

Synthese und Charakterisierung neuer
photofragmentierender Limonen-Proparfumes

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität zu Köln

vorgelegt von

Björn Porschen

aus Bergisch Gladbach

Köln

2015

Berichtersteller:

Prof. Dr. A. Griesbeck

Prof. Dr. A. Berkessel

Tag der mündlichen Prüfung:

28.10.2015

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Axel Griesbeck für die Möglichkeit, in seinen Arbeitskreis meine Doktorarbeit anfertigen zu können. Weiterhin bedanke ich mich bei ihm für die interessante Aufgabenstellung und die Unterstützung während der Durchführung in den vergangenen vier Jahren. Der Firma Henkel danke ich für die Förderung meiner Forschung. Insbesondere danke ich Dr. Christian Kropf, Dr. Thomas Gerke und Dr. Ursula Huchel für die gute Kooperation und die anregenden Diskussionen während der Durchführung dieses Projektes.

Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel danke ich für die freundliche Übernahme des zweiten Gutachtens.

Weiterer Dank gilt allen Mitarbeitern der roten Etage, namentlich Agnieszka Landes, Angelika Eske, Margarethe Kleczka, Maria Bräutigam, Moritz Vollmer, Sabrina Molitor und Sven Hohenberg, für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Murat Atar danke ich sehr für das Korrekturlesen dieser Arbeit, Wolfram Schulze danke ich für das gemeinsame Interesse an kabarettistischer Kleinkunst. Bei Eric Brüllingen, Florian Dato und Helge Klare bedanke ich mich für die gegenseitige Motivation zur sportlichen Betätigung. Im Besonderen möchte ich Florian Wolf für seine freundliche Hilfe bei den quantenchemischen Rechnungen danken. Melissa Reckenthäler und Falco Fox danke ich für das Aufsetzen der GC-MS-Messungen.

Bei Dr. Nils Schlörer möchte ich mich für die Hilfe bei der NMR-spektroskopischen Strukturaufklärung und die eingeräumte Möglichkeit, die Geräte der NMR-Abteilung in eigener Verantwortung zu bedienen. Bei Dr. Jörg Neudörfl bedanke ich mich für die durchgeführten Röntgenstrukturanalysen. Außerdem danke ich Dietmar Rutsch für seine stete Hilfsbereitschaft bei allen technischen Problemen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern Marion und Wilhelm, meiner Schwester Miriam, sowie Daniel Weißmann, Jessica Laabs und Bernd Münchgesang danken.

Schließlich möchte ich den früheren Mitarbeitern des Arbeitskreises Dr. Alan DeKiff, Dr. Sebastian Hanft und Dr. Viktor Schlundt danken.

Erläuterungen

Diese Doktorarbeit wurde im Zeitraum von August 2011 bis August 2015 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Dr. Axel Griesbeck angefertigt.

Abkürzungen

ATR: Attenuated Total Reflection

b: broad

BINAP: 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

Bn: Benzyl

Bz: Benzoyl

c-Hex: Cyclohexan

d: Dublett

DC: Dünnschichtchromatographie

DCM: Dichlormethan

DMF: Dimethylformamid

EI: Elektronenstoßionisation

ent: enantiomer

eq: Equivalent

ESI: Elektronen Spray Ionisation

Et: Ethyl

EtOAc: Ethylacetat

EtOH: Ethanol

GC: Gaschromatographie

HR: High Resolution

i-Pr: *iso*-Propyl

IC: Internal Conversion

ISC: Intersystem Crossing

LR: Low Resolution

m: meta

m: Multiplett

Me: Methyl

MeOH: Methanol

MS: Massenspektrometrie

n-BuLi: *n*-Butyllithium

NMP: *N*-Methyl-2-pyrrolidon

NMR: Nuclear Magnetic Resonance

o: ortho

p: para

Ph: Phenyl

Q: Quartett

rac: racemisch

s: Singulett

t: Triplett

UV: Ultraviolett (-Spektroskopie)

t-Bu: *tert.*-Butyl

THF: Tetrahydrofuran

VR: vibronische Relaxation

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden neue Substrate (*Cages*) zur photochemischen Freisetzung von Limonen synthetisiert und ihr Freisetzungsverhalten untersucht. Da Limonen nur über zwei Doppelbindungen als funktionelle Gruppen verfügt, müssen die der Freisetzung zugrunde liegenden Reaktionen eine dieser Doppelbindungen neu bilden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden für beide Doppelbindungen Konzepte entwickelt, um diese aus geeigneten Vorläufern zu erzeugen.

Zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung wurden zwei Konzepte entwickelt. Eines basiert auf einer *Norrish Typ II* Reaktion und eines auf einem 1,2-Hydridshift eines Carbens. Damit eine *Norrish Typ II* Reaktion ablaufen kann, wurde ein geeigneter Chromophor mit einem Limonengerüst gekuppelt. In der durchgeführten photochemischen Charakterisierung zeigte sich allerdings, dass die stereochemische Konfiguration der synthetisierten Verbindungen für die Fragmentierung zu Limonen wenig geeignet ist und bevorzugt Isolimonen entsteht. Darüber hinaus muss die Spaltung mit der *Yang*-Cyclisierung konkurrieren, die einen erheblichen Teil der Produktbildung ausmacht.

Das zweite Konzept geht von einem Diazirin aus, das durch photochemische Anregung zu einem Carben umlagert, welches durch einen 1,2-Hydridshift Limonen bildet. Letztere Reaktion unterliegt der Regel von *Saytzev*, so dass vorwiegend Limonen und kaum Isolimonen gebildet wird. Auch dieses Konzept eines *Cages* ist nicht frei von unerwünschten Nebenprodukten, die je nach verwendetem Lösungsmittel auch toxikologisch problematischen Charakter haben können.

Für die Bildung der geminalen Doppelbindung wurde das Konzept der *Norrish Typ-II* Reaktion übertragen. Da in diesem Fall nur ein γ -Wasserstoffatom existiert, kann durch eine Fragmentierung ausschließlich Limonen gebildet werden. Die mit der Spaltung konkurrierende Cyclisierung hat auch bei dieser Reaktion einen erheblichen Anteil an den Produkten.

Abstract

In this PhD-Thesis new substrates (*cages*) for the photochemical release of limonene were synthesized and their photochemical behavior was investigated. Limonene contains two double bonds as functional group, so that the release reactions have to form one of these double bonds. In this thesis several concepts have been developed to form each double bond.

To order to form the endocyclic double bond two concepts have been developed. The first one is based on a *Norrish Type II* photofragmentation and the second one is based on a 1,2-hydride shift of a carbene. For the *Norrish* reaction an appropriate chromophor had to be coupled with the limonene scaffold. The photochemical characterization showed that stereochemical configuration of the synthesized compounds is improper to release limonene and instead isolimonene is released. Besides this *Norrish* fragmentation competes with *Yang* cyclisation, which takes a great part in product formation.

The second concept starts from a diazirine, which forms, after photochemical excitation, a carbene that is able to form limonene by a 1,2-hydride shift. As predicted by *Zaitsev's* rule limonene is the preferred product of this reaction. In this reaction by products are also not absent and, depending on the used solvent, of potentially hazardous character.

The formation of the exocyclic double bond was realized analogous to the *Norrish* fragmentation forming the cyclic double bond. In this case there is just one γ -hydrogen atom available and a fragmentation leads always to limonene. Also in this concept fragmentation competes with cyclisation, which forms a great amount of by product.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Erläuterungen.....	4
Abkürzungen	4
Kurzzusammenfassung.....	6
Abstract	7
Inhaltsverzeichnis.....	8
Kenntnisstand.....	13
Terpene und Terpenoide.....	13
Monoterpene	14
Biosynthese der Monoterpene	17
Norrish-Spaltungen	22
Norrish Typ I	23
Norrish Typ II	25
Caging von Verbindungen	27
Motivation und Aufgabenstellung	32
Ergebnisse und Diskussion	34
Synthese und Belichtung eines Limonen-Cages aus Campher.....	34
Synthese eines Limonen-Cages zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung	37
Zweistufige Synthese aus Dihydrocarvon	37
Mehrstufige stereoselektive Syntheseroute aus Dihydrocarvon.....	39
Verkürzte Syntheseroute.....	43
Synthese eines Limonen-Cages zur Bildung der geminalen Doppelbindung	45
Darstellung von Limonenbromid.....	45
Substitution des Bromids	47
Stereoselektive Hydroborierung	51
Verkürzte Syntheseroute.....	52

Olefinmetathese.....	53
Diazirin Cage.....	54
Synthese.....	54
Belichtung.....	58
Belichtung des Limonen-Cages zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung.....	62
Diskussion der Selektivität der Wasserstoffübertragung.....	62
Diskussion der Konkurrenz zwischen Spaltung und Cyclisierung.....	67
Substituenteneffekt.....	68
Belichtung des Limonen-Cages zur Bildung der geminalen Doppelbindung.....	71
Zusammenfassung.....	73
Norrish Typ-II Cage zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung.....	73
Norrish Typ-II Cage zur Bildung der geminalen Doppelbindung.....	74
Diazirin Cage zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung.....	74
Experimenteller Teil.....	75
Allgemeine Methoden.....	75
Analytik.....	75
Chemikalien und Lösungsmittel.....	77
Inertgasatmosphäre.....	77
Epimerisierung von <i>cis</i> -Dihydrocarvon (3b) ^[16]	78
Synthese von Ethyl[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-acetat (4) ^[16]	79
Synthese von 2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-ethanol (5) ^[16,81]	80
Synthese von 2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-ethanal (6) ^[16,82]	81
Synthese von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (7a).....	82
Synthese von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenyl-ethanon (8a) ^[18,19]	84
Synthese von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethanon (9a) ^[18,19]	86
Synthese von 2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-ethanon (53) ^[20]	88

Synthese von (<i>rac</i>)-2- <i>t</i> -Butyl-3-methylimidazolidin-4-on (10) ^[39]	89
Synthese von (<i>rac</i>)-2- <i>t</i> -Butyl-3-methyl-4-imidazolidinontrifluoracetat (14) ^[41]	91
Synthese von Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat (11) ^[40]	94
Synthese von 2-Phenylethinylisborneol (19) ^[15]	95
Synthese von 2-Benzoylmethylenbornan (16) ^[15,85]	96
Synthese von 2-Phenacylcamphan (20) ^[81]	97
Synthese von Phenacyldiethylphosphonat (17) ^[13]	98
Synthese von Phenacyldiethylphosphonat (18) ^[14]	99
Synthese von Diethylmethylphosphonat (23) ^[42]	100
Synthese von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-essigsäure (25) ^[81]	101
Synthese von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanol (26) ^[81]	102
Synthese von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethyl-3,5-dinitrobenzoat (27) ^[27]	103
Synthese von α - <i>t</i> -Butoxystyrol (33) ^[23,24]	104
Synthese von <i>p</i> -Menth-1-en-9-ol (36) ^[26,86,87]	106
Synthese von (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>p</i> -menth-1-en-9-yl-3,5-dinitrobenzoat (37a) ^[27]	107
Synthese von (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>p</i> -Menth-1-en-9-ol (36a) ^[27]	108
Synthese von (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>p</i> -Menth-1-en-9-yl-tosylat (63) ^[30]	109
Synthese von (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>p</i> -Menth-1-en-9-yl-mesylat (38) ^[28]	110
Synthese von (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>p</i> -Menth-1-en-9-yl-bromid (39) ^[28]	111
Synthese von <i>N,N</i> -Dimethylacetophenonhydrazon (43) ^[32]	112
Synthese von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (42a) ^[33]	113
Synthese von <i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -methoxyacetophenonhydrazon (45) ^[32]	114
Synthese von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxy-phenyl)-pentanon (44) ^[33]	115
Synthese von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-hydroxy-phenyl)-pentanon (59) ^[20]	117
Synthese von <i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -nitroacetophenonhydrazon (47) ^[32]	121
Synthese von <i>N,N</i> -Dimethyl-propiofenonhydrazon (49) ^[32]	122
Synthese von (4 <i>S</i>)-2-Methyl-4-[(1 <i>R</i>)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenyl-pentanon (48) ^[33]	123
Synthese von (4 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54)	124

Belichtung von (4 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54)	126
Belichtung von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenyl-ethanon (8a)	127
Literatur	128
Anhang	133
Moleküllegende.....	133
NMR-Spektren	138
¹ H-NMR Spektrum von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (7a)	138
¹³ C-NMR Spektrum von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (7a)	139
¹ H-NMR Spektrum von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenyl-ethanon (8a)	140
¹³ C-NMR Spektrum von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenyl-ethanon (8a)	141
¹ H-NMR Spektrum von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)- ethanon (9a)	142
¹³ C-NMR Spektrum von 2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)- ethanon (9a)	143
¹ H-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (42a)	144
¹³ C-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (42a)	145
¹ H-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)- pentanon (44a)	146
¹³ C-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)- pentanon (44a)	147
¹ H-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-2-Methyl-4-[(1 <i>R</i>)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenyl- pentanon (48)	148
¹³ C-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-2-Methyl-4-[(1 <i>R</i>)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenyl- pentanon (48)	149
¹ H-NMR Spektrum von (4 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54) .	150
¹³ C-NMR Spektrum von (4 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54)	151
¹ H-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-hydroxyphenyl)-pentanon (59)	152

¹³ C-NMR Spektrum von (4 <i>S</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-hydroxyphenyl)-pentanon (59)	153
Erklärung	154
Lebenslauf	155

Kenntnisstand

Terpene und Terpenoide

Die Terpene sind eine vielfältige Gruppe organischer Verbindungen, welche den Lipiden zugeordnet und zumeist pflanzlichen Ursprungs sind. Der Name wurde ihnen von *August Kekulé* gegeben und leitet sich von der *Terebinthe*, auch *Terpentin-Pistazie* genannt, ab, welche die früheste bekannte Quelle für Terpentin darstellt.^[1] Dieses Terpentin wird auch als zyprisches Terpentin bezeichnet. Der überwiegende Teil des natürlichen Terpentins wird heute aus dem Harzausfluss von Nadelhölzern, insbesondere dem von Kiefern (*Pinaceae*), gewonnen.^[2] Das aus diesem Terpentin durch Destillation gewonnene Terpentinöl besteht aus einem Gemisch von α -Pinen und β -Pinen, abhängig von der Quelle des Baumharzes können aber auch weitere Terpene Bestandteil des Terpentinöls sein. Bekannt ist Terpentinöl als Verdüner oder Lösungsmittel für Farben und Lacke. Ferner stellen die Terpene die Hauptkomponenten der aus Pflanzen extrahierten *etherischen Öle* dar.

Gemäß der IUPAC-Nomenklatur sind Terpene ausschließlich aus Kohlenstoff und Wasserstoff aufgebaut. Werden Kohlenstoff- oder Wasserstoffatome durch Sauerstoffatome substituiert, so werden diese Verbindungen als Terpenoide bezeichnet. Häufig wird die Bezeichnung Terpen aber auch synonym für diese Verbindungen verwendet. Nach der von Ruzicka und Wallach aufgestellten Isoprenregel^[3] sind die Terpene formal aus Isopreneinheiten (C_5) aufgebaut, von denen zwei oder mehr Einheiten miteinander verknüpft sind. Ein Terpen besteht daher immer aus mindestens zehn Kohlenstoffatomen. C_{10} -Terpene werden als Monoterpene, C_{15} als Sesquiterpene, C_{20} als Diterpene, C_{25} als Sesterterpene, C_{30} als Triterpene, C_{35} als Sesquaraterpene und C_{40} als Tetraterpene bezeichnet. Darüber hinaus gibt es auch polymere Terpene (*Guttapercha*). Als Hemiterpene werden Verbindungen bezeichnet, die nur aus einer Isopreneinheit aufgebaut sind. Von diesen sind nur rund 25 bekannt.^[4] Es sind ausschließlich Isoprenoide und die meisten dieser Verbindungen kommen auch nicht in freier Form, sondern an Glycoside gebunden oder als Intermediat während der Biosynthese von Terpenen vor.

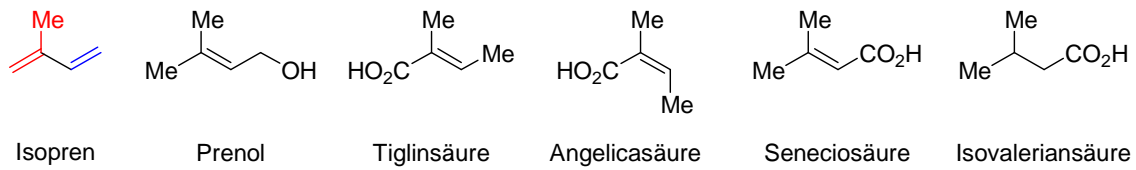


Abb. 1: Auswahl von Beispielen für Hemiterpene.

Eine Verknüpfung von zwei Isopreneinheiten kann auf zwei Arten erfolgen. Die Isopropylidengruppe (rot) des Isoprens wird als Kopf und die Ethylengruppe (blau) als Schwanz bezeichnet. Bei Mono-, Sesqui-, Di- und Sesterpenen erfolgt eine Verknüpfung zwischen Kopf und Schwanzende, bei Tri- und Tetraterpenen werden zwei Schwanzenden verknüpft.^[2]

Monoterpene

Monoterpene existieren sowohl in einer acyclischen wie auch in einer cyclischen Form, wobei letztere Ringgrößen von drei bis sechs Kohlenstoffatomen aufweisen. Cyclopropan-, Cyclobutan- und Cyclopentanterpene sind weniger verbreitet, insbesondere die Cyclopentane kommen selten als Monocyclus vor, sondern finden sich meist in annelierter Form. Ein Beispiel für ein monocyclisches Cyclopentanterpen ist das γ -Iridodiol. Junionon, aus den Früchten des Wacholders gewonnen, ist ein Vertreter der Cyclobutanterpene und die Chrysanthemumsäure eines der Cyclopropanterpene. Von Letzterer haben halbsynthetische Ester Anwendung als Insektizid gefunden.^[2]

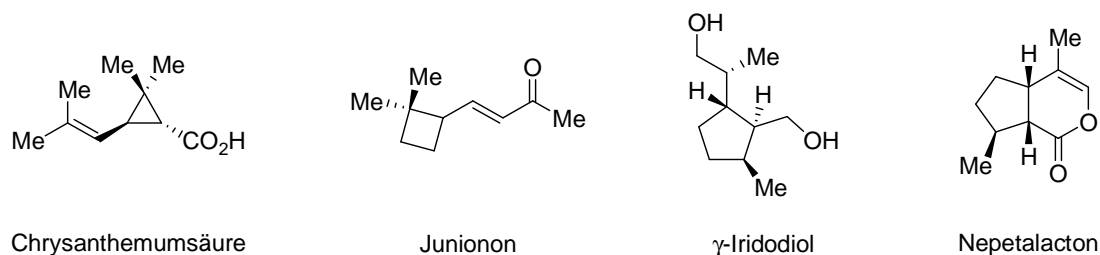


Abb. 2: Auswahl von Beispielen für monocyclische Terpene der Ringgröße 3-5.

Die acyclischen Vertreter der Monoterpene und Terpenoide sind wesentlich häufiger und haben ein breites Anwendungsspektrum. Sie leiten sich vom 2,6-Dimethyloctan ab, wobei es

sich entweder um Monoalkene, Diene oder Triene, sowie um Alkohole, Aldehyde oder Ketone dieser Verbindung handelt.^[2]

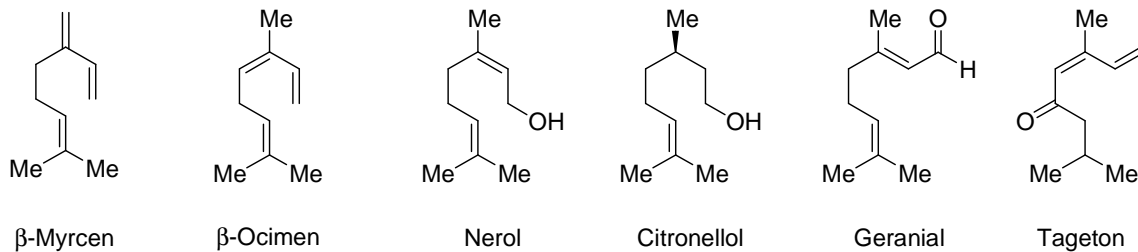


Abb. 3: Auswahl von Beispielen von acyclischen Terpenen und Terpenoiden.

Die Myrcene und Ocimene sind Komponenten etherischer Öle aus Basilikum, Lorbeer oder Hopfen. Nerol und Citronellol sind Bestandteile von Lavendel- und Rosenöl, Geranial ist ein zitrusartig herb riechender Duftstoff, während Tageton einen sehr penetranten und abstoßenden Geruch verursacht.

Von besonderer Bedeutung sind die Cyclohexan-Monoterpene mit *trans-p*-Menthan-Struktur. Limonen, Menthol und Carvon, als wichtige Vertreter dieser Gruppe, sind Bestandteile von etherischen Ölen und werden für eine Vielzahl von olfaktorischen (geruchlichen), gustatorischen (geschmacklichen) und medizinischen Anwendungen benötigt. Das am häufigsten auftretende Terpen dieses Typs ist Limonen. Von Limonen gibt es zwei Enantiomere, von denen das nach Orangen duftende (*R*)-Limonen von besonderer Bedeutung ist. Natürliches (*R*)-Limonen wird vorwiegend aus den Schalen von Zitrusfrüchten gewonnen.^[5] Es wird in vielen Parfums und Reinigungsmitteln als Duftkomponente eingesetzt, da es leicht gewinnbar und sehr preiswert ist. Das enantiomere (*S*)-Limonen hingegen duftet nach Tannennadeln und stellt daher die dominante Komponente des Edeltannenzapfenöls dar. Synthetisches Limonen, aus der säurekatalytischen Isomerisierung von α -Pinen und β -Pinen, wird als Gemisch der beiden Enantiomere erhalten. Für olfaktorische Anwendungen ist es nur bedingt geeignet, da (*S*)-Limonen als Fehlnote gewertet wird.^[6]

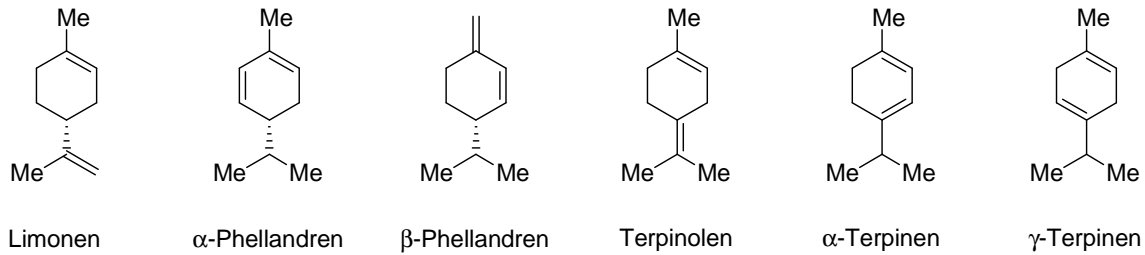


Abb. 4: Auswahl von Beispielen von sechsgliedrigen monocyclischen Terpenen.

Die terpenoiden *trans-p*-Menthane sind wichtige Aroma- und Duftstoffe. Menthol besitzt vielfältige Anwendungsmöglichkeiten. So ist es die Hauptkomponente des Pfefferminzöls und wird somit als Träger dieser Geschmacksnote in Lebensmitteln bzw. dieser Duftnote in der Parfümerie eingesetzt. Ferner wird es wegen seiner anästhetischen, analgetischen und antipruritischen (juckreizmindernden) Eigenschaften in Zahnpasta, Salben und Inhalationsmitteln eingesetzt. Piperitol aus Eukalyptus, das nach Flieder duftende Terpeneol, sowie das aus Mandarinenöl gewonnene Perillaaldehyd besitzen ein ähnliches Anwendungsspektrum. Die beiden Enantiomeren des Carvons sind klassische Beispiele für die Fähigkeit, Enantiomere olfaktorisch unterscheiden zu können, denn der Unterschied der beiden Gerüche ist besonders deutlich. (*R*)-Carvon duftet nach Krauseminze, (*S*)-Carvon hingegen riecht nach Kümmel.^[7]

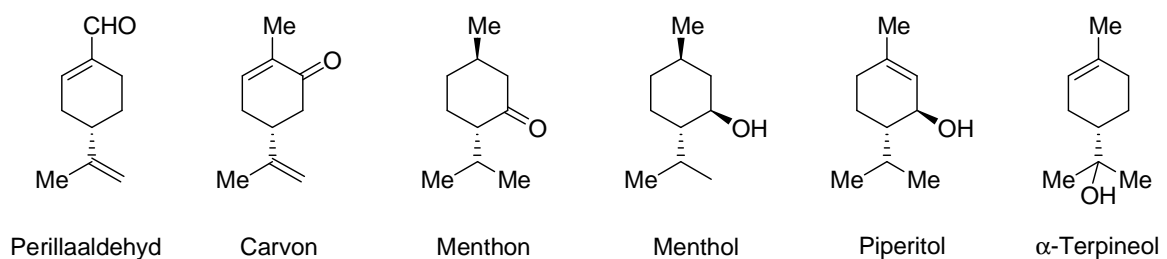


Abb. 5: Auswahl von Beispielen von sechsgliedrigen monocyclischen Terpenoiden.

Schließlich existieren auch noch bicyclische Terpene. Sie treten sowohl als anellierte, viel häufiger aber als verbrückte Bicyclen auf.^[2] Wie auch bei den monocyclischen Terpenen finden sich Ringgrößen zwischen drei und sechs Kohlenstoffatomen, wobei das Grundgerüst immer aus einem Sechsring besteht. An diesen ist entweder ein weiterer Ring anelliert, so dass ein Cyclopropan (Caran) gebildet wird, oder es existiert eine Verbrückung zwischen zwei Kohlenstoffatomen. Dabei kann eine direkte Verbindung (Thujan), welche im Prinzip auch als Anellierung eines Cyclopropan an ein Cyclopentan aufgefasst werden kann, oder eine

Verbrückung über ein Kohlenstoffatom auftreten. Bei letzterer Art der Verbrückung können sowohl Cyclobutane (Pinane), als auch Cyclopentane (Bornane und Fenchane) gebildet werden. Der bekannteste Vertreter der bicyclischen Monoterpene ist der Campher und nach ihm wurden nach älterer Nomenklatur die Bornane als Camphane bezeichnet.^[8] Campher wird aus dem Holz von Campherbäumen durch Wasserdampfdestillation gewonnen. Seine medizinischen Applikationen sind lange bekannt und decken ein weites Spektrum ab. So wirkt Campher analeptisch, anästhetisch, atmungsanregend, antipruritisch und antirheumatisch.^[9]

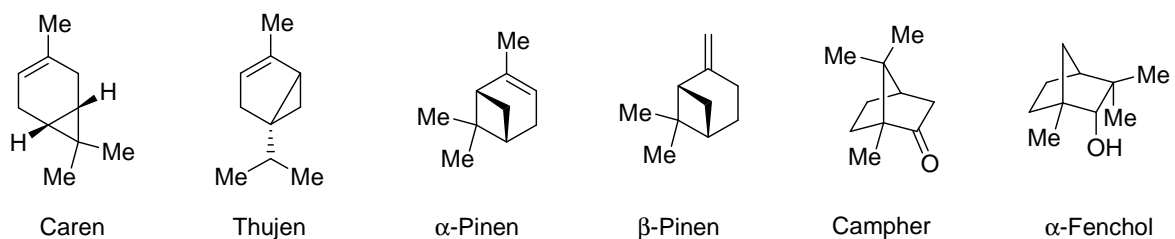


Abb. 6: Auswahl von Beispielen bicyclischer Terpene und Terpenoide.

Caren findet sich in kleinen Mengen im Terpentinöl, das wesentlich häufigere Thujen kommt in diversen Gewürzen, wie Koriander, Dill, Wacholder oder auch Weihrauch vor. α -Pinen und β -Pinen sind die Hauptkomponenten des Terpentinöls. Fenchol ist ein beliebter Rohstoff in der Riechstoffindustrie, enthalten ist es im Saft von Zitronen und diversen etherischen Ölen.^[2]

Biosynthese der Monoterpene

Formal erscheinen die Terpene aus C_5 -Bausteinen aufgebaut zu sein. Tatsächlich erfolgt die Biogenese aber aus C_2 -Bausteinen über einen, als Mevalonatweg bezeichneten, Stoffwechselvorgang (s. Abb. 1). Ausgangspunkt für den Mevalonatweg ist ein aktiviertes Essigsäurederivat, das Acetyl-Coenzym A (AcSCoA). Auf diesem Wege gehen zwei dieser Moleküle eine *Claisen*-Kondensation zum Acetoacetyl-CoA ein, welches das biologische Analogon zum Acetessigester darstellt. Eine Aldol-Addition eines dritten Moleküls Acetyl-CoA führt zum 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA), welches wiederum mit NADH zur (*R*)-Mevalonsäure reduziert wird. Im Folgenden wird die terminale Hydroxyfunktion der Mevalonsäure mit zwei Äquivalenten ATP zu einem Diphosphat

umgesetzt und ein drittes Äquivalent ATP phosphoryliert die zweite Hydroxyfunktion. Aus diesem Molekül geht durch Decarboxylierung Isopentylpyrophosphat (IPP) hervor, welches durch eine Isomerase zum 3,3-Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) umlagert. Schließlich wird die nukleophile Methylengruppe des IPP mit der elektrophilen CH₂-Gruppe des DMAPP unter Abspaltung von Diphosphorsäure zum Geranylpyrophosphat (GPP) verknüpft. Geranylpyrophosphat ist Ausgangsmaterial für die Biogenese aller Terpene und vieler weiterer Stoffwechselprodukte, wie Cholesterol und anderen Steroiden.

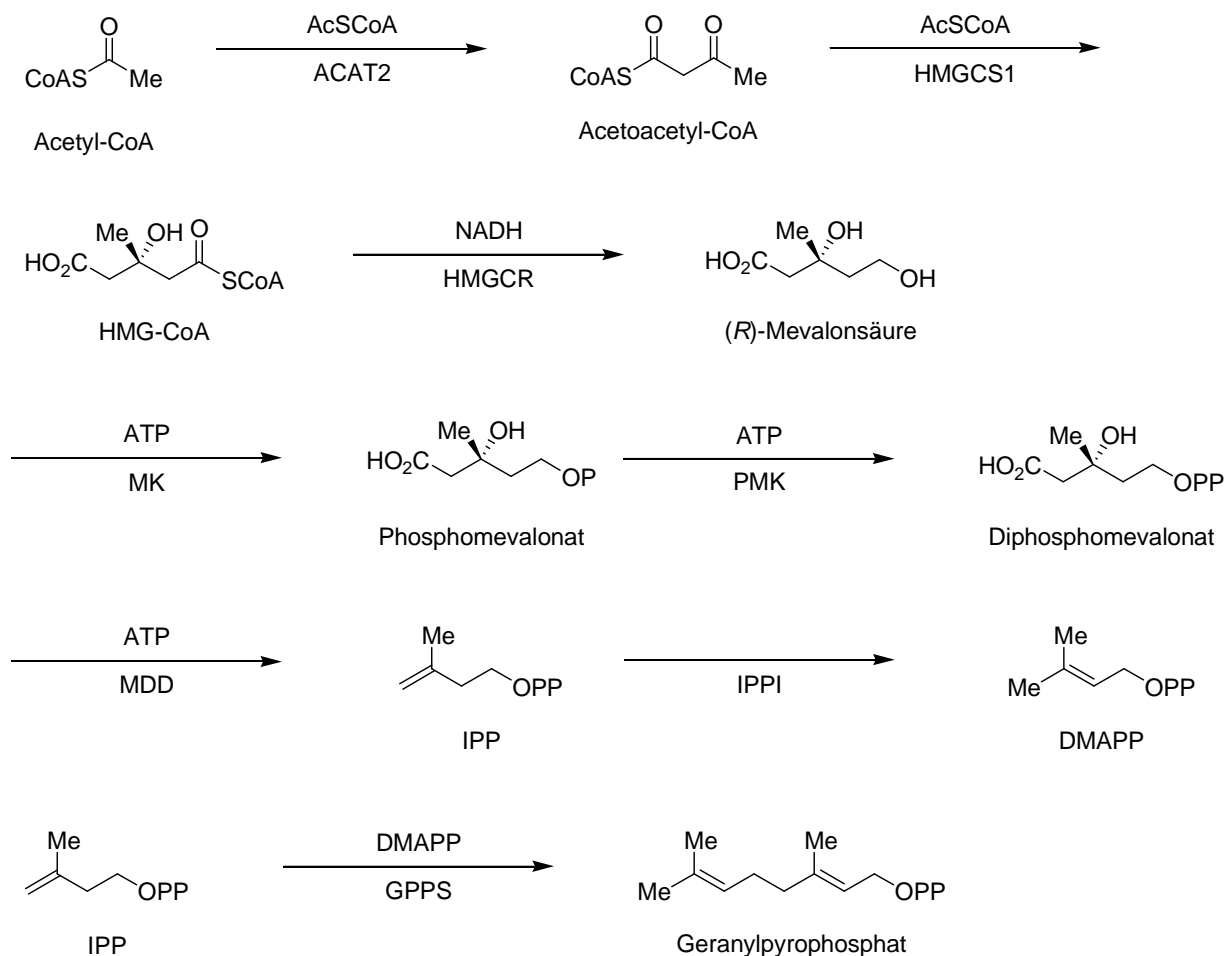


Abb. 7: Enzymkatalysierte Biosynthese von Terpenvorstufen über den Mevalonsäureweg, Acetyl-CoA-Acetyl-Transferase (ACAT2), HMG-CoA-Synthase (HMGCS1), HMG-CoA-Reduktase (HMGCR), Mevalonatkinase (MK), Phosphomevalonat-Kinase (PMK), Pyrophosphomevalonat-Decarboxylase (MDD), Isopentenylpyrophosphat-Isomerase (IPPI), Geranylpyrophosphat-Synthase (GPPS).

Addiert eine weitere IPP-Einheit an Geranylpyrophosphat, entsteht Farnesylpyrophosphat (FPP), aus welchem die Sesquiterpene abgeleitet werden. Nun kann entweder nochmals eine IPP-Einheit an das Farnesylpyrophosphat addieren, wodurch das Geranylgeranylpyrophosphat

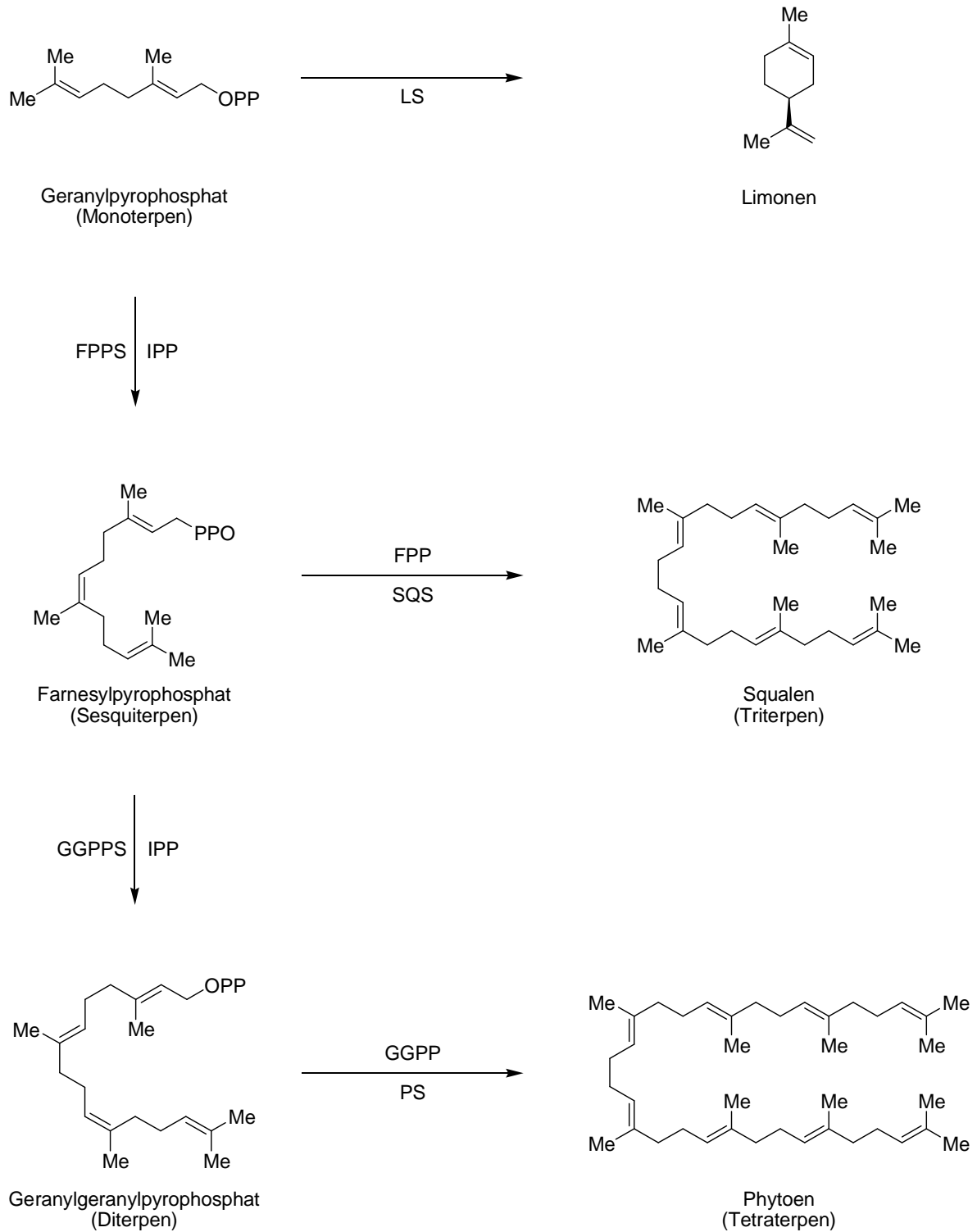


Abb. 8: Enzymkatalysierte Biosynthese von Limonen und höheren Terpenen bzw. deren Pyrophosphat-Vorstufen, Limonen-Synthase (LS), Farnesylpyrophosphat-Synthase (FPPS), Geranylgeranylpyrophosphat-Synthase (GGPPS), Squalen-Synthase (SQS), Phytoen-Synthase (PS).

(GGPP) gebildet wird, aus welchem die Diterpene entstehen. Oder es können zwei Farnesyleinheiten durch eine Schwanz-Schwanz-Verknüpfung zu Squalen (Triterpen)

verbunden werden. Auf die gleiche Weise können zwei Geranylgeranyleinheiten zu Phytoen (Tetraterpen) verknüpft werden (s. Abb. 8).

Findet keine weitere Addition von IPP an Geranylpyrophosphat statt, so besteht die Möglichkeit einer intramolekularen Reaktion, die zu Limonen führt, welches als Ausgangsbasis für die Biogenese weiterer Terpene, wie Menthol, dient^[2] (s. Abb. 9).

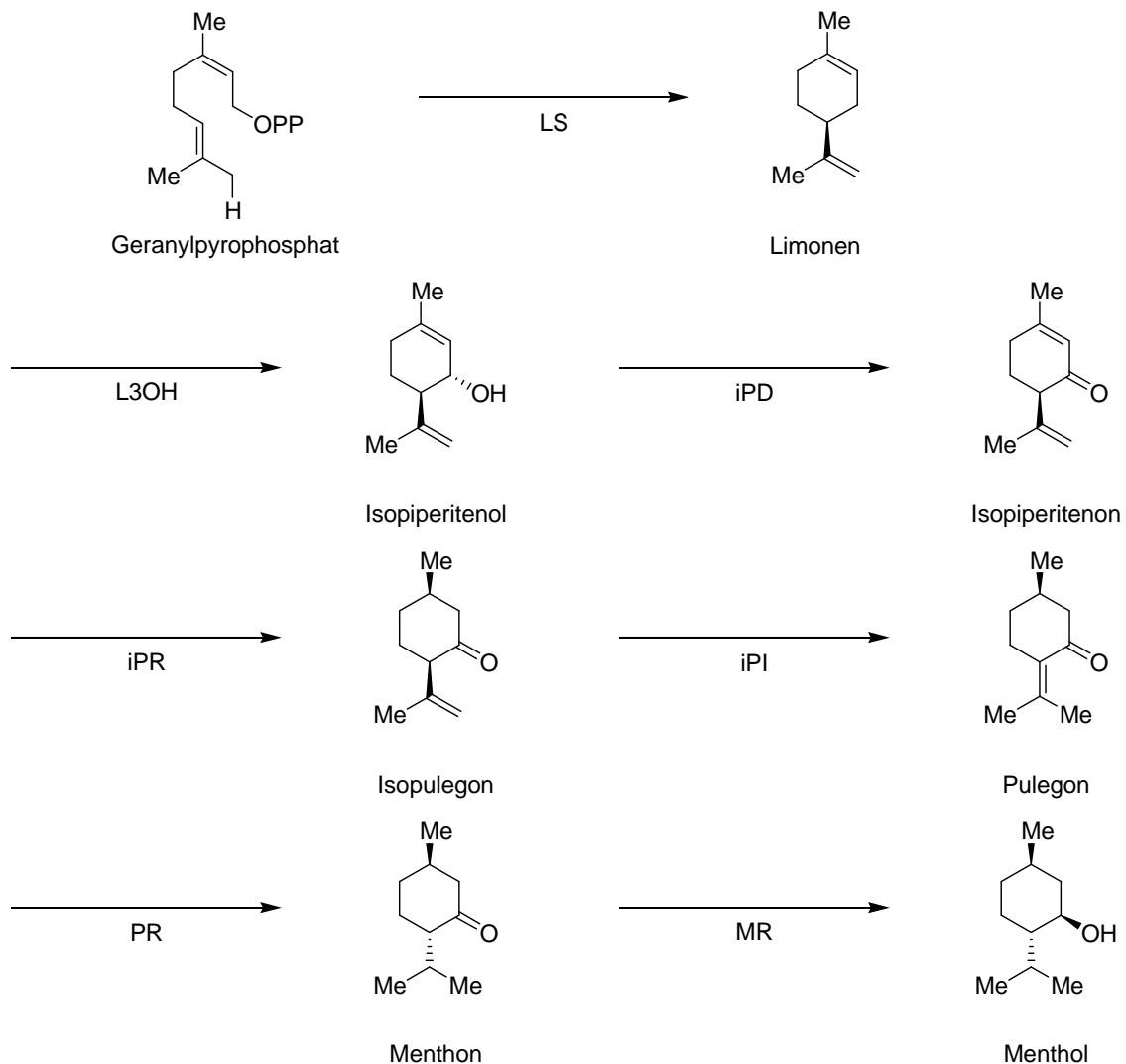


Abb. 9: Enzymkatalysierte Biosynthese von Limonen und Menthol, Limonen-Synthase (LS), Limonen-3-Hydroxylase (L3OH), Isopiperitenol-Dehydrogenase (iPD), Isopiperitenon-Reduktase (iPR), Isopulegon-Isomerase (iPI), Pulegonreduktase (PR), Menthonreduktase (MR).

Der industrielle Bedarf an Terpenen kann häufig nicht durch die natürlichen Ressourcen gedeckt werden, so dass die Gewinnung synthetischer Terpene wichtig wurde. Limonen beispielsweise kann durch säurekatalysierte Isomerisierung der Pinen-Isomere gewonnen werden. Allerdings fällt das dabei gewonnene Limonen als Racemat an, was für viele

Anwendungen wenig wünschenswert ist. Die Synthese von enantiomerenreinen Terpenen stellt daher eine Herausforderung für die chemische Industrie dar. Ein bekanntes Beispiel für die enantiomerenreine Synthese eines Terpens ist der von *Ryōji Noyori* entwickelte Menthol-Synthese-Prozess der japanischen Firma *Tagasako* (s. Abb. 10). Der Prozess geht von achiralem β -Myrcen aus, welches mit *n*-Butyllithium und Diethylamin zum Diethylgeranylamin umgesetzt wird. An dieser Stelle folgt bereits der Schlüsselschritt des Prozesses, eine asymmetrische Isomerisierung des Amins mit einem BINAP-Katalysator zum Diethylcitronellalenamin, welche mit einem Enantiomerenüberschuss von über 98% zu Gunsten des *R*-konfigurierten Enantiomers verläuft. Das Enamin kann leicht zum Citronellal hydrolysiert werden, welches eine Zinkbromid-katalysierte Carbonyl-En-Reaktion zum Isopulegol eingeht. Der Diastereomerenüberschuss liegt hier auch bei über 98%. Zuletzt muss das Isopulegol nur noch zum Menthol hydriert werden. Trotz des für eine industrielle Synthese problematischen Einsatzes von *n*-Butyllithium, werden mit diesem Prozess jährlich 3000 Tonnen Menthol produziert.^[10]

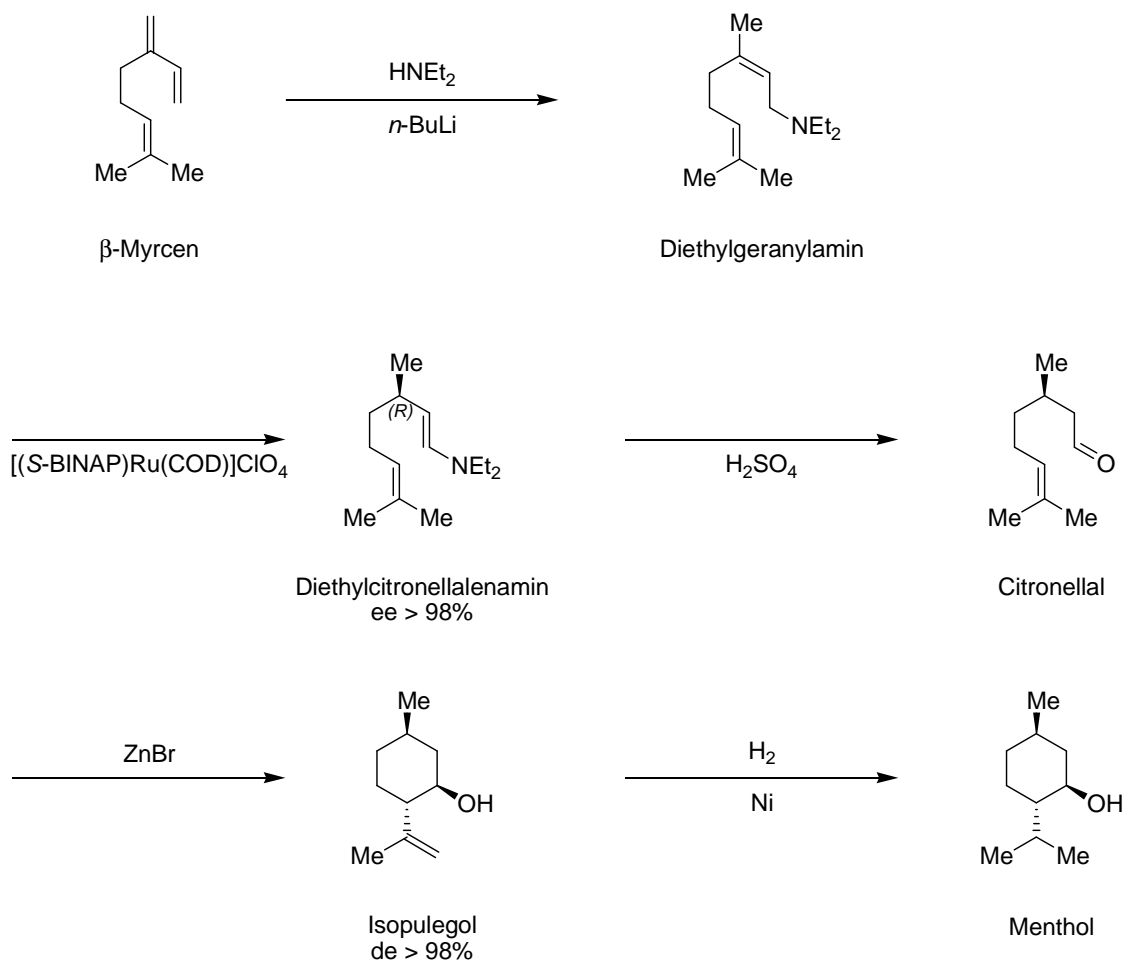


Abb. 10: Tagasako-Prozess zur enantiomerenreinen Mentholsynthese.

Norrish-Spaltungen

Die *Norrish-Spaltungen*, benannt nach dem britischen Chemiker *Ronald George Wreyford Norrish*, sind photochemische Reaktionen von Aldehyden und Ketonen.^[11,93] Unterschieden werden sie nach Typ I und Typ II, beiden gemeinsam ist aber der Mechanismus der photochemischen Anregung.

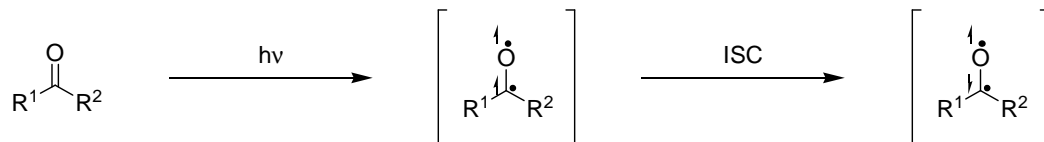


Abb. 11: Allgemeines Reaktionsschema der photochemischen Anregung zum S1 und T1 Zustand.

Nach Absorption eines Photons durch die Carbonylfunktion liegt das Molekül in einem angeregten Singulett-Zustand vor. Dabei kommt die Anregung entweder durch einen n, p^* -Übergang oder einen p, p^* -Übergang zustande. Durch Intersystem-Crossing (ISC) kann der Singulett- in einen Triplett-Zustand übergehen. Die eigentlichen *Norrish-Spaltungen* sind jedoch unabhängig von der Art des angeregten Zustandes, sie können aus beiden Zuständen erfolgen.

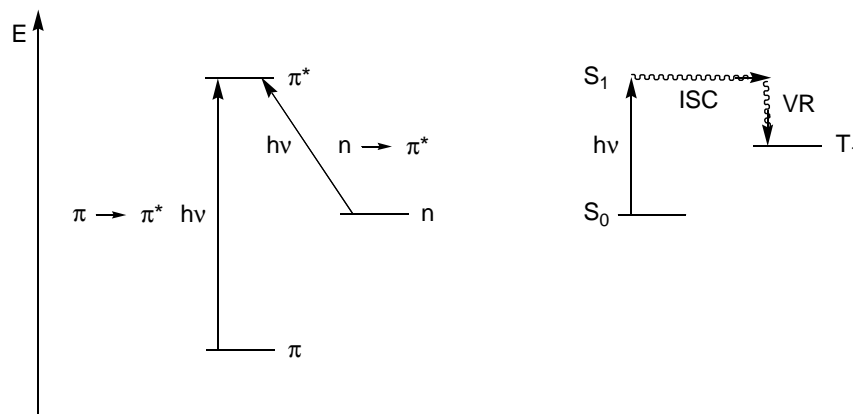


Abb. 12: Schematische Darstellung des π, π^* und des n, π^* -Übergangs (links), sowie des Intersystem Crossings (ISC) des n, π^* -Übergangs (rechts).

Norrish Typ I

Im Falle einer *Norrish* Typ I Reaktion kommt es zu einer homolytischen α -Spaltung des angeregten Moleküls. Handelt es sich um eine asymmetrisch substituierte Carbonylverbindung, so erfolgt der Bindungsbruch derart, dass sich das stabilere Radikal bildet.

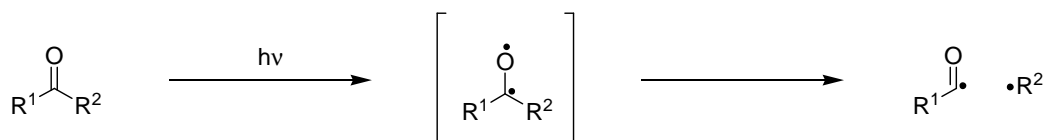


Abb. 13: Allgemeines Reaktionsschema einer Norrish Typ I Spaltung.

Wie die Reaktionsgleichung bereits andeutet, ist ein mögliches Reaktionsprodukt das Ausgangsmaterial selbst. Dieses kann entweder durch Reemission eines Photons aus dem Singulett-Zustand bzw. durch strahlungslose Desaktivierung aus dem Triplett-Zustand oder für den Fall, dass eine α -Spaltung bereits erfolgt ist, durch einfache Rekombination der beiden Radikale gebildet werden. Handelt es sich bei dem Ausgangsmaterial um eine α -chirale Verbindung, so verläuft letzterer Reaktionskanal unter Bildung einer racemischen Mischung.^[95] Die nicht trivialen Reaktionskanäle der *Norrish* Typ I Reaktion, ausgehend von den Produkten der α -Spaltung, zeigt Abb. 14. So gibt es einerseits die Möglichkeit eines Wasserstofftransfers und andererseits die Möglichkeit der Abspaltung von Kohlenstoffmonoxid.^[96-98] Ein Wasserstofftransfer kann entweder vom Alkylradikal auf das Acylradikal erfolgen, wodurch ein Aldehyd und ein Alken gebildet werden, oder der Transfer kann vom Acylradikal auf das Alkylradikal erfolgen, wodurch ein Keten und ein Alkan entstehen. Abhängig vom Lösungsmittel reagiert das Keten entsprechend weiter. So wird mit einem Alkohol beispielsweise ein Ester gebildet. Die alternative Möglichkeit ist die Abspaltung von Kohlenstoffmonoxid aus dem Acylradikal unter anschließender Kombination der beiden Alkylradikale zu einem Alkan.

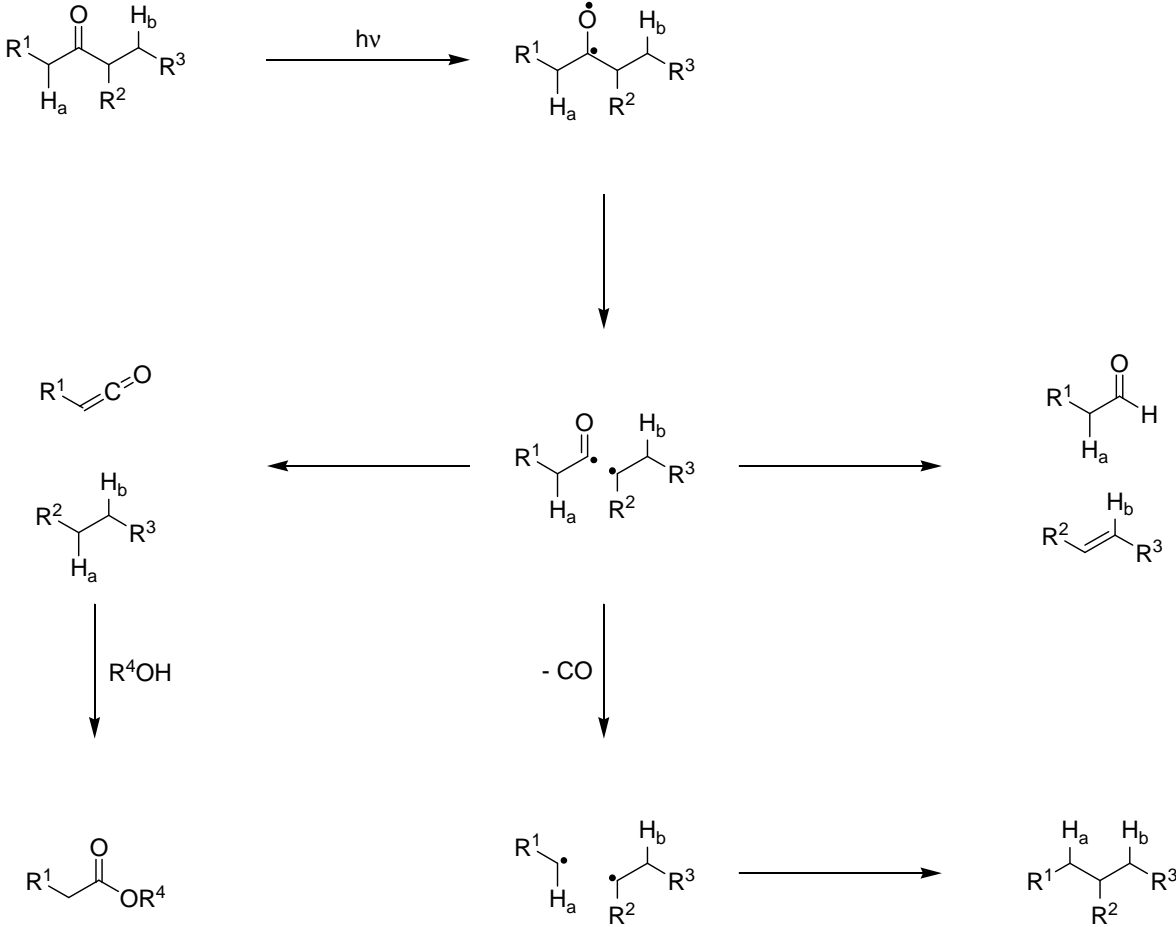


Abb. 14: Mögliche Reaktionspfade einer Norrish Typ I Reaktion.

Norrish Typ II

Befindet sich in γ -Alkylposition zu einer Carbonylfunktion ein Wasserstoffatom, so kann dieses nach elektronischer Anregung der Carbonylfunktion auf deren Sauerstoffatom übertragen werden.^[99] Ausgehend von dem gebildeten 1,4-Biradikal kann es dann zu einer Fragmentierung der Verbindung in ein Methylketon und ein Alken kommen. Diese Art der Photoeliminierung wird als *Norrish Typ II* Spaltung bezeichnet.^[100-103] Gegenüber der α -Spaltung der Typ I Reaktion ist der Wasserstofftransfer der Typ II Reaktion deutlich schneller, so dass die Typ I Reaktion in vielen Fällen keine Konkurrenzreaktion darstellt. Jedoch kann nach dem Wasserstofftransfer die *Yang-Cyclisierung* als Konkurrenz zur β -Spaltung auftreten.^[104]

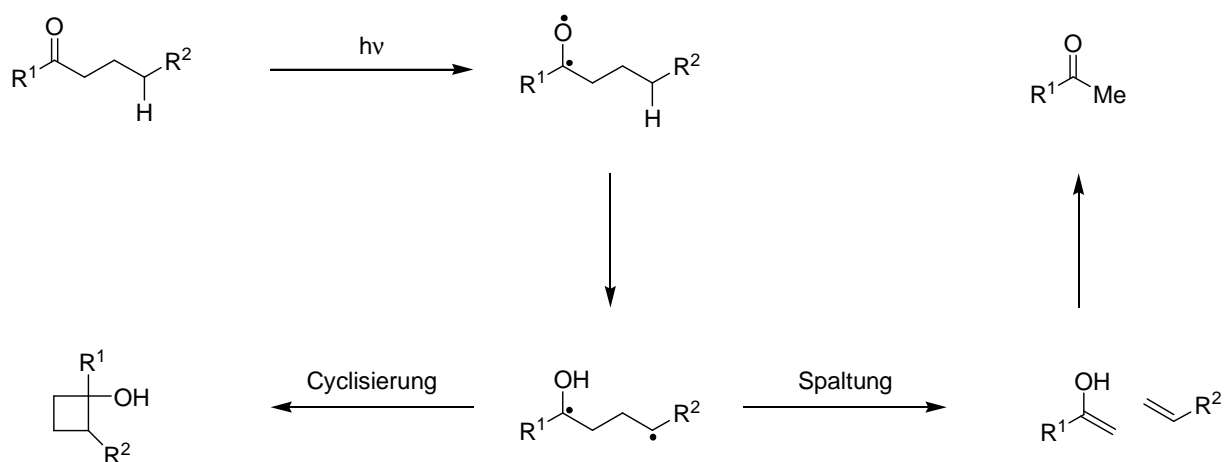


Abb. 15: Mögliche Reaktionspfade einer Norrish Typ II Reaktion.

Ist R^1 ein aliphatischer Rest, so ist das Intersystem-Crossing des angeregten Singulett-Zustandes zum Triplett-Zustand mit einer Reaktionsrate von 10^8 s^{-1} vergleichsweise langsam und es können Reaktionen auch aus dem Singulettzustand heraus erfolgen. Wird der Triplettzustand selektiv gelöscht, so kann die Produktbildung ausschließlich aus dem Singulettzustand erfolgen. Da die Yang-Cyclisierung dabei beinahe vollkommen unterdrückt wird, legt dies den Schluss nahe, dass die Reaktion aus dem Singulett-Zustand über einen konzertierten Mechanismus und aus dem Triplett-Zustand über einen biradikalischen Mechanismus verläuft. Ist R^1 hingegen ein Arylrest, verläuft das ISC mit einer Rate $> 10^{10} \text{ s}^{-1}$ und eine Reaktion kann ausschließlich aus dem Triplettzustand heraus erfolgen.

Neben der Art des angeregten Zustandes, nimmt auch die Geometrie des Moleküls Einfluss auf die Produktbildung. Der Wasserstofftransfer erfolgt über einen sechsgliedrigen Übergangszustand, so dass eine Sesselkonfiguration mit equatorialer Anordnung der größten Substituenten die räumliche Orientierung des Moleküls bestimmt. Dies führt dazu, dass im Falle von mehreren verfügbaren γ -Wasserstoffatomen, eines bevorzugt wird und somit die Regioselektivität der Reaktion beeinflusst wird. Kann die optimale Geometrie des sechsgliedrigen Übergangszustandes nicht eingehalten werden, verringert dies die Reaktionsgeschwindigkeit.

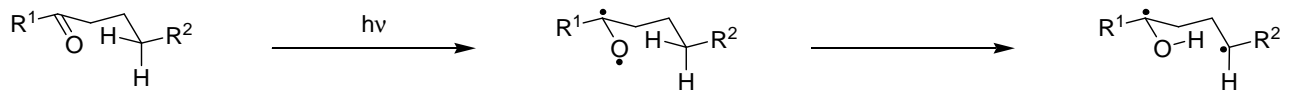


Abb. 16: Regioselektivität des Wasserstofftransfers einer Norrish Typ II Reaktion.

Caging von Verbindungen

In der Natur dienen Riechstoffe, sowohl im Tier- wie auch im Pflanzenreich, häufig der Kommunikation. Durch Wohlgerüche können beispielsweise Insekten von Pflanzen zum Zwecke der Bestäubung angelockt werden oder aber durch üble Gerüche Schädlinge fern gehalten werden. Gleichwohl ist der Mensch sehr an der Nutzung wohlriechender Stoffe interessiert, sei es um das Gefühl von Frische und Reinheit zu erzeugen oder um übel riechende Substanzen zu maskieren. Die meisten Geruchsbotenstoffe zeichnen sich durch ein niedriges Molekulargewicht aus, damit ein effektiver Übertritt in die Gasphase erfolgen kann und eine olfaktorische Wahrnehmung überhaupt erst möglich wird. Der flüchtige Charakter der Riechstoffe kann für die Parfümerie aber auch die unerwünschte Begleiterscheinung haben, dass sich die Riechstoffe bereits verflüchtigt haben, wenn sie noch benötigt werden. *Proparfumés*, auch Cages genannt, können für diese Problemstellung eine elegante Lösung bieten, in dem sie den Riechstoff an ein weniger oder gar nicht flüchtiges Substrat binden und ihn immer genau dann freisetzen, wenn er auch tatsächlich benötigt wird. Als Auslöser für die Freisetzung können je nach Anwendungszweck verschiedene Methoden zur Anwendung kommen. Als Auslöser kommen im Wesentlichen die Zufuhr von Wärme, eine Variation des pH-Werts, die Einwirkung von Sauerstoff oder Enzymen, sowie die Exposition von Licht in Frage.^[12] Ein weiteres Kriterium ist, dass die Freisetzung unter milden Reaktionsbedingungen erfolgen muss, um in einer Haushaltsumgebung funktionieren zu können. Insoweit sind einige Reaktionen aus rein praktischen Gesichtspunkten nur eingeschränkt nutzbar oder gar ganz ausgeschlossen.

Eine thermische Freisetzung gelingt in aller Regel nur bei drastischer Erhöhung der Temperatur, weshalb eine Applikation auf Tabakwaren oder das Kochen beschränkt ist. Ein Beispiel für einen thermisch spaltbaren Cage ist **A**. Die Thermolyse des Carbonats **A** ist eine Tandemreaktion aus einer Alder-En-Reaktion, durch welche das Linalolgerüst von **A** zu einem Limonengerüst cyclisiert wird, und einer Decarboxylierung, die schließlich Limonen und Menthol freisetzt. Oxidative Prozesse dürfen durch die Allgegenwart von Sauerstoff nicht zu leicht ausgelöst werden. Cage **B** muss daher mit Natriumperiodat vermischt werden und kann bei Zutritt von Luftfeuchtigkeit über Wochen hinweg Menthon freisetzen.

Die Freisetzung von Riechstoffen aus Cages, die hydrolytisch gespalten werden, wird meist durch eine Änderung des pH-Wertes ausgelöst. Diese Art Freisetzungssystem wurde bislang

am umfangreichsten untersucht, weshalb sie bereits in einer Vielzahl in Seifen und Waschmitteln enthalten sind. Als spaltbare Gruppen kommen eine Reihe verschiedener funktioneller Gruppen, wie Ester, Orthoester, Carbonate, Orthocarbonate, Carboxylate und Imine zum Einsatz. Abb. 16 stellt einige Beispiele hydrolytisch spaltbarer Cages dar. So kann aus dem Phthalsäuremonoester **C** in Lösung leicht Geraniol freigesetzt werden, da die vorhandene Säurefunktion die Spaltung des Esters katalysiert. Das Orthocarbonat **D** kann unter annähernd neutralen Bedingungen (pH 6.5) in Wasser hydrolysieren und vier Äquivalente Phenylethanol freisetzen. Imine, wie **E**, sind so wasserlabil, dass sie nur unter trockenen Bedingungen oder in basischen Lösungen gelagert werden können.

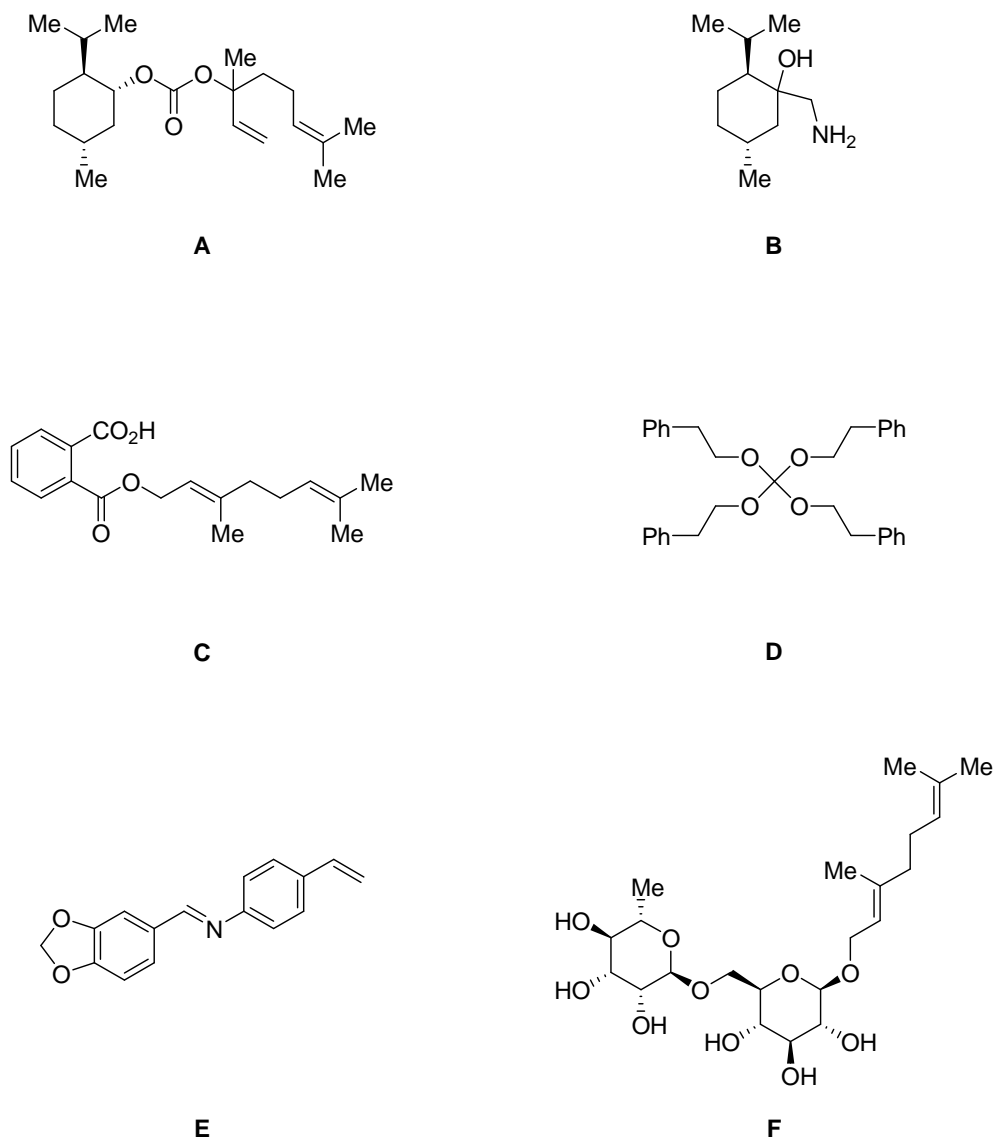


Abb. 17: Beispielstrukturen von Cage-Verbindungen, die thermisch (A), durch Oxidation (B), durch Hydrolyse (C, D, E) und enzymatisch (F) die gebundenen Riechstoffe freisetzen.^[12]

An Glycoside gebundene Terpene sind, bedingt durch ihre gute Wasserlöslichkeit, im Pflanzenreich weit verbreitet. Sie können durch Glycosidasen, die direkt auf der menschlichen Haut vorkommen, aber auch in auf der Haut lebenden Mikroorganismen, wie Pilzen und Bakterien, gespalten und das gebundene Terpen freigesetzt werden. Auf diese Weise kann aus Cage **F** Geraniol freigesetzt werden. Ein großer Vorteil dieser Art der Freisetzung ist, dass sie immer unter neutralen Bedingungen erfolgt und damit besonders hautschonend verläuft. Häufig werden den Kompositionen allerdings noch Enzyme zugesetzt, um eine optimale Spaltung zu gewährleisten. Diese wiederum können allergische Reaktionen auslösen, weshalb es von Interesse ist, alternative Methoden zur Freisetzung unter neutralen Bedingungen zu erschließen. Diese Lücke könnten Photocages füllen.

Die bislang untersuchten Photocages basieren entweder auf einer Photofragmentierung oder auf einer Photoisomerisierung. Ersteren liegt üblicherweise die Norrish Typ-II Reaktion zugrunde, bei welcher nach einer photochemischen Anregung einer Carbonylfunktion ein Wasserstoffatom aus der γ -Position auf den Carbonylsauerstoff übertragen wird. Darauf folgt eine Fragmentierung des Moleküls zwischen α - und β -Kohlenstoff unter Bildung eines Enols und eines Alkens. Ein Beispiel für einen derartigen Zerfall ist Substrat **G**. Bei entsprechender Wahl des Substrats können aus dem En-Produkt auch andere funktionelle Gruppen, meist unter Ausnutzung einer Keto-Enol-Tautomerie, gebildet werden. Aus dem Phenacylether **H** kann β -Ionon und aus Phenacylacetalen können Ester bzw. im Fall von **I** ein Lacton freigesetzt werden. Der Ketoester **J** stellt einen Sonderfall dar. Aus α -Ketoestern werden zwei Aldehyde freigesetzt, da das Enol-Produkt ein Keten ist, welches unter Kohlenstoffmonoxid-Abspaltung zu einem Aldehyd reagiert. Somit erhält man bei einer Bestrahlung von **J** Benzaldehyd und Citral (Abb. 18).

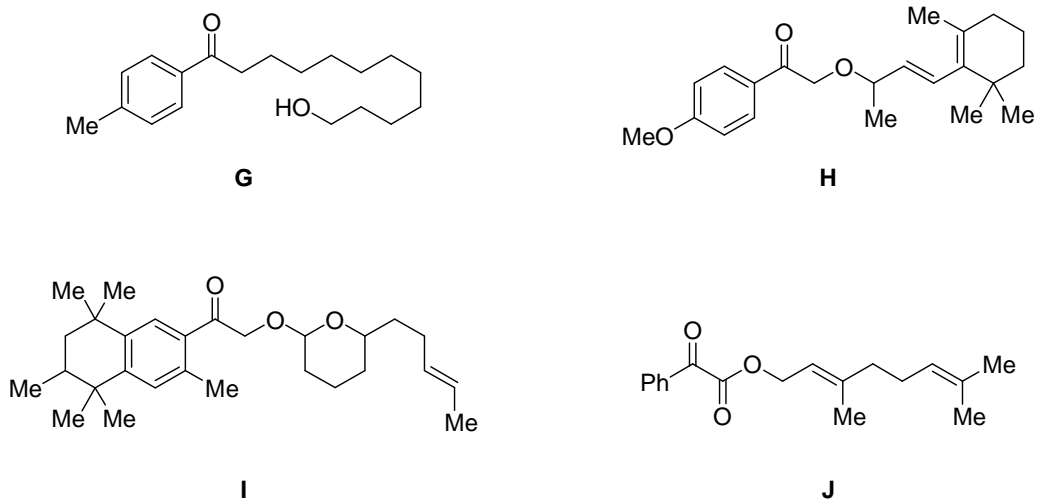


Abb. 18: Beispielstrukturen von photofragmentierenden Riechstoff-Cages.^[12]

Freisetzungen durch Photoisomerisierungen sind weniger umfangreich untersucht, sie sind meist Teil einer mehrstufigen Reaktionssequenz zur Freisetzung von Riechstoffen. Häufigstes Strukturmotiv sind *o*-Hydroxyzimtsäureester **K**, welche durch Bestrahlung einer *E/Z*-Doppelbindungsisomerisierung unterliegen. Aus der *Z*-Konfiguration heraus kann eine intramolekulare Lactonisierung erfolgen, wodurch Cumarin und Citronellol freigesetzt werden (Abb. 19).

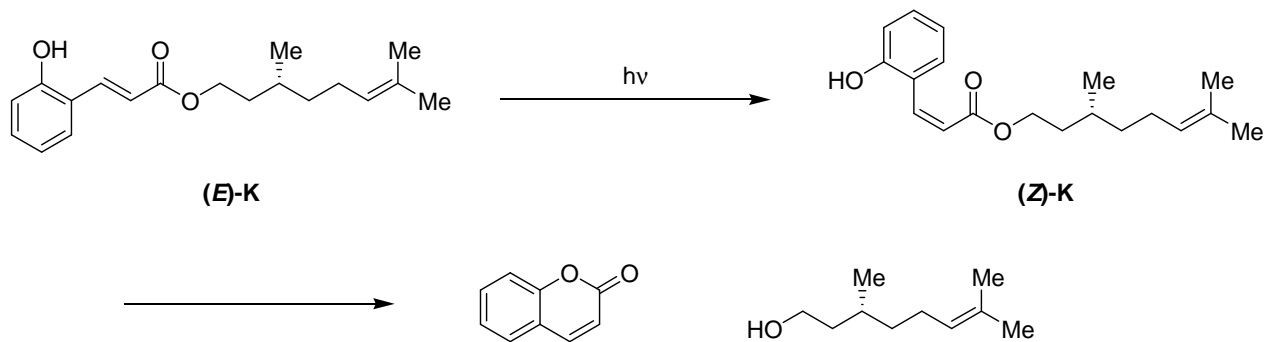


Abb. 19: Beispielstruktur eines photoisomerisierenden Riechstoff-Cage und Mechanismus der Freisetzung.

Ungeachtet der restriktiven Reaktionsbedingungen wurde eine Vielzahl an Parfumes hergestellt, die unter verschiedensten Bedingungen die gebundenen Riechstoffe freisetzen. Die Effizienz, mit der sie dies tun, ist allerdings sehr unterschiedlich. Hydrolytisch spaltbare Cages bauen sich meist quantitativ ab, bei photochemisch spaltenden Cages ist das Verhalten sehr unterschiedlich. Für Letztere sind quantitative Spaltungen zu lediglich einem Produkt

bekannt, sehr häufig treten aber Konkurrenzreaktionen, wie die *Yang*-Cyclisierung, auf oder die Reaktionsprodukte gehen selbst wieder photochemisch induzierte Reaktionen ein. Mitunter verlaufen die Spaltungsreaktionen auch nicht quantitativ, weil die Produkte stärker absorbieren als das Photosubstrat und die Freisetzung dadurch zum Erliegen kommt. Dies wird als interner Filtereffekt bezeichnet.

Die bereits erwähnte Freisetzungseffizienz steht in engem Zusammenhang mit der Cagestabilität. Sehr stabile Cages spalten fast nicht, gut spaltende Cages sind empfindlich gegenüber den alltäglichen Umweltbedingungen. Gegenüber anderen Freisetzungsmechanismen hat Licht den Vorteil, dass es sich leicht gänzlich abschirmen lässt oder der spaltungsauslösende Wellenlängenbereich ausgefiltert werden kann. Photocages können dadurch sehr stabil sein und gleichzeitig effizient freisetzen.

Grundsätzlich ist das Konzept der Photocageverbindungen aber nicht auf Riechstoffanwendungen beschränkt. Ein anderes Anwendungsgebiet könnte die Freisetzung von Insektenpheromonen zur Schädlingsbekämpfung in Fallen sein, was es erlaubt die benötigte Menge an synthetisch hergestellten Pheromonen in den verwendeten Fallen zu reduzieren. Ein weiterer Anwendungsbereich kann die Freisetzung von Arzneistoffen, beispielsweise in Hautcremes, sein.

Motivation und Aufgabenstellung

Limonen wird wegen seines angenehmen, erfrischenden Geruchs in großem Maßstab als Riechstoff in Reinigungsmitteln und Parfüms eingesetzt. Jedoch ist es, wie viele ungesättigte Kohlenwasserstoffe, eine sehr flüchtige Verbindung, die sich aus jenem Grund auch aus ihren Kompositionen verflüchtigt. Um diesen Nachteil zu kompensieren, ist es erforderlich, größere Mengen Limonen einzusetzen als tatsächlich erforderlich sind, um einem parfümierenden Effekt zu erzielen. Unter dem Aspekt des ressourcenschonenden und damit auch kostensparenden Umgangs mit Limonen, ist es von Interesse, die Flüchtigkeit von Limonen durch Bindung an ein Substrat zu reduzieren und es bei Bedarf gezielt freizusetzen. Ausgelöst werden soll die Freisetzung durch Exposition von Licht.

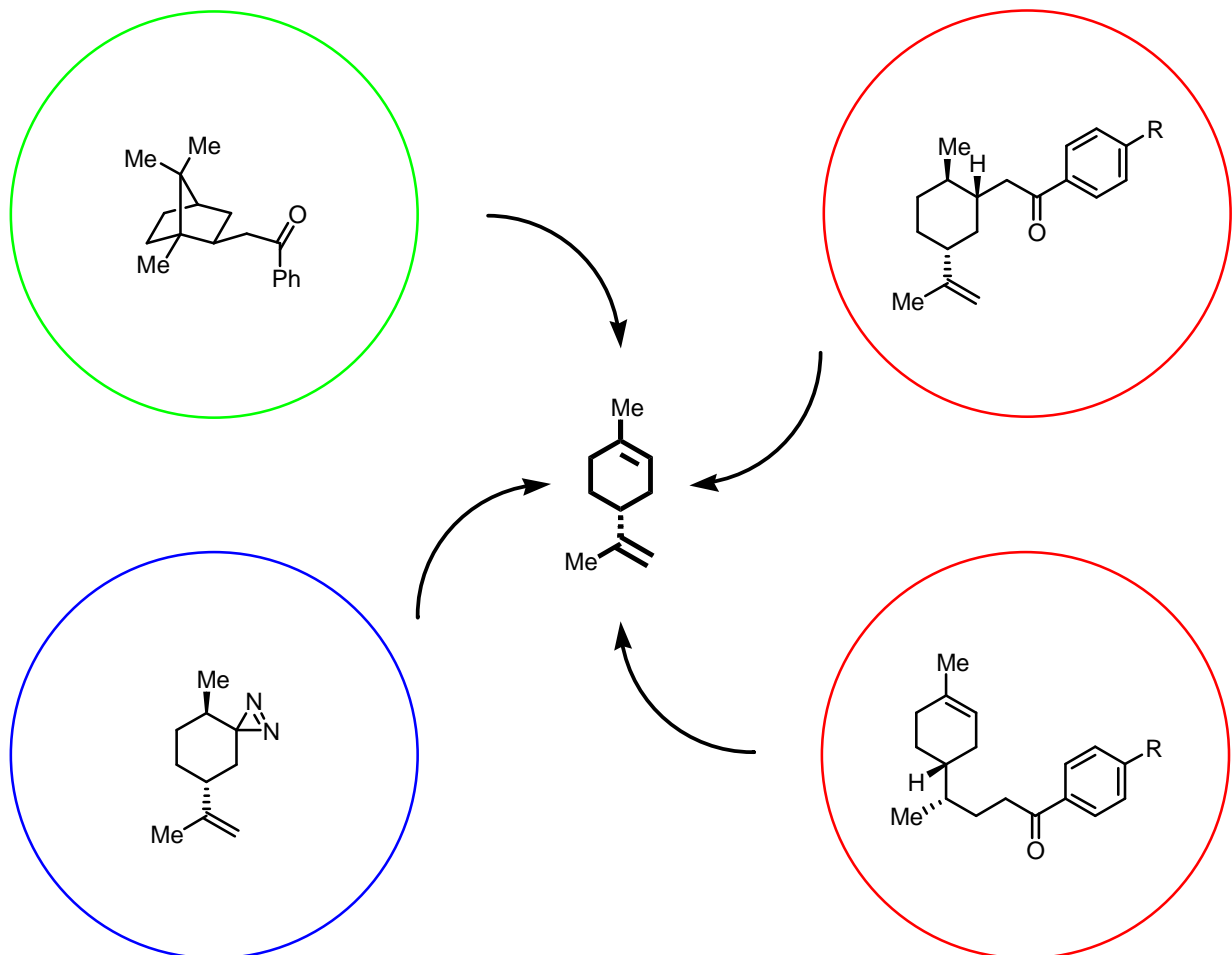


Abb. 20: Untersuchte Freisetzungsrouten von Limonen.

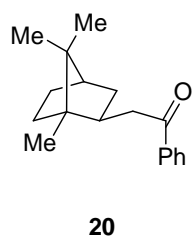
Limonen verfügt als funktionelle Gruppen lediglich über zwei isolierte Doppelbindungen, so dass eine in Frage kommende Freisetzungsreaktion eine oder beide funktionelle Gruppen ausbilden muss. Die *Norrish* Typ II Reaktion (rote Moleküle in Abb. 20) ist prinzipiell dafür geeignet, so dass nur noch ein Chromophor gewählt werden muss, der vorzugsweise geruchsneutral oder selbst ein erwünschter Riechstoff ist und in einem Wellenlängenbereich absorbiert, der im Strahlungsspektrum der Sonne auf der Erdoberfläche enthalten ist. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf der Synthese von Photocages, die über diesen Freisetzungsmechanismus Limonen abspalten sollen. So sollten über diesen Weg prinzipiell beide Doppelbindungen generiert werden können, wobei die Generierung der cyclischen Doppelbindung von besonderem Interesse ist, da diese Route in der Patentliteratur noch nicht beschrieben ist.

Eine alternative Methode stellen Diazirine dar, die gute Carben-Vorläufer sind, welche sich zu Alkenen umlagern können (blaues Molekül in Abb. 20). Die Synthese von Diazirinen aus Ketonen ist in der Literatur vielfach beschrieben worden, so dass ein Diazirin mit einer Struktur, die eine Freisetzung von Limonen annehmen lässt, als leicht zugänglich und als thermisch stabil erwartet wurde. Allerdings sind Diazirine als Photocages für Riechstoffe bislang nicht in der Literatur beschrieben worden.

Schließlich soll noch ein Campher-basierter Photocage untersucht werden, der, sollte er dem postulierten Freisetzungsmechanismus folgen, beide Doppelbindungen gleichzeitig, während der Belichtung generieren soll (grünes Molekül in Abb. 20).

Ergebnisse und Diskussion

Synthese und Belichtung eines Limonen-Cages aus Campher



Das erste Konzept für die Freisetzung von Limonen aus einem Photocage beruhte auf einer vom Campher (**15**) abgeleiteten Verbindung **20**, aus welcher bei einer Belichtung beide Doppelbindungen des Limonens (**1**) gebildet werden sollten. **20** sollte zunächst mittels einer Wittig-Reaktion aus Campher, gefolgt von einer Hydrierung, hergestellt werden. Eine Wittig-Reaktion^[13] konnte jedoch, weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluss, erfolgreich durchgeführt werden. Eine Variation des Lösungsmittels von Dichlormethan, über THF^[83] zu Toluol^[84] erbrachte keine Veränderung.

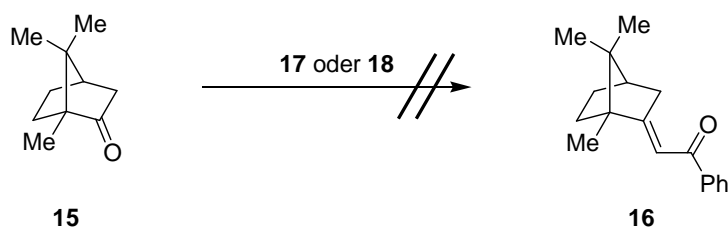
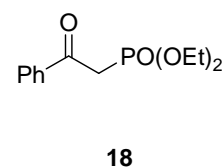
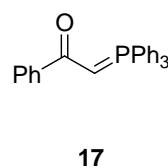


Abb. 21: Olefinierungsversuch von Campher (**15**).

Als Alternative wurden eine Horner-Emmons-Reaktion^[14] versucht, welche ebenfalls erfolglos blieb. Der ausbleibende Erfolg der Olefinierungs-



reaktionen dürfte wahrscheinlich auf eine nicht ausreichende Nucleophilie der Reagenzien **17** und **18**, gepaart mit dem sterisch anspruchsvollen Bornangerüst des Camphers zurückzuführen sein.

In der Literatur^[15] findet sich jedoch die Möglichkeit, Campher mit Lithiumphenylacetylid zu einem Propargylalkohol **19** umzusetzen, welcher über eine Meyer-Schuster-Umlagerung zu **16** reagiert. Eine Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium führt zur Zielverbindung **20**.

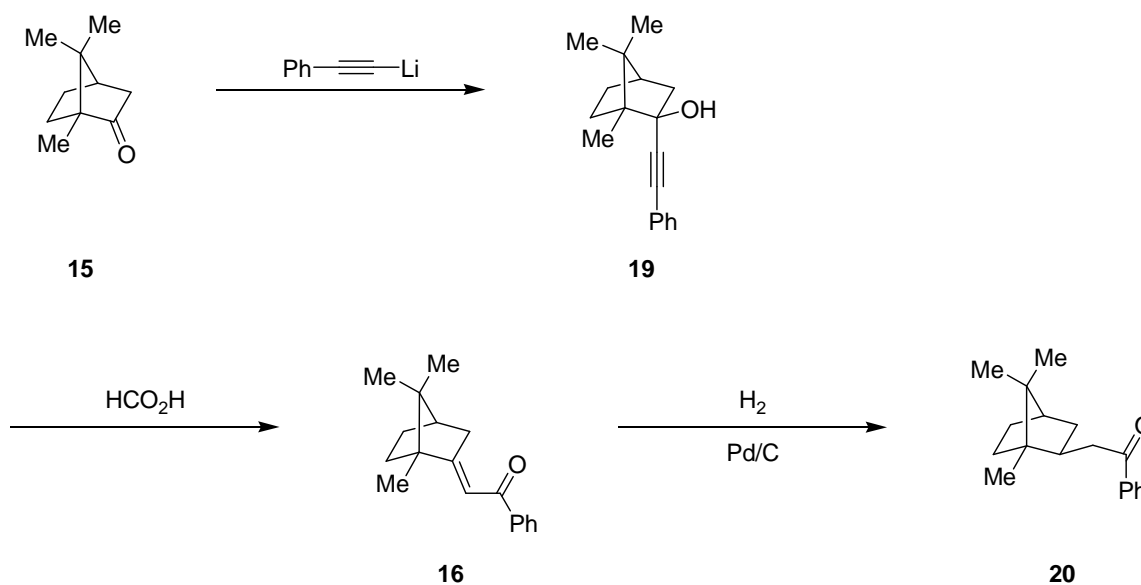


Abb. 22: Syntheseroute des mutmaßlichen Limonencage **20** aus Campher.

Für die elektronische Anregung von **20** wurde, aus einer retrosynthetischen Analyse, die Hypothese aufgestellt, dass aufgrund der konformativen Fixierung des Bornan-Gerüsts auch ein Wasserstoffatom aus der ϵ -Position auf den Carbonylsauerstoff übertragen werden könnte. Das dabei entstehende primäre Radikal sollte rasch zu einem tertiären Radikal fragmentieren, welches wiederum dem 1,4-Biradikal einer klassischen *Norrish* Typ II Reaktion entsprechen würde. Der Zerfall würde also zu Limonen (**1**) und Acetophenon (**2**) führen.

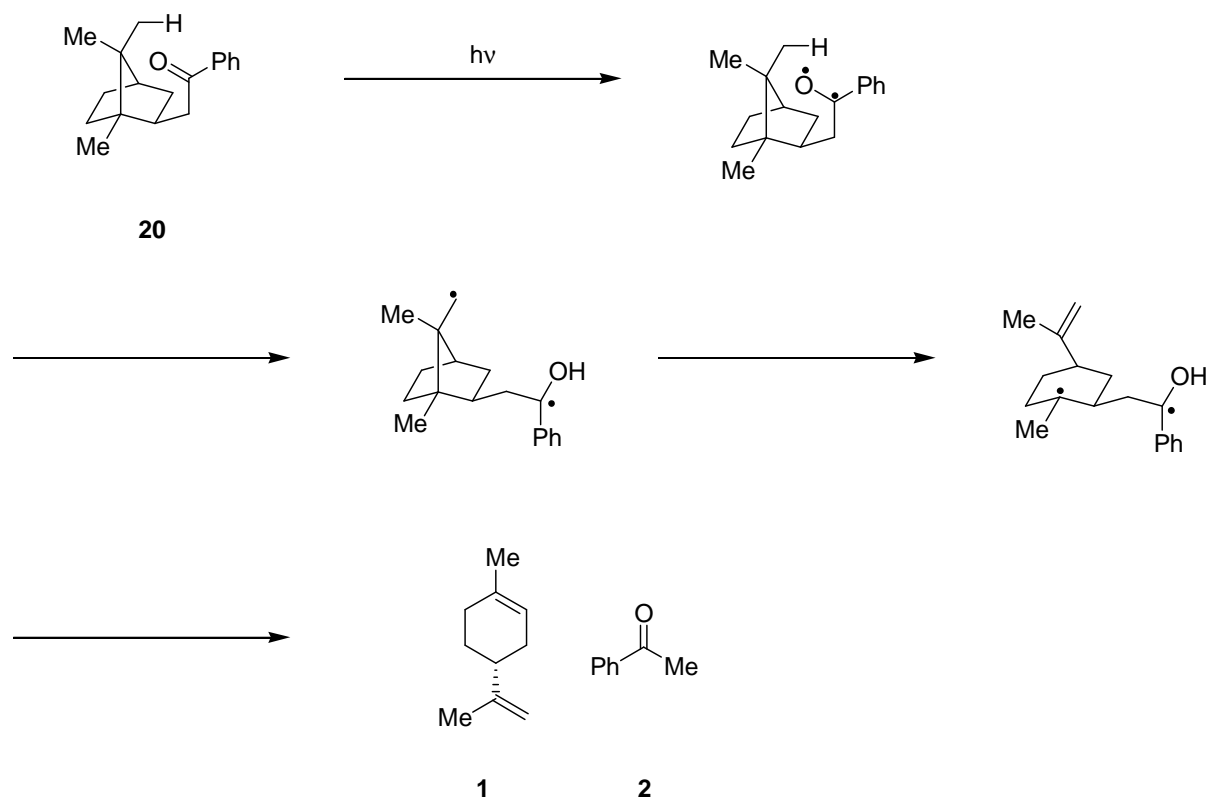


Abb. 23: hypothetischer Mechanismus des Zerfalls von **20** zu Limonen (**1**) und Acetophenon (**2**).

Die Belichtung von **20** zeigt allerdings, dass ausschließlich ein klassischer Wasserstofftransfer aus der γ -Position erfolgt und es wird Bornen (**31**) und Acetophenon (**2**) gebildet.

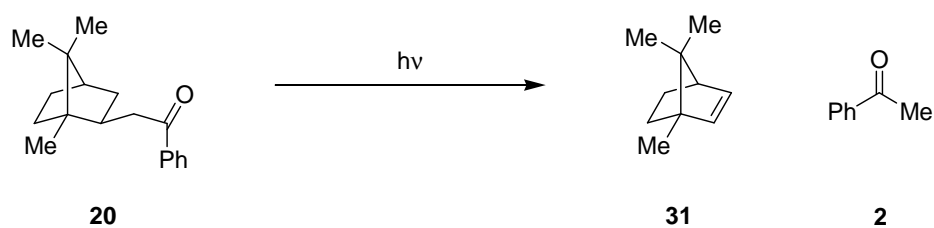


Abb. 24: Klassische *Norrish*-Spaltung von **20**.

Synthese eines Limonen-Cages zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung

Zweistufige Synthese aus Dihydrocarvon

Im Rahmen des zweiten Konzepts für einen Limonen-Photocage sollte die endocyclische Doppelbindung durch eine *Norrish* Typ II Reaktion gebildet werden. Dazu wurde antizipiert, dass eine Verbindung der Konstitution von **8** geeignet ist, bei Belichtung Limonen (**1**) abzuspalten. Ein erster Versuch der Synthese ging von Dihydrocarvon (**3a**) aus, welches mit einem Olefinierungsreagenz^[42] aus Diethylmethylphosphonat (**23**) und Benzotrinitril (**24**) zu **21** umgesetzt wurde. Dabei zeigte sich, dass es unter den Reaktionsbedingungen zu einer Epimerisierung, des zur Carbonylfunktion benachbarten stereogenen Zentrums, kommt und darüber hinaus die *E/Z*-Isomeren der Doppelbindung gebildet werden. Dieses Isomerengemisch hat sich als präparativ nicht trennbar erwiesen und eine Zuordnung der NMR-Signale war somit unmöglich. Eine Unterscheidung der Isomere war lediglich im Gaschromatogramm möglich. Der im Folgenden notwendige Schritt der Hydrierung ist überdies mit der besonderen Schwierigkeit verbunden, als das die terminale Doppelbindung dabei erhalten bleiben muss.

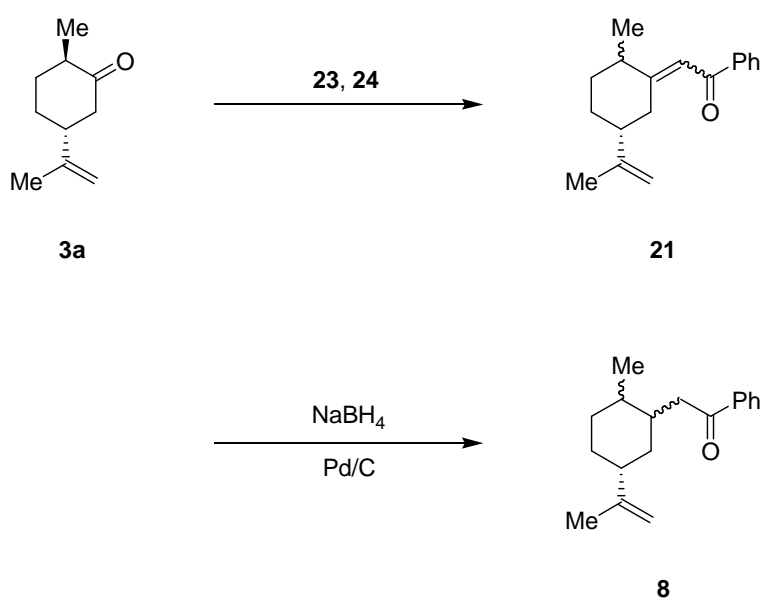


Abb. 25: Zweistufige Synthesesequenz für einen *Norrish* Typ-II basierten Limonencage.

Eine Möglichkeit für eine selektive Reduktion ist die Umsetzung von **21** mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Palladium. Die Reaktion verlief aber nicht quantitativ und es wurde ein neues stereogenes Zentrum geschaffen, das in beiden Konfigurationen vorliegt. Darüber hinaus war es nicht möglich, das Substrat **21** von Produkt **8** zu trennen, so dass letztlich ein Gemisch von acht Verbindungen vorlag. Da ein spektroskopischer Nachweis der Struktur aus diesem Grund nicht möglich war, konnte auf die Existenz von **8** nur indirekt geschlossen werden, da bei einer Belichtung die Freisetzung von Limonen (**1**) gaschromatographisch nachgewiesen werden konnte, welches bei einer Belichtung von **21** nicht zu beobachten war. Auf diesem Wege konnte zumindest gezeigt werden, dass eine Verbindung der Konstitution von **8** prinzipiell in der Lage ist, Limonen freizusetzen. Um einen Nachweis der Struktur zu erhalten, musste aber eine stereoselektive Synthese beschritten werden.

Mehrstufige stereoselektive Syntheseroute aus Dihydrocarvon

Diese geht ebenfalls von Dihydrocarvon (**3a**) aus, welches in einer bereits literaturbekannten Reaktion^[16] mit Triethylphosphonoacetat zum Vinylester **4** umgesetzt wird, gefolgt von einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Allylalkohol **5**. Dieser kann schließlich leicht mit Braunstein zum Enal **6** oxidiert werden. Die Olefinierung verläuft mit hoher *E*-Selektivität und der Gehalt von epimerisiertem Produkt ist vergleichsweise gering. Im Verlauf der einzelnen Reaktionsschritte vermindert sich dieser auch noch weiter durch die allgemeinen Ausbeuteverluste, so dass **6** nach der Aufarbeitung nahezu isomerenrein erhalten wird.

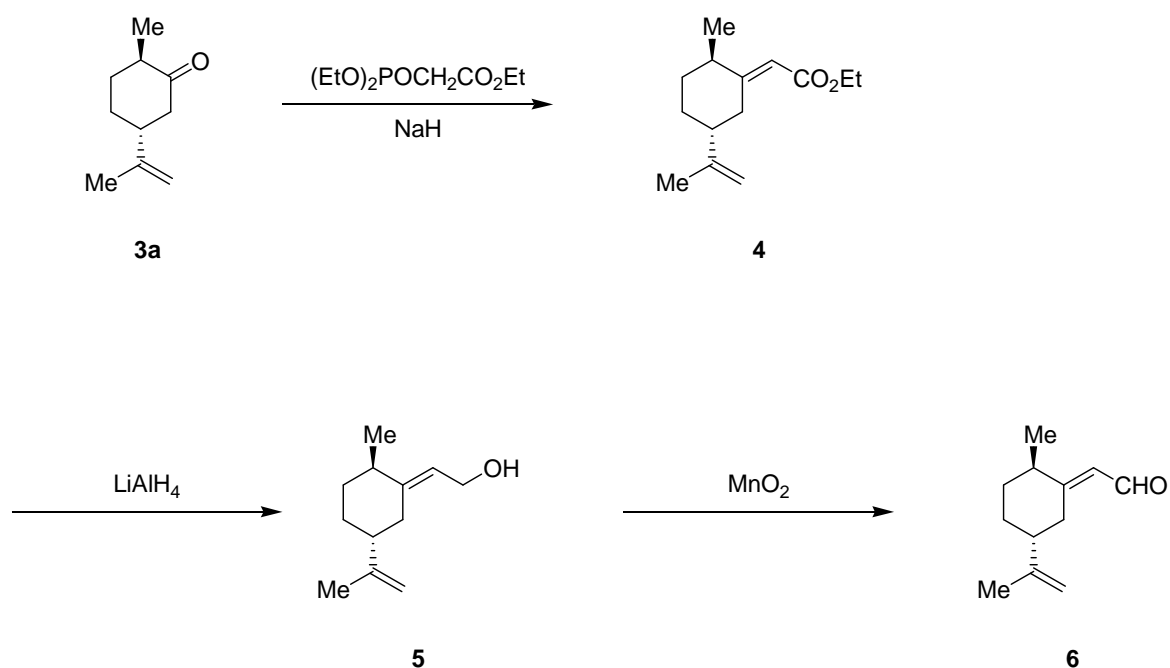


Abb. 26: Literaturbekannte Synthese der Vorstufen.

Nun folgt als Schlüsselschritt der Syntheseroute eine Reduktion des *Michael*-Systems zu **7a** nach *MacMillan*^[17] mit einem chiralen Imidazolidinon **10** als Katalysator und einem *Hantzsch*-Ester **11** als Hydridonor.^[39,40,41] Es wurde erwartet, dass über die beiden kommerziell erhältlichen enantiomeren Katalysatoren beide Diastereomere von **7** zugänglich sind. Allerdings ist der Übergangszustand dieser Reduktion diastereomorph, woraus eine geringere Stereoselektivität von einem der beiden Katalysatoren resultieren könnte, da es sich bei Substrat und Katalysator um ein *mismatched-pair* handeln kann.

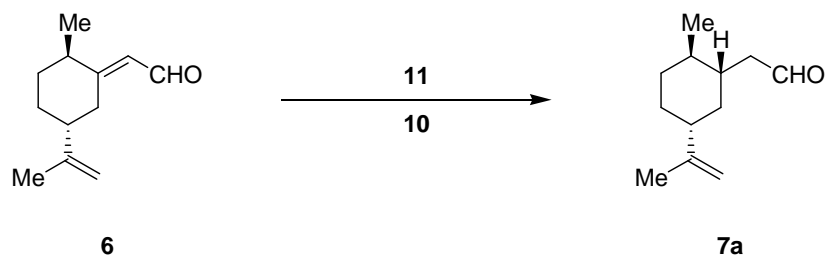


Abb. 27: Reaktionsschema der Reduktion von **6** nach der Methode von MacMillan.

Eine zunächst durchgeführte Reduktion mit dem *S*-konfigurierten Katalysator **10** verlief quantitativ zu **7a**. Überraschenderweise verläuft eine Reduktion mit dem *R*-konfigurierten Katalysator *ent*-**10** nicht zu **7b**, sondern ebenfalls quantitativ zu **7a**. Folglich liegt bei dieser Reduktion keine Kontrolle durch das Reagenz, sondern eine reine Substratkontrolle vor. Dies begründet sich womöglich darin, dass in **7a** alle Substituenten des Cyclohexan-Sessels equatorial orientiert sind, in **7b** muss die Seitenkette hingegen axial orientiert sein. Eine theoretische Rechnung mittels DFT-Methoden ergibt einen Unterschied von 7.5 kJ/mol, um welchen **7b** weniger thermodynamisch stabil ist. Entscheidend für die Bildung des Produktes ist allerdings die Energie des Übergangszustandes, jedoch ist es wahrscheinlich, dass auch der Übergangszustand, welcher zu **7b** führen würde, von deutlich höherer Energie ist. Der Umstand, dass das Isomer **7b** auf diesem Reaktionsweg nicht zugänglich ist, birgt aber auch den Vorteil, dass die Synthese mit dem deutlich preisgünstigeren racemischen Katalysator *rac*-**10** durchgeführt werden kann.

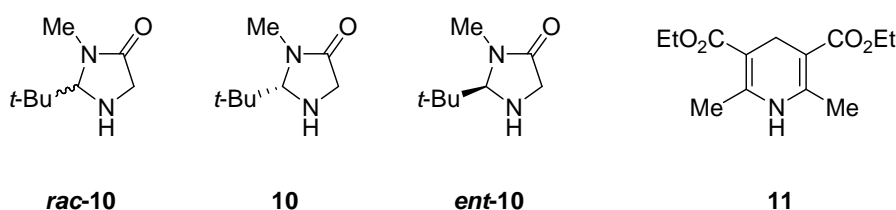


Abb. 28: Verwendete Reagenzien zur Reduktion nach MacMillan.

Ein Versuch **7b** dennoch herzustellen, ging vom Allylalkohol **5** aus. Dieser sollte durch stereoselektive katalytische Transferhydrierung^[88] der allylischen Doppelbindung mit anschließender Oxidation des Alkohols **26** zum Aldehyd gewonnen werden. Unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen konnte **5** jedoch mit keinem Enantiomer des benötigten BINAP-Katalysators zur Reaktion gebracht werden. Es wurde ausschließlich das Substrat reisoliert.

Eine NMR-spektroskopische Bestätigung der Stereochemie von **7a** gelang nicht, da die für die Bestimmung der Kopplungskonstante notwendigen Signale im ^1H -NMR Spektrum von anderen Signalen überlagert werden. Aus diesem Grund sollte eine Bestätigung der Stereochemie durch Röntgendiffraktometrie erfolgen. Da **7a** aber eine Flüssigkeit ist, wurde der Aldehyd zunächst mittels *Jones*-Reagenz zur Carbonsäure **25** oxidiert. Deren Habitus ist aber ebenfalls eine gelbe Flüssigkeit und auch eine Kristallisation als Salz mit Kaliumhydroxidlösung oder Piperidin schlug fehl. Als Alternative wurde **7a** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **26** reduziert, welcher mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid zum Dinitrobenzoat **27** reagierte. Entgegen der Erwartung kristallisierte dieses allerdings auch nicht.

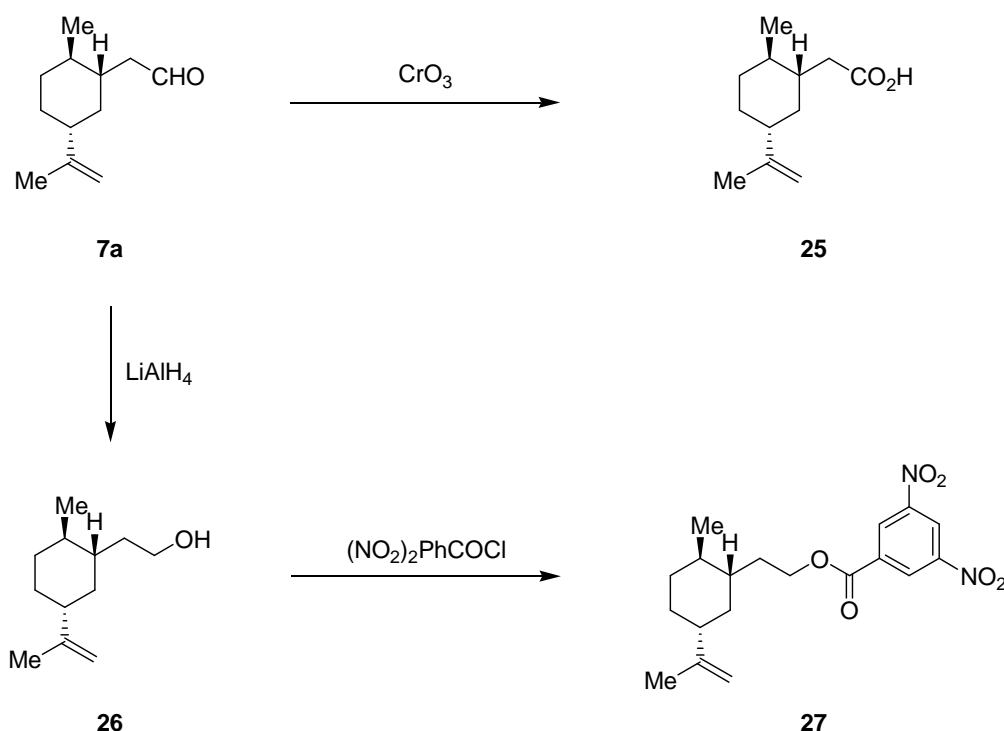


Abb. 29: Versuche der Synthese kristallisationsfähiger Derivate von **7a** zum Nachweis der Stereochemie.

7a wurde im Fortgang der Synthese, entweder mit Phenyllithium oder *p*-Methoxyphenyllithium^[18], gefolgt von einer Oxidation^[19] mit *t*-Butylhydroperoxid und katalytischen Mengen Chromtrioxid zu den entsprechenden Photocages **8a** und **9a** umgesetzt. Mittels dieser Syntheseroute konnten die Photocages in Ausbeuten von 10% (**8a**) respektive 17% (**9a**) über alle Syntheseschritte hergestellt werden.

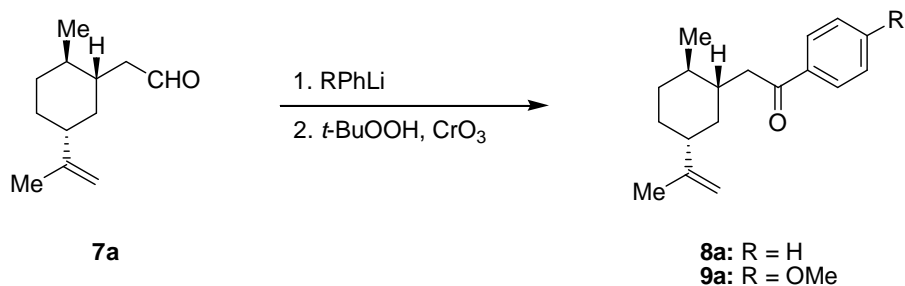
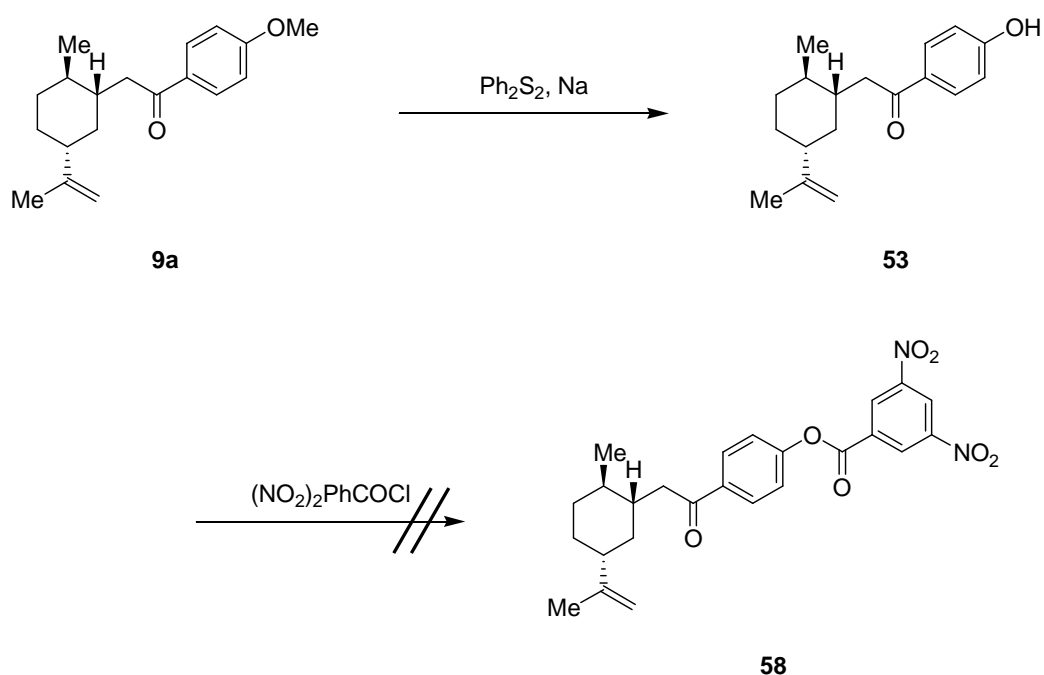


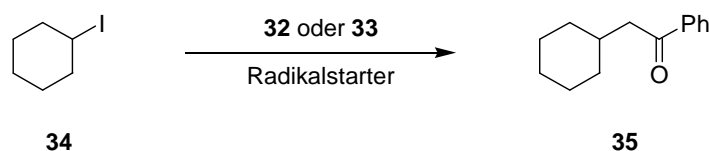
Abb. 30: Finaler Schritt zur Synthese der Photocages.

Da **9a** eine Flüssigkeit ist, wurde versucht aus dieser Verbindung das Phenol freizusetzen. Dies kann sehr gut mittels elementarem Natrium und Diphenyldisulfid in *N*-Methylpyrrolidon (NMP) erreicht werden.^[20] Das freie Phenol **53** ist jedoch auch eine Flüssigkeit und eine weitere Umsetzung zu einem Dinitrobenzoat **58**, um eine Kristallisation zu erreichen, gelang bislang nicht.

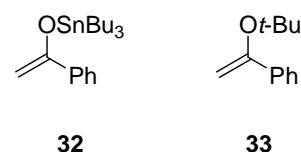
Abb. 31: Versuch der Kristallisation als Phenol **53** und Dinitrobenzoat **58**.

Verkürzte Syntheseroute

Da die stereoselektive Syntheseroute zu **8a** mit sechs Schritten aufwändig ist, wurden noch weitere, kürzere Synthesemethoden untersucht, welche für eine kommerzielle Synthese interessanter wären. In der Literatur^[21] ist eine Methode beschrieben, mit der Limonen selektiv an der cyclischen Doppelbindung *anti-Markownikow* iodiert werden kann. Um herauszufinden, ob es prinzipiell möglich ist, ein Iodid durch einen Phenacylrest mit den in der Literatur beschriebenen Methoden zu substituieren, wurden zunächst Modellreaktionen mit Iodcyclohexan (**34**) und verschiedenen Kupplungspartnern und Kupplungsreagenzien durchgeführt, um herauszufinden, ob sich **35** bilden kann.



Allen Reaktionen gemein ist, dass sie radikalisch verlaufen. Als Erstes wurde versucht das Zinnenolat **32** darzustellen.^[22] Dieses ist zwar literaturbekannt, jedoch bestehen Zweifel hinsichtlich der Darstellungsmethode, da eindeutige analytische Nachweise fehlen und auch, durch eigens durchgeführte spektroskopische Untersuchungen, kein Nachweis erbracht werden konnte, ob **32** tatsächlich erhalten wurde. Ein Versuch zur Kupplung mit **34** wurde dennoch mit AIBN als Radikalstarter durchgeführt, welcher kein nachweisbares **35** ergab. Da die Existenz von **32** bereits zweifelhaft ist, kann insoweit keine Aussagen über die Ursachen getroffen werden und diese Art der Kupplung wurde deshalb auch nicht weiter verfolgt. Im Weiteren wurden die von *Cai et al.* als Alternative^[23,24] zu den Zinnenolaten vorgeschlagen Enolether, in Form von **33**, versucht mit **34** zu koppeln.

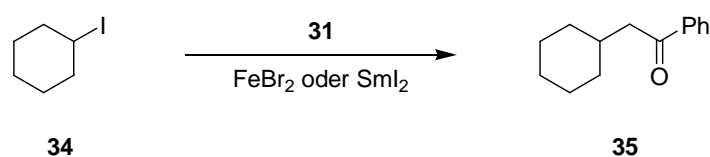


Tab. 1: Ansätze zur radikalischen Kupplung von Iodcyclohexan (**34**) mit Phenacyläquivalenten.

	Ansatz 1	Ansatz 2	Ansatz 3	Ansatz 4	Ansatz 5
Lösungsmittel	Benzol	Benzol	Benzol	<i>n</i> -Octan	<i>n</i> -Octan
Radikalstarter	AIBN	AIBN	DTBP	DTBP	DTBP
Enolzugabe	komplett	tropfenweise	komplett	komplett	tropfenweise
Produktbildung	keine	keine	keine	keine	keine

Bei der Reaktion wurde das Iodcyclohexan (**34**) gelöst und der Radikalstarter zugegeben. Im Anschluss wurde **33** entweder komplett oder langsam tropfenweise zugegeben. Letzteres soll gemäß der Literatur die Dimerisierung von **33** reduzieren. Keine der beiden Arten der Zugabe führte jedoch zum Erfolg und auch die von der Literatur vorgeschlagenen Variationen des Lösungsmittels und des Radikalstarters führte nicht zu einer Produktbildung.

Weitere Methoden^[25] beschreiben Samariumdiodid- oder Eisendibromid-vermittelte Kupplungen von Acetophenon (**31**) an Iodalkane.



Keine der beiden Reaktionen zeigte eine Bildung des erwarteten Produkts **35**. Da diese Reaktion unter Beteiligung von Kalium-*tert.*-Butanolat zur Bildung des Enolats von Acetophenon verläuft, wäre es möglich, dass als Konkurrenzreaktion eine Eliminierung zu Cyclohexen abläuft. Möglicherweise beschreibt die Literatur aus diesem Grund ausschließlich Substrate (1-Iodadamantan, 7-Iodnorcaran, Neopentylidiod), welche eine Eliminierung nicht erlauben.

Synthese eines Limonen-Cages zur Bildung der geminalen Doppelbindung

Darstellung von Limonenbromid

Das Konzept der *Norrish*-Spaltung sollte auch auf die geminale Doppelbindung von Limonen angewendet werden, da in diesem Fall nur ein γ -Wasserstoffatom existiert und die Spaltung lediglich in Konkurrenz zur Cyclisierung steht. Als Ausgangsmaterial für die Synthese wurde (*R*)-Limonen (**1**) gewählt, da dieses nach literaturbekannten Vorschriften^[26] regioselektiv an der terminalen Doppelbindung funktionalisiert werden kann. Nach *Brown* und *Zweifel* kann Limonen mittels einer Hydroborierung mit Disiamylboran und anschließender Perhydrolyse in Limonenol (**36**) überführt werden. Die Reaktion verläuft aufgrund des sterisch sehr anspruchsvollen Disiamylborans hoch regioselektiv und das gebildete Limonenol liegt als ein Epimerengemisch im Verhältnis 3:2 zugunsten des *R,R*-Produktes **36a** vor.

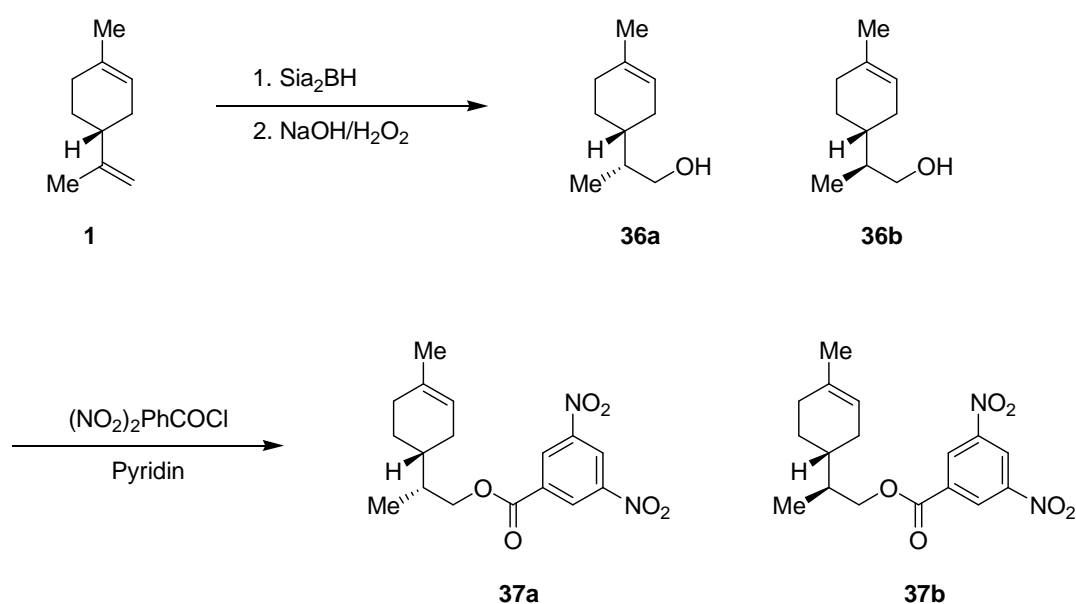


Abb. 32: Hydroborierung von Limonen und Trennung der Diastereomere als Dinitrobenzoat.

Die Diastereomere des Limonenols lassen sich durch Veresterung mit Dinitrobenzoylchlorid und anschließender fraktionierter Kristallisation voneinander trennen, so dass das schlechter lösliche **37a** in reiner Form mit einer Ausbeute von 16% erhalten wird.^[27]

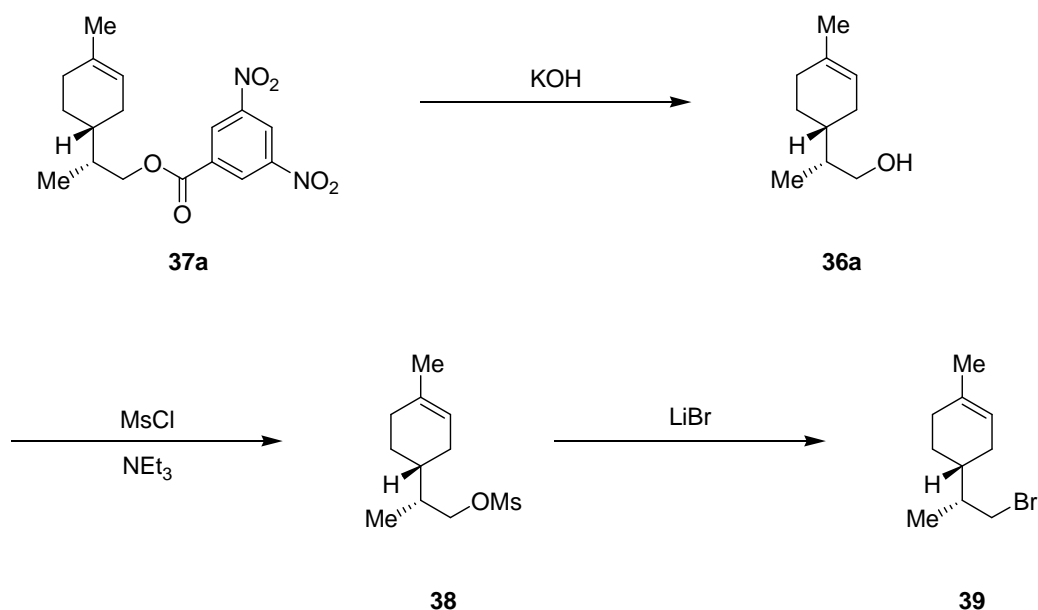


Abb. 33: Freisetzung des isomerenreinen Alkohols **36a** und Transformation in das Bromid **39**.

Die Verseifung^[27] des Dinitrobenzoats **37a** ergibt isomerenreines Limonenol (**36a**) in einer Ausbeute von 11% ausgehend von Limonen. Durch Mesylierung, gefolgt von einer Substitution der Mesylgruppe mit Lithiumbromid, wird das Bromid **39a** erhalten.^[28] Auf diese zweistufige Bromierung wurde zurückgegriffen, da einstufige Bromierungen nicht erfolgreich oder nicht zufriedenstellend verliefen. Ein erster Versuch **39a** durch eine Bromierung mit Phosphortribromid zu erhalten, verlief nicht erfolgreich. Es wurde ein nicht identifiziertes Produkt gebildet, weshalb eine Bromierungsmethode mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin versucht wurde.^[29] Diese lieferte zwar **39a**, jedoch konnte überschüssiges Tetrabrommethan weder durch Destillation, noch durch mehrmalige Säulenchromatographie vollständig abgetrennt werden. Die Reinigung des Produktes von Tetrabrommethan ist jedoch unerlässlich, da sich sonst bereits nach kurzer Zeit störende Folgeprodukte bilden.

Als Alternative ist in der Literatur^[30] die Tosylierung von **36a** beschrieben, gefolgt von einer nucleophilen Substitution des Tosylats durch Natriumiodid. Während die Tosylierung erfolgreich nachvollzogen werden konnte, gelang die Iodierung aus unbekanntem Gründen hingegen nicht.

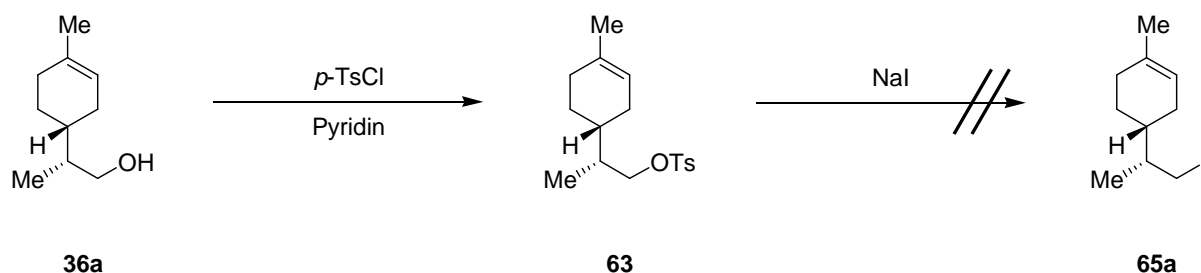


Abb. 34: Versuch einer zweistufigen Iodierung von **36a**.

Substitution des Bromids

Die Darstellung des Photocage **40** sollte schließlich, analog zu der literaturbekannten Umsetzung^[31] von **39** mit Dimethylmalonat, mit Benzoylessigsäureethylester durchgeführt werden. Die Literaturreaktion verläuft mit einer Ausbeute von 66%, hingegen konnte bei dem Versuch mit Benzoylessigsäureethylesters keine Bildung des gewünschten Produktes **40** nachgewiesen werden.

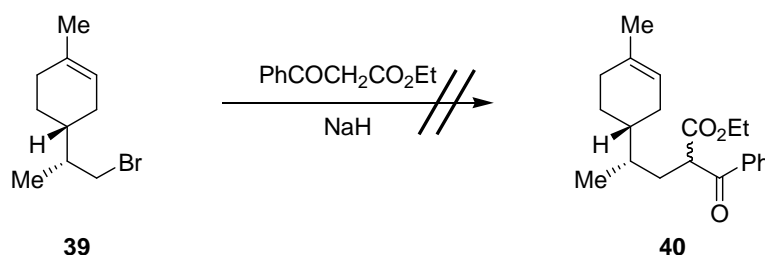


Abb. 35: Versuch der nucleophilen Substitution mit Benzoylessigsäureethylester.

Ursächlich dafür ist möglicherweise eine nicht ausreichende Nucleophilie, gepaart mit zu großem sterischen Anspruch des Esterenolats. Aus diesem Grunde wurde die Literaturreaktion mit Dimethylmalonat durchgeführt, um dessen Eignung als Substrat für eine weitere Umsetzung zu einem Photocage zu evaluieren.

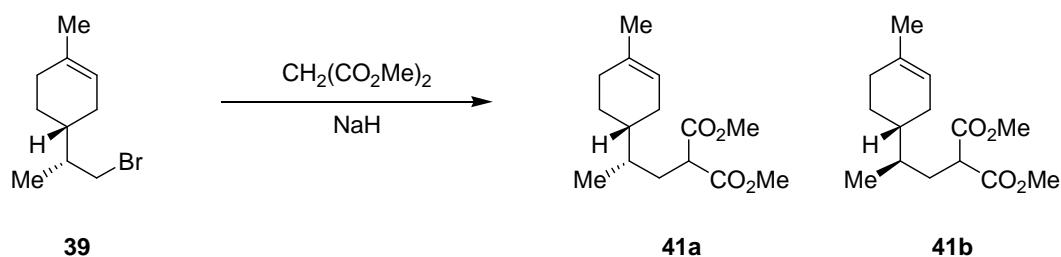


Abb. 36: Literaturbekannte Substitution mit Malonsäuredimethylester.

Die beschriebene Reaktion konnte mit 28% Ausbeute nachvollzogen werden, jedoch stellte sich dabei heraus, dass sich zwei diastereomere Produkte, **41a** und **41b**, im Verhältnis 5:1 gebildet hatten. Dieser Umstand findet in der Literatur keine Erwähnung und eine mechanistische Erklärung konnte dafür nicht gefunden werden.

Als Alternative zur Substitution des Bromatoms mit Esterenolaten eignen sich *N,N*-Dimethylhydrazone^[32] von Phenonen, welche, nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium, als gute Nucleophile zur Substitution von Bromiden beschrieben werden.^[33]

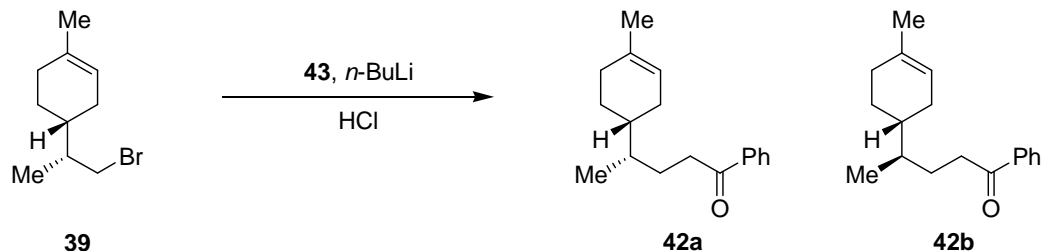


Abb. 37: Substitution mit Dimethylacetophenonhydrazon.

Wie bereits bei der Reaktion von **39** mit Dimethylmalonat beobachtet, findet während der Reaktion mit den Hydrazonen ebenfalls eine Epimerisierung statt, so dass keine isomerenreinen Cages erhalten werden, sondern eine 3:2-Mischung von **42a** und **42b**. Die beiden Isomere sind nicht voneinander trennbar und darüber hinaus ist das Produkt mit einer geringen Menge, einer nicht identifizierbaren, stark rot färbenden Verbindung, verunreinigt. Diese konnte weder durch Säulenchromatographie, noch durch Waschen mit Aktivkohle entfernt werden. Weder im Gaschromatogramm, noch in NMR-Spektren ist diese Verbindung detektierbar. Lediglich in einer HPLC-Messung ist diese Verunreinigung durch UV-Detektion nachweisbar. Aufgrund des stark färbenden Charakters der Verbindung in sehr geringer

Konzentration, könnte eine Verbindung mit dem Strukturmotiv einer Diazoverbindung vorliegen.

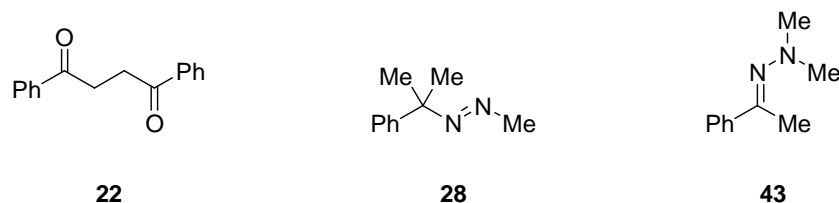


Abb. 38: Reagenz und Nebenprodukte der Substitutionsreaktion.

Die Literatur bietet allerdings keine expliziten Studien über Umlagerungen von Hydrazonen zu Diazoverbindungen, es findet sich lediglich die Beschreibung^[34] einer Umlagerung eines Hydrazons zu einer Diazoverbindung. Demnach müsste eine Verbindung der Struktur **28** gebildet werden, von der man aber keine Rotfärbung erwarten würde. Daneben konnte als weiteres Produkt ein Acetophenon-Dimer **22** als farbloser Feststoff isoliert werden, welches durch NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Röntgen-Diffraktometrie nachgewiesen werden konnte. Die Bildung dieses Produktes ist ebenfalls nicht literaturbekannt und insofern auch erstaunlich, als dass bei dieser Reaktion zwei Nucleophile miteinander verknüpft wurden. Dies wäre nur möglich, wenn es während der Reaktion zu einer Umpolung des Hydrazons kommen würde. Tatsächlich sind von *Baldwin*^[43,44] Umpolungen von Hydrazonen beschrieben, jedoch sind diese Systeme nicht *N,N*-dimethylsubstituiert, sondern *N-t*-Butyl substituiert. Diese Hydrazone können daher am Stickstoffatom deprotoniert werden, wodurch die Umpolung ausgelöst wird. Eine Umpolung des Kohlenstoffs der Methylgruppe, wie sie für eine Verknüpfung erforderlich ist, wird auf diesem Wege allerdings nicht erreicht.

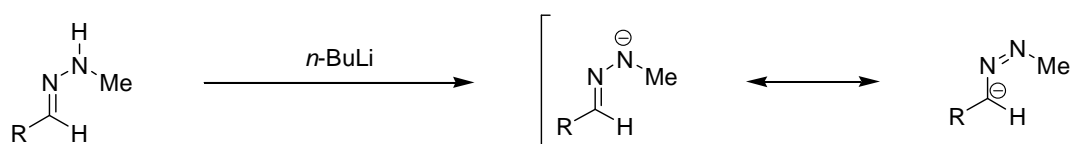
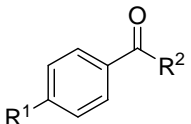
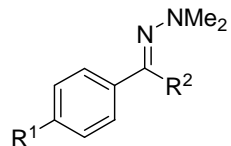
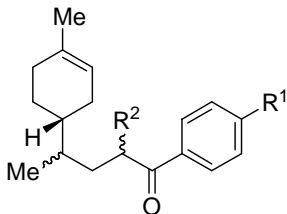


Abb. 39: Literaturbekannte Umpolung von Hydrazonen.

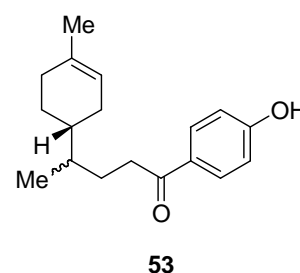
Radikalische Kupplungen von Hydrazonen sind ebenfalls beschrieben, für diese sind allerdings die Voraussetzungen nicht gegeben, da hierfür ein Radikalstarter erforderlich ist.^[51]

Die Substitution mit Phenon-Hydrazonen eröffnet eine breite Möglichkeit, Derivate des Strukturmotivs von **42** zu synthetisieren. Tab. 2 gibt einen Überblick über die hergestellten Cage-Verbindungen.

Tab. 2: Übersicht der hergestellten Cage-Verbindungen und die verwendeten Substrate.

Phenon	Hydrazon	Cage	Ausbeute
			
2: R ¹ = H, R ² = Me	43: R ¹ = H, R ² = Me	42: R ¹ = H, R ² = H	42% (3:2)
50: R ¹ = OMe, R ² = Me	45: R ¹ = OMe, R ² = Me	44: R ¹ = OMe, R ² = H	16% (3:2)
51: R ¹ = NO ₂ , R ² = Me	47: R ¹ = NO ₂ , R ² = Me	46: R ¹ = NO ₂ , R ² = H	0%
52: R ¹ = H, R ² = Et	49: R ¹ = H, R ² = Et	48: R ¹ = H, R ² = Me	23% (5:1)

Cage **44** konnte nur in einer Ausbeute von 16% hergestellt werden, wobei es aber gelang, das Produkt von allen Verunreinigungen abzutrennen. Ein Diastereomergemisch im Verhältnis 3:2 liegt allerdings dennoch vor. Anders als die zuvor hergestellten Verbindungen, ist **44** der erste Cage von festem Habitus, wenn auch nur von wachsartigem Charakter. Um eine bessere Kristallisation zu erreichen wurde der Methoxyether mit der bewährten Methode mit Natrium und Diphenyldisulfid gespalten um das freie Phenol **53** zu erhalten. Eine Röntgenstrukturanalyse von **53** wurde jedoch erst möglich, nachdem eine sehr langsame Umkristallisation aus Isopropanol an Kieselgel durchgeführt wurde. Die Verbindung kristallisiert allerdings nicht als Reinkristall, sondern nur als Mischkristall beider Epimere. Insoweit konnte nur nachgewiesen werden, an welchem Kohlenstoffatom die Epimerisierung erfolgt ist.



Ebenfalls für Kristallisationsexperimente wurde versucht, einen Cage mit einer Nitrogruppe in *para*-Position des Phenylrings herzustellen. **46** konnte auf dem Wege der zuvor beschriebenen Synthese aber nicht dargestellt werden. Bereits beim Versuch **47** mit *n*-Butyllithium zu deprotonieren, findet offenbar eine Nebenreaktion statt, bei der sich die Reaktionsmischung rasch schwarz färbt. Um welche es sich dabei handelt, ist nicht bekannt.

Erfolgreich dagegen war die Synthese eines in α -Position zur Carbonylfunktion Methylsubstituierten Photocage **48**, welcher mit 23% sogar in höherer Ausbeute als **44** synthetisiert werden konnte. Dieser ist von Interesse, da bei einer Spaltung kein Acetophenon, sondern das deutlich weniger als geruchliche Fehlnote gewertete Propiophenon freigesetzt wird. Auffällig ist, dass bei der Synthese nur zwei Stereoisomere im Verhältnis 5:1 gebildet werden, obwohl ein weiteres stereogenes Zentrum gebildet wird. Bei den Stereoisomeren handelt es sich wahrscheinlich wieder um ein Epimere, da das Nucleophil, aufgrund des wechselseitigen sterischen Anspruchs von Substrat und Nucleophil, eine Konfiguration wahrscheinlich deutlich bevorzugt.

Stereoselektive Hydroborierung

Um die aufwändige Trennung der Stereoisomere von **36** zu vermeiden, wurde versucht, eine von *Brown* beschriebene Methode^[35] der enantioselektiven Hydroborierung auf Limonen anzuwenden. Diese beruht auf chiralem Diisopinochampheylboran (**64**), welches aus α -Pinen (**58**) und Boran gebildet wird.

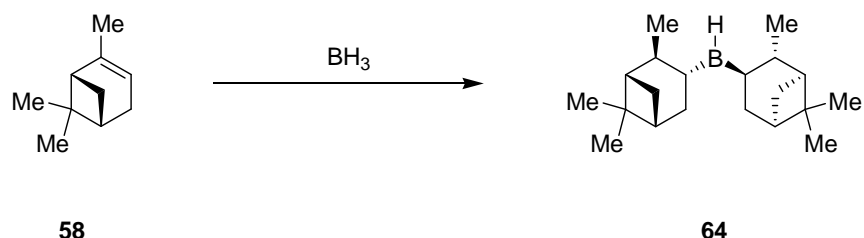


Abb. 40: Darstellung von Diisopinochampheylboran (**64**).

Anders als bei den Versuchen von *Brown*, handelt es sich bei Limonen (**1**) bereits um ein chirales Molekül, so dass der Übergangszustand während der Hydroborierung diastereomorph ist und es somit von Bedeutung sein kann, welches Enantiomer von α -Pinen zur Anwendung kommt. Aus diesem Grund wurde sowohl (-)- α -Pinen (**58**), als auch (+)- α -Pinen (ent-**58**) experimentell getestet, um auszuschließen, dass eines der beiden ein Mismatched-Pair mit dem Substrat bildet. Der experimentelle Befund zeigt jedoch, dass weder (+)- α -Pinen noch (-)- α -Pinen in der Lage sind Limonen (**1**) stereoselektiv zu hydroborieren. In beiden Fällen werden Gemische im Verhältnis von 3:2 erhalten, wie es auch schon bei der Hydroborierung

mit Disiamylboran der Fall war. Darüber hinaus ist die Konversion unvollständig und das bei der Reaktion als Nebenprodukt gebildete Isopinocampheol ließ sich säulenchromatographisch nicht abtrennen. Bereits *Brown* beschrieb die verringerte Stereoselektivität in Versuchen mit geminal disubstituierten Olefinen, wobei jedoch ausschließlich achirale Verbindungen getestet wurden. Aufgrund der entdeckten Epimerisierung des bei der Hydroborierung gebildeten stereogenen Zentrums während der Substitution mit den Hydrazonen, wurde der Ansatz einer stereoselektiven Hydroborierung nicht weiter verfolgt.

Verkürzte Syntheseroute

Von *Brown* et al. wurden ebenfalls Hydroborierungen beschrieben, auf welche statt einer Perhydrolyse mit Wasserstoffperoxid, eine Umsetzung mit Iod folgt, so dass das entsprechende Iodid erhalten wird.^[36] Diese Vorgehensweise würde die Zahl der Synthesestufen und die damit verbundenen Aufarbeitungen reduzieren, da der Alkohol nicht erst mesyliert und im Anschluss bromiert werden muss.

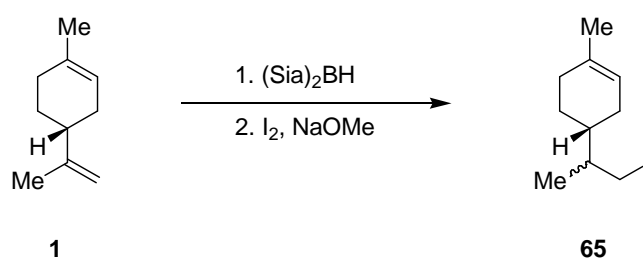


Abb. 41: Direkte Darstellung eines Iodids aus Limonen mittels Hydroborierung.

Der analytische Nachweis von **65** gelang allerdings nicht, da es nicht möglich war das mutmaßliche Produkt als Reinstoff zu isolieren. Neben den wahrscheinlich entstandenen epimeren Produkten, könnte es auch in beschränktem Umfang zu einer Iodierung der cyclischen Doppelbindung gekommen sein. Eine genaue Aussage dazu kann nicht gemacht werden, da im ¹³C-NMR Spektrum eine Vielzahl von Signalen im Bereich von 10 bis 50 ppm auftreten, die eine Zuordnung unmöglich machen.

Olefinmetathese

In der Literatur ist lediglich die Olefinmetathese von 1-Hexen an Limonen (**1**) beschrieben, die selektiv an der geminalen Doppelbindung erfolgt. Um eine weitere Möglichkeit zu eröffnen, Limonen zu funktionalisieren, wurde versucht, Limonen mit Acrolein mittels Olefinmetathese zu verknüpfen. Da eine literaturbekannte Reaktion zur Metathese von Acrolein und einem Alken mit Limonen nicht funktionierte, wurde der verwendete Grubbs-II Katalysator gegen den, für elektronenärmere Olefine besser geeigneten, Hoveyda-Grubbs-II Katalysator getauscht, jedoch ohne Erfolg. Zur Überprüfung der experimentellen Bedingungen wurde versucht die Literaturreaktion mit Limonen (**1**) und 1-Hexen nachzuvollziehen. Da allein dies bereits nicht gelang, wurde der Versuch einer Metathese aufgegeben.

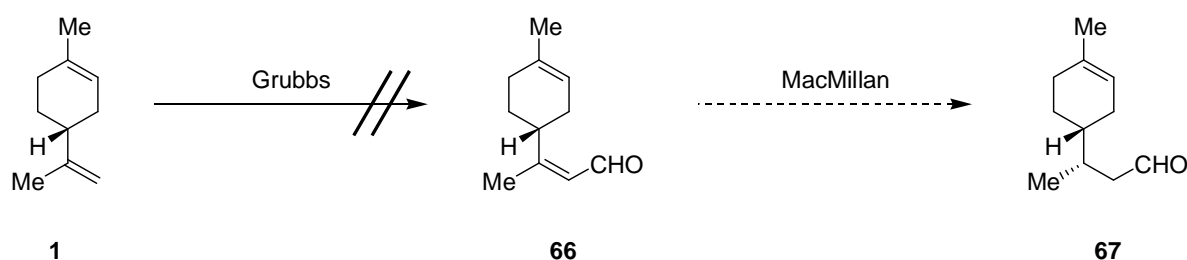


Abb. 42: Versuch einer Olefinmetathese von Limonen (**1**) mit Acrolein und beabsichtigte Reduktion nach MacMillan.

Diazirin Cage

Synthese

Diazirine sind als gute, photoaktivierbare Carben-Vorläufer^[52-57] bekannt, welche sich wiederum durch einen 1,2-Hydrid-Shift^[58-65] in Alkene umlagern können. Dies macht sie als Cage-Verbindung für Limonen interessant, ihre Verwendungsmöglichkeit für diesen Anwendungszweck war bislang jedoch noch nicht Gegenstand der Forschung. Diazirine lassen sich sehr leicht aus Ketonen herstellen, indem das Keton zunächst mit Ammoniak und Hydroxylaminsulfonsäure in ein Diaziridin überführt wird. Dieses kann ohne vorherige Aufarbeitung mit *t*-Butylhypochlorit, Iod oder Chromtrioxid zum Diazirin oxidiert^[89-93] werden.

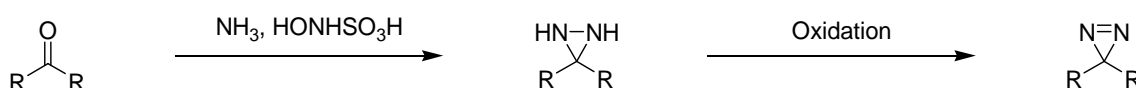


Abb. 43: Allgemeine Syntheseroute von Diazirinen aus Ketonen.

Die Synthese eines Diazirins, welches als Limonencage fungieren kann, geht von *trans*-Dihydrocarvon (**3a**) aus. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte **54** in einer Ausbeute von 36% als Reinstoff isoliert werden. **54** ist eine leicht gelbe Flüssigkeit von intensivem limonenartigem Geruch. Dieser intensive Geruch deutet bereits darauf hin, dass die Flüchtigkeit der Cage-Verbindung relativ hoch ist. Somit sind, bezüglich der Verwendungsfähigkeit als Photocage, Untersuchungen zur Flüchtigkeit erforderlich, die im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden konnten.

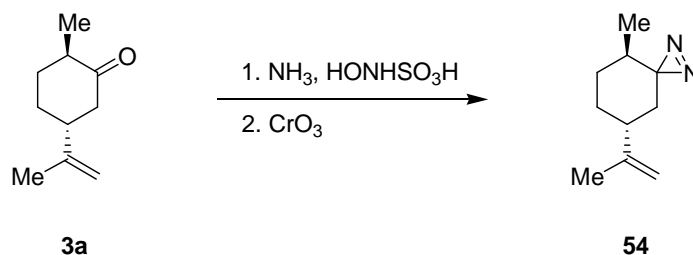


Abb. 44: Synthese des Diazirins **54** aus Dihydrocarvon (**3a**).

Die Analytik von **54** ist mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Bei einer massenspektrometrischen Untersuchung gelang mit keiner Ionisationsmethode ein Nachweis des Molekülions oder von Addukten desselben. Da die N=N-Bindung auch keine charakteristische IR-Bande besitzt, bleibt zur Strukturaufklärung ausschließlich die NMR-Spektroskopie. **54** weist aber auch einige NMR-spektroskopische Besonderheiten auf. Für den Spirokohlenstoff wurde mit verschiedenen Simulationsprogrammen^[66-68] eine chemische Verschiebung zwischen 80 und 90 ppm prognostiziert. In diesem Verschiebungsbereich konnte in einem APT-Spektrum kein Kohlenstoffsignal detektiert werden, weshalb zuerst vermutet wurde, dass der Spirokohlenstoff, bedingt durch zwei Bindungen zu Stickstoffatomen, die als Quadrupol-Kerne sehr schnell relaxieren, ebenfalls sehr schnell relaxiert. Über ein H,N-HMBC-Experiment konnten zwei diastereotope Stickstoffatome bei chemischen Verschiebungen von 473.5 ppm und 475.0 ppm detektiert werden (Abb. 46).

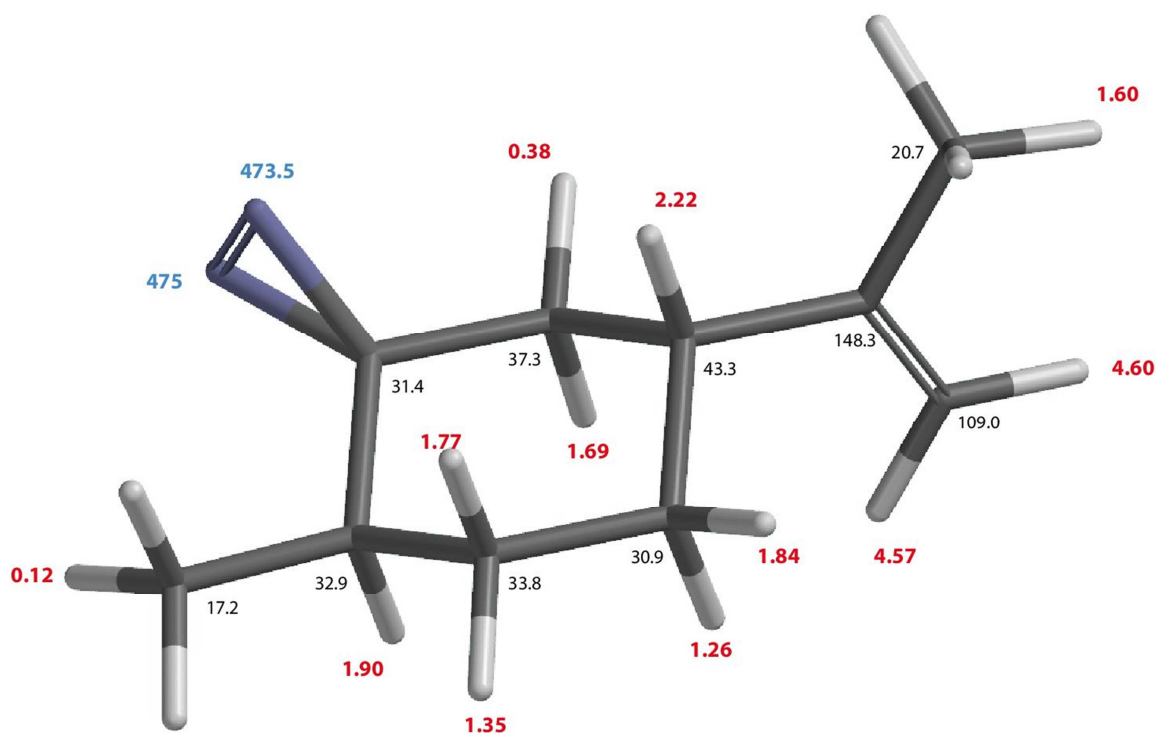


Abb. 45: Zuordnung der chemischen Verschiebungen der ¹H, ¹³C und ¹⁵N Atome in **54**.

Mittels der Karplus-Beziehung konnte über die Kopplungskonstanten auch zugeordnet werden, dass der axiale Stickstoff jener mit 473.5 ppm chemischer Verschiebung ist. Durch long-range H,C-Korrelations-Spektren (HMBC) mit verschiedenen Kopplungskonstanten, konnte den zu dem Spirokohlenstoff benachbarten Wasserstoffatomen eine Korrelation zu

einem Kohlenstoffsignal mit einer chemischen Verschiebung von 31.4 ppm nachgewiesen werden. Dieses war zunächst wegen seiner geringen Intensität im APT-Spektrum als Verunreinigung bewertet worden, in einem zusätzlich aufgenommenen ^{13}C -Spektrum ist dieses Signal allerdings deutlich intensiver sichtbar. Die ermittelte chemische Verschiebung des Spirokohlenstoffs entspricht einem Wert, der auch bereits in der Literatur^[79] für Diazirin-Spirokohlenstoffatome publiziert wurde.

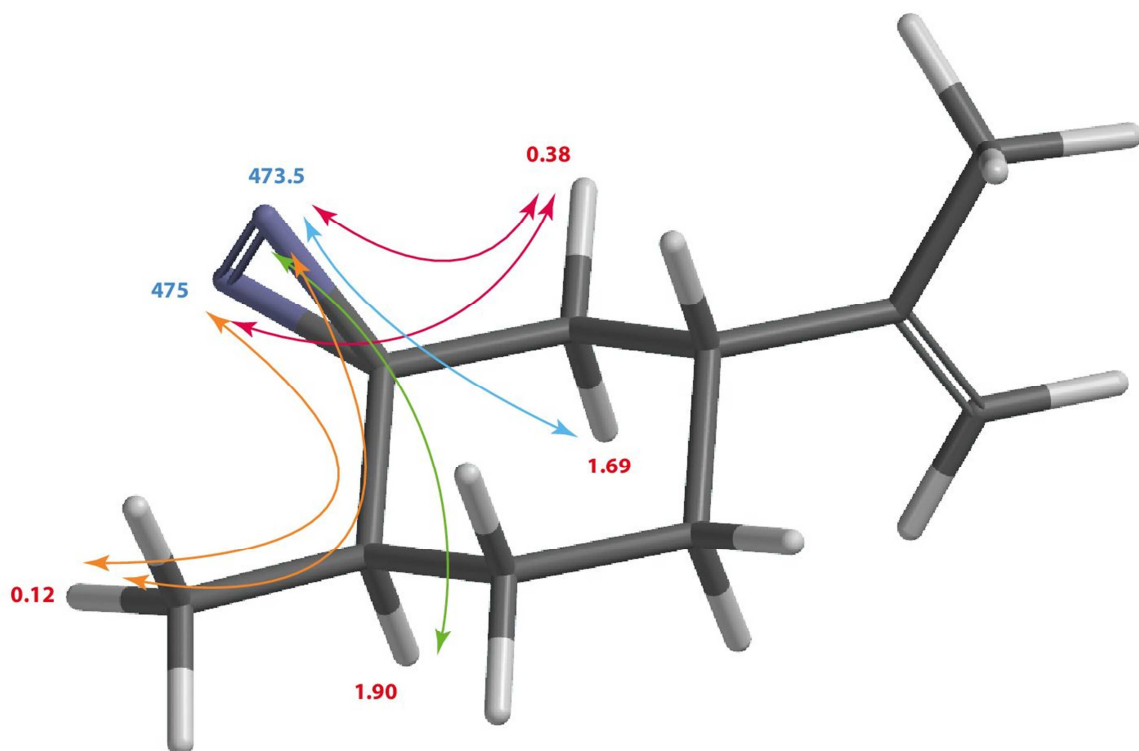


Abb. 46: Darstellung der durch ein H,N-Korrelationspektrum nachgewiesenen ^3J und ^4J -Kopplungen von 54.

Mittels eines *Nuclear-Overhauser*-Spektrums (NOE), konnten die bereits durch die Kopplungen ermittelten Atomverknüpfungen bestätigt werden und darüber hinaus die restlichen Wasserstoffatome und deren axiale und equatoriale Orientierung zugeordnet werden (Abb. 47).

Eine weitere Besonderheit findet sich im ^1H -Spektrum der Verbindung. Die Wasserstoffatome der Methylgruppe (0.12 ppm), sowie das equatoriale Wasserstoffatom der CH_2 -Gruppe (0.38 ppm) weisen eine ungewöhnlich starke Hochfeldverschiebung auf. Derartige Verschiebungen sind zwar nicht unbekannt, eine Erklärung dieses Effekts ist jedoch

nur schwer möglich. Möglicherweise ist der Effekt auf eine starke räumliche Abschirmung des Diazirinrings zurückzuführen.

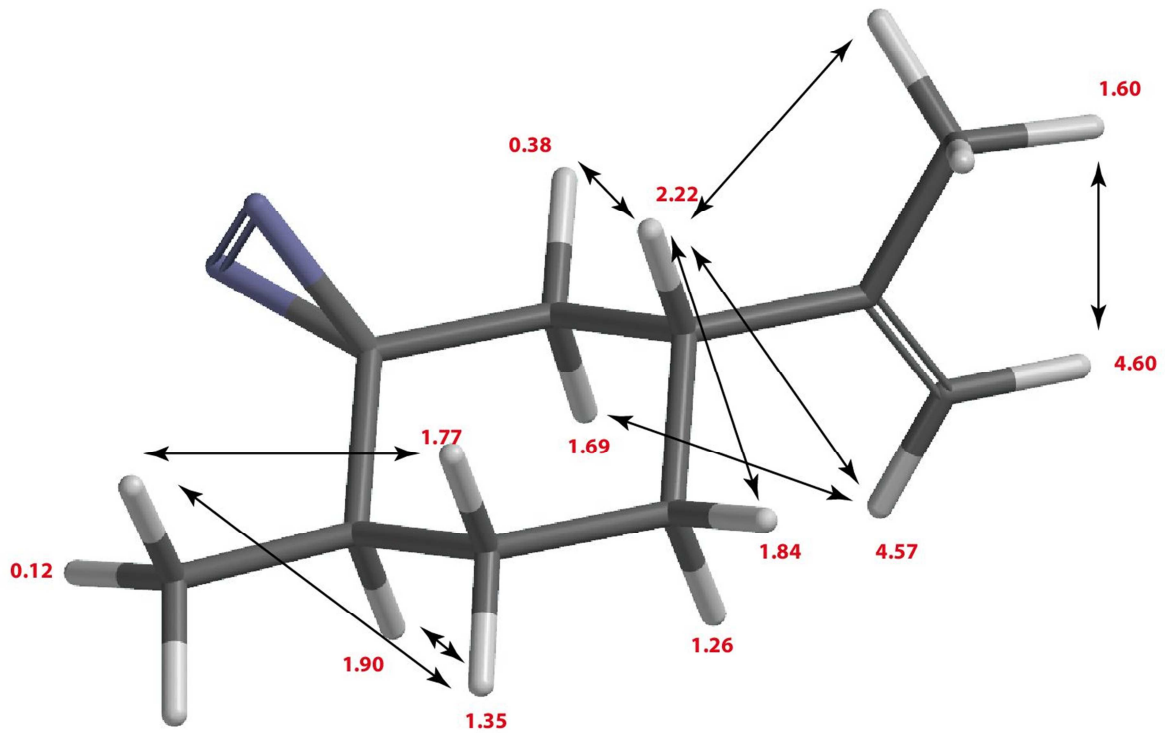


Abb. 47: NOE-Kontakte der Wasserstoffatome von 54.

Belichtung

Die Forschungsgruppe von *Udo Brinker* hat sich intensiv mit der Erforschung von Diazirinen als Carben-Vorläufer und ihren reaktiven Eigenschaften befasst.^[69-76]

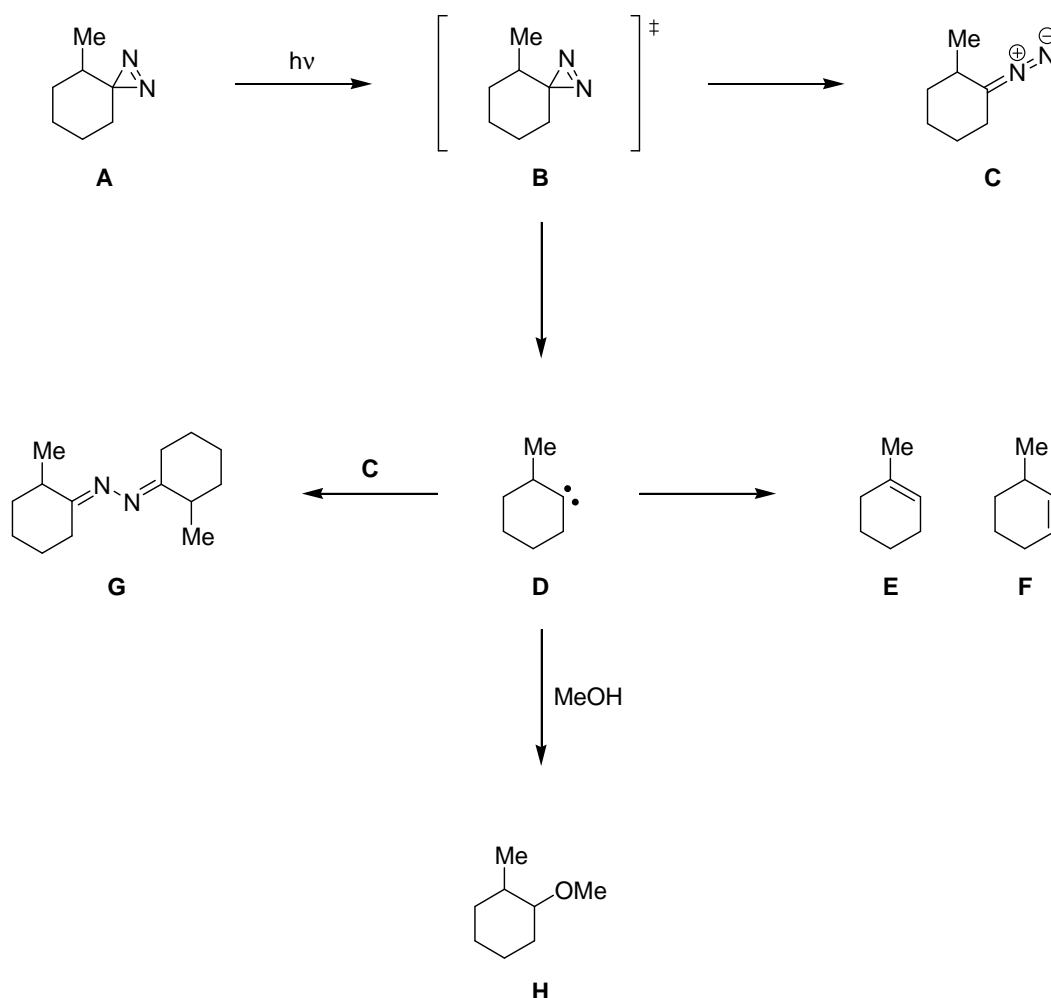


Abb. 48: Reaktionspfade der literaturbekanntesten Belichtung von **A**.^[37]

Unter anderem wurde das photochemische Reaktionsverhalten des Diazirins **A** untersucht. Dieses kann aus dem angeregten Zustand **B** entweder zur Diazoverbindung **C** umlagern oder unter Abspaltung von Stickstoff zum Carben **D** eliminieren. Letzteres kann durch einen 1,2-Hydrid-Shift in die Alkene **E** und **F** umlagern, wobei das *Saytzev*-Produkt **E** deutlich bevorzugt gebildet wird (s. Tab. 3). Als Alternative zum Hydrid-Shift kommt eine Addition von **D** an **C** in Frage, woraus das Azin **G** resultiert. Wird die Reaktion statt in *n*-Pentan in Methanol durchgeführt, bildet sich statt **G** der Methoxyether **H**.

Tab. 3: Übersicht über das Reaktionsverhalten von **A** während der Belichtung (450 W Hg-Lampe) in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Konzentration.

Reaktionsbedingungen	E	F	E:F	G	H
A in Methanol (0.1 mol/l)	43	24	1.8	0	33
A in Methanol (0.5 mol/l)	42	23	1.8	0	35
A in <i>n</i> -Pentan (0.1 mol/l)	45	21	2.1	34	0
A in <i>n</i> -Pentan (0.5 mol/l)	25	11	2.2	64	0

Es ist ersichtlich, dass die Verteilung der Produkte (Alken vs. Ether) bei einer Belichtung mit einer Quecksilber-Bogenlampe in Methanol praktisch unabhängig von der Konzentration des Diazirins ist. Da das Lösungsmittel gleichzeitig auch Reaktionspartner ist und bei beiden Substratkonzentrationen immer in großem Überschuss vorliegt, liegt dies auch im Rahmen des Erwarteten. Im Falle einer Belichtung in *n*-Pentan, kehrt sich hingegen die Produktverteilung (Alken vs. Azin) bei einer höheren Substratkonzentration um. Bei höherer Verdünnung läuft der Hydrid-Shift bevorzugt ab, da der Shift eine unimolekulare Reaktion darstellt und kein Stoß mit **C** erforderlich ist, welcher in verdünnterer Lösung statistisch seltener erfolgt.

Die Belichtung (s. Abb. 49) von **54** bei einer Wellenlänge von 350 nm verläuft tendenziell analog zu der von *Brinker* beschriebenen Belichtung von **A**. In Methanol wurde bei einer Belichtung einer Lösung der Konzentration 0.02 mol/l ein vollständiger Abbau von **54** zu 47% Limonen (**1**) innerhalb von drei Stunden beobachtet, der Ether **55** wird zu 46% gebildet, während Isolimonen (**30**) lediglich zu 7% entsteht. Wird die Konzentration auf 0.1 mol/l erhöht sich die Bildung von Limonen um 1%, während die Bildung des Ethers um 4% vermindert wird.

Tab. 4: Übersicht über das Reaktionsverhalten von **A** während der Belichtung in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Konzentration.

Reaktionsbedingungen	1	30	1:30	56	55
54 in Methanol (0.02 mol/l)	47	7	6.7	0	46
54 in Methanol (0.1 mol/l)	48	10	4.8	0	42
54 in Cyclohexan (0.02 mol/l)	75	25	3.0	-*	0
54 in Cyclohexan (0.1 mol/l)	81	19	4.3	-*	0

*) Konnte aufgrund der Zersetzung des Produktes während der Reaktion nicht berücksichtigt werden (**1:30** auf 100% normiert).

Während **55** mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte, gelang dies für das Azin **56** nicht, da es nicht in reiner Form isoliert werden konnte. Ein Zersetzungsprodukt des Azins ist Dihydrocarvon (**3a**), welches bereits während der Belichtung, mutmaßlich aus im Lösungsmittel enthaltenen Wasserspuren, sowie der Luftfeuchtigkeit, gebildet wird. Bei dem Versuch einer säulenchromatographischen Aufreinigung wurde vermutlich das verbleibende Azin hydrolysiert, da im Anschluss auch im Gaschromatogramm kein Hinweis auf **55** zu finden war. Da auch ein Nachweis mittels HR-MS nicht erfolgreich war, bleibt insoweit nur der Indizienbeweis zur Existenz von **56** über die Bildung von Dihydrocarvon.

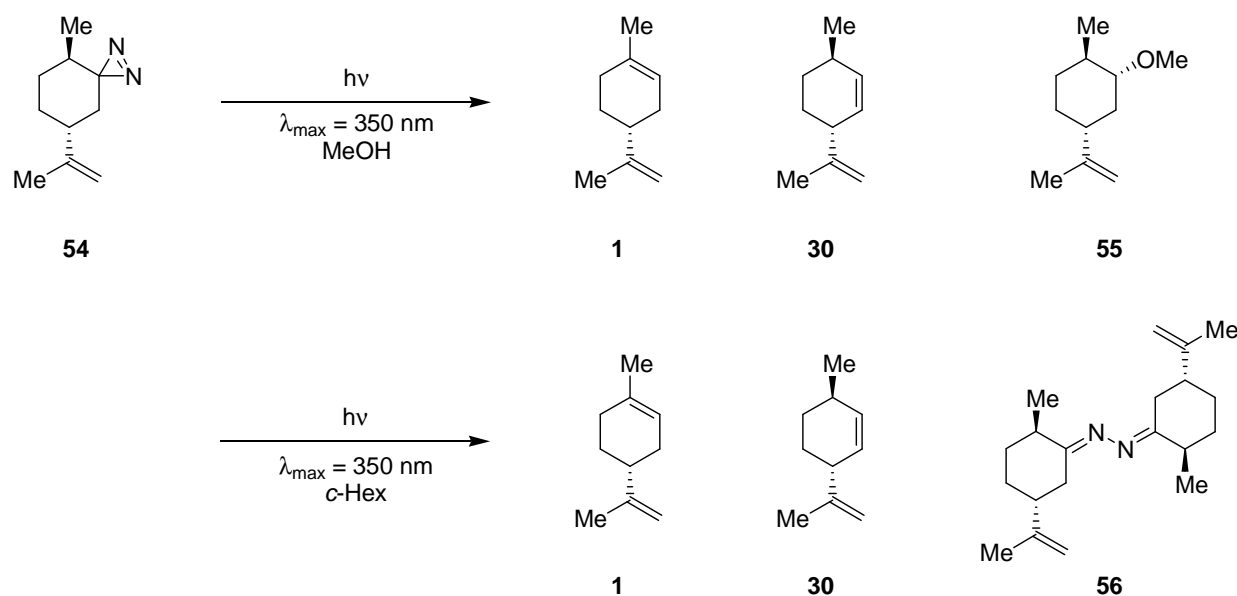


Abb. 49: Reaktionspfade der Belichtung in Methanol und Cyclohexan.

Das UV-Absorptionsspektrum von **54** (s. Abb. 50) zeigt in seiner Gesamtheit keine erkennbare Absorption des Diazirins. Erst in einer Ausschnittvergrößerung (s. Abb. 51) unter hoher Vergrößerung zeigt sich im Bereich von 300-400 nm der Absorptionsbereich. In der Literatur^[77,78] beschriebene UV-Spektren, des vom Cyclohexanon abgeleiteten Diazirins, zeigen einen ähnlichen Absorptionsbereich und sind von ähnlicher Charakteristik, wobei der längstwellige Übergang vermutlich ein n,π^* -Übergang ist.^[80] Über die Gründe, weshalb die Intensität der Übergänge im UV-Spektrum so gering sind, finden sich in der Literatur keine Hinweise. Im Vergleich zu den *Norrish*-basierten Cages, erscheint die schwache Absorption jedoch nicht als Nachteil. Ein rascher Abbau erfolgt dennoch.

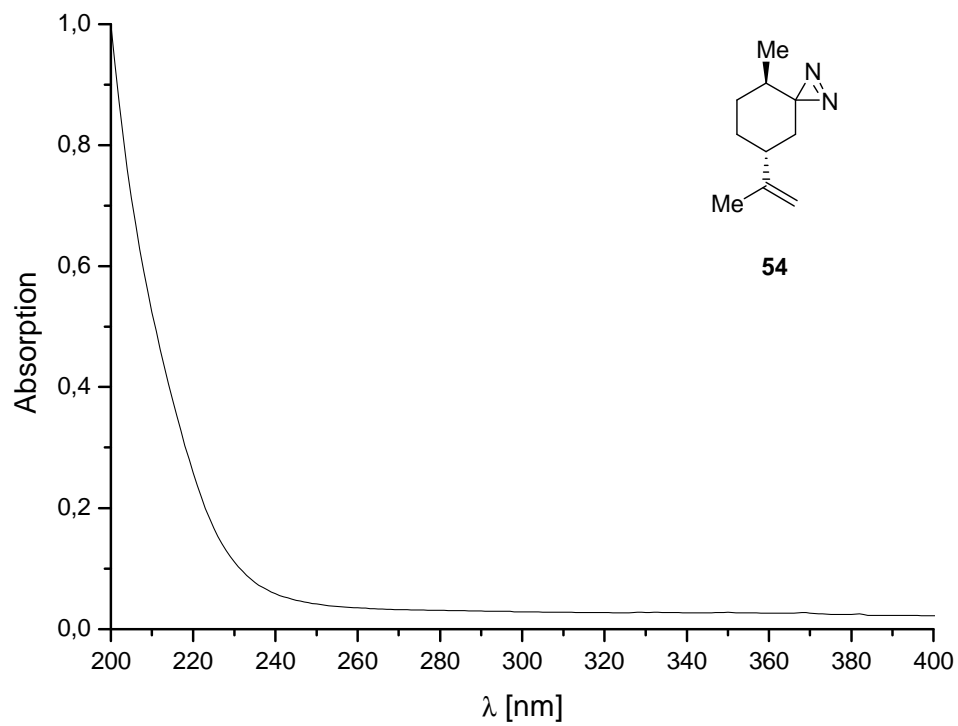


Abb. 50: Normiertes UV-Spektrum von 54.

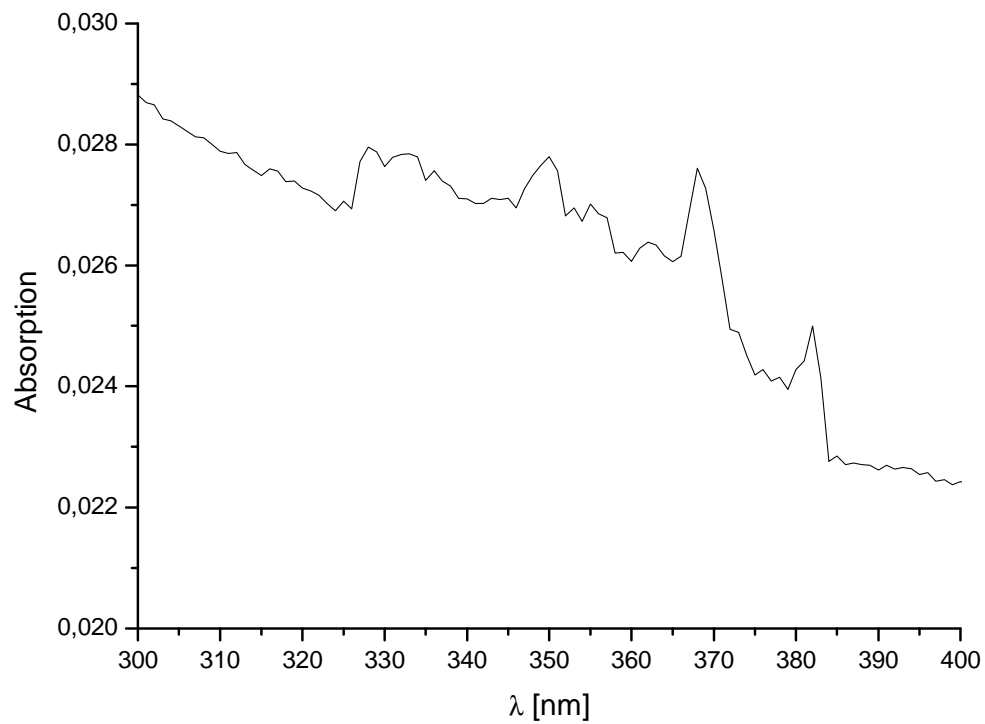
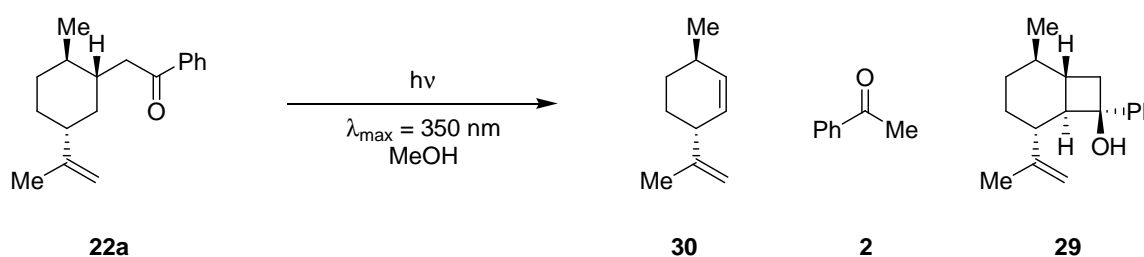


Abb. 51: Vergrößerter Ausschnitt des normierten UV-Spektrums von 54 im Bereich 300-400 nm.

Belichtung des Limonen-Cages zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung

Die Belichtung von **8a** bei $\lambda_{\max} = 350$ nm in Methanol zeigte nach drei Stunden den vollständigen Abbau. Anstatt der gewünschten Freisetzung von Limonen, wurde jedoch eine Bildung von *trans*-Isolimonen (**30**) beobachtet und der Anteil des Isolimonens an der Gesamtreaktion beträgt auch lediglich 26%. Zu 48% wird ein *Yang*-Cyclisierungsprodukt **29** gebildet, welches durch Säulenchromatographie gereinigt werden konnte.



Diskussion der Selektivität der Wasserstoffübertragung

Obgleich Limonen (**1**) gegenüber Isolimonen (**30**) die thermodynamisch stabilere Verbindung ist und auch die für die Bildung von Limonen durchlaufene radikalische Zwischenstufe stabiler ist (tertiäres Kohlenstoffradikal gegenüber sekundärem Radikal bei Isolimonen), erscheint es nicht möglich, dass das für die Bildung von Limonen notwendige Wasserstoffatom abstrahiert werden kann. Eine Betrachtung von **8a** in Sesselkonformation, aus dem ein Wasserstofftransfer aus einem idealen sechsgliedrigen Übergangszustand heraus erfolgen kann, zeigt, dass es einen solchen Übergangszustand nur für ein equatorial orientiertes Wasserstoffatom gibt, dessen Abstraktion zu Isolimonen führt.

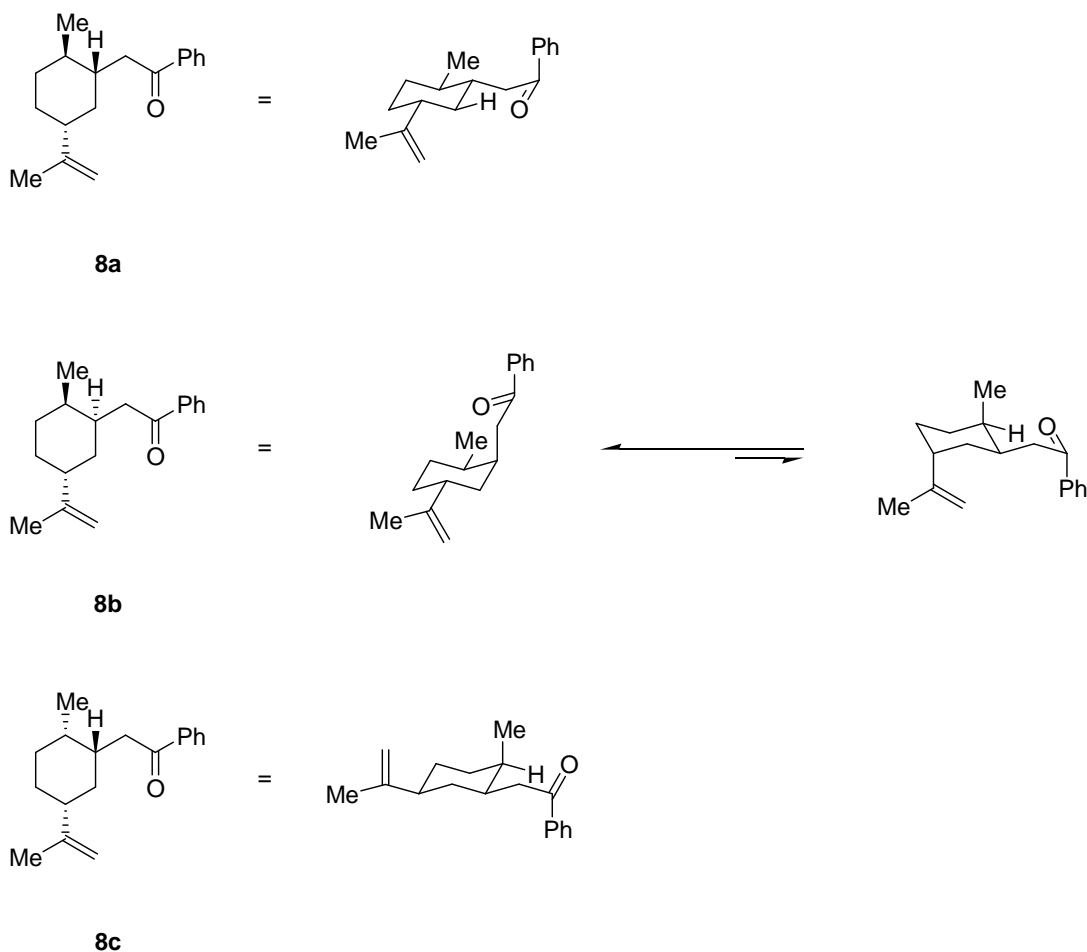


Abb. 52: Möglichkeiten der idealen Wasserstoffübertragung verschiedener Isomere von **8**.

Für das Epimere **8b** ist ein derartiger Übergangszustand nur nach einer Inversion des Sessels möglich. Aus dem invertierten Sessel kann zwar das für die Bildung von Limonen notwendige Wasserstoffatom übertragen werden, jedoch ist das Auftreten dieser Konformation unter thermodynamischen Gesichtspunkten extrem ungünstig, da in diesem Fall sowohl die Methylgruppe, als auch die sterisch sehr anspruchsvolle Isopropylidengruppe, axial orientiert sein müssten. Erst mit einer Konfiguration, wie sie **8c** bietet, wäre eine Konformation möglich, die einen weitgehend optimalen Transfer des gewünschten Wasserstoffatoms gewährleistet.

Eine theoretische Berechnung von **8a** mittels DFT-Methoden, unter Verwendung des Programms Gaussian09[44] (B3LYP/6-31G(d)[45,46]) und ein anschließender Vergleich mit experimentellen Daten, bestätigt die zuvor gemachte Annahme, dass ein Transfer des equatorial orientierten Wasserstoffatoms die wahrscheinlichste Variante darstellt. Zunächst wurde eine Geometrieoptimierung von **8a** berechnet und diese Anordnung als energetisches

Minimum betrachtet. Dann wurden Cyclohexansessel und Phenacylrest konformativ fixiert und der Rest um die Bindung zum Sessel in Winkelschritten von 18° rotiert. Aus dem gewonnenen Energieprofil wurden diejenigen Konformationen selektiert, die ein Minimum darstellen, während gleichzeitig das zu übertragende Wasserstoffatom dem Sauerstoffatom der Carbonylfunktion räumlich nahe steht. Für die drei zur Verfügung stehenden Wasserstoffatome wurden zwei Konformationen gefunden, die ein energetisches Minimum darstellen. Eine für die beiden axial orientierten Wasserstoffatome (Abb. 53), die gleichzeitig auch das Minimum aus der Geometrieoptimierung darstellt, und eine für das equatorial orientierte Wasserstoffatom (Abb. 54). Die Konformationen unterscheiden sich lediglich um 1.4 kJ/mol voneinander.

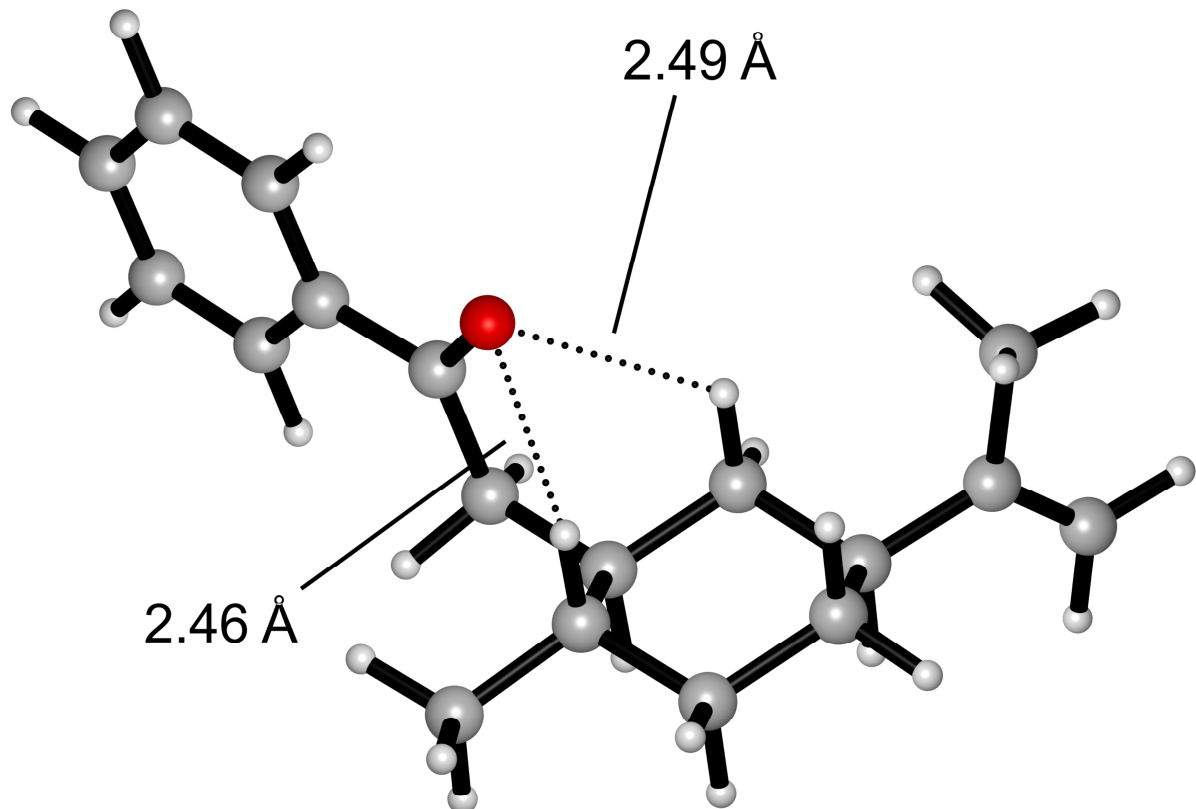


Abb. 53: Konformation zur Übertragung der axialen Wasserstoffatome von 8a.

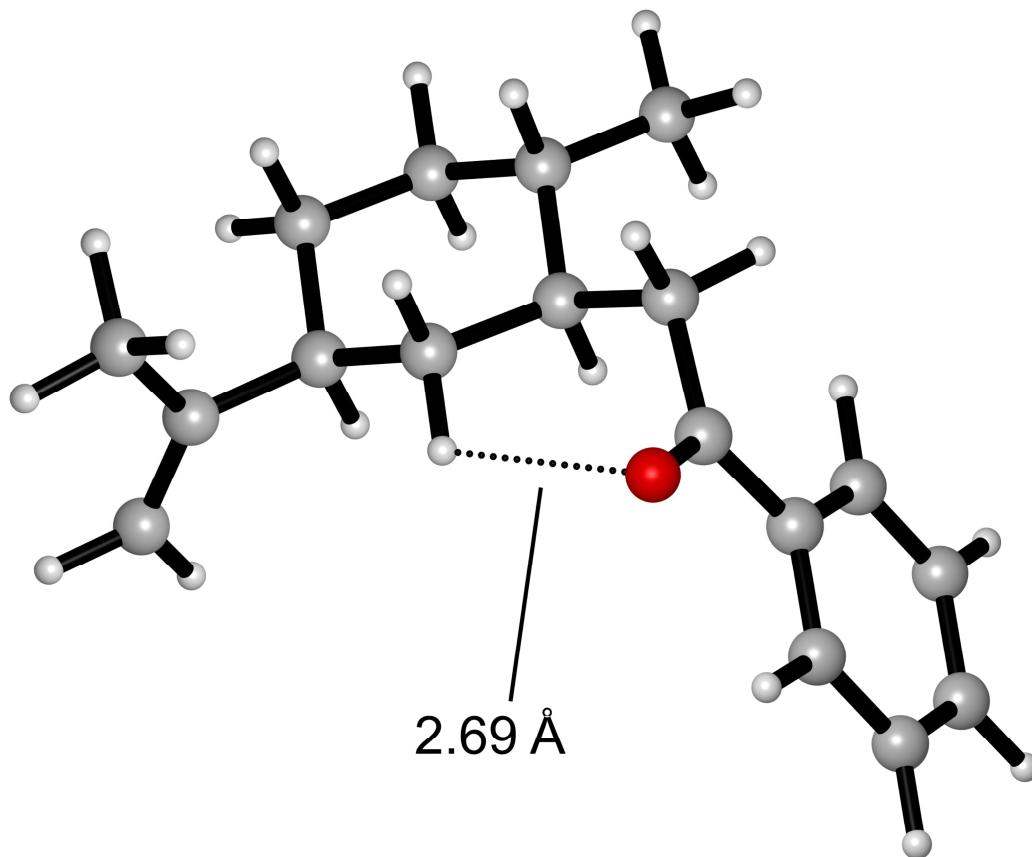
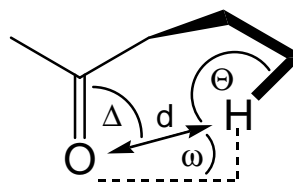


Abb. 54: Konformation zur Übertragung des equatorialen Wasserstoffatoms von **8a**.

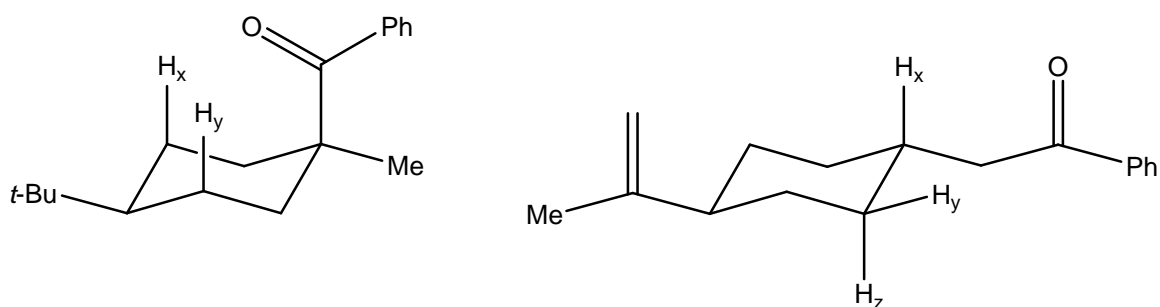
In einer Studie^[38] zu Norrish Typ-II Wasserstofftransfers in kristallinen Substraten wurde festgestellt, dass eine Wasserstoffübertragung dann besonders günstig ist, wenn der Abstand d ($C=O \cdots H_\gamma$) möglichst dem der Summe der *van-der-Waals*-Radien von Wasserstoff und Sauerstoff (2.72 Å) entspricht. Außerdem sollte die geometrische Anordnung der Atome im Molekül bestimmten Kriterien entsprechen. Diese Kriterien sind durch den Diederwinkel ω und die Bindungswinkel Δ ($C=O \cdots H_\gamma$) und Θ ($C-H_\gamma \cdots O$) definiert. Hypothetisch sollten die optimalen Werte für $\omega = 0$, $\Delta = 90-120^\circ$ und $\Theta = 180^\circ$ betragen. Experimentell werden jedoch für die Winkel deutlich davon abweichende Werte gefunden. In Tab. 5 sind die gefundenen Werte aus der Berechnung für **8a** und experimentell bestimmte Werte eines strukturell ähnlichen Systems (s. Abb. 55 links) aufgeführt. In diesem wird selektiv H_x transferiert, der Transfer von H_γ wird nicht beobachtet.

Tab. 5: Geometrische Daten von **8a** im Vergleich zur Literatur.

γ -Wasserstoff	ΔE [kJ/mol]	d [Å]	ω [°]	Δ [°]	Θ [°]
H_x	0	2.46	23	100	118
H_y	1.4	2.70	57	77	116
H_z	0	2.49	30	97	118
Exp. Mittelwerte ^[38]	–	2.63	58	81	114



Die berechneten Werte für **8a** kommen den in der Literatur beschriebenen Werten, für einen optimalen Wasserstofftransfer, sehr nahe. Insoweit erklärt dies das Auftreten des Spaltungsprodukts Isolimonen (**30**) durch den Transfer von H_y .

Abb. 55: Strukturen der Literaturverbindung und **8a**.

Diskussion der Konkurrenz zwischen Spaltung und Cyclisierung

Obwohl die *Norrish*-Spaltung gegenüber der *Yang*-Cyclisierung entropisch begünstigt ist und darüber hinaus bei der Cyclisierung, bedingt durch den Vierring, eine Ringspannung auftritt, tritt die *Norrish*-Spaltung des Photocages **8a** nur zu 26% auf, die *Yang*-Cyclisierung zu **29** jedoch zu 48%.

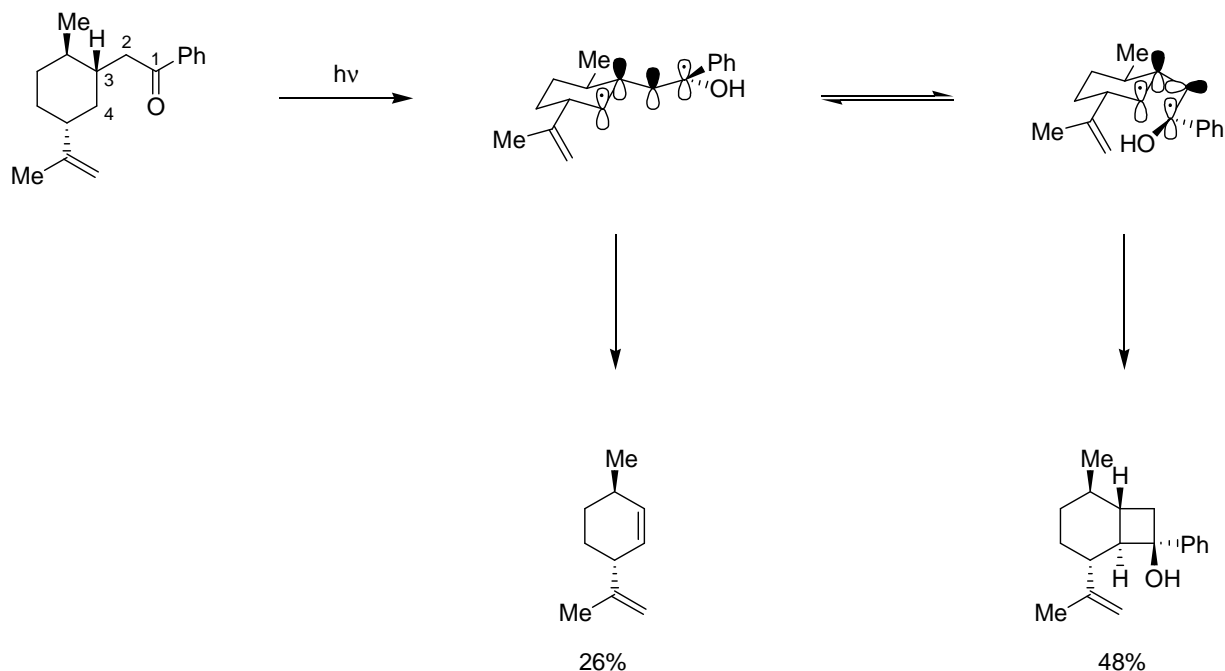


Abb. 56: Reaktionskanäle der Belichtung von **8a**.

Dies erklärt sich dadurch, dass eine Spaltung, nach allgemeiner Auffassung, nur dann auftreten kann, wenn die p -Orbitale mit den ungepaarten Elektronen des 1,4-Biradikals parallel zu den p -Orbitalen der Kohlenstoffatome C-2 und C-3 orientiert sind, da es nur dann zu einer Überlappung kommen kann. Da die Bindungen zwischen C-1, C-2 und C-3 freidrehbar sind, hat das Molekül diesbezüglich viele Freiheitsgrade und die zuvor erwähnte erforderliche Orientierung der Orbitale kommt statistisch seltener zustande. Gegebenenfalls ist die erforderliche Orientierung auch energetisch ungünstig, so dass die Wahrscheinlichkeit einer Spaltung weiter reduziert wird. Für eine Cyclisierung hingegen, müssen sich die SOMOs des Biradikals lediglich nahe kommen, um kombinieren zu können.

Substituenteneffekt

Ein Derivat des Limonen-Photocages **8a**, ist **9a**, welcher in *para*-Position des Phenylrings einen Methoxy-Substituenten trägt. Ein solcher Substituent führt zu einer bathochromen Verschiebung der Absorption im UV-Spektrum (s. Abb. 57), so dass eine Anregung bei höheren Wellenlängen erfolgen kann. Dies ist insoweit von Vorteil, als dass der Cage unter natürlichen Anregungsbedingungen besser spalten sollte, da Licht mit der erforderlichen Wellenlänge im solaren Spektrum mit höherer Intensität enthalten ist.

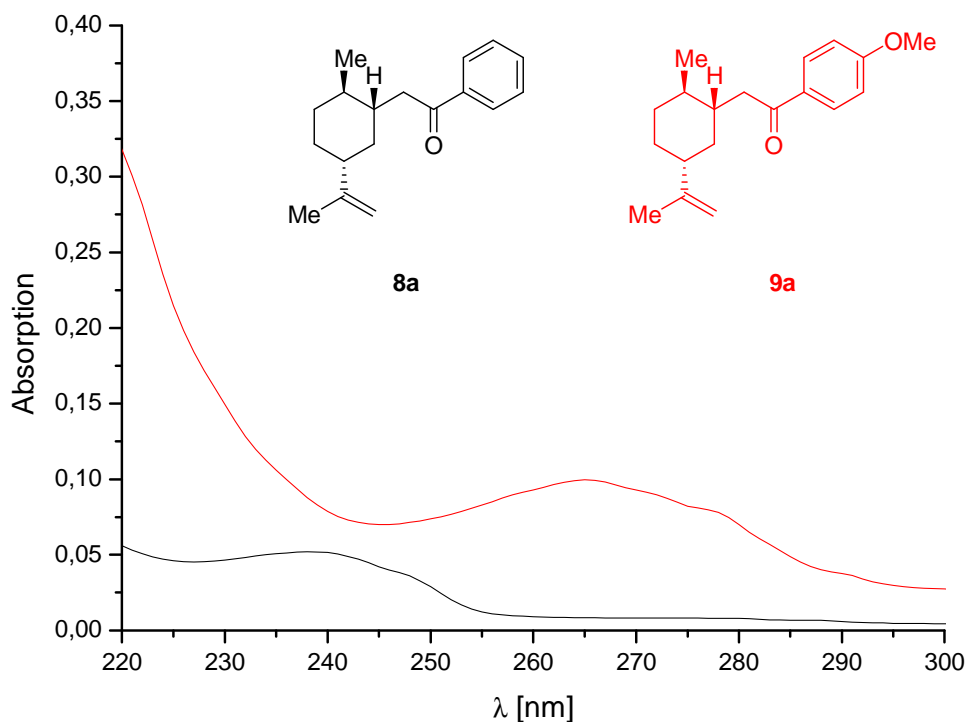
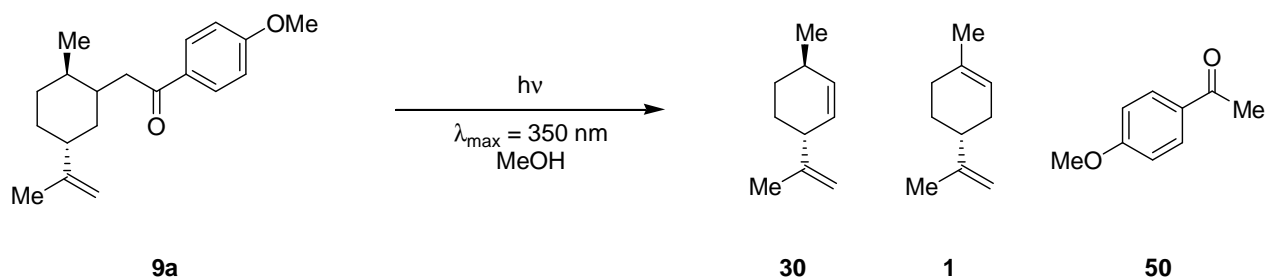


Abb. 57: normierte UV-Spektren von **8a** (schwarz) und **9a** (rot) in Cyclohexan.

Daneben verringert sich auch die Spaltungsgeschwindigkeit des Cage und die Selektivität der Spaltung wird ebenfalls beeinflusst. So wurde bei der Belichtung von **9a** zwar erstmals die Freisetzung vom Limonen (**1**) beobachtet, jedoch steht die Freisetzung von Limonen auch in diesem Fall in Konkurrenz zu der von Isolimonen, wobei die Spaltung wiederum in Konkurrenz zur Bildung von mutmaßlichen *Yang*-Cyclisierungsprodukten steht. Anders als bei der Belichtung von **8a**, konnten die Cyclobutanole nicht durch Chromatographie isoliert werden, da sie immer mit Substrat verunreinigt waren. Außerdem wird **9a** bei einer Belichtung nicht vollständig abgebaut. Selbst nach 18 Stunden Belichtungszeit sind immer noch 27% des Cage vorhanden und auch eine längere Belichtungszeit führt nicht zu einem weiteren Abbau. Dieser Effekt wurde schon in früheren Arbeiten beobachtet und wird als *innerer Filtereffekt* bezeichnet. Wahrscheinliche Ursache des Effekts sind die Abbauprodukte des Cage, die ebenfalls im eingestrahlten Wellenlängenbereich absorbieren und somit den Cage an der Absorption der Strahlung hindern.

Ursächlich für die Bildung von Limonen aus dem *p*-Methoxy-substituierten Cage **9a** ist die Stabilisierung des intermediären 1,2-Biradikals durch den Substituenten. Neben den zuvor diskutierten konformativen Ursachen, die gegen eine Abspaltung von Limonen aus **8a** sprechen, liegt der angeregte Zustand des unsubstituierten Cages **8a** wahrscheinlich so hoch, dass aus ihm nur das, ebenfalls energetisch höher liegende, sekundäre 1,4-Biradikal erreicht werden kann, aus dem nach der Spaltung Isolimonen (**30**) hervorgeht (Abb. 40 links oben). Der Übergangszustand zum stabileren tertiären 1,4-Biradikal, welches für die Bildung von Limonen benötigt wird, wird mutmaßlich so hoch liegen, dass er nicht durchlaufen wird (Abb. 40 rechts oben). Die Stabilisierung des 1,2-Biradikals durch den Substituenten führt zu einer Absenkung des Energieniveaus des angeregten Zustandes, aus welchem nun die Bildung des tertiären 1,4-Biradikals (Abb. 40 rechts unten), neben dem sekundären Biradikal (Abb. 40 links unten), möglich wird, da durch die Annäherung der beiden Energieniveaus auch die Energie des Übergangszustandes abgesenkt wird.

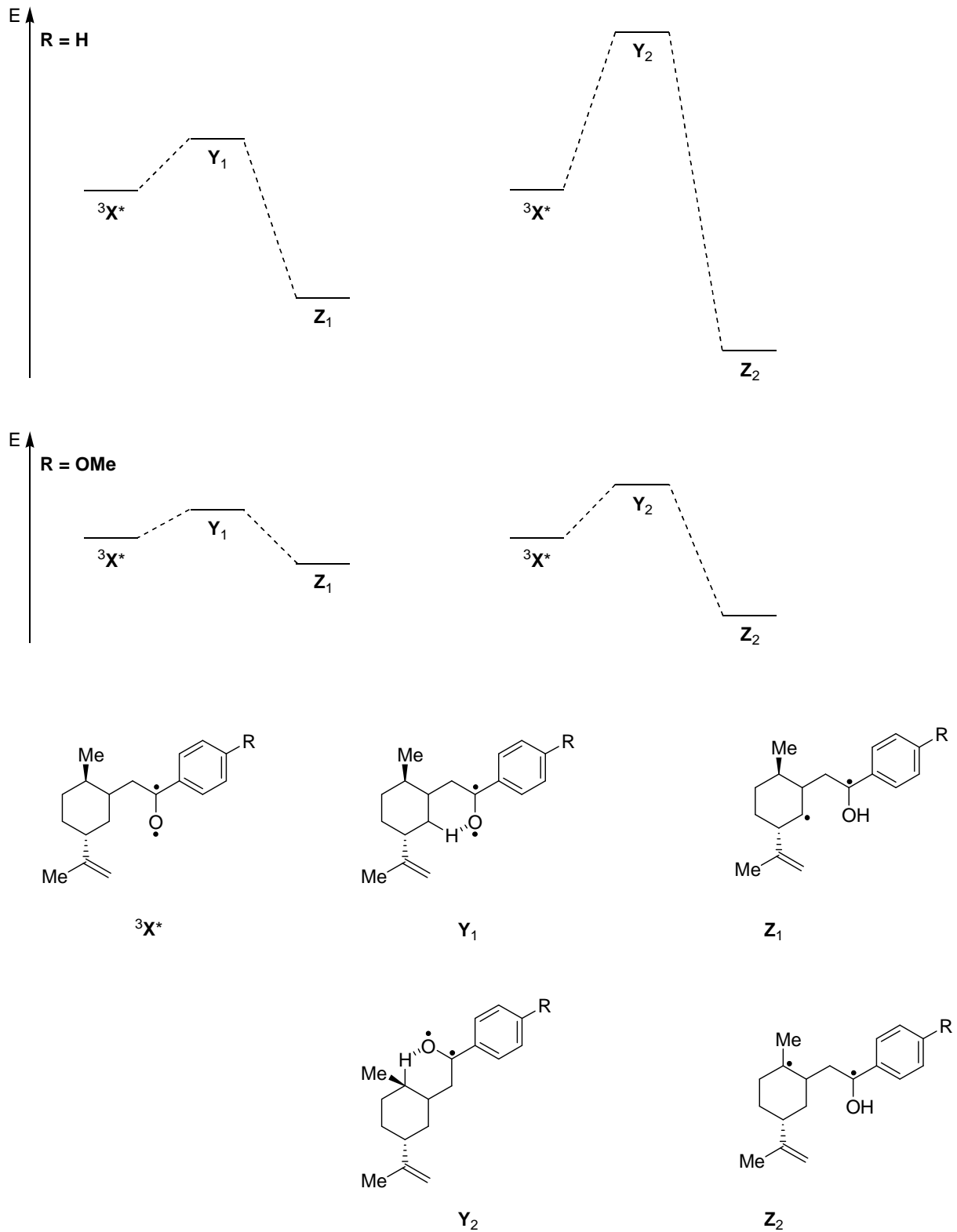
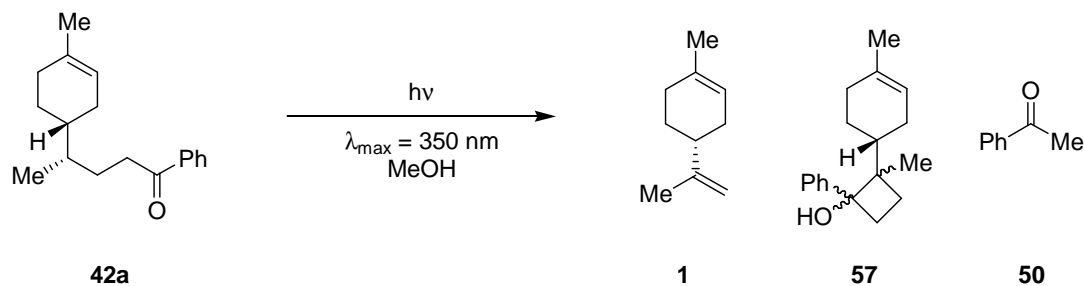


Abb. 58: Qualitative Energiediagramme zur Veranschaulichung der Erklärung zur Freisetzung von Limonen aus 9a.

Belichtung des Limonen-Cages zur Bildung der geminalen Doppelbindung

Anders als bei dem zuvor betrachteten Cage, gibt es im Falle der *Norrish* Typ-II basierten Cages zur Bildung der geminalen Doppelbindung nur ein γ -Wasserstoffatom, so dass eine Spaltung ausschließlich zu Limonen (**1**) erfolgen kann und als Nebenprodukt lediglich die Cyclobutanole **57** auftreten können.



Die durchgeführte Belichtung zeigt allerdings, dass der Anteil an Spaltungsprodukt **1** lediglich bei 15% liegt, der weitaus größere Teil reagiert zu den unerwünschten Cyclisierungsprodukten **57** und sonstigen unidentifizierten Nebenprodukten. Die Gründe für die begünstigte Bildung der Cyclisierungsprodukte wurden bereits im vorangegangenen Kapitel erläutert, wobei die Spaltung bei einer Belichtung im Falle von **42a** gegenüber **8a** offenbar noch stärker diskriminiert wird. Ursächlich dafür sind wahrscheinlich sterische Gründe, welche die statistische Wahrscheinlichkeit reduzieren, dass die für die Spaltung notwendige Konformation durchlaufen wird. Obgleich die Cyclisierungsprodukte den Hauptanteil der Produkte stellen, gelang es in diesem Fall nicht, diese mittels Säulenchromatographie zu isolieren, so dass eine Identifizierung von **57** lediglich durch High-Resolution Massenspektrometrie möglich war.

Auch für die Bildung der geminalen Doppelbindung über eine Norrish-Fragmentierung, wurde ein *p*-Methoxy-substituierter Cage, **44a**, synthetisiert. Die Belichtung zeigt keine Limonen-Freisetzungaktivität, mutmaßlich reagiert **44a** zu *Yang*-Cyclisierungsprodukten, welche aber nicht rein isoliert werden konnten und in diesem Fall auch nicht durch HR-MS nachgewiesen werden konnten. Auffällig ist, dass bei der Belichtung von **44a** offenbar kein *innerer Filtereffekt* auftritt und ein vollständiger Umsatz erfolgt.

Ein weiteres Derivat des *Norrish*-Cages, zur Bildung der geminalen Doppelbindung, ist der α -Methyl-substituierte Cage **48**. Nach drei Stunden ist der Cage vollständig abgebaut, eine Freisetzung von Limonen ist aber nur in sehr geringem Umfang zu beobachten. Das Hauptprodukt der Belichtung konnte auch in diesem Fall nicht rein isoliert werden, mutmaßlich handelt es sich dabei jedoch um ein *Yang*-Cyclisierungsprodukt.

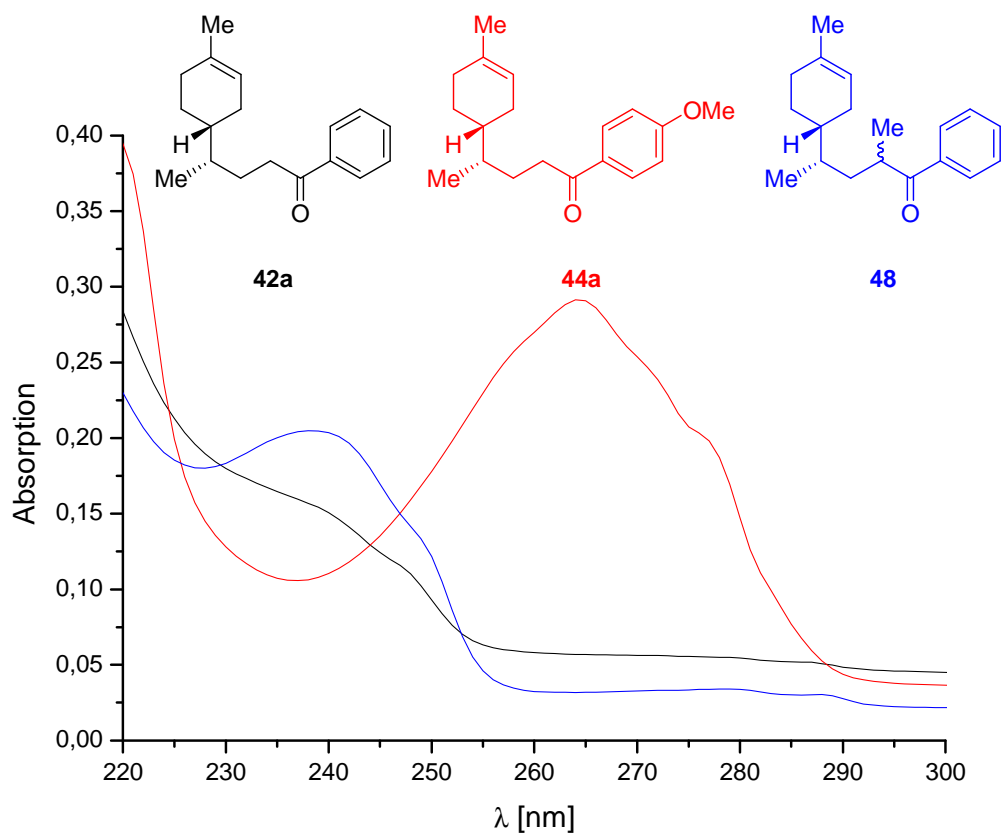
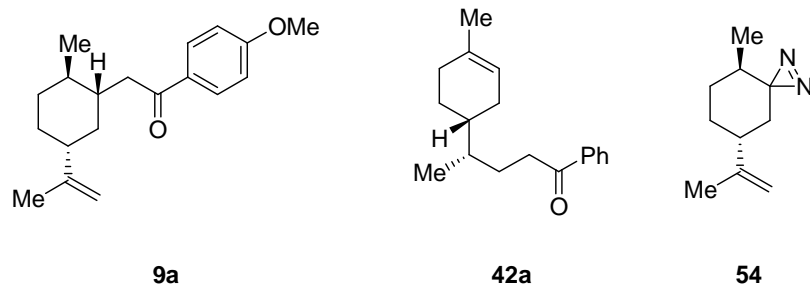


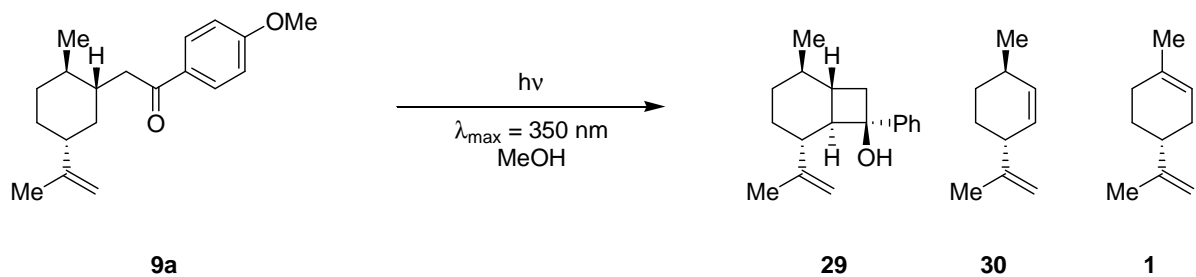
Abb. 59: normierte UV-Spektren von **42** (schwarz), **44** (rot), **48** (blau).

Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, Limonen (**1**) aus Photocage-Verbindungen freizusetzen. Mit den Molekülen **9a**, **42a** und **54** konnte dieses Ziel auch erreicht werden. Unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten betrachtet, erscheinen die Cage-Verbindungen allerdings wenig sinnvoll zu sein, da sich die Selektivität und Effizienz der Freisetzung in allen Fällen nicht optimal darstellt und im Falle von **54** die Reduktion der Flüchtigkeit mutmaßlich nicht ausreichend ist. Darüber hinaus besteht der erforderliche Syntheseweg aus sechs Stufen.



Norrish Typ-II Cage zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung



9a setzt Limonen frei, spaltet aber nicht selektiv zu Limonen, ein Teil des Cage wird zu Isolimonen (**30**) gespalten. **9a** cyclisiert jedoch bevorzugt zu einem Cyclobutanol und darüber hinaus zeigten die Belichtungsexperimente, dass der Cage nur bis zu einem bestimmten Grad abgebaut wird und darüber hinaus keine Reaktion mehr erfolgt (*innerer Filtereffekt*).

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden

Analytik

Kernresonanzspektroskopie (NMR): Es wurden ^1H , ^{13}C , ^{15}N und ^{31}P NMR-Spektren auf Spektrometern der Firma *Bruker* aufgenommen. Zum Einsatz kamen die Geräte *Avance II 300*, *Avance 400*, *Avance III 500* und *Avance II+ 600*. Als Lösungsmittel wurden CD_3CN , CD_2Cl_2 , CDCl_3 und DMSO-d_6 verwendet, als Referenz dienten die Lösungsmittelsignale von ^1H und ^{13}C (s. Tab. 6), im Falle von ^{31}P diente eine Kapillare mit Phosphorsäure als Referenzsignal. ^{15}N Spektren sind unreferenziert. ^{13}C und ^{31}P Spektren wurden Breitband ^1H -entkoppelt gemessen.

Tab. 6: Übersicht der verwendeten Referenzverschiebungen.

Lösungsmittel	$\delta (^1\text{H})$ [ppm]	$\delta (^{13}\text{C})$ [ppm]
Acetonitril- d_3	1.94 (5)	118.26 (1)
Chloroform- d_3	7.26 (1)	77.16 (3)
Dichlormethan- d_2	5.32 (3)	54.00 (5)
Dimethylsulfoxid- d_6	2.50 (5)	39.52 (7)

Die Nummerierung der ^{13}C Signale wurde, beginnend mit dem Signal der höchsten chemischen Verschiebung, in absteigender Reihenfolge vorgenommen. Die Aufzählung der ^1H Signale erfolgte analog.

Massenspektrometrie (MS): Low-Resolution (LR-EI) Massenspektren mit gekoppelter Gaschromatographie (GC) wurden auf einem *Varian 4000* Spektrometer gemessen. Als Säule kam eine DB-5HT, mit 30 m Länge, 0.25 mm Durchmesser, 0.25 μm Film zum Einsatz. Bei der Messmethode wird die Temperatur für 5 min auf 50 $^\circ\text{C}$ gehalten, anschließend mit einer Aufheizrate von 20 $^\circ\text{C}/\text{min}$ auf 280 $^\circ\text{C}$ geheizt und für weitere 10 min bei dieser Temperatur gehalten. Als Trägergas diente Wasserstoff. Die Intensitäten der Signale wurden in Prozent in Bezug auf das Signal mit der größten Intensität angegeben, wobei nur Signale mit einer Intensität von mindestens 20% berücksichtigt wurden. High-Resolution (HR-ESI) Massenspektren wurden im Direct-Inlet-Verfahren auf einem *Thermo Scientific LTQ*

Orbitrap XL gemessen. Sowohl bei LR als auch bei HR Messungen diente als Lösungsmittel Ethylacetat.

Absorptionsspektroskopie (UV-Vis): UV-Vis Absorptionsspektren wurden mit einem *Perkin Elmer Lambda 35* Spektrometer aufgenommen, wobei Quarzküvetten mit einer Schichtdicke von 1.0 cm zum Einsatz kamen.

Infrarotspektroskopie (IR): Schwingungsspektren wurden auf einem Fourier-Transform-Spektrometer der Firma *Thermo-Fisher* des Typs *Nicolet 380* mittels der ATR-Technik (attenuated total reflection) auf einem ZnSe-Kristall aufgenommen. Die Wellenzahlen wurden in cm^{-1} und deren Intensität mit very strong (vs), strong (s), medium (m) und weak (w) angegeben.

Elementaranalyse: Elementaranalysen auf die Elemente Kohlenstoff und Wasserstoff wurden auf einem Vario CHN-Analysator der Firma *Elementar Analysensysteme GmbH* durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie (DC): Zur Dünnschichtchromatographie wurden *ALUGRAM Xtra SIL G/UV254* Fertigkarten der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase verwendet. Spots wurden mittels UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und den Sprühreagenzien Molybdophosphorsäure (Doppelbindungen) und Anisaldehyd (Alkohole) sichtbar gemacht.

Flash-Säulenchromatographie (FSC): Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60Å der Firma *Acros Organics* mit einer Korngröße von 0,035 – 0,070 mm als stationäre Phase verwendet.

Schmelzpunktbestimmung: Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Mettler Toledo MP50* Schmelzpunktsystem gemessen und sind unkorrigiert.

Photolysen: Alle Belichtungen wurden in einem *Rayonet* Photoreaktor durchgeführt. Es wurden 16 UVA-Lampen mit Emissionsmaximum $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$, 8 W Leistung je Lampe und 12 Zoll Länge verwendet.

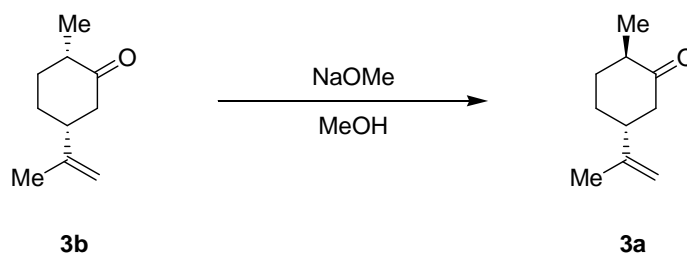
Chemikalien und Lösungsmittel

Alle gekauften Chemikalien stammten von *Acros Organics*, *Sigma Aldrich*, *Alfa Aesar* oder *TCI* und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. THF, Diethylether und Toluol wurden über Natrium getrocknet und wurden kurz vor ihrer Verwendung frisch destilliert. Alle anderen trockenen Lösungsmittel wurden von *Acros Organics* erworben. Lösungsmittel zur Chromatographie wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Inertgasatmosphäre

Soweit unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, erfolgte dies unter Argon der Firma Air Products mit einem Wassergehalt < 20 ppb.

Epimerisierung von *cis*-Dihydrocarvon (**3b**)^[16]

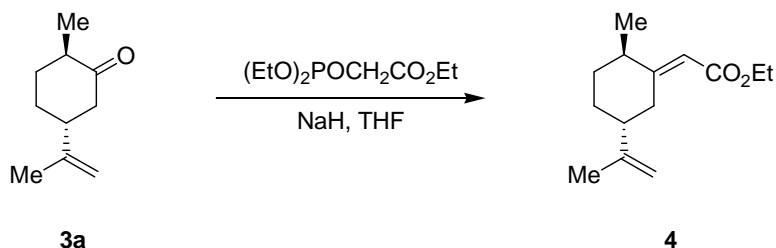


16.5 g (305.5 mmol, 2.5 eq) Natriummethanolat wurden in 93 ml Methanol ($c = 3.3 \text{ mol/l}$) gelöst und 20.0 ml (122.2 mmol, 1.0 eq, 76%-*trans*) Dihydrocarvon (**3b**) in 26 ml Methanol ($c = 4.7 \text{ mol/l}$) zutropft. Die Mischung wurde 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml Diethylether gelöst, dann wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch 17.7 g (116.2 mmol, 86%, 82%-*trans*) *trans*-Dihydrocarvon (**3a**) als farblose Flüssigkeit isoliert wurden.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}) = 152.23 \text{ g/mol}$.

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 8.85 \text{ min}$; $m/z [\%] = 95.0 (22), 81.0 (24), 67.0 (100)$.

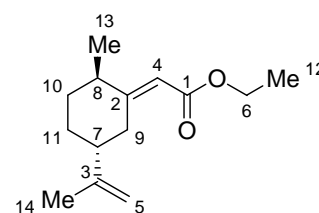
Synthese von Ethyl[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexylden]-acetat (**4**)^[16]



3.7 g (91.5 mmol, 1.5 eq) Natriumhydrid (60% auf Parafin) wurden in 71 ml THF ($c = 1.3 \text{ mol/l}$) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 20.6 ml (103.7 mmol, 1.7 eq) Triethylphosphonoacetat in 14 ml THF ($c = 7.5 \text{ mol/l}$) zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 10.0 ml (61.0 mmol, 1.0 eq) Dihydrocarvon (**3a**) in 9 ml THF ($c = 6.6 \text{ mol/l}$) bei 0°C zugetropft und die Mischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch FSC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (19:1), $R_f = 0.40$, aufgereinigt, wodurch 12.9 g (58.0 mmol, 95%) Ethyl[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexylden]-acetat (**4**) gelbe Flüssigkeit isoliert wurden.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2) = 222.32 \text{ g/mol}$.

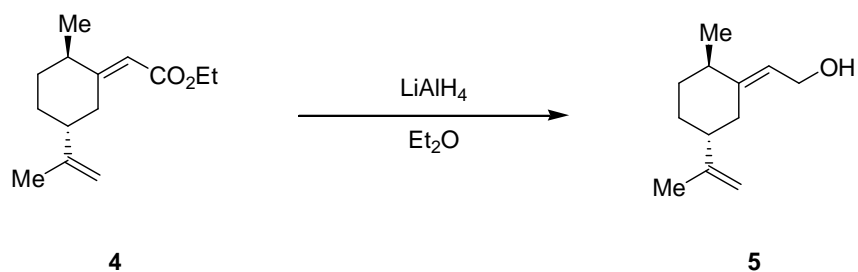
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 5.53 (s, 1x H an C-4), 4.67 (m, 2x H an C-5), 4.08 (m, 2x H C-6), 2.29 – 1.63 (m, 8x H an C-7 – C-11), 1.68 (s, 3x H an C-14), 1.22 (m, 3x H an C-12), 1.09 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3x H an C-13).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ [ppm] = 172.0 (C-1), 166.4 (C-2), 149.1 (C-3), 110.5 (C-4), 108.9 (C-5), 59.4 (C-6), 47.2 (C-7), 43.7 (C-8), 41.4 (C-9), 38.1 (C-10), 32.5 (C-11), 20.6 (C-12), 18.3 (C-13), 14.3 (C-14).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 11.60$ min; m/z [%] = 222.1 (19), 193.1 (23), 179.1 (95), 177.1 (23), 176.1 (56), 161.1 (22), 151.1 (35), 149.1 (23), 148.2 (39), 147.2 (26), 133.1 (59), 121.1 (29), 119.1 (48), 109.1 (25) 107.1 (60), 105.1 (100), 93.1 (66), 91.1 (76), 79.1 (62), 77.1 (31), 67.1 (28), 65 (20).

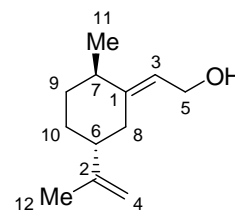
Synthese von 2-[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-ethanol **(5)**^[16,81]



6.6 g (172.6 mmol, 2.0 eq) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 173 ml Diethylether ($c = 1$ mol/l) suspendiert und 19.2 g (86.3 mmol, 1.0 eq) Ethyl[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-acetat (**4**) in 35 ml Ether ($c = 2.5$ mol/l) zugetropft, danach wurde eine Stunde refluxiert. Im Anschluss wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit so viel Wasser versetzt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr beobachtet werden konnte. Dann wurde so viel Schwefelsäure ($c = 2.5$ mol/l) zugegeben, bis der ausgefallene Niederschlag wieder gelöst war. Danach wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen jeweils mit 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch FSC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.45$, aufgereinigt, wodurch 14.3 g (79.4 mmol, 92%) 2-[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-ethanol (**5**) als farblose Flüssigkeit isoliert wurden.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}) = 180.29$ g/mol.

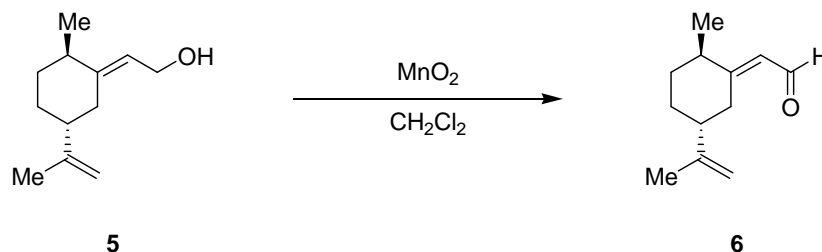
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 5.26 (t, $J = 6.7$ Hz, 1x H an C-3), 4.65 (m, 2x H an C-4), 4.12 (m, 2x H C-5), 2.64 (m, 2x H an C-9), 2.00 – 1.46 (m, 6x H an C-6, C-7, C-8, C-10), 1.67 (s, 3x H an C-11), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3x H an C-12).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ [ppm] = 149.7 (C-1), 146.3 (C-2), 118.3 (C-3), 108.6 (C-4), 58.5 (C-5), 46.8 (C-6), 37.8 (C-7), 36.6 (C-8), 34.6 (C-9), 31.9 (C-10), 20.7 (C-11), 18.0 (C-12).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 10.80$ min; m/z [%] = 147.2 (26), 119.1 (66), 107.1 (23), 105.1 (69), 93.1 (46), 91.1 (100), 81.1 (22), 79.1 (85), 77.1 (60), 67.1 (39), 65.1 (21).

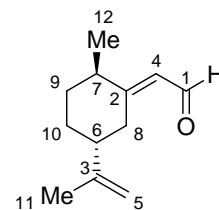
Synthese von 2-[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-ethanal (6)^[16,82]



11.7 g (64.9 mmol, 1.0 eq) 2-[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-ethanol (**5**) wurden in 65 ml Dichlormethan ($c = 1.0$ mol/l) gelöst und 84.6 g (973.4 mmol, 15.0 eq) Mangandioxid (elektrolytisch abgeschieden) zugegeben. Nach 64 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde das Mangandioxid über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch FSC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (5:1), $R_f = 0.48$, aufgereinigt, wodurch 6.9 g (38.9 mmol, 60%) 2-[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyliden]-ethanal (**6**) als gelbe Flüssigkeit isoliert wurden.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}) = 178.27$ g/mol.

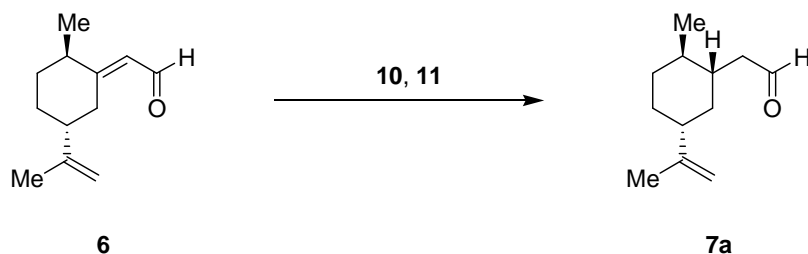
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 9.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1x H an C-1), 5.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2x H an C-5), 4.68 (s, 1x H C-4), 3.37 (m, 1x H an C-9), 2.15 (m, 1x H an C-7), 2.04 (m, 1x H an C-6), 1.94 (m, 1x H an C-8), 1.90 (m, 1x H an C-9), 1.79 (m, 1x H an C-10), 1.67 (s, 3x H an C-11), 1.42 (ddd, $J = 3.9, 13.0, 25.3$ Hz, 1x H an C-10), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3x H an C-12).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ [ppm] = 190.6 (C-1), 170.2 (C-2), 148.3 (C-3), 122.6 (C-4), 109.4 (C-5), 47.5 (C-6), 39.4 (C-7), 36.4 (C-8), 35.0 (C-9), 31.4 (C-10), 20.5 (C-11), 17.4 (C-12).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 10.92$ min; m/z [%] = 178.2 (54), 163.1 (20), 145.1 (29), 135.2 (40), 121.1 (44), 119.1 (41), 117.1 (40), 115.1 (53), 107.1 (71), 105.1 (53), 95.1 (31), 93.1 (67), 91.1 (100), 81.1 (27), 79.1 (79), 77.1 (67), 67.2 (52), 65.1 (33), 53.1 (20), 51.1 (24).

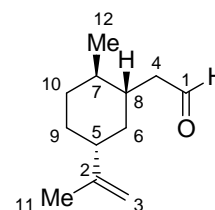
Synthese von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (**7a**)



3.5 g (19.6 mmol, 1.0 eq) 2-[(2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexylidene]-ethanal (**6**) wurden in 98 ml Chloroform ($c = 0.2$ mol/l) gelöst und die Lösung auf -30 °C gekühlt. Dann wurden 1.1 g (3.9 mmol, 0.2 eq) (*rac*)-2-(*t*-Butyl)-3-methyl-4-imidazolidinontrifluoracetat (**10**) und 6.0 g (23.6 mmol, 1.2 eq) Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat (**11**) zugegeben und 18 Stunden bei -30 °C gerührt. Im Anschluss wurden 100 ml Diethylether zugegeben und über Kieselgel filtriert, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch FSC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (5:1), $R_f = 0.56$, aufgereinigt, wodurch 2.8 g (15.5 mmol, 79%) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (**7a**) als gelbe Flüssigkeit isoliert wurden.

$M(C_{12}H_{20}O) = 180.29 \text{ g/mol}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 9.69 (dd, $J = 2.6, 1.3 \text{ Hz}$, 1x H an C-1), 4.60 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2x H an C-3), 2.40 (dd, $J = 15.6, 4.6 \text{ Hz}$, 1x H an C-4), 2.34 (m, 1x H C-8), 2.28 (ddd, $J = 15.6, 8.5, 2.7 \text{ Hz}$, 1x H an C-4), 1.69 – 1.67 (m, 1x H an C-9), 1.64 (m, 1x H an C-7), 1.61 (s, 3x H an C-11), 1.58 (m, 1x H an C-6), 1.46 – 1.37 (m, 1x H an C-6, 2x H an C-10), 1.08 (dd, $J = 12.6, 3.1 \text{ Hz}$, 1x H an C-9), 0.79 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3x H an C-12).

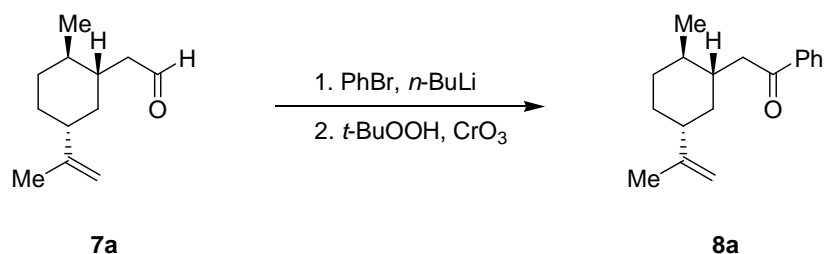


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ [ppm] = 203.0 (C-1), 149.7 (C-2), 108.5 (C-3), 41.6 (C-4), 38.5 (C-5), 36.1 (C-6), 34.5 (C-7), 33.4 (C-8), 31.3 (C-9), 29.4 (C-10), 20.9 (C-11), 19.6 (C-12).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 10.22 \text{ min}$; m/z [%] = 136.1 (68), 121.1 (89), 119.1 (23), 107.1 (45), 105.1 (26), 95.1 (20), 93.1 (100), 92.1 (24), 91.1 (49), 81.1 (27), 79.1 (81), 77.1 (44), 67.2 (63).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2921 (w), 2857 (w), 1724 (vs), 1643 (w), 1597 (w), 1448 (m), 1372 (m), 1284 (m), 1230 (s), 1044 (m), 805 (m), 773 (m).

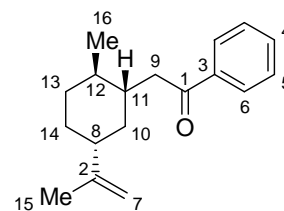
Synthese von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenylethanon (**8a**)^[18,19]



1.8 ml (16.6 mmol, 1.5 eq) Brombenzol wurden in 15.8 ml Diethylether ($c = 1.0 \text{ mol/l}$) gelöst, auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 5.3 ml (13.3 mmol, 1.2 eq) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan ($c = 2.5 \text{ mol/l}$) zugetropft. Es wurde 10 Minuten bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann 20 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurde erneut auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, 2.0 g (11.1 mmol, 1.0 eq) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methyl-cyclohexyl]ethanal (**7a**) in 7.4 ml Ether ($c = 1.5 \text{ mol/l}$) zugetropft und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Zwischenprodukt wurde zu einer Lösung von 56 mg (555 μmol , 0.05 eq) Chromtrioxid und 9.1 ml (66.6 mmol, 6.0 eq) *t*-Butylperoxid (70%) in 56 ml Dichlormethan (0.01 mol/l) gegeben und 2 Stunden gerührt. Im Anschluss wurde so viel gesättigte Natriumsulfatlösung zugesetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit 60 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch FSC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.20$, aufgereinigt, wodurch 712 mg (2.8 mmol, 25%) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenylethanon (**8a**) als leicht gelbe Flüssigkeit isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}) = 256.38 \text{ g/mol}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 600 MHz): δ [ppm] = 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1x H an C-6), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1x H an C-4), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1x H an C-5), 4.66 (s, 2x H C-7), 3.03 (dd, $J = 16.0, 4.5$ Hz, 1x H an C-9), 2.91 (dd, $J = 15.9, 9.4$ Hz, 2x H an C-10), 2.52 (m, 2x H an C-11 und C-12), 2.11 (t, $J = 11.5$ Hz, 1x H an C-8), 1.79 – 1.70 (m, 3x H an C-9, C-10, C-13), 1.67 (s, 3x H an C-15), 1.55 (m, 1x H an C-14), 1.31 – 1.25 (m, 2x H an C-13 und C-14), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3x H an C-16).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 150 MHz): δ [ppm] = 201.1 (C-1), 151.0 (C-2), 138.2 (C-3), 133.3 (C-4), 129.1 (C-5), 128.6 (C-6), 108.6 (C-7), 39.3 (C-8), 36.3 (C-9), 36.2 (C-10), 35.7 (C-11), 35.6 (C-12), 32.1 (C-13), 30.2 (C-14), 21.2 (C-15), 20.0 (C-16).

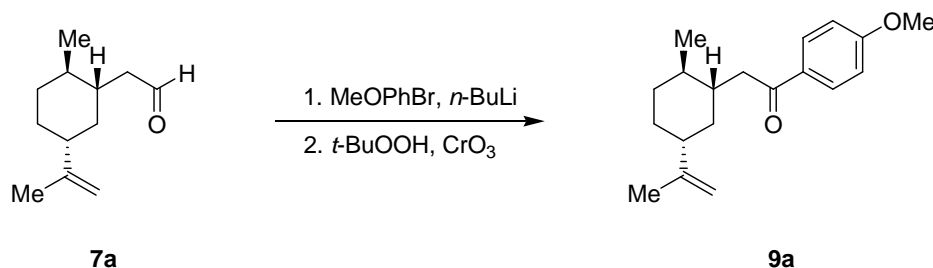
MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 13.96$ min; m/z [%] = 105.0 (62), 93.0 (32), 79.0 (34), 77.0 (100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2919 (w), 2852 (w), 1682 (s), 1643 (w), 1597 (w), 1448 (m), 1373 (w), 1209 (m), 1159 (m), 1108 (m), 1014 (m), 885 (m), 752 (s), 690 (s), 654 (m).

HR-MS (ESI):

Quasimolekül-Ion	Theoretische Masse	Ermittelte Masse	Massenabweichung
$[\text{M}+\text{H}]^+$	257.1899919 amu	257.19033 amu	+1.30 ppm
$[\text{M}+\text{Na}]^+$	279.1719366 amu	279.17235 amu	+1.47 ppm

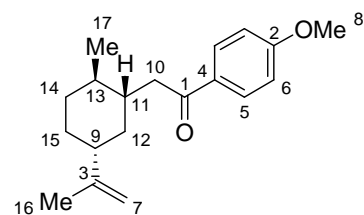
Synthese von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethanon (**9a**)^[18,19]



2.1 ml (16.6 mmol, 1.5 eq) *p*-Bromanisol wurden in 15.8 ml Diethylether ($c = 1.0 \text{ mol/l}$) gelöst, auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 5.3 ml (13.3 mmol, 1.2 eq) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan ($c = 2.5 \text{ mol/l}$) zugegeben. Es wurde 10 Minuten bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann 20 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurde erneut auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, 2.0 g (11.1 mmol, 1.0 eq) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methyl-cyclohexyl]ethanal (**7a**) in 7.4 ml Ether ($c = 1.5 \text{ mol/l}$) zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurden 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Zwischenprodukt wurde zu einer Lösung von 56 mg (555 μmol , 0.05 eq) Chromtrioxid und 9.1 ml (66.6 mmol, 6.0 eq) *t*-Butylperoxid (70%) in 56 ml Dichlormethan (0.01 mol/l) gegeben und 2 Stunden gerührt. Im Anschluss wurde so viel gesättigte Natriumsulfatlösung zugesetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit 60 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch FSC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.22$, aufgereinigt, wodurch 1.3 g (4.6 mmol, 42%) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethanon (**9a**) als leicht gelbe Flüssigkeit isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}) = 286.41 \text{ g/mol}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 600 MHz): δ [ppm] = 7.96 (m, 2x H an C-5), 6.96 (m, 2x H an C-6), 4.67 (m, 2x H C-7), 3.86 (s, 3x H C-8), 2.88 – 2.75 (m, 1x H an C-10), 2.64 – 2.50 (m, 1x H an C-10), 2.13 – 1.13 (m, 1x H an C-9, 1x H an C-11, 2x H an C-12, 1x H an C-13, 2x H an C-14, 2x H an C-15), 1.67 (s, 3x H an C-16), 0.94 (m, 3x H an C-17).

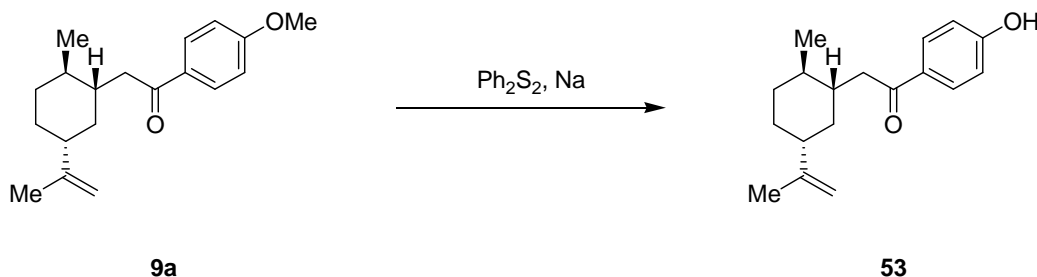


$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 150 MHz): δ [ppm] = 199.5 (C-1), 163.9 (C-2), 151.0 (C-3), 131.2 (C-4), 130.8 (C-5), 114.2 (C-6), 108.6 (C-7), 56.0 (C-8), 45.8 (C-9), 43.7 (C-10), 38.0 (C-11), 36.3 (C-12), 35.6 (C-13), 32.1 (C-14), 30.2 (C-15), 21.3 (C-16), 20.0 (C-17).

MS (EtOAc, ED): τ_R = 15.27 min; m/z [%] = 150.1 (35), 136.1 (22), 135.1 (100), 121.1 (20), 92.1 (25), 79.1 (20), 77.1 (50).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2927 (w), 1656 (vs), 1614 (m), 1597 (w), 1442 (m), 1371 (w), 1254 (s), 1158 (w), 1110 (m), 1024 (m), 869 (m), 756 (s), 685 (s).

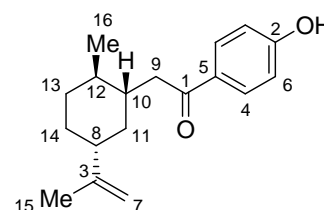
Synthese von 2-[(1R,2R,5R)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-ethanon (**53**)^[20]



129 mg (0.6 mmol, 0.6 eq) Diphenyldisulfid wurden in 0.8 ml NMP ($c = 0.75 \text{ mol/l}$) gelöst und 36 mg (1.6 mmol, 1.6 eq) Natrium zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten refluxiert, dann wurden 281 mg (1.0 mmol, 1 eq) 2-[(1R,2R,5R)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethanon (**9a**) in 1.2 ml NMP ($c = 0.85 \text{ mol/l}$) zugegeben und 30 Minuten refluxiert. Nach dem Abkühlen wurden 25 ml Natronlauge ($c = 1.25 \text{ mol/l}$) und 20 ml Diethylether zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 20 ml Ether extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit Salzsäure ($c = 6.0 \text{ mol/l}$) angesäuert, dreimal mit 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 60 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch FSC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.11$, aufgereinigt, wodurch 230 mg (0.8 mmol, 84%) 2-[(1R,2R,5R)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-ethanon (**53**) isoliert wurden.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2) = 272.38 \text{ g/mol}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.50 (s, b, 1x H von OH-Gruppe) 7.96 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2x H an C-4), 7.02 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2x H an C-6), 1.94 (q, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1x H C-8), 3.27 (dd, $J = 15.3$, 3.3 Hz, 1x H C-9), 2.66 (dd, $J = 15.3$, 9.2 Hz, 1x H an C-9), 2.51 (m, 1x H an C-10), 1.70 (m, 1x H an C-11), 1.77 (m, 1x H an C-

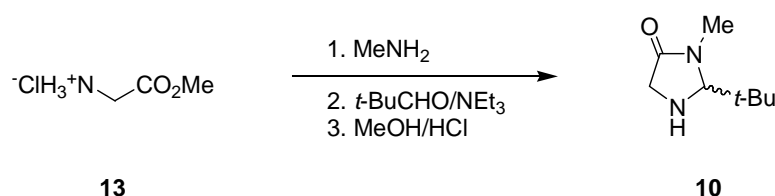


11), 3.05 – 2.89 (m, 1x H an C-12), 1.55 (m, 1x H an C-13), 1.30 (m, 1x H an C-13), 1.45 (m, 2x H an C-14), 1.65 (s, 3x H an C-15), 0.96 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3x H an C-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2 , 100 MHz): δ [ppm] = 202.7 (C-1), 162.3 (C-2), 150.9 (C-3), 131.7 (C-4), 130.3 (C-5), 116.2 (C-6), 108.8 (C-7), 45.7 (C-8), 44.0 (C-9), 38.1 (C-10), 36.0 (C-11), 35.7 (C-12), 30.2 (C-13), 27.6 (C-14), 21.3 (C-15), 20.0 (C-16).

MS (EtOAc, EI): τ_{R} = 15.63 min; m/z [%] = 136.1 (39), 121.1 (100), 93.1 (40), 79.1 (20), 65.1 (35).

Synthese von (*rac*)-2-*t*-Butyl-3-methylimidazolidin-4-on (**10**)^[39]

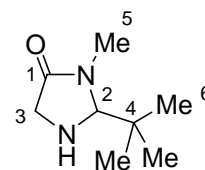


Zu 57.5 ml (460.3 mmol, 3.0 eq) Methylamin in Ethanol ($c = 8.0$ mol/l) wurden bei 0 °C 19.3 g (153.5 mmol, 1.0 eq) Glycinmethylesterhydrochlorid (**13**) gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, dreimal 50 ml Dichlormethan zugegeben und im Vakuum wieder entfernt. Schließlich wurde in 230 ml DCM suspendiert, 25.0 ml (230.2 mmol, 1.5 eq) Pivalaldehyd und 31.9 ml (230.2 mmol, 1.5 eq) Triethylamin zugegeben und 15 Stunden an einem inversen Wasserabscheider erhitzt. Danach wurde über eine Glasfritte filtriert, der Filtrerrückstand mit 150 ml Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wurde in 50 ml Methanol gelöst, bei 0 °C 100 ml gesättigte methanolische Salzsäure zugegeben, 0.5 Stunden bei 0 °C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 120 ml DCM suspendiert, bei 0 °C mit 120 ml Natronlauge ($c = 3$ mol/l) versetzt, die wässrige Phase nach 30 Minuten rühren bei Raumtemperatur abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 11.3 g (72.3 mmol, 47%) (*rac*)-2-*t*-Butyl-3-methylimidazolidin-4-on (**10**) als gelbes Öl erhalten, welches bei -23 °C kristallisierte.

$M(\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}) = 156.23$ g/mol.

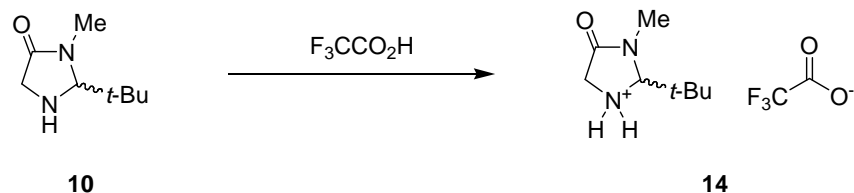
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 4.02 (s, 1x H an C-2), 3.35 (m, 2x H an C-3), 3.28 (s, 3x H C-5), 2.04 (b, 1x H an N), 0.87 (s, 9x H an C-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ [ppm] = 174.7 (C-1), 85.0 (C-2), 49.1 (C-3), 37.5 (C-4), 31.0 (C-5), 25.5 (C-6).



MS (EtOAc, EI): τ_R = 9.08 min; m/z [%] = 99.0 (70), 98.0 (28), 84.0 (22), 73.0 (100), 72.0 (37), 69.0 (22), 56.0 (24).

Synthese von (*rac*)-2-*t*-Butyl-3-methyl-4-imidazolidinontrifluoracetat (**14**)^[41]



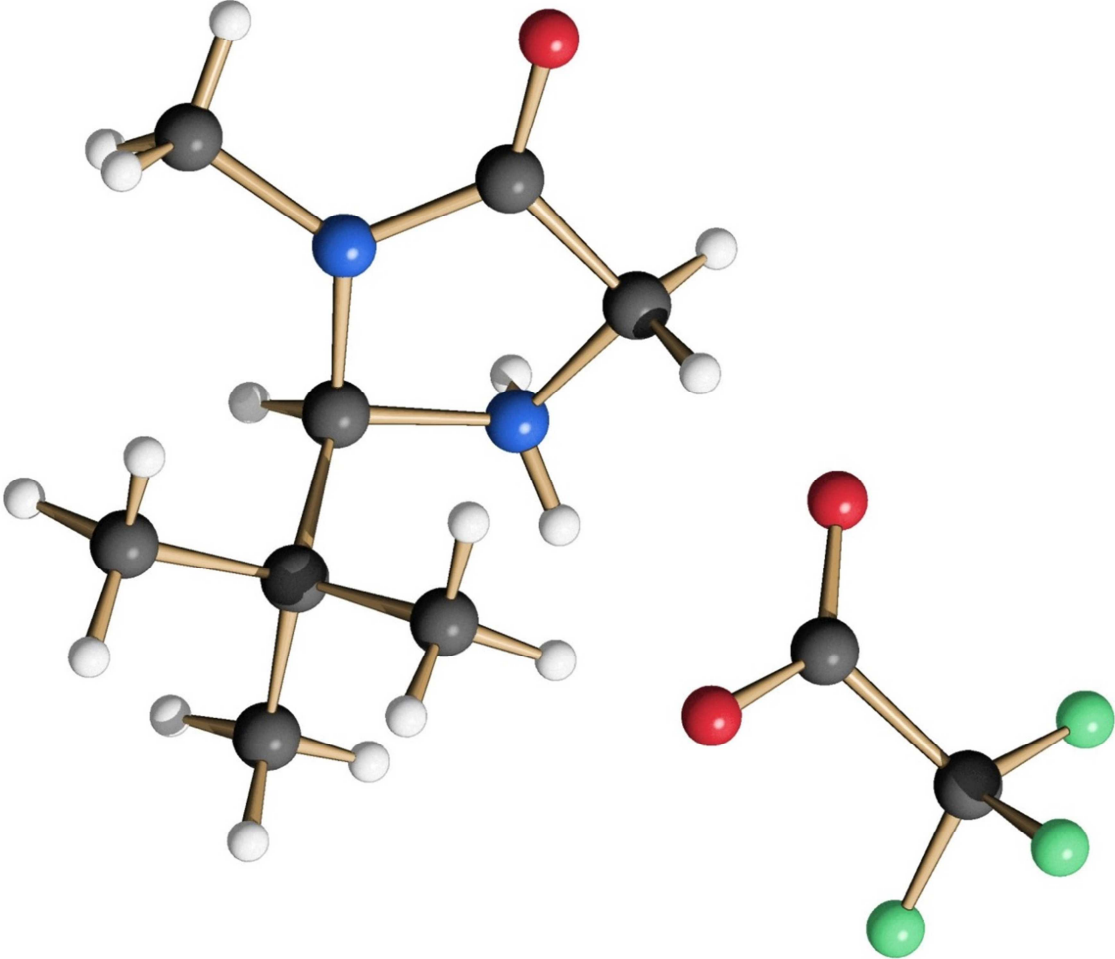
11.3 g (72.3 mmol, 1.0 eq) (*rac*)-2-*t*-Butyl-3-methylimidazolidin-4-on (**10**) wurden in 482 ml Diethylether ($c = 0.15 \text{ mol/l}$) gelöst, auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 5.7 ml (72.3 mmol, 1.0 eq) Trifluoressigsäure zugetropft. Nach 15 Minuten rühren bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ wurden 40 ml Toluol zugesetzt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wurde in möglichst wenig heißem Ethanol gelöst, 400 ml *n*-Hexan zugegeben (wenn ein Zweiphasensystem entsteht, noch etwas Ethanol zusetzen) und bei $-23 \text{ }^\circ\text{C}$ kristallisiert. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit kaltem Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 15.8 g (58.5 mmol, 81%) (*rac*)-2-*t*-Butyl-3-methyl-4-imidazolidinontrifluoracetat (**14**) als farblose Kristalle isoliert.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3) = 270.25 \text{ g/mol}$.

Elementaranalyse:

	C [%]	H [%]	N [%]
berechnet	44.44	6.34	10.37
gemessen	44.00	6.07	10.36

Kristallstruktur:

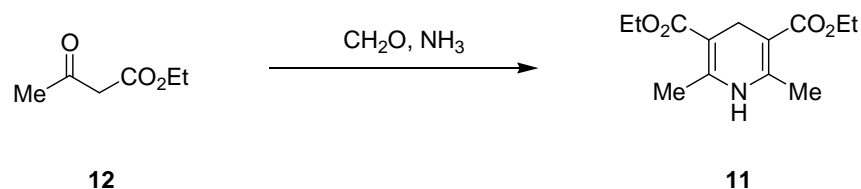


Kristallstrukturdaten:

Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal System	triclinic	
Space Group	P-1	
Unit Cell Dimensions	a = 6.0351(2) Å	$\alpha = 83.245(2)$ deg.
	b = 9.8569(4) Å	$\beta = 81.930(2)$ deg.
	c = 11.0449(5) Å	$\gamma = 86.018(2)$ deg.
Volume	645.07(4) Å ³	
Z	2	
Calculated Density	1.391 mg/m ³	
Absorption Coefficient	0.129 mm ⁻¹	
F(000)	284	
Crystal Size	0.30 x 0.20 x 0.10 mm	
Theta Range for Data Collection	1.87 to 27.00 deg.	
Limiting indices	$-7 \leq h \leq 7, -12 \leq k \leq 12, -14 \leq l \leq 9$	
Reflections collected / unique	3892 / 2811 [R(int) = 0.0135]	
Reflection observed [I > 2 σ (I)]	2351	
Completeness to theta = 25.00	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2811 / 0 / 231	
Goodness-of-fit on F ²	1.056	
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0412, wR2 = 0.1303	
R indices (all data)	R1 = 0.0507, wR2 = 0.1373	
Largest diff. peak and hole	0.559 and -0.563 e.Å ⁻³	

Synthese von Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat

(11)^[40]

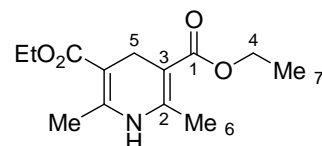


Zu 17.0 ml (197.9 mmol, 1.0 eq) Formaldehydlösung ($c = 11.7 \text{ mol/l}$) wurden 50.0 ml (395.8 mmol, 2.0 eq) Acetessigester (**12**), 63.0 ml (989.3 mmol, 5.0 eq) Ammoniaklösung ($c = 15.7 \text{ mol/l}$) und 20 ml Ethanol gegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten refluxiert, dann wurde 2 Stunden auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, abfiltriert, mit 40 ml kaltem Ethanol gewaschen, in der Siedehitze aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum über Paraffin getrocknet. Es wurden 17.5 g (69.1 mmol, 35%) Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat (**11**) als gelber Feststoff isoliert.

$M(\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4) = 253.29 \text{ g/mol}$.

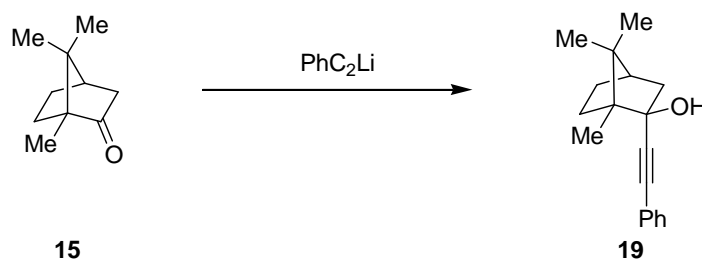
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 5.40 (b, 1x H an N), 4.15 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 4x H an C-4), 3.24 (s, 2x H C-5), 2.17 (s, 6x H C-6), 1.26 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6x H an C-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ [ppm] = 168.2 (C-1), 145.1 (C-2), 99.6 (C-3), 59.8 (C-4), 24.9 (C-5), 19.2 (C-6), 14.6 (C-7).



MS (Et_2O , EI): $\tau_{\text{R}} = 14.01 \text{ min}$; m/z [%] = 224.2 (100), 208.2 (26), 206.2 (56), 205.2 (29), 196.1 (84), 179.1 (25), 178.1 (55), 151.2 (52), 150.1 (41), 106.1 (24), 61.1 (20).

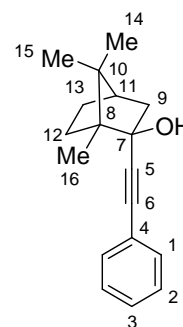
Synthese von 2-Phenylethynylisoborneol (**19**)^[15]



5.0 g (32.9 mmol, 1.0 eq) (*R*)-Campher (**15**) wurden in 66 ml THF ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) gelöst und unter Eiskühlung 33.0 ml (32.9 mmol, 1.0 eq) Lithiumphenylacetylid in THF ($c = 1.0 \text{ mol/l}$) zutropft. Das Eisbad wurde auftauen gelassen und weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 100 ml Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 50 ml *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch 7.9 g (31.1 mmol, 94%) 2-Phenylethynylisoborneol (**19**) erhalten wurden.

$M (\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}) = 254.37 \text{ g/mol}$.

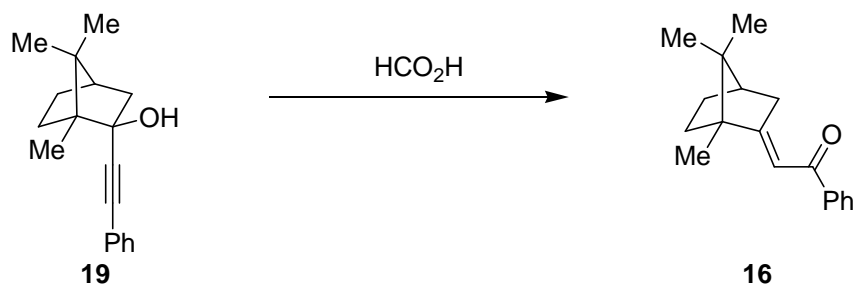
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 500 MHz): δ [ppm] = 7.46 (m, 2x H an C-1), 7.38 (m, 2x H an C-2, 1x H an C-3), 2.30 (m, 1x H an C-9), 2.03 (ddd, $J = 13.1, 9.4, 3.6 \text{ Hz}$, 1x H an C-12), 1.80 (m, 1x H an C-9, 1x H an C-11, 1x H an C-13), 1.57 (ddd, $J = 13.1, 12.0, 5.0 \text{ Hz}$, 1x H an C-12), 1.22 (m, 1x H an C-13), 1.15 (s, 3x H an C-15), 1.04 (s, 3x H an C-16), 0.94 (s, 3x H an C-14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 125 MHz): δ [ppm] = 132.1 (C-1), 129.2 (C-2), 128.8 (C-3), 124.4 (C-4), 94.8 (C-5), 83.5 (C-6), 78.2 (C-7), 54.3 (C-8), 49.3 (C-9), 48.5 (C-10), 46.1 (C-11), 33.1 (C-12), 27.5 (C-13), 21.7 (C-14), 21.4 (C-15), 11.0 (C-16).

MS (EtOAc, EI): m/z [%] = 145.0 (51), 144.0 (100), 129.0 (39), 128.0 (21), 115.0 (43), 95.0 (51).

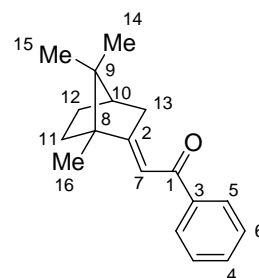
Synthese von 2-Benzoylmethylenbornan (**16**)^[15,85]



Zu 7.7 g (30.3 mmol, 1.0 eq) 2-Phenylethynylisoborneol (**19**) wurden 25 ml Ameisensäure (85%) gegeben und 22 Stunden refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde mit gesättigter Ammoniumcarbonatlösung neutralisiert und im Anschluss dreimal mit 50 ml *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 7.6 g (29.9 mmol, 96%) 2-Benzoylmethylenbornan (**16**) erhalten.

M (C₁₈H₂₂O) = 254.37 g/mol.

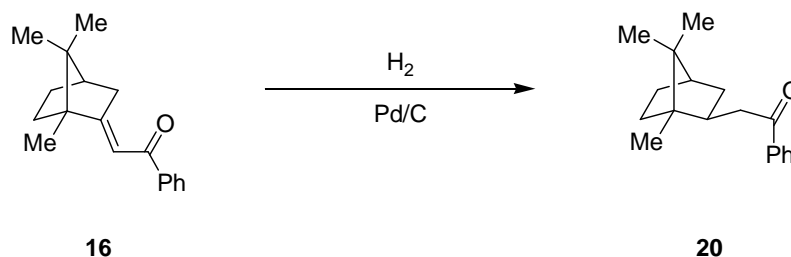
¹H-NMR DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] = 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 2x H an C-6), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1x H an C-4), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2x H an C-5), 6.80 (s, 1x H an C-7), 2.86 (d, J = 19.2 Hz, 1x H an C-11), 2.45 (d, J = 20.8 Hz, 1x H an C-11), 1.81 (s, 1x H an C-10), 1.74 – 1.66 (m, 1x H an C-12, 1x H an C-13), 1.18 – 1.12 (m, 1x H an C-12, 1x H an C-13), 1.01 (s, 3x H an C-16), 0.86 (s, 3x H an C-15), 0.65 (s, 3x H an C-14).



¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ [ppm] = 189.3 (C-1), 176.1 (C-2), 138.9 (C-3), 132.2 (C-4), 128.5 (C-5), 127.7 (C-6), 111.2 (C-7), 53.7 (C-8), 47.8 (C-9), 43.8 (C-10), 39.2 (C-11), 33.7 (C-12), 26.8 (C-13), 19.3 (C-14), 18.6 (C-15), 12.3 (C-16).

MS (EtOAc, EI): m/z [%] = 254.0 (77), 239.0 (41), 226.0 (35), 212.0 (30), 211.0 (100), 105.0 (63), 77.0 (29).

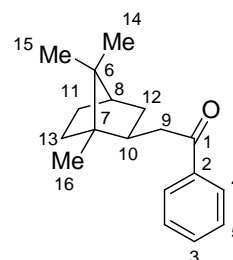
Synthese von 2-Phenacylcamphan (**20**)^[81]



1.0 g (3.9 mmol, 1.0 eq) 2-Benzoylmethylenbornan (**16**) wurden in 10 ml Ethylacetat ($c = 0.4 \text{ mol/l}$) gelöst und 21 mg (0.2 mmol, 0.05 eq) Palladium auf Aktivkohle zugesetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden bei 8 bar hydriert. Danach wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.0 g (3.9 mmol, 99%) 2-Phenacylcamphan (**20**) erhalten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}) = 256.38 \text{ g/mol}$.

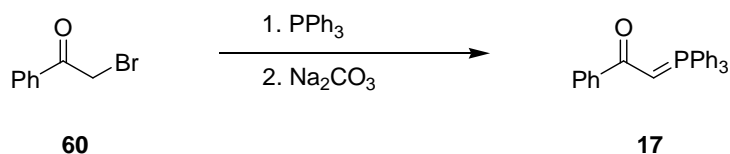
¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ [ppm] = 8.00 (dd, $J = 17.3 \text{ Hz}, 7.9 \text{ Hz}$, 2x H an C-5), 7.58 (m, 1x H an C-3), 7.49 (m, 2x H an C-4), 3.24 (dd, $J = 16.5 \text{ Hz}, 5.0 \text{ Hz}$, 1x H an C-9), 2.92 (m, 1x H an C-9, 1x H an C-12), 2.26 (m, 1x H an C-10), 1.73 (m, 1x H an C-8, 1x H an C-13), 1.63 (m, 1x H an C-11), 1.57 (m, 1x H an C-12), 1.28 (m, 1x H an C-13), 1.25 (m, 1x H an C-11), 1.01 (s, 3x H an C-15), 0.92 (s, 3x H an C-16), 0.90 (s, 3x H an C-14).



¹³C-NMR (CD₃CN, 125 MHz): δ [ppm] = 200.4 (C-1), 137.2 (C-2), 132.7 (C-3), 128.4 (C-4), 127.9 (C-5), 47.5 (C-6), 46.9 (C-7), 45.3 (C-8), 43.3 (C-9), 42.3 (C-10), 39.9 (C-11), 36.9 (C-12), 27.1 (C-13), 20.7 (C-14), 20.6 (C-15), 13.1 (C-16).

MS (EtOAc, EI): m/z [%] = 136.0 (39), 134.0 (21), 105.0 (100), 95.0 (30), 77.0 (32).

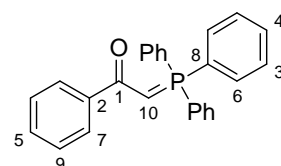
Synthese von Phenacyldiethylphosphonat (**17**)^[13]



32.9 g (125.6 mmol, 1.0 eq) Triphenylphosphin wurden in 150 ml Chloroform gelöst, 25.0 g (125.6 mmol, 1.0 eq) Bromoacetophenon (**60**) zugegeben und die Mischung vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Lösung in 500 ml Diethylether gegeben, der ausgefallene farblose Feststoff abfiltriert und der Filtrückstand in 1000 ml Natriumcarbonatlösung ($c = 1.0 \text{ mol/l}$) gegeben. Nach 15 Stunden rühren wurde abfiltriert und der Filtrückstand über Phosphor(V)oxid im Vakuum getrocknet, wodurch 40.8 g (107.3 mmol, 85%) Phenylacylidetriphenylphosphoran (**17**) erhalten wurden.

M ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{OP}$): 380.42 g/mol.

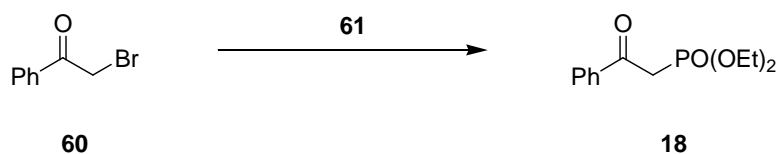
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] = 7.88 (m, 2x H an C-9), 7.67 (m, 3x H an C-4, 6x H an C-6), 7.57 (6x H an C-3), 7.36 (m, 1x H an C-5, 2x H an C-7), 4.50 (s, 1x H an C-10).



¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ [ppm] = 182.9 (C-1), 140.7 (C-2), 132.6, (C-3), 132.1 (C-4), 129.1 (C-5), 128.8 (C-6), 127.5 (C-7), 126.6 (C-8), 126.4 (C-9), 48.5 (C-10).

³¹P-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ [ppm] = 16.0 (1x P).

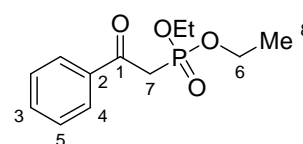
Synthese von Phenacyldiethylphosphonat (**18**)^[14]



4.4 ml (25.1 mmol, 1.0 eq) Triethylphosphit (**61**) wurden auf 90 °C erhitzt. Dann wurden innerhalb von 2 Minuten 5.0 g (25.1 mmol, 1.0 eq) Bromacetophenon (**60**) zugegeben und die Temperatur für weitere 15 Minuten gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das entstandene Bromethan im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in 150 ml Kalilauge ($c = 0.25 \text{ mol/l}$) gegeben und die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Petrolether/Dichlormethan (19:1) extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen und die wässrige Phase mit Salzsäure ($c = 12 \text{ mol/l}$) auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und erneut zweimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch 2.4 g (9.4 mmol, 37%) Phenacyldiethylphosphonat (**18**) erhalten wurden.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}) = 256.23 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ [ppm] = 8.06 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2x H an C-4), 7.59 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1x H an C-3), 7.48 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2x H an C-5), 4.15 (m, 4x H an C-6), 3.73 (d, $J = 22.6 \text{ Hz}$, 2x H an C-7), 1.28 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6x H an C-8).



¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ [ppm] = 190.7 (C-1), 135.4 (C-2), 132.4 (C-3), 127.9 (C-4), 127.4 (C-5), 61.3 (C-6), 37.1 (C-7), 15.1 (C-8).

³¹P-NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 19.9 (1x P).

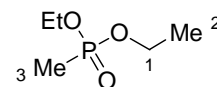
MS (EtOAc, EI): m/z [%] = 146.0 (68), 123.0 (27), 120.0 (53), 106.0 (26), 105.0 (100), 91.0 (25), 78.0 (20), 77.0 (99), 51.0 (24).

Synthese von Diethylmethylphosphonat (23)^[42]

17.4 ml (100.0 mmol, 1.0 eq) Triethylphosphit (**61**) und 11.3 ml (180.0 mmol, 1.8 eq) Iodmethan wurden mit einem Synthesemikrowellenofen innerhalb von fünf Minuten bei einer Leistung von 50 W auf 120 °C erhitzt und diese Temperatur für weitere fünf Minuten gehalten. Im Anschluss wurde überschüssiges Iodmethan und entstandenes Iodethan im Vakuum entfernt, wodurch 14.9 g (97.9 mmol, 98%) Diethylmethylphosphonat (**23**) erhalten wurden.

M (C₅H₁₃O₃P) = 152.13 g/mol.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ [ppm] = 3.65 – 3.53 (m, 4x H an C-1), 0.97 (d, J = 17.5 Hz, 3x H an C-3), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 6x H an C-2).

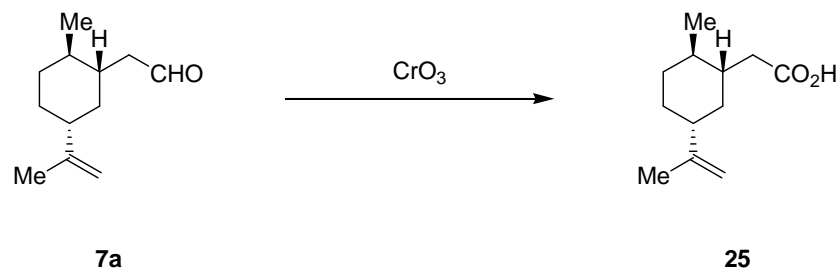


¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ [ppm] = 60.3 (C-1), 15.4 (C-2), 10.1 (C-3).

³¹P-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ [ppm] = 31.2 (1x P).

MS (EtOAc, EI): m/z [%] = 125.0 (86), 108.0 (24), 107.0 (24), 97.0 (100), 80.0 (35), 79.0 (89).

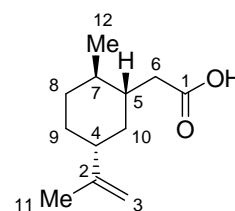
Synthese von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-essigsäure (25)^[81]



500 mg (2.8 mmol, 1.0 eq) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (**7a**) wurden in 5.6 ml Aceton ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) gelöst und 333 mg (3.3 mmol, 1.2 eq) Chromtrioxid in 4.8 ml Schwefelsäure ($c_{\text{H}_2\text{SO}_4} = 4.0 \text{ mol/l}$, $c_{\text{CrO}_3} = 0.7 \text{ mol/l}$) hinzugegeben. Nach 2 Stunden wurden 20 ml Wasser zugegeben, dreimal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (1:3), $R_f = 0.66$, aufgereinigt, wodurch 298 mg (1.5 mmol, 54%) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-essigsäure (**25**) isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2) = 196.29 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 11.58 (b, 1x COOH), 4.68 (s, 2x H an C-3), 2.42 – 1.02 (m, 1x H an C-4, 1x H an C-5, 2x H an C-6, 1x H an C-7, 2x H an C-8, 2x an C-9, 2x H an C-10), 1.69 (s, 3x H an C-11), 1.02 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3x H an C-12).



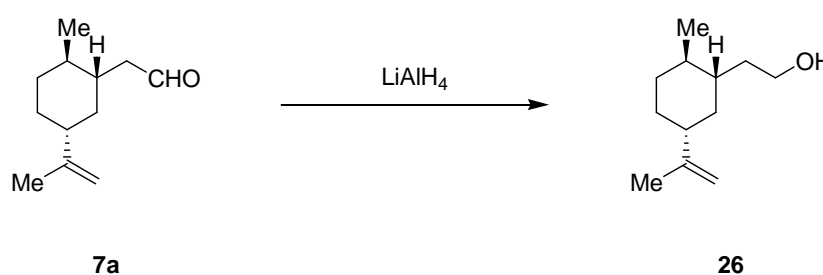
¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 180.9 (C-1), 150.2 (C-2), 108.6 (C-3), 38.6 (C-4), 35.9 (C-5), 35.8 (C-6), 34.8 (C-7), 32.1 (C-8), 31.5 (C-9), 29.5 (C-10), 21.1 (C-11), 19.5 (C-12).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 11.31 \text{ min}$; m/z [%] = 136.1 (75), 121.1 (55), 107.1 (38), 94.1 (26), 93.1 (100), 92.1 (29), 91.1 (48), 81.1 (28), 79.1 (75), 77.1 (32), 67.1 (62).

HR-MS (ESI):

Quasimolekül-Ion	Theoretische Masse	Ermittelte Masse	Massenabweichung
[M+H] ⁺	195.1390532 amu	195.13900 amu	-0.28 ppm

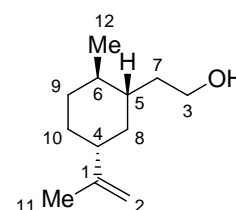
Synthese von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanol (**26**)^[81]



502 mg (2.8 mmol, 1.0 eq) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (**7a**) wurden in 5.6 ml Diethylether ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) gelöst und zu 106 mg (2.8 mmol, 1.0 eq) Lithiumaluminiumhydrid, suspendiert in 5.6 ml Ether ($c = 0.5 \text{ mol/l}$), getropft. Nach 18 Stunden rühren wurden 30 ml Wasser zugegeben, der Niederschlag mit 30 ml Schwefelsäure ($c = 2.5 \text{ mol/l}$) gelöst, zweimal mit 60 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (1:1), $R_f = 0.57$, aufgereinigt, wodurch 238 mg (1.3 mmol, 47%) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanol (**26**) isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}) = 182.30 \text{ g/mol}$.

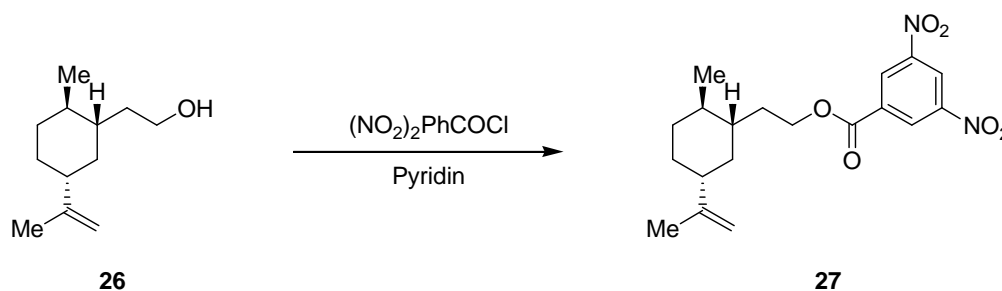
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 4.64 (s, 2x H an C-2), 3.74 – 3.53 (m, 2x H an C-3), 2.72 (b, 1x H an O), 2.01 – 1.12 (m, 1x H an C-4, 1x H an C-5, 1x H an C-6, 2x H an C-7, 2x H an C-8, 2x H an C-9, 2x H an C-10), 1.67 (s, 3x H an C-11), 0.85 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3x H an C-12).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 150.6 (C-1), 108.3 (C-2), 62.0 (C-3), 38.6 (C-4), 35.4 (C-5), 35.3 (C-6), 35.2 (C-7), 31.7 (C-8), 29.5 (C-9), 28.7 (C-10), 21.0 (C-11), 19.5 (C-12).

MS (EtOAc, EI): τ_{R} = 10.74 min; m/z [%] = 121.1 (54), 107.1 (31), 95.1 (41), 93.1 (100), 91.1 (39), 81.1 (46), 79.1 (89), 77.1 (29), 67.1 (86).

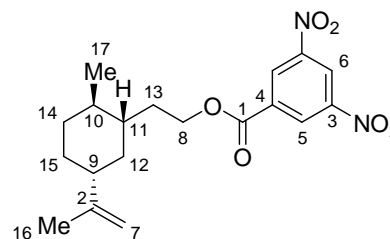
Synthese von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethyl-3,5-dinitrobenzoat (**27**)^[27]



121 mg (0.7 mmol, 1.0 eq) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanol (**26**) wurden in 1.3 ml Pyridin ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) gelöst und 245 mg (1.1 mmol, 1.6 eq) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid zugegeben. Nach 16 Stunden rühren wurden 10 ml Wasser zugegeben, zweimal mit 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 20 ml gesättigter Kupfersulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.44$, aufgereinigt, wodurch 204 mg (0.5 mmol, 77%) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethyl-3,5-dinitrobenzoat (**27**) isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6) = 376.40 \text{ g/mol}$.

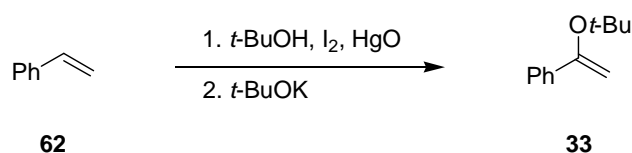
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 9.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1x H an C-6), 9.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 2x H an C-5), 4.66 (s, 2x H an C-7), 4.55 – 4.41 (m, 2x H an C-8), 2.32 (m, 1x H an C-9, 1x H an C-10, 1x H an C-11, 2x H an C-12, 2x H an C-13, 2x H an C-14, 2x H an C-15), 1.70 (s, 3x H an C-16), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3x H an C-17).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 162.6 (C-1), 150.2 (C-2), 148.8 (C-3), 134.2 (C-4), 129.5 (C-5), 122.4 (C-6), 108.6 (C-7), 66.7 (C-8), 38.7 (C-9), 36.0 (C-10), 35.2 (C-11), 35.1 (C-12), 31.6 (C-13), 29.5 (C-14), 27.0 (C-15), 21.0 (C-16), 19.5 (C-17).

MS (EtOAc, EI): $\tau_{\text{R}} = 17.41$ min; m/z [%] = 195.0 (26), 164.1 (79), 149.1 (45), 136.1 (24), 135.2 (37), 122.1 (22), 121.1 (66), 108.1 (21), 107.1 (56), 94.1 (23), 93.1 (100), 91.1 (34), 81.1 (34), 79.1 (94), 77.1 (23), 75.1 (30), 67.2 (56).

Synthese von α -*t*-Butoxystyrol (**33**)^[23,24]

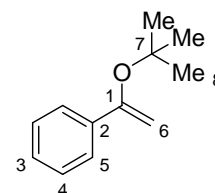


14.3 ml (150.0 mmol, 1.5 eq) *t*-Butanol wurden in 40 ml Diethylether ($c = 3.8$ mol/l) gelöst und 25.4 g (100.0 mmol, 1.0 eq) Iod und 13.0 g (60.0 mmol, 0.6 eq) Quecksilber(II)-oxid zugegeben. Zu der Mischung wurden 11.5 ml (100.0 mmol, 1.0 eq) Styrol (**62**) in 20 ml Diethylether getropft und im Anschluss drei Stunden gerührt. Danach wurde über Celite filtriert, das Filtrat mit 100 ml gesättigter Kaliumjodidlösung versetzt und wenige Gramm Natriumhydrogensulfit zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase erneut mit Kaliumjodidlösung und Natriumhydrogensulfit versetzt. Schließlich wurde die organische Phase mit 100 ml Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand

wurde zu einer Suspension von 22.5 g (200.0 mmol, 2.0 eq) Kalium-*tert*-Butanolat in 100 ml THF gegeben und 16 Stunden gerührt. Danach wurde mit 200 ml Petrolether verdünnt, über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, 100 ml Wasser zugegeben, zweimal mit 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde bei 35 °C und 0.089 mbar fraktioniert destilliert, wodurch 6.3 g (35.7 mmol, 36 %) α -*t*-Butoxystyrol (**33**) isoliert werden konnten.

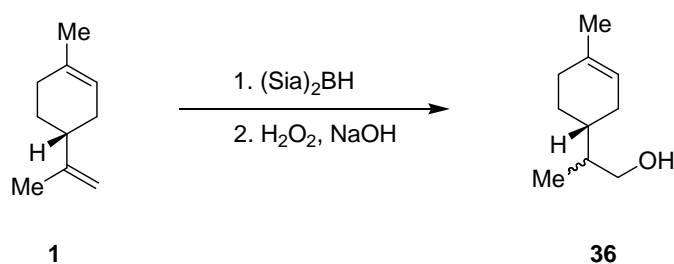
M (C₁₂H₁₆O) = 176.25 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.69 – 7.66 (m, 2x H an C-5), 7.41 – 7.33 (m, 1x H an C-3, 1x H an C-4), 5.04 (d, J = 1.7 Hz, 1x H an C-6), 4.64 (d, J = 1.7 Hz, 1x H an C-6), 1.50 (s, 9x H an C-8).



¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 157.5 (C-1), 139.9 (C-2), 128.6 (C-3), 128.6 (C-4), 126.4 (C-5), 93.6 (C-6), 78.7 (C-7), 29.1 (C-8).

MS (EI, EtOAc): m/z [%] = 120.0 (100), 105.0 (63), 103.0 (21), 78.0 (30), 77.0 (24).

Synthese von *p*-Menth-1-en-9-ol (36**)**^[26,86,87]

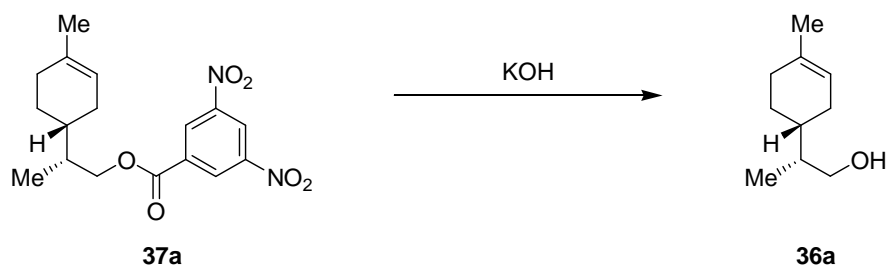
Zu 25.0 ml (263.6 mmol, 1.0 eq) Borandimethylsulfid wurden bei $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$ 58.7 ml (553.6 mmol, 2.1 eq) 2-Methyl-2-buten getropft, dann wurde 1.5 Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurden 41 ml Diethylether zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das gebildete Disiamylboran bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu 38.5 ml (237.3 mmol, 0.9 eq) (*R*)-Limonen (**1**) getropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt, der Rückstand in 475 ml Tetrahydrofuran gelöst, 79.1 ml (237.3 mmol, 0.9 eq) Natronlauge ($c = 3.0\text{ mol/l}$) zugetropft, auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 80.8 ml (790.9 mmol, 3.0 eq) Wasserstoffperoxid (30%) zugetropft. Nach 14 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde die wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt, diese anschließend abgetrennt und dreimal mit 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und schließlich im Vakuum bei $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 35 mbar fraktioniert destilliert, wodurch 29.1 g (188.7 mmol, 80%) *p*-Menth-1-en-9-ol (**36**) isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}) = 154.25\text{ g/mol}$.

MS (EtOAc, EI): $\tau_{\text{R}} = 9.47\text{ min}$; m/z [%] = 121.0 (26), 107.0 (32), 95.0 (40), 94.0 (100), 93.0 (78), 91.0 (37), 81.0 (45), 79.0 (95), 77.0 (34), 68.0 (44), 67.0 (81), 55.0 (28), 53.0 (20).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 16.70$ min; m/z [%] = 195.0 (43), 94.0 (100), 93.0 (39), 79.0 (90), 75.0 (37), 67.0 (49).

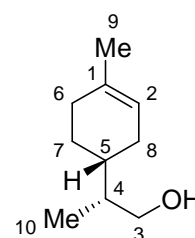
Synthese von (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-ol (36a)^[27]



5.1 g (14.7 mmol, 1.0 eq) (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-yl-3,5-dinitrobenzoat (**37a**) wurden in 50 ml Methanol suspendiert ($c = 0.6$ mol/l) und 1.5 g (26.5 mmol, 1.8 eq) Kaliumhydroxid zugegeben. Nach 18 Stunden refluxieren wurden 100 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase dreimal mit 300 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 300 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation gereinigt, wodurch 2.0 g (13.0 mmol, 88%) (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-ol (**36a**) isoliert werden konnten.

M ($C_{21}H_{32}O_2$) = 154.25 g/mol.

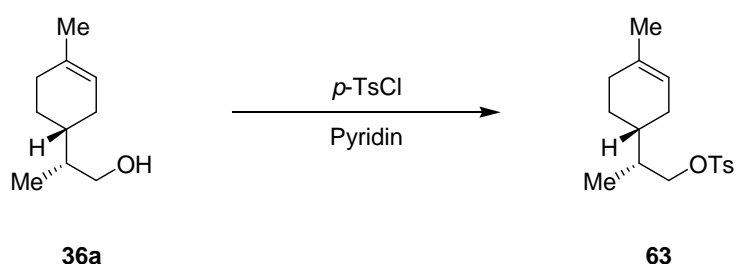
1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 5.33 (s, 1x H an C-2), 3.56 (m, 1x H an C-3), 3.40 (m, 1x H an C-3), 1.90 (m, 2x H C-6, 1x H an C-7), 1.67 (m, 1x H an C-7, 1x H an C-8), 1.59 (s, 3x H an C-9), 1.53 (m, 1x H an C-4, 1x H an C-5), 1.30 (m, 1x H an C-8), 0.85 (s, 3x H an C-10).



^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ [ppm] = 133.9 (C-1), 120.7 (C-2), 66.1 (C-3), 40.1 (C-4), 35.0 (C-5), 30.8 (C-6), 27.5 (C-7), 27.3 (C-8), 23.5 (C-9), 13.2 (C-10).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 9.47$ min; m/z [%] = 121.0 (26), 107.0 (32), 95.0 (40), 94.0 (100), 93.0 (78), 91.0 (37), 81.0 (45), 79.0 (95), 77.0 (34), 68.0 (44), 67.0 (81), 55.0 (28), 53.0 (20).

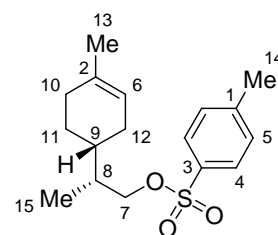
Synthese von (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-yl-tosylat (**63**)^[30]



2.0 g (13.0 mmol, 1.0 eq) (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-ol (**36a**) wurden in 16.2 ml Pyridin (0.8 mol/l) gelöst, auf 0 °C gekühlt und 3.0 g (15.6 mmol, 1.2 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Nach 18 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde das überschüssige Pyridin im Vakuum entfernt und 50 ml Diethylether zugegeben. Im Anschluss wurde mit jeweils 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung ($c = 0.1 \text{ mol/l}$), zweimal mit Salzsäure ($c = 1.0 \text{ mol/l}$) und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch 4.0 g (13.0 mmol, 99%) (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-yl-tosylat (**63**) erhalten wurden.

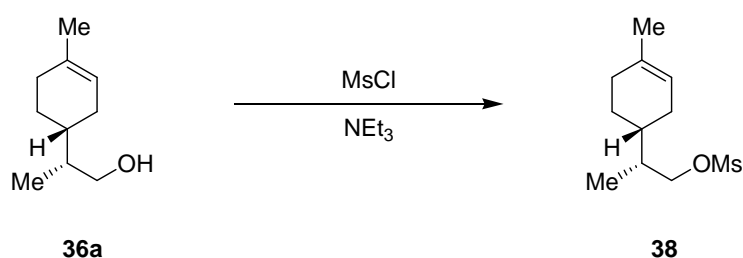
$M(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}) = 308.44 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.76 (m, 2x H an C-5), 7.33 (m, 2x H an C-4), 5.28 (s, 1x H an C-6), 3.95 (m, 1x H C-7), 3.88 (m, 1x h an C-7), 2.43 (s, 3x H an C-14), 1.86 – 1.48 (m, 1x H an C-8, 1x H an C-9, 2x H an C-10, 2x H an C-11, 1x H an C-12), 1.59 (s, 3x H an C-13), 1.20 (m, 1x H an C-12), 0.85 (m, 3x H an C-15).



¹³C-NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ [ppm] = 144.7 (C-1), 133.8 (C-2), 133.1 (C-3), 129.8 (C-4), 127.8 (C-5), 120.1 (C-6), 73.6 (C-7), 37.0 (C-8), 34.7 (C-9), 30.4 (C-10), 27.5 (C-11), 26.8 (C-12), 23.3 (C-13), 21.6 (C-14), 13.2 (C-15).

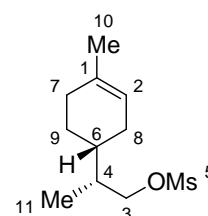
MS (EtOAc, EI): $\tau_r = 15.58 \text{ min}$; m/z [%] = 94.0 (79), 93.0 (56), 91.0 (100), 79.0 (91), 77.0 (34), 67.0 (39), 65.0 (32).

Synthese von (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-yl-mesylat (**38**)^[28]

20.0 g (129.7 mmol, 1.0 eq) *p*-Menth-1-en-9-ol (**36a**) wurden in 259 ml Dichlormethan ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) gelöst, auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, 27.0 ml (194.5 mmol, 1.5 eq) Triethylamin hinzugegeben und 11.0 ml (142.6 mmol, 1.1 eq) Mesylchlorid hinzugegeben. Es wurde 30 Minuten bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden 200 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch 30.1 g (129.6 mmol, 99%) (4*R*,8*R*)-*p*-Menth-1-en-9-yl-mesylat (**38**) erhalten wurden.

$M(\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}) = 232.34 \text{ g/mol}$.

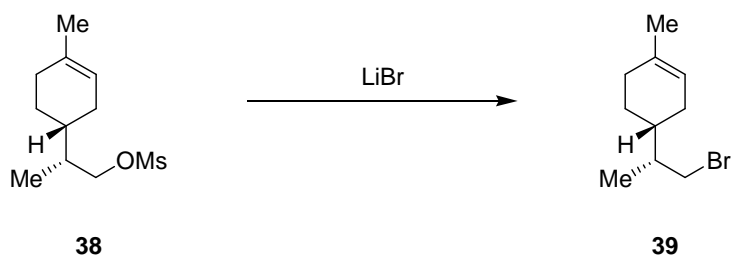
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 5.33 (s, 1x H an C-2), 4.19 (dt, $J = 9.4, 4.6 \text{ Hz}$, 1x H an C-3), 4.07 (m, 1x H an C-3), 2.98 (s, 3x H an C-5), 1.97 – 1.67 (m, 2x H an C-7, 2x H an C-8, 2x H an C-9), 1.61 (s, 3x H an C-10), 1.57 – 1.11 (m, 2x H an C-4, 2x H an C-6), 0.96 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 3x H an C-11).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 134.0 (C-1), 120.2 (C-2), 73.2 (C-3), 37.3 (C-4), 37.3 (C-5), 35.0 (C-6), 30.5 (C-7), 27.7 (C-8), 26.9 (C-9), 23.4 (C-10), 13.3 (C-11).

MS (EtOAc, EI): $\tau_r = 12.57 \text{ min}$; m/z [%] = 94.0 (53), 93.0 (31), 91.0 (28), 79.0 (100), 77.0 (24), 67.0 (39).

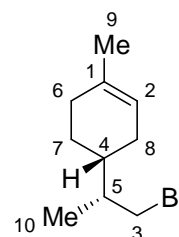
Synthese von *(4R,8R)*-*p*-Menth-1-en-9-yl-bromid (**39**)^[28]



33.8 g (388.7 mmol, 3.0 eq) Lithiumbromid wurden in 555 ml THF ($c = 0.7 \text{ mol/l}$) suspendiert und 30.1 g (129.6 mmol, 1.0 eq) *(4R,8R)*-*p*-Menth-1-en-9-yl-mesylat (**38**) hinzugegeben. Es wurde 4 Stunden refluxiert, dann wurden 300 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt bei 98 °C und 1.7 mbar fraktioniert destilliert, wodurch 18.3 g (84.2 mmol, 65%) *(4R,8R)*-*p*-Menth-1-en-9-yl-bromid (**39**) isoliert werden konnten.

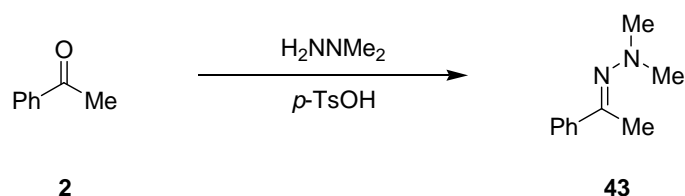
$M(\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}) = 217.15 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 5.32 (s, 1x H an C-2), 3.43 (m, 1x H an C-3), 3.37 (m, 1x H an C-3), 2.01 – 1.88 (m, 2x H C-6, 1x H an C-7), 1.70 (m, 1x H an C-4, 1x H an C-5, 1x H an C-7, 1x H an C-8), 1.62 (s, 3x H an C-9), 1.32 – 1.22 (m, 1x H an C-8), 0.98 (m, 3x H an C-10).



¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 133.9 (C-1), 120.4 (C-2), 40.0 (C-3), 39.6 (C-4), 36.5 (C-5), 30.5 (C-6), 27.7 (C-7), 27.0 (C-8), 23.6 (C-9), 15.7 (C-10).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 10.21 \text{ min}$; m/z [%] = 95.0 (88), 93.0 (39), 91.0 (44), 81.0 (64), 79.0 (71), 77.0 (47), 67.1 (100).

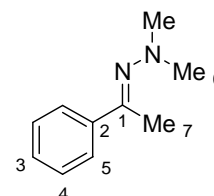
Synthese von *N,N*-Dimethylacetophenonhydrazon (43**)**^[32]

9.7 ml (83.2 mmol, 1.0 eq) Acetophenon (**2**) wurden in 56 ml Benzol (1.5 mol/l) gelöst, 16.0 ml (208.1 mmol, 2.5 eq) *N,N*-Dimethylhydrazin und 792 mg (4.2 mmol, 0.05 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzugegeben und die Mischung 24 Stunden am Wasserabscheider refluxiert. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazin im Vakuum entfernt und das Rohprodukt bei 54 °C und 0.31 mbar fraktioniert destilliert, wodurch 11.8 g (72.7 mmol, 87 %) *N,N*-Dimethylacetophenonhydrazon (**43**) isoliert werden konnten.

M (C₁₀H₁₄N₂) = 162.23 g/mol.

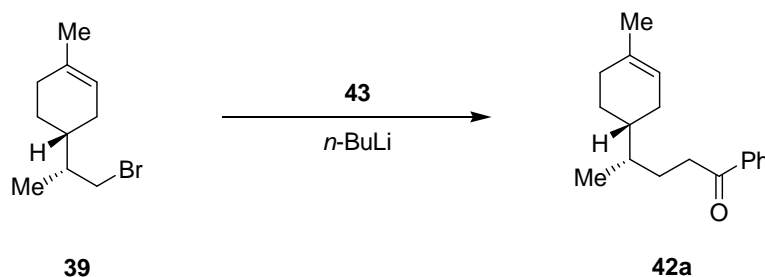
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.71 (m, 2x H an C-5), 7.29 (m, 1x H an C-3, 2x H an C-4), 2.56 (s, 6x H an C-6), 2.29 (s, 3x H an C-7).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 161.5 (C-1), 138.8 (C-2), 129.0 (C-3), 128.0 (C-4), 126.1 (C-5), 47.0 (C-6), 15.2 (C-7).



MS (EtOAc, EI): τ_R = 9.67 min; m/z [%] = 162.1 (44), 132.1 (43), 104.0 (29), 103.1 (31), 78.0 (51), 77.0 (100), 51.0 (59).

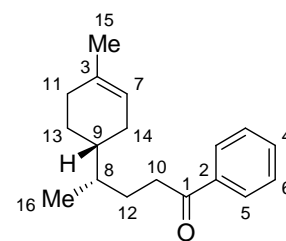
Synthese von (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (42a)^[33]



5.4 ml (13.4 mmol, 1.2 eq) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan ($c = 2.5 \text{ mol/l}$) wurden bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ zu 2.1 ml (12.3 mmol, 1.1 eq) *N,N*-Dimethylacetophenonhydrazon (**43**) in 25 ml THF ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) getropft, danach wurde eine Stunde bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und im Anschluss 2.4 g (11.2 mmol, 1.0 eq) 9-Brom-*p*-menth-1-en (**39**) bei dieser Temperatur zugegeben. Nach 15 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurden 15 ml Salzsäure ($c = 2.0 \text{ mol/l}$) zugegeben und weitere 24 Stunden gerührt. Danach wurde zweimal mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die vereinigten Waschphasen zweimal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.52$, durchgeführt, wodurch 1.2 g (4.7 mmol, 42%) (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (**42a**) isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}) = 256.38 \text{ g/mol}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.93 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2x H an C-6), 7.51 (ddd, $J = 7.4, 2.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1x H an C-4), 7.41 (td, $J = 7.5, 1.9 \text{ Hz}$, 2x H an C-5), 5.35 (s, 1x H an C-7), 2.94 (m, 2x H an C-10), 2.00 – 1.18 (m, 1xH an C-8, 1x H C-9, 2x H an C-11, 2x H an C-12, 2x H an C-13, 2x H an C-14), 1.61 (s, 3x H an C-15), 0.81 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 3x H an C-16).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 200.5 (C-1), 137.1 (C-2), 133.8 (C-3), 132.8 (C-4), 128.5 (C-5), 128.0 (C-6), 120.9 (C-7), 38.2 (C-8), 37.0 (C-9), 36.5 (C-10), 30.9 (C-11), 28.7 (C-12), 27.5 (C-13), 27.1 (C-14), 23.4 (C-15), 15.8 (C-16).

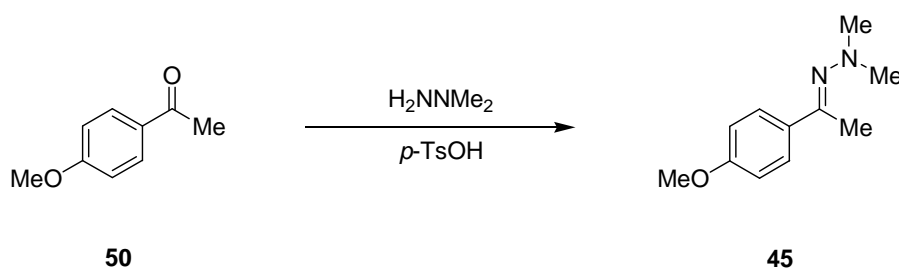
MS (EtOAc, EI): τ_{R} = 14.49 min; m/z [%] = 119.1 (52), 105.0 (71), 79.0 (36), 77.0 (100), 67.0 (29).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2913 (w), 1685 (s), 1597 (w), 1580 (w), 1448 (w), 1377 (w), 1267 (w), 1206 (m), 1178 (m), 1116 (w), 1001 (m), 974 (m), 914 (w), 797 (m), 741 (m).

HR-MS (ESI):

Quasimolekül-Ion	Theoretische Masse	Ermittelte Masse	Massenabweichung
$[\text{M}+\text{H}]^+$	257.1899919 amu	257.19011 amu	+0.46 ppm
$[\text{M}+\text{Na}]^+$	279.1719366 amu	279.17197 amu	+0.12 ppm

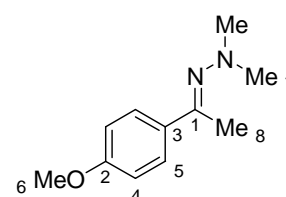
Synthese von *N,N*-Dimethyl-*p*-methoxyacetophenonhydrazon (**45**)^[32]



11.5 g (76.6 mmol, 1.0 eq) *p*-Methoxyacetophenon (**50**) wurden in 51 ml Benzol (1.5 mol/l) gelöst, 14.8 ml (191.4 mmol, 2.5 eq) *N,N*-Dimethylhydrazin und 728 mg (3.8 mmol, 0.05 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzugegeben und die Mischung 24 Stunden am Wasserabscheider refluxiert. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazin im Vakuum entfernt und das Rohprodukt bei $-23\text{ }^\circ\text{C}$ aus Ethanol umkristallisiert, das Kristallisat in der Kälte abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wodurch 6.8 g (35.4 mmol, 46%) *N,N*-Dimethyl-*p*-methoxyacetophenonhydrazone (**45**) isoliert werden konnten.

$M(C_{11}H_{16}N_2O) = 192.26 \text{ g/mol}$.

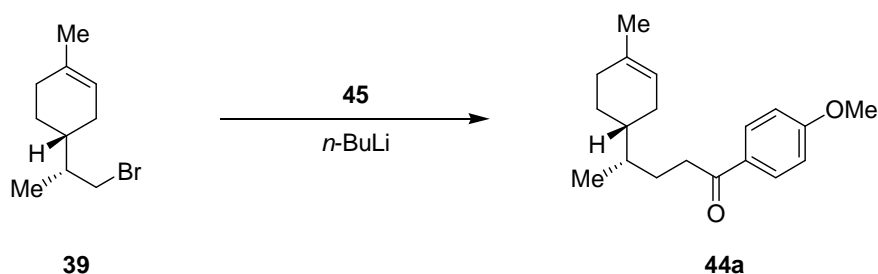
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.71 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2x H an C-4), 6.89 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2x H an C5), 3.90 (s, 3x H an C-6), 2.65 (s, 6x H an C-7), 2.38 (s, 3x H an C-8).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 161.8 (C-1), 160.7 (C-2), 131.8 (C-3), 127.8 (C-4), 113.6 (C-5), 55.3 (C-6), 47.4 (C-7), 15.3 (C-8).

MS (EtOAc, EI): $\tau_r = 11.47 \text{ min}$; m/z [%] = 192.1 (100), 177.1 (64), 162.1 (90), 148.1 (40), 147.1 (27), 134.1 (68), 133.1 (31), 119.0 (30), 92.0 (36), 91.0 (59), 77.0 (58), 65.0 (41), 64.0 (33), 63.0 (43).

Synthese von (4S)-4-[(1R)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)-pentanon (44)^[33]

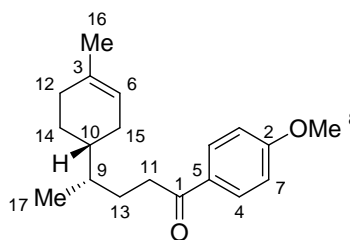


5.4 ml (13.4 mmol, 1.2 eq) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan ($c = 2.5 \text{ mol/l}$) wurden bei 0°C zu 2.4 g (12.3 mmol, 1.1 eq) *N,N*-Dimethyl-*p*-acetophenonhydrazon (**45**) in 25 ml THF ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) getropft, danach wurde eine Stunde bei 0°C gerührt und im Anschluss 2.4 g (11.2 mmol, 1.0 eq) 9-Brom-*p*-menth-1-en (**39**) bei dieser Temperatur zugegeben. Nach 16 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurden 15 ml Salzsäure ($c = 2.0 \text{ mol/l}$) zugegeben und weitere 24 Stunden gerührt. Danach wurde zweimal mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die vereinigten Waschphasen zweimal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit

Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.23$, durchgeführt, wodurch 516 mg (1.8 mmol, 16%) (4*S*)-4-[(*IR*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)-pentanon (**44a**) als farbloser, wachsartiger Feststoff isoliert werden konnten.

$M(C_{19}H_{26}O_2) = 286.41$ g/mol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2x H an C-4), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2x H an C-7), 5.34 (s, 1x H an C-6), 3.82 (s, 1x H an C-8), 2.88 (m, 2x H an C-11), 2.01 – 1.17 (m, 1xH an C-9, 1x H C-10, 2x H an C-12, 2x H an C-13, 2x H an C-14, 2x H an C-15), 1.61 (s, 3x H an C-16), 0.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 3x H an C-17).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 199.3 (C-1), 163.3 (C-2), 133.9 (C-3), 130.3 (C-4), 130.2 (C-5), 120.9 (C-6), 113.7 (C-7), 55.4 (C-8), 38.2 (C-9), 37.1 (C-10), 36.3 (C-11), 30.9 (C-12), 29.0 (C-13), 27.6 (C-14), 27.1 (C-15), 23.5 (C-16), 15.8 (C-17).

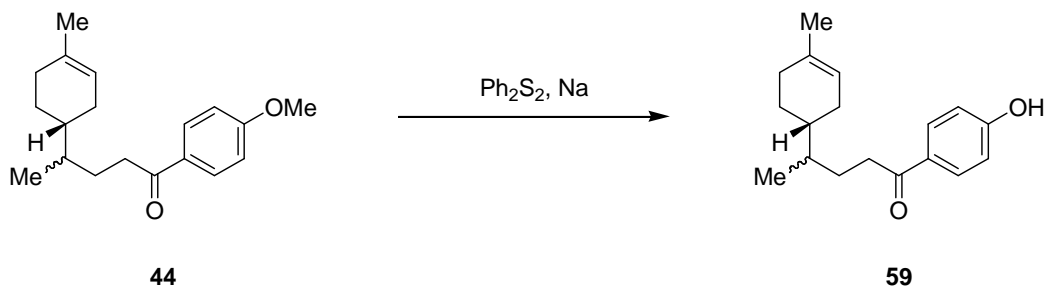
MS (EtOAc, ED): $\tau_r = 15.79$ min; m/z [%] = 150.1 (30), 135.1 (100), 121.1 (30), 119.1 (39), 77.0 (53).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2923 (w), 1672 (vs), 1564 (w), 1404 (m), 1354 (w), 1207 (m), 1168 (m), 1111 (m), 1009 (m), 976 (m), 801 (s), 686 (s).

HR-MS (ESI):

Quasimolekül-Ion	Theoretische Masse	Ermittelte Masse	Massenabweichung
$[\text{M}+\text{H}]^+$	287.2005566 amu	287.20096 amu	+1.40 ppm
$[\text{M}+\text{Na}]^+$	309.1825013 amu	309.18294 amu	+1.43 ppm

Synthese von (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-hydroxyphenyl)-pentanon (**59**)^[20]

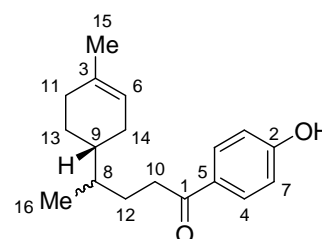


167 mg (0.8 mmol, 0.6 eq) Diphenyldisulfid wurden in 1.0 ml NMP ($c = 0.75 \text{ mol/l}$) gelöst und 47 mg (2.1 mmol, 1.6 eq) Natrium hinzugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten refluxiert, dann wurden 366 mg (1.3 mmol, 1.0 eq) (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)-pentanon (**44**) in 1.2 ml NMP ($c = 0.85 \text{ mol/l}$) zugegeben und 30 Minuten refluxiert. Nach dem Abkühlen wurden 50 ml Natronlauge ($c = 1.25 \text{ mol/l}$) und 20 ml Diethylether zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 20 ml Ether extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit Salzsäure ($c = 6.0 \text{ mol/l}$) angesäuert, dreimal mit 20 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 60 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Isopropanol umkristallisiert, wodurch 297 mg (1.1 mmol, 84%) (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-hydroxyphenyl)-pentanon (**59**) isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2) = 272.38 \text{ g/mol}$.

Schmelzpunkt: 100.2 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 7.91 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2x H an C-4), 6.95 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2x H an C-7), 5.36 (s, 1x H an C-6), 2.95 (m, 2x H an C-10), 1.93 – 1.16 (m, 1xH an C-8, 1x H C-9, 2x H an C-11, 2x H an C-12, 2x H an C-13, 2x H an C-14), 1.63 (s, 3x H an C-15), 0.90 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 3x H an C-16).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ [ppm] = 201.5 (C-1), 161.3 (C-2), 134.1 (C-3), 131.1 (C-4), 129.5 (C-5), 120.9 (C-6), 115.7 (C-7), 38.2 (C-8), 37.3 (C-9), 36.5 (C-10), 31.0 (C-11), 29.4 (C-12), 27.6 (C-13), 25.5 (C-14), 23.6 (C-15), 15.9 (C-16).

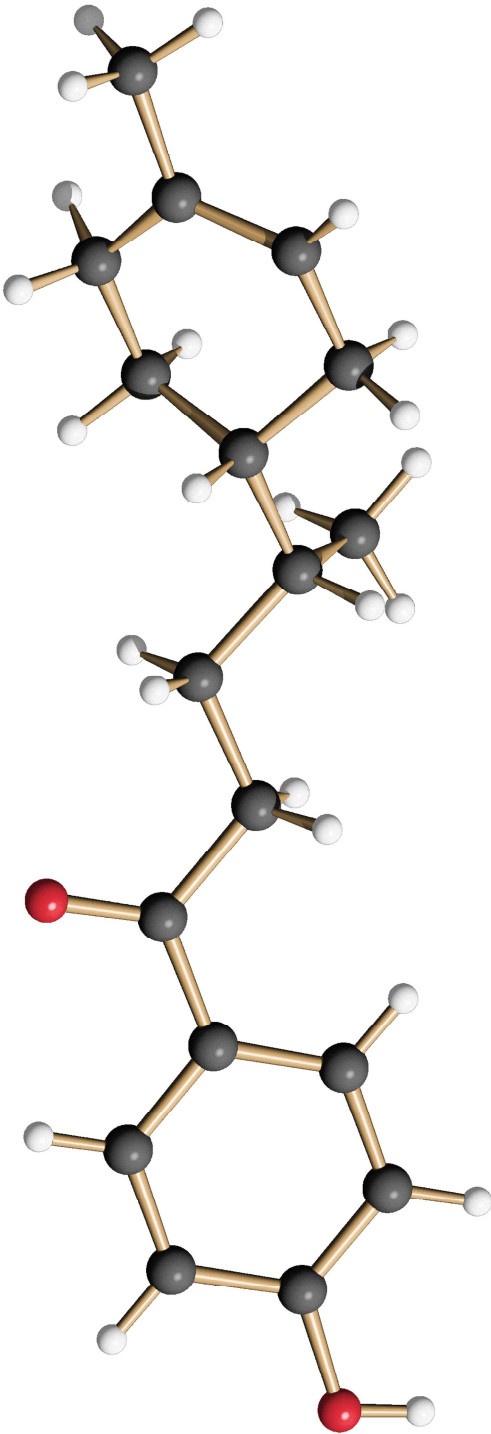
MS (EtOAc, EI): τ_{R} = 16.09 min; m/z [%] = 121.0 (100), 119.1 (38), 93.1 (33), 79.1 (27), 67.1 (24), 65.1 (36).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3369 (m), 2933 (w), 1660 (vs), 1602 (s), 1577 (s), 1516 (w), 1462 (w), 1369 (s), 1330 (w), 1306 (w), 1275 (m), 1205 (s), 1107 (w), 983 (w), 844 (m), 786 (w), 659 (w).

Elementaranalyse:

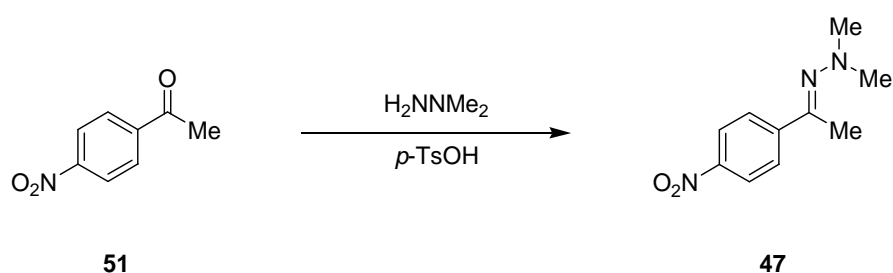
	C [%]	H [%]
berechnet	79.37	8.88
gemessen	79.27	8.86

Kristallstruktur:



Kristallstrukturdaten:

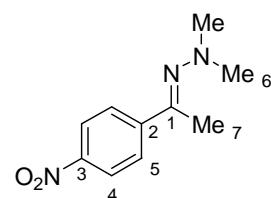
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal System	monoclinic	
Space Group	P2/c	
Unit Cell Dimensions	a = 13.375(2) Å	$\alpha = 90$ deg.
	b = 8.2878(9) Å	$\beta = 106.094(6)$ deg.
	c = 14.2050(2) Å	$\gamma = 90$ deg.
Volume	1512.9(4) Å ³	
Z	4	
Calculated Density	1.196 mg/m ³	
Absorption Coefficient	0.076 mm ⁻¹	
F(000)	592	
Crystal Size	0.30 x 0.30 x 0.02 mm ³	
Theta Range for Data Collection	2.457 to 26.998 deg.	
Limiting indices	-17 ≤ h ≤ 16, -10 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected / unique	8309 / 3272 [R(int) = 0.0872]	
Completeness to theta = 25.00	99.3 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3272 / 0 / 183	
Goodness-of-fit on F ²	0.980	
Final R indices [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0730, wR2 = 0.1610	
R indices (all data)	R1 = 0.1666, wR2 = 0.1950	
Largest diff. peak and hole	0.225 and -0.252 e.Å ⁻³	

Synthese von *N,N*-Dimethyl-*p*-nitroacetophenonhydrazon (47**)**^[32]

11.5 g (69.6 mmol, 1.0 eq) *p*-Nitroacetophenon (**51**) wurden in 46 ml Benzol (1.5 mol/l) gelöst, 13.4 ml (174.1 mmol, 2.5 eq) *N,N*-Dimethylhydrazin und 662 mg (3.5 mmol, 0.05 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzugegeben und die Mischung 24 Stunden am Wasserabscheider refluxiert. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazin im Vakuum entfernt, das Rohprodukt bei -23 °C aus Ethanol kristallisiert und in der Kälte abfiltriert, wodurch 10.1 g (48.7 mmol, 70%) *N,N*-Dimethyl-*p*-nitroacetophenonhydrazone (**47**) als braune Kristalle isoliert werden konnten, die bei Erwärmung auf Raumtemperatur zu einem braunen Öl schmolzen.

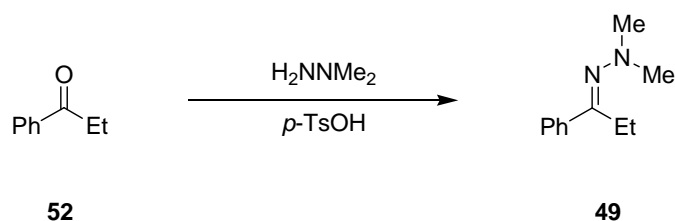
M (C₁₀H₁₃N₃O₂) = 207.23 g/mol.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2x H an C-5), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2x H an C-4), 2.51 (s, 6x H an C-6), 2.18 (s, 3x H an C-7).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 157.0 (C-1), 147.5 (C-2), 144.5 (C-3), 126.5 (C-4), 122.9 (C-5), 46.8 (C-6), 15.2 (C-7).

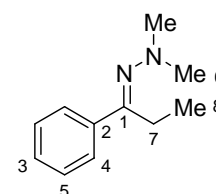
MS (EtOAc, EI): τ_R = 12.50 min; m/z [%] = 207.1 (31), 117.0 (46), 91.0 (52), 77.0 (91), 76.0 (100), 75.0 (33), 49.9 (44).

Synthese von *N,N*-Dimethylpropiophenonhydrazon (49**)**^[32]

10.0 ml (75.3 mmol, 1.0 eq) Propiophenon (**52**) wurden in 50 ml Benzol (1.5 mol/l) gelöst, 14.5 ml (188.2 mmol, 2.5 eq) *N,N*-Dimethylhydrazin und 716 mg (3.8 mmol, 0.05 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzugegeben und die Mischung 24 Stunden am Wasserabscheider refluxiert. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazin im Vakuum entfernt und das Rohprodukt im Vakuum fraktioniert destilliert, wodurch 9.1 g (51.6 mmol, 69%) *N,N*-Dimethylpropiophenonhydrazon (**49**) als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 6:1 isoliert wurden.

$M(C_{11}H_{16}N_2) = 176.26 \text{ g/mol}$.

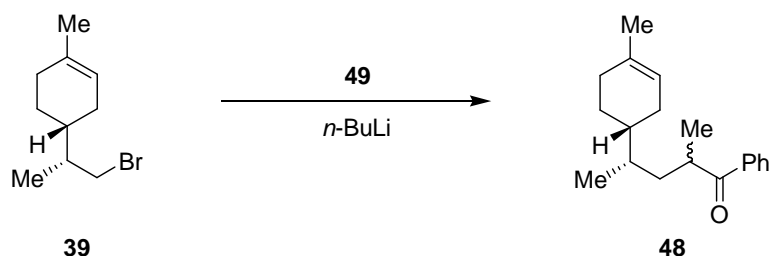
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.65 (dd, $J = 6.6, 3.6 \text{ Hz}$, 2x H an C-5), 7.31 (m, 1x H an C-3, 2x H an C-4), 2.88 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2x H an C-7), 2.53 (s, 6x H an C-6), 1.05 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 3x H an C-8).



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.9 (C-1), 137.4 (C-2), 128.9 (C-3), 128.0 (C-4), 126.7 (C-5), 47.6 (C-6), 21.3 (C-7), 11.7 (C-8).

MS (EtOAc, EI): $\tau_r = 9.98 \text{ min}$; m/z [%] = 176.1 (19), 132.1 (55), 105.0 (25), 104.0 (41), 77.0 (100), 76.0 (34), 58.0 (36), 57.0 (47), 51.0 (30).

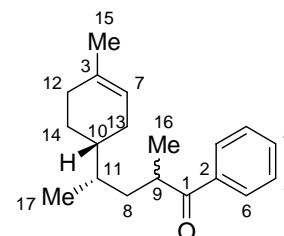
Synthese von (4*S*)-2-Methyl-4-[(1*R*)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (**48**)^[33]



4.4 ml (11.1 mmol, 1.2 eq) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan ($c = 2.5 \text{ mol/l}$) wurden bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ zu 3.0 g (11.1 mmol, 1.1 eq) *N,N*-Dimethylpropiophenonhydrazon (**49**) in 22 ml THF ($c = 0.5 \text{ mol/l}$) getropft, danach wurde eine Stunde bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und im Anschluss 2.0 g (9.2 mmol, 1.0 eq) 9-Brom-*p*-menth-1-en (**39**) bei dieser Temperatur zugegeben. Nach 15 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurden 15 ml Salzsäure ($c = 2 \text{ mol/l}$) zugegeben und weitere 24 Stunden gerührt. Danach wurde zweimal mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die vereinigten Waschphasen zweimal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (59:1), $R_f = 0.18$, durchgeführt, wodurch 560 mg (2.1 mmol, 23 %) (4*S*)-2-Methyl-4-[(1*R*)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (**48**) als gelbes Öl isoliert werden konnten.

$M(\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}) = 270.41 \text{ g/mol}$.

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.93 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2x H an C-6), 7.55 (m, 1x H an C-4), 7.46 (m, 2x H an C-5), 5.37 (s, 1x H an C-7), 3.65 (m, 1x H an C-9), 2.07 – 1.65 (m, 1x H an C-10, 2x H an C-12, 2x H an C-13, 1x H an C-14), 1.63 (s, 3x H an C-15), 1.47 – 1.23 (m, 2xH an C-8, 1x H C-11, 1x H an C-14), 1.20 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 3x H an C-16), 0.81 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3x H an C-17).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 204.8 (C-1), 137.1 (C-2), 134.1 (C-3), 133.0 (C-4), 128.8 (C-5), 128.3 (C-6), 121.0 (C-7), 38.5 (C-8), 38.5 (C-9), 38.4 (C-10), 35.2 (C-11), 31.1 (C-12), 27.3 (C-13), 27.1 (C-14), 23.6 (C-15), 19.0 (C-16), 16.3 (C-17).

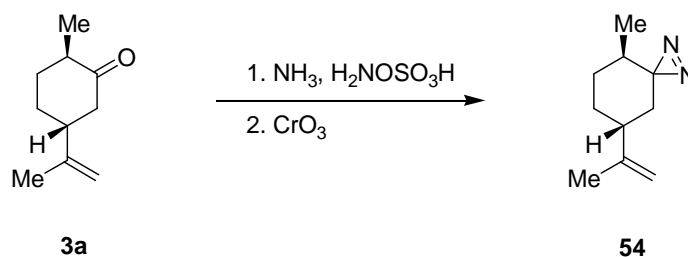
MS (EtOAc, CI): τ_{R} = 14.31 min; m/z [%] = 271.1, 79.0, 77.0, 67.0.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933 (w), 1660 (vs), 1602 (m), 1576 (s), 1516 (w), 1447 (w), 1370 (w), 1330 (w), 1307 (w), 1275 (m), 1205 (s), 1170 (s), 983 (w), 844 (m), 786 (m), 662 (m).

HR-MS (ESI):

Quasimolekül-Ion	Theoretische Masse	Ermittelte Masse	Massenabweichung
$[\text{M}+\text{H}]^+$	271.2056420 amu	271.20603 amu	+1.42 ppm
$[\text{M}+\text{Na}]^+$	293.1875867 amu	293.18801 amu	+1.45 ppm

Synthese von (4*R*,7*R*)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54)

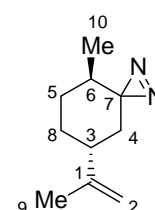


5.0 ml (30.6 mmol, 1.0 eq) Dihydrocarvon (**3a**) wurden bei 0 °C zu 44 ml (305.5 mmol, 10.0 eq) methanolischer Ammoniaklösung ($c = 7.0 \text{ mol/l}$) getropft und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde auf -18 °C gekühlt und portionsweise 3.5 g (76.4 mmol, 2.5 eq) Hydroxylaminsulfonsäure hinzugegeben. Das Kältebad wurde auftauen gelassen und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Ammoniak im Vakuum entfernt, das Zwischenprodukt in 153 ml Aceton ($c = 0.2 \text{ mol/l}$) gelöst und innerhalb von 45 Minuten 4.6 g (45.8 mmol, 1.5 eq) Chromtrioxid in 66 ml Schwefelsäure ($c_{\text{H}_2\text{SO}_4} = 3.8 \text{ mol/l}$, $c_{\text{CrO}_3} = 0.7 \text{ mol/l}$) hinzugegeben. Nach 4 Stunden rühren

wurden 150 ml Wasser zugegeben, dreimal mit 150 ml Dichlormethan extrahiert, mit 150 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (9:1), $R_f = 0.67$, aufgereinigt, wodurch 1.8 g (11.0 mmol, 36%) (4*R*,7*R*)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (**54**) isoliert werden konnten.

$M(C_{10}H_{16}N_2) = 164.25 \text{ g/mol}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.59 (s, 1x H an C-2), 4.56 (s, 1x H an C-2), 2.21 (tt, $J = 12.0, 3.3 \text{ Hz}$, 1x H an C-3), 1.90 (m, 1x H an C-6), 1.84 (m, 1x H an C-8), 1.77 (m, 1x H an C-5), 1.67 (m, 1x H an C-4), 1.58 (s, 3x H an C-9), 1.38 (m, 1x H an C-5), 1.20 (m, 1x H an C-8), 0.37 (ddd, $J = 13.8, 3.8, 2.1 \text{ Hz}$, 1x H an C-4), 0.11 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3x H an C-10).

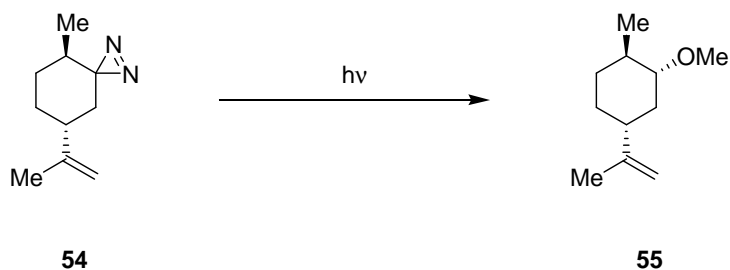


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 148.3 (C-1), 109.1 (C-2), 43.4 (C-4), 37.5 (C-5), 33.9 (C-6), 33.0 (C-7), 31.4 (C-3), 31.0 (C-8), 20.7 (C-9), 17.1 (C-10).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 8.18 \text{ min}$; m/z [%] = 93.0 (92), 91.0 (72), 79.0 (100), 77.0 (43), 67.0 (100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930 (m), 2855 (w), 1739 (w), 1645 (m), 1569 (m), 1438 (m), 1378 (m), 1179 (m), 1048 (m), 983 (m), 891 (s), 818 (m), 791 (m), 722 (m), 697 (m).

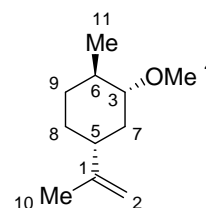
Belichtung von (4*R*,7*R*)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54)



82.1 mg (0.5 mmol, 1.0 eq) (4*R*,7*R*)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (**54**) wurden in 10 ml Methanol ($c = 0.05$ mol/l) gelöst und 18 Stunden bei $\lambda_{\text{max}} = 350$ nm belichtet. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (29:1), $R_f = 0.18$, aufgereinigt, wodurch 15 mg (89.1 μmol , 18%) Dihydrocarveolmethylether (**55**) isoliert werden konnten.

M ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$) = 168.28 g/mol.

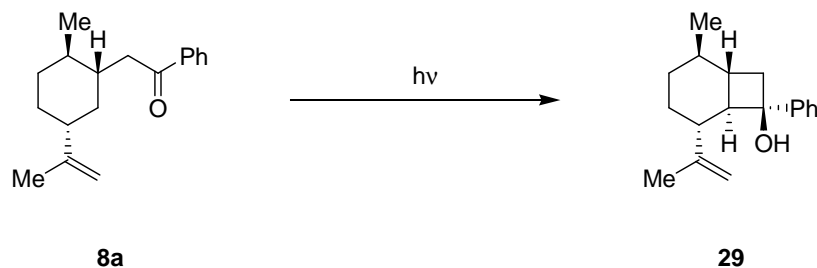
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.69 (m, 2x H an C-2), 3.37 (s, 3x H an C-4), 2.71 (m, 1x H an C-3), 2.14 (ddd, $J = 12.2, 5.7, 4.0$ Hz, 1x H an C-7), 1.93 (m, 1x H an C-5), 1.70 (s, 3x H an C-10), 1.66 – 1.64 (m, 1x H an C-8, 1x H an C-9), 1.35 (m, 1x H an C-6), 1.17 – 1.11 (m, 1x H an C-7, 1x H an C-8, 1x H an C-9), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3x H an C-11).



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 149.9 (C-1), 108.7 (C-2), 85.5 (C-3), 56.6 (C-4), 44.3 (C-5), 38.4 (C-6), 35.9 (C-7), 33.8 (C-8), 31.3 (C-9), 20.9 (C-10), 18.7 (C-11).

MS (EtOAc, EI): $\tau_R = 8.85$ min; m/z [%] = 95.0 (23), 80.9 (21), 78.9 (29), 67.0 (100).

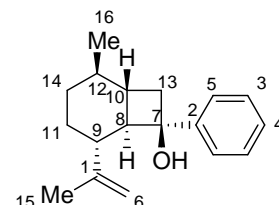
Belichtung von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenylethanon (**8a**)



51.3 mg (0.2 mmol, 1.0 eq) 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenylethanon (**8a**) wurden in 10 ml Methanol gelöst ($c = 0.02$ mol/l) und 4 Stunden bei $\lambda_{\max} = 350$ nm belichtet. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (19:1), $R_f = 0.05$, aufgereinigt, wodurch 18 mg (0.07 mmol, 35%) (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-2-Methyl-7-phenyl-5-(prop-1-en-2-yl)bicyclo[4.2.0]octan-7-ol (**29**) isoliert werden konnten.

M ($C_{18}H_{24}O$) = 256.38 g/mol

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 7.35 – 7.23 (m, 5x H an Ph), 4.42 (m, 1x H an C-7), 4.09 (s, 1x H C-7), 3.06 – 2.98 (m, 1x H C-10), 2.66 – 2.63 (m, 1x H an C-14), 2.60 (m, 1x H an C-14), 1.80 – 1.72 (m, 1x H an C-13), 1.70 – 1.61 (m, 1x H an C-13), 1.55 – 1.45 (m, 3x H an C9, C-11, C-12), 1.26 (m, 1x H an C-14), 1.22 (a, 3x H an C-15), 1.08 – 0.96 (m, 1x H an C-11), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3x H an C-16).



^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ [ppm] = 149.3 (C-1), 143.5 (C-2), 127.7 (C-3), 127.4 (C-4), 127.3 (C-5), 109.9 (C-6), 79.7 (C-7), 49.2 (C-8), 43.3 (C-9), 34.0 (C-10), 31.9 (C-11), 31.0 (C-12), 30.5 (C-13), 30.0 (C-14), 21.0 (C-15), 18.2 (C-16).

MS (EtOAc, ED): $\tau_r = 13.06$ min; m/z [%] = 136.0 (37), 121.0 (27), 120.0 (100), 105.0 (51), 78.0 (23), 77.0 (26).

Literatur

- [1] A. Kekulé, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Verlag von Ferdinand Enke, Erlangen, **1863**.
- [2] E. Breitmaier, *Terpene*, Teubner Studienbücher, Leipzig, **1999**.
- [3] L. Ruzicka, *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 9, 341-360.
- [4] J. D. Conolly, R.A. Hill, *Dictionary of Terpenoids*, Chapman & Hall, London, New York, Tokyo, Melbourne, Madras, **1991**.
- [5] R. Ciriminna, M. Lomeli-Rodriguez, P. D. Carà, J. A. Lopez-Sanchez, M. Pagliaro, *Chem. Comm.* **2014**, 50, 15288-15296.
- [6] G. Ohloff, *Riechstoffe und Geruchssinn – Die molekulare Welt der Düfte*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, **1990**.
- [7] G. F. Russel, J. I. Hills, *Science* **1971**, 172, 1043-1044.
- [8] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1988**.
- [9] *The Merck Index*, Chapman & Hall, London, **1996**.
- [10] *Japan: Takasago to Expand L-Menthol Production in Iwata Plant* auf FlexNews vom 10.01.2008 (<http://www.flex-news-food.com/console/PageViewer.aspx?page=13467>)
- [11] W. M. Horspool, P. S. Song, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, CRC Press, Boca Raton, **1995**.
- [12] A. Hermann, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5938-5967.
- [13] I. Shibata, H. Kato, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2007**, 692, 604-619.
- [14] C. M. Moorhoff, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2069-2086.
- [15] E. A. Dikumar, N. G. Kozlov, K. L. Moiseichuk, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 182-187.
- [16] V. Srikrishna, R. Jagadeeswar, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1439-1446.
- [17] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32-33.
- [18] M. Pietrzak, B. Jedrzejewska, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 2135-2141.
- [19] J. Muzart, A. N. Ajjou, *Synthesis* **1993**, 8, 785-787.
- [20] A. K. Chakraborti, M. K. Nayak, L. Sharma, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1776-1780.
- [21] V. K. Gautam, J. Singh, R. S. Dhillon, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 187-189.
- [22] A. N. Nesmeyanov, I. F. Lutsenko, S. V. Ponomarev, *Doklady Akad. Nauk. SSSR* **1959**, 135, 1073-1075.
- [23] Y. Cai, B. P. Roberts, D. A. Tocher, S. A. Barnett, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2517-2529.

- [24] Y. Cai, B. P. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4645-4648.
- [25] M. A. Nazareno, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1645-1649.
- [26] H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1241-1246.
- [27] R. M. Carman, A. C. Garner, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1301-1310.
- [28] D. R. Williams, J. G. Phillips, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5452-5454.
- [29] P. C. Crofts, I. M. Downie, *J. Chem. Soc. Abstr.* **1963**, 2559-2560.
- [30] E. Brenna, C. Fuganti, F. G. Gatti, L. Malpezzi, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 800-807.
- [31] E. E. van Tamelen, R. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8225-8228.
- [32] H. F. Motiwala, B. Gülgeze, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7005-7022.
- [33] M. Yamashita, K. Matsumiya, H. Morimoto, R. Suemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1668-1670.
- [34] M. A. Kuznetsov, V. N. Belov, S. M. Buchaka, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 204-213.
- [35] H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1392-1398.
- [36] H. C. Brown, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2751-2762.
- [37] M. G. Rosenberg, S. M. Kam, U. H. Brinker, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3235-3238.
- [38] H. Ihmels, J. R. Scheffer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 885-907.
- [39] R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 363-364.
- [40] A. Hantzsch, *Liebigs Ann.* **1882**, *215*, 1-82.
- [41] T. H. Graham, C. M. Jones, N. T. Jui, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494-16495.
- [42] D. J. Vugts, M. M. Königstein, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7178-7189.
- [43] R. M. Adlington, J. E. Baldwin, J. C. Bottaro, M. W. D. Perry, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *18*, 1040-1041.
- [44] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L.

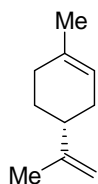
- Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian Inc.*, Wallingford CT, **2013**.
- [45] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724-728.
- [46] V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. Pople, P. C. Redfern, L. A. Curtiss, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 976-984.
- [47] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- [48] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
- [49] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Phys.* **1988**, *37*, 785-789.
- [50] B. Miehlisch, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.
- [51] X.-Y. Duan, X.-L. Yang, R. Fang, X.-X. Peng, W. Yu, B. Han, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10692-10704.
- [52] B. Erni, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3888-3896.
- [53] R. A. Moss, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 267-272.
- [54] F. M. Richards, R. Lamed, R. Wynn, D. Patel, G. Olack, *Protein Sci.* **2000**, *9*, 2506-2517.
- [55] M. S. Platz, W. R. White, D. A. Modarelli, S. Celebi, *Res. Chem. Intermed.* **1994**, *20*, 175-193.
- [56] E. J. Lawrence, G. G. Wildgoose, L. Aldous, Y. A. Wu, J. H. Warner, R. G. Compton, P. D. McNaughten, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 3740-3751.
- [57] G. V. Shustov, M. T. Liu, K. N. Houk, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 540-549.
- [58] A. Nickon, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 84-89.
- [59] M. T. H. Liu, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 287-294.
- [60] D. Bourissou, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-92.
- [61] M. Jones Jr., *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 415-421.
- [62] W. M. Jones, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 353-359.
- [63] M. T. H. Liu, R. Bonneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3604-3607.
- [64] I. D. R. Stevens, M. T. H. Liu, N. Soundararajan, N. Paik, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 481-484.
- [65] A. Nickon, A. G. Stern, M. C. Ilao, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1391-1394.
- [66] D. A. Evans, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11140-11145.
- [67] M. R. Willcott, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13180-13180.
- [68] C. Steinbeck, S. Kuhn, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2711-2717.

- [69] J.-L. Miesusset, B. Thiel, M. Abraham, M. Pačar, U. H. Brinker, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 681-683.
- [70] S. Gupta, R. Choudhury, D. Krois, U. H. Brinker, V. Ramamurthy, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5155-5160.
- [71] S. Gupta, R. Choudhury, D. Krois, G. Wagner, U. H. Brinker, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6074-6077.
- [72] D. Krois, U. H. Brinker, *Synthesis* **2001**, *3*, 379-381.
- [73] D. Krois, U. H. Brinker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11627-11632.
- [74] R. Kupfer, M. G. Rosenberg, U. H. Brinker, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6647-6648.
- [75] R. Kupfer, U. H. Brinker, *Liebigs Ann.* **1995**, *10*, 1721-1725.
- [76] R. Kupfer, M. D. Poliks, U. H. Brinker, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7393-7398.
- [77] H. Gstach, H. Kisch, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2586-2591.
- [78] M. J. Mirbach, K.-C. Liu, M. F. Mirbach, W. R. Cherry, N. J. Turro, P. S. Engel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5122-5129.
- [79] G.-L. Chee, J. C. Yalowich, A. Bodner, X. Wu, B. B. Hasinoff, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 830-838.
- [80] R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 539-545.
- [81] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld, R. Beckert, W. D. Habicher, P. Metz, *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [82] M. Harfenist, A. Bavley, W. A. Lazier, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1608-1616.
- [83] H. Hopf, K. G. Abhilash, *Synlett* **2009**, *20*, 3349-3351.
- [84] T. S. Hafez, M. M. Henary, M. R. H. Mahran, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *143*, 33-44.
- [85] E. A. Dikumar, N. G. Kozlov, S. S. Kovalskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 832-837.
- [86] H. C. Brown, S. U. Kulkarni, C. G. Rao, *Synthesis* **1980**, *2*, 151-153.
- [87] H. C. Brown, E. F. Knights, C. G. Scouten, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7765-7770.
- [88] R. Wu, M. G. Beauchamps, J. M. Laquidara, J. R. Sowa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2106-2110.
- [89] W. Shi, B. A. Nacey, B. T. Aftab, S. Head, C. M. Rudin, J. O. Liu, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7363-7374.
- [90] B. D. Yestrepesky, C. A. Kretz, Y. Xu, A. Holmes, H. Sun, D. Ginsburg, S. D. Larsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1538-1544.

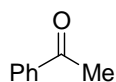
- [91] A. L. MacKinnon, J. L. Garrison, R. S. Hegde, J. Taunton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14560-14561.
- [92] D. A. Modarelli, S. Morgan, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7034-7041.
- [93] G. V. Shustov, N. B. Tavakalyan, R. G. Kostyanovsky, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 206-207.
- [94] R. G. W. Norrish, F. W. Kirkbride, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1518-1530.
- [95] F. D. Lewis, J. G. Magyar, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5973-5976.
- [96] N. J. Turro, G. C. Weed, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1861-1868.
- [97] N. J. Turro, W. R. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7431-7432.
- [98] I. R. Gould, M. B. Zimmt, N. J. Turro, B. H. Baretz, G. F. Lehr, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4607-4612.
- [99] R. G. W. Norrish, M. E. S. Appleyard, *J. Chem. Soc.* **1934**, 874-880.
- [100] P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 168-177.
- [101] J. C. Dalton, N. J. Turro, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1970**, *21*, 499-560.
- [102] P. J. Wagner, *Topics Curr. Chem.* **1976**, *66*, 1-52.
- [103] P. J. Wagner, B.-S. Park, *Org. Photochem.* **1991**, *11*, 227-366.
- [104] N. C. Yang, D.-H. Yang, *J. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913-2914.

Anhang

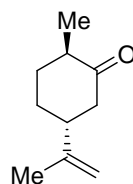
Moleküllegende



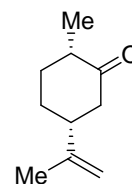
1



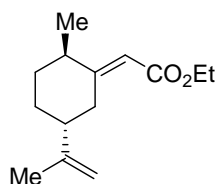
2



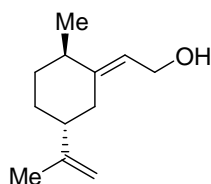
3a



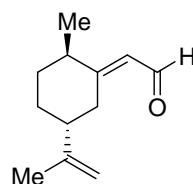
3b



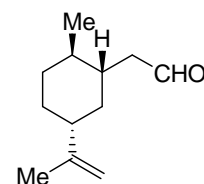
4



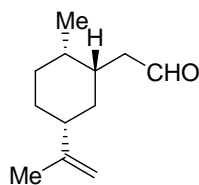
5



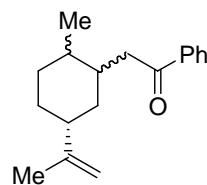
6



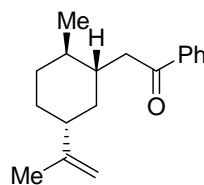
7a



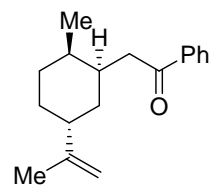
7b



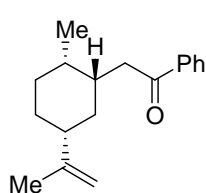
8



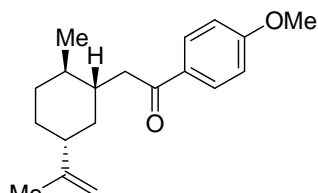
8a



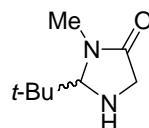
8b



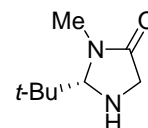
8c



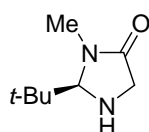
9a



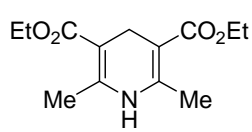
10



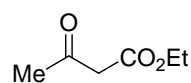
10a



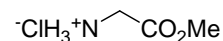
10b



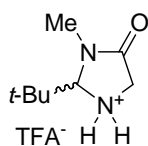
11



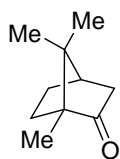
12



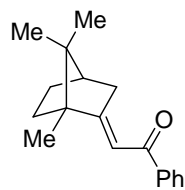
13



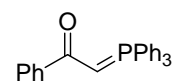
14



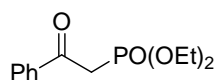
15



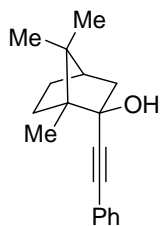
16



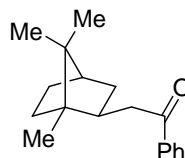
17



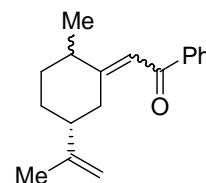
18



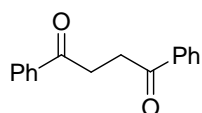
19



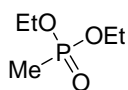
20



21



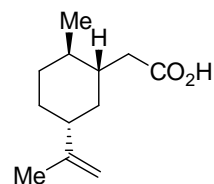
22



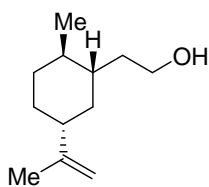
23



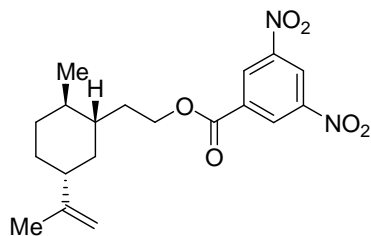
24



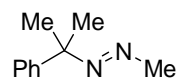
25



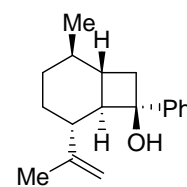
26



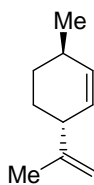
27



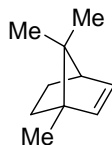
28



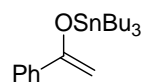
29



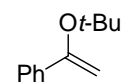
30



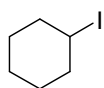
31



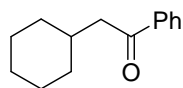
32



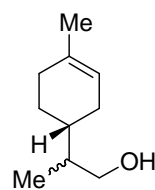
33



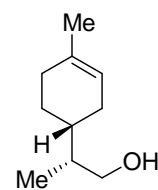
34



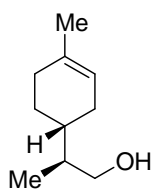
35



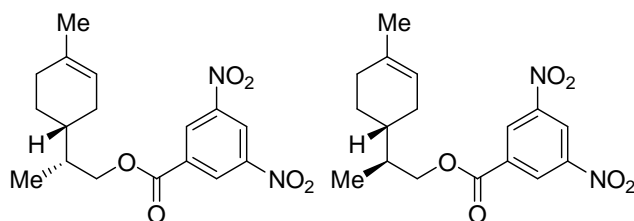
36



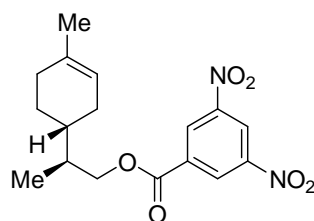
36a



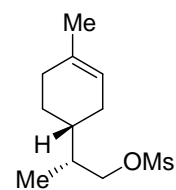
36b



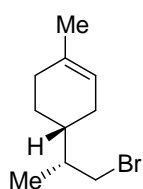
37a



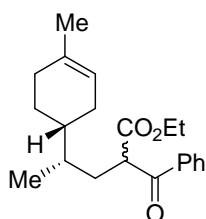
37b



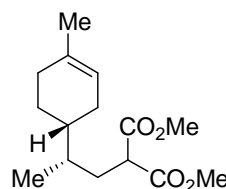
38



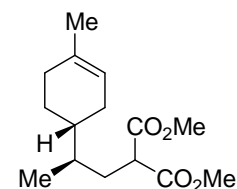
39



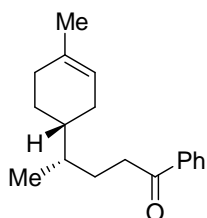
40



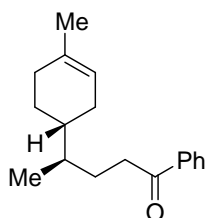
41a



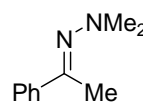
41b



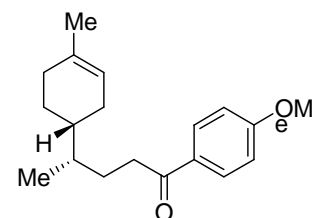
42a



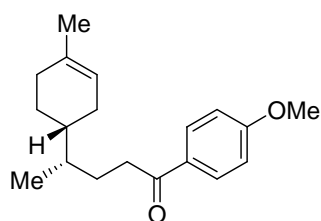
42b



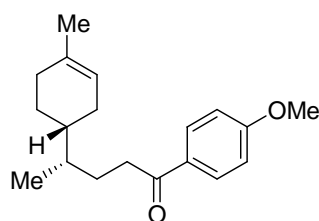
43



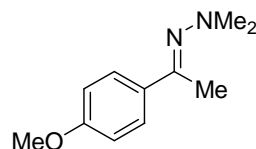
44a



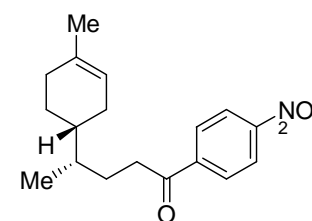
44a



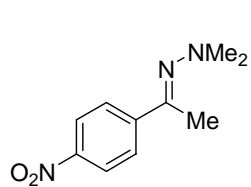
44b



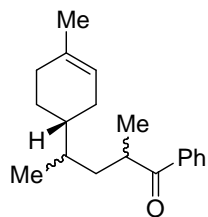
45



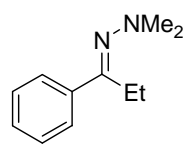
46



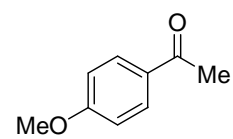
47



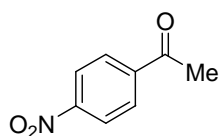
48



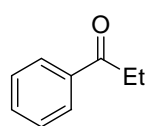
49



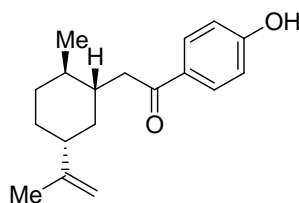
50



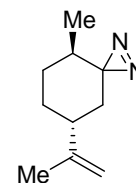
51



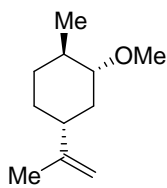
52



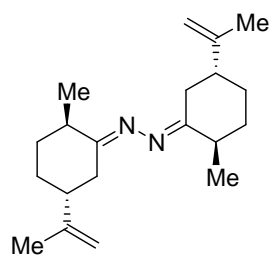
53



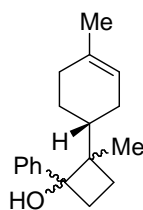
54



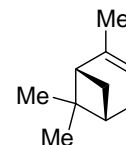
55



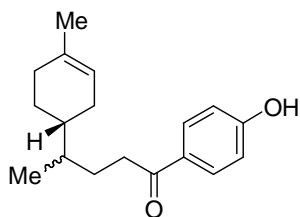
56



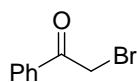
57



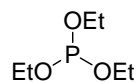
58



59



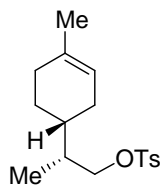
60



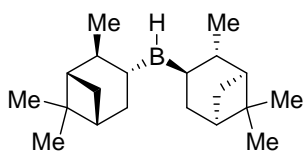
61



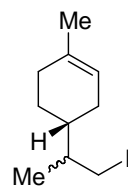
62



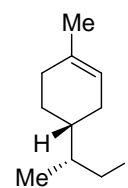
63



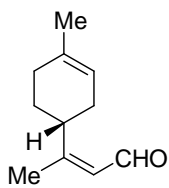
64



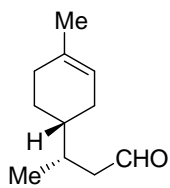
65



65a

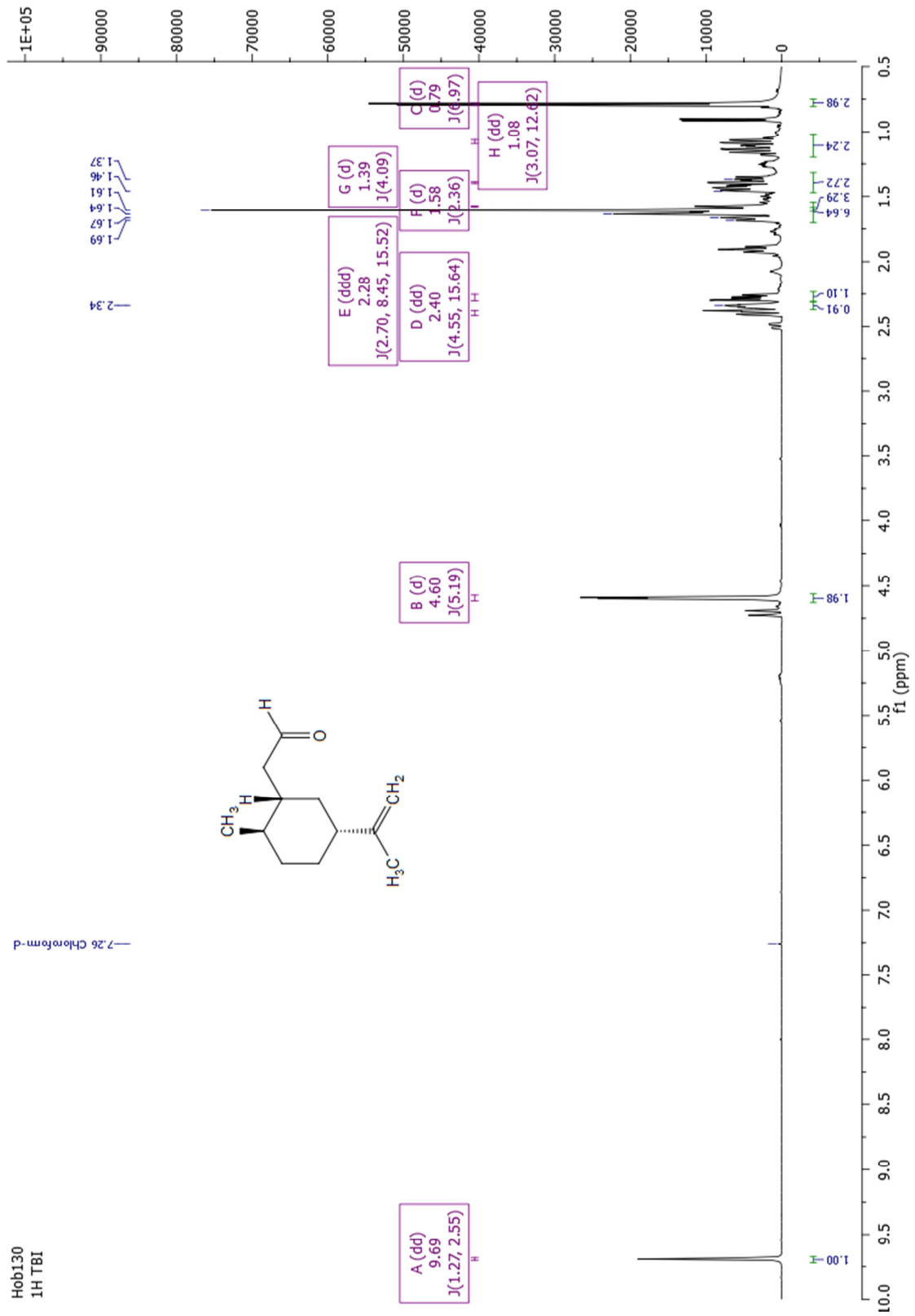


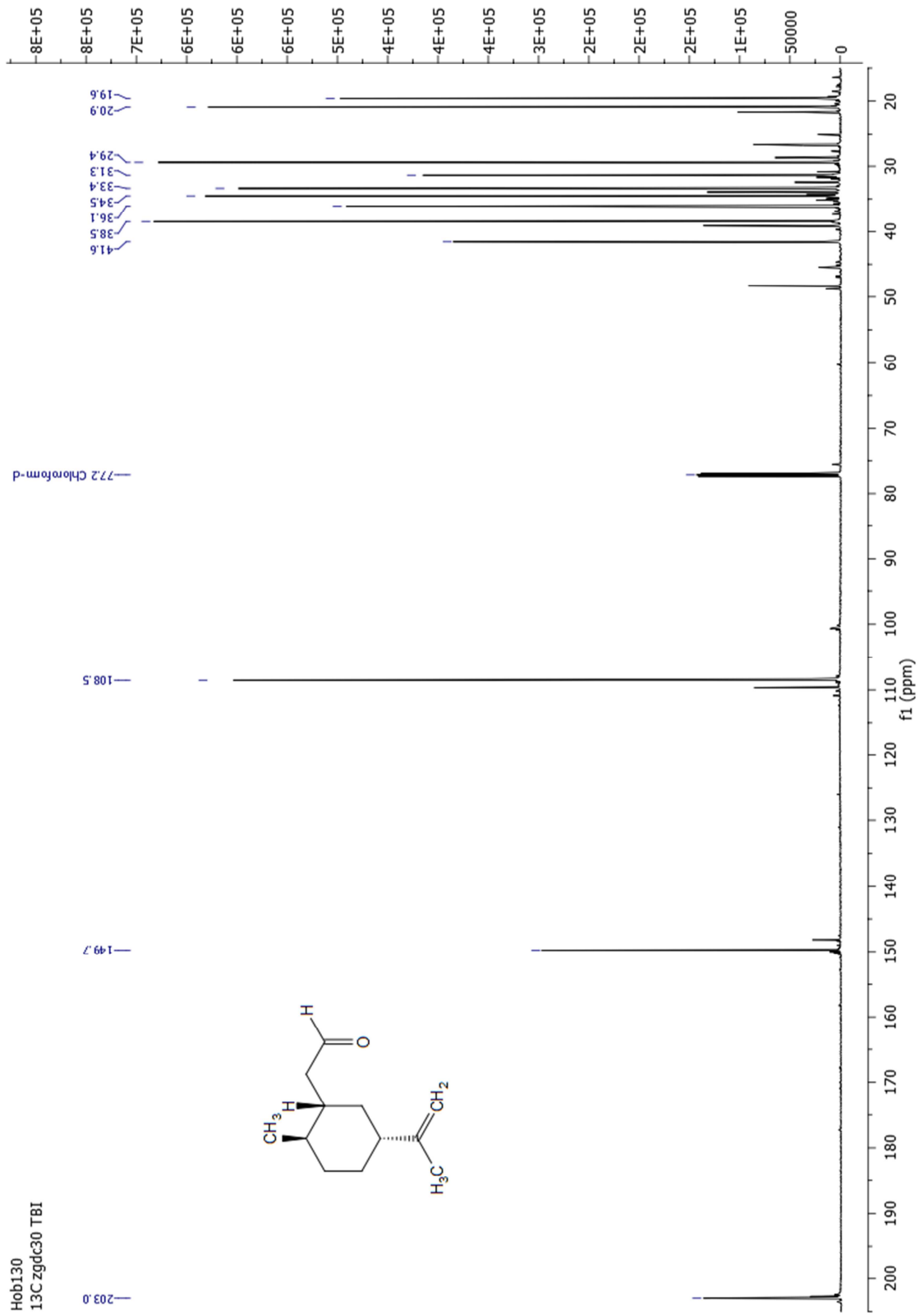
66



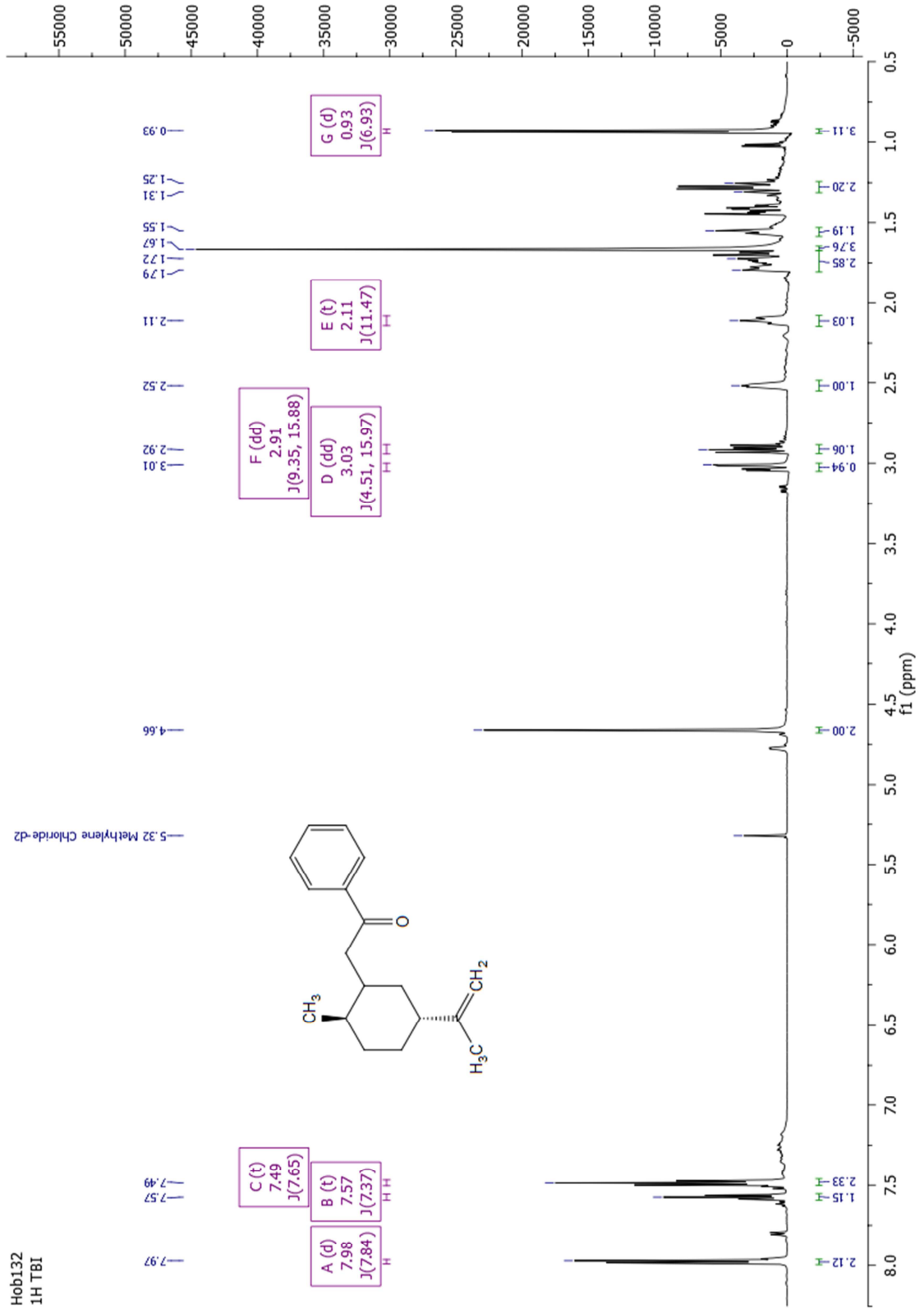
67

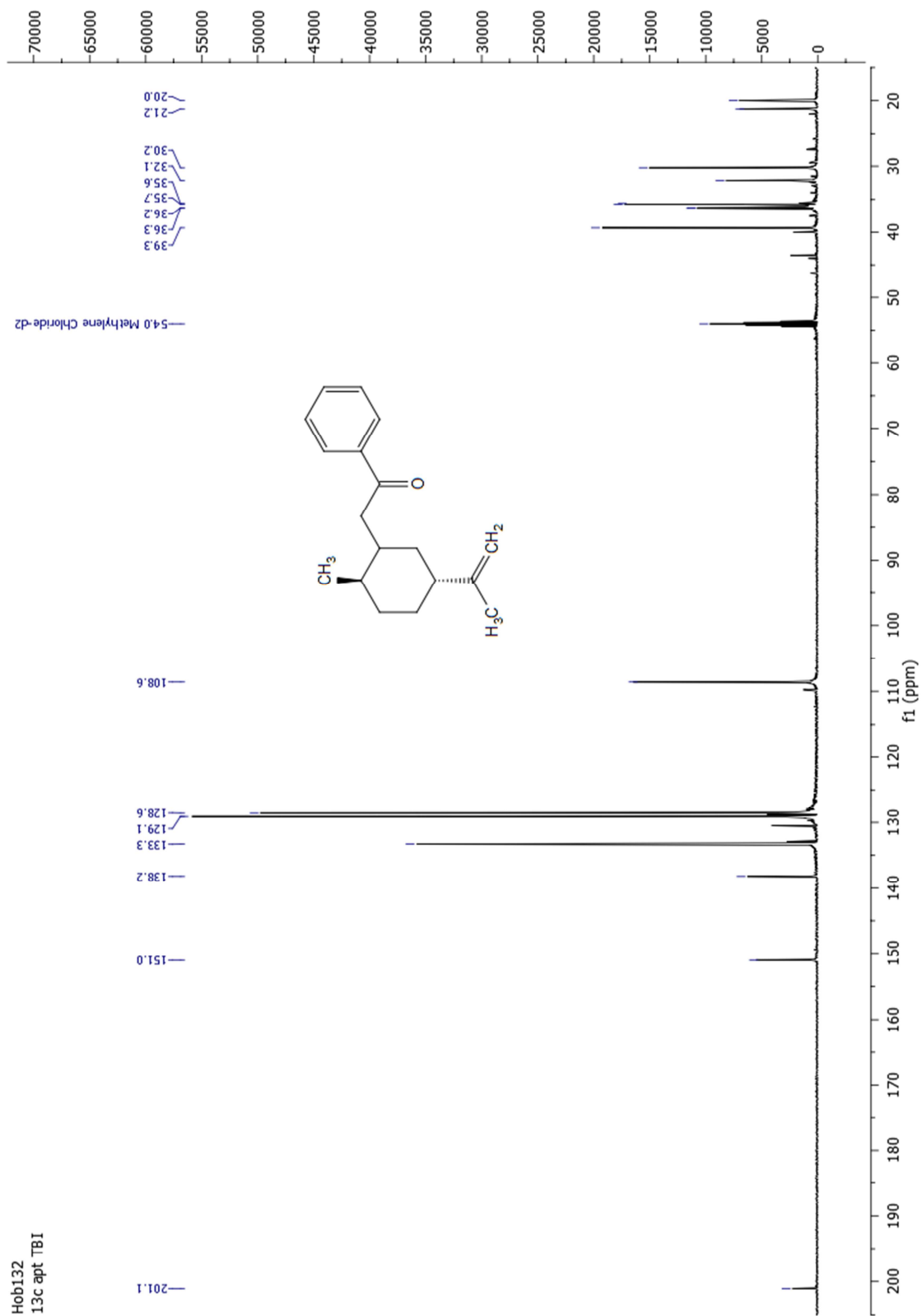
NMR-Spektren

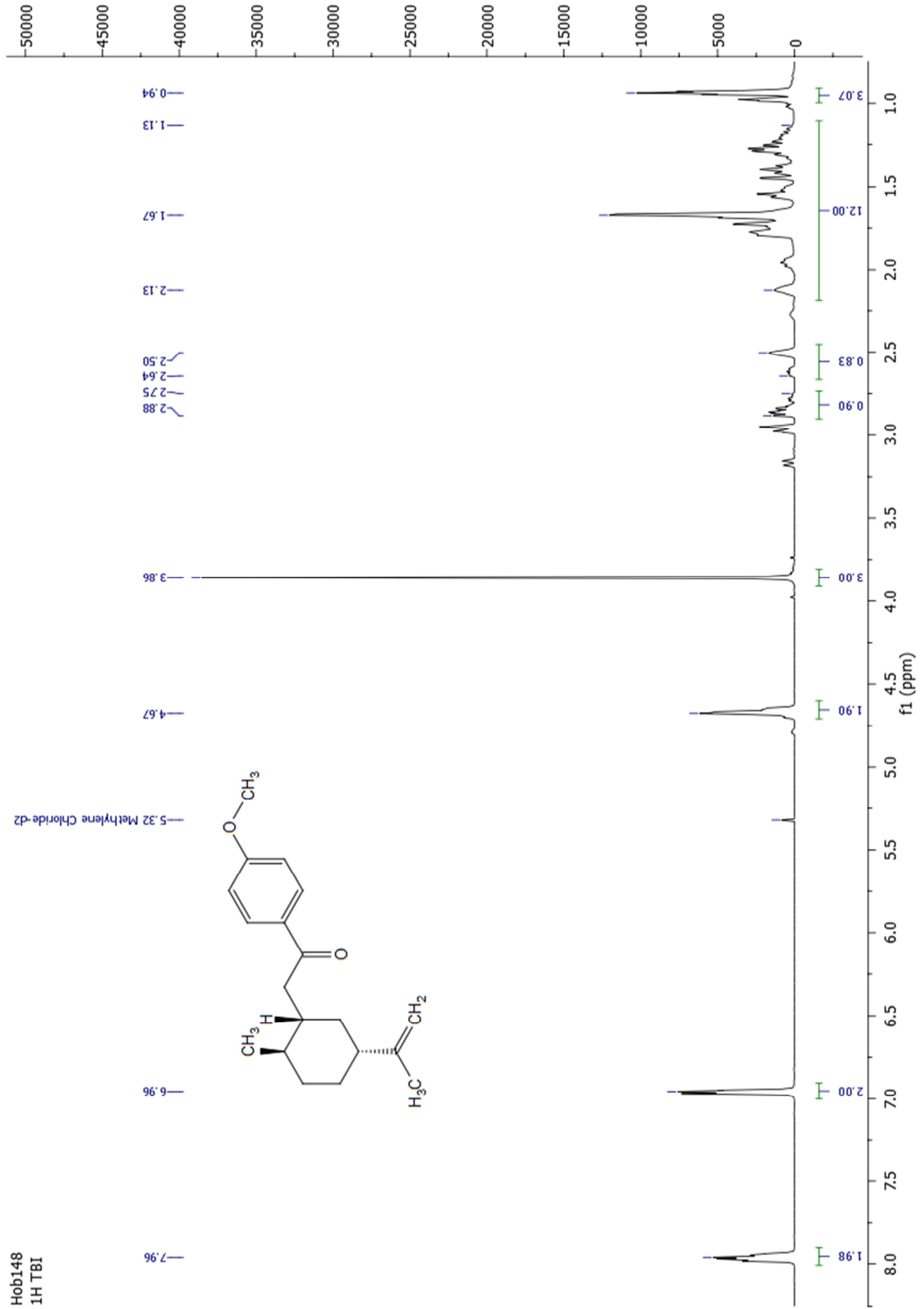
 ^1H -NMR Spektrum von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (7a)

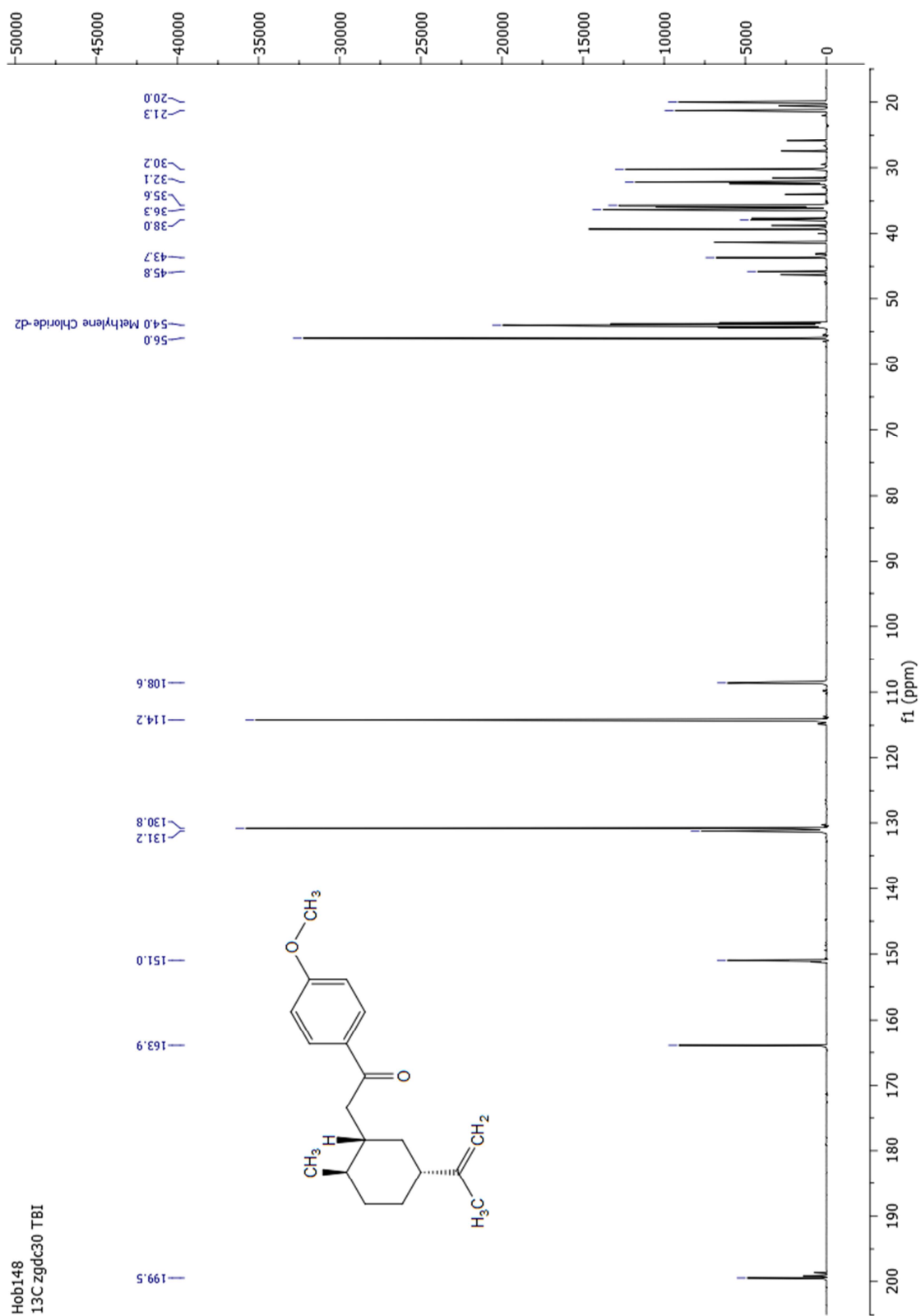
^{13}C -NMR Spektrum von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-ethanal (7a)

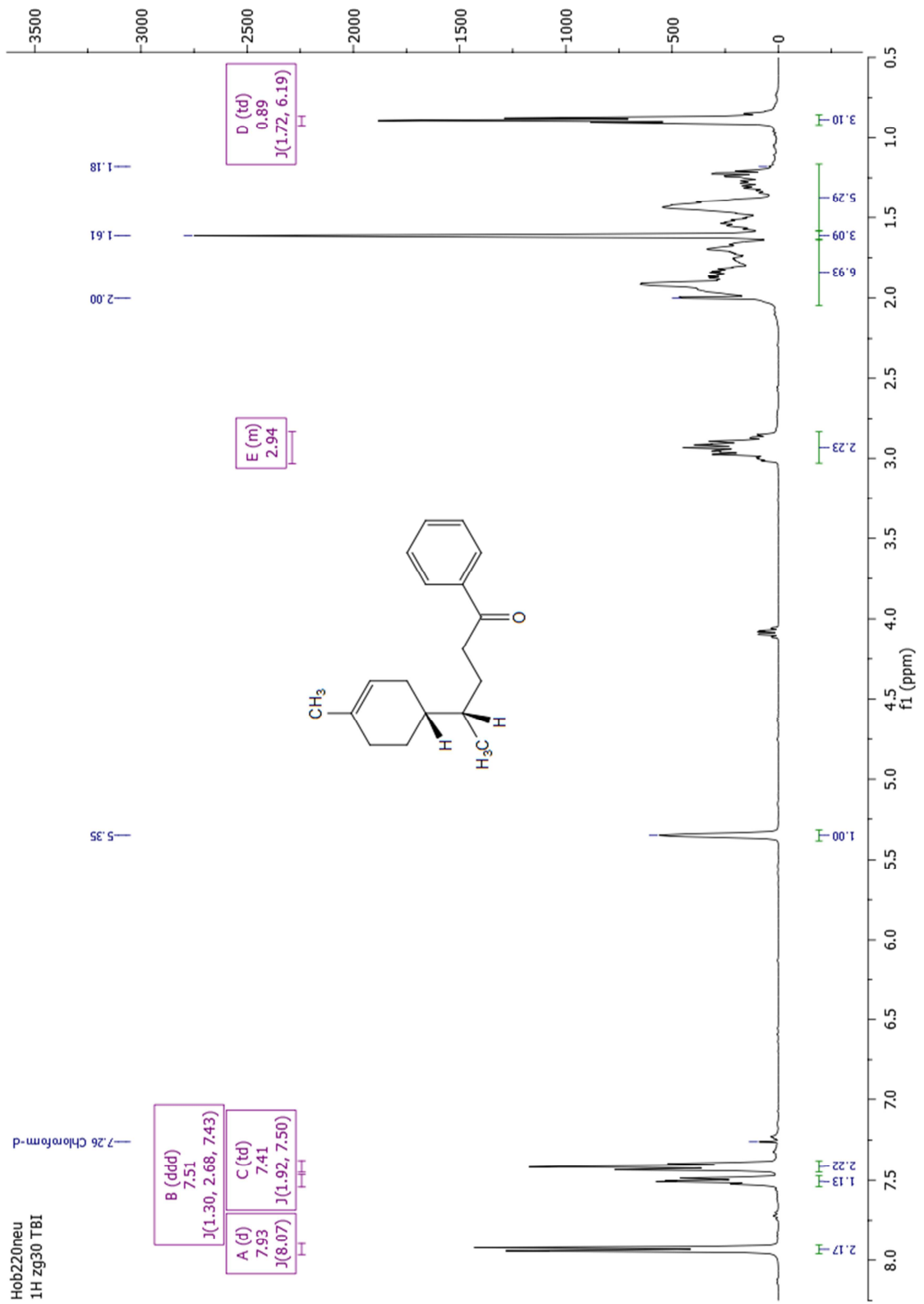
¹H-NMR Spektrum von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenylethanon (8a)

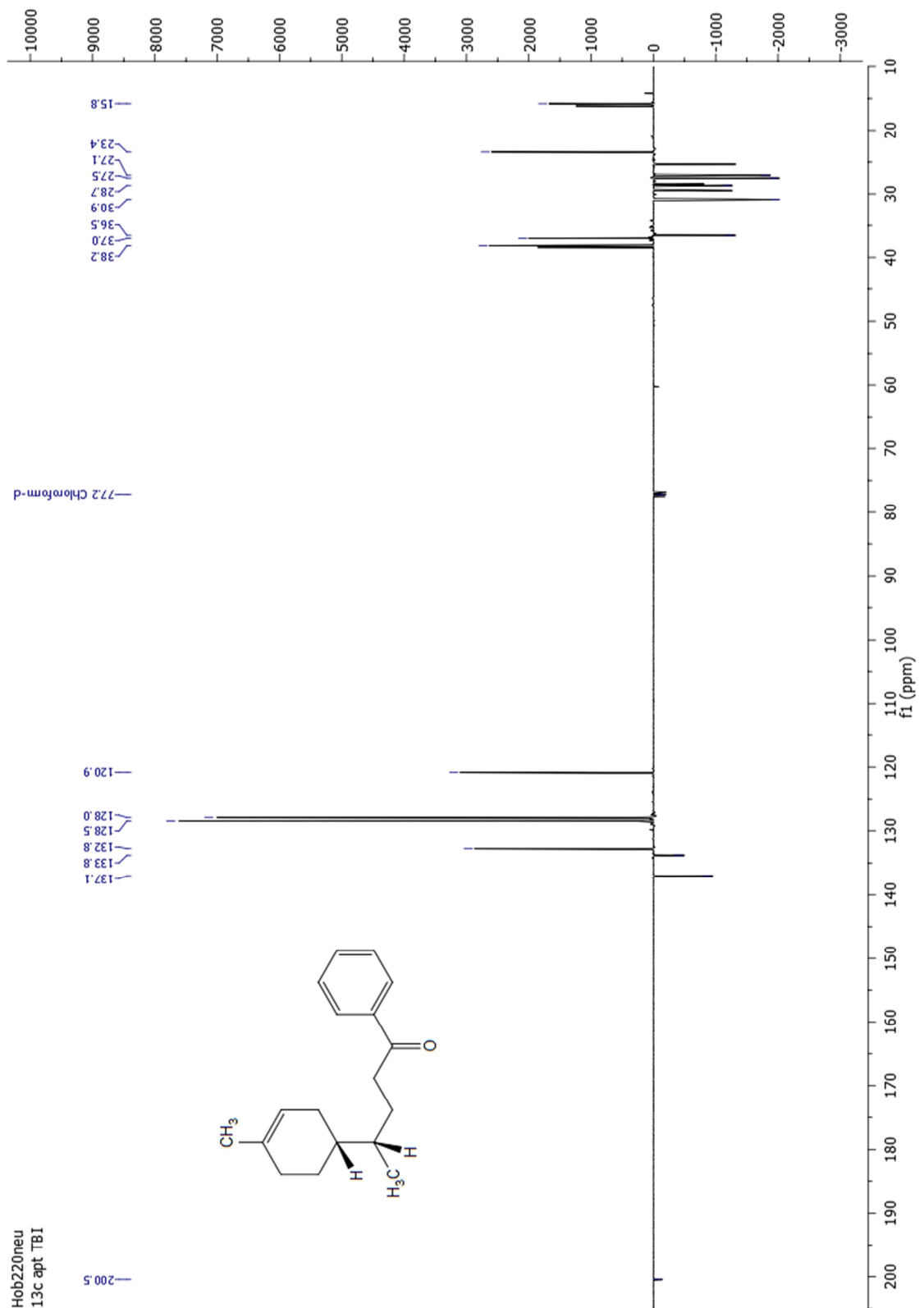


^{13}C -NMR Spektrum von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-phenylethanon (8a)

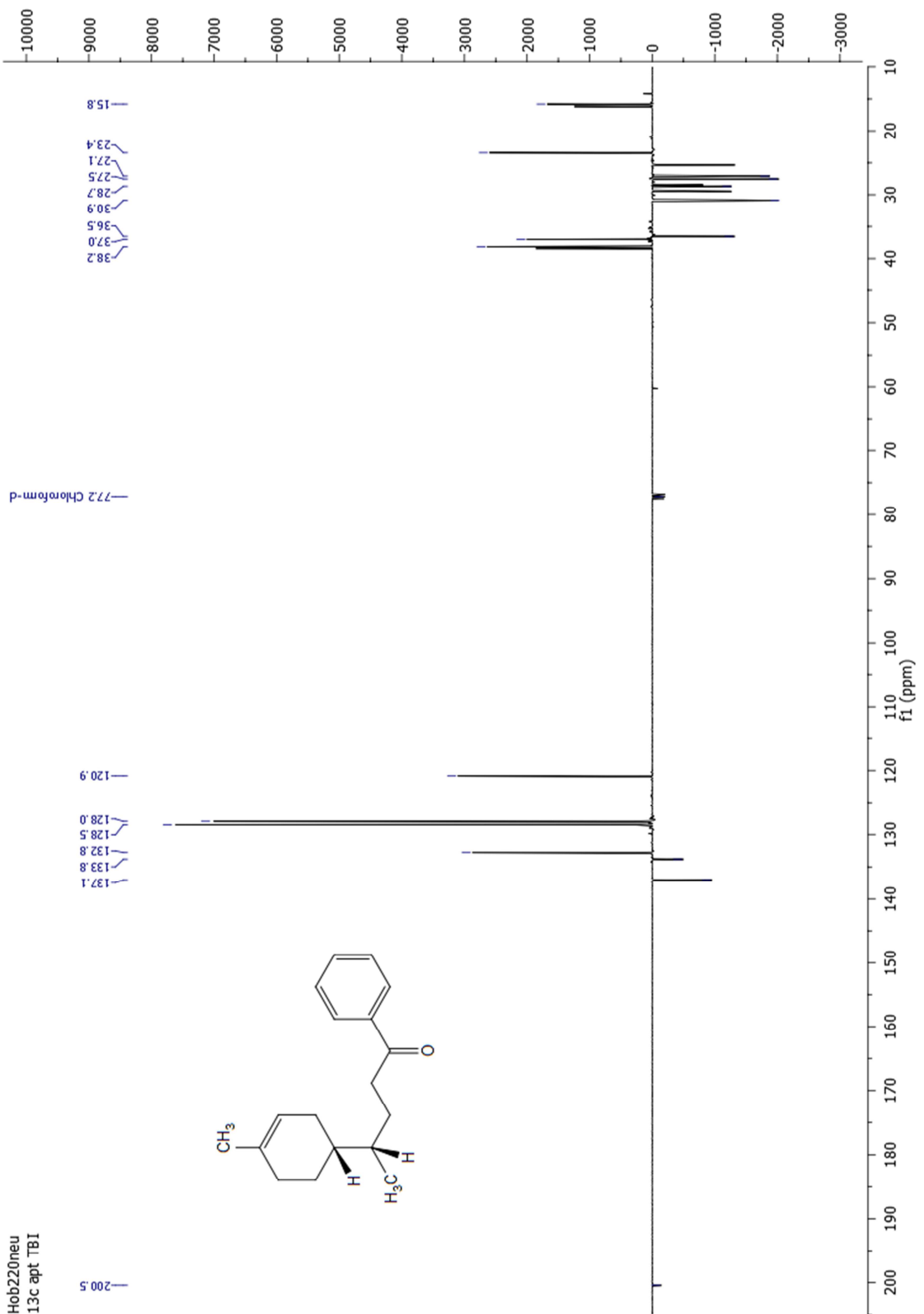
$^1\text{H-NMR}$ Spektrum von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethanon (9a)

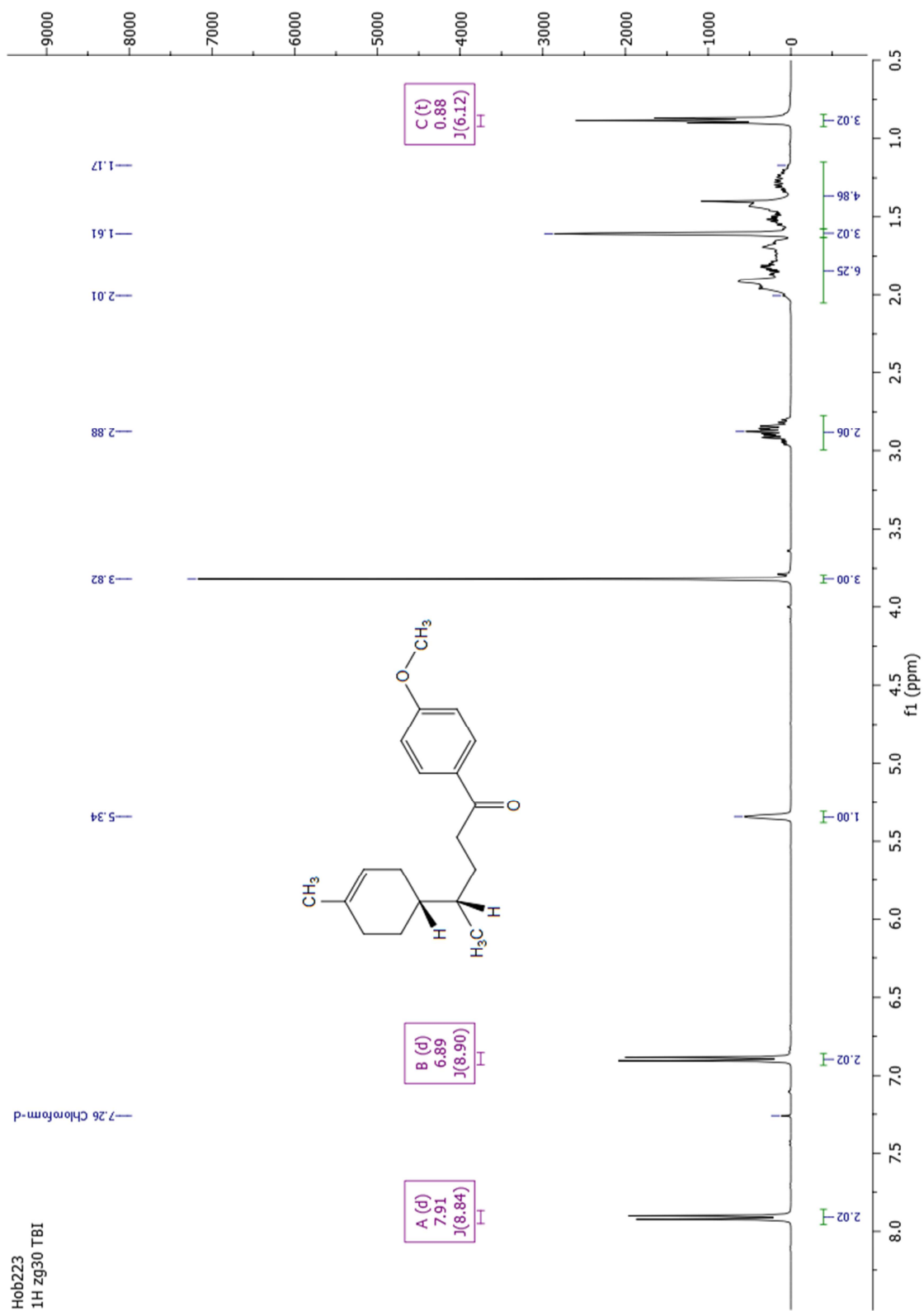
^{13}C -NMR Spektrum von 2-[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Isopropenyl-2-methylcyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (9a)

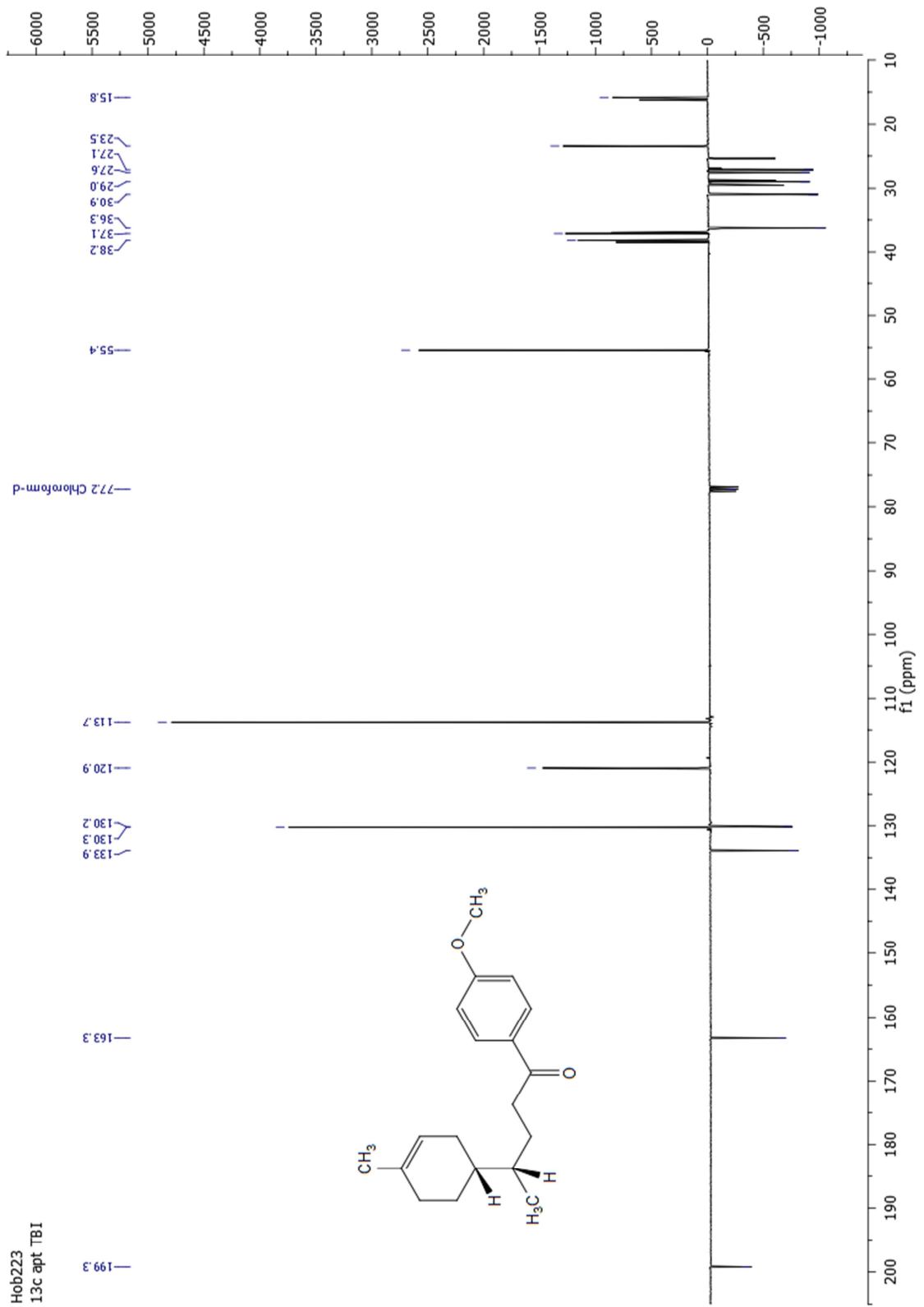
$^1\text{H-NMR}$ Spektrum von (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (42a)

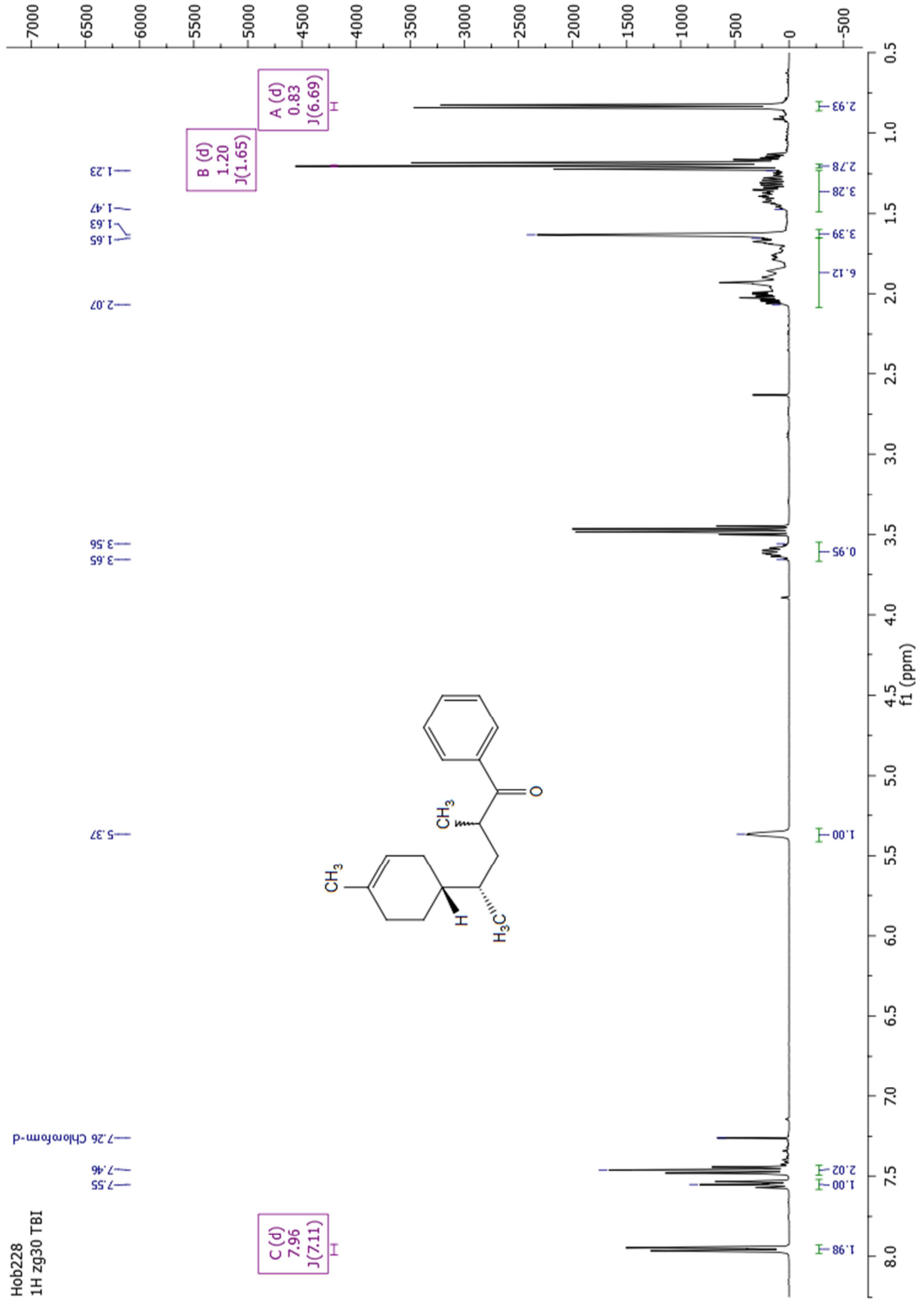
^{13}C -NMR Spektrum von (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (42a)

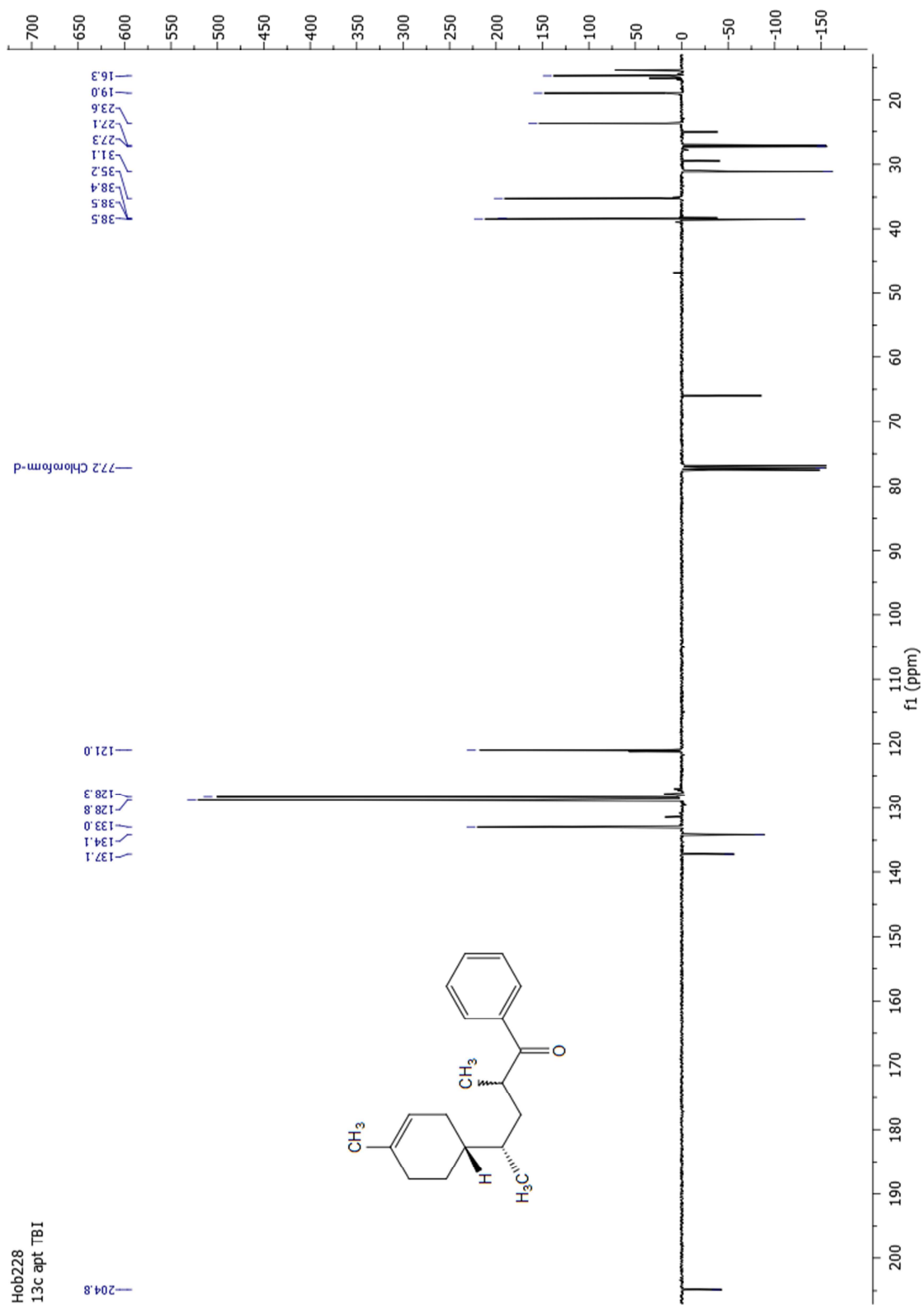
Hob220neu
13c apt TBI

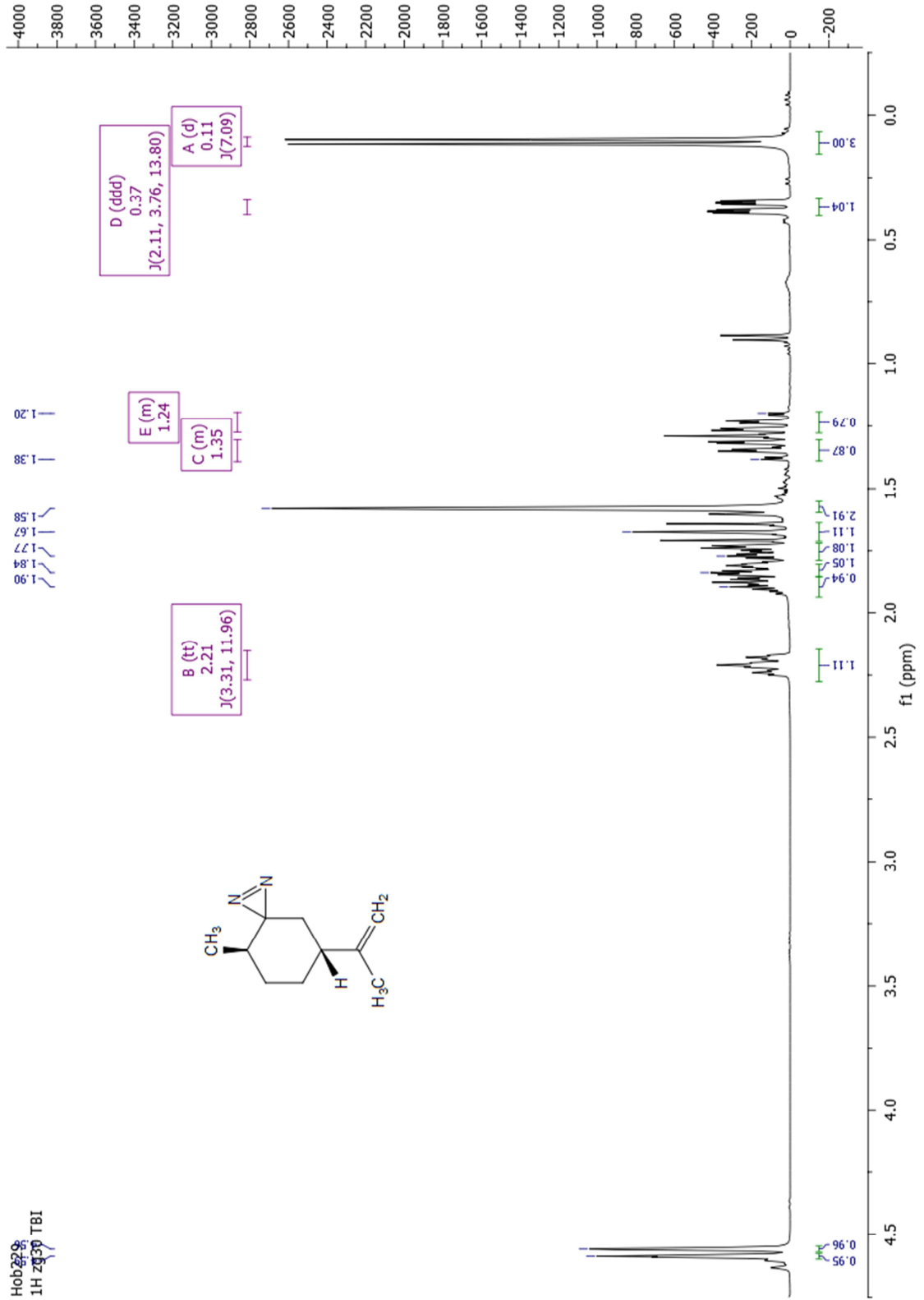


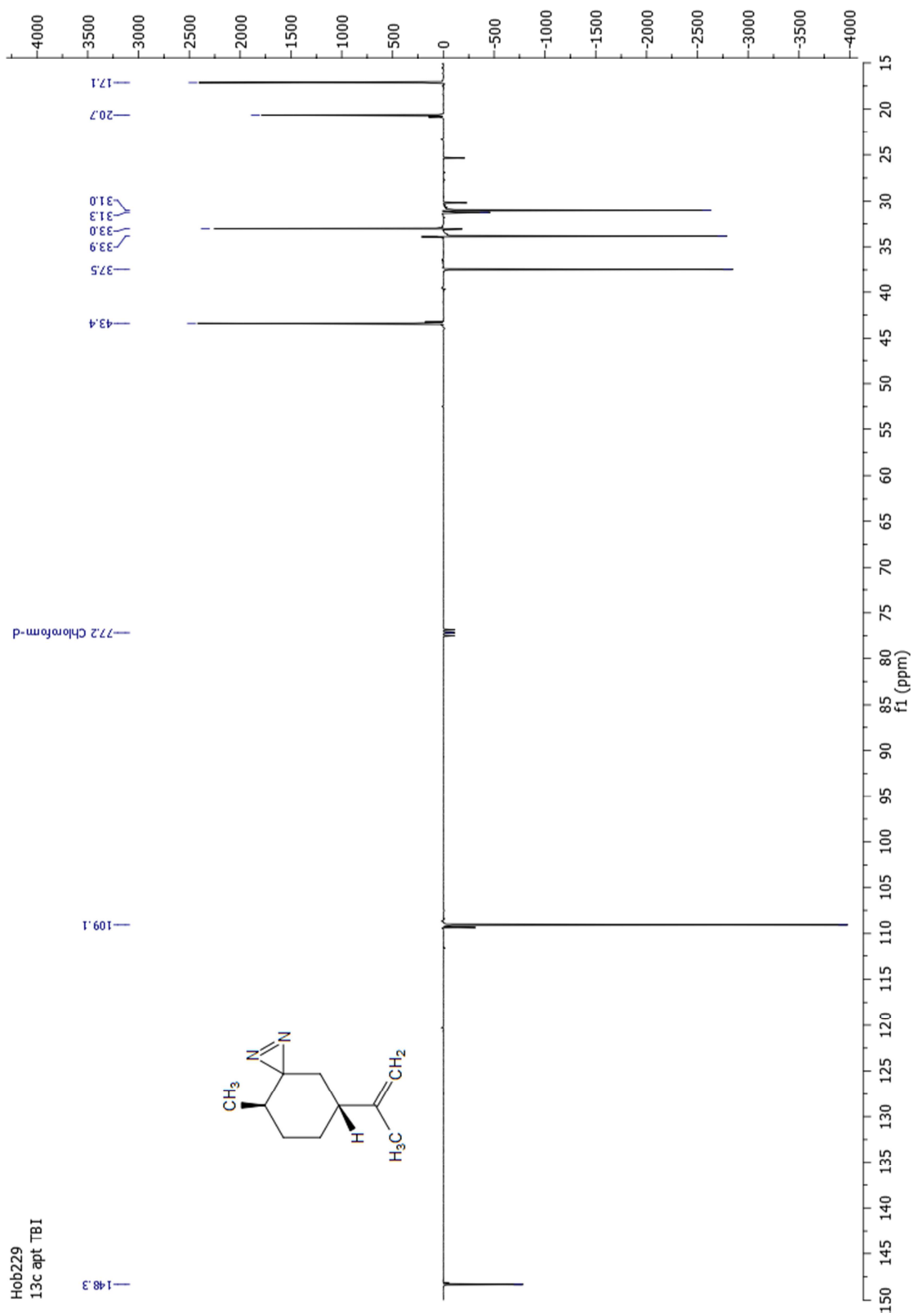
$^1\text{H-NMR}$ Spektrum von (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)pentanon (44a)

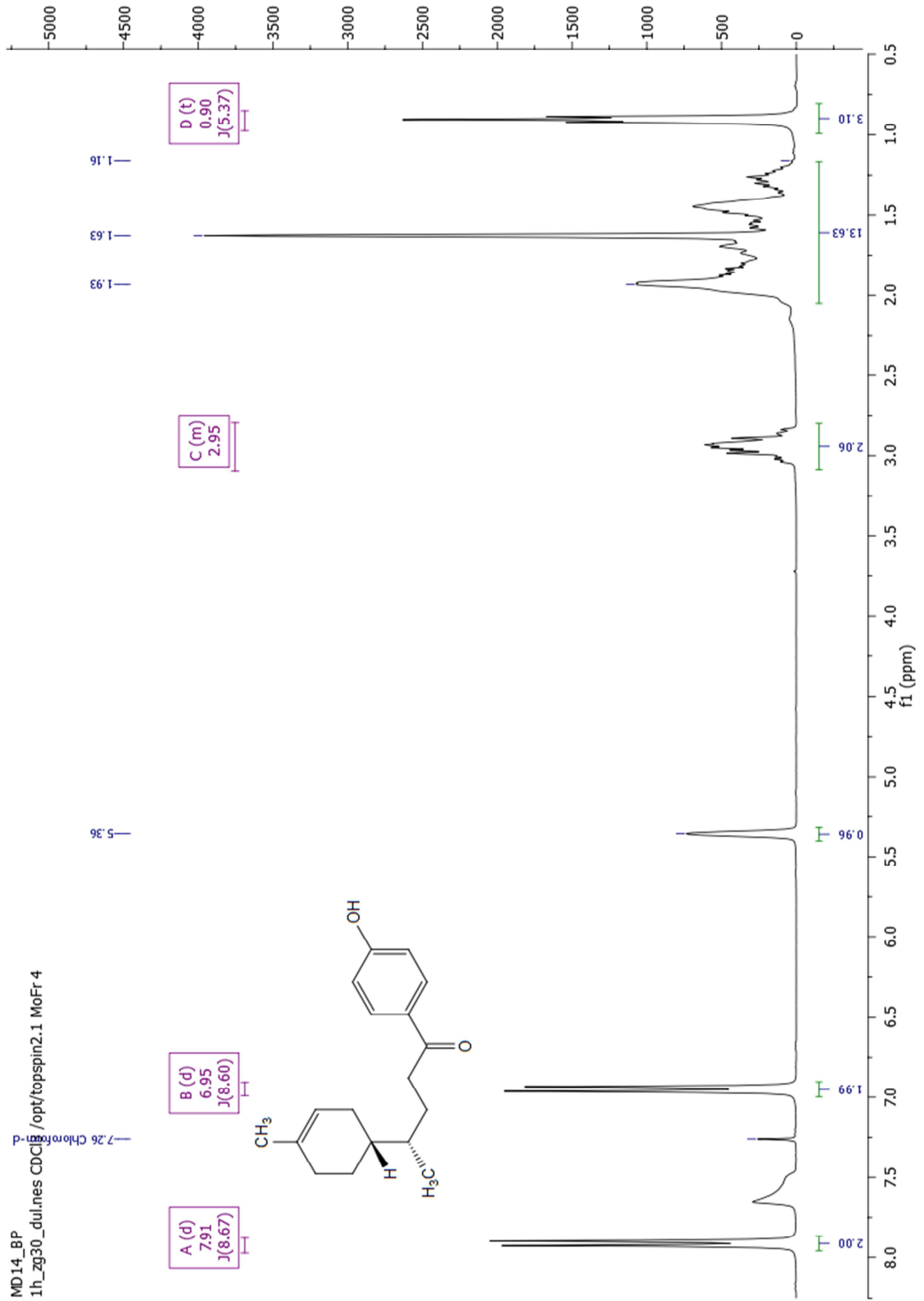
^{13}C -NMR Spektrum von (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)pentanon (44a)

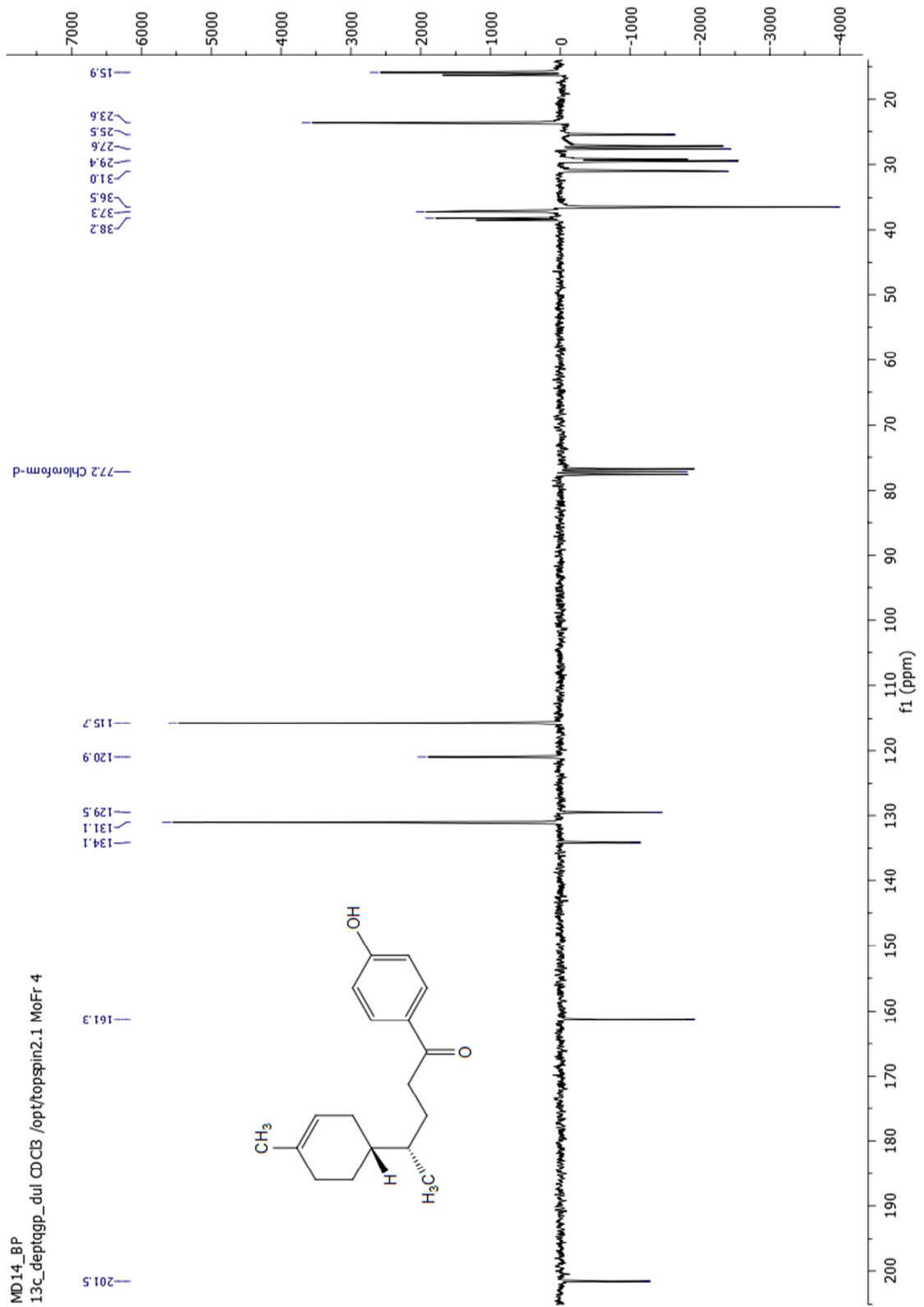
$^1\text{H-NMR}$ Spektrum von (4S)-2-Methyl-4-[(1R)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (48)

^{13}C -NMR Spektrum von (4S)-2-Methyl-4-[(1R)-4-methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-phenylpentanon (48)

$^1\text{H-NMR}$ Spektrum von (4*R*,7*R*)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54)

^{13}C -NMR Spektrum von (4*R*,7*R*)-4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)-1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-en (54)

$^1\text{H-NMR}$ Spektrum von (4*S*)-4-[(1*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-hydroxyphenyl)pentanon (59)

^{13}C -NMR Spektrum von (4S)-4-[(1R)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl]-1-(4-hydroxyphenyl)pentanon (59)

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Axel Griesbeck betreut worden.

.....

Björn Porschen

Köln, 14.09.2015

Lebenslauf



Björn Porschen

Im Wirtskamp 1 51069 Köln

0174-3206793 – b.porschen@uni-koeln.de

Geburtsdatum	20.08.1981 in Bergisch Gladbach
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Schullaufbahn	1988 – 2001
Schulabschluss	Allgemeine Hochschulreife am Johann-Gottfried Herder Gymnasium in Köln-Buchheim
Studium	2001 – 2002 RWTH Aachen Elektrotechnik 2002 – 2011 Universität zu Köln Chemie
Studienabschluss	Diplom
Diplomarbeit	Thema: <i>Calix[4]furane als neue Substrate für Singulett Sauerstoff</i>
Doktorarbeit	2011 – 2015 Thema: <i>Synthese und Charakterisierung neuer photofragmentierender Limonen-Proparfumes</i>