vergleich der NMR-Spektren und R_F -Werte aller Kristallisationsansätze zeigte, daß alle Proben bei Raumtemperatur unter weitgehend neutralen Bedingungen (Lösungen in Heptan, Pentan, Cyclohexan, Ether, Ethylacetat, Chloroform, Dichlormethan) in das *E*-Enolthiocarbamat *syn-255d* übergegangen waren. Dieses ungewöhnliche Verhalten der Addukte **255d** und **257d** könnte durch eine Retro-En-Reaktion erklärt werden. Dabei wird das Proton der Hydroxygruppe unter Allylinversion in

die α -Position des Aldehydadduktes übertragen und der Pivalinaldehyd freigesetzt.²²⁸ Diese Reaktion verläuft für das *E*-konfigurierte Addukt *anti-rac-255d* über den sesselartigen Übergangszustand **260**, für die *Z*-konfigurierten Addukte *anti-rac-257d* und *syn-rac-257d* kann der bootförmige Übergangszustand **261** angenommen werden. Die Umkehrung dieser Reaktion führt zurück zu dem Pivalinaldehyd-Addukten; dabei bildet das *syn-rac-255d*-Isomer vermutlich die energetisch günstigste Kristallpackung aus, so daß dieses Diastereomer daher durch die Kristallisation selektiv gebildet wird (Schema 1.9.9).

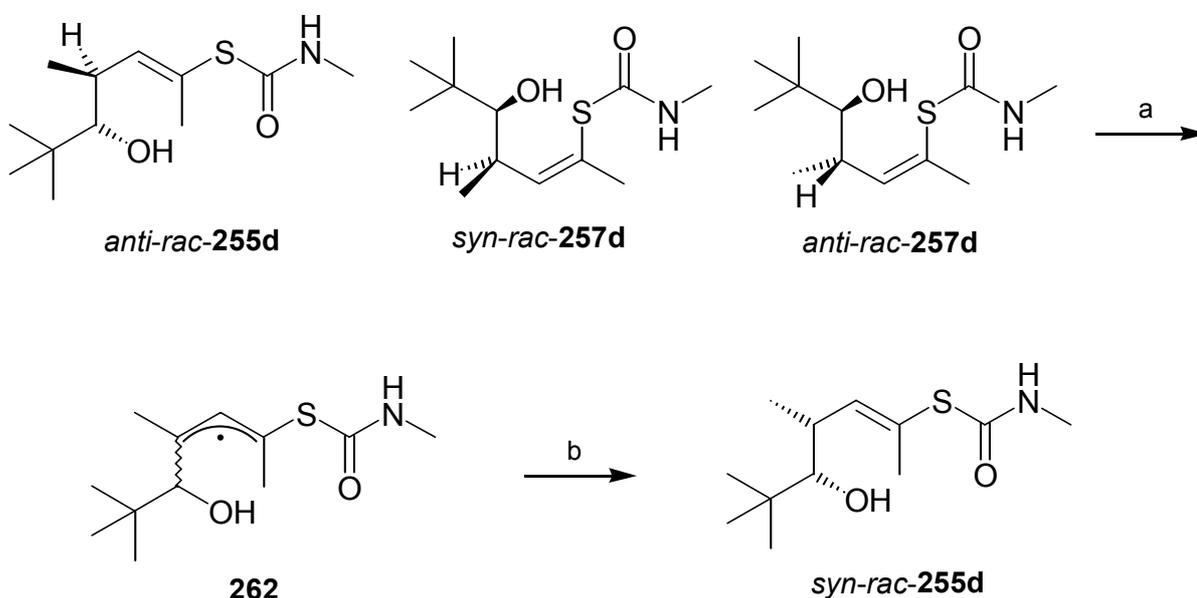


Schema 1.9.9: Retro-En-Reaktion als hypothetischer Isomerisierungsmechanismus der Pivalinaldehyd-Addukte.

Es wurde auf verschiedene Weise versucht, diesen Prozeß an neu hergestellten Proben der Addukte zu beschleunigen. Dies gelang ebensowenig, wie eine direkte Addition von Pivalinaldehyd an das Thiocarbamat *rac-235* unter Katalyse durch $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$, $\text{ClTi}(i\text{-PrO})_3$, Pyridinium-*para*-toluolsulfonat, Et_3N , Trifluoressigsäure oder $\text{Ln}(\text{OTf})_3$.

²²⁸ Diese Fragmentierung tritt für alle Carbonyladdukte bei den massenspektroskopischen Untersuchungen mit großer Leichtigkeit ein.

Da sich Pivalinaldehyd unter verhältnismäßig milden Bedingungen nicht an das Thiocarbamat *rac*-**235** addieren ließ, wird auch ein radikalischer Mechanismus für die Isomerisierung in Betracht gezogen. Da die Kristallisationen nicht lückenlos unter Schutzgas durchgeführt wurden, kann der Luftsauerstoff zur Radikalbildung geführt haben. Das Allylproton kann aufgrund der Mesomerie- und Heteroatomstabilisierung des entstehenden Radikals **262** leicht abstrahiert werden.²²⁹ Das Radikal **262** ist nicht konfiguratativ stabil und eine Torsion der Doppelbindung ist leicht möglich. Durch Übertragung eines Wasserstoffradikals auf die Spezies **162** kann jedes der möglichen vier Diastereomeren *syn*- und *anti-rac*-**255d** und *syn*- und *anti-rac*-**257d** entstehen; vermutlich bildet das *syn-rac*-**255d**-Isomer die energetisch günstigste Kristallpackung aus und wird daher durch Kristallisation angereichert (Schema 1.9.10).



Schema 1.9.10: Isomerisierung der Pivalinaldehyd-Addukte über ein radikalisches Intermediat. (a) – H[•]; (b) + H[•] unter Kristallisation.

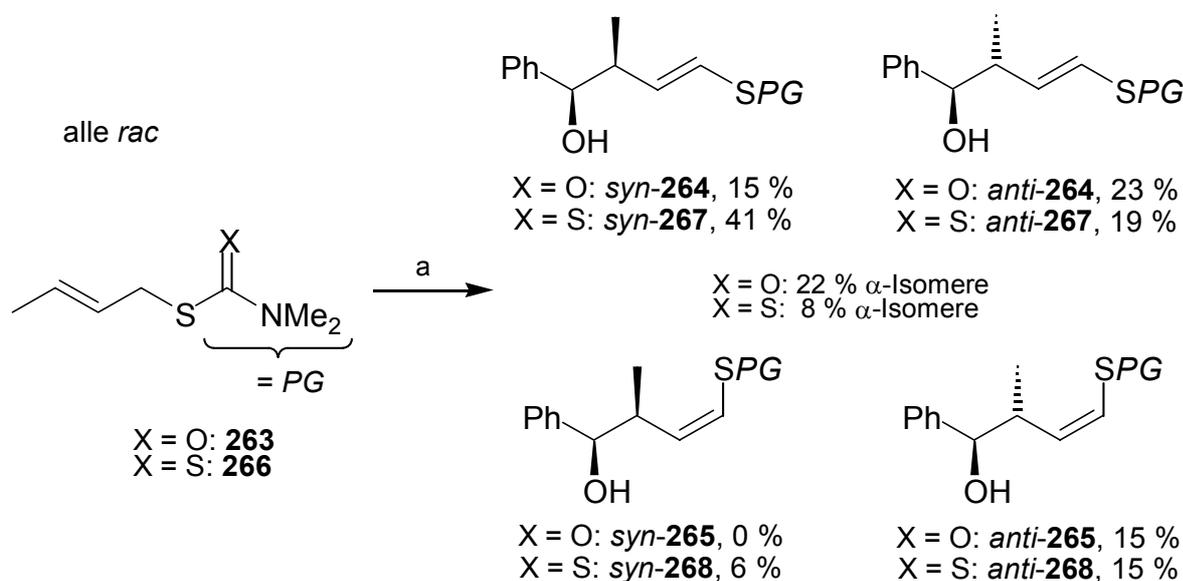
Die Konfigurationen der Pivalinaldehyd-Addukte wurden auf der Kristallstruktur für *syn-rac*-**255d** aufbauend durch NMR-NOE-Experimente an diastereomerenreinen Proben zugeordnet. Die gleiche Anzahl und ähnliche Intensität von NOEs wurden für *syn*-**257d** und ein weiteres Diastereomer gefunden; dieses Diastereomer muß somit *anti*-**257d** sein. Bei der Chromatographie wurde *anti*-**257d** vor *syn*-**257d** eluiert; diese Reihenfolge wird auch für die Aldehydaddukte *syn/anti-rac*-**255b** und *syn/anti-rac*-**259c** gefunden. Die *syn/anti*-Zuordnung der Diastereomere *syn*- und *anti*-**255d** erfolgte daher in Analogie über ihre Retentionsfaktoren

²²⁹ Vergleiche dazu Ref. 153.

auf Kieselgel: Das bei der chromatographischen Trennung zuerst eluierte Diastereomer sollte *anti*-**255d** sein.²³⁰

Die *syn*- und *anti*-Zuordnung für die Addukte *rac*-**255b** und *rac*-**259c** wurde auch nach den Eluationsfolgen bei der Chromatographie getroffen. Diese Zuordnung wird durch den Vergleich der Kopplungskonstanten der Protonen an der neu gebildeten Bindung unterstützt: für die *anti*-Addukte werden im Vergleich mit den *syn*-Addukten immer die größeren $H, H\text{-}^3J$ -Kopplungskonstanten gefunden. Diese Kopplungskonstanten sind in Tabelle 1.9.4 mit aufgeführt.

Die Zuordnung mit Hilfe der $H, H\text{-}^3J$ -Kopplungskonstanten steht auch mit von HOPPE et al.²³¹ und HAYASHI et al.²³² veröffentlichten Ergebnissen im Einklang. Die Gruppe von HOPPE addierte Benzaldehyd an das lithiierte Crotylmonothiocarbamat **263**, HAYASHI et al. verwendeten in der gleichen Reaktionssequenz das Crotyldithiocarbamat **266** (Schema 1.9.11). Die vier Addukte *syn/anti-rac*-**267** und *syn/anti-rac*-**268** wurden nach deren Trennung mit bekannten β -Hydroxysterne korreliert. Für die *anti*-Addukte des Crotyldithiocarbamates **266** wurde eine deutlich größere $H, H\text{-}^3J$ -Kopplungskonstante als für die *syn*-Addukte angegeben.²³² Dies trifft auch auf die Addukte des Crotylmonothiocarbamates **263** zu.



Schema 1.9.11: HOPPE'S (**263**)²³¹ und HAYASHI'S (**266**)²³² Homoaldolreaktion an Thiocarbamaten. (a) i) LDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) PhCHO, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $-90\text{ }^\circ\text{C}$; iii) NH_4Cl (aq).

²³⁰ Für die *syn/anti*-Zuordnung diastereomerer Aldehydaddukte wurde der Polaritätsunterschied gelegentlich herangezogen; siehe a) M. T. Reetz, M. T. Drews, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141; b) B. Landmann, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 331.

²³¹ D. Hoppe, R. Hanko, A. Brönneke, F. Lichtenberg, E. v. Hülsen, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2822.

²³² T. Hayashi, N. Fujitaka, T. Oishi, T. Takeshima, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 303.

Die mit den Thiocarbamaten *rac*-**264**, *rac*-**265**, *rac*-**267** und *rac*-**268** erhaltenen Produkte wären als erste Beispiele einer Homoaldolreaktion zu werten gewesen, wenn die Hydrolyse der *rac*-*S*-Enolthiocarbamate gelungen wäre.^{231,232} Die basische Hydrolyse der in dieser Arbeit untersuchten *N*-Monoalkylmonothiocarbamate gelingt mit großer Leichtigkeit (vgl. z.B. Schema 1.6.10).

Es wurden Versuche zur diastereoselektiven Homoaldolreaktion unter Transmetallierung auf Titan unternommen. Diese führt für Carbamate (bisher nicht Thiocarbamate) selbst mit hochreaktiven Aldehyden über einen geordneten sesselartigen ZIMMERMANN-TRAXLER-Übergangszustand¹⁹³ zur hochdiastereomerenreinen Homoaldoladdukten.^{194,195} Tatsächlich gelang auch mit den Monothiocarbamaten *rac*-**235** und *rac*-**237** eine solche Homoaldolreaktion über eine Allyltitanspezies mit isolierten Ausbeuten um 70 %. Dabei wurden die Diastereomerenverhältnisse deutlich verbessert, jedoch traten neue Isomere in den Spektren auf. Vermutlich ist die intermediäre Allyltitanspezies bezüglich ihrer Doppelbindung nicht torsionsstabil. Die Homoaldolreaktion mit *S*-Allylthiocarbamaten kann durchaus zu einer selektiven Synthesemethode ausgebaut werden; in dieser Arbeit wurden die Untersuchungen dazu jedoch nach einigen weiteren Versuchen eingestellt.

1.9.2.4 Fazit

Die Pent-3-en-2-ylmonothiocarbamate **235** und **237** können in gleicher Weise wie die Cycloalkenylmonothiocarbamate lithiiert und elektrophil substituiert werden. Die Methylierung erfolgt bevorzugt in γ -Position, was noch mehr für die Addition von Aceton oder verschiedener Aldehyde gilt. Das stereochemische Ergebnis der Aldehydaddition ist von der Reaktivität und dem sterischen Anspruch des jeweiligen Aldehyds abhängig, was auf den Wechsel zwischen offenkettigen und cyclischen sesselförmigen Übergangszuständen hinweist. Die vier chromatographisch trennbaren γ -Produkte der Pivalinaldehydaddition *syn*- und *anti*-**255d** und *syn*- und *anti*-**257d** epimerisierten bei Kristallisationsansätzen unter neutralen Bedingungen bei Raumtemperatur alle zum *syn*-(*E*)-Diastereomer *syn*-**255d**. Der Mechanismus dieser Isomerisierung ist noch unbekannt, eine Retro-En-Reaktion und ein radikalischer Verlauf wurden formuliert.

1.10 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Synthese, die Eigenschaften und die Reaktionsweise von α -Thio-substituierten Allyllithiumverbindungen untersucht. Das zuerst untersuchte *S*-Allylmonothiocarbat **42** wurde unter Berücksichtigung der an den α -Thio-substituierten Lithiumcarbanionpaaren (*S*)-**15** und (*S*)-**18** durchgeführten Untersuchungen entworfen, in enantiomerenangereicherter Form synthetisiert und nachfolgend eingehend untersucht (Abbildung 1.10.1). Die gewonnenen Erkenntnisse wurde durch die Variation der Deprotonierungsvorstufen (**41**, **167** und **196**, Abbildung 1.10.1) erweitert und eine Hypothese für den Racemisierungsmechanismus aufgestellt. Das erste hoehenantiomerenangereicherte α -thiosubstituierte Allyllithiumcarbanionpaar wurde gefunden (**45**) und durch weitere Beispiele ergänzt (**170** und **199**) und dadurch die Zahl der bekannten konfigurationsstabilen α -Thioalkyllithiumverbindungen mehr als verdoppelt (Abbildung 1.10.2, Schema 1.10.9). Eine Reihe enantiospezifischer elektrophiler Substitutionen mit Stereospezifitäten von bis zu 100 % wurden ausgeführt und die erhaltenen Substitutionsprodukte zur Aufklärung des stereochemischen Verlaufs ihrer Bildung weiter modifiziert. Dabei wurde auch der Naturstoff **216** durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung (Schema 1.10.8) synthetisiert.

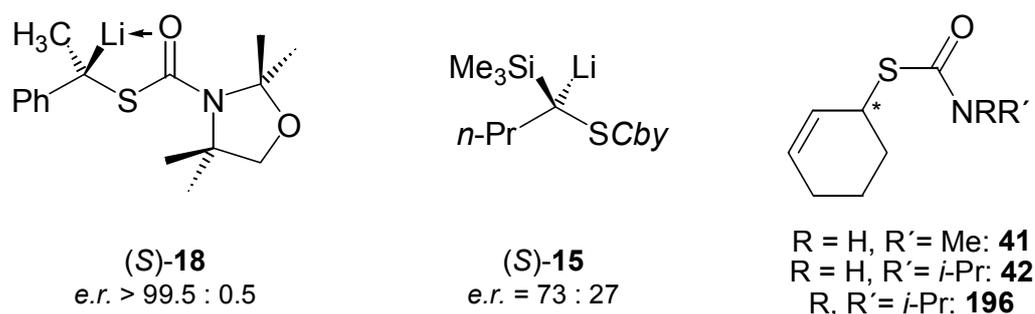
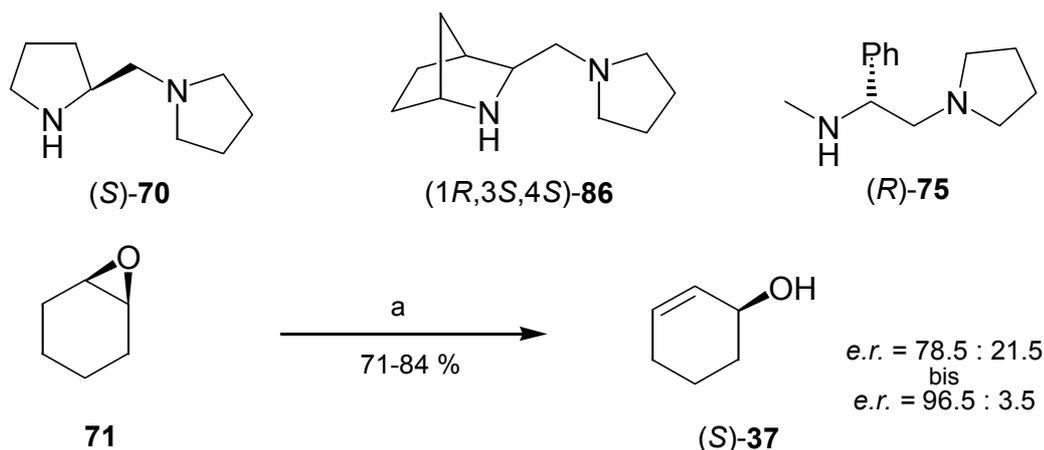


Abbildung 1.10.1: Lithierte Thiocarbamate und Deprotonierungsvorstufen.

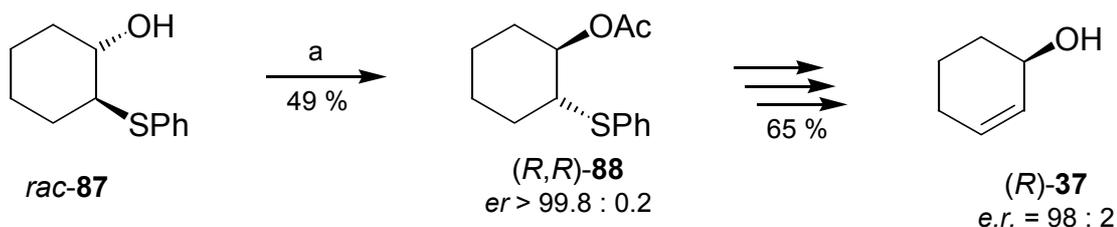
Wichtig für die Auswahl der zuerst untersuchten *S*-Allyl-*N*-monoalkylmonothiocarbamate war die im Vergleich zu den bekannten Substraten (*S*)-**10** und (*S*)-**17** leichte Abspaltung der Thiolschutzgruppe unter verschiedenen, ausgesprochen milden Reaktionsbedingungen. Die Doppelbindung ist grundlegender Bestandteil der Synthesestrategie und eröffnet zudem die Möglichkeit diverser Folgereaktionen.

Enantiomerenangereicherte Cycloalk-2-en-1-ole dienten als Ausgangsmaterial für die Synthesen der ersten Deprotonierungsvorstufen. Cyclohex-2-en-1-ol (**37**) wurde beispielsweise durch Cyclohexenoxid-Umlagerung mit enantiomerenreinen Lithiumamidbasen nach ASAMI (mit (*S*)-**70**),⁷⁶ SINGH (mit (*R*)-**75**)⁹⁰ und ANDERSSON (mit (1*R*,3*S*,4*S*)-**86**)⁹⁵ gewonnen (Schema 1.10.1).



Schema 1.10.1: (*S*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*S*)-**37**) durch Cyclohexenoxid-Umlagerung. (a) 7-20 mol% Diamin, LDA, THF, DBU, 0 °C, 1 d.

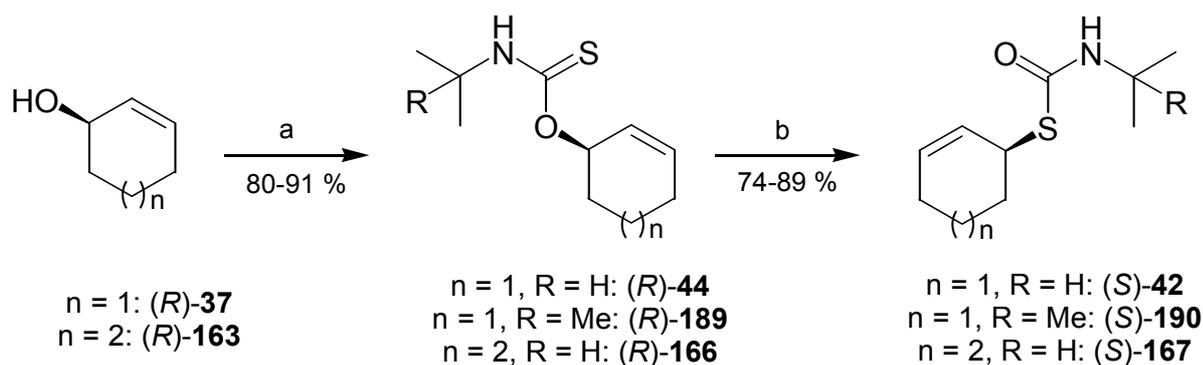
Die enzymatische kinetische Racematspaltung des Thioethers *rac*-**87** nach HASHIMOTO führte nach weiterer Transformation zu hoehenantiomerenangereichertem (*R*)-Cyclohex-2-en-1-ol. ((*R*)-**37**) (Schema 1.10.2).⁷⁹



Schema 1.10.2: Enzymatische kinetische Racematspaltung als Vorstufe zu (*R*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*R*)-**37**) nach HASHIMOTO.⁷⁹ (a) 14-100 % Lipase PS/SAM-2, *i*-Pr₂O, RT, 1-5 d.

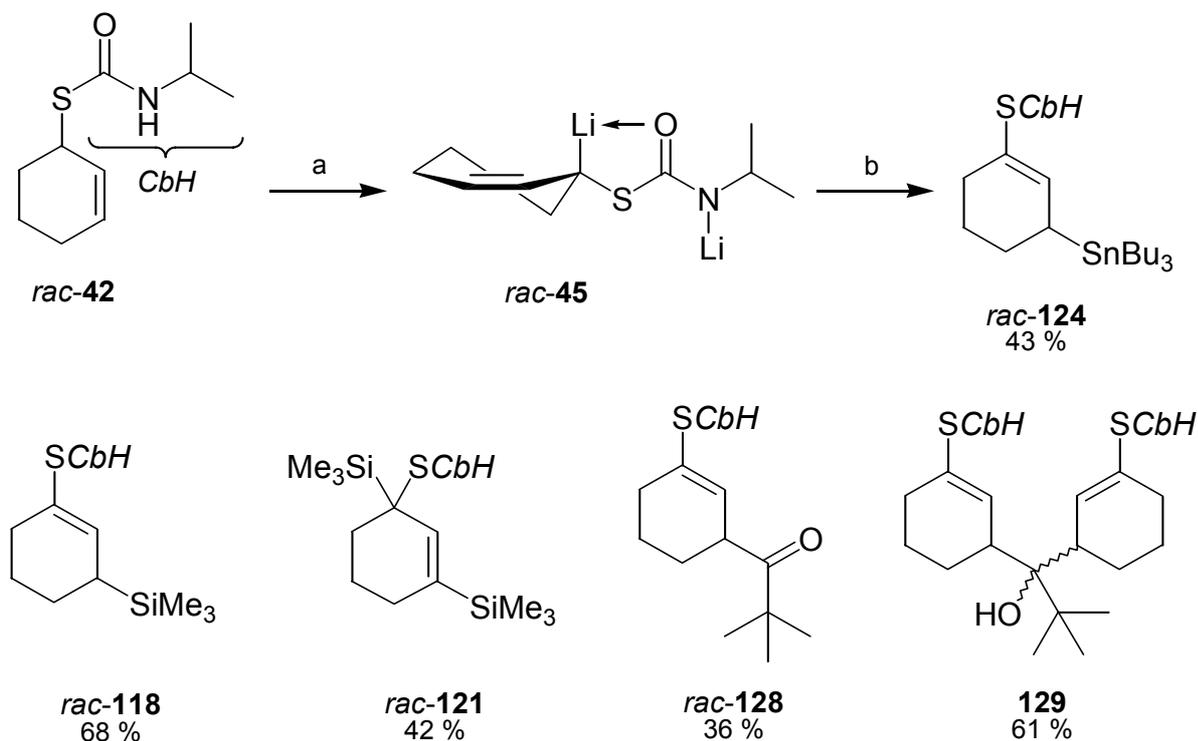
Die enantiomerenangereicherten Cycloalkenole wurden an Alkylisothiocyanate zu den *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-estern (*R*)-**44**, (*R*)-**166** und (*R*)-**189** in exzellenten Ausbeuten addiert.²³³ Die nachfolgende thermische Umlagerung läuft im besten Falle mit vollständiger 1,3-Chiralitätsübertragung ab, und ist das erste bekannte Beispiel für die enantiospezifische Alk-2-enyl-*N*-monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester/*S*-ester-Umlagerung (Schema 1.10.3). Die Umlagerung läuft streng suprafacial ab, wodurch hohe Enantiospezifitäten erreicht werden (100 % für **190**, 97 % für **42**, und > 90 % für **167**).

²³³ Die optischen Antipoden sind dabei in gleicher Weise zugänglich, soweit eine Methode zur Synthese des als Ausgangsmaterial benötigten Allylalkohols zur Verfügung steht.



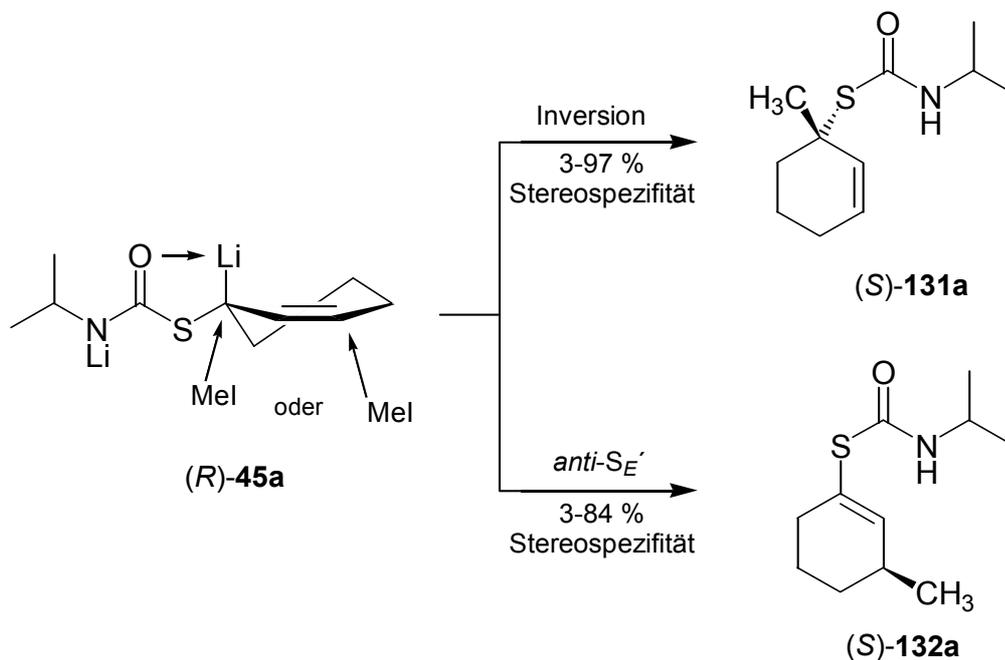
Schema 1.10.3: Synthese enantiomerenangereicherter *N*-Monoalkylmonothiocarbamate über die enantio-spezifische *O*-Ester/*S*-Ester-Umlagerung. (a) i) NaH, THF, 0 °C, 1 h; ii) *i*-PrNCS bzw. *t*-BuNCS, 0 °C, 1h; iii) NaHCO₃ (aq); (b) ohne Solvens, 105-145 °C, 3 h.

Die quantitative Lithiierung der *N*-Monoalkylmonothiocarbamate gelingt mit *sec*-Butyllithium in Gegenwart von TMEDA, die *N*-Monoalkylthiocarbamoylgruppe wird – anders als die sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen in (*S*)-15 und (*S*)-18 – durch Anionisierung vor dem nucleophilen Angriff durch Butyllithium geschützt. Die dianionische Spezies **45** kann elektrophil zu einer Reihe unterschiedlicher Verbindungen abgefangen werden. Schema 1.10.4 zeigt einige Racemate aus den ersten Umsetzungen.



Schema 1.10.4: Elektrophile Substitution am Thiocarbamat *rac*-42 nach Dilithiierung (Ausbeuten nicht optimiert). (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, Ether, –78 °C, 1 h; (b) i) E1X, Ether, –78 °C, 13-17.5 h; ii) HOAc, Ether, –78 °C, 10 min; iii) NaHCO₃ (aq), 0 °C.

Die Untersuchung der konfigurativen Stabilität des enantiomerenangereicherten Dianions **45** erfolgte durch Methylierungen. Unter allen angewandten Bedingungen wurde sowohl α - als auch γ -Methylierung zu **131a** und **132a** beobachtet.

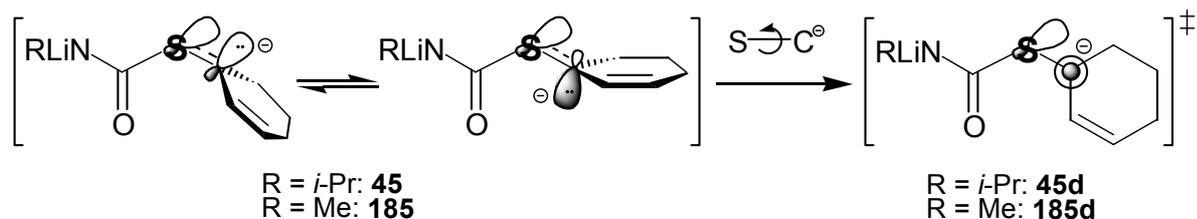


Schema 1.10.5: Methylierung der enantiomerenangereicherten Zwischenstufe **(S)-45** unter Berücksichtigung des stereochemischen Verlaufs.

Durch Röntgenstrukturanalyse von geeigneten Einkristallen unter anomaler Röntgenbeugung wurde die absolute Konfiguration der Methylierungsprodukte **(S)-131a** und **(S)-132a** bestimmt. Die Methylierung verläuft folgerichtig unter Stereo-inversion der Konfiguration des Carbanions zum α -Produkt **131a** bzw. über einen *anti- S_E'* -Mechanismus zum γ -Produkt **132a**. Schema 1.10.5 gibt diesen Verlauf wieder.

Für die dianionische Zwischenstufe **45** besteht eine Lösungsmittelabhängigkeit der Racemisierungsgeschwindigkeit. Bei Reaktionsführung in Toluol tritt rasche Racemisierung ein, in Ether erfolgt die Racemisierung deutlich langsamer. In THF ist die α -thio-substituierte Allyllithiumverbindung **(R)**- oder **(S)-45** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über Stunden hinweg konfiguratив stabil.

Die Erhöhung der konfigurativen Stabilität des Dianions **45** mit steigender Lösungsmittelpolarität ist das genaue Gegenteil vom Verhalten der wohl untersuchten α -Oxy- und α -Aminosubstituierten Lithium-Carbanionenpaare⁸ und gewöhnlicher Alkyl-Lithiumverbindungen.¹⁶³ Für das hier gefundene Verhalten wurde, unterstützt durch weitere Befunde, eine Hypothese für den Racemisierungsmechanismus aufgestellt (Kap. 1.5.6). In Übereinstimmung mit Ergebnissen von HOFFMANN,^{9,11-14} REICH,^{14,27} WIBERG^{24d} und den Berechnungen anderer Gruppen^{24a-c} wurde die Rotation um die Bindung zwischen dem Carbanion und dem Schwefelatom der Carbamoylgruppe in **45** als der die Geschwindigkeit der Racemisierung bestimmende Teilschritt identifiziert (Schema 1.10.6).



Schema 1.10.6: Die Rotation als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Racemisierung.

Bei der Rotation um die Carbanion-S-Bindung bricht die negative Hyperkonjugation der Ladung des Carbanions in das σ^* -Orbital der S-CO-Bindung zusammen. Diese Rotation über den Übergangszustand **45d** wird durch den sterischen Anspruch der Carbamoylgruppe in **45** unterdrückt. Das *N*-methylsubstituierte Dianion **185** zeigte unter allen erprobten Bedingungen eine deutlich geringere Stereospezifität in der Methylierung oder der Addition an Aceton; dort scheint die Rotation über den Übergangszustand **185d** leichter möglich zu sein.

Die zum Dianion (*S*)-**45** analoge Siebenringspezies (*S*)-**170** erwies sich als ebenfalls konfiguratив stabil (Abbildung 1.10.2).

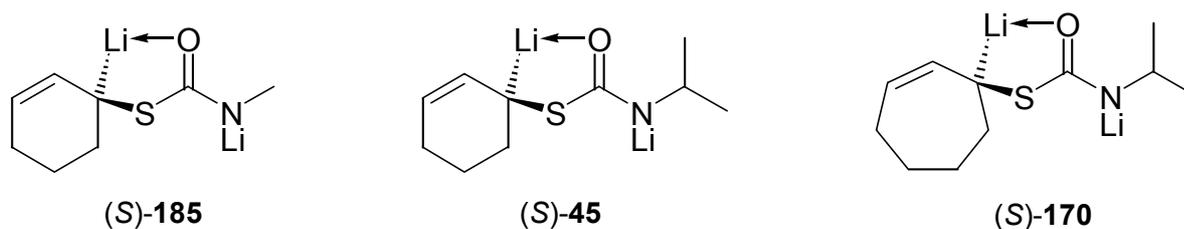
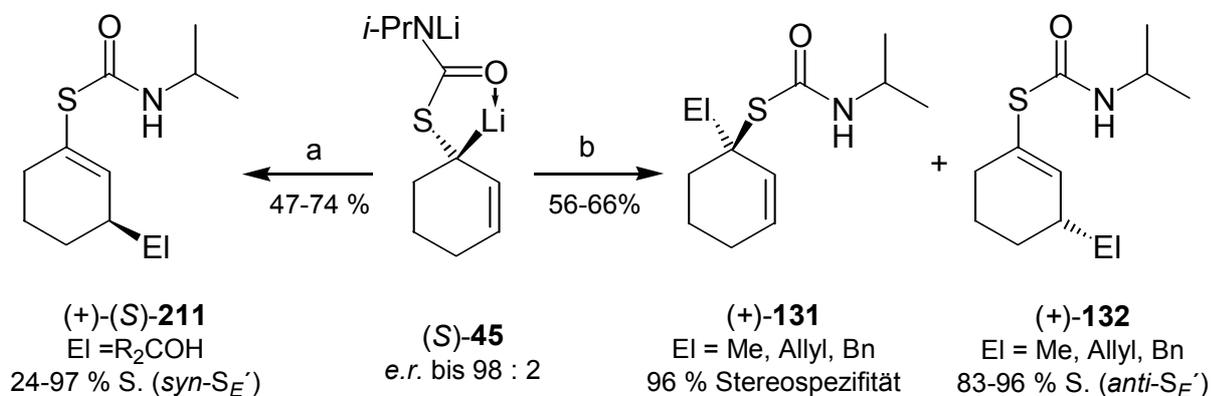


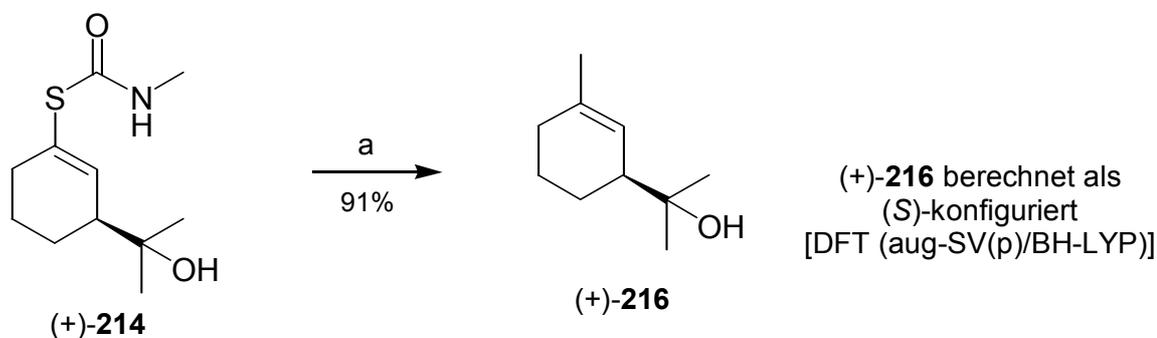
Abbildung 1.10.2: Auf konfigurative Stabilität untersuchte Dianionen.

Das Dianion (*S*)-**45** wurde mehreren stereospezifischen Alkylierungen und Additionen an Ketone unterworfen (Schema 1.10.7).



Schema 1.10.7: Stereospezifische Substitutionen am Dianion (*S*)-**45**. (a) i) Keton, THF, -78°C ; ii) HOAc, -78°C ; iii) NaHCO_3 (aq), 0°C ; (b) EIX, THF, 78°C ; ii) HOAc, -78°C ; iii) NaHCO_3 (aq), 0°C .

Mit Hilfe einer auf *N*-Monoalkylmonothiocarbamate erstmals angewandten Nickel(0)-katalysierten Kreuzkupplung wurde das Acetonaddukt (+)-*S*-**214** mit Methylmagnesiumbromid zum Isoterpineol (+)-**216** gekuppelt, welches als Naturstoff aus Nadelholzbaum-Stämmen in einer Isomerenmischung isoliert werden kann (Schema 1.10.8).²⁰⁵



Schema 1.10.8: Aufklärung der absoluten Konfiguration des Acetonadduktes (+)-**214** über das Isoterpineol (+)-**216** durch Ni(0)-katalysierte Kreuzkupplung. (a) i) 15 mol% Ni(dppe)Cl₂, MeMgBr, Toluol, 90 °C, 18 h; ii) HCl (aq).

Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Addition an Ketone über die absolute Konfiguration der Addukte gelang hier nicht über Röntgenstrukturanalyse oder chemische Korrelation, sondern über das Isoterpineol **216**. In Kooperation mit der Gruppe von GRIMME konnte durch *ab initio* Berechnungen des spezifischen Drehwertes des Alkohols **216** dessen absolute Konfiguration bestimmt werden; daraus folgt, daß die Additionen an Ketone suprafacial verlaufen, ein *syn-S_E'*-Mechanismus wird angenommen.

Alkylierungen an den *N,N*-Dialkylmonothiocarbamaten *rac*-**196** und *rac*-**198** (Abbildung 1.10.3) erfolgen zumeist mit vollständiger α -Selektivität in hohen Ausbeuten.²³⁴ Die Additionen an Ketone ist, wie bei den dilithiierten *N*-Monoalkylmonothiocarbamaten auch, γ -selektiv.

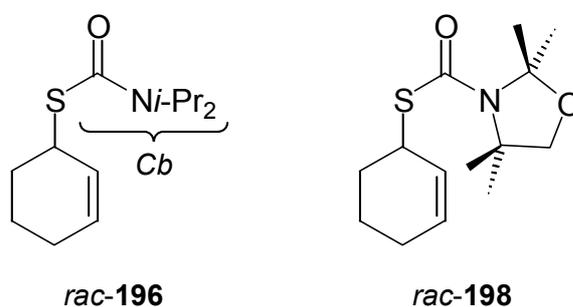
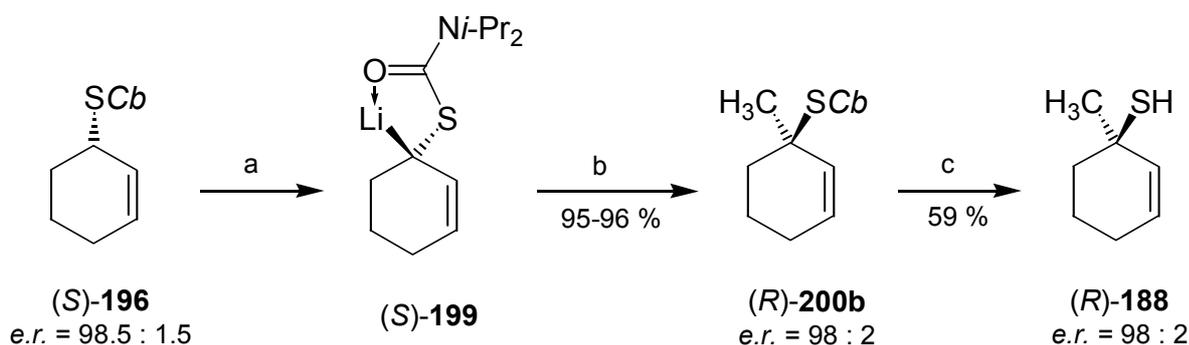


Abbildung 1.10.3: *N,N*-Dialkylmonothiocarbamate *rac*-**196** und *rac*-**198**.

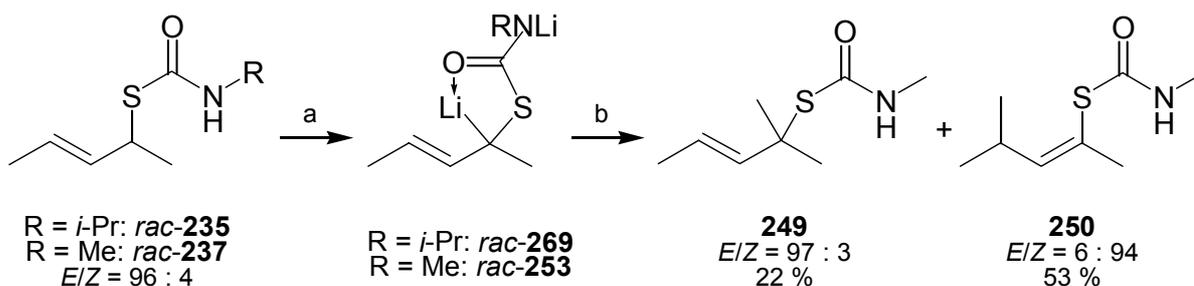
²³⁴ Nur für die Cinnamylierung von *rac*-**198** wurden außer 65 % α -Produkt *rac*-**202e** noch 16 % γ -Produkt *rac*-**203e** isoliert.

Die Lithiierung des enantiomerenangereicherten Thiocarbamates (*S*)-**196** und die nachfolgende Methylierung des Allylanions (*S*)-**199** verlaufen mit Leichtigkeit, das einzige Produkt ist das in exzellenten Ausbeuten isolierte Thiocarbamat (*R*)-**200b**. Durch Deblockierung zum Thiol (*R*)-**188** wurden die Stereospezifitäten und die absolute Konfiguration aufgeklärt. Die bei Reaktionsführung in Ether oder Toluol ermittelten Stereospezifitäten liegen bei hervorragenden 99-100 %. Die Methylierung erfolgt – wie bei den dilithiierten Cyclohex-2-enyl-*N*-monoalkylmonothiocarbamaten zuvor – unter Stereo-inversion der Konfiguration am Carbanion. Mit der Spezies (*S*)-**199** wurde ein weiteres konfiguratив stabiles α -Lithiumthioalkanid gefunden (Schema 1.10.9).



Schema 1.10.9: Methylierung des Thiocarbamates (*S*)-**196** und Aufklärung des stereochemischen Verlaufs. (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) i) MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 8-15.5 h; ii) HOAc, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) DIBAL-H, THF/Heptan, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h.

Erste Versuche zur diastereoselektiven Thio-Homoaldolreaktion unter Transmetallierung konnten an den acyclischen *N*-Monoalkylmonothiocarbamaten *rac*-**235** und *rac*-**237** durchgeführt werden, dies gelang am Cyclohexenylthiocarbamat *rac*-**42** zuvor nicht. Die Darstellung der Thiocarbamate *rac*-**235** und *rac*-**237** erfolgte ausgehend vom Pent-3-en-2-ol analog zu den vorherigen Synthesen mit cyclischen Allylalkoholen. In THF wird die Torsion der Doppelbindung in der Allyllithiumspezies *rac*-**269** teilweise und in *rac*-**253** vollständig unterdrückt. Die Methylierung des Dianions *rac*-**253** verlief mit 75 %iger Ausbeute (Schema 1.10.10), auch die Addition von Aldehyden liefert hohe Ausbeuten an Addukten. Die Regio- und Diastereoselektivität sowie die Doppelbindungsgeometrie der Addition von Aldehyden an die Dianionen **253** und **269** ist vom Einzelfall abhängig.



Schema 1.10.10: Lithiierung der Thioaminate *rac*-235 und *rac*-237 und Methylierung des Dianions *rac*-253.
 (a) TMEDA, *sec*-Butyllithium, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; (b) i) MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h; ii) HOAc, Ether, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; iii) NaHCO_3 (aq), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die Zahl der bekannten α -Thioalkyllithiumverbindungen mit einer präparativ nutzbaren konfigurativen Stabilität wurde durch die gefundenen enantiomerenangereicherten α -thio-substituierten Allyllithiumcarbanionpaare (**45**, **170** und **199**) wesentlich vergrößert; ein schlüssiger Racemisierungsmechanismus konnte aufgestellt werden. Einige enantiospezifische elektrophile Substitutionen mit Stereospezifitäten von bis zu 100 % wurden ausgeführt und die erhaltenen Substitutionsprodukte Folgereaktionen unterworfen, von denen hier eine Auswahl vorgestellt wurde. Die gewonnenen Erkenntnisse über die konfigurative Stabilität von α -thio-substituierten Lithiumalkaniden vertiefen das Wissen über diese Verbindungsklasse und lassen es möglich erscheinen, zukünftig solche Spezies rational zu entwerfen und in der stereoselektiven Synthese einzusetzen.

2 Experimenteller Teil

2.1 ALLGEMEINES

2.1.1 Allgemeine Arbeitsweise

Reaktionen mit luft- oder hydrolyseempfindlichen Verbindungen wurden in der Regel unter Argonatmosphäre in zuvor im Vakuum (1-10 mbar) ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Argon wurde durch Blaugel sowie durch Molekularsiebe 3 Å und 4 Å getrocknet und abschließend durch eine Supelpure-O Kolonne der Fa. Supelco, USA (durch Fa. Sigma-Aldrich, Geschäftsbereich Supelco) von reaktiven Fremdgasanteilen befreit. Lösungsmittel und Reagenzien wurden zumeist mit Hilfe von getrockneten, argongespülten Spritzen und Kanülen durch Septen zugegeben.

Ausnahmen hiervon, bei denen die Reaktionsführung unter Zuhilfenahme der Schlenk-Technik durchgeführt wurde, sind gekennzeichnet. Hierbei wurde mehrfach im Ölpumpenvakuum (< 0.1 mbar) ausgeheizt, Feststoffe durch Umkehrfritten gewonnen oder abgetrennt und Flüssigkeiten durch Umkondensieren oder Umdrücken durch Edelstahlkanülen transferiert.

Zur Extraktion verwendete Lösungsmittel wurden zuvor durch Destillation über eine Füllkörperkolonne gereinigt. Verwendete wäßrige Lösungen von NaCl, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, NH₄Cl waren, sofern nicht anders vermerkt, über Bodensatz gesättigt.

2.1.2 Solventien und Reagenzien

2.1.2.1 Lösungsmittel

Aceton wurde über Phosphorpentoxid unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und unter Argonatmosphäre über Molekularsieb 3Å in einem ausgeheizten Kolben gelagert.

Acetonitril wurde über Phosphorpentoxid unter Rückfluß erhitzt, etwa 2/3 des eingesetzten Lösungsmittels abdestilliert und unter Argonatmosphäre über Molekularsieb 4Å in einer ausgeheizten Glasflasche unter Lichtausschluß gelagert.

2-Butanol wurde mit 10% Natrium gerührt und anschließend vom gebildeten Alkoholat abdestilliert und in einem ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre gelagert.

Benzol wurde über Natriumdraht unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und unter Argonatmosphäre in einem ausgeheizten Kolben aufbewahrt.

Chloroform wurde zur Reinigung mit konz. Schwefelsäure und nachfolgend mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und nach dem Abdestillieren unter Argonatmosphäre in einer ausgeheizten Glasflasche unter Lichtausschluß über Molekularsieb 4Å gelagert.

Cyclohexan wurde über Natriumschrot unter Zusatz von Benzophenon unter Rückfluß gekocht, vom blauen Radikal abdestilliert und in einem ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre gelagert.

Dichlormethan wurde unter Argonatmosphäre permanent über Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt und unmittelbar vor dem Gebrauch vom Trockenmittel abdestilliert.

Diethylether wurde zuerst über Calciumhydrid vorgetrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre über Natriumdraht mit Benzophenon als Indikator permanent unter Rückfluß erhitzt und erst unmittelbar vor Gebrauch vom Trockenmittel abdestilliert.

Diisopropylether wurde zuerst mit wäßriger Eisen(II)-sulfatlösung ausgeschüttelt und nach der Trennung der Phasen über Calciumchlorid getrocknet. Dann erfolgte Vortrocknung über Calciumhydrid und anschließend wurde unter Argonatmosphäre über Natriumdraht über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Der Ether wurde abdestilliert und in einer braunen Glasflasche über Natrium/Blei-Legierung unter Argon gelagert.

1,2-Dimethoxyethan (DME) wurde über Calciumhydrid unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und unter Argonatmosphäre in einer ausgeheizten Glasflasche aufbewahrt.

N,N-Dimethylformamid (DMF) wurde über Calciumhydrid erhitzt, abdestilliert und unter Argonatmosphäre und unter Lichtausschluß aufbewahrt.

Dimethylsulfoxid (DMSO) wurde über Calciumhydrid unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und über Molekularsieb 4Å unter Argonatmosphäre in einer ausgeheizten Glasflasche gelagert.

n-Pentan wurde über LiAlH_4 unter Rückfluß gekocht und nach dem Abdestillieren unter Argonatmosphäre über Molekularsieb 4Å in einer ausgeheizten Glasflasche gelagert.

Pyridin wurde über Kaliumhydroxid unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert; anschließend wurde es unter Argonatmosphäre über Molekularsieb 3Å in einer ausgeheizten Glasflasche unter Lichtausschluß gelagert.

Tetrahydrofuran (THF) wurde zur Vortrocknung über Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert; dann wurde unter Argonatmosphäre permanent über Kalium und Benzophenon unter Rückfluß gekocht und erst unmittelbar vor Gebrauch vom dunkelblauen Ketyl abdestilliert.

Toluol wurde über Natrium unter Zugabe von Benzophenon unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und unter Argonatmosphäre über Molekularsieb 4Å in einer ausgeheizten Glasflasche gelagert.

Xylol wurde über Natrium in Gegenwart von Fluorenon unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abdestillieren vom Trockenmittel unter Argonatmosphäre über Molekularsieb 4Å in einer ausgeheizten Glasflasche gelagert.

2.1.2.2 Amine

Diisopropylamin (DIPA) wurde über Calciumhydrid unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und unter Argonatmosphäre in einer ausgeheizten Glasflasche aufbewahrt.

N,N,N',N',N''-Pentamethyldiethylentriamin (PMDTA) wurde über Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt und anschließend abdestilliert. Die Lagerung erfolgte unter Argonatmosphäre in einer ausgeheizten Braunglasflasche.

(-)-Sparteïn wurde aus seinem Sulfat mit 5 M Natronlauge freigesetzt, die aus der Extraktion erhaltene etherische Lösung mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das gewonnene rohe Diamin wurde über Calciumhydrid bei 150 °C gerührt und anschließend im Ölpumpenvakuum destilliert. Die Lagerung erfolgte unter Argonatmosphäre unter Lichtausschluß.

N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) wurde wie PMDTA behandelt.

Triethylamin wurde wie DIPA behandelt.

2.1.2.3 Alkyllithium- und GRIGNARD-Basen

n-Butyllithium wurde als ca. 1.6 M Lösung in Hexan von der Fa. Acros bezogen und der Gehalt durch Titration gegen Diphenyllessigsäure in THF bestimmt.²³⁵

sec-Butyllithium wurde selbst hergestellt (vgl. *sec*-Butyl⁶lithium in Kap. 2.1.3.1) oder als ca. 1.3 M Lösung in Cyclohexan:Hexan = 92:8 bei der Fa. Acros bezogen und nach Filtration über Kieselgur der Titer durch Doppeltitration nach GILMAN²³⁶ oder nach WATSON und EASTHAM²³⁷ bestimmt.

tert-Butyllithium wurde als 1.5 M Lösung in Pentan von der Fa. Aldrich bezogen und der Gehalt an Alkyllithium durch Titration mit *sec*-Butanol²³⁷ bestimmt.

Methyllithium wurde als 1.3 M Lösung in Diethylether von der Fa. Acros bezogen und die Konzentration nach der Methode von PAQUETTE²³⁸ oder durch acidimetrische Titration mit 0.1 M HCl (aq) gegen Phenolphthalein bestimmt.

Methylmagnesiumbromid wurde als 3.0 M Lösung in Diethylether bei der Fa. Aldrich bezogen und der Gehalt wie bei Methyllithium bestimmt.

Andere GRIGNARD-Reagenz-Lösungen wurden mit säuregewaschenen Magnesiumspänen in Diethylether dargestellt und die Konzentration wie bei Methyllithium bestimmt.

2.1.2.4 Feinchemikalien-Reagenzien

Feinchemikalien wurden von folgenden Firmen bezogen:

- Acros Organics (Fischer Scientific GmbH, Schwerte)
- Aldrich (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
- Avocado (ABCR GmbH, Karlsruhe)

²³⁵ W. G. Kofron, L. M. Balawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

²³⁶ a) H. Gilman, A. H. Haubein, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1515; b) H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447; c) D. J. Wakefield, *Organolithium Methods*, Academic: San Diego, **1988**.

²³⁷ S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

²³⁸ H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.

- Fluka (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen)
- Lancaster Synthesis (Mühlheim am Rhein)
- Merck KGaA, Darmstadt
- Merck-Schuchardt, Hohenbrunn
- Sigma (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen)
- Strem (ABCR GmbH, Karlsruhe)

Aldehyde wurden über eine wirksame Kolonne (z.B. Micro-Spaltrohr) gereinigt und unter Argonatmosphäre bei 4 °C aufbewahrt.

Alkylhalogenide wurde mit Ausnahme von Methyljodid und Allylbromid durch Destillation von Calciumchlorid getrocknet und gereinigt.

CO₂ für die Carboxylierung von Anionen wurde aus Trockeneis freigesetzt und vor der Einleitung in das Reaktionsgemisch zur Trocknung durch eine auf –78 °C gekühlte Kühlfalle geleitet.

2-Propenylacetat für die enzymatische kinetische Racematspaltung wurde durch Destillation über eine 30 cm Vigreux-Kolonne gereinigt.

Thionylchlorid, Titan-(VI)-isopropylat (TIPT) und Trimethylsilylchlorid wurden durch Destillation unter Feuchtigkeitsausschluß gereinigt.

2.1.3 Besondere Reagenzien

2.1.3.1 *sec*-Butyl⁶lithium

sec-Bu⁶Li für NMR-Untersuchungen wurde wie folgt dargestellt: ⁶Li wurde in Form großer Stücke von der Fa. Aldrich bezogen, und um die Kruste zu entfernen in einem Rundkolben in zuvor über Natrium getrocknetem Paraffinöl mit ca. 2% Na aufgeschmolzen. Die nach dem Erkalten so erhaltene blanke Li-Kugel wurde unter getrocknetem Paraffinöl in kleine Stücke geschnitten und die Stücke in einer Umkehrfritte mit Hexan gewaschen. Das Metall wurde in einem Schlenkrohr gegeben und Cyclohexan hinzu kondensiert. *sec*-Butylchlorid wurde frisch von Phosphorpentoxid destilliert und durch 3 Gefrier-Vakuum-Zyklen entgast. Bei 0 °C wurden etwa 0.4 Äquiv. *sec*-Butylchlorid langsam tropfenweise zur schnell gerührten Li-Suspension getropft. Nach einer weiteren Stunde unter Rühren wurde die Suspension rund vier Stunden ruhen gelassen, wobei sich die gröberen Bestandteile absetzten. Die Lösung wurde dann durch einen Teflonschlauch in eine Umkehrfritte mit etwas getrocknetem Kieselgur überführt. Die *sec*-Butyllithium-Lösung wurde mit hohem Argonüberdruck in ein Schlenkrohr gedrückt und bei –78 °C bis –30 °C gelagert.

Für NMR-Untersuchungen wird das Solvens von der benötigten Menge *sec*-Butyllithium im Hochvakuum entfernt, ein Teil des deuterierten Reaktionsolvens bei –150 °C zugegeben, und bei etwa –120 °C bis –100 °C das zu deprotonierende Substrat als Lösung im deuterierten Solvens zugetropft.

sec-Bu⁷Li wurde analog hergestellt, der Titer wurde wie unter 2.1.2.3 bestimmt.

2.1.3.2 Borhydrid-Austauscherharz (BER)

10 g Natriumborhydrid wurden in 0.25 L dem. Wasser gelöst (ca. 1 M) und 50 g Amberlite IRA-400 (Anionentauscher, stark basisch, Chloridform, 20-50 mesh, Fa. Fluka) bei RT zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz mit dem. Wasser gewaschen, bis in der Waschflüssigkeit kein NaBH₄ mehr nachweisbar war. Das Harz wurde im Ölpumpenvakuum bei 60 °C für 6 h getrocknet und abschließend der Gehalt an BH₄⁻ durch Zersetzung kleiner Mengen (ca. 0.5 g) BER in 2 N Salzsäure zu 3.2 mmol/g gasvolumetrisch bestimmt.

2.1.3.3 TiCl_n(*i*-PrO)_{4-n}

Tris-isopropoxytitan(IV)chlorid (CITIPT) wurde durch Mischen von einem Äquiv. Titan-tetrachlorid und drei Äquiv. Titan(IV)isopropylat und anschließende Destillation rein gewonnen.²³⁹ Das Destillat kristallisiert nach einigen Wochen.

TiCl₂(*i*-PrO)₂ wurde als 5 M Lösung in Pentan durch Mischen äquimolarer Mengen TiCl₄ und Ti(*i*-PrO)₄ und nachfolgendes Auffüllen dargestellt; die Darstellung von *i*-PrOTiCl₃ erfolgte aus einem Äquiv. Ti(*i*-PrO)₄ und drei Äquiv. TiCl₄ in analoger Weise.

2.1.3.4 Fluordimethoxyboran

FB(OMe)₂ wurde nach REETZ²⁴⁰ dargestellt. Dazu wurden 12.0 mL (13.6 g, 0.10 mol) Bortrifluoridetherat (50% BF₃ in Et₂O) langsam zu 20.78 g (200 mmol, 2.00 Äquiv.) Trimethylborat unter Rühren mit Kühlung durch ein Wasserbad zugetropft. Nach zweitägigem Rühren bei RT wurde über eine 30 cm Vigreux-Kolonne bei Normaldruck destilliert und die Produktfraktion bei 48-50 °C aufgefangen (Lit.: 46-48 °C). Eine NMR-spektroskopische Untersuchung wies Reste des Ethers mit einem molaren Gehalt von 21.2 % aus. Die Dichte wurde zu 0.958 g/mL bestimmt.

2.1.3.5 LiAlH₄ in Diethylether

In einem ausgeheizten Rundkolben wurden unter Rühren 50 mL trockener Diethylether über 2.1 g (55 mmol) Lithiumaluminiumhydrid 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Absetzen

²³⁹ M. T. Reetz, J. Westerman, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek, S. Maus, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421.

²⁴⁰ G. Rauchsvalbe, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1094; in Anlehnung an *Z. anorg. allgem. Chem.* **1935**, 204.

wurde die Lösung in eine Umkehrfritte mit getrocknetem Kieselgur umgedrückt und unter hohem Argonüberdruck filtriert.

Der Gehalt an LiAlH_4 wurde durch Zersetzung kleiner Aliquots (ca. 1 mL) in Wasser durch das entstandene Wasserstoffvolumen bestimmt und lag üblicherweise bei ca. 1.0 mol/L.

2.1.4 Chromatographische Methoden

2.1.4.1 Dünnschichtchromatographie

Die angegebenen R_F -Werte beziehen sich auf qualitative Dünnschichtchromatographie auf Aluminium-Fertigfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. E. Merck, Darmstadt. Bei Anfärbung mit Ioddampf wurden Kunststoff-Fertigfolien Polygram[®] Sil G/UV₂₅₄ der Fa. Machery-Nagel GmbH & Co., Düren, verwendet. Auch Aluminiumoxid auf Kunststoff-Fertigfolien Polygram[®] Alox N/UV₂₅₄ der Fa. Machery-Nagel GmbH & Co., Düren, wurde eingesetzt.

Die Detektion der Analyte wurde auf verschiedene Weise vorgenommen:

- Bestrahlung der DC-Karte mit UV-Strahlung der Wellenlänge 254 nm bei UV-Löschung (zusätzliche Anfärbung).
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumcarbonat und 0.30 g Kaliumhydroxid in 300 mL dest. Wasser und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse.²⁴¹
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 43.0 g Vanillin und 12.5 mL konz. Schwefelsäure in 1 L Ethanol und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse.²⁴²
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 100 g Ammoniummolybat, 4.00 g Cer(IV)-sulfat und 100 mL konz. Schwefelsäure in 900 mL dest. Wasser und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse.
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 40.0 g Molybdätophosphorsäure in 1 L Ethanol und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse.²⁴³
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 20.0 g Cer(IV)-sulfat und 25.0 g $\text{MoO}_3\text{H}_3\text{PO}_4$ in 1 L 16%iger Schwefelsäure und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse.
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 2.0 g Glucose in 10 mL Phosphorsäure (85%) und 40 mL Wasser, aufgefüllt mit 30 mL Ethanol und 30 mL 1-Butanol, und nachfolgendes Erwärmen auf 115 °C im Ofen (für Carbonsäuren).²⁴⁴
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 50 mg Silbernitrat in 0.5 mL Wasser und 10 mL Ethylenglycolmonophenylether in 100 Aceton mit 0.05 mL Wasserstoffperoxid

²⁴¹ O. B. Maximov, L. S. Panthinkhina, *J. Chrom.* **1965**, 20, 150.

²⁴² J. S. Matthews, *Biochim. Biophys. Acta* **1963**, 69, 163.

²⁴³ D. Kritchevsky, M. C. Kirk, *Arch. Biochem. Biophys.* **1952**, 35, 346.

²⁴⁴ F. Michael, H. Schweppe, *Microchim. Acta* **1954**, 53.

und nachfolgendes Belichten mit ungefiltertem UV-Licht (für halogenierte Kohlenwasserstoffe).²⁴⁵

- Mehrminütiges Verweilen in einer Glaskammer mit einigen Iodkristallen.²⁴⁶

2.1.4.2 Präparative chromatographische Trennungen

Die präparativen flüssigchromatographischen Trennungen erfolgten entweder mittels Flash-Chromatographie²⁴⁷ an Kieselgel 60 der Korngröße 40-63 μm (230-400 mesh ASTM) der Fa. Merck, Darmstadt, bei Überdrücken von 1.4-2.0 bar oder durch Chromatographie an Aluminiumoxid N oder B der Fa. ICN Biomedicals ohne Überdruck. Die für die Chromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Die Zusammensetzung der mobilen Phase ist als Volumenverhältnis der Komponenten angegeben, wobei z.B. die Angabe „EE/Ch = 1:10 \rightarrow 1:1“ bedeutet, daß die Elution mit einer Mischung von Ethylacetat und Cyclohexan von 1:10 begonnen wurde und das Mischungsverhältnis sukzessiv (typischerweise über 1:5 und 1:3) zu 1:1 verändert wurde.

2.1.4.3 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Die für die HPLC eingesetzten Eluierungsmittel wurden in der Reinheit „HPLC *gradient grade*“ erworben oder von der Reinheit „zur Analyse“ ausgehend selbst aufgereinigt.

Für analytische HPLC fand eine Anlage der Fa. Waters, Milford, Massachusetts, USA, Verwendung. Diese bestand aus einem 600E Multisolvant Delivery System (6CE + 60F) mit In-line Degasser (ILD), einem 717 plus Autosampler und einem 996 PAD Detector. Die Steuerung, Datenerfassung und Auswertung erfolgte mit dem Millennium³² Chromatography Manager, Version 3.20.

Für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse optisch aktiver Proben standen folgende Säulen zur Verfügung: Nucleodex[®] β -OH, Nucleodex[®] α -PM, Nucleodex[®] β -PM, Nucleodex[®] γ -PM und Nucleosil[®] CHIRAL-2 (jeweils in 4 \times 30 mm) der Fa. Machery-Nagel GmbH & Co., Düren; CHIRA-GROM Typ 1, 2, 3, 4 und 9 (jeweils in 2 \times 60 mm) und CHIRA-GROM 2 in 2 \times 250 mm der Fa. Grom Analytik und HPLC GmbH, Herrenberg; Chiraspher NT in 4 \times 250 mm der Fa. E. Merck, Darmstadt; ZWE-805 in 4 \times 250 mm der Fa. Bayer AG, Leverkusen.

Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen optisch aktiver Proben des Thiocarbamates **132a** wurde mit einer Anlage der Fa. Knauer, Berlin, durchgeführt. Diese bestand aus einer WellChrom Maxi-Star K-1000 Pumpe (V1400), einer dynamischen Mischkammer Nr. A0285 und einem Spektralphotometer Nr. A0293 mit Durchflußzelle, welches auf 220 nm eingestellt war. Die Aufzeichnung, Integration und Dekonvolution erfolgte computerunterstützt mit dem

²⁴⁵ M. F. Kovacs, *J. Assoc. Off. Agr. Chemists* **1963**, 46, 884.

²⁴⁶ G. C. Barrer, *Nature* **1962**, 194, 1171.

²⁴⁷ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1979**, 43, 2923.

Softwarepaket EuroChrom 2000 Integration Package. Die hier eingesetzten Lösungsmittel wurden alle 3 Stunden unter Vakuum (etwa 10 mbar) mit Ultraschall entgast. Als stationäre Phase diente die ZWE-805. Diese Phase benötigt für ihren Wechselwirkungsmechanismus einen definierten Feuchtigkeitsgrad; um diesen einzustellen und für die Einzelmessungen konstant reproduzieren zu können, ist ein recht umständliches Protokoll nötig:

Verwendet wurden drei Eluentien:

- A) 500 mL THF wurden mit 500 mL Cyclohexan gemischt und 10 min mit 150 mL Wasser geschüttelt und die Phasen getrennt.
- B) 1 mL Wasser, 10 mL THF und 80 mL Cyclohexan wurden 10 min kräftig geschüttelt und überschüssiges Wasser abgetrennt.
- C) 1 L Cyclohexan wurde vor dem Entgasen im Ultraschallbad mit 0.2 mL Wasser versetzt und nach dem Entgasen vom überschüssigen Wasser abgetrennt.

Die HPLC-Säule wurde mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 mL/min betrieben. Man sättigte die Säule zuerst einmalig binnen 30 min mit A, 15 min mit THF und 1 h mit 9:91 B/C. Für die Messungen wurde mit folgender Eluentienfolge gearbeitet, wobei sich nach einigen Messungen konstante Retentionszeiten einstellen:

- i. 10 min mit A sättigen,
- ii. 10 min mit 6:94 B/C äquilibrieren,
- iii. 50 min Messung mit 6:94 B/C.

2.1.4.4 Gaschromatographische Analysen

Gaschromatographische Analysen wurden auf verschiedenen Säulen durchgeführt, die jeweils in einem zugehörigen Gerät montiert waren:

HP 1: Gaschromatograph HP 5890 II der Fa. Hewlett-Packard, USA; Integrator: HP 3396 II (Fa. Hewlett-Packard, USA); Quarzkapillarsäule HP 1 (Fa. Hewlett-Packard, USA) von 25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser, stationäre Phase kovalent gebunden mit 0.11 μm Filmdicke; Trägergas Stickstoff mit einem Säulenvordruck von 107 kPa. Injektortemperatur 290 °C, Detektortemperatur 300 °C. Detektion mittels Flammenionisationsdetektor. Temperaturprogramm: 1 min bei 50 °C, Aufheizrate: 10 °C/min bis 290 °C, 5-15 min bei 290 °C.

HP 5: Gaschromatograph 6890 der Fa. Agilent, USA; Injector 7683 der Fa. Agilent, USA. Steuerung und Integration über GC ChemStation Software, Rev. A.08.03. der Fa. Agilent, USA; Quarzkapillarsäule HP 5 (Fa. Hewlett-Packard, USA) von 30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser, stationäre Phase mit 5% kreuzvernetztem Phenyl-Methylsiloxan mit 0.25 μm Filmdicke; Trägergas Wasserstoff mit einem konstantem Fluß von 1.5 mL/min. Injektortemperatur 300 °C, Detektortemperatur 300 °C. Detektion mittels Flammenionisationsdetektor. Temperaturprogramm: Start bei 50 °C (0 min), Aufheizrate: 10 °C/min bis 300 °C, 1-30 min bei 300 °C.

1701: Gaschromatograph HP 6890 der Fa. Hewlett-Packard, USA; Integrator: HP 6890 (Fa. Hewlett-Packard, USA); Quarzkapillarsäule HP 1701 (Fa. Hewlett-Packard, USA) von 25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser, stationäre Phase mit 14% Cyano-Propylphenyl-Methylpolysiloxan mit 0.20 µm Filmdicke; Trägergas Stickstoff mit einem konstanten Säulenvordruck von 100 kPa. Injektortemperatur 250 °C, Detektortemperatur 300 °C. Detektion mittels Flammenionisationsdetektor. Temperaturprogramm: 1 min bei 50 °C, Aufheizrate: 10 °C/min bis 270 °C, 10-20 min bei 270 °C.

DEX: Gaschromatograph HP 6890 der Fa. Hewlett-Packard, USA; Datenaufnahme und Integration über Integrator HP 6890 (Fa. Hewlett-Packard, USA) oder über GC ChemStation Software, Rev. A.08.03. der Fa. Agilent, USA; Quarzkapillarsäulen von Supelco, USA (durch Fa. Sigma-Aldrich, Geschäftsbereich Supelco): α-DEX 120, α-DEX 225, β-DEX 120, β-DEX 225, β-DEX 325, γ-DEX 120, γ-DEX 225 von 30 m Länge, 0.32 mm Innendurchmesser und 0.25 µm Filmdicke der nicht kovalent gebundenen stationären Phase oder Quarzkapillarsäule Hydrodex β-6-TBDM der Fa. Machery-Nagel GmbH & Co., Düren, von 25 m Länge, 0.2 mm Innendurchmesser, mit 0.20 µm Filmdicke; Trägergas Stickstoff mit einem Säulenvordruck von 14.5 psing. Injektortemperatur 240 °C, Detektortemperatur 260 °C. Detektion mittels Flammenionisationsdetektor.

Die Säulen wurden nach Bedarf gewechselt und wurden für die Messungen in der Regel isotherm betrieben.

Retentionszeiten sind mit einem jeweiligen Säulen-/Geräteindex versehen.

2.1.5 Spektroskopische Untersuchungen

2.1.5.1 Massenspektrometrie

GC-MS-Kopplung wurde mit einem Massenspektrometer des Types Varian Saturn II der Fa. Varian Associated, Palo Alto, Kalifornien, USA, in Verbindung mit einem Kapillar-GC 3400 der Fa. Varian Associated, Palo Alto, Kalifornien, USA oder einem GC-MS-System Saturn 3 mit einem Kapillar-GC 3400 (Fa. Varian) durchgeführt. Als Reaktandgas für chemische Ionisation (CI) diente Ammoniak.

Die Massenspektrometrie mit Probenzuführung durch Schubstange wurde an einem Massenspektrometer des Typs Finnigan MAT 8230 unter Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV) mit dem Datensystem SS 300 der Fa. Finnigan-MAT, Bremen, durchgeführt.

Massenspektren unter Electronspray Ionisation (ESI) wurden mit einem Gerät des Typs Quattro LC der Fa. Micromass, Manchester, UK, mit Nanosprayeinlaß durchgeführt. Dieses Gerät wurde auch in HPLC-MS-Kopplung verwendet.

2.1.5.2 UV-Vis-Spektroskopie

UV-Vis-Spektren zur Bestimmung des Absorptionsmaximums für die Detektion bei HPLC-Analytik mit der Anlage der Fa. Knauer (s. Kap. 2.1.4.3) wurden mit der Software Carey 1/3 V 2.00 auf einem Cary 1Bio Spectralphotometer der Fa. Varian, Australien, aufgenommen und ausgewertet.

2.1.5.3 Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer des Typs 5 DXC der Fa. Nicolet Instrument Corp., Offenbach a. M., im Bereich von 4000 cm^{-1} bis 500 cm^{-1} aufgenommen. Die Daten der FT-IR-Aufnahmen wurden mit dem Programm OMNIC 1.2 der Fa. Nicolet bearbeitet. Valenzschwingungen sind mit ν und Deformationsschwingungen mit δ abgekürzt. Für die relativen Intensitäten der Banden stehen hier die Abkürzungen: s \triangleright stark, m \triangleright mittel, w \triangleright wenig intensiv. Die Analyten wurden entweder als Kaliumbromid-Preßlinge oder als Flüssigkeiten zwischen zwei Natriumchlorid-Platten vermessen.

2.1.5.4 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an den supraleitenden Multikernresonanzspektrometern ARX 300, AM 360 und AMX 400 der Fa. Bruker, Analytische Meßtechnik, Karlsruhe, und an einem Varian Unity Plus 600 der Fa. Varian Associated, Palo Alto, Kalifornien, USA, gemessen. Soweit nicht anders angegeben, diente CDCl_3 als Lösungsmittel.²⁴⁸ Die Spektren wurden mit dem Programmen WIN-NMR Version 5.1 der Fa. Bruker-Franzen Analytik GmbH, Karlsruhe, oder NUTS der Fa. Acorn NMR Inc., Fremont, Kalifornien, USA, bearbeitet. Die angegebenen chemischen Verschiebungen sind in den ^1H -NMR-Spektren auf den Restprotonengehalt des verwendeten CDCl_3 (7.24 ppm) oder zugesetztes Tetramethylsilan (0.00 ppm) als internen Standard bezogen.²⁴⁹ Kopplungskonstanten J sind in Verbindung mit der Anzahl der eingeschlossenen Bindungen und den betreffenden Kopplungspartnern in Hertz [Hz] angegeben. ^{13}C -NMR-Spektren sind auf das deuteriumgekoppelte ^{13}C -Triplet (t) des CDCl_3 (77.0 ppm) oder auf Tetramethylsilan (0.0 ppm) bezogen. Die Zuordnung der ^{13}C -Resonanzlinien erfolgte anhand von 90° - und 135° -DEPT-Spektren. Es wurden die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett), sex (Sextett), sept (Septett), oct (Octett) und m (Multipllett) verwendet, wobei diese auch sinngemäß kombiniert wurden.²⁵⁰ Bei breiten Signalen (br) wurde die Lage des Intensitätsmaximums, bei zentrosymmetrischen

²⁴⁸ Die Lösungsmittel wurden zuvor entsäuert und getrocknet (z.B. THF durch Umkondensieren von Kalium).

²⁴⁹ Bei der Angabe von NH/OH/SH-Verschiebungen ist zu beachten, daß die Verschiebungen und Signalformen insbes. von OH-Signalen stark von der Konzentration und Temperatur (hier 5-80 mg/mL bei 303 K) der Meßprobe abhängig sind.

²⁵⁰ ψ steht vor Signalformen, die durch unzureichende Auflösung oder die Überlagerung der Signale zweier Spezies gebildet werden und sich nicht durch die Kopplungen alleine erklären (z.B. dsept \rightarrow ψ -oct).

Signalmultiplizitäten der Schwerpunkt und bei Multipletts der Resonanzbereich als chemische Verschiebung angegeben. Soweit Signale eindeutig durch *E/Z*-Amidisomerie verdoppelt wurden, sind die chemischen Verschiebungen durch Schrägstriche getrennte Paare angegeben. Treten zusätzliche Signale durch eingefrorene Rotamere oder durch isomere Verbindungen in den Spektren auf, so sind die zusammengehörigen Signale nebeneinander angegeben, wobei die Unterschlußkomponente in eckigen Klammern steht.

Die Zuweisung der Signale bezieht sich auf die Bezifferung der Strukturen in den Abbildungen, wobei diese praktischen Gesichtspunkten folgt und nicht in allen Fällen der IUPAC-Nomenklatur genügt.

H,H-COSY, HETCOR (C,H-COSY) oder HMQC, HMBC und NOE Experimente wurden soweit nötig für die Zuordnung von Resonanzen zu Hilfe gezogen.

2.1.6 Physikalische Daten

Für die Bestimmung der Drehwerte wurden Polarimeter des Typs 241 und des Typs 341 der Fa. Bodenseewerk Perkin-Elmer GmbH, Überlingen, verwendet. Die Messungen wurden in 1 dm-Küvetten vorgenommen, die Analyten wurden i.d.R. als Lösung in Chloroform p.a. vermessen.

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat des Typs MFB.595.010M der Fa. Gallenkamp, GB, bestimmt und sind, ebenso wie die angegebenen Siedepunkte, unkorrigiert wiedergegeben.

Die Elementaranalysen wurden am Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster mit einem CHN-Analysator CHN-O-Rapid der Fa. Heraeus und einem Vario EL III der Fa. Elementar Analysensysteme, Hanau, ausgeführt.

Die Daten der Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem Enraf-Nonius CAD 4-Diffraktometer gemessen. Die Rechnungen wurden mit den Programmsystemen SHELX-86, SHELX-93 und Schakal-92 erstellt. Die Abbildungen wurden mit dem Programm MoPict erzeugt.

2.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

Die verwendeten Volumina von Lösungsmitteln und wäßrigen Lösungen (und ggf. eingesetzten Mengen an Standards) sowie Konzentrationen der Reagenzien sind den einzelnen Reaktionsvorschriften zu entnehmen.

2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbamoylierung von Allylalkoholen mit Isothiocyanaten (AAV 1)

In einem ausgeheizten Weithalskolben werden 1.2 Äquiv. Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) zweimal mit einer kleinen Menge THF digeriert. Nachfolgend wird das vom Mineralöl befreite Natriumhydrid in THF suspendiert und die Suspension auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung des Allylalkohols in THF wird langsam zugetropft, wobei mit leichter Verzögerung starke Wasserstoffentwicklung auftritt. Zur Deprotonierung wird die Reaktionsmischung (RM) 1 h gerührt und nachfolgend tropfenweise mit einer Lösung von 1.01-1.05 Äquiv. des jeweiligen Isothiocyanates in THF versetzt. Es wird 1 h nachgerührt und dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. vorsichtig hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (EE) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird einer chromatographischen Reinigung an Kieselgel oder Aluminiumoxid unterzogen. Für nachfolgende palladiumkatalysierte Umlagerungen unter Deracemisierung (s. AAV 4) muß auf sorgfältige Abtrennung von Anteilen bereits zum *S*-Ester umgelagerten Thiocarbamates geachtet werden.

2.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbamoylierung von Allylthiolen mit *N,N*-Dialkylcarbamoylchloriden (AAV 2)

In einem ausgeheizten Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden 1.2-1.5 Äquiv. Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) zweimal mit einer kleinen Menge THF digeriert. Nachfolgend wird das aktivierte Natriumhydrid in THF suspendiert und bei 0 °C eine Lösung des Allylalkohols in THF langsam zugetropft, wobei mit leichter Verzögerung starke Wasserstoffentwicklung auftritt. Zur Deprotonierung wird die RM 1 h gerührt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 1.3-1.5 Äquiv. des jeweiligen *N,N*-Dialkylcarbamidsäurechlorids in THF versetzt. Nach einer Stunde wird die Temperatur langsam auf 80 °C erhöht und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird vorsichtig hydrolysiert und die wäßrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

2.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur thermisch aktivierten Umlagerung von *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-estern (AAV 3)

Der umzulagernde *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester wird in einen Rundkolben mit langem Hals (ca. 10 cm bei einem 10 mL Kolben) unter Argonatmosphäre in etwa einer Stunde auf die angegebene Temperatur erwärmt. Diese Temperatur wird für die angegebene

Zeit beibehalten und nachfolgend auf RT abkühlen gelassen. Der so dargestellte *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*S*-ester wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

2.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Pd(0)-katalysierten Umlagerung von *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*S*-estern (AAV 4)

Ein Rundkolben mit Rührmagnet wird über Nacht im Trockenschrank bei ca. 120 °C getrocknet und anschließend im Exsikkator unter Vakuum abkühlen gelassen. Nach dem Belüften mit trockener Luft wird die benötigten Mengen der jeweiligen Palladiumquelle und des zugehörigen Liganden eingewogen, der Kolben umgehend mit einem Septum verschlossen, mehrmals evakuiert und mit Argon belüftet. Man gibt etwa 1/5 der für den Versuch vorgesehenen Lösungsmittelmenge zum Katalysator und fügt etwa 15 sec. später den umzulagernden Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*S*-ester, im restlichen Solvens gelöst, hinzu. Zur Kontrolle der Reaktion können kleine Proben mit einer durch eine durch das Septum gestochenen Kanüle geführten Quarzkapillare entnommen werden. Sobald kein Vorschreiten der Reaktion mehr erkennbar ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand einer chromatographischen Reinigung an Kieselgel unterworfen.

2.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Deuterierungsexperimenten (AAV 5)

In einem ausgeheizten Rundkolben wird das Thiocarbamat unter Argonatmosphäre im jeweiligen Lösungsmittel gelöst und nach Zugabe von 2.2-5.0 Äquiv. des jeweiligen Diamins oder Triamins bei RT im Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -78 °C abgekühlt. 2.2-3.1 Äquiv. *sec*-Butyllithium (0.93-1.33 N Lösung in Cyclohexan) werden tropfenweise zugegeben, wobei sich nach dem ersten Äquiv. die RM durch Bildung des Allylanions gelb färbt. Nach 5-240 min wird das Carbanion mit ca. 5 Äquiv. CH₃OD gelöscht und nach weiteren 10 min mit 2.5-2.6 Äquiv. CH₃CO₂D (1.0 N in Diethylether) neutralisiert. Die RM wird aufwärmen gelassen und nach dem Zufügen von ges. NaHCO₃-Lsg. bei -5-0 °C die wässrige Phase nachfolgend mit Ether oder EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, bei Verwendung von THF als Solvens werden sie zuvor mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Es wird vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach dem Trocknen des Rohproduktes im Ölpumpenvakuum wird ein kleiner Teil (ca. 1 mg) über etwa 0.5 g Kieselgel mit ca. 2 mL EE filtriert und der GC/GC-MS Untersuchung zugeführt. Vom Rest des Rohproduktes wird ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen.

2.2.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zu elektrophilen Substitutionen an dilithiierten *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*S*-estern (AAV 6)

Das jeweilige Thiocarbamat wird in einem ausgeheizten Rundkolben unter Argonatmosphäre im jeweiligen Lösungsmittel gelöst. Nach Zugabe von 2.2-3.1 Äquiv. Aminligand bei RT wird der Kolben im Kühlbad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. 2.1-3.1 Äquiv. *sec*-Butyllithium (0.93-1.50 N Lösung in Cyclohexan) werden innerhalb von 5 min injiziert, wobei für enantiomerenangereicherte Substrate eine auf etwa $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Kanüle verwendet wird. Die durch das Allylanions gelb gefärbte RM wird nach weiteren 5-300 min mit einer Lösung des Elektrophils im jeweils verwendeten Lösungsmittel versetzt, wobei für enantiomerenangereicherte Substrate eine auf etwa $< -30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte Kanüle verwendet wird. Dabei werden Aldehyde, Ketone und Trialkylsilylchloride mit 1.0-2.0 Äquiv., bezogen auf die Menge der Base, eingesetzt. Alkylhalogenide werden als 1.0 N Lösung zugegeben, wobei genau die Molmenge der Carbanionen einzuhalten ist (es wird also die Molmenge, die der Molmenge des vorgelegten Thiocarbamates zuzüglich der Molmenge des Butyllithiumüberschusses entspricht, zugegeben). Der Kolben wird mit Parafilm™ versiegelt und die RM 10-20 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt, dann wird mit 2.3-2.5 Äquiv. 1.0 N Essigsäure in Ether versetzt (jeweils die gleiche Stoffmenge wie die des eingesetzten *sec*-Butyllithiums). Die RM wird aufwärmen gelassen, bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ges. NaHCO_3 -Lsg. hinzugefügt, die wäßrige Phase wird nachfolgend dreimal mit Ether oder EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach dem Waschen mit ges. NaCl -Lsg. über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wird vom Trockenmittel abfiltriert und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt.

2.2.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zu elektrophilen Substitutionen an lithiierten *N,N*-Dialkylmonothiocarbamidsäure-*S*-estern (AAV 7)

Das jeweilige Thiocarbamat wird in einem ausgeheizten Rundkolben unter Argonatmosphäre im jeweiligen Lösungsmittel gelöst. Nach Zugabe von 1.3-1.8 Äquiv. TMEDA bei RT wird der Kolben im Kühlbad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. 1.2-1.5 Äquiv. *sec*-Butyllithium (1.08-1.70 N Lösung in Cyclohexan) werden injiziert, und die durch das Allylanions gelb gefärbte RM wird nach weiteren 10-120 min mit einer Lösung des Elektrophils versetzt. Dabei werden Ketone mit 1.5-3.0 Äquiv. eingesetzt, Alkylhalogenide hingegen mit 1.1-1.5 Äquiv. Der Kolben wird mit Parafilm™ versiegelt und die RM 2-20 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 1.2-1.7 Äquiv. 1.0 N Essigsäure in Ether (jeweils die gleiche Molmenge wie die des eingesetzten *sec*-Butyllithiums) injiziert und bei RT ges. NaHCO_3 -Lsg. hinzugefügt. Die wäßrige Phase wird nachfolgend dreimal mit Ether oder EE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Vom Trockenmittel wird abfiltriert und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt.

2.3 VERBINDUNGEN AUS LITERATURVORSCHRIFTEN

Die folgenden Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften dargestellt und in dieser Arbeit eingesetzt:

(2*S*,3*S*)-Zink(II)-tartrat²⁵¹

(1*R*,2*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diaminocyclohexan ((1*R*,2*R*)-**13**)^{216,217a}

rac-Cyclohex-2-en-1-ol (*rac*-**37**)^{53,55}

(*R*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*R*)-**37**)^{34a,79}

(*S*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*S*)-**37**)^{77,79,90,95}

rac-*O*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diethylmonothiocarbamidsäureester (*rac*-**38**)⁴⁵

rac-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diethylmonothiocarbamidsäureester (*rac*-**39**)⁴⁵

N-Trimethylsilyldiethylamin (**50**)⁴⁷

N,N-Diethylthiocarbamidsäurechlorid (**52**)⁴⁹

rac-Cyclohex-2-en-1-thiol (*rac*-**57**)¹³⁰ über *rac*-Cyclohex-2-en-1-thioacetat Isopropylisothiocyanat (**60**)⁶⁹

2-(*N*-Ethylamino)pyridin (**62**)⁸³

(1*R*,2*S*)-(-)-*N*-Methylephedrin ((-)-**64**)⁸²

(*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)prolin ((*S*)-**67**)⁸⁶

(*S*)-1-[*N*-(Benzyloxycarbonyl)propyl]pyrrolidin ((*S*)-**68**)^{76b}

(*S*)-Prolinpyrrolidinylamid ((*S*)-**69**)^{76b}

(*S*)-2-(1-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin ((*S*)-**70**)^{76b}

(*R*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)phenylglycin ((*R*)-**73**)^{90a,92}

(*R*)-1-[*N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-phenylglycyl]pyrrolidin ((*R*)-**74**)^{90a}

(*R*)-*N*-Methyl-1-phenyl-2-pyrrolidinylethylamin ((*R*)-**75**)^{90,94}

Glyoxalsäureethylester (**78**)⁹⁶

(*R*)-*N*-(1-Phenylethyl)glyoxalsäureethylesteraldimin ((*R*)-**79**)⁹⁸

Cyclopentadien (**80**)⁹⁷

2-[(*R*)-1-Phenylethyl]-2-aza-3-ethoxycarbonylbicyclo[2.2.1.]hept-5-en (**81**)²⁵²

(1*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*R*)-1-Phenylethyl]-2-aza-3-ethoxycarbonylbicyclo[2.2.1.]heptan (**82**)¹⁰⁰

(1*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*R*)-1-Phenylethyl]-2-aza-3-hydroxymethylbicyclo[2.2.1.]heptan (**83**)¹⁰⁰

(1*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*R*)-1-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan-3-carbaldehyd (**84**)⁹⁵

(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-Pyrrolidinyl)-methyl-2-[(*R*)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**85**)⁹⁵

(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-Pyrrolidinyl)-methyl-2-azabicyclo[2.2.1.]heptan (**86**)⁹⁵

rac-*trans*-2-Phenylthiocyclohexan-1-ol (*rac*-**87**)¹⁰⁷

Cyclohept-1-en-1-olacetat (**161**)¹⁷⁷

²⁵¹ Dargestellt aus (-)-(2*S*,3*S*)-Weinsäure analog zu: a) F. Heckele, *Öster. Ch.-Ztg.* **1928**, 31, 28; b) G. Spacu, P. Viochescu, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1936**, 227, 129; Das Salz wurde im Ölpumpenvakuum bei 120 °C über Nacht getrocknet.

²⁵² H. Waldmann, M. Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1045.

- Cyclohept-2-en-1-on (**162**)^{178,181}
rac-Cyclohept-2-en-1-ol (*rac*-**163**)¹⁷⁹
(R)-Cyclohept-2-en-1-ol (*(R)*-**163**)^{29c}
 Allylmethylcarboant (**165**)¹⁷⁸
rac-2-Bromcycloheptanonethyenglycolacetal (*rac*-**168**)¹⁸⁰
 Cyclohept-2-en-1-onethylenglycolacetal (**169**)¹⁸⁰
 2-Diphenylphoshinobenzoessäure (**175**)^{253,254}
 (1*R*,2*R*)-*N,N'*-Bis-[2-diphenylphosphinobenzoyl]-1,2-diaminocyclohexan (TROST-Ligand, **176**)^{127,255,256}
N,N-Diisopropylcarbamidsäurechlorid (**195**)¹⁸⁸ über *N,N*-Diisopropylformamid¹⁸⁸
 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-carbonsäurechlorid (**197**)¹⁸⁹ über 2,2,4,4-Tetramethyl-1,3-oxazolidin¹⁸⁹
 3-(1,1-Dimethylchlormethyl)-1-methylcyclohexylchlorid (**218**)²⁰⁹
 (1*R*,2*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diamino-1,2-diphenylethan ((1*R*,2*R*)-**223**)²¹⁷
(R)-Valinol (*(R)*-**224**)²¹⁹
N,N'-Bis[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-2,2-dimethylmalonsäurediamid ((*S,S*)-**225**)²¹⁸
 (4*S*)-2,2'-(1-Methylethyliden)bis[4-(1-methylethyl)-4,5-dihydrooxazol] ((*S,S*)-**226**)²⁵⁷
N,N'-Bis[(1*R*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-2,2-diethylmalonsäurediamid ((*R,R*)-**228**)²²⁰
 (4*R*)-2,2'-(1-Ethylpropyliden)bis[4-(1-methylethyl)-4,5-dihydrooxazol] ((*R,R*)-**229**)²²⁰
rac-Pent-3-en-2-ol (**233**)²⁵⁸
rac-Non-5-in-4-ol (*rac*-**239**)²⁵⁹

²⁵³ J. E. Hoots, T. B. Rauchfuss, D. A. Wroblewski, *Inorg. Synth.*, Vol. XXI, **1982**, 178.

²⁵⁴ Das Produkt kristallisiert mit einem Äquiv. Methanol (ersichtlich aus dem ¹H-NMR-Spektrum) und zeigt den in der Literatur (Ref. 253) für analysenreines Produkt angegebenen Schmelzpunkt. Das Methanol wurde im Ölpumpenvakuum (<0.1 mbar) bei 100 °C binnen 15 h entfernt.

²⁵⁵ G. C. Loyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2539.

²⁵⁶ $[\alpha]_D^{20} = +61.7$ (c = 2.93, CH₂Cl₂); Lit. (Ref. 127): $[\alpha]_D^{20} = +55.1$ (c = 2.85, CH₂Cl₂); Lit. (Ref. 255): $[\alpha]_D^{20} = +61$ (c = 2.3, CH₂Cl₂).

²⁵⁷ Analog zu D. A. Evans, S. G. Peterson, J. S. Johnson, D. A. Barnes, K. R. Lamos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4543.

²⁵⁸ Durch Addition von Methylmagnesiumiodid in Analogie zu a) E. R. Coburn, *Org. Synth., Coll. Vol III* **1955**, 696; b) A. Brönneke, Dissertation, Universität Kiel **1983**.

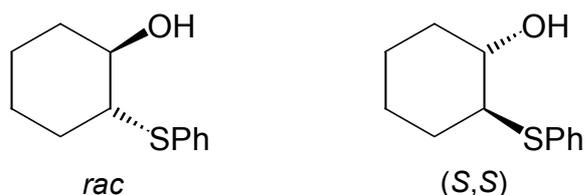
²⁵⁹ A. A. Frimer, A. Antebi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1980; nach der Methode von M. M. Midland, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2250.

2.4 ENANTIOMERENANGEREICHETERE ALLYLALKOHOLE

2.4.1 Synthese von Cyclohex-2-en-1-ol (**37**)

2.4.1.1 Durch enzymatische kinetische Racematspaltung

2.4.1.1.1 *trans*-2-Phenylthiocyclohexan-1-ol (**87**)



Einer Vorschrift von YOON et al.¹⁰⁷ folgend wurden 2.50 g (11.5 mmol, 0.52 Äquiv.) Diphenyldisulfid und 2.16 g (22.0 mmol) Cyclohexenoxid (**71**) in 200 mL Methanol mit 12.1 g (40 mmol H⁻, 3.5 Äquiv.) BER (3.3 mmol/g H⁻) für 3.5 h durch Erhitzen unter Rückfluß zur Reaktion gebracht. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen vom Harz abfiltriert und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel (5 × 10 cm) mit E/PE 1:3 führte zum Thioether *rac*-**87**, dessen charakteristische Daten mit den in der Literatur¹⁰⁷ gefundenen übereinstimmen.

Ausbeute: 3.65 g (17.5 mmol, 80 %) farblose viskose Flüssigkeit.²⁶⁰

$R_F = 0.27$ (E/PE = 1:3).

Die Umsetzung zu (*S,S*)-**87** folgte einem Protokoll²⁶¹ von YAMASHITA und MUKAIYAMA.^{78a} Unter Argonatmosphäre wurden 13.1 mL (129 mmol) Cyclohexenoxid (**71**) mit 13.1 mL (128 mmol, 0.99 Äquiv.) Thiophenol in 420 mL trockenem Dichlormethan gelöst und über 2.77 g (13.0 mmol, 10 mol%) trockenem (*2S,3S*)-Zink(II)-tartrat²⁶² 9 d unter Rückfluß erhitzt. Die RM wurde bei RT mit 25 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und mit 25 mL ges. NH₄Cl-Lsg.

²⁶⁰ In der Literaturvorschrift (Ref. 107) in 94 % als Rohprodukt.

²⁶¹ Abweichend wurde die Reaktion jedoch in Gegenwart von 2.15 g PEG 4000 durchgeführt, da hier als Ausgangsmaterial die Reaktionsmischungen aus fehlgeschlagenen Umsetzungen nach BHATTACHARYYA et al. dienen: A. K. Maiti, P. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10483.

Möglicherweise wird das Zink-Kation des Katalysatorkomplexes auch durch das PEG koordiniert. Dies würde die geringere Enantiomerenanreicherung und die geringere Reaktionsgeschwindigkeit (lt. Ref. 78a 96 % nach 5 d bei 25 °C) erklären.

²⁶² Dargestellt aus (-)-(2*S*,3*S*)-Weinsäure analog zu a) F. Heckele, *Öster. Ch.-Ztg.* **1928**, *31*, 28; b) G. Spacu, P. Viochescu, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1936**, *227*, 129.

gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer das Rohprodukt über eine 15 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute: 15.22 g (73.1 mmol, 57 %) farblose viskose Flüssigkeit.

Sdp. = 92-102 °C / 0.025 mbar.

t_R **87** (ZWE-805, Ch, 1 mL/min) = 20 / 22 min;²⁶³

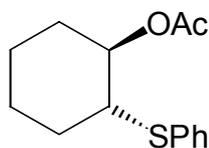
t_R **87** (ChiraGrohm 2 (2 × 250 mm), *i*-PrOH/*n*-Hexan = 3 : 97, 0.30 mL/min) = 5 / 8 min [(*R,R*) vor (*S,S*)].

33 % *op* (*e.r.* = 66.5 : 33.5); Lit.: 61 % *ee* (*e.r.* = 80.5 : 19.5).^{78a}

$[\alpha]_D^{20} = +24.3$ (*c* = 5.02, CH₂Cl₂);

$[\alpha]_{578}^{20} = +24.4$; $[\alpha]_{546}^{20} = +29.0$; $[\alpha]_{436}^{20} = +51.0$; $[\alpha]_{365}^{20} = +85.3$.

2.4.1.1.2 (1*R*,2*R*)-*trans*-2-Phenylthiocyclohexylacetat ((1*R*,2*R*)-**88**)



Die Reaktionsdurchführung folgte in Analogie zu den Vorschriften von HASHIMOTO et al.⁷⁹ Hier wurden 25 mL getrockneter Diisopropylether unter Verwendung der Schlenk-Technik in ein dickwandiges Schlenkrohr mit eingeformten Schikanen zu 1.04 g (4.99 mmol) *rac-trans*-2-Phenylthiocyclohexan-1-ol (*rac*-**87**) kondensiert und 1.10 mL (10 mmol, 2.0 Äquiv.) 2-Propenylacetat zugetropft. Es wurden 1.00 g Lipase PS/SAM-2 hinzugefügt²⁶⁴ und das Schlenkrohr zur Durchmischung der RM an einem Rotationsverdampfermotor montiert mit ca. 40° Schräge rotieren gelassen.²⁶⁵ Nach 16 h wurde eine Probe entnommen und mittels

²⁶³ Die Trennung der Meßsignale der Enantiomere ist unzureichend, wesentlich später erst war die Säule ChiraGrohm 2 verfügbar.

²⁶⁴ Die Gruppe von FUKAZAWA benutzte 200 % Lipase PS der Fa. Amano Pharmaceutical; diese Lipase stammt, wie die hier verwendete auch, aus *Pseudomonas fluorescenc*. Die hier verwendete Lipase wurde zuvor 5 d im Vakuum über P₄O₁₀ getrocknet.

²⁶⁵ Dieses Verfahren war aufgrund der geringen mechanischen Stabilität der Lipase dem Rühren vorgezogen worden. Zumal war zur Umsetzung von 12.5 g (60 mmol) (1*S*,2*S*)-**87** mit 33 % *op* in 50 mL *i*-Pr₂O unter Verwendung von 0.8 g frischer Lipase und der aus obigen Ansatz zurückgewonnenen Lipase eine Reaktionszeit von 5 d nötig. Dort wurden 4.92 g (33 %) Acetat (1*R*,2*R*)-**88** (mit 100 % *op*) und 8.23 g (66 %) Alkohol (1*S*,2*S*)-**87** (lt. HPLC-Analyse enantiomerenrein) isoliert, was die optische Reinheit von 33 % des eingesetzten Alkohols (1*S*,2*S*)-**87** wiedergibt.

HPLC-Analyse nur noch ein Enantiomer des Alkohols **87** detektiert. Nach 18 h wurde die Lipase aus der RM durch eine Umkehrfritte abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum bei RT entfernt. Abschließend wurde der nicht umgesetzte Alkohol (1*S*,2*S*)-**87** vom Ester (1*R*,2*R*)-**88**²⁶⁶ seines optischen Antipoden durch Chromatographie an Kieselgel (4 × 20 cm) mit E/EP 1:5 → 1:1 getrennt.

Ausbeute (1*S*,2*S*)-**87**: 515 mg (2.48 mmol, 50 %) viskoses Öl; Lit.: 45 % mit > 99 % *ee*.^{79a}

Ausbeute (1*R*,2*R*)-**88**: 622 mg (2.47 mmol, 49 %) viskoses Öl; Lit.: 47 % mit > 99 % *ee*.^{79a}

(1*S*,2*S*)-**87**: *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*),²⁶⁷ 103 % *op* (c = 5.30, CH₂Cl₂).^{78a,268}

(1*R*,2*R*)-**88**: 100 % *op*.^{79b}

R_F **87** = 0.24 (E/PE = 1:3).

R_F **88** = 0.54 (E/PE = 1:3).

(1*S*,2*S*)-**87**: $[\alpha]_D^{20} = +75.9$ (c = 1.30, CHCl₃, bei *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +77.7$; $[\alpha]_{546}^{20} = +89.0$.

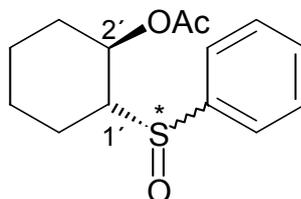
(1*S*,2*S*)-**87**: $[\alpha]_D^{20} = +76.2$ (c = 5.30, CH₂Cl₂, bei *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +79.9$; $[\alpha]_{546}^{20} = +91.2$; $[\alpha]_{436}^{20} = +160$; $[\alpha]_{365}^{20} = +277$.

(1*R*,2*R*)-**88**: $[\alpha]_D^{20} = +6.90$ (c = 1.45, CHCl₃; Lit. 79b: +6.9 (c = 1.25, CHCl₃, bei > 99 % *ee*);

$[\alpha]_{578}^{20} = +7.31$; $[\alpha]_{546}^{20} = +9.03$; $[\alpha]_{436}^{20} = +22.3$; $[\alpha]_{365}^{20} = +55.0$.

2.4.1.1.3 (1*R*,2*R*)-Phenyl-(2-acetyloxycyclohexyl)-sulfoxid ((1*R*,2*R*)-**89**)



2.50 g (9.99 mmol) Thioether (1*R*,2*R*)-**88** wurden in 100 mL Methanol gelöst und eine Lösung von 2.25 g (10.5 mmol, 1.05 Äquiv.) Natriumperodat in 40 mL dem. Wasser

²⁶⁶ Die Synthese des Acetats *rac*-**88** wurde mit charakteristischen Daten in der Literatur beschrieben; siehe T. Mukaiyama, T. Endo, S. Ikenaga, K. Osonoi, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2242.

²⁶⁷ Das Enantiomer war durch HPLC an ChiraGrohm 2 nicht mehr nachweisbar.

²⁶⁸ Der in Ref. 78a angegebene Drehwert ist offenbar zu klein, bzw. der von MUKAIYAMA et al. über den Mosher-Ester bestimmte Enantiomerenüberschuß zu niedrig.

zugefügt.²⁶⁹ Die Reaktion wurde mittels DC und GC verfolgt und nach 20 h der gebildete Niederschlag durch Filtration über Glaswolle abgetrennt. Die Mischung wurde mit 100 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit 2 × 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Sulfat abfiltriert und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Entfernung verbliebenen Wassers wurden zweimal je 100 mL abs. EtOH zugesetzt und der Alkohol nachfolgend am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewonnene Rohprodukt wurde an Kieselgel (3 × 20 cm) mit EE/CHCl₃ 1:2 chromatographiert.

Ausbeute: 2.61 g (9.78 mmol, 98 %) farbloser klebriger Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -141$ ($c = 1.39$, CHCl₃, bei *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*) [für das Edukt (1*R*,2*R*)-**88**];
 $[\alpha]_{578}^{20} = -148$; $[\alpha]_{546}^{20} = -170$; $[\alpha]_{436}^{20} = -307$; $[\alpha]_{365}^{20} = -613$.²⁷⁰

$R_F = 0.42$ (EE/CHCl₃ = 1:2).²⁷⁰

$R_F = 0.40$ & 0.37 (EE/Ch = 1:1).²⁷⁰

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm):^{270,271} 0.85-1.48, 1.60-1.81, 2.13-2.33 (je m, 4H + 3H + 1H, 3'CH₂/4'CH₂/5'CH₂/6'CH₂); 1.98, 2.11 (je s, 3H, CH₃COO); 2.54, [3.06] (je ddd, 1H, 1'CH_{Dia1} und Dia2); [4.74], 5.05 (je ψ-td, 1H, 2'CH_{Dia2} und Dia1); 7.44-7.60 (m, 5H, PhCH).

³J_{1',2'(Dia1)} = 10.5 Hz; ³J_{1',2'(Dia2)} = 10.3 Hz; ³J_{2',3'CHH'(Dia1)} = 4.6 Hz; ³J_{2',3'CHH'(Dia2)} = 4.7 Hz;
³J_{1',6'CHH'(Dia1)} = 11.8 Hz; ³J_{1',6'CHH'(Dia1)} = 4.2 Hz; ³J_{1',6'CHH'(Dia2)} = 11.7 Hz; ³J_{1',6'CHH'(Dia2)} = 4.0 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm):^{270,271} 21.0 (CH₃); 19.2, [22.8], [23.3], 23.4, 24.1, [24.3] [31.8] 31.9 (3'CH₂/4'CH₂/5'CH₂/6'CH₂); [65.5], 66.3 (1'CH); [70.0], 70.9 (2'CH); 124.2, [125.0] (*o*-PhCH); [128.8], 128.9 (*m*-PhCH); 130.4 [131.0] (*p*-PhCH); [140.0], 141.7 (PhC); 169.7, [169.9] (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$):²⁷⁰ 3066 w, ν (C-H_{vinyl}); 2939 s, 2861 s, ν (CH₃/CH₂); 1733 s, ν (C=O); 1478 w; 1445 m; 1377 m; 1362 m; 1237 s; 1084 m, ν (C-O); 1037 s, ν (S=O); 964 w; 911 w; 859 w; 752 s, 695 s, δ_{oop} (C₆H₅); 652 w; 603 w; 547 w; 531 s; 470 w; 439 w.

²⁶⁹ Zur Oxidation von α-Hydroxyalkylphenylthioethern zu ihren korrespondierenden Sulfoxiden mit NaIO₄ in MeOH/Wasser (in 55-93 % Ausbeute), siehe J-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, A. Kornilov, N. Fischer-Durand, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 13.

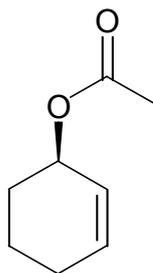
²⁷⁰ Aus der Diastereomerenmischung; *d.r.* = 72 : 28 (¹H-NMR am gereinigten Produkt).

²⁷¹ Signale für das Unterschußdiastereomer (Dia2) sind – soweit identifizierbar – in Klammern angegeben.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 266 (4) [M⁺]; 168 (25); 141 (57) [{M – PhSO}⁺]; 126 (95) [PhSOH⁺]; 99 (41); 81 (100) [{M – PhSOH – OA}⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 63.13	H 6.81
C ₁₄ H ₁₈ O ₃ S (M = 266.36 g/mol)	gef.	C 62.76	H 6.97.

2.4.1.1.4 (*R*)-Cyclohex-2-enylacetat ((*R*)-**90**)



Eine Mischung aus 1.065 g (4.00 mmol) Sulfoxid (1*R*,2*R*)-**89** und 480 mg (4.80 mmol, 1.20 Äquiv.) trockenem gepulvertem Calciumcarbonat wurde in einen 5 mL Rundkolben gegeben und unter Argonatmosphäre ein Kugelrohr (15 cm lang mit 5 Kugeln) aufgesetzt. Der Kolben wurde in einen Ofen plaziert und das waagrecht gelagerte Kugelrohr auf seiner ganzen Länge in pulverisiertes Trockeneis eingebettet. An die Apparatur wurde ein Vakuum von 81±1 mbar angelegt und der Ofen für 6-8 h auf 175±5 °C aufgeheizt. Man ließ den Ofen auf etwa 100 °C abkühlen und belüftete die Apparatur mit Argon, dann wurde der heiße Pyrolysekolben gegen einen leeren 25 mL-Kolben ausgetauscht. Bei RT wurde das Acetat (*R*)-**90** mit 10 mL E:PE 1:5 aus dem Kugelrohr in den Kolben gespült und die gewonnene Lösung des Rohproduktes an Kieselgel (4 × 22 cm) mit E/PE 1:5 chromatographiert. Die charakteristischen Daten des isolierten Acetates (*R*)-**90** stimmen mit den in der Literatur gefundenen Daten überein.^{79b}

Ausbeute: 443 mg (3.16 mmol, 79 %) farblose Flüssigkeit.

e.r. > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*).²⁷²

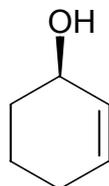
*t*_R (DEX β-120, 65 °C) = 62 / 64 min [(*R*) vor (*S*)].²⁷³

²⁷² Das Enantiomer ist durch GC an chiraler Phase nicht nachweisbar.

²⁷³ Ein Drehwert wurde nicht gemessen. Der aus der Verseifung des Acetats (*R*)-**90** erhaltene Alkohol (*R*)-**37** (Kap. 2.4.1.1.5) war (*R*)-konfiguriert (die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses mittels GC für den Alkohol **37** wurde mit (+)-(*R*)-**37** kalibriert), somit kann auch für das Acetat **90** die Konfiguration (*R*) angenommen werden.

$R_F = 0.42$ (E/PE = 1:3).

2.4.1.1.5 (*R*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*R*)-**37**) durch Verseifung von (*R*)-**90**



438 mg (3.13 mmol) (*R*)-Cyclohex-2-enylacetat ((*R*)-**90**) mit *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*) wurden, in 0.17 mL MeOH gelöst, mit 6.3 mL (6.3 mmol, 2.0 Äquiv.) 1.00 N Natronlauge versetzt und 14 h schnell gerührt. Die RM wurde mit 3 × 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel getrennt und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Alkohol (*R*)-**37** wurde durch Chromatographie an Kieselgel (2.5 × 10 cm) mit E/PE 1:3 → 1:1 gereinigt, die bestimmten spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^{79b} gefundenen Werten überein.

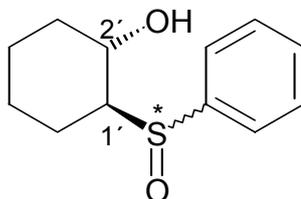
Ausbeute: 258 mg (2.63 mmol, 84 %) farblose Flüssigkeit.

e.r. = 98 : 2 (96 % *ee*).

t_R (DEX β-120, 65 °C) = 64 / 66 min [(*S*) vor (*R*)].²⁷⁴

$R_F = 0.22$ (E/PE = 1:1).

2.4.1.1.6 (1*S*,2*S*)-Phenyl-(2-hydroxycyclohexyl)-sulfoxid ((1*S*,2*S*)-**93**)



²⁷⁴ Ein Drehwert wurde nicht gemessen. Die absolute Konfiguration wurde durch die Gaschromatographie an DEX β-120 abgesichert. Zuvor erfolgte eine Kalibrierung mit dem Alkohol (+)-(*R*)-**37**, der durch enantioselektive Reduktion von Cyclohex-2-enon (**53**) in Gegenwart von (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-Methylephedrin ((-)-**64**) mit 58 % *op* erhalten wurde (nach Ref. 34).

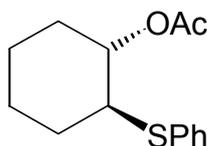
2.00 g (9.60 mmol) β -Hydroxythioether (1*S*,2*S*)-**87** mit *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*; erhalten aus Kap. 2.4.1.1.2) wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C portionsweise mit 2.37 g (9.62 mmol, 1.0 Äquiv.) *meta*-Chlorperbenzoesäure (70 %ig) versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0 °C wurde noch 2.5 h bei RT nachgerührt und dann 50 mL 20 %ige K₂CO₃-Lsg. zur RM zugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit 2 × 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (8 × 34 cm) mit EE/CHCl₃ 1 : 2 chromatographiert. Die für das isolierte Sulfoxid (1*S*,2*S*)-**93** erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur gefundenen Werten überein.¹²³

Ausbeute: 2.00 g (8.92 mmol, 93 %) farbloser Feststoff.

$R_F = 0.18$ & 0.09 (EE/CHCl₃ = 1:2).²⁷⁵

Die Pyrolyse des gewonnenen Sulfoxids (1*S*,2*S*)-**93** zu (*S*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*S*)-**37**) mit *e.r.* = 91 : 9 (82 % *ee*) bis *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) in 50-62 %iger Ausbeute folgte den unter 2.4.1.1.4 angegebenen Reaktionsbedingungen.

2.4.1.1.7 (1*S*,2*S*)-*trans*-2-Phenylthiocyclohexylacetat ((1*S*,2*S*)-**88**)



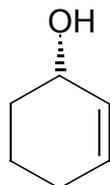
500 mg (2.40 mmol) des enantiomerenreinen (HPLC; erhalten aus Kap. 2.4.1.1.2) Alkohols (1*S*,2*S*)-**87** wurden mit 13 mg (0.011 mmol, 4.4 mol%) DMAP in 5 mL Dichlormethan gelöst und unter Rühren bei RT tropfenweise mit 0.70 mL (0.51 g, 5.0 mmol, 2.1 Äquiv.) Et₃N und 0.47 mL (0.51 g, 5.0 mmol, 2.1 Äquiv.) Acetanhydrid versetzt. Es wurde 23 h nachgerührt, dann wurden 25 mL Ether zugefügt und die RM mit 5 mL 2.0 N Salzsäure ausgeschüttelt und nachfolgend mit 5 mL ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel (2 × 8 cm) mit E/PE 1:3 chromatographiert.

Ausbeute (1*S*,2*S*)-**88**:²⁶⁶ 575 mg (2.30 mmol, 96 %) viskoses Öl.

²⁷⁵ Aus der Diastereomerenmischung; *d.r.* = 68 : 32 (¹H-NMR am gereinigten Produkt).

Die Oxidation zum Sulfoxid (1*S*,2*S*)-**89** in 92 %iger Ausbeute und die nachfolgende Pyrolyse zum (*S*)-Cyclohex-2-enylacetat ((*S*)-**90**) mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) in 72 %iger Ausbeute folgten den für das Enantiomer (1*R*,2*R*)-**88** oben (Kap. 2.4.1.1.3 und Kap. 2.4.1.1.4) ausgeführten Reaktionsbedingungen.

2.4.1.1.8 (*S*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*S*)-**37**) durch reduktive Deblockierung von (*S*)-**90**



210 mg (1.50 mmol) (*S*)-Cyclohex-2-enylacetat ((*S*)-**90**) mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurden, gelöst in 1 mL THF, unter Argonatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 3.3 mL (3.3 mmol, 2.2 Äquiv.) DIBAL-H (1.0 N Lösung in Hexan) hinzutropft. Nach zweistündigem Rühren wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.31 mL (0.25 g, 7.7 mmol, 5.1 Äquiv.) Methanol und bei RT 5 mL ges. NH_4Cl -Lsg. und 2 mL 2.0 N Salzsäure zur RM hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt, die wäßrige Phase mit $2 \times 20\text{ mL}$ Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde der Allylalkohol (*S*)-**37** durch Chromatographie an Kieselgel ($2.5 \times 8\text{ cm}$) mit E/PE 1:3 gereinigt; die bestimmten spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^{79b} gefundenen Werten überein.

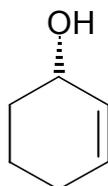
Ausbeute: 108 mg (1.10 mmol, 74 %) farblose Flüssigkeit.

e.r. = 97 : 3 (94 % *ee*).

t_{R} (DEX β -120, $65\text{ }^{\circ}\text{C}$) = 64 / 66 min [(*S*) vor (*R*)].²⁷⁴

R_{F} = 0.21 (E/PE = 1:1).

2.4.1.2 Durch asymmetrische Deprotonierung von Cyclohexenoxid mit chiralen Lithiumamiden



Enantiomerenangereichertes (*S*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*S*)-**37**) wurde mehrfach im Gramm-Maßstab gemäß einer Vorschrift von ASAMI et al. dargestellt (dort mit 2.0 mmol).⁸⁸ Hier wurden 1.22 g (12.0 mmol, 1.00 Äquiv.) Diisopropylamin und 377 mg (2.44 mmol, 0.20 Äquiv.) Diamin (*S*)-**70** in 20 mL THF mit 9.0 mL (14.4 mmol, 1.2 Äquiv.) *n*-Butyllithium (1.6 N Lösung in Hexan) deprotoniert. Als Additiv wurden 10.97 g (72.1 mmol, 6.00 Äquiv.) DBU in 10 mL THF binnen 15 min hinzugefügt und 30 min später 1.18 g (12.0 mmol) Cyclohexenoxid (**71**) in 10 mL THF langsam (30 min) zugetropft. Nach 2 h bei 0 °C ließ man die RM langsam auf RT erwärmen (ca. 3h) und rührte bei RT noch 12 h nach. Es folgte die Aufarbeitung mit 5 mL ges. NH₄Cl-Lsg., 250 mL Ether, 2 × 30 mL 2.0 N Salzsäure und 30 mL ges. NaCl-Lsg. Nach der Trocknung und dem Entfernen der Lösungsmittel wurde durch Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (3 × 20 cm) mit E/EP 1:3 der Alkohol (*S*)-**37** isoliert. Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^{79b} wiedergegebenen Werten überein.

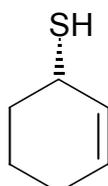
Ausbeute: 883 mg (9.00 mmol, 75 %) farblose Flüssigkeit; Lit.: 71 % als Benzoat.⁸⁸

e.r. = 89.5 : 10.5 (79 % *ee*); Lit.: *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*).⁸⁸

t_R (DEX β-120, 75 °C) = 48 / 52 min [(*S*) vor (*R*)].²⁷⁴

2.4.2 (*S*)-Cyclohex-2-en-1-thiol ((*S*)-**57**)

2.4.2.1 Durch Hydrolyse von (*S*)-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat ((*S*)-**41**)



6.30 g (36.8 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**41** mit *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % *ee*, siehe Kap. 2.6.2.2) wurden in 14 mL MeOH gelöst unter schnellem Rühren mit 136 mL (272 mmol, 7.39 Äquiv.) entgaster 2.0 N Natronlauge versetzt. Nach 50stündigem Rühren unter Argonatmosphäre wurden 200 mL Ether und 50 mL 5.0 N Salzsäure zugesetzt. Man fügte in kleinen Portionen 2.0 N Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 8 hinzu, dann wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit 2 × 200 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das rohe Thiol (*S*)-**57** wurde abschließend durch Chromatographie an Kieselgel (3 × 22 cm) mit E/EP 1:10 gereinigt. Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur gegebenen Daten überein.¹³⁰

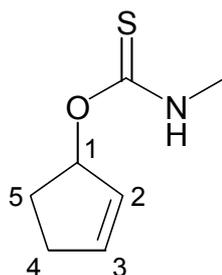
Ausbeute: 3.75 g (30.5 mmol, 83 %) farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{20} = -199$ ($c = 1.59$, CHCl_3 , bei *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = -240$; $[\alpha]_{546}^{20} = -241$; $[\alpha]_{436}^{20} = -447$; $[\alpha]_{365}^{20} = -788$.

2.5 CARBAMOYLIERUNGEN

2.5.1 *N*-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-*O*-ester

2.5.1.1 *rac*-*O*-Cyclopent-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**179**)



Der AAV 1 folgend wurden 5.00 g (59.4 mmol) *rac*-Cyclopent-2-en-1-ol (*rac*-**178**)²⁷⁶ in 12 mL THF zu einer Suspension von 3.12 g (78.0 mmol, 1.31 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 32 mL THF getropft und nach 1 h 4.61 g (63.0 mmol, 1.06 Äquiv.) Methylisothiocyanat in 12 mL THF zugefügt. Nach 1 h wurde mit 40 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und 3 × 100 mL EE aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (7 × 19 cm) mit

²⁷⁶ *rac*-Cyclopent-2-en-1-ol (*rac*-**178**) wurde durch die Reduktion von 10.4 g (0.126 mol) Cyclopent-2-en-1-on (**177**) mit 1.3 Äquiv. DIBAL-H (1.0 N Lösung in Hexan) in 140 mL CH_2Cl_2 bei 0 °C → RT (14 h) und nachfolgender Aufarbeitung nach FIESER dargestellt und durch Destillation in 75 %iger Ausbeute isoliert.

E/PE 1:5 → 1:1 gereinigt, wobei bereits größtenteils Umlagerung zum *S*-Ester *rac*-**180** (vgl. Kap. 2.5.2.1) eintrat. Insgesamt wurden 5.03 g (32.0 mmol; 54 %) *O*-Ester *rac*-**179** und *S*-Ester *rac*-**180** gewonnen. Durch erneute Chromatographie der mit 2.5 g größten Mischfraktion über Kieselgel (3 × 25 cm) mit EE/Ch 1:20 → 1:2 wurde (laut NMR-Spektren nicht gänzlich einheitlich) eine kleine Menge des *O*-Esters *rac*-**179** isoliert.

Ausbeute: 170 mg (1.08 mmol, 1.8 %) rote Flüssigkeit.

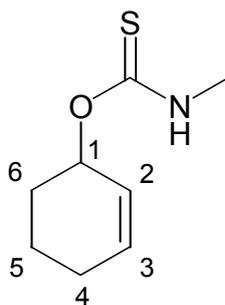
$R_F = 0.56$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.50-2.10, 2.23-2.55 (je m, 2H + 2H, 4CH₂/5CH₂); 2.82 [2.84]/3.04 (je d, 3H, N-CH₃); 5.62-5.93, 6.05-6.14, 6.20-6.27 (je m, 3H, 1CH/2CH/3CH); 5.30/6.77 (je br s, 1H, NH).

$^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 5.0$ Hz.

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): ν (N-H); 3057 m, ν (C-H_{vinyl}); 2961 s, 2941 s, ν (CH₂/CH₃); 2872 w, 2853 w, ν (CH); 1660 w, ν (C=C); 1532 s, ν (C=S_{Amid 1}); 1446 m, δ (CH₂); 1358 m, δ_{sym} (CH₃); 1218 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1152 s, 1135 s, ν (C-O); 1060 m; 1023 m; 950 w.

2.5.1.2 *rac*-*O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**40**)



Gemäß der AAV 1 wurden 488 mg (4.97 mmol) *rac*-Cyclohex-2-en-1-ol (*rac*-**37**)²⁷⁷ in 1 mL THF mit 144 mg (5.98 mmol, 1.19 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl), suspendiert in 3 mL THF, und 384 mg (5.25 mmol, 1.06 Äquiv.) Methylisothiocyanat in 1 mL THF

²⁷⁷ *rac*-Cyclohex-2-en-1-ol (*rac*-**37**) wurde durch 1,2-Reduktion von Cyclohex-2-en-1-on (**52**) über zwei Verfahren dargestellt: A) Reduktion mit 1.1-1.4 Äquiv. DIBAL-H in CH₂Cl₂ bei 0 °C → RT führte nach Destillation zu 71-79 % *rac*-**37**. B) Reduktion mit NaBH₄/CeCl₃·7 H₂O in MeOH bei 0 °C lieferte *rac*-**37** in 77-91 %iger Ausbeute.

umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 3 × 10 mL EE eingesetzt, das gewonnene Rohprodukt wurde an Kieselgel (3 × 25 cm) mit EE/Ch 1:4 gereinigt.

Ausbeute: 842 mg (4.92 mmol, 99 %) niedrig schmelzender (fest bei – 20 °C, flüssig bei RT) farbloser Feststoff, bzw. viskose farblose Flüssigkeit.

$R_F = 0.52$ (EE/Ch = 1:4).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.54-2.14 (m, 6H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 2.81/3.04 (je d, 3H, N-CH₃); 5.71-5.84, 5.88-5.98 (je m, 2H + 1H, 1CH/2CH/3CH); 6.31/6.85 (je br s, 1H, NH).

³J_{NH,N-Me} = 4.9/5.2 Hz.

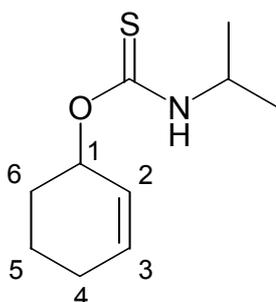
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 18.8, 24.8, 28.2 (4CH₂/5CH₂/6CH₂); 29.4/31.5 (N-CH₃); 73.7/75.5 (1CH); 125.3/125.6 (3CH); 132.6/132.9 (2CH); 189.7/190.6 (C=S).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3270 s, ν (N-H); 3033 m, ν (C-H_{vinyl}); 2940 s, 2868 m, ν (CH₂); 2835 w, ν (CH₃); 1657 m, ν (C=C); 1525 s, ν (C=S_{Amid 1}); 1446 m, δ (CH₂); 1361 m, δ_{sym} (CH₃); 1209 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1144 s, ν (C-O); 1045 s; 1005 s; 718 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 663 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 171 (68) [M⁺]; 143 (6) [retro DA {M – C₂H₄}⁺]; 112 (30) [{M – MeNCO}⁺]; 99 (35); 92 (45) [HS(COH)NHMe⁺]; 81 (100) [{M – S(CO)NHMe}⁺]; 57 (87) [MeNCO⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 56.11	H 7.65	N 8.18
C ₈ H ₁₃ NOS (M = 171.26 g/mol)	gef.	C 55.97	H 7.42	N 8.33.

2.5.1.3 O-Cyclohex-2-enyl-N-isopropylmonothiocarbamat (44)



rac-44

Gemäß der AAV 1 wurden 1.47 g (15.0 mmol) *rac*-Cyclohex-2-en-1-ol (*rac*-37)²⁷⁷ in 3 mL THF mit einer Suspension von 0.760 g (19.0 mmol; 1.27 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 8 mL THF deprotoniert und nach 1.5 h mit 1.61 g (16.1 mmol, 1.07 Äquiv.) Isopropylisothiocyanat, gelöst in 3 mL THF, zur Reaktion gebracht. Die RM wurde mit 10 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert und mit 3 × 20 mL EE extrahiert. Nach weiterer Aufarbeitung wurde durch Chromatographie Kieselgel (4 × 20 cm) mit E/PE 1:5 → 1:3 das Produkt *rac*-44 erhalten.

Ausbeute: 2.83 g (14.2 mmol, 95 %) niedrig schmelzender (fest bei – 25 °C, flüssig bei RT) farbloser Feststoff, bzw. viskose farblose Flüssigkeit.

(S)-44

124 mg (3.10 mmol, 1.30 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) wurden gemäß der AAV 1 in 1 mL THF vorbereitet und mit einer Lösung von 235 mg (2.39 mmol) (*S*)-Cyclohex-2-en-1-ol ((*S*)-37) mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) in 1 mL THF versetzt. Nach 1 h wurden 260 mg (2.57 mmol, 1.08 Äquiv.) Isopropylisothiocyanat als Lösung in 1 mL THF injiziert und die RM nach weiteren 2 h mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert. Nach Extraktion mit 2 × 10 mL EE und weiterer Aufarbeitung folgte Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel (2 × 30 cm) mit E/PE 1:10 → 1:5.

Ausbeute: 365 mg (1.83 mmol, 77 %) viskose farblose Flüssigkeit.

(*S*)-44: $[\alpha]_D^{20} = -149$ ($c = 1.13$, CHCl₃, bei *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = -156$; $[\alpha]_{546}^{20} = -180$; $[\alpha]_{436}^{20} = -333$; $[\alpha]_{365}^{20} = -598$.

(R)-44

Wurde in analoger Weise gemäß der AAV 1 mit bis zu *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) [dort im 2.5 mmol Ansatzgröße in 80 % isolierter Ausbeute] dargestellt.

$R_F = 0.37$ (E/PE = 1:5); $R_F = 0.48$ (E/PE = 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.12/1.19 (je d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.56-1.73, 1.75-2.14 (je m, 2H + 4H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.95/4.34 (je ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.72-5.84 (m, 2H, 1CH/2CH); 5.89-5.99 (m, 1H, 3CH); 6.01/6.60 (je br s, 1H, NH).

³ $J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)}_2} = 6.6$ Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 18.8 (5CH_2); 21.8/22.2 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 24.8 (4CH_2); 28.2 (6CH_2); 45.2/46.8 ($i\text{-PrCH}$); 73.1/75.2 (1CH); 125.2/125.7 (2CH); 132.5/132.8 (3CH); 188.3 (C=S).

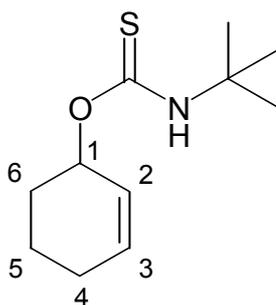
IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3250 s, v (N-H); 3039 m, v (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2940 s, v (CH_2); 2868 m, v (CH_3); 2835 w, v (N-CH); 1650 m, v (C=C); 1519 s, v (C=S_{Amid 1}); 1460 s, δ (CH_2); 1400 s, δ_{sym} (CH_3); 1341 m; 1315 m; 1216 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1147 s, 1131 s, v (C-O); 1045 m; 1006 m; 986 m; 120 w; 729 w, δ (RHC=CHR_{cis}).

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 199 (87) [M^+]; 120 (74) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NH-}i\text{-Pr}^+$]; 97 (13) [$\text{SCNH-}i\text{-Pr}^+$]; 81 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (58) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{H}_2\}^+$]; 58 (32) [$\text{NH-}i\text{-Pr}^+$]; 53 (20) [retro DA $\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

MS (ESI {MeOH/ CHCl_3 }, [1.33 kV, 31 V], m/z (%) ES⁺): 222 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$] \rightarrow {222 (80); 142 (100) [$\text{HO}(\text{CS})\text{NH-}i\text{-Pr} + \text{Na}^+$]; 81 (2) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (3) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{H}_2\}^+$]; 23 (75) [Na^+]; 200 (25) [$\text{M} + \text{H}^+$] \rightarrow {200 (2); 120 (85) [$\text{HO}(\text{CS})\text{NH-}i\text{-Pr} + \text{H}^+$]; 81 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (20) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{H}_2\}^+$ }}.

Elementaranalyse:	ber.	C 60.26	H 8.60	N 7.03
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS}$ (M = 199.31 g/mol)	gef.	C 60.38	H 8.83	N 7.36.

2.5.1.4 *O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-*tert*-butylmonothiocarbamat (**189**)



rac-189

Der AAV 1 folgend wurden 491 mg (5.00 mmol) *rac*-Cyclohex-2-en-1-ol (*rac*-**37**)²⁷⁷ in 1 mL THF mit 240 mg (6.00 mmol, 1.20 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl), suspendiert in 3 mL THF, 1.5 h deprotoniert und nachfolgend mit 625 mg (5.43 mmol, 1.09 Äquiv.) *tert*-Butylisothiocyanat in 1 mL THF für 1.5 h zur Reaktion gebracht. Nach der Hydrolyse der RM mit 2 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. wurde die Mischung mit 3×10 mL EE extrahiert und das

nach weiterer Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (3 × 22 cm) mit E/PE 1:5 chromatographiert.

Ausbeute: 955 mg (4.48 mmol, 90 %) farbloser Feststoff; Smp. = 102 °C (E/PE).

(S)-189

Gemäß der AAV 1 wurden 390 mg (9.75 mmol, 1.38 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 4 mL THF vorgelegt und mit einer Lösung von 695 mg (7.08 mmol) (S)-Cyclohex-2-en-1-ol ((S)-**37**) mit *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*) in 1.5 mL THF versetzt. Nach 1 h wurden 864 mg (7.50 mmol, 1.06 Äquiv.) *tert*-Butylisothiocyanat in 1 mL THF hinzugefügt und die RM nach 1 h mit 5 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert. Nach der Extraktion mit 3 × 20 mL Ether und weiterer Aufarbeitung gemäß der AAV 1 folgte die chromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (3 × 21 cm) mit E/PE 1:10 → 1:5.

Ausbeute: 1.37 g (6.42 mmol, 91 %) farbloser Feststoff; Smp. = 96 °C (E/PE).

$[\alpha]_D^{20} = -126$ (c = 1.22, CHCl₃, bei *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = -133$; $[\alpha]_{546}^{20} = -153$; $[\alpha]_{436}^{20} = -282$; $[\alpha]_{365}^{20} = -509$.

$R_F = 0.38$ (E/PE = 1:5).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.29 (s, 9H, *t*-Bu(CH₃)₃); 1.60-1.74, 1.84-2.15 (je m, 2H + 4H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 7.77-5.87 (m, 2H, 1CH/2CH); 5.95 (dt, 1H, 3CH); 6.68 (br s, 1H, NH).

³J_{2,3} = 9.3 Hz; ³J_{3,4} = 3.5 Hz.

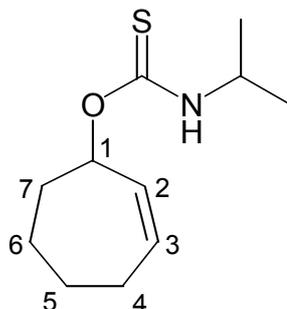
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 19.0 (5CH₂); 24.8 (4CH₂); 28.2 (6CH₂); 29.1 (*t*-Bu(CH₃)₃); 54.4 (*t*-BuC); 75.9 (1CH); 125.1 (2CH); 132.9 (3CH); 189.6 (C=S).

IR (KBr, $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3241 s, v (N-H); 3033 s, v (C-H_{vinyl}); 2993 s, 2983 s, 2970 s, 2948 s, 2933 s, 2917 s, 2869 s, 2834 m, v (CH/CH₂/CH₃); 1652 m, v (C=C); 1538 s, v (C=S_{Amid 1}); 1418 s, δ (CH₂/CH₃); 1390 s, 1364 s, δ (*t*-Bu); 1260 s; 1203 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1169 s, v (C-O); 1055 s; 1021 s; 978 s; 934 m; 900 m; 734 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 699 m; 654 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 213 (71) [M⁺]; 134 (25) [HO(CSH)NH-*t*-Bu⁺]; 114 (39); 97 (22) [SCNH-*t*-Bu⁺]; 81 (100) [{M - S(CO)NH-*t*-Bu}⁺]; 79 (44) [{M - S(CO)NH-*t*-Bu - H₂}⁺]; 57 (37) [*t*-Bu⁺]; 53 (7) [retro DA {M - S(CO)NH-*t*-Bu - C₂H₄}⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 61.93	H 8.98	N 6.57
C ₁₁ H ₁₉ NOS (M = 213.34 g/mol)	gef.	C 61.92	H 8.85	N 6.56.

2.5.1.5 *O*-Cyclohept-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**166**)



rac-166

100 mg (0.892 mmol) *rac*-Cyclohept-2-en-1-ol (*rac*-**163**)²⁷⁸ in 1 mL THF wurden gemäß AAV 1 mit 41 mg (1.1 mmol, 1.2 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl), suspendiert in 1 mL THF, und nachfolgend mit 95 mg (0.94 mmol, 1.05 Äquiv.) Isopropylisothiocyanat in 1 mL THF umgesetzt. Nach der Hydrolyse der RM mit 1 mL ges. NaHCO₃-Lsg., Extraktion mit 2 × 10 mL EE und weiterer Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an Kieselgel (1.5 × 20 cm) mit E/PE 1:5 gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (0.12 mmol, 25 %) Edukt *rac*-**163** und

130 mg (0.61 mmol, 68 % \pm 91 % umsatzbezogen) Thiocarbamat *rac*-**166** als farbloses viskoses Öl.

(*R*)-166

Der AAV 1 folgend wurden 170 mg (1.52 mmol) (*R*)-Cyclohept-2-en-1-ol ((*R*)-**163**)²⁷⁹ mit *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*)²⁸⁰ als Lösung in 1 mL THF zu einer Suspension von 73 mg (1.8 mmol, 1.2 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 1 mL THF getropft. Nach einer Stunde wurden 162 mg (1.60 mmol, 1.05 Äquiv.) Isopropylisothiocyanat in 1 mL THF

²⁷⁸ *rac*-Cyclohept-2-en-1-ol (*rac*-**163**) wurde durch 1,2-Reduktion von Cyclohept-2-en-1-on (**162**) mit NaBH₄/CeCl₃·7 H₂O in MeOH bei 0 °C dargestellt und durch Chromatographie in 71-73 %iger Ausbeute isoliert. Das Cyclohept-2-en-1-on (**162**) wurde zuvor durch zwei verschiedene Literaturvorschriften aus Cycloheptanon (**160**) synthetisiert.

²⁷⁹ Erhalten aus der kinetischen Racematspaltung von *rac*-**163** mit 0.6 Äquiv. (+)-(2*R*,3*R*)-DIPT/TIPT/TBHP nach SHARPLESS.²⁹ Reaktionsführung bei durchgehend -30 °C, 6 d Reaktionszeit. Für das verwendete (+)-(2*R*,3*R*)-DIPT wurden > 99 % *op* ermittelt.

²⁸⁰ Enantiomerenüberschußbestimmung durch GC; *t*_R (DEX β-120, 80 °C) = 82 / 87 min; das Enantiomer war nicht detektierbar.

zugemischt und nach einer weiteren Stunde mit 1 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert. Das nach weiterer Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel (1.5 × 20 cm) mit E/PE 1:5 gereinigt.

Ausbeute: 283 mg (1.33 mmol, 87 %) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -0.25$ (c = 1.19, CHCl₃, bei *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = -0.34$; $[\alpha]_{546}^{20} = -0.59$; $[\alpha]_{436}^{20} = -3.4$; $[\alpha]_{365}^{20} = -9.7$.

$R_F = 0.59$ (E/PE = 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.11/1.17 (je d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.27-1.47, 1.56-1.75, 1.76-2.01, 2.02-2.22 (je m, 1H + 3H + 2H + 2H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂/7CH₂); 3.95/4.34 (je *ψ*-oct, 1H, *i*-PrCH); 5.59-5.84, 5.86-5.96 (je m, 2H + 1H, 1CH/2CH/3CH); 6.06, 6.79 (je br s, 1H, NH).

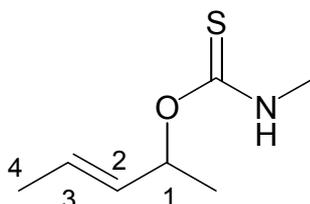
³*J*_{*i*-PrCH,*i*-Pr(Me)₂} = 6.5 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 21.9/22.3 (*i*-Pr(CH₃)₂); 25.9/26.0, 26.5, 28.4, 32.6/32.7 (4CH₂/5CH₂/6CH₂/7CH₂); 45.2/46.8 (*i*-PrCH); 79.5/81.4 (1CH); 131.0/131.7 (2CH); 132.7/133.4 (3CH); 188.0 (C=S).

IR (Film, $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3401 w, 3256 s, *v* (N-H); 3033 w, *v* (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2934 s, 2855 s, *v* (CH₂/CH₃); 1657 w, *v* (C=C); 1512 s, *v* (C=S_{Amid 1}); 1460 s, δ (CH₂); 1400 s; 1371 m, δ_{sym} (CH₃); 1341 m; 1308 m; 1223 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1170 m; 1151 s, 1131 s, *v* (C-O); 1032 s, 953 w.

Elementaranalyse:	ber.	C 61.93	H 8.98	N 6.57
C ₁₁ H ₁₉ HOS (M = 213.34 g/mol)	gef.	C 62.13	H 9.17	N 6.49.

2.5.1.6 *rac*-(*E*)-*O*-1-Methylbut-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbat (*rac*-**234**)



1.95 g (22.1 mmol) *rac*-(*E*)-Pent-3-en-2-ol (*rac*-**233**)²⁸¹ in 3 mL THF wurden gemäß der AAV 1 zunächst mit 1.07 g (26.8 mmol, 1.21 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl), suspendiert in 10 mL THF, deprotoniert und dann mit 1.69 g (22.3 mmol, 1.01 Äquiv.) Methylisothiocyanat, gelöst in 3 mL THF, umgesetzt. Das aus der wäßrigen Aufarbeitung mit 5 mL ges. NaHCO₃-Lsg., 3 × 30 mL EE und 10 mL ges. NaCl-Lsg. erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel (3 × 34 cm) mit EE/Ch 1:10 gereinigt.

Ausbeute: 2.21 g (13.9 mmol, 63 %) viskose farblose Flüssigkeit.

$R_F = 0.42$ (E/PE = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.32/1.38, [1.39] (je d, 3H, 1-CH₃); 1.66-1.70 (m, 3H, 4CH₃); [2.82], 2.83/3.05 (je d, 3H, N-CH₃); 5.43-5.63, 5.68-5.80 (je m, 2H, 1CH/2CH); 5.91 (ψ-quin, 1H, 3CH); 6.19/6.58 (je br s, 1H, NH).

³ $J_{1,1-\text{Me}} = 6.5$ Hz; ³ $J_{2,3} = 6.5$ Hz; ³ $J_{3,4} = 6.5$ Hz; ³ $J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 5.1$ Hz.

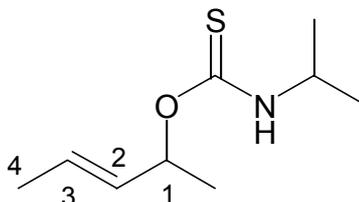
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 17.7 (1-CH₃); 20.1/20.2 (4CH₃); 29.4/31.6 (N-CH₃); 76.8/78.8 (1CH); 128.4/128.5 (2CH); 130.4/130.6 (3CH); 189.6/190.5 (C=S).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3292 m, ν (N-H); 3036 w, ν (C-H_{vinyl}); 2975 m, 2939 m, ν (CH₃); 2861 w, ν (CH); 1659 m, ν (C=C); 1529 s, ν (C=S_{Amid 1}); 1445 m, δ_{asym} (CH₃); 1359 s, δ_{sym} (CH₃); 1218 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1153 m, ν (C-O); 1061 m; 1025 s; 964 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 900 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 159 (19) [M⁺]; 126 (12); 102 (57) [{M – MeNCO}⁺]; 92 (18) [HS(COH)NHMe⁺]; 69 (100) [{M – S(CO)NHMe}⁺]; 67 (37) [{M – S(CO)NHMe – H₂}⁺]; 58 (38) [CONHMe⁺]; 57 (36) [MeNCO⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 52.79	H 8.23	N 8.80
C ₇ H ₁₃ NOS (M = 159.25 g/mol)	gef.	C 52.86	H 8.39	N 9.01.

²⁸¹ *rac*-(*E*)-Pent-3-en-2-ol (*rac*-**233**) wurde durch die Addition von Methylmagnesiumiodid an Crotonaldehyd dargestellt.

2.5.1.7 *rac*-(*E*)-*O*-1-Methylbut-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**236**)

Der AAV 1 folgend wurden zunächst 500 mg (5.81 mmol, 1.0 Äquiv.) *rac*-(*E*)-Pent-3-en-2-ol (*rac*-**233**)²⁸¹ in 1 mL THF mit 282 mg (7.05 mmol, 1.21 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl), suspendiert in 3 mL THF, deprotoniert und dann mit 591 mg (5.85 mmol, 1.01 Äquiv.) Isopropylisothiocyanat, gelöst in 1 mL THF, zur Reaktion gebracht. Das aus der wäßrigen Aufarbeitung mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lsg., 3 × 5 mL EE und 5 mL ges. NaCl-Lsg. erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel (2 × 25 cm) mit EE/Ch 1:10 gereinigt.

Ausbeute: 515 mg (2.75 mmol, 47 %) viskose farblose Flüssigkeit.

$R_F = 0.63$ (E/PE = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.13/1.19 (je d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.31/1.37 (je d, 3H, 1-CH₃); 1.63-1.75 (m, 3H, 4CH₃); 3.95/4.35 (je ψ-oct, 1H, *i*-PrCH); 5.43-5.56, 5.63-5.80, 5.82-5.96 (je m, 3H, 1CH/2CH/3CH); 5.99/6.47 (je br s, 1H, NH).

³ $J_{1-Me,1} = 6.4$ Hz; ³ $J_{i-Pr(Me)2,i-PrCH} = 6.6$ Hz; ³ $J_{NH,i-PrCH} = 6.6$ Hz.

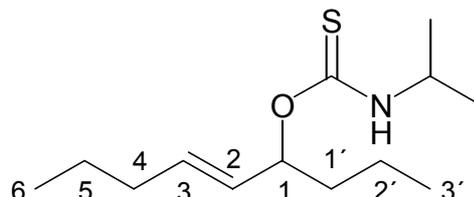
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 17.7 (1-CH₃); 20.1/20.2 (4CH₃); 22.0/22.4 (*i*-Pr(CH₃)₂); 45.2/46.8 (*i*-PrCH); 76.2/78.6 (1CH); 128.2/128.5 (2CH); 130.4/130.7 (3CH); 188.2/188.3 (C=S).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3250 m, ν (N-H); 3039 w, ν (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2940 m, ν (CH₃); 2875 w, ν (CH); 1659 w, ν (C=C); 1518 s, ν (C=S_{Amid 1}); 1456 m, δ_{asym} (CH₃); 1400 s, δ_{sym} (CH₃); 1342 w; 1315 w; 1212 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1117 s, ν (C-O); 1041 s; 965 m, δ_{oop} (RC=CR_{trans}); 913 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 187 (7) [M⁺]; 154 (2); 120 (5) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 102 (40) [{M - *i*-PrNCO}⁺]; 87 (6) [{M - *i*-PrNCO - Me}⁺]; 86 (11) [CONHi-Pr⁺]; 85 (6) [*i*-PrNCO⁺]; 69 (100) [{M - S(CO)NH-*i*-Pr}⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 57.71	H 9.15	N 7.48
C ₉ H ₁₇ NOS (M = 187.25 g/mol)	gef.	C 57.65	H 9.16	N 7.67.

2.5.1.8 *rac*-(*E*)-*O*-1-Propylhex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**241**)



Gemäß der AAV 1 wurden 1.422 g (10.0 mmol) *rac*-Non-5-en-4-ol (*rac*-**240**)²⁸² in 3 mL THF gelöst und zu einer Suspension von 0.480 g (12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 6 mL THF getropft. Nach 75 min wurden 1.10 g (10.9 mmol, 1.09 Äquiv.) Isopropylisothiocyanat, gelöst in 2 mL THF, zugegeben und die RM nach 1.5 h mit 8 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert. Die Mischung wurde mit 3 × 15 mL EE extrahiert und das nach weiterer Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (2 × 32 cm) mit E/PE 1:10 → 1:3 gereinigt.

Ausbeute: 1.925 g (7.91 mmol, 79 %) niedrig schmelzender (fest bei 0°C, flüssig bei RT) farbloser Feststoff, bzw. viskose farblose Flüssigkeit.

$R_F = 0.57$ (E/PE = 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.82-0.94 (m, 6H, 6CH₃/3'CH₃); 1.12/1.13, 1.19/1.20 (je d, 6H, *i*-PrCH₃/*i*-PrCH₃'); 1.25-1.43, 1.46-1.81, 1.92-2.04 (je m, 4H + 2H + 2H, 4CH₂/5CH₂/1'CH₂/2'CH₂); 3.97/4.35 (je ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.30-5.47, 5.64-5.88 (je m, 1H + 2H, 1CH/2CH/3CH); 5.96/6.52 (je br d, 1H, NH).

³ $J_{i\text{-PrMe},i\text{-PrCH}} = 6.6$ Hz; ³ $J_{i\text{-PrMe}',i\text{-PrCH}} = 6.6$ Hz; ³ $J_{\text{NH},i\text{-PrCH}} = 6.0$ Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 13.5, 13.9 (6CH₃/3'CH₃); 18.3 (2'CH₂); 22.0 (*i*-PrCH₃); 22.1, [22.3] (5CH₂); 22.4 (*i*-PrCH₃'); 34.3, 36.6, [37.5] (4CH₂/1'CH₂); 45.2/46.8 (*i*-PrCH); 80.0/82.3 (1CH); 128.0/128.3, [130.5] (3CH); [132.1], 134.4/134.8 (2CH); 188.5/188.6 (C=S).

²⁸² *rac*-Non-5-en-4-ol (*rac*-**240**) wurde durch die partielle Reduktion von *rac*-Non-5-in-4-ol (*rac*-**239**) mit LiAlH₄ in THF (6 d; RT; 68 %) oder mit Red-Al in Ether/Toluol (1 d; RT; 58 %) dargestellt. *rac*-Non-5-in-4-ol (*rac*-**239**) wurde zuvor durch die Addition von Pent-1-inyllithium an *n*-Butyraldehyd in THF synthetisiert.

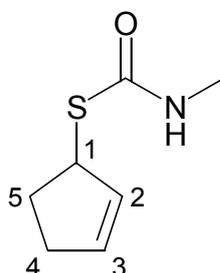
IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3243 m, v (N-H); 3025 w, v (C-H_{vinyl}); 2960 s, 2931 s, v (CH₂/CH₃); 2873 s, v (CH); 1539 m; 1510 s, v (C=S_{Amid 1}); 1457 m, δ (CH₃/CH₂); 1394 s, δ_{sym} (CH₃); 1339 w; 1311 w; 1208 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1145 m, 1122 s, v (C-O); 1083 w; 1015 w; 967 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 928 w; 503 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 243 (8) [M⁺]; 158 (39); 125 (31) [{M – O(CS)NH-*i*-Pr}⁺]; 124 (22) [McL. {M – HS(CO)NH-*i*-Pr}⁺]; 120 (19) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 102 (11) [(CS)NH-*i*-Pr⁺]; 95 (21); 83 (75); 69 (100) [{M – *n*-BuO(CS)NH-*i*-Pr}⁺]; 55 (82).

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺). ²⁸³	M + H ⁺	ber.	244.1735
C ₁₃ H ₂₅ NOS (M = 243.41 g/mol)		gef.	244.1744;
	M + Na ⁺	ber.	266.1555
		gef.	266.1550.

2.5.2 N-Monoalkylmonothiocarbamidsäure-S-ester

2.5.2.1 *rac*-S-Cyclopent-2-enyl-N-methylmonothiocarbamat (*rac*-**180**)



Die Zielverbindung wurde aus der Carbamoylierung von *rac*-Cyclopent-2-en-1-ol (*rac*-**178**) erhalten (s. Kap. 2.5.1.1). Erneute Chromatographie [zweimal je ~2.5 g über Kieselgel (3 × 25 cm) mit EE/Ch 1:10 → 1:2] führte zum nun farblosen Produkt *rac*-**180**.

Ausbeute: 4.60 g (29.3 mmol, 49 %) farbloser Feststoff; Smp. = 59 °C (EE/Ch).

$R_F = 0.38$ (E/PE = 1:1).

t_R (HP 5) = 10.9 min.

²⁸³ Der in der Elementaranalyse ermittelte Wasserstoffgehalt lag oberhalb des in dieser Arbeit berücksichtigten Toleranzbereichs von ± 0.3 %; dies ist einem bei hohen Wasserstoffgehalten häufig auftretenden Geräteeigenen Meßfehler anzulasten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.82-1.93, 2.21-2.49 (je m, 1H + 3H, 4 CH_2 /5 CH_2); 2.80 (d, 3H, N- CH_3); 4.46-4.83 (m, 1H, 1CH); 5.54 (br s, 1H, NH); 5.67-5.72 (m, 1H, 2CH); 5.80-5.84 (m, 1H, 3CH).

$^3J_{2,3} = 5.6 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9 \text{ Hz}$.

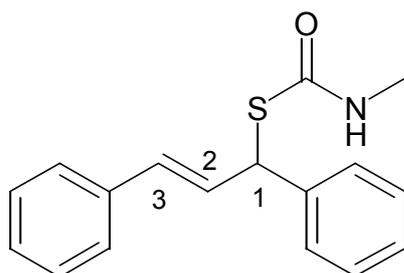
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 27.7 (N- CH_3); 31.4, 31.9 (4 CH_2 /5 CH_2); 49.7 (1CH); 130.9 (2CH); 133.7 (3CH); 168.1 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3300 s, v (N-H); 3061 m, 3029 m, v (C- H_{vinyl}); 2938 s, v (CH₃/CH₂); 2848 m, v (CH); 1645 s, v (C=O_{Amid 1}); 1523 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1411 s, δ (CH₃/CH₂); 1346 m; 1323 w; 1293 w; 1234 s; 1210 s; 1159 s; 1012 s; 910 m; 818 s; 743 s; 712 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 627 s.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 157 (12) [M^+]; 99 (14) [$\{\text{M} - \text{CONHMe}\}^+$]; 92 (61) [$\{\text{HS}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 67 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 58 (27) [CONHMe^+]; 57 (19) [MeNCO^+].

Elementaranalyse:	ber.	C 53.47	H 7.05	N 8.91
$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$ (M = 157.24 g/mol)	gef.	C 53.53	H 7.24	N 8.97.

2.5.2.2 *rac*-(*E*)-*S*-1,3-Diphenylprop-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-154)



1.20 g (30.0 mmol, 1.20 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) wurden gemäß der AAV 1 in 10 mL THF suspendiert und mit 5.26 g (25.0 mmol) *rac*-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol²⁸⁴ in 10 mL THF und 1.195 g (26.2 mmol, 1.05 Äquiv.) Methylisothiocyanat in 6 mL THF umgesetzt. Nach der Hydrolyse der RM mit 10 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. folgte die Extraktion mit $3 \times 100 \text{ mL}$ EE. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL ges. NaCl -Lsg.

²⁸⁴ *rac*-1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol wurde von der Fa. Fluka bezogen und durch RP-HPLC auf Reinheit (PDA-Detektion) geprüft.

gewaschen und das nach weiterer Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt an Kieselgel (5 × 20 cm) mit E/PE 1:3 → 1:1 gereinigt.²⁸⁵

Das isolierte Produkt wurde als Monothiocarbamidsäure-*S*-ester (*rac*-**154**) identifiziert, womit folglich schon im Laufe der Reaktionsführung und Aufarbeitung (< 50 °C) oder Reinigung die vollständige Umlagerung eingetreten ist.

Ausbeute: 5.46 g (19.3 mmol, 77 %) farbloser Feststoff; Smp. = 109 °C (E/PE).

$R_F = 0.31$ (E/PE = 1:1).

t_R (HP 1) = 22.7 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 2.82 (d, 3H, N-CH₃); 5.31 (br s, 1H, N-H); 5.48 (d, 1H, 1CH); 6.48 (dd, 1H, 2CH); 6.58 (d, 1H, 3CH); 7.18 - 7.42 (m, 10H, 3-PhCH/1-PhCH).

³ $J_{1,2} = 7.1$ Hz; ³ $J_{2,3} = 15.6$ Hz; ³ $J_{NH,N-Me} = 4.8$ Hz.

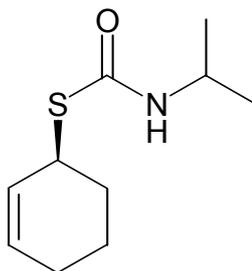
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 27.9 (N-CH₃); 51.3 (1CH); 126.6, 127.4, 127.6, 128.1, 128.5, 128.7, 129.3, 131.6 (3-PhCH/1-PhCH/3CH/2CH); 136.7 (1-PhC); 140.4 (3-PhC).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3335 s, ν (N-H); 3085 w, 3059 w, 3032 m, ν (C-H_{vinyl}); 2940 w, ν (CH₃); 2875 w, ν (CH); 1657 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1525 s, ν (C=C_{Aryl}); 1492 m; 1452 m, δ_{asym} (CH₃); 1406 m, δ_{sym} (CH₃); 1229 s; 960 s, δ_{oop} (RC=CR_{trans}); 820 m; 745 s, 699s, δ_{oop} (C₆H₅).

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 283 (2) [M⁺]; 193 (100) [{M – S(CO)NHMe}⁺]; 178 (18) [{M – S(CO)NHMe – CH₃}⁺]; 165 (8) [{M – S(CO)NHMe – C₂H₄}⁺]; 115 (83) [{M – S(CO)NHMe – Ph}⁺]; 91 (20) [C₇H₇⁺ (Tropylium)]; 77 (4) [Ph⁺]; 65 (6) [{Tropylium – C₂H₄}⁺]; 57 (18).

Elementaranalyse:	ber.	C 72.05	H 6.05	N 4.94
C ₁₇ H ₁₇ NOS (M = 283.39 g/mol)	gef.	C 71.89	H 6.00	N 4.74.

²⁸⁵ Dabei kristallisierte das Thiocarbamat *rac*-**154** in der Säule, so daß ein Teil mit EE/Ch nachchromatographiert wurde.

2.5.2.3 (*S*)-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat ((*S*)-**42**)

Analog zur AAV 1 wurden 720 mg (18 mmol, 1.20 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 8 mL THF suspendiert und mit einer Lösung von 1.71 g (15 mmol) (*S*)-Cyclohex-2-en-1-thiol ((*S*)-**57**) mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) in 3 mL THF versetzt. Nach 30 min wurden 4 mL THF und nach 60 min weitere 4 mL THF und eine Lösung von 1.34 g (15.7 mmol, 1.05 Äquiv.) Isopropylisocyanat in 3 mL THF zugesetzt. Nach 1 h wurden 15 mL ges. NaHCO₃-Lsg. zur Hydrolyse zugesetzt und die Mischung mit 3 × 50 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 25 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und nach weiterer Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an Kieselgel (3 × 21 cm) mit E/PE 1:5 → 1:3 chromatographiert. Dabei wurden außer dem Thiocarbamat (*S*)-**42** noch 800 mg (7.00 mmol, 46 %) Thiol (*S*)-**57** zurückgewonnen.

Ausbeute: 1.605 (8.05 mmol, 54 % \triangleq 100 % umsatzbezogen) farbloser Feststoff; Smp. = 90 °C (E/PE).

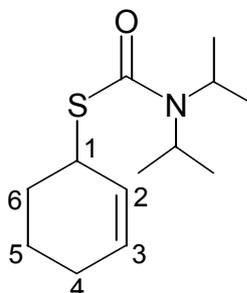
$[\alpha]_D^{20} = -216$ ($c = 1.06$, CHCl₃, bei *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = -227$; $[\alpha]_{546}^{20} = -270$; $[\alpha]_{436}^{20} = -512$; $[\alpha]_{365}^{20} = -928$.

Die charakteristischen Daten finden sich in Kap. 2.6.1.2.

2.5.3 *N,N*-Dialkylmonothiocarbamidsäure-*S*-ester

2.5.3.1 *S*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (**196**)



rac-196

3.455 g (30.25 mmol) *rac*-Cyclohex-2-en-1-thiol (*rac*-**57**)²⁸⁶ in 10 mL THF wurden gemäß der AAV 2 mit 1.66 g (41.5 mmol, 1.37 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 20 mL THF 30 min deprotoniert, dann wurden nochmals 10 mL THF zur zähen inhomogenen RM zugefügt. Nach weiteren 30 min wurden 7.48 g (45.7 mmol, 1.51 Äquiv.) *N,N*-Diisopropylcarbamoylchlorid (**195**) in 20 mL THF hinzugegeben. Nach 17 h bei 80 °C wurde die RM bei RT mit 10 mL ges. NH₄Cl-Lsg. und 10 mL Wasser hydrolysiert, mit 2 × 20 mL EE extrahiert und die organischen Phasen mit 15 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Das nach weiterer Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel stufenweise chromatographiert: Zuerst wurde an 7 × 12 cm mit E/PE 1:50 → 1:10 vorgetrennt und die dabei angefallenen Mischfraktionen an 3 × 17 cm mit PE → E/PE 1:3 aufgetrennt.²⁸⁷

Ausbeute: 6.01 g (24.9 mmol, 82 %) niedrig schmelzender (Smp. ≈ 25 °C (E/PE)) farbloser Feststoff.

(S)-196

Der AAV 2 folgend wurden 1.52 g (13.3 mmol) (*S*)-Cyclohex-2-en-1-thiol (*(S)*-**57**) mit *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % *ee*) in 7.5 mL THF gelöst und zu einer Suspension von 683 mg (1.71 mmol, 1.28 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 9 mL THF getropft und nach 1 h eine Lösung von 3.15 g (19.2 mmol, 1.45 Äquiv.) Carbamoylchlorid **195** in 9 mL THF zugefügt. Nach 20stündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde eine Probe entnommen und mittels GC-

²⁸⁶ *rac*-Cyclohex-2-en-1-thiol (*rac*-**57**) wurde in einer zweistufigen Sequenz aus Bromcyclohex-2-en über Cyclohex-2-enthioacetat dargestellt.

²⁸⁷ Die Carbamoylierung des Thiols *rac*-**57** (8 g) mit 1.2 Äquiv. Carbamoylchlorid **195** in 1.5 Äquiv. Pyridin mit CH₂Cl₂ (20 mL) bei 90 °C führte zur teilweisen Zersetzung (u.a. durch Oxidation) des Allylmercaptans *rac*-**57**, das Thiocarbamat *rac*-**196** wurde nicht gebildet. Die angewandten Reaktionsbedingungen haben sich für die Carbamoylierung von wenig reaktiven Alkoholen dem gebräuchlichen Verfahren ohne Zusatz von CH₂Cl₂ als überlegen erwiesen; siehe: D. Heimbach, Dissertation, Universität Münster 2000.

Analyse noch das Thiol (*S*)-**57** in der RM nachgewiesen; nach weiteren 15 stündigem Erhitzen wurde die RM mit 10 mL Wasser und 3 mL ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert, die Mischung mit 3 × 50 mL EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 30 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und nach weiterer Aufarbeitung an Kieselgel (5 × 25 cm) mit E/PE 1:10 chromatographiert.

Ausbeute: 2.64 g (10.9 mmol, 82 %) niedrig schmelzender (Smp. = ≈ 30 °C (E/PE)) farbloser Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -184$ (c = 1.02, CHCl₃, bei *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = -193$; $[\alpha]_{546}^{20} = -224$; $[\alpha]_{436}^{20} = -422$; $[\alpha]_{365}^{20} = -761$.

$R_F = 0.44$ (E/PE = 1:5).

t_R (HP 5) = 14.6 min; t_R (HP 1701) = 14.8 min.

t_R (DEX β-6-TBDM, 120 °C) = 182 / 193 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.26 (br s, 12H, ((*i*-Pr(CH₃)₂)₂); 1.58-1.85, 1.94-2.07 (je m, 3H + 3H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.76 (br s, 2H, *i*-PrCH); 4.06-4.15 (m, 1H, 1CH); 5.68 (ddtd, 1H, 2CH); 5.78 (dtd, 1H, 3CH).

³ $J_{1,2} = 4.0$ Hz; ⁴ $J_{1,3} = 1.5$ Hz; ³ $J_{2,3} = 10.0$ Hz; ⁴ $J_{2,4} = 2.1$ Hz; ⁴ $J_{2,6CHH} = 0.6$ Hz; ³ $J_{3,4} = 3.6$ Hz.

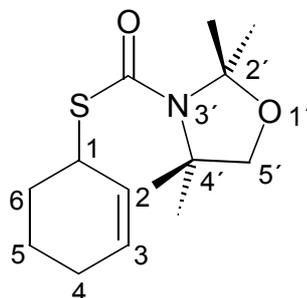
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 19.9 (5CH₂); 20.6 (*i*-Pr(CH₃)₂); 24.8 (4CH₂); 30.1 (6CH₂); 40.5 (1CH); 48.1 (*i*-PrCH); 127.3 (2CH); 130.1 (3CH); 165.3 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3033 w, v (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2940 s, v (CH₃/CH₂); 2835 w; 1657 s, v (C=O_{Amid 1}); 1456 w; 1427 m, δ (CH₃/CH₂); 1374 m, δ_{sym} (CH₃); 1289 s; 1216 m; 1157 w; 1137 w; 1117 w; 1038 s; 829 m; 755 w; 729 w, δ (RHC=CHR_{cis}).

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 241 (22) [M⁺]; 162 (4) [HS(COH)N-*i*-Pr₂⁺]; 160 (5) [S(CO)N-*i*-Pr₂⁺]; 128 (43) [CON-*i*-Pr₂⁺]; 113 (3) [{M - CON-*i*-Pr₂}⁺]; 86 (100) [{M - CON-*i*-Pr₂ + H - C₂H₄}⁺]; 81 (42) [{M - S(CO)N-*i*-Pr₂}⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 64.68	H 9.60	N 5.80
C ₁₃ H ₂₃ NOS (M = 241.40 g/mol)	gef.	C 64.87	H 9.48	N 5.81.

2.5.3.2 *rac*-*S*-(Cyclohex-2-enyl)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (*rac*-**198**)



Der AAV 2 folgend wurden 1.00 g (8.76 mmol) *rac*-Cyclohex-2-en-1-thiol (*rac*-**57**) in 5 mL THF zu einer Suspension von 0.517 g (12.9 mmol, 1.47 Äquiv.) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) in 10 mL THF getropft. Nach einstündigem Rühren bei RT wurden 2.41 g (12.6 mmol, 1.44 Äquiv.) Carbamoylchlorid **197** in 5 mL THF zugespritzt. Nach dem Erhitzen wurde die RM unter leichtem Aufschäumen langsam auf 35 mL dem. Wasser gegossen. Nach der Extraktion der Mischung mit 4 × 40 mL Ether und weiterer Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an Kieselgel (3 × 25 cm) mit E/PE 1:20 → 1:5 chromatographiert.

Ausbeute: 1.56 g (5.81 mmol, 66 %) gelblicher Feststoff; Smp. = 64 °C (E/PE).

$R_F = 0.34$ (E/PE = 1:10).

t_R (HP 5) = 15.7 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.48 (s, 3H, 4'- CH_3); 1.49 (s, 3H, 4'- CH_3'); 1.61 (s, 3H, 2'- CH_3); 1.62 (s, 3H, 2'- CH_3'); 1.65-1.87, 1.95-2.07 (je m, 3H + 3H, 4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2); 3.72 (s, 2H, 5' CH_2); 4.18-4.25 (m, 1H, 1CH); 5.68 (ddtd, 1H, 2CH); 5.81 (dtd, 1H, 3CH).

$^3J_{1,2} = 4.1$ Hz; $^4J_{1,3} = 1.6$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^4J_{2,4} = 2.0$ Hz; $^4J_{2,6\text{CHH}'} = 0.6$ Hz; $^3J_{3,4} = 3.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.8 (5 CH_2); 24.81 (6 CH_2); 24.83 (4'- $(\text{CH}_3)_2$); 25.8 (4'- $(\text{CH}_3)_2$); 30.1 (4 CH_2); 40.8 (1CH); 76.8 (5' CH_2); 126.8 (2CH); 130.7 (3CH); 163.6 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3026 m, 3012 m, ν (C-H_{vinyl}); 2984 s, 2934 s, 1926 s, 2885 s, ν (CH₃/CH₂); 2838 m, ν (CH); 1621 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1463 s, 1444 s, δ_{asym} (CH₃); 1372 s, δ_{sym} (CH₃); 1341 s; 1316 s; 1267 s; 1244 s; 1202 s; 1152 m; 1075 s; 1065 s; 1030 m; 994 m; 980 m; 922 s; 871 m; 794 s; 750 m; 724 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 664 m; 636 m; 593 m; 530 m.

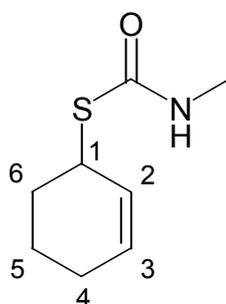
MS (EI [70 eV], m/z (%)): 269 (42) [M^+]; 254 (2) [$\{M - CH_3\}^+$]; 190 (4) [$\{C_{by}H + H\}^+$]; 176 (16); 156 (35) [C_{by}^+]; 98 (48); 81 (50) [$\{M - C_{by}S\}^+$]; 69 (35); 59 (78); 57 (73); 55 (100).

Elementaranalyse:	ber.	C 62.42	H 8.61	N 5.20
$C_{14}H_{23}NO_2S$ (M = 269.41 g/mol)	gef.	C 62.09	H 8.55	N 5.25.

2.6 MONOTHIOCARBAMIDSÄURE-O/S-ESTER-UMLAGERUNGEN

2.6.1 Thermisch aktivierte Umlagerungen

2.6.1.1 *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**41**)



2.90 g (16.9 mmol) Monothiocarbamidsäure-*O*-ester *rac*-**40** wurden gemäß der AAV 3 binnen 1 h auf 150 °C erwärmt und nach 5 h wieder abkühlen gelassen. Die Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel (3 × 30 cm) mit E/PE 1:10 → 1:5 führte zum Produkt *rac*-**41**. Weiterhin wurden Fraktionen von Cyclohexenthioi (*rac*-**57**, 12 %), dem *O*-Ester *rac*-**40** (2 %) und dem Harnstoff *rac*-**58** (1 %, s.u.) isoliert.

Ausbeute: 2.33 g (13.6 mmol, 80 %) farbloser Feststoff; Smp. = 61 °C (E/PE).

$R_F = 0.31$ (E/PE = 1:1).

t_R (HP 1) = 12.5 min; t_R (HP 1701) = 17.5 min.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 1.55-1.72, 1.73-1.84, 1.92-2.05 (je m, 2H + 1H + 3H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 2.80/2.81 (je d, 3H, N-CH₃); 4.10-4.18 (m, 1H, 1CH); 5.49 (br s, 1H, NH); 5.61-5.68 (ddtd, 1H, 2CH); 5.72-5.79 (dtd, 1H, 3CH).

$^3J_{1,2} = 4.1$ Hz; $^4J_{1,3} = 1.5$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^4J_{2,4} = 2.0$ Hz; $^4J_{2,6CHH} = 0.5$ Hz; $^3J_{3,4} = 3.6$ Hz; $^3J_{NH,N-Me} = 4.9$ Hz.

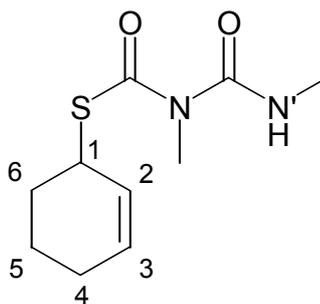
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.7 (5 CH_2); 24.8 (4 CH_2); 27.7 (N- CH_3); 30.2 (6 CH_2); 40.7 (1 CH); 126.8 (2 CH); 130.4 (3 CH); 167.8 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3283 s, v (N-H); 3032 m, v (C- H_{vinyl}); 2940 m, 2927 m, 2900 m, v (CH_3/CH_2); 2854 w, 2822 w, v (CH); 1644 s, v (C=O $_{\text{Amid 1}}$); 1532 s, δ (N- $\text{H}_{\text{Amid 2}}$); 1406 m, δ (CH_3); 1242 s; 1230 s; 1203 m; 1038 w; 874 w; 827 m; 755 m, δ (RHC=CHR $_{\text{cis}}$); 630 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 171 (37) [M^+]; 138 (1); 114 (6) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 92 (46) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NHMe}^+$]; 81 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 79 (43) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{H}_2\}^+$]; 58 (22) [CONHMe^+]; 53 (16) [retro DA $\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 56.11	H 7.65	N 8.18
$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NOS}$ (M = 171.26 g/mol)	gef.	C 56.03	H 7.71	N 8.18.

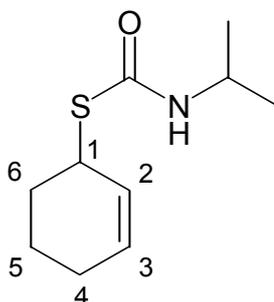
N-(*S*-Cyclohex-2-enylthiocarbonyl)-*N,N'*-dimethylharnstoff (**58**)



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.64-1.89, 1.96-2.14 (je m, 3H + 3H, 4 $\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 2.85 (d, 3H, N'- CH_3); 3.26 (s, 3H, N- CH_3); 4.08-4.15 (m, 1H, 1 CH); 5.66 (ddtd, 1H, 2 CH); 5.87 (dq, 1H, 3 CH); 8.51 (br s, 1H, N-H).

$^3J_{1,2} = 2.1$ Hz; $^4J_{1,3} = 1.6$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^4J_{2,4} = 2.1$ Hz; $^4J_{2,6\text{CHH}'} = 0.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 3.6$ Hz; $^3J_{\text{N}'\text{H},\text{N}'\text{-Me}} = 4.7$ Hz.

MS (ESI { $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ }, [1.32 kV, 24 V], m/z (%) ES^+): 479 (85) [$\{2 \times \text{M} + \text{Na}\}^+$]; 251 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$] \rightarrow {251 (12); 171 (40) [$\{\text{M} - \text{Cyclohexenyl}\} + \text{Na}^+$]; 111 (60) [$\{\text{M} - \text{Cy-SCO}\} + \text{Na}^+$]; 23 (100) [Na^+]}.

2.6.1.2 *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**42**)*rac*-42

Der AAV 3 folgend wurden 2.30 g (11.5 mmol) Monothiocarbamidsäure-*O*-ester *rac*-**44** binnen 1 h auf 105 °C erwärmt und nach 3 h langsam auf RT abkühlen gelassen. Das erhaltene gelbe Rohprodukt wurde an Kieselgel (3 × 30 cm) mit E/PE 1:5 → 1:3 chromatographiert.

Ausbeute: 1.80 g (9.03 mmol, 78 %) farbloser Feststoff; Smp. = 96 °C (E/PE).

(R)-42

280 mg (1.40 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**44** mit *e.r.* = 91 : 9 (82 % *ee*) wurden gemäß der AAV 3 für 5 h auf 105 °C erhitzt und nachfolgend chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 222 mg (1.11 mmol, 79 %) farbloser Feststoff;²⁸⁸ Smp. = 92 °C (E/PE).
e.r. = 89.5 : 10.5 (79 % *ee*); 96 % Spezifität.

(S)-42

(S)-**42** wurde aus dem korrespondierenden *O*-Ester (*R*)-**44** erhalten. So führte z.B. die der AAV 2 folgende Umlagerung (5 h bei 105 °C) von 52 mg (26 μmol) (*R*)-**44** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) zu *(S)*-**42** in 45 mg (23 μmol, 87 %) isolierter Ausbeute.

Farloser Feststoff; Smp. = 91 °C (CHCl₃).
e.r. = 96.5 : 3.5 (93 % *ee*); 97 % Spezifität.

t_R (DEX β-120, 120 °C) = 199 / 202 min.

²⁸⁸ Die thermische Umlagerung des (*S*)-*O*-Cyclohex-2-enylthiocarbamates (*S*)-**44** mit *e.r.* = 84 : 16 (68 % *ee*) bis *e.r.* = 89.5 : 10.5 (79 % *ee*) wurde im 1 g Maßstab auch ohne Aufreinigung des *O*-Esters (*S*)-**44** vorgenommen. Dabei wurde das Produkt (*R*)-**42** in 77-79 %iger Ausbeute über 2 Stufen isoliert. Hier wurde Smp. = 93 °C (E/PE) gemessen.

(S)-**42**: $[\alpha]_D^{20} = -194$ ($c = 1.02$, CHCl_3 , bei $e.r. = 96.5 : 3.5$ (93 % ee));
 $[\alpha]_{578}^{20} = -204$; $[\alpha]_{546}^{20} = -236$; $[\alpha]_{436}^{20} = -447$; $[\alpha]_{365}^{20} = -808$; $[\alpha]_{303}^{20} = -1747$.

$R_F = 0.36$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 5) = 13.2 min; t_R (HP 1701) = 17.9 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.12 (d, 6H, $i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 1.55-1.72, 1.73-1.84, 1.93-2.04 (je m, 2H + 1H + 3H, 4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2); 3.99 ($\psi\text{-oct}$, 1H, $i\text{-PrCH}$); 4.09-4.15 (m, 1H, 1CH); 5.24 (br s, 1H, NH); 5.64 (ddtd, 1H, 2CH); 5.75 (dq, 1H, 3CH).

$^3J_{1,2} = 4.0$ Hz; $^4J_{1,3} = 1.5$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^4J_{2,4} = 2.1$ Hz; $^4J_{2,6\text{CHH}'} = 0.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 3.5$ Hz;
 $^3J_{i\text{-PrCH}, i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.3$ Hz.

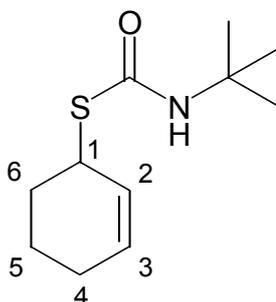
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.7 (5 CH_2); 24.7 (4 CH_2); 22.7 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 30.2 (6 CH_2); 40.7 (1CH); 43.5 ($i\text{-PrCH}$); 126.9 (2CH); 130.3 (3CH); 166.0 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3274 s, ν (N-H); 3030 m, ν (C-H_{vinyl}); 2968 s, 2937 s, 2924 s, ν (CH₃/CH₂); 2871 w, 2858 w, ν (CH); 1642 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1626 s, ν (C=C); 1535 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1455 m, δ (CH₂); 1385 w, δ_{sym} (CH₃); 1368 m; 1231 s; 1223 s; 1204 s; 867 m; 815 s; 751 m; 724 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 638 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 199 (86) [M^+]; 166 (1); 120 (55) [$\text{HS}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}^+$]; 114 (21) [$\{\text{M} - \text{CONH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 113 (12) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 86 (15) [$\text{CONH-}i\text{-Pr}^+$]; 81 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (73) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{H}_2\}^+$]; 58 (9) [$\text{CONH-}i\text{-Pr}^+$]; 53 (16) [retro DA $\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

MS (ESI {MeOH/ CHCl_3 }, [1.33 kV, 31 V], m/z (%) ES^+): 222 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$] \rightarrow {222 (15); 142 (40) [$\text{HO}(\text{CS})\text{NH-}i\text{-Pr} + \text{Na}^+$]; 81 (3) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (1) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{H}_2\}^+$]; 23 (100) [Na^+]; 200 (15) [$\text{M} + \text{H}^+$] \rightarrow {200 (2); 120 (90) [$\text{HO}(\text{CS})\text{NH-}i\text{-Pr} + \text{H}^+$]; 81 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (20) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{H}_2\}^+$ }}.

Elementaranalyse:	ber.	C 60.26	H 8.60	N 7.03
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NOS}$ ($M = 199.32$ g/mol)	gef.	C 60.40	H 8.66	N 7.07.

2.6.1.3 *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-*tert*-butylmonothiocarbamat (**190**)**rac-190**

700 mg (3.28 mmol) *rac*-*O*-Alkenylmonothiocarbamat *rac*-**189** wurden gemäß AAV 3 für 3 h auf 110 °C erwärmt, wobei nach 1 h ein Anteil des Produktes in den Kolbenhals zu sublimieren begann. Chromatographische Reinigung an Kieselgel (3 × 20 cm) mit E/PE 1:20 → 1:3 lieferte den reinen *S*-Ester *rac*-**190**.

Ausbeute: 637 mg (2.99 mmol, 91 %) farbloser Feststoff; Smp. = 111 °C (E/PE).

(R)-190

253 mg (1.19 mmol) Monothiocarbamidsäure-*O*-ester (*S*)-**189** mit *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*) wurden gemäß der AAV 3 binnen 1.5 h auf 110 °C erwärmt und nach 3 h wieder abkühlen gelassen. Der erhaltene Feststoff wurde an Kieselgel (1.5 × 20 cm) mit E/PE 1:20 → 1:3 chromatographiert.

Ausbeute: 235 mg (1.10 mmol, 93 %) farbloser Feststoff; Smp. = 105 °C (CHCl₃).²⁸⁹
e.r. = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*); 100 % Spezifität.

t_R (DEX β-6-TBDM, 120 °C) = 121 / 126 min [(*R*) vor (*S*)].

$[\alpha]_D^{20} = +149$ ($c = 2.00$, CHCl₃, bei *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +156$; $[\alpha]_{546}^{20} = +181$; $[\alpha]_{436}^{20} = +343$; $[\alpha]_{365}^{20} = +623$.

$R_F = 0.52$ (E/PE = 1:5).

t_R (HP 1) = 13.4 min; t_R (HP 1701) = 17.6 min.

²⁸⁹ 25 mg (3 %) enantiomerenangereichertes Thiocarbamat (*S*)-**190** mit Smp. = 109 °C (E/PE) wurden auch aus der Umsetzung von 512 mg Thiol (*S*)-**57** mit *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % *ee*) mit 1.19 Äquiv. *tert*-BuNCO unter DMAP-Katalyse (7 mol%) in Toluol bei 80 °C über 40 h isoliert (weiterhin wurden 52 % des Thiols (*S*)-**57** zurückgewonnen).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.32 (s, 9H, $t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 1.57-1.73, 1.74-1.85, 1.94-2.06 (je m, 2H + 1H + 3H, $4\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 4.03-4.10 (m, 1H, 1CH); 5.09 (s, 1H, NH); 5.65 (ddtd, 1H, 2CH); 5.77 (dtd, 1H, 3CH).

$^3J_{1,2} = 4.0$ Hz; $^4J_{1,3} = 1.5$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^4J_{2,4} = 2.0$ Hz; $^4J_{2,6\text{CHH}} = 0.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 3.6$ Hz.

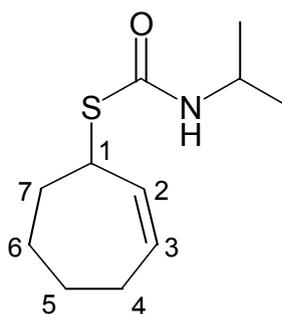
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.8 (5CH_2); 24.7 (4CH_2); 29.0 ($t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 29.6 (6CH_2); 40.9 (1CH); 53.1 ($t\text{-BuC}$); 126.9 (2CH); 130.3 (3CH); 165.2 (C=S).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3288 s, v (N-H); 3029 s, v (C-H_{vinyl}); 2965 s, 2936 s, 2919 s, 2854 s, 2831 s, v (CH/CH₂/CH₃); 2717 w; 1649 s, v (C=O_{Amid 1}); 1524 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1454 s, δ (CH₂/CH₃); 1394 m, 1363 s, δ ($t\text{-Bu}$); 1250 s; 1217 s; 1037 m; 997 m; 859 s; 760 s; 746 s; 724 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 620 s.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 213 (16) [M^+]; 134 (2) [$\text{HO}(\text{CSH})\text{NH-}t\text{-Bu}^+$]; 114 (13); 97 (1) [$\text{SCNH-}t\text{-Bu}^+$]; 81 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}t\text{-Bu}\}^+$]; 79 (36) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}t\text{-Bu} - \text{H}_2\}^+$]; 57 (58) [$t\text{-Bu}^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 61.93	H 8.98	N 6.57
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (M = 213.34 g/mol)	gef.	C 61.76	H 8.94	N 6.42.

2.6.1.4 *S*-Cyclohept-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**167**)



rac-167

120 mg (0.562 mmol) *rac*-*O*-Cyclohept-2-enylthiocarbamat *rac*-**166** wurden gemäß AAV 3 binnen 1.5 h auf 110 °C erwärmt und nach 1 h binnen 1 h auf RT abkühlen gelassen. Die Chromatographie an Kieselgel (1.5 × 20 cm) mit E/PE 1:5 trennte das erwünschte Produkt *rac*-**167** von Edukt *rac*-**166**.

Ausbeute: 77 mg (0.36 mmol, 64 % \triangleq 94 % umsatzbezogen) *rac*-**167** als farbloser Feststoff und 38 mg (0.18 mmol, 32 %) Edukt *rac*-**166**.²⁹⁰

Smp. *rac*-**167** = 65 °C (E/PE).

(S)-167

Der AAV 3 folgend wurden 270 mg (1.27 mmol) Thiocarbamoyl-*O*-ester (*R*)-**166** binnen 30 min auf 145 °C erhitzt und nach 4.5 h bei dieser Temperatur binnen 30 min wieder auf RT abkühlen gelassen. Die Chromatographie an Kieselgel (2 × 30 cm) mit E/PE 1:5 führte zum optisch aktiven *S*-Ester (*S*)-**167**.

Ausbeute: 200 mg (0.937 mmol, 74 %) (*S*)-**167** farbloser Feststoff; Smp. = 71 °C (E/PE).
e.r. = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*, 91 % Spezifität).

t_R **167** (DEX β -120, 135 °C) = 149 / 151 min [(*R*) vor (*S*)].

$[\alpha]_D^{20} = -217$ ($c = 1.04$, CHCl_3 , bei *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = -228$; $[\alpha]_{546}^{20} = -264$; $[\alpha]_{436}^{20} = -501$; $[\alpha]_{365}^{20} = -912$.

$R_F = 0.48$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1701) = 19.1 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 1.29 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.44-1.66, 1.67-1.86, 1.87-1.94, 2.07-2.16 (je m, je 2H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂/7CH₂); 3.91-4.02 (m, 1H, *i*-PrCH); 4.26-4.32 (m, 1H, 1CH); 5.20 (br s, 1H, NH); 5.73-5.77 (m, 2H, 2CH/3CH).

³ $J_{i\text{-PrCH}, i\text{-Pr(Me)}_2} = 6.6$ Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 22.8 (*i*-Pr(CH₃)₂); 27.0, 27.2, 28.3, 33.5 (4CH₂/5CH₂/6CH₂/7CH₂); 43.6 (*i*-PrCH); 44.8 (1CH); 132.1 (2CH); 133.4 (3CH); 166.0 (C=O).

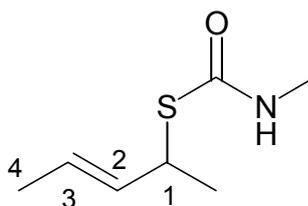
²⁹⁰ Bei einem Ansatz mit 1.22 g (10.0 mmol) *rac*-Cyclohept-2-en-1-ol (*rac*-**163**) gemäß der AAV 1 (vgl. Kap. 2.5.1.5), dem ohne Chromatographie des *O*-Esters *rac*-**166** gleich die thermische Umlagerung nach AAV 3 für 5 h bei 105-110 °C und nochmals 2 h bei 110 °C folgte, konnten 1.73 g (8.11 mmol, 81 %) des *S*-Esters *rac*-**167** über zwei Stufen isoliert werden (weiterhin wurden 90 mg (0.41 mmol, 3.9 %) des *O*-Esters *rac*-**166** isoliert).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3322 s, v (N-H); 3019 m, v (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2920 s, v (CH₃/CH₂); 2875 m, 2852 m, v (CH); 1646 s, v (C=O_{Amid 1}); 1519 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1454 m, δ (CH₂); 1389 w, δ_{sym} (CH₃); 1366 m; 1321 w; 1221 s; 1203 s; 1168 s; 1130 m; 1069 w; 1051 w; 956 m; 876 s; 817 s; 789 s; 691 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 650 w; 610 s.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 213 (20) [M⁺]; 180 (1); 128 (11) [{M - *i*-PrNCO}⁺]; 120 (48) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 95 (100) [{M - SCONH-*i*-Pr}⁺]; 94 (45) [{M - HSCONH-*i*-Pr}⁺]; 79 (32); 67 (40) [{M - SCONH-*i*-Pr - H₂}⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 61.93	H 8.98	N 6.57
C ₁₁ H ₁₉ HOS (M = 213.34 g/mol)	gef.	C 61.90	H 9.22	N 6.48.

2.6.1.5 *rac*-(*E*)-*S*-(1-Methylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**235**)



2.05 g (12.9 mmol) Monothiocarbamidsäure-O-ester *rac*-**234** wurden gemäß der AAV 3 binnen 3 h auf 110 °C erwärmt und nach 15 min langsam (in etwa 2 h) wieder auf RT abkühlen gelassen. Die Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel (3 × 20 cm) mit EE/Ch 1:15 → 1:5 lieferte das Thiocarbamat *rac*-**235**.

Ausbeute: 1.76 g (11.1 mmol, 86 %) niedrig schmelzender (fest bei – 15 °C, flüssig bei RT) farbloser Feststoff, bzw. viskose farblose Flüssigkeit.

$R_F = 0.41$ (E/PE = 1:1).

(*E*)-**235** : (*Z*)-**235** = 96.6 : 3.4.

t_R (*Z*)-**235** (HP 1) = 9.1 min; (HP 1701) = 13.6 min.

t_R (*E*)-**235** (HP 1) = 9.5 min; (HP 1701) = 14.0 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.36 (d, 3H, 1-CH₃); 1.62 (d ψ -t, 3H, 4CH₃); 2.80 (d, 3H, N-CH₃); 4.08 (dq, 1H, 1CH); 5.03 (br s, 1H, NH); 5.48 (ddq, 1H, 2CH); 5.62 (dq, 1H, 3CH).

$^3J_{1-\text{Me},1} = 6.8 \text{ Hz}$; $^3J_{1,2} = 6.8 \text{ Hz}$; $^4J_{1,3} = 1.0 \text{ Hz}$; $^5J_{1,4} = 1.0 \text{ Hz}$; $^3J_{2,3} = 15.2 \text{ Hz}$; $^4J_{2,4} = 1.3 \text{ Hz}$;
 $^3J_{3,4} = 6.3 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 5.1 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): [12.7], 17.6 (1- CH_3); 21.2, [22.5] (4 CH_3); 27.7 (N- CH_3); [37.2], 41.7 (1CH); [125.5], 125.9 (2CH); [131.8], 132.3 (3CH); 167.6 (C=O).

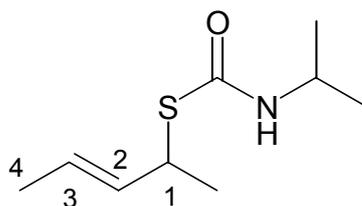
IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3314 m, ν (N-H); 3027 w, ν (C-H_{vinyl}); 2964 m, 2936 m, ν (CH_3); 2879 w, ν (CH); 1681 m, ν (C=C); 1653 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1521 m, δ (N-H_{Amid 2}); 1448 m, δ_{asym} (CH_3); 1412 m, δ_{sym} (CH_3); 1378 w; 1227 s; 1202 s; 1159 w; 1016 m; 963 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 818 w.

GC-MS (*Z*)-**235** (EI [70 eV], m/z (%)): 159 (2) [M^+]; 126 (6); 102 (40) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 92 (14) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NHMe}^+$]; 87 (5) [$\{\text{M} - \text{MeNCO} - \text{Me}\}^+$]; 69 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 58 (26) [CONHMe^+]; 57 (22) [MeNCO^+]; 41 (98) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

GC-MS (*E*)-**235** (EI [70 eV], m/z (%)): 159 (1) [M^+]; 126 (3); 102 (28) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 92 (11) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NHMe}^+$]; 87 (8) [$\{\text{M} - \text{MeNCO} - \text{Me}\}^+$]; 69 (76) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 58 (22) [CONHMe^+]; 57 (18) [MeNCO^+]; 41 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 52.79	H 8.23	N 8.80
$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOS}$ (M = 159.25 g/mol)	gef.	C 52.67	H 8.44	N 8.81.

2.6.1.6 *rac*-(*E*)-*S*-(1-Methylbut-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**237**)



Der AAV 3 folgend wurden 1.50 g (8.01 mmol) Monothiocarbamidsäure-*O*-ester *rac*-**236** binnen 3 h auf 110 °C erwärmt und nach 15 min langsam (in etwa 2 h) wieder auf RT abkühlen gelassen. Das umgelagerte Thiocarbamat *rac*-**237** wurde durch Chromatographie an Kieselgel (3 × 20 cm) mit EE/Ch 1:15 gereinigt.

Ausbeute: 1.29 g (6.89 mmol, 86 %) niedrig schmelzender (fest bei -30 °C, flüssig bei RT) farbloser Feststoff, bzw. viskose farblose Flüssigkeit.

$R_F = 0.30$ (E/PE = 1:3).

(*E*)-**237** : (*Z*)-**237** = 94.9 : 5.1.

t_R (*Z*)-**237** (HP 1) = 9.9 min; (HP 1701) = 14.0 min.

t_R (*E*)-**237** (HP 1) = 10.4 min; (HP 1701) = 14.5 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.12 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.37 (d, 3H, 1-CH₃); 1.63 (d ψ -t, 3H, 4CH₃); 3.98-4.11 (m, 2H, *i*-PrCH/1CH); 5.16 (br s, 1H, NH); 5.49 (ddq, 1H, 2CH); 5.61 (dq, 1H, 3CH).

$^3J_{1-\text{Me},1} = 7.0$ Hz; $^3J_{1,2} = 7.1$ Hz; $^4J_{1,3} = 1.0$ Hz; $^3J_{2,3} = 15.3$ Hz; $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz; $^3J_{3,4} = 6.3$ Hz; $^3J_{i-\text{Pr}(\text{Me})_2,i-\text{PrCH}} = 6.4$ Hz.

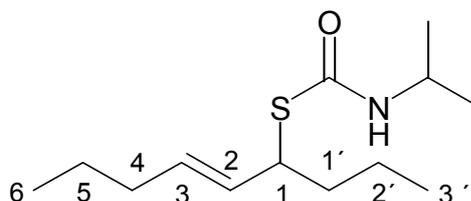
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): [12.8], 17.6 (1-CH₃); 21.2 (4CH₃); [22.5], 22.8 (*i*-Pr(CH₃)₂); [37.2], 41.7 (1CH); 43.5 (*i*-PrCH); [125.4], 125.8 (2CH); [131.9], 132.5 (3CH); 165.8 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3303 m, ν (N-H); 3027 w, ν (C-H_{vinyl}); 2972 s, 2930 m, ν (CH₃); 2875 w, ν (CH); 1647 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1521 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1455 m, δ_{asym} (CH₃); 1367 w, δ_{sym} (CH₃); 1321 w; 1220 s; 1199 s; 1168 w; 1017 w; 967 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 871 w; 815 m.

GC-MS (*Z*)-**237** (EI [70 eV], m/z (%)): 187 (2) [M^+]; 154 (2); 120 (5) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 102 (33) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 87 (6) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{Me}\}^+$]; 86 (7) [CONHi-Pr⁺]; 85 (6) [*i*-PrNCO⁺]; 69 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 59 (8) [*i*-PrNH₂⁺]; 53 (11); 41 (74) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

GC-MS (*E*)-**237** (EI [70 eV], m/z (%)): 187 (1) [M^+]; 154 (1); 129 (0.5) [$\{\text{M} - i\text{-PrNH}\}^+$]; 120 (3) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 102 (31) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 87 (6) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{Me}\}^+$]; 86 (5) [CONHi-Pr⁺]; 85 (5) [*i*-PrNCO⁺]; 69 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 59 (9) [*i*-PrNH₂⁺]; 53 (12); 41 (77) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 57.71	H 9.15	N 7.48
C ₉ H ₁₇ NOS (M = 187.31 g/mol)	gef.	C 57.57	H 9.24	N 7.42.

2.6.1.7 *rac*-(*E*)-*S*-(1-Propylhex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**242**)

1.54 g (6.33 mmol) Monothiocarbamidsäure-*O*-ester *rac*-**241**²⁹¹ wurden gemäß der AAV 3 für 4 h auf 110 °C erhitzt und nach dem Abkühlen an Kieselgel (3 × 21 cm) mit E/PE 1:10 → 1:5 chromatographiert. Isoliert wurden neben dem Alkenylthiocarbamat *rac*-**242** auch 75 mg (0.31 mmol, 5 %) Allenylthiocarbamat *rac*-**244** als leicht gelbliches Öl.

Ausbeute: 1.334 g (5.48 mmol, 87 %) niedrig schmelzender (Smp. = ≈ 25 °C (E/PE)) farbloser Feststoff, bzw. viskose farblose Flüssigkeit.²⁹²

R_F **242** = 0.57 (E/PE = 1:3).

t_R **242** (HP 5) = 14.3 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.86 (t, 3H, 6CH₃); * 0.89 (t, 3H, 3'CH₃); * 1.13 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.36, 1.37 (je ψ-sex, 4H, 4CH₂/2'CH₂); 1.52-1.72 (m, 2H, 3CH₂); 1.97 (dt, 2H, 2'CH₂); 3.90-4.06 (m, 2H, 1CH/*i*-PrCH); 5.08 (br d, 1H, NH); 5.37 (ddt, 1H, 2CH); 5.62 (dt, 1H, 3CH).

*Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

³ $J_{1,2}$ = 8.7 Hz; ³ $J_{1',2'}$ = 7.0 Hz; ³ $J_{2,3}$ = 15.2 Hz; ³ $J_{2',3'}$ = 7.4 Hz; ⁴ $J_{2,4}$ = 1.4 Hz; ³ $J_{3,4}$ = 6.7 Hz; ³ $J_{4,5}$ = 7.4 Hz; ³ $J_{5,6}$ = 7.4 Hz; ³ $J_{i\text{-Pr}(\text{Me})_2, i\text{-PrCH}}$ = 6.6 Hz; ³ $J_{\text{NH}, i\text{-PrCH}}$ = 6.0 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 13.5, 13.7 (6CH₃/3'CH₃); 20.4 (2'CH₂); 22.3 (5CH₂); 22.9 (*i*-Pr(CH₃)₂); 34.3, 37.5 (4CH₂/1'CH₂); 42.6 (1CH); 47.1 (*i*-PrCH); 130.6 (2CH); 132.1 (3CH).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3307 s, ν (N-H); 3028 w, ν (C-H_{vinyl}); 2960 s, 2932 s, ν (CH₂/CH₃); 2874 s, ν (CH); 1652 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1521 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1466 m, 1456 m, δ (CH₂/CH₃); 1386 w; 1367 w; 1217 m; 965 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 872 w; 815 m.

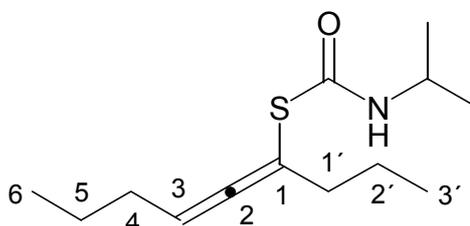
²⁹¹ Dieser enthält, wie diese Umlagerung zeigte, noch etwa 5 % des 2-Alkynylmonothiocarbamates *rac*-**243**.

²⁹² Das Doppelbindungsisomere Thiocarbamat (*Z*-**242**) war durch GC oder NMR nicht nachweisbar.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 243 (6) [M^+]; 210 (3); 158 (28) [$\{M - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 125 (32) [$\{M - \text{SCONH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 124 (23) [$\{M - \text{HSCONH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 120 (19) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NH-}i\text{-Pr}^+$]; 83 (64); 69 (100) [$\{M - n\text{-BuSCONH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 55 (98).

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.34 kV, 28 V], m/z (%) ES⁺): 266 (100) [$M + \text{Na}^+$]; 244 (25) [$M + \text{H}^+$] → {242 (5); 125 (28) [$\{M - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 120 (100) [$\text{SH}(\text{COH})\text{NH-}i\text{-Pr}^+$]; 83 (15); 69 (35) [$\{M - n\text{-BuO}(\text{CS})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]}.

Elementaranalyse:	ber.	C 64.15	H 10.35	N 5.75
C ₁₃ H ₂₅ NOS (M = 243.41 g/mol)	gef.	C 64.04	H 10.60	N 5.60.



R_F **244** = 0.48 (E/PE = 1:3).

t_R **244** (HP 1701) = 19.2 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.89 (t, 3H, 6CH₃);* 0.90 (t, 3H, 3'CH₃);* 1.13 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.42, 1.48 (je ψ-sex, 4H, 5CH₂/2'CH₂); 2.01 (ψ-q, 2H, 4CH₂); 2.23 (td, 2H, 1'CH₂); 4.00 (ψ-oct, 1H, *i*-PrCH); 5.26 (tt, 1H, 3CH); 5.46 (br d, 1H, NH).

*Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

³J_{1',2'} = 7.3 Hz; ⁵J_{1',3} = 3.0 Hz; ³J_{2',3'} = 7.4 Hz; ³J_{3,4} = 6.8 Hz; ³J_{4,5} = 7.4 Hz; ³J_{5,6} = 7.4 Hz; ³J_{*i*-Pr(Me)₂,*i*-PrCH} = 6.6 Hz.

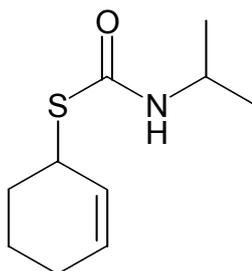
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 13.4, 13.5 (6CH₃/3'CH₃); 21.1 (2'CH₂); 22.1 (5CH₂); 22.7 (*i*-Pr(CH₃)₂); 30.5 (4CH₂); 37.3 (1'CH₂); 43.6 (*i*-PrCH); 92.0 (3CH); 95.8 (1C); 164.8 (C=O); 207.5 (2C).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3296 m, ν (N-H); 2961 s, 2933 s, 2873 m, ν (CH₂/CH₃); 1654 s, (C=O_{Amid 1}); 1522 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1456 m, δ (CH₂/CH₃); 1213 s; 869 w; 810 w.

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.34 kV, 28 V], m/z (%) ES⁺): 264 (100) [M + Na⁺]; 242 (15) [M + H⁺] → {242 (2); 157 (100) [{M - *i*-PrNCO} + H⁺]; 123 (8) [M - S(CO)NH-*i*-Pr]⁺; 115 (50)}.

2.6.2 Palladiumkatalysierte Umlagerungen

2.6.2.1 Von *O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**44**) zu **42**



199 mg (1.00 mmol) *O*-Ester *rac*-**44** wurden zusammen mit 26 mg (10 mol%) Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid in 3 mL Acetonitril²⁹³ gelöst und 20 h bei RT unter Argonatmosphäre gerührt. Nach dem Absaugen über Kieselgur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Thiocarbamat **42** durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 25 cm) mit E/PE 1:5 gereinigt.

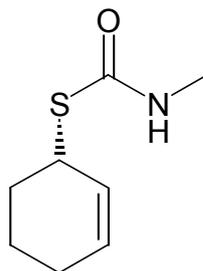
Ausbeute *rac*-**42**: 149 mg (0.748 mmol, 75 %) farbloser Feststoff.

Bei der Umsetzung von (*S*)-*O*-Monothiocarbamat (*S*)-**44** mit *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*) in analoger Weise wurde optisch aktives Produkt (*R*)-**42** isoliert.

Ausbeute (*R*)-**42**: 165 mg (0.828 mmol, 83 %) farbloser Feststoff.
e.r. = 72.5 : 27.5 (45 % *ee*, 58 % Spezifität).

Die charakteristischen Daten finden sich in Kap. 2.6.1.2.

²⁹³ Umsetzungen in anderen Lösungsmitteln verlaufen lt. DC-Kontrolle deutlich langsamer, die Ausbeuten und Stereospezifitäten für diese Umsetzungen wurden nicht bestimmt.

2.6.2.2 Deracemisierung von *rac*-**40** zu (*S*)-**41**

In einem orientierenden Experiment wurden 175 mg (1.02 mmol) *rac*-*O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**40**) mit 10.5 mg (15.2 μ mol, 1.49 mol%) (1*R*,2*R*)-*N,N'*-Bis-[2-diphenylphosphinobenzoyl]-1,2-diaminocyclohexan (TROST-Ligand, **176**) und 6.6 mg (6.4 μ mol, 1.25 mol% Pd) Pd₂(dba)₃•CHCl₃ in 3 mL Dichlormethan gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach 5 h wurde mittels DC schon deutlicher Umsatz festgestellt und die RM nach 25 h aufgearbeitet. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (2 × 25 cm) mit E/PE 1:3 ergab das Thiocarbamat (*S*)-**41** (Tabelle 2.6.1, Eintrag 1).²⁹⁴

Ausbeute (*S*)-**41**: 145 mg (0.847 mmol, 83 %) gelblicher Feststoff; Smp. = 61 °C (Ch).²⁹⁵

e.r. = 97 : 3 (94 % *ee*).

t_R (DEX β -120, 116 °C) = 253 / 259 min [(*R*) vor (*S*)].

$[\alpha]_D^{20} = -233$ (c = 1.01, CHCl₃, bei *e.r.* = 97.5 : 2.5 (95 % *ee*));²⁹⁶
 $[\alpha]_{578}^{20} = -244$; $[\alpha]_{546}^{20} = -283$; $[\alpha]_{436}^{20} = -535$; $[\alpha]_{365}^{20} = -963$.

Die charakteristischen Daten finden sich in Kap. 2.6.1.1.

Die erzielten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse wurden durch die Vergrößerung der Ansätze noch weiter verbessert (Tabelle 2.6.1, Eintrag 2-3). Die Umlagerung wurde später routinemäßig mit jeweils ca. 2 g (ca. 12 mmol) *rac*-**40** durchgeführt (Tabelle 2.6.1, Eintrag 3).

²⁹⁴ In einem parallel geführten Experiment wurde Pd₂(dba)₃•CHCl₃ mit (1*R*,2*R*)-**176** für 20 min präkomplexiert und erst dann das Thiocarbamat *rac*-**40** in wenig Lösungsmittel zugegeben; dabei wurde eine wesentlich niedrigere Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt: Nach 5 d konnten lediglich 26 % (*S*)-**41** mit *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*) isoliert werden.

²⁹⁵ Der Schmelzpunkt wurde an aufgereinigtem farblosen Thiocarbamat (*S*)-**41** bestimmt.

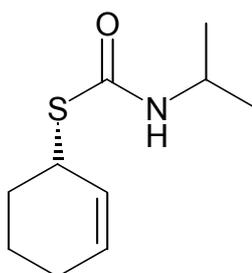
²⁹⁶ Lit.: (*S*)-**41** $[\alpha]_D^{20} = -226$ (c = 10.9, CHCl₃, bei *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % *ee*), siehe Ref. 126).

Tabelle 2.6.1: Umlagerung von *rac*-**40** zu (*S*)-**41** unter Deracemisierung in CH₂Cl₂ nach GAIS.¹²⁶

Eintrag	<i>rac</i> - 40 [g]	c [mol/L]	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 176 [mg] ([mol%])	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ [mg] ([mol% Pd])	(<i>S</i>)- 41 ^a	
					[%]	<i>e.r.</i> (<i>ee</i> [%])
1	0.18	0.34	10.5 (1.49)	6.6 (1.25)	83	97 : 3 (94)
2	1.22	0.36	49.6 (1.01)	65.0 (1.76)	90	97 : 3 (94)
3	≈ 2	≈ 0.40	≈ 120 (1.4)	≈ 75 (1.2)	≈ 95	96.5 : 3.5 (93) bis 98 : 2 (96)

Das durch einfache Chromatographie an Kieselgel mit E/PE isolierte gelbliche Produkt (*S*)-**41** kann durch Umkristallisieren aus EE, gefolgt von erneuter Chromatographie an Kieselgel mit EE/Ch und nochmaliges (ggf. doppeltes) Umkristallisieren aus heißem Ch aufgereinigt und so in feinen weißen Nadeln gewonnen werden.²⁹⁷

2.6.2.3 Deracemisierung von *rac*-**44** zu (*S*)-**42**



Die Umlagerung des *rac*-*O*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamates (*rac*-**44**) in den korrespondierenden enantiomerenangereicherten *S*-Ester (*S*)-**42** erfolgte gemäß der AAV 4 unter Verwendung von Pd₂(dba)₃•CHCl₃ und (1*R*,2*R*)-*N,N'*-Bis-[2-diphenylphosphinobenzoyl]-1,2-diaminocyclohexan (TROST-Ligand, **176**).²⁹⁸ Hierbei wurde jeweils 1 mL verschiedener Lösungsmittel eingesetzt. Die Reaktionen wurden nach 1, 3, 7, 19, 29, 44 und 51 h mittels DC kontrolliert und nach 4 d aufgearbeitet und an Kieselgel chromatographiert (Tabelle 2.6.2).

Ausgehend von den besten Bedingungen wurde nachfolgend ein zehnfacher Ansatz mit fünffach höherer Katalysatorkonzentration durchgeführt (Tabelle 2.6.2, Eintrag 5).

²⁹⁷ Eine Steigerung der Enantiomerenanreicherung durch fraktionierende Kristallisation gelang dabei nicht.

²⁹⁸ Auch hier verlangsamt eine Präkomplexierung von Pd₂(dba)₃•CHCl₃ und **176** die Reaktion deutlich (vgl. Ref. 294); es wurden nach 5 d lediglich 16 % (*S*)-**42** mit *e.r.* = 73 : 27 (46 % *ee*) erhalten.

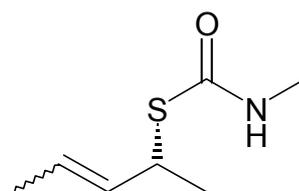
Tabelle 2.6.2: Pd(0)-katalysierte Deracemisierungen von *rac*-**44** zu (*S*)-**42**.

Eintrag	<i>rac</i> - 44 [mg]	Solvens	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 176 [mg] ([mol%])	Pd ₂ (dba) ₃ •CHCl ₃ [mg] ([mol% Pd])	<i>(S)</i> - 42 ^a	
					[%]	<i>e.r.</i> (<i>ee</i> [%])
1	66	CH ₂ Cl ₂	3.8 (1.4)	2.2 (1.1)	38	96 : 4 (92)
2	64	THF	3.3 (1.3)	2.2 (1.1)	14	90 : 10 (80)
3	67	MeCN	4.2 (1.6)	2.2 (1.1)	33	95 : 5 (90)
4	70	DMF	3.6 (5.2)	2.8 (1.3)	10	81 : 19 (62)
5	400	CH ₂ Cl ₂ ^b	84.6 (6.1)	51.2 (4.9)	88	90 : 10 (80)

a: Die absolute Konfiguration ist durch Vergleich des Drehsinns gesichert. *b*: 6 mL Solvens wurden eingesetzt.

Die charakteristischen Daten finden sich in Kap. 2.6.1.2.

2.6.2.4 Deracemisierung von *rac*-**234** zu (*R*)-**235**



465 mg (2.92 mmol) *rac*-*O*-(1-Methylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**234**) wurden gemäß der AAV 4, in 7 mL Dichlormethan gelöst, mit 60.9 mg (88.2 μmol, 3.0 mol%) (1*R*,2*R*)-*N,N'*-Bis-[2-diphenylphosphinobenzoyl]-1,2-diaminocyclohexan (TROST-Ligand, **176**) und 38.2 mg (36.9 μmol, 2.5 mol %) Pd₂(dba)₃•CHCl₃ bei RT umgesetzt. Nach 3 d wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (5 × 30 cm) mit E/PE 1:5 → 1:3 gereinigt.

Ausbeute (*R*)-**235**: 422 mg (2.65 mmol, 91 %) gelb gefärbtes Öl.

(<i>E</i>)-(<i>R</i>)- 235	:	(<i>Z</i>)- 235
94.7	:	5.3
<i>e.r.</i> = 88 : 12 (76 % <i>ee</i>)		<i>e.r.</i> = 93 : 7 (86 % <i>ee</i>)

t_R (*Z*)-**235** (DEX β-120, 130 °C) = 23.0 / 25.4 min.

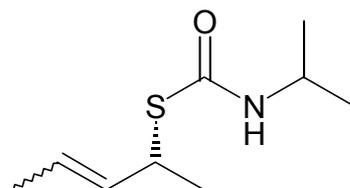
t_R (*E*)-**235** (DEX β-120, 130 °C) = 27.3 / 28.5 min [(*S*) vor (*R*)].

$$[\alpha]_D^{20} = +76.5 \text{ (c = 1.30, CHCl}_3\text{)};^{299}$$

$$[\alpha]_{578}^{20} = +79.6; [\alpha]_{546}^{20} = +92.0; [\alpha]_{436}^{20} = +168; [\alpha]_{365}^{20} = +272.$$

Die charakteristischen Daten finden sich in Kap. 2.6.1.5.

2.6.2.5 Deracemisierung von *rac*-**236** zu (*R*)-**237**



400 mg (2.14 mmol) *rac*-*O*-(1-Methylbut-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**236**) wurden analog zur AAV 4, in 9 mL Dichlormethan gelöst, mit 96.1 mg (139 μ mol, 6.5 mol%) (1*R*,2*R*)-*N,N'*-Bis-[2-diphenylphosphinobenzoyl]-1,2-diaminocyclohexan (TROST-Ligand, **176**) und 55.3 mg (53.4 μ mol, 5.0 mol %) Pd₂(dba)₃•CHCl₃ umgesetzt. Nach einem Tag bei RT wurde die Temperatur auf 50 °C erhöht und das entwichene Lösungsmittel in regelmäßigen Abständen ergänzt. Nach 14 d wurde das Lösungsmittel entfernt, und die chromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (3 × 30 cm) mit E/PE 1:10 → 1:5 lieferte das Produkt (*R*)-**237**.

Ausbeute (*R*)-**237**:³⁰⁰ 273 mg (1.46 mmol, 68 %) gelb gefärbtes Öl.

(<i>E</i>)-(<i>R</i>)- 237	:	(<i>Z</i>)- 237
90.2	:	9.8
<i>e.r.</i> = 69 : 31 (38 % <i>ee</i>)		<i>e.r.</i> = 96 : 4 (92 % <i>ee</i>)

t_R (*Z*)-**237** (DEX γ -120, 100 °C) = 84 / 86 min.

t_R (*E*)-**237** (DEX γ -120, 100 °C) = 106 / 110 min [(*S*) vor (*R*)].

$$[\alpha]_D^{20} = +41.4 \text{ (c = 1.48, CHCl}_3\text{)};$$

$$[\alpha]_{578}^{20} = +43.2; [\alpha]_{546}^{20} = +50.1; [\alpha]_{436}^{20} = +92.5.$$

²⁹⁹ Lit.: (*E*)-(*R*)-**235** $[\alpha]_D^{20} = +97.4$ (c = 13.6, CHCl₃, bei *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*)), siehe Ref. 126.

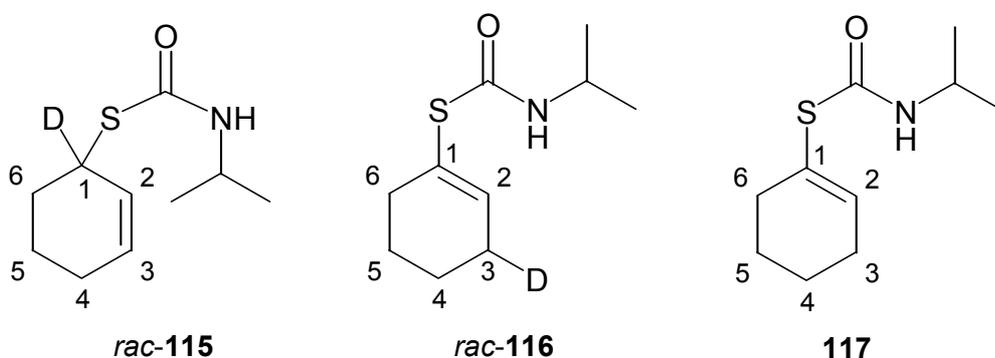
³⁰⁰ Als absolute Konfiguration für das Thiocarbamat (+)-**237** wurde in Analogie zur in der Literatur beschriebenen der Deracemisierung von *rac*-**234** zu (+)-(*R*)-**235** (Kap. 2.6.2.4) (*R*) angenommen.

Die charakteristischen Daten finden sich in Kap. 2.6.1.6.

2.7 ELEKTROPHILE SUBSTITUTIONEN AN DILITHIIERTEN *S*-CYCLOALK-2-ENYL-*N*-MONOALKYLMONOTHIOCARBAMATEN

2.7.1 Deuterierungsexperimente

2.7.1.1 *rac*-*S*-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**115**), *rac*-*S*-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**116**) und *S*-Cyclohex-1-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat **117**



2.7.1.1.1 Deuterierungen gemäß der AAV 5

rac-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**42**) wurde mit *sec*-Butyllithium (Lösungen in Cyclohexan) in Gegenwart von TMEDA in Cumol, Toluol, Diethylether und THF der AAV 5 folgend lithiiert und nachfolgend zu *rac*-*S*-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**115**) und *rac*-*S*-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**116**) deuteriert. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2.7.1 zusammengefaßt.

Exemplarisch ist das Experiment zu Eintrag 4 aus Tabelle 2.7.1 ausgeführt, da hier die Deuterierungsprodukte *rac*-**115** und *rac*-**116** chromatographisch getrennt wurden:

32 mg (0.16 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** wurden der AAV 5 folgend, in 1 mL Toluol gelöst, in Gegenwart von 42 mg (0.36 mmol, 2.2 Äquiv.) TMEDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 0.29 mL (0.36 mmol, 2.2 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) für 14.5 h lithiiert. Zur RM wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 μL MeOD (0.72 mmol, 4.5 Äquiv.) und 0.36 mL (0.36 mmol, 2.2 Äquiv.) DOAc (1.0 N Lösung in Ether) hinzuge tropft und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. hinzugefügt. Die Mischung wurde mit $3 \times 10\text{ mL}$ Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurden die regioisomeren

Produkte *rac*-**115** (α) und *rac*-**116** (γ) durch Chromatographie an Kieselgel (1 × 40 cm) mit E/PE 1:20 → 1:10 getrennt.

Ausbeute *rac*-**115** (α): 12 mg (0.60 mmol, 37 %) farbloser Feststoff; Smp. = 89 °C (E/PE).

Ausbeute *rac*-**116** (γ): 13 mg (0.65 mmol, 40 %) farbloser Feststoff; Smp. = 102 °C (E/PE).

Tabelle 2.7.1: Deuterierungen von *rac*-**42** zu *rac*-**115** (α) und *rac*-**116** (γ).

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Produkte ^a (D ₁ -Grad [%] ^b)	
					<i>rac</i> - 115	: <i>rac</i> - 116
1	Toluol (0.26)	2.29	2.21 (1.23)	45	62 (< 5) ^c	: 38 (> 95) ^c
2	Toluol (0.13)	2.64	3.09 (1.23)	120	28 (73.5) ^d	: 72 (95.7)
3	Toluol (0.13)	2.47	3.09 (1.23)	240	28 (85.0)	: 72 (96.1)
4	Toluol (0.16)	2.24	2.22 (1.23)	870	48 (70) ^c	: 52 (> 95) ^c
5	Cumol (0.13)	2.67	3.09 (1.23)	30	46 (38.6) ^e	: 54 (89.2)
6	Cumol (0.13)	2.67	3.09 (1.23)	60	50 (38.8)	: 50 (93.9)
7	Et ₂ O (0.13)	2.50	2.50 (1.23)	30	28 (88.8)	: 72 (98.0)
8	Et ₂ O (0.13)	2.47	2.50 (1.23)	60	34 (93.0)	: 66 (94.5)
9	Et ₂ O (0.13)	2.54	2.50 (1.23)	120	37 (91.2)	: 63 (96.2)
10	Et ₂ O (0.13)	2.64	2.50 (1.23)	240	43 (64.4)	: 57 (93.6)
11	Et ₂ O (0.12)	2.30	3.33 (1.23)	240	29 (94.7)	: 71 (99.3)
12	Et ₂ O (0.13)	-	2.48 (0.93)	120	76 (41.4)	: 24 (94.5)
13	THF (0.13)	2.57	2.49 (1.33)	5	16 (78.3)	: 84 (83.9)
14	THF (0.13)	2.74	3.18 (1.33)	30	15 (84.4)	: 85 (98.0)
15	THF (0.13)	2.57	3.18 (1.33)	60	15 (85.1)	: 85 (97.6)
16	THF (0.13)	-	2.48 (0.93)	120	50 (19.8)	: 50 (88.9)
17 ^f	THF (0.10)	2.57	2.42 (1.32)	12	(<i>S</i>) ^g 11 (-)	: 89 (-)

a: Verhältnis lt. ¹H-NMR. *b*: GC-MS-Isotopenmessung. *c*: Verhältnis lt. GC, D₁-Grad lt. ¹H-NMR. *d*: 71 % lt. ¹H-NMR. *e*: 34 % lt. ¹H-NMR. *f*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 90.5 : 9.5 (81 % *ee*) wurde eingesetzt und mit MeOH reprotoniert. *g*: 4 % (*S*)-**42** mit *e.r.* = 60 : 40 (20 % *ee*) wurden isoliert; weiterhin 83 % **117**.

S-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**115**)

$R_F = 0.33$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1) = 13.3 min; t_R (HP 1701) = 17.9 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.15 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.62-1.73, 1.78-1.86, 1.96-2.07 (je m, 2H + 1H + 3H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 4.04 (br s, 1H, *i*-PrCH); 5.06 (br s, 1H, NH); 5.67 (dt, 1H, 2CH); 5.81 (dt, 1H, 3CH).

$^3J_{2,3} = 9.9$ Hz; $^4J_{2,4} = 2.0$ Hz; $^3J_{3,4} = 3.6$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)}_2} = 6.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.7 (5 CH_2); 24.8 (4 CH_2); 22.9 (*i*-Pr(CH_3)₂); 30.1 (6 CH_2); 40.8 (*i*-PrCH); 43.6 (t, 1CD); 126.8 (2CH); 130.6 (3CH).

$^1J_{1\text{CD}} = 12$ Hz.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3276 s, v (N-H); 3030 m, v (C-H_{vinyl}); 2968 s, 2924 s, v (CH₃/CH₂); 2870 w, 2855 w, v (CH); 1642 s, v (C=O_{Amid 1}); 1626 s, v (C=C); 1533 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1455 m, δ (CH₂); 1385 w, δ_{sym} (CH₃); 1367 m; 1230 s; 1222 s; 1204 s; 867 s; 815 s; 751 m; 724 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 638 m.

GC-MS (EI [80 eV], m/z (%)): 200 (32) [M^+]; 120 (20) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 115 (11) [{M - *i*-PrNCO}⁺]; 86 (6) [CONH-*i*-Pr⁺]; 82 (100) [{M - S(CO)NH-*i*-Pr}⁺]; 80 (39) [{M - S(CO)NH-*i*-Pr - H₂}⁺]; 70 (13); 58 (9) [CONH-*i*-Pr⁺]; 54 (10) [retro DA {M - S(CO)NH-*i*-Pr - C₂H₄}⁺]; 43 (33) [*i*-Pr⁺].

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.31 kV, 33 V], m/z (%) ES⁺): 223 (100) [M + Na⁺]; 201 (22) [M + H⁺].

HR-MS (EI [70 eV]):	ber.	200.10936
C ₁₀ H ₁₆ DNOS (M = 200.31 g/mol)	gef.	200.11979.

S-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**116**)

$R_F = 0.25$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1) = 13.4 min; t_R (HP 1701) = 18.4 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.12 (d, 6H, *i*-Pr(CH_3)₂); 1.53-1.63, 1.65-1.76 (je m, 2H + 2H, 4CH₂/5CH₂); 2.09-2.20 (m, 1H, 3CHD); 2.26-2.34 (m, 2H, 6CH₂); 3.99 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.22 (br s, 1H, NH); 6.19-6.21 (m, 1H, 2CH).

$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)}_2} = 6.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 21.1, 23.6 (4CH₂/5CH₂); 22.8 (*i*-Pr(CH_3)₂); 26.7 (t, 3CHD); 32.2 (6CH₂); 43.6 (*i*-PrCH); 128.7 (1C); 139.7 (2CH); 165.6 (C=O).

$^1J_{3\text{CD}} = 19$ Hz.

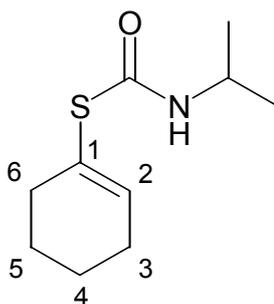
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3284 s, ν (N-H); 3022 m, ν (C-H_{vinyl}); 2968 s, 2957 s, 2942 s, 2925 s, ν (CH₃/CH₂); 2882 s, ν (CH); 1647 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1622 s, ν (C=C); 1524 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1448 m, δ (CH₂); 1386 w, δ_{sym} (CH₃); 1365 w; 1317 m; 1220 s; 870 m; 812 s; 702 w; 613 m.

GC-MS (EI [80 eV], m/z (%)): 200 (4) [M⁺]; 115 (92) [$\{M - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 86 (8) [CONH-*i*-Pr⁺]; 82 (100) [$\{M - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 70 (35); 58 (5) [CONH-*i*-Pr⁺]; 54 (8) [retro DA $\{M - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 43 (37) [*i*-Pr⁺].

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.31 kV, 33 V], m/z (%) ES⁺): 239 (52) [M + K⁺]; 223 (50) [M + Na⁺]; 201 (100) [M + H⁺].

HR-MS (EI [70 eV]):	ber.	200.10936
C ₁₀ H ₁₆ DNOS (M = 200.31 g/mol)	gef.	200.11521.

S-Cyclohex-1-enyl-N-isopropylmonothiocarbamat (117)



$R_F = 0.43$ (E/PE = 1:1).

t_R (HP 1) = 13.4 min; t_R (HP 1701) = 18.4 min.

Farbloser Feststoff; Smp. = 100 °C (E/PE).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.14 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.53-1.63, 1.66-1.75 (je m, 2H + 2H, 4CH₂/5CH₂); 2.12-2.20 (m, 2H, 3CH₂); 2.27-2.33 (m, 2H, 6CH₂); 3.99 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.24 (br s, 1H, NH); 6.18-6.22 (m, 1H, 2CH).

³ $J_{i\text{-PrCH}, i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.7$ Hz.

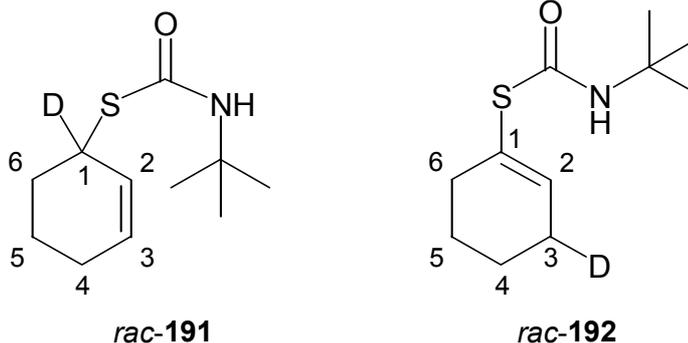
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 21.2, 23.6 (4CH₂/5CH₂); 22.7 (*i*-Pr(CH₃)₂); 27.0 (3CH₂); 32.1 (6CH₂); 43.6 (*i*-PrCH); 128.1 (1C); 139.7 (2CH).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3282 s, ν (N-H); 3022 m, ν (C-H_{vinyl}); 2967s, 2957 s, 2943 s, 2925 s, ν (CH₃/CH₂); 2874 w, 2859 w, ν (CH); 1647 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1622 s, ν (C=C); 1524 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1449 m, δ (CH₂); 1386 w, δ_{sym} (CH₃); 1365 w; 1317 w; 1219 s; 870 m; 813 m, δ (RR'C=CHR); 614 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 199 (4) [M⁺]; 155 (1) [{M - *i*-Pr-NH}⁺]; 114 (83) [{M - *i*-PrNCO}⁺]; 86 (10) [CONH-*i*-Pr⁺]; 82 (100) [{M - S(CO)NH-*i*-Pr}⁺]; 71 (15).

Elementaranalyse:	ber.	C 60.26	H 8.60	N 7.03
C ₁₀ H ₁₇ NOS (M = 199.32 g/mol)	gef.	C 60.27	H 8.60	N 6.95.

2.7.1.2 *rac*-*S*-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-*N*-*tert*-butylmonothiocarbamat (*rac*-**191**) und *rac*-*S*-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-*N*-*tert*-butylmonothiocarbamat (*rac*-**192**)



50 mg (0.23 mmol) Thiocarbamat *rac*-**190** wurden gemäß der AAV 4 in 2.5 mL Ether mit 0.54 mL (0.58 mmol, 2.5 Äquiv) *sec*-Butyllithium (1.08 N Lösung in Cyclohexan) in Gegenwart von 72 mg (0.62 mmol, 2.7 Äquiv.) TMEDA für 20 min lithiiert und nachfolgend mit 50 μL (1.2 mmol, 5.3 Äquiv.) MeOD und 0.59 mL (0.59 mmol, 2.5 Äquiv.) DOAc (1.00 N Lösung in Ether) deuteriert. Durch Standardaufarbeitung wurde quantitativ das laut ¹H-NMR reine Rohprodukt mit einem α/γ -Verhältnis von 92 : 8 (GC und ¹H-NMR) erhalten. Durch Chromatographie an Kieselgel (2 \times 18 cm) mit E/PE 1:10 wurden die Regioisomere isoliert.

Ausbeute *rac*-**191** (α): 42 mg (0.20 mmol, 84 %) farbloser Feststoff, > 95 % D₁ (¹H-NMR); Smp. = 110 °C (E/PE).

Ausbeute *rac*-**192** (γ): 2 mg (9 μmol , 4 %) farbloser Feststoff; Smp. = 114 °C (E/PE).

S-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-N-tert-butylmonothiocarbamat (191)

$R_F = 0.35$ (E/PE = 1:5).

t_R (HP 1701) = 17.5 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.33 (s, 9H, $t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 1.62-1.71, 1.77-1.84, 1.95-2.04 (je m, 2H + 1H + 3H (4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2); 5.08 (br s, 1H, NH); 5.66 (dt, 1H, 2CH); 5.79 (dt, 1H, 3CH).

$^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^4J_{2,6} = 1.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 3.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.7 (5 CH_2); 24.7 (4 CH_2); 29.0 ($t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 30.2 (6 CH_2); 40.6 (t, 1CHD); 53.2 ($t\text{-BuC}$); 126.8 (2CH); 130.5 (3CH); 165.2 (C=O).

$^1J_{\text{ICD}} = 22.3$ Hz.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3290 s, ν (N-H); 3029 m, ν (C-H_{vinyl}); 2965 s, 2937 s, 2919 s, ν (CH₃/CH₂); 2855 w, ν (CH); 1651 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1526 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1478 w; 1454 m, δ (CH₂); 1393 w, δ_{sym} (CH₃); 1364 m, δ ($t\text{-Bu}$); 1252 s; 1202 s; 1160 m; 1070 w; 994 w; 952 w; 926 w; 858 s; 756 m; 725 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 622 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 214 (28) [M^+]; 134 (2) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NH-}t\text{-Bu}^+$]; 115 (13) [$\{\text{M} - t\text{-BuNCO}\}^+$]; 82 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}t\text{-Bu}\}^+$]; 80 (17) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}t\text{-Bu} - \text{H}_2\}^+$]; 57 (49) [$t\text{-Bu}^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 61.64	H 9.40	N 6.53
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{DNOS}$ (M = 214.35 g/mol)	gef.	C 61.72	H 9.00	N 6.37.

HR-MS (EI, 70 eV):	ber.	214.12491
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{DNOS}$ (M = 214.35 g/mol)	gef.	214.12435.

S-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-N-tert-butylmonothiocarbamat (192)

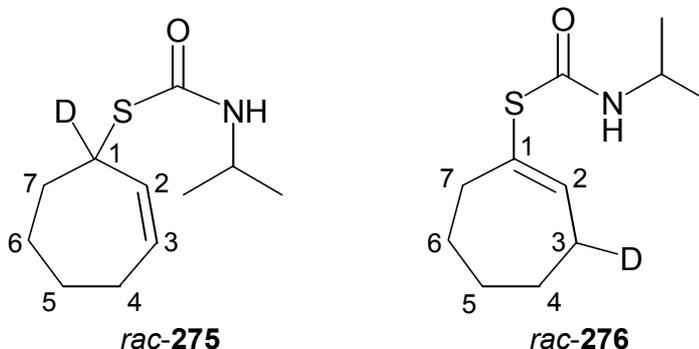
$R_F = 0.23$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1701) = 17.9 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.33 (s, 9H, *t*-Bu(CH_3) $_3$); 1.54-1.62, 1.66-1.76, 2.11-2.19, 2.27-2.23 (je m, 2H + 2H + 1H + 2H, 3CHD/4CH $_2$ /5CH $_2$ /6CH $_2$); 5.20 (br s, 1H, NH); 6.19-6.21 (m, 1H, 2CH).

GC-MS (EI [80 eV], m/z (%)): 115 (72) [$\{\text{M} - t\text{-BuNCO}\}^+$]; 82 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}t\text{-Bu}\}^+$]; 57 (47) [$t\text{-Bu}^+$]; 41 (28).

2.7.1.3 *rac*-*S*-(1-Deuterocyclohept-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**275**) und *rac*-*S*-(3-Deuterocyclohept-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**276**)



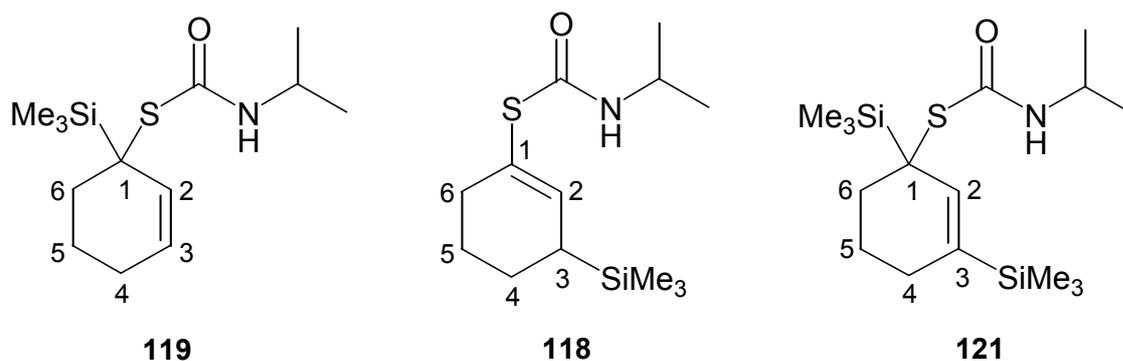
30 mg (0.14 mmol) Thiocarbamat *rac*-**167** wurden gemäß der AAV 4 in 2 mL Ether mit 40 mg (0.34 mmol, 2.4 Äquiv.) TMEDA und 0.26 mL (0.35 mmol, 2.5 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.33 N Lösung in Cyclohexan) bei einer Deprotonierungszeit von 30 min umgesetzt, wobei mit 50 μL (1.2 mmol, 8.7 Äquiv.) MeOD und 0.35 mL (0.35 mmol, 2.5 Äquiv.) DOAc (1.00 N Lösung in Ether) versetzt wurde. Das durch Standardaufarbeitung erhaltene Rohprodukt wies ein α/γ -Verhältnis von 41 : 59 auf (GC).

t_{R} **275** (HP 1701) = 19.1 min; 79 % D_1 (GC-MS-Isotopenmessung).

t_{R} **276** (HP 1701) = 19.5 min; > 99 % D_1 (GC-MS-Isotopenmessung).

2.7.2 Silylierung von S-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**42**)

2.7.2.1 Mit Trimethylsilylchlorid; *rac*-S-(1-Trimethylsilyl-cyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**119**), *rac*-S-(3-Trimethylsilylcyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**118**) und *rac*-S-(1,3-Bistrimethylsilylcyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**121**)



100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** wurden in 2 mL Ether nach der AAV 5 in Gegenwart von 150 mg (1.29 mmol, 2.57 Äquiv.) TMEDA mit 0.94 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.33 N Lösung in Cyclohexan) 140 min deprotoniert. Anschließend wurde die anionische Zwischenstufe mit 0.32 mL (0.27 g, 2.5 mmol, 5.0 Äquiv.) Trimethylsilylchlorid für 14 h umgesetzt und die RM bei -78 °C mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt. Nach Zugabe von 2.5 mL ges. NaHCO₃-Lsg. wurde die Mischung mit 3×10 mL Ether extrahiert und nach weiterer Aufarbeitung die Addukte *rac*-**118**, *rac*-**119** und *rac*-**121** durch Chromatographie an Kieselgel (2×32 cm) mit E/PE 1:10 getrennt (Tabelle 2.7.2, Eintrag 1).

Ausbeute *rac*-**119** (α): 10 mg (0.37 mmol, 7 %) zähes farbloses Harz.

Ausbeute *rac*-**118** (γ): 93 mg (0.34 mmol, 68 %) zähes farbloses Harz.

Ausbeute *rac*-**121** (disilyliert): 38 mg (0.11 mmol, 22 %) zähes farbloses Harz.

Entsprechende Umsetzungen wurden in THF und in Toluol vorgenommen, die Ergebnisse sind in Tabelle 2.7.2 zusammengefaßt.

Tabelle 2.7.2: Silylierung des Thiocarbamates **42**.

Eintrag	LM	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi	Zeit [min]	Äquiv. Me ₃ SiCl	Zeit [h] ^a	Ausbeuten [%]		
							119 (α)	118 (γ)	121
1	Ether ^b	2.6	2.5 ^c	140	5.0	14	7	68	22
2	THF ^b	2.5	2.5 ^d	12	5.0	17.5	9	31	42
3	PhMe ^e	2.1	2.2 ^f	270	3.2	13	0	20 ^g	0

a: In allen Fällen entfärbte sich die gelbe RM nach Me₃SiCl-Zugabe schnell zu einer weißen Milch. *b*: *c* = 0.10 mol/L. *c*: *c* = 1.32 mol/L. *d*: *c* = 1.50 mol/L. *e*: *c* = 0.16 mol/L. *f*: *c* = 1.23 mol/L. *g*: Im Gemisch mit zurückgewonnenen 45 % *rac*-**42**.

S-(1-Trimethylsilylcyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**119**)

$R_F = 0.40$ (E/PE 1:3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.12 (s, 9H, 1-Si(CH₃)₃); 1.13 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.58-1.73, 1.75-1.89, 1.92-2.16 (je m, 1H + 1H + 3H, 4CH₂/5CH₂/6CHH'); 2.29 (ddd, 1H, 6CHH'); 4.01 (dψ-oct, 1H, *i*-PrCH); 5.71 (br s, 1H, NH); 5.77 (dt, 1H, 2CH); 5.91 (dt, 1H, 3CH).

³*J*_{2,3} = 10.1 Hz; ⁴*J*_{2,4} = 1.8 Hz; ³*J*_{3,4} = 3.8 Hz; ²*J*_{6CHH',6CHH'} = 14.2 Hz; ³*J*_{6CHH',5CHH'} = 8.8 Hz; ³*J*_{6CHH',5CHH'} = 3.7 Hz; ³*J*_{*i*-PrCH,*i*-Pr(Me)₂} = 6.6 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ/ppm): -2.9 (1-Si(CH₃)₃); 20.1 (5CH₂);* 22.7/22.8 (*i*-Pr(CH₃)₂); 24.2 (4CH₂);* 31.9 (6CH₂); 42.0 (1C); 43.2 (*i*-PrCH); 129.2, 129.6 (2CH, 3CH).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

S-(3-Trimethylsilylcyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**118**)

$R_F = 0.34$ (E/PE 1:3).

t_R (HP 1701) = 20.9 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.00 (s, 9H, 1-Si(CH₃)₃); 1.12/1.13 (je d, 6H, *i*-PrCH₃/*i*-PrCH₃'); 1.35-1.46, 1.52-1.65, 1.68-1.84, 2.16-2.36 (je m, 1H + 1H + 3H + 2H, 3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 4.00 (br s, 1H, *i*-PrCH); 5.31 (br s, 1H, NH); 6.22 (s, 1H, 2CH).

³*J*_{*i*-PrCH,*i*-Pr(Me)₂} = 6.6.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): -3.0 ($1\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$); 22.5 (4CH_2);* 22.8 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 23.7 , 29.4 , 32.3 ($3\text{CH}/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$);* 43.5 ($i\text{-PrCH}$); 125.3 (1C); 142.1 (2CH); 166.0 ($\text{C}=\text{O}$).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3302 s, v (N-H); 2973 s, 2958 s, 2934 s, v (CH_3/CH_2); 2874 m, 2857 m, v (CH); 1654 s, v ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid 1}}$); 1520 s, δ ($\text{N-H}_{\text{Amid 2}}$); 1454 m, δ (CH_2); 1367 w, δ_{sym} (CH_3); 1249 s; 1208 s; 1169 m; 1126 m; 1099 w; 1039 m; 1008 m; 924 m; 866 s; 836 s; 811 m; 752 w, δ ($\text{RC}=\text{CR}_{\text{cis}}$); 692 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 271 (10) [M^+]; 185 (13) [$\{\text{M} - \text{CONH}i\text{-Pr}\}^+$]; 159 (12) [$i\text{-PrN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)\text{CHO}^+$]; 73 (100) [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$].

HR-MS (EI [70 eV]):	ber.	271.14261
$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NOSSi}$ ($M = 271.50$ g/mol)	gef.	271.14245.

S-(1,3-Bis(trimethylsilyl)cyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (121)

$R_F = 0.45$ (E/PE 1:3).

t_R (HP 1701) = 17.6 min.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.08 , 0.19 (je s, je 9H, $1\text{-Si}(\text{CH}_3)_3/3\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.10 (d, 6H, $i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); $1.59\text{-}1.83$, $1.96\text{-}2.16$ (je m, 2H + 3H, $4\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CHH}'$); 2.29 (ddd, 1H, $6\text{CHH}'$); 4.04 (dq-oct, 1H, $i\text{-PrCH}$); 5.79 (br s, 1H, NH); 6.03 (t, 1H, 2CH).

$^4J_{2,4} = 1.9$ Hz; $^2J_{6\text{CHH}',6\text{CHH}'} = 14.3$ Hz; $^3J_{6\text{CHH}',5\text{CHH}'} = 8.9$ Hz; $^3J_{6\text{CHH}',5\text{CHH}'} = 4.2$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.6$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},\text{NH}} = 7.7$ Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): -2.8 , -2.2 ($1\text{-Si}(\text{CH}_3)_3/3\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$); 20.8 (5CH_2);* $22.7/23.0$ ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 25.8 (4CH_2);* 32.0 (6CH_2); 43.1 ($i\text{-PrCH}$); 137.3 (2CH); 142.1 (3C); 166.9 ($\text{C}=\text{O}$).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

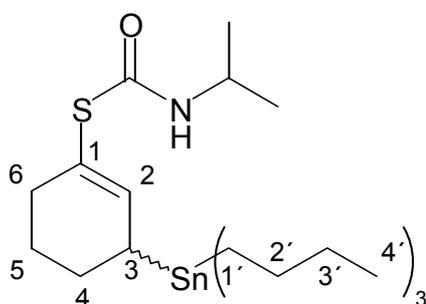
IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3354 , 3309 s, v (N-H); 2957 s, 2900 s, v (CH_3/CH_2); 2874 m, 2831 w, v (CH); 1651 s, v ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid 1}}$); 1596 w, v ($\text{C}=\text{C}$); 1506 s, δ ($\text{N-H}_{\text{Amid 2}}$); 1454 m, δ (CH_2); 1406 w; 1387 w; 1367 w, δ_{sym} (CH_3); 1249 s; 1203 s; 1129 m; 1074 m; 1036 w; 921 m; 834 s; 752 m, δ ($\text{RC}=\text{CR}_{\text{cis}}$); 691 w; 626 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 343 (16) [M⁺]; 257 (22) [M - CONH*i*-Pr]⁺; 159 (11) [*i*-PrN(Si(CH₃)₃)CHO]⁺; 73 (100) [Si(CH₃)₃]⁺.

HR-MS (EI [70 eV]): ber. 343.18213
 C₁₆H₃₃NOSSi₂ (M = 346.68 g/mol) gef. 343.18263.

2.7.3 Stannylierungen von S-Cyclohex-2-enyl-N-isopropylmonothiocarbamat (42)

2.7.3.1 Mit Tributylzinnchlorid; *rac*-S-(3-Tributylstannylcyclohex-1-enyl)-N-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-124)



99 mg (0.50 mmol) Thiocarbamat *rac*-42 wurden in 5 mL Ether gemäß der AAV 6 in Gegenwart von 152 mg (1.31 mmol, 2.63 Äquiv.) TMEDA mit 1.00 mL (1.23 mmol, 2.48 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) 80 min deprotoniert. Eine Lösung von 249 mg (0.765 mmol, 1.54 Äquiv.) Tributylzinnchlorid in 1 mL Ether wurde injiziert und nach 13 h bei -78 °C 1.31 mL (1.31 mmol, 2.64 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) hinzugefügt. Der Aufarbeitung gemäß der AAV 6 unter Verwendung von 2 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 3 × 4 mL EE folgte die Reinigung des γ -Substitutionsproduktes *rac*-124 durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 32 cm) mit EE/Ch 1:10.

Ausbeute *rac*-124: 103 mg (0.211 mmol, 42 %) gelbliches zähes Öl.

$R_F = 0.24$ (EE/Ch = 1:10).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 0.87 (t, 9H, (4'CH₃)₃); 1.14 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 0.78-1.00, 1.21-1.40, 1.41-1.83, 1.91-2.03, 2.18-2.05 (je m, Σ 25H, 3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂/(1'CH₂)₃/(2'CH₂)₃/(3'CH₂)₃); 4.00 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.26 (br d, 1H, NH); 6.26-6.39 (m, 1H, 2CH).

³J_{3',4'}} = 7.3 Hz; ³J_{NH,N-Me}} = 7.1 Hz; ³J_{*i*-PrCH,*i*-Pr(Me)₂}} = 6.6 Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 9.5 (1'CH₂); 13.6 (4'CH₃); * 22.8 (*i*-Pr(CH₃)₂); 24.2, 25.3 (4CH₂/5CH₂); 27.4 (2'CH₂); * 28.8 (3CH); 29.1 (3'CH₂); * 32.0 (6CH₂); 43.5 (*i*-PrCH); 120.4 (1C); 145.7 (2CH); 166.3 (C=O).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

MS (EI [70 eV], m/z (%)).³⁰¹ 403 (22) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 291 (90) [Bu_3SnH^+]; 235 (75) [$\text{Bu}_2\text{SnH}_2^+$]; 179 (100) [BuSnH_3^+]; 121 (27); 113 (33); 81 (85); 79 (60); 77 (25); 70 (58); 57 (74).

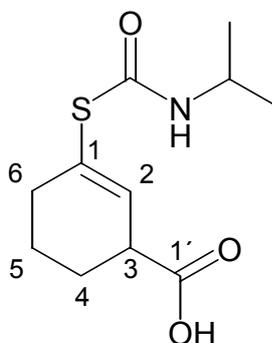
Elementaranalyse. ³⁰²	ber.	C 54.11	H 8.87	N 2.87
$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NOSSn}$ (M = 488.36 g/mol)	gef.	C 53.21	H 9.19	N 2.59.

2.7.3.2 Versuch der Umsetzung mit Trimethylzinnchlorid

Gemäß der AAV 6 wurden 100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether in Gegenwart von 140 mg (1.20 mmol, 2.40 Äquiv.) TMEDA mit 0.94 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.33 N Lösung in Cyclohexan) und 0.75 mL (0.75 mmol, 1.49 Äquiv.) Trimethylzinnchlorid (1.0 N in Hexan) über 14 h zur Reaktion gebracht. Nach Standardaufarbeitung wurden durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 30 cm) mit EE/Ch 1:20 vier Fraktionen isoliert, aus denen ein einheitliches Substitutionsprodukt nicht identifiziert werden konnte.

³⁰¹ Das M⁺-Signal (488) war nicht zu erhalten, jedoch kleine (I<10) Signalgruppen (Sn-Multiplet) bei 499, 555, 692; dies ist durch die geringe Stabilität dieses Stannans begründet (vgl. Ref. 302).

³⁰² Das gewonnene Stannan *rac*-**124** färbt sich in kurzer Zeit dunkelbraun, vermutlich durch radikalische Zersetzung; eine bessere Analyse war nicht zu erhalten.

2.7.4 Einführung einer Carbonylgruppe in γ -Position am *rac*-*S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**42**)2.7.4.1 Mit Kohlendioxid; *rac*-*S*-(3-Carboxylcyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**130**)

Analog der AAV 6 wurden 99 mg (0.50 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether in Gegenwart von 153 mg (1.32 mmol, 2.66 Äquiv.) TMEDA mit 0.95 mL (1.25 mmol, 2.52 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 50 min lithiiert. Es wurde 5 min lang trockenes gekühltes CO₂ durch die RM geleitet und weitere 30 min unter CO₂-Atmosphäre nachgerührt. Nachfolgend wurde die RM bei -78 °C mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.52 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) neutralisiert und bei 0 °C mit 3 mL 1 N Citronensäure versetzt. Die aus der Extraktion mit 1 × 10 mL EE und 2 × 10 mL Dichlormethan erhaltenen organischen Phasen wurden vereinigt, über Calciumchlorid getrocknet und nach dem Entfernen der Lösungsmittel das Rohprodukt an Kieselgel (2 × 28 cm) mit EE/Aceton/E 90:5:2.5 chromatographisch gereinigt.

Ausbeute *rac*-**130**: 28 mg (0.12 mmol, 23 %) klares farbloses Harz.

$R_F = 0.35$ (EE/Aceton/EtOH = 90:5:5).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.15/1.16 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.20-1.37, 1.60-2.00, 2.23-2.45 (je m, 1H + 3H + 2H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.26-3.34 (m, 1H, 3CH); 3.99 (br s, 1H, *i*-PrCH); 5.53 (br s, 1H, NH); 6.26-6.30 (m, 1H, 2CH); 10.10 (br s, 1H, COOH).

³ $J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)}_2} = 6.6$ Hz.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆, δ /ppm): 1.07-1.17 (m, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.24-1.40, 1.62-1.92, 2.23-2.44 (je m, 1H + 4H + 2H, 3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.86-3.99 (m, 1H, *i*-PrCH); 6.18-6.25 (m, 1H, 2CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 21.8 (4CH_2);* 22.7 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 24.2, 31.9 ($5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$);* 42.8 (3CH); 43.9 ($i\text{-PrCH}$); 131.7 (1C); 136.4 (2CH); 165.1 ($\text{C}=\text{O}$); 178.3 ($1'\text{COOH}$).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3342 s, ν (O-H/N-H); 2971 s, 2930 s, ν (CH_3/CH_2); 2872 w, 2851 w, ν (CH); 1707 s, 1689 s, ν ($\text{C}=\text{O}_{\text{COOH}}$); 1658 s, 1650 s, ν ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid1}}$); 1524 m, 1517 m, δ ($\text{N-H}_{\text{Amid2}}$); 1502 m; 1453 m, δ (CH_2); 1431 w; 1388 w, 1369 w, δ_{sym} (CH_3); 1214 s; 1169 m; 1130 w; 1046 w; 813 w, δ ($\text{RR}'\text{C}=\text{CHR}$).

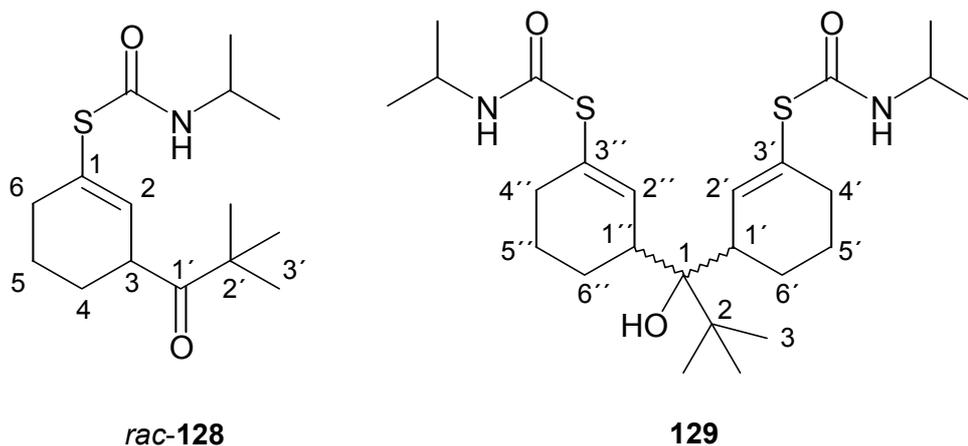
MS (EI [70 eV], m/z (%)): 243 (2) [M^+]; 199 (2) [$\text{McL. } \{\text{M} - \text{CO}_2\}^+$]; 158 (54) [$\text{McL. } \{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 140 (13); 125 (13) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{COH})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 113 (100) [$\text{McL. } \{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{CO}_2\text{H}\}^+$]; 99 (26); 79 (74) [$\{\text{M} - \text{HCOOH} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 77 (23) [Ph^+]; 60 (38); 57 (34).

MS (ESI $\{\text{MeOH}/\text{CHCl}_3\}$, [1.27 kV, 29 V], m/z (%) ES^+): 266 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$]; 244 (30) [$\text{M} + \text{H}^+$] \rightarrow {244 (18); 159 (100) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\} + \text{H}^+$]; 159 (17) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\} + \text{H}^+$]}.

MS (ESI $\{\text{MeOH}/\text{CHCl}_3\}$, [1.31 kV, 29 V], m/z (%) ES^-): 242 (88) [$\text{M} - \text{H}^+$] \rightarrow {242 (12); 157 (100) [$\text{McL. } \{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{H}^+\}$]; 157 (100) [$\text{McL. } \{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{H}^+\}$]}.

HR-MS (ESI $[\text{MeOH}/\text{CHCl}_3]$, ES^+):	$\text{M} + \text{H}^+$	ber.	244.1007
$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M} = 243.33$ g/mol)		gef.	244.0990.

2.7.4.2 Mit Pivalinsäurechlorid; *rac*-*S*-[3-(2,2-Dimethylpropanoyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**128**) und *meso*/*rac*-(*R,R*)-1,1-Bis[3-(*N*-isopropylcarbamoylthio)cyclohex-2-enyl]-2,2-dimethylpropanol (*meso*/*rac*-(*R,R*)-**129**)



Der AAV 6 folgend wurden 100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether in Gegenwart von 150 mg (1.29 mmol, 2.57 Äquiv.) TMEDA mit 0.95 mL (1.25 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 50 min lithiiert und nachfolgend für 16 h mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) Pivaloylchlorid (1.0 N Lösung in Ether) zur Reaktion gebracht. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 1.25 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) injiziert. Nach weiterer Aufarbeitung der RM gemäß der AAV 6 mit 3 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und 3×10 mL EE wurden das Addukt *rac*-**128** und der Alkohol *meso*-/*rac*-(*R,R*)-**129** aus dem Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (2×30 cm) mit EE/Ch 1:5 \rightarrow 1:2 isoliert.

Ausbeute *rac*-**128**: 51 mg (0.18 mmol, 36 %) glasiges Harz; Smp. = $94\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EE/Ch).

Ausbeute *meso*- und *rac*-(*R,R*)-**129**: 42 mg (81 μmol , 35 %) farbloser Feststoff; Smp. = $96\text{--}99\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EE/Ch).

d.r. = 65 : 35 (1.9 : 1; *meso*- zu *rac*-(*R,R*)-**129**).^{303,304,305}

Aus einem mit 102 mg (0.512 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42**, 147 mg (1.26 mmol, 2.47 Äquiv.) TMEDA und 1.00 mL (1.23 mmol, 2.40 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) analog geführtem Experiment, bei dem nur 0.77 mL (0.77 mmol, 1.50 Äquiv.) Pivaloylchlorid (1.0 N Lösung in Ether) eingesetzt wurden, konnte durch Chromatographie an Kieselgel (25×2 cm) mit EE/Ch 1:15 das einfache Addukt *rac*-**128** nicht isoliert werden. Außer dem Alkohol *rac*-**129** wurden hier noch je 10 mg (50 μmol , 10 %) des in α -Position (**42**) respektive in γ -Position (**117**) reprotonierten Substrates isoliert.

Ausbeute **129**: 76 mg (0.16 mmol, 61 %) zähes Harz.

S-[3-(2,2-Dimethylpropanoyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**128**)

$R_F = 0.37$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.15 (d, 3H *i*-PrCH₃); 1.15 (s, 9H, *t*-Bu(CH₃)₃); 1.18 (d, 3H, *i*-PrCH₃'); 1.49-1.95, 2.22-2.35 (je m, 5H + 2H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.83-3.91 (m, 1H, 3CH); 4.01 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.94 (d ψ -t, 1H, 2CH); 6.10 (br s, 1H, NH).

³⁰³ Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie am gereinigten Produkt.

³⁰⁴ Die Zuordnung *meso*- und *rac*-(*R,R*)-**129** erfolgt aufgrund der relativen Intensitäten einiger Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum {ca. 4 : 1 : 1 für *meso* : *R* : *R'* [diastereotope Gruppen in (*R,R*)] bei *d.r.* \sim 2 : 1}.

³⁰⁵ Das Addukt *meso*-**129** kann in Form zweier Diastereomere, (*R,r,S*)-**129** und (*R,s,S*)-**129**, auftreten. Die NMR-Spektren lassen den Schluß zu, daß wohl nur eines der beiden *meso*-Diastereomere vorliegt.

$^3J_{2,3} = 3.2 \text{ Hz}$; $^4J_{2,6} = 1.8 \text{ Hz}$; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}} = 6.6 \text{ Hz}$; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}'} = 6.5 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 21.4 (5CH_2); 22.56 ($i\text{-PrCH}_3$); 22.60 ($i\text{-PrCH}_3'$); 25.4 (4CH_2); * 26.0 ($t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 32.0 (6CH_2); * 43.7 ($i\text{-PrCH}$); 44.1 (3CH); 44.9 ($t\text{-BuC}$); 132.4 (1C); 138.0 (2CH); 165.0 (S-C=O); 216.6 ($\text{C=O-}t\text{-Bu}$).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3312 s, ν (N-H); 2971 s, 2935 s, ν (CH_3/CH_2); 2873 m, ν (CH); 1700 s, 1687 s, ν ($3\text{-C=O-}t\text{-Bu}$); 1658 s, ν ($\text{C=O}_{\text{Amid 1}}$); 1523 m, δ ($\text{N-H}_{\text{Amid 2}}$); 1477 m; 1465 m; 1453 m, δ (CH_2); 1388 w, δ_{sym} (CH_3); 1367 s, δ ($t\text{-Bu}$); 1314 w; 1217 s; 1206 s; 1167 m; 1133 w; 1082 m; 988 m; 901 w; 876 m; 811 m, δ ($\text{RR}'\text{C=CHR}$).

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 283 (2) [M^+]; 198 (15) [$\{\text{M} - t\text{-BuCO}\}^+$]; 113 (100); 85 (8); 79 (20) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{COH})\text{NH-}i\text{-Pr} - t\text{-BuCHO}\}^+$]; 70 (8); 57 (46) [$t\text{-Bu}^+$].

MS (ESI { $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ }, [1.32 kV, 32 V], m/z (%) ES^+): 589 (18) [$\{2 \times \text{M}\} + \text{Na}^+$]; 343 (100) [$\text{M} + \text{C}_3\text{H}_9\text{NH}^+$] \rightarrow {343 (20); 284 [$\text{M} + \text{H}^+$]; 199 (82); 60 (100) [$\text{C}_3\text{H}_9\text{NH}^+$]; 306 (5) [$\text{M} + \text{Na}^+$]; 284 (13) [$\text{M} + \text{H}^+$].

HR-MS (ESI [$\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$], ES^+):	$\text{M} + \text{H}^+$	ber.	284.1684
$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M} = 283.43 \text{ g/mol}$)		gef.	284.1682;
	$\text{M} + \text{C}_3\text{H}_9\text{NH}^+$	ber.	343.2419
		gef.	343.2456.

meso-(*R,R*)-1,1-Bis[3-(*N*-isopropylcarbamoylthio)-cyclohex-2-enyl]-2,2-dimethylpropanol
(*meso*-(*R,R*)-129)

$R_F = 0.18$ (E/PE = 1:1).³⁰⁶

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm):^{304,307} 1.07 (s, 9H, $t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 1.13/1.14 (je d, 12H, ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$)₂); 1.43-1.69, 1.73-1.97, 2.03-2.36, 2.72-2.90 (je m, 4H + 4H + 4H + 2H, $1'\text{CH}/4'\text{CH}_2/5'\text{CH}_2/6'\text{CH}_2/1''\text{CH}/4''\text{CH}_2/5''\text{CH}_2/6''\text{CH}_2$); 3.97 ($\psi\text{-oct}$, 2H, ($i\text{-PrCH}$)₂); 5.19-5.28 (m, 2H, NH); 6.43 (br s, 1.3H, *meso*-2'CH/2''CH), 6.56 (br s, 0.7H, (*R,R*)-2'CH/2''CH).

$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.5 \text{ Hz}$.

³⁰⁶ Für die Diastereomerenmischung *meso*-129 und *rac*-(*R,R*)-129.

³⁰⁷ Aus der Diastereomerenmischung *meso*-129 und *rac*-(*R,R*)-129.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6 , δ/ppm):^{304,307} 1.05-1.20 (m, 21H, (*i*-Pr(CH₃)₂)₂/*t*-Bu(CH₃)₃); 1.47-1.78, 1.83-2.11, 2.21-2.34, 2.78-2.92 (je m, 4H + 6H + 3H + 2H, OH/1'CH/4'CH₂/5'CH₂/6'CH₂/1''CH/4''CH₂/5''CH₂/6''CH₂); 3.95 (ψ -oct, 2H, (*i*-PrCH)₂); 6.47 (br s, 1.3H, *meso*-2'CH/2''CH), 6.54/6.60 (je br s, 0.7H, (*R,R*)-2'CH/2''CH); 6.74 (br d, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, δ/ppm):³⁰⁸ 22.8 (*t*-Bu(CH₃)₃); [23.7], 24.1, [25.1], 25.2 (5'CH₂/5''CH₂/6'CH₂/6''CH₂); 27.7, [28.5] (2 × *i*-Pr(CH₃)₂); 32.1, [32.2] (4'CH₂/4''CH₂); [40.9], 41.0 (*t*-BuC); 43.7 (*i*-PrCH); [45.4, 45.6], 45.7 (1'CH/1''CH); 80.6, [80.9] (1C); 128.0, [128.2] (3'C/3''C); 141.7, [142.6, 143.1] (2'CH/2''CH); 165.4, 165.5 (2 × C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$):³⁰⁷ 3474 m, ν (O-H); 3301 s, ν (N-H); 2971 s, 2933 s, ν (CH₃/CH₂); 2875 m, ν (CH); 1654 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1521 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1467 m, δ_{asym} (CH₃); 1455 s; 1399 w, δ_{sym} (CH₃); 1387 w; 1368 m, δ (*t*-Bu); 1317 m; 1213 s; 1168 m; 1128 w; 1077 w; 950 w; 870 m; 810 m, δ (RR'C=CHR); 733 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)):³⁰⁷ 284 (5) [$\{M - 1\text{-SCbH-cyclohex-1-en-3-yl}\}^+$]; 277 (6); 199 (20) [McL. $\{M - 128 \rightarrow 42\}^+$]; 143 (8); 113 (36); 97 (16); 51 (33); 57 (100) [*t*-Bu⁺].

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.30 kV, 35 V], m/z (%) ES⁺):³⁰⁷ 505 (100) [M + Na⁺]; 483 (18) [M + H⁺] → {483 (25); 465 (8) [$\{M - \text{H}_2\text{O}\}^+$]; 380 (20); 268 (100); 198 (55) [1-SCbH-cyclohex-1-en-3-yl⁺]; 113 (37)}.

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺): ³⁰⁷	M + Na ⁺	ber.	505.2534
C ₆₅ H ₄₂ N ₂ O ₃ S ₂ (M = 482.74 g/mol)		gef.	505.2530.

2.7.4.3 Versuch der Umsetzung mit Benzoylchlorid

Gemäß der AAV 6 wurde eine Reaktion mit 115 mg (0.577 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether, 152 mg (1.31 mmol, 2.27 Äquiv.) TMEDA, 1.00 mL (1.23 mmol, 2.13 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) und 105 mg (0.747 mmol, 1.29 Äquiv.) Benzoylchlorid, gelöst in 1 mL Ether, durchgeführt. Nach 13stündiger Umsetzung folgte die Standardaufarbeitung und Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (2 × 28 cm) mit EE/Ch 1:10 → 1:2. Aus den drei isolierten Fraktionen konnte ein einheitliches Substitutionsprodukt nicht identifiziert werden.

³⁰⁸ Aus der Diastereomerenmischung *meso*-**129** und *rac*-(*R,R*)-**129**. Signale für das Unterschuß-Diastereomer *rac*-(*R,R*)-**129** in Klammern.

2.7.4.4 Versuch der Umsetzung mit Benzoesäureanhydrid

Gemäß der AAV 6 wurden 100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether neben 161 mg (1.39 mmol, 2.76 Äquiv.) TMEDA mit 0.84 mL (1.26 mmol, 2.51 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.50 N Lösung in Cyclohexan) lithiiert. Nach 50 min wurden 175 mg (0.774 mmol, 1.54 Äquiv.) Benzoesäureanhydrid, gelöst in 1 mL Ether, der RM hinzugefügt. Nach 14 h wurde die RM mit 1.26 mL (1.26 mmol, 2.51 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ neutralisiert. Die Standardaufarbeitung der RM führte zu 305 mg gelblichen Harzes als Rohprodukt.

Durch eine massenspektrometrische Untersuchung einer vom Rohprodukt angefertigten DC (DC-ESI-Kopplung) wurde das einfache Substitutionsprodukt *rac*-**126** nur als kleinster der UV-löschenden Bestandteile identifiziert. Daher wurde das Rohprodukt verworfen.

2.7.4.5 Versuch der Umsetzung mit 2,6-Dimethoxybenzoesäurechlorid

Gemäß der AAV 6 wurden 100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether mit 153 mg (1.32 mmol, 2.62 Äquiv.) TMEDA, 0.84 mL (1.26 mmol, 2.51 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.50 N Lösung in Cyclohexan) und 155 mg (0.758 mmol, 1.51 Äquiv.) 2,6-Dimethoxybenzoesäurechlorid, gelöst in 1 mL THF, zur Reaktion gebracht. Nach 14 h wurde die RM mit 1.26 mL (1.26 mmol, 2.51 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) neutralisiert und nach Standardaufarbeitung das Rohprodukt an Kieselgel (1.5 × 32 cm) mit E/PE 1:10 → 1:5 chromatographiert.

Das isolierte Produkt wurde als in γ -Position reprotoniertes Substrat (**117**) identifiziert, die charakteristischen Daten für das Thiocarbamat **117** finden sich in Kap. 2.7.1.1.

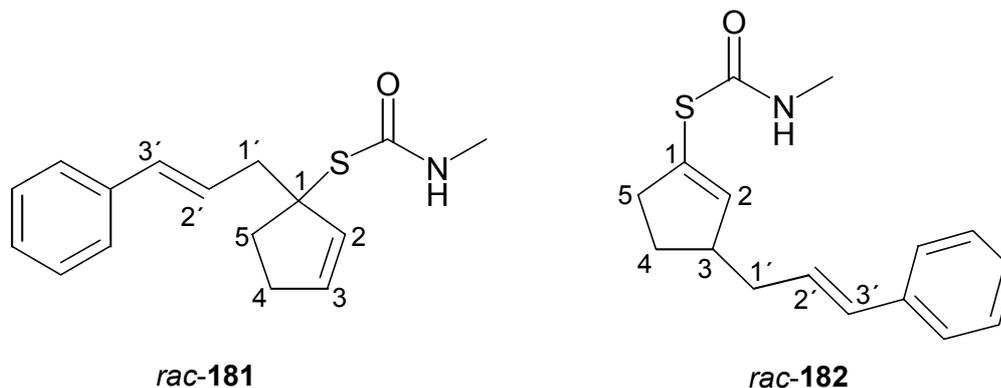
Ausbeute **117**: 60 mg (0.30 mmol, 60 %) farbloser Feststoff.

Ein mit 101 mg (0.507 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**42**, *e.r.* = 98 : 2 (96% *ee*), 149 mg (1.28 mmol, 2.53 Äquiv.) TMEDA, 0.84 mL (1.26 mmol, 2.41 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.50 N Lösung in Cyclohexan) und 153 mg (0.763 mmol, 1.50 Äquiv.) Dimethoxybenzoesäurechlorid, gelöst in 1.5 mL THF, analog in 5 mL THF durchgeführtes Experiment führte nach Chromatographie an Kieselgel (1.5 × 33 cm) mit E/PE 1:10 → 1:5 zum gleichen Produkt **117** wie zuvor.

Ausbeute **117**: 65 mg (0.33 mmol, 64 %) farbloser Feststoff.

2.7.5 Alkylierung von *rac*-*S*-Cyclopent-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**180**)

2.7.5.1 Mit Cinnamylbromid; *rac*-*S*-[1-(3-Phenylprop-2-enyl)cyclopent-2-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**181**) und *rac*-*S*-[3-(3-Phenylprop-2-enyl)cyclopent-1-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**182**)



Gemäß der AAV 6 wurden 98 mg (0.62 mmol) Thiocarbamat *rac*-**180** in 7 mL Ether in Gegenwart von 184 mg (1.58 mmol, 2.54 Äquiv.) TMEDA mit 1.50 mL (1.91 mmol, 3.06 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.27 N Lösung in Cyclohexan) 60 min lithiiert. 305 mg (1.55 mmol, 2.48 Äquiv.) Cinnamylbromid wurden als Lösung in 1 mL Ether zugefügt und 15 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt. Nachdem 1.91 mL (1.91 mmol, 3.06 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) injiziert wurden, folgte eine wäßrige Aufarbeitung gemäß der AAV 6. Die regioisomeren Substitutionsprodukte *rac*-**181** und *rac*-**182** wurden durch Chromatographie an Kieselgel ($2 \times 34\text{ cm}$) mit E/PE 1:3 \rightarrow 1:1 getrennt.

Ausbeute *rac*-**181** (α): 125 mg (0.478 mmol, 77 %) gelbliches Harz.

Ausbeute *rac*-**182** (γ): 20 mg (77 μmol , 12 %) farbloser Feststoff; Smp. = $108\text{ }^{\circ}\text{C}$ (E/PE).

S-[1-(3-Phenylprop-2-enyl)-cyclopent-2-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (**181**)

$R_F = 0.47$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 2.08 (ddd, 1H, 5CHH'); 2.21 (ddd, 1H, 5CHH'); 2.31-2.39 (m, 1H, 4CHH'); 2.45-2.54 (m, 1H, 4CHH'); 2.81 (d, 3H, N-CH₃); 2.96 (d, 4H, 1'CH₂); 5.31 (br s, 1H, N-H); 5.90 (d ψ -t, 1H, 3CH); 6.01 (d ψ -t, 1H, 2CH); 6.21 (dt, 1H, 2'CH); 6.44 (d, 1H, 3'CH); 7.19 (tt, 1H, *p*-PhCH); 7.28 (t, 2H, *m*-PhCH); 7.23 (d, 1H, *o*-PhCH).

$^3J_{1',2'} = 7.4$ Hz; $^3J_{2,3} = 5.6$ Hz; $^3J_{2',3'} = 15.8$ Hz; $^4J_{2,4CHH'} = 2.1$ Hz; $^4J_{2',4CHH'} = 2.1$ Hz; $^3J_{3,4CHH'} = 2.4$ Hz; $^3J_{3',4CHH'} = 2.4$ Hz; $^3J_{4CHH',5CHH'} = 7.2$ Hz; $^3J_{4CHH',5CHH'} = 8.4$ Hz; $^3J_{4CHH',5CHH'} = 8.7$ Hz; $^3J_{4CHH',5CHH'} = 3.4$ Hz; $^2J_{5CHH',5CHH'} = 13.9$ Hz; $^3J_{p-Ph,m-Ph} = 7.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 27.4 (N- CH_3); 31.7 (4 CH_2); 36.0 (5 CH_2); 43.4 (1' CH_2); 65.1 (1C); 126.1 (*o*-PhCH); 126.5 (2' CH); 127.0 (*p*-PhCH); 128.4 (*m*-PhCH); 132.8 (3' CH); 133.3 (3CH); 135.0 (2CH); 137.6 (PhC); 167.7 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3318 s, v (N-H); 3081 m, 3057 s, 3028 s, v (C-H_{vinyl}); 2938 s, 2848 s, v (CH₂/CH₃); 1652 s, v (C=O_{Amid 1}); 1600 w, v (C=C_{Ph}); 1497 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1450 m, δ (CH₂); 1412 m, δ_{sym} (CH₃); 1351 w; 1290 w; 1211 s; 1159 m; 1073 w; 1028 m; 1007 m; 966 s, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 816 s; 746 s, 695 s, δ (C₆H₅); 616 w; 492 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 216 (2) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 183 (24) [$\{\text{M} - \text{SCONHMe}\}^+$]; 182 (100) [$\{\text{M} - \text{HSCONHMe}\}^+$]; 167 (13); 156 (12) [$\{\text{M} - \text{Cinnamyl}\}^+$]; 141 (16); 136 (13); 117 (23) [PhCH=CHCH₂⁺]; 115 (21); 99 (85) [McL. $\{\text{M} - \text{MeNCO} - \text{Cinnamyl}\}^+$]; 91 (31) [HSCONHMe⁺ / C₇H₇⁺ (Tropylium)]; 79 (13); 65 (14) [C₅H₅⁺]; 58 (11) [CONHMe⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 70.29	H 7.00	N 5.12
C ₁₆ H ₁₉ NOS (M = 273.39 g/mol)	gef.	C 70.19	H 7.15	N 5.03.

S-[3-(3-Phenylprop-2-enyl)-cyclopent-1-enyl]-N-methylmonothiocarbamat (182)

$R_F = 0.34$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.52-1.60, 2.03-2.28, 2.46-2.55, 2.77-2.91 (je m, 1H + 2H + 3H + 1H, 3CH/4CH₂/5CH₂/1' CH_2); 2.71 (d, 3H, N- CH_3); 5.26 (br s, 1H, N-H); 5.97-5.99 (m, 1H, 2CH); 6.08 (dt, 1H, 2' CH); 6.30 (d, 1H, 3' CH); 7.07 (tt, 1H, *p*-PhCH); 7.13-7.24 (m, 4H, *m*-PhCH/*o*-PhCH).

$^3J_{1',2'} = 7.1$ Hz; $^3J_{2',3'} = 15.8$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 27.9 (N- CH_3); 29.9, 36.7, 38.6 (4CH₂/5CH₂/1' CH_2); 46.1 (3CH); 126.0 (*o*-PhCH); 127.0 (2' CH); 128.4 (3' CH); 128.5 (*m*-PhCH); 130.7 (1C); 131.5 (*p*-PhCH); 137.6 (PhC); 143.2 (2CH); 167.0 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3280 s, v (N-H); 3052 w, 3023 w, v (C-H_{vinyl}); 2959 m, 2926 m, 2887 m, 2851 m, v (CH₂/CH₃); 2831 m, v (C-H); 1664 s, v (C=O_{Amid 1}); 1597 w, v (C=C_{Ph}); 1507 s, δ

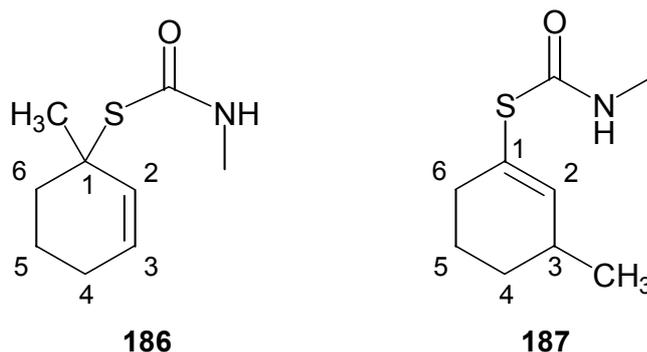
(N-H_{Amid 2}); 1450 m, 1436 m, δ (CH₂); 1406 m, δ_{sym} (CH₃); 1229 s; 1156 w; 1012 w; 986 w; 971 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 847 w; 828 m, δ (RR'CHR); 745 m, 694 m, δ (C₆H₅); 617 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 216 (6) [McL. {M – MeNCO}⁺]; 156 (12) [{M – Cinnamyl}⁺]; 117 (21) [PhCH=CHCH₂⁺]; 115 (13); 99 (100) [McL. {M – MeNCO – Cinnamyl}⁺]; 91 (9) [C₇H₇⁺ (Tropylium)]; 65 (15) [C₅H₅⁺]; 58 (7) [CONHMe⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 70.29	H 7.00	N 5.12
C ₁₆ H ₁₉ NOS (M = 273.39 g/mol)	gef.	C 69.96	H 7.03	N 5.09.

2.7.6 Alkylierungen von *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (**41**)

2.7.6.1 Mit Methyljodid; *S*-(1-Methylcyclohex-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (**186**) und *S*-(3-Methylcyclohex-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (**187**)



2.7.6.1.1 Gemäß der AAV 6

Die Umsetzungen folgten der AAV 6, beispielhaft ist Eintrag 1 aus Tabelle 2.7.3 ausgeführt: 103 mg (0.602 mmol) Thiocarbamat *rac*-**41** wurden in 5 mL Ether gemäß der AAV 6 in Gegenwart von 178 mg (1.53 mmol, 2.54 Äquiv.) TMEDA mit 1.23 mL (1.51 mmol, 2.51 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) 2 h deprotoniert. Anschließend wurde die anionische Spezies mit 0.91 mL (0.91 mmol, 1.51 Äquiv.) Methyljodid (1.00 N Lösung in Ether) für 16 h umgesetzt und dann die RM bei –78 °C mit 1.50 mL (1.50 mmol, 2.49 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt. Nach Zugabe von 2 mL ges. NaHCO₃-Lsg. wurde die Mischung mit 3 × 4 mL EE extrahiert und nach weiterer Aufarbeitung durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 28 cm) mit EE/Ch 1:5 das α - und das γ -Substitutionsprodukt *rac*-**186** und *rac*-**187** isoliert.

Ausbeute *rac*-**186**: 56 mg (0.30 mmol, 50 %) farbloser Feststoff; Smp. = 57 °C (EE/Ch).

Ausbeute *rac*-**187**: 44 mg (0.24 mmol, 39 %) farbloser Feststoff; Smp. = 87 °C (EE/Ch).

Tabelle 2.7.3: Methylierungen vom Thiocarbamat **41** zu **186** (α) und **187** (γ) gemäß der AAV 6.

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1	Et ₂ O (0.12)	2.54	2.51 (1.23)	120	1.51 (16)	50 % α , 39 % γ
2	THF (0.12)	2.37	2.39 (1.23)	10	1.43 (15)	71 % α , 16 % γ
3	THF (0.12)	2.58	2.49 (1.23)	10	1.51 (12)	47 % (<i>R</i>)- α , 63 % S. 12 % (<i>R</i>)- γ , 52 % S.
4	THF (0.12)	2.48	2.53 (1.32)	30	1.51 (15)	52 % (<i>R</i>)- α , 56 % S. 7 % (<i>R</i>)- γ , 48 % S.
5 ^a	THF (0.12)	2.46	2.51 (1.32)	50	1.34 (17)	74 % (<i>R</i>)- α , 71 % S. 8 % (<i>R</i>)- γ , 60 % S.

a: Unter von Verwendung besonders aufgereinigtem Thiocarbamat (*S*)-**41**.

Tabelle 2.7.3, Eintrag 3: Die Umsetzung von 100 mg (*S*)-**41** mit *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*) führte zu den optisch aktiven Substitutionsprodukten.

Ausbeute (*R*)-**186**: 51 mg (0.28 mmol, 47 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 79 : 21 (58 % *ee*, 63 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**187**: 13 mg (0.070 mmol, 12 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 74 : 26 (48 % *ee*, 52 % Spezifität).³⁰⁹

Smp. (*R*)-**186** = 65 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 83.5 : 16.5 (67 % *ee*)).

Smp. (*R*)-**187** = 78 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 78.5 : 21.5 (57 % *ee*)).

t_R (*R*)-**186** (DEX β -120, 120 °C) = 198 / 202 min [(*S*) vor (*R*)].

t_R (*R*)-**187** (DEX β -225, 155 °C) = 48 / 51 min [(*S*) vor (*R*)].

(*R*)-**186**: $[\alpha]_D^{20} = +117$ (c = 1.08, CHCl₃, bei *e.r.* = 79 : 21 (58 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +122$; $[\alpha]_{546}^{20} = +142$; $[\alpha]_{436}^{20} = +271$; $[\alpha]_{365}^{20} = +500$; $[\alpha]_{303}^{20} = +1024$.

(*R*)-**187**: $[\alpha]_D^{20} = +3.0$ (c = 0.51, CHCl₃, bei *e.r.* = 78.5 : 21.5 (57 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +3.1$; $[\alpha]_{546}^{20} = +3.5$; $[\alpha]_{436}^{20} = +4.5$; $[\alpha]_{365}^{20} = +1.6$.

Tabelle 2.7.3, Eintrag 4: Eine Umsetzung mit verlängerter Metallierungsdauer an 50 mg (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) führte zu folgendem Ergebnis.

³⁰⁹ Die Zuordnung der absoluten Konfiguration (*R*) erfolgt in Analogie zum – mittels Röntgenstrukturanalyse des Substitutionsproduktes (*S*)-**132a** bewiesenen – stereochemischen Reaktionsverlauf der Methylierung des Thiocarbamates (*R*)-**42** mit Methyljodid.

Ausbeute (*R*)-**186**: 28 mg (0.15 mmol, 52 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 76.5 : 23.5 (53 % *ee*, 56 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**187**: 4 mg (0.02 mmol, 7 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 73 : 27 (46 % *ee*, 48 % Spezifität).

Tabelle 2.7.3, Eintrag 5: Das analysenreine Thiocarbamat (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurde durch doppelte Chromatographie und dreifache Umkristallisation weiter aufgereinigt.³¹⁰ 100 mg davon wurden gemäß der AAV 6 methyliert.

Ausbeute (*R*)-**186**: 80 mg (0.43 mmol, 74 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 83.5 : 16.5 (67 % *ee*, 71 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**187**: 13 mg (0.070 mmol, 12 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 78.5 : 21.5 (57 % *ee*, 60 % Spezifität).

S-(1-Methylcyclohex-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (**186**)

$R_F = 0.43$ (EE/Ch = 1:2).

t_R (HP 1) = 12.5 min; t_R (HP 1701) = 17.2 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.58, 1.58-1.66 (s & m, 3H + 2H, 1-CH₃ & 5CH₂);* 1.75-1.86, 1.89-2.06, 2.25-2.33 (je m, 1H + 2H + 1H, 4CH₂/6CH₂);* 2.77 (d, 3H, N-CH₃); 5.36 (br s, 1H, NH); 5.69-5.72 (m, 2H, 2CH/3CH).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

³ $J_{NH,N-Me} = 4.8$ Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 19.3 (5CH₂); 24.7 (4CH₂); 27.2 (N-CH₃); 29.1 (1-CH₃); 35.6 (6CH₂); 50.5 (1C); 128.6 (3CH); 132.2 (2CH); 167.6 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3305 s, ν (N-H); 3021 m, ν (C-H_{vinyl}); 2958 s, 2932 s, 2863 m, 2832 m, ν (CH₃/CH₂); 1642 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1526 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1443 w, δ (CH₂); 1410 m; 1362 w, δ_{sym} (CH₃); 1225 s; 1169 m; 1086 w; 1004 w; 869 w; 825 m; 788 m; 729 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 619 m.

MS (EI [70 eV], *m/z* (%)): 185 (9) [M⁺]; 95 (100) [{M – S(CO)NH-Me}⁺]; 79 (29) [{M – HS(CO)NHMe – CH₃}⁺]; 77 (23) [Ph⁺]; 67 (6) [retro DA {M – S(CO)NHMe – C₂H₄}⁺]; 57 (44) [MeNCO⁺].

³¹⁰ Das durch Pd(0)-katalysierte Umlagerung unter Deracemisierung dargestellte enantiomerenangereicherte Thiocarbamat (*S*)-**41** ist nach einfacher Chromatographie gelblich gefärbt.

Elementaranalyse:	ber.	C 58.34	H 8.16	N 7.56
C ₉ H ₁₅ NOS (M = 185.29 g/mol)	gef.	C 58.51	H 8.03	N 7.44.

S-(3-Methylcyclohex-1-enyl)-N-isopropylmonothiocarbamat (187)

$R_F = 0.34$ (EE/Ch = 1:2).

t_R (HP 1) = 13.2 min; t_R (HP 1701) = 18.3 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.00 (d, 3H, 3-CH₃); 1.10-1.23, 1.55-1.69, 1.71-1.85, 2.18-2.40 (je m, 1H + 1H + 2H + 3H, 3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 2.83 (d, 3H, N-CH₃); 5.43 (br s, 1H, NH); 6.05-6.08 (m, 1H, 2CH).

³J_{NH,N-Me} = 4.9 Hz; ³J_{3,3-Me} = 7.1 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 21.0 (3-CH₃); 22.4 (4CH₂);* 27.8 (N-CH₃); 29.9, 32.1 (5CH₂/6CH₂);* 32.3 (3CH); 127.4 (1C); 145.5 (2CH).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3308 s, v (N-H); 3024 w, v (C-H_{vinyl}); 2955 s, 2929 s, 2914 m, 2871 m, 2860 m, 2848 m, v (CH₃/CH₂); 1656 s, v (C=O_{Amid1}); 1517 s, δ (N-H_{Amid2}); 1452 w, δ (CH₂); 1411 m; 1319 w, δ_{sym} (CH₃); 1225 s; 1160 m; 1124 m; 1006 m; 969 w; 872 w; 812 m, δ (RR'C=CHR); 631 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 185 (4) [M⁺]; 95 (100) [{M – S(CO)NHMe}⁺]; 79 (21) [{M – HS(CO)NHMe – CH₃}⁺]; 77 (12) [Ph⁺]; 67 (26) [retro DA {M – S(CO)NHMe – C₂H₄}⁺]; 57 (7) [MeNCO⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 58.34	H 8.16	N 7.56
C ₉ H ₁₅ NOS (M = 185.29 g/mol)	gef.	C 58.59	H 8.38	N 7.55.

2.7.6.1.2 Mit *in situ* N-Silylierung durch Me₃SiCl

50 mg (0.29 mmol) aufgereinigtes Thiocarbamat (S)-41 wurden in 2.5 mL THF gelöst und mit 110 mg (0.947 mmol, 3.24 Äquiv.) TMEDA versetzt. Bei –78 °C wurden 0.20 mL (0.32 mmol, 1.1 Äquiv.) *n*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Hexan) zugetropft³¹¹ und in

³¹¹ Zuerst wurde versucht die Zugabe bei 0 °C vorzunehmen, wobei eine kurzzeitige gelbe Färbung der RM auftrat. Da dies auf die Deprotonierung in allylischer Stellung mit der Gefahr der Racemisierung hinweist, wurde der Ansatz verworfen.

15 min auf RT auftauen gelassen. Nach weiteren 15 min bei RT wurden 41 μL (35 mg, 0.32 mmol, 1.1 Äquiv.) Chlortrimethylsilan zugesetzt und die RM wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Dann wurden 0.29 mL (0.44 mmol, 1.49 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.50 N Lösung in Cyclohexan) injiziert und nach 10 min 0.44 mL (0.44 mmol, 1.51 Äquiv.) Methyljodid (1.00 N Lösung in THF) zugetropft. Nach 17.5 h wurde die RM bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 0.76 mL (0.76 mmol, 2.60 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt. Nach Zugabe von 2 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Mischung mit $3 \times 10\text{ mL}$ EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 3 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen und nach weiterer Standardaufarbeitung (vgl. AAV 6) durch Chromatographie an Kieselgel ($2 \times 28\text{ cm}$) mit EE/Ch 1:5 das α - und das γ -Substitutionsprodukt ((*R*)-**186** und (*R*)-**187**) isoliert (Tabelle 2.7.4, Eintrag 1).

Ausbeute (*R*)-**186**: 30 mg (0.16 mmol, 55 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 78 : 22 (56 % *ee*, 60 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**187**: 2 mg (0.01 mmol, 4 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 81.5 : 18.5 (63 % *ee*, 66 % Spezifität).

Tabelle 2.7.4: Methylierungen von (*S*)-**41** zu (*R*)-**186** (α) und (*R*)-**187** (γ) unter besonderen Bedingungen.

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1 ^a	THF (0.12)	3.24	1.1 <i>n</i> (1.6) 1.49 <i>s</i> (1.50)	30 ^b 10	1.51 (18)	55 % (<i>R</i>)- α , 60 % S. 4 % (<i>R</i>)- γ , 66 S.
2 ^a	THF (0.12)	2.46 ^c	2.51 (1.32)	10	1.51 (15)	63 % (<i>R</i>)- α , 28 % S. 4 % (<i>R</i>)- γ , S. n.b.
3 ^a	THF (1.12)	2.59 ^d	2.51 (1.32)	50	1.34 (17)	79 % (<i>R</i>)- α , 82 % S. 8 % (<i>R</i>)- γ , 70 % S.
4 ^a	THF (1.12)	- ^e	2.51 (1.32)	55	1.34 (17)	41 % (<i>R</i>)- α , 77 % S. 5 % (<i>R</i>)- γ , 40 % S.

a: Aufgereinigtes Thiocarbamat (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurde eingesetzt. *b*: Zugabe von 1.1 Äquiv. Me_3SiCl . *c*: Zugabe von 1.1 Äquiv. TMSOTf. *d*: In Gegenwart von 7.11 Äquiv. LiCl . *e*: 5.0 Äquiv. HMPTA wurden zugesetzt.

2.7.6.1.3 Mit *in situ* *N*-Silylierung durch TMSOTf

100 mg (0.584 mmol) aufgereinigtes Thiocarbamat (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurden in 5 mL THF gelöst und mit 167 mg (1.44 mmol, 2.46 Äquiv.) TMEDA versetzt. Bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurden 0.64 mL (0.64 mmol, 1.1 Äquiv.) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester (1.00 N Lösung in THF; frisch hergestellt, da nur begrenzt haltbar) injiziert und die RM nach halbstündigem Rühren auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Es wurden 1.11 mL (1.47 mmol, 2.51 Äquiv)

sec-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) und nach 10 min 0.88 mL (0.88 mmol, 1.51 Äquiv.) Methyljodid (1.00 N Lösung in THF) hinzugegeben. Nach 15 h wurde die RM bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.47 mL (1.47 mmol, 2.52 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt und analog der AAV 6 weiter verfahren. Das so gewonnene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel ($2 \times 29\text{ cm}$) mit EE/Ch 1:10 \rightarrow 1:5 (Tabelle 2.7.4, Eintrag 2) gereinigt.

Ausbeute (*R*)-**186**: 68 mg (0.37 mmol, 63 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 63 : 37 (26 % *ee*, 28 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**187**: 4 mg (0.02 mmol, 4 %) farbloser Feststoff; *e.r.* n.b.

2.7.6.1.4 In Gegenwart von LiCl

100 mg (0.584 mmol) aufgereinigtes Thiocarbamat (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurden in 5 mL THF gelöst und in einen Kolben mit 176 mg (4.15 mmol, 7.11 Äquiv.) getrocknetem Lithiumchlorid injiziert. Nach einstündigem Rühren bei RT wurden 176 mg (1.51 mmol, 2.59 Äquiv.) TMEDA hinzugegeben und die RM auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. 1.11 mL (1.47 mmol, 2.51 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) wurden zugegeben und nach 50 min 0.78 mL (0.78 mmol, 1.34 Äquiv.) Methyljodid (1.00 N Lösung in Ether) zugegeben. Nach 17 h wurde die RM bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.47 mL (1.47 mmol, 2.52 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt und analog der AAV 6 weiter verfahren. Abschließend wurde das Rohprodukt an Kieselgel ($2 \times 30\text{ cm}$) mit EE/Ch 1:10 \rightarrow 1:5 (Tabelle 2.7.4, Eintrag 3) chromatographiert.

Ausbeute (*R*)-**186**: 85 mg (0.46 mmol, 79 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 88.5 : 11.5 (77 % *ee*, 82 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**187**: 9 mg (0.05 mmol, 8 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 83 : 17 (66 % *ee*, 70 % Spezifität).

2.7.6.1.5 In Gegenwart von HMPTA

100 mg (0.584 mmol) aufgereinigtes Thiocarbamat (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97 : 3 (94 % *ee*) wurden in 5 mL THF gelöst und mit 0.51 mL (0.53 g, 2.9 mmol, 5.0 Äquiv.) Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) versetzt. Es wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.11 mL (1.47 mmol, 2.51 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) und nach 55 min 0.78 mL (0.78 mmol, 1.34 Äquiv.) Methyljodid (1.00 N Lösung in THF) injiziert. Nach 17 h wurde die RM bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.47 mL (1.47 mmol, 2.52 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt und auftauen gelassen. Bei ca. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 0.1 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. zugesetzt und die RM anschließend über eine 5 cm Säule (\emptyset) mit 2.5 cm Kieselgel und 2.5 cm Alox N (Aktivität 3) mit 250 mL Ether und 250 mL E/PE 1:3 filtriert. Nachfolgend

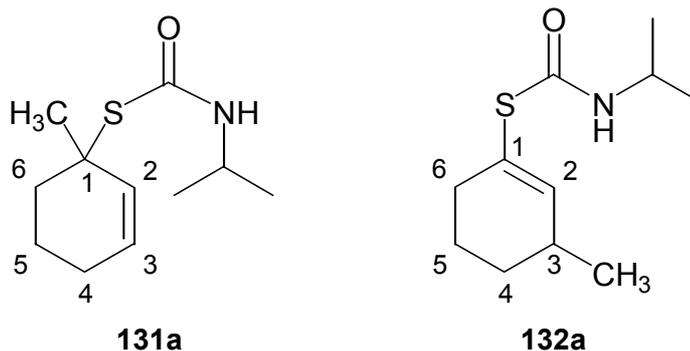
wurde das HMPTA mit konz. H₂SO₄ zersetzt. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand an Kieselgel (2 × 29 cm) mit EE/Ch 1:10 → 1:5 gereinigt (Tabelle 2.7.4, Eintrag 4).

Ausbeute (*R*)-**186**: 44 mg (0.24 mmol, 41 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 86 : 14 (72 % *ee*, 77 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**187**: 5 mg (0.03 mmol, 5 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 69 : 31 (38 % *ee*, 40 % Spezifität).

2.7.7 Alkylierungen von *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**42**)

2.7.7.1 Mit Methyljodid; *S*-(1-Methylcyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**131a**) und *S*-(3-Methylcyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**132a**)



2.7.7.1.1 Gemäß der AAV 6

Die Umsetzungen folgten der AAV 6, beispielhaft ist Eintrag 1 aus Tabelle 2.7.5 ausgeführt: 75 mg (0.38 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** wurden in 2 mL Ether der AAV 6 folgend in Gegenwart von 125 mg (1.08 mmol, 2.86 Äquiv.) TMEDA mit 0.86 mL (1.06 mmol, 2.81 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) 3 h deprotoniert. Anschließend wurde die RM mit 0.68 mL (0.68 mmol, 1.8 Äquiv.) Methyljodid (1.00 N Lösung in Ether) versetzt und nach 16 h bei -78 °C 1.10 mL (1.10 mmol, 2.93 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) hinzugegeben. Nach Zugabe von 2 mL ges. NaHCO₃-Lsg. bei 0 °C wurde die Mischung mit 3 × 10 mL Ether extrahiert und nach weiterer Aufarbeitung durch Chromatographie an Kieselgel (1 × 40 cm) mit E/PE 1:10 das α- und das γ-Substitutionsprodukt *rac*-**131a** und *rac*-**132a** isoliert.

Ausbeute *rac*-**131a** (α): 37 mg (0.17 mmol, 46 %) farbloser Feststoff; Smp. = 103 °C (E/PE).

Ausbeute *rac*-**132a** (γ): 21 mg (0.098 mmol, 26 %) farbloser Feststoff; Smp. = 79 °C (E/PE).

Tabelle 2.7.5: Methylierungen von **42** zu **131a** (α) und **132a** (γ).

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten, Spezifität (S.)
1 ^a	PhMe (0.10) ^b	2.61	2.50 (0.93) ^c	270	1.51 (16) ^d	~4 % α , ~52 % 42 ^e
2 ^f	PhMe (0.08)	2.76	2.77 (1.23)	45	1.78 (8)	8 % (<i>R</i>)- α , 66 % S. 4 % (<i>R</i>)- γ , 52 % S. ^g
3 ^h	PhMe (0.08)	2.57	2.49 (1.33)	270	1.53 (11)	41 % (<i>S</i>)- α , 2.5 % S. 22 % (<i>S</i>)- γ , 3.1 % S.
4 ^a	Et ₂ O (0.10)	2.64	2.50 (0.93) ^c	60	1.51 (16) ^d	~7 % α , ~54 % 42 ^e
5	Et ₂ O (0.19) ^b	2.86	2.81 (1.23)	180	1.81 (16)	46 % α , 26 % γ
6 ^h	Et ₂ O (0.09)	2.57	2.40 (1.33)	60	1.46 (13)	40 (<i>S</i>)- α , 60 % S. 31 % (<i>S</i>)- γ , 57 % S.
7 ⁱ	Et ₂ O (0.08)	2.86	2.78 (1.23)	180	1.77 (11)	50 % (<i>R</i>)- α , 53 % S. 31 % (<i>R</i>)- γ , 40 % S.
8 ^k	THF (0.10)	2.60	2.49 (1.33)	30	1.51 (7)	21 % (<i>S</i>)- α , 95 % S. 43 % (<i>S</i>)- γ , 75 % S.
9 ^l	THF (0.10)	2.71	2.49 (1.33)	80	1.49 (13)	17 % (<i>S</i>)- α , 97 % S. 40 % (<i>S</i>)- γ , 84 % S. ^m
10 ⁿ	THF (0.08)	2.67	2.41 (1.25)	45	1.51 (14)	8 % (<i>R</i>)- α , 96 % S. 17 % (<i>R</i>)- γ , 83 % S. ^o
11 ^p	THF (0.10)	2.59	2.50 (1.23)	10	1.49 (14)	21 % (<i>R</i>)- α , 96 % S. 43 % (<i>R</i>)- γ , 77 % S.
12 ^a	THF (0.08)	2.46	2.50 (1.23)	60	1.51 (15.5)	17 % (<i>S</i>)- α , 96 % S. 21 % (<i>S</i>)- γ , 76 % S.
13 ^a	THF (0.08)	2.46	2.50 (1.23)	270	1.51 (12)	19 % (<i>S</i>)- α , 96 % S. 28 % (<i>S</i>)- γ , 77 % S.
14 ^q	THF (0.10)	2.50	2.52 (1.32)	30	1.51 (12)	21 % (<i>R</i>)- α , 94 % S. 45 % (<i>R</i>)- γ , 72 % S.
15 ^r	THF (0.10)	2.52	2.50 (1.08)	40 ^s	1.51 (15)	19 % (<i>S</i>)- α , 81 % S. 19 % (<i>S</i>)- γ , 53 % S.
16 ^r	THF (0.10)	2.53	2.49 (1.08)	40 ^t	1.52 (15)	18 % (<i>S</i>)- α , ^u <1 % S. 13 % (<i>S</i>)- γ , ^v 10 % S.
17 ^r	THF (0.11)	2.47	2.50 (1.08)	40 ^w	1.50 (15)	2.7 % α , 0.5 % γ ^x

a: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*) wurde eingesetzt. *b*: Nach MeI-Zugabe tritt bei dieser Konzentration Gel-Bildung ein. *c*: Die *sec*-Butyllithiumlösung war dunkel gelb gefärbt. *d*: Bei analoger Umsetzung trat durch Erwärmen der RM auf 5 °C nach rund 15 h bei –78 °C nahezu vollständige Zersetzung ein. *e*: Ausbeute berechnet aus Rohproduktmasse und unkalibriertem GC. *f*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 79.5 : 20.5 (59 % *ee*) wurde eingesetzt. *g*: Weiterhin wurden 61 % des Eduktes wiedergewonnen. *h*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 86 : 14 (72 % *ee*) wurde eingesetzt. *i*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 65 : 35 (30 % *ee*) wurde eingesetzt. *k*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 84 : 16 (68 % *ee*) wurde eingesetzt. *l*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*) wurde eingesetzt, die Reaktionstemperatur lag bei –85 °C. *m*: Durch fraktionierende Kristallisation (Einkristallzüchtung für die röntgenographische Untersuchung) wurden Proben mit *e.r.* = 77 : 23 (54 % *ee*, 72 % Spezifität) bis *e.r.* = 85 : 15 (70 % *ee*, 93 % Spezifität) erhalten.³¹² *n*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 96.5 : 3.5 (93 % *ee*) wurde eingesetzt, die Reaktionstemperatur lag bei –90 bis –85 °C. *o*: 56 % des Eduktes **42** wurden wiedergewonnen. *p*: (*S*)-**42** mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) wurde eingesetzt. *q*: Aus Desymmetrisierung unter Pd(0)-Katalyse gewonnenes (*S*)-**42** mit *e.r.* = 90 : 10 (80 % *ee*) wurde eingesetzt. *r*: (*R*)-**42** mit *e.r.* = 76 : 24 (52 % *ee*) wurde eingesetzt. *s*: Nach 10 min bei –78 °C wurde der Kolben für 15 min in ein Kühlbad mit –50 °C versetzt und nach weiteren 15 min bei –78 °C die MeI-Lösung injiziert. *t*: Nach 10 min bei –78 °C wurde der Kolben für 15 min in ein Kühlbad mit –26 °C versetzt und nach weiteren 15 min bei –78 °C die MeI-Lösung injiziert. *u*: 18.2 % lt. C₁₄H₃₀-standardisiertem GC. *v*: 17.6 % lt. C₁₄H₃₀-standardisiertem GC. *w*: Nach 10 min bei –78 °C wurde der Kolben für 15 min in ein Eisbad versetzt und nach weiteren 15 min bei –78 °C die MeI-Lösung injiziert. *x*: GC-Ausbeuten lt. C₁₄H₃₀-standardisiertem GC; das Hauptprodukt ist mit 36 % isolierter Ausbeute optisch inaktives *N*-Isopropyl-3-methylthiocyclohex-2-encarbonsäureamid (**137**).

Enantiomerenangereicherte Substrate wurden auch gemäß der AAV 6 umgesetzt, Abweichungen von der AAV 6 dabei sind der Tabelle 2.7.5 als Fußnoten angefügt.

Smp. (*R*)-**131a** = 103 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 93.5 : 6.5 (87 % *ee*)).

Smp. (*R*)-**132a** = 79 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 85.5 : 14.5 (71 % *ee*)).

t_R **131a** (DEX β-120, 115 °C) = 221 / 226 min [(*S*) vor (*R*)];

t_R **131a** (DEX α-120, 107 °C) = 243 / 249 min [(*R*) vor (*S*)].

Die Enantiomerenüberschußbestimmung für optisch aktives γ-Substitutionsprodukt **132a** wurde in Kap. 2.1.4.3 (HPLC) beschrieben.

(*R*)-**131a**: $[\alpha]_D^{20} = +159$ (*c* = 0.615, CHCl₃, bei *e.r.* = 93.5 : 6.5 (87 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +167$; $[\alpha]_{546}^{20} = +194$; $[\alpha]_{436}^{20} = +370$; $[\alpha]_{365}^{20} = +681$; $[\alpha]_{303}^{20} = +1499$.

(*R*)-**132a**: $[\alpha]_D^{20} = +5.57$ (*c* = 0.970, CHCl₃, bei *e.r.* = 85.5 : 14.5 (71 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +5.57$; $[\alpha]_{546}^{20} = +5.88$; $[\alpha]_{436}^{20} = +6.50$; $[\alpha]_{365}^{20} = +1.13$; $[\alpha]_{303}^{20} = -37.8$.

S-(1-Methylcyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**131a**)

R_F = 0.54 (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1) = 13.3 min; *t_R* (HP 1701) = 17.6 min.

³¹² Hierbei kristallisiert das höher enantiomerenangereicherte Thiocarbamat (*S9*-**132a** zuletzt).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.11 (d, 6H, $i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 1.60, 1.60-1.68 (s & m, 3H + 2H, 1- CH_3 & 5 CH_2);* 1.76-1.87, 1.91-2.07, 2.26-2.32 (je m, 1H + 2H + 1H, 4 $\text{CH}_2/6\text{CH}_2$);* 3.98 ($\psi\text{-oct}$, 1H, $i\text{-PrCH}$); 5.17 (br s, 1H, NH); 5.70-5.76 (m, 2H, 2CH/3CH).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.4 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.4 (5 CH_2); 22.8/22.9 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 24.7 (4 CH_2); 29.0 (1- CH_3); 35.8 (6 CH_2); 43.1 ($i\text{-PrCH}$); 50.5 (1C); 128.6 (3CH);* 132.5 (2CH);* 165.8 (C=O).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3289 s, v (N-H); 3019 m, v (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2927 s, v (CH₃/CH₂); 2880 w, 2855 w, v (CH); 1644 s, v (C=O_{Amid 1}); 1525 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1453 m, δ (CH₂); 1368 m, δ_{sym} (CH₃); 1223 s; 1170 m; 1131 m; 1091 w; 874 m; 815 s; 736 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 630 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 213 (34) [M^+]; 155 (1) [$\{\text{M} - i\text{-PrNH}\}^+$]; 120 (24) [$\text{HS}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}^+$]; 95 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (19) [$\{\text{M} - \text{HS}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{CH}_3\}^+$]; 77 (9) [Ph^+]; 67 (6) [retro DA $\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 61.93	H 8.98	N 6.57
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (M = 213.34 g/mol)	gef.	C 61.97	H 9.19	N 6.49.

S-(3-Methylcyclohex-1-enyl)-N-isopropylmonothiocarbamat (132a)

$R_F = 0.42$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1701) = 18.6 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.00 (d, 3H, 3- CH_3); 1.14, 1.13-1.18 (d & m, 6H + 1H, $i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$ & CHH');* 1.57-1.68, 1.73-1.84, 2.19-2.39 (je m, 1H + 2H + 3H, 3CH/4 $\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$);* 3.99 ($\psi\text{-oct}$, 1H, $i\text{-PrCH}$); 5.24 (br s, 1H, NH); 6.06-6.08 (m, 1H, 2CH).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

$^3J_{3,3\text{-Me}} = 7.2 \text{ Hz}$; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.4 \text{ Hz}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): 0.84 (d, 3H, $i\text{-PrCH}_3$); 0.85 (d, 3H, $i\text{-PrCH}_3'$); 0.94 (d, 3H, 3- CH_3); 1.03-1.18, 1.56-1.80, 2.13-2.27, 2.49-2.71 (je m, 1H + 3H + 1H + 2H, 3CH/4 $\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 4.01 ($\psi\text{-oct}$, 1H, $i\text{-PrCH}$); 4.79 (br s, 1H, NH); 6.23-6.26 (m, 1H, 2CH).

$${}^3J_{3,3-\text{Me}} = 7.1 \text{ Hz}; {}^3J_{i\text{-PrCH}_2, i\text{-PrMe}} = 6.4 \text{ Hz}; {}^3J_{i\text{-PrCH}_2, i\text{-PrMe}'} = 6.4 \text{ Hz}.$$

${}^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 21.0 (3- CH_3); 22.5 (4 CH_2); * 22.8 (*i*-Pr(CH_3) $_2$); 29.9, 32.1 (5 CH_2 /6 CH_2); * 32.3 (3CH); 43.6 (*i*-PrCH); 127.7 (1C); 145.5 (2CH); 165.5 (C=O).

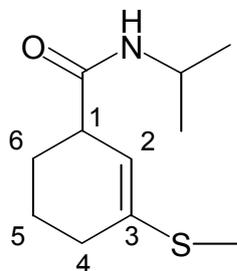
* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3302 s, v (N-H); 3026 m, v (C-H_{vinyl}); 2968 s, 2958 s, 2942 s, 2927 s, v (CH $_3$ /CH $_2$); 2868 m, 2848 m, v (CH); 1657 s, v (C=O_{Amid 1}); 1622 s, v (C=C); 1528 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1453 m, δ (CH $_2$); 1367 w, δ_{sym} (CH $_3$); 1315 m; 1222 s; 1131 m; 867 m; 815 m; δ (RR' C=CHR_{cis}); 696 w; 611 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 213 (2) [M^+]; 170 (0.5) [$\{\text{M} - i\text{-Pr}\}^+$]; 155 (1) [$\{\text{M} - i\text{-PrNH}\}^+$]; 128 (39) [McL. $\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 113 (18) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{Me}\}^+$]; 95 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH}-i\text{-Pr}\}^+$]; 85 (7) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO} - n\text{-Pr}\}^+$]; 79 (10) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH}-i\text{-Pr} - \text{CH}_4\}^+$]; 77 (6) [Ph^+]; 67 (7) [retro DA $\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH}-i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 61.93	H 8.98	N 6.57
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (M = 213.34 g/mol)	gef.	C 62.09	H 9.01	N 6.42.

N-Isopropyl-3-methylthiocyclohex-2-encarbonsäureamid (137)



$R_F = 0.47$ (EE).

t_R (HP 1701) = 20.5 min.

${}^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.11 (d, 3H, *i*-PrCH $_3$); 1.12 (d, 3H, *i*-PrCH $_3$ '); 1.56-1.91, 2.11-2.18 (je m, 4H + 2H, 4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2); 2.22 (s, 3H, S-CH $_3$); 2.93-3.00 (m, 1H, 1CH); 4.04 (dsep, 1H *i*-PrCH); 5.27-5.30 (m, 1H, 2CH); 5.41 (br s, 1H, NH).

$${}^3J_{i\text{-PrCH}_2, i\text{-PrMe}} = 6.6 \text{ Hz}; {}^3J_{i\text{-PrCH}_2, i\text{-PrMe}'} = 6.6 \text{ Hz}; {}^3J_{\text{NH}, i\text{-PrCH}} = 8.1 \text{ Hz}.$$

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 14.0 (*S*- CH_3); 21.2 (5CH_2);* 22.7, 22.8 (*i*- $\text{Pr}(\text{CH}_3)_2/$ *i*- PrCH_3); 26.4, 29.6 ($4\text{CH}_2/6\text{CH}_2$);* 41.3 (*i*- PrCH);# 44.2 (1CH);# 114.9 (2CH); 139.2 (3C); 173.3 (C=O).

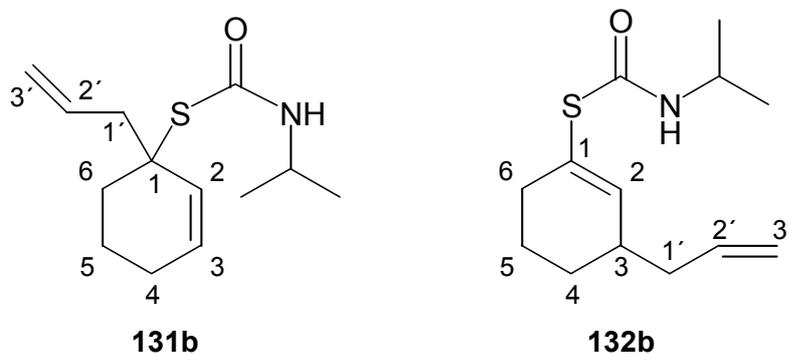
*,# Eine genaue Zuordnung kann jeweils nicht getroffen werden.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3303 s, v (NH); 3059 w, v (C- H_{vinyl}); 2972 s, 2939 s, 2916 s, v (CH_3/CH_2); 2877 m, v (CH); 1637 s, v (C=O $_{\text{Amid 1}}$); 1541 s, δ (N- $\text{H}_{\text{Amid 2}}$); 1469 w; 1450 m, δ (CH_2); 1428 m, δ_{asym} (CH_3); 1380 w; 1365 w; 1334 w; 1301 w; 1225 s; 1172 w; 1127 w; 1041 m; 908 m; 803 m, δ ($\text{RR}'\text{C}=\text{CHR}_{\text{cis}}$); 667 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 213 (17) [M^+]; 199 (7) [$\{\text{M} - \text{MeS}\}^+$]; 155 (1) [$\{\text{M} - i\text{-PrNH}\}^+$]; 127 (100) [$\{\text{M} - \text{CONH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 113 (23); 79 (78) [$\{\text{M} - \text{H}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{SCH}_3\}^+$]; 77 (27) [Ph^+].

Elementaranalyse:	ber.	C 61.93	H 8.98	N 6.57
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (M = 213.34 g/mol)	gef.	C 61.67	H 8.93	N 6.39.

2.7.7.2 Mit Allylbromid; *S*-[1-(1-Prop-2-enyl)-cyclohex-2-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**131b**) und *S*-[3-(1-Prop-2-enyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**132b**)



100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** wurden in 5 mL Ether gemäß der AAV 6 in Gegenwart von 149 mg (1.28 mmol, 2.55 Äquiv.) TMEDA mit 1.00 mL (1.23 mmol, 2.45 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) 80 min deprotoniert. Nach der Zugabe von 0.76 mL (0.76 mmol, 1.51 Äquiv.) Allylbromid (1.00 N Lösung in Ether) zur RM wurde für 15 h nachgerührt und dann bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 1.23 mL (1.23 mmol, 2.45 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt. Bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurden 3 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. hinzugefügt, die Mischung dreimal mit Ether extrahiert und nach weiterer Aufarbeitung durch

Chromatographie an Kieselgel (2 × 30 cm) mit EE/Ch 1:15 das α - und das γ -Substitutionsprodukt *rac*-**131b** und *rac*-**132b** isoliert.

Ausbeute *rac*-**131b** (α): 38 mg (0.16 mmol, 32 %) farbloser Feststoff; Smp. = 59 °C (EE/Ch).

Ausbeute *rac*-**132b** (γ): 52 mg (0.22 mmol, 43 %) farbloser Feststoff; Smp. = 65 °C (EE/Ch).

Der AAV 6 folgend wurden 200 mg (1.00 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**42** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) in 5 mL Ether in Gegenwart von 291 mg (2.51 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA mit 1.32 mL (2.51 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 15 min lithiiert und mit 1.55 mL (1.55 mmol, 1.55 Äquiv.) Allylbromid (1.00 N Lösung in THF) für 15.5 h zur Reaktion gebracht. Nachdem bei -78 °C zur RM 2.51 mL (2.51 mmol, 2.50 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) zugegeben wurden, folgte die Aufarbeitung mit 5 mL ges. NaHCO₃-Lsg., 3 × 15 mL EE und 20 mL ges. NaCl-Lsg. der AAV 6. Abschließend wurde das Rohprodukt an Kieselgel (2 × 32 cm) mit EE/Ch 1:50 → 1:15 chromatographiert.

Ausbeute (+)-(*S*)-**131b** (α):³¹³ 43 mg (0.18 mmol, 18 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*, 96 % Spezifität).

Ausbeute (+)-(*S*)-**132b** (γ):³¹³ 91 mg (0.38 mmol, 38 %) farbloser Feststoff; *e.r.* = 93 : 7 (86 % *ee*, 90 % Spezifität).

Smp. (+)-**131b** = 56 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*)).

Smp. (+)-**132b** = 66 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 93 : 7 (86 % *ee*)).

t_R **131b** (DEX β -6-TBDM, 122 °C) = 174 / 178 min [(-) vor (+)].

t_R **132b** (DEX β -225, 150 °C) = 110 / 118 min [(+) vor (-)].

(+)-**131b**: $[\alpha]_D^{20} = +133$ (c = 0.90, CHCl₃, bei *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +140$; $[\alpha]_{546}^{20} = +162$; $[\alpha]_{436}^{20} = +308$; $[\alpha]_{365}^{20} = +558$.

(+)-**132b**: $[\alpha]_D^{20} = +2.95$ (c = 0.95, CHCl₃, bei *e.r.* = 93 : 7 (86 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +2.84$; $[\alpha]_{546}^{20} = +2.95$; $[\alpha]_{436}^{20} = +1.68$; $[\alpha]_{365}^{20} = -7.37$.

S-[1-(1-Prop-2-enyl)-cyclohex-2-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**131b**)

$R_F = 0.43$ (E/PE = 1:3); $R_F = 0.16$ (EE/Ch = 1:10).

³¹³ Die absolute Konfiguration konnte nicht aufgeklärt werden, die Zuordnung erfolgt in Analogie zu den Alkylierungen mit bewiesenem stereochemischen Verlauf.

t_R (HP 1) = 15.2 min; t_R (HP 1701) = 19.5 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.12 (d, 6H, $i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 1.58-1.77, 1.79-1.92, 1.94-2.09, 2.13-2.22 (je m, 2H + 1H + 2H + 1H, 4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2); 2.67-2.82 (m, 2H, 1 CH_2); 3.97 (ψ -oct, 1H, $i\text{-PrCH}$); 5.02-5.04, 5.06-5.10 (je m, 1H + 1H, 3' CH_2); 5.13 (br s, 1H, NH); 5.72-5.91 (m, 3H, 2' CH /2 CH /3 CH).

$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.6 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.0 (5 CH_2); 22.7/22.8 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 24.7 (4 CH_2); 33.1 (6 CH_2); 43.1 ($i\text{-PrCH}$); 44.6 (1' CH_2); 53.4 (1C); 117.7 (3' CH_2); 129.6 (3 CH); 130.5 (2 CH); 134.3 (2' CH); 165.9 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3292 s, v (N-H); 3073 w, v (C-H_{vinyl,terminal}); 3021 m, v (C-H_{vinyl}); 2974 s, 2932 s, v (CH₃/CH₂); 2876 w, 2835 w, v (CH); 1642 s, v (C=O_{Amid 1}); 1520 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1444 m, δ (CH₂); 1367 m, δ_{sym} (CH₃); 1216 s; 1164 m; 1129 w; 1059 w; 949 m, 912 m, δ (R-CH=CH₂); 871 m; 814 s; 739 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 627 m.

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 239 (8) [M^+]; 198 (2) [$\{\text{M} - \text{Allyl}\}^+$]; 154 (5) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 121 (71) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 120 (72) [$\text{HS}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}^+$ & McL. $\{\text{M} - \text{HOCSNH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 113 (44); 105 (27); 92 (30) [McL. $\{\text{M} - \text{HOCSNH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_3\}^+$]; 93 (35) [McL. $\{\text{M} - \text{HOCSNH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 91 (54) [McL. $\{\text{M} - \text{HOCSNH-}i\text{-Pr} - \text{C}_2\text{H}_5\}^+$]; 79 (100) [$\{\text{M} - \text{HSCONH-}i\text{-Pr} - \text{Allyl}\}^+$]; 77 (39) [Ph^+]; 70 (67); 67 (38); 41 (34).

Elementaranalyse:	ber.	C 65.23	H 8.84	N 5.85
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOS}$ (M = 239.38 g/mol)	gef.	C 65.20	H 8.62	N 5.72.

S-[3-(1-Prop-2-enyl)-cyclohex-1-enyl]-N-isopropylmonothiocarbamat (132b)

$R_F = 0.28$ (E/PE = 1:3); $R_F = 0.10$ (EE/Ch = 1:10).

t_R (HP 1) = 16.1 min; t_R (HP 1701) = 20.7 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.14 (d, 6H, $i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 1.18-1.28, 1.56-1.86, 2.03-2.12, 2.18-2.37 (je m, 1H + 3H + 2H + 3H, 3 CH /4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2 /1' CH_2); 3.98 (ψ -oct, 1H, $i\text{-PrCH}$); 4.98-5.00, 5.01-5.05 (je m, 1H + 1H, 3' CH_2); 5.26 (br s, 1H, NH); 5.67-5.83 (m, 1H, 2' CH); 6.09-6.12 (m, 1H, 2 CH).

$$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)2}} = 6.6 \text{ Hz.}$$

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.4 (5CH_2);* 22.7 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 27.5, 32.3 ($4\text{CH}_2/6\text{CH}_2$);* 37.2 (3CH); 39.8 ($1'\text{CH}_2$); 43.6 ($i\text{-PrCH}$); 116.5 ($3'\text{CH}_2$); 126.6 (1C); 136.2 ($2'\text{CH}$); 143.3 (2CH); 165.4 (C=O).

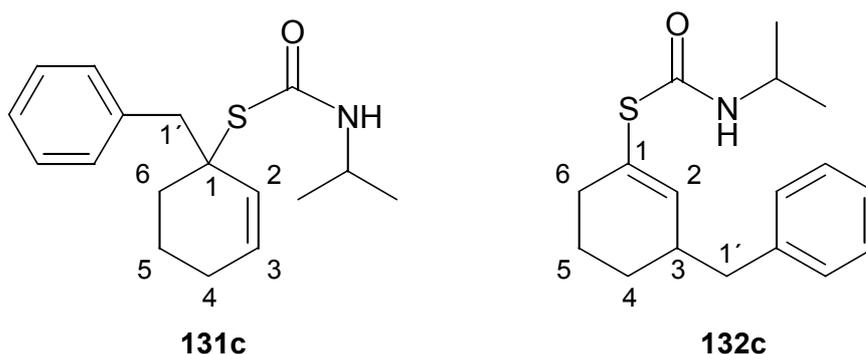
* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3288 s, ν (N-H); 3079 m, ν (C-H_{vinyl,terminal}); 3024 m, ν (C-H_{vinyl}); 2978 s, 2967 s, 2928 s, ν (CH_3/CH_2); 2862 m, 2847 m, ν (CH); 1648 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1620 s, ν (R-CH=CH₂); 1523 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1467 m, 1437 s, δ (CH₂); 1386 m; 1365 m, δ_{sym} (CH₃); 1317 m; 1218 s; 1125 m; 994 m, 913 s, δ (R-CH=CH₂); 869 s; 812 s; 699 w; 611 m.

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 239 (1) [M^+]; 198 (2) [$\{\text{M} - \text{Allyl}\}^+$]; 154 (12) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 121 (9) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 113 (100) [McL. $\{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{Allyl}\}^+$]; 79 (51) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{Propen}\}^+$]; 77 (12) [Ph^+]; 70 (56); 42 (22); 41 (21).

Elementaranalyse:	ber.	C 65.23	H 8.84	N 5.85
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOS}$ (M = 239.38 g/mol)	gef.	C 65.25	H 8.97	N 5.82.

2.7.7.3 Mit Benzylbromid; *S*-(1-Benzylcyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**131c**) und *S*-(3-Benzylcyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**132c**)



97 mg (0.49 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** wurden in 5 mL Ether gemäß der AAV 6 mit 1.00 mL (1.23 mmol, 2.53 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) in Gegenwart von 148 mg (1.27 mmol, 2.62 Äquiv.) TMEDA 80 min lithiiert und anschließend für 15 h mit 0.76 mL (0.76 mmol, 1.56 Äquiv.) Benzylbromid (1.00 N Lösung in Ether) zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von 1.23 mL (1.23 mmol, 2.53 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 3 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurden aus dem nach

Standardaufarbeitung erhaltenen Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 30 cm) mit EE/Ch 1:15 das α - und das γ -Substitutionsprodukt *rac*-**131c** und *rac*-**132c** isoliert.

Ausbeute *rac*-**131c** (α): 18mg (62 μ mol, 13 %) farbloser Feststoff; Smp. = 106 °C (EE/Ch).

Ausbeute *rac*-**132c** (γ): 65 mg (0.22 mmol, 46 %) farbloser Feststoff; Smp. = 93 °C (EE/Ch).

Der AAV 6 folgend wurden 200 mg (1.00 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**42** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) in 5 mL THF in Gegenwart von 291 mg (2.51 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA mit 1.32 mL (2.51 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 15 min lithiiert und mit 1.55 mL (1.55 mmol, 1.55 Äquiv.) Benzylbromid (1.00 N Lösung in THF) für 15.5 h umgesetzt. Nachdem 2.51 mL (2.51 mmol, 2.50 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei -78 °C zugegeben worden waren, folgte die Aufarbeitung mit 5 mL ges. NaHCO₃-Lsg., 3 × 15 mL EE und 20 mL ges. NaCl-Lsg. der AAV 6. Abschließend wurde das Rohprodukt an Kieselgel (2 × 34 cm) mit E/PE 1:50 → 1:15 chromatografiert.

Ausbeute (+)-**131c** (α): 19 mg (66 μ mol, 7 %) farbloser Feststoff;
e.r. = 96 : 4 (92 % *ee*, 96 % Spezifität).

Ausbeute (*S*)-**132c** (γ): 172 mg (0.594 mmol, 59 %) farbloser Feststoff;
e.r. = 96 : 4 (92 % *ee*, 96 % Spezifität).

Smp. (+)-**131c** = 99 °C (E/PE, bei *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*)).

Smp. (*S*)-**132c** = 105 °C (E/PE, bei *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*)).

t_R **131c** (ChiraGrohm 1, *i*-PrOH/*n*-Hexan = 1 : 200, 0.10 mL/min) = 9 / 11 min [(-) vor (+)].

t_R **132c** (ChiraGrohm 4, *i*-PrOH/*n*-Hexan = 1 : 200, 0.10 mL/min) = 14 / 19 min [(*S*) vor (*R*)].

(+)-**131c**: $[\alpha]_D^{20} = +81$ (*c* = 0.43, CHCl₃, bei *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = +84$; $[\alpha]_{546}^{20} = +98$; $[\alpha]_{436}^{20} = +183$; $[\alpha]_{365}^{20} = +329$.

(*S*)-**132c**: $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ (*c* = 1.08, CHCl₃, bei *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = +23.2$; $[\alpha]_{546}^{20} = +26.3$; $[\alpha]_{436}^{20} = +44.6$; $[\alpha]_{365}^{20} = +68.7$.

S-(1-Benzylcyclohex-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**131c**)

$R_F = 0.37$ (E/PE = 1:3); $R_F = 0.66$ (EE/Ch = 1:3).

t_R (HP 1) = 20.0 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.17 (d, 3H, *i*-PrCH₃); 1.18 (d, 3H, *i*-PrCH₃'); 1.54-1.67, 1.73-2.08, 2.16-2.24 (je m, 1H + 4H + 1H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.34 (s, 2H, 1'CH₂); 4.04 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.16 (br d, 1H, NH); 5.78 (d ψ -t, 1H, 3CH); 5.86 (dm, 1H, 2CH); 7.16-7.31 (m, 5H, PhCH).

$^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^3J_{3,4} = 3$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}} = 6.6$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}'} = 6.6$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},\text{NH}} = 6.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.0 (5CH₂); 22.8, 22.9 (*i*-PrCH₃/*i*-PrCH₃'); 24.7 (4CH₂); 33.1 (6CH₂); 43.2 (*i*-PrCH); 45.9 (1'CH₂); 54.6 (1C); 126.4 (*p*-PhCH); 127.6 (*m*-PhCH); 129.7 (3CH); 130.6 (2CH); 131.1 (*o*-PhCH); 137.5 (PhC).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3315 s, ν (N-H); 3028 m, ν (C-H_{vinyl}); 2971 s, 2932 s, ν (CH₃/CH₂); 2874 w, 2860 w, ν (CH); 1641 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1623 m, ν (C=C); 1516 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1455 m, δ (CH₂); 1366 w, δ_{sym} (CH₃); 1214 s; 1162 m; 1126 w; 919 w; 899 w; 876 m; 813 s; 765 m; 730 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 707 s, δ_{oop} (C₆H₅); 630 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 289 (16) [M^+]; 204 (4) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 198 (12) [$\{\text{M} - \text{Bn}\}^+$]; 171 (68) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 170 (46) [$\{\text{M} - \text{HS}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 155 (6); 141 (9); 129 (21); 113 (86) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{Bn}\}^+$]; 91 (100) [C₇H₇⁺ (Tropylium)]; 79 (37) [$\{\text{M} - \text{HS}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{Bn}\}^+$]; 77 (13) [Ph⁺]; 70 (15).

HR-MS (EI [70 eV]): ber. 289.15002
C₁₇H₂₃NOS (M = 289.44 g/mol) gef. 289.14911.

S-(3-Benzylcyclohex-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (132c)

$R_F = 0.24$ (E/PE = 1:3); $R_F = 0.57$ (EE/Ch = 1:3).

t_R (HP 1) = 21.0 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.16 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.19-1.32, 1.55-1.89, 2.24-2.38, 2.50-2.72 (je m, 1H + 3H + 2H + 3H, 3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂/1'CH₂); 4.01 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.23 (br d, 1H, NH); 7.09-7.23 (m, 1H, 2CH); 7.16-7.31 (m, 3H, *o*-PhCH/*p*-PhCH); 7.28 (ψ -t, 2H, *m*-PhCH).

$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.6$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},\text{NH}} = 6.5$ Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.4 (5CH_2); 22.7 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 27.7, 32.4 ($4\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 39.3 (3CH); 41.9 ($1'\text{CH}_2$); 43.6 ($i\text{-PrCH}$); 126.0 ($p\text{-PhCH}$); 128.3 ($m\text{-PhCH}$);* 128.7 (1C); 129.1 ($o\text{-PhCH}$);* 140.0 (PhC); 143.0 (2CH); 165.4 ($\text{C}=\text{O}$).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

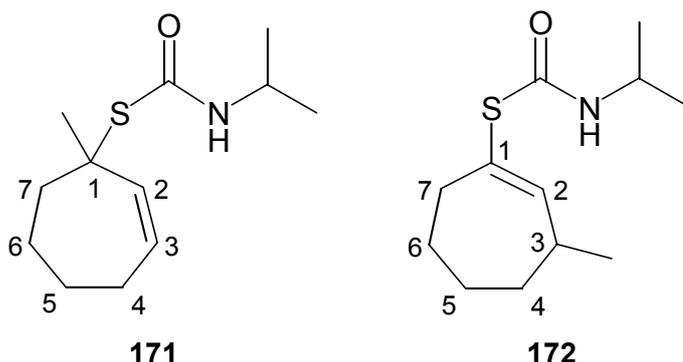
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3289 s, ν (N-H); 3023 m, ν ($\text{C-H}_{\text{vinyl}}$); 2973 s, 2933 s, 2908 s, ν (CH_3/CH_2); 2860 m, 2848 m, ν (CH); 1657 s, ν ($\text{C}=\text{O}_{\text{Amid 1}}$); 1624 s, ν ($\text{C}=\text{C}$); 1600 m, ν ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ph}}$); 1524 s, δ ($\text{N-H}_{\text{Amid 2}}$); 1500 s, ν ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ph}}$); 1453 m, 1445 m, δ (CH_2); 1367 m, δ_{sym} (CH_3); 1315 m; 1216 s; 1172 m; 1156 m; 1134 m; 874 s; 814 s; 742 s; 696 s, δ_{oop} (C_6H_5); 624 s.

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 289 (0.5) [M^+]; 204 (10) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 198 (3) [$\{\text{M} - \text{Bn}\}^+$]; 171 (2) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 130 (26); 113 (100) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO} - \text{Bn}\}^+$]; 91 (43) [C_7H_7^+ (Tropylium)]; 79 (49) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr} - \text{PhCH}_3\}^+$]; 70 (66); 42 (27).

Elementaranalyse:	ber.	C 70.55	H 8.01	N 4.84
$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NOS}$ ($M = 289.44$ g/mol)	gef.	C 70.63	H 8.10	N 4.75.

2.7.8 Alkylierung von *S*-Cyclohept-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**167**)

2.7.8.1 Mit Methyljodid; *S*-(1-Methylcyclohept-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**171**) und *S*-(3-Methylcyclohept-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**172**)



Der AAV 6 folgend wurden 100 mg (0.47 mmol) Thiocarbamat *rac*-**167** in 5 mL THF in Gegenwart von 136 mg (1.17 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA mit 0.88 mL (1.17 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.33 N Lösung in Cyclohexan) 1 h deprotoniert. Als Elektrophil wurden 0.70 mL (0.70 mmol, 1.49 Äquiv.) Methyljodid (1.00 N Lösung in Ether) zugefügt und nach 14.5 h bei -78 °C mit 1.17 mL (1.17 mmol, 2.50 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt. Nach Zugabe von 3.5 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. bei 0 °C

wurde die Mischung mit 3×10 mL Ether extrahiert und nach weiterer Aufarbeitung durch Chromatographie an Kieselgel (2×30 cm) mit E/PE 1:20 \rightarrow 1:10 das α - und das γ -Substitutionsprodukt **171** und **172** getrennt.

Ausbeute *rac*-**171** (α): 29 mg (0.13 mmol, 27 %) farbloser Feststoff; Smp. = 95 °C (E/PE).

Ausbeute *rac*-**172** (γ): 65 mg (0.29 mmol, 61 %) farbloser Feststoff; Smp. = 85 °C (E/PE).

Aus einem analog mit 5 mL Ether als Solvens durchgeführten Experiment mit 100 mg (0.47 mmol) Thiocarbamat *rac*-**167** bei 80 min Deprotonierungszeit wurden die erwarteten Addukte **171** und **172** durch Chromatographie an Kieselgel (2×30 cm) mit E/PE 1:10 gewonnen.

Ausbeute *rac*-**171** (α): 55 mg (0.24 mmol, 52 %) farbloser Feststoff.

Ausbeute *rac*-**172** (γ): 38 mg (0.17 mmol, 36 %) farbloser Feststoff.

In Gegenwart von 138 mg (1.19 mmol, 2.53 Äquiv) TMEDA wurden 100 mg (0.469 mmol) Cycloheptenylthiocarbamat (*S*)-**167** mit *e.r.* = 95.5 : 4.5 (91 % *ee*) gemäß der AAV 6 in 5 mL THF mit 0.88 mL (1.16 mmol, 2.48 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 30 min deprotoniert und anschließend für 16 h mit 0.69 mL (0.69 mmol, 1.47 Äquiv.) Methyljodid (1.0 N Lösung in THF) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung mit 1.50 mL (1.50 mmol, 3.20 Äquiv) Essigsäure (1.0 N in Ether), 3 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 3×10 mL EE wurde das Rohprodukt an Kieselgel (2×30 cm) mit EE/Ch 1:15 chromatographiert.

Ausbeute (*R*)-**171** (α):³¹⁴ 22 mg (97 μ mol, 21 %) farbloser Feststoff;
e.r. = 93.5 : 6.5 (87 % *ee*, 96 % Spezifität).

Ausbeute (*R*)-**172** (γ):³¹⁵ 52 mg (0.23 mmol, 49 %) farbloser Feststoff;
e.r. = 94 : 6 (88 % *ee*, 97 % Spezifität).

Smp. (*R*)-**171** = 96 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 93.5 : 6.5 (87 % *ee*)).

Smp. (*R*)-**172** = 81 °C (EE/Ch, bei *e.r.* = 94 : 6 (88 % *ee*)).

t_R **171** (DEX γ -225, 93 °C) = 888 / 894 min [(*S*) vor (*R*)].

t_R **172** (DEX β -225, 135 °C) = 170 / 177 min [(*S*) vor (*R*)].

³¹⁴ Die absolute Konfiguration (*R*) für die Umsetzung von (*S*)-**167** wurde in Analogie zur Umsetzung von (*S*)-**42** zu (*R*)-**131a** (vgl. Kap. 2.7.7.1) und von (*S*)-**41** zu (*S*)-**186** (vgl. Kap. 2.7.6.1) zugeordnet.

³¹⁵ Die absolute Konfiguration (*R*) für die Umsetzung von (*S*)-**167** wurde in Analogie zur Umsetzung von (*S*)-**42** zu (*R*)-**132a** (vgl. Kap. 2.7.7.1) zugeordnet.

(*R*)-**171**: $[\alpha]_D^{20} = +170$ ($c = 1.22$, CHCl_3 , bei $e.r. = 93.5 : 6.5$ (87 % ee));
 $[\alpha]_{578}^{20} = +178$; $[\alpha]_{546}^{20} = +207$; $[\alpha]_{436}^{20} = +396$; $[\alpha]_{365}^{20} = +792$; $[\alpha]_{303}^{20} = +1288$.

(*R*)-**172**: $[\alpha]_D^{20} = +15.5$ ($c = 0.970$, CHCl_3 , bei $e.r. = 94 : 6$ (88 % ee));
 $[\alpha]_{578}^{20} = +16.0$; $[\alpha]_{546}^{20} = +17.0$; $[\alpha]_{436}^{20} = +18.7$; $[\alpha]_{365}^{20} = +3.0$; $[\alpha]_{303}^{20} = -94.6$.

S-(1-Methylcyclohept-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**171**)

$R_F = 0.36$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1701) = 18.9 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.13 (d, 6H, $i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 1.66 (s, 3H, 1- CH_3); 1.38-1.50, 1.67-1.81, 1.82-1.94, 2.07-2.17, 2.20-2.30, 2.32-2.40 (je m, 1H + 3H + 1H + 1H + 1H + 1H, 4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2 /7 CH_2); 3.99 (ψ -oct, 1H, $i\text{-PrCH}$); 5.12 (br s, 1H, NH); 5.62 (d, 1H, 2CH); 5.73 (ddd, 1H, 3CH).

$^3J_{2,3} = 11.6$ Hz; $^3J_{3,4\text{CH}} = 6.8$ Hz; $^3J_{3,4\text{CH}'} = 5.1$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH}, i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.9 ($i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2$); 26.0, 27.4, 27.9 (5 CH_2 /6 CH_2 /7 CH_2); 30.8 (1- CH_3); 38.8 (4 CH_2); 43.1 ($i\text{-PrCH}$); 55.8 (1C); 132.5 (2CH); 137.0 (3CH).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3297 s, ν (N-H); 3014 w, ν (C-H_{vinyl}); 2968 s, 2927 s, ν (CH₃/CH₂); 2874 m, 2856 m, ν (CH); 1644 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1522 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1453 m, δ (CH₂); 1385 w; 1367 w, δ_{sym} (CH₃); 1316 w; 1212 s; 1167 m; 1227 w; 1102 w; 951 w; 871 m; 814 s; 778 w; 706 w; 688 w, δ (RHC=CHR_{cis}); 610 m.

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 227 (3) [M^+]; 142 (5) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 120 (11) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NH-}i\text{-Pr}^+$]; 109 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 92 (12); 79 (10); 67 (46).

Elementaranalyse:	ber.	C 63.39	H 9.31	N 6.16
$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NOS}$ ($M = 227.37$ g/mol)	gef.	C 63.44	H 9.35	N 5.97.

S-(3-Methylcyclohept-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**172**)

$R_F = 0.25$ (E/PE = 1:3).

t_R (HP 1701) = 19.9 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.04 (d, 3H, 3- CH_3); 1.14 (d, 6H, *i*-Pr(CH_3) $_2$); 1.25-1.38, 1.44-1.64, 1.68-1.77, 1.87-1.96, 2.37-2.49, 2.55-2.64 (je m, 1H + 3H + 1H + 1H + 2H + 1H, 3CH/4CH $_2$ /5CH $_2$ /6CH $_2$ /7CH $_2$); 4.01 (br s, 1H, *i*-PrCH); 5.22 (br s, 1H, NH); 6.03-6.06 (m, 1H, 2CH).

$^3J_{3,3-\text{Me}} = 7.1 \text{ Hz}$; $^3J_{i\text{-PrCH}, i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.5 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.7, 22.8 (3- CH_3 /*i*-Pr(CH_3) $_2$); 26.4, 30.3, 35.0 (4CH $_2$ /5CH $_2$ /6CH $_2$); 35.4 (3CH); 37.7 (7CH $_2$); 43.6 (*i*-PrCH); 131.8 (1C); 149.9 (2CH).

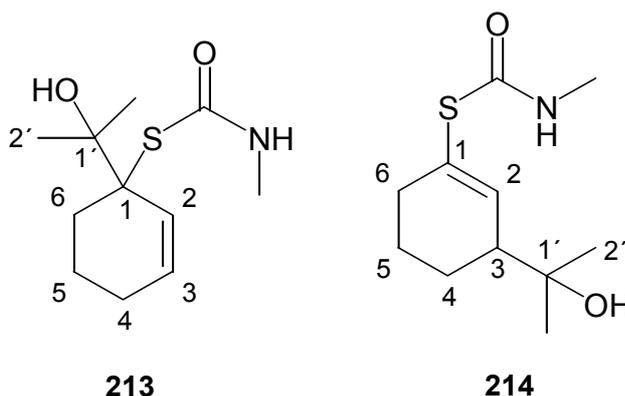
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3305 s, v (N-H); 2976 m, 2957 m, 2920 s, v (CH $_3$ /CH $_2$); 2874 w, 2848 m, v (CH); 1652 s, v (C=O $_{\text{Amid1}}$); 1620 w, v (C=C); 1516 s, δ (N-H $_{\text{Amid2}}$); 1455 m, δ (CH $_2$); 1383 w; 1361 w, δ_{sym} (CH $_3$); 1337 w; 1331 w; 1208 s; 1167 m; 1150 w; 1135 w; 966 w; 869 m; 809 s, δ (RR'C=CHR); 704 w; 622 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 227 (6) [M^+]; 142 (63) [McL. {M - *i*-PrNCO} $^+$]; 127 (14) [McL. {M - *i*-PrNCO - CH $_3$ } $^+$]; 109 (100) [{M - S(CO)NH-*i*-Pr} $^+$]; 92 (18); 79 (26); 67 (49); 57 (56); 55 (44).

Elementaranalyse:	ber.	C 63.39	H 9.31	N 6.16
C $_{12}$ H $_{21}$ NOS (M = 227.37 g/mol)	gef.	C 63.17	H 9.10	N 6.01.

2.7.9 Additionen von Carbonylverbindungen an *S*-Cyclohex-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (**41**)

2.7.9.1 Von Aceton; *S*-[1-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-2-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (**213**), *S*-[3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (**214**) und *S*-Cyclohex-1-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (**215**)



Der AAV 6 folgend wurden 100 mg (0.584 mmol) Thiocarbamat *rac*-**41** in 5 mL Ether in Gegenwart von 189 mg (1.63 mmol, 2.78 Äquiv.) TMEDA mit 1.35 mL (1.46 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.08 N Lösung in Cyclohexan) 1 h lithiiert. Die dianionische Spezies wurde mit 2.92 mL (2.92 mmol, 5.00 Äquiv.) Aceton (5.00 N Lösung in Ether) umgesetzt und die RM nach 18 h mit 1.46 mL (1.46 mmol, 2.50 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) neutralisiert. Nach weiterer Aufarbeitung (2.5 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 3 × 10 mL EE) wurden die regioisomeren Addukte *rac*-**213** und *rac*-**214** an Kieselgel (2 × 24 cm) mit E/PE 1:3 → E getrennt.³¹⁶

Ausbeute *rac*-**213** (α): 7 mg (0.03 mmol, 6 %) farbloser Feststoff; Smp. = 146 °C (E/PE).

Ausbeute *rac*-**214** (γ): 120 mg (0.523 mmol, 90 %) zähes klares Harz.

100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**41** mit *e.r.* = 97.5 : 2.5 (95 % *ee*) wurden gemäß der AAV 6 in Gegenwart von 180 mg (1.55 mmol, 2.65 Äquiv.) TMEDA in 5 mL THF mit 1.00 mL (1.40 mmol, 2.40 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.40 N Lösung in Cyclohexan) 15 min deprotoniert und mit 0.43 mL (5.9 mmol, 10 Äquiv.) Aceton (verdünnt mit 1 mL THF) für 2 h umgesetzt. Die RM wurde mit 1.40 mL (1.40 mmol, 2.40 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) neutralisiert, 5 mL ges. NaHCO₃-Lsg. zugefügt, mit 3 × 10 mL EE extrahiert und mit 5 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach weiterer Aufarbeitung reinigte man das Acetonaddukt **214** durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 22 cm) mit E/PE 1:1 → E, wobei auch 40 mg (0.34 mmol) durch Aldolreaktion des Acetons gebildetes 4-Hydroxy-4-methylpentan-2-on isoliert wurden.

Ausbeute (*S*)-**214**: 117 mg (0.510 mmol, 87 %) glasiges Harz;

e.r. = 81.5 : 18.5 (63 % *ee*, 66 % Spezifität).

t_R **214** (DEX β -225, 170 °C) = 100 / 107 min [(*R*) vor (*S*)].

$[\alpha]_D^{20} = +9.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃, bei *e.r.* = 81.5 : 18.5 (63 % *ee*)).

$[\alpha]_{578}^{20} = +10$; $[\alpha]_{546}^{20} = +15$; $[\alpha]_{436}^{20} = +43$; $[\alpha]_{365}^{20} = +95$.

S-[1-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-2-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (**213**)

$R_F = 0.25$ (EE/Ch = 1:1).

³¹⁶ Weiterhin konnten bei analoger Reaktionsführung, sobald der Ansatz auf > 2.5 mmol *rac*-**41** vergrößert wurde, geringe Mengen (ca. 30 mg, ca. 6 %) des in γ -Position protonierten Substrates isoliert und charakterisiert werden (**215**).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.20 (s, 3H, 1'- CH_3); 1.37 (s, 3H, 2' CH_3); 1.63-1.80, 1.83-2.21 (je m, 2H + 5H, OH/4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2); 2.81 (d, 3H, N- CH_3); 5.89 (br s, 1H, NH); 5.64 (dd, 1H, 2CH); 5.82-5.88 (dm, 1H, 3CH).

$^3J_{2,3} = 10.1$ Hz; $^4J_{2,4} = 2.0$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.1 (1'- CH_3 /2' CH_3); 24.8, 26.3 (4 CH_2 /5 CH_2); 27.7 (N- CH_3); 29.2 (6 CH_2); 65.3 (1C); 76.6 (1'C); 126.7 (2CH); 131.1 (3CH); 167.2 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3352 s, v (O-H); 3291 s, v (N-H); 2979 s, 2958 m, 2940 s, v (CH_3/CH_2); 2861 w, 2856 w, v (CH); 1629 s, v (C=O $_{\text{Amid1}}$); 1504 s, δ (N-H $_{\text{Amid2}}$); 1462 m, δ (CH_2); 1437 m, δ_{asym} (CH_3); 1409 m; 1382 w, δ_{sym} (CH_3); 1366 w; 1218 s; 1164 m; 1064 m, v (C-O); 1064 w; 1006 w; 963 m; 920 w; 890 m; 825 m; 791 m; 735 w; 679 m, δ (RHC=CHR $_{\text{cis}}$); 592 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 229 (2) [M^+]; 211 (6) [$\{\text{M} - \text{H}_2\text{O}\}^+$]; 171 (73) [McL. $\{\text{M} - \text{Aceton}\}^+$]; 154 (12); 139 (28) [$\{\text{M} - \text{SCONHMe}\}^+$]; 114 (26); 113 (28); 92 (94) [HS(HO)CNHMe $^+$]; 81 (100) [McL. $\{\text{M} - \text{Aceton} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 79 (57) [$\{\text{M} - \text{CH}_3\text{CHOHCH}_3 - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 59 (63) [$\text{CH}_3\text{COHCH}_3^+$].

MS (ESI {MeOH/ CHCl_3 }, [1.31 kV, 34 V], m/z (%) ES $^+$): 252 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$]; 230 (12) [$\text{M} + \text{H}^+$] \rightarrow {230 (105); 212 (100) [$\{\text{M} - \text{H}_2\text{O}\} + \text{Na}^+$]; 155 (20); 139 (20); 92 (18) [HS(HO)CNHMe $^+$]}.

HR-MS (ESI [MeOH/ CHCl_3], ES $^+$):	$\{2 \times \text{M}\} + \text{H}^+$	ber.	459.2351
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (M = 229.34 g/mol)		gef.	459.2316;
(gemessen wurden die Coulomb-Dimere)	$\{2 \times \text{M}\} + \text{Na}^+$	ber.	481.2171
		gef.	481.2155.

S-[3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (214)

$R_F = 0.17$ (EE/Ch = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.18 (s, 3H, 1'- CH_3); 1.25 (s, 3H, 2' CH_3); 1.27-1.41, 1.52-1.68, 1.77-1.95, 2.22-2.36 (je m, 1H + 2H + 2H + 3H, OH/3CH/4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2); 2.82 (d, 3H, N- CH_3); 5.62 (br s, 1H, NH); 6.32 (br s, 1H, 2CH).

$^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 23.1, 23.3 ($4\text{CH}_2/5\text{CH}_2$); 26.5 ($1'\text{-CH}_3$); 27.9 (N-CH_3); 28.4 ($2'\text{CH}_3$); 32.4 (6CH_2); 48.6 (3CH); 72.8 ($1'\text{C}$); 130.3 (1C); 140.7 (2CH); 167.2 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3423 s, ν (O-H); 3278 s, ν (N-H); 2981 s, 2975 s, 3952 s, 2947 s, ν (CH_3/CH_2); 2861 w, ν (CH); 1655 s, ν ($\text{C=O}_{\text{Amid 1}}$); 1534 s, δ ($\text{N-H}_{\text{Amid 2}}$); 1452 m, δ (CH_2); 1407 m, 1379 m, δ_{sym} (CH_3); 1223 s; 1178 w; 1153 w; 1128 m, ν (C-O); 1006 w; 932 w; 906 m; 847 w; 815 m, δ ($\text{R}_2\text{C=CHR}$); 624 m.

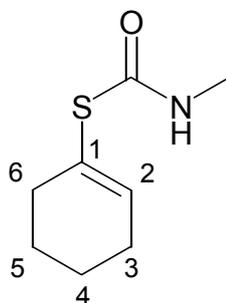
MS (EI [70 eV], m/z (%)): 229 (0.2) [M^+]; 214 (1) [$\{\text{M} - \text{CH}_3\}^+$]; 171 (46) [McL. $\{\text{M} - \text{Aceton}\}^+$]; 157 (5) [$\{\text{M} - \text{MeNCO} - \text{CH}_3\}^+$]; 113 (23); 92 (61) [$\text{HS}(\text{HO})\text{CNHMe}^+$]; 81 (83) [McL. $\{\text{M} - \text{Aceton} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 79 (37) [$\{\text{M} - \text{CH}_3\text{CHOHCH}_3 - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 59 (100) [$\text{CH}_3\text{COHCH}_3^+$].

MS (ESI $\{\text{MeOH}/\text{CHCl}_3\}$, [1.32 kV, 29 V], m/z (%) ES^+): 268 (12) [$\text{M} + \text{K}^+$]; 252 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$]; 230 (22) [$\text{M} + \text{H}^+$] \rightarrow {230 (35); 212 (100) [$\{\text{M} - \text{H}_2\text{O}\} + \text{Na}^+$]; 155 (28); 139 (95)}.

Elementaranalyse:	ber.	C 57.61	H 8.35	N 6.11
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ ($M = 229.34$ g/mol)	gef.	C 57.69	H 8.23	N 6.55.

HR-MS (ESI $[\text{MeOH}/\text{CHCl}_3]$, ES^+):	$\text{M} + \text{NH}_4^+$	ber.	247.1480
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ ($M = 229.34$ g/mol)		gef.	247.1522;
	$\text{M} + \text{Na}^+$	ber.	252.1034
		gef.	252.1072.

S-Cyclohex-1-enyl-N-methylmonothiocarbamat (215)



Farbloser Feststoff; Smp. = 109 °C (E/PE).

$R_F = 0.35$ (E/PE = 2:1).

t_R (HP 5) = 5.34 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.55-1.65 (m, 2H, 5 CH_2);* 1.67-1.77 (m, 2H, 4 CH_2);* 2.14-2.21 (m, 2H, 6 CH_2);* 2.28-2.35 (m, 2H, 3 CH_2);* 2.84 (d, 3H, N- CH_3); 5.34 (br s, 1H, NH); 6.20-6.25 (m, 1H, 2CH).

* Zuordnung nicht sicher.

$^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 21.2 (5 CH_2);* 23.6 (4 CH_2);* 27.0 (6 CH_2);* 27.7 (N- CH_3); 32.1 (3 CH_2);* 128.0 (1C); 140.0 (2CH); 165 (C=O).

* Zuordnung nicht sicher.

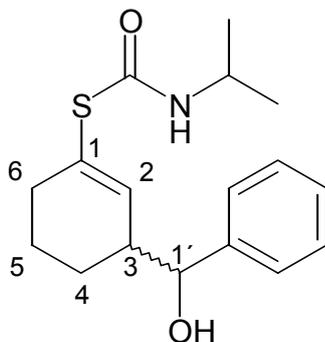
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3417, 3289 s, v (N-H); 3040 w, v (C- H_{vinyl}); 2941 s, 2921 s, v (CH_3/CH_2); 2876 w, 2855 m, v (CH); 1655 s, v (C=O $_{\text{Amid 1}}$); 1529 m, δ (N- $\text{H}_{\text{Amid 2}}$); 1446 w, δ (CH_2); 1433 w; 1384 w, δ_{sym} (CH_3); 1224 s; 1006 m; 840 w; 810 w, δ ($\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$); 633 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 171 (8) [M^+]; 114 (63) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 81 (100) [$\{\text{M} - \text{SCONHMe}\}^+$]; 79 (24) [$\{\text{M} - \text{SCONHMe} - \text{H}_2\}^+$]; 58 (24) [CONHCH_3^+].

Elementaranalyse:	ber.	C 56.11	H 7.65	N 8.18
$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NOS}$ (M = 171.26 g/mol)	gef.	C 56.14	H 7.44	N 8.00.

2.7.10 Additionen von Carbonylverbindungen an S-Cyclohex-2-enyl-N-isopropylmonothiocarbamat (**42**)

2.7.10.1 Von Benzaldehyd; *syn*- und *anti-rac*-S-[3-(1-Hydroxybenzyl)-cyclohex-1-enyl]-N-isopropylmonothiocarbamat (*syn*-/*anti-rac*-**207a**)



Gemäß der AAV 6 wurden 100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether in Gegenwart von 152 mg (1.31 mmol, 2.61 Äquiv.) TMEDA mit 0.94 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.33 N Lösung in Cyclohexan) 90 min lithiiert und für 19 h mit 0.75 mL (0.75 mmol, 1.49 Äquiv.) Benzaldehyd (1.0 N Lösung in Ether) zur Reaktion gebracht. 1.25 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) dienten zur Neutralisation bei -78 °C und nach weiterer Aufarbeitung mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 3×10 mL Ether wurde das Rohprodukt an Kieselgel (1.5 \times 20 cm) mit E/PE 1:2 \rightarrow 1:1 chromatographiert.

Ausbeute *syn/anti-rac*-**207a**: 91 mg (0.30 mmol, 59 %) zähes farbloses Harz.

d.r. = 55 : 45 (1.23 : 1; *syn/anti*).³¹⁷

syn-S-[3-(1-Hydroxybenzyl)-cyclohex-1-enyl]-N-isopropylmonothiocarbamat (*syn*-**207a**)^{318,319}

$R_F = 0.25$ (E/PE = 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.16 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.43-1.62, 1.80-1.89, 2.22-2.29, 2.67-2.75 (je m, 3H + 1H + 2H + 1H, 3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 2.65 (br s, 1H, OH); 4.03 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 4.78 (d, 1H, 1'CH); 5.43 (br s, 1H, NH); 6.07 (s, 1H, 2CH); 7.24-7.30, 7.34-7.38 (je m, 1H + 4H, PhCH).

³ $J_{3,1'}$ = 5.0 Hz; ³ $J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)}_2}$ = 6.5 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 21.7, 22.3 (4CH₂/5CH₂); 22.7/22.8 (*i*-Pr(CH₃)₂); 32.7 (6CH₂); 43.9 (*i*-PrCH); 45.2 (3CH); 76.2 (1'CH); 126.2 (PhCH); 127.4 (*p*-PhCH); 128.2 (PhCH); 131.0 (1C); 141.6 (2CH); 142.3 (PhC); 165.4 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3494 s, ν (O-H); 3316 s, ν (N-H); 3062 w, 3030 w, ν (C-H_{vinyl}); 2972 s, 2933 s, ν (CH₃/CH₂); 2867 m, ν (CH); 1653 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1525 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1497 s; 1453 s, δ (CH₂); 1388 w; 1369 w, δ_{sym} (CH₃); 1319 w; 1207 s; 1168 m; 1190 w, ν (C-O); 1068 m; 1047 m; 1027 m; 1005 m; 871 m; 811 m; 763 m, 702 s, δ_{oop} (C₆H₅).

³¹⁷ Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie am gereinigten Addukt *syn/anti-rac*-**207a**.

³¹⁸ Dieses Diastereomer *syn-rac*-**207a** konnte von seinem Epimer *anti-rac*-**207a** getrennt und diastereomerenrein charakterisiert werden.

³¹⁹ Die spektroskopischen Daten wurden aus der Diastereomerenmischung *syn-anti-rac*-**207a** erhalten.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 287 (0.5) [$\{M - H_2O\}^+$]; 244 (0.5) [$\{M - H_2O - i\text{-Pr}\}^+$]; 220 (3) [McL. $\{M - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 199 (80) [McL. $\{M - \text{Ph-CHO}\}^+$]; 120 (24) [HS(COH)NH-*i*-Pr $^+$]; 114 (49); 113 (100); 107 (55) [Ph-CHOH $^+$]; 81 (47) [McL. $\{M - \text{Ph-CHO} - \text{S(CO)NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 79 (84) [$\{M - \text{BnOH} - \text{S(CO)NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 77 (35) [Ph $^+$]; 60 (22).

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES $^+$):	M + H $^+$	ber.	306.1528
C ₁₇ H ₂₃ NO ₂ S (M = 305.44 g/mol)		gef.	306.1527;
	M + Na $^+$	ber.	328.1347
		gef.	328.1379.

anti-S-[3-(1-Hydroxybenzyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbat (*anti*-**207a**)^{319,320}

$R_F = 0.23$ (E/PE = 1:1).

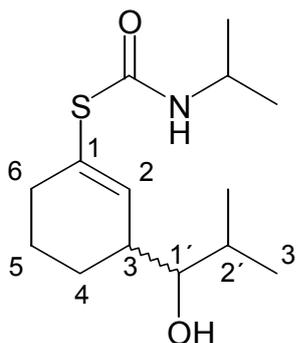
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.17/1.18 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.42-1.70, 1.82-1.93, 2.17-2.35, 2.60-2.77 (je m, 3H + 1H + 2H + 2H, OH/3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 4.03 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 4.59 (d, 1H, 1'CH); 5.49 (br s, 1H, NH); 6.28 (d, 1H, 2CH); 7.23-7.39 (m, 5H, PhCH).

³ $J_{3,1'}$ = 5.5 Hz; ³ $J_{2,3}$ = 2.0 Hz; ³ $J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2}$ = 6.6 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 22.6 (4CH₂);* 22.7 (*i*-Pr(CH₃)₂); 25.4 (5CH₂);* 32.6 (6CH₂); 43.8 (*i*-PrCH); 45.0 (3CH); 77.1 (1'CH); 126.0 (PhCH); 127.3 (*p*-PhCH); 128.3 (PhCH); 130.8 (1C); 139.7 (2CH); 143.3 (PhC); 165.5 (C=O).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

2.7.10.2 Von Isobutyraldehyd; *syn*- und *anti-rac*-S-[3-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbat (*syn*-/*anti-rac*-**207b**)



2.7.10.2.1 Gemäß der AAV 6

Der AAV 6 folgend wurden 100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether in Gegenwart von 147 mg (1.26 mmol, 2.52 Äquiv.) TMEDA mit 0.94 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.33 N Lösung in Cyclohexan) 90 min lithiiert und für 14 h mit 0.75 mL (0.75 mmol, 1.49 Äquiv.) Isobutyraldehyd (1.0 N Lösung in Ether) zur Reaktion gebracht. Die RM wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) neutralisiert und nach weiterer Aufarbeitung mit 2.5 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und $3 \times 10\text{ mL}$ Ether folgte die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel ($2 \times 30\text{ cm}$) mit EE/Ch 1:2. Dabei ließen sich das *syn*- und das *anti*-Addukt **207b** trennen.³²⁰

Ausbeute *syn-rac*-**207b**:³²⁰ 43 mg (0.16 mmol, 32 %) farbloser Feststoff; Smp. = $123\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EE/Ch).

Ausbeute *anti-rac*-**207b**:³²⁰ 37 mg (0.14 mmol, 27 %) klares farbloses Harz.

d.r. = 55 : 54 (1.20 : 1; *syn/anti*).³²¹

syn-S-[3-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-cyclohex-1-enyl]-N-isopropylmonothiocarbamat (*syn*-**207b**)³²⁰

$R_F = 0.33$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.87 (d, 3H, $3'\text{-CH}_3$); 0.99 (d, 3H, $2'\text{-CH}_3$); 1.12/1.13 (d, 6H, *i*-Pr(CH_3)₂); 1.44-1.92, 2.16-2.32 (je m, 5H + 3H, OH/4CH₂/5CH₂/6CH₂/2'CH); 2.49-2.58 (m, 1H, 3CH); 3.25 (d ψ -t, 1H, $1'\text{CH}$); 4.00 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.48 (br s, 1H, NH); 6.00-6.03 (m, 1H, 2CH).

$^3J_{1',2'} = 8.3\text{ Hz}$; $^3J_{1',3} = 3.7\text{ Hz}$; $^3J_{2',3'} = 6.7\text{ Hz}$; $^3J_{2',2'\text{-Me}} = 6.6\text{ Hz}$; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.6\text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 18.9 ($3'\text{-CH}_3$); 19.1 ($2'\text{-CH}_3$); 20.3, 22.5 (4CH₂/5CH₂); 22.7 (*i*-Pr(CH_3)₂); 30.4 ($2'\text{CH}$); 32.7 (6CH₂); 40.7 (3CH); 43.8 (*i*-PrCH); 79.3 ($1'\text{C}$); 130.3 (1C); 143.3 (2CH); 165.5 (C=O).

³²⁰ Die *syn/anti*-Zuordnung erfolgte aufgrund der unterschiedlichen $^3J_{1',3}$ -Kopplungskonstanten in Analogie zu den dargestellten acyclischen Addukten, jedoch ist hier die Elutionsreihenfolge bei der Chromatographie umgekehrt. Es konnten keine für eine röntgenographische Untersuchung geeigneten Einkristalle gezüchtet werden.

³²¹ Das *d.r.* (*syn/anti*) der isolierten Addukte *syn/anti-rac*-**207b** beträgt 54 : 46 (1.16 : 1), was in guter Übereinstimmung mit dem mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie aus dem Rohprodukt ermitteltem Diastereomerenverhältnis von 55 : 45 (1.20 : 1) steht.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3436 s, ν (O-H); 3244 s, ν (N-H); 3035 w, ν (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2955 s, 2939 s, 1930 s, ν (CH₃/CH₂); 2871 m, ν (CH); 1653 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1534 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1467 m, 1455 m, δ (CH₂); 1443 m; 1391 m; 1366 m, δ_{sym} (CH₃); 1323 w; 1217 s; 1168 m; 1130 m, ν (C-O); 1072 m; 1004 m; 984 m; 891 m; 813 m; 642 w; 533 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 271 (1) [M⁺]; 228 (3) [M - *i*-Pr⁺]; 199 (71) [McL. {M - *i*-Pr-CHO⁺}; 413 (8); 120 (33) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 114 (94); 113 (81); 81 (100) [McL. {M - *i*-Pr-CHO - S(CO)NH-*i*-Pr⁺}; 79 (59) [M - *i*-Pr-CH₂OH - S(CO)NH-*i*-Pr⁺]; 77 (12) [Ph⁺]; 55 (26).

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.33 kV, 42 V], m/z (%) ES⁺): 294 (100) [M + Na⁺]; 272 (20) [M + H⁺].

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺):	M + H ⁺	ber.	272.1684
C ₁₄ H ₂₅ NO ₂ S (M = 271.42 g/mol)		gef.	272.1661;
	M + Na ⁺	ber.	294.1504
		gef.	294.1494.

anti-rac-S-[3-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*anti-rac-207b*)³²⁰

R_F = 0.26 (E/PE = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 0.82 (d, 3H, 3'-CH₃); 0.94 (d, 3H, 2'-CH₃); 1.12/1.13 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.41-1.94, 2.22-2.29 (je m, 6H + 2H, OH/4CH₂/5CH₂/6CH₂/2'CH); 2.44-2.55 (m, 1H, 3CH); 3.13 (d ψ -t, 1H, 1'CH); 4.00 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.58 (br s, 1H, NH); 6.27 (d, 1H, 2CH).

³J_{1',2'} = 6.7 Hz; ³J_{1',3} = 4.9 Hz; ³J_{2',3'} = 8.8 Hz; ³J_{2',2'-Me} = 8.7 Hz; ³J_{2,3} = 1.9 Hz; ³J_{*i*-PrCH,*i*-Pr(Me)₂} = 6.6 Hz.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 17.6 (3'-CH₃); 19.6 (2'-CH₃); 22.7 (*i*-Pr(CH₃)₂); 22.8, 25.7 (4CH₂/5CH₂); 31.0 (2'CH); 32.6 (6CH₂); 40.3 (3CH); 43.7 (*i*-PrCH); 80.1 (1'C); 130.7 (1C); 140.3 (2CH); 165.6 (C=O).

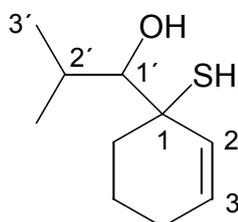
Elementaranalyse:	ber.	C 61.95	H 9.28	N 5.16
C ₁₄ H ₂₅ NO ₂ S (M = 271.42 g/mol)	gef.	C 61.85	H 9.34	N 5.08.

2.7.10.2.2 Versuch der Umsetzung unter Transmetallierung mit TIPT

(0.502 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** wurden analog der AAV 6 in 5 mL THF in Gegenwart von 150 mg (1.29 mmol, 2.57 Äquiv.) TMEDA mit 1.02 mL (1.35 mmol, 2.68 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) 25 min lithiiert. Es wurden 0.97 mL (0.49 g, 3.3 mmol, 6.6 Äquiv.) TIPT hinzuge tropft und nach 1 h 1.88 mL (1.88 mmol, 3.75 Äquiv.) Isobutyraldehyd (1.0 N Lösung in THF) injiziert. Nach 16stündigem Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die RM binnen 3 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und nachfolgend mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) neutralisiert. Nach Zugabe von 5 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. wurde mit 15 mL Ether und $2 \times 15\text{ mL}$ EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren vom Trockenmittel wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes wurde kein Hinweis auf das gewünschte γ -Addukt **207b** gefunden. Der mittels qualitativer DC identifizierte Hauptbestandteil des Rohproduktes wurde durch Chromatographie an Kieselgel ($2 \times 25\text{ cm}$) mit EE/Ch 1:10 isoliert. Das gewonnene Produkt war übelriechend und das aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt nur Resonanzen, die mit 1-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-cyclohex-2-en-1-thiol (**210**) im Einklang stehen.

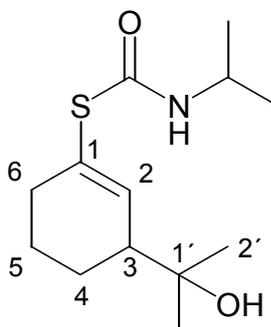
Ausbeute *rac*-**210**: 15 mg (81 μmol , 16 %) stinkende klare Flüssigkeit.



$R_F = 0.75$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.91 (d, 3H, $3'\text{-CH}_3$); 1.03 (d, 3H, $2'\text{-CH}_3$); 1.68-1.61, 1.92-2.11, 2.26-2.35 (je m, 3H + 5H + 1H, OH/S H /4 CH_2 /5 CH_2 /6 CH_2 /2' CH); 3.38 (dd, 1H, 1' CH); 5.66-5.81 (m, 2H, 2 CH /3 CH).

$^3J_{2',3'} = 6.8\text{ Hz}$; $^3J_{2',2'\text{-Me}} = 7.0\text{ Hz}$.

2.7.10.3 Von Aceton; *S*-[3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**211a**)

Gemäß AAV 6 wurden 108 mg (0.542 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether in Gegenwart von 142 mg (1.22 mmol, 2.25 Äquiv.) TMEDA mit 0.94 mL (1.16 mmol, 2.13 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.23 N Lösung in Cyclohexan) 45 min deprotoniert. Als Elektrophil dienten 2.72 mL (13.6 mmol, 25.1 Äquiv.) Aceton (5.00 N Lösung in Ether). Nach 15 h wurde die RM mit 1.28 mL (1.28 mmol, 2.36 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ neutralisiert. Nach weiterer Aufarbeitung wurden durch Chromatographie an Kieselgel ($2 \times 25\text{ cm}$) mit EE/Ch 1:1 außer dem Acetonaddukt *rac*-**211a** noch 20 mg (0.10 mmol, 19 %) reprotoniertes Substrat mit einem α zu γ Verhältnis³²² von 0.55 : 1 isoliert.

Ausbeute *rac*-**211a**: 89 mg (0.35 mmol, 64 %) farbloser Feststoff; Smp. = $86\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EE/Ch).³²³

In 5 mL THF wurden 100 mg (0.502 mmol) Thiocarbamat (*R*)-**42** mit *e.r.* = 87.5 : 12.5 (75 % *ee*) in Gegenwart von 159 mg (1.37 mmol, 2.73 Äquiv.) TMEDA mit 0.95 mL (1.25 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 15 min deprotoniert und mit 0.75 mL (0.75 mmol, 1.49 Äquiv.) Aceton (1.00 N Lösung in THF) für 14.5 h umgesetzt. Die RM wurde mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.49 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ neutralisiert, 3 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugefügt, mit $3 \times 10\text{ mL}$ Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 5 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Das gewonnene Rohprodukt wurde an Kieselgel ($2 \times 22\text{ cm}$) mit EE/Ch 1:2 \rightarrow 1:1 chromatographiert.

³²² Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

³²³ Eine lineare Vergrößerung des Ansatzes um den Faktor 2.3 (auf 1.25 mmol) führte zu isolierten 180 mg (0.70 mmol, 56 %) Addukt **211a** und 55 mg (0.28 mmol, 22 %; 0.31 : 1 α zu γ {**42** und **117**}) reprotoniertem Substrat.

Ausbeute (*R*)-**211a**.³²⁴ 60 mg (0.23 mmol, 47 %) glasiges Harz;
e.r. = 86.5 : 13.5 (73 % *ee*, 97 % Spezifität).

t_R **211a** (DEX β -225, 160 °C) = 156 / 161 min [(*R*) vor (*S*)].

$[\alpha]_D^{20} = -16.0$ ($c = 0.775$, CHCl_3 , bei *e.r.* = 86.5 : 13.5 (73 % *ee*)).

$R_F = 0.17$ (E/PE = 2:1); $R_F = 0.30$ (EE/Ch = 1:1).

t_R (HP 1) = 17.7 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.12 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.16 (s, 3H, 1'-CH₃); 1.22 (s, 3H, 2'-CH₃); 1.26-1.39, 1.50-1.65, 1.75-1.93, 2.20-2.34 (je m, 1H + 1H + 3H + 3H, OH/3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.98 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.46 (br d, 1H, NH); 6.30 (br s, 1H, 2CH).

$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)}_2} = 6.6$ Hz.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): 0.84 (d, 3H, *i*-PrCH₃); 0.85 (d, 3H, *i*-PrCH₃'); 1.13 (s, 3H, 1'-CH₃); 1.14 (s, 3H, 2'-CH₃); 1.42 (br s, 1H, OH); 1.24-1.37, 1.51-1.68, 1.75-1.85, 2.14-2.22, 2.40-2.59 (je m, 1H + 2H + 1H + 1H + 2H, 3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 4.01 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 4.91 (br s, 1H, NH); 6.60-6.63 (m, 1H, 2CH).

$^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}} = 6.5$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}'} = 6.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.8 (*i*-Pr(CH₃)₂); 23.1, 23.3 (4CH₂/5CH₂); 26.5 (1'-CH₃); 28.4 (2'-CH₃); 32.3 (6CH₂); 43.7 (*i*-PrCH); 48.7 (3CH); 72.8 (1'C); 130.4 (1C); 140.6 (2CH); 165.6 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3404 s, ν (O-H); 3257 s, ν (N-H); 3040 w, ν (C-H_{vinyl}); 2972 s, 2948 s, 2935 s, ν (CH₃/CH₂); 2877 w, 2855 m, ν (CH); 1646 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1620 m, ν (C=C); 1532 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1456 m, δ (CH₂); 1379 m, 1368 m, δ_{sym} (CH₃); 1268 w; 1215 s; 1135 m, ν (C-O); 932 w; 906 m; 874 m; 812 m, δ (R₂C=CHR); 640 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 242 (2) [$\{\text{M} - \text{CH}_3\}^+$]; 211 (1) [$\{\text{M} - i\text{-Pr}\}^+$]; 199 (59) [McL. $\{\text{M} - \text{Aceton}\}^+$]; 172 (2) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 171 (2) [$\{\text{M} - \text{CONH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 157 (7) [$\{\text{M} -$

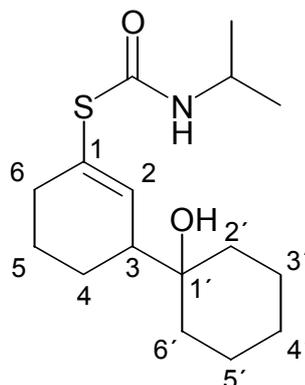
³²⁴ Die absolute Konfiguration (*R*) des Addukts (–)-**211a** aus der Umsetzung von (*R*)-**42** wurde durch Derivatisierung des Addukts (–)-**211a** zum Isoterpineol (–)-**216**, dessen spezifischer Drehwert auf DFT-(aug-SV(p)/BH-LYP)-Niveau berechnet wurde, aufgeklärt.

i -PrNCO – CH₃}⁺]; 139 (5) [{M – S(CO)NH- i -Pr} ⁺]; 120 (36) [HS(COH)NH- i -Pr⁺]; 114 (53); 81 (95) [McL. {M – Aceton – S(CO)NH- i -Pr} ⁺]; 79 (41) [{M – CH₃CHOHCH₃ – S(CO)NH- i -Pr } ⁺]; 59 (100) [CH₃COHCH₃⁺].

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, m/z (%) ES⁺): 537 (30) [{2 × M + Na} ⁺]; 280 (100) [M + Na⁺]; 258 (12) [M + H⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 60.66	H 9.01	N 5.44
C ₁₃ H ₂₃ NO ₂ S (M = 257.39 g/mol)	gef.	C 60.81	H 8.93	N 5.34.

2.7.10.4 Von Cyclohexanon; *S*-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**211b**)



103 mg (0.517 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 5 mL Ether wurden in Gegenwart von 151 mg (1.30 mmol, 2.51 Äquiv.) TMEDA mit 0.95 mL (1.25 mmol, 2.43 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) der AAV 6 folgend 50 min lithiiert. Als Elektrophil wurden 259 mg (2.64 mmol, 5.10 Äquiv.) Cyclohexanon, gelöst mit 0.8 mL Ether, zugetropft. Nach 15 h wurde die RM mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.42 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei –78 °C neutralisiert, bei 0 °C mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und mit 3 × 10 mL EE extrahiert. Nach weiterer Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an Kieselgel (2 × 32 cm) mit E/PE 1:5 → 1:1 chromatographisch gereinigt, wobei auch 132 mg (0.672 mmol) durch Aldolreaktion des Cyclohexanons gebildetes 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-cyclohexanon isoliert wurden.

Ausbeute *rac*-**211b**: 107 mg (0.360 mmol, 70 %) farbloser Feststoff; Smp. = 153 °C (E/PE).

Der AAV 6 folgend wurden 50 mg (0.25 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**42** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) in Gegenwart von 78 mg (0.67 mmol, 2.7 Äquiv.) TMEDA in 2.5 mL THF mit 0.42 mL (0.63 mmol, 2.51 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.50 N Lösung in Cyclohexan) 8 min

deprotoniert und mit 116 mg (1.18 mmol, 4.71 Äquiv.) Cyclohexanon, verdünnt mit 0.5 mL THF, für 14 h zur Reaktion gebracht. Die RM wurde mit 0.63 mL (0.63 mmol, 2.51 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ neutralisiert, 2.5 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugefügt, mit 3×8 mL EE extrahiert und mit 3 mL ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Nach weiterer Aufarbeitung konnte das Addukt (*S*)-**211b** durch Chromatographie an Kieselgel (2×23 cm) mit E/PE 1:5 \rightarrow 1:1 isoliert werden.

Ausbeute (*S*)-**211b**:³²⁵ 60 mg (0.20 mmol, 80 %) farbloser Feststoff; Smp. = $141\text{ }^{\circ}\text{C}$ (E/PE). *e.r.* = 95 : 5 (90 % *ee*, 94 % Spezifität).

t_{R} (*S*)-**211b** (ZWE-805, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/n\text{-Hexan} = 1 : 1000 : 4000$, 0.50 mL/min) = 12 / 14 min [(*R*) vor (*S*)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.4$ ($c = 1.82$, CHCl_3 , bei *e.r.* = 95 : 5 (90 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = +11.9$; $[\alpha]_{546}^{20} = +14.3$; $[\alpha]_{436}^{20} = +32.4$; $[\alpha]_{365}^{20} = +72.1$.

$R_{\text{F}} = 0.12$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.12 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.15-1.27, 1.30-1.65, 1.65-1.81, 1.83-1.94, 2.17-2.26, 2.28-2.38 (je m, 1H + 11H + 2H + 1H + 2H + 1H, OH/3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂/2'CH₂/3'CH₂/4'CH₂/5'CH₂/6'CH₂); 3.99 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 5.56 (br s, 1H, NH); 6.30 (br s, 1H, 2CH).

$^3J_{i\text{-PrCH}, i\text{-Pr}(\text{Me})_2} = 6.6$ Hz.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): 0.84 (d, 3H, *i*-PrCH₃); 0.85 (d, 3H, *i*-PrCH₃'); 1.11-1.88, 2.16-2.25, 2.44-2.52 (je m, 15H + 1H + 2H, OH/3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂/2'CH₂/3'CH₂/4'CH₂/5'CH₂/6'CH₂); 4.01 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 4.96 (br d, 1H, NH); 6.56-6.59 (m, 1H, 2CH).

$^3J_{i\text{-PrCH}, i\text{-PrMe}} = 6.6$ Hz; $^3J_{i\text{-PrCH}, i\text{-PrMe}'} = 6.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 21.93, 21.96, 22.2 (3'CH₂/4'CH₂/5'CH₂); 22.7 (*i*-Pr(CH₃)₂); 23.1, 25.7 (4CH₂/5CH₂); 32.5 (6CH₂); 34.2, 35.7 (2'CH₂/6'CH₂); 43.6 (*i*-PrCH); 47.2 (3CH); 73.2 (1'C); 130.5 (1C); 140.6 (2CH); 165.5 (C=O).

³²⁵ Die absolute Konfiguration (*S*) für die Umsetzung von (*S*)-**42** wurde in Analogie zu den Acetonadditionen an die Thiocarbamate (*R*)-**42** zu (*R*)-**211a** (Kap. 2.7.10.3) und (*S*)-**41** zu (*S*)-**214** (Kap. 2.7.9.1) zugeordnet

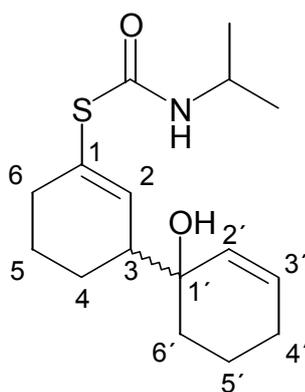
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3458 s, v (O-H); 3270 s, v (N-H); 2970 m, 2929 s, v (CH₃/CH₂); 2856 m, v (CH); 1654 s, v (C=O_{Amid 1}); 1524 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1447 m, δ (CH₂); 1419 w; 1386 w; 1365 w, δ_{sym} (CH₃); 1319 w; 1279 w; 1215 s; 1167 w; 1129 w, v (C-O); 957 m; 874 w; 813 w, δ (R₂C=CHR); 539 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 199 (27) [McL. {M – Cyclohexanon}⁺]; 171 (3) [McL. + retro DA {M – Cyclohexanon – C₂H₄}⁺]; 120 (34) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 114 (36); 99 (51) [*c*-C₆H₁₀OH⁺]; 81 (100) [McL. {M – Cyclohexanon – S(CO)NH-*i*-Pr }⁺]; 79 (44) [{M – *c*-C₆H₁₁OH – S(CO)NH-*i*-Pr }⁺]; 77 (12) [Ph⁺]; 55 (26).

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.32 kV, 33 V], m/z (%) ES⁺): 320 (100) [M + Na⁺]; 298 (8) [M + H⁺].

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺):	M + H ⁺	ber.	298.1841
C ₁₆ H ₂₇ NO ₂ S (M = 297.46 g/mol)		gef.	298.1829;
	M + Na ⁺	ber.	320.1660
		gef.	320.1674.

2.7.10.5 Von 2-Cyclohexenon; *syn/anti-rac-S*-[3-(1-Hydroxycyclohex-2-en-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*syn/anti-rac-211c*)



Gemäß der AAV 6 wurden 101 mg (0.507 mmol) Thiocarbamat *rac-42* in 5 mL Ether in Gegenwart von 152 mg (1.28 mmol, 2.53 Äquiv.) TMEDA mit 0.95 mL (1.25 mmol, 2.47 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 50 min lithiiert und mit 244 mg (2.54 mmol, 5.01 Äquiv.) 2-Cyclohexenon, gelöst in 0.8 mL Ether, für 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Neutralisation der RM mit 1.25 mL (1.25 mmol, 2.47 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei -78 °C folgte Standardaufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (2 × 30 cm) mit E/PE 1:4 → E. Unter den sechs isolierten Fraktionen konnte nur das γ -1,2-Addukt **211c** identifiziert werden.

Ausbeute *syn/anti-rac-211c*: 65 mg (0.22 mmol, 43 %) farbloses Harz.

$R_F = 0.20$ (E/PE = 1:1).

d.r. = 53 : 47 (1.15 : 1; *syn/anti*; nicht getrennt).³²⁶

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm):³²⁷ 1.11 (d, 6H, *i*-Pr(CH₃)₂); 1.22-1.45, 1.48-1.77, 1.80-2.07, 2.18-2.45 (je m, 1H + 6H + 5H + 3H, OH/3CH/4CH₂/5CH₂/6CH₂/4'CH₂/5'CH₂/6'CH₂); 3.97 (ψ-oct, 1H, *i*-PrCH); 5.49, 5.55 (je br d, 1H, NH); 5.58, 5.65 (je d, 1H, 2'CH); 5.77-5.91 (m, 1H, 3'CH); 6.23, 6.35 (je s, 1H, 2CH).

³ $J_{2',3'}$ = 10.0 Hz; ³ $J_{i\text{-PrCH},i\text{-Pr(Me)}_2}$ = 6.6 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm):³²⁷ 18.5, 18.6 (5'CH₂); 22.7 (*i*-Pr(CH₃)₂); 22.6, 22.8 (4'CH₂); 23.0, 26.8 (4CH₂/5CH₂); 31.9, 32.4, 32.5, 33.1 (6CH₂/6'CH₂); 43.6 (*i*-PrCH); 47.6 (3CH); 71.3, 71.6 (1'C); 130.3 (1C); 130.6, 131.1, 131.6, 131.8 (2'CH/3'CH); 140.5 (2CH); 165.5 (C=O).

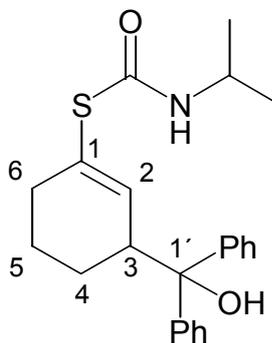
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3408 s, v (O-H); 3306 s, v (N-H); 3020 w, v (C-H_{vinyl}); 2970 s, 2936 s, 2865 s, v (CH₃/CH₂); 2836 m, v (CH); 1655 s, v (C=O_{Amid 1}); 1520 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1454 m, δ (CH₂); 1388 w; 1368 w, δ_{sym} (CH₃); 1319 w; 1211 s; 1169 m; 1127 w, v (C-O); 1080 w; 1063 w; 978 m; 953 m; 871 m; 810 m, δ (R₂C=CHR); 736 m.

MS (EI [70 eV], *m/z* (%)): 210 (13) [*M* - *i*-PrNCO]⁺, 199 (67) [McL. {*M* - Cyclohexenon}⁺]; 120 (27) [HS(COH)NH-*i*-Pr]⁺; 114 (26); 113 (76); 97 (100) [Cyclohex-2-en-1-ol-1-yl]⁺; 86 (5) [CONH-*i*-Pr]⁺; 81 (49) [McL. {*M* - Cyclohexenon - SCONH-*i*-Pr}⁺]; 80 (33); 79 (37) [*M* - *c*-C₆H₉OH - S(CO)NH-*i*-Pr]⁺; 77 (8) [Ph]⁺; 55 (26).

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺):	M + H ⁺	ber.	296.1684
C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ S (M = 295.44 g/mol)		gef.	296.1665;
	M + Na ⁺	ber.	318.1504
		gef.	318.1520.

³²⁶ Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie am gereinigten Addukt *syn/anti-rac-211c*, die *syn/anti*-Zuordnung wurde willkürlich getroffen.

³²⁷ Aus der Diastereomerenmischung.

2.7.10.6 Von Benzophenon; *S*-[3-(1-Hydroxy-1-phenylbenzyl)-cyclohex-1-enyl]-*N*-isopropylmonothiocarbamat (**211d**)

50 mg (0.25 mmol) Thiocarbamat *rac*-**42** in 2.5 mL Ether wurden in Gegenwart von 81 mg (0.70 mmol, 2.8 Äquiv.) TMEDA mit 0.49 mL (0.62 mmol, 2.5 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.26 N Lösung in Cyclohexan) der AAV 6 folgend 45 min lithiiert. Als Elektrophil wurden 228 mg (1.25 mmol, 5.0 Äquiv.) Benzophenon, gelöst in 1 mL Ether, zugetropft. Nach 15 h wurde die RM bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 0.62 mL (0.62 mmol, 2.5 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) neutralisiert, bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 3 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und die Mischung mit $3 \times 10\text{ mL}$ EE extrahiert. Nach weiterer Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an Kieselgel ($1.5 \times 23\text{ cm}$) mit E/PE 1:3 chromatographisch gereinigt.

Ausbeute *rac*-**211d**: 66 mg (0.17 mmol, 69 %) farbloser Feststoff; Smp. = $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ (E/PE).

Der AAV 6 folgend wurden 50 mg (0.25 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**42** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) in Gegenwart von 79 mg (0.67 mmol, 2.7 Äquiv.) TMEDA in 2.5 mL THF mit 0.49 mL (0.62 mmol, 2.5 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.26 N Lösung in Cyclohexan) 15 min deprotoniert und mit 228 mg (1.25 mmol, 5.0 Äquiv.) Benzophenon, gelöst in 1 mL THF, für 14 h zur Reaktion gebracht. Nach oben beschriebener Aufarbeitung wurde das Addukt (+)-**211d** durch Chromatographie an Kieselgel ($2 \times 36\text{ cm}$) mit E/PE 1:3 \rightarrow 1:1 gereinigt.

Ausbeute (+)-**211d**: 71 mg (0.19 mmol, 74 %) farbloser Feststoff; Smp. = $129\text{ }^{\circ}\text{C}$ (E/PE).
e.r. = 61.5 : 38.5 (23 % *ee*, 24 % Spezifität).

t_{R} **211d** (ChiraGrohm 2, *i*-PrOH/*n*-Hexan = 3 : 97, 0.30 mL/min) = 6 / 9 min [(-) vor (+)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.7$ ($c = 1.39$, CHCl_3 , bei *e.r.* = 61.5 : 38.5 (23 % *ee*));
 $[\alpha]_{578}^{20} = +22.9$; $[\alpha]_{546}^{20} = +26.5$; $[\alpha]_{436}^{20} = +49.0$; $[\alpha]_{365}^{20} = +88.0$.

$R_{\text{F}} = 0.14$ (E/PE = 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.13 (d, 3H, *i*-PrCH₃); 1.15 (d, 3H, *i*-PrCH₃'); 1.40-1.50, 1.52-1.65, 1.78-1.89, 2.17-2.26 (je m, 2H + 1H + 1H + 2H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.60-3.69 (m, 1H, 3CH); 3.67 (s, 1H, OH); 3.92-4.09 (m, 1H, *i*-PrCH); 5.21 (d, 1H, NH); 5.94-5.96 (m, 1H, 2CH); 7.13 (tt, 1H, *p*-PhCH); 7.17 (tt, 1H, *p*-Ph'CH); 7.22-7.33 (m, 4H, *m*-PhCH/*m*-Ph'CH); 7.51 (dm, 2H, *o*-PhCH); 7.62 (dm, 2H, *o*-Ph'CH).

$^4J_{o\text{-Ph},p\text{-Ph}} = 1.3 \text{ Hz}$; $^3J_{m\text{-Ph},p\text{-Ph}} = 6.6 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{NH},i\text{-PrCH}} = 7.6 \text{ Hz}$; $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}} = 6.7 \text{ Hz}$;
 $^3J_{i\text{-PrCH},i\text{-PrMe}'} = 7.1 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.7 (*i*-Pr(CH₃)₂); 22.8, 22.9, 33.1 (4CH₂/5CH₂/6CH₂); 44.1 (*i*-PrCH); 45.8 (3CH); 79.4 (1'CH); 125.5, 125.9 (*m*-PhCH/*m*-Ph'CH);* 126.2, 126.5 (*p*-PhCH/*p*-Ph'CH); 128.0 128.3 (*o*-PhCH/*o*-Ph'CH);* 132.7 (1C); 140.4 (2CH); 145.5, 146.9 (PhC/Ph'C); 165.4 (C=O).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3451 s, ν (O-H); 3291 s, ν (N-H); 3059 m, 3029 m, ν (C-H_{vinylyl}); 2971 s, 2933 s, 2873 m, ν (CH₃/CH₂); 2832 m, ν (CH); 1655 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1638 s, ν (C=C_{Ph}); 1528 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1493 s, ν (C=C_{Ph}); 1447 m, δ (CH₂); 1388 w; 1366 w, δ_{sym} (CH₃); 1321 w; 1216 s; 1168 w, ν (C-O); 1007 m; 974 w; 909 s; 869 w; 810 m, δ (RR'C=CHR); 743 s; 728 s, 701 s, δ_{oop} (C₆H₅); 655 w; 638 w; 539 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 318 (0.2) [M⁺]; 199 (56) [McL. {M – Benzophenon}⁺]; 183 (100) [PhCOHPh⁺]; 120 (26) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 105 (95) [PhCO⁺ aus Benzophenon]; 81 (38) [McL. {M – Benzophenon – S(CO)NH-*i*-Pr }⁺]; 79 (18) [{M – Ph₂CHOH – S(CO)NH-*i*-Pr }⁺]; 77 (43) [Ph⁺]; 55 (26).

Elementaranalyse:	ber.	C 72.40	H 7.13	N 3.67
C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ S (M = 381.35 g/mol)	gef.	C 72.12	H 7.01	N 3.33.

2.8 RACEMATSPALTUNGEN UNTER VERWENDUNG ENANTIOMERENREINER DIAMINLIGANDEN

2.8.1 Methylierung dilithierter *N*-Monoalkylmonothiocarbamate *rac*-**41** und *rac*-**42**

Die Umsetzungen wurden gemäß der AAV 6 unter Verwendung von enantiomerenreinen Diaminliganden durchgeführt. Siehe dazu auch die Kap. 2.7.6.1 und Kap. 2.7.7.1, worin auch die charakteristischen Daten der Methylierungsprodukte angegeben sind. Eingesetzt wurden als Liganden (–)-Sparteïn ((–)-**7**), (1*R*,2*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyldiaminocyclohexan ((1*R*,2*R*)-**13**), (1*R*,2*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,2-diphenylethylendiamin ((1*R*,2*R*)-**223**), 2,2-Bis{2-[4(*S*)-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-yl]propan} ((*S,S*)-**226**) und 3,3-Bis{2-[4(*S*)-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-yl]pentan} ((*R,R*)-**229**) (Abbildung 2.8.1). Hier wurden Reaktionsbedingungen gewählt, unter denen in Gegenwart von TMEDA als Ligand die carbanionische Spezies **45** nur eingeschränkt konfiguratív stabil ist.

Jeweils 20-100 mg der Thiocarbamate *rac*-**41** oder *rac*-**42** wurden zur Reaktion gebracht und zudem 10.0-20.0 µL *n*-Tetradecan als interner Standard zugesetzt. Die Ergebnisse für die Umsetzungen von *rac*-**42** sind in Tabelle 2.8.1 wiedergegeben, die Meßwerte zu den Umsetzungen des Thiocarbamates *rac*-**41** sind in Tabelle 2.8.2 zusammengefaßt.

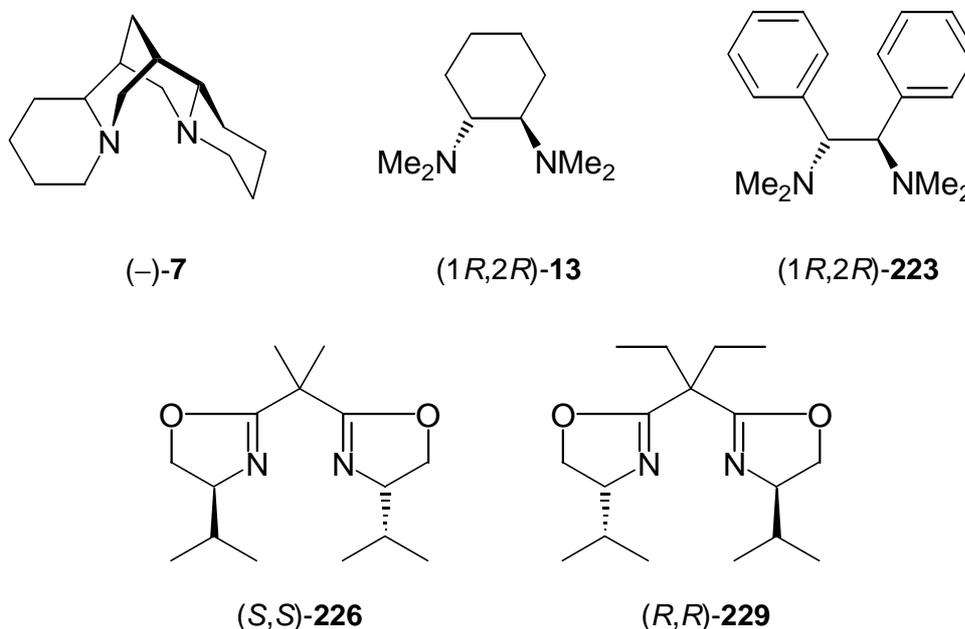


Abbildung 2.8.1: Enantiomerenreine Diaminliganden.

Tabelle 2.8.1: Methylierungen von *rac*-**42** unter Racematspaltung.

Ein- trag	Solvens ^a	Äquiv. Ligand #	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten [%], ^b <i>ee</i> [%] (Konfig.) ^b			
						131a { α -Me}	132a { γ -Me}	42 { α -H}	117 { γ -H}
1	Et ₂ O	2.64 (-)- 7	2.50 (0.93)	270 ^d	1.51 (16)	60, ^c 8 (R)	0	33, ^c 2.7 (R)	0
2	Toluol	2.65 (-)- 7	2.49 (1.08)	225 ^e	1.49 (18)	70 (79), ^c 3.5 (R)	0	13 (19), ^c n.b.	0
3	Et ₂ O	2.48 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.43 (1.27)	60 ^e	1.47 (18)	60 (60), ^c 6 (R)	<1	2 (2), ^c n.b.	0
4	Toluol	2.67 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.48 (1.27)	255 ^f	1.45 (14)	54 (55), ^c 14 (S)	<1	10 (10), ^c 7.8 (S)	0
5	Et ₂ O	2.50 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.44 (1.27)	75 ^g	1.44 (16)	49 (51), ^c <i>rac</i>	7 (7), ^c 0.3 (S)	28 (34), ^c 1 (R)	2
6	Toluol	2.53 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.44 (1.27)	270 ^h	1.44 (13)	<1	<1	>98, n.b.	<1
7	Et ₂ O	2.59 (S,S)- 226	2.38 (1.32)	75 ^e	1.40 (14)	14, 59 (R)	10, n.b.	44, 10 (S)	10
8	Toluol	2.59 (S,S)- 226	2.38 (1.32)	255 ^e	1.40 (10)	9, 31 (R)	7, n.b.	78, <i>rac</i>	5
9	Et ₂ O	2.55 (R,R)- 229	2.45 (<i>t</i> -1.50)	60 ⁱ	1.55 (14)	6 (8), ^c 40 (S)	33 (30), ^c 14 (R)	39 (51), ^c 17 (S)	6 (5) ^c
10 ^k	Et ₂ O	2.54 (R,R)- 229	2.39 (<i>t</i> -1.50)	60 ⁱ	1.39 (14)	15 (33), ^c 30 (S)	32 (42), ^c 21 (R)	10 (11), ^c 19 (S)	10 (11) ^c

a: Thiocarbamat mit c = 0.10 mol/L gelöst. *b*: Bestimmt durch GC (kalibriert). *c*: Isolierte Ausbeute; GC-Ausbeute (kalibriert) ggf. in Klammern. *d*: Gelbe, matte RM. *e*: Gelbe, klare Lösung. *f*: Gelbliche, klare Lösung. *g*: Beige Milch. *h*: Grünlich gelbe, matte RM. *i*: Grünlich gelbe, matte RM. *k*: Dieses Experiment wurde parallel zu Eintrag 9 geführt. Dabei wurde der Ligand (R,R)-**229** in 60 % des Lösungsmittels vorgelegt und die Lösung des *tert*-Butyllithiums bei -78 °C zugetroppt. Nach 60 min wurde die Lösung des Thiocarbamates *rac*-**42** in 40 % des Lösungsmittels injiziert.

Tabelle 2.8.2: Methylierungen von *rac*-**41** unter Racematspaltung.

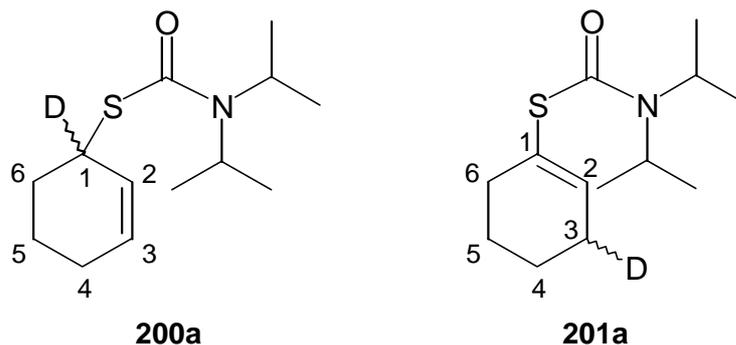
Ein- trag	Solvens ^a	Äquiv. Ligand #	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (<i>c</i> [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten [%], ^b <i>ee</i> [%] ^b			
						186 { α -Me}	187 { γ -Me}	215 { γ -H}	
1	Et ₂ O ^h	2.48 (-)- 7	2.38 (1.08)	60 ^d	1.39 (15)	20, ^c 18 (S)	7, ^c 16 (R)	5, ^c 1.1 (R)	< 1
2	Toluol	2.63 (-)- 7	2.50 (1.08)	225 ^e	1.51 (18)	18 (19), ^c 24 (S)	23 (28), ^c 13 (R)	5 (17), ^c 2 (R)	1
3	Et ₂ O ⁱ	2.83 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.59 (1.27)	60 ^e	1.57 (18)	44, 22 (R)	< 1	2, 2 (R)	0
4	Toluol	2.65 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 13	2.48 (1.27)	255 ^f	1.47 (14)	16, <i>rac</i>	< 1	5, 2 (S)	0
5	Et ₂ O	2.63 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.26 (1.27)	75 ^f	1.23 (16)	6, n.b.	2, n.b.	83, n.b.	2
6	Toluol	2.50 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 223	2.26 (1.27)	240 ^g	1.23 (13)	2, n.b.	0	92, <i>rac</i>	0
7	Et ₂ O	3.14 (S,S)- 226	2.37 (1.32)	75 ^d	1.38 (12)	50, 27 (R)	2, n.b.	20, 5 (S)	7
8	Toluol	2.57 (S,S)- 226	2.37 (1.32)	255 ^e	1.38 (12)	18, 53 (R)	1, n.b.	71, 7.5 (R)	7

a: *c* = 0.12 mol/L. *b*: Bestimmt durch GC (kalibriert). *c*: Isolierte Ausbeute; GC-Ausbeute (kalibriert) ggf. in Klammern. *d*: Gelbe, trübe RM. *e*: Gelbe, klare Lösung. *f*: Gelbliche, klare Lösung. *g*: Leichte Trübung. *h*: *c* = 0.29 mol/L. *i*: *c* = 0.11 mol/L.

2.9 ELEKTROPHILE SUBSTITUTIONEN AN LITHIIERTEN *N,N*-DIALKYL-CYCLOHEX-2-ENYLMONOTHIOCARBAMATEN

2.9.1 Deuterierungsexperimente

2.9.1.1 *rac*-*S*-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (*rac*-**200a**) und *rac*-*S*-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (*rac*-**201a**)



Der *rac*-*S*-Thiocarbamidsäureester *rac*-**196** (50 mg, 0.21 mmol) wurde gemäß der AAV 7 mit *sec*-Butyllithium (Lösung in Cyclohexan) in Gegenwart von TMEDA in Diethylether oder THF (2.5 mL) lithiiert und nachfolgend zu *rac*-*S*-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (*rac*-**200a**) und *rac*-*S*-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (*rac*-**201a**) mit MeOD (50 μ L, 1.2 mmol, 4.9 Äquiv.) und DOAc (0.26 mL, 0.26 mmol, 1.25 Äquiv.; 1.00 N Lösung in Ether) deuteriert. Die nach Standardaufarbeitung quantitativ erhaltenen Rohprodukte waren lt. DC einheitlich und zeigten auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine Verunreinigungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.9.1 zusammengefaßt.

Tabelle 2.9.1: Deuterierungen von *rac*-**196** zu *rac*-**200a** (α) und *rac*-**201a** (γ).

Eintrag	Solvens	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Produkte ^a (d-Grad [%] ^b)	
					200a	201a
1	Ether	1.33	1.25 (1.08)	45	1.95 (> 90)	1 (> 90)
2	THF	1.33	1.25 (1.08)	10	1 (> 90)	2.57 (> 90)

a: Verhältnis lt. $^1\text{H-NMR}$. *b*: D_1 -Grad lt. $^1\text{H-NMR}$; undeuterierte Verbindung nicht nachweisbar.

S-(1-Deuterocyclohex-2-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (**200a**)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 1.26 (br s, 12H, (*i*-Pr(CH₃)₂)₂); 1.53-1.85, 1.94-2.04 (je m, 3H + 3H, 4CH₂/5CH₂/6CH₂); 3.27 (br s, 2H, (*i*-PrCH)₂); 5.68 (dt, 1H, 2CH); 5.78 (dt, 1H, 3CH).

$${}^3J_{2,3} = 9.8 \text{ Hz}; {}^4J_{2,4} = 1.8 \text{ Hz}; {}^3J_{3,4} = 3.5 \text{ Hz}.$$

${}^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.9 (5CH_2); 20.6 (*i*-Pr(CH_3) $_2$); 24.8 (4CH_2); 29.9 (6CH_2); 40.3 (t, 1CD); 48.1 (*i*-PrCH); 127.2 (2CH); 130.2 (3CH); 165.3 (C=O).

$${}^1J_{\text{CD}} = 22.5 \text{ Hz}.$$

S-(3-Deuterocyclohex-1-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (**201a**)

${}^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.26 (br s, 12H, (*i*-Pr(CH_3) $_2$) $_2$); 1.53-1.85, 2.08-2.17, 2.25-2.32 (je m, 4H + 1H + 2H, 3CH/ 4CH_2 / 5CH_2 / 6CH_2); 3.27 (br s, 2H, (*i*-PrCH) $_2$); 6.11 (dt, 1H, 2CH).

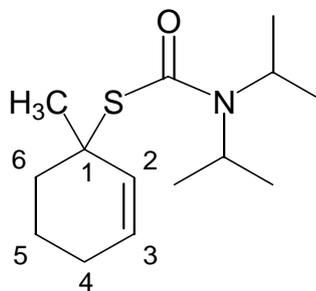
$${}^3J_{2,3} = 3.8 \text{ Hz}.$$

${}^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 20.6 (*i*-Pr(CH_3) $_2$); 21.2, 23.6 (4CH_2 / 5CH_2); 26.7 (t, 3CHD); 32.0 (6CH_2); 48.1 (*i*-PrCH); 128.5 (1C); 138.7 (2CH); 165.1 (C=O).

$${}^1J_{\text{CD}} = 19.0 \text{ Hz}.$$

2.9.2 Alkylierungen von *S*-Cyclohex-2-enyl-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (**196**)

2.9.2.1 Mit Methyljodid; *S*-(1-Methylcyclohex-2-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (**200b**)



Die Umsetzungen folgten der AAV 7, beispielhaft ist Eintrag 1 aus Tabelle 2.9.2 ausgeführt: 185 mg (0.766 mmol) Thiocarbamat *rac*-**196** wurden in 5 mL Ether gemäß der AAV 7 in Gegenwart von 116 mg (0.998 mmol, 1.30 Äquiv.) TMEDA mit 0.89 mL (0.96 mmol, 1.25 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (0.89 N Lösung in Cyclohexan) 1 h deprotoniert. Anschließend

wurde die lithiierte Spezies mit 0.51 mL (0.51 mmol, 1.5 Äquiv.) Methyljodid (1.0 N Lösung in Ether) für 15 h umgesetzt und dann bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die RM mit 0.96 mL (0.96 mmol, 1.25 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) versetzt. Nach Zugabe von 2.5 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Mischung mit $3 \times 10\text{ mL}$ EE extrahiert und nach weiterer Aufarbeitung das Rohprodukt an Kieselgel ($2 \times 22\text{ cm}$) mit E/PE 1:50 chromatographiert (Tabelle 2.9.2, Eintrag 1).

Ausbeute *rac*-**200b**: 195 mg (0.763 mmol, 100 %) farbloses Öl.

Tabelle 2.9.2: Methylierungen von **196** zu **200b**.

Eintrag	Solvens	Äquiv. TMEDA	Äquiv. <i>s</i> -BuLi (c [mol/L])	Zeit [min]	Äquiv. MeI (Zeit [h])	Ausbeuten 200b , Spezifität (S.)
1	Et ₂ O	1.30	1.25 (0.89)	60	1.5 (15)	100 %, -
2 ^a	Et ₂ O	1.76	1.54 (1.50)	60	2.0 (3)	95 % (R), 99 % S.
3 ^a	Toluol	1.83	1.52 (1.50)	120	2.0 (4)	96 % (R), 100 % S.

a: (S)-**196** mit *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % ee) wurde eingesetzt.

Tabelle 2.9.2, Eintrag 2: 59 mg (0.24 mmol) Thiocarbamat (S)-**196** mit *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % ee) wurden in 3 mL Ether der AAV 7 folgend zum optisch aktiven Thiocarbamat (R)-**200b** umgesetzt und durch Chromatographie an Kieselgel ($1.5 \times 21\text{ cm}$) mit E/PE 1:50 gereinigt. Der Enantiomerenüberschuß wurde nach Deblockierung zum korrespondierenden Thiol (R)-**188** durch GC an chiraler stationärer Phase bestimmt (Kap. 2.11.1).

Ausbeute (R)-**200b**: 59 mg (0.23 mmol, 95 %) farbloses Öl;
e.r. = 98 : 2 (96 % ee, 99 % Spezifität).

t_{R} **188** (DEX β -225, $65\text{ }^{\circ}\text{C}$) = 19.5 / 21.6 min [(S) vor (R)];

(R)-**200b**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +164$ (c = 1.84, CHCl_3 , bei *e.r.* = 98 : 2 (96 % ee));
 $[\alpha]_{578}^{20} = +173$; $[\alpha]_{546}^{20} = +200$; $[\alpha]_{436}^{20} = +378$; $[\alpha]_{365}^{20} = +686$.

Tabelle 2.9.2, Eintrag 3: 57 mg (0.24 mmol) Thiocarbamat (S)-**196** mit *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % ee) wurden in 3 mL Toluol der AAV 7 folgend umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel ($1.5 \times 19\text{ cm}$) mit E/PE 1:5 wurde die optische Reinheit des Thiocarbamates (R)-**200b** bestimmt.

Ausbeute (R)-**200b**: 58 mg (0.23 mmol, 96 %) farbloses Öl;
97 % *op* (\triangleq *e.r.* = 98.5 : 1.5 (97 % ee, 100 % Spezifität)).

$[\alpha]_D^{20}$ (*R*)-**200b** = +166 (c = 1.84, CHCl₃);
 $[\alpha]_{578}^{20}$ = +175; $[\alpha]_{546}^{20}$ = +202; $[\alpha]_{436}^{20}$ = +383; $[\alpha]_{365}^{20}$ = +694.

R_F = 0.44 (E/PE = 1:10).

t_R (HP 1) = 14.5 min; t_R (HP 1701) = 17.9 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.24 (br d, 12H, (*i*-Pr(CH₃)₂)₂); 1.64 (s, 3H, 1-CH₃); 1.54-1.68 (m, 2H, 5CHH'/6CHH'); 1.75-2.10 (m, 3H, 4CH₂/5CHH'); 2.27-2.38 (m, 1H, 6CHH'); 3.77 (br s, 2H, (*i*-PrCH)₂); 5.64 (dt, 1H, 3CH); 5.80 (dm, 1H, 2CH).

³J_{2,3} = 10.0 Hz; ³J_{3,4} = 3.6 Hz; ³J_{*i*-PrCH,*i*-Pr(Me)₂} = 6.3 Hz.

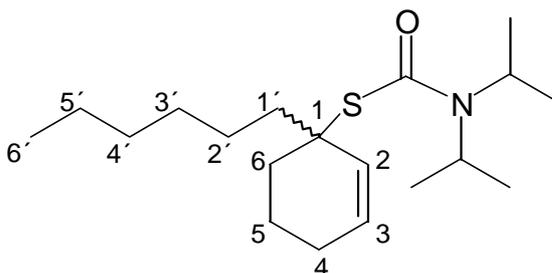
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 19.4 (5CH₂); 20.7 ((*i*-Pr(CH₃)₂)₂); 24.9 (4CH₂); 28.9 (1-CH₃); 35.5 (6CH₂); 48.0 ((*i*-PrCH)₂); 50.3 (1C); 128.0 (3CH); 132.8 (2CH); 165.6 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3022 w, v (C-H_{vinyl}); 2998 m, 2970 s, 2931 s, v (CH₃/CH₂); 2868 m, 2834 w, v (CH); 1649 s, v (C=O_{Amid 1}); 1455 m, 1445 m, δ (CH₂); 1420 m; 1366 m, δ_{sym} (CH₃); 1277 s; 1261 m; 1214 m; 1173 w; 1150 w; 1135 w; 1114 w; 1092 w; 1036 m; 915 w; 869 w; 819 m; 731 w, δ (RHC=CHR_{cis}); 668 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 255 (10) [M⁺]; 162 (38) [HS(COH)N-*i*-Pr₂⁺]; 128 (26) [{M – CON-*i*-Pr₂}⁺]; 118 (19); 95 (100) [{M – S(CO)N-*i*-Pr₂}⁺]; 86 (60); 79 (25) [{M – HSCON-*i*-Pr₂ – CH₃}⁺]; 77 (17) [Ph⁺]; 70 (13); 67 (33); 58 (38); 55 (15).

Elementaranalyse:	ber.	C 65.83	H 9.87	N 5.48
C ₁₄ H ₂₅ NOS (M = 255.42 g/mol)	gef.	C 65.91	H 9.72	N 5.63.

2.9.2.2 Mit Hexyliodid; *rac*-*S*-(1-Hexylcyclohex-2-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbat (*rac*-**200c**)



Analog zur AAV 7 wurden in Gegenwart von 445 mg (3.83 mmol, 1.42 Äquiv.) TMEDA 650 mg (2.69 mmol) Thiocarbamat *rac*-**196** in 18 mL Ether mit 3.00 mL (3.48 mmol, 1.29 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.16 N Lösung in Cyclohexan) 1 h deprotoniert. 1.03 g (4.85 mmol, 1.80 Äquiv.) Hexyliodid wurden injiziert und die zähe RM kräftig von Hand durchgeschüttelt. Nach 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die RM binnen einer Stunde auf RT erwärmen gelassen, wobei die Konsistenz der RM wieder deutlich dünnflüssiger wurde. Nach dem Zusatz von 10 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit $3 \times 50\text{ mL}$ EE extrahiert und nach weiterer Aufarbeitung das Rohprodukt an Kieselgel ($3 \times 30\text{ cm}$) mit PE \rightarrow E/PE 1:20 gereinigt.

Ausbeute *rac*-**200c**: 720 mg (2.21 mmol, 82 %) farbloses viskoses Öl.

$R_F = 0.60$ (E/PE = 1:10).

t_R (HP 5) = 18.4 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.80-0.87 (m, 3H, $6'\text{CH}_3$); 1.01-1.46, 1.24 (m & br s, 20H, $2'\text{CH}_2/3'\text{CH}_2/4'\text{CH}_2/5'\text{CH}_2$ & (*i*-Pr(CH_3) $_2$)); 1.55-1.72 (m, 2H, $5\text{CHH}'/6\text{CHH}'$); 1.80-2.09 (m, 5H, $1'\text{CH}_2/4\text{CH}_2/5\text{CHH}'$); 2.18-2.28 (m, 1H, $6\text{CHH}'$); 3.80 (br s, 2H, (*i*-PrCH) $_2$); 5.67-5.74 (m, 1H, 3CH); 5.80 (d, 1H, 2CH).

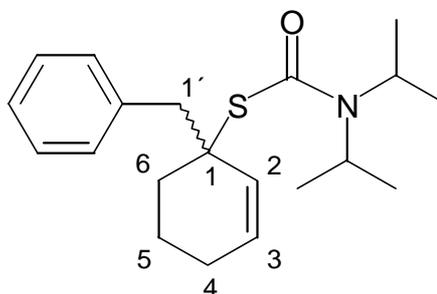
$^3J_{2,3} = 10.1\text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 14.0 ($6'\text{CH}_3$); 19.3 (5CH_2); 20.7 ((*i*-Pr(CH_3) $_2$)); 22.6, 24.7, 25.0, 29.6, 31.8 ($4\text{CH}_2/2'\text{CH}_2/3'\text{CH}_2/4'\text{CH}_2/5'\text{CH}_2$); 33.0, 39.6 ($1'\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 48.0 ((*i*-PrCH) $_2$); 54.4 (1C); 128.6 (3CH); 131.5 (2CH); 165.7 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3024 m, ν (C-H_{vinyl}); 2966 s, 2930 s, ν (CH_3/CH_2); 2858 s, ν (C-H); 1649 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1461 s, 1452 m, δ (CH_2/CH_3); 1418 s; 1376 s, 1368 s, δ_{sym} (CH_3); 1336 w; 1276 s; 1212 m; 1164 m; 1149 m; 1135 m; 1112 m; 1036 s; 911 w; 884 w; 874 w; 819 s; 732 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 668 m; 626 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 325 (33) [M^+]; 197 (4) [$\{\text{M} - \text{CON-}i\text{-Pr}_2\}^+$]; 165 (81) [$\{\text{M} - \text{SCON-}i\text{-Pr}_2\}^+$]; 162 (100) [$\text{HS}(\text{COH})\text{N-}i\text{-Pr}_2^+$]; 160 (43) [$\text{SCON-}i\text{-Pr}_2^+$]; 128 (42) [$\text{CON-}i\text{-Pr}_2^+$]; 118 (24); 119 (13); 96 (31); 86 (63); 81 (90) [Cyclohexenyl $^+$]; 79 (23) [$\{\text{M} - \text{Hexyl} - \text{HSCON-}i\text{-Pr}_2\}^+$]; 67 (33); 58 (27).

Elementaranalyse:	ber.	C 70.10	H 10.84	N 4.30
$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NOS}$ (M = 325.56 g/mol)	gef.	C 70.03	H 10.88	N 4.18.

2.9.2.3 Mit Benzylbromid; *rac*-*S*-(1-Benzylcyclohex-2-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (*rac*-**200d**)

Der AAV 7 folgend wurden 500 mg (2.07 mmol) Thiocarbamat *rac*-**196** in 10 mL Ether in Gegenwart von 371 mg (3.19 mmol, 1.54 Äquiv.) TMEDA mit 1.71 mL (2.91 mmol, 1.40 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.70 N Lösung in Cyclohexan) 1 h lithiiert und anschließend mit 540 mg (3.16 mmol, 1.53 Äquiv.) Benzylbromid, gelöst in 2 mL Ether, für 13 h zur Reaktion gebracht. 2.90 mL (2.90 mmol, 1.40 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) wurden der RM bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugesetzt und mit 5 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und $3 \times 10\text{ mL}$ EE gemäß der AAV 7 weiter verfahren. Abschließende Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel ($2 \times 38\text{ cm}$) mit E/PE 1:50 \rightarrow 1:20 führte zum einheitlichen Substitutionsprodukt *rac*-**200d**.

Ausbeute *rac*-**200d**: 535 mg (1.61 mmol, 78 %) farbloser Feststoff; Smp. = $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ (E/PE).

$R_F = 0.47$ (E/PE = 1:10).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.30 (br s, 12H, (*i*-Pr(CH_3) $_2$) $_2$); 1.61-1.69 (m, 1H, 5CHH'); 1.76 (ψ -t, 6CHH'); 1.84-2.08 (m, 3H, 4CH $_2$ /5CHH'); 2.25 (dd, 1H, 6CHH'); 3.34 (d, 1H, 1'CHH'); 3.41 (d, 1H, 1'CHH'); 3.56/4.06 (br s, 2H, (*i*-PrCH) $_2$); 5.77 (d ψ -t, 1H, 3CH); 5.95 (d, 1H, 2CH); 7.18-7.27 (m, 5H, PhCH).

$^2J_{1,1'} = 13.4\text{ Hz}$; $^3J_{2,3} = 10.2\text{ Hz}$; $^3J_{3,4} = 3.2\text{ Hz}$; $^2J_{6\text{CHH}',6\text{CHH}'} = 13.9\text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.0 (5CH $_2$); 20.7 ((*i*-Pr(CH_3) $_2$) $_2$); 24.9 (4CH $_2$); 33.2 (6CH $_2$); 44.8 (1'CH $_2$); 48.1 ((*i*-PrCH) $_2$); 54.3 (1C); 126.1 (3CH); 127.4 (*o*-PhCH); 129.0 (3CH); 130.9 (2CH); 131.1 (*m*-PhCH); 138.1 (PhC); 166.0 (C=O).

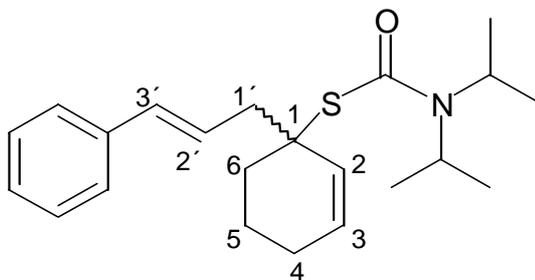
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3084 w, 3061 w, 3028 m, ν (C-H $_{\text{vinyl}}$); 2972 s, 2932 s, ν (CH $_3$ /CH $_2$); 2868 m, 2834 w, ν (CH); 1649 s, 1634 s, ν (C=O $_{\text{Amid 1}}$); 1494 w; 1452 m, δ (CH $_2$); 1420 s; 1369 m,

δ_{sym} (CH₃); 1278 s; 1211 m; 1150 m; 1113 w; 1036 s; 820 m; 731 m, 703 m, δ_{oop} (C₆H₅); 703 m; 669 w; 626 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 331 (46) [M⁺]; 240 (6) [{M – Bn}⁺]; 203 (3) [{M – CON-*i*-Pr₂}⁺]; 171 (68) [{M – SCON-*i*-Pr₂}⁺]; 170 (53) [{M – HSCON-*i*-Pr₂}⁺]; 128 (100) [CON-*i*-Pr₂⁺]; 91 (85) [C₇H₇⁺ (Tropylium)]; 86 (90); 79 (20) [{M – HSCON-*i*-Pr₂ – Bn}⁺]; 77 (8) [Ph⁺].

Elementaranalyse:	ber.	C 72.46	H 8.82	N 4.22
C ₃₀ H ₂₉ NOS (M = 331.52 g/mol)	gef.	C 72.24	H 8.93	N 3.99.

2.9.2.4 Mit Cinnamylbromid; *rac*-*S*-[1-(3-Phenylprop-2-enyl)-cyclohex-2-enyl]-*N,N*-diisopropylmonothiocarbat (*rac*-**200e**)



Analog zur AAV 7 wurden 242 mg (1.00 mmol) Thiocarbamat *rac*-**196** in 8 mL Ether in Gegenwart von 155 mg (1.33 mmol, 1.33 Äquiv.) TMEDA mit 0.87 mL (1.31 mmol, 1.31 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.50 N Lösung in Cyclohexan) 45 min deprotoniert. Eine Lösung von 335 mg (1.70 mmol, 1.70 Äquiv.) Cinnamylbromid in 1 mL Ether wurde injiziert und nach 2 h bei –78 °C die RM binnen 30 min auf –40 °C aufwärmen gelassen. Bei dieser Temperatur wurden 1.0 mL Methanol und 0.1 mL ges. NH₄Cl-Lsg. zugefügt und die RM auf RT auftauen gelassen. Zur Aufarbeitung wurden der RM 50 mL EE zugefügt, mit MgSO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt *rac*-**200e** wurde durch Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (2 × 34 cm) mit E/PE 1:20 → 1:5 gewonnen.

Ausbeute *rac*-**200e**: 320 mg (0.895 mmol, 90 %) weißer Feststoff; Smp. = 83 °C (E/PE).

R_F = 0.44 (E/PE = 1:10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.26 (br s, 12H, (*i*-Pr(CH₃)₂)₂); 1.62-1.80 (m, 2H, 5CHH'/6CHH'); 1.85-2.12 (m, 3H, 4CH₂/5CHH'); 2.27-2.36 (m, 1H, 6CHH'); 2.93 (ddd, 1H, 1'CHH'); 3.02 (ddd, 1H, 1'CHH'); 3.80 (br s, 2H, (*i*-Pr(CH))₂); 5.80 (ddd, 1H, 3CH); 5.94 (d,

1H, 2CH); 6.28 (ddd, 1H, 2'CH); 6.43 (d, 1H, 3'CH); 7.17 (tt, 1H, *p*-PhCH); 7.24-7.30 (m, 2H, *m*-PhCH); 7.32-7.36 (m, 1H, *o*-PhCH).

$^2J_{1'CHH',1'CHH'} = 14.0$ Hz; $^3J_{1'CHH',2'} = 7.6$ Hz; $^3J_{1'CHH',2'} = 6.8$ Hz; $^4J_{1'CHH',3'} = 0.9$ Hz; $^4J_{1'CHH',3'} = 1.1$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^3J_{2',3'} = 15.9$ Hz; $^3J_{3,4CHH'} = 4.4$ Hz; $^3J_{3,4CHH'} = 2.5$ Hz; $^3J_{p-Ph,m-Ph} = 7.1$ Hz; $^4J_{p-Ph,o-Ph} = 1.5$ Hz.

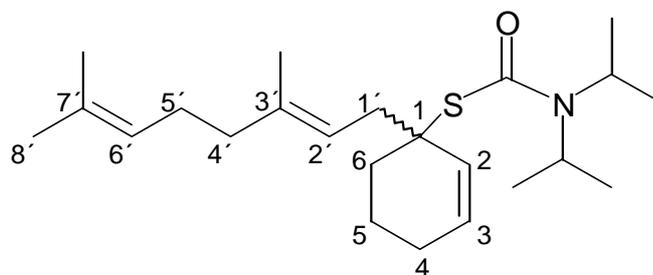
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 19.0 (5CH₂); 20.7 ((*i*-Pr(CH₃)₂)₂); 24.9 (4CH₂); 33.1 (6CH₂); 43.0 (1'CH₂); 48.1 ((*i*-PrCH)₂); 55.8 (1C); 126.1 (*m*-PhCH); 126.8 (2'CH); 126.9 (*p*-PhCH); 128.4 (*o*-PhCH); 129.3 (3CH); 130.8 (2CH); 132.4 (3'CH); 137.9 (PhC); 165.5 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3081 w, 3058 w, 3026 m, v (C-H_{vinyl}); 2997 m, 2971 s, 2932 s, v (CH₂/CH₃); 2873 m, 2834 w, v (CH); 1646 s, v (C=O_{Amid 1}); 1599 m, v (C=C); 1495 w; 1448 s, δ (CH₂); 1420 s; 1376 s, 1369 s, δ_{sym} (CH₃); 1336 w; 1278 s; 1211 s; 1173 w; 1150 m; 1112 m; 1036 s; 966 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 911 m; 874 w; 819 s; 747 s, 695 s, δ_{oop} (C₆H₅); 668 m; 626 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 357 (3) [M⁺]; 196 (100) [{M – SCON-*i*-Pr₂}⁺]; 168 (14); 128 (57) [CON-*i*-Pr₂⁺]; 117 (19) [PhCH=CHCH₂⁺]; 115 (13); 128 (57) [CON-*i*-Pr₂⁺]; 91 (23) [C₇H₇⁺ (Tropylium)]; 86 (67).

Elementaranalyse:	ber.	C 73.90	H 8.74	N 3.92
C ₂₂ H ₃₁ NOS (M = 357.56 g/mol)	gef.	C 73.79	H 8.72	N 3.86.

2.9.2.5 Mit Geranyl bromid; *rac*-*S*-[1-(3,7-Dimethylocta-2,6-dienyl)-cyclohex-2-enyl]-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (*rac*-**200f**)



Analog zur AAV 7 wurden 242 mg (1.00 mmol) Thiocarbamat *rac*-**196** in 7 mL Ether gelöst, mit 160 mg (1.38 mmol, 1.38 Äquiv.) TMEDA versetzt und mit 0.87 mL (1.31 mmol, 1.31 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.50 N Lösung in Cyclohexan) 45 min lithiiert. Anschließend

wurde die anionische Spezies mit 326 mg (1.50 mmol, 1.50 Äquiv.) Geranyl bromid, gelöst in 1 mL Ether, für 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt und die RM dann binnen 30 min auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen gelassen. Bei dieser Temperatur wurden 1.0 mL Methanol und 0.1 mL ges. NH_4Cl -Lsg. zugefügt. Nach weiterem Erwärmen der RM auf RT wurden 50 mL EE und MgSO_4 hinzugefügt, vom Trockenmittel abgetrennt und nach dem Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer über Kieselgel ($2 \times 34\text{ cm}$) mit E/PE 1:50 \rightarrow 1:20 chromatographiert.

Ausbeute *rac*-**200f**: 220 mg (0.583 mmol, 58 %) viskoses farbloses Öl.

$R_F = 0.56$ (E/PE = 1:10).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.24 (br d, 12H, (*i*-Pr(CH_3) $_2$) $_2$); 1.57 ($7'$ - CH_3 $_{\{\text{cis}\}}$); 1.60 ($3'$ - CH_3); 1.65 (s, 3H, $8'$ - CH_3 $_{\{\text{trans}\}}$); 1.62-1.73, 1.80-2.11 (m, 2H + 7H, $4\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CHH}'/4'\text{CH}_2/5'\text{CH}_2$); 2.16-2.26 (m, 1H, $6\text{CHH}'$); 2.70 (dd, 1H, $1'\text{CHH}'$); 2.77 (dd, 1H, $1'\text{CHH}'$); 3.62/3.95 (je br s, 2H, (*i*-PrCH) $_2$); 5.72 (tm, 1H, $6'\text{CH}$); 5.21 (tq, 1H, $2'\text{CH}$); 5.72 (ddd, 1H, 3CH); 5.88 (d, 1H, 2CH).

$^2J_{1'\text{CHH}',1'\text{CHH}'} = 14.6\text{ Hz}$; $^3J_{1'\text{CHH}',2'}$ = 6.9 Hz; $^3J_{1'\text{CHH}',2'}$ = 8.0 Hz; $^3J_{2,3}$ = 10.1 Hz; $^4J_{2',3'-\text{Me}}$ = 1.2 Hz; $^3J_{3,4\text{CHH}'}$ = 4.3 Hz; $^3J_{3,4\text{CHH}'}$ = 2.6 Hz; $^4J_{6',8'}$ = 1.1 Hz; $^3J_{i-\text{PrCH},i-\text{Pr}(\text{Me})_2}$ = 6.2 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 16.4 ($3'$ - CH_3); 17.6 ($7'$ - CH_3 $_{\{\text{cis}\}}$); 19.2 (5CH_2); 20.7 ((*i*-Pr(CH_3) $_2$) $_2$); 25.0 (4CH_2), 25.7 ($8'$ - CH_3 $_{\{\text{trans}\}}$); 26.7 ($4'\text{CH}_2$); 33.0 (6CH_2); 37.8 ($1'\text{CH}_2$); 40.0 ($5'\text{CH}_2$); 48.0 ((*i*-PrCH) $_2$); 54.3 (1C); 120.6 ($2'\text{CH}$); 124.5 ($6'\text{CH}$); 128.6 (3CH); 131.1 ($3'\text{C}$); 131.5 (2CH); 137.1 ($7'\text{C}$); 165.8 (C=O).

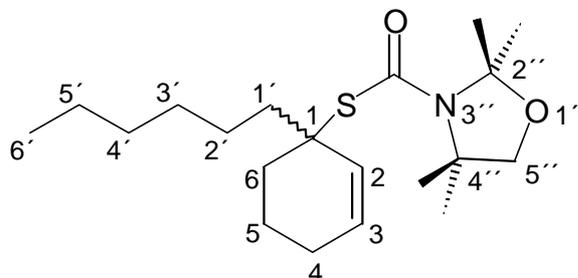
IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3022 m, v (C-H $_{\text{vinyl}}$); 2970 s, 2930 s, 2875 s, v (CH_3/CH_2); 1647 s, v (C=O $_{\text{Amid 1}}$); 1449 s, 1420 s, δ (CH_2/CH_3); 1376 s, 1368 s, δ_{sym} (CH_3); 1276 s; 1212 s; 1164 m; 1150 s; 1135 m; 1112 s; 1036 s; 953 w; 911 w; 820 s, δ (RR' $\text{C}=\text{CHR}$); 732 m; 668 m; 626 m.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 377 (2) [M^+]; 240 (6) [$\{\text{M} - \text{Geranyl}\}^+$]; 216 (49) [$\{\text{M} - \text{HSCON-}i\text{-Pr}_2\}^+$]; 160 (7) [$\text{SCHON-}i\text{-Pr}_2^+$]; 147 (100); 128 (76) [$\{\text{M} - \text{CON-}i\text{-Pr}_2\}^+$]; 105 (22); 86 (58); 81 (39) [Cyclohexenyl^+]; 69 (76) [$\text{Me}_2\text{CCHCH}_2^+$].

Elementaranalyse:	ber.	C 73.15	H 10.41	N 3.71
$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NOS}$ (M = 377.63 g/mol)	gef.	C 73.00	H 10.40	N 3.82.

2.9.3 Alkylierungen von *rac*-*S*-(Cyclohex-2-enyl)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (*rac*-**198**)

2.9.3.1 Mit Hexyliodid; *rac*-*S*-(1-Hexylcyclohex-2-enyl)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (*rac*-**202c**)



Analog zur AAV 7 wurden 528 mg (1.96 mmol) Thiocarbamat *rac*-**198** mit 2.53 mL (2.93 mmol, 1.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.16 N Lösung in Cyclohexan) in Gegenwart von 339 mg (2.92 mmol, 1.49 Äquiv.) TMEDA in 20 mL Ether deprotoniert. Nach 1 h wurden 893 mg (4.21 mmol, 2.15 Äquiv.) Hexyliodid zugesetzt und die RM binnen 3 h langsam auf 0 °C auftauen gelassen. Anschließend wurden 2.94 mL (2.94 mmol, 1.50 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) injiziert und nach weiteren 5 min 8 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hinzugefügt. Nach wäßriger Standardaufarbeitung (3 × 20 mL EE) lieferte Chromatographie an Kieselgel (2.5 × 35 cm) mit E/PE 1:20 das Produkt *rac*-**202c**.

Ausbeute *rac*-**202c**: 468 mg (1.32 mmol, 68 %) farbloses Öl.

$R_F = 0.24$ (E/PE = 1:20).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.81-0.89 (m, 3H, 6'CH₃); 1.21-1.43 (m, 8H, 2'CH₂/3'CH₂/4'CH₂/5'CH₂); 1.47/1.48 (je s, 6H, (4''-CH₃)₂); 1.60/1.61 (je s, 6H, (2''-CH₃)₂); 1.62-1.73 (m, 2H, 5CHH'/6CHH'); 1.81-2.11 (m, 5H, 1'CH₂/4CH₂/5CHH'); 2.20-2.29 (m, 1H, 6CHH'); 1.69 (s, 2H, 5'CH₂); 5.73 (ddd, 1H, 3CH); 5.80 (d, 1H, 2CH).

³J_{2,3} = 10.1 Hz; ³J_{3,4CHH'} = 4.2 Hz; ³J_{3,4CHH'} = 2.3 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 14.0 (6'CH₃); 19.3 (5CH₂); 22.6, 24.78, 24.84 (nCH₂);* 24.97/25.05 ((4''-CH₃)₂); 25.9/26.0 ((2''-CH₃)₂); 29.6, 31.8 (4CH₂/2'CH₂/3'CH₂/4'CH₂/5'CH₂);* 33.2, 39.9 (1'CH₂/6CH₂); 55.3 (1C); 60.9 (4''C); 76.8 (5''CH₂); 97.4 (2''C); 129.0 (3CH); 131.3 (2CH); 164.0 (C=O).

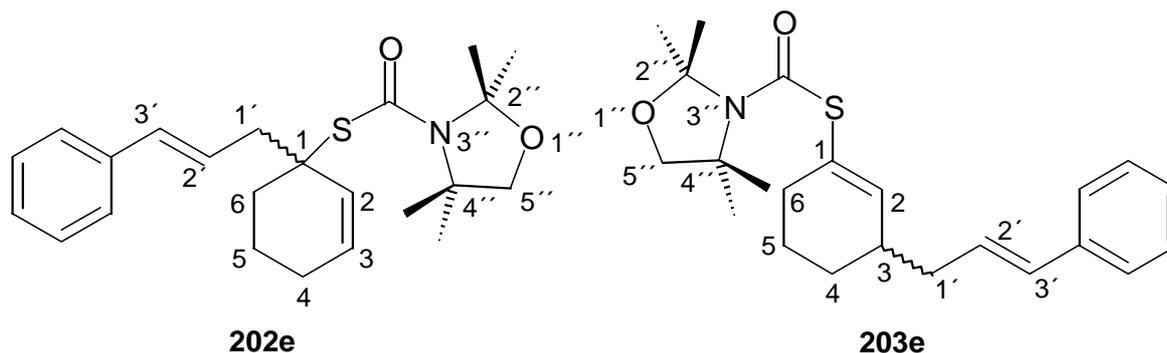
* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2958 s, 2931 s, v (CH₂/CH₃); 2862 s, v(C-H); 1627 s, v (C=O_{Amid 1}); 1456 m, δ (CH₂); 1369 m, δ_{sym} (CH₃); 1335 s; 1312 s; 1266 m; 1246 m; 1230 w; 1204 m; 1153 w; 1084 s; 1064 s; 1025 w; 921 w; 860 w; 801 w; 793 m, δ (RHC=CHR_{cis}); 730w; 664 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 353 (10) [M⁺]; 190 (33) [{HSCby + H}⁺]; 165 (74) [{M – SCby}⁺]; 156 (13) [Cby⁺]; 132 (16); 110 (23); 95 (33); 81 (100) [Cyclohexen⁺]; 67 (34); 59 (48); 55 (31).

Elementaranalyse:	ber.	C 67.94	H 9.98	N 3.96
C ₂₀ H ₃₅ NO ₂ S (M = 353.57 g/mol)	gef.	C 67.78	H 10.04	N 3.89.

2.9.3.2 Mit Cinnamylbromid; *rac*-*S*-[1-(3-Phenylprop-2-enyl)-cyclohex-2-enyl]-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (*rac*-**202e**) und *rac*-*S*-[3-(3-Phenylprop-2-enyl)-cyclohex-1-enyl]-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (*rac*-**203e**)



Analog zur AAV 7 wurden 507 mg (1.88 mmol) Thiocarbamat *rac*-**198** in 20 mL Ether in Gegenwart von 323 mg (2.78 mmol, 1.48 Äquiv.) TMEDA mit 2.43 mL (2.82 mmol, 1.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.16 N Lösung in Cyclohexan) für 1 h lithiiert. 741 mg (3.76 mmol, 2.00 Äquiv.) Cinnamylbromid wurden als Lösung in Ether hinzugefügt und die RM binnen 3 h langsam auf 0 °C auftauen gelassen. 2.82 mL (2.82 mmol, 1.50 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) wurden injiziert, gefolgt von 8 mL ges. NaHCO₃-Lsg. nach weiteren 5 min. Nach weiterer Standardaufarbeitung (3 × 10 mL EE) wurden die Produkte *rac*-**202e** und *rac*-**203e** durch Chromatographie an Kieselgel (2.5 × 35 cm) mit E/PE 1:20 → 1:5 getrennt.

Ausbeute *rac*-**202e** (α): 469 mg (1.22 mmol, 65 %) farbloses zähes Harz.

Ausbeute *rac*-**203e** (γ): 119 mg (0.309 mmol, 16 %) zähe Masse; Smp. = 61 °C (E/PE).

S-[1-(3-Phenylprop-2-enyl)-cyclohex-2-enyl]-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (202e)

$R_F = 0.24$ (E/PE = 1:10).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.47 (s, 6H, (4''-CH₃)₂); 1.63 (s, 6H, (2''-CH₃)₂); 1.65-1.81 (m, 2H, 5CHH'/6CHH'); 1.83-2.14 (m, 3H, 4CH₂/5CHH'); 2.82-2.38 (m, 1H, 6CHH'); 2.91 (ddd, 1H, 1'CHH'); 3.03 (ddd, 1H, 1'CHH'); 3.69 (s, 2H, 5''CH₂); 5.81 (ddd, 1H, 3CH); 5.92 (d, 1H, 2CH); 6.28 (d ψ -t, 1H, 2'CH); 6.42 (d, 1H 3'CH); 7.18 (tt, 1H, *p*-PhCH); 7.24-7.35 (m, 3H, *m*-PhCH/*o*-PhCH).

$^2J_{1'\text{CHH}',1'\text{CHH}'} = 14.1$ Hz; $^3J_{1'\text{CHH}',2'}$ = 7.5 Hz; $^3J_{1'\text{CHH}',2'}$ = 6.8 Hz; $^4J_{1'\text{CHH}',3'}$ = 0.9 Hz; $^4J_{1'\text{CHH}',3'}$ = 1.0 Hz; $^3J_{2,3}$ = 10.2 Hz; $^3J_{2',3'}$ = 15.8 Hz; $^3J_{3,4\text{CHH}'}$ = 4.4 Hz; $^3J_{3,4\text{CHH}'}$ = 2.3 Hz; $^3J_{p\text{-Ph},m\text{-Ph}}$ = 7.1 Hz; $^4J_{p\text{-Ph},o\text{-Ph}}$ = 1.5 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.0 (5CH₂); 24.8/25.0 ((4''-CH₃)₂); 24.9 (4CH₂); 25.8/26.0 ((2''-CH₃)₂); 33.3 (6CH₂); 43.2 (1'CH₂); 54.9 (1C); 60.9 (4''C); 76.7 (5''CH₂); 97.3 (2''C); 126.0 (*m*-PhCH); 126.4 (2'CH); 126.9 (*p*-PhCH); 128.4 (*o*-PhCH); 129.6 (3CH); 130.5 (2CH); 132.6 (3'CH); 137.7 (PhC); 163.7 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3083 w, 3059 w, 3027 m, v (C-H_{vinyl}); 2981 s, 2934 s, 2869 s, v (CH₂/CH₃); 2835 m, v (C-H); 1624 s, v (C=O_{Amid 1}); 1495 w, v (C=C_{Ph}); 1446 m, δ (CH₂); 1420 s; 1369 m, δ_{sym} (CH₃); 1336 s; 1312 s; 1266 s; 1246 s; 1231 m; 1203 s; 1153 m; 1082 m; 1064 m; 1025 w; 966 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 921 m; 884 w; 826 m; 793 m; 733 m, 694 m, δ_{oop} (C₆H₅); 664 w; 652 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 385 (3) [M⁺]; 197 (58) [{M - SCby}⁺]; 196 (100) [{M - HSCby}⁺]; 156 (66) [Cby⁺]; 117 (35) [PhCH=CHCH₂⁺]; 98 (43); 91 (41) [C₇H₇⁺ (Tropylium)]; 59 (95) [CH₃COHCH₃⁺]; 55 (38).

Elementaranalyse:	ber.	C 71.65	H 8.10	N 3.63
C ₂₃ H ₃₁ NO ₂ S (M = 385.56 g/mol)	gef.	C 71.75	H 8.43	N 3.68.

S-[3-(3-Phenylprop-2-enyl)-cyclohex-1-enyl]-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-oxazolidin-3-thiocarboxylat (203e)

$R_F = 0.11$ (E/PE = 1:10).

t_R (HP 5) = 24.1 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.23-1.37 (m, 1H, CyCH_2);* 1.50/1.51 (je s, 6H, $(4''\text{-CH}_3)_2$); 1.64 (s, 6H, $(2''\text{-CH}_3)_2$); 1.67-1.89, 2.17-2.51 (je m, 3H + 5H, $3\text{CH}/4\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2/1'\text{CH}_2$);* 3.74 (s, 2H, $5''\text{CH}_2$); 6.12 (br s, 1H, 2CH); 6.20 (dt, 1H, $2'\text{CH}$); 6.41 (d, 1H, $3'\text{CH}$); 7.18 (tt, 1H, $p\text{-PhCH}$); 7.24-7.38 (m, 3H, $m\text{-PhCH}/o\text{-PhCH}$).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

$^3J_{1',2'} = 7.1 \text{ Hz}$; $^3J_{2',3'} = 15.8 \text{ Hz}$; $^3J_{p\text{-Ph},m\text{-Ph}} = 7.1 \text{ Hz}$; $^4J_{p\text{-Ph},o\text{-Ph}} = 1.5 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.5 (5CH_2);* 24.8/24.9 ($(4''\text{-CH}_3)_2$); 25.8 ($(2''\text{-CH}_3)_2$); 27.9, 32.9, 37.7, 39.1 ($3\text{CH}/4\text{CH}_2/6\text{CH}_2/1'\text{CH}_2$);* 61.0 ($4''\text{C}$); 67.8 ($5''\text{CH}_2$); 97.6 ($2''\text{C}$); 126.0 ($m\text{-PhCH}$); 126.9 ($p\text{-PhCH}$); 128.5 ($o\text{-PhCH}$); 128.8 (1C); 131.6 ($3'\text{CH}$); 137.7 (PhC); 142.3 (2CH); 163.0 (C=O).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

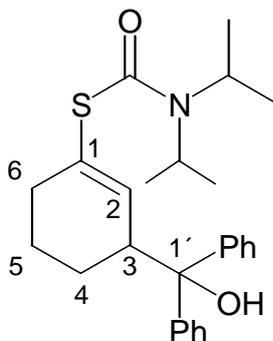
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3028 m, v ($\text{C-H}_{\text{vinyl}}$); 2991 s, 2981 s, 2935 s, 2875 s, v (CH_2/CH_3); 2839 m, v (C-H); 1641 s, 1625 s, v ($\text{C=O}_{\text{Amid 1}}$); 1589 w, v (C=C); 1489 w; 1461 m, 1450 m, δ (CH_2/CH_3); 1369 s, 1361 s, 1354 s, δ_{sym} (CH_3); 1326 s; 1313 s; 1263 s; 1248 s; 1202 s; 1151 m; 964 m, δ_{oop} ($\text{RHC=CHR}_{\text{trans}}$); 923 s; 751 m, 698 m, δ (C_6H_5).

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 385 (9) [M^+]; 268 (9) [$\{\text{M} - \text{PhCH=CHCH}_2\}^+$]; 156 (83) [Cby^+]; 117 (16) [PhCH=CHCH_2^+]; 98 (57); 91 (7) [C_7H_7^+ (Tropylium)]; 84 (14); 59 (100) [$\text{CH}_3\text{COHCH}_3^+$]; 55 (48).

Elementaranalyse:	ber.	C 71.65	H 8.10	N 3.63
$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$ (M = 385.56 g/mol)	gef.	C 71.50	H 8.23	N 3.54.

2.9.4 Addition von Carbonylverbindungen an *S*-(Cyclohex-2-enyl)-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (**196**)

2.9.4.1 Von Benzophenon; *S*-[3-(1-Hydroxy-1-phenylbenzyl)-cyclohex-1-enyl]-*N,N*-diisopropylmonothiocarbamat (**212d**)



50 mg (0.21 mmol) Thiocarbamat *rac*-**196** wurden in 2.5 mL Ether gemäß der AAV 7 in Gegenwart von 61 mg (0.53 mmol, 2.6 Äquiv.) TMEDA mit 0.41 mL (0.52 mmol, 2.5 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.26 N Lösung in Cyclohexan) 1 h deprotoniert. Anschließend wurden 191 mg (1.05 mmol, 5.1 Äquiv.) Benzophenon, gelöst in 1 mL Ether, zugesetzt und die RM nach 15 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 0.52 mL (0.52 mmol, 2.5 Äquiv.) Essigsäure (1.00 N Lösung in Ether) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ neutralisiert. Nach weiterer Aufarbeitung mit 2.5 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und $3 \times 10\text{ mL}$ EE wurde das Addukt **212d** durch Chromatographie an Kieselgel ($1.5 \times 36\text{ cm}$) mit E/PE 1:20 \rightarrow 1:10 isoliert.

Ausbeute *rac*-**212d**: 68 mg (0.16 mmol, 78 %) farbloser Feststoff; Smp. = $172\text{ }^{\circ}\text{C}$ (E/PE).

Analog wurden 50 mg (0.21 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**196** mit *e.r.* = 98 : 2 (96 % *ee*) in Gegenwart von 62 mg (0.53 mmol, 2.6 Äquiv.) TMEDA in 2.5 mL THF mit 0.41 mL (0.52 mmol, 2.5 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.26 N Lösung in Cyclohexan) 60 min deprotoniert und mit 228 mg (1.25 mmol, 5.0 Äquiv.) Benzophenon, gelöst mit 1 mL THF, für 16 h zur Reaktion gebracht. Nach wäßriger Standardaufarbeitung (s.o.) wurde das Addukt (*S*)-**212d** durch Chromatographie an Kieselgel ($2 \times 25\text{ cm}$) mit E/PE 1:20 \rightarrow 1:10 gereinigt.

Ausbeute (*-*)-**212d**: 66 mg (0.16 mmol, 75 %) farbloser Feststoff; Smp. = $147\text{ }^{\circ}\text{C}$ (E/PE).

e.r. n.b.

$[\alpha]_D^{20} = -46.5$ ($c = 3.41$, CHCl_3 ; *e.r.* n.b.);

$[\alpha]_{578}^{20} = -48.8$; $[\alpha]_{546}^{20} = -56.2$ $[\alpha]_{436}^{20} = -104$; $[\alpha]_{365}^{20} = -186$.

$R_F = 0.38$ (E/PE = 1:5).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.26 (br s, 12H, $(i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2)_2$); 1.40-1.67, 1.78-1.90, 2.12-2.28 (je m, 3H + 1H + 2H, $4\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 3.48 (br s, 1H, $i\text{-PrCH}$); 3.61-3.72 (m, 1H, 3CH); 3.96 (br s, 1H, $i\text{-PrCH}'$); 4.12 (s, 1H, OH); 5.82 (br s, 1H, 2CH); 7.12 (tt, 1H, $p\text{-PhCH}$); 7.15 (tt, 1H, $p\text{-Ph}'\text{CH}$); 7.22-7.31 (m, 4H, $m\text{-PhCH}/m\text{-Ph}'\text{CH}$); 7.56 (dm, 2H, $o\text{-PhCH}$); 7.64 (dm, 2H, $o\text{-Ph}'\text{CH}$).

$^3J_{m\text{-Ph},p\text{-Ph}} = 6.8 \text{ Hz}$; $^4J_{o\text{-Ph},p\text{-Ph}} = 1.3 \text{ Hz}$; $^3J_{o\text{-Ph},m\text{-Ph}} = 8.4 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 20.3/20.6 ($(i\text{-Pr}(\text{CH}_3)_2)_2$); 22.8, 22.9, 33.0 ($4\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 45.0 (3CH); 47.7/49.3 ($(i\text{-PrCH})_2$); 79.4 (1'C); 125.5, 125.9 ($m\text{-PhCH}/m\text{-Ph}'\text{CH}$);* 126.0, 126.3 ($p\text{-PhCH}/p\text{-Ph}'\text{CH}$); 127.9, 128.1 ($o\text{-PhCH}/o\text{-Ph}'\text{CH}$);* 133.4 (1C); 140.1 (2CH); 145.4, 147.4 (PhC/Ph'C); 164.6 (C=O).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3448 s, v (O-H); 2968 m, 2919 s, 2957 m, v (CH_3/CH_2); 1653 s, v (C=O); 1493 s, v (C=C_{Ph}); 1448 m, δ (CH_2); 1385 m; 1201 s; 1168 m, v (C-O); 1062 m; 1033 m; 1008 m; 808 m, δ ($\text{RR}'\text{C}=\text{CHR}$); 748 m, 704 s, δ_{oop} (C_6H_5); 657 w.

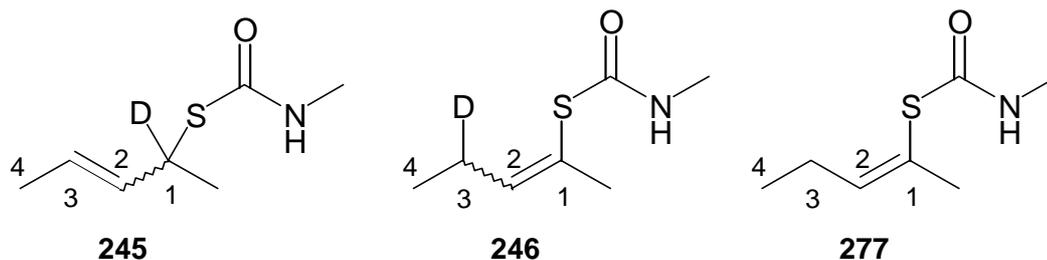
MS (EI [70 eV], m/z (%)): 423 (0.1) [M^+]; 405 (1) [$\{\text{M} - \text{H}_2\text{O}\}^+$]; 241 (84) [McL. $\{\text{M} - \text{Benzophenon}\}^+$]; 183 (48) [PhCOHPh^+]; 160 (21) [$\{\text{M} - \text{SCb}\}^+$]; 128 (98) [Cb^+]; 105 (68); 86 (100).

Elementaranalyse:	ber.	C 73.72	H 7.85	N 3.31
$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$ (M = 423.61 g/mol)	gef.	C 73.54	H 7.87	N 3.14.

2.10 ELEKTROPHILE SUBSTITUTIONEN AN DILITHIIERTEN ACYCLISCHEN SEC-ALK-2-ENYL-N-MONOALKYLMONOTHIOCARBAMATEN

2.10.1 Deuterierungsexperimente

2.10.1.1 *rac*-*S*-(1-Deutero-1-methylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**245**), *rac*-*S*-(3-Deutero-1-methylbut-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**246**) und *S*-(1-Methylbut-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (**277**)



50 mg (0.31 mmol) *rac*-*S*-1-Methylbut-2-enyl-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**235**) mit $E/Z = 97 : 3$ wurden gemäß der AAV 5 in Gegenwart von TMEDA mit 2.5 Äquiv. *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) lithiiert und nachfolgend mit 50 μ L (1.2 mmol, 3.9 Äquiv.) MeOD umgesetzt und mit DOAc neutralisiert. Die nach Standardaufarbeitung erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2.10.1 zusammengefaßt.

Tabelle 2.10.1: Deuterierungen von *rac*-(*E*)-**235** zu *rac*-**245** (α) und *rac*-**246** (γ).

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. Ligand	Zeit [min]	Produkte	
				245 (<i>E</i>) : (<i>Z</i>) (% D ₁) ^a	246 (<i>Z</i>) : (<i>E</i>) (% D ₁) ^a
1	Et ₂ O (0.063)	2.5	30	53	47
				97.2 (88) ^b : 2.8 (n.b.)	88.2 (100) : 11.8 (n.b.)
2	THF (0.063)	2.5	5	59	41
				95.4 (91) : 4.6 (n.b.)	95.4 (100) : 4.6 (n.b.)

a: GC-MS-Isotopenmessung. b: 96 % D₁ lt. ¹H-NMR.

Das α -Deuterierungsprodukt *rac*-(*E*)-*S*-(1-Deutero-1-methylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-(*E*)-**245**) und das γ -Deuterierungsprodukt *rac*-(*Z*)-*S*-(3-Deutero-1-methylbut-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-(*Z*)-**246**) wurden nach der Umsetzung in THF (Tabelle 2.10.1, Eintrag 2) an Kieselgel (23 \times 2 cm) mit EE/Ch 1:10 \rightarrow 1:5 chromatographisch getrennt und charakterisiert.

Ausbeute *rac*-(*E*)-**245** (α): 20 mg (0.12 mmol, 40 %) farblose klare Flüssigkeit.

Ausbeute *rac*-(*Z*)-**246** (γ): 19 mg (0.12 mmol, 38 %) weiße Kristalle; Smp. = 44 °C (E/PE).

(*E*)-*S*-(1-Deutero-1-methylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat ((*E*)-**245**)

$R_F = 0.39$ (E/PE = 1:1).

(*E*)-**245** : (*Z*)-**245** = 97.2 : 2.8.

t_R (*Z*)-**245** (HP 1701) = 13.6 min; t_R (*E*)-**245** (HP 1701) = 14.0 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.38 (s, 3H, 1- CH_3); 1.64 (dd, 3H, 4 CH_3); 2.82 (d, 3H, N- CH_3); 5.23 (br s, 1H, N-H); 5.51 (d, 1H, 2CH); 5.62 (dq, 1H, 3CH).

$^3J_{2,3} = 15.2$ Hz; $^3J_{3,4} = 6.2$ Hz; $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 5.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 17.7 (1- CH_3); 21.1 (4 CH_3); 27.7 (N- CH_3); 41.8 (t, 1CD); 126.0 (2CH); 132.3 (3CH).

$^1J_{\text{ICD}} = 20.9$ Hz.

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3315 m, ν (N-H); 3021 w, ν (C-H_{vinyl}); 2963 m, 2927 m, 2880 w, ν (CH_3); 1653 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1521 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1447 m, δ_{asym} (CH_3); 1412 m; 1226 s; 1087 m; 965 m, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 819 m.

GC-MS (*E*)-**245** (EI [70 eV], m/z (%)): 160 (6) [M^+]; 127 (4); 103 (36) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 92 (12) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NHMe}^+$]; 88 (7) [$\{\text{M} - \text{MeNCO} - \text{Me}\}^+$]; 70 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 58 (18) [CONHMe^+]; 57 (15) [MeNCO^+]; 42 (63) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 41 (53) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_3\text{D}\}^+$].

GC-MS (*Z*)-**245** (EI [70 eV], m/z (%)): 128 (6); 103 (28) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 92 (7) [$\text{HS}(\text{COH})\text{NHMe}^+$]; 88 (8) [$\{\text{M} - \text{MeNCO} - \text{Me}\}^+$]; 70 (62) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 58 (14) [CONHMe^+]; 57 (9) [MeNCO^+]; 42 (63) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 41 (100) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_3\text{D}\}^+$].

(*Z*)-*S*-(3-Deutero-1-methylbut-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat ((*Z*)-**246**)

$R_F = 0.30$ (E/PE = 1:1).

(*E*)-**246** : (*Z*)-**246** = 12 : 88.

t_R (*E*)-**246** (HP 1701) = 14.5 min; t_R (*Z*)-**246** (HP 1701) = 15.0 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.98 (dt, 3H, 4CH₃); 2.03 (t, 3H, 1-CH₃); 2.07-2.18 (m, 1H, 3CHD); 2.83 (d, 3H, N-CH₃); 5.34 (br s, 1H, N-H); 5.95 (d, 1H, 2CH).

⁴ $J_{1-Me,2}$ = 1.0 Hz; ³ $J_{2,3}$ = 7.2 Hz; ³ $J_{3CH,4}$ = 7.5 Hz; ³ $J_{3CD,4}$ = 1.0 Hz; ³ $J_{NH,N-Me}$ = 4.9 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 13.2 (4CH₃); 19.9 (1-CH₃); 22.6 (t, 3CHD); 27.8 (N-CH₃); 124.5 (1C); 144.5 (2CH); 167.8 (C=O).

¹ J_{1CD} = 19.6 Hz.

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3376 s, v (N-H); 2962 s, 2934 m, 2881 m, v (CH₃); 1653 s, v (C=O_{Amid 1}); 1576 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1456 w, δ_{asym} (CH₃); 1413 m; 1347 w; 1282 m; 1172 w; 1133 m; 1021 m.

GC-MS (*Z*)-**246** (EI [70 eV], m/z (%)): 160 (6) [M⁺]; 158 (4) [{M – H₂}⁺]; 127 (5); 103 (100) [{M – MeNCO}⁺]; 88 (57) [{M – MeNCO – Me}⁺]; 70 (48) [{M – S(CO)NHMe}⁺]; 59 (84); 58 (43) [CONHMe⁺]; 57 (51) [MeNCO⁺]; 42 (48) [{M – S(CO)NHMe – C₂H₄}⁺]; 41 (42) [{M – S(CO)NHMe – C₂H₃D}^+].

GC-MS (*E*)-**246** (EI [70 eV], m/z (%)): 160 (8) [M⁺]; 129 (18); 103 (96) [{M – MeNCO}^+]; 88 (83) [{M – MeNCO – Me}^+]; 70 (72) [{M – S(CO)NHMe}^+]; 59 (100); 58 (72) [CONHMe⁺]; 57 (38) [MeNCO⁺]; 42 (53) [{M – S(CO)NHMe – C₂H₄}^+]; 41 (46) [{M – S(CO)NHMe – C₂H₃D}^+].

S-(1-Methylbut-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (**277**)³²⁸

Weißer Feststoff; Smp. = 23-25 °C (EE/Ch).

R_F = 0.46 (E).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.99 (t, 3H, 4CH₃); 2.01-2.02 (m, 3H, 1-CH₃); 2.13 (ψ-quinq, 2H, 3CH₂); 2.83 (d, 3H, N-CH₃); 5.39 (br s, 1H, N-H); 5.95 (tq, 1H, 2CH).

³²⁸ Das Thiocarbamat **277** wurde vorwiegend aus den Rohprodukten der Additionen an Aldehyde gewonnen.

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.3 \text{ Hz}$; $^5J_{1-\text{Me},3} = 0.8 \text{ Hz}$; $^3J_{2,3} = 7.3 \text{ Hz}$; $^3J_{3,4} = 7.3 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9 \text{ Hz}$.

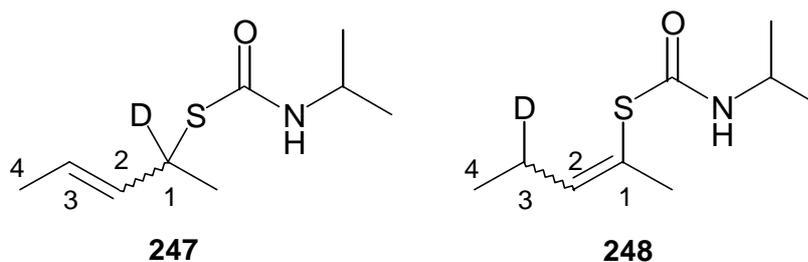
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 13.3 (4 CH_3); 19.9 (3 CH_2); 22.9 (1- CH_3); 27.8 (N- CH_3); 124.5 (2CH); 144.5 (1C); 167.9 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3291 s, v (N-H); 2946 w, v (C-H_{vinyl}); 2968 s, 2940 m, 2881 w, v (CH₂/CH₃); 1662 s, v (C=O_{Amid 1}); 1531 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1460 m, 1411 s, δ_{asym} (CH₃); 1377 w, δ_{sym} (CH₃); 1225 s; 1152 m; 1083 w; 1062 w; 1009 m; 867 w; 814 m, δ (RR' C=CHR); 717 w; 683 w; 644 m; 522 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 159 (15) [M^+]; 126 (6); 102 (98) [McL. {M – MeNCO} $^+$]; 87 (67) [McL. {M – MeNCO – CH₃} $^+$]; 74 (65) [α -Spaltung + McL. {M – CONHMe – C₂H₄} $^+$]; 69 (88) [{M – CONHMe} $^+$]; 59 (100) [McL. {M – MeNCO – n-Pr} $^+$]; 58 (86) [CONHMe $^+$]; 53 (38).

HR-MS (EI [70 eV]):	ber.	159.07179
$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOS}$ (M = 159.25 g/mol)	gef.	159.07291.

2.10.1.2 *rac-S*-(1-Deutero-1-methylbut-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**247**) und *rac-S*-(3-Deutero-1-methylbut-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**248**)



50 mg (0.27 mmol) *rac*-(*E*)-*S*-1-Methylbut-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**237**) mit $E/Z = 95 : 5$ wurden gemäß der AAV 5 in Gegenwart eines Aminliganden mit 2.5 Äquiv. *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) lithiiert und nachfolgend mit 50 μL (1.2 mmol, 4.6 Äquiv.) MeOD abgefangen und mit DOAc neutralisiert. Die nach Standardaufarbeitung erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2.10.2 wiedergegeben.

Tabelle 2.10.2: Deuterierungen von *rac*-(*E*)-**237** zu *rac*-**247** (α) und *rac*-**248** (γ).

Eintrag	Solvens (c [mol/L])	Äquiv. Ligand	Zeit [min]	Produkte	
				247 (<i>E</i>) : (<i>Z</i>) (% D ₁) ^a	248 (<i>Z</i>) : (<i>E</i>) (% D ₁) ^a
1	Et ₂ O (0.053)	2.5 TMEDA	30	22	78
				72.8 (84) : 27.2 (9)	68.9 (100) : 31.1 (100)
2	THF (0.053)	2.5 TMEDA	10	19	81
				68.9 (28) : 29.1 (21)	97.3 (91) : 2.7 (n.b.)
3	THF (0.053)	5.0 TMEDA	10	35	65
				82.8 (37) : 17.2 (n.b.)	97.7 (98) : 2.3 (n.b.)
4	THF (0.053)	2.5 PMDTA	10	57	43
				91.0 (80) : 9.0 (n.b.)	98.0 (95) : 2.0 (n.b.)

a: GC-MS-Isotopenmessung.

t_R (*Z*)-**247** (HP 1701) = 14.0 min; t_R (*E*)-**247** (HP 1701) = 14.5 min.

t_R (*E*)-**248** (HP 1701) = 14.8 min; t_R (*Z*)-**248** (HP 1701) = 15.4 min.

GC-MS zu Tabelle 2.10.2, Eintrag 1:

GC-MS (*Z*)-**247**³²⁹ (EI [70 eV], m/z (%)): 120 (8) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 102 (43) [{M – *i*-PrNCO}⁺]; 87 (6) [{M – *i*-PrNCO – Me}⁺]; 86 (11) [CONH-*i*-Pr⁺]; 85 (5) [*i*-PrNCO⁺]; 70 (56); 69 (84) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr}⁺]; 59 (12) [*i*-PrNH₂⁺]; 53 (14); 41 (100) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr – C₂H₄}⁺].

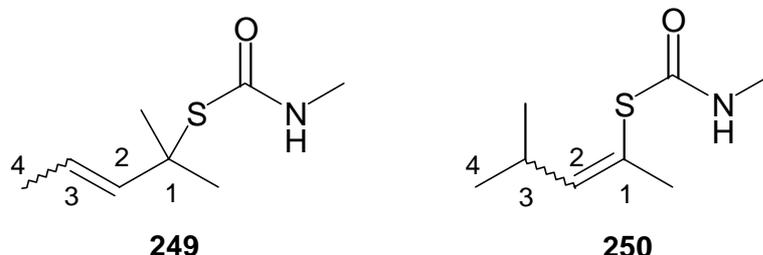
GC-MS (*E*)-**247** (EI [70 eV], m/z (%)): 188 (1) [M⁺]; 120 (4) [HS(COH)NH-*i*-Pr⁺]; 103 (28) [{M – *i*-PrNCO}⁺]; 88 (8) [{M – *i*-PrNCO – Me}⁺]; 86 (4) [CONH-*i*-Pr⁺]; 85 (5) [*i*-PrNCO⁺]; 70 (100) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr}⁺]; 59 (13) [*i*-PrNH₂⁺]; 42 (52) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr – C₂H₄}⁺]; 41 (37) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr – C₂H₃D}⁺].

GC-MS (*E*)-**248** (EI [70 eV], m/z (%)): 188 (2) [M⁺]; 130 (1) [{M – *i*-PrNH}⁺]; 103 (100) [{M – *i*-PrNCO}⁺]; 88 (58) [{M – *i*-PrNCO – Me}⁺]; 74 (46); 70 (100) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr}⁺]; 59 (67) [*i*-PrNH₂⁺]; 43 (44); 42 (59) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr – C₂H₄}⁺]; 41 (49) [{M – S(CO)NH-*i*-Pr – C₂H₃D}⁺].

³²⁹ Entspricht weitgehend (*Z*)-**237**, da der Deuterierungsgrad bei nur 9 % liegt.

2.10.2 Alkylierung von *rac*-(*E*)-*S*-(1-Methylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**235**)

2.10.2.1 Mit Methyljodid; *rac*-*S*-(1,1-Dimethylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**249**) und *rac*-*S*-(1,3-Dimethylbut-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**250**)



100 mg (0.628 mmol) Thiocarbamat *rac*-**235** wurden der AAV 6 folgend in 5 mL Ether in Gegenwart von 182 mg (1.57 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA mit 1.20 mL (1.58 mmol, 2.52 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 1 h lithiiert und nachfolgend mit 0.94 mL (0.94 mmol, 1.5 Äquiv.) Methyljodid (1.0 N Lösung in Diethylether) zur Reaktion gebracht. Nach 15 h wurde die RM mit 1.64 mL (1.64 mmol, 2.61 Äquiv.) Essigsäure (1.0 N Lösung in Ether) versetzt und der AAV 6 folgend weiter aufgearbeitet. Abschließend wurden das α - und das γ -Produkt (*rac*-**249** und *rac*-**250**) chromatographisch an Kieselgel mit E/PE getrennt.

Ausbeute *rac*-**249** (α): 24 mg (0.14 mmol, 22 %) niedrig schmelzender (fest bei 15 °C, flüssig bei 30 °C) weißer Feststoff, bzw. farblose Flüssigkeit.

Ausbeute *rac*-**250** (γ): 58 mg (0.34 mmol, 53 %) viskose farblose Flüssigkeit.

(*E*)-**249** : (*Z*)-**249** = 97 : 3.³³⁰

(*Z*)-**250** : (*E*)-**250** = 94 : 6.³³¹

t_R (*E*)-**249** (HP 1701) = 14.3 min; t_R (*Z*)-**249** (HP 1701) = 14.6 min.

t_R (*E*)-**250** (HP 1701) = 14.7 min; t_R (*Z*)-**250** (HP 1701) = 15.4 min.

(*E*)-*S*-(1,1-Dimethylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat ((*E*)-**249**)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.53 (s, 6H, 1-(CH₃)₂); 1.66 (dd, 3H, 4CH₃); 2.75 (d, 3H, N-CH₃); 5.35 (br s, 1H, NH); 5.56 (dq, 1H, 3CH); 5.74 (dq, 1H, 2CH).

³³⁰ Bestimmt durch GC.

³³¹ Bestimmt durch GC und ¹H-NMR-Spektroskopie.

$^3J_{2,3} = 15.5$ Hz; $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz; $^3J_{3,4} = 6.3$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 5.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 17.7 (4 CH_3); 27.3 (N- CH_3); 28.3 (1-(CH_3) $_2$); 50.4 (1C); 123.6, (2CH); 137.2 (3CH); 167.6 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3314 s, v (N-H); 3032 w, 3002 w, v (C-H_{vinyl}); 2965 s, 2937 m, 2918 m, v (CH_3); 1652 s, v (C=O_{Amid 1}); 1507 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1470 w, 1451 m, δ_{asym} (CH_3); 1412 m; 1379 w, 1360 w, δ_{sym} (CH_3); 1219 s; 1124 s; 1006 w; 997 w; 968 w, δ_{oop} (RHC=CHR_{trans}); 818 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 173 (3) [M^+]; 140 (2); 116 (8) [$\{\text{M} - \text{MeNCO}\}^+$]; 92 (4) [$\{\text{HS}(\text{COH})\text{NHMe}^+\}$]; 83 (100) [$\{\text{M} - \text{SCONHMe}\}^+$]; 67 (23); 59 (21); 55 (81).

MS (ESI {MeOH/ CHCl_3 }, [1.29 kV, 31 V], m/z (%) ES^+): 196 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$] \rightarrow {196 (8); 114 (100) [$\text{HO}(\text{CS})\text{NHMe} + \text{Na}^+$]; 83 (4) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 23 (7) [Na^+]; 174 (6) [$\text{M} + \text{H}^+$] \rightarrow {174 (35); 83 (4) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]}.}

HR-MS (ESI [MeOH/ CHCl_3], ES^+):	$\text{M} + \text{H}^+$	ber.	174.0953
$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NOS}$ (M = 173.28 g/mol)		gef.	174.0914;
	$\text{M} + \text{Na}^+$	ber.	196.0772
		gef.	196.0787.

(Z)-S-(1,3-Dimethylbut-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat ((Z)-**250**)³³²

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm):³³³ [0.94], 0.98 (d, 6H, 4 CH_3 /3- CH_3); 2.03, [2.06] (d, 3H, 1- CH_3); 2.56 (dsept, 1H, 3CH); 2.83 (d, 3H, N- CH_3); 5.41 (br s, 1H, NH); 5.78 (dq, 1H, 2CH).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.4$ Hz; $^3J_{2,3} = 9.5$ Hz; $^3J_{3,3-\text{Me}} = 6.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 6.7$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm):³³³ 20.0 (1- CH_3); 22.2, [26.4] (4 CH_3 , 3- CH_3); 27.8 (N- CH_3); 28.9, [29.9] (3CH); 123.1 (1C); [147.7], 149.9 (2CH); 167.4 (C=O).

³³² Die Doppelbindung des Methylierungsproduktes **250** sollte, wie in den Deuterierungsprodukten, vornehmlich (Z)-konfiguriert sein. Diese Annahme folgt aus den früheren Untersuchungen unserer Gruppe zur Torsion von lithiierten *N,N*-Diisopropylallylcarbamaten; siehe Ref. 231. Die Stannylierung von lithiiertem 1-Methylbut-2-enyl-*N,N*-diisopropylcarbamate führt unabhängig von der Doppelbindungsgeometrie des Eduktes zum (Z)-konfiguriertem Allylstannan; siehe: O. Zschage, J.-R. Schwark, T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8377.

³³³ Signale von (*E*)-**250** (6 %) sind in eckigen Klammern angegeben.

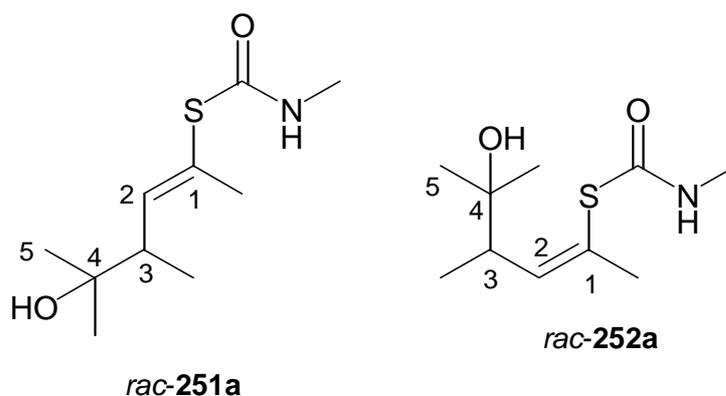
IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3300 m, v (NH); 2962 s, 2929 s, 2871 m, v (CH₃); 1651 s, v (C=O_{Amid 1}); 1586 m; 1521 m, δ (N-H_{Amid 2}); 1469 s, δ_{asym} (CH₃); 1385 m, 1365 m, δ_{sym} (CH₃); 1294 w; 1229 s; 1177 m; 1051 m; 1027 w; 969 m; 833 w, δ_{oop} (RR' C=CHR).

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 173 (7) [M⁺]; 140 (5); 116 (34) [McL. {M – MeNCO}⁺]; 101 (667) [McL. {M – MeNCO – CH₃}⁺]; 83 (78) [{M – SCONHMe}⁺]; 74 (41); 67 (45); 59 (100); 58 (66); 55 (73).

Elementaranalyse:	ber.	C 55.45	H 8.73	N 8.08
C ₈ H ₁₅ NOS (M = 173.28 g/mol)	gef.	C 55.46	H 8.51	N 8.19.

2.10.3 Addition von Carbonylverbindungen an *rac*-(*E*)-*S*-(1-Methylbut-2-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**235**)

2.10.3.1 Von Aceton; *rac*-(*E*)-*S*-(1,3,4-Trimethylpent-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**251a**) und *rac*-(*Z*)-*S*-(1,3,4-Trimethylpent-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**252a**)



Gemäß der AAV 6 wurden 100 mg (0.628 mmol) Thiocarbamat *rac*-**235** mit 1.20 mL (1.58 mmol, 2.52 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) und 182 mg (1.57 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA in 5 mL Ether 1 h lithiiert. Die dianionische Spezies wurde mit 0.94 mL (0.94 mmol, 1.5 Äquiv.) Aceton (1.0 N Lösung in Diethylether) 15 h zur Reaktion gebracht und die RM nachfolgend mit 1.64 mL (1.64 mmol, 2.61 Äquiv.) Essigsäure (1.0 N Lösung in Ether) neutralisiert. Nach Aufarbeitung gemäß der AAV 6 wurde das Addukt *rac*-**251a** durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 20 cm) mit EE/Ch 1:1 gereinigt. Neben dem Addukten *rac*-**251a** und *rac*-**252a** wurden noch 10 mg (0.063 mmol, 10 %) reprotoniertes Substrat (*rac*-**235** (α) : **277** (γ) = 45:55) isoliert.

Ausbeute *rac*-**251a**: 70 mg (0.32 mmol, 51 %) weißer Feststoff; Smp. = 94 °C (EE/Ch).

Ausbeute *rac*-**252a**: 6 mg (0.03 mmol, 4 %) weißer Feststoff.

251a : **252a** = 94 : 6 (17 : 1).³³⁴

(E)-S-(1,3,4-Trimethylpent-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (**251a**)

$R_F = 0.27$ (E/PE = 1:1).

t_R (HP 1) = 14.4 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.97 (d, 3H, 3-CH₃); 1.13, 1.20 (je s, 3H + 3H, 4-CH₃/5CH₃); 2.01 (d, 3H, 1-CH₃); 2.36 (br s, 1H, OH); 2.50 (dq, 1H, 3CH); 2.79 (d, 3H, N-CH₃); 5.87 (dq, 1H, 2CH); 5.96 (br s, 1H, NH).

⁴J_{1-Me,2} = 1.4 Hz; ³J_{2,3} = 10.6 Hz; ⁴J_{2,3-Me} = 1.3 Hz; ³J_{3,3-Me} = 6.9 Hz; ³J_{NH,N-Me} = 4.9 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 15.3 (3-CH₃); 21.1 (1-CH₃); 25.4 (4-CH₃/5CH₃); 27.7/27.8 (N-CH₃); 45.1 (3CH); 73.4 (4C); 126.1 (1C); 146.2 (2CH); 167.8 (C=O).

IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3368 s, v (O-H); 3250 s, v (N-H); 3039 m, v (C-H_{vinyl}); 2970 s, 2930 s, 2915 s, v (CH₃); 2875 m, v (C-H); 1654 s, v (C=O_{Amid 1}); 1548 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1456 m, δ_{asym} (CH₃); 1420 m; 1399 m; 1378 m, δ_{sym} (CH₃); 1297 w; 1232 s; 1211 s; 1172 s; 1140 s, v (C-O); 1092 m; 1024 m; 1012 m; 948 s; 893 m; 861 m; 815 s, δ_{oop} (RR'C=CHR); 775 w; 650 m; 571 w.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 159 (32) [McL. {M – Aceton}⁺]; 126 (13); 111 (12); 102 (68) [McL. {M – Aceton – MeNCO}⁺]; 72 (27); 69 (68) [McL. {M – Aceton – S(CO)NHMe}⁺]; 59 (100) [CH₃COHCH₃⁺]; 58 (38) [CH₃COCH₃⁺].

MS (ESI {MeOH/CHCl₃}, [1.32 kV, 30 V], m/z (%) ES⁺): 240 (100) [M + Na⁺]; 218 (12) [M + H⁺] → {218 (5); 200 (20) [{M – H₂O} + Na⁺]; 143 (100)}.

Elementaranalyse:	ber.	C 55.27	H 8.81	N 6.45
C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ S (M = 217.33 g/mol)	gef.	C 55.52	H 9.04	N 6.44.

³³⁴ Bestimmt aus den isolierten Ausbeuten der Addukte *rac*-**251a** und *rac*-**252a**.

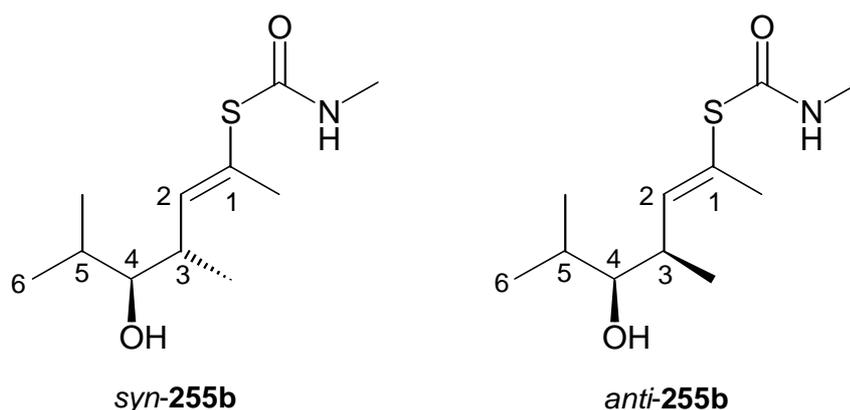
(Z)-S-(1,3,4-Trimethylpent-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (252a)

$R_F = 0.20$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.99 (d, 3H, 3- CH_3); 1.28, 1.38 (je s, 3H + 3H, 4- $\text{CH}_3/5\text{CH}_3$); 2.05 (d, 3H, 1- CH_3); 2.56 (dq, 1H, 3CH); 2.82 (d, 3H, N- CH_3); 3.73 (br s, 1H, OH); 5.85 (br s, 1H, NH); 5.91 (dq, 1H, 2CH).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.5$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.6$ Hz; $^4J_{2,3-\text{Me}} = 1.1$ Hz; $^3J_{3,3-\text{Me}} = 6.9$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

2.10.3.2 Von Isobutyraldehyd; *syn-rac-(E)*- und *anti-rac-(E)*-S-(4-Hydroxy-1,3,5-trimethylhex-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (*syn-rac*- und *anti-rac*-255b)



Der AAV 3 folgend wurden 100 mg (0.628 mmol) Thiocarbamat *rac*-235 in 5 mL Ether in Gegenwart von 182 mg (1.57 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA mit 1.20 mL (1.58 mmol, 2.52 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 1 h deprotoniert. Die dianionische Zwischenstufe wurde mit 0.94 mL (0.94 mmol, 1.49 Äquiv.) Isobutyraldehyd (1.0 N Lösung in Ether) zur Reaktion gebracht. Nach 16 h wurde die RM mit 1.64 mL (1.64 mmol, 2.61 Äquiv.) Essigsäure (1.0 N Lösung in Ether) neutralisiert. Nach wäßriger Standardaufarbeitung wurden durch Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel fünf Fraktionen isoliert. Den größten Anteil dabei machte mit 28 mg (0.18 mmol, 28 %) das durch Protonierung in γ -Position gebildete Thiocarbamat 277 aus, weiterhin wurden 12 mg (75 μmol , 12 %) des Thiocarbamates *rac*-235 isoliert.

Ausbeute *anti-rac-255b*:³³⁵ 18 mg (0.078 mmol, 12 %).

Ausbeute *syn-rac-255b*:³³⁵ 5 mg (0.02 mmol, 3 %).

d.r. = 22 : 78 (1 : 3.6; *syn/anti*).³³⁶

anti-(E)-S-(4-Hydroxy-1,3,5-trimethylhex-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (anti-255b)

$R_F = 0.41$ (E).

t_R (HP 1) = 15.6 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 0.90 (d, 3H, 6CH₃); 0.96 (d, 3H, 5-CH₃); 1.00 (d, 3H, 3-CH₃); 1.82 (dψ-sept, 1H, 5CH); 2.02 (d, 3H, 1-CH₃); 2.47 (br s, 1H, OH); 2.59 (ddq, 1H, 3CH); 2.83 (d, 3H, N-CH₃); 3.16 (dd, 1H, 4CH); 5.76 (br s, 1H, NH); 5.85 (dq, 1H, 2CH).

⁴ $J_{1-Me,2} = 1.4$ Hz; ³ $J_{2,3} = 10.3$ Hz; ³ $J_{3,3-Me} = 6.8$ Hz; ³ $J_{3,4} = 8.0$ Hz; ³ $J_{4,5} = 3.7$ Hz; ³ $J_{5,5-Me} = 6.7$ Hz; ³ $J_{5,6} = 6.7$ Hz; ³ $J_{NH,N-Me} = 4.9$ Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 15.0 (3-CH₃); 16.3, 20.3 (6CH₃/5-CH₃); 21.3 (1-CH₃); 28.0 (N-CH₃); 29.6 (5CH); 38.3 (3CH); 79.7 (4CH); 125.8 (1C); 147.5 (2CH); 167.8 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3435 s, v (O-H); 3316 s, v (N-H); 2964 s, 2933 s, 2875 s, v (CH₃); 1661 s, v (C=O_{Amid 1}); 1512 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1465 s, δ_{asym} (CH₃); 1413 s; 1381 m, δ_{sym} (CH₃); 1220 s; 1161 m; 1127 w; 1093 w; 1063 w; 998 s; 924 w; 907 w; 882 w; 815 s, δ (RR'C=CHR); 708 w; 643 w.

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 159 (22) [McL. {M - *i*-PrCHO}⁺]; 140 (40); 125 (46); 102 (72) [McL. {M - *i*-PrCHO - MeNCO}⁺]; 101 (48) [McL. {M - *i*-PrHCOH - MeNCO}⁺]; 97 (42); 83 (86); 69 (72); 67 (48); 57 (98) [MeNCO⁺]; 55 (78); 43 (100) [*i*-Pr⁺]; 41 (84) [{M - *i*-PrCHO - S(CO)NHMe - C₂H₄}⁺].

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺):	(2 × M) + Na ⁺	ber.	485.2484
C ₁₁ H ₂₁ NO ₂ S (M = 231.36 g/mol)		gef.	485.2448.

³³⁵ Die *syn/anti*-Zuordnung folgte über die ³ $J_{3,4}$ -Kopplungskonstanten und weiterhin in Analogie zu *anti-(E)-255d* und *syn-(E)-255d* über die Eluatiionsreihenfolge bei der chromatographischen Trennung.

³³⁶ Aus dem Massenverhältnis der isolierten Addukte *anti-rac-255b* und *syn-rac-255b*. Es ließen sich keine zur Bestimmung des *d.r.* geeigneten Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes auffinden.

syn-(E)-S-(4-Hydroxy-1,3,5-trimethylhex-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (syn-255b)

$R_F = 0.24$ (E).

t_R (HP 1) = 15.6 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.90 (d, 3H, 6 CH_3); 0.92 (d, 3H, 5- CH_3); 1.04 (d, 3H, 3- CH_3); 1.55-1.82 (m, 2H, OH/5CH); 2.05 (d, 3H, 1- CH_3); 2.54-2.67 (m [simul.: 2.61, ddq], 1H, 3CH); 2.84 (d, 3H, N- CH_3); 3.22 (ψ -t, 1H, 4CH); 5.38 (br s, 1H, N-H); 5.85 (dq, 1H, 2CH).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.3$ Hz; $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz; $^3J_{3,3-\text{Me}} = 6.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 5.9$ Hz; $^3J_{4,5} = 5.9$ Hz; $^3J_{5-\text{Me},5} = 6.8$ Hz; $^3J_{5,6} = 6.9$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

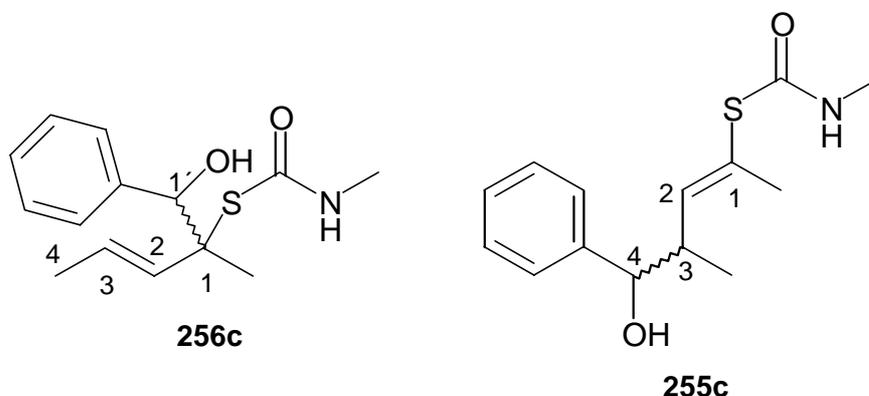
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 14.9 (3- CH_3); 16.7, 19.9 (6 CH_3 , 5- CH_3); 20.5 (1- CH_3); 27.9 (N- CH_3); 30.8 (5CH); 37.6 (3CH); 79.8 (4CH); 124.5 (1C); 146.3 (2CH); 167.3 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3427 s, ν (O-H); 3310 s, ν (N-H); 2964 s, 2933 s, 2874 m, ν (CH_3); 1662 s, ν (C=O $_{\text{Amid 1}}$); 1513 m, δ (N-H $_{\text{Amid 2}}$); 1465 m, δ_{asym} (CH_3); 1412 m, δ (O-H); 1379 w, δ_{sym} (CH_3); 1222 s; 1157 w; 1072 w, ν (C-O); 1004 s; 983 s; 878 w; 814 m, δ (RR' C=CHR).

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 159 (17) [McL. {M - *i*-PrCHO} $^+$]; 140 (24); 125 (28); 102 (100) [McL. {M - *i*-PrCHO - MeNCO} $^+$]; 101 (67) [McL. {M - *i*-PrHCOH - MeNCO} $^+$]; 97 (31); 83 (42); 74 (32); 73 (36); 69 (76); 67 (48); 57 (77) [MeNCO $^+$]; 55 (63); 43 (79) [*i*-Pr $^+$]; 41 (63) [{M - *i*-PrCHO - S(CO)NHMe - C $_2$ H $_4$ } $^+$].

HR-MS (ESI [MeOH/ CHCl_3], ES $^+$):	(2 \times M) + Na $^+$	ber.	485.2484
C $_{11}$ H $_{21}$ NO $_2$ S (M = 231.36 g/mol)		gef.	485.2445.

2.10.3.3 Von Benzaldehyd; *syn/anti-rac-(E)-S*-[1-(1-Hydroxybenzyl)-1-methylbut-2-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**256c**) und *syn/anti-rac-(E)-S*-(4-Hydroxy-1,3-dimethyl-4-phenylbut-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*rac*-**255c**)



Der AAV 6 folgend wurden 100 mg (0.628 mmol) Thiocarbamat *rac*-**235** in 5 mL Ether in Gegenwart von 182 mg (1.57 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA mit 1.20 mL (1.58 mmol, 2.52 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) über 1 h lithiiert. 1.6 mL (3.2 mmol, 5.1 Äquiv.) Benzaldehyd (2.0 N Lösung in Diethylether) wurden zur RM zugetropft und nach 14 h mit 1.64 mL (1.64 mmol, 2.61 Äquiv.) Essigsäure (1.0 N Lösung in Ether) neutralisiert. Es folgte eine Standardaufarbeitung mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 2 × 10 mL EE und durch Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (2 × 29 cm) mit EE/Ch 1:2 wurden die regioisomeren Addukte *syn/anti-rac*-**256c** (α) und *syn/anti-rac*-**255c** (γ) jeweils als Diastereomerenmischung isoliert.

Ausbeute *syn/anti-rac*-**256c** (α): 20 mg (76 μ mol, 12 %) zähes farbloses Harz.

Ausbeute *syn/anti-rac*-**255c** (γ): 99 mg (0.36 mmol, 58 %) farblose wachsartige Masse.

syn/anti-(E)-S-[1-(1-Hydroxybenzyl)-1-methylbut-2-enyl]-*N*-methylmonothiocarbamat (*syn/anti-(E)*-**256c**)

d.r. = 48 : 52 (1 : 1.1; *syn/anti*; nicht getrennt).³³⁷

R_F = 0.16 (E/PE = 1:1).

t_R (HP 1) = 13.6 min.

³³⁷ Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie am gereinigten Addukt *syn/anti-rac*-**256c**. Aus dem Rohprodukt wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie *d.r.* \approx 1 : 1.14 (*syn/anti*) ermittelt. Die *syn/anti*-Zuordnung zu den experimentellen Daten erfolgte willkürlich.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.27, [1.41] (je s, 3H, 1- CH_3); 1.61, [1.65] (je dd, 3H, 4 CH_3); 2.79 (d, 3H, N- CH_3); 4.55, 4.91 (je br s, 1H, OH); 5.05 (ψ -t, 1H 1' CH); 5.48, 5.50 (dq,³³⁸ 1H, 3CH); 5.60 (br s, 1H, NH); 5.84 (dm, 1H, 2CH); 7.13-7.30 (m, 5H, Ph).

$^3J_{1',\text{OH}} = 3.1$ Hz; $^3J_{2,3} = 15.5$ Hz; $^3J_{3,4;(\text{Dia } 1)} = 6.5$ Hz; $^3J_{3,4;(\text{Dia } 2)} = 6.4$ Hz; $^4J_{2,4} = 1.6$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 18.0, 18.1 (4 CH_3); 20.6, 22.7 (1- CH_3); 27.8 (N- CH_3); 60.4, 60.7 (1C); 79.8, 80.4 (1' CH); 126.1, 127.7 (2CH); 127.2, 127.4, 127.5, 127.6, 128.3, 128.4 (PhCH); 130.2, 132.9 (2CH); 140.3, 140.4 (PhC); 168.1 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3298 s, ν (N-H); 3087 w, 3060 m, 3031 s, ν (C-H_{vinyl}); 2971 s, 2936 s, 2876 m, ν (CH_3); 1639 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1520 s, 1497 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1451 s, δ_{asym} (CH_3); 1412 m, δ (O-H); 1376 w, δ_{sym} (CH_3); 1228 s; 1159 m; 1091 w; 1055 m, 1042 m, ν (O-H); 1026 m; 973 m; 916 w; 821 m; 752 m, 704 s, δ (C_6H_5).

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 265 (1) [M^+]; 206 (4); 188 (5) [$\{\text{M} - \text{Ph}\}^+$]; 175 (9) [$\{\text{M} - \text{SCONHMe}\}^+$]; 159 (73) [McL. $\{\text{M} - \text{PhCHO}\}^+$]; 107 (64) [PhCHOH^+]; 105 (90); 102 (100) [$2 \times \text{McL.}\{\text{M} - \text{PhCHO} - \text{MeNCO}\}^+$]; 101 (53) [McL. $\{\text{M} - \text{PhCHO} - \text{CONHMe}\}^+$]; 85 (79); 83 (80); 79 (58); 77 (64) [Ph^+]; 69 (57); 59 (31); 58 (23).

HR-MS (ESI [MeOH/ CHCl_3], ES^+):	$\text{M} + \text{Na}^+$	ber.	288.1034
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M} = 265.37$ g/mol)		gef.	288.1052.

syn/anti-(E)-S-(4-Hydroxy-1,3-dimethyl-4-phenylbut-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat
(syn/anti-(E)-255c)

d.r. = 50 : 50 (*syn/anti*; nicht getrennt).³³⁹

$R_F = 0.10$ (E/PE = 1:1).

t_R (HP 1) = 12.4, 12.6 min.

anti-255c:³⁴⁰

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.75 (d, 3H, 3- CH_3); 1.99 (d, 3H, 1- CH_3); 2.71 (d, 3H, N- CH_3); 2.65-2.76 (m, 1H, 3CH); 2.91, 3.33 (je br s, 1H, OH); 4.24 (d, 1H, 4CH); 5.38 (br s, 1H, NH); 5.88 (d, 1H, 2CH), 7.18-7.28 (m, 5H, PhCH).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.5 \text{ Hz}$; $^3J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$; $^3J_{3,3-\text{Me}} = 6.8 \text{ Hz}$; $^3J_{3,4} = 8.5 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.7 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 16.2 (3- CH_3); 20.6 (1- CH_3); 27.9 (N- CH_3); 41.5 (3CH); 77.6 (4CH), 126.1, 127.0 (Ph-C); 126.6, 126.9, 127.4, 127.8, 128.1, 128.3 (PhCH); 142.3, 142.4 (1C); 147.2 (2CH); 167.4, 168.0 (C=O).

syn-255c:³⁴⁰

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.96 (d, 3H, 3- CH_3); 1.86 (d, 3H, 1- CH_3); 2.64 (d, 3H, N- CH_3); 2.82 (d ψ -quin, 1H, 3CH); 2.91, 3.33 (je br s, 1H, OH); 4.50 (d, 1H, 4CH); 5.74 (d, 1H, 2CH); 6.18 (br s, 1H, NH); 7.18-7.28 (m, 5H, PhCH).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.4 \text{ Hz}$; $^3J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$; $^3J_{3,3-\text{Me}} = 6.7 \text{ Hz}$; $^3J_{3,4} = 6.7 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.7 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 15.9 (3- CH_3); 21.5 (1- CH_3); 27.9 (N- CH_3); 42.8 (3CH); 78.8 (4CH), 126.1, 127.0 (Ph-C); 126.6, 126.9, 127.4, 127.8, 128.1, 128.3 (PhCH); 142.3, 142.4 (1C); 145.6 (2CH); 167.4, 168.0 (C=O).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$):³⁴¹ 3403 s, v (O-H); 3317 s, v (N-H); 3084 w, 3061 m, 3030 s, v (C-H_{vinyl}); 2967 s, 2930 s, 2874 m, v (CH₃); 1649 s, v (C=O_{Amid 1}); 1507 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1453 m, 1412 m, δ_{asym} (CH₃); 1377 w, δ_{sym} (CH₃); 1261 w; 1214 s; 1156 w; 1111 w; 1057 w; 1022 s, v (O-H); 985 w; 915 w; 884 w; 814 m; 763 m, 702 s, δ_{oop} (C₆H₅); 632 w.

³³⁸ Die Überlagerung der Resonanzen der Diastereomere *syn-256c* und *anti-256c* führt zum Signalmuster d ψ -quin mit dem Schwerpunkt $\delta = 5.49 \text{ ppm}$.

³³⁹ Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie am gereinigten Addukt *syn/anti-rac-255c*, aus dem Rohprodukt wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie *dr* (*syn/anti*) $\approx 52 : 48$ (1.07 : 1) ermittelt.

³⁴⁰ Die Zuordnung der Resonanzen zu den Diastereomeren *syn-255c* und *anti-255c* erfolgte über H,H-COSY, HMQC, HMBC und NOE Experimente.

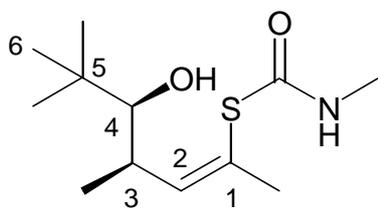
Die *syn/anti*-Zuordnung erfolgte aufgrund der unterschiedlichen $^3J_{3,4}$ -Kopplungskonstanten; Kraftfeldrechnungen ergaben für das *anti*-Isomer eine antiperiplanare Anordnung der Protonen, für das *syn*-Isomer hingegen eine *gauch*-Stellung, die Bestimmung erfolgte dann anhand der KARPLUS-Kurve. Auch für die Aldehydaddukte *syn-255b* und *anti-255b* sowie *syn-259c* und *anti-259c* wurden gleichsinnige Unterschiede für die $^3J_{3,4}$ -Kopplungskonstanten und R_F -Werte gefunden.

³⁴¹ Für die Diastereomerenmischung *syn/anti-255c*.

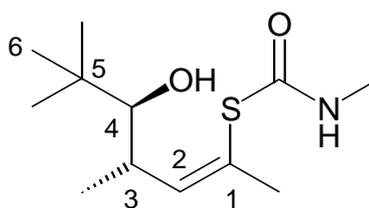
MS (EI [70 eV], m/z (%)):³⁴¹ 208 (1) [McL. {M – MeNCO}⁺]; 175 (9) [{M – SCONHMe}⁺]; 159 (86) [McL. {M – PhCHO}⁺]; 126 (13); 107 (72) [PhCHOH⁺]; 102 (100) [2 × McL. {M – PhCHO – MeNCO}⁺]; 101 (84) [McL. {M – PhCHO – CONHMe}⁺]; 87 (13); 85 (18); 79 (65); 77 (35) [Ph⁺]; 75 (28); 69 (68); 67 (29); 59 (44); 58 (27); 57 (17).

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺):	M + Na ⁺	ber.	288.1034
C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ S (M = 265.37 g/mol)		gef.	288.1055.

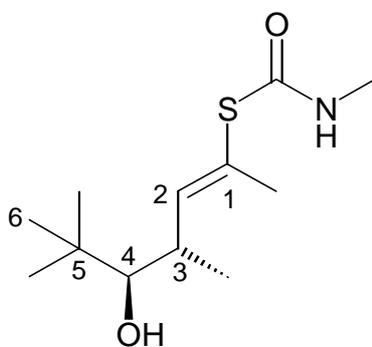
2.10.3.4 Von Pivalinaldehyd; *syn-rac*-(*Z*)- und *anti-rac*-(*Z*)-*S*-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*syn*- und *anti-rac*-**257d**) und *syn-rac*-(*E*)- und *anti-rac*-(*E*)-*S*-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*syn*- und *anti-rac*-**255d**)



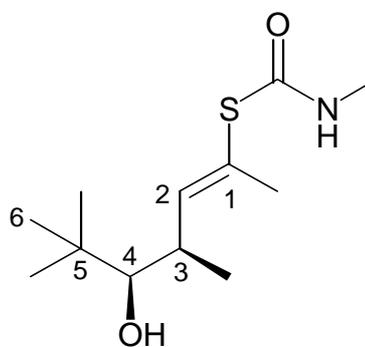
syn-**257d**



anti-**257d**



syn-**255d**



anti-**255d**

100 mg (0.628 mmol) Thiocarbamat *rac*-**235** in 5 mL Ether wurden der AAV 6 folgend in Gegenwart von 182 mg (1.57 mmol, 2.50 Äquiv.) TMEDA mit 1.19 mL (1.57 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) 90 min lithiiert. Eine Lösung von 271 mg (3.15 mmol, 5.01 Äquiv.) Pivalinaldehyd in 2 mL Ether wurde injiziert und die RM nach 16 h mit 1.57 mL (1.57 mmol, 2.50 Äquiv.) Essigsäure (1.0 N Lösung in Ether) bei –78 °C neutralisiert. Nach wäßriger Standardaufarbeitung wurden die vier isomeren Addukte *syn*- und *anti-rac*-**255d** sowie *syn*- und *anti-rac*-**257d** durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 33 cm) mit EE/Ch 1:5 → 1:1 getrennt.

Ausbeute *anti-rac*-(Z)-**257d**:³⁴² 30 mg (0.12 mmol, 19 %) zähe Masse.

Ausbeute *syn-rac*-(Z)-**257d**:³⁴² 19 mg (0.077 mmol, 12 %) kristallisierendes Harz; Smp. = 86-97 °C (EE/Ch).

Ausbeute *anti-rac*-(E)-**255d**:³⁴³ 13 mg (0.053 mmol, 8 %) zähes Harz.

Ausbeute *syn-rac*-(E)-**255d**:³⁴⁴ 50 mg (0.020 mmol, 32 %) weißer Feststoff; Smp. = 95-101 °C (EE/Ch).

anti-(Z)-S-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat
(*anti*-**257d**)

$R_F = 0.39$ (E/PE = 1:1).

¹H-NMR (360 MHz, Aceton-d₆, δ/ppm): 0.94 (s, 9H, *t*-Bu(CH₃)₃); 1.04 (d, 3H, 3-CH₃); 2.04 (d, 3H, 1-CH₃); 2.75, 2.66 - 2.77 (d & m, 4H, N-CH₃ & 3CH); 3.14 (ψ-*t*, 1H, 4CH); 3.56 (d, 1H, OH); 5.92 (dq, 1H, 2CH); 6.83 (br s, 1H, N-H).

⁴ $J_{1-Me,2} = 1.3$ Hz; ³ $J_{2,3} = 10.0$ Hz; ³ $J_{3,3-Me} = 6.6$ Hz; ³ $J_{3,4} = 5.3$ Hz; ³ $J_{4,OH} = 6.1$ Hz; ³ $J_{NH,N-Me} = 4.6$ Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆, δ/ppm): 16.6 (3-CH₃); 20.3 (1-CH₃); 27.4 (*t*-Bu(CH₃)₃); 27.7 (N-CH₃); 36.7 (5C); 37.3 (3CH); 81.8 (4CH); 123.7 (1C); 148.2 (2CH); 172.9 (C=O).

GC-MS (EI [70 eV], *m/z* (%)): 188 (0.5) [*M* - *t*-Bu]⁺; 159 (22) [retro-En {*M* - *t*-BuCHO}⁺]; 154 (21) [McL. {*M* - HS(CO)NHMe}⁺]; 139 (10); 111 (8); 102 (100) [*M* - *t*-BuCHO - MeNCO]⁺; 101 (54) [*M* - *t*-BuCHO - CONHMe]⁺; 92 (83) [HS(HOC)NHMe]⁺; 87 (26) [*t*-BuCHOH]⁺; 74 (24); 69 (88) [*M* - *t*-BuCHO - S(CO)NHMe]⁺; 57 (56) [*t*-Bu]⁺; 41 (60) [*M* - *t*-BuCHO - S(CO)NHMe - C₂H₄]⁺.

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺):	M + Na ⁺	ber.	268.1347
C ₁₂ H ₂₃ NO ₂ S (M = 245.39 g/mol)		gef.	268.1303.

³⁴² NMR-Experimente führten für die Verbindungen *anti*-(Z)-**257d** und *syn*-(Z)-**257d** zu in der Anzahl und in etwa auch in der Intensität übereinstimmenden NOEs. Diese unterscheiden sich deutlich von den für *anti*-(E)-**255d** und *syn*-(E)-**255d** gemessenen NOEs. Daher sollten die Doppelbindungen in beiden Fällen (Z)-konfiguriert sein. Die *syn/anti*-Zuordnung folgte in Analogie zu *anti*-(E)-**255d** und *syn*-(E)-**255d** über die Eluatiionsreihenfolge bei der chromatographischen Trennung.

³⁴³ Für die das vorliegende Isomer der Verbindung **255d** wurden NOEs in der gleichen Zahl und weitgehend gleichen Intensität wie für *syn*-(E)-**255d** gemessen. Daher sollte die Doppelbindung hier (E)-konfiguriert sein und somit *anti*-(E)-**255d** vorliegen.

³⁴⁴ Die Konfiguration von *syn*-(E)-**255d** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.

syn-(Z)-S-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (syn-257d)

$R_F = 0.30$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, Aceton- d_6 , δ/ppm): 0.94 (s, 9H, *t*-Bu(CH $_3$) $_3$); 1.04 (d, 3H, 3-CH $_3$); 2.04 (d, 3H, 1-CH $_3$); 2.76, 2.67 - 2.78 (d & m, 4H, N-CH $_3$ & 3CH); 3.14 (ψ -t, 1H; 4CH); 3.56 (d, 1H, OH); 5.92 (dq, 1H, 2CH); 6.83 (s, 1H, N-H).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.3$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^3J_{3-\text{Me},3} = 6.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 5.7$ Hz; $^3J_{4,\text{OH}} = 6.1$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Aceton- d_6 , δ/ppm): 16.6 (3-CH $_3$); 20.3 (1-CH $_3$); 27.4 (*t*-Bu(CH $_3$) $_3$); 27.7 (N-CH $_3$); 36.7 (5C); 37.3 (3CH); 81.8 (4CH); 123.1 (1C); 148.2 (2CH); 188.6 (C=O).

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 245 (1) [M^+]; 188 (2) [$\{\text{M} - t\text{-Bu}\}^+$]; 159 (18) [retro-En $\{\text{M} - t\text{-BuCHO}\}^+$]; 154 (28) [McL. $\{\text{M} - \text{HS}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 102 (100) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{MeNCO}\}^+$]; 101 (54) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{CONHMe}\}^+$]; 97 (94); 92 (83) [$\text{HS}(\text{HOC})\text{NHMe}^+$]; 87 (43) [$t\text{-BuCHOH}^+$]; 74 (22); 69 (100) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 57 (94) [$t\text{-Bu}^+$]; 41 (82) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl $_3$], ES $^+$):	M + Na $^+$	ber.	268.1347
C $_{12}$ H $_{23}$ NO $_2$ S (M = 245.39 g/mol)		gef.	268.1321.

anti-(E)-S-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (anti-255d)

$R_F = 0.20$ (E/PE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$, δ/ppm): 0.92 (s, 9H, *t*-Bu(CH $_3$) $_3$); 1.09 (d, 3H, 3-CH $_3$); 1.90 (br s, 1H, OH); 2.03 (d, 3H, 1-CH $_3$); 2.72 (ddq, 1H, 3CH); 2.82 (d, 3H, N-CH $_3$); 3.17 (d, 1H, 4CH); 5.52 (s, 1H, NH); 6.08 (dq, 1H, 2CH).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, Aceton- d_6 , δ/ppm): 0.91 (s, 9H, *t*-Bu(CH $_3$) $_3$); 1.07 (d, 3H, 3-CH $_3$); 2.05 (d, 3H, 1-CH $_3$); 2.67 - 2.84, 2.75 (m & d, 4H, 3CH & N-CH $_3$); 3.21 (dd, 1H, 4CH); 3.72 (d, 1H, OH); 6.16 (dq, 1H, 2CH); 6.82 (s, 1H, N-H).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.2$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^3J_{3,3-\text{Me}} = 6.9$ Hz; $^3J_{3,4} = 2.1$ Hz; $^3J_{4,\text{OH}} = 5.6$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.6$ Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, Aceton- d_6 , δ/ppm): 20.5, 20.6 (1- CH_3 , 3- CH_3); 27.2 ($t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 27.7 (N- CH_3); 36.4 (5C); 36.5 (3CH); 82.9 (4CH); 123.7 (1C); 145.0 (2CH); 166.9 (C=O).

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 245 (1) [M^+]; 188 (1) [$\{\text{M} - t\text{-Bu}\}^+$]; 159 (25) [retro-En $\{\text{M} - t\text{-BuCHO}\}^+$]; 154 (21) [McL. $\{\text{M} - \text{HS}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 102 (98) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{MeNCO}\}^+$]; 101 (62) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{CONHMe}\}^+$]; 97 (89); 87 (37) [$t\text{-BuCHOH}^+$]; 74 (22); 69 (100) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 57 (82) [$t\text{-Bu}^+$]; 41 (88) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

HR-MS (ESI [MeOH/ CHCl_3], ES^+):	$\text{M} + \text{Na}^+$	ber.	268.1347
$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (M = 245.39 g/mol)		gef.	268.1364.

syn-(E)-S-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-N-methylmonothiocarbamat (syn-255d)

$R_F = 0.11$ (E/PE = 1:1).

^1H -NMR (360 MHz, Aceton- d_6 , δ/ppm): 0.91 (s, 9H, $t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 1.07 (d, 3H, 3- CH_3); 2.05 (d, 3H, 1- CH_3); 2.72-2.86, 2.75 (m & d, 4H, 3CH & N- CH_3); 3.83 (d, 1H, OH); 6.17 (dq, 1H, 2CH); 6.87 (br s, 1H, NH).

$^4J_{1\text{-Me},2} = 1.4$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz; $^3J_{3,3\text{-Me}} = 6.9$ Hz; $^3J_{3,4} = 2.1$ Hz; $^3J_{4,\text{OH}} = 5.7$ Hz; $^3J_{\text{NH},\text{N-Me}} = 4.8$ Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, Aceton- d_6 , δ/ppm): 20.6 (1- CH_3 , 3- CH_3); 27.2 ($t\text{-Bu}(\text{CH}_3)_3$); 27.7 (N- CH_3); 36.4 (5C); 36.5 (3CH); 82.9 (4CH); 123.6 (1C); 145.0 (2CH).

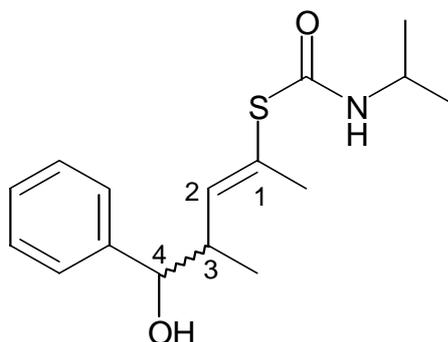
IR (KBr, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3390 s, ν (O-H); 3289 s, ν (N-H); 3033 w, ν (C-H_{vinylyl}); 2963 s, 2907 s, 2869 s, 2845 s, ν (CH_3); 1660 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1531 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1478 m; 1451 w, δ_{asym} (CH_3); 1418 w; 1397 m, δ_{sym} (CH_3); 1388 m, 1366 s, δ ($t\text{-Bu}$); 1313 m; 1287 w; 1223 s; 1149 s; 1124 s; 1071 s; 1027 m; 998 s; 970 s; 933 w; 886 m; 814 s, δ (RR'C=CHR); 768 w; 743 w; 648 w; 619 m; 525 m; 464 w.

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 245 (1) [M^+]; 188 (3) [$\{\text{M} - t\text{-Bu}\}^+$]; 159 (23) [retro-En $\{\text{M} - t\text{-BuCHO}\}^+$]; 154 (29) [McL. $\{\text{M} - \text{HS}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 102 (90) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{MeNCO}\}^+$]; 101 (48) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{CONHMe}\}^+$]; 97 (100); 87 (28) [$t\text{-BuCHOH}^+$]; 74 (16); 69 (93) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe}\}^+$]; 57 (89) [$t\text{-Bu}^+$]; 41 (84) [$\{\text{M} - t\text{-BuCHO} - \text{S}(\text{CO})\text{NHMe} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$].

HR-MS (ESI [MeOH/CHCl ₃], ES ⁺):	M + Na ⁺	ber.	268.1347
C ₁₂ H ₂₃ NO ₂ S (M = 245.39 g/mol)		gef.	268.1303.

2.10.4 Addition von Carbonylverbindungen an *rac*-(*E*)-*S*-(1-Methylbut-2-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*rac*-**237**)

2.10.4.1 Von Benzaldehyd; *syn*- und *anti-rac*-(*E*)-*S*-(4-Hydroxy-1,3-dimethyl-4-phenylbut-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*syn*- und *anti-rac*-**259c**)



100 mg (0.534 mmol) Thiocarbamat *rac*-**237** wurden in 5 mL THF gelöst und in Gegenwart von 155 mg (1.33 mmol, 2.49 Äquiv.) TMEDA mit 1.01 mL (1.33 mmol, 2.50 Äquiv.) *sec*-Butyllithium (1.32 N Lösung in Cyclohexan) gemäß der AAV 6 deprotoniert. Nach 70 min wurden 1.34 mL (2.68 mmol, 5.02 Äquiv.) Benzaldehyd (2.0 N Lösung in THF) zugetropft und die RM nach 16 h mit 1.34 mL (1.34 mmol, 2.51 Äquiv.) Essigsäure (1.0 N Lösung in Ether) neutralisiert. Bei der Aufarbeitung gemäß der AAV 6 wurden 3 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und 2 × 10 mL EE eingesetzt. Die diastereomeren Addukte *syn-rac*-**259c** und *anti-rac*-**259c** wurden durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 32 cm) mit EE/Ch 1:5 getrennt.

Ausbeute *anti-rac*-**259c**:³⁴⁵ 40 mg (0.14 mmol, 26 %) klares farbloses Harz.

Ausbeute *syn-rac*-**259c**:³⁴⁵ 42 mg (0.14 mmol, 27 %) klares farbloses Harz.

d.r. = 56 : 44 (1.2 : 1; *syn/anti*).³⁴⁶

anti-(*E*)-*S*-(4-Hydroxy-1,3-dimethyl-4-phenylbut-1-enyl)-*N*-isopropylmonothiocarbamat (*anti*-**259c**)

$R_F = 0.27$ (E/PE = 1:1).

³⁴⁵ Die *syn/anti*-Zuordnung folgte über die Elutionsreihenfolge bei der chromatographischen Trennung sowie die ³*J*_{3,4}-Kopplungskonstanten (vgl. Kap. 2.10.3.2-2.10.3.4).

³⁴⁶ Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie am Rohprodukt.

t_R (HP 5) = 20.0 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.82/[0.93] (d, 3H, 3- CH_3); 1.15 (d, 3H, *i*-Pr CH_3); 1.16 (d, 3H, *i*-Pr CH_3); [1.98]/2.09 (d, 3H, 1- CH_3); 2.76/[2.92] (ddq, 1H, 3CH); 3.12 (br s, 1H, OH); [3.76]/4.03 (sept, 1H, *i*-PrCH); 4.31 (d, 1H, 4CH); 5.70 (br s, 1H, N-H); [5.85]/5.93 (dq, 1H, 2CH); 7.26 - 7.38 (m, 5H, PhCH).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.4$ Hz; $^3J_{2,3} = 10.3$ Hz; $^3J_{3-\text{Me},3} = 6.7$ Hz; $^3J_{3,4} = 8.7$ Hz; $^3J_{i-\text{PrMe},i-\text{PrCH}} = 6.5$ Hz; $^3J_{i-\text{PrMe}',i-\text{PrCH}} = 6.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 16.3/[16.6] (3- CH_3); [20.3]/21.4 (1- CH_3); 22.8 (*i*-Pr CH_3); 22.7 (*i*-Pr CH_3); [40.3]/43.0 (3CH), 43.9 (*i*-PrCH); 78.9 (4CH); [126.9]/127.0 (PhCH); 127.2 (1C); [127.8]/127.9, [128.2]/128.4 (PhCH); 142.4 (PhC); [143.2]/147.1 (2-CH).

IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3408 s, v (O-H); 3311 s, v (N-H); 3087 w, 3065 m, 3031 m, v (C-H_{vinyl}); 2973 s, 2931 s, 2874 m, v (CH_3); 1653 s, v (C=O_{Amid 1}); 1507 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1454 s, δ_{asym} (CH_3); 1371 m, δ_{sym} (CH_3); 1321 m, δ (O-H); 1208 s; 1169 m; 1129 m, v (O-H); 1076 m; 1025 m; 873 m; 811 m; 762 m, 701 s, δ_{oop} (C_6H_5); 633 w; 468 m; 434 s.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 293 (4) [M^+]; 190 (51) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 187 (33) [retro-En $\{\text{M} - \text{PhCHO}\}^+$]; 175 (31) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 107 (100) [PhCHOH^+]; 102 (81) [$\{\text{M} - \text{PhCHO} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 101 (44) [$\{\text{M} - \text{PhCHO} - \text{CONH-}i\text{-Pr}\}^+$].

MS (ESI {MeOH/ CHCl_3 }, [1.29 kV, 40 V], m/z (%) ES^+): 316 (100) [$\text{M} + \text{Na}^+$] \rightarrow 23 (Na^+); 294 (27) [$\text{M} + \text{H}^+$] \rightarrow 276 ($-\text{H}_2\text{O}$) / 191 (*i*-PrNCOH $^+$).

HR-MS (ESI [MeOH/ CHCl_3], ES^+):	$\text{M} + \text{H}^+$	ber.	294.1528
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M} = 293.43$ g/mol)		gef.	294.1531;
	$\text{M} + \text{Na}^+$	ber.	316.1347
		gef.	316.1361.

syn-(E)-S-(4-Hydroxy-1,3-dimethyl-4-phenylbut-1-enyl)-N-isopropylmonothiocarbamat
(*syn-259c*)

$R_F = 0.22$ (E/PE = 1:1).

t_R (HP 5) = 19.9 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 0.98 (d, 3H, 3- CH_3); 1.14 (d, 3H, *i*-Pr CH_3); 1.15 (d, 3H, *i*-Pr CH_3); 1.99 (d, 3H, 1- CH_3); 2.77 (br d, 1H, OH); 2.91 (ddq, 1H, 3CH); 4.00 (ψ -oct, 1H, *i*-PrCH); 4.66 (ψ -t, 1H, 4CH); 5.42 (br d, 1H, NH); 5.82 (dq, 1H, 2CH); 7.22 - 7.36 (m, 5H, PhCH).

$^4J_{1-\text{Me},2} = 1.4 \text{ Hz}$; $^3J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$; $^3J_{3,3-\text{Me}} = 6.8 \text{ Hz}$; $^3J_{3,4} = 4.7 \text{ Hz}$; $^3J_{4,\text{OH}} = 4.4 \text{ Hz}$;
 $^3J_{i-\text{PrMe},i-\text{PrCH}} = 6.6 \text{ Hz}$; $^3J_{i-\text{PrMe}',i-\text{PrCH}} = 6.6 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{NH},i-\text{PrCH}} = 6.4 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 15.5 (3- CH_3); 20.7 (1- CH_3); 22.6 (*i*-Pr CH_3); 22.7 (*i*-Pr CH_3); 41.2 (3CH); 43.7 (*i*-PrCH); 77.5 (4CH); 126.4 (1C); 126.6, 127.5, 128.1 (PhCH); 142.0 (PhC); 144.9 (2CH); 165.8 (C=O).

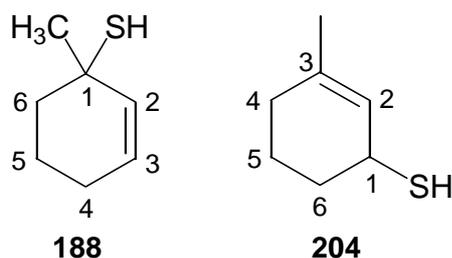
IR (Film, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3395 s, ν (O-H); 3313 s, ν (N-H); 3092 w, 3062 w, 3029 m, ν (C-H_{vinyl}); 2972 s, 2931 s, 2875 m, ν (CH_3); 1653 s, ν (C=O_{Amid 1}); 1497 s, δ (N-H_{Amid 2}); 1454 s, δ_{asym} (CH_3); 1370 m, δ_{sym} (CH_3); 1321 m, δ (O-H); 1209 s; 1168 m; 1129 w, ν (O-H); 1080 w; 1026 m; 1003 m; 872 m; 812 m; 757 m, 702 s, δ_{oop} (C_6H_5); 468 m; 450 s; 437 s.

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 293 (2) [M^+]; 190 (27) [$\{\text{M} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 187 (34) [retro-En $\{\text{M} - \text{PhCHO}\}^+$]; 175 (25) [$\{\text{M} - \text{S}(\text{CO})\text{NH-}i\text{-Pr}\}^+$]; 107 (98) [PhCHOH^+]; 102 (100) [$\{\text{M} - \text{PhCHO} - i\text{-PrNCO}\}^+$]; 101 (56) [$\{\text{M} - \text{PhCHO} - \text{CONH-}i\text{-Pr}\}^+$].

HR-MS (ESI [MeOH/ CHCl_3], ES^+):	$\text{M} + \text{H}^+$	ber.	294.1528
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M} = 293.43 \text{ g/mol}$)		gef.	294.1509;
	$\text{M} + \text{Na}^+$	ber.	316.1347
		gef.	316.1320.

2.11 DEBLOCKIERUNG DER THIOCARBAMATE

2.11.1 1-Methylcyclohex-2-en-1-thiol (**188**) und 3-Methylcyclohex-2-en-1-thiol (**204**)



Für die Umsetzungen wurden 34 mg (0.13 mmol) Thiocarbamat **200b** in 1 mL Solvens (THF bzw. Dichlormethan) gelöst und bei 0 °C mit 1.33 mL (1.33 mmol, 10.0 Äquiv.) Diisobutylaluminiumhydrid (1.0 N Lösung in Heptan bzw. in Dichlormethan) unter Rühren versetzt. Nach 15 h wurden 3 mL Ether bzw. 3 mL Dichlormethan zugesetzt und eine Aufarbeitung nach FIESER vorgenommen; dazu wurden der RM mit 30 min zeitlichem Abstand 0.12 mL Wasser, 0.12 mL 15 % Natronlauge und 0.36 mL Wasser zugefügt und die Lösung vom gebildeten Niederschlag abgetrennt. Der verbliebene Niederschlag wurde in wenig 5 N Salzsäure aufgenommen (pH < 1) und mit 3 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (1 × 6 cm) mit PE gereinigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.11.1 wiedergegeben.

Tabelle 2.11.1: Deblockierungen von **200b** zu **188** und **204** (Umlagerungsprodukt).

Eintrag	Solvens	Ausbeute [%]	Produkte ^a		
			188	:	204
1	THF	59	96	:	4
2 ^b	CH ₂ Cl ₂	29	< 3 (<i>e.r.</i> n.b.)	:	97 (<i>e.r.</i> = 98 : 2 (96 % <i>ee</i>))
3 ^{b,c}	THF	n.b.	> 99 (<i>e.r.</i> = 63 : 37, 26 % <i>ee</i>) ^d	:	1 (<i>e.r.</i> n.b.)

a: Verhältnis lt. unkalibriertem GC. *b*: (+)-(*R*)-**200b**³⁴⁷ wurde eingesetzt. *c*: 7 mg (0.03 mmol) (*R*)-**200b** wurden analog zur obigen Vorschrift zu Eintrag 1-2 umgesetzt. *d*: Für die durch GC an Dex β-120 und Dex β-225 gemessenen Integrale gilt: $t_{R,1} > t_{R,2}$.

1-Methylcyclohex-2-en-1-thiol (**188**)

$R_F = 0.58$ (E/PE = 1:20).

t_R (HP 1701) = 7.0 min.

t_R (DEX β-225, 65 °C) = 19 / 22 min [(*S*) vor (*R*)].

$[\alpha]_D^{20} = +110$ ($c = 0.55$, Ch, bei *e.r.* = 83 : 17 (66 % *ee*));

$[\alpha]_{578}^{20} = +116$; $[\alpha]_{546}^{20} = +134$; $[\alpha]_{436}^{20} = +255$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1.42 (d, 3H, 1-CH₃); 1.62-1.85, 1.87-2.08 (je m, 3H + 4H, SH/4CH₂/5CH₂/6CH₂); 5.53 (dψ-td, 1H, 3CH); 5.64 (dm, 1H, 2CH).

³⁴⁷ Die Umsetzung erfolgte zur Aufklärung des Enantiomerenüberschusses des Produktes (*R*)-**200b** mit $[\alpha]_D^{20} = +164$ ($c = 1.84$, CHCl₃).

$^4J_{1-\text{Me},n} = 0.8 \text{ Hz}$; $^3J_{2,3} = 9.9 \text{ Hz}$; $^3J_{3,4} = 4.1 \text{ Hz}$; $^4J_{3,4\text{CHH}'} = 0.8 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.7, 24.5 (4 $\text{CH}_2/5\text{CH}_2$); 23.7 (1- CH_3); 40.4 (6 CH_2); 43.8 (1C); 125.5 (3CH); 135.7 (2CH).

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 128 (4) [M^+]; 113 (0.5) [$\{\text{M} - \text{CH}_3\}^+$]; 95 (100) [$\{\text{M} - \text{SH}\}^+$]; 85 (2) [Retro DA $\{\text{M} - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 79 (16); 77 (9); 67 (21) [Retro DA $\{\text{M} - \text{SH} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 55 (8).

GC-HR-MS (EI [70 eV]):	ber.	128.06597
$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{S}$ ($M = 128.24 \text{ g/mol}$)	gef.	128.06854.

3-Methylcyclohex-2-en-1-thiol (204)

$R_F = 0.58$ (E/PE = 1:20).

t_R (HP 1701) = 8.3 min.

t_R (DEX β -120, 70 °C) = 51 / 54 min.

t_R (DEX β -225, 65 °C) = 44 / 45 min.

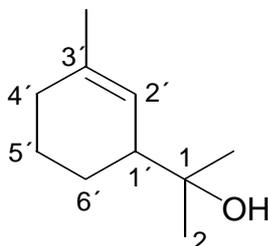
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 1.56-1.70, 1.78-2.02 (je m, 6H + 4H, SH/3- $\text{CH}_3/4\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 3.47-3.58 (m, 1H, 1CH); 5.42-5.46 (m, 1H, 2CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 19.7, 23.7, 29.6 (4 $\text{CH}_2/5\text{CH}_2/6\text{CH}_2$); 33.1 (3- CH_3); 35.6 (1CH); 124.8 (2CH); 135.8 (3C).

GC-MS (EI [70 eV], m/z (%)): 128 (8) [M^+]; 113 (1) [$\{\text{M} - \text{CH}_3\}^+$]; 95 (100) [$\{\text{M} - \text{SH}\}^+$]; 85 (3) [retro DA $\{\text{M} - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 79 (18); 77 (14); 67 (34) [retro DA $\{\text{M} - \text{SH} - \text{C}_2\text{H}_4\}^+$]; 55 (13).

GC-HR-MS (EI [70 eV]):	ber.	128.06597
$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{S}$ ($M = 128.24 \text{ g/mol}$)	gef.	128.06374.

2.12 Ni(0)-KATALYSIERTE KUPPLUNG

2.12.1 1-Methyl-1-(3-methylcyclohex-2-en-1-yl)-ethanol (**216**)

30 mg (57 μmol , 15 mol%) Ni(dppe)Cl₂ wurden zu 87 mg (0.38 mmol) Thiocarbamat (*S*)-**214**³⁴⁸ mit *e.r.* = 81.5 : 18.5 (63 % *ee*) in ein Schlenkrohr gegeben und mit 3 mL Toluol versetzt. 0.78 mL (2.3 mmol, 6.0 Äquiv.) Methylmagnesiumbromid (2.9 N Lösung in Ether) wurden zugefügt und die trübe, graubraune RM für 18 h auf 90 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde die RM mit 15 mL Ether und 7 mL 2.0 N Salzsäure versetzt und die wäßrige Phase mit 2 × 10 mL Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Alkohol (*S*)-**216** durch Chromatographie an Kieselgel (2 × 15 cm) mit E/PE 1:3 gereinigt.

Ausbeute: 53 mg (0.34 mmol, 91 %) farblose Flüssigkeit.

$$[\alpha]_D^{20} = +24.1 \text{ (c = 1.10, CHCl}_3\text{)}^{349}$$

$$[\alpha]_{578}^{20} = +25.6; [\alpha]_{546}^{20} = +29.1; [\alpha]_{436}^{20} = +53.0; [\alpha]_{365}^{20} = +92.0.$$

$$R_F = 0.37 \text{ (E/PE = 1:1)}.$$

$$t_R \text{ (HP 5)} = 7.75 \text{ min}; t_R \text{ (HP 1701)} = 10.3 \text{ min}.$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 1.14 (s, 3H, 2CH₃); 1.16-1.24, 1.18 (m & s, 1H & 3H, nCHH' & 1-CH₃);* 1.26 (s, 1H, OH); 1.38-1.54 (m, 1H, mCHH');* 1.67 (s, 3H, 3'-CH₃); 1.72-1.98 (m, 4H, 4'CH₂/5'CH₂/6'CH₂);* 2.05-2.16 (m, 1H, 1'CH); 5.44 (br s, 1H, 2'CH).

* Eine genaue Zuordnung kann nicht getroffen werden.

³⁴⁸ Die absolute Konfiguration (*S*) wurde dem Thiocarbamat (+)-**214** aufgrund der Berechnung des Drehsinns für den hier dargestellten enantiomerenangereicherten Alkohol (+)-**216** zugeordnet.

³⁴⁹ Der Enantiomerenüberschuß des Alkohols (*S*)-**216** konnte nicht bestimmt werden. Er sollte, vollständig stereospezifischer Reaktionsverlauf vorausgesetzt, bei *e.r.* = 81.5 : 18.5 (63 % *ee*) liegen.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 22.6, 24.3 ($5'\text{CH}_2/6'\text{CH}_2$); 24.2 ($3'\text{-CH}_3$); 26.2, 27.9 ($2\text{CH}_3/1\text{-CH}_3$); 30.0 ($4'\text{CH}_2$); 47.2 ($1'\text{CH}$); 73.0 (1C); 121.4 ($2'\text{CH}$); 136.9 ($3'\text{C}$).

MS (EI [70 eV], m/z (%)): 154 (3) [M^+]; 139 (6) [$\{\text{M} - \text{CH}_3\}^+$]; 136 (3) [$\{\text{M} - \text{H}_2\text{O}\}^+$]; 96 (78) [retro En $\{\text{M} - \text{Aceton}\}^+$]; 81 (69) [retro En $\{\text{M} - \text{Aceton} - \text{CH}_3\}^+$]; 68 (18); 67 (16); 59 (100) [$\text{CH}_3\text{COHCH}_3^+$].

GC-HR-MS (EI [70 eV]):	$\text{M} - \text{CH}_3$	ber.	139.1123
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ (M = 154.25 g/mol)		gef.	139.1115;
	$\text{M} - \text{H}_2\text{O}$	ber.	136.1252
		gef.	136.1287;
	$\text{M} - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$	ber.	121.1017
		gef.	121.1037.

3 Anhang

3.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$[\alpha]_{\lambda}^{\theta}$	Spezifischer Drehwert bei der Wellenlänge λ und der Temperatur $\theta = 20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ in 1 dm Küvetten bestimmt.
Add.	Addition (Additionsreaktion)
aq	Wäßrige Lösung
Äquiv.	Äquivalente
Afl.	Auflage (Buchauflage)
Ar	Aryl / arylisch
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
BER	Natriumborhydrid-Austauscherharz
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
c	cyclo
CAS	Chemical Abstracts Service; [CAS] \equiv CAS Registry number
Ch	Cyclohexan
CI	Chemische Ionisation; Ionisationsmethode zur MS mit NH_4^+
CITIPT	tris-Isopropoxytitan(IV)chlorid
COSY	Correlated Spectroscopy Messungen in der NMR (H,H und C,H)
ct	chirality transfer (Chiralitätstransfer)
δ_{asym}	asymmetrische Deformationsschwingung (IR)
δ_{oop}	Deformationsschwingung <i>out of plane</i> (IR)
δ_{sym}	symmetrische Deformationsschwingung (IR)
ΔE_A	Aktivierungsenergie
d	Dublett
DA	DIELS-ALDER Reaktion
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
Dia.	Diastereomer (diastereomeres Enantiomerenpaar)
dem.	demineralisiert
DEPC	Cyanophosphorsäurediethylester
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin

DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan
<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i> ; Diastereomerenverhältnis
ΔE_A	Aktivierungsenergie
E	Diethylether
Ed.	Edukt
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> ; Enantiomerenüberschuß in %
EE	Ethylacetat
EI	Elektrische Ionisation
Eintr.	Tabelleneintrag
Eli.	Eliminierung (Eliminierungsreaktion)
<i>e.r.</i>	<i>enantiomeric ratio</i> ; Enantiomerenverhältnis
ESI	Electronspray Ionisation
exp.	experimentell
Fa.	Firma
FT-IR	Fourier-Transformation-Infra-Rot (Spektroskopie)
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie mit massenspektroskopischer Detektion
gef.	gefunden
ges.	gesucht für Elementaranalysen bzw. gesättigt für Lösungen
Gew.%	Gewichtsprozent
h	Stunde(n)
HBD	Hexabutyldizinnoxid
Hrsg.	Herausgeber
HETCOR	<i>Heteronuclear Correlation</i> Messungen in der NMR
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> Messungen in der NMR
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> Messungen in der NMR
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
<i>i</i>	iso
I	Kernspin
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
Kap.	Kapitel
KHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid (Kaliumhexamethyldisilazid)
Konfig.	Konfiguration
LC	Adsorptionschromatographie

LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur(referenz)
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
M	Molarität einer Lösung
m	Multipllett (NMR), mittel intensiv (IR)
<i>m</i>	meta (Aryl-Position)
McL.	McLafferty-Umlagerung
<i>m</i> -CPBA	Metachlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MTSFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -trimethylsilyltrifluoracetamid
N	Normalität einer Lösung
ND	Niederschlag
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanz) /-Spektroskopie
NOE	Nuclear Overhauser Effect (Kern-Overhauser-Effekt)
<i>o</i>	ortho (Aryl-Position)
oct	Octett
oop	<i>out of plane</i> Deformationsschwingung (IR)
<i>op</i>	optische Reinheit (<i>optical purity</i>)
<i>p</i>	para (Aryl-Position)
P.	Produkt
PAD	Photodiode Array Detector (für HPLC)
PE	Petrolether (Siedebereich 30-50 °C)
PEG	Polyethylenglycol
PMDTA	<i>N,N,N',N',N''</i> -Pentamethyldiethylentriamin
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
PPY	4-Pyrrolidinopyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin	Quintett
<i>rac</i>	racemisch
Ref.	Referenz
Rekrist.	Rekristallisation
R_F	Retardierungsfaktor
RM	Reaktionsmischung
RT	Raumtemperatur
S.	Spezifität: Erhalt der chiralen Information relativ zum Edukt (in %).

s	Singulett (NMR), stark (IR)
s	vgl. <i>sec</i>
Sdp.	Siedepunkt
<i>sec</i>	sekundär
sep	Septett
SET	Single-Electron-Transfer
sex	Sextett
simul.	simuliert
Smp	Schmelzpunkt
sym	symmetrisch
t	Triplett
<i>t</i>	vgl. <i>tert</i>
Tab.	Tabelle
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
<i>tert</i>	tertiär
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPT	Tetraisopropoxytitan
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
t_R	Retentionszeit
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
V	Volumen
Vol.%	Volumenprozent
w	wenig intensiv
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1.]nonan

3.2 BERECHNUNG DES SPEZIFISCHEN DREHWERTES DES ISOTERPINEOLS 216

Die Aufklärung des stereochemischen Verlaufs der Addition dilithierter *N*-Monoalkylmonothiocarbamate an Ketone gelang in Kooperation mit der Gruppe von GRIMME. Dazu wurde der spezifische Drehwert optisch aktiver Proben des Isoterpineols **216** quantenchemisch berechnet und daraus die absolute Konfiguration von (+)-**214** und (+)-**211a** abgeleitet. Details dazu sind im folgenden wiedergegeben.

Um die Energiedifferenz der Konformere von **216** mit axialer und äquatorialer Ausrichtung des Substituenten am Cyclohexenring zu ermitteln, wurden auf RIDFT (TZVP/BP86)-Niveau Optimierungen vorgenommen. Die Energiedifferenz der beide Konformere wurde zu $\Delta E = 10.6$ kJ/mol berechnet.

Der prozentuale Anteil des Konformers mit axialer Stellung des Substituenten läßt sich mit der Boltzmannverteilung (hier vereinfacht) bestimmen; bei Raumtemperatur (293 K) wird für den Term $R \times T = 2.436$ kJ/mol eingesetzt:

$$\frac{N_i}{N} = \frac{e^{-\frac{\Delta E_i}{RT}}}{\sum_j e^{-\frac{\Delta E_j}{RT}}} = \frac{e^{-\frac{10.6}{2.436}}}{1 + e^{-\frac{10.6}{2.436}}} = 0.0127 = 1.27 \%$$

Da der Anteil des Konformers mit axialer Ausrichtung des Substituenten somit nur 1.27 % beträgt, wurde dieses Konformer für die weiteren Berechnungen vernachlässigt.

Für das verbliebene Konformer wurde nun ein Kraftfeldenergieprofil (MMX) bezüglich der Drehung um die bei der Acetonadduktbildung eingeführte C-C-Bindung (1C-1'C) errechnet. Der Abbildung 3.2.1 ist zu entnehmen, daß Energieminima bei Werten von 60°, 180° und 320° des Diederwinkels 2C•1C•1'C•(1'C)-H gefunden wurden.

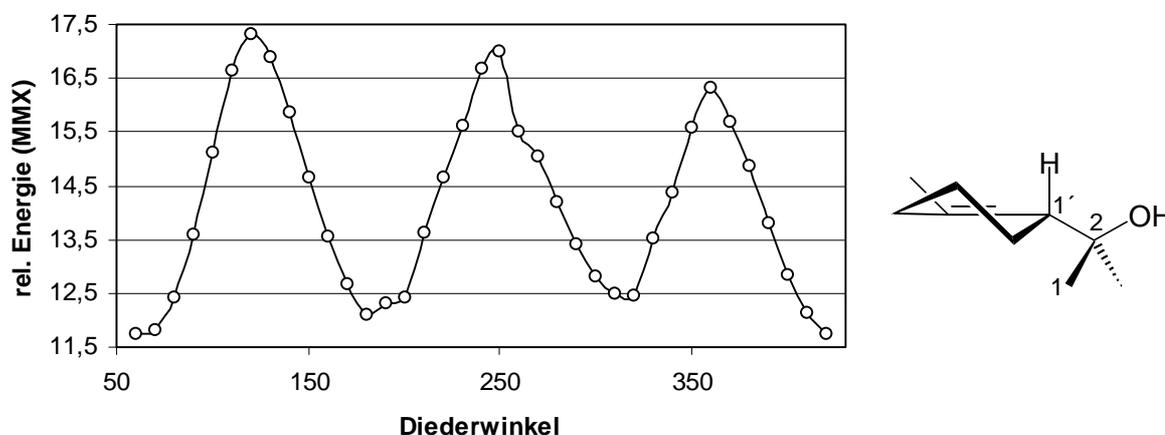


Abbildung 3.2.1: Energiediagramm für die Rotamere des Alkohols äquatorial-**216** bzgl. des Diederwinkels 2C•1C•1'C•(1'C)-H.

Diese Rotamere wurden auf RIDFT-(TZVP/BP86)-Niveau optimiert und anschließend RIMP2 singlepoint-Rechnungen zur Bestimmung der relativen Energien der Rotamere durchgeführt. Aus diesen relativen Energien wurde ihre prozentuale Verteilung berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.10.1 wiedergegeben.

Tabelle 3.2.1: Energien und Anteile der Rotamere des Alkohols **216** aus RIMP2 singlepoint-Rechnungen.

Eintrag	Diederwinkel	Relative RIMP2 (TZVP)	Anteil des Rotamers [%]
	2C•1C•1'C•(1'C)-H [°]	Energie [kJ/mol]	
1	60	0.000	55
2	180	1.018	36
3	320	4.230	9

Das Rotamer mit 320° Diederwinkel (Tabelle 2.10.1, Eintrag 3) ist mit 9 % vertreten und wurde in den folgenden Berechnungen vernachlässigt.

Für das 60°- und das 180°-Rotamer wurden mit dem SV(p)- und aug-SV(p)-Basissatz DFT-Drehwertberechnungen für die Na_D-Linie mit dem BH-LYP- und B3-LYP-Funktional durchgeführt, zum Vergleich wurde jeweils eine HF-Rechnung vorgenommen. Die Rechnungen erfolgten willkürlich für das (*R*)-Enantiomer. Die erhaltenen Drehwerte sind in Tabelle 3.2.2 wiedergegeben.³⁵⁰

Tabelle 3.2.2: Berechnete spezifische Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ für die Haupt-Konformere des Alkohols (*R*)-**216**.

Eintrag	Dieder- Winkel [°]	SV(p)			aug-SV(p)	
		HF	DFT/BH-LYP	DFT/B3-LYP	DFT/BH-LYP	DFT/B3-LYP
1	60	-55.4	-52.5	-45.7	-65.1	-54.9
2	180	-83.8	-78.9	-76.6	-93.1	-93.7

Die verlässlichsten Werte sollten nach Erfahrungswerten der Gruppe GRIMME auf dem DFT-(aug-SV(p)/BH-LYP)-Niveau erhalten werden. Daher wurde auf diesem Niveau die Rotationsdispersion berechnet. Die dabei erhaltenen Werte sind in Tabelle 3.2.3 den experimentellen Werten für den über die Kreuzkupplung des Thiocarbamates (+)-**214** erhaltenen Alkohol (+)-**216** gegenübergestellt.

³⁵⁰ Ungewöhnlich ist, daß der Drehwert bei den Rechnungen mit SV(p)-Basissatz mit abnehmendem HF-Austausch abnimmt. Da jedoch mit der SV(p)-Basis nicht von einer realitätsnahen Nachbildung der angeregten Zustände des Moleküls ausgegangen werden kann, sollte dies vernachlässigbar sein; zudem wurde die Umkehrung dieses Phänomens mit der erweiterten Basis gefunden.

Tabelle 3.2.3: Rotationsdispersion des Alkohols **216** aus DFT-(aug-SV(p)/BH-LYP)-Rechnungen für (*R*)-**216** (Eintrag 1-2) und Experiment (Eintrag 3).

Eintrag	Diederwinkel [°]	Spezifischer Drehwert in ° bei $\lambda =$				
		Na_D	578 nm	546 nm	436 nm	365 nm
1	60	-65.1	-68.2	-78.2	-140.1	-237.1
2	180	-93.1	-97.5	-111.8	-199.5	-336.0
3	60 & 180 ^a	-76.3	-79.9	-91.6	-163.9	-276.7
4	60 & 180 ^{a,b}	-24.1	-25.2	-28.9	-51.8	-87.4
5	exp. 216	+24.1	+25.6	+29.1	+53.0	+92.0

a: Gewichtet nach der oben berechneten Verteilung (vgl. Tabelle 2.10.1) mit 60 % 60° und 40 % 180°. *b*: Werte für 32 % *op* ausgehend von den berechneten Drehwerten für 100 % *op*.

Somit sollte der synthetisierte aus dem Thiocarbamat (+)-**214** erhaltene Alkohol (+)-**216** (*S*)-konfiguriert sein.

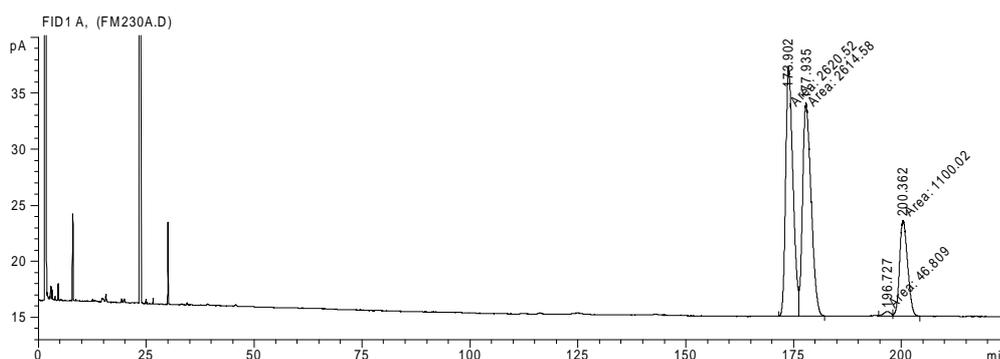
Für das der Kreuzkupplung mit Methylmagnesiumbromid unterworfenen Thiocarbamat (+)-**214** wurde zuvor *e.r.* = 81.5 : 18.5 (63 % *ee*) gemessen. Die Enantiomerenanreicherung des erhaltenen Isoterpineols (+)-**216** konnte nicht ermittelt werden. Soweit bei der Kupplung keine Racemisierung eingetreten ist, liegt eine Abweichung der experimentellen Drehwerte gegenüber den berechneten Werten um den Faktor zwei vor, die ihren Ursprung in der Ungenauigkeit der Berechnungen haben wird.

3.3 GC AN CHIRALER PHASE

Als Beispiel für die Enantiomerenüberschußbestimmung durch GC an chiraler stationärer Phase (hier DEX β -6-TBDM) ist ein Chromatogramm für die Trennung des α -allylierten Cyclohexenylthiocarbamates **131b** in Abbildung 3.3.1 wiedergegeben.

Hier erfolgte zuerst die Injektion einer Lösung des Racemats *rac*-**131b** und 20 min später die Injektion einer Lösung der enantiomerenangereicherten Probe (+)-**131b**.

Das Enantiomerenverhältnis beträgt damit 1100 : 47, was gleich ist mit *e.r.* = 96 : 4 (92 % *ee*).



3.4 HPLC AN CHIRALER PHASE

Die analytische Trennung der Enantiomeren des Thioethers **87** ist hier beispielhaft angeführt. Abbildung 3.4.1 zeigt die Trennung des Racemates *rac*-**87** an der Phase ChiraGrom 2. Dabei ist links die dreidimensionale Darstellung der zeitaufgelösten UV-Vis-Spektren wiedergegeben (PAD-3D-Plot), und rechts daneben befindet sich das daraus extrahierte Chromatogramm bei 254 nm Wellenlänge.

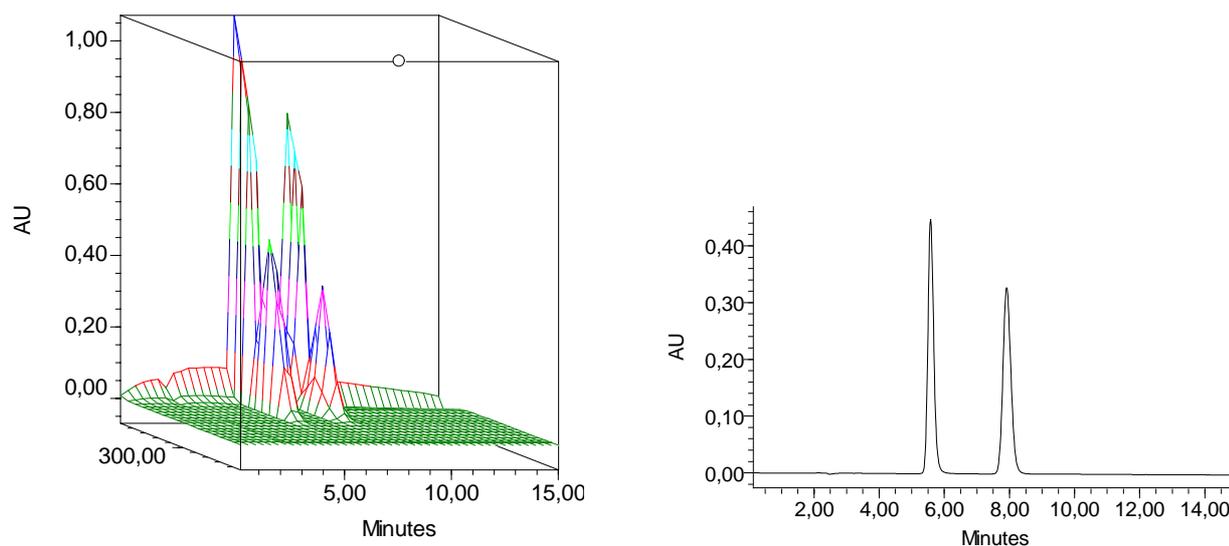


Abbildung 3.4.1: Enantiomerentrennung von *rac*-**87** mittels HPLC.

Die Abbildung 3.4.2 gibt die Meßwerte für den aus der enzymatischen kinetischen Racematspaltung erhaltenen Thioether (*S,S*)-**87** in gleicher Weise wieder; dabei ist das Signal des Enantiomers (*R,R*)-**87** nicht mehr nachweisbar, für (*S,S*)-**87** wird *e.r.* > 99.8 : 0.2 (> 99.6 % *ee*) angegeben.

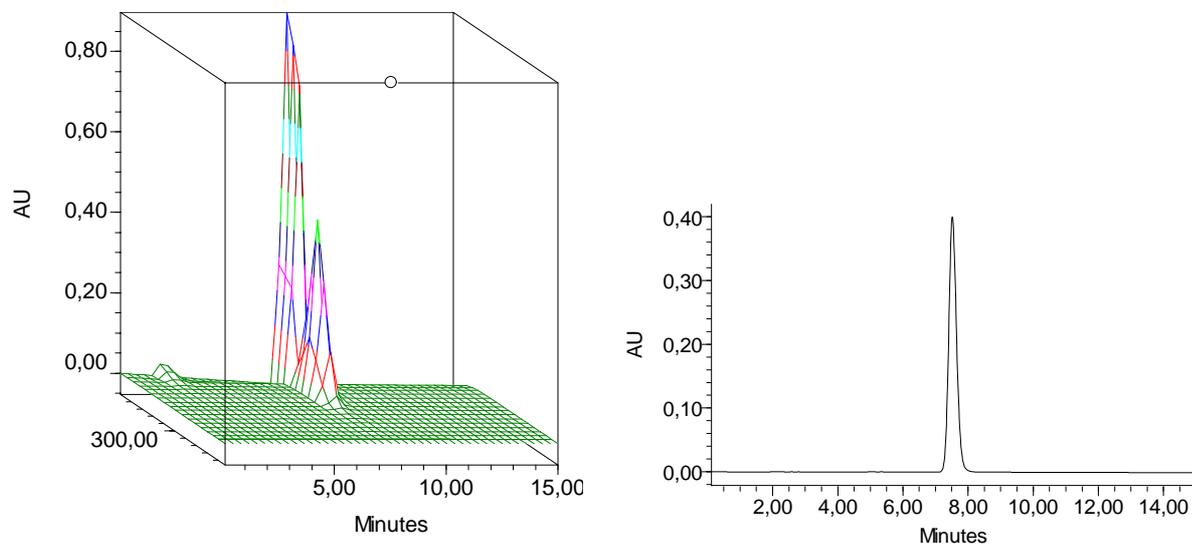
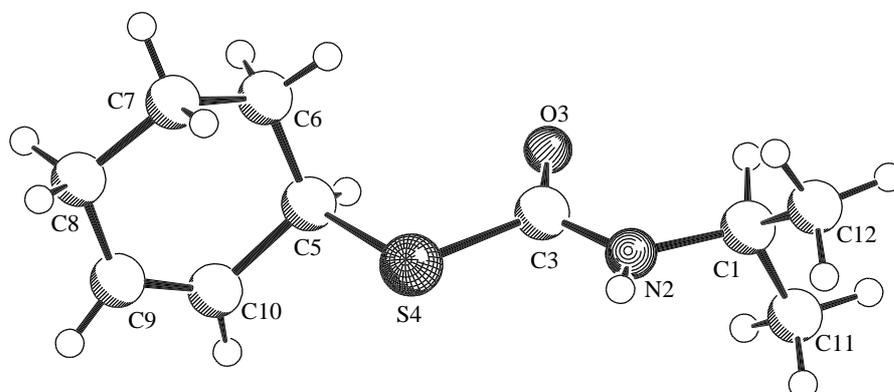


Abbildung 3.4.2: Chromatogramme des Thioethers (*S,S*)-**87** aus enzymatischer kinetischer Racematspaltung.

3.5 RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN

3.5.1 S-Cyclohex-2-enyl-*N*-isopropylmonothiocarbamat (42)

SCHAKAL

Tabelle 1. Crystal data and structure refinement for HOP.1077.

Identification code	HOP1077
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₇ NOS
Formula weight	199.31
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, Pbc _a (No.61)
Unit cell dimensions	a = 12.512(5) Å b = 9.674(4) Å c = 19.643(7) Å
Volume	2377.6(16) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.114 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.139 mm ⁻¹
F(000)	864
Crystal size	0.35 x 0.10 x 0.10 mm
Theta range for data collection	4.50 to 74.37°
Limiting indices	-15 ≤ h ≤ 15, -12 ≤ k ≤ 0, 0 ≤ l ≤ 24
Reflections collected / unique	4713 / 2422 [R(int) = 0.0339]
Completeness to theta	= 74.37 99.7 %
Max. and min. transmission	0.8145 and 0.5214
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2422 / 0 / 124
Goodness-of-fit on F ²	1.051
Final R indices	[I > 2σ(I)] R1 = 0.0704, wR ² = 0.2012
R indices (all data)	R1 = 0.1032, wR ² = 0.2214
Extinction coefficient	0.0020(5)
Largest diff. peak and hole	0.611 and -0.454 eÅ ⁻³

Tabelle 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP.1077. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	3485(4)	1827(4)	4785(2)	70(1)
C(11)	4613(6)	2123(11)	4941(4)	163(4)
C(12)	3044(8)	2665(10)	4222(3)	166(4)
N(2)	2828(3)	2007(3)	5392(2)	62(1)
C(3)	2543(3)	985(3)	5796(2)	49(1)
O(3)	2809(2)	-222(2)	5711(1)	65(1)
S(4)	1774(1)	1559(1)	6509(1)	68(1)
C(5)	1615(4)	-37(4)	6991(3)	76(1)
C(6)	639(5)	-758(7)	6821(3)	114(2)
C(7)	-314(4)	-309(8)	7159(4)	114(2)
C(8)	-248(5)	-90(7)	7903(3)	104(2)
C(9)	783(5)	449(7)	8107(3)	99(2)
C(10)	1657(4)	359(8)	7742(3)	107(2)

Tabelle 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for HOP.1077.

C(1)-N(2)	1.460(5)	C(5)-C(6)	1.446(8)
C(1)-C(11)	1.473(8)	C(5)-C(10)	1.524(8)
C(1)-C(12)	1.477(7)	C(6)-C(7)	1.433(8)
N(2)-C(3)	1.316(4)	C(7)-C(8)	1.478(9)
C(3)-O(3)	1.226(4)	C(8)-C(9)	1.447(8)
C(3)-S(4)	1.788(3)	C(9)-C(10)	1.310(7)
S(4)-C(5)	1.822(4)		
N(2)-C(1)-C(11)	110.3(4)	C(6)-C(5)-C(10)	112.0(4)
N(2)-C(1)-C(12)	109.6(4)	C(6)-C(5)-S(4)	112.4(4)
C(11)-C(1)-C(12)	114.1(7)	C(10)-C(5)-S(4)	106.7(4)
C(3)-N(2)-C(1)	123.8(3)	C(7)-C(6)-C(5)	116.6(5)
O(3)-C(3)-N(2)	124.0(3)	C(6)-C(7)-C(8)	117.1(6)
O(3)-C(3)-S(4)	123.3(3)	C(9)-C(8)-C(7)	112.0(5)
N(2)-C(3)-S(4)	112.6(3)	C(10)-C(9)-C(8)	124.6(6)
C(3)-S(4)-C(5)	101.73(18)	C(9)-C(10)-C(5)	121.1(5)

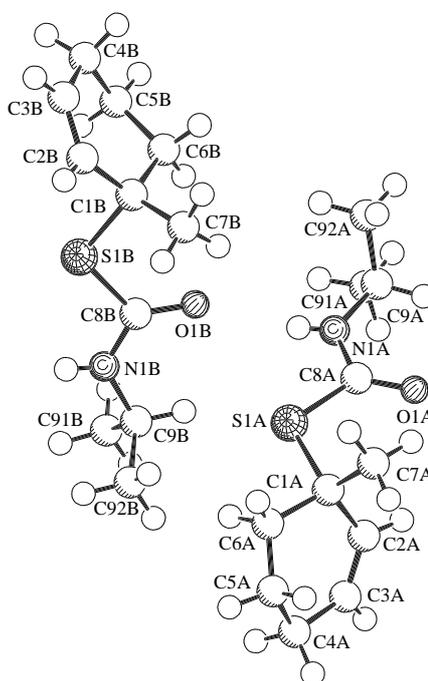
Tabelle 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP.1077. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	98(3)	58(2)	54(2)	6(2)	23(2)	15(2)
C(11)	105(5)	271(11)	112(5)	-45(6)	50(4)	-27(6)
C(12)	230(9)	187(8)	79(4)	44(4)	51(5)	110(7)
N(2)	85(2)	36(1)	64(2)	6(1)	26(2)	9(2)
C(3)	56(2)	36(2)	55(2)	0(1)	3(2)	0(1)
O(3)	88(2)	32(1)	76(2)	-3(1)	15(1)	1(1)
S(4)	84(1)	44(1)	76(1)	8(1)	33(1)	8(1)
C(5)	75(3)	58(2)	95(3)	14(2)	35(2)	8(2)
C(6)	125(5)	96(4)	123(5)	-32(4)	38(4)	-44(4)
C(7)	64(3)	130(5)	149(6)	-27(5)	-12(3)	-2(3)
C(8)	86(4)	104(4)	123(5)	6(4)	48(3)	-19(3)
C(9)	100(4)	117(5)	81(3)	-3(3)	9(3)	2(4)
C(10)	67(3)	175(6)	77(3)	31(4)	-5(2)	-3(3)

Tabelle 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP.1077.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3437	844	4648	84
H(11A)	4696	3100	5038	244
H(11B)	5054	1877	4553	244
H(11C)	4832	1587	5334	244
H(12A)	2285	2480	4177	249
H(12B)	3404	2427	3801	249
H(12C)	3151	3638	4319	249
H(2)	2620(40)	2690(50)	5470(20)	74
H(5)	2228	-650	6890	92
H(6A)	525	-674	6329	137
H(6B)	742	-1742	6920	137
H(7A)	-874	-994	7072	137
H(7B)	-544	560	6949	137
H(8A)	-808	559	8043	125
H(8B)	-376	-969	8137	125
H(9)	829	894	8531	119
H(10)	2321	541	7947	128

3.5.2 (S)-S-(1-Methylcyclohex-2-enyl)-N-isopropylmonothiocarbamat ((S)-131a)

**Tabelle 6.** Crystal data and structure refinement for HOP.1107.

Identification code	HOP.1107
Empirical formula	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$
Formula weight	213.33
Temperature	223(2) K

Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2 ₁ (No. 4)
Unit cell dimensions	a = 5.985(4) Å b = 22.318(9) Å β = 98.90(4)° c = 9.231(4) Å
Volume	1218.2(11) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.163 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.117 mm ⁻¹
F(000)	464
Crystal size	0.25 x 0.20 x 0.20 mm
Theta range for data collection	3.96 to 74.39°.
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 7, 0 ≤ k ≤ 27, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected / unique	2811 / 2569 [R(int) = 0.0149]
Completeness to theta	= 74.39 99.7 %
Max. and min. transmission	0.6768 and 0.6196
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2569 / 1 / 266
Goodness-of-fit on F ²	1.039
Final R indices	[I > 2σ(I)] R1 = 0.0465, wR ² = 0.1234
R indices (all data)	R1 = 0.0526, wR ² = 0.1286
Absolute structure parameter	0.02(3)
Extinction coefficient	0.0072(10)
Largest diff. peak and hole	0.256 and -0.327 eÅ ⁻³

Tabelle 7. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for HOP.1107. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1A)	9889(8)	-1378(2)	-5354(5)	63(1)
C(2A)	8011(9)	-1769(2)	-6092(6)	68(1)
C(3A)	7602(12)	-2310(3)	-5647(9)	102(2)
C(4A)	9185(13)	-2649(3)	-4538(7)	94(2)
C(5A)	11408(13)	-2318(3)	-4117(8)	99(2)
C(6A)	11204(13)	-1697(3)	-4028(8)	103(2)
C(7A)	11455(9)	-1180(3)	-6405(8)	85(2)
S(1A)	8699(2)	-733(1)	-4493(1)	67(1)
C(8A)	7191(7)	-312(2)	-5971(4)	49(1)
O(1A)	7168(5)	-432(1)	-7260(3)	60(1)
N(1A)	6127(7)	152(2)	-5478(4)	57(1)
C(9A)	4823(7)	592(2)	-6408(5)	55(1)
C(91A)	2452(9)	619(3)	-6104(8)	88(2)
C(92A)	5932(10)	1197(3)	-6219(8)	85(2)
C(1B)	9765(7)	1372(2)	-1088(4)	50(1)
C(2B)	11574(8)	1684(2)	-43(5)	63(1)
C(3B)	11469(9)	2246(2)	359(6)	71(1)
C(4B)	9489(10)	2640(2)	-86(7)	76(1)
C(5B)	7419(9)	2276(2)	-716(7)	72(1)
C(6B)	8001(8)	1812(2)	-1778(5)	58(1)
C(7B)	10857(9)	1041(2)	-2247(6)	71(1)
S(1B)	8581(2)	843(1)	127(1)	55(1)
C(8B)	6821(6)	345(2)	-1071(4)	45(1)
O(1B)	6286(5)	426(1)	-2385(3)	53(1)
N(1B)	6126(6)	-113(2)	-337(4)	54(1)
C(9B)	4649(7)	-595(2)	-996(4)	53(1)
C(91B)	2568(8)	-624(2)	-280(7)	81(2)
C(92B)	5935(9)	-1174(2)	-860(6)	70(1)

Tabelle 8. Bond lengths [Å] and angles [°] for HOP.1107.

C(1A)-C(2A)	1.501(7)	C(1B)-C(2B)	1.504(6)
C(1A)-C(7A)	1.516(8)	C(1B)-C(6B)	1.509(6)
C(1A)-C(6A)	1.525(7)	C(1B)-C(7B)	1.528(6)
C(1A)-S(1A)	1.841(5)	C(1B)-S(1B)	1.845(4)
C(2A)-C(3A)	1.310(8)	C(2B)-C(3B)	1.313(7)
C(3A)-C(4A)	1.489(9)	C(3B)-C(4B)	1.482(8)
C(4A)-C(5A)	1.518(10)	C(4B)-C(5B)	1.520(7)
C(5A)-C(6A)	1.394(9)	C(5B)-C(6B)	1.503(7)
S(1A)-C(8A)	1.782(4)	S(1B)-C(8B)	1.791(4)
C(8A)-O(1A)	1.218(5)	C(8B)-O(1B)	1.219(4)
C(8A)-N(1A)	1.332(6)	C(8B)-N(1B)	1.327(5)
N(1A)-C(9A)	1.451(5)	N(1B)-C(9B)	1.464(5)
C(9A)-C(91A)	1.490(7)	C(9B)-C(91B)	1.499(7)
C(9A)-C(92A)	1.503(7)	C(9B)-C(92B)	1.499(7)
C(2A)-C(1A)-C(7A)	111.9(4)	C(2B)-C(1B)-C(6B)	110.9(4)
C(2A)-C(1A)-C(6A)	110.5(4)	C(2B)-C(1B)-C(7B)	109.2(4)
C(7A)-C(1A)-C(6A)	110.9(5)	C(6B)-C(1B)-C(7B)	111.5(4)
C(2A)-C(1A)-S(1A)	109.8(4)	C(2B)-C(1B)-S(1B)	102.2(3)
C(7A)-C(1A)-S(1A)	111.5(4)	C(6B)-C(1B)-S(1B)	111.4(3)
C(6A)-C(1A)-S(1A)	101.8(4)	C(7B)-C(1B)-S(1B)	111.2(3)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	123.8(5)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	124.2(5)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	123.6(6)	C(2B)-C(3B)-C(4B)	124.1(5)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	111.6(5)	C(3B)-C(4B)-C(5B)	111.0(4)
C(6A)-C(5A)-C(4A)	114.7(6)	C(6B)-C(5B)-C(4B)	111.1(4)
C(5A)-C(6A)-C(1A)	117.1(6)	C(5B)-C(6B)-C(1B)	113.0(4)
C(8A)-S(1A)-C(1A)	105.4(2)	C(8B)-S(1B)-C(1B)	105.45(18)
O(1A)-C(8A)-N(1A)	124.9(4)	O(1B)-C(8B)-N(1B)	124.5(4)
O(1A)-C(8A)-S(1A)	124.0(3)	O(1B)-C(8B)-S(1B)	124.1(3)
N(1A)-C(8A)-S(1A)	111.1(3)	N(1B)-C(8B)-S(1B)	111.3(3)
C(8A)-N(1A)-C(9A)	124.5(3)	C(8B)-N(1B)-C(9B)	124.8(3)
N(1A)-C(9A)-C(91A)	110.9(4)	N(1B)-C(9B)-C(91B)	109.8(4)
N(1A)-C(9A)-C(92A)	110.7(4)	N(1B)-C(9B)-C(92B)	109.2(3)
C(91A)-C(9A)-C(92A)	111.0(5)	C(91B)-C(9B)-C(92B)	112.2(4)

Tabelle 9. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP.1107. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

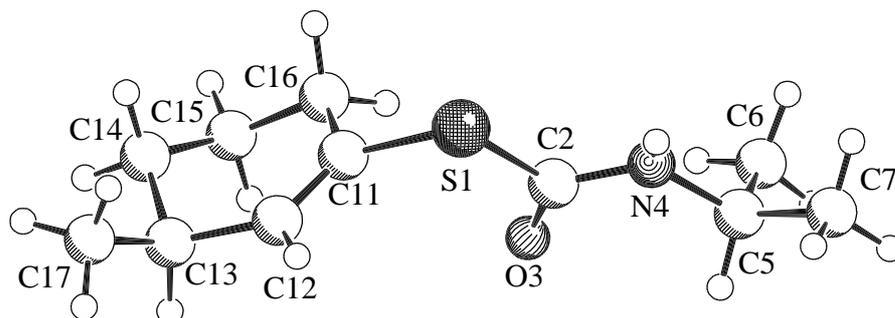
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1A)	68(3)	50(2)	63(3)	2(2)	-13(2)	0(2)
C(2A)	66(3)	58(3)	75(3)	0(2)	-7(2)	0(2)
C(3A)	83(4)	64(3)	150(6)	8(4)	-11(4)	-16(3)
C(4A)	137(6)	55(3)	91(4)	11(3)	21(4)	2(3)
C(5A)	119(5)	66(3)	99(5)	11(3)	-23(4)	18(3)
C(6A)	117(5)	60(3)	109(5)	10(3)	-52(4)	16(3)
C(7A)	68(3)	68(3)	119(5)	-1(3)	16(3)	2(3)
S(1A)	93(1)	60(1)	42(1)	3(1)	-10(1)	14(1)
C(8A)	57(2)	47(2)	40(2)	-1(2)	1(2)	-1(2)
O(1A)	82(2)	58(2)	37(1)	0(1)	3(1)	16(2)
N(1A)	74(2)	60(2)	34(2)	-4(2)	-2(2)	12(2)
C(9A)	61(2)	52(2)	48(2)	-2(2)	-4(2)	8(2)
C(91A)	59(3)	84(3)	117(5)	14(3)	0(3)	2(3)
C(92A)	73(3)	68(3)	106(4)	14(3)	-8(3)	-6(3)
C(1B)	45(2)	49(2)	54(2)	0(2)	1(2)	-5(2)
C(2B)	48(2)	64(3)	73(3)	2(2)	-5(2)	-7(2)

C(3B)	67(3)	67(3)	74(3)	-5(2)	-1(2)	-21(2)
C(4B)	90(4)	50(3)	84(3)	-8(2)	8(3)	-7(2)
C(5B)	72(3)	54(3)	89(4)	-6(2)	7(2)	9(2)
C(6B)	62(2)	53(2)	55(2)	4(2)	-2(2)	3(2)
C(7B)	66(3)	69(3)	84(3)	-5(2)	27(2)	-4(2)
S(1B)	68(1)	51(1)	42(1)	-1(1)	-4(1)	-13(1)
C(8B)	49(2)	44(2)	41(2)	3(1)	3(1)	4(2)
O(1B)	69(2)	50(2)	39(1)	3(1)	0(1)	-4(1)
N(1B)	67(2)	53(2)	38(2)	5(1)	-7(2)	-14(2)
C(9B)	56(2)	48(2)	51(2)	3(2)	-5(2)	-10(2)
C(91B)	54(3)	65(3)	126(5)	-9(3)	15(3)	-7(2)
C(92B)	68(3)	56(3)	84(3)	-11(2)	1(2)	2(2)

Tabelle 10. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP.1107.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	7074	-1617	-6923	82
H(3A)	6234	-2494	-6049	122
H(4AA)	9481	-3043	-4936	113
H(4AB)	8479	-2711	-3660	113
H(5AA)	12148	-2468	-3166	119
H(5AB)	12395	-2411	-4841	119
H(6AA)	12730	-1526	-3844	123
H(6AB)	10476	-1605	-3174	123
H(7AA)	12190	-1528	-6750	128
H(7AB)	12591	-910	-5903	128
H(7AC)	10587	-975	-7233	128
H(1A)	6230(90)	190(30)	-4680(60)	68
H(9A)	4781	467	-7440	66
H(91A)	1711	238	-6354	132
H(91B)	1642	935	-6688	132
H(91C)	2459	702	-5072	132
H(92A)	6049	1322	-5203	127
H(92B)	5031	1486	-6842	127
H(92C)	7432	1175	-6491	127
H(2B)	12861	1462	347	76
H(3B)	12728	2409	967	85
H(4BA)	9839	2927	-823	91
H(4BB)	9166	2867	767	91
H(5BA)	6803	2078	83	87
H(5BB)	6254	2545	-1218	87
H(6BA)	8558	2015	-2595	69
H(6BB)	6626	1593	-2180	69
H(7BA)	9686	882	-2992	107
H(7BB)	11776	715	-1788	107
H(7BC)	11801	1316	-2696	107
H(1B)	6660(90)	-140(20)	500(60)	65
H(9B)	4189	-505	-2050	64
H(91D)	2984	-738	740	122
H(91E)	1531	-918	-781	122
H(91F)	1843	-234	-337	122
H(92D)	7290	-1132	-1308	106
H(92E)	4995	-1489	-1352	106
H(92F)	6354	-1274	169	106

3.5.3 (S)-S-(3-Methylcyclohex-1-enyl)-N-isopropylmonothiocarbamat ((S)-132a)

**Tabelle 11.** Crystal data and structure refinement for HOP1168.

Identification code	HOP1168
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₉ N O S
Formula weight	213.33
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	triclinic, P1 (No. 1)
Unit cell dimensions	a = 6.510(1) Å α = 86.60(2)° b = 9.076(1) Å β = 88.21(2)° c = 11.169(3) Å γ = 75.08(1)°
Volume	636.5(2) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.113 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.026 mm ⁻¹
F(000)	232
Crystal size	0.50 x 0.15 x 0.10 mm
Theta range for data collection	3.97 to 74.21°
Limiting indices	-7 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected / unique	2758 / 2758 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 74.21	99.9 %
Max. and min. transmission	0.8230 and 0.4307
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2758 / 3 / 266
Goodness-of-fit on F ²	1.086
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0501, wR ² = 0.1408
R indices (all data)	R1 = 0.0668, wR ² = 0.1601
Absolute structure parameter	-0.01(3)
Extinction coefficient	0.013(2)
Largest diff. peak and hole	0.249 and -0.274 eÅ ⁻³

Tabelle 12. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for HOP1168. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1A)	480(2)	6324(1)	3133(1)	79(1)
C(2A)	813(7)	7598(5)	4224(5)	64(1)
O(3A)	-134(5)	8966(4)	4182(3)	75(1)
N(4A)	2247(6)	6937(5)	5037(4)	67(1)
C(5A)	2989(8)	7812(5)	5906(5)	71(1)
C(6A)	1356(12)	8245(8)	6920(6)	97(2)

C(7A)	5141(11)	6913(8)	6336(7)	96(2)
C(11A)	-1694(7)	7487(6)	2333(5)	71(1)
C(12A)	-1423(9)	7939(10)	1229(6)	96(2)
C(13A)	-3220(13)	8833(12)	426(6)	120(3)
C(14A)	-5376(12)	8744(13)	1043(10)	132(3)
C(15A)	-5467(10)	9017(10)	2302(9)	113(3)
C(16A)	-3804(8)	7858(7)	2979(6)	80(1)
C(17A)	-3080(20)	8167(19)	-745(8)	188(6)
S(1B)	5490(2)	1106(1)	5730(1)	77(1)
C(2B)	5785(7)	2565(5)	4645(5)	63(1)
O(3B)	4764(6)	3888(4)	4701(4)	78(1)
N(4B)	7245(6)	2052(4)	3798(4)	66(1)
C(5B)	7878(8)	3087(6)	2891(5)	73(1)
C(6B)	10095(11)	2324(9)	2442(7)	102(2)
C(7B)	6268(12)	3514(9)	1891(7)	107(2)
C(11B)	3289(7)	2097(6)	6605(5)	72(1)
C(12B)	3590(9)	2263(9)	7745(6)	90(2)
C(13B)	1842(13)	2943(11)	8622(7)	114(2)
C(14B)	-246(13)	3450(30)	7989(12)	246(11)
C(15B)	-507(12)	3295(15)	6941(10)	153(5)
C(17B)	2351(17)	4212(12)	9255(8)	136(3)
C(16B)	1138(8)	2549(7)	6044(6)	80(1)

Tabelle 13. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for HOP1168.

S(1A)-C(11A)	1.764(5)	S(1B)-C(11B)	1.781(5)
S(1A)-C(2A)	1.783(5)	S(1B)-C(2B)	1.784(5)
C(2A)-O(3A)	1.235(5)	C(2B)-O(3B)	1.218(5)
C(2A)-N(4A)	1.325(6)	C(2B)-N(4B)	1.335(6)
N(4A)-C(5A)	1.458(7)	N(4B)-C(5B)	1.463(7)
C(5A)-C(7A)	1.505(7)	C(5B)-C(6B)	1.515(8)
C(5A)-C(6A)	1.527(9)	C(5B)-C(7B)	1.519(9)
C(11A)-C(12A)	1.298(8)	C(11B)-C(12B)	1.318(9)
C(11A)-C(16A)	1.499(7)	C(11B)-C(16B)	1.501(7)
C(12A)-C(13A)	1.524(10)	C(12B)-C(13B)	1.508(10)
C(13A)-C(17A)	1.463(13)	C(13B)-C(17B)	1.498(13)
C(13A)-C(14A)	1.563(12)	C(13B)-C(14B)	1.503(13)
C(14A)-C(15A)	1.439(13)	C(14B)-C(15B)	1.209(13)
C(15A)-C(16A)	1.490(9)	C(15B)-C(16B)	1.499(10)
C(11A)-S(1A)-C(2A)	100.7(2)	C(11B)-S(1B)-C(2B)	101.6(2)
O(3A)-C(2A)-N(4A)	124.2(5)	O(3B)-C(2B)-N(4B)	124.6(5)
O(3A)-C(2A)-S(1A)	122.8(4)	O(3B)-C(2B)-S(1B)	122.4(4)
N(4A)-C(2A)-S(1A)	112.9(3)	N(4B)-C(2B)-S(1B)	113.0(3)
C(2A)-N(4A)-C(5A)	121.9(4)	C(2B)-N(4B)-C(5B)	121.7(4)
N(4A)-C(5A)-C(7A)	108.7(4)	N(4B)-C(5B)-C(6B)	108.1(4)
N(4A)-C(5A)-C(6A)	110.8(5)	N(4B)-C(5B)-C(7B)	110.7(5)
C(7A)-C(5A)-C(6A)	113.3(5)	C(6B)-C(5B)-C(7B)	112.8(6)
C(12A)-C(11A)-C(16A)	123.5(5)	C(12B)-C(11B)-C(16B)	123.1(5)
C(12A)-C(11A)-S(1A)	119.7(4)	C(12B)-C(11B)-S(1B)	118.4(4)
C(16A)-C(11A)-S(1A)	116.8(4)	C(16B)-C(11B)-S(1B)	118.2(4)
C(11A)-C(12A)-C(13A)	124.0(6)	C(11B)-C(12B)-C(13B)	124.3(6)
C(17A)-C(13A)-C(12A)	110.8(8)	C(17B)-C(13B)-C(14B)	112.3(11)
C(17A)-C(13A)-C(14A)	108.5(10)	C(17B)-C(13B)-C(12B)	111.3(8)
C(12A)-C(13A)-C(14A)	108.1(6)	C(14B)-C(13B)-C(12B)	109.9(7)
C(15A)-C(14A)-C(13A)	113.2(7)	C(15B)-C(14B)-C(13B)	125.3(8)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	111.7(7)	C(14B)-C(15B)-C(16B)	127.3(7)
C(15A)-C(16A)-C(11A)	112.9(5)	C(15B)-C(16B)-C(11B)	109.9(6)

Tabelle 14. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1168. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

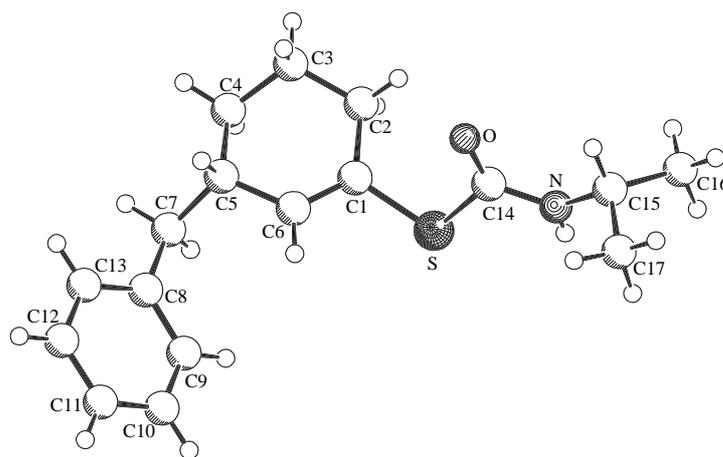
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1A)	58(1)	64(1)	106(1)	-23(1)	-14(1)	5(1)
C(2A)	51(2)	45(2)	88(3)	-3(2)	2(2)	-1(2)
O(3A)	65(2)	46(2)	102(2)	-3(2)	-9(2)	5(1)
N(4A)	61(2)	44(2)	90(3)	-7(2)	-11(2)	-1(2)
C(5A)	70(3)	50(2)	88(3)	-9(2)	-10(2)	-6(2)
C(6A)	104(5)	82(4)	96(4)	-9(3)	1(3)	-7(4)
C(7A)	84(4)	88(4)	107(4)	-9(3)	-31(3)	-4(3)
C(11A)	47(2)	72(3)	92(4)	-5(3)	-1(2)	-10(2)
C(12A)	67(3)	136(6)	82(4)	-14(4)	7(3)	-21(3)
C(13A)	119(6)	134(7)	92(4)	-6(4)	-21(4)	-6(5)
C(14A)	76(4)	154(8)	154(8)	7(7)	-37(5)	-4(5)
C(15A)	63(3)	104(5)	156(7)	32(5)	5(4)	-2(3)
C(16A)	52(2)	70(3)	111(4)	1(3)	10(2)	-4(2)
C(17A)	188(12)	245(16)	94(6)	-23(8)	-21(6)	17(11)
S(1B)	59(1)	56(1)	105(1)	5(1)	4(1)	1(1)
C(2B)	48(2)	45(2)	89(3)	-12(2)	-9(2)	-1(2)
O(3B)	69(2)	49(2)	106(3)	-11(2)	4(2)	6(1)
N(4B)	61(2)	41(2)	88(3)	-1(2)	0(2)	-1(2)
C(5B)	68(3)	51(2)	92(3)	-2(2)	1(2)	-2(2)
C(6B)	82(4)	94(4)	116(5)	0(4)	24(3)	1(3)
C(7B)	107(5)	97(5)	98(4)	9(4)	-11(4)	5(4)
C(11B)	50(2)	66(3)	95(4)	0(2)	-3(2)	-8(2)
C(12B)	64(3)	109(5)	92(4)	8(3)	-8(3)	-12(3)
C(13B)	106(5)	124(6)	103(5)	-6(5)	11(4)	-17(5)
C(14B)	62(4)	480(30)	163(10)	-119(15)	16(5)	21(9)
C(15B)	63(4)	205(11)	161(9)	-72(8)	-17(4)	34(5)
C(17B)	174(10)	125(7)	99(5)	-7(5)	3(5)	-20(7)
C(16B)	56(2)	69(3)	112(4)	-8(3)	-14(2)	-6(2)

Tabelle 15. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1168.

	x	y	z	U(eq)
H(4A)	2860(100)	6180(80)	4890(50)	80
H(5A)	3159	8767	5488	85
H(6AA)	-25	8730	6584	146
H(6AB)	1781	8947	7423	146
H(6AC)	1276	7332	7398	146
H(7AA)	5016	5968	6747	143
H(7AB)	5684	7508	6883	143
H(7AC)	6109	6684	5654	143
H(12A)	-34	7700	905	115
H(13A)	-3158	9911	320	143
H(14A)	-6536	9499	641	159
H(14B)	-5596	7731	942	159
H(15A)	-6873	8991	2629	135
H(15B)	-5273	10037	2408	135
H(16A)	-4279	6921	3120	96
H(16B)	-3632	8242	3762	96
H(17A)	-2125	8581	-1269	282
H(17B)	-4480	8413	-1095	282
H(17C)	-2540	7067	-647	282
H(4B)	8090(90)	950(70)	3980(50)	79
H(5B)	7929	4031	3277	88

H(6BA)	11040	2024	3118	154
H(6BB)	10605	3033	1901	154
H(6BC)	10058	1428	2021	154
H(7BA)	6244	2608	1479	160
H(7BB)	6664	4252	1327	160
H(7BC)	4869	3956	2228	160
H(12B)	4986	1936	8031	108
H(13B)	1735	2131	9234	136
H(14C)	-1214	2939	8438	296
H(14D)	-783	4539	8112	296
H(15C)	-1123	4328	6598	183
H(15D)	-1631	2757	6927	183
H(17D)	2142	5114	8715	204
H(17E)	3819	3903	9507	204
H(17F)	1422	4441	9952	204
H(16C)	1154	3259	5349	96
H(16D)	784	1642	5764	96

3.5.4 (S)-S-(3-Benzylcyclohex-1-enyl)-N-isopropylmonothiocarbamat ((S)-132c)



SCHAKAL

Tabelle 16. Crystal data and structure refinement for HOP1448.

Identification code	HOP1448
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₃ N O S
Formula weight	289.42
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No.19)
Unit cell dimensions	a = 9.892(6) Å b = 11.864(3) Å c = 13.674(2) Å
Volume	1604.8(11) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.198 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.742 mm ⁻¹
F(000)	624
Crystal size	0.40 x 0.08 x 0.05 mm

Theta range for data collection	4.93 to 74.20°
Limiting indices	0<=h<=12, -14<=k<=0, 0<=l<=17
Reflections collected / unique	1875 / 1875 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta	= 74.20 99.7 %
Max. and min. transmission	0.9179 and 0.5424
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1875 / 0 / 187
Goodness-of-fit on F ²	1.007
Final R indices	[I>2σ(I)] R1 = 0.0454, wR ² = 0.0975
R indices (all data)	R1 = 0.1032, wR ² = 0.1173
Absolute structure parameter	-0.01(4)
Largest diff. peak and hole	0.256 and -0.386 eÅ ⁻³

Tabelle 17. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1448. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	-1088(4)	8449(3)	2644(3)	29(1)
C(2)	-1390(4)	9646(3)	2910(3)	35(1)
C(3)	-2387(5)	10174(4)	2198(3)	44(1)
C(4)	-2035(5)	9879(4)	1152(3)	41(1)
C(5)	-2093(5)	8600(4)	978(3)	35(1)
C(6)	-1444(4)	7982(3)	1806(3)	31(1)
C(7)	-1450(5)	8303(4)	-14(3)	38(1)
C(8)	-1672(4)	7119(4)	-370(3)	34(1)
C(9)	-807(5)	6244(4)	-122(3)	40(1)
C(10)	-1012(5)	5166(4)	-460(4)	49(1)
C(11)	-2079(5)	4938(4)	-1069(4)	50(1)
C(12)	-2936(5)	5791(4)	-1330(4)	46(1)
C(13)	-2741(5)	6862(4)	-984(3)	40(1)
S	-30(1)	7661(1)	3443(1)	37(1)
C(14)	-1019(4)	7587(3)	4540(3)	26(1)
O	-2229(3)	7805(3)	4561(2)	35(1)
N	-281(4)	7238(4)	5293(3)	35(1)
C(15)	-852(4)	6877(4)	6234(3)	37(1)
C(16)	-42(5)	7389(4)	7069(3)	47(1)
C(17)	-873(6)	5602(4)	6283(4)	58(2)

Tabelle 18. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for HOP1448.

C(1)-C(6)	1.321(5)	C(9)-C(10)	1.375(6)
C(1)-C(2)	1.496(6)	C(10)-C(11)	1.371(7)
C(1)-S	1.778(4)	C(11)-C(12)	1.367(7)
C(2)-C(3)	1.521(6)	C(12)-C(13)	1.370(6)
C(3)-C(4)	1.513(6)	S-C(14)	1.793(4)
C(4)-C(5)	1.538(6)	C(14)-O	1.225(4)
C(5)-C(6)	1.494(5)	C(14)-N	1.329(5)
C(5)-C(7)	1.539(6)	N-C(15)	1.469(5)
C(7)-C(8)	1.503(6)	C(15)-C(17)	1.513(6)
C(8)-C(13)	1.384(6)	C(15)-C(16)	1.521(6)
C(8)-C(9)	1.387(6)		
C(6)-C(1)-C(2)	123.8(4)	C(10)-C(9)-C(8)	121.5(4)
C(6)-C(1)-S	118.0(3)	C(11)-C(10)-C(9)	120.0(5)
C(2)-C(1)-S	117.9(3)	C(12)-C(11)-C(10)	119.4(5)
C(1)-C(2)-C(3)	111.4(4)	C(11)-C(12)-C(13)	120.6(5)

C(4)-C(3)-C(2)	111.2(4)	C(12)-C(13)-C(8)	121.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)	111.5(4)	C(1)-S-C(14)	102.61(18)
C(6)-C(5)-C(4)	110.6(4)	O-C(14)-N	125.7(4)
C(6)-C(5)-C(7)	112.3(4)	O-C(14)-S	122.9(3)
C(4)-C(5)-C(7)	110.3(4)	N-C(14)-S	111.4(3)
C(1)-C(6)-C(5)	124.5(4)	C(14)-N-C(15)	124.0(3)
C(8)-C(7)-C(5)	116.0(4)	N-C(15)-C(17)	109.6(4)
C(13)-C(8)-C(9)	117.1(4)	N-C(15)-C(16)	109.8(4)
C(13)-C(8)-C(7)	120.9(4)	C(17)-C(15)-C(16)	111.9(4)
C(9)-C(8)-C(7)	122.0(4)		

Tabelle 19. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1448. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

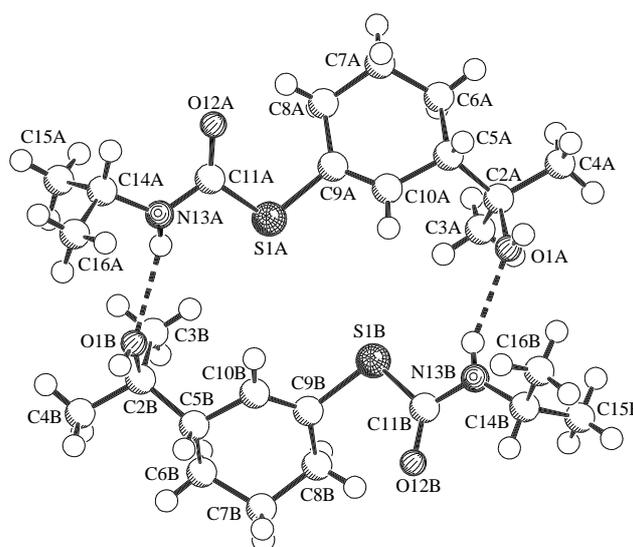
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	27(2)	33(2)	27(2)	6(2)	5(2)	3(2)
C(2)	41(3)	33(2)	33(2)	-4(2)	4(2)	5(2)
C(3)	41(3)	36(3)	54(3)	7(2)	3(3)	13(2)
C(4)	45(3)	31(3)	46(3)	7(2)	-5(2)	2(2)
C(5)	34(2)	38(3)	34(2)	5(2)	-4(2)	1(2)
C(6)	29(2)	32(2)	30(2)	2(2)	0(2)	2(2)
C(7)	44(3)	40(3)	28(2)	11(2)	-6(2)	-2(2)
C(8)	35(2)	46(3)	22(2)	4(2)	4(2)	-1(2)
C(9)	35(3)	49(3)	37(2)	3(2)	-8(2)	4(2)
C(10)	50(3)	49(3)	48(3)	2(2)	3(3)	10(3)
C(11)	53(3)	45(3)	51(3)	-4(2)	15(3)	-7(3)
C(12)	29(2)	61(3)	48(3)	-6(3)	2(2)	-4(2)
C(13)	32(2)	48(3)	39(3)	-2(2)	-1(2)	7(2)
S	31(1)	54(1)	26(1)	5(1)	3(1)	13(1)
C(14)	27(2)	24(2)	25(2)	1(2)	-3(2)	1(2)
O	20(1)	47(2)	38(2)	5(2)	0(1)	7(1)
N	25(2)	54(2)	26(2)	7(2)	3(1)	7(2)
C(15)	28(2)	54(3)	29(2)	7(2)	3(2)	5(2)
C(16)	42(2)	72(3)	26(2)	-3(2)	4(3)	7(3)
C(17)	69(4)	64(4)	40(3)	5(3)	5(3)	-11(3)

Tabelle 20. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1448.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	-548	10082	2908	42
H(2B)	-1767	9673	3572	42
H(3A)	-3301	9905	2346	53
H(3B)	-2377	10995	2277	53
H(4A)	-1124	10155	1003	49
H(4B)	-2670	10256	710	49
H(5)	-3056	8375	954	42
H(6)	-1278	7207	1725	37
H(7A)	-1808	8823	-507	45
H(7B)	-474	8435	32	45
H(9)	-64	6392	287	48
H(10)	-420	4585	-273	59
H(11)	-2220	4203	-1304	60
H(12)	-3665	5640	-1751	55
H(13)	-3346	7435	-1168	47
H(8)	360(80)	7100(70)	5230(70)	150(40)
H(15)	-1793	7155	6278	44

H(16A)	889	7139	7027	70
H(16B)	-425	7151	7688	70
H(16C)	-75	8205	7023	70
H(17A)	-1451	5310	5770	86
H(17B)	-1218	5366	6915	86
H(17C)	37	5315	6197	86

3.5.5 S-[3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-1-enyl]-N-isopropylmonothio-carbamat (**211a**)



SCHAKAL

Tabelle 21. Crystal data and structure refinement for HOP1081.

Identification code	HOP1081
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₃ N O ₂ S
Formula weight	257.38
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54184 Å
Crystal system, space group	triclinic, P1bar (No. 2)
Unit cell dimensions	a = 9.891(2) Å α = 83.18(1)°. b = 12.242(2) Å β = 69.66(2)°. c = 13.659(2) Å γ = 74.94(1)°.
Volume	1496.8(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.142 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.854 mm ⁻¹
F(000)	560
Crystal size	0.45 x 0.10 x 0.05 mm
Theta range for data collection	3.45 to 66.49°.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, 0 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique	5528 / 5285 [R(int) = 0.0465]
Completeness to theta	= 66.49 100.0 %
Max. and min. transmission	0.9130 and 0.4893
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5285 / 0 / 323

Goodness-of-fit on F^2	1.022
Final R indices	[$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0621$, $wR^2 = 0.1032$
R indices (all data)	$R_1 = 0.2169$, $wR^2 = 0.1242$
Largest diff. peak and hole	0.246 and $-0.312 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Tabelle 22. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1081. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1A)	10425(3)	-2880(3)	545(2)	50(1)
C(2A)	9057(5)	-2563(4)	310(3)	42(1)
C(3A)	7897(5)	-2887(4)	1284(3)	55(1)
C(4A)	9242(6)	-3248(4)	-616(3)	56(2)
C(5A)	8733(5)	-1293(4)	29(3)	32(1)
C(6A)	7403(5)	-878(4)	-353(3)	47(1)
C(7A)	6908(5)	403(4)	-376(3)	45(1)
C(8A)	6381(5)	852(4)	717(3)	45(1)
C(9A)	7540(5)	337(4)	1230(3)	34(1)
C(10A)	8571(5)	-588(4)	920(3)	37(1)
S(1A)	7380(2)	880(1)	2430(1)	49(1)
C(11A)	7283(5)	2348(4)	2165(3)	43(1)
O(12A)	7234(3)	2848(3)	1334(2)	50(1)
N(13A)	7275(5)	2874(3)	2985(3)	52(1)
C(14A)	6996(8)	4083(4)	3026(4)	69(2)
C(15A)	5375(8)	4520(5)	3655(6)	132(3)
C(16A)	8005(7)	4407(4)	3482(4)	85(2)
O(1B)	7366(4)	1994(3)	5063(2)	45(1)
C(2B)	6597(5)	1273(4)	5847(3)	37(1)
C(3B)	5316(5)	1176(4)	5514(4)	50(1)
C(4B)	5974(5)	1827(4)	6908(3)	53(1)
C(5B)	7691(5)	128(4)	5887(3)	37(1)
C(6B)	7088(6)	-677(4)	6775(3)	51(1)
C(7B)	8102(6)	-1848(4)	6655(3)	58(2)
C(8B)	8204(6)	-2363(4)	5665(3)	58(2)
C(9B)	8509(5)	-1544(4)	4771(3)	44(1)
C(10B)	8303(5)	-447(4)	4860(3)	40(1)
S(1B)	9014(2)	-2041(1)	3478(1)	60(1)
C(11B)	10793(5)	-2959(3)	3308(3)	38(1)
O(12B)	11366(3)	-3178(3)	4011(2)	47(1)
N(13B)	11465(5)	-3366(3)	2351(3)	44(1)
C(14B)	12892(5)	-4162(4)	2031(4)	45(1)
C(15B)	12736(7)	-5315(4)	1953(5)	97(2)
C(16B)	13931(5)	-3748(4)	1041(4)	69(2)

Tabelle 23. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for HOP1081.

O(1A)-C(2A)	1.443(5)	O(1B)-C(2B)	1.436(5)
C(2A)-C(3A)	1.514(6)	C(2B)-C(3B)	1.522(5)
C(2A)-C(4A)	1.533(5)	C(2B)-C(4B)	1.528(5)
C(2A)-C(5A)	1.533(6)	C(2B)-C(5B)	1.540(6)
C(5A)-C(10A)	1.515(5)	C(5B)-C(10B)	1.501(5)
C(5A)-C(6A)	1.525(5)	C(5B)-C(6B)	1.523(5)
C(6A)-C(7A)	1.516(6)	C(6B)-C(7B)	1.509(6)
C(7A)-C(8A)	1.520(5)	C(7B)-C(8B)	1.521(6)
C(8A)-C(9A)	1.510(5)	C(8B)-C(9B)	1.482(6)
C(9A)-C(10A)	1.309(5)	C(9B)-C(10B)	1.318(6)

C(9A)-S(1A)	1.783(4)	C(9B)-S(1B)	1.797(4)
S(1A)-C(11A)	1.775(5)	S(1B)-C(11B)	1.777(5)
C(11A)-O(12A)	1.234(5)	C(11B)-O(12B)	1.247(4)
C(11A)-N(13A)	1.354(5)	C(11B)-N(13B)	1.333(5)
N(13A)-C(14A)	1.438(6)	N(13B)-C(14B)	1.445(5)
C(14A)-C(16A)	1.497(7)	C(14B)-C(15B)	1.479(6)
C(14A)-C(15A)	1.515(8)	C(14B)-C(16B)	1.512(6)
O(1A)-C(2A)-C(3A)	105.1(4)	O(1B)-C(2B)-C(3B)	105.3(3)
O(1A)-C(2A)-C(4A)	108.3(4)	O(1B)-C(2B)-C(4B)	110.1(3)
C(3A)-C(2A)-C(4A)	110.5(4)	C(3B)-C(2B)-C(4B)	109.2(4)
O(1A)-C(2A)-C(5A)	109.0(4)	O(1B)-C(2B)-C(5B)	108.6(4)
C(3A)-C(2A)-C(5A)	113.4(4)	C(3B)-C(2B)-C(5B)	113.1(4)
C(4A)-C(2A)-C(5A)	110.2(4)	C(4B)-C(2B)-C(5B)	110.5(4)
C(10A)-C(5A)-C(6A)	110.6(4)	C(10B)-C(5B)-C(6B)	110.7(4)
C(10A)-C(5A)-C(2A)	111.7(3)	C(10B)-C(5B)-C(2B)	111.8(3)
C(6A)-C(5A)-C(2A)	114.0(4)	C(6B)-C(5B)-C(2B)	114.7(4)
C(7A)-C(6A)-C(5A)	111.8(4)	C(7B)-C(6B)-C(5B)	111.7(4)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	110.7(4)	C(6B)-C(7B)-C(8B)	110.1(4)
C(9A)-C(8A)-C(7A)	109.2(4)	C(9B)-C(8B)-C(7B)	110.0(4)
C(10A)-C(9A)-C(8A)	123.7(4)	C(10B)-C(9B)-C(8B)	124.5(4)
C(10A)-C(9A)-S(1A)	116.3(3)	C(10B)-C(9B)-S(1B)	116.9(3)
C(8A)-C(9A)-S(1A)	119.4(3)	C(8B)-C(9B)-S(1B)	118.3(4)
C(9A)-C(10A)-C(5A)	124.8(4)	C(9B)-C(10B)-C(5B)	123.7(4)
C(11A)-S(1A)-C(9A)	104.9(2)	C(11B)-S(1B)-C(9B)	102.3(2)
O(12A)-C(11A)-N(13A)	123.0(4)	O(12B)-C(11B)-N(13B)	123.5(4)
O(12A)-C(11A)-S(1A)	124.9(3)	O(12B)-C(11B)-S(1B)	123.0(3)
N(13A)-C(11A)-S(1A)	112.1(3)	N(13B)-C(11B)-S(1B)	113.5(3)
C(11A)-N(13A)-C(14A)	123.0(4)	C(11B)-N(13B)-C(14B)	124.0(4)
N(13A)-C(14A)-C(16A)	111.1(5)	N(13B)-C(14B)-C(15B)	111.4(4)
N(13A)-C(14A)-C(15A)	107.8(5)	N(13B)-C(14B)-C(16B)	111.0(4)
C(16A)-C(14A)-C(15A)	111.9(5)	C(15B)-C(14B)-C(16B)	112.9(5)

Tabelle 24. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1081. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1A)	49(2)	71(2)	31(2)	-4(2)	-23(2)	-2(2)
C(2A)	50(3)	52(3)	28(3)	-5(2)	-12(3)	-19(3)
C(3A)	63(4)	60(4)	51(3)	5(3)	-24(3)	-27(3)
C(4A)	84(4)	51(3)	46(3)	-14(3)	-37(3)	-11(3)
C(5A)	36(3)	45(3)	20(2)	-2(2)	-14(2)	-12(2)
C(6A)	54(4)	59(4)	39(3)	-10(3)	-32(3)	-6(3)
C(7A)	44(3)	67(4)	27(3)	-3(2)	-23(2)	-6(3)
C(8A)	47(3)	57(3)	36(3)	-6(2)	-23(3)	-5(3)
C(9A)	45(3)	42(3)	23(2)	-1(2)	-16(2)	-17(3)
C(10A)	53(3)	44(3)	26(2)	-2(2)	-23(2)	-19(3)
S(1A)	81(1)	48(1)	26(1)	0(1)	-24(1)	-22(1)
C(11A)	53(3)	57(3)	21(2)	-9(2)	-12(2)	-13(3)
O(12A)	76(3)	54(2)	26(2)	5(2)	-25(2)	-19(2)
N(13A)	98(4)	35(3)	29(2)	0(2)	-30(3)	-15(2)
C(14A)	138(6)	37(3)	47(3)	3(3)	-54(4)	-16(4)
C(15A)	160(8)	72(5)	203(9)	-44(5)	-142(7)	38(5)
C(16A)	142(6)	55(4)	73(4)	-5(3)	-34(4)	-48(4)
O(1B)	66(3)	61(2)	25(2)	5(2)	-21(2)	-37(2)
C(2B)	49(3)	43(3)	27(2)	-1(2)	-14(2)	-23(3)

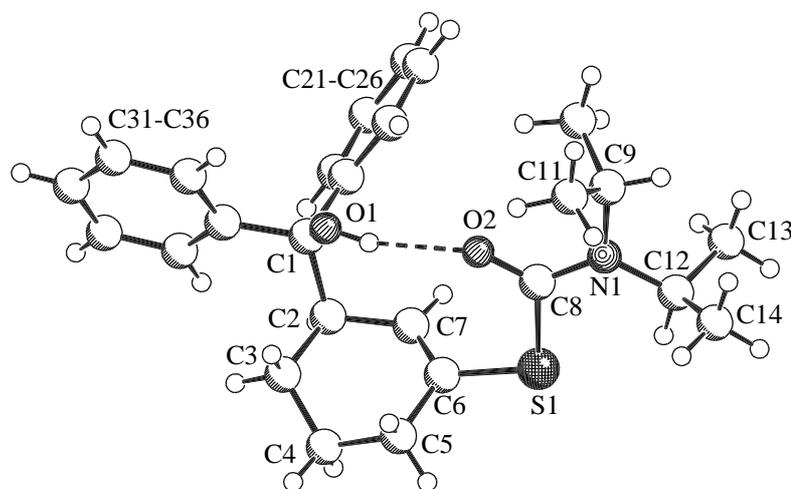
C(3B)	49(3)	60(3)	52(3)	-7(3)	-23(3)	-16(3)
C(4B)	73(4)	54(3)	32(3)	-8(2)	-12(3)	-19(3)
C(5B)	44(3)	52(3)	20(2)	-5(2)	-10(2)	-19(3)
C(6B)	77(4)	53(4)	24(3)	2(2)	-14(3)	-21(3)
C(7B)	93(5)	50(3)	29(3)	2(3)	-23(3)	-12(3)
C(8B)	83(4)	50(3)	41(3)	1(3)	-20(3)	-19(3)
C(9B)	55(4)	49(3)	28(3)	-2(2)	-21(3)	-4(3)
C(10B)	46(3)	54(3)	19(2)	4(2)	-14(2)	-9(3)
S(1B)	68(1)	74(1)	37(1)	-21(1)	-31(1)	13(1)
C(11B)	55(3)	29(3)	35(3)	-1(2)	-20(3)	-11(2)
O(12B)	61(2)	61(2)	32(2)	-2(2)	-30(2)	-18(2)
N(13B)	52(3)	51(3)	29(2)	-11(2)	-23(2)	5(2)
C(14B)	59(4)	40(3)	41(3)	-12(2)	-29(3)	2(3)
C(15B)	97(5)	40(4)	153(7)	-18(4)	-39(5)	-13(4)
C(16B)	60(4)	80(4)	58(4)	-10(3)	-15(3)	-7(3)

Tabelle 25. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1081.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	11126	-2806	10	75
H(3A1)	8157	-3698	1414	82
H(3Å2)	6936	-2674	1186	82
H(3Å3)	7857	-2497	1874	82
H(4A1)	9964	-3013	-1238	84
H(4Å2)	8297	-3118	-729	84
H(4Å3)	9584	-4048	-467	84
H(5A)	9612	-1160	-556	39
H(6A1)	7667	-1152	-1056	56
H(6Å2)	6579	-1195	108	56
H(7A1)	6100	639	-671	53
H(7Å2)	7736	722	-825	53
H(8A1)	6218	1679	680	54
H(8Å2)	5440	658	1131	54
H(10A)	9262	-834	1276	44
H(13A)	7200(50)	2510(40)	3470(40)	62
H(14A)	7176	4410	2306	83
H(15A)	4760	4262	3356	198
H(15B)	5135	5341	3639	198
H(15C)	5195	4237	4371	198
H(16A)	7772	4157	4209	128
H(16B)	7870	5223	3431	128
H(16C)	9027	4052	3100	128
H(1B)	7970	2184	5265	68
H(3B1)	4659	1919	5512	76
H(3B2)	4770	671	6000	76
H(3B3)	5703	877	4818	76
H(4B1)	6784	1825	7154	80
H(4B2)	5309	1406	7404	80
H(4B3)	5434	2600	6839	80
H(5B)	8544	300	6008	44
H(6B1)	6974	-377	7440	61
H(6B2)	6106	-723	6790	61
H(7B1)	7718	-2329	7262	69
H(7B2)	9093	-1804	6622	69
H(8B1)	9000	-3055	5521	69
H(8B2)	7269	-2565	5760	69
H(10B)	8552	0	4245	48

H(13B)	11020(50)	-3070(40)	1970(30)	52
H(14B)	13332	-4198	2587	54
H(15D)	12107	-5555	2619	145
H(15E)	13707	-5834	1766	145
H(15F)	12292	-5311	1421	145
H(16D)	13569	-3746	466	103
H(16E)	14915	-4245	890	103
H(16F)	13978	-2985	1131	103

3.5.6 S-[3-(1-Hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-cyclohex-1-enyl]-N,N-diisopropylmono-thiocarbamat (**212d**)



SCHAKAL

Tabelle 26. Crystal data and structure refinement for HOP1636.

Identification code	HOP1636
Empirical formula	C ₂₆ H ₃₃ N O ₂ S
Formula weight	423.59
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C2/c (No. 15)
Unit cell dimensions	a = 28.192(3) Å b = 11.113(1) Å β = 125.16(1)° c = 18.192(2) Å
Volume	4659.6(8) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.208 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.392 mm ⁻¹
F(000)	1824
Crystal size	0.50 x 0.25 x 0.15 mm
Theta range for data collection	3.84 to 74.23°
Limiting indices	-28 ≤ h ≤ 35, -13 ≤ k ≤ 0, -22 ≤ l ≤ 0
Reflections collected / unique	4901 / 4743 [R(int) = 0.0304]
Completeness to theta	= 74.23 99.9 %
Max. and min. transmission	0.8183 and 0.5428
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4743 / 0 / 276
Goodness-of-fit on F ²	1.040

Final R indices	$[I > 2\sigma(I)]$ R1 = 0.0407, wR ² = 0.1133
R indices (all data)	R1 = 0.0460, wR ² = 0.1181
Largest diff. peak and hole	0.215 and -0.302 eÅ ⁻³

Tabelle 27. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1636. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1110(1)	8716(1)	6983(1)	32(1)
O(1)	1292(1)	7495(1)	7099(1)	37(1)
C(2)	464(1)	8805(1)	6146(1)	34(1)
C(3)	67(1)	8058(2)	6298(1)	44(1)
C(4)	-463(1)	7593(2)	5427(1)	55(1)
C(5)	-293(1)	6793(2)	4931(1)	54(1)
C(6)	139(1)	7439(1)	4839(1)	36(1)
C(7)	441(1)	8385(1)	5339(1)	35(1)
S(1)	254(1)	6869(1)	4044(1)	41(1)
C(8)	997(1)	6321(1)	4822(1)	36(1)
O(2)	1229(1)	6354(1)	5630(1)	47(1)
N(1)	1251(1)	5889(1)	4438(1)	38(1)
C(9)	1850(1)	5391(1)	5032(1)	41(1)
C(10)	2290(1)	6340(2)	5648(1)	55(1)
C(11)	1874(1)	4295(2)	5547(1)	56(1)
C(12)	971(1)	5883(2)	3458(1)	42(1)
C(13)	1317(1)	6610(2)	3210(1)	64(1)
C(14)	854(1)	4623(2)	3089(1)	84(1)
C(21)	1514(1)	9533(1)	6893(1)	34(1)
C(22)	1994(1)	9057(2)	6962(1)	46(1)
C(23)	2384(1)	9803(2)	6950(1)	59(1)
C(24)	2303(1)	11029(2)	6865(1)	57(1)
C(25)	1824(1)	11511(2)	6775(1)	55(1)
C(26)	1434(1)	10776(1)	6793(1)	44(1)
C(31)	1178(1)	9073(1)	7854(1)	35(1)
C(32)	1596(1)	8510(1)	8655(1)	40(1)
C(33)	1698(1)	8885(2)	9464(1)	51(1)
C(34)	1383(1)	9810(2)	9486(1)	54(1)
C(35)	960(1)	10365(2)	8696(1)	54(1)
C(36)	859(1)	10007(2)	7883(1)	45(1)

Tabelle 28. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for HOP1636.

C(1)-O(1)	1.4227(16)	C(9)-C(11)	1.514(2)
C(1)-C(31)	1.5340(18)	C(9)-C(10)	1.519(2)
C(1)-C(21)	1.5390(19)	C(12)-C(14)	1.504(2)
C(1)-C(2)	1.5651(18)	C(12)-C(13)	1.523(3)
C(2)-C(7)	1.5045(19)	C(21)-C(22)	1.388(2)
C(2)-C(3)	1.541(2)	C(21)-C(26)	1.395(2)
C(3)-C(4)	1.511(2)	C(22)-C(23)	1.389(2)
C(4)-C(5)	1.528(2)	C(23)-C(24)	1.375(3)
C(5)-C(6)	1.502(2)	C(24)-C(25)	1.374(3)
C(6)-C(7)	1.329(2)	C(25)-C(26)	1.385(2)
C(6)-S(1)	1.7728(14)	C(31)-C(32)	1.388(2)
S(1)-C(8)	1.8298(14)	C(31)-C(36)	1.394(2)
C(8)-O(2)	1.2190(17)	C(32)-C(33)	1.390(2)
C(8)-N(1)	1.3442(18)	C(33)-C(34)	1.374(3)
N(1)-C(12)	1.4760(18)	C(34)-C(35)	1.376(3)
N(1)-C(9)	1.4914(18)	C(35)-C(36)	1.392(2)

O(1)-C(1)-C(31)	105.98(10)	N(1)-C(9)-C(11)	112.06(13)
O(1)-C(1)-C(21)	110.53(11)	N(1)-C(9)-C(10)	112.35(13)
C(31)-C(1)-C(21)	107.33(11)	C(11)-C(9)-C(10)	112.14(14)
O(1)-C(1)-C(2)	108.87(11)	N(1)-C(12)-C(14)	111.80(14)
C(31)-C(1)-C(2)	111.90(11)	N(1)-C(12)-C(13)	111.46(14)
C(21)-C(1)-C(2)	112.06(11)	C(14)-C(12)-C(13)	111.96(17)
C(7)-C(2)-C(3)	112.29(12)	C(22)-C(21)-C(26)	117.75(14)
C(7)-C(2)-C(1)	107.65(11)	C(22)-C(21)-C(1)	120.53(13)
C(3)-C(2)-C(1)	110.36(11)	C(26)-C(21)-C(1)	121.61(13)
C(4)-C(3)-C(2)	112.22(13)	C(21)-C(22)-C(23)	120.71(17)
C(3)-C(4)-C(5)	111.12(14)	C(24)-C(23)-C(22)	120.80(17)
C(6)-C(5)-C(4)	109.71(14)	C(25)-C(24)-C(23)	119.15(16)
C(7)-C(6)-C(5)	122.90(14)	C(24)-C(25)-C(26)	120.52(18)
C(7)-C(6)-S(1)	119.65(11)	C(25)-C(26)-C(21)	121.05(16)
C(5)-C(6)-S(1)	117.43(11)	C(32)-C(31)-C(36)	118.16(13)
C(6)-C(7)-C(2)	124.32(13)	C(32)-C(31)-C(1)	119.53(13)
C(6)-S(1)-C(8)	98.85(6)	C(36)-C(31)-C(1)	122.17(13)
O(2)-C(8)-N(1)	124.18(13)	C(31)-C(32)-C(33)	120.65(15)
O(2)-C(8)-S(1)	120.22(11)	C(34)-C(33)-C(32)	120.68(16)
N(1)-C(8)-S(1)	115.60(10)	C(33)-C(34)-C(35)	119.43(15)
C(8)-N(1)-C(12)	123.63(12)	C(34)-C(35)-C(36)	120.37(16)
C(8)-N(1)-C(9)	118.35(11)	C(35)-C(36)-C(31)	120.70(15)
C(12)-N(1)-C(9)	118.02(11)		

Tabelle 29. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1636. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	34(1)	32(1)	30(1)	2(1)	19(1)	4(1)
O(1)	44(1)	33(1)	33(1)	3(1)	21(1)	7(1)
C(2)	33(1)	35(1)	33(1)	1(1)	18(1)	3(1)
C(3)	37(1)	54(1)	47(1)	-1(1)	27(1)	-2(1)
C(4)	38(1)	76(1)	56(1)	-13(1)	29(1)	-10(1)
C(5)	48(1)	59(1)	65(1)	-18(1)	37(1)	-18(1)
C(6)	28(1)	40(1)	35(1)	-1(1)	16(1)	3(1)
C(7)	32(1)	37(1)	30(1)	4(1)	16(1)	2(1)
S(1)	31(1)	51(1)	32(1)	-6(1)	13(1)	2(1)
C(8)	32(1)	39(1)	32(1)	-2(1)	17(1)	1(1)
O(2)	41(1)	63(1)	33(1)	2(1)	19(1)	14(1)
N(1)	33(1)	46(1)	32(1)	-3(1)	17(1)	3(1)
C(9)	32(1)	49(1)	39(1)	-4(1)	18(1)	4(1)
C(10)	37(1)	64(1)	55(1)	-8(1)	20(1)	-8(1)
C(11)	42(1)	52(1)	62(1)	9(1)	22(1)	8(1)
C(12)	44(1)	48(1)	33(1)	-4(1)	21(1)	4(1)
C(13)	67(1)	81(1)	58(1)	10(1)	44(1)	7(1)
C(14)	114(2)	56(1)	47(1)	-16(1)	26(1)	-5(1)
C(21)	34(1)	41(1)	24(1)	0(1)	16(1)	-2(1)
C(22)	41(1)	57(1)	44(1)	6(1)	27(1)	5(1)
C(23)	43(1)	90(1)	51(1)	3(1)	30(1)	-4(1)
C(24)	54(1)	79(1)	39(1)	-7(1)	27(1)	-27(1)
C(25)	70(1)	50(1)	45(1)	-5(1)	33(1)	-20(1)
C(26)	49(1)	40(1)	44(1)	0(1)	28(1)	-3(1)
C(31)	38(1)	37(1)	33(1)	-2(1)	23(1)	-4(1)
C(32)	43(1)	44(1)	35(1)	0(1)	23(1)	-4(1)
C(33)	58(1)	59(1)	33(1)	0(1)	26(1)	-9(1)

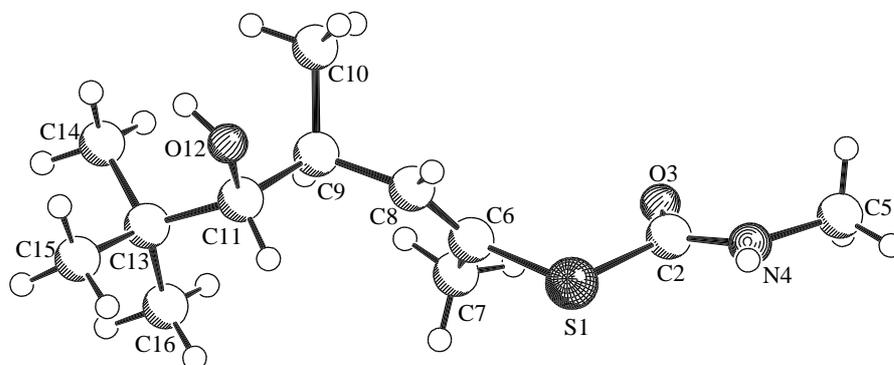
C(34)	68(1)	64(1)	44(1)	-12(1)	40(1)	-16(1)
C(35)	65(1)	56(1)	59(1)	-12(1)	46(1)	-2(1)
C(36)	51(1)	48(1)	43(1)	-1(1)	30(1)	5(1)

Tabelle 30. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1636.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1208	7223	6612	56
H(2)	341	9658	6056	41
H(3A)	287	7375	6691	53
H(3B)	-56	8557	6603	53
H(4A)	-693	8274	5043	66
H(4B)	-704	7131	5555	66
H(5A)	-122	6041	5265	65
H(5B)	-638	6591	4334	65
H(7)	654	8820	5179	41
H(9)	1961	5116	4633	50
H(10A)	2235	7056	5301	83
H(10B)	2679	6031	5918	83
H(10C)	2239	6540	6116	83
H(11A)	1756	4518	5936	85
H(11B)	2267	3983	5909	85
H(11C)	1614	3682	5127	85
H(12)	590	6284	3174	51
H(13A)	1384	7413	3461	96
H(13B)	1101	6664	2561	96
H(13C)	1686	6218	3450	96
H(14A)	1219	4204	3346	125
H(14B)	647	4655	2440	125
H(14C)	621	4200	3241	125
H(22)	2055	8221	7019	55
H(23)	2707	9466	7000	71
H(24)	2573	11531	6868	69
H(25)	1760	12346	6701	66
H(26)	1110	11121	6737	52
H(32)	1811	7869	8650	48
H(33)	1986	8501	10002	61
H(34)	1456	10061	10035	65
H(35)	739	10989	8705	65
H(36)	572	10398	7349	54

3.5.7 *syn*-*S*-(*E*)-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-*N*-methylmonothio-carbamat (*syn*-**255d**)

Gewonnen durch Kristallisation von *syn*-**255d**.



SCHAKAL

Tabelle 31. Crystal data and structure refinement for HOP1689.

Identification code	HOP1689
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₃ N O ₂ S
Formula weight	245.37
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C2/c (No.15)
Unit cell dimensions	a = 25.196(3) Å b = 7.207(1) Å β = 100.62(1)° c = 15.957(2) Å
Volume	2848.0(6) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.145 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.923 mm ⁻¹
F(000)	1072
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.10 mm
Theta range for data collection	3.57 to 74.29°.
Limiting indices	-31 ≤ h ≤ 0, 0 ≤ k ≤ 8, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected / unique	2962 / 2895 [R(int) = 0.0381]
Completeness to theta	= 74.29 99.9 %
Max. and min. transmission	0.8310 and 0.6997
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2895 / 0 / 155
Goodness-of-fit on	F ² 1.016
Final R indices	[I > 2σ(I)] R1 = 0.0430, wR ² = 0.1072
R indices (all data)	R1 = 0.0791, wR ² = 0.1233
Largest diff. peak and hole	0.227 and -0.205 eÅ ⁻³

Tabelle 32. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1689. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	Y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	3025(1)	686(1)	1177(1)	46(1)
C(2)	3100(1)	1051(3)	2306(1)	38(1)
O(3)	3519(1)	1610(3)	2749(1)	50(1)
N(4)	2654(1)	602(3)	2594(1)	44(1)
C(5)	2620(1)	679(4)	3493(1)	52(1)
C(6)	3586(1)	1894(3)	909(1)	38(1)
C(7)	4139(1)	1172(4)	1275(2)	52(1)
C(8)	3470(1)	3226(3)	330(1)	40(1)
C(9)	3858(1)	4285(3)	-98(1)	40(1)
C(10)	3829(1)	6348(4)	110(2)	60(1)
C(11)	3736(1)	3849(3)	-1066(1)	38(1)
O(12)	3337(1)	5100(3)	-1490(1)	45(1)
C(13)	4233(1)	3700(4)	-1500(1)	43(1)
C(14)	4596(1)	5417(4)	-1354(2)	49(1)
C(15)	4035(1)	3486(4)	-2462(2)	57(1)
C(16)	4554(1)	1970(4)	-1165(2)	66(1)

Tabelle 33. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for HOP1689.

S(1)-C(6)	1.778(2)	C(9)-C(10)	1.527(4)
S(1)-C(2)	1.796(2)	C(9)-C(11)	1.552(3)
C(2)-O(3)	1.225(3)	C(11)-O(12)	1.425(3)
C(2)-N(4)	1.329(3)	C(11)-C(13)	1.542(3)
N(4)-C(5)	1.454(3)	C(13)-C(16)	1.528(4)
C(6)-C(8)	1.328(3)	C(13)-C(15)	1.531(3)
C(6)-C(7)	1.502(3)	C(13)-C(14)	1.532(3)
C(8)-C(9)	1.500(3)		
C(6)-S(1)-C(2)	103.17(10)	C(10)-C(9)-C(11)	113.87(19)
O(3)-C(2)-N(4)	125.0(2)	O(12)-C(11)-C(13)	113.02(17)
O(3)-C(2)-S(1)	123.20(17)	O(12)-C(11)-C(9)	109.73(18)
N(4)-C(2)-S(1)	111.79(16)	C(13)-C(11)-C(9)	115.67(18)
C(2)-N(4)-C(5)	122.6(2)	C(16)-C(13)-C(15)	108.8(2)
C(8)-C(6)-C(7)	126.2(2)	C(16)-C(13)-C(14)	110.0(2)
C(8)-C(6)-S(1)	116.01(17)	C(15)-C(13)-C(14)	108.0(2)
C(7)-C(6)-S(1)	117.34(17)	C(16)-C(13)-C(11)	108.7(2)
C(6)-C(8)-C(9)	127.3(2)	C(15)-C(13)-C(11)	108.43(18)
C(8)-C(9)-C(10)	109.6(2)	C(14)-C(13)-C(11)	112.80(19)
C(8)-C(9)-C(11)	108.86(18)		

Tabelle 34. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1689. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	45(1)	56(1)	38(1)	-2(1)	9(1)	-15(1)
C(2)	39(1)	34(1)	40(1)	0(1)	6(1)	-2(1)
O(3)	39(1)	63(1)	48(1)	-12(1)	7(1)	-10(1)
N(4)	38(1)	56(1)	37(1)	0(1)	8(1)	-8(1)
C(5)	58(1)	61(2)	42(1)	-2(1)	19(1)	-7(1)
C(6)	36(1)	43(1)	36(1)	0(1)	10(1)	-3(1)
C(7)	42(1)	56(2)	61(2)	18(1)	14(1)	6(1)
C(8)	37(1)	51(1)	34(1)	2(1)	8(1)	0(1)
C(9)	42(1)	46(1)	30(1)	1(1)	5(1)	-3(1)

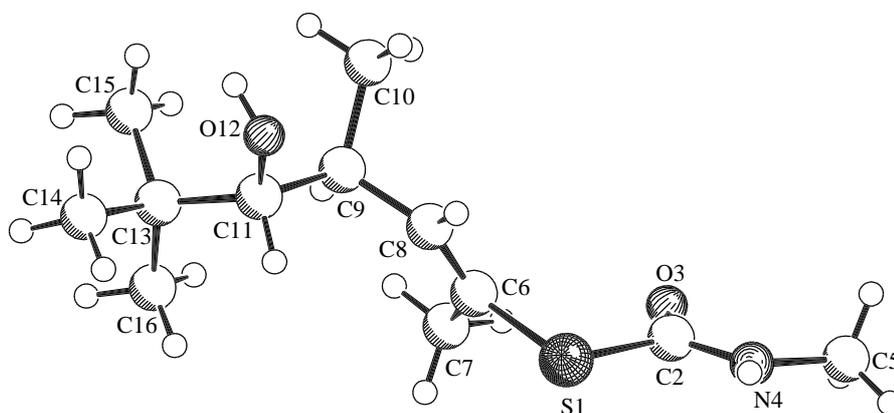
C(10)	92(2)	52(2)	36(1)	-6(1)	14(1)	-12(2)
C(11)	39(1)	41(1)	32(1)	1(1)	5(1)	-5(1)
O(12)	33(1)	60(1)	40(1)	8(1)	4(1)	-2(1)
C(13)	40(1)	51(1)	38(1)	-3(1)	10(1)	-1(1)
C(14)	39(1)	63(2)	47(1)	0(1)	12(1)	-9(1)
C(15)	64(2)	70(2)	40(1)	-14(1)	18(1)	-9(1)
C(16)	68(2)	60(2)	76(2)	7(2)	24(2)	19(2)

Tabelle 35. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1689.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	2352(11)	390(40)	2213(16)	52
H(5A)	2953	211	3831	78
H(5B)	2319	-77	3594	78
H(5C)	2565	1953	3653	78
H(7A)	4192	-20	1020	78
H(7B)	4174	1029	1887	78
H(7C)	4409	2041	1153	78
H(8)	3103	3541	169	48
H(9)	4227	3843	137	47
H(10A)	3455	6752	-11	90
H(10B)	4036	7052	-236	90
H(10C)	3977	6548	708	90
H(11)	3565	2607	-1120	45
H(12)	3487	6024	-1651	67
H(14A)	4894	5273	-1657	74
H(14B)	4737	5557	-749	74
H(14C)	4389	6510	-1563	74
H(15A)	3867	4632	-2693	86
H(15B)	3774	2484	-2567	86
H(15C)	4339	3205	-2735	86
H(16A)	4320	892	-1255	99
H(16B)	4695	2115	-561	99
H(16C)	4851	1806	-1468	99

3.5.8 *syn-S-(E)*-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*syn-255d*)

Gewonnen durch Kristallisation von *syn-S-(Z)*-(4-Hydroxy-1,3,5,5-tetramethylhex-1-enyl)-*N*-methylmonothiocarbamat (*syn-257d*).



SCHAKAL

Tabelle 36. Crystal data and structure refinement for HOP1691.

Identification code	HOP1691
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₃ N O ₂ S
Formula weight	245.37
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C2/c (No.15)
Unit cell dimensions	a = 25.186(6) Å b = 7.241(2) Å β = 100.20(2)° c = 15.990(3) Å
Volume	2870.0(12) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.136 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.908 mm ⁻¹
F(000)	1072
Crystal size	0.50 x 0.50 x 0.20 mm
Theta range for data collection	3.57 to 74.18°
Limiting indices	-31 ≤ h ≤ 30, -9 ≤ k ≤ 0, 0 ≤ l ≤ 19
Reflections collected / unique	3026 / 2911 [R(int) = 0.0132]
Completeness to theta	= 74.18 99.9 %
Max. and min. transmission	0.7015 and 0.4488
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2911 / 0 / 156
Goodness-of-fit on F ²	1.008
Final R indices	[I > 2σ(I)] R1 = 0.0558, wR ² = 0.1680
R indices (all data)	R1 = 0.0657, wR ² = 0.1758
Extinction coefficient	0.0010(2)
Largest diff. peak and hole	0.557 and -0.270 eÅ ⁻³

Tabelle 37. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1691. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	3022(1)	723(1)	1169(1)	55(1)
C(2)	3091(1)	1096(3)	2292(2)	48(1)
O(3)	3509(1)	1643(3)	2734(1)	63(1)
N(4)	2646(1)	654(3)	2579(1)	54(1)
C(5)	2608(1)	721(4)	3471(2)	63(1)
C(6)	3587(1)	1933(3)	905(1)	47(1)
C(7)	4137(1)	1216(4)	1272(2)	60(1)
C(8)	3473(1)	3258(3)	328(1)	48(1)
C(9)	3863(1)	4314(3)	-94(1)	50(1)
C(10)	3825(1)	6369(4)	108(2)	69(1)
C(11)	3737(1)	3849(4)	-1064(1)	49(1)
O(12)	3340(1)	5092(3)	-1481(1)	54(1)
C(13)	4228(1)	3673(4)	-1499(2)	53(1)
C(14)	4042(1)	3470(5)	-2453(2)	67(1)
C(15)	4598(1)	5381(4)	-1362(2)	62(1)
C(16)	4560(1)	1985(5)	-1158(2)	83(1)

Tabelle 38. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for HOP1691.

S(1)-C(6)	1.784(2)	C(9)-C(10)	1.529(4)
S(1)-C(2)	1.793(2)	C(9)-C(11)	1.564(3)
C(2)-O(3)	1.226(3)	C(11)-O(12)	1.420(3)
C(2)-N(4)	1.323(3)	C(11)-C(13)	1.528(3)
N(4)-C(5)	1.446(3)	C(13)-C(14)	1.522(3)
C(6)-C(8)	1.326(3)	C(13)-C(16)	1.525(4)
C(6)-C(7)	1.498(3)	C(13)-C(15)	1.541(4)
C(8)-C(9)	1.496(3)		
C(6)-S(1)-C(2)	102.94(11)	C(10)-C(9)-C(11)	114.1(2)
O(3)-C(2)-N(4)	124.9(2)	O(12)-C(11)-C(13)	113.50(19)
O(3)-C(2)-S(1)	123.12(18)	O(12)-C(11)-C(9)	109.36(19)
N(4)-C(2)-S(1)	111.94(18)	C(13)-C(11)-C(9)	115.52(19)
C(2)-N(4)-C(5)	122.8(2)	C(14)-C(13)-C(16)	109.4(2)
C(8)-C(6)-C(7)	126.5(2)	C(14)-C(13)-C(11)	109.5(2)
C(8)-C(6)-S(1)	115.88(17)	C(16)-C(13)-C(11)	110.0(2)
C(7)-C(6)-S(1)	117.22(17)	C(14)-C(13)-C(15)	106.9(2)
C(6)-C(8)-C(9)	127.2(2)	C(16)-C(13)-C(15)	108.3(2)
C(8)-C(9)-C(10)	109.4(2)	C(11)-C(13)-C(15)	112.7(2)
C(8)-C(9)-C(11)	107.6(2)		

Tabelle 39. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1691. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	54(1)	64(1)	49(1)	-4(1)	15(1)	-15(1)
C(2)	47(1)	44(1)	54(1)	-3(1)	14(1)	-4(1)
O(3)	51(1)	79(1)	62(1)	-20(1)	16(1)	-16(1)
N(4)	48(1)	64(1)	51(1)	-1(1)	13(1)	-10(1)
C(5)	66(2)	71(2)	56(1)	-3(1)	24(1)	-9(1)
C(6)	46(1)	51(1)	47(1)	-2(1)	16(1)	-3(1)
C(7)	52(1)	63(2)	69(2)	17(1)	20(1)	8(1)
C(8)	44(1)	58(1)	43(1)	2(1)	13(1)	3(1)
C(9)	50(1)	60(1)	42(1)	7(1)	14(1)	2(1)

C(10)	96(2)	63(2)	52(1)	0(1)	23(1)	-12(2)
C(11)	50(1)	53(1)	46(1)	1(1)	12(1)	-4(1)
O(12)	42(1)	69(1)	51(1)	8(1)	10(1)	0(1)
C(13)	50(1)	61(1)	50(1)	-6(1)	14(1)	1(1)
C(14)	77(2)	79(2)	52(1)	-13(1)	26(1)	-9(2)
C(15)	53(1)	74(2)	61(2)	-1(1)	18(1)	-10(1)
C(16)	86(2)	78(2)	92(2)	12(2)	37(2)	27(2)

Table 40. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for HOP1691.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	2381(13)	530(40)	2250(20)	64
H(5A)	2948	328	3809	94
H(5B)	2322	-94	3577	94
H(5C)	2529	1975	3625	94
H(7A)	4168	-59	1100	90
H(7B)	4191	1287	1887	90
H(7C)	4408	1956	1066	90
H(8)	3107	3567	166	57
H(9)	4232	3882	139	60
H(10A)	3451	6754	-9	103
H(10B)	4029	7076	-243	103
H(10C)	3973	6582	703	103
H(11)	3564	2617	-1108	59
H(12)	3489	6051	-1605	81
H(14A)	4348	3161	-2718	101
H(14B)	3885	4625	-2685	101
H(14C)	3774	2497	-2563	101
H(15A)	4881	5259	-1698	92
H(15B)	4758	5479	-765	92
H(15C)	4387	6482	-1536	92
H(16A)	4328	906	-1206	124
H(16B)	4718	2184	-567	124
H(16C)	4845	1793	-1486	124