Versuche zur Darstellung von optisch aktiven cyclischen Carbodiimiden sowie Reaktionen des 3,3,6,6-Tetramethyl-1-thia-4-cycloheptins mit Heterocumulenen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Dirk Schönemann
aus Hamburg

Hamburg 2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1996 bis April 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Adolf Krebs durchgeführt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Adolf Krebs

2. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Voß

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 31.07.2001

Verzeichnis der Abkürzungen und Synonyme

abs.	absolut
Ar	aromatischer Rest
ber.	berechnet
BOC	tert-Butyloxycarbonyl (auch t-BOC)
$(BOC)_2O$	Di-tert-butylcarbonat
Bu	n-Butyl
^tBu	tert-Butyl
d	Tag, Dublett
δ	chemische Verschiebung in ppm rel. zu TMS
ΔT	Erwärmung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett eines Dubletts
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
Et	Ethyl
FAB	Fast Atom Bombardment
gef.	gefunden
h	Stunde
hν	Bestrahlung
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante

Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
Lit.	Literaturstelle
m	meta, Masse, Multiplett
M	Molekulargewicht in g/mol
Me	Methyl
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
m/z	Verhältnis von Masse zu Ladung
ν	Wellenzahl in cm^{-1}
NMR	kernmagnetische Resonanzspektroskopie
OAc	Acetat
p	para, primäres C-Atom
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
^{i}Pr	iso-Propyl
q	quatäres C-Atom
R	organischer Rest
R_f	Verhältnis von Substanz-Laufweg zu Laufmittelweg (ratio of fronts)
RT	Raumtemperatur
s	sekundäres C-Atom, Sekunde, Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	tertiäres C-Atom, Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
verd.	verdünnt

Abstract

(Numbered compounds are represented by their molecular formulas on pages 110 and 111. An abstract in German is found on pages 108 and 110)

The main part of this thesis deals with the preparation of a cyclic, optically active carbodiimide **6**, which should be suited for the use as a chiral auxiliary in peptide synthesis and other condensation reactions.

An additional important aspect is related to the allene-like structure of the carbodiimides:

If the barrier to inversion at nitrogen would be sufficiently high due to ring strain in the system diastereomers of **6** could be separated.

The preparation of the compound **6** was tried in different ways. The first approach, which was based on the dehydrosulfurization of the cyclic thiourea **27**, failed. It was neither possible to prepare the compound **27** by a cyclization of the diamin **26** with thiophosgene nor by a intramolecular biaryl-coupling of the acyclic thiourea **35b**.

On the other hand Ulrich's method to prepare cyclic carbodiimides proved to be successful. The eight-membered-ring of the amid-oxime **51** was synthesized from the seven-membered-ring cyclic ketone **42** via the eight-membered-ring lactam **45** and the corresponding lactim methyl ether **47**. Finally the carbodiimide **6** was available by conversion of the amidoxime **51** to the corres-ponding mesylate **52** and a subsequent Tiemann rearrangement.

While the infrared spectrum of the crude product showed the typical carbodiimide-bands, the purification yielded only the cyclic

urea **53**, which was very likely the product of the addition of water to the carbodiimide. This high reactivity and with that associated difficulty to isolate the carbodiimide **6** gave rise to stop the investigation of **6**.

Another method was used to prepare the 14-membered-ring cyclic bis-carbodiimide **67**. Indeed, this cyclic carbodiimide is not strained, but the two binaphthyl-units should bring about the optical activity. Thus, the bis-carbodiimide was obtained by the reaction of the bis-isothiocyanate with the corresponding bis-iminophosphoran via an Aza-Wittig-reaction.

Unfortunately, the bis-carbodiimide **67** was contaminated with triphenylphosphinsulfide, the by-product of the Aza-Wittig-reaction. Removal of this impurity was difficult. Moreover, this synthetic method allowed only the preparation of small quantities of the bis-carbodiimide. Therefore the search was abandoned for a useful application for these new carbodiimides.

Finally, an unexpected reaction between the strained cycloalkyne, the 3,3,6,6-tetramethyl-1-thia-4-cycloalkyne **85**, and methylisothiocyanate was observed. The resulting compounds of this reaction and an analogous with phenylisothiocyanate were the spiro-heterocycles **87** and **93**,res.. These 1:3 adducts of cycloalkyne and isothiocyanates are typical products of the reaction of nucleophilic singulett-carbenes with isothiocyanates. Thus, the formation of the compounds **87** and **93** is due to a [3+2]-cycloaddition of the alkyne and a isothiocyanate. Then the reaction proceeded with the trapping of the 1,3-thiazol-2-ylidene **98** by two further molecules of methylisothiocyanate to yield **87** and **93**, res.. Attempts to

accomplish an analogous [3+2]-cycloaddition with carbodiimides failed.

In conclusion, the preparation of two new cyclic carbodiimides **6** and **67** as well as the [3+2]-cycloaddition of a strained cycloalkyne and methylisothiocyanate to the nucleophilic carbene **98** succeeded for the first time.

Inhaltsverzeichnis

I. Allgemeiner Teil

1.	**Einleitung**	15
1.1.	Die Struktur der Carbodiimide	15
1.2.	Die Stereochemie der Carbodiimide	17
1.2.1.	Isomerisierung der Carbodiimide	19
1.2.1.1.	Bestimmung der Inversionsbarrieren	19
1.2.1.2.	Inversionsmechanismen	20
1.3.	Bisherige Ergebnisse bezüglich der Konfigurations-stabilität der N=C=N-Bindung	23
1.3.1.	Veröffentlichungen von erfolgreichen Enantio-merentrennungen von Carbodiimiden	27
1.3.2.	Aufgabenstellung	28
1.4.	Darstellung der Carbodiimide	31
1.4.1.	Dehydratisierung von Harnstoffen	31
1.4.2.	Desulfurierung von Thioharnstoffen	33
1.4.3.	Darstellung aus Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten	34
1.4.4.	Darstellung aus Tetrazolen	36
1.4.5.	Darstellung über die Tiemann-Umlagerung	38
1.5.	Reaktionen der Carbodiimide	39
1.5.1.	Additionsreaktionen	39
1.5.2.	Peptidsynthese	42
1.5.3.	Cycloadditionsreaktionen	45
1.6.	Spektroskopische Eigenschaften der Carbodiimide	47
1.6.1.	IR-Spektroskopie	47

1.6.2. UV-Spektroskopie 48
1.6.3. Massenspektroskopie 48
1.6.4. NMR-Spektroskopie 48

2. Synthesekonzepte
2.1. Synthesekonzepte zur Darstellung des Carbodiimids **6** 51
2.1.1. Darstellung von 2,2'-Bis(brommethyl)-1,1'-binaphthyl **12** 53
2.1.1.1. Mögliche Strategien zur Darstellung der enantiomerenreinen Verbindung 55
2.1.2. Synthesekonzept A 58

2.1.2.1. Darstellung des Diamins **26** 59
2.1.2.2. Versuch zur Darstellung des Thioharnstoffes **27** 61

2.1.3. Synthesekonzept B 62
2.1.3.1. Darstellung von 1-Brom-2-(aminomethyl)-naphthalin **34** 64
2.1.3.2. Darstellung des Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Derivats **35** 64
2.1.3.3. Versuch der Aryl-Kupplung über die Ullmann-Reaktion 65
2.1.3.4. Versuch der Aryl-Kupplung über Pd-Katalysatoren 66

2.1.4. Synthesekonzept D 68
2.1.4.1. Darstellung von 2',1':1,2;1'',2'':3,4-dinaphtho-

cyclohepta-1,3-dien-6-on **42** 68
2.1.4.2. Darstellung von 2',1':4,5;1'',2'':6,7-dinaphtho-2-aza-cyclooctan-1-on **45** 70
2.1.4.3. Darstellung von 2-Methoxy-1',2':4,5;2'',1'':6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-1,4,6-trien **47** 72
2.1.4.4. Darstellung von 2',1':4,5;1'',2'':6,7-dinaphtho-2-azacycloocta-1-thion **49** 72
2.1.4.5. Darstellung von 2-S-Methyl-1',2':4,5;2'',1'':6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-1,4,6-trien **50** 75
2.1.4.6. Darstellung von 2',1':4,5;1'',2'':6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-4,6-dien-2-oxim **51** 75
2.1.4.7. Darstellung von 2',1':5,6;1'',2'':7,8-dinaphtho-1,3-diazacyclonona-1,2,5,7-tetraen **6** 76
2.1.5. Synthesekonzept E 79
2.1.5.1. Darstellung des 2,2'-Bis(azidomethyl)-1,1'-binaphthyl **65** 81
2.1.5.2. Versuch zur Darstellung des Bis(iminophosphoran) **66** 82

***2.2. Synthesekonzept zur Darstellung des Carbodiimids* 67** 83
2.2.1. Darstellung des 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **68/72** 84
2.2.2. Darstellung des 2,2'-Diisocyanato-1,1'-binaphthyl **74** 85
2.2.3. Darstellung des 2,2'-Bis[imino(triphenyl)phosphoran]-1,1'-binaphthyl **77** 87
2.2.4. Darstellung des Bis-Carbodiimids **67** 89
2.2.5. Überlegungen zum Mechanismus der Bildung von **67** 90

3. Reaktionen 93
3.1. Die [3+2]-Cycloaddition zwischen Acetylenen und Heterocumulenen 94
3.2. Der Reaktionsmechanismus der Bildung von **87** und **93** 98
3.3. Heteroatom-substituierte Singulett-Carbene 101
3.4. Carben-Abfangversuche 105
3.5. Konkurrenzversuche mit Isothio- und Isocyanat 112
3.6. Reaktionen von Acetylen mit Carbodiimiden 116
3.7. Versuche zur Darstellung von Imidazol-Carbenen 117
3.8. Ausblick 119
3.9. Zusammenfassung 122

II. Experimenteller Teil

4. Allgemeines und Instrumentarium 126
5. Synthese des Carbodiimids 6 128
5.1. Darstellung von 1-Brom-2-methylnaphthalin **9** 128
5.2. Darstellung von (R,S)-2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthyl **11** 129
5.3. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis[brommethyl]-1,1 binaphthyl **12** 130
5.4. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis[phthalimidomethyl]-1,1'-binaphthyl **25** 131
5.5. Darstellung von (R,S)-Bis[aminomethyl]-1,1'-binaphthyl **26** 132
5.6. Versuch zur Darstellung des cyclischen Harnstoffes **27** 133

5.7. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis(isothiocyanato-methyl)-1,1'-binaphthyl **29** 134
5.8. Darstellung von 5-Cyano-2',1':1,2;1'',2'':3,4-dinaphtho-cyclohepta-1,3-dien-6-imin **41** 135
5.9. Darstellung von 2',1':1,2:1'',2'':3,4-dinaphtho-cyclohepta-1,3-dien-6-on **42** 136
5.10. Darstellung von 2',1':4,5;1'',2'':6,7-dinaphtho-2-azacyclooctanon **45** 137
5.11. Darstellung von 2-Methoxy-1',2':4,5;2'',1'':6,7-di-naphtho-1-azacycloocta-1,4,6-trien **47** 139
5.12. Darstellung von 2',1':4,5;1'',2'':6,7-Dinaphtho-2-azacyclooctathion **49** 140
5.13. Darstellung von 2-S-Methyl-1',2':4,5;2'',1'':6,7-di-naphtho-1-azacyclo-1,4,6-trien **50** 141
5.14. Darstellung von 1',2':4,5;2'',1'':6,7-Dinaphtho-1-azacycloocta-4,6-dien-2-oxim **51** 142
5.15. Darstellung von 1',2':4,5;2'',1'':6,7-Dinaphtho-1-azacycloocta-4,6-dien-2-O-(methylsulfonyl)oxim **52** 143
5.16. Versuch der Darstellung von 2',1':5,6;1'',2'':7,8-Di-naphtho-1,3-diazacyclonona-1,2,5,7-tetraen **6** 144
5.17. Darstellung von 2,2'-Bis(azidomethyl)-1,1'-binaphthyl **65** 145
5.18. Darstellung von 1-Brom-2-(brommethyl)-naphthalin **32** 146
5.19. Darstellung von 1-Brom-2-(aminomethyl)-naphthalin **34** 147

5.20. Darstellung von 1,5-Bis(1-Brom-2-naphthyl)-2,4-diazapentan-3-on **35a** 148
5.21. Darstellung von 1,5-Bis(1-Brom-2-naphthyl)-2,4-diazapentan-3-thion **35** 149
5.22. Versuche zur Darstellung der cyclischen Harnstoff Derivate 150
5.22.1. Ullmann-Kupplung 150
5.22.2. Palladium-Katalyse 151
6. Darstellung des Carbodiimids 67 152
6.1. Darstellung von (R,S) 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **68** 152
6.2. Enantiomerentrennung von 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **68** 153
6.3. Freisetzung des aufgelösten Enantiomers 153
6.4. Darstellung von (R,S)-2,2'-diisothiocyanat-1,1'-binaphthyl **74** 154
6.5. Darstellung von (R,S)-2,2'-Diazido-1,1'-binaphthyl **75** 155
6.6. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis(iminotriphenylphosphoran)-1,1'-binaphthyl **77** 156
6.7. Darstellung von $2^{I},1^{I}$:4,5;$1^{II},2^{II}$:6,7;$2^{III},1^{III}$:11,12;1^{IV}, 2^{IV}:13,14-tetranaphtho-1,3,8,10-tetraaza-cyclotetradec-1,2,4,6,8,9,11,13-octaen **67** (Bis-Carbodiimid) 157
7. [3+2]-Cycloaddition von Isothiocyanaten und Thiacycloheptin 85 159
7.1. Darstellung von 3,5,5,9,9,1',3'-Heptamethyl-spiro-(bicyclo[5.3.0]-3-aza-1,7-dithia-4(10)decenyl)-2,4'-

imidazolidin-2',5'-dithion **87** 159

7.2. Darstellung von 5,5,9,9-Tetramethyl-3,1',3'-triphenyl-spiro(bicyclo[5.3.0]-3-aza-1,7-dithia-4(10)decenyl)-2,4'-imidazolidin-2',5'-dithion **92** 160

7.3. Darstellung von 3'-Ethyl-3,5,5,9,9,1'-hexamethyl-spiro(bicyclo[5.3.0]-3-aza-1,7-dithia-4(10)-decenyl)-2,4'-imidazolidin-2'-on-5'-thion **127** 161

7.4. Darstellung von 3,3,6,6-Tetramethylthiepin-[4,5-c]-2-chinolon **130** 162

7.5. Umsetzung des Acetylens **85** mit Methylisothiocyanat und Schwefel im Verhältnis 1:1:1 163

7.6. Umsetzung des Acetylens **85** mit Methylisothiocyanat und Schwefel im Verhältnis 1:10:1 164

7.7. Darstellung des Addukts **119** 165

7.8. Versuch einer Cycloaddition zwischen dem Acetylen **85** und dem Addukt **119** 165

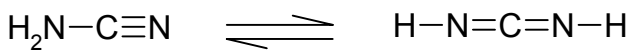
Gefahrstoffanhang 166

III. Literaturverzeichnis 173

I. Allgemeiner Teil

1.Einleitung

Carbodiimide sind Verbindungen mit kumulierten Doppelbindungen (1, 2-Diene), die sich vom Tautomeren des Cyanamids ableiten.



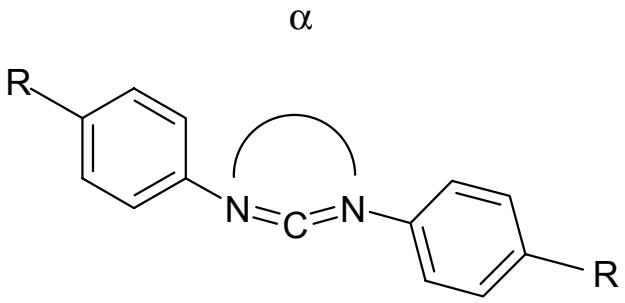
Der synthetische Nutzen der eigentlich recht stabilen Heterocumulene zeigte sich erst 1955, als Sheehan und Hess[1] deren Eigenschaft als Kondensationsmittel beschrieben und damit den Carbodiimiden die Peptid- und Nukleotidchemie als Anwendungsgebiet erschlossen haben. Ihre Fähigkeit bei Reaktionen von Aminen und Alkoholen mit Carbonsäuren Wasser abzuspalten, macht sie als Kupplungsreagenzien in Peptidsynthesen und Veresterungen nach wie vor zu einem wichtigen Hilfsmittel.
Heutzutage ist das Hauptanwendungsgebiet der Carbodiimide jedoch in der Polymerchemie zu finden, wo sie angesichts ihrer schon erwähnten Qualitäten als Hydrolyse- und Alterungsschutzmittel in Polyester- und Polyurethankunststoffen Einzug gehalten haben[2].

1.1. Die Struktur der Carbodiimide

Sowohl für die unsubstituierten als auch für die monosubstituierten Cyanamide sind keine stabilen Carbodiimid-Tautomere bekannt[3]. Die Carbodiimide existieren nur in ihrer disubstituierten Form und isomerisieren in der Regel auch nicht zu den entsprechenden

Cyanamiden, so daß für ihre Darstellung verschiedene Reaktionswege gewählt werden müssen.

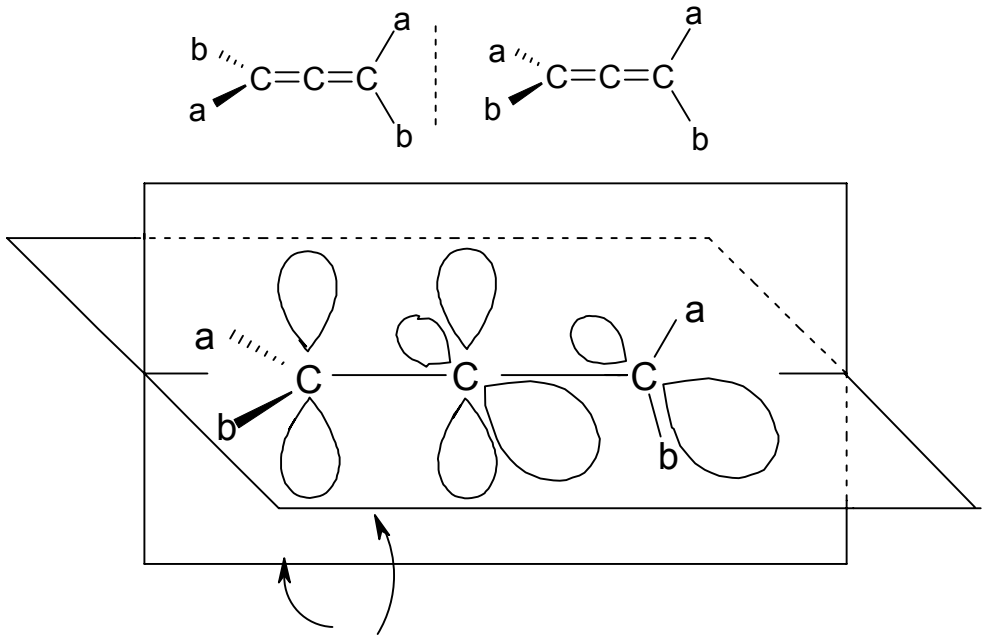
Die Carbodiimide mit den beiden sp^2-hybridisierten Stickstoff- und dem zentralen, sp-hybridisierten Kohlenstoffatom zeigen zumindest in struktureller Hinsicht Parallelen zu den Allenen[4]. Wie Röntgenstrukturanalysen von verschiedenen Diarylcarbodiimiden zeigen, stehen deren π-Elektronensysteme ebenso rechtwinklig aufeinander wie die der Allene. Diese Untersuchungen zeigen aber auch, daß die N=C=N-Winkel nicht, wie man annehmen sollte, 180° betragen, sondern sich in einem Bereich zwischen 166° und 170° bewegen[5] . Eine solche Anomalie findet man nun auch bei den unsymmetrisch substituierten Allenen, so daß man den „Knick“ in den kumulierten Doppelbindungen als Folge der räumlichen Spannung ansehen kann, die durch die Wechselwirkungen verschieden großer Substituenten entsteht. Bestätigt wird diese Annahme dadurch, daß der C=C=C-Bindungswinkel von symmetrisch substituierten Allenen, wie z.B. 1,1,3,3-Tetraphenylpropadien, genau bei 180 ° liegt[6].



R= MeO ; α= 169° [5b]
R= NO_2 ; α= 169.7° [5c]
R= H ; α= 170.2° [5a]
R= Me ; α= 170.4° [5a]

1.2. Die Stereochemie der Carbodiimide

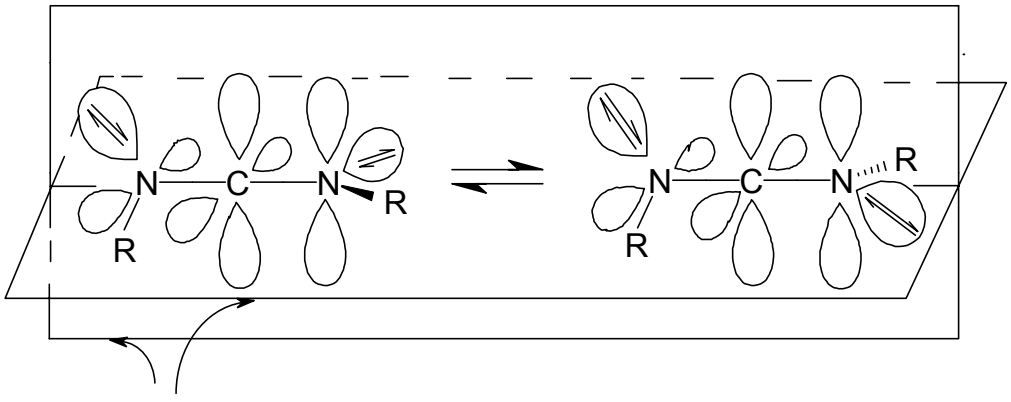
Nachdem A. Kekulé die Vierbindigkeit des Kohlenstoffs erkannte und L. Pasteur die optische Aktivität von chemischen Substanzen mit Molekülen in Verbindung brachte, die sich wie ein Gegenstand zu seinem Spiegelbild verhalten, entwickelten van't Hoff und Le Bel unabhängig voneinander das Tetraedermodell des Kohlenstoffes. Demnach sollten sich die vier Substituenten eines Kohlenstoffatoms in den Ecken eines Tetraeders befinden, in dessen Mittelpunkt das Kohlenstoffatom steht[7]. Dieses Modell führte van't Hoff schließlich zu der Voraussage, daß von einem unsymmetrisch substituierten Allen zwei spiegelbildliche Formen zu erwarten sind[8].



Ebenen der π-Elektronen

Die geometrische Ähnlichkeit zwischen Allenen und Carbodiimiden führte dann 1932 durch Adams[9] zu der Annahme, daß Carbodiimide ebenfalls in spiegelbildlich isomeren Formen auftreten müssen, da das kumulierte Doppelbindungssystem eine räumliche Winkelung der von beiden N-Atomen ausgehenden R-N-Valenzen verlangt.

Die optische Isomerie dieser Cumulene kann letztendlich aus der Orbitalvorstellung über die C=C- bzw. C=N-Doppelbindung abgeleitet werden. In der Carbodiimid-Bindung sind die Stickstoffatome im Zustand der trigonalen sp^2 –Hybridisierung und das zentrale Kohlenstoffatom ist sp-hybridisiert, so daß die N=C=N-Gruppe linear angeordnet sein sollte. Von dem zentralen Kohlenstoffatom gehen zwei π-Bindungen aus, deren p-Orbitale aufeinander senkrecht stehen. Hieraus ergibt sich eine Chiralitätsachse und damit, auch bei identischen Substituenten R, das Auftreten zweier Enantiomere.



Ebenen der π-Elektronen

Während es gelang, eine Reihe von Allenen in die Enantiomere zu trennen bzw. chirale Allene durch eine asymmetrische Synthese

darzustellen[10], sind die entsprechenden Bemühungen auf dem Gebiet der Carbodiimide wegen ihrer geringen Konfigurationsstabilität bisher vergebens gewesen.

1.2.1. Isomerisierung der Carbodiimide

Die geringe Konfigurationsstabilität des Stickstoffes in der N=C=N-Bindung ist die entscheidende Hürde für eine erfolgreiche Enantiomerentrennung. Die Bestimmung der Inversionsbarrieren, Überlegungen zu den Inversionsmechanismen und die Suche nach Möglichkeiten, die Energiebarriere der Isomerisierung zu erhöhen sind daher oft schon Gegenstand von Untersuchungen gewesen.

1.2.1.1. Bestimmung der Inversionsbarrieren

Die Racemisierungsgeschwindigkeit der Carbodiimide war schon früh ein Objekt theoretischer Untersuchungen. Die Berechnungen von J.-M. Lehn und B. Munsch ergaben hier für die Isomerisierung eine Energiebarriere von 35.3 kJ/mol[11].

Von einer eleganten Methode zur Bestimmung der Inversionsbarriere berichteten Anet, Jochims und Bradley[12], die 2 Jahre später gezeigt haben, daß man mit Hilfe der NMR-Spektroskopie die Energiebarriere ermitteln kann. Bei diesem Verfahren macht man sich zu Nutzen, daß diastereotope Substituenten, wie z.B. die Methylgruppen im Diisopropylcarbodiimid oder die Methylenprotonen in cyclischen Carbodiimiden, unterschiedliche chemische

Verschiebungen zeigen, sofern die Racemisierung auf der NMR-Zeitskala langsam abläuft[13]. Da die Racemisierungsgeschwindigkeit temperaturabhängig ist, kann man über eine dynamische NMR-spektroskopische Untersuchung beobachten, wie zwei bei niedrigen Temperaturen diastereotope Substituenten infolge einer Temperaturerhöhung enantiotop werden. Für die enantiotopen Substituenten erscheint dann im NMR-Spektrum nur noch ein Signal. Zur Bestimmung der Inversionsbarriere ist es nun nötig, die Koaleszenztemperatur zu finden, d.h. die Temperatur bei der die zwei Signale der diastereotopen Substituenten sich gerade eben zu dem einen Signal, der dann enantiotopen Substituenten, vereinen.
Anhand der Koaleszenztemperatur T_c und der bei dieser Temperatur vorliegenden Geschwindigkeitskonstanten k_c, kann man über die Eyring-Gleichung die Aktivierungsenergie der Racemisierung bestimmen[14,15].

Eyring-Gleichung: $\Delta G^{\#} = 19.14\ T_c\ (10.32 + \log T_c/k_c)$ J/mol

Die Geschwindigkeitskonstante k_c kann dazu aus der Gutowsky-Holm-Näherung berechnet werden: $k_c = \pi/\sqrt{2} * \Delta\nu$; wobei es sich bei $\Delta\nu$ um den Abstand der beiden Signale in Hz handelt[78].
Anet et al haben auf diesem Wege für die Inversionsbarriere am Diisopropylcarbodiimid einen Wert von 27.6 +/- 1.2 kJ/mol ermittelt[12].

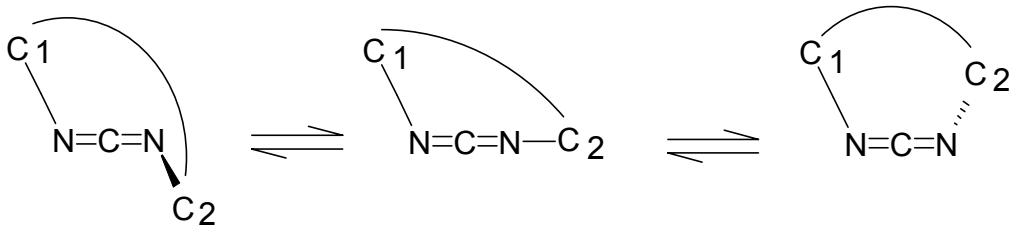
1.2.1.2. Inversionsmechanismen

Für die Isomerisierung am Stickstoff der N=C=N-Gruppierung werden gewöhnlich drei verschiedene Mechanismen diskutiert;

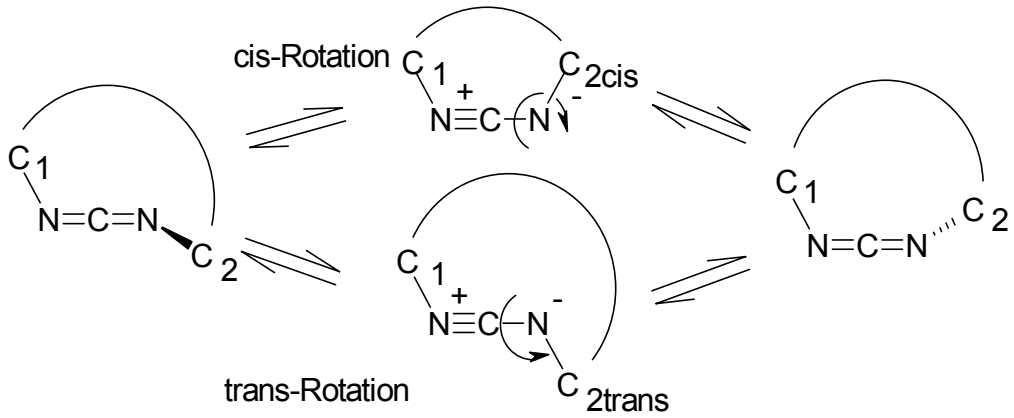
nämlich die Inversion am Stickstoff sowie die sogenannte cis- bzw. trans-Rotation.

Bei einem Inversionsmechanismus erfolgt die Racemisierung über einen Übergangszustand, der eine lineare Konfiguration des R-N=C=N-Systems beinhaltet. Dieser Übergangszustand entsteht durch einen Hybridisierungswechsel eines Stickstoffatoms von sp^2 nach sp. Demnach ist die Aktivierungsenergie der Racemisierung gleichzusetzen mit der Differenz zwischen der für diesen Hybridisierungswechsel ($sp^2 \rightarrow sp$) notwendigen Energie und der Energie, die durch Konjugation der rein „p“ gewordenen „n“-Elektronen mit dem π-Elektronensystem frei wird.

Da im Übergangszustand der Inversion vier Atome linear angeordnet sind, kann man erwarten, daß in einem winkelgespannten cyclischen Carbodiimid der Inversionsvorgang gegenüber der Isomerisierung von acyclischen Carbodiimiden erheblich erschwert ist.



Der Prozeß der Racemisierung kann dann allerdings über einen anderen Weg, einen Rotationsmechanismus, ablaufen[16,17]. In diesem Fall läuft die Isomerisierung über eine Drehung um die C=N-Bindung. Je nachdem, ob im Übergangszustand die N-Substituenten in einer cis- oder trans-Stellung zueinander stehen, unterscheidet man hier zwischen einer cis- und trans-Rotation.



Die N-Substituenten sollten hier einen wesentlichen Einfluß darauf haben, über welches Konformer die Racemisierung abläuft. Es ist jedoch zu erwarten, daß bei acyclischen Carbodiimiden das trans-Konformer bevorzugt ist. Da die N-Substituenten in diesem Fall am weitesten voneinander entfernt sind, wird die sterische Wechselwirkung zwischen ihnen geringer sein und damit auch die räumliche Spannung im Molekül. Das hat zur Folge, daß die Energiebarriere für die trans-Rotation geringer ist als die der cis-Rotation.

Berechnungen für den einfachsten Vertreter der Carbodiimide (H-N=C=N-H) ergaben dementsprechend für die Energiebarrieren der verschiedenen Isomerisierungsmechanismen Werte von 33.4 (Inversion), 65.6 (cis-Rot.) und 32.6 (trans-Rot.) kJ/mol[13]. Es läßt sich also daraus schließen, daß die Isomerisierung bei solchen acyclischen Carbodiimiden zu gleichen Teilen über einen Inversions- bzw. trans-Rotationsmechanismus erfolgt.

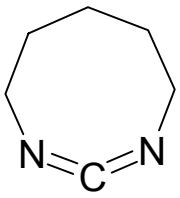
Anders kann es dagegen bei den cyclischen Carbodiimiden aussehen, bei denen die N-Substituenten über eine „Brücke“ miteinander verbunden sind. Je nachdem wie stark der Ring durch die Konformationsänderung gespannt wird, steigt auch deren Energie-

barriere, so daß die Ringgröße zu einem „wegweisenden“ Element werden kann. Die Betrachtung der jeweiligen Übergangszustände zeigt, daß der Abstand zwischen den Substituenten der beiden Stickstoffatomen im trans-Konformer größer ist als im cis-Konformer. Daraus folgt, daß bei einer hinreichend kurzen Kette der Weg über das trans-Konformer, infolge der hohen Ringspannung, einen enormen Energieaufwand bedeutet und die cis-Rotation, trotz der sterischen Abstoßung der N-Substituenten, bevorzugt wird. Handelt es sich dagegen um ein großes, aus 10 und mehr Gliedern bestehendes und aus flexiblen (Methylen-)Gruppen aufgebautes Ringsystem, dann wird durch die Rotation ebensowenig Ringspannung aufgebaut wie durch die Inversion. Es überrascht daher nicht, daß die Energiebarriere der Racemisierung solcher cyclischen Carbodiimide nahezu identisch ist mit der von acyclischen Carbodiimiden.

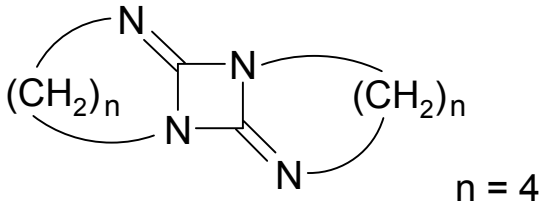
1.3. Bisherige Ergebnisse bezüglich der Konfigurationsstabilität des N=C=N-Systems

Das Ziel, die Konfiguration des Stickstoffes in der N=C=N-Gruppe so zu stabilisieren, daß ein Carbodiimid in seine Enantiomere getrennt werden kann, führte schon früh zur Synthese von cyclischen Carbodiimiden. So gingen Behringer und Meier der Frage nach, wieviele Methylengruppen in einem cyclischen Carbodiimid mindestens erforderlich sind, um eine Brücke zwischen den beiden Stickstoffatomen des starren, kumulierten Bindungssystems zu schlagen[18]. Die Darstellung von Hexamethylencarbodiimid sowie

der UV-spektroskopische Nachweis von Pentamethylencarbodiimid **1** in verdünnter Lösung waren die Ergebnisse ihrer Untersuchung. Letztere Verbindung wurde dann jedoch 1983 von Richter und seinen Mitarbeitern isoliert[19]. Es zeigte sich dabei, daß das Pentamethylencarbodiimid eine hohe Neigung zur Oligomerisierung besitzt und sich nicht destillieren läßt. Die Versuche, das nächstniedrigere Homologe darzustellen, führten nur zur Bildung von Dimeren **2** bzw. Trimeren und somit zu der Bestätigung von Behringer und Meier, daß ein cyclisches Carbodiimid erst vom Achtring ab existenzfähig ist.



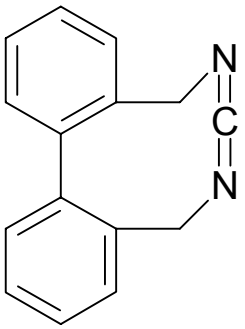
1

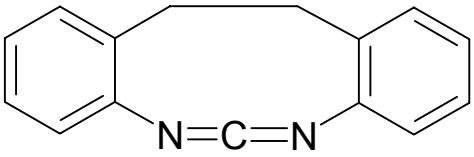


2

n = 4

Die Hoffnung, die Inversionsbarriere durch einen solchen Ringschluß zu erhöhen, war jedoch vergebens. Die Barriere des Hexamethylencarbodiimids wurde von Damrauer et al[20] mittels der dynamischen NMR-Spektroskopie bestimmt und ergab einen Wert von 28 kJ/mol. Dieser Wert entspricht damit genau der Energiebarriere, die auch für offenkettige Carbodiimide gilt. Andere neungliedrige cyclische Carbodiimide zeigten dagegen eine höhere Energiebarriere für die Racemisierung.





3 **4**

Bei dem von Hiatt et al[21]dargestellten cyclischen Carbodiimid **3** handelt es sich um ein verbrücktes Biphenylderivat, bei dem die Inversionsbarriere nicht nur durch die Ringgröße, sondern auch durch die reduzierte Ringflexibilität bestimmt wird. Im Vergleich zu dem Hexamethylencarbodiimid führt der Einbau einer solchen Biphenyl-Einheit in das Ringsystem zu einer Abnahme der konformativen Beweglichkeit.

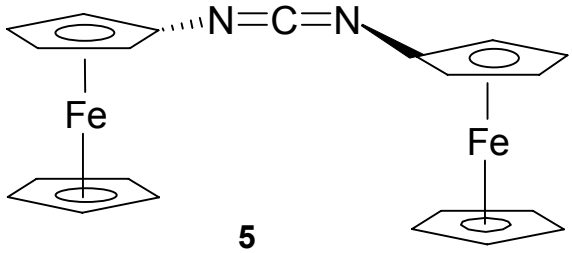
Jedoch ist die Inversionsbarriere von **3** weder bestimmt noch berechnet, sondern nur anhand eines NMR-Spektrums abgeschätzt worden. Die Kopplungskonstante der Methylenprotonen (J_{gem}= 15.4 Hz) führte Molina et al zu der Annahme, daß die Inversionsbarriere wenigstens 60 kJ/mol beträgt[13]. Der Frage, ob die „Nicht-Äquivalenz“ der Methylenprotonen nun eine Folge der Konfigurationsstabilität am Stickstoff ist oder nicht eher ein Ergebnis der Atropisomerie der Biphenyl-Einheit, gehen Molina und Kollegen allerdings nicht nach. Wie eigene Untersuchungen jedoch zeigten, sind die Protonen von Methylengruppen, die sich in Nachbarschaft zu einer Binaphthyl-Gruppe befinden, auf Grund derer „Nicht-Planarität“, nicht äquivalent, wenn die konformative Beweglichkeit des Ringsystems eingeschränkt ist. Die Kopplungskonstanten

der daraus resultierenden Dupletts bewegen sich dann ebenfalls im Rahmen um 15- 16 Hz. Die geschätzte Inversionbarriere von **3** muß daher sicherlich mit einem Fragezeichen belegt werden.

Anders sieht es allerdings mit dem von Molina et al dargestellten Carbodiimid **4**[13], dem Dibenzo[d,h]-1,3-diaza-cyclonona-1,2,4,8-tetraen, aus. Bei dem cyclischen, neungliedrigen Diarylcarbodiimid, dessen Methylenprotonen bei Raumtemperatur als AA'BB'-System erscheinen, wurde mittels der dynamischen NMR-Spektroskopie für die Inversionsbarriere der relativ hohe Wert von 72.85 kJ/mol bestimmt. Ob man bei dieser Verbindung mit diesem Verfahren tatsächlich die Racemisierungsbarriere der N=C=N-Gruppierung oder nicht eher eine Konformationsänderung der Methylenprotonen bestimmt hat, läßt sich nicht mit Gewissheit sagen. Berechnungen, die helfen sollten, den bevorzugten Racemisierungsprozeß zu bestimmen, ergaben allerdings für den favorisierten Cis-Rotationsmechanismus eine Energiebarriere von 35.17 kJ/mol[13]. Da die Ergebnisse dieser Berechnungen normalerweise recht gut mit den experimentell ermittelten Werten übereinstimmen, sollte sich die wirkliche Racemisierungsbarriere der N=C=N-Gruppe auch im Bereich um 35 kJ/mol befinden. Diese Barriere wäre zwar höher als in anderen Carbodiimiden, jedoch immer noch zu niedrig für eine erfolgreiche Enantiomerentrennung. Angesichts einer hierfür notwendigen Inversionsbarriere von wenigstens 125 kJ/mol, ist es jedoch fraglich, ob man allein über die Erhöhung der Ringspannung ein dafür geeignetes Carbodiimid erhalten kann.

1.3.1. Veröffentlichungen von erfolgreichen Enantiomerentrennungen von Carbodiimiden

Trotz der schon erwähnten Schwierigkeiten, die Konfiguration des Stickstoffs innerhalb des N=C=N-Systems zu stabilisieren, gibt es zwei Veröffentlichungen, die von einer erfolgreichen Enantiomerentrennung berichten. Zum einen handelt es sich hierbei um die von Schlögl durchgeführte Trennung des Diferrocenylcarbodiimids **5**[22] und zum anderen um die Trennung des Heptamethylencarbodiimids duch Cervinka et al in seine Antipoden[23].



5

$[\alpha]_D$ – 4.8 +/- 0.2 °
(c 0.3, Benzen)

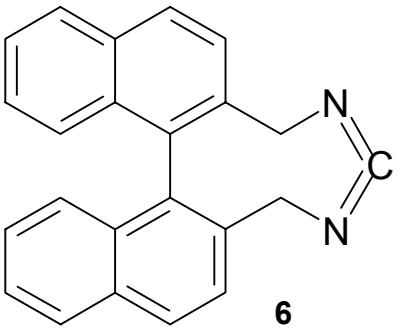
bzw. + 1.6 +/- 0.2 °
(c 0.4, Benzen)

Aufgrund der mittlerweile gemachten Erfahrungen auf diesem Gebiet und den sehr niedrigen Drehwerten der vermeintlich enantiomerenreinen Carbodiimide, werden diese Ergebnisse von mehreren Autoren angezweifelt[12,20]. Es ist unwahrscheinlich, daß die Ringspannung des Heptamethylencarbodiimids die Inversionsbarriere auf ein vielfaches der entsprechenden Barriere des nächstniedrigeren Homologen ansteigen läßt. Zumal man selbst bei dem Hexamethylencarbodiimid eine Inversionsbarriere bestimmt hat, die nahezu identisch ist mit der von acyclischen Carbodiimiden. Die gemessenen Drehwerte scheinen daher auch eine Folge von Verunreinigungen zu sein. Bestätigt wird diese Annahme durch

Jochims Versuche die Carbodiimide in Enantiomere zu trennen. Er isolierte ebenfalls Produkte mit einem niedrigen Drehwert, der bei der Umwandlung der Carbodiimide in die jeweiligen Harnstoffderivate unverändert blieb[12].

1.3.2. Aufgabenstellung

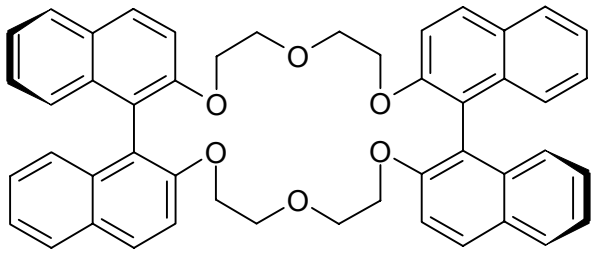
Die Darstellung eines Carbodiimids, das sich wegen seiner hohen Inversionsbarriere am Stickstoff der N=C=N-Gruppe in seine Enantiomere trennen läßt, sollte das Ziel dieser Arbeit sein. Da eine hohe Konfigurationsstabilität nach einer hohen Molekülspannung verlangt, interessierte darüberhinaus noch die Frage, inwiefern die Reaktivität eines solchen Carbodiimides dadurch beeinflußt wird.
Da die Molekülspannung eines cyclischen Carbodiimids nicht nur von einer bestimmten Ringgröße abhängig ist, sondern auch von der konformativen Beweglichkeit der einzelnen Ringglieder, die gegebenfalls eine hohe Ringspannung über eine Konformationsänderung abbauen bzw. vermeiden können, ist es notwendig, daß man innerhalb eines Ringsystems mittlerer Größe die flexiblen CH_2-CH_2-Bindungen gegen starre CH=CH-Bindungen oder annelierte Benzolringe austauscht[13].
Diese Überlegungen führten zu dem auf einem dinaphthoannelierten neungliedrigen Ring basierenden Zielmolekül **6**, dem 2',1':5,6;1'',2'':7,8-dinaphtho-1,3-diazacyclonona-1,2,5,7-tetraen.



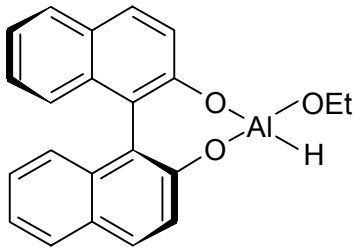
6

Die rotationsgehinderte Binaphthyl-Gruppe, die als zentrales Bauelement in einer Fülle von chiralen Reagentien vorkommt, wie z.B. dem als chirales Wirtsmolekül Verwendung findenden Cramschen Kronenether **7**[24] oder dem von Noyori eingeführten, asymmetrische Hydrierungen katalysierende Organometallkomplex **8**[25], sollte dafür sorgen, daß die Carbodiimide als einfach zu trennende Diastereomere anfallen; sofern die Inversionsbarriere am Stickstoff der N=C=N-Gruppe hoch genug ist, um eine Racemisierung zu vermeiden.

Eine wesentliche Bedingung für das Auftreten solcher Diastereomere ist natürlich die Konfigurationsstabilität der 1,1'-Binaphthylgruppe. Während man für das optisch aktive, unsubstituierte 1,1'-Binaphthyl schon bei einer Temperatur von 50 °C für die Racemisierung eine Halbwertszeit von 14.5 min. und eine Racemisierungsbarriere von 98.3 kJ/mol ermittelt hat[26], erwiesen sich die entsprechenden 2,2'-disubstituierten Binaphthylverbindungen hinsichtlich ihrer chiralen Konfiguration jedoch als außerordentlich stabil. So ist, zum Beispiel, bei der (S)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-dicarbonsäure selbst bei einer Temperatur von 175 °C keine Racemisierung zu beobachten[27].



7



8

Da sich ein solches Carbodiimid neben der vermutlich hohen Ringspannung auch durch optische Aktivität auszeichnet, sollten nicht nur ungewöhnliche Reaktionen möglich sein, sondern auch Reaktionen, bei denen eine optische Induktion stattfindet. Die Frage nach dem Reaktionspotential dieser Verbindung sollte dann zum einen auf dem klassischen Gebiet der Carbodiimid-Chemie, der Peptidsynthese und zum anderen anhand einer für Carbodiimide eher ungewöhnlichen Reaktion, einer [3+2]-Cycloaddition, nachgegangen werden. Die zuletzt genannte Reaktion sorgte für Interesse, weil im Rahmen dieser Arbeit eine Umsetzung zwischen einem Alkin und einem anderen Heterocumulen (Methyl- bzw. Phenylisothiocyanat) eben im Sinne einer [3+2]-Cycloaddition beobachtet werden konnte. Da hier, unserem Wissen nach, zum ersten Mal gezeigt werden konnte, daß ein Carben über eine Additionsreaktion zwischen einem Alkin und einem Isothiocyanat dargestellt werden kann, sollte auch der Versuch unternommen werden, dieses Prinzip zur Darstellung potentiell stabiler Diaminocarbene zu nutzen.

In einer Peptidsynthese sollte das Carbodiimid als ein chirales Kupplungsreagens eingesetzt werden, das zwischen den Antipoden einer Aminosäure unterscheiden und selektiv die D- oder L-

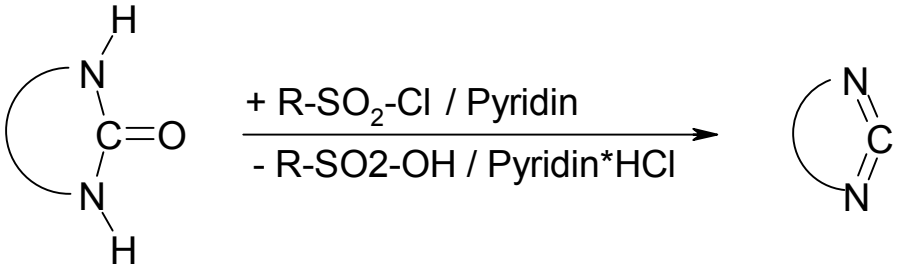
Enantiomere einer racemischen Aminosäure-Lösung miteinander verbinden kann.

1.4. Darstellung der Carbodiimide[28,29]

1.4.1. Dehydratisierung von Harnstoffen

a) mit Arensulfonylchloriden

Die Dehydratisierung von Harnstoffen zu Carbodiimiden erfolgt meist in guten Ausbeuten. Die Umsetzung wird mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin, welches als Lösungsmittel und Base dient, durchgeführt. Sheehan und seine Mitarbeiter modifizierten diese Reaktion, indem sie das Pyridin durch CH_2Cl_2 und NEt_3 ersetzten. Auf diese Weise sind säure- und wasserlösliche Carbodiimide zugänglich[30].

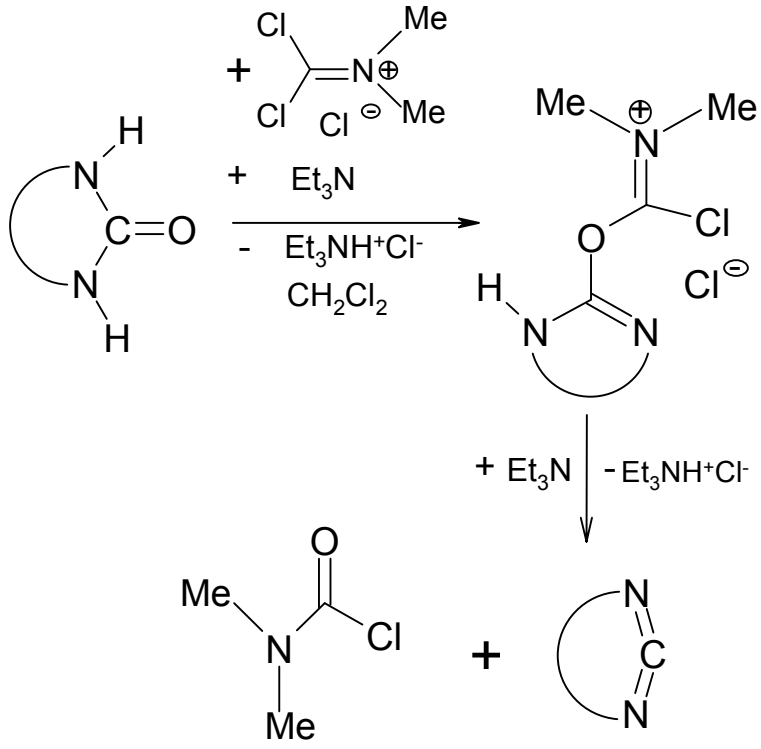


Zu weiteren Verbesserungen führte die Dehydratisierung mit Arensulfonylchloriden unter Bedingungen der Phasentransfer-Katalyse. Dabei fungiert ein lipophiles quartäres Ammoniumsalz, wie Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBAC), als Katalysator und festes K_2CO_3 als Base. Chloroform und / oder Benzen bzw. Toluen finden hier als Lösungsmittel Verwendung. Hohe Ausbeuten, eine

einfache Aufarbeitung sowie Rohprodukte von sehr hoher Reinheit sind die Vorteile[31].

b) mit Dichlormethylen-dimethylphosgeniminiumchlorid[32]

Die Umsetzung der Harnstoffe mit dem kommerziell erhältlichen Dimethylphosgeniminium-Salz führt relativ schnell, unter sehr milden Bedingungen und in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Carbodiimiden. Die Nebenprodukte Triethylammoniumhydrochlorid und N,N-Dimethylcarbamoylchlorid werden abfiltriert bzw. unter reduziertem Druck abdestilliert.



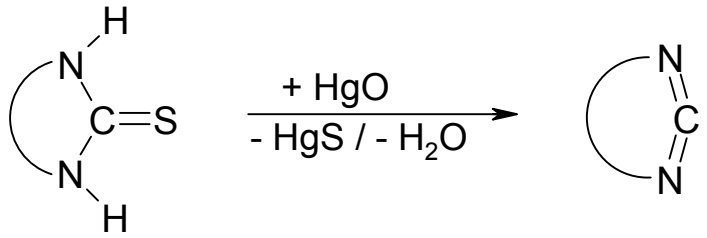
c) mit Phosphor (V)- chlorid bzw. Dibromtriphenylphosphoran oder PPh_3/CCl_4[33].

1.4.2. Desulfurierung von Thioharnstoffen

Für die Abspaltung von H_2S aus den Thioharnstoffen sind neben den Methoden, die für die Dehydratisierung von Harnstoffen Anwendung finden, noch zusätzliche Verfahren von Bedeutung.

a) mit Schwermetall-Verbindungen[29,34]

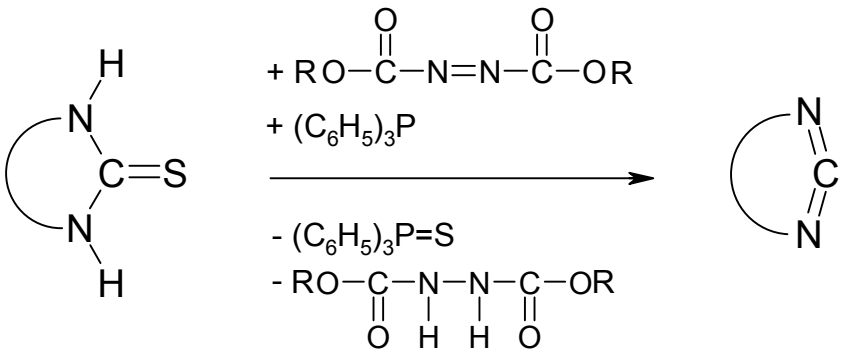
Die Umsetzung von Thioharnstoffen mit Schwermetalloxiden führt zur Eliminierung von H_2S. Neben dem HgO, das sich am besten bewährt hat, können auch andere Metalloxide und -salze genutzt werden (z.B. PbO, $PbCl_2$, ZnO, $ZnSO_4$ u.a.).



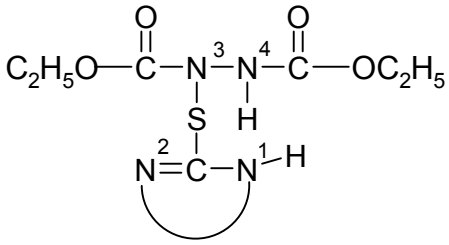
Da das entstehende Wasser mit den im allgemeinen feuchtigkeitsempfindlichen Carbodiimiden zur Harnstoff-Bildung führen kann, ist es erforderlich, daß wasserbindende Reagentien, wie z.B. das Na_2SO_4, in äquimolaren Mengen zur Reaktionslösung zugegeben werden.

b) durch eine Mitsunobu-Reaktion[35]

Die Reaktion zwischen Diethylazodicarboxylat, Triphenylphosphin und Thioharnstoff ergibt unter milden Bedingungen und in guten bis sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Carbodiimide.



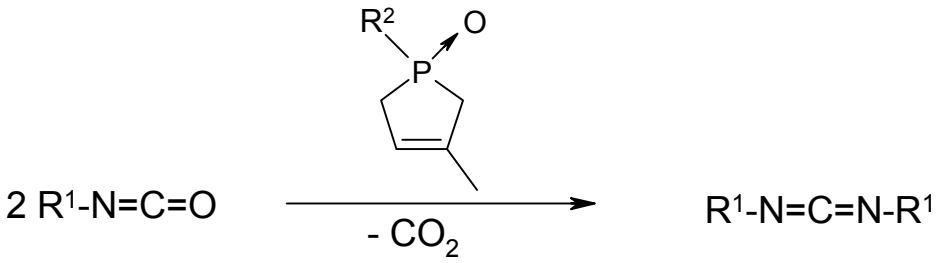
Der Thioharnstoff reagiert zunächst mit der Azo-Verbindung zu N^1,N^2-disubstituierten-S-(N^3,N^4-Biscarboethoxy)hydrazinisoharnstoff, aus dem dann mit Triphenylphosphin das Carbodiimid gebildet wird.



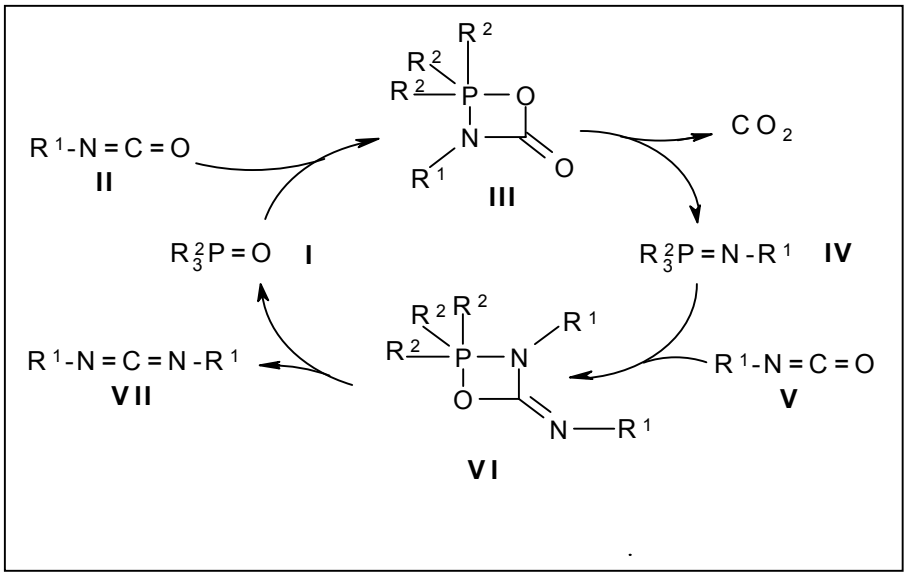
1.4.3. Darstellung aus Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten

a)mit Katalysatoren[2,36]

Durch den Einsatz von geeigneten Katalysatoren, wie z.B. dem 1-Ethyl-3-methyl-2,5-dihydro-phosphol-1-oxid, können die Isocyanate nahezu quantitativ in die Carbodiimide überführt werden. Von Nachteil ist jedoch, daß sich so nur symmetrische Carbodiimide darstellen lassen.

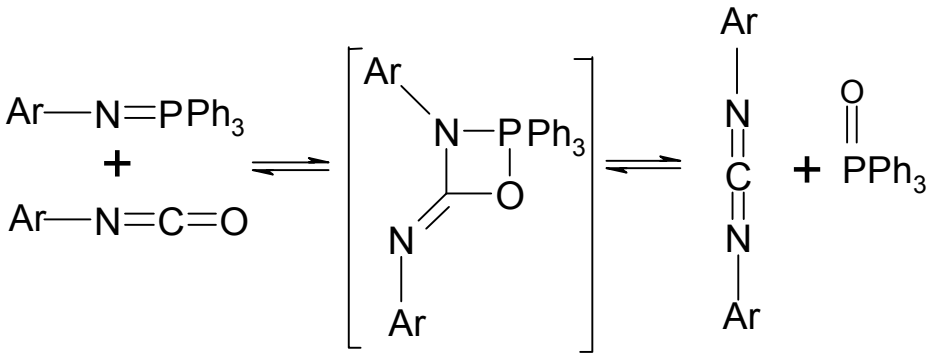


Es gilt als sehr wahrscheinlich, daß der Katalysator **I** zuerst mit einem Isocyanat **II** ein [2+2]-Cycloaddukt **III** bildet, aus dem durch CO_2-Eliminierung ein Iminophosphoran **IV** entsteht. Das Iminophosphoran **IV** geht dann mit dem zweiten Isocyanat **V** ebenfalls eine [2+2]-Cycloaddition ein, wobei aus diesem Produkt **VI** dann unter Rückbildung des Katalysators **I**, das Carbodiimid **VII** entsteht.



b) über eine Aza-Wittig-Reaktion

Durch die Umsetzung von Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten mit geeigneten Iminophosphoranen sind auch unsymmetrische Carbodiimide unter milden Bedingungen gut zugänglich[37].

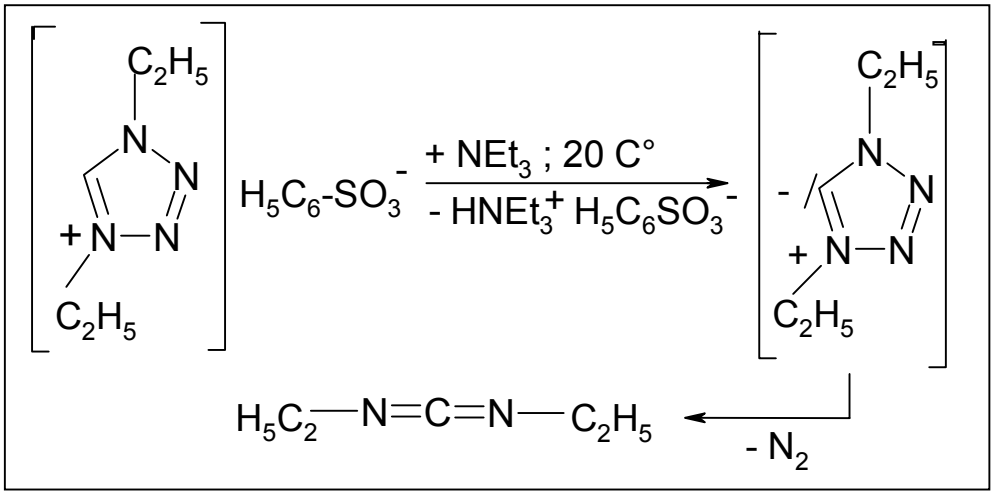


Diese Methode besitzt eine große Bedeutung bei der Synthese von heterocyclischen Verbindungen. Der Mechanismus verläuft analog zu der herkömmlichen Wittig-Reaktion.

1.4.4. Darstellung aus Tetrazolen

a) Fragmentierung von 1,4-disubstituierten Tetrazolium-Salzen

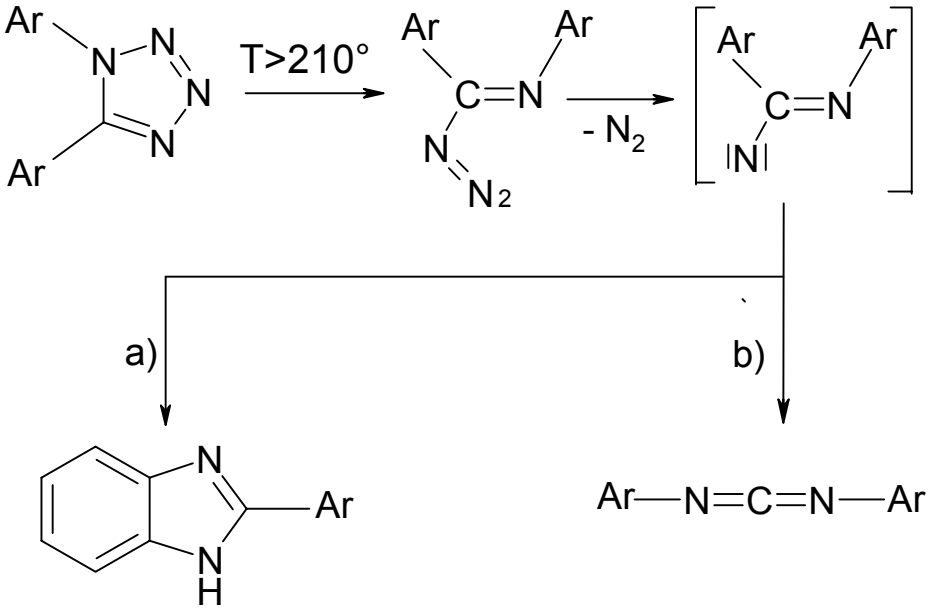
Die Tetrazolium-Salze werden im basischen Medium schon bei Raumtemperatur unter N_2-Abspaltung vollständig in die Carbodiimide überführt. Auf diese Weise lassen sich äußerst instabile Carbodiimide, wie Methylvinylcarbodiimid, darstellen[38].



b) Fragmentierung von 1,5-disubstituierten Tetrazolen

Bei Tetrazolen wie dem 1,5-Diphenyltetrazol erfolgt die N_2-Abspaltung erst bei Temperaturen von 210-230°C[39]. Diese Fragmentierungsreaktion ist photolytisch nicht möglich[40].

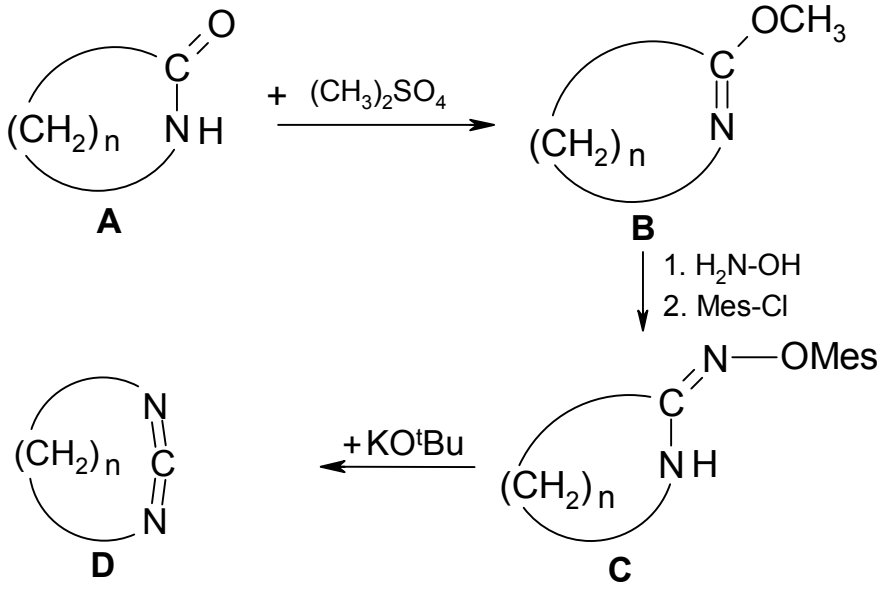
Die Spaltung des Fünfringes und der Stickstoffeliminierung aus dem Iminoazid führen hier zu einer Nitren-Zwischenstufe. Durch eine Umlagerung am Stickstoff kann sich dann das Carbodiimid bilden. Als Nebenprodukt tritt hier Benzimidazol auf, das durch einen elektrophilen Angriff des Nitrens auf den am Stickstoff gebundenen Phenylring entsteht.



Die 1,5-Alkylaryltetrazole werden erst bei noch höheren Temperaturen in Carbodiimide umgewandelt. Bei 600°C und 0.0001 Torr, also unter Bedingungen der Pyrolyse, erhält man so aus 1-Methyl-5-phenyl-tetrazol das Methylphenylcarbodiimid in 85 %-iger Ausbeute[41].

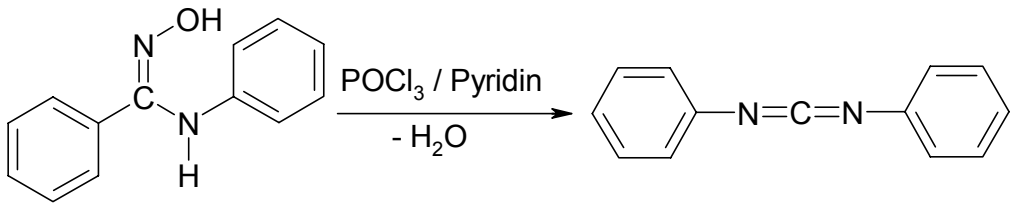
1.4.5. Darstellung über die Tiemann-Umlagerung

Über eine Alkylierung des Lactams **A** zum Iminoether **B** und dessen Umsetzung mit Hydroxylamin und Methansulfonylchlorid kommt man zu dem Lactamoxim-O-mesylat **C**. Die Abgangsgruppe (O-Mesylat) dieser Amidoxime wird in Gegenwart von Basen leicht bei Raumtemperatur abgespalten. Die Umlagerung zum cyclischen Carbodiimid **D** erfolgt dann mit einer Ringerweiterung[42].



Auf ähnliche Weise kann man aus acyclischen Hydroxamsäureamiden Carbodiimide herstellen. Die Reaktion wird jedoch gewöhnlich bei höheren Temperaturen (T≅ 60-120°C) und mit Pyridin als Hilfsbase durchgeführt[43]. Neben den Carbodiimiden fallen auch die entsprechenden Harnstoffe an, die sich aus den Carbodiimiden bilden. Da bei dieser Umlagerung, im Gegensatz zur Fragmentierung von 1,5-disubstituierten Tetrazolen, keine

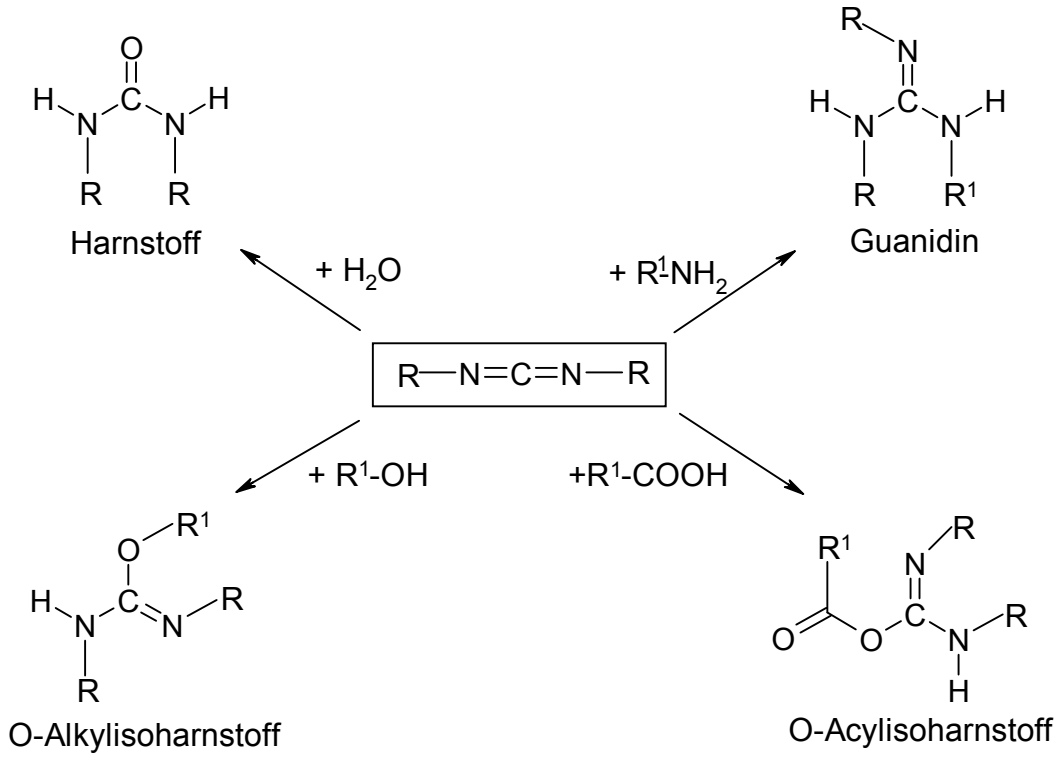
Benzimidazole entstehen, wird eine Nitren-Zwischenstufe ausgeschlossen. Stattdessen geht man hier, wie im Fall der Beckmann-Umlagerung, von einem „synchron“ ablaufenden Mechanismus aus.



1.5. Reaktionen der Carbodiimide[28,29]

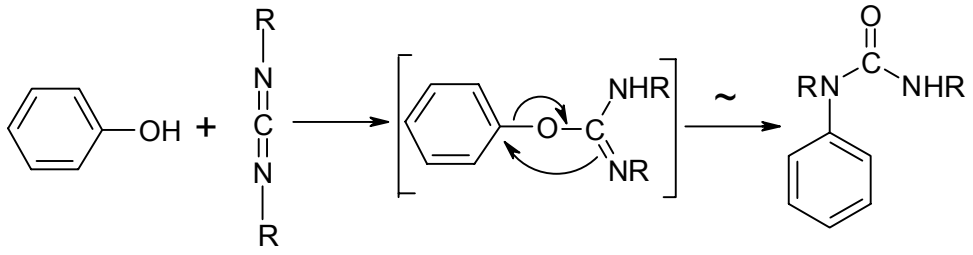
1.5.1. Additionsreaktionen

Die Carbodiimide besitzen, wie alle Heterocumulene, zwei orthogonale π-Elektronensysteme an einem zentralen Atom, das beiden Bindungen gemeinsam ist. Das zentrale Kohlenstoffatom der Carbodiimide ist elektrophil und reagiert mit Nucleophilen. Die elektronenreichen terminalen Stickstoffatome werden dagegen von Elektrophilen angegriffen. Derartige Additionsreaktionen können sowohl schrittweise über einen nucleophilen bzw. elektrophilen Angriff und den entsprechenden ionischen Zwischenstufen erfolgen, als auch in Form eines konzertierten Mechanismus, wobei ein viergliedriger cyclischer Übergangszustand durchlaufen wird. Die Addition von Wasser bzw. Alkohol an Carbodiimide ist eine relativ langsame Reaktion, die jedoch durch H^+- und OH^-- Ionen katalysiert wird.



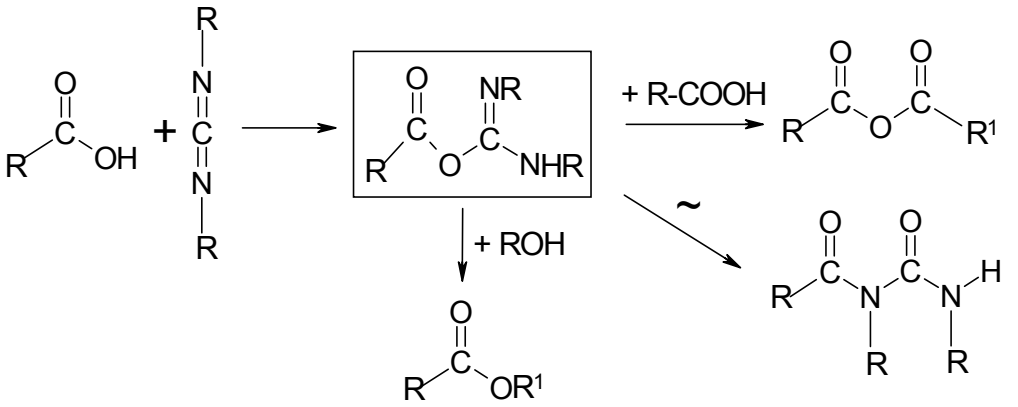
Während der Harnstoff meist ein Endprodukt (Neben- oder Hauptprodukt) einer Reaktion darstellt, wird der O-Alkylisoharnstoff in situ als Alkylierungsreagenz genutzt[44]. Auf diese Weise wird die Alkylierung von Phenolen mit Alkoholen ermöglicht.

Die Addition von Phenolen führt dagegen häufig über O-Arylisoharnstoffe zu N-Arylharnstoffen. Die Umlagerung des Arylsubstituenten vom Sauerstoff- zum Stickstoffatom wird nur vermieden, sofern in den ortho-Positionen große, sperrige Substituenten vorhanden sind.



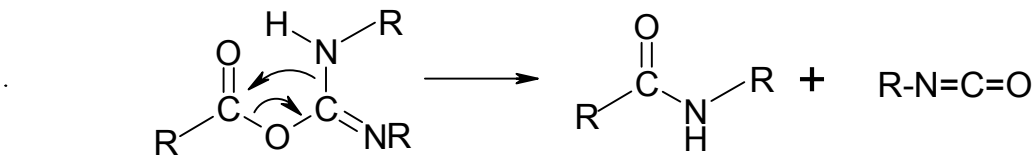
Die Darstellung der Guanidine durch eine Reaktion zwischen Aminen und Carbodiimiden verläuft im Allgemeinen auch ohne Katalysatoren glatt und in guten Ausbeuten[45].

Die Reaktion mit Carbonsäuren stellt ein zentrales Thema der Carbodiimid-Chemie dar. Das Produkt dieser Umsetzung, der O-Acylisoharnstoff, ist eine wichtige Vorstufe in der Synthese neuer Peptidbindungen, Veresterung und der Anhydridbildung.



Neben den Harnstoffen, die in jedem Fall als Nebenprodukt entstehen, werden diese Reaktionen von Umlagerungen der O-Acyl-isoharnstoffe zu N-Acylharnstoffen begleitet. Die Möglichkeit, daß die N-Acylharnstoffe über eine direkte Acylierung der Carbodiimide durch das Anhydrid gebildet werden, konnte durch Kontrollreaktionen ausgeschlossen werden.

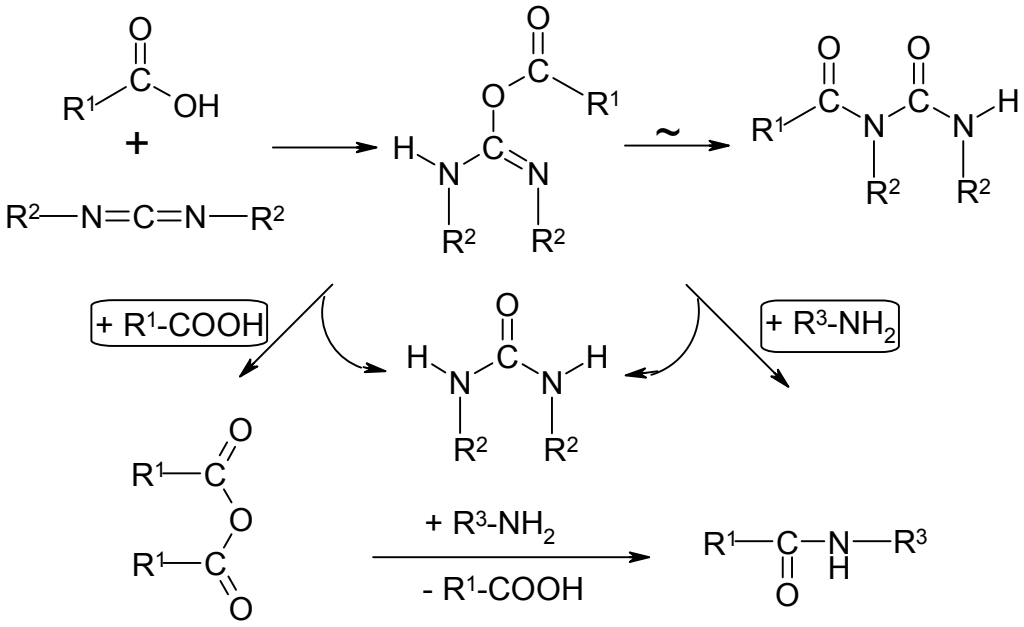
Darüberhinaus kann der intermediär auftretende O-Acyl-isoharnstoff zum Amid und Isocyanat zerfallen.



Durch eine Abfangreaktion mit einem sek. Amin wurde das Isocyanat als ein Harnstoff-Derivat nachgewiesen.

1.5.2. Peptidsynthese[46]

In Analogie zu den Additionsreaktionen entsteht hier aus dem Carbodiimid und der Carbonsäure der reaktionsfähige O-Acyl-isoharnstoff, der sich dann entweder mit der Amino-Gruppe des Reaktionspartners umsetzt oder mit einem weiteren Molekül Carbonsäure ein symmetrisches Anhydrid bildet, das mit der Aminkomponente zu einem Amid reagiert. Die Umlagerung des O-Acylisoharnstoffs findet ebenfalls statt.



Sie ist unerwünscht, weil der daraus resultierende N-Acylharnstoff nicht mehr acylierend wirkt. Als weiteres Nebenprodukt entsteht aus dem Carbodiimid der Harnstoff.

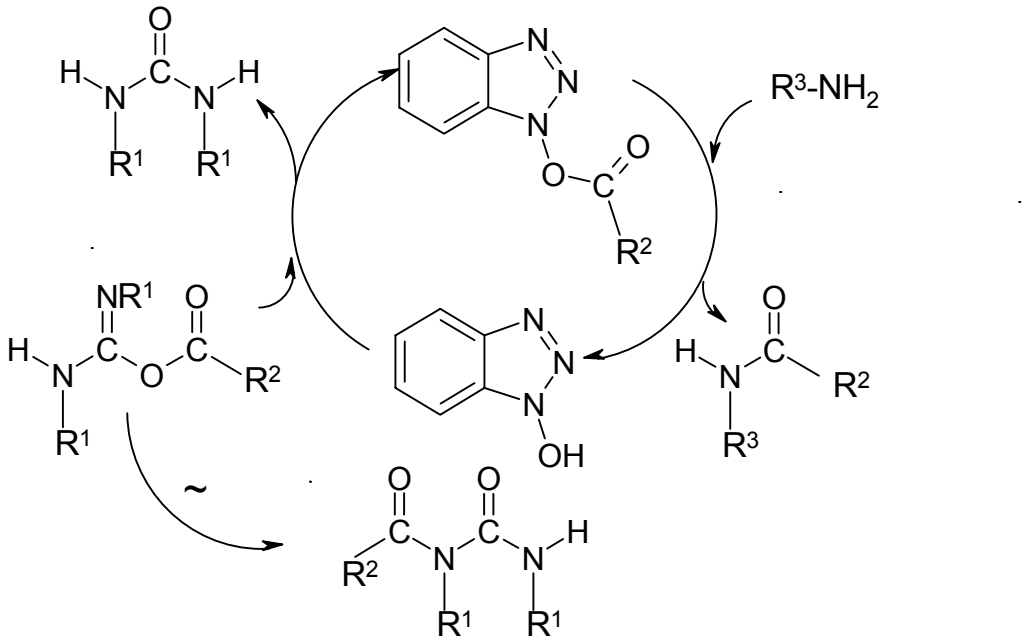
Die Frage, welcher der beiden Wege in der Peptidsynthese bevorzugt abläuft, war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Kupplung achiraler Carbonsäuren mit einem racemischen Amin in Gegenwart eines chiralen Carbodiimids sollte so zu Amiden führen, die entweder optisch aktiv sind oder nicht, je nachdem, ob der chirale O-Acylisoharnstoff oder das symmetrische, achirale Anhydrid als acylierendes Intermediat auftritt. Die Reaktion wurde unter drei verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt[47].

a) Die Zugabe des chiralen Carbodiimids zu einem Überschuß an Carbonsäure und Amin führte zu einem Amid, das keinerlei optische Aktivität zeigt. Das weist auf das Anhydrid als acylierende Verbindung hin.
b) Sofern die Säure langsam zu einer Lösung aus dem racemischen Amin und dem chiralen Carbodiimid gegeben wird, erhält man ein Amid, das optisch aktiv ist. Der entstehende chirale O-Acylisoharnstoff wird „quasi“ durch einen Überschuß an Amin abgefangen.
c) Äquimolare Mengen an Säure, Amin und Carbodiimid wurden miteinander umgesetzt und ergaben ein Amid, das nur wenig optisch aktiv ist. Für den Reaktionsmechanismus bedeutet das, daß beide Reaktionspfade durchlaufen werden. Eine Analyse des Produkts führte zu der Schlußfolgerung, daß 60 % des Amides aus dem Anhydrid hervorgegangen sind.

Diese Versuche zeigen zum einen, daß die Bildung chiraler Amide aus einer racemischen Lösung eines Amins und einer achiralen

Carbonsäure durch ein optisch aktives Carbodiimid möglich ist und zum anderen, daß durch die Wahl der Reaktionsbedingungen letztendlich bestimmt wird, welches Acylierungsreagenz intermediär entsteht.

Ein zusätzliches Problem der über Carbodiimide vermittelten Peptidsynthese betrifft die Racemisierung der Aminosäurebausteine. Dieser Racemisierungsprozeß wird aber durch eine besonders schnelle Knüpfung der Peptidbindung unterdrückt. Katalytisch wirkende Verbindungen, wie Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid, finden daher in der Peptidsynthese Verwendung.

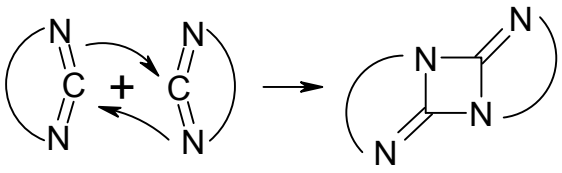


Das Benzotriazol wirkt dabei als „Acyl-Transferierungsreagenz“, das vom O-Acylisoharnstoff die Acyl-Gruppe aufnimmt und dann an die Aminkomponente weiterleitet. Ein positiver Nebeneffekt der Reaktionsbeschleunigung ist, daß weniger N-Acylharnstoff als Ne-

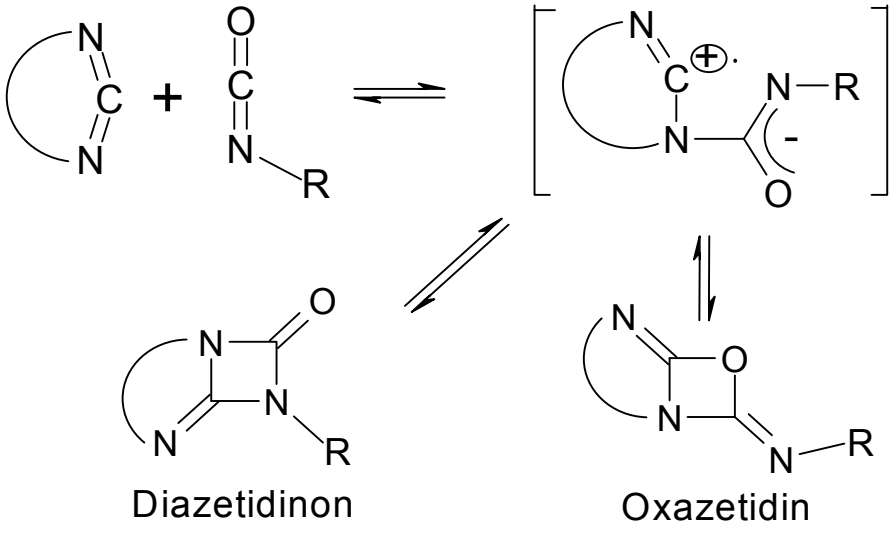
benprodukt anfällt. Die Umlagerung zu diesem Produkt tritt umso stärker auf, je langsamer die Peptidbindung gebildet wird.

1.5.3. Cycloadditionsreaktionen

Die [2+2]-Cycloadditionen, wie die Dimerisierungs- bzw. Trimerisierungsreaktionen, sind gerade im Zusammenhang mit cyclischen Carbodiimiden häufig zu beobachten.

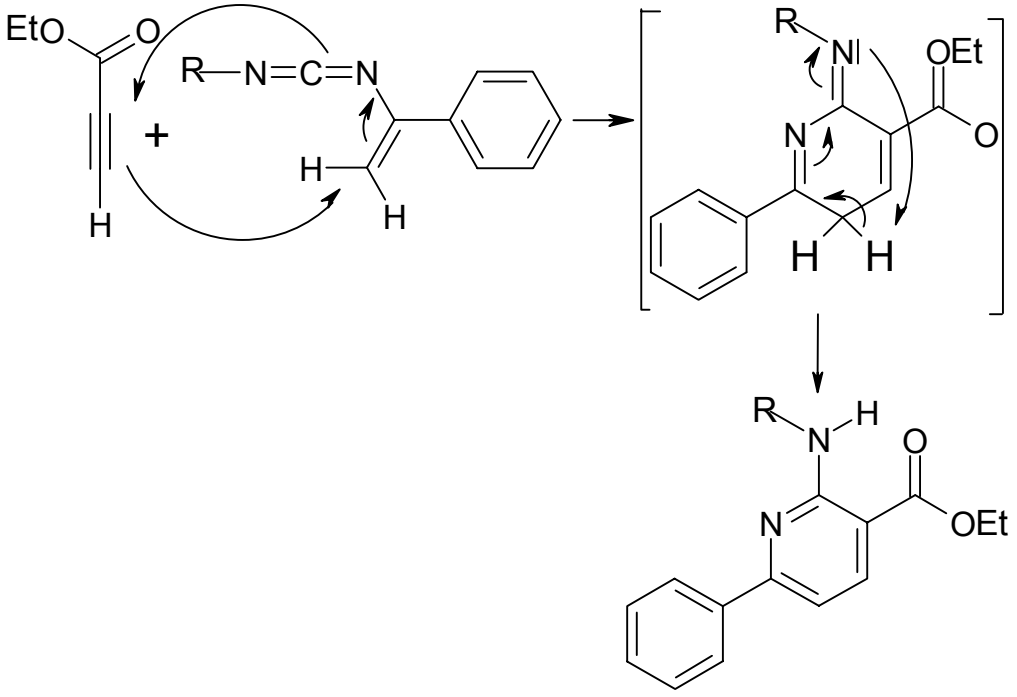


Die Reaktion zwischen Carbodiimiden und anderen Heterocumulenen, wie z.B. Isocyanaten, verläuft ebenfalls im Sinne einer [2+2]-Cycloaddition. Im Unterschied zur Dimerisierungsreaktion stellt sich hier allerdings die Frage nach der Regioselektivität.



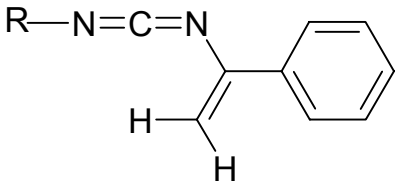
Die Cycloaddition erfolgt in einem zweistufigen Prozeß, wobei das elektrophile Kohlenstoffatom der Isocyanate und das nucleophile Stickstoffatom des Carbodiimids zu einer zwitterionischen Zwischenverbindung reagieren, aus der sich dann in der Regel das Diazetidinon bildet; unabhägig davon, ob Alkyl- oder Arylisocyanate eingesetzt werden. Das Oxazetidin wird eigentlich nur gebildet, wenn elektronenarme Isocyanate, wie z.B. Benzoylisocyanat, mit Carbodiimiden umgesetzt werden[48].

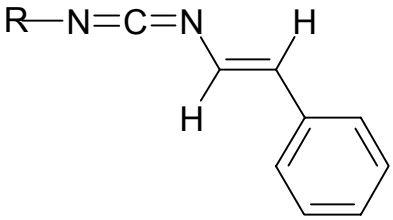
Von [4+2]-Cycloadditionen, wie z.B. Diels-Alder-Reaktionen, wird dagegen nur sehr selten berichtet. Es handelt sich hierbei um sehr spezielle Carbodiimide, die sich durch ein bestimmtes Substituentenmuster hervortun und deswegen mehrfachsubstituierte Heterocyclen ergeben.



Derartige N-Vinylcarbodiimide können mit geeigneten Dienophilen (Propinsäureester, Acetylendicarbonsäureester, Tetracyanoethylen

oder Tosylisocyanat) entweder 6π-Elektrocyclisierungen oder Diels-Alder-Cyclisierungen eingehen. Heterocyclen, wie Pyridine, Pyrimidine, Isochinoline und Oxazine, sind auf diese Weise darstellbar[49]. Die β-Styrylcarbodiimide gehen dagegen diese Cyclisierungsreaktionen nicht ein. Ausschlaggebend dafür ist, daß dieses Dien bevorzugt in der für die Cyclisierung ungünstigen s-trans-Konformation vorliegt.





s-cis-α-Styrylcarbodiimid s-trans-β-Styrylcarbodiimid

Da die s-cis-Konformation für das Gelingen der Diels-Alder-Reaktion eine notwendige Voraussetzung ist, ist es daher nicht überraschend, daß die β-Styrylcarbodiimide diese Reaktion nicht eingehen.

1.6. Spektroskopische Eigenschaften der Carbodiimide

1.6.1. IR-Spektroskopie

Die charakteristischen IR-Banden der Carbodiimide haben eine hohe Intensität und sind in der Dreifachbindungsregion zwischen 2300 und 2000 cm^{-1} zu finden.Sie sind daher sehr gut zu erkennen. Die Infrarot-Absorptionen der N=C=N-Streckschwingungen von cyclischen Carbodiimiden liegen denn auch zwischen 2100 und

2170 cm^{-1}[29]. Die Banden der Dialkylcarbodiimide unterscheiden sich in ihrer Frequenz und Intensität kaum von denen der Diarylcarbodiimide. Letztere Verbindungen fallen jedoch dadurch auf, daß sich die Absorptionsbande ihrer Carbodiimidgruppe zu einem Dublett aufspaltet[50].

1.6.2. UV-Spektroskopie

Die charakteristische Bande für offenkettige aliphatische Carbodiimide als auch der cyclischen Carbodiimide liegt im UV-Spektrum bei 212-213 nm[18].

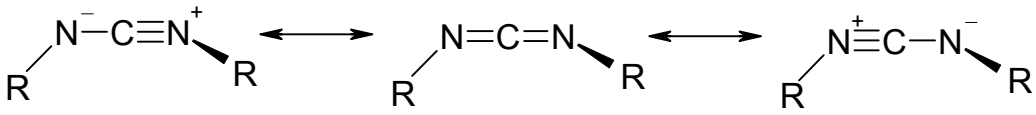
1.6.3. Massenspektroskopie

Im Gegensatz zu den Diarylcarbodiimiden, die im Massenspektrum einen stabilen Molekülpeak hoher Intensität haben, zeigen die Dialkylcarbodiimide wegen der leichten Spaltbarkeit der N-Alkyl-Bindung nur ein schwaches Molekülionen-Signal.

1.6.4. NMR-Spektroskopie

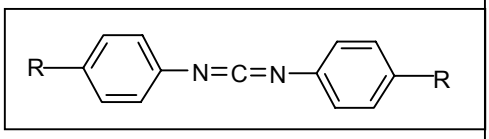
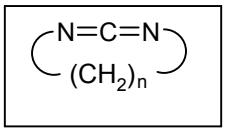
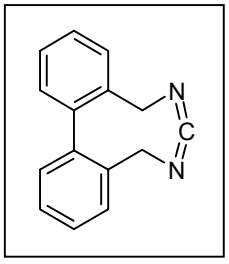
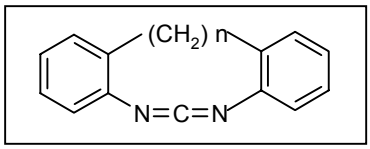
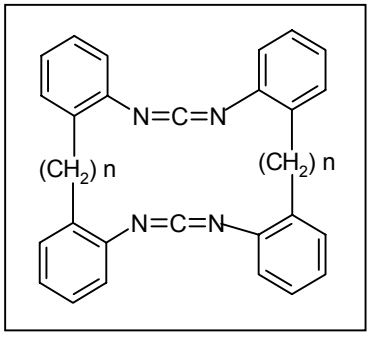
Während der ^{1}H-NMR-Spektroskopie bei der Untersuchung der Racemisierung von Carbodiimiden eine wichtige Aufgabe zufällt (siehe S.5 *„Bestimmung der Inversionsbarrieren“*), kann sie bei dem Nachweis von Carbodiimid-Gruppen keine Rolle spielen. Anders verhält es sich hier mit der ^{13}C-NMR-Spektroskopie. Dabei wird der Umstand genutzt, daß im ^{13}C-NMR-Spektrum der Carbo-

diimide die Resonanz des zentralen, sp-hybridisierten C-Atoms bei ungewöhnlich hohen Feld auftritt, nämlich bei einer chemischen Verschiebung von etwa 140 ppm[51]. Die Resonanzen des zentralen, sp-hybridisierten Kohlenstoffatoms der den Carbodiimiden strukturell verwandten Allene liegen dagegen im Bereich um 210 ppm.
Die Hochfeldverschiebung, die auftritt, wenn die zwei sp^2-hybridisierten C-Atome der Allene durch Stickstoffatome gleicher Hybridisierung ersetzt werden, wird mit den dann möglichen polaren Resonanzstrukturen erklärt[52].



Diese Resonanzstrukturen sorgen für eine stärkere Abschirmung und somit für die Hochfeldverschiebung des zentralen Kohlenstoffatoms.

Tab.: Spektroskop. Daten einiger Carbodiimide

Verbindung		IR [cm^{-1}]	^{13}C-NMR [ppm]	N=C=N-Winkel	
					Lit.[50]
	R = H	2145, 2120		170.2°	
	Me	2145, 2120		170.4°	
	OMe	2148, 2120		169.0°	
	n = 5	2100			Lit.[18]
	6	2120			
	7	2120			
		2097			Lit.[21]
	n = 2	2129	141.8	167.8°	Lit.[37]
	4	2154	137.8		
	n = 0	2158	137.6		Lit.[13]
	1	2143	136.9	168.7°	
	2	2169	137.7	166.8°	
	3	2143	137.3		
	4	2155	137.1		

2. Synthesekonzepte

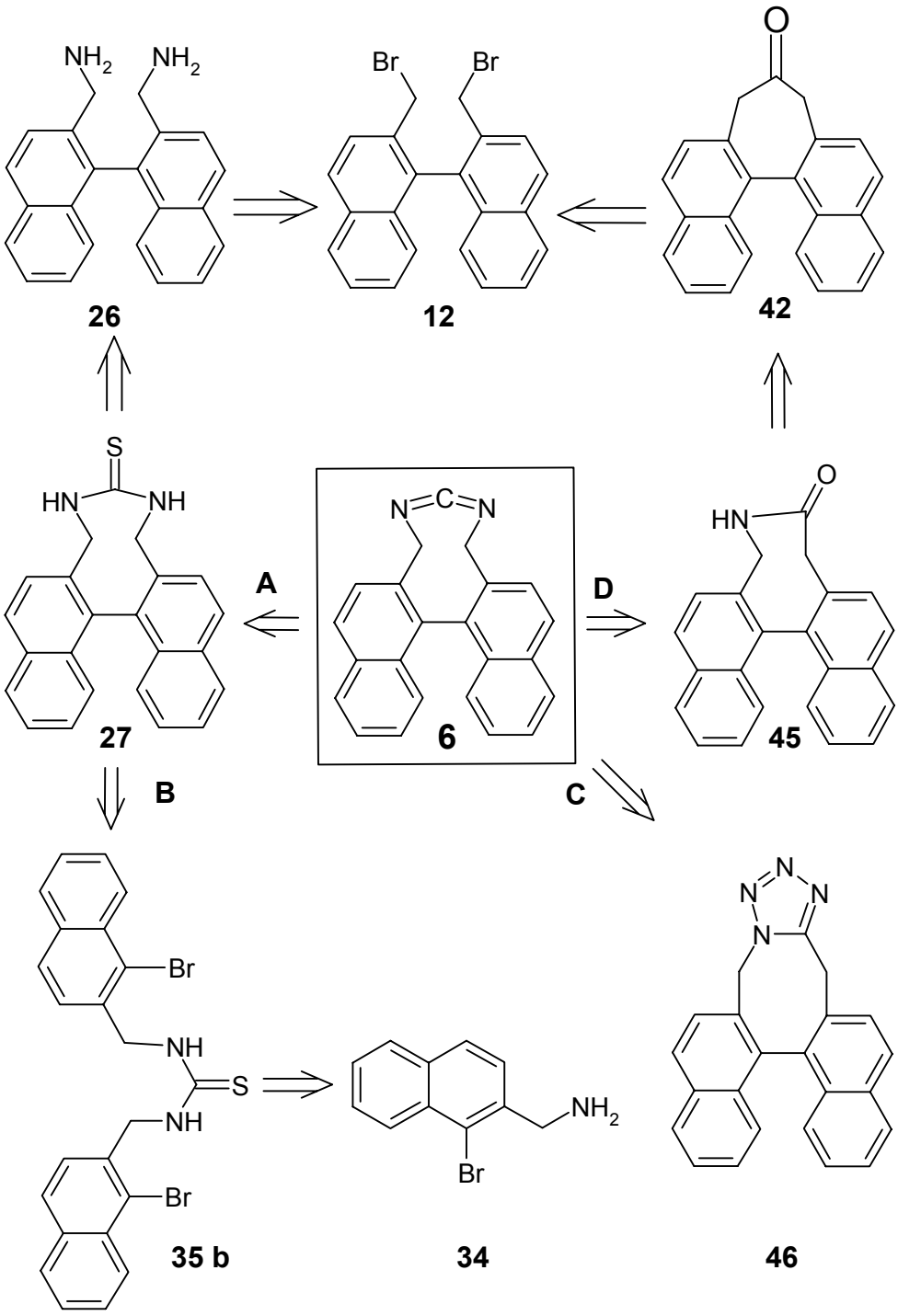
2.1. Synthesekonzepte zur Darstellung des Carbodiimids 6

Bei dem Zielmolekül handelt es sich um ein cyclisches Carbodiimid mittlerer Ringgröße. Da die direkte Synthese solcher mittelgroßer Ringe in der Regel schwierig ist, bot es sich an, den von Ulrich et al. konzipierten Weg über die Tiemann-Umlagerung[19] einzuschlagen. Ausgehend von einem 7-gliedrigen, cyclischen Keton **42**, sollte das Carbodiimid **6** über eine doppelte Ringerweiterung dargestellt werden (Weg D). Außerdem sollte aber auch die Cyclisierung zum neungliedrigen Ring durchgeführt werden. Die Darstellung eines cyclischen Thioharnstoffs **27** und anschließende Desulfurierung sollte so zu dem gewünschten Carbodiimid[21] führen. Der Ringschluß zu diesem Thioharnstoff wurde zum einen über die Umsetzung eines Diamins **26** mit Thiocarbonyldiimidazol (Weg A) und zum anderen über eine Heck-Cyclisierung des Thioharnstoffderivats **35b** versucht (Weg B). Über eine Aza-Wittig-Reaktion zwischen dem aus dem Diazid **65** hergestellten Bis(Iminophosphoran) und dem Acylierungssystem $(BOC)_2O$ / DMAP sollte dagegen der Syntheseweg E zum Ziel führen.

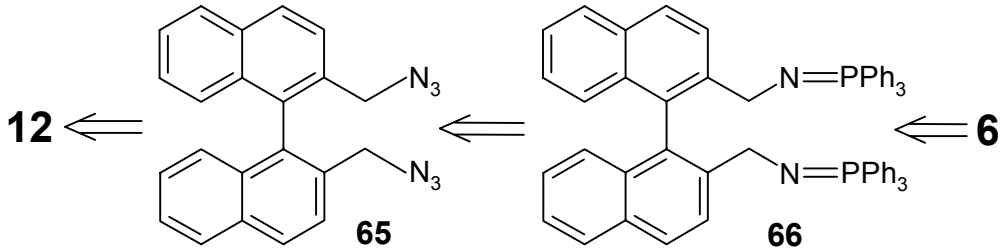
Da im Syntheseweg D das Tetrazol-Derivat **45** als Nebenprodukt anfällt, wurde noch versucht, die Zielverbindung durch eine Fragmentierungsreaktion herzustellen (Weg C).

Wie der Übersicht zu entnehmen ist, nimmt das Dibromid **12** bei den hier vorgestellten Synthesekonzepten eine Schlüsselposition

ein. Dem Aufbau des Biarylsystems fällt daher, auch im Hinblick auf eine spätere enantioselektive Synthese, eine zentrale Bedeutung zu.



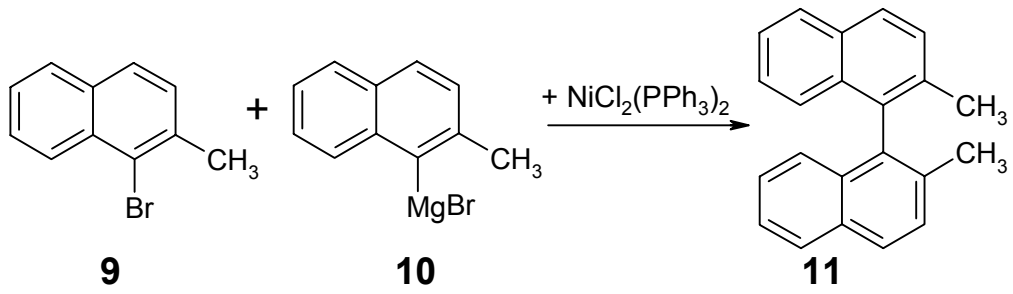
Syntheseplan A-D für das Carbodiimid **6**



Syntheseplan E für das Carbodiimid **6**

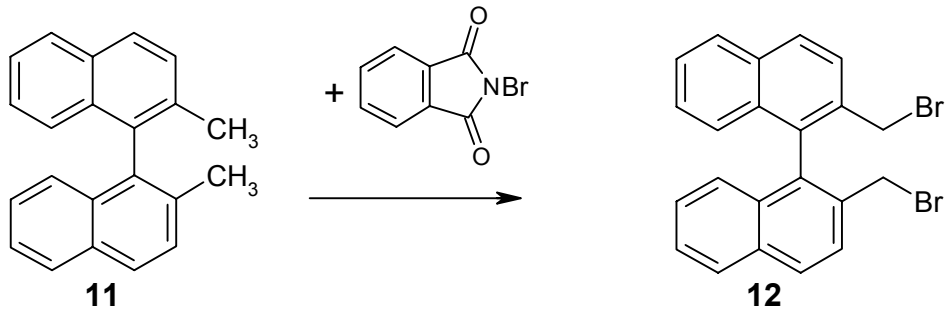
2.1.1. Darstellung von 2.2'-Bis(brommethyl)-1,1'-binaphthyl 12

Im Mittelpunkt der Synthese solcher rotationsgehinderter Biarylverbindungen steht immer die Frage, wie die aromatischen Systeme miteinander verknüpft werden sollen. Die Entscheidung für oder gegen ein bestimmtes Verfahren hängt auch hier von gewissen Kriterien ab, wie z.B. der Verfügbarkeit von Edukten, der Durchführbarkeit und Ausbeuten. Darüberhinaus galt es jedoch auch, eine Kupplungsreaktion auszuwählen, die durch einfache Modifikationen den Zugang zu Binaphthyl-Systemen hoher optischer Ausbeute ermöglicht. Eine Methode, die einen einfachen und zügigen Weg zum Dibromid **12** versprach, stellt der von J.-P. Mazaleyrat et al. veröffentliche Syntheseweg[53] über eine Nickel-katalysierte Grignard-Kupplung dar.



Das 1-Brom-2-methylnaphthalin **9**, das nach Adams und Binder durch Bromierung von 2-Methylnaphthalin dargestellt wird[54], bildet in Gegenwart katalytischer Mengen an Bis(triphenylphosphin)-Nickel(II)-dichlorid mit dem Grignard-Reagenz **10** das racemische 2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthyl **11** in einer Ausbeute von 94 %. Das Grignard-Reagenz **10**, das durch eine Umsetzung von 1-Brom-2-methylnaphthalin **9** mit elementaren Magnesium entsteht, wird dabei ohne Umwege, d.h. ohne Aufarbeitung, zu einer Lösung aus Bromid **9** und Katalysator gegeben. Die erzielte Ausbeute von 94 % ist besser als die in der Literatur angegebene (73 %). Dieses Ergebnis läßt sich damit erklären, daß Mazaleyrat und seine Mitarbeiter das hochsiedende Produkt **11** (Sdp.: 190-210°C/0.05 Torr) destillativ aufgearbeitet haben. Da aber bei den anfallenden Mengen an Rohprodukt eine chromatographische Aufarbeitung aufgrund derer geringen Kapazität zu zeit- und kostenaufwendig ist, wurde für die Reinigung ein Mittelweg zwischen Destillation und Chromatographie gewählt. Nachdem die Nebenprodukte, wie 2-Methylnaphthalin und 1-Brom-2-methylnaphthalin **9**, destillativ abgetrennt wurden, ergab die anschließende Säulenfiltration des schwarzen, zähflüssigen Destillationsrückstandes ein sauberes, hellgelbes Öl.

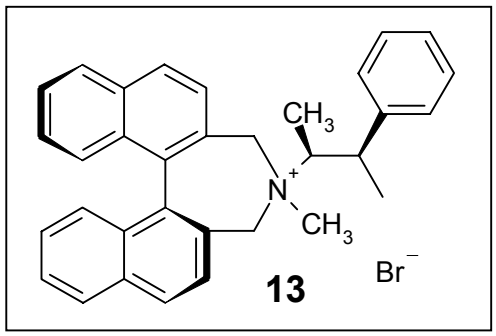
Die Umsetzung von (R,S)-**11** mit N-Bromsuccinimid (NBS)[55], gemäß der Literatur, ergibt dann das racemische 2,2'-Bis(brommethyl)-1,1'-binaphthyl **12** in einer Ausbeute von 55 %.



11 **12**

2.1.1.1. Mögliche Strategien zur Darstellung der enantiomerenreinen Verbindung

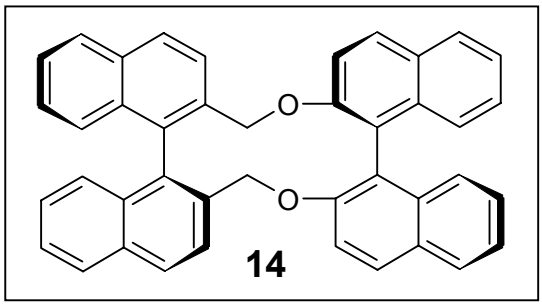
Da mit dem zunehmenden Interesse für chirale Biarylverbindungen die Entwicklung entsprechender enantioselektiver Synthesen einhergegangen ist, bot es sich an, sich aus diesem Reservoir bewährter Verfahren zu bedienen[56], um enantiomerenreine Vorstufen bereitzustellen. Die geeigneten Prozeduren sollten daher schon in der Syntheseplanung bedacht werden.



13

Zunächst sollte aber eine Enantiomerentrennung über eine fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze die enantiomerenreine Verbindung verfügbar machen. Die Methode, das Dibromid **12** mit der chiralen Base L-Ephedrin zu einem diastereomeren Ammonium-Salz **13** umzusetzen, hatte sich in der Vergangenheit bewährt[53]. Die sich dann anschließende Prozedur erwies sich jedoch als nachteilig. So erhielt man aus dem Ammonium-Salz durch einwöchiges Kochen mit Lithiumaluminiumhydrid das optisch reine 2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthyl **11**, das man dann durch erneutes

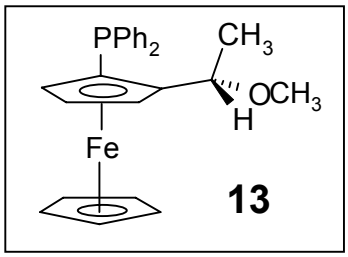
Bromieren mit N-Bromsuccinimid in das (R)- bzw. (S)-Dibromid **12** überführen mußte. Da diese Bromierung meist in einer Ausbeute von ca. 50 % erfolgt, konnte die Menge an optisch reinem Dibromid **12** so nur maximal ein Viertel von dem betragen, was man zur Trennung eingesetzt hatte. Darüberhinaus stellte es sich heraus, daß heutzutage die legale Beschaffung des eigentlich preiswerten L-Ephedrin schwierig ist.



14

Als Alternative zum L-Ephedrin bot sich das optisch aktive 2,2'-Hydroxy-1,1'-binaphthyl an, das mit dem racemischen Dibromid **12** in einer Williamson-Ether-Synthese ein Diastereomerengemisch cyclischer Diether **14** ergibt, aus denen sich dann mit BBr_3 das enantiomerenreine Dibromid **12** darstellen und das Binaphthol zurückgewinnen läßt[57]. Der große Nachteil war jedoch, daß das enantiomerenreine Binaphthol ausgesprochen teuer gewesen ist, was bei den anvisierten Mengen an zu trennenden Dibromid **12** zu unverhältnismäßig hohen Kosten geführt hätte.

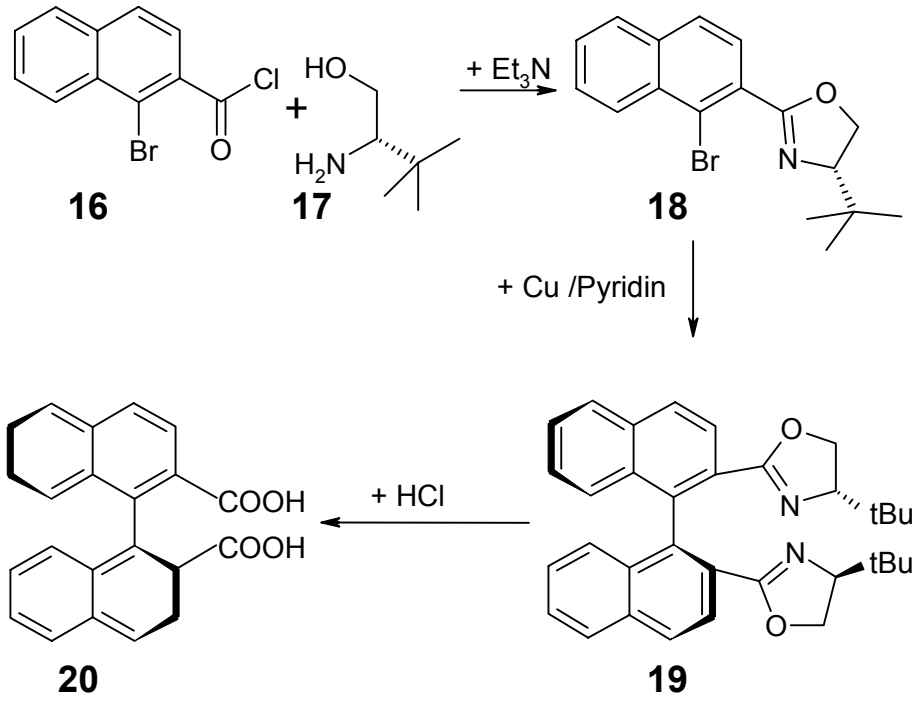
Die gezielte, enantioselektive Synthese des Dibromids **12** sollte daher bevorzugt und im Syntheseplan entsprechend berücksichtigt werden. Besonders interessant ist hier die Methode von Hayashi et al, die durch den Einsatz von chiralen Ferrocenen **15** die Nickel-katalysierten Grignard-Kupplungen derart modifiziert haben, daß das 2,2'-Dimethyl-



13

1,1'-binaphthyl **11** in hohen optischen Ausbeuten hergestellt werden kann[58].

Einen anderen Weg zu den enantiomerenreinen Binaphthyl-systemen zeigt A.I. Meyers mit seiner Oxazolin-Methode[59,60]. Es handelt sich hier im Prinzip um die klassische Ullmann-Reaktion. Jedoch wird das eingesetzte 1-Brom-2-naphthoesäurechlorid **16** vorher mit einem optisch aktiven Aminoalkohol, wie (S)-t-Leucinol **17**, derart derivatisiert, daß die beiden Arenkomponenten in ihren ortho-Positionen jeweils eine Oxazolin-Einheit tragen. Diese Hilfsgruppe kann dann, nach vollzogener Arylkupplung, alkalisch oder sauer zur Carbonsäure **20** hydrolisiert werden.



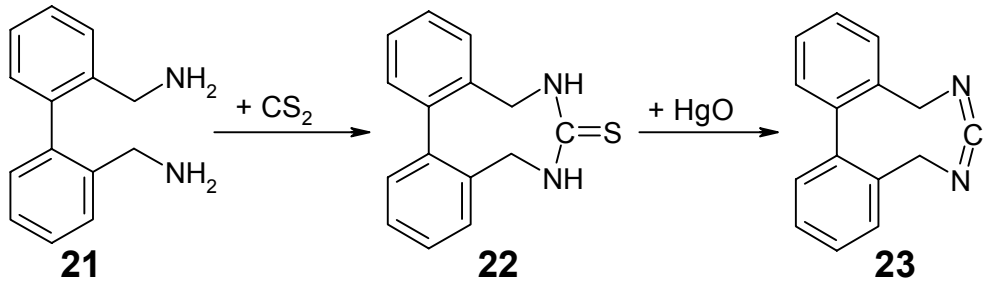
16 **17** **18** **19** **20**

Durch Umsetzung mit SO_2Cl_2 wird die Dicarbonsäure **20** in das Säurechlorid überführt, das dann mit Methanol verestert wird. Die Reduktion des Dimethylesters mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt

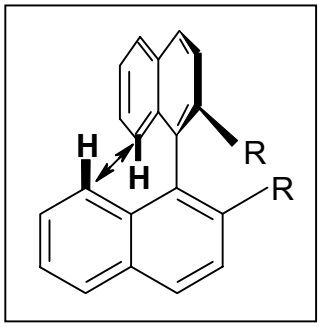
dann das 2,2'-Bis(hydroxymethyl)-1,1'-binaphthyl, aus dem man mit HBr das Dibromid **12** darstellen kann. Dieser Weg ist zwar, im Vergleich zu der Methode von Hayashi, relativ umständlich, er hat aber den großen Vorteil, daß der optisch aktive Aminoalkohol leicht aus den natürlich vorkommenden Aminosäuren zugänglich ist. Aufgrund der Nutzung dieser billigen enantiomerenreinen Ausgangsprodukte (chiral pool) stellt diese Synthese ein kostengünstiges Verfahren dar, um Biarylverbindungen hoher optischer Aktivität herzustellen.

2.1.2. Synthesekonzept A

Die Darstellung der Zielverbindung, des Carbodiimids **6**, sollte über die Entschwefelung des entsprechenden Thioharnstoffes **27** erfolgen. Diese Methode hatte sich in den vorangegangenen Arbeiten von Behringer[18], Y.L. Aly[61] sowie vorallem bei Hiatt[21] bewährt und versprach ein schnelles Erreichen des Zieles.
Während die Synthese des Diamins **26** aus dem Dibromid **12** noch gut verlief, schlug der Versuch, den Thioharnstoff **27** durch eine Cyclisierung des Diamins **26** mit Thiocarbonyldiimidazol **28** darzustellen, fehl. Als einziges Produkt konnte nur das 2,2'-Bis-(isothiocyanatomethyl)-1,1'-binaphthyl **29** in einer Ausbeute von 23 % isoliert und charakterisiert werden. Dieses Ergebnis war sehr überraschend, weil Hiatt et al über den gleichen Reaktionsweg den ganz ähnlichen Thioharnstoff **22** mit einer Ausbeute von 69 % herstellen konnte.



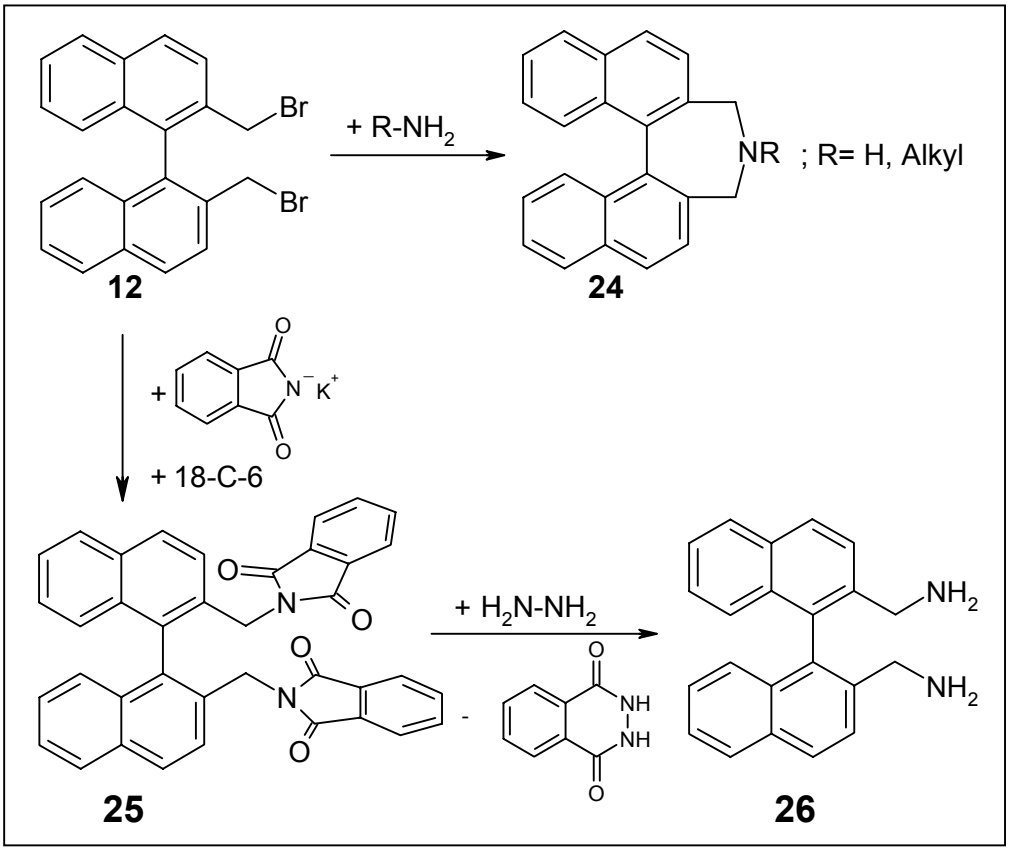
21 **22** **23**



Die Darstellung eines mittelgroßen Ringes ist zwar häufig mit Schwierigkeiten verbunden, sollte in diesem Fall jedoch nicht das Problem gewesen sein. Vielmehr scheint für das Scheitern der Cyclisierungsreaktion das Binaphthylsystem verantwortlich zu sein, wo die beiden peri-Wasserstoffatome eine Verdrillung des Moleküls bewirken, die dazu führt, daß die beiden Aminogruppen bzw. die Amino- und Isothiocyanatgruppe räumlich zu weit voneinander entfernt werden, um den Ring bilden zu können.

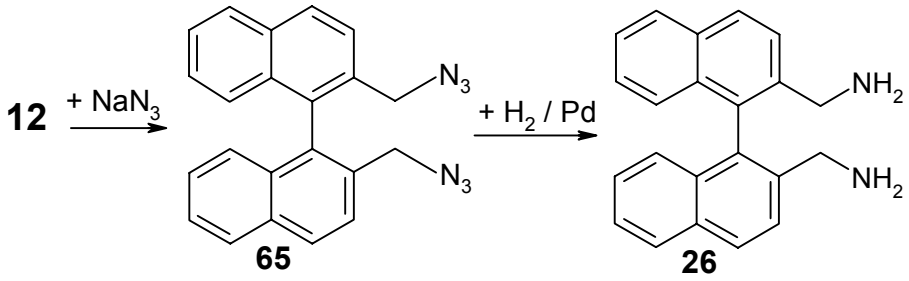
2.1.2.1. Darstellung des Diamins 26

Da primäre bzw. sekundäre aliphatische Amine stärker basisch sind als NH_3, entstehen bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden mit NH_3 neben den gewünschten primären Aminen auch die höheren Alkylierungsprodukte. Dementsprechend entsteht bei der Reaktion zwischen dem Dibromid **12** und Ammoniak auch nicht das Diamin **26** , sondern das Azepin-Derivat **24**[62].



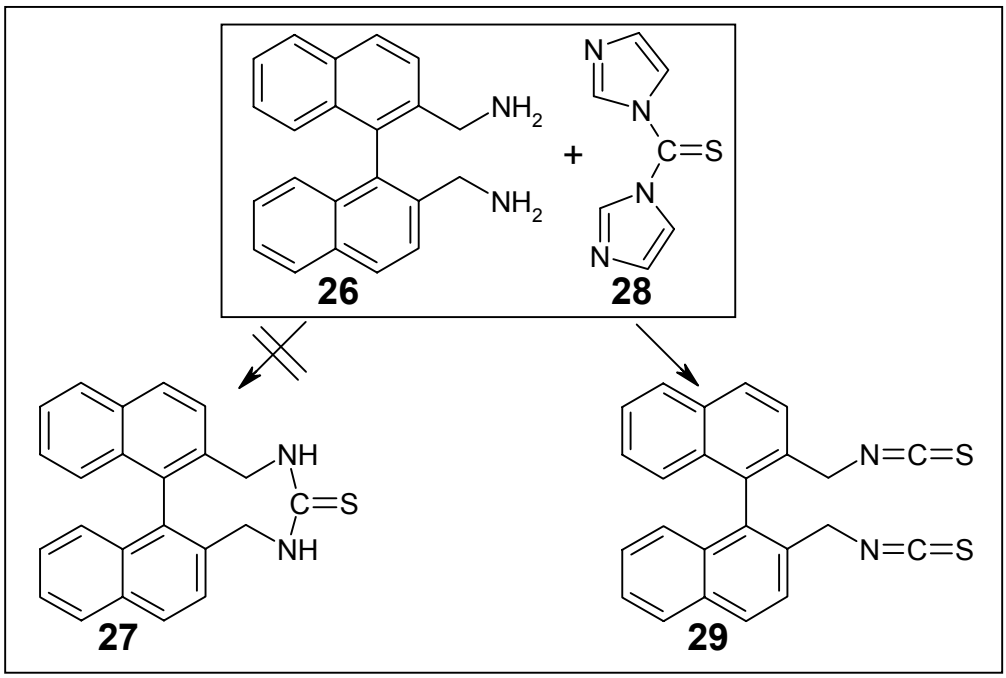
Es bot sich daher an, die Synthese des primären Amins **26** nach der Methode von Gabriel[63,64] durchzuführen. Hierbei wird sozusagen ein reversibel blockiertes Derivat des Ammoniaks, wie das Kaliumphthalimid, mit dem Alkylhalogenid umgesetzt. Aus dem N-Alkylphthalimid **25** wird dann durch Hydrazinolyse das Diamin **26** in einer Ausbeute von 65 % freigesetzt.

Ein anderer Weg zum Diamin **26** wählte dagegen die Arbeitsgruppe um M. Shi[65], deren Synthese kurz nach der erfolgreichen eigenen Darstellung der Verbindung **26** veröffentlicht wurde. Das Dibromid **12** wird hier zuerst in das Bis-azid **65** überführt, aus dem dann durch Hydrierung das Diamin **26** darstellbar ist.



2.1.2.2. Versuch zur Darstellung des Thioharnstoffes 27

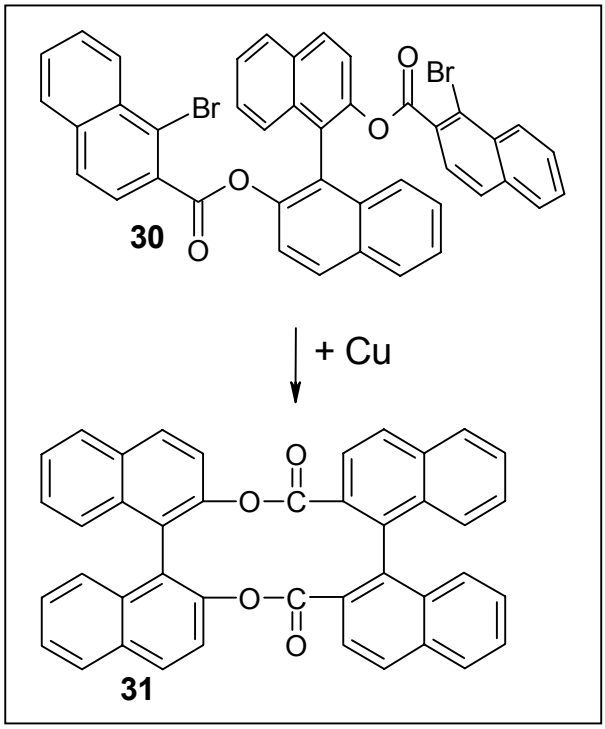
Aus dem Diamin sollte dann durch eine Cyclisierungsreaktion mit Thiocarbonyldiimidazol **28** das Thioharnstoff-Derivat **27** hergestellt werden. Bei Reaktionen dieser Art konkurriert der Ringschluß häufig mit der Bildung von Oligo- bzw. Polymeren. Gerade bei der Synthese von mittelgroßen Ringen erhält man unter den üblichen Reaktionsbedingungen bevorzugt solche Produkte. Ein in dieser Hinsicht günstiger Reaktionsverlauf ist deswegen nur bei Anwendung des Verdünnungsprinzips gewährleistet[61,66].



Die beiden Verbindungen **26** und **28** wurden daher gleichzeitig in äquivalenten Mengen unter Verwendung von zwei Vorverdünnern in den Reaktionsraum dosiert. Da nur das Bis(isothiocyanat) **29** isoliert werden konnte, brach man den Versuch, den Thioharnstoff **27** auf diesem Wege herzustellen,an dieser Stelle ab.

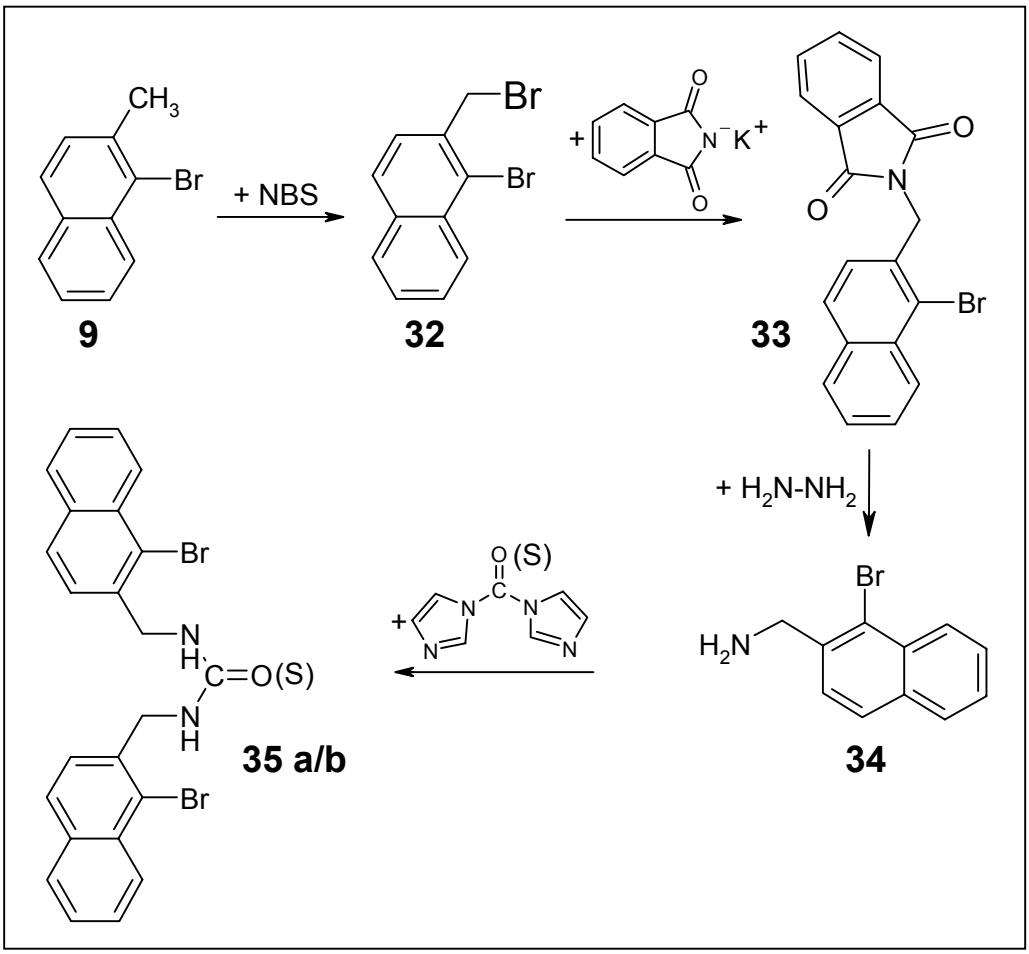
Die Verbindung **29**, die hier nur als unerwartetes Produkt in geringer Menge anfiel, konnte dagegen in einer gezielten Synthese, der Umsetzung des Diamins **26** mit Thiophosgen, in einer Ausbeute von 92 % dargestellt werden.

2.1.3. Synthesekonzept B



Da das Mißlingen der Reaktion zum cyclischen Thioharnstoff **27** weniger mit der kritischen mittleren Ringgröße, sondern eher mit der Verdrillung des Binaphthylsystems begründet werden kann, sollte ein Ringschluß zwischen den beiden Aryl-Einheiten versucht werden. Ein acyclischer Harnstoff **35 a** bzw. Thioharnstoff **35 b** sollte durch eine intramolekulare Aryl-Kupplung in das entsprechende cyclische Derivat überführt werden. Reaktionen, wie z.B. die intramolekulare Ullmann-

Reaktion des 2,2'-Bis (1-Brom-2-naphthyl-carbonyloxy)-1,1'-binaphthyl **30** zum 12-gliedrigen cyclischen Diester **31**, bei denen überbrückte Arene durch eine cyclisierende Kupplung miteinander verknüpft werden, sind aus der Literatur bekannt und haben sich schon häufig bewährt[67]. Die Umwandlung des acyclischen Harnstoffs in das gewünschte cyclische Produkt scheiterte jedoch in sämtlichen Versuchen. Während die Ullmann-Kupplung noch einen sechsgliedrigen, cyclischen Harnstoff **36** ergab, der durch eine intramolekulare Substitution am Aromaten entstanden ist, war bei den Versuchen die Cyclisierung mit $Pd(OAc)_2$ herbeizuführen nur ein Brom-Wasserstoff-Austausch am Aromaten oder die Bildung unlöslicher Polymere zu beobachten.



2.1.3.1.Darstellung von 1-Brom-2-(aminomethyl)-naphthalin 34

Zur Darstellung des (Thio-)Harnstoff-Derivats **35a/b** bedurfte es eines primären Amins, des 1-Brom-2-(aminomethyl)-naphthalin **32**, das über bewährte Methoden, wie die Bromierung mit N-Bromsuccinimid (Ausbeute: 68 %) mit anschließender Gabriel-Synthese (Ausbeute: 67%), gut aus dem 1-Brom-2-methylnaphthalin **9** herzustellen ist. Bei der Aufarbeitung ist allerdings zu beachten, daß das Amin **34** als Öl abgeschieden und erst nach längerer Zeit fest wird (Schmelzpunkt: 41-43°C). Es empfiehlt sich daher, die Verbindung aus der wässrigen Lösung zu extrahieren.

2.1.3.2. Darstellung des Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Derivats 35

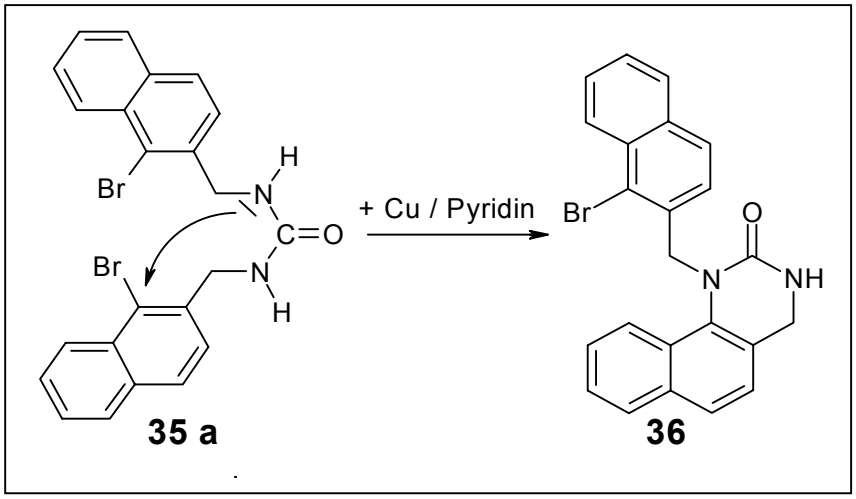
Die Synthese und Aufarbeitung dieser Verbindungen verlief außerordentlich einfach und in sehr guten Ausbeuten (91 bzw. 89 %). Unmittelbar nach der Zugabe von Carbonyl- bzw. Thiocarbonyldiimidazol zu der das Amin **34** enthaltenden Lösung, fiel der Harnstoff **35 a** bzw. Thioharnstoff **35 b** aus. Die gewünschten Produkte konnten so durch eine einfache Filtration und ohne eine weitere Aufarbeitung gewonnen werden.
Während sich die geringe Löslichkeit dieser Verbindungen bei der Herstellung als vorteilhaft erwiesen hat, führte sie bei der nachfolgenden Reaktion zu Einschränkungen. Es zeigte sich, daß die Harnstoff-Derivate nur in heißen polaren aprotischen Lösungsmitteln, wie DMF, DMSO und Pyridin, löslich sind. Aus diesem

Grunde konnte von diesen Verbindungen kein ^{13}C-NMR-Spektrum angefertigt werden. Die dafür benötigte Menge an Substanz ließ sich nicht in DMSO lösen.

2.1.3.3. Versuch der Aryl-Kupplung über die Ullmann-Reaktion

Die Harnstoff-Verbindung wurde zusammen mit frisch aktiviertem Kupfer-Pulver in wasserfreies Pyridin gegeben. Diese Suspension wurde dann bis zum Sieden erhitzt und 24 h unter Rückfluß gekocht. Das Ergebnis dieser Umsetzung war jedoch nicht der neungliedrige Cycloharnstoff, sondern das 3,4-Dihydro-1,3-diazin-2-on **36**.

Das Ergebnis dieser Reaktion ist interessant, weil das Halogenatom in Arylhalogenen eigentlich recht inert ist gegenüber nucleophilen Substitutionen.



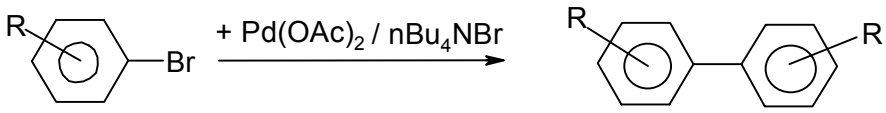
Metalle bzw. Metallverbindungen können jedoch mit einem einsamen Elektronenpaar des Halogens einen σ-Komplex bilden, wodurch die Kohlenstoff-Halogen-Bindung polarisiert und letztend-

lich ein erfolgreicher Angriff eines Nucleophils ermöglicht werden kann.

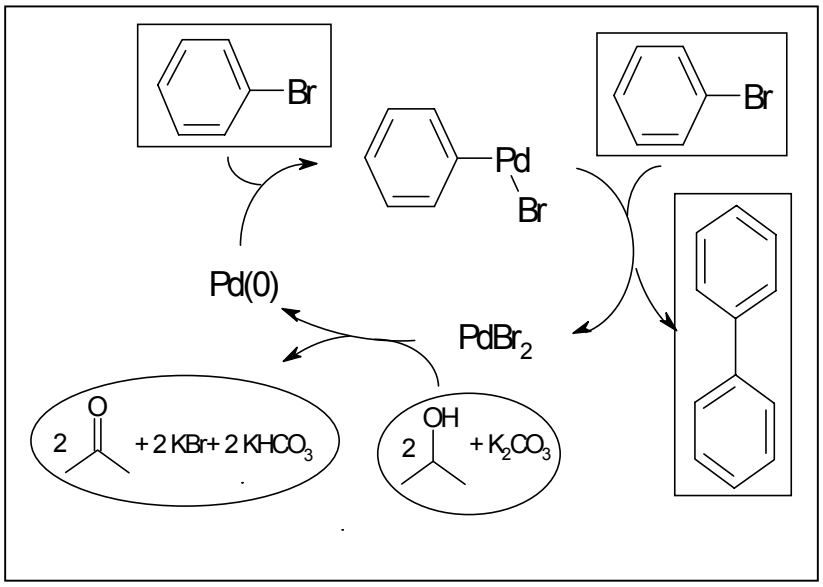
Reaktionen dieser Art sind schon seit längerer Zeit bekannt. So berichtete der Namensgeber der eigentlich favorisierten Biaryl-kupplung (F. Ullmann) schon 1911 von einer Kondensations-reaktion zwischen Arylhalogeniden und primären Sulfonamiden in der Gegenwart von Kupferpulver zu N-Arylsulfonamiden[68]. Die Bevorzugung der nucleophilen Substitution kann sicher damit erklärt werden, daß die Bildung eines sechsgliedrigen Ringes thermodynamisch und kinetisch wesentlich günstiger ist als die Darstellung einer cyclischen Verbindung mittlerer Ringgröße.

2.1.3.4. Versuch der Aryl-Kupplung über Palladium-Katalysatoren

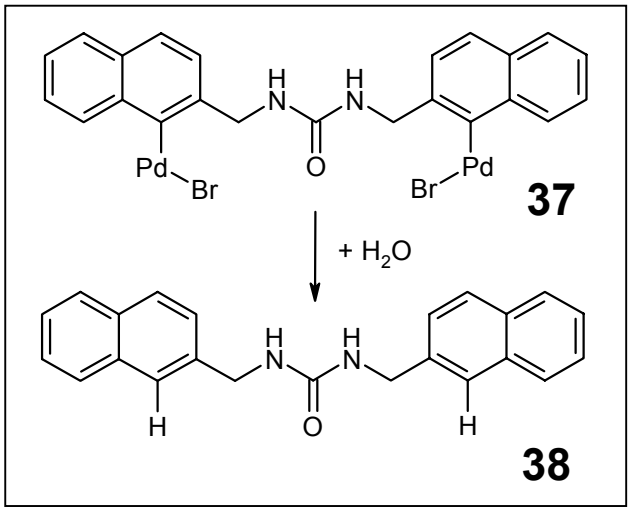
Nachdem Lemaire et al[69] zeigen konnten, daß eine Mischung aus $Pd(OAc)_2$ und nBu_4NBr für die Katalyse der Kreuzkupplungsreaktionen von Arylhalogeniden sehr effizient ist, wurde mit diesem System der Versuch unternommen, den gewünschten cyclischen Harnstoff herzustellen.



Die Reaktion wurde in DMF durchgeführt. Zusätzlich wurde dem System Isopropanol und / oder Wasser zugegeben, damit die Regenerierung von Pd(0) beschleunigt wird. Im Prinzip handelt es sich hier auch um eine Ullmann-Reaktion, wobei jedoch statt Kupfer in situ erzeugtes Palladium als Katalysator wirkt.



Mit einer Ausbeute von 72 % wurde der durch Hydrolyse entstandene, dehalogenierte Harnstoff als einziges Produkt identifiziert. Als Nebenprodukte fielen Verbindungen an, die sich durch sehr hohe Schmelzpunkte (< 300°C) und Unlöslichkeit auszeichneten. Bei entsprechenden Versuchen unter Feuchtigkeitsausschluß zeigte es sich, daß diese Verbindungen zum Hauptprodukt wurden. Bei diesem „Hauptprodukt“ handelte es sich allerdings nicht um eine einheitliche Verbindung, sondern vielmehr um ein Gemisch sich ähnelnder Substanzen. Man kann daher davon ausgehen, daß die Arylkupplung zu verschiedenen oligo- bzw. polymeren Harnstoffeinheiten führte; jedoch nicht zum gewünschten cyclischen Derivat.



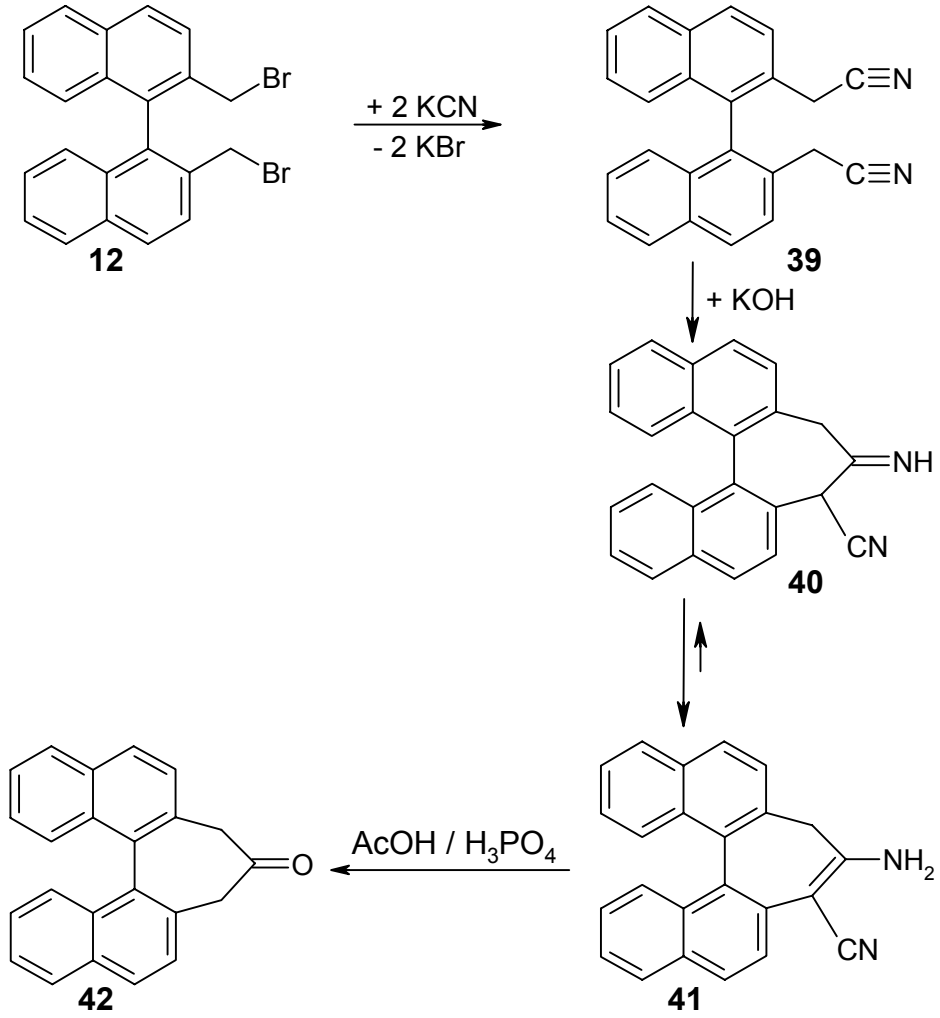
2.1.4. Synthesekonzept D

Das Konzept, das auf Arbeiten von Ulrich et al[42] zurückzuführen ist, basiert auf eine sukzessive Ringerweiterung eines siebengliedrigen, cyclischen Ketons via Tiemann-Umlagerung zum gewünschten Carbodiimid. Hierbei wird das Cycloheptadienon **42** im ersten Schritt durch eine Schmidt-Umlagerung in das Lactam **45** überführt, das danach am Sauerstoff alkyliert wird. Die Reaktion des Iminoethers **47** mit Hydroxylamin ergibt dann das Oxim **51**, aus dem mit Methylsulfonylchlorid das Mesylat **52** entsteht. Indem man das Mesylat **52** einer Base, wie z.B. KO^{t}Bu, aussetzt, kommt es zu einer zweiten Umlagerung, wodurch das zweite Stickstoffatom in den Ring ein- und die Carbodiimidstruktur aufgebaut wird.

2.1.4.1. Darstellung von 2',1':1,2;1",2":3,4-dinaphthocyclohepta-1,3-dien-6-on 42

Die für diesen Syntheseweg erforderliche Verbindung **42** war, gemäß einer Arbeitsvorschrift von K. Mislow[70], in einer dreistufigen Reaktion aus dem Dibromid **12** zugänglich. Zu diesem Zweck wurde das Dibromid **12** in einer siedenden alkoholischen Lösung mit KCN zum Dinitril **39** umgesetzt. Die Verbindung konnte dann in einer unter Rückfluß kochenden alkoholischen KOH-Lösung zum Iminonitril **41** cyclisiert werden. Solche intramolekularen Ringschlußreaktionen von α, ω-Dinitrilen, deren Mechanismus dem der Dieckmann-Esterkondensation ähnelt, werden als Thorpe-Ziegler-Cyclisierungen bezeichnet[71]. Wesentlich für das Gelingen

der Ringbildung ist jedoch das Arbeiten in einer stark verdünnten Lösung, wodurch das Entstehen von Polymeren bzw. di- oder trimeren Ringen unterdrückt wird. Das Iminonitril **41** konnte so in einer Ausbeute von 89 % dargestellt werden.



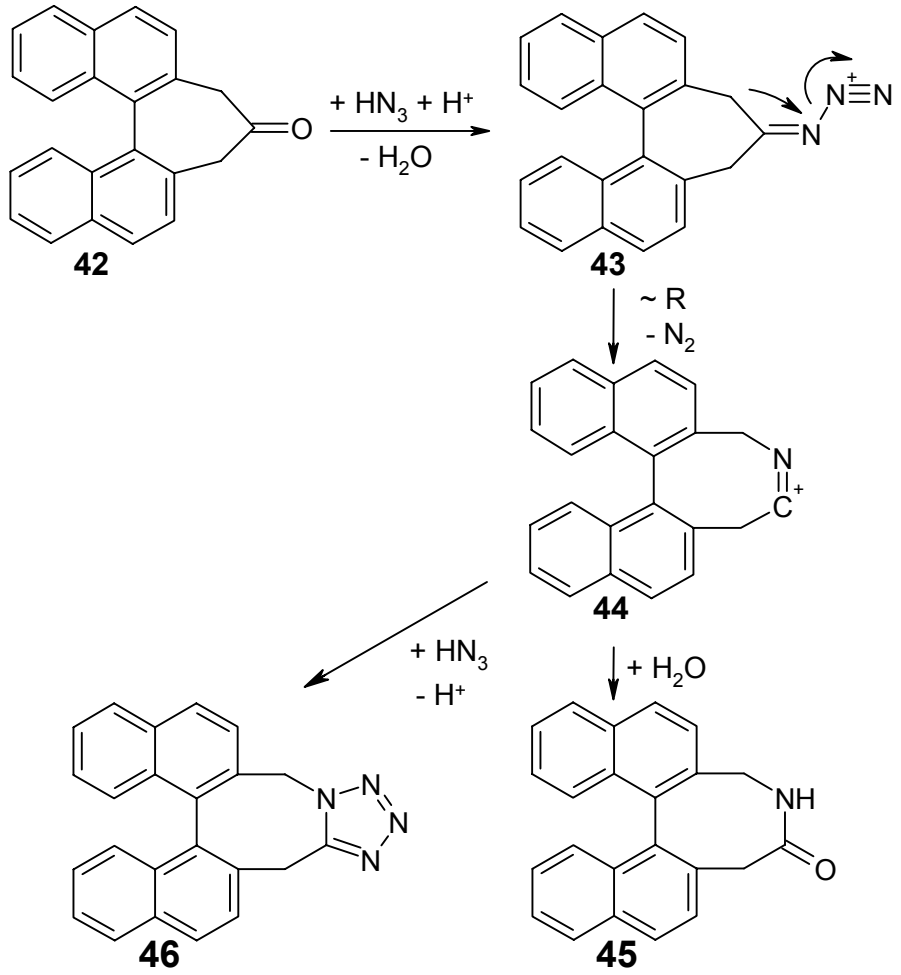
Durch dessen Hydrolyse mit Eisessig und 85 %-iger Phosphorsäure war dann das cyclische Keton **42** darstellbar. Dieser letzte, vermeintlich einfache Schritt verursachte zunächst unerwartete Schwierigkeiten[72], da die Ausbeute bestenfalls nur 20 % betrug.

Durch die Zugabe einer bestimmten Menge an Wasser konnte dieses Problem jedoch beseitigt und die in der Literatur angegebenen Ausbeuten von 50 % bestätigt werden.

2.1.4.2. Darstellung von 2',1':4,5;1",2":6,7-dinaphtho-2-aza-cyclooctan-1-on 45

Das Lactam wurde durch eine Schmidt-Umlagerung dargestellt[73]. Bei dieser Reaktion wird das Keton mit in situ hergestellter Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt. Aus dem entstehenden Intermediat **43** ergibt sich dann unter Eliminierung von Stickstoff und der mehr oder weniger gleichzeitig verlaufenden Umlagerung am Stickstoffatom ein Carbenium-Ion **44**, welches mit Wasser zum Lactam **45** bzw. mit überschüssiger Stickstoffwasserstoffsäure zum Tetrazol **46** reagiert.

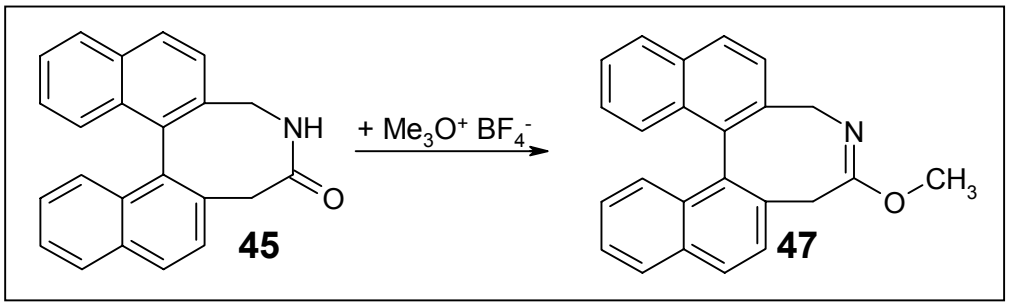
Erwähnenswert ist noch, daß die Reaktion nicht wie sonst üblich in Chloroform, sondern in Dimethoxyethan durchgeführt wurde. Der Vorteil ist, daß Dimethoxyethan nicht mit Stickstoffwasserstoffsäure reagiert, was bei Chloroform häufig ein Problem ist, da es damit hochexplosive Nebenprodukte wie Diazido- und Triazidomethan bilden kann.



Neben dem Lactam **45**, das auf diese Weise mit einer Ausbeute von über 70 % dargestellt werden konnte, fiel das Tetrazol-Derivat **46** mit einer 18 %-igen Ausbeute an. Dieses Nebenprodukt schien im ersten Moment eine interessante Ausgangsverbindung für eine Reaktion zu sein, die eine erhebliche Abkürzung des Syntheseweges zum Carbodiimid bedeutet hätte. Die Versuche, aus dem Tetrazol durch Kochen in einem hochsiedenden Lösungsmittel Stickstoff zu eliminieren[39,41] und so die Umlagerung zur Zielverbindung herbeizuführen, schlugen jedoch fehl (*Synthesekonzept C*).

2.1.4.3. Darstellung von 2-Methoxy-1',2':4,5;2",1":6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-1,4,6-trien 47

Die Methylierung des Lactams **45** mit frisch destillierten Dimethylsulfat zum Iminoether **47** gelang nur in schlechten Ausbeuten.

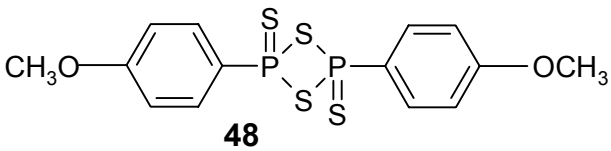


Während laut Literatur bei ähnlichen Reaktionen Ausbeuten um die 60 % erzielt wurden[74], waren hier bestenfalls 32 % erreichbar. Bei Umsetzungen im Maßstab von 2-3 g fiel die Ausbeute, selbst bei Reaktionszeiten von mehreren Tagen, sogar auf 7 % ab. Ein stärkeres Alkylierungsreagenz, nämlich das Trimethyloxonium-tetrafluorborat, sollte hier Abhilfe leisten[75]. Auf diese Weise gelang es unter milden Bedingungen 5.1 g vom Iminoether **47** darzustellen, was einer Ausbeute von 36 % entspricht.

2.1.4.4. Darstellung von 2',1':4,5;1",2":6,7-dinaphtho-2-azacycloocta-1-thion 49

Die Schwierigkeiten, die bei der O-Alkylierung des Lactams **45** zu Tage traten, lassen sich am besten mit Pearsons HSAB-Prinzip (hard and soft acids and bases) erklären[76]. Der Sauerstoff stellt hier eine *harte Base* dar, die nur schlecht mit *weichen Säuren*, wie z.B. Carbeniumionen, reagiert. Erfahrungsgemäß lassen sich *harte*

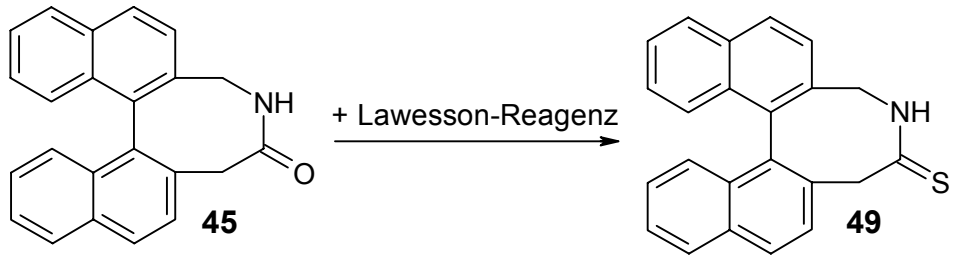
Basen besser mit *harten Säuren* umsetzen bzw. *weiche Basen* mit *weichen Säuren*.



48

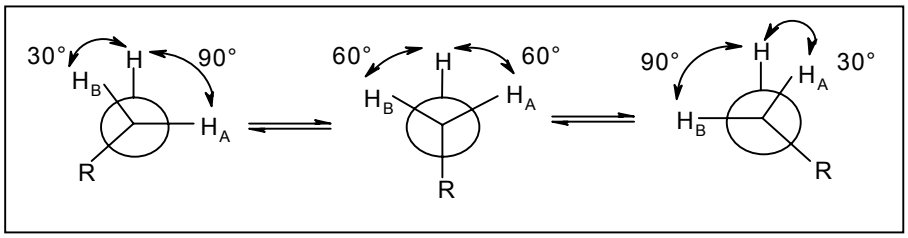
2,4-Bis-[4-methoxyphenyl]-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan

Aus diesem Grunde wurde der Versuch unternommen, ein Thiolactam **49** am Schwefel zu alkylieren. Der Schwefel eines solchen Thioamids ist im Vergleich zum Sauerstoff eines Amids eine viel *weichere Base* und sollte daher bei der Umsetzung mit Dimethylsulfat ein sehr viel besseres Ergebnis liefern. Das dafür benötigte Thiolactam war durch Schwefelung des entsprechenden Lactams **45** mit dem Lawesson-Reagenz **48** gut zugänglich[77]. In dem Lösungsmittel Hexamethylphosphorsäuretriamid, das wegen seiner Cancerogenität ungern eingesetzt wird, betrug die Ausbeute 63 %. Bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel fielen die Ausbeuten jedoch nur geringfügig ab. Sie bewegten sich dann im Rahmen zwischen 50 und 60 %.

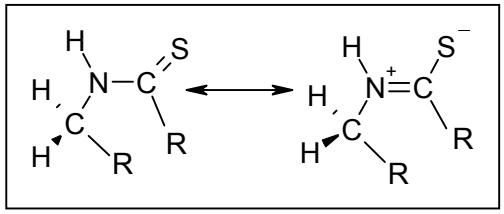


45 **49**

Sowohl bei dem Amid als auch bei dem Thioamid fällt im ^{1}H-NMR-Spektrum auf, daß nur ein Proton der sich in Nachbarschaft zum Stickstoff befindlichen Methylengruppe mit dem am Stickstoff gebundenen Proton koppelt. Die beobachteten Kopplungskonstanten



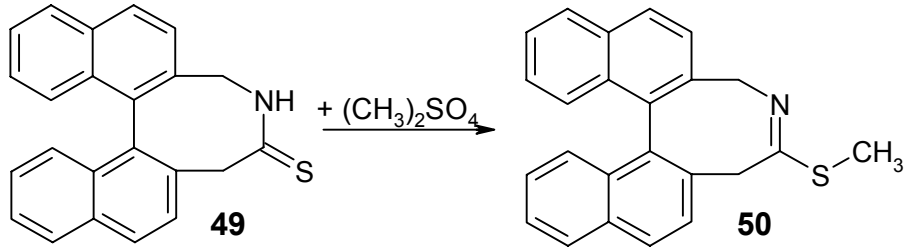
für diese Wechselwirkung betragen 6.8 (Amid) und 8.4 Hz (Thioamid). Ein Vergleich dieser Werte mit der Karplus-Kurve, die die vicinalen Kopplungskonstanten in Abhängigkeit der Torsionswinkel ϕ darstellt[78], erlaubt daher Rückschlüsse auf die Konformation dieser cyclischen Verbindungen. Da die Kopplungskonstanten bei einem Torsionswinkel von 180° ein Maximum (trans-Kopplung; ^3J_t= 10-16 Hz) und bei einem Winkel von 90° ein Minimum (^3J_t = 0-2 Hz) durchlaufen, kann man annehmen, daß die fehlende Kopplung eine Folge eines Torsionswinkels von eben 90° ist.



Da zum einen die Rotation um eine C(S)-N-Bindung in solchen achtgliedrigen Ringen nicht möglich ist, und zum anderen die Amide bzw. Thioamide aufgrund ihrer Mesomeriestabilisierung einen partiellen Doppelbindungscharakter zwischen dem Stickstoff und dem (Thio-) Carbonylkohlenstoff aufweisen, sollte es sich bei diesen Verbindungen schon um recht starre Ringsysteme handeln.

2.1.4.5. Darstellung von 2-S-Methyl-1',2':4,5;2",1":6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-1,4,6-trien 50

Ganz im Sinne des Prinzips der harten und weichen Säuren und Basen erfolgte die S-Methylierung des Thiolactams mit Dimethylsulfat. Nach einer Reaktionszeit von nur 2.5 h wurde der Iminothioether **50** in einer Ausbeute von 93 % isoliert.

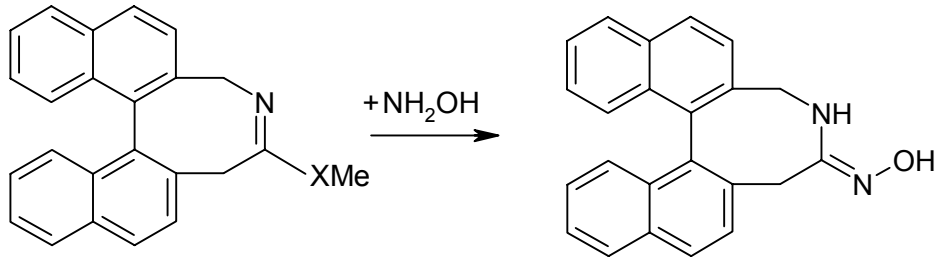


49 **50**

Das bedeutet, daß der Iminothioether **50** in einer Ausbeute von 56 % aus dem Lactam **45** hergestellt werden kann.

2.1.4.6.Darstellung von 2',1':4,5;1",2":6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-4,6-dien-2-oxim 51

In Analogie zu einer Vorschrift von R. Richter et al [79] konnten sowohl aus dem Iminoether **47** als auch aus dem Iminothioether **50** in siedendem Methanol in Gegenwart eines Überschusses an $NaHCO_3$ mit Hydroxylamin-Hydrochlorid das Lactamoxim **51** dargestellt werden. Die Ausbeuten bewegten sich in beiden Fällen um 90 %. Die Synthese des Oxims über den Umweg des Thiolactams erweist sich daher als der bessere Weg.



X = O,S **47 / 50** **51**

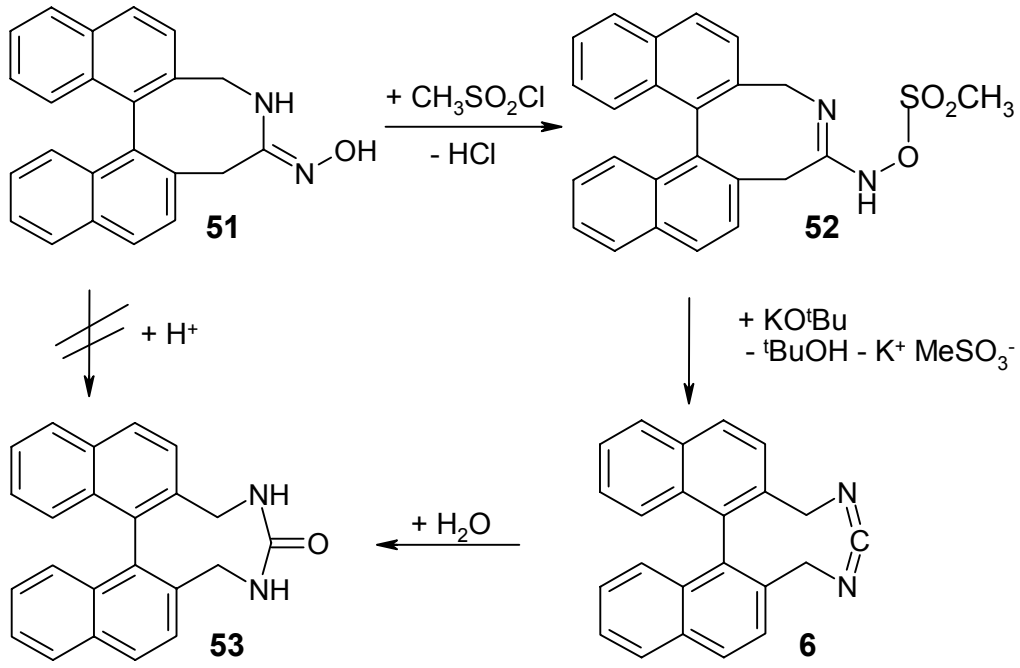
2.1.4.7. Darstellung von 2',1':5,6;1",2":7,8-dinaphtho-1,3-diazacyclonona-1,2,5,7-tetraen 6

Das Lactamoxim **51** wird zunächst mit Methansulfonylchlorid zum Lactamoxim-O-mesylat **52** umgesetzt. Die Reaktion, die nahezu quantitativ abläuft, wird in Pyridin durchgeführt, das gleichzeitig als Lösungsmittel und HCl-Abfänger dient. Zur Aufarbeitung reicht es dann, das Rohprodukt mit Wasser zu waschen.

Das Carbodiimid wird schließlich durch eine Tiemann-Umlagerung aus dem mesylierten Lactamoxim **52** dargestellt[42]. Das Mesylat, ein Anion einer starken Säure, wird als eine gute Abgangsgruppe leicht von einer Base, wie z.B. Kalium-tert.butanolat, abgespalten. Infolge der sich daraus entwickelten Elektronenlücke am Stickstoff findet die Umlagerung zum Carbodiimid statt. Einen Hinweis auf die tatsächliche Existenz des Carbodiimids gibt allerdings nur das IR-Spektrum vom Rohprodukt. Es zeigt eine deutliche Bande bei 2170 cm^{-1} . Bevor es zu einer Aufnahme von NMR-Spektren kam, hatte das Carbodiimid schon Wasser addiert und konnte deshalb nur als das entsprechende Harnstoff-Derivat **53** nachgewiesen werden. Bei diesem Versuch konnten davon 40 mg isoliert werden,

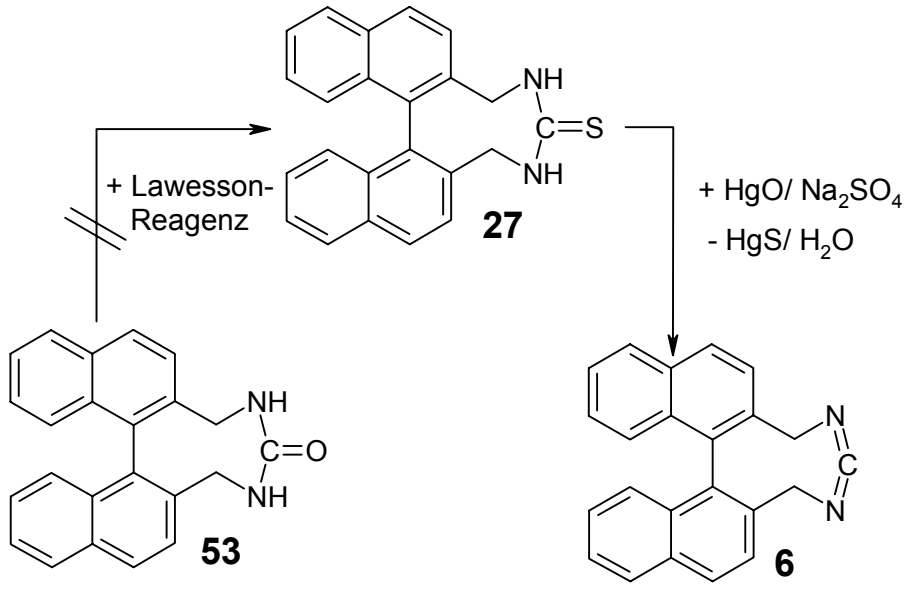
was einer Ausbeute von 50 % entspricht. Bei späteren Versuchen, die mit einer größeren Substanzmenge durchgeführt worden sind, schwankten die Ausbeuten allerdings zwischen 0 und 10 %.

Als Ergebnis zeigte sich, daß das Carbodiimid **6** zwar darstellbar ist, jedoch aufgrund seiner gesteigerten Reaktivität auf diesem Wege weder isolierbar noch an der Luft haltbar ist. Diese hohe Reaktivität, gerade auch im Vergleich zu anderen cyclischen und acyclischen Carbodiimiden, dürfte als Folge einer hohen Ringspannung anzusehen sein.



Da das Abfangprodukt des Carbodiimids, nämlich der cyclische Harnstoff **53**, natürlich auch eine Ausgangsverbindung für eben dieses Carbodiimid sein kann, schien ein alternativer Syntheseweg machbar zu sein, der bei niedriger Temperatur und weitestgehend in Abwesenheit von Wasser durchführbar ist. Zu diesem Zweck sollte der Harnstoff **51** in den entsprechenden Thioharnstoff **27**

überführt werden, aus dem dann durch Desulfurierung die Zielverbindung **6** besser zugänglich sein sollte.



Die Schwefelung des Harnstoffs mit dem Lawesson-Reagenz **48** verlief allerdings nicht wie erhofft. Zwar konnte aus dem Rohprodukt eine kleine Menge abgetrennt werden, dessen Massenspektrum auf die Existenz des Thioharnstoffs **27** hinwies. Doch zeigten die NMR-Spektren, daß es sich bei dem Thioharnstoff allenfalls um eine Nebenverbindung gehandelt hat.

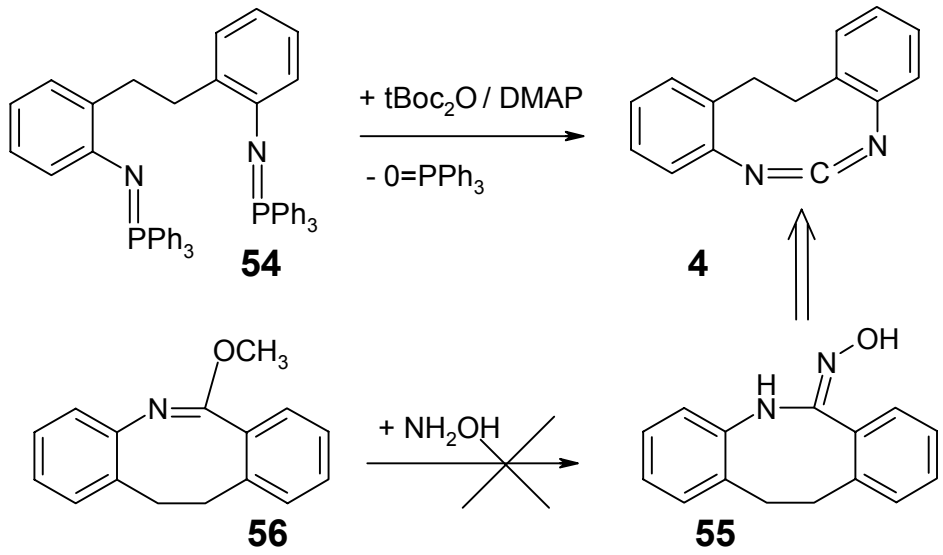
Obwohl Behringer und Meier schon 1957 von der erfolgreichen Umwandlung cyclischer Harnstoffe in die entsprechenden Thioharnstoffe berichten konnten[18] und D. Karkhanis zusammen mit L. Field durch Umsetzung von N,N-Dimethyl-Imidazolidon mit dem Lawesson-Reagenz die Darstellung des Schwefel-Analogons in einer Ausbeute von 70 % gelang[80], wurde in den anderen Veröffentlichungen zu diesem Thema stets darauf hingewiesen, daß diese Reaktion, im Gegensatz zur Schwefelung von Amiden bzw. Lactamen, mit vielen Schwierigkeiten verbunden ist[81]. Das

Ergebnis dieses Versuches war daher auch nicht unerwartet gewesen.

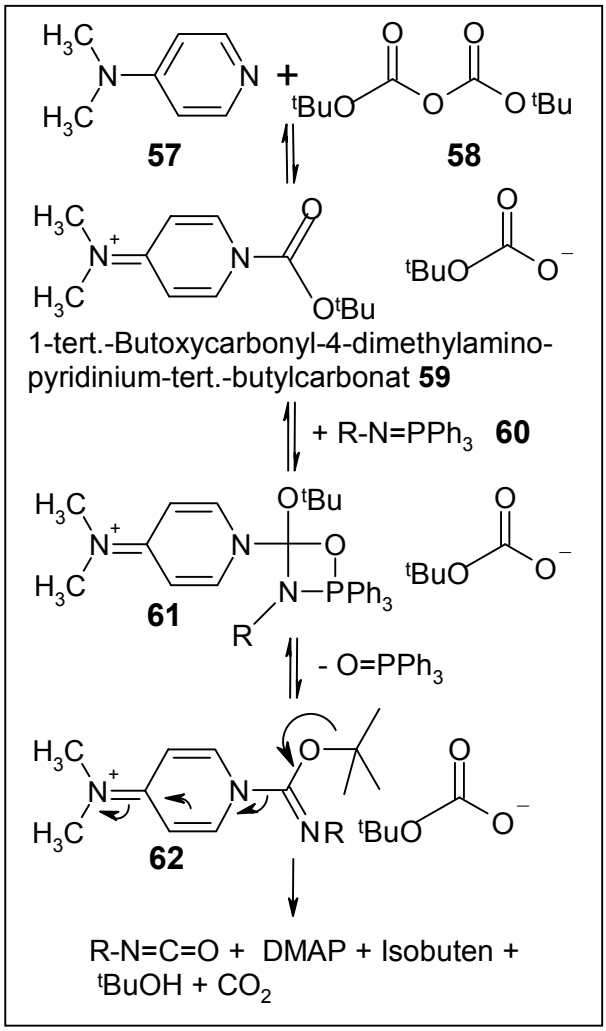
Da die zur Verfügung stehende Menge an dem Harnstoff sehr begrenzt und die Darstellung über die Tiemann-Umlagerung nicht effizient war, wurde der Versuch unternommen, aus dem Oxim direkt den Harnstoff herzustellen. Die Bemühungen, mit Polyphosphorsäure eine Beckmann-Umlagerung zum Harnstoff **53** herbeizuführen, schlugen allerdings fehl.

2.1.5. Synthesekonzept E

Nachdem sich gezeigt hat, daß das Carbodiimid **6** sehr feuchtigkeitsempfindlich und der Harnstoff als Edukt nicht geeignet ist, wurde der Versuch unternommen, die Zielverbindung über eine Aza-Wittig-Reaktion darzustellen. Mit Hilfe dieser Methode konnten Molina et al[37] u.a. das neungliedrige, cyclische Carbodiimid **4** synthetisieren, das nach Ulrichs Syntheseweg nicht darstellbar gewesen ist.

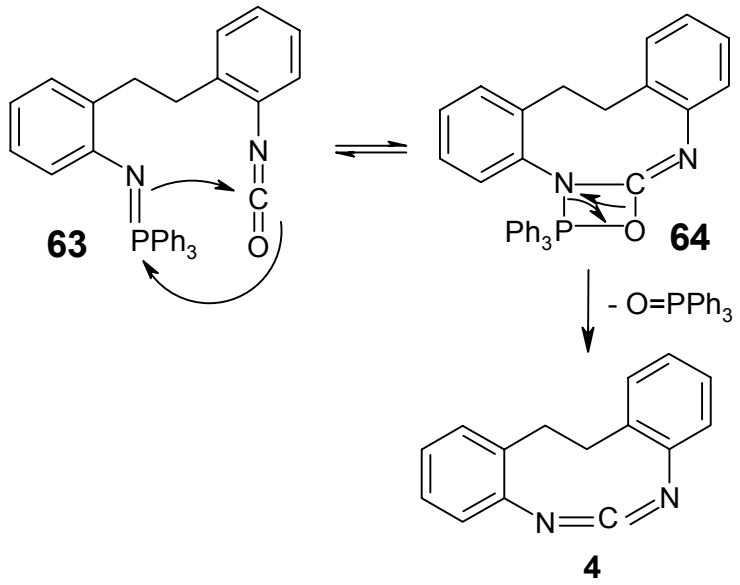


Bei dieser Methode dient das Di-tert.-Butyloxycarbonyloxid (Boc_2O) **58**, das als Schutzgruppe aus der Peptidchemie bekannt ist, als Acylierungsreagenz[82]. Im Reaktionsgemisch stellt sich dabei zwischen Boc_2O und dem Katalysator 4-Dimethylamino pyridin **57** ein Gleichgewicht ein, in dem N-Acylpyridinium-Ionen **59** als die reaktiven Intermediate dieser Acyltransfer-Reaktion auftreten[83].



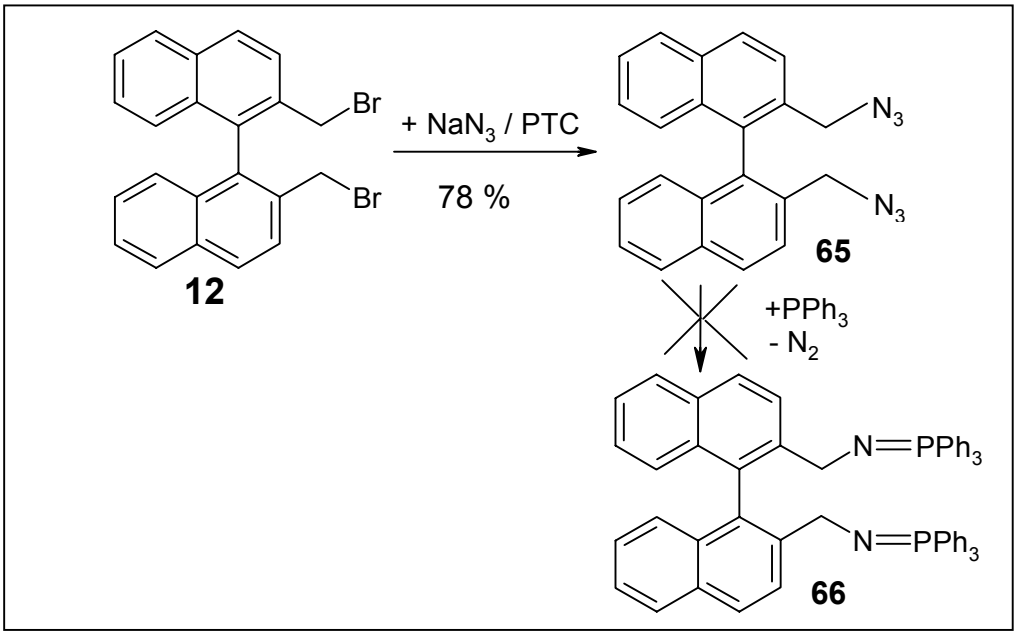
Der nucleophile Angriff einer Iminophosphorangruppe **60** auf die tert.-Butoxycarbonylgruppe des Pyridiniumsystems **59** führt dann zu einem tetraedrischen Intermediat **61**, das unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zu Verbindung **62** zerfällt. Die Deprotonierung von Verbindung **62** durch tert.-Butylcarbonat führt dann unter Eliminierung von Isobuten zum Kohlensäure-mono-tert.butylester, der unter Bildung von tert.-Butylalkohol decarboxyliert und als schnelle Folgereaktion das Gleichgewicht zugunsten des Isocyanats verschiebt. Die Abspaltung der Pyridiniumgruppe aus der Verbindung **62** unter Regenerierung von

DMAP ergibt so das Isocyanat, das dann mit der zweiten Iminophosphorangruppe zum Carbodiimid reagiert.



2.1.5.1. Darstellung des (R,S) 2,2'-Bis(azidomethyl)-1,1'-binaphthyl 65

Für die Synthese des Carbodiimids ist es nun erforderlich gewesen, das Bis(Iminophosphoran) **66** zugänglich zu machen. Als Aus-

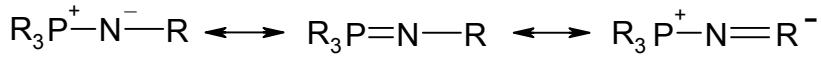


gangsverbindung wurde das schon erwähnte Dibromid **12** gewählt, das unter den Bedingungen einer Phasen-Transfer-Katalyse in guten Ausbeuten in das Diazid **65** überführt werden konnte[84].

2.1.5.2. Versuch zur Darstellung des Bis(iminophosphoran) 66

Die anschließende Staudinger-Reaktion zum Bis(Iminophosphoran) **66** [85] zeigte jedoch nicht das gewünschte Ergebnis. Im FAB-Massenspektrum war zwar der Molekülpeak von 832 mit einer Intensität von 15 % zu erkennen, durch die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren konnte jedoch dieser Hinweis auf dessen Existenz nicht bestätigt werden.

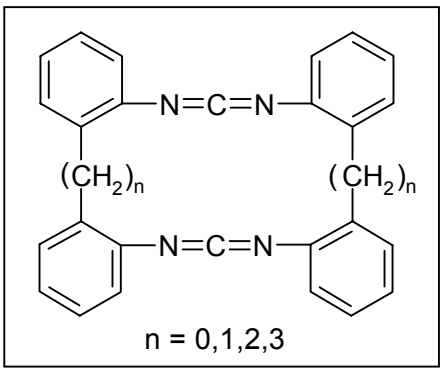
Das Mißlingen dieser Reaktion kann mit der geringen Stabilität solcher N-Alkyliminophosphorane erklärt werden, die nicht in der Lage sind, die partiell auftretende negative Ladung an der funktionellen Gruppe zu delokalisieren[86].



Im Gegensatz dazu sind die N-Aryl substituierten Iminophosphorane durch Konjugation mit dem aromatischen Ring zur Delokalisierung der Ladung befähigt.

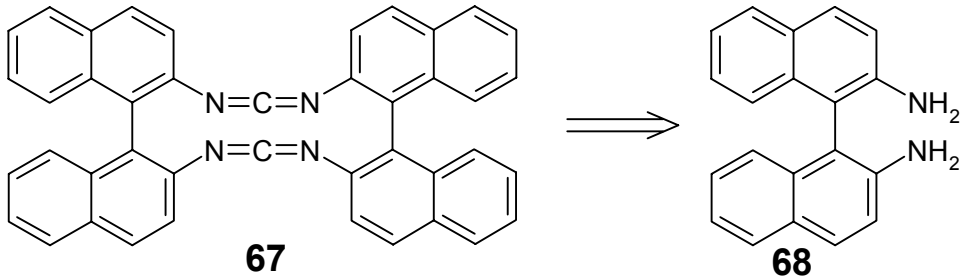
Abschließend kann man daher festhalten, daß die Darstellung des Carbodiimids zwar möglich, die erzielte Ausbeute aber sehr gering ist. Da die Verbindung darüberhinaus sehr feuchtigkeitsempfindlich ist, wäre es wohl auch nicht zur Isolierung des reinen Carbodiimids gekommen. Die Versuche zur Darstellung des cyclischen Carbodiimids wurden daher an dieser Stelle beendet.

2.2. Synthesekonzept zur Darstellung des Carbodiimids 67



Nachdem die Versuche zur Darstellung des neungliedrigen cyclischen Carbodiimids mit einem bescheidenen Erfolg abgeschlossen wurden, galt es, ein cyclisches Bis(Carbo- diimid) zu synthetisieren. Die Ar- beitsgruppe von Molina konnte, mit Hilfe der schon erwähnten Aza-Wittig-Reaktion, eine ganze Reihe solcher Verbindungen her- stellen[37,87].

Bei derartigen makrocyclischen Verbindungen handelt es sich natürlich nicht mehr um gespannte Carbodiimide. Demzufolge ist die Flexibilität der Bis(Carbodiimide) derart, daß die Racemisierung der Heterocumulen-Funktionalität zu schnell erfolgt, um beobachtet zu werden. Trotzdem sollte das avisierte Bis(Carbodiimid) **67** optische Aktivität zeigen, da auch diese Verbindung auf dem Binaphthyl-System aufbaut.



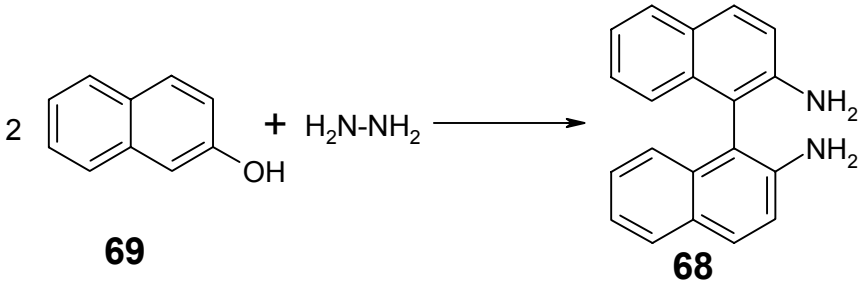
67 **68**

Die Synthese dieser Verbindung basiert auf dem 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **68**, aus dem die für die Aza-Wittig-Reaktion

nötigen Edukte, das Diisothiocyanat **74** bzw. das Bis(Iminophosphoran) **77**, gut zugänglich sind.

2.2.1. Darstellung des 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl 68 / 72

Die Synthese dieser Verbindung gelingt durch die Umsetzung von β-Naphthol **69** mit Hydrazin. Diese beiden Substanzen werden zu diesem Zweck im Autoklaven für 72 h auf eine Temperatur von 170°C erhitzt[88].

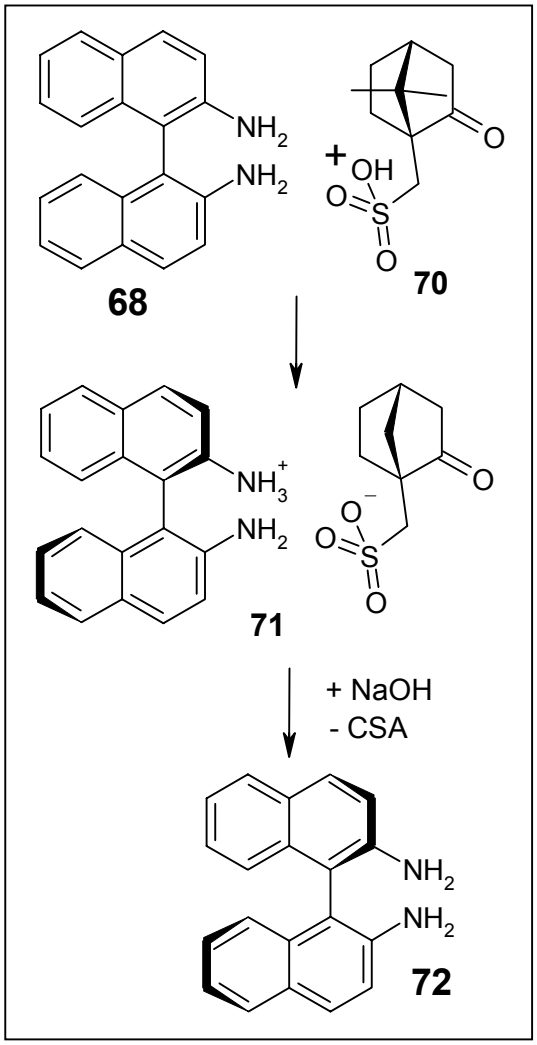


69 **68**

Am Ende dieser Prozedur fällt eine gelartige Masse an, deren Behandlung mit einem Lösungsmittelgemisch aus Essigester und n-Hexan (Verhältnis 1:1) das Produkt zugänglich macht. Durch eine einfache Filtration und anschließenden Waschen des weißen Feststoffes mit dem oben erwähnten Lösungsmittelgemisch erhält man das Produkt in hoher Reinheit und einer Ausbeute von 40 %. Das Diamin **68** sollte dann allerdings unter Schutzgas und bei niedrigen Temperaturen aufbewahrt werden, da es sich sonst, infolge der leichten Oxidierbarkeit der aromatischen Diamine, rot-braun verfärbt.

Die Trennung der Enantiomere erfolgt dann über eine fraktionierte Kristallisation mit (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure-Monohydrat **70**. Eine konzentrierte Lösung von d-10-Camphersulfonsäure in

EtOH/H_2O wird dazu vorsichtig mit einer Lösung des Diamins **68** in Dichlormethan vermischt. Nachdem man dieses Gemisch für 24 h unter Ausschluß von Licht stehen gelassen hat, kann man das d-10-Camphersulfonsäure-Salz des (R)-(+)-2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **71** in einer Ausbeute von 75 % erhalten, wobei sich das diastereomere Salz **71** zu gleichen Teilen aus dem Diamin und der Camphersulfonsäure zusammensetzt[89].

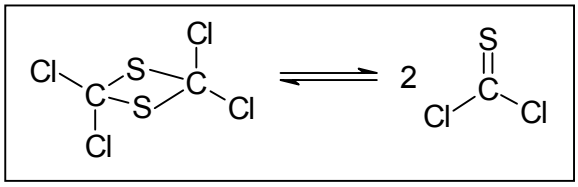


Das freie, enantiomerenreine Diamin **72** gewinnt man dann, indem das diastereomere Salz zu einem Gemisch aus Diethylether und wässrig. NaOH-Lösung gegeben und das Ganze bei Raumtemperatur gerührt wird, bis sich das Salz löst. Nach dem Abtrennen der organischen Phase und dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt das Produkt als weißer Feststoff zurück.

2.2.2. Darstellung des 2,2'-Diisothiocyanato-1,1'-binaphthyl 74[90]

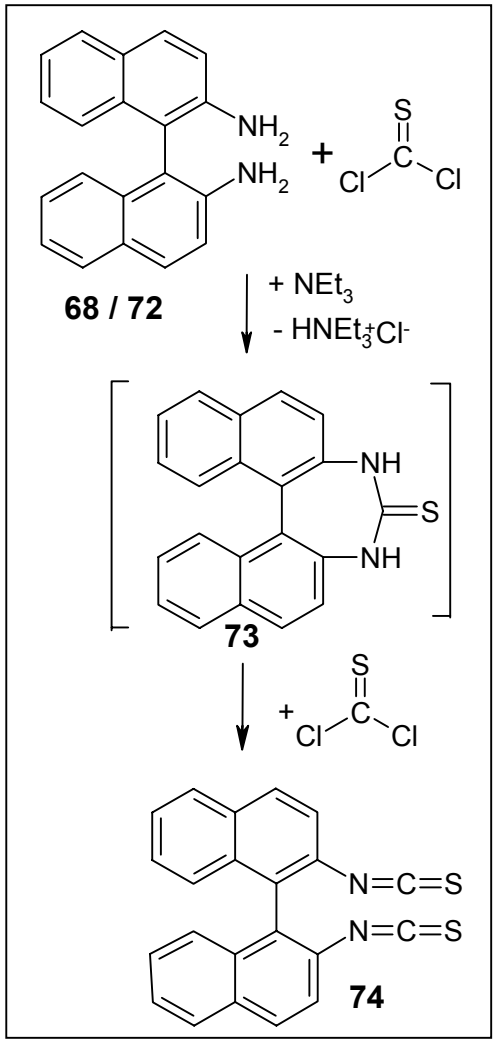
Das Diisothiocyanat **74** ist leicht zugänglich aus dem Diamin **68**. In Gegenwart von Triethylamin wird eine Lösung von Thiophosgen in

THF zu dem in THF gelösten racemischen Diamin **68** gegeben und bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Eine Chromatografie mit n-Hexan / Essigester (10:1) ergab dann den weißen Feststoff in einer Ausbeute von 81 %.



Zu beachten ist jedoch, daß das Thiophosgen unter Normalbedingungen nur in Form des Dimeren vorliegt. Es muß daher mittels einer Destillation in die Monomerform gespalten und dann zügig in der Reaktion eingesetzt werden.

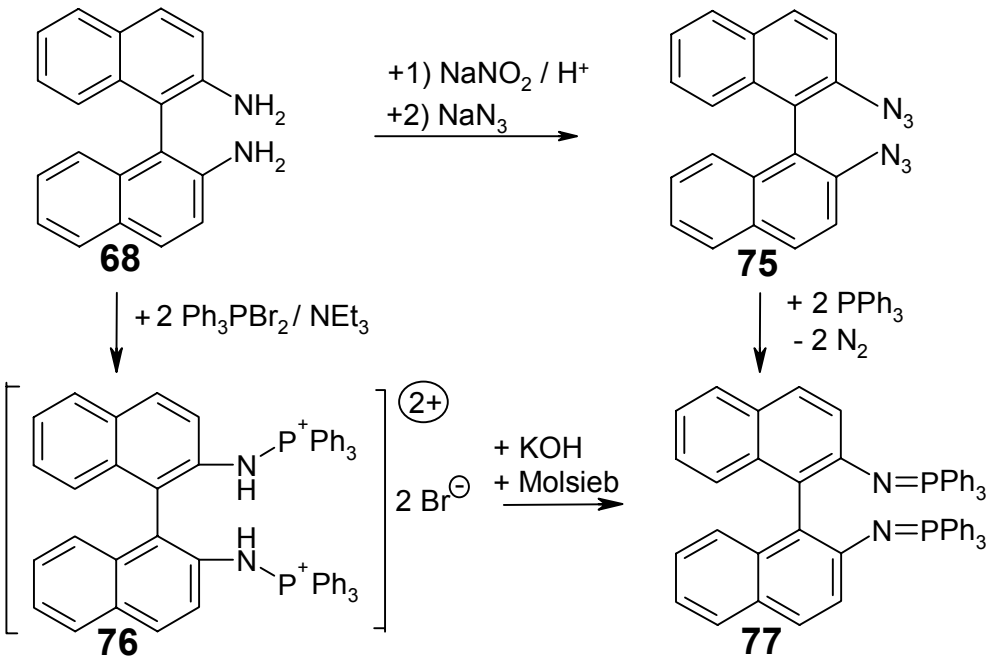
Da die Umsetzung des bifunktionellen Diamins **68** nicht unter den Bedingungen der Hochverdünnung durchgeführt wird, fällt es auf, daß keine oligo- bzw. polymeren Harnstoff-Derivate als Nebenverbindung auftreten. Es wird daher vermutet, daß in einem ersten Schritt der cyclische Thioharnstoff **73** gebildet wird, der sich dann in Gegenwart eines Überschusses an Thiophosgen in das Diisothiocyanat **74** umwandelt. Belegt wird diese Vermutung damit, daß eine Reaktion zwischen dem Diamin **68** und dem Thiocarbonyldiimidazol -



eine sehr milde Methode der Isothiocyanat-Darstellung - ausschließlich zum cyclischen Thioharnstoff **73** führt.

2.2.3. Darstellung des 2,2-Bis[imino(triphenyl) phosphoran]-1,1'-binaphthyl 77

Die Verbindung wurde auf zwei verschiedene Wege hergestellt. Bei dem ersten Weg handelt es sich um klassische „Lehrbuchchemie", bei der ein Amin mit salpetriger Säure zum Diazonium-Kation umgesetzt wird, das dann unter Stickstoff-Eliminierung mit Natriumazid substituiert wird. Das daraus resultierende 2,2'-Diazido-1,1'-binaphthyl **75** geht dann mit Triphenylphosphin eine Staudinger-Reaktion zum oben genannten Produkt ein. Die Ausbeuten dieser beiden Schritte sind mit 95 bzw. 99 % ausgezeichnet.



Anders verhielt es sich mit dem zweiten Reaktionsweg. Eine Reaktion von Triphenylphosphoniumdibromid und dem Diamin **68** ergab ein Phosphoniumbromid-Salz **76**, das durch eine Behandlung mit KOH zum Iminophosphoran **77** überführt wurde[91]. Die erzielten Ausbeuten entsprachen jedoch bei weitem nicht den in der Literatur genannten Werten, die mit mehr als 95 % für den ersten und über 75 % für den zweiten Schritt beachtlich waren[92]. Ausschlaggebend dafür war hier das schlechte Ergebnis des ersten Schritts, bei der eine Ausbeute von 29 % nie übertroffen werden konnte, unabhängig davon ob kommerziell erworbenes oder frisch zubereitetes Triphenylphosphoniumdibromid eingesetzt wurde.

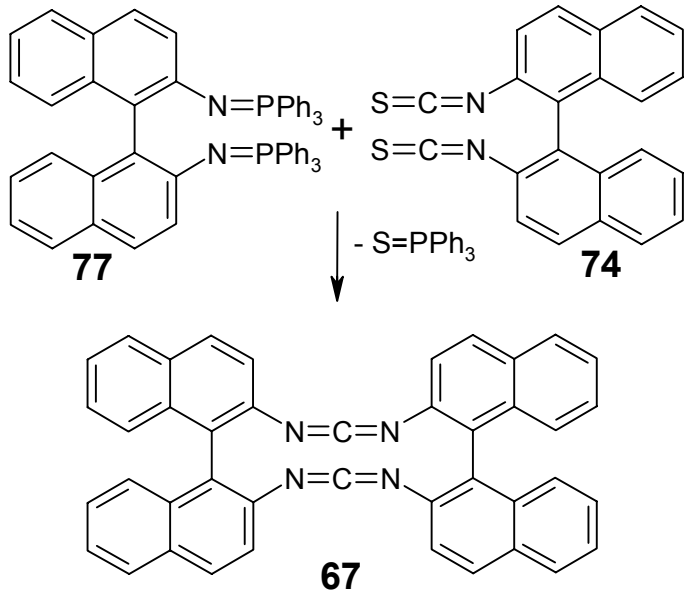
Für eine Synthese mit dem optisch aktiven Diamin **72** besitzt dieser Weg jedoch den entscheidenden Vorteil, daß die Darstellung des Bis(Iminophosphoran) **77** entsprehend der Erfahrung, die L.A. Singer mit dieser Methode gemacht hat, ohne Racemisierung gelingen sollte. L.A. Singer, der mit Hilfe dieser Reaktionen aus optisch aktiven Aminen optisch aktive Ketenimine dargestellt hat, konnte dabei in keinem dieser Fälle Racemisierungen beobachten.

Im erstgenannten Reaktionsweg wird man dagegen mit der Situation konfrontiert, daß das Diazid **75** über eine Substitutionsreaktion dargestellt wird. Es besteht daher die Gefahr, daß diese Reaktion von Racemisierungsprozessen begleitet wird. Der Umstand, daß eine solche Reaktion innerhalb eines Moleküls zweimal stattfindet, macht es daher sogar wahrscheinlich, daß sich die optische Reinheit dieser Verbindung verschlechtert. Nichtsdestotrotz stellt dieser Weg eine einfache und schnelle Methode dar, um

das Bis(Iminophosphoran) **77** in ausreichenden Mengen zur Verfügung zu stellen.

2.2.4. Darstellung des Bis-Carbodiimids 67

Die Synthese des Bis(Carbodiimids) **67** erfolgt durch eine Aza-Wittig-Reaktion zwischen dem Bis(Iminophosphoran) **77** und dem Diisothiocyanat **74**. Da es sich bei den Edukten jeweils um bifunktionelle Verbindungen handelt, besteht die Möglichkeit der Polymerbildung. Aus diesem Grunde sollte die Cyclisierungsreaktion bei hoher Verdünnung unter Verwendung einer Verdünnungsapparatur durchgeführt werden.



Während der Durchführung dieser Synthese zeigte es sich, daß die Wahl des Lösungsmittels entscheidend für das Gelingen der Reaktion ist. So war die Bildung des Bis(Carbodiimids) **67** in CH_2Cl_2 bzw. $CHCl_3$ nicht zu beobachten. Andere Lösungsmittel, wie z.B. THF, waren, im Gegensatz zu den chlorierten Lösungsmitteln,

nicht in der Lage das Bis(Iminophosphoran) **77** zu lösen. Letztendlich fiel die Wahl auf Benzen, das sich zwar bei Raumtemperatur auch als ein schlechtes Lösungsmittel erwies, jedoch bei hohen Temperaturen die Phosphorverbindung **77** zu lösen vermochte. Da die Lösung im Tropftrichter über mehrere Stunden Bestand haben mußte, war es erforderlich, daß sie mittels eines Heißluftföns regelmäßig erhitzt wird.

Bei dem Versuchsaufbau selbst ist darauf zu achten, daß die beiden Rückflußkühler an einem Überdruckventil angeschlossen sind. Andernfalls stellt sich sonst, aufgrund von Druckdifferenzen innerhalb der Apparatur, nur auf einer Seite ein Rückfluß ein. Das hätte dann zur Folge, daß die Edukte nicht mehr in gleichem Verhältnis zueinander zusammen kommen würden.

Es ist sehr wichtig, daß die beiden Verbindungen langsam und in äquimolaren Mengen in den Reaktionsraum dosiert werden. Nach vollendeter Zugabe läßt man die Lösung dann noch 24 h unter Rückfluß kochen. Das Bis(Carbodiimid) **67** konnte dann in einer Ausbeute von knapp 33 % isoliert werden. Erschwerend kam hier hinzu, daß sich das Nebenprodukt Triphenylphosphinsulfid nur schlecht vom Hauptprodukt abtrennen ließ.

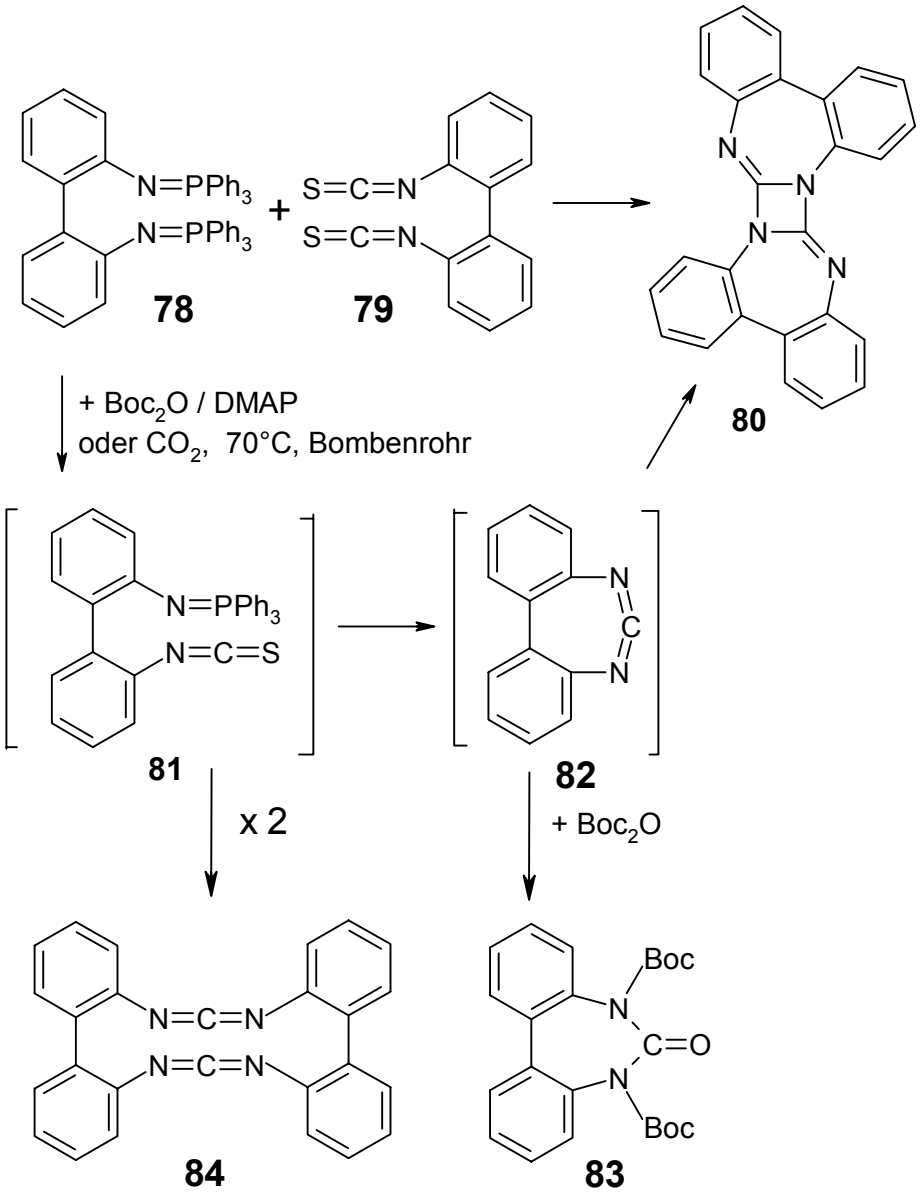
2.2.5. Überlegungen zum Mechanismus der Bildung von 67

Die Synthese des Bis(Carbodiimids) **67** erfolgte im besten Fall mit einer Ausbeute von 32.8 %, wobei gerade 130 mg des Produktes gewonnen werden konnten. Sobald aber größere Mengen umgesetzt wurden, endeten die Versuche erfolglos. Die Ergebnisse

solcher Umsetzungen waren recht komplexe Gemische, deren Trennung und Identifikation nicht gelang. Allenfalls das Massenspektrum, das Werte von 618 und 584 zeigt, erlaubt Vermutungen über die entstandenen Produkte.

Ähnliche Erfahrungen haben Molina et al bei Versuchen zur Darstellung des cyclischen Bis(Carbodiimids) **84** gemacht[93]. Der Weg über eine Aza-Wittig-Reaktion zwischen einem Bis(Isothiocyanat) **79** und einem Bis(Iminophosphoran) **78** schlug hier ebenso fehl, wie die Desulfurierung eines Bis(Thioharnstoffs). Einzig die Umsetzung des Bis(Iminophosphorans) **78** mit einem Überschuß an CO_2 in wasserfreiem Benzen bei 70°C in einem Bombenrohr machte dieses Carbodiimid **84** zugänglich. Die Ausbeute betrug allerdings nur 6 %; bei Reaktionsansätzen, die sich in einer ähnlichen Größenordnung befanden, wie die, die zum Bis(Carbodiimid) **67** führten. Darüberhinaus konnten sie mit dem Diazetidin **80** ein Produkt identifizieren, das zwar nur in geringer Ausbeute (3-7 %) anfiel, aber als Dimer des Carbodiimids ein geradezu typisches Produkt der Carbodiimid-Synthesen ist.

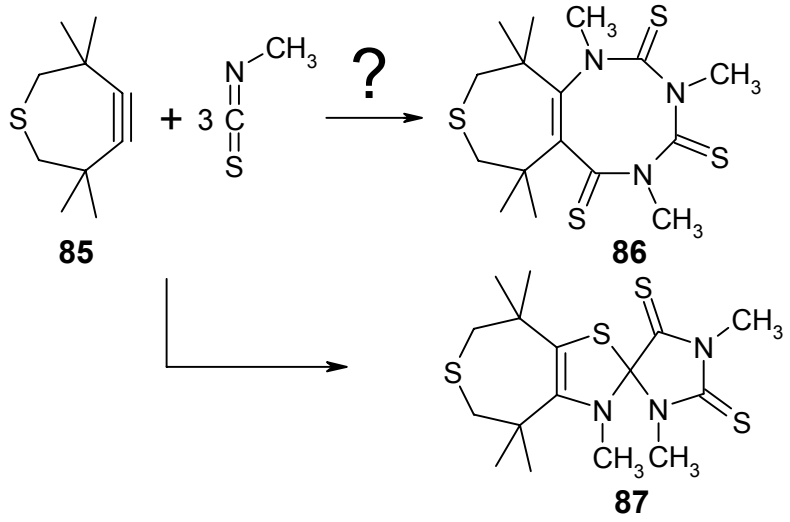
Durch die thermische Behandlung des Bis(Carbodiimids) **84** konnte Molina schließlich zeigen, daß das Diazetidin **80** nicht aus dieser Verbindung entstanden sein konnte. Bei dieser Prozedur entstand aus dem Carbodiimid **84** ein nicht weiter zu identifizierendes Produktgemisch, in dem das Diazetidin **80** nicht nachweisbar war. Stattdessen zeigte es sich, daß die Verbindung **80** ein Produkt des intermediär auftretenden cyclischen Carbodiimids **82** ist, das mit Hilfe von Boc_2O als N-Boc-substituierter, cyclischer Harnstoff **83** nachgewiesen werden konnte.



Der Umstand, daß die identifizierbaren Verbindungen nur in geringen Ausbeuten anfallen, weckt natürlich die Frage nach dem Hauptprodukt dieser Aza-Wittig-Reaktionen. Hierzu lassen sich jedoch nur Vermutungen anstellen. So könnten neben polymeren Binaphthylverbindungen selbstverständlich auch diastereomere Gemische entsprechender Diazetidine (M = 584) bzw. der jeweiligen H_2S-Addukte entstehen (M = 618).

3. Reaktionen

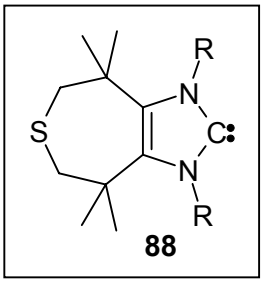
Im Zusammenhang mit der Synthese eines cyclischen, optisch aktiven Carbodiimids, bestand ein besonderes Interesse an der Frage, ob dieses Carbodiimid dazu in der Lage ist zwei Aminosäuren enantioselekltiv zu verknüpfen. Da jedoch von dem gewünschten Carbodiimid **6** nur das Abfangprodukt, nämlich die Harnstoffverbindung **53**, erhalten wurde und das anschließend synthetisierte Bis(Carbodiimid) **67** nur in sehr geringen, mit Triphenylphosphinsulfid verunreinigten Mengen zur Verfügung stand, mußte von Versuchen zur Peptidverknüpfung Abstand genommen werden.
Stattdessen rückte die von H. Kimling durchgeführte Umsetzung des gespannten Acetylens mit Methylisothiocyanat in den Mittelpunkt des Interesses[94].



Da das vermeintliche Produkt dieser Reaktion, ein bicyclisches Addukt **86**, mit den damals zur Verfügung stehenden spektroskopischen Methoden nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte, und die, zumindest denkbaren, Alternativen interessant für die

Carbodiimid-Chemie gewesen sind, sollte eine Überprüfung mit moderneren Techniken Klarheit in dieser Sache schaffen. Die Untersuchung bestätigte nun nicht die Vermutung von H. Kimling, sondern wies auf die Bildung einer Spiro-Verbindung **87** hin.

Die Tatsache, daß bei der Reaktion von Methylisothiocyanat mit dem 3,3,6,6-Tetramethyl-1-thia-4-cycloheptin **85** eine Verbindung wie **87** entsteht, erlaubt schließlich die Schlußfolgerung, daß eine [3+2]-Cycloaddition zwischen einem gespannten Acetylen und einem Heterocumulen stattfinden kann. Da eine analoge Reaktion zwischen einem Acetylen und einem Carbodiimid einen Zugang zu den Imidazol-2-ylidenen **88** eröffnen würde, konzentrierten sich die nachfolgenden Untersuchungen auf die Reaktionen zwischen Acetylenen und Heterocumulenen.

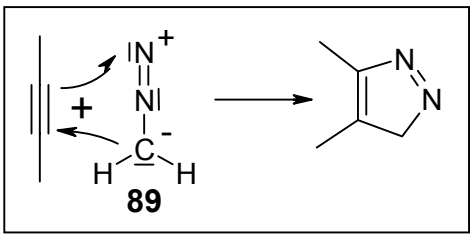


88

3.1. Die [3+2]-Cycloaddition zwischen Acetylenen und Heterocumulenen

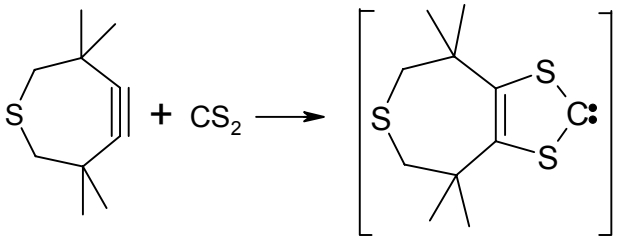
Bei Reaktionen dieser Art handelt es sich eigentlich um 1,3-dipolare Cycloadditionen[95,96]. Die mesomeriestabilisierten Verbindungen, wie z.B. Azide, Diazomethan und Ozon, wirken hier als 1,3-Dipole, die mit Alkenen bzw. Alkinen zu fünfgliedrigen Heterocyclen reagieren. Die besondere Reaktivität der 1,3-Dipole wird dadurch bestimmt, daß diese Verbindungen, wie im Fall des Diazomethans **89**, neben elektrophilen auch nucleophile Eigenschaften besitzen. Diese Ambivalenz der 1,3-Dipole führt so zu

einem mehr oder weniger konzertierten Prozeß, in dem auf Kosten zweier π-Bindungen zwei neue σ-Bindungen geknüpft werden[95].

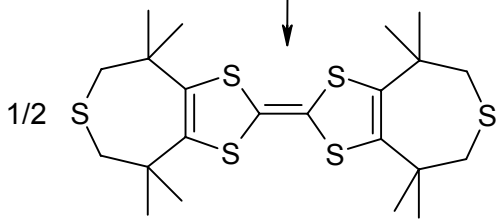


89

Obwohl Heterocumulene in diesem Sinne keine 1,3-dipolaren Verbindungen sind und sie meist mit Alkinen bzw. Alkenen Cycloadditionen zum [2+2]-Addukt eingehen[97], sind Beispiele für derartige Reaktionen bekannt. So wurde im Arbeitskreis Krebs das gespannte Alkin 3,3,6,6-Tetramethyl-1-thia-4-cycloheptin **85** mit CS_2 bei Raumtemperatur im Sinne einer [3+2]-Cycloaddition umgesetzt. Das daraus resultierende nucleophile Carben **90** ist jedoch nicht stabil und dimerisiert zum Tetrathiafulvalen **91**[98].

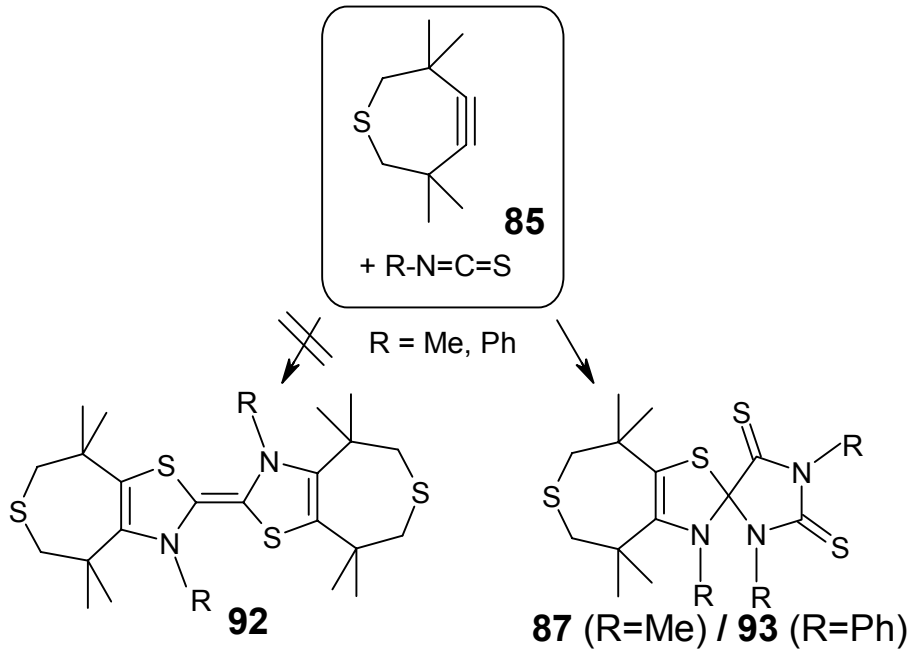


85 **90**



91

Trotzdem war das Ergebnis der Reaktion zwischen dem Cycloheptin **85** und Methylisothiocyanat überraschend. Die Spiroverbindung **87** , die in einer Ausbeute von 60 % erhalten wurde, entspricht formell dem Produkt, das typischerweise entsteht, wenn ein nucleophiles Carben mit Isothiocyanaten umgesetzt wird[99].

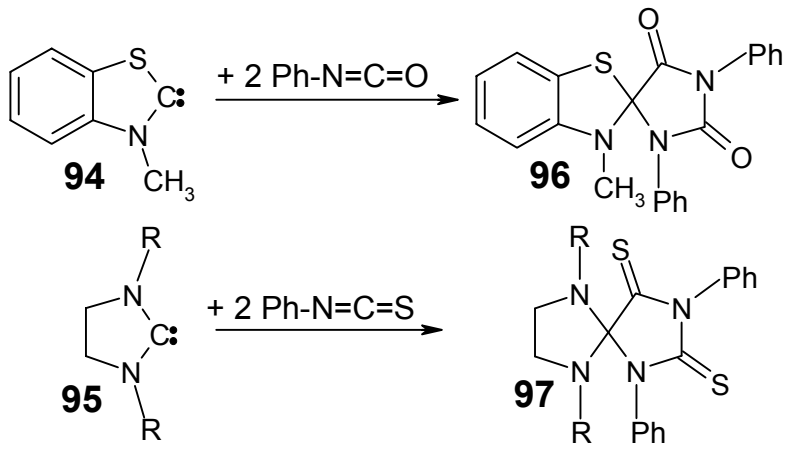


Im Gegensatz zum Dithiol-2-yliden **90**, das schon bei Raumtemperatur entsteht, verläuft die Bildung eines entsprechenden Thiazol-2-yliden erst unter sehr viel drastischeren Bedingungen. Die Reaktion zwischen dem Acetylen **85** und den Isothiocyanaten zu den Spiroverbindungen **87** und **93** gelingt erst, wenn die Edukte im Autoklaven für 3.5 h auf 120°C erhitzt werden. Da bei dieser Temperatur die Zersetzungsgeschwindigkeit des Cycloheptins **85** schon merklich zunimmt, erreicht man eine Verbesserung der Ausbeute weder durch eine Temperaturerhöhung, noch durch eine Verlängerung der Reaktionszeit. Stattdessen wird bei der Durchführung dieser Reaktion auf ein Lösungsmittel verzichtet und die Edukte in Substanz umgesetzt. Die Aufarbeitung des flüssigen Rohproduktes ergab dann in einer 60%-igen Ausbeute einen roten Feststoff, der bei einer Temperatur von 100-105 °C schmilzt. Das Massenspektrum mit einem deutlichen Molekülpeak von 387 zeigte dann jedoch sehr schnell, daß es sich hier um ein Thiacycloheptin

85 / Methylisothiocyanat-Addukt im Verhältnis 1:3 handelt. Während im ^{1}H-NMR-Spektrum noch drei Singulett-Signale der N-Methylgruppen zu erkennen sind, sind nur zwei Signale der Thiocarbonylkohlenstoffatome im ^{13}C-NMR-Spektrum zu entdecken. Diese Signale weisen zum einen auf eine Thioharnstoff- (δ= 177.3 ppm), und zum anderen auf eine Thioamidstruktur (δ= 197.6 ppm) hin. Da die Spektren sehr große Ähnlichkeiten mit denen von Spiro-Verbindungen besitzen, die aus einer Reaktion von nucleophilen Carbenen mit Isothiocyanaten bzw. Isocyanaten hervorgegangen sind, lag der Verdacht nahe, daß es sich bei dieser Verbindung ebenfalls um eine derartige Spiroverbindung handelt. Bestätigt wurde dieser Verdacht letztendlich durch ein quartäres Kohlenstoffatom, das mit einer chemischen Verschiebung von 101 ppm, mit einer solchen Spiroverbindung **87** in Einklang zu bringen ist.

Aus diesem Ergebnis kann daher die Schlußfolgerung gezogen werden, daß in einem ersten Schritt der Reaktion das Thiazol-2-yliden **98** gebildet wird, das dann in der für nucleophile Carbene bekannten Art und Weise mit überschüssigen Isothiocyanaten zu den Verbindungen **87** und **93** weiterreagiert.

Entstehen konnte das cyclische Carben jedoch nur durch eine [3+2]-Cycloaddition. Da die Carbene, laut Literatur[100], nur durch Eliminierungsreaktionen zugänglich sind, handelt es sich hier und bei den CS_2-Additionen vermutlich um die ersten Beispiele einer Carben-Bildung infolge einer Additionsreaktion. Das Dimer des Thiazol-2-ylidens **92** ist dagegen nicht beobachtet worden.

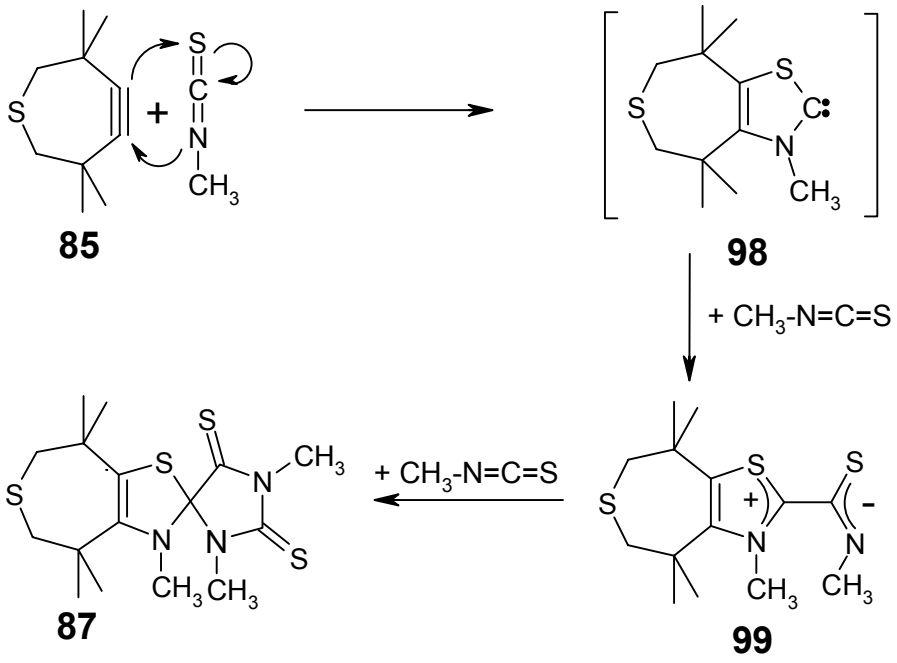


3.2. Der Reaktionsmechanismus der Bildung von 87 bzw. 93 [101]

Das Isothiocyanat und das Cycloheptin **85** werden in einem Molverhältnis von 6:1 in einem Autoklaven, ohne Lösungsmittel und bei einer Temperatur von 120° C umgesetzt. Aus dem Ergebnis heraus, daß die Spiroverbindung **87** mit einer ähnlich hohen Ausbeute dargestellt werden konnte wie im Fall der Verbindung **96** (60 bzw.70 %), ist die Schlußfolgerung erlaubt, daß das nucleophile Carben **98** im gleichen Umfang gebildet wird, wie das durch eine Eliminierung freigesetzte Carben **94**. Die Addition des Isothiocyanats an das gespannte Acetylen **85** sollte dabei in einem konzertierten einstufigen Prozeß ablaufen. Berechnungen der Bindungslängen im Übergangszustand bzw. der resultierenden Carbene, die von J. Fabian hierzu durchgeführt worden sind[102], deuten darauf hin, daß bei diesen [3+2]-Cycloadditionen ein früher Übergangszustand favorisiert ist. Darüberhinaus zeigten die Rechnungen, daß die Aktivierungsenergie für schwefelhaltige Heterocumulene, wie z.B. CS_2, niedriger ist als die der Heterocumulene, bei

denen der Schwefel durch Stickstoff ersetzt wurde (z.B.-N=C=N-). Anderseits belegen diese Berechnungen aber auch, daß gerade die letztgenannten Verbindungen eine sehr viel exothermere Reaktion erlauben. Diese Ergebnisse stehen somit im Widerspruch zu den Erfahrungen auf dem Gebiet der 1,3-dipolaren Cycloadditionen, bei denen eine Abnahme der Energiebarriere zu einer zunehmend exotherm werdenden Reaktion führt.

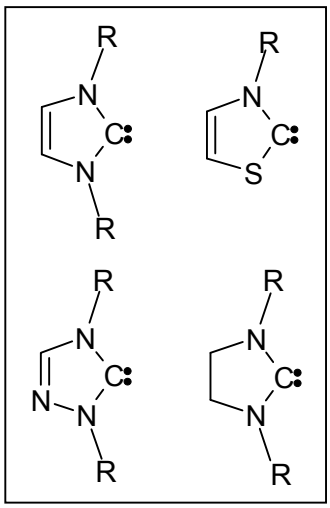
Bestätigt werden die Berechnungen jedoch durch die experimentellen Ergebnisse solcher Reaktionen zwischen Acetylenen und Heterocumulenen. So beobachtet man zum einen schon bei Raumtemperatur die Addition von CS_2 an das Thiacycloheptin **85** zum Dithiol-Carben **90** und dessen schnelle Dimerisierung zum Thiafulvalen **91** und zum anderen die außergewöhnliche Stabilität der Imidazol-Carbene. Auch die bei den Umsetzungen des Acetylens **85** mit Isothiocyanaten gemachten Beobachtungen sprechen für die Richtigkeit der Berechnungen von J. Fabian. Die Isothiocyanate, die hier eine Position zwischen CS_2 und Carbodiimiden einnehmen, addieren sich einerseits unter drastischeren Bedingungen als CS_2 an das Acetylen, während auf der anderen Seite das Thiazol-Carben längst nicht so stabil ist wie ein Acetylen-Carbodiimid-Addukt. Das Thiazol-2-yliden-Derivat **98** sollte sich daher in einer für nucleophile Carbene charakteristischen Art und Weise mit Methylisothiocyanat zu dem Zwitterion **99** umsetzen. Durch eine Addition der 1,3-dipolaren Verbindung **99** mit einem weiteren Molekül Methylisothiocyanat bildet sich dann das Imidazolidindithion-System der Spiroverbindung **87**.



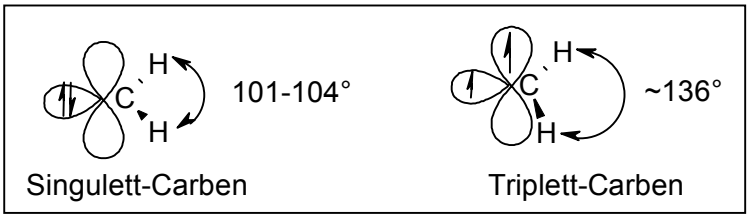
Eine analog durchgeführte Reaktion, bei der statt Methylisothiocyanat das Phenylisothiocyanat eingesetzt wurde, ergab eine Spiroverbindung selben Typs in einer Ausbeute von lediglich 17 %. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem, welches Hoffmann et al bei der Umsetzung des N-Methyl-benzothiazol-2-ylidens **94** mit Phenylisothiocyanat erhalten haben (18 %). Die Reaktion des Benzothiazol-Carbens mit Phenylisocyanat war dagegen sehr viel erfolgreicher und machte die entsprechende Spiroverbindung in einer Ausbeute von 70 % zugänglich[99].

Somit darf man vermuten, daß die Bereitstellung des Thiazol-2-ylidens in beiden Fällen nicht das Problem sein sollte. Stattdessen könnten hier die schlechten Ausbeuten mit der, im Vergleich zu Methylisothiocyanat, geringeren Reaktivität der Phenylisothiocyanate erklärt werden.

3.3. Heteroatom-substituierte Singulett-Carbene[103,104]



Carbene sind neutrale Verbindungen, die einen 2-bindigen Kohlenstoff mit einem Elektronensextett enthalten. Die Verbindungen können dabei eine lineare als auch eine gewinkelte Struktur einnehmen, je nachdem, wie das Carben-Kohlenstoffatom hybridisiert ist. Eine lineare Struktur bedeutet somit, daß das Carben-Zentrum sp-hybridisiert ist und zwei nichtbindende entartete p-Orbitale besitzt. Die Entartung der p-Orbitale läßt sich jedoch nicht aufrecht erhalten, wenn die Struktur gewinkelt ist. In diesem Fall erfährt das Kohlenstoffatom eine sp^2-Hybridisierung. Eines der beiden p-Orbitale bekommt so einen bestimmten Grad an s-Charakter, während das andere nahezu unbeeinflußt bleibt. Die Bindungswinkel, die die Carbene einnehmen, sind jedoch fließend, so daß sich das Carben-Zentrum ebenfalls zwischen den Grenzen einer sp- und sp^2-Hybridisierung befindet. Aus diesem Grund wird das Grenzorbital, das einen gewissen s-Charakter zeigt, auch σ-Orbital genannt, während das andere, zur besseren Unterscheidung, als p_π-Orbital bezeichnet wird.

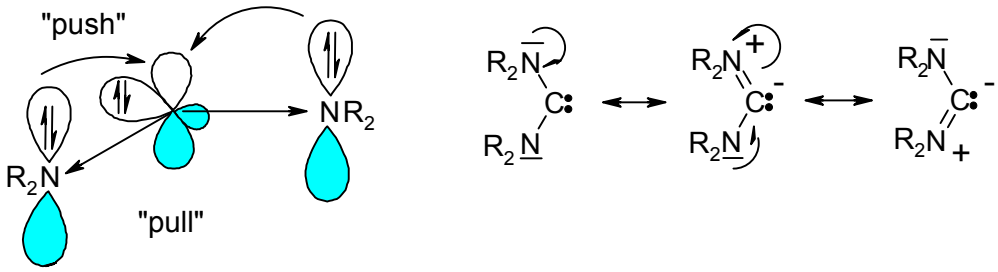


Für die beiden nichtbindenden Valenzelektronen bedeutet das, daß sie entweder gepaart in einem der beiden Or-

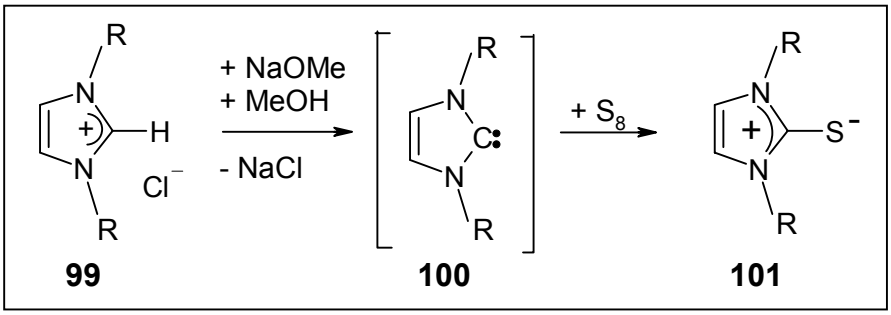
bitale oder ungepaart vorliegen. Man unterscheidet daher zwischen einem Singulett-Carben (gepaarte Elektronen) und dem Triplett-Carben (ungepaarte Elektronen). Die Energiedifferenz zwischen dem σ- und dem π-Orbital bestimmt somit, welches der beiden Carbene entsteht. Bei einer geringen Differenz der Energieniveaus wird man daher ein Triplett-Carben vorfinden, das deshalb auch als Grundzustand der Carbene aufgefaßt werden kann. Je weiter die beiden Energieniveaus voneinander abweichen, desto wahrscheinlicher wird das Singulett-Carben. Da die elektronischen sowie die sterischen Effekte der Substituenten des Carben-Kohlenstoffs die entscheidenden Größen sind, die die Energiedifferenz der Grenzorbitale bestimmen, kann man daher anhand der Substituenten die Art des vorliegenden Carbens ableiten[105].

Solche Substituenten, wie z.B. $-NR_2$ oder –OR, die auf der einen Seite, wegen einer hohen Elektronegativität, elektronenziehend wirken und auf der anderen Seite, dank eines freien Elektronenpaars, einen mesomeren Effekt auf das Carben-Kohlenstoffatom ausüben, bewirken eine hohe Aufspaltung der Energieniveaus der nichtbindenden Grenzorbitale. Zum einen verleiht der negative induktive Effekt dem σ-Orbital auf diese Weise mehr s-Charakter und zum anderen erfährt das Energieniveau des p_π-Orbitals durch die Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar des Substituenten eine Anhebung. Die Addition dieser beiden Effekte hat nun zur Folge, daß die Paarung der nichtbindenden Elektronen die energetisch günstigere Alternative ist.

Die stickstoff- und bzw. oder schwefelhaltigen heterocyclischen Singulett-Carbene sind daher, infolge der negativen induktiven und positiven mesomeren Effekte, ein Produkt eines sogenannten „push-pull“-Mechanismus. Dieser Mechanismus ist es aber auch, der durch Auffüllen der Elektronenlücke am Carben-Kohlenstoff den Carbenen Stabilität verleiht.



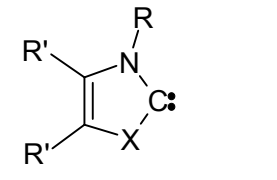
Wichtig für die Stabilität der Carbene ist jedoch auch die Anwesenheit voluminöser Substituenten, die durch Abschirmung des Carben-Zentrums eine kinetische Stabilität bewirken kön-



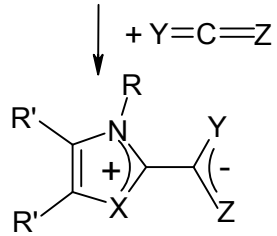
nen[106]. Bei dem ersten stabilen kristallinen Carben, das durch Deprotonierung eines Imidazolium-chlorids mit Kaliumhydrid von Arduengo et al gewonnen wurde [107], handelte es sich daher auch um das 1,3-Diadamantylimidazol-2-yliden. Die Verbindung mit den sperrigen Adamantylgruppen am Stickstoff besitzt, in Anbetracht eines Schmelzpunktes von 240-241°C, eine bemerkenswerte thermische Stabilität.

Die Reaktivität solcher Singulett-Carbene ist im Vergleich zu der der Triplett-Carbene anders geartet. Im Gegensatz zu den Triplett-Carbenen, die eher das Verhalten eines Diradikals zeigen, besitzen die Singulett-Carbene, aufgrund des freien Elektronenpaares und dem unbesetzten Grenzorbital, neben nucleophilen auch elektrophile Eigenschaften.

Zu den charakteristischen Reaktionen der nucleophilen Singulett-Carbene **103/105** zählen daher die Umsetzungen mit Heterocumulenen, wie CO_2, CS_2, Isocyanate, Isothiocyanate und Carbodiimide, die die entsprechenden zwitterionischen Verbindungen **104/106** er-



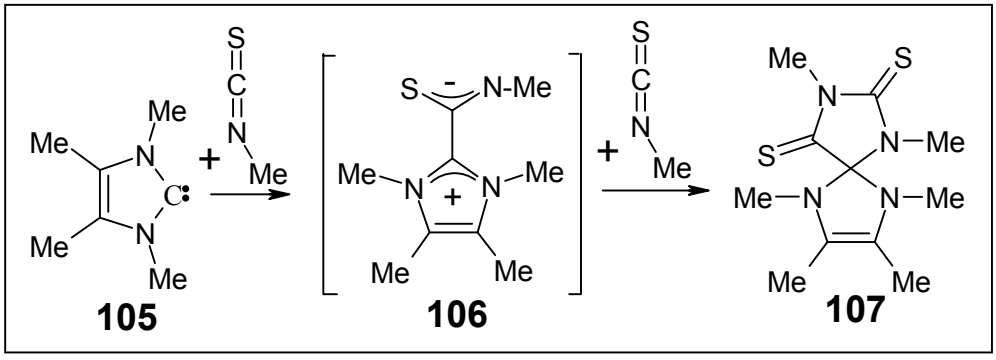
103



104

R'	R	X	Y	Z
Me	i-Pr	N-iPr	O	O
Me	i-Pr	N-iPr	S	S
Me	Me	N-Me	S	N-Me
Me	Me	N-Me	O	N-Ph
Me	i-Pr	N-iPr	N-iPr	N-iPr
Me	Me	S	S	N-Me
Me	Me	S	O	N-Me

geben[108,109]. Die 1,3-dipolaren Verbindungen können dann, z.B. mit überschüssigen Isothiocyanat, in einer [3+2]-Cycloaddition

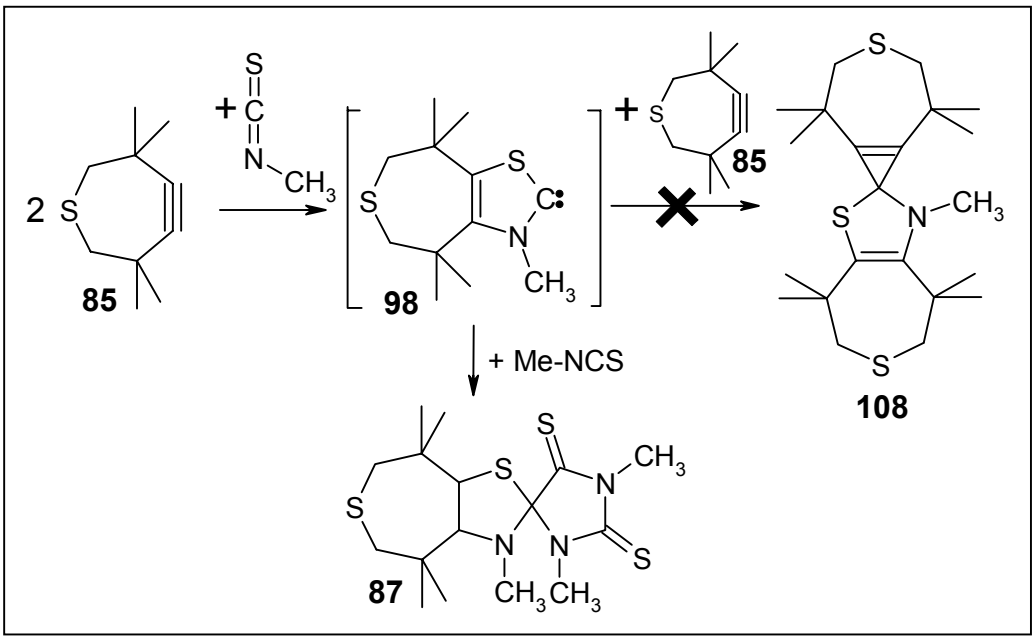


105 **106** **107**

eine Verbindung ergeben, die man als geradezu typisches Produkt der Reaktion zwischen Iso(thio)cyanaten und nucleophilen Carbenen bezeichnen kann; nämlich die Spiroverbindung **107**. Eine weitere typische Reaktion, die den nukleophilen Charakter der Singulett-Carbene unterstreicht, zeigt sich bei der Umsetzung mit Schwefel, Selen oder Tellur, die in sehr guten Ausbeuten die Imidazolium-Chalcogenide ergeben.

3.4. Carben-Abfangversuche

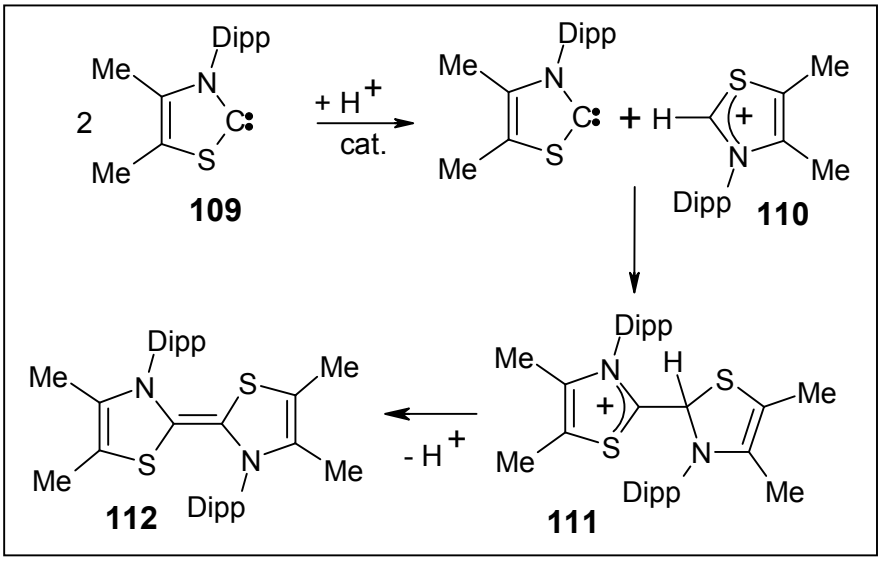
Typische Reaktionen der Carbene sind die Additionsreaktionen mit Alkenen oder Elementen wie Schwefel, die meist glatt und in hohen Ausbeuten ablaufen und deshalb sehr gut geeignet sind, um diese instabilen Verbindungen abzufangen. Die Umsetzung des Acetylens **85** mit Methylisothiocyanat im Verhältnis 2:1 sollte dazu führen, daß sich ein intermediär bildendes Thiazol-Carben **98** mit dem im Überschuß eingesetzten Acetylen **85** umsetzt und so ein



Cyclopropen-Derivat **108** ergibt. Dieses Ziel konnte nicht erreicht werden.

Obwohl das Acetylen **85** im Überschuß eingesetzt wird, reagiert das Carben fast ausnahmslos mit dem Isothiocyanat zur Spiroverbindung **87**. Die Tatsache, daß in einer analog durchgeführten Reaktion mit CS_2 statt Methylisothiocyanat das entsprechende Cyclopropen-Derivat erhalten wurde, kann als ein Maß für den Reaktivitätsunterschied zwischen dem Dithiol-2-yliden **90** und dem Thiazol-2-yliden **98** herangezogen werden und die hohe Selektivität, die das Thiazol-Carben hier zeigt, könnte somit ein Indiz dafür sein, daß es sich um eines der „stabileren Carbene“ handelt. Der Umstand, daß, laut eines Übersichtsartikels von Bertrand et al, keinerlei Reaktionen von stabilen Carbenen mit Alkinen bekannt sind, mag daher diese Vermutung bestätigen[105]. Anderseits kann man aber auch nicht ausschließen, daß bei den hier vorliegenden Reaktionsbedingungen die Cyclopropen-Bildung reversibel und die Reaktion zur stabilen Spiroverbindung somit bevorzugt ist.

Auffällig ist allerdings auch, daß das Thiazol-Carben **98**, im Gegensatz zu dem Dithiol-2-yliden **90**, keine Neigung zur Dimerisierung zeigt. Dieser Sachverhalt kann damit erklärt werden, daß das Thiazol-2-yliden **98** aufgrund der 6 π-Elektronen im Ringsystem eine aromatische Stabilisierung erfährt[110] und eine Dimerisierung daher mit einem energetisch ungünstigen Zustand gleichbedeutend ist. Trotzdem konnten die Dimere ähnlicher Thiazol-2-ylidene isoliert werden[111].

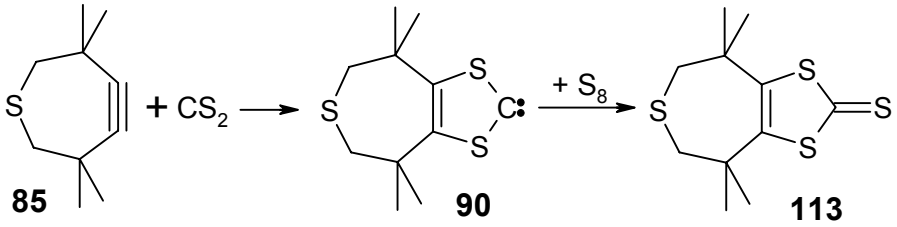


Für die Bildung der Dimere ist jedoch die Gegenwart von Brönstedt- bzw. Lewis-Säuren nötig. Die saure Katalyse ermöglicht, daß ein Carben **109** die mit ihm konjugierte Säure **110** nucleophil angreifen kann und so ein Addukt **111** bildet, aus dem durch die Eliminierung des Protons das Dimer **112** entsteht. Für die Bildung des Tetrafulvalen kann dieser Prozeß jedoch aufgrund fehlender saurer Katalysatoren nicht verantwortlich sein. Stattdessen dürfte das Dithiol-Carben **90** nicht in dem Maße aromatisch stabilisiert und das Dimerisierungsprodukt gleichbedeutend mit einem energetisch günstigeren Zustand gewesen sein.

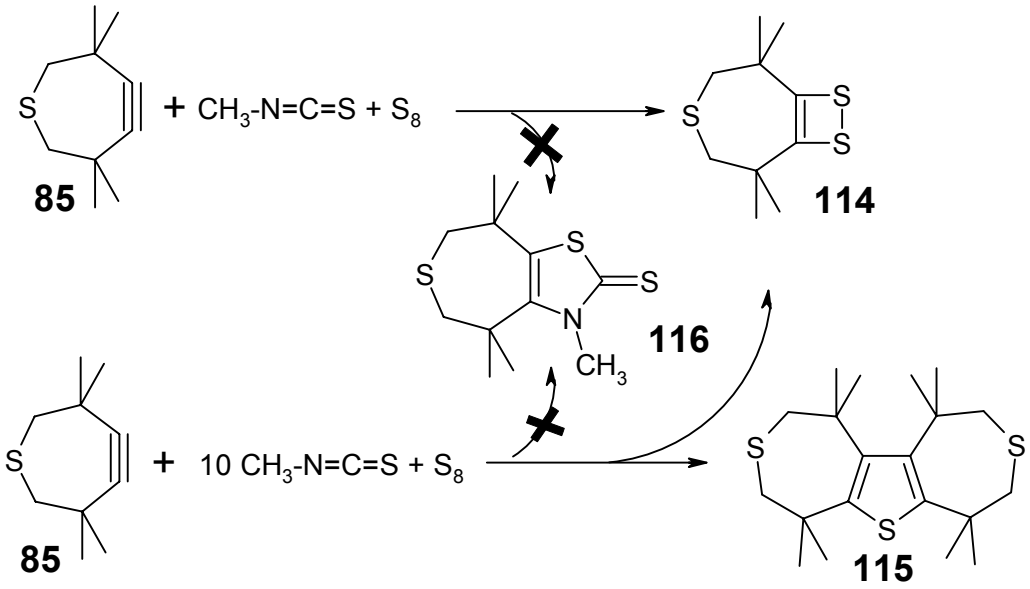
Zur Klärung des unterschiedlichen Einflusses von Schwefel- und Stickstoffatomen in der Position 2 bzw. 5 auf die Stabilität des Carbens sind zwei Dinge von Bedeutung. Zum einen bewirkt der Austausch von Stickstoff durch Schwefel den Verlust eines Substituenten, der durch Abschirmung des Carbenkohlenstoffatoms einen gewissen Beitrag zur (kinetischen) Stabilisierung leisten kann. Anderseits folgt hieraus, daß die pπ-pπ-Wechselwirkungen

zwischen dem Carben-Zentrum und den benachbarten Heteroatomen infolge eines höheren Raumanspruchs des größeren Schwefelatoms nicht mehr so gut ausgeprägt sind und die Delokalisierung der π-Elektronen und damit die stabilisierende Aromatizität zumindest eingeschränkt wäre.

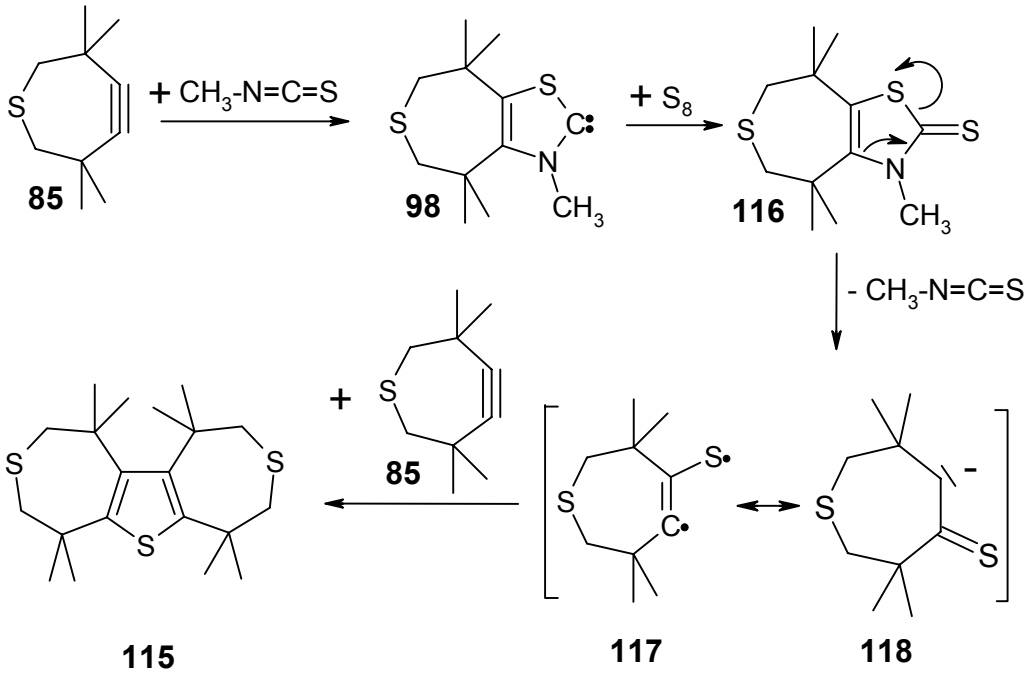
Die Reaktion von Schwefel mit intermediär gebildeten Carbenen stellt einen ebenso bewährten Weg dar, um Verbindungen wie Imidazol-2-thione oder Dithiol-2-thione **113** verfügbar zu machen. Anhand der letztgenannten Verbindung konnte so der Nachweis erbracht werden, daß die Synthese des Tetrathiafulvalens **91** über ein Carben verläuft[104].



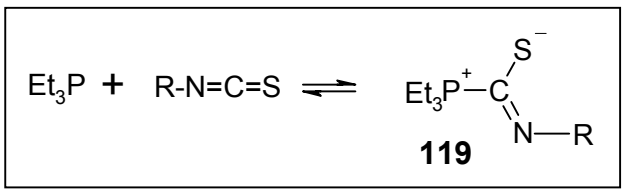
Der Versuch, das Thiazol-Carben durch Zugabe von Schwefel als Thiazol-2-thion **116** abzufangen, brachte jedoch nicht das erhoffte Ergebnis. Stattdessen zeigte sich, daß das Acetylen **85** sehr viel besser mit dem Schwefel reagiert als mit dem Isothiocyanat und die Reaktion deshalb in einer Ausbeute von über 80 % das Dithiet **114** ergab[112]. In der Hoffnung, daß die [3+2]-Cycloaddition gegenüber der Dithiet-Bildung bevorzugt wird, wurde dann das Methylisothiocyanat in einem 10-fachen Überschuß eingesetzt. Während das Thiazol-2-thion **116** wieder nicht auffindbar war, bildete sich hier nach wie vor das Dithiet **114** in einer Ausbeute von immer noch 50 %. Nebenbei fiel aber auch, in einer Ausbeute von immerhin 34 %, das Thiophen-Derivat **115** an.

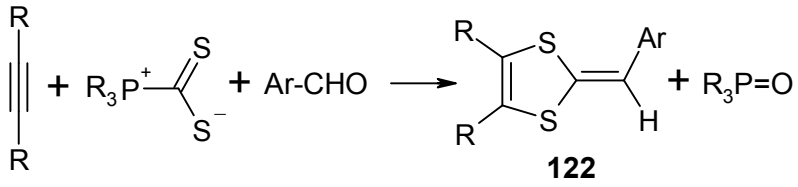


Da die vorangegangenen Versuche gezeigt haben, daß das Thiophen **115**, das im AK Krebs von H. Colberg zum erstenmal synthetisiert wurde[113], weder aus dem Dithiet **114** noch bei zu geringen Konzentrationen an Isothiocyanat entsteht, darf man daraus schliessen, daß die Cycloaddition zum Thiazol-Carben **98** stattgefunden hat. Für den weiteren Reaktionsverlauf sollte man vermuten können, daß sich das Thiazol-2-yliden **98**, gemäß der Erfahrung, die man mit Carbenen dieser Art gemacht hat, auch mit Schwefel zu dem Thiazol-2-thion **116** umsetzen läßt. Geht man nun davon aus, daß das Thiazolthion **116** unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und sich unter Abspaltung von Methylisothiocyanat zum Diradikal **117** bzw. Carbanion **118** umwandelt, dann ist das Thiophen-Derivat **115** durch Anlagerung eines weiteren Acetylens **85** an das Eliminierungsprodukt zugänglich.



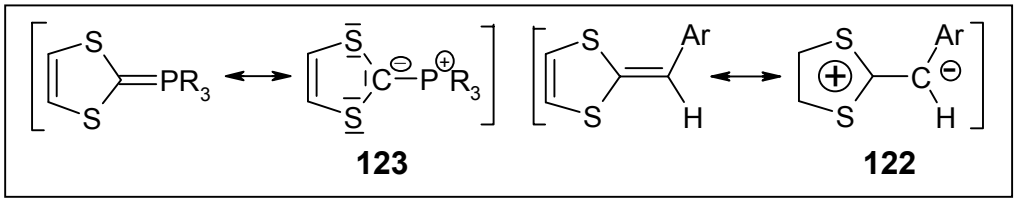
Da die Synthese des Thiazol-Carbens **98** nur unter solchen Bedingungen gelang, die für die beschriebenen Abfangreaktionen ungünstig zu sein scheinen, wurde der Versuch unternommen, mit Hilfe von aktivierten Isothiocyanaten die [3+2]-Cycloadditionen bei niedrigeren Temperaturen zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde Methylisothiocyanat mit Triethylphosphin zum 1,3-dipolaren Addukt **119** umgesetzt[114]. In der Hoffnung, daß das Addukt **119** mit dem Cycloheptin **85** bei Raumtemperatur eine 1,3-dipolare Cycloaddition zum Alkylidenphosphoran **120** eingeht, wurde dem Reaktionsansatz eine äquimolare Menge an Benzaldehyd zugegeben. Der Benzaldehyd sollte über eine Wittig-Reaktion mit der Verbindung **120** das Alken **121** ergeben[115] und somit den Nachweis für das Gelingen der Cycloaddition erbringen.





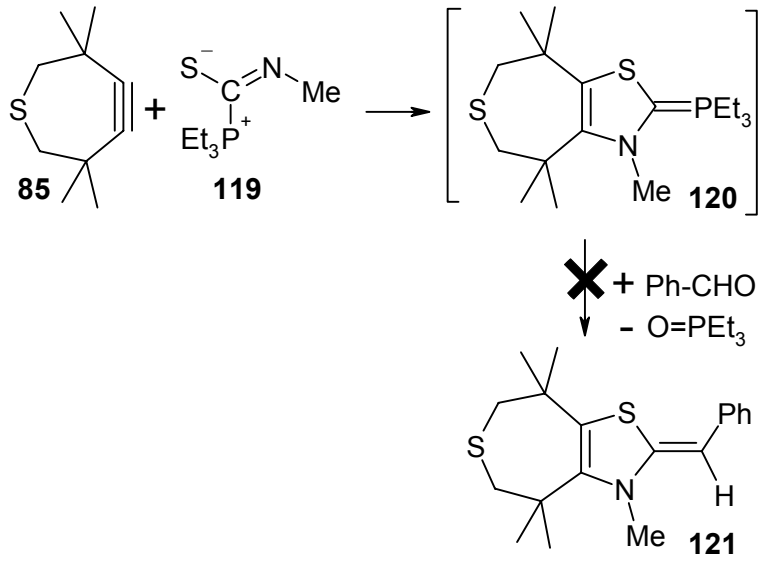
122

Ähnliche Cycloreaktionen, bei denen jedoch ein Phosphin-CS_2-Addukt zum Einsatz kam, wurden schon von H.D. Hartzler erfolgreich durchgeführt[116]. Die Synthese des 2-Benzyliden-1,3-dithiols **122** führte dabei schon unter milden Bedingungen zu guten Ausbeuten.



123 **122**

Die bemerkenswerte Schnelligkeit, mit der das Produkt **122** gebildet wurde, war für Hartzler einerseits eine Folge des antiaromatischen und somit destabilisierten 8π-Elektronen-Systems des Dithiolringes der Phosphoran-Zwischenverbindung **123** und anderseits des „quasiaromatischen" Systems der Verbindung **122**.



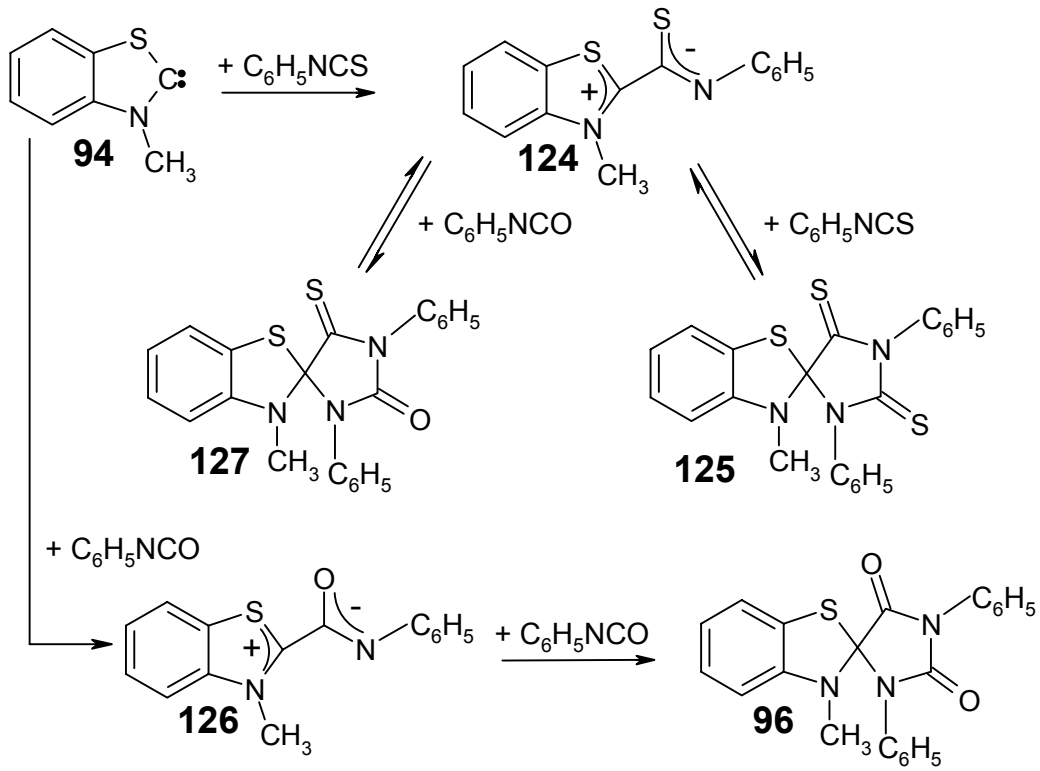
85 **119** **120** **121**

Die Versuche, die Cycloaddition auf diesem Wege herbeizuführen, waren allerdings erfolglos. So konnte eine Umsetzung des Acetylens **85** weder bei Raumtemperatur noch bei höheren Temperaturen beobachtet werden.

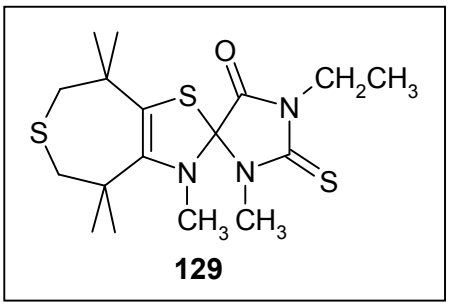
3.5. Konkurrenzversuche mit Isothio- und Isocyanat

Anhand von Konkurrenzversuchen, die Hoffmann et al an Spiroverbindungen ähnlichen Typs durchgeführt haben, konnte der Nachweis erbracht werden, daß der letzte Schritt der Reaktion, im Gegensatz zur Bildung des Zwitterions, reversibel ist. Darüberhinaus konnte er noch zeigen, daß das Isocyanat stärker an den Dipol gebunden wird als das Isothiocyanat. Während man die Verbindungen **125** und **127** über die zwitterionische Verbindung **124** ineinander umwandeln kann, gelang dieses mit der Verbindung **96** nicht[117].

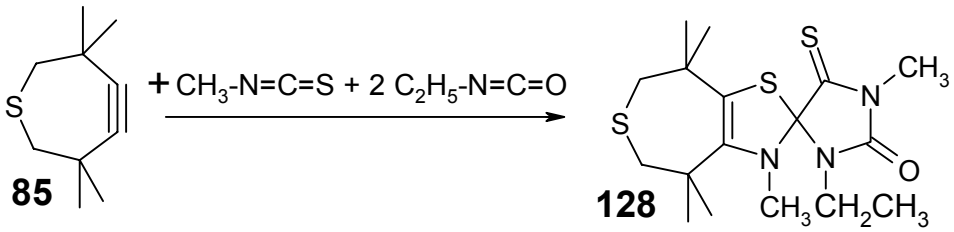
Eine ähnliche Konkurrenzsituation sollte daher auch bei der Reaktion zwischen dem Acetylen **85**, dem Methylisothiocyanat und dem Ethylisocyanat bzw. Phenylisocyanat zu beobachten sein. Die Edukte wurden dazu im Verhältnis 1:2:4 in einen Autoklaven gegeben und wie in den anderen Versuchen für 3.5 h auf 120 °C erhitzt. Die entscheidende Frage war hier natürlich, ob sich unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen überhaupt ein Carben bilden kann oder ob das reaktivere Isocyanat vorher mit dem Acetylen zu einem anderen Produkt reagiert.



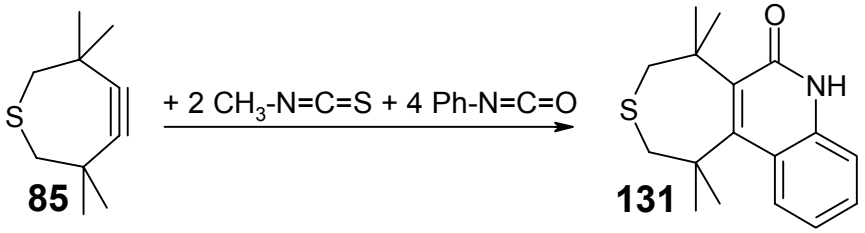
Die Umsetzung mit Ethylisocyanat ergab in einer recht bescheidenen Ausbeute von knapp 16 % die Spiroverbindung **128**. Das zeigt, daß das Thiazol-Carben auch in Gegenwart des Isocyanats entsteht und in der für nucleophile Carbene typischen Art und Weise zur Verbindung **128** weiterreagiert. Da die Kohlenstoffatome einer Thioamid- und einer Thioharnstoffgruppe ebenso wie die C-Atome einer Amid- bzw. Harnstoffgruppe sich beträchtlich in ihrer chemischen Verschiebung in den ^{13}C-NMR-Spektren unterscheiden, kann man anhand des ^{13}C-NMR-Spektrums die Verbindung **128** gut von seinem Isomer, der Verbindung **129**, unterscheiden[99]. Die Signale für quartäre C-Atome bei 150.8 und 200.1 ppm weisen daher eindeutig auf die Anwesenheit einer Harnstoff- und einer Thioamidgruppe und damit



auf die Verbindung **128** hin. Dagegen ist die Verbindung **129** ebensowenig beobachtet worden, wie die mit den Thiazol-2-yliden verwandten Carbene des Oxazols. Das ist allerdings auch nicht überraschend, da solche Oxazol-2-ylidene wohl zu instabil sind, um unter diesen drastischen Reaktionsbedingungen bestehen zu können.

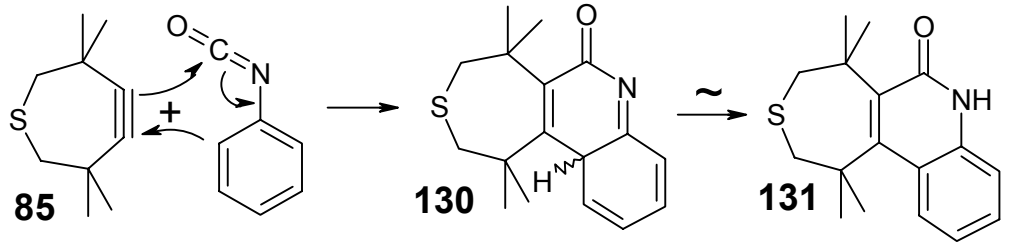


Ein gänzlich anderes Ergebnis zeigte dagegen die Reaktion mit Phenylisocyanat. Die bekannten Spiroverbindungen traten hier nicht auf. Stattdessen konnte ein Chinolon-Derivat isoliert werden, das in einer Ausbeute von ca. 80 % anfiel. Offensichtlich ist eine [4+2]-Cycloaddition zwischen dem Acetylen **85** und dem Phenylisocyanat weitaus günstiger als die Bildung des Thiazol-Carbens. Infolge der Rearomatisierung wird dann aus dem [4+2]-Addukt **130** das 2-Chinolon **131**[118]. Als Nebenprodukt dieser Reaktion fällt der schwerlösliche Diphenylharnstoff an.

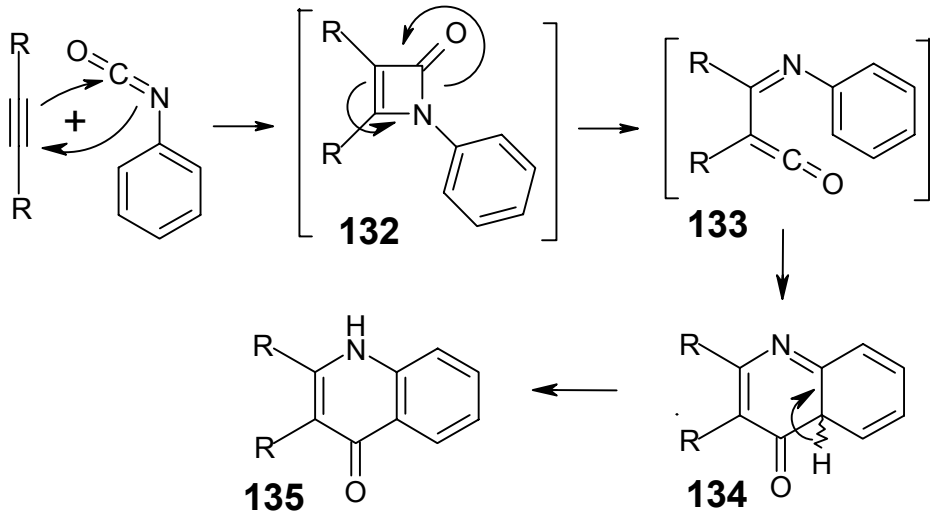


Derartige Reaktionen zwischen Alkinen und aromatischen Isocyanaten sind aus der Literatur bekannt. Häufig werden jedoch diese Reaktionen, in Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität, begleitet von [2+2]-Cycloadditionen, so daß die 4-Chinolone **135**

als Nebenprodukte auftreten. So bewirkt ein Lösungsmittelwechsel von Acetonitril zu Benzen, daß die Ausbeute von 4-Chinolon quasi von null auf 31 % ansteigt[119].



Bei dem Addukt der [2+2]-Cycloaddition handelt es sich um ein Azetinon **132**. Das viergliedrige, ungesättigte Ringsystem ist erheblich gespannt und daher verantwortlich für die Instabilität des Intermediats und der Ringspaltung zum Keten **133**. Die Cyclisierung über eine elektrophile Substitution am Aromaten und der anschließenden Wiederherstellung des aromatischen Zustandes ergeben dann das oben genannte Nebenprodukt **135**[120].

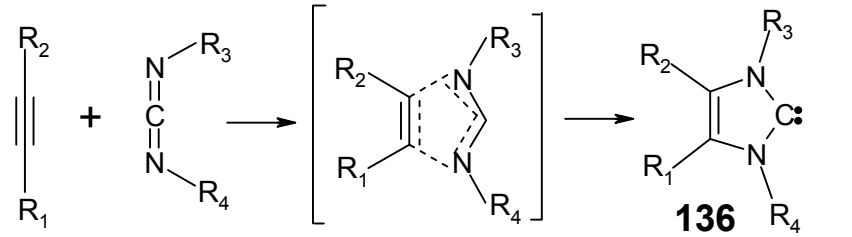


In dem hier vorliegenden Fall ist das 4-Chinolon **135**, das im ^{13}C-NMR-Spektrum gut von seinem Isomer **131** zu unterscheiden ist, allerdings nicht beobachtet worden. So zeigt sich das ^{13}C-NMR-

Signal des Carbonyl-Kohlenstoffs der Amid-Gruppe des 2-Chinolon **131** bei einer chemischen Verschiebung von 164.08 ppm. Das Signal liegt damit in dem für 2-Chinolone typischen Bereich von 161 bis 165 ppm. Das entsprechende Signal der 4-Chinolinone ist dagegen um etwa 12 bis 19 ppm zu tieferem Feld hin verschoben [121,122].

3.6. Reaktionen von Acetylen mit Carbodiimiden

Nachdem es sich gezeigt hat, daß Heterocumulene, wie Isothiocyanate, sehr wohl eine [3+2]-Cycloaddition mit Acetylenen eingehen können, sollte eine derartige Reaktion auch mit Carbodiimiden durchgeführt werden. Die Bedeutung dieser Cycloaddition ergibt sich daraus, daß man als Produkt ein unter Umständen stabiles und auch isolierbares Carben erhält.

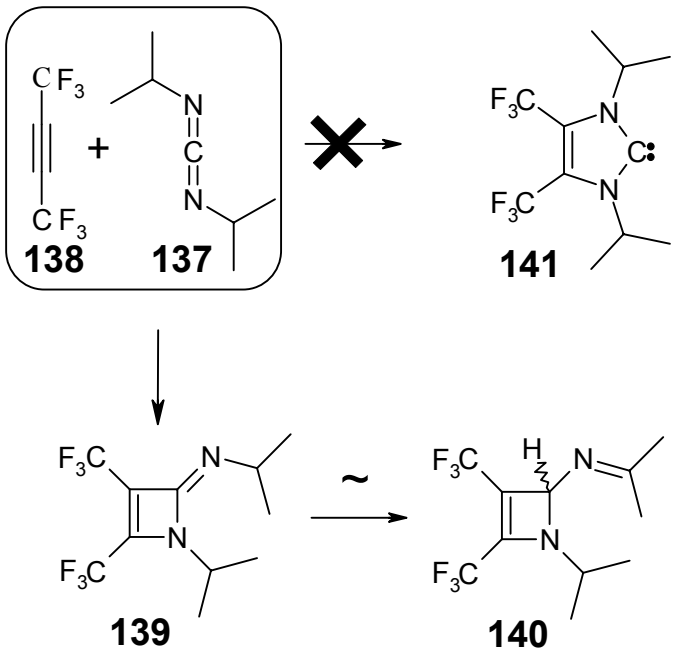


Acetylen Carbodiimid Imidazol-2-yliden

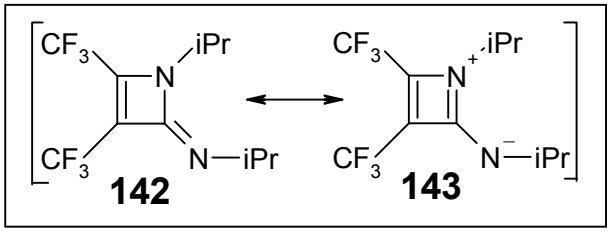
Derartige Singulett-Carbene, wie die cyclischen 1,3-Diaminocarbene, zeichnen sich dadurch aus, daß sie am Carben-Kohlenstoffatom neben dem freien Elektronenpaar auch über ein unbesetztes p-Orbital verfügen. Dieser Umstand verleiht diesen Verbindungen neben den ausgeprägten nucleophilen auch zu einem gewissen Grade einen elektrophilen Charakter und somit eine besondere Reaktivität.

3.7. Versuche zur Darstellung von Imidazol-Carbenen

Die Reaktion zwischen Carbodiimiden und Acetylenen ist bisher kaum untersucht worden. Von einem der wenigen Beispiele berichteten Hartzler et al, die Diisopropylcarbodiimid **137** mit Hexafluorbut-2-in **138** umgesetzt haben. Das Ergebnis dieser Reaktion war dann das Tautomer **140** des Azetins **139**, das durch die [2+2]-Cycloaddition intermediär entstanden ist. Das [2+2]-Addukt **139** konnte hier nicht festgestellt werden[123].

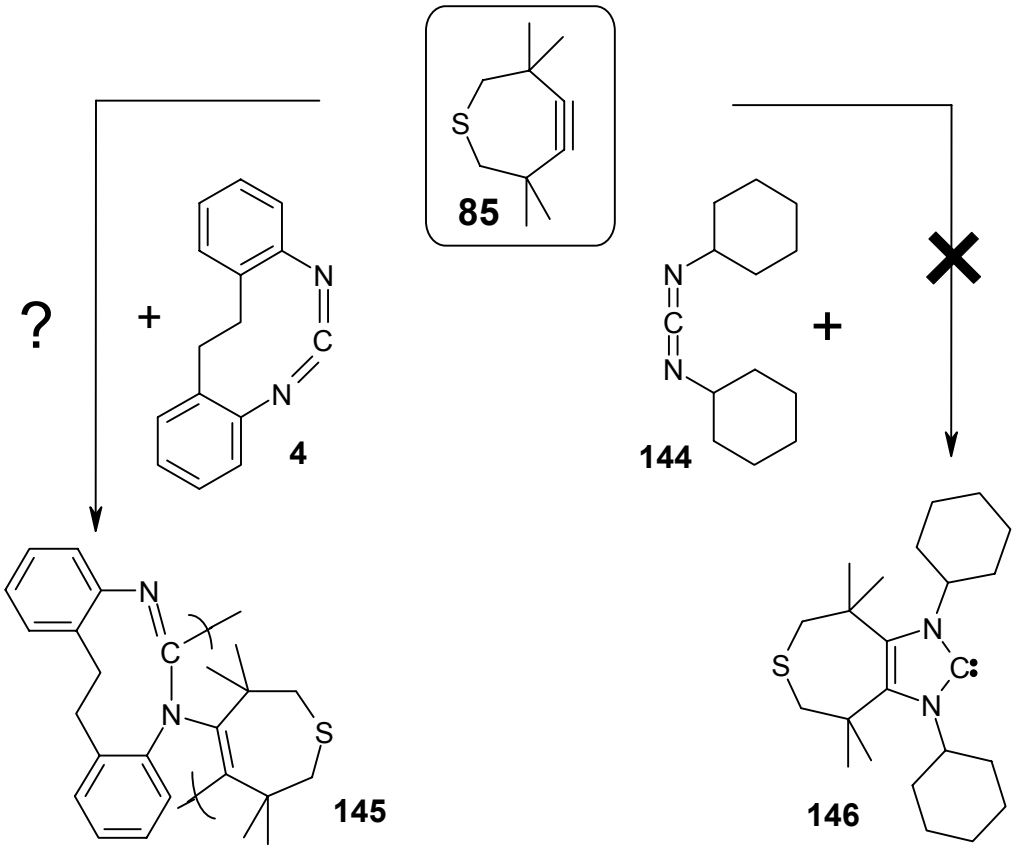


Begründet wurde es damit, daß dort die Resonanzstabilisierung wegen der energetisch ungünstigen mesomeren Grenzstruktur des dipolaren Azacyclobutadiens **143** entfällt[124]. Das eigentliche Ziel dieser Versuche, die Darstel-



lung von Imidazol-Carbenen, mißlang dagegen.

Im Gegensatz zu Hartzler, der bei seinen Versuchen im Bombenrohr noch ein Lösungsmittel (Ethylacetat) verwendet hat, wurde bei diesen Versuchen darauf verzichtet. In Anlehnung an die erfolgreichen Umsetzungen der Acetylene mit den Isothiocyanaten, wurden die Carbodiimide zusammen mit dem Cycloheptin in einem Autoklaven für 3.5 h auf 120 °C erhitzt.



Die Hoffnung, daß das gespannte Acetylen **85** auch mit Carbodiimiden eine [3+2]-Cycloaddition eingeht und so Imidazol-Carbene **146** zugänglich werden, wurde jedoch nicht erfüllt. So ergab die Reaktion des Cycloheptins **85** mit dem cyclischen Carbodiimid **4**

ein gelbes Polymer, welches weder in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln noch in der Siedehitze löslich ist. Bei dem Versuch mit Acetylen **85** und Dicyclohexylcarbodiimid **144** zeigte es sich dagegen, daß gar keine Umsetzung stattgefunden hat. Stattdessen konnte nur der durch Hydrolyse des DCC entstandene N,N-Dicyclohexylharnstoff als Reaktionsprodukt identifiziert werden.

3.8. Ausblick

Abschließend bleibt die Frage, warum die [3+2]-Cycloaddition zwischen dem Acetylen **85** und einem Carbodiimid nicht stattgefunden hat; zumal das potentielle Produkt einer solchen Reaktion, ein Imidazol-2-yliden **136**, erfahrungsgemäß merklich stabiler sein sollte als andere Carbene.

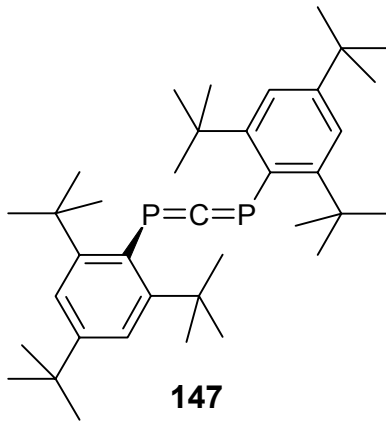
Die *ab initio* –Berechnungen, die hierzu durchgeführt wurden[102], ergaben schließlich, daß die Aktivierungsenergie im Fall der Acetylen-Carbodiimid-Cycloaddition einerseits höher ist als bei vergleichbaren Reaktionen von CS_2, Isothiocyanaten u.ä. Heterocumulenen, anderseits aber die Bildung eines Imidazol-Carbens die exothermere Reaktion ist. Die Berechnungen bestätigten somit die praktischen Erfahrungen, daß die Aktivierungsenergie der [3+2]-Cycloaddition von Acetylenen mit Heterocumulenen in der Reihenfolge CS_2 < R-NCS < R-NCN-R parallel zu der Stabilität der daraus entstehenden Carbene steigt. Dementsprechend wird bei der Bildung eines Thiazol-Carbens mehr Energie erforderlich als bei dem 1,3-Dithiol-Carben. Auf der anderen Seite ist das erstgenannte Carben aber sehr viel stabiler als das 1,3-Dithiol-2-yliden. Die

Imidazol-Carbene, die als die stabilsten Carbene gelten, wären dagegen auf diesem Wege nur unter dem vergleichsweise höchsten Energieaufwand zugänglich. Da sich jedoch das 3,3,6,6-Tetramethyl-1-thiacyclohept-4-in **85**, das durch den Abbau seiner hohen Ringspannung einen wesentlichen Anteil an der erfolgreichen Cycloaddition besitzt, ab einer Temperatur von ca. 120°C zersetzt, verbieten sich höhere Temperaturen. Um die Darstellung eines Imidazol-Carbens auf diesem Wege zu ermöglichen, wird es daher erforderlich, den Übergangszustand zu stabilisieren und so die Energiebarriere zu erniedrigen. Da diese hohe Energiebarriere im wesentlichen eine Folge der energieaufwendigen Deformation des annähernd linearen Carbodiimids ist, wird ein Carbodiimid notwendig sein, dessen Struktur stärker gewinkelt und damit dem Imidazol-2-yliden strukturell ähnlicher ist.

Offen bleibt dabei, wie stark das Carbodiimid gespannt sein müßte. Wie die Versuche zur Darstellung des Carbodiimids **6** schon zeigten, befinden sich solche deformierten Carbodiimide unter einer erheblichen Spannung, so daß deren Gewinnung mit großen Schwierigkeiten verbunden ist. Zum anderen hat es sich aber auch gezeigt, daß weniger gespannte Carbodiimide, wie z.B. das Dibenzo[d,h]-1,3-diazacyclonona-1,2,4,8-tetraen **4**, durchaus unter diesen Bedingungen eine Reaktion mit dem Acetylen **85** eingehen. Sofern man die Reaktionsbedingungen hinsichtlich niedrigeren Temperaturen, kürzeren Reaktionszeiten und bzw. oder Zusatz eines Lösungsmittels variiert, wäre es vielleicht möglich, neben einem nicht weiter definierbaren Polymer auch andere Additionsprodukte zu isolieren.

Einfacher wäre es natürlich, wenn man ein Katalysatorsystem zur Verfügung hätte, daß die [3+2]-Cycloaddition unter milderen Bedingungen ermöglicht. Gerade im Hinblick auf die Ausweitung dieser Reaktion auf weniger winkelgespannte Alkine wird die Suche nach brauchbaren Katalysatoren notwendig werden.

Das Bis(Carbodiimid) **67**, das im Rahmen dieser Arbeit erstmals synthetisiert wurde, dürfte dagegen aufgrund der fehlenden Ringspannung ohne geeigneten Katalysator für derartige Cycloadditionen nicht geeignet sein. Aus diesem Grunde dürfte die Aktivierungsenergie für die Racemisierung der Carbodiimidgruppe für eine erfolgreiche Isomerentrennung auch zu niedrig sein. In Anbetracht dessen könnte die Synthese von 1,3-Diphosphaallenen eine interessante Alternative darstellen. Ein derartiges Phosphacumulen, das 1,3-Bis(2,4,6-tri-tert.butylphenyl)-1, 3-diphosphaallen **147**, ist schon erfolgreich hergestellt und in seine Enantiomere getrennt worden[125,126]. Von besonderem Interesse sind hier die sterisch anspruchsvollen Phosphor-Substituenten, die aufgrund ihrer Fähigkeit zur kinetischen Stabilisierung solcher reaktiven Verbindungen, die Existenz der Phosphaallene erst ermöglichen. Die Synthese cyclischer Phosphaallene könnte daher zeigen, wie sich die Reaktivität bzw. die Trennbarkeit entsprechender Enantiomere in Abhängigkeit von der Ringgröße ändert. Die Reaktivität dieser Heterocumulene gegenüber Alkinen sollte dabei im Mittelpunkt



147

$[\alpha]_D$ = - 470° (25°C, Heptan, 6.1.gdm^{-3})

stehen, zumal die Berechnung ergeben hat, daß für eine [3+2]-Cycloaddition zwischen diesen Verbindungen eine geringere Aktivierungsenergie erforderlich ist als im Fall der Reaktion von Alkinen mit Carbodiimiden.

3.9. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese des cyclischen, optisch aktiven Carbodiimids **6**. Diese Verbindung galt als geeignet für eine Anwendung als chirales Kupplungsreagenz. Darüberhinaus war die Frage von Interesse, ob in diesem Carbodiimid, aufgrund der zu erwartenden Ringspannung, die Konfigurationsstabilität der Stickstoffatome groß genug ist, um die Diastereomere trennen zu können.

Zur Darstellung dieser Verbindung wurden verschiedene Wege probiert, wobei die Synthese des cyclischen Thioharnstoffs **27**, eine wichtige Vorstufe des Carbodiimids, schon eine große Hürde war. Die Cyclisierung des Diamins **26** verlief ebenso erfolglos wie die intramolekulare Biarylkupplung des acyclischen Thioharnstoffs **35b** zum entsprechenden cyclischen Pendant **27**.

Erfolgreich war dagegen das Konzept, bei dem das Carbodiimid über eine Tiemann-Umlagerung hergestellt wurde. Dazu war es erforderlich, den neungliedrigen Ring sukzessive über das siebengliedrige cyclische Keton **42** und das achtgliedrige cyclische Lactam **45** aufzubauen. Während das IR-Spektrum des Rohprodukts noch einen deutlichen Hinweis auf die Existenz des Carbodiimids zeigte, konnte nach dessen Aufarbeitung nur noch

der cyclische Harnstoff **53** isoliert werden. Diese Verbindung ist zweifellos das Produkt der Addition von Wasser an das Carbodiimid **6**.

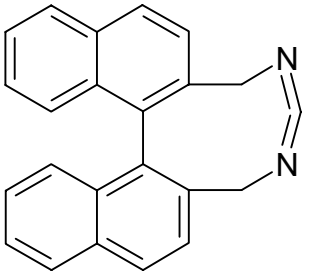
Da das Carbodiimid **6** sich als recht unbeständig erwies, kam es für die angedachten Anwendungen nicht in Betracht. Stattdessen wurde das Bis-Carbodiimid **67** synthetisiert. Die Darstellung gelang über eine Aza-Wittig-Reaktion . Im Gegensatz zu dem Carbodiimid **6** ist das Bis-Carbodiimid **67** nicht gespannt und daher auch in Gegenwart von Luftfeuchtigkeit stabil. Als nachteilig erwies es sich jedoch, daß sich das Nebenprodukt der Aza-Wittig-Reaktion, das Triphenylphosphinsulfid, nur schlecht von der Verbindung **67** trennen ließ. Da darüberhinaus von dem Bis-Carbodiimid nur eine geringe Menge bereitgestellt werden konnte, wurde auf dessen Einsatz als Kupplungsreagenz verzichtet.

Dagegen konnte die [3+2]-Cycloaddition zwischen einem gespannten Alkin, dem 3,3,6,6-Tetramethyl-1-thia-4-cycloheptin **85**, und einem Heterocumulen, Methylisothiocyanat bzw. Phenylisothiocyanat, beobachtet werden. Die Untersuchung dieser Reaktion stellt somit den letzten Abschnitt dieser Arbeit dar. Es zeigte sich, daß es sehr wahrscheinlich bei der Cycloaddition zwischen dem Alkin und den Isothiocyanaten zu der Bildung von nucleophilen Singulett-Carbenen, wie z.B. **98**, kommt, die dann mit weiterem Isothiocyanat zur Spiroverbindung **87** bzw. **93** weiterreagiert. Der Versuch, eine analoge Reaktion mit einem Carbodiimid anstatt eines Isothiocyanats durchzuführen, scheiterte dagegen.

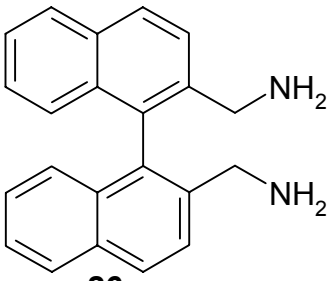
Abschließend kann man festhalten, daß im Rahmen dieser Arbeit die cyclischen Carbodiimide **6** und **67** erstmalig hergestellt wur-

den und daß erstmalig die Darstellung eines nucleophilen Singulett-Carbens über eine [3+2]-Cycloaddition zwischen einem Alkin und einem Isothiocyanat beobachtet werden konnte.

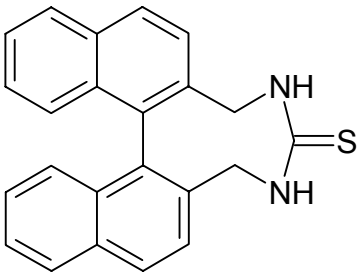
Strukturformeln der in der Zusammenfassung genannten Verbindungen:



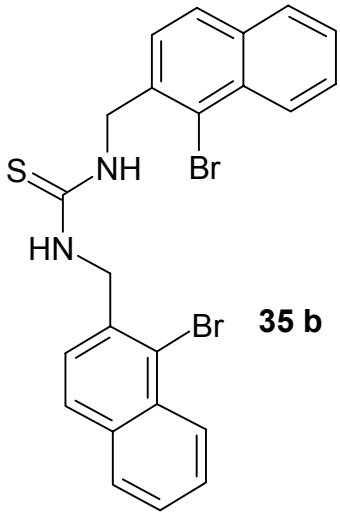
6



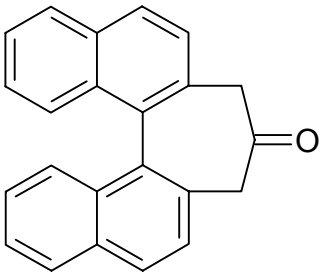
26



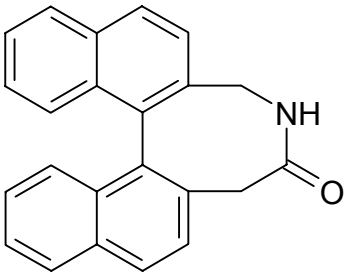
27



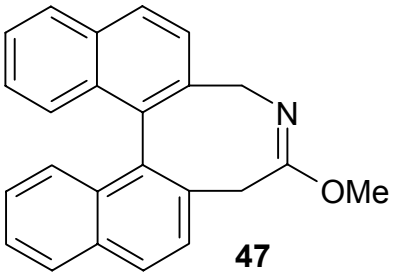
35 b



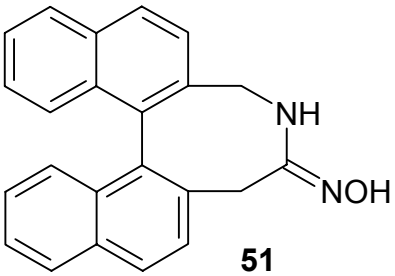
42



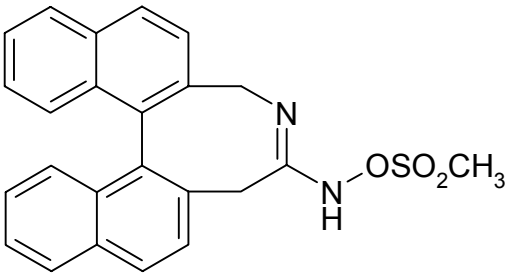
45



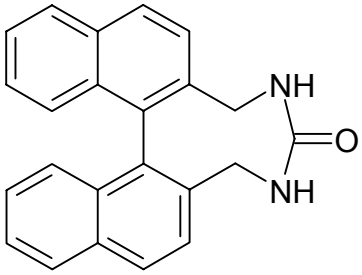
47



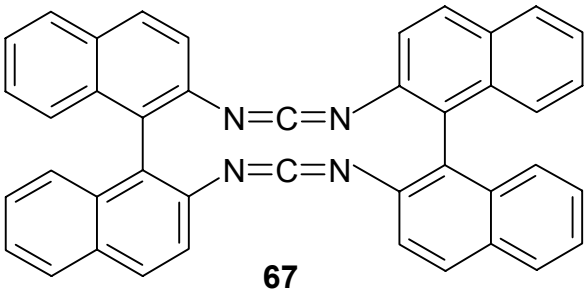
51



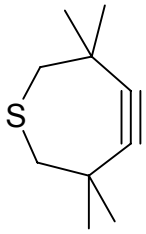
52



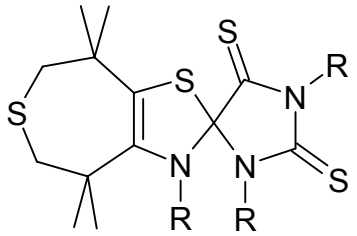
53



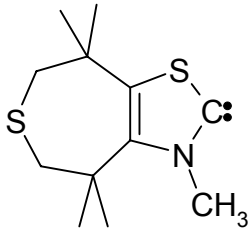
67



85



87: R = Me ; **93**: R= Ph



98

II. Experimenteller Teil

4. Allgemeines und Instrumentarium

Folgende Geräte und Hilfsmittel wurden für die analytische und spektroskopische Charakterisierung der dargestellten Verbindungen verwendet:

Schmelzpunkte: Elektrothermal Melting Point Apparatus
(Schmelzpunkte unkorrigiert)

Elementaranalysen: Mikroanalytische Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Universität Hamburg

^{1}H-NMR-Spektren: AMX 400 (Bruker), 400 MHz
DRX 500 (Bruker), 500 MHz

^{13}C-NMR-Spektren: AMX 400 (Bruker), 100.62 MHz
DRX 500 (Bruker), 125.77 MHz

Die chemischen Verschiebungen der NMR-Spektren sind in Einheiten der δ-Skala angegeben. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (δ_{TMS} = 0.00 ppm), oder es wurde auf den nicht deuterierten Anteil des Lösungsmittels kalibriert. Die ^{13}C-NMR-Spektren sind breitbandentkoppelt und wurden, zwecks Unterscheidung von primären, sekundären, tertiären und quartären ^{13}C-Atomen, zusätzlich mit einem DEPT-Experiment aufgenommen.

IR-Spektren: PE 1720x FT-IR (Perkin-Elmer)
ATI Mattson Genesis Series FTIR

Massenspektren: 311 A (Varian Mat.), 70 eV

Spectro System MAT 188(Finnigan Mat.),
Datenverarbeitung

Säulen-
chromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 630- 200 µm,
mesh 70- 230 (Merck)
Kieselgel 60, Korngröße 40- 63 µm,
mesh 230- 400 (Merck)

Dünnschicht-
Chromatographie: analytisch: Kieselgel 60 F_{254} auf Aluminium-
folie (Merck)
präparativ: Kieselgel 60 F_{254} auf Glas 200x
200 mm,Schichtdicke 0.5 mm bzw. 2.0 mm

Falls erforderlich, wurden die Laufmittel nach allgemein üblichen Methoden absolutiert und die Laufmittel für chromatographische Trennungen vor Gebrauch destilliert[126].Reaktionen mit metall-organischen Verbindungen sowie anderen luft- bzw. feuchtigkeits-empfindlichen Substanzen wurden unter einer Stickstoff-Atmos-phäre durchgeführt.

5. Synthese des Carbodiimids 6

5.1.Darstellung von 1-Brom-2-methylnaphthalin 9[54]

Zu einer Lösung von 142.35 g (1.002 mol) 2-Methylnaphthalin in 300 mL Chloroform wird je eine Spatelspitze Eisenpulver und Jod gegeben. Nachdem die Lösung auf 0 °C abgekühlt ist, wird unter gutem Rühren eine Lösung aus 52 mL (161.6 g; 1.01 mol) Brom und 200 mL Chloroform so zugetropft, daß die Innentemperatur 5 °C nicht übersteigt.

Anschließend läßt man die Lösung noch 3 h bei 0-5 °C rühren. Die Reaktionslösung wird dann je dreimal mit einer 10 %-igen NaOH-Lösung und Wasser gewaschen,über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel schließlich im Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 203.7 g (0.92 mol; 92 %)

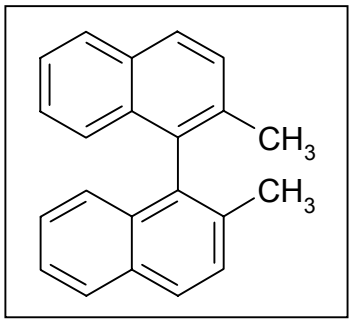
Sdp. : 105 °C / 1.5 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.59 (s, CH_3, 3H); 7.32-8.30 (m, arom.H, 6H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 24.15 (p,CH_3,1C); 124.02, 125.63, 126.93, 127.25, 128.00 (t,arom.C,6C); 128.68, 132.54, 133.01, 135.98 (q, arom.C, 4C) ppm

MS (70 eV) : m/z (%) = 222 (50 %), 220 (50 %) [M^+]; 141 (100 %) [M^+-Br]

5.2. Darstellung von (R,S)-2,2'- Dimethyl-1,1'- binaphthyl 11[53]



Zu 9.1 g (0.37 mol) Magnesiumspänen und ein paar Tropfen 1,2-Dibromethan in 15 mL abs. Diethylether wird eine Lösung aus 75.0 g (0.34 mol) 1-Brom-2-methylnaphthalin **9** in 260 mL eines Lösungsmittelgemisches aus abs. Et_2O und abs.Toluol (Verhältnis 1:1) bei RT unter N2-Atmosphäre so zugetropft, daß sich ein leichter Rückfluß einstellt. Nach beendeter Zugabe (ca. 5 h) wird die Lösung 2 h unter Rückfluß gekocht.

Diese Lösung wird dann, nachdem sie abgekühlt ist, sehr schnell (5 min.) zu einer Lösung aus 66.0 g (0.3 mol) 1-Brom-2-methylnaphthalin **9**, 3.28 g (5 mmol) Bis[triphenylphosphin]nickel(II)-dichlorid und 210 mL abs.Et_2O gegeben. Es entsteht eine dunkelbraune Lösung, die dann noch 8 h unter Rückfluß gekocht wird. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit je 250 mL Wasser und 20 %-iger Salzsäure hydrolysiert und die anschließend abgetrennte organische Phase mit 250 mL gesätt. $NaHCO_3$-Lösung und 250 mL Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über $CaCl_2$ wird das Solvens im Vakuum abgezogen.

Durch eine Destillation im Ölpumpenvakuum wird nicht umgesetztes Edukt (1-Brom-2-methylnaphthalin **9**) und das Hydrolyseprodukt (2-Methylnaphthalin) entfernt. Der Destillationsrückstand wird über Kieselgel mit dem Laufmittel Petrolether/ Chloroform 3:1 chromatografisch gereinigt.

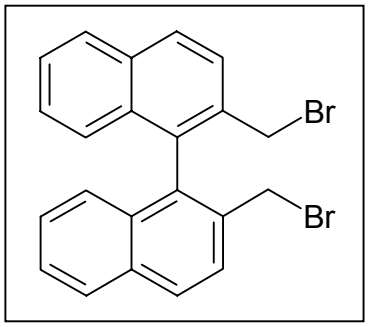
Ausbeute: 79.4 g (0.28 mol; 94.2 %)

Sdp.: 190-200 °C / 0.2 Torr

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.00 (s, CH_3, 6 H); 7.05-7.89 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 20.03 (p, CH_3, 2 C); 124.88, 125.64, 126.08, 127.42, 127.92, 128.72 (t, arom.C, 12 C); 132.20, 132.75, 134.27, 135.12 (q, arom.C, 8 C) ppm

5.3. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis[brommethyl]-1,1'-binaphthyl 12[55]



Eine Mischung aus 92g (0.326 mol) 2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthyl **11**, 129g (0.72 mol) N-Brom-succinimid, 1.5 g (6 mmol) Benzoylperoxid und 500 mL Tetrachlorkohlenstoff wird unter intensivem Rühren so lange unter Rückfluß gekocht, bis sich das NBS aufgelöst hat und in das spezifisch leichtere Succinimid, das auf der Oberfläche schwimmt, übergegangen ist. Das Filtrat wird dann am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird daraufhin mit so wenig heißem Benzol wie möglich aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von PE 50/70 ausgefällt. Das Dibromid wird anschließend abfiltriert und mit wenig Aceton gewaschen.

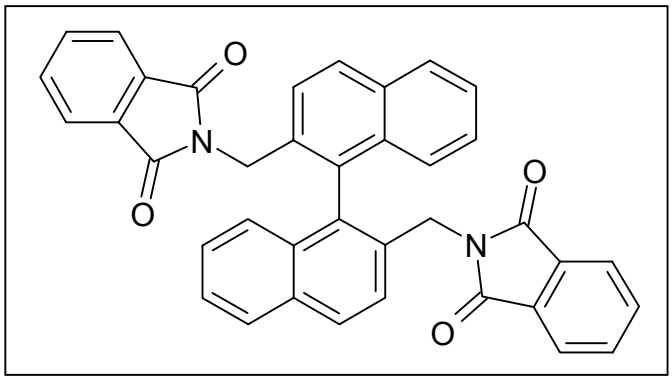
Ausbeute : 78.9 g (0.18 mol, 55%)

Smp.: 148- 152 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.25 (s, CH_2Br, 4 H); 7.05-8.00 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 32.64 (s, CH_2Br, 2 C); 126.80, 126.83, 126.85, 127.75, 128.03, 129.38 (t, arom.C, 8 C); 132.51, 133.27, 134.09, 134.19 (q, arom.C, 8 C) ppm

5.4. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis[phthalimidomethyl]-1,1'-binaphthyl 25



Eine Suspension aus 1.2 g (6.5 mmol) Kaliumphthalimid, 1.1 g (2.5 mmol) Dibromid **12**, 70 mg (0.27 mmol) des Phasentransfer-Katalysators 18-Krone-6 und 35 mL abs. Toluol wird für 6 h bei 100 °C unter Inertgas-Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit Wasser versetzt, die Phasen voneinander getrennt und die wäßrige Phase noch einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden dann über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird dann an Kieselgel mit dem Laufmittel PE/EE (1:1) chromatographiert.

Ausbeute : 1.0 g (1.75 mmol, 70 %)

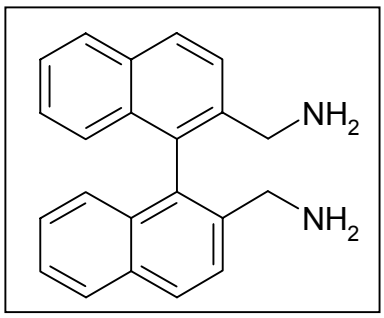
Smp. : 215-218 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.66, 4.90 (d, J = 16.5 Hz, CH_2N, 4 H); 6.95-7.93 (m, 20 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 40.53 (s, CH_2N, 2 C); 123.03, 125.75, 125.81, 126.49, 126.59, 127.85, 128.53, 133.59 (t, arom.C, 20 C); 131.83, 132.47, 132.86, 132.94, 133.64 (q, arom.C, 12 C); 167.57 (q, C=O, 4 C) ppm

MS (70 eV) : m/z (%) = 572 (28 %) [M^+]; 277 (100 %) [M^+- 2 x Phthalsäureimid-H]

5.5. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis[aminomethyl]-1,1'-binaphthyl 26



In 7.5 mL Methanol werden 860 mg (1.5 mmol) des Bis-(N-Alkylphthalimides) **25** gelöst und 0.2 mL (3.5 mmol) des 100 %-igen Hydrazin-Hydrates gegeben. Die Lösung wird dann 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 4 mL Wasser dazu, zieht das Methanol unter reduziertem Druck ab, versetzt die wäßrige Suspension mit 4 mL konz. Salzsäure und erhitzt das Gemisch nochmals zum Rückfluß. Die Lösung wird dann auf 0°C abgekühlt und das dann ausfallende Phthalhydrazid abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt, mit 8 mL Wasser aufgenommen und derart mit einer 2n NaOH versetzt, daß das Produkt auskristallisiert. Das Diamin wird abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (1.41 mmol, 94 %)

Smp.: 170-172 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.44 (bs, NH_2, 4 H); 3.48, 3.54 (d, J = 7.4 Hz, CH_2N, 4 H); 7.05-8.00 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 44.28 (s, CH_2N, 2 C); 125.66, 125.99, 126.39, 126.47, 128.11, 128.61 (t, arom.C, 12 C); 131.48, 132.77, 133.08, 133.57 (q, arom.C, 8 C) ppm

FAB-MS: m/z (%) = 313 (30 %)[M^++1]; 296 (100 %)[M^+- NH_3]

IR (KBr): ν = 3356, 3238 (NH_2-Valenz.); 3051 (arom.C-H-Valenz.); 2923 (aliphat.C-H-Valenz.) cm^{-1}

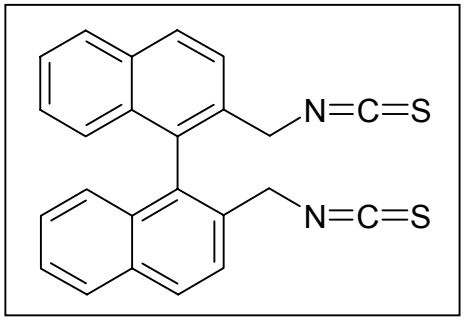
5.6. Versuch zur Darstellung des cyclischen Thioharnstoffes 27

In einem 1L-Dreihalskolben mit je zwei Vorverdünnern, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 150 mL abs. $CHCl_3$ vorgelegt. In den einen Tropftrichter gibt man dann 0.4 g (1.3 mmol) des Diamins **26** in 25 mL abs. $CHCl_3$, und in den anderen Tropftrichter werden 0.3 g (1.68 mmol) Thiocarbonyldiimidazol in 25 mL $CHCl_3$ gegeben.

Nachdem das vorgelegte Chloroform unter Rückfluß kocht, werden beide Reagenzien langsam unter starkem Rühren in einer N_2-Atmosphäre gleichmäßig zugetropft. Anschließend läßt man 6 h unter Rückfluß kochen. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Lösung mit 2n HCl und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die

490 mg Rohprodukt werden dann an Kieselgel mit dem Laufmittel $CHCl_3$/PE (10:1) gereinigt. Das Produkt konnte als 2,2'-Bis(isothiocyanatomethyl)-1,1'-binaphthyl **29** identifiziert werden.
Ausbeute: 120 mg (0.3 mmol; 23.3 %)

5.7. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis(isothiocyanatomethyl)-1,1'-binaphthyl 29

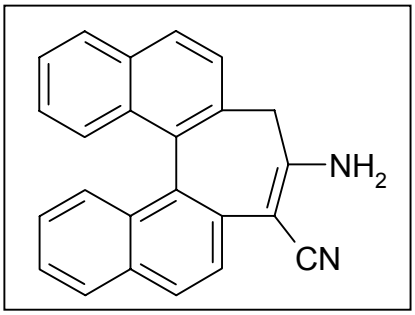


Zu einer Lösung aus 300 mg (0.96 mmol) Bis(aminomethyl)-1,1'-binaphthyl **26**, 1.1 mL (6.0 mmol) NEt_3 und 10 mL abs.THF gibt man tropfenweise unter Rühren eine Lösung aus 0.6 g (2.5 mmol; 0.4 mL) frisch destilliertem Thiophosgen und 5 mL abs.THF. Die orangefarbene Lösung läßt man dann 20 h bei RT rühren. Die Lösung wird danach am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt und mit Hexan/ Essigester (10:1) chromatografiert.
Ausbeute: 350 mg (0.88 mmol; 92 %)
Smp.: 156- 160 °C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.33, 4.37 (je d, J= 16.4 Hz, CH_2N, 2 H); 7.05- 8.09 (m 12 arom.H) ppm
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 47.12 (s, CH_2N, 2 C); 125.37, 125.70, 126.99, 127.57, 128.41, 129.80 (t, arom.C, 12 C); 130.90, 132.26, 132.95, 133.39 (q, arom.C, 8 C); 132.51 (q, N=C=S, 2 C) ppm

MS (70 eV): m/z [%] = 396 (2 %) [M^+]; 337 (8 %) [M^+- HN=C=S]; 279 (100 %) [M^+- HN=C=S - NCS]

IR (KBr): ν = 3049 (arom.C-H-Valenz.); 2923 (aliphat.C-H-Valenz.); 2090 (-N=C=S) cm^{-1}

5.8. Darstellung von (R,S)-5-Cyano-2',1':1,2;1",2":3,4-dinaphthocyclohepta-1,3-dien-6-imin 41[70]



Zu einer siedenden Lösung aus 20.47 g (0.31 mol) KCN, 165 mL Ethanol und 55 mL Wasser gibt man portionsweise innerhalb von 2 h 53.55 g (0.12 mol) feingepulvertes Dibromid **12**. Es schei- det sich währenddessen Kaliumbromid ab. Nach beendeter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch noch 2 h unter Rückfluß kochen. Die Lösung wird dann zu einer Lösung aus 1.85 g KOH, 750 mL Ethanol und 55 mL Wasser gegeben und für 5h unter Rückfluß gekocht. Danach wird die heiße Lösung in 4 L Wasser gegossen. Das Iminonitril **41** fällt aus und wird abfiltriert. Anschließend wird mit heißem Wasser gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 36.1 g (109 mmol, 89.2 %)

Smp.: 263-269 °C

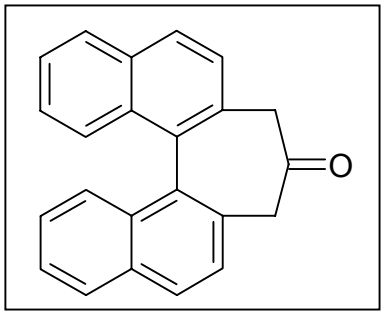
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.22, 3.46 (je d, J= 11.0 Hz, CH_2, 1H); 5.0 (bs, NH_2, 2H); 7.15- 8.45 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 40.06(s, CH_2, 1C); 124.75, 125.27, 125.33, 125.86, 125.93, 126.13, 127.95, 128.02,128.05,

128.15, 128.44, 129.29 (t, arom.C, 12 C); 125.16 (q, CN, 1C); 125.10, 127.41 (q, C=C, 2C); 128.83, 128.94, 131.20, 132.48, 132.67, 134.01, 137.66 (q, arom.C, 8C) ppm

IR (KBr) : ν = 3343, 3230 (NH_2); 2165 (CN); 1631 (C=N) cm-1

5.9. Darstellung von (R,S)-2',1':1,2;1",2":3,4-dinaphtho-cyclohepta-1,3-dien- 6-on 42[70]



Eine Lösung aus 1.9 L Eisessig, 1.9 L 85%-iger Phosphorsäure, 65 mL Wasser und 36.07 g (109 mmol) Iminonitril **41** wird für 10 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Lösung in 5 L Wasser gegeben. Das Rohprodukt fällt aus und wird abfiltriert und an Kieselgel mit Benzol chromatografiert (R_f-Wert: 0.41).

Ausbeute: 16.45 g (53.3 mmol, 49.2 %)

Smp. : 205- 208 °C

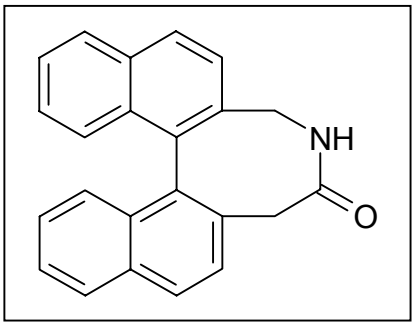
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.57, 3.73 (je d, J= 14.7 Hz, CH_2, 2 H); 7.25- 7.95 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 48.93(s, CH_2, 2C); 125.19, 125.78, 126.96, 127.85, 127.90, 128.51 (t, arom.C, 12 C); 131.73, 131.93, 132.40, 132.76 (q, arom.C, 8 C); 210.14 (q, C=O, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 308 (68 %) [M^+]; 279 (100 %) [M^+- CO]

IR (KBr): ν = 1724 (C=O) cm^{-1}

5.10. Darstellung von (R,S)-2',1':4,5;1",2":6,7-dinaphtho-2-azacyclooctanon 45



Zu einer Lösung aus 16.45 g (53.3 mmol) des Ketons **42** und 30 mL DME gibt man bei einer Temperatur von -30 °C 35 mL Methansulfonsäure und 11.66g (180 mmol) NaN_3. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und die Lösung für 22 h bei RT gerührt. Danach verdünnt man die Lösung mit 55 mL DME und gibt soviel einer 30 %-igen Ammoniumhydroxid-Lösung dazu, bis der pH-Wert 9 erreicht ist. Diese Lösung wird dann am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird dann an Kieselgel mit dem Laufmittel EE/PE (1:1) chromatografisch gereinigt.

Ausbeute: 12.29 g (38 mmol; 71.3%)

Anmerkung: Es wurden 2.88 g (9.3 mmol) Edukt zurückgewonnen. Daraus ergibt sich eine bereinigte Ausbeute von 86.4 %

R_f-Wert **45** = 0.24

R_f-Wert **42** = 0.85

Smp.: 287- 290 °C

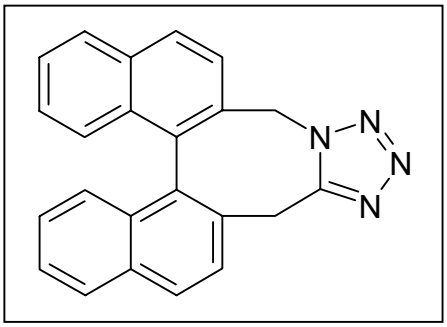
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.23, 3.64 (je d, J=14.7 Hz,CH_2C,1H); 3.87 (d, J=13.8 Hz, CH_2N, 1H); 4.00 (dd, J= 13.8 Hz und 6.8 Hz, CH_2NH, 1H); 6.26 (d, J= 6.8 Hz, NH, 1H); 7.28-8.02 (m, 12arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCL_3$, 100.62 MHz): δ = 43.66 (s, $\underline{C}H_2C$=O, 1C); 46.39 (s, CH_2N, 1C); 125.89, 126.40, 126.52, 126.70, 126.97, 127.31, 127.53, 127.74, 128.28, 129.20, 129.55 (t, arom.C, 12 C); 130.45, 131.18, 131.73, 132.70, 132.81, 133.40, 135.69, 136.91 (q, arom.C, 8 C); 172.01 (q, C=O, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 323 (56 %) [M^+]; 279 (100 %) [M^+- HN=C=O- H]

IR (KBr): ν = 3186 (-$\underline{NH}$-C=O); 1661 (-NH-$\underline{C=O}$) cm^{-1}

Als Nebenprodukt konnte das Tetrazol-Derivat **(R,S)-2',1':3,4; 1", 2":5,6-dinaphtho-1,9,10,11-Tetra-aza-bicyclo-[6.3.0]-8-undecen 46** isoliert werden.



R_f-Wert **46** = 0.71

Ausbeute: 2.17 g (6.2 mmol; 14 %)

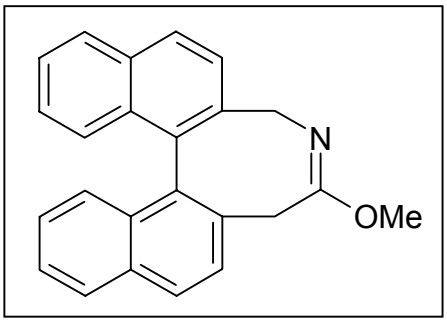
Smp.: 148- 152°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.40, 4.59 (je d, J = 13.8 Hz, CH_2C, 2 H); 4.46, 5.71 (je d, J= 14.7 Hz, CH_2N, 2 H); 7.14- 7.97 (m, 12 arom. H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 30.17 (s, CH_2C, 1 C); 51.73 (s, CH_2N, 1 C); 126.51, 126.72, 127.10, 127.15, 127.19, 127.25, 127.32, 127.37, 128.41, 130.18, 130.28 (t, arom.C, 12 C); 128.43, 130.31, 131.52, 131.79, 132.98, 133.85, 135.10, 137.77 (q, arom.C, 8 C); 152.24 (q, N-C(R)=N, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z = 348 (50 %) [M^+]; 279 (58 %) [M^+-CHN_4]; 266 (100 %) [M^+- $C_2H_2N_4$]

5.11. Darstellung von (R,S)-2-Methoxy-1',2':4,5;2",1":6,7-Dinaphtho-1-azacycloocta-1,4,6-trien 47



Eine Lösung aus 13.5 g (42 mmol) Lactam **45**, 20.0 g (135 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat und 250 mL abs. CH_2Cl_2 wird unter N_2-Atmosphäre bei RT gerührt. Das Lactam 43 geht dabei sukzessive in Lösung. Nach 3 h wird das überschüssige Oxonium-Salz abfiltriert und das Filtrat mit einer Lösung aus 15 g K_2CO_3 und 100 mL Wasser extrahiert.

Die organische Phase wird dann über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird dann am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Essigester und Petrolether 50/70 (Verhältnis 2:1) chromatografiert.

Ausbeute: 5.1 g (15.1 mmol, 36 %)

Smp.: 199- 201 °C

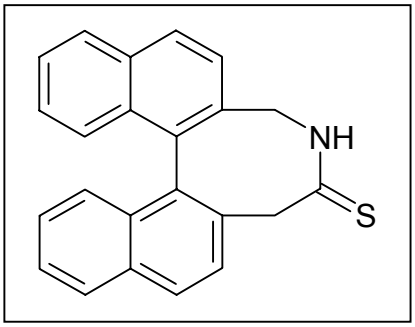
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.22, 3.53 (je d, J= 16.5 Hz, CH_2C, 1 H); 3.62 (s, OCH_3, 3 H); 4.03, 4.62 (je d, J= 13.7 Hz, CH_2N, 1 H); 7.28- 7.97 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 38.18 (s, $\underline{C}H_2C$-O, 1 C); 49.67 (s, CH_2N, 1 C); 52.50 (p, OCH_3, 1 C); 125.23, 125.79, 125.88, 126.69, 126.87, 127.17, 127.69, 128.63, 128.54 (t, arom.C, 12 C); 129.04, 130.59, 131.91, 132.50, 134.12, 136.10 (q, arom.C, 8 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 337 (100 %) [M^+]; 279 (94 %) [M^+-MeOH-CN]

IR (KBr): ν = 1673 (C=N-); 1236 (C-O) cm^{-1}

5.12. Darstellung von (R,S)-2',1':4,5;1",2":6,7-dinaphtho-2-azacyclooctathion 49



In 10 mL Hexamethylphosphorsäuretriamid werden 1.84 g (5.7 mmol) Lactam **45** und 1.42 g (3.5 mmol) des Lawesson-Reagens **48** gelöst und 4 h bei 100 °C gerührt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt ist, gibt man sie in Wasser. Das Rohprodukt fällt aus, wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Das Rohprodukt wird dann mit Chloroform chromatografiert.

Ausbeute: 1.22 g (3.6 mmol, 63.2 %)

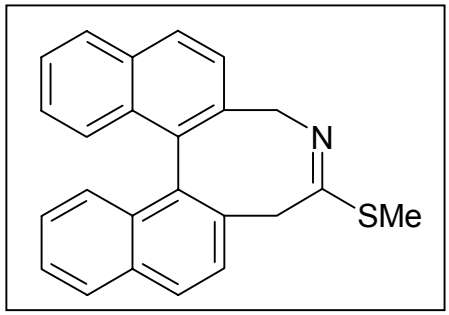
Smp.: 263- 267 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.60, 4.51 (je d, J = 14.4 Hz, CH_2C, 1 H); 4.03 (d, CH_2N, J = 15.0 Hz, 1 H); 4.21 (dd, J = 15.0 Hz und 8.4 Hz, CH_2N, 1 H); 7.36- 8.05 (m, 12 arom.H); 8.66 (t, J = 8.4 Hz, NH, 1 H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 50.45 (s, CH_2N, 1 C); 50.70 (s, CH_2C, 1 C); 126.45, 127.00, 127.06, 127.26, 127.47, 127.73, 127.81, 127.82, 128.70, 128.74, 129.95, 130.15 (t, arom.C, 12 C); 130.59, 131.10, 131.62, 133.40, 133.94, 134.09, 135.77, 138.24 (q, arom.C, 8 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 339 (56 %) [M^+]; 279 (38 %) [M^+- HN=C=S- H]

5.13. Darstellung von (R,S)-2-S-Methyl-1',2':4,5;2",1":6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-1,4,6-trien 50



Zu einer siedenden Lösung von 1.15 g (3.4 mmol) Thiolactam **49** in 10 mL $CHCl_3$ gibt man 0.5 mL (660 mg, 5.25 mmol) frisch destilliertes Dimethylsulfat und läßt die Lösung für 2.5 h unter Rückfluß kochen. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt ist, gibt man 3 mL einer 50 %-igen K_2CO_3-Lösung dazu. Nach 30 min. trennt man die organische Phase ab, trocknet sie über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Mit dem Laufmittel n-Hexan/Essigester (Verhältnis 4:1) wird dann an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 1.12 g (3.17 mmol, 93 %)

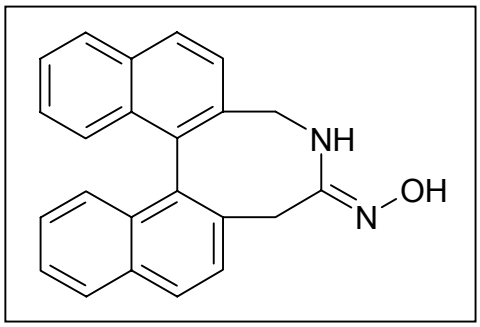
Smp.: 206- 210 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.33 (s, SCH_3, 3 H); 3.43, 3.54 (je d, J = 16 Hz, CH_2C, je1 H); 4.17, 510 (je d, J = 12 Hz, CH_2N, je1 H); 7.30- 7.95 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 14.22 (p, SCH_3, 1 C); 43.72 (s, CH_2C, 1 C); 55.40 (s, CH_2N, 1 C); 126.08, 126.18, 126.71, 126.81, 127.48, 127.59, 127.73, 128.56, 128.58, 129.53, 129.60 (t, arom.C, 12 C); 130.05, 131.57, 131.91, 132.95, 133.33, 133.80, 136.40, 136.59 (q, arom.C, 8 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 353 (39 %) [M^+]; 279 (100 %) [M^+-HN=C-SCH_3]

5.14. Darstellung von (R,S)-1',2':4,5;2",1":6,7-Dinaphtho-1-azacycloocta-4,6-dien-2-oxim 51



A: Zu einer siedenden Lösung aus 3.0g (8.9 mmol) Iminoether **47** und 300 mL Methanol gibt man tropfenweise eine Lösung aus 2 g (23.8 mmol) $NaHCO_3$, 1 g (14.4 mmol) NH_2OH*HCl und 40 mL MeOH. Anschließend kocht man 6 h unter Rückfluß. Die Lösung wird dann auf 0 °C abgekühlt, filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 2.7 g (7.99 mmol, 89.8 %)

B: In 100 mL Methanol werden 1.12 g (3.17 mmol) Iminothioether **50** gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann tropft man eine Lösung aus 700 mg (8.3 mmol) $NaHCO_3$, 350 mg (5 mmol) NH_2OH*HCl und 15 mL Methanol dazu und läßt anschließend noch 6 h unter Rückfluß kochen. Die Aufarbeitung ist dann entsprechend der unter *A* angegebenen Methode durchzuführen.

Ausbeute: 980 mg (2.9 mmol, 91.5 %)

Smp.: 178- 181 °C

^{1}**H-NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.12, 3.42 (je d, J =13.2 Hz, CH_2C, 1 H); 3.77 (d, J = 14.7 Hz, CH_2N, 1 H); 4.11 (dd, J = 14.7 Hz und 6.3 Hz, CH_2N, 1 H); 5.97 (t, J = 6.3 Hz, NH, 1 H); 7.30-

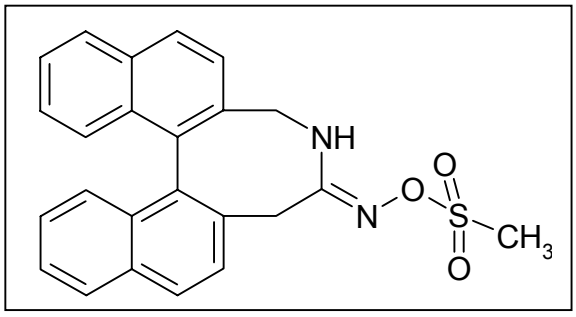
8.05 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 35.74 (s, CH_2C, 1 C); 46.17 (s, CH_2N, 1 C); 125.78, 126.19, 126.40, 126.50, 127.14, 127.41, 127.59, 127.96, 128.22, 128.25, 129.19, 129.30 (t, arom.C, 12 C); 131.52, 131.92, 132.08, 132.68, 133.26, 134.40, 135.75, 136.60 (q, arom.C, 8 C); 166.68 (q, N-C=N, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 338 (10 %) [M^+]; 280 (24 %) [M^+- HN-C=NOH]

IR (KBr): ν = 3354 (O-H); 3174 (N-H); 1636 (C=N-) cm^{-1}

5.15. Darstellung von (R,S)-1',2':4,5;2'',1'':6,7-dinaphtho-1-azacycloocta-4,6-dien-2-O-(methylsulfonyl) oxim 52



Eine Suspension aus 2.91 g (8.6 mmol) Lactamoxim **51** und 25 mL abs. Pyridin wird auf 0 °C abgekühlt, mit 0.75 mL (9.5 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt und anschließend für 2 h bei 0 °C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen. Das Produkt, das nicht in Lösung geht, wird abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.3 g (7.9 mmol, 92 %)

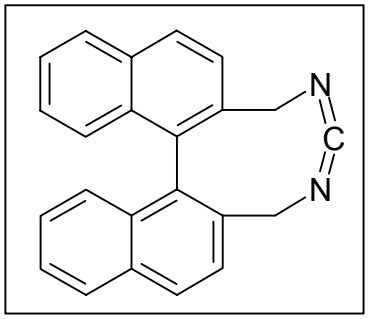
Smp.: 258- 268 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.74 (s, OCH_3, 3 H); 3.23, 3.77 (je d, J= 16 Hz, CH_2C, 1 H); 4.02 (d, J= 16 Hz, CH_2N, 1 H); 4.26

(dd, J= 16 Hz und 7 Hz, CH_2N, 1 H); 7.21- 7.95 (m, 12 arom.H); 8.40 (t, J= 7 Hz, CH_2NH, 1 H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 37.28 (s, $\underline{C}H_2C$, 1 C); 39.90 (p, OCH_3, 1 C); 46.68 (s, CH_2N, 1 C); 126.93, 127.27, 127.34, 127.49, 127.70, 127.90, 128.75, 128.84, 130.42, 130.53, 141.95, 146.01 (t, arom.C, 12 C); 127.43, 130.77, 131.38, 131.76, 133.47, 134.00, 136.85, 137.60 (q, arom.C, 8C); 167.38 (q, C=N-, 1C) ppm

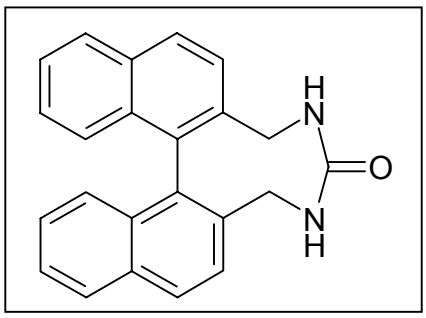
5.16. Versuch der Darstellung von (R,S)-2',1':5,6;1'',2'':7,8-dinaphtho-1,3-diazacyclonona-1,2,5,7-tetraen 6



Zu einer Suspension von 40 mg (0.36 mmol) KO ^{t}Bu in 2 mL DME wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung aus 100 mg (0.24 mmol) Lactamoxim-O-mesylat **52** in 1.5 mL DME getropft. Anschließend wird die Suspension für 2 h bei RT gerührt.

Danach wird die Suspension filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Der feste Rückstand wird dann mit 2 mL CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem das Dichlormethan unter reduziertem Druck abgezogen wurde, erhielt man 65 mg Rohprodukt. Im IR-Spektrum - unmittelbar nach der Aufarbeitung aufgenommen - zeigte sich eine Bande bei 2170 cm^{-1}(-N=C=N-). Diese Bande war im IR-Spektrum, das 15 h später aufgenommen wurde, nur noch ansatzweise zu erkennen. Das Rohprodukt wurde daraufhin an Kieselgel mit dem Laufmittel EE/EtOH (Verhältnis

2:1) chromatografiert. Es wird als Produkt das **(R,S)-2',1':5,6;1'',2'':7,8-dinaph- tho-1,3-diazacyclonona-5,7-dien-2-on 53** gewonnen.



Ausbeute: 40 mg (0.12 mmol, 50 %)

Smp.: 300- 310 °C

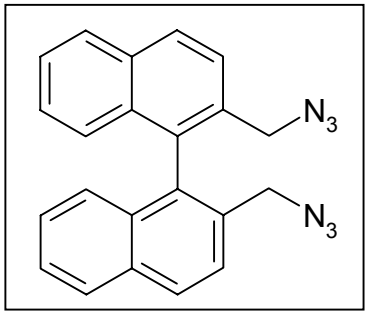
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.05 (m, C<u>H</u>$_2$NH, 4 H); 5.44 (t, J= 6.8 Hz, CH_2N<u>H</u>, 2 H); 7.14- 8.00 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 44.93 (s, CH_2N, 2 C); 125.57, 125.98, 126.33, 127.13, 127.73, 128.79 (t, arom.C, 12 C); 132.28, 132.46, 132.71, 136.36 (q, arom.C, 8 C); 166.17 (q, N-C(O)-N, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 338 (17 %) [M^+]; 306 (48 %) [M^+- MeOH]; 295 (32 %) [M^+- HN=C=O]; 278 (70 %) [M^+- HN=C=O - NH_3]; 265 (100 %) [M^+- HN=C=O - HN=CH_2]

5.17. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis(azidomethyl)-1,1'-binaphthyl 65

In einem 100 mL-Rundkolben werden 2.63 g (6.0 mmol) des Dibromids **12**, 3.25 g (50 mmol) NaN_3 und 0.4 g (1.1 mmol) des PTC-Katalysators Hexadecyltrimethylammoniumbromid in 20 mL abs. Toluol für 6 h bei starkem Rühren unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Suspension filtriert, das Filtrat mit H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird



dann unter reduzierten Druck abgezogen. Abschließend wird das Produkt mit ein wenig Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 1.72 g (4.73 mmol; 78.8 %)

Smp.: 137- 140 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.14, 4.33 (je d, J= 8.3 Hz, CH_2N, 2 H); 7.05- 8.20 (m, 12 arom. H) ppm

^{13}C-NMR (CDCl3,100.62 MHz): δ = 32.44 (s, CH_2N, 2 C); 126.88, 127.04, 127.12, 128.03, 128.18, 129.44, (t, arom.C, 12 C); 129.94, 132.84, 133.55, 134.58 (q, arom. C, 8 C) ppm

MS (70 eV): m/z = 364 (7%) [M^+]; 363 (24 %) [M^+- H]; 266 (100%) [M^+- N_2- CH_2N_2]

IR (KBr): ν = 2093 cm^{-1} (N_3-Valenz.)

5.18. Darstellung von 1-Brom-2-(brommethyl) naphthalin 32[128]

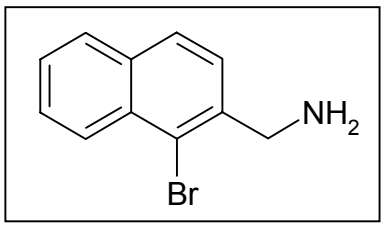
In 400 mL CCl_4 löst man 69.5 g (0.31 mol) 2-Methyl-1-Brom-naphthalin **9** und 0.82 g (5 mmol) des Radikalstarters AIBN. Zu dieser Lösung gibt man dann 60.7 g (0.34 mol) N-Brom-Succinimid. Man erhält dann eine Suspension, die so lange unter Rückfluß gekocht wird (6 h), bis das bei der Reaktion entstehende, spezifisch leichtere Succinimid an der Oberfläche schwimmt. Die heiße Suspension wird dann filtriert und das abfiltrierte Succinimid nochmals mit CCl_4 extrahiert. Die Filtrate werden dann vereinigt und unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingeengt. Der feste Rückstand wird anschließend aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 64.58 g (0.22 mol, 68.5 %)

Smp.: 106- 108 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.85 (s, CH_2, 2 H); 7.45- 7.85 (m, 5 arom.H); 8.3 (d, J= 8.3 Hz, arom.H, 1 H) ppm

5.19. Darstellung von 1-Brom-2-(aminomethyl)-naphthalin 34



In einem 250 mL-Kolben werden 10.7 g (35.5 mmol) 1-Brom-2-brommethylnaphthalin **32**, 50 mL DMF und 8.0 g (43 mmol) Kaliumphthalimid für 4 h bei einer Temperatur von 100 °C gerührt. Anschließend läßt man die Suspension auf RT abkühlen und gießt sie in 150 mL Wasser. Der weiße Feststoff wird abfiltriert, mit $CHCl_3$ aufgenommen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Danach wird das Produkt aus Chloroform umkristallisiert.

In 70 mL Methanol werden dann die 9.6 g (26.3 mmol; Ausbeute: 74 %) 1-Brom-2-(phthalimido)-naphthalin **33** gelöst und mit 1.75 mL (30.7 mmol) des 100 %-igen Hydrazin-Hydrates versetzt. Die Lösung wird dann für 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf RT gibt man 40 mL Wasser dazu, zieht das Methanol am Rotationsverdampfer ab, gibt dann zu der Suspension 40 mL konz. HCl und kocht die Lösung nochmals für 2 h unter Rückfluß. Daraufhin wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und das dann ausfallende Phthalhydrazid abfiltriert. Das Filtrat wird dann unter reduziertem Druck eingeengt, mit 70 mL Wasser aufgenommen und derart mit 2n NaOH versetzt, so daß das Produkt sich abscheidet. Das Produkt wird dann mit THF extrahiert und über

Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotations- verdampfer erhält man eine zähflüssige Substanz, die nach einigen Stunden fest wird.

Ausbeute (über 2 Stufen): 5.62 g (23.8 mmol; 67 %)

Smp.: 41- 43 °C

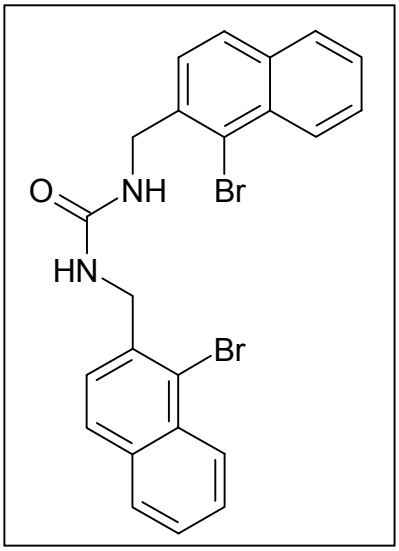
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz): δ = 1.9 (s, NH_2, 2 H); 4.4 (s, CH_2, 2 H); 7.75- 8.05 (m, 5 arom.H); 8.6 (d, 1 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 48.9 (s, CH_2, 1 C); 127.15, 127.63, 128.01, 128.37, 128.97, 128.99 (t, 6 arom.C); 124.09, 133.40, 136.62, 141.17 (q, 4 arom.C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 237, 235 (10 %)[M^+]; 156 (100 %)[M^+- Br]

5.20. Darstellung von 1,5-Bis(1-Brom-2-naphthyl)-2,4-diazapentan-3-on 35a

In einem 250 mL-Dreihalskolben wird eine Lösung aus 3.5 g (14.8 mmol) 2-Aminomethyl-1-brom-naphthalin **34** in 50 mL abs. $CHCl_3$ vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Anschließend tropft man eine Lösung aus 1.39 g (8.1 mmol) Carbonyldiimidazol und 50 mL abs. $CHCl_3$ dazu. Nach beendeter Zugabe läßt man die entstehende Suspension noch 2 h unter Rückfluß kochen.



Das Produkt fällt schon während der Zugabe von Carbonyldi-imidazol aus und braucht danach nur noch abfiltriert zu werden.

Das Filtrat wird dann am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit wenig $CHCl_3$ aufgenommen. Der nicht in Lösung gehende Harnstoff wird wiederum abfiltriert.

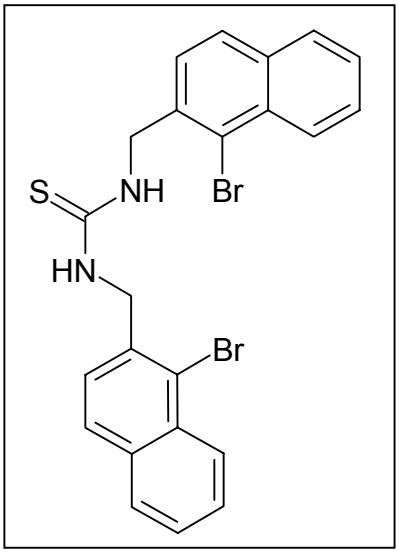
Ausbeute: 3.35 g (6.73 mmol; 91 %)

Smp.: 290- 293 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ = 4.61 (d, J= 8.0 Hz, CH_2, 4 H); 6.59 (t, J= 8.0 Hz, NH, 2 H); 7.50- 7.86 (m, 10 arom.H); 8.26 (d, J= 9.0 Hz, 2 arom.H) ppm

MS (70 eV): m/z = 497 (0.3 %) [M^+]; 417, 419 (72 %) [M^+ - Br]

5.21. Darstellung von 1,5-Bis(1-Brom-2-naphthyl)-2,4-diazapentan-3-thion 35b



Zu einer siedenden Lösung aus 1.6 g (6.8 mmol) 1-Brom-2-aminomethyl-naphthalin **34** und 25 mL abs.$CHCl_3$ gibt man tropfenweise eine Lösung aus 0.66 g (3.73 mmol) Thiocarbonyldiimid- azol und 25 mL abs. $CHCl_3$ und rührt die entstehende Suspension dann noch 2 h unter Rückfluß. Das Produkt, das schon während der Zugabe von Thio- carbonyldiimidazol ausfällt, wird dann abfiltriert. Das Filtrat wird bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit wenig $CHCl_3$ aufgenommen und der Thioharnstoff wiederum abfiltriert. Das Produkt muß anschließend nicht weiter aufgearbeitet werden.

Ausbeute: 1.55 g (3.02 mmol; 88.6 %)

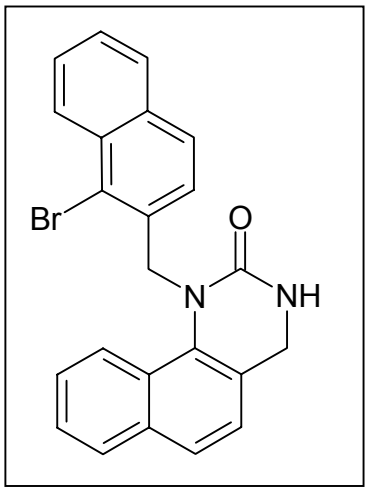
Smp.: 250- 256 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ = 4.9 (d, J= Hz, 4 H, CH_2); 7.5 (t, J= Hz, 2 H, NH); 7.6 (t, J= Hz, 2 arom.H); 7.7 (t, J= Hz, 2 arom.H); 7.95 (d, J= Hz, 4 arom.H); 8.25 (d, J= Hz, 2 arom.H) ppm

MS (70 eV): m/z = 433, 435 (10 %) [M^+ - Br]; 279 (14 %) [M^+ - $C_{11}H_9BrN$]; 219, 221 (100 %) [$C_{11}H_8Br$]

5.22. Versuche zur Darstellung der cyclischen Harnstoff-derivate

5.22.1. Ullmann-Kupplung



In 300 mL abs.Pyridin gibt man 1.6 g (3.2 mmol) vom acyclischen Harnstoff **35a** und 5 g frisch aktiviertes Kupfer-Pulver. Die Lösung wird dann 24 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Cu-Pulver abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit PE/EE (2:1) chromatographiert. Als Hauptprodukt wurde die Verbindung **1-[(1-Brom-2-naphthyl)-methyl]-naphtho-[1,2;b]-1,3-diazin-2-on 36** identifiziert.

Ausbeute: 330 mg (0.79 mmol; 24.7 %)

Smp.: 152- 156 °C

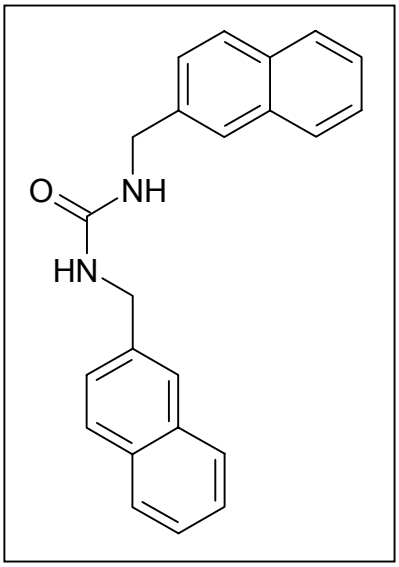
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.85 (d, J= 7.2 Hz, CH_2NH, 2 H); 5.03 (s, CH_2, 2 H); 5.35 (t, J= 7.2 Hz, NH, 1 H); 7.28- 7.80 (m,

10 arom.H); 8.30 (d, J= 8.0 Hz, 1 arom.H); 8.67 (d, J= 8.0 Hz, 1 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 46.09 (s, CH_2NH, 1 C); 59.86 (s, CH_2N, 1 C); 119.39, 123.48, 124.31, 124.54, 126.08, 126.48, 127.05, 127.50, 128.03, 128.59, 128.61, 129.32 (t, 12 arom.C); 121.18, 134.84, 136.55, 147.42 (q, 4 arom.C); 154.94 (q, N-C(O)-N, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z = 418, 416 (92 bzw. 94 %) [M^+]; 337 (89 %) [M^+- Br]; 182 (80 %) [M^+- Br- $C_{11}H_9N$]; 155 (100 %) [M^+- Br- $C_{12}H_8NO$]

5.22.2. Palladium-Katalyse



Zu 5 mL DMF, 2.5 mL Isopropanol und 0.1 mL H_2O gibt man 200 mg (0.4 mmol) Harnstoff **35a**, 100 mg $Pd(OAc)_2$, 150 mg Tetrabutylammoniumbromid und 150 mg K_2CO_3 und rührt die Suspension für 24 h bei 110-120 °C. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Lösung zu 10 mL Wasser gegeben. Das **1,5-Bis (2-naphthyl)-2,4-diazapentan-3-on 38** konnte dann abfiltriert werden.

Ausbeute: 100 mg (0.29 mmol; 72.5 %)

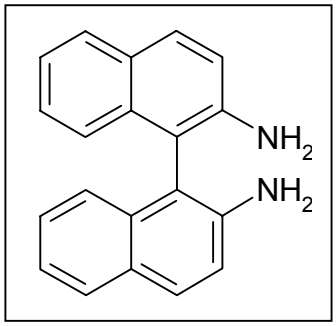
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 4.50 (d, J= 7.2 Hz, CH_2, 4 H); 6.72 (t, J= 7.2 Hz, NH, 2 H); 7.50- 7.93 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 43.5 (s, CH_2 , 2 C); 125.24, 125.85, 126.23, 126.47, 127.79, 127.88, 128.15 (t, 14 arom.H); 132.40,133.27,138.96 (q, 6 arom.C);158.57 (q, N-C(O)-N,1C) ppm

MS (70 eV): m/z = 342 (60 %) [M^++ 2H]; 201 (42 %) [M^+- $C_{11}H_8$]; 183 (44 %) [M^+- $C_{11}H_{11}N$]; 157 (100 %) [M^+- $C_{12}H_9NO$]; 141 (94 %) [M^+- $C_{12}H_{11}N_2O$]

6. Darstellung des Carbodiimids 67

6.1. Darstellung von (R,S)-2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl 68[88]



In einen Autoklaven gibt man 13.92 g (96.4 mmol) 2-Naphthol und 2.5 g (50 mmol, 3.1 mL) 80 %-iges Hydrazin-Hydrat. Das Substanzgemisch wird dann für 48 h auf 170 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die entstehende gummiartige Masse mit n-Hexan / EE (1:1) versetzt. Während die Nebenprodukte in Lösung gehen, bleibt das Diamin ungelöst und kann abfiltriert werden. Das Produkt wird dann mit n-Hexan/EE (1:1) gewaschen, im Vakuum getrocknet und unter Schutzgas aufbewahrt.

Ausbeute: 5.52 g (19.4 mmol; 40.3 %)

Smp.: 190- 192 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.65 (s, NH_2, 4 H); 7.11- 7.80 (m, 12 arom.H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 118.53, 122.72, 124.03, 126.93, 128.18, 129.64 (t, arom.C); 113.21, 128.74, 133.61, 141.93 (q, arom.C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 284 (100 %) [M^+]; 267 (25 %) [M^+ -NH_3]

6.2. Enantiomerentrennung von 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl 68[89]

In 4.8 mL Ethanol werden 3.91 g (16.9 mmol) (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure-Monohydrat gelöst. Die Lösung wird dann mit 2 mL Wasser versetzt. Zu dieser Lösung gibt man dann unter leichtem Rühren eine Lösung aus 4.79 g (16.9 mmol) Diamin **68** und 70 mL CH_2Cl_2. Die Lösung läßt man dann 24 h bei Raumtemperatur stehen. Währenddessen fällt das Diastereomer **71** aus, das dann abfiltriert und getrocknet wird.

Ausbeute: 3.32 g (6.4 mmol; 75.7 %)

Smp.: 241- 248 °C

6.3. Freisetzung des aufgelösten Enantiomers [89]

In einen 1L-Kolben gibt man 8.48 g (16.4 mmol) des Diastereomers **71**, 400 mL Diethylether, 125 mL 1M NaOH und rührt bei Raumtemperatur bis sich das Diastereomer aufgelöst hat. Dann trennt man die organische Phase von der wäßrigen Phase ab. Die wäßrige Phase wird dann zweimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt.

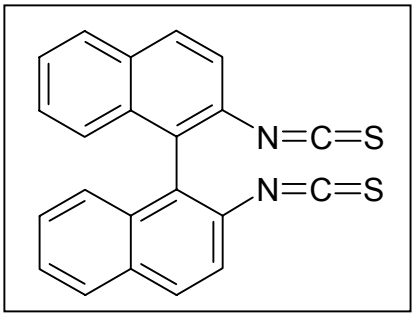
Ausbeute: 4.13 g (14.5 mmol; 88.4 %)

Smp.: 245- 248 °C

$[\alpha]_D^{25}$ = + 148.3 ° (c = 1.497, Pyridin);

Lit.[89] $[\alpha]_D^{20}$ = + 149.5 ° (c = 1.482, Pyridin)

6.4. Darstellung von (R,S)-2,2'-diisothiocyanat-1,1'-binaphthyl 74[90]



Zu einer Lösung aus 250 mg (0.9 mmol) racemischen 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **68**, 0.5 g (4 mmol; 0.7 mL) NEt_3 und 10 mL abs.THF gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von 20 min. eine Lösung aus 0.5 g (2.1 mmol; 0.33 mL) frisch destilliertem Thiophosgen und 5 mL abs.THF tropfenweise zu. Die entstehende orangefarbene Lösung läßt man dann für 5 h bei RT rühren. Anschließend wird das Triethylamin-hydrochlorid abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Lösungsmittel wird dann unter reduziertem Druck abgezogen und das Rohprodukt mit PE/EE (10:1) chromatografiert.

Ausbeute: 270 mg (0.73 mmol; 81 %)

Smp.: 143- 146 °C

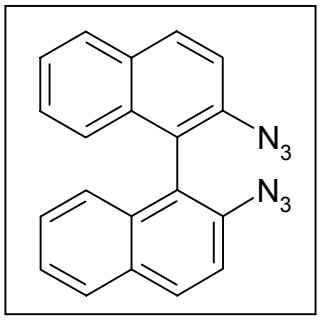
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.14 (d, J= 8.8 Hz, 2 H); 7.35 (m, 2 H); 7.48 (d, J= 8.2 Hz); 7.52 (m, 2 H); 7.93 (d, J= 8.2 Hz, 2 H); 8.00 (d, J= 8.8 Hz, 2 H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 123.75, 125.96, 127.28, 128.26, 128.93, 131.01 (t, 12 arom.C); 130.10, 130.76, 132.49, 133.29 (q, 8 arom.C); 138.78 (q, N=C=S, 2 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 368 (100 %) [M^+]

IR (KBr): ν = 2032 (N=C=S) cm^{-1}

6.5. Darstellung von (R,S)-2,2'-Diazido-1,1'-binaphthyl 75



Eine Lösung aus 1.24 g (4.2 mmol) 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **68** und 30 mL 2 N HCl wird auf 0°C abgekühlt und dann tropfenweise mit einer Lösung aus 0.87 g (12.6 mmol) $NaNO_2$ in 10 mL Wasser versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung noch 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung aus 1.1 g (16.8 mmol) NaN_3 und 6 mL Wasser tropfenweise dazu. Das Eisbad wird dann entfernt, und man läßt die Lösung 12 h bei RT rühren. Währenddessen fällt das Produkt aus. Es wird dann abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

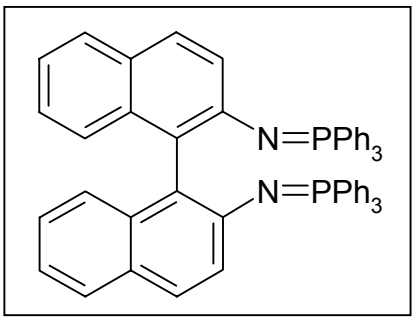
Ausbeute: 1.35 g (4.0 mmol; 95.2 %)

Smp.: 150- 152 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.05 (d, J= 8.8 Hz, 2 H); 7.30 (m, 2 H); 7.44 (m, 2 H); 7.50 (d, J= 8.0 Hz, 2 H); 7.92 (d, J= 8.0 Hz, 2 H); 8.04 (d, J= 8.0 Hz, 2 H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 117.24, 125.45, 125.56, 127.45, 128.33, 130.45 (t, 12 arom.C); 122.97, 130.92, 133.46, 136.04 (q, 8 arom.C) ppm

6.6. Darstellung von (R,S)-2,2'-Bis(iminotriphenylphosphoran-1,1'-binaphthyl 77[92]



a) Zu einer Lösung aus 1.35 g (4.0 mmol) Diazid **75** und 15 mL abs.THF gibt man portionsweise 2.36 g (9.0 mmol) Triphenylphosphin und läßt für 12 h bei RT rühren. Nach ca. 1 h wird die Lösung trübe und das Produkt beginnt sich abzuscheiden. Nach 12 h Reaktionszeit wird das Produkt abfiltriert und mit THF gewaschen.

Ausbeute: 3.2 g (3.98 mmol; 99.5 %)

b) Eine Lösung aus 20 mL abs.Benzol und 4.20 g (9.96 mmol) Triphenylphosphindibromid wird auf 0°C abgekühlt und mit 1.4 mL (10 mmol) NEt_3 versetzt. Anschließend gibt man in kleinen Portionen 1.18 g (4.16 mmol) rac. 2,2'-Diamino-1,1'-binaphthyl **68** dazu und läßt dann noch 2 h bei 0 °C rühren. Danach wird das ausgefallene Aminophosphoniumbromid **76** abfiltriert, erst mit Et_2O und dann mit Wasser gewaschen (Ausbeute: 1.17 g; 1.21 mmol; 29 %).

Eine Suspension aus 1.17 g (1.21 mmol) Aminophosphoniumbromid **76**, 170 mg (3.0 mmol) KOH und 25 mL Et_2O wird dann für 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Suspension filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Das Iminophosphoran **77** wird dann aus Cyclohexan umkristallisiert.

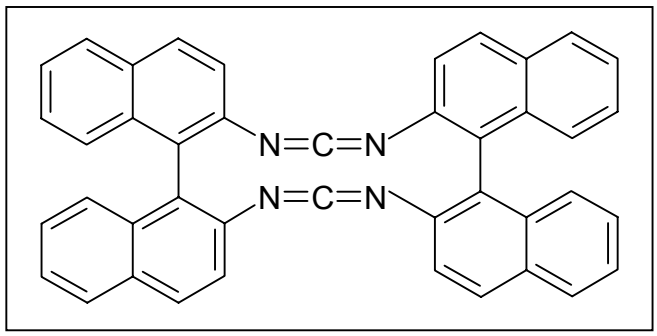
Ausbeute:600 mg (0.75 mmol; 62 % bzw. über beide Stufen:18 %)

Smp.: 267- 273 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 6.92- 7.70 (m, 42 arom.H) ppm

FAB-MS: m/z (%) = 805 (100 %) [M^+ +1]; 545 (32 %) [M^+-$C_{18}H_{13}P$]; 279 (40 %) [H_2N-P(H)Ph_3^+]

6.7. Darstellung von 2^I,1^I:4,5; 1^{II},2^{II}:6,7; 2^{III},1^{III}:11,12;1^{IV}, 2^{IV}: 13,14-tetranaphtho-1,3,8,10-tetraaza-cyclotetradec-1,2,4, 6,8,9,11,13-octaen (Biscarbodiimid) 67



Die Cyclisierungsreaktion wird mit Hilfe einer Verdünnungsapparatur, bestehend aus einem 250 mL Dreihalskolben und jeweils 2 Vorverdünnern, Rückflußkühler sowie Tropftrichter, durchgeführt. In den Dreihalskolben werden 70 mL abs.Benzol vorgelegt.
In den einen Tropftrichter wird dann eine Lösung aus 250 mg (0.67 mmol) Diisothiocyanat **74** und 40 mL abs.Benzol gegeben und in den anderen eine Lösung aus 540 mg (0.67 mmol) Bis(iminophosphoran) **77** und der selben Menge abs.Benzol (da sich das Iminophosphoran in Benzol nicht gut löst, muß die Lösung gegebenenfalls vorsichtig mit dem Heißluftfön erwärmt werden). Das vorgelegte Lösemittel wird dann zum Sieden erhitzt. Sobald sich in beiden „Ästen“ der Verdünnungsapparatur ein gleichmäßiger

Rückfluß eingestellt hat, läßt man beide Komponenten der Reaktion langsam und im gleichen Maße in den jeweiligen Vorverdünner tropfen. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung noch 24 h unter Rückfluß gekocht und dann auf RT abgekühlt. Die Lösung wird dann unter reduziertem Druck bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit PE 50/70 /EE (10:1) chromatografiert.

Ausbeute: 130 mg (0.22 mmol; 32.8 %)

Smp.: 151- 156 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.15 (d, J= 9.0 Hz, 4 arom.H); 7.36 (dd, J= 8.0 Hz, 4 arom.H); 7.49 (d, J= 9.0 Hz, 4 arom.H); 7.53 (dd, J= 8.0 Hz, 4 arom.H); 7.96 (d, J= 9.0 Hz, 4 arom.H); 8.02 (d, J= 9.0 Hz, 4 arom.H) ppm

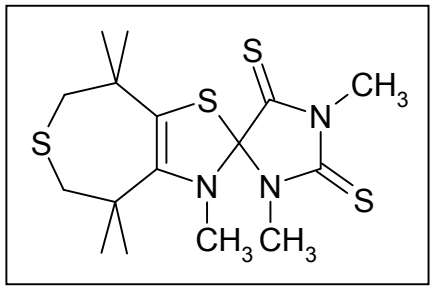
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 123.34, 125.53, 126.86, 127.85, 128.52, 130.59 (t, 24 arom.C); 131.34, 132.08, 132.89, 133.12 (q, 16 arom.C); 136.28 (q, N=C=N, 4 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 585 (30 %) [M^+ +1]; 294 (56 %) [M^+ - $C_{21}H_8N_2$]

IR (KBr): ν = 2143, 2107 (-N=C=N-) cm^{-1}

7. [3+2]- Cycloaddition von Isothiocyanaten und Thiacycloheptin 85

7.1. Darstellung von 3,5,5,9,9,1',3'-Heptamethyl-spiro(bicyclo-[5.3.0]-3-aza-1,7-dithia-4(10)decenyl)-2,4'-imidazolidin-2',5'-dithion 87



Ein Substanzgemisch aus 270 mg (1.6 mmol) Thiaacetylen **85** und 700 mg (9.6 mmol) Methylisothiocyanat wird in einem Autoklaven (Büchi „Tiny-Clave") für 3.5 h auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT nimmt man das „rote Öl" mit wenig n-Hexan auf und chromatografiert an Kieselgel mit PE 50/70 und EE im Verhältnis 15:1.

Ausbeute: 370 mg (0.96 mmol; 59.6 %)

Smp.: 100- 105°C

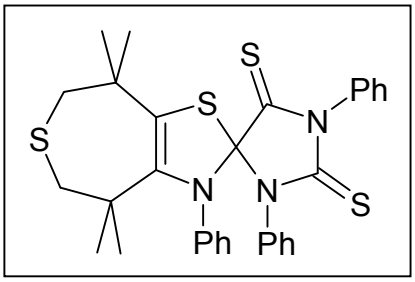
^{1}H-NMR (C_6D_6, 400 MHz): δ = 1.01, 1.11, 1.12, 1.20 (je s, 3 H, CH_3); 2.24, 2.50 (je d, J= 16 Hz, 2 H, S-CH_2); 2.32, 2.55 (je d, J=16.0 Hz, 2 H, S-CH_2); 2.36, 3.08, 3.40 (je s, 3 H, N-CH_3) ppm

^{13}C-NMR (C_6D_6, 100.62 MHz): δ = 27.95, 30.12, 30.43, 31.22 (je p, C_qCH_3, 1 C); 30.55, 33.33, 35.50 (je p, N-CH_3, 1 C); 40.36, 40.54 (q,C_qCH_3, 1 C); 45.44, 48.82 (s, S-CH_2, 1 C); 101.33 (q, Cspiro, 1 C); 115.51 (q, C=C-S, 1 C); 137.28 (q, C=C-N, 1 C); 177.32 (q, N-C(S)-N, 1 C); 197.63 (q, C-C(S)-N, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 387 (100 %) [M^+]; 372 (12 %) [M^+ - CH_3]; 285 (18 %) [M^+- $C_3H_6N_2S$]

Elementaranalyse:	C	H	N	S
berechnet [%]	49.55	6.50	10.88	33.07
gefunden [%]	49.53	6.57	10.59	32.90

7.2. Darstellung von 5,5,9,9-Tetramethyl-3,1',3'-triphenyl-spiro(bicyclo[5.3.0]-3-aza-1,7-dithia-4(10)decenyl)-2,4'-imidazolidin-2', 5'-dithion 93



In einen Autoklaven (Büchi „Tiny Clave") gibt man 530 mg (3.15 mmol) Thiaacetylen **85** und 2.57 g (19 mmol) Phenylisothiocyanat. Dieses Gemisch wird dann für 3.5 h auf 120°C erhitzt. Nachdem sich der Ansatz auf RT abgekühlt hat, wird die hellrote Lösung mit n-Hexan aufgenommen und mit PE 50/70 /EE (15:1) chromatografiert.

Ausbeute: 310 mg (0.54 mmol; 17.1 %)

Smp.: 180- 185°C

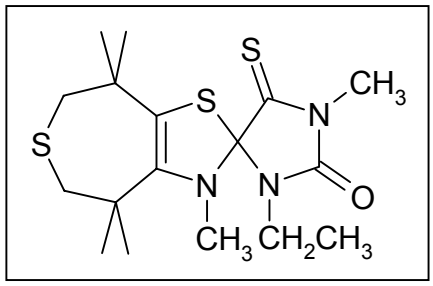
^{1}H-NMR (THF-d8, 400 MHz): δ = 0.72, 1.20, 1.32, 1.36 (je s, 3 H, CH_3); 1.80, 2.25 (je d, J= 16.0 Hz, 2 H, S-CH_2); 2.28, 3.12 (je d, J= 16.0 Hz, 2 H, S-CH_2); 7.12- 7.86 (m, 15 H, arom.H) ppm

^{13}C-NMR (THF-d8, 100.62 MHz): δ = 24.87, 26.89, 29.52, 30.31 (je p, Cq-CH_3, 1 C); 37.77, 38.47 (q, Cq-CH_3, 1 C); 39.42, 42.90 (je s, S-CH_2,1 C); 100.49 (q, Cspiro, 1 C); 125.82 (q, C=C-S, 1 C); 134.01 (q, C=C-N, 1 C); 123.19, 125.07, 126.09, 126.30, 127.10, 127.43, 127.46, 128.74, 129.36 (je t, arom.C); 135.31, 135.71,

142.87 (je q, arom.C); 176.40 (q, N-C(S)-N, 1 C); 192.00 (q, C-C(S)-C, 1 C) ppm

FAB-MS : m/z (%) = 574.3 (25 %) [M^+]; 329 (90 %) [M^+-$C_{15}H_{10}N_3$]; 439 (55 %) [M^+-Ph-N=C=S]; 169 (100 %) [M^+- 3* Ph-N=C=S]

7.3. Darstellung von 3'-Ethyl-3,5,5,9,9,1'-hexamethyl-spiro(bicyclo[5.3.0]-3-aza-1,7-dithia-4(10)-decenyl)-2,4'-imidazolidin-2'-on-5'-thion 128



Ein Substanzgemisch aus 0.5 g (2.98 mmol) Thiacycloheptin **85**, 0.44 g (6.0 mmol) Methylisothiocyanat und 0.86 g (12.0 mmol) Ethylisocyanat wird in einem Autoklaven (Büchi „Tiny-Clave") für 3.5 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die rote Lösung mit wenig n-Hexan aufgenommen und mit PE 50/70 / EE (15:1) an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 180 mg (0.47 mmol; 15.8 %)

Smp.: 142- 145 °C

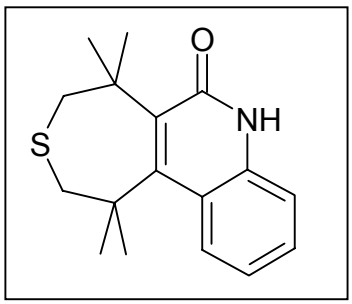
^{1}H-NMR (C_6D_6, 400 MHz): δ = 1.05, 1.20, 1.23, 1.26 (je s, Cq-CH_3, 3 H); 1.22 (t, J= 8 Hz, $NCH_2C\underline{H}_3$, 3 H); 2.38, 2.94 (je s, N-CH_3, 3 H); 2.32 ,2.52 (je d, J= 15 Hz, S-CH_2, 1H); 2.44, 2.55 (je d, J= 15 Hz, S-CH_2, 1 H); 3.36 (q, J= 8 Hz, $NC\underline{H}_2CH_3$, 2 H) ppm

^{13}C-NMR (C_6D_6, 100.62 MHz): δ = 14.19 (p, $NCH_2\underline{C}H_3$, 1 C); 27.95, 28.26, 28.98, 30.15 (je p, Cq-CH_3, 1 C); 31.37, 35.16 (je p, N-CH_3, 1 C); 36.54 (s, N-$\underline{C}H_2CH_3$, 1 C); 40.90, 40.59 (je q, $\underline{C}$-CH_3,

1 C); 45.59, 48.91 (je s, S-CH_2 , 1 C); 98.15 (q,Cspiro, 1 C); 115.45 (q, C=C-S, 1 C); 137.95 (q, C=C-N, 1 C); 152.85 (q, N-C(O)-N, 1 C); 200.15 (q, C-C(O)-N, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 385 (100 %) [M^+]; 370 (20 %) [M^+ - CH_3]

7.4. Darstellung von 3,3,6,6-Tetramethylthiepin-[4,5-c]-2-chinolon 131



In einem Autoklaven (Büchi "Tiny-Clave") werden 250 mg (1.49 mmol) Thiacycloheptin **85**, 220 mg (2.98 mmol) Methylisothiocyanat und 710 mg (5.96 mmol) Phenylisocyanat für 3.5 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen zeigt sich, daß ein weißes Feststoffgemisch ausfällt. Dieses wird abfiltriert und mit n-Hexan gewaschen. Das Feststoffgemisch wird dann an Kieselgel mit EE / PE (1:2) chromatografiert.

Neben dem Produkt erhält man den Diphenylharnstoff (Ausbeute: 380 mg; 1.8 mmol).

Ausbeute: 340 mg (1.18 mmol; 79.2 %)

Smp.: 285- 292 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.42, 1.53, 2.03, 2.15 (je s, CH_3, 3 H); 2.23, 2.28 (je d, J= 16.0 Hz, S-CH_2, 2 H); 3.11, 3.31 (je d, J= 13.34 Hz, S-CH_2, 2 H); 7.15, 7.39 (je t, J= 8.0 Hz, arom.H, 1 H); 7.30, 8.14 (je d, J= 8.0 Hz, arom.H, 1 H); 12.0 (s, NH, 1 H) ppm

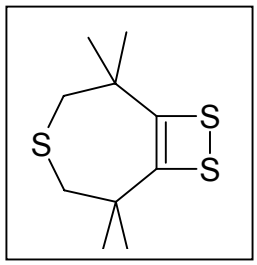
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 24.30, 25.14, 33.83, 37.08 (je p, CH_3); 41.15, 43.07 (je s, S-CH_2); 43.03, 43.19 (je q, C_q-CH_3);

116.00, 120.91, 126.99, 128.09 (je t, arom.C) ; 122.06, 135.68 (je q, C_{olefin}), 138.57, 156.01 (je q, arom.C); 164.08 (q, C(O)NH) ppm

FAB-MS: m/z (%) = 288 (100%) [M^++1]; 231 (55 %) [M^+- Isobuten]

IR (KBr): ν = 1681 (Amidbande) cm^{-1}

7.5. Umsetzung des Acetylens 85 mit Methylisothiocyanat und Schwefel im Verhältnis 1:1:1



Zu 400 mg (2.4 mmol) Thiacycloheptin **85** und 180 mg (2.4 mmol) Methylisothiocyanat gibt man 80 mg (2.4 mmol) Schwefel und erhitzt dieses Gemisch im Autoklaven für 3.5 h auf 120 °C. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Rohprodukt mit PE 50/70 aufgenommen. Dabei fällt ein gelblicher Feststoff an, der dann abfiltriert und als **3,3,6,6-Tetramethyl-1-thiacycloheptenyl[4,5-c]dithiet 114** identifiziert wird.

Ausbeute: 450 mg (1.94 mmol; 80.8 %)

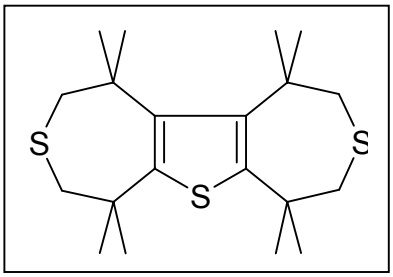
Smp.: 96- 98 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.20 (s, 4 * Cq-CH_3, 12 H); 2.6 (s, 2 * S-CH_2, 4 H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 28.17 (p, Cq-CH_3, 4 C); 44.48 (q, Cq-CH_3, 2 C); 46.35 (s, S-CH_2, 2 C); 139.45 (q, C_{olefin}, 2 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 232 (100 %) [M^+]; 217 (18 %) [M^+ - CH_3]; 167 (58 %) [M^+ - 2*S- H]

7.6. Umsetzung des Acetylens 85 mit Methylisothiocyanat und Schwefel im Verhältnis 1:10:1



Ein Substanzgemisch aus 320 mg (1.9 mmol) Thiacycloheptin **85**, 80 mg (2.4 mmol) Schwefel und 1.6 g (21.9 mmol) Methylisothiocyanat wird in einem Autoklaven für 3.5 h auf 120 °C erhitzt. Nachdem der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Rückstand mit PE 50/70 versetzt. Ein 2-Stoff-Gemisch fällt hierbei als Feststoff an. Das Feststoffgemisch wird abfiltriert und mit PE 50/70 / EE (5:1) chromatografiert. Es handelt sich dabei um **3', 3', 6',6'-Tetramethyl-1'-thiacyclohepteno[4,5-c]dithiet 114** und **Bis (3,3,6,6-tetramethyl-1-thiacyclohepteno)[4,5-b]-thiophen 115**

Ausbeute (Dithiet): 220 mg (0.95 mmol; 50 %)

Schmelzpunkt und spektroskopische Daten: s.o.

Ausbeute (Thiophen): 120 mg (0.33 mmol; 34 %)

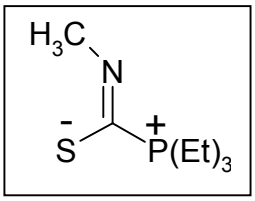
Smp.: 178- 182 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.48, 1.55 (je s, 2 * Cq-CH_3, 6 H); 2.60, 2.75 (je s, S-CH_2, 2 H) ppm

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ = 31.59 (s, S-CH_2, 2 C); 40.28, 47.29 (je p, Cq-$\underline{C}H_3$, 2 C); 41.30, 42.32 (je q, $\underline{C}$q-CH_3, 1 C); 143.92, 144.96 (je q, C_{olefin}, 1 C) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 368 (8 %) [M^+]; 312 (100 %) [M^+ - Isobuten]

7.7. Darstellung des Addukts 119 aus Triethylphosphin und Methylisothiocyanat[111]



Ein Gemisch aus 10.0 g (84.7 mmol) Triethylphosphin und 6.2 g (84.9 mmol) Methylisothiocyanat in 250 mL Diethylether werden für 3 h bei RT gerührt. Der weiße Feststoff **119** fällt währenddessen aus und kann dann abfiltriert werden. Anschließend wird das Addukt aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 5.8 g (30.3 mmol; 35.8 %)

Smp.: 79- 81 °C (Lit.: 79.5- 80 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.19 (t, $^3J_{(H,H)}$ = 7.6 Hz, $^2J_{(P,H)}$ = 17.28 Hz, P-$CH_2C\underline{H}_3$, 9 H); 2.22 (q, $^3J_{(H,H)}$ = 7.6 Hz, $^2J_{(H,H)}$ = 12.71 Hz, P-$C\underline{H}_2CH_3$, 6 H); 3.30 (s, N-CH_3, 3 H) ppm

7.8. Versuch einer Cycloaddition zwischen dem Acetylen 85 und dem Addukt 119

Eine Lösung aus 0.88 g (5.25 mmol) des Acetylens **85**, 1.0 g (5.25 mmol) des Adduktes **119** und 0.56 g (5.25 mmol) Benzaldehyd in 30 mL abs. CH_2Cl_2 wird für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Es konnte dabei keine Umsetzung beobachtet werden. Auch das Erhitzen der Lösung unter Rückfluß bewirkte keine Reaktion, so daß 0.7 g (4.17 mmol; 80 %) des Acetylens **85** zurückgewonnen werden konnte.

Gefahrstoffanhang

1. Aspekte des Arbeits- und Umweltschutzes

Der Chemiker wird in seinem weiten Tätigkeitsfeld mit einer Fülle von Gesetzen und Verordnungen konfrontiert, die dem Schutze von Mensch und Umwelt dienen. Beispielhaft seien das Abfallgesetz, das Lebensmittelgesetz, das Bundesemissionsschutzgesetz oder das Wasserhaushaltsschutzgesetz genannt. Letzteres legt eindeutig fest, daß solche Stoffe als wassergefährdend einzustufen sind, die nachhaltig die physikalische, biologische oder chemische Beschaffenheit des Wassers verändern. Für den Chemiker ergibt sich somit die Verpflichtung, eine gewisse Sachkenntnis zu erlangen, die sich auf die allgemeine Kenntnis über die wesentlichen Eigenschaften der gefährlichen Stoffe oder Zubereitungen nach § 3 Abs. 1 Satz 1 der Chemikalienverbotsverordnung (*ChemVerbotsV*), über die mit ihrer Verwendung verbundenen Gefahren und auf die Kenntnis der einschlägigen Vorschriften bezieht, wie dies nach *§ 5 der Chem VerbotsV* definiert ist. Darüberhinaus leitet sich aus der Tätigkeit des Chemikers die Verantwortung ab, Gefahren beim Umgang mit Chemikalien zu minimieren.

Die unmittelbarsten Reglementierungen erfährt der Chemiker sicherlich durch das Chemikaliengesetz (*ChemG*) und die daraus hervorgehende Gefahrstoffverordnung (*GefStoffV*). Das ChemG, dessen Zweck es ist, Mensch und Umwelt vor schädlichen Einwirkungen gefährlicher Stoffe und Zubereitungen zu schützen, insbesondere sie erkennbar zu machen, sie abzuwenden und ihrem

Entstehen vorzubeugen, definiert in § 19 (2) den Begriff Gefahrstoff wie folgt:

1. Gefährliche Stoffe, Zubereitungen oder Erzeugnisse nach § 3a sowie Stoffe und Zubereitungen, die sonstige chronisch schädigende Eigenschaften besitzen
2. Explosionsgefährliche Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse
3. Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die explosionsgefährliche Stoffe freisetzen können
4. Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die erfahrungsgemäß Krankheitserreger übertragen können

Die *GefStoffV* hat den Zweck, durch Regelungen über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von gefährlichen Stoffen, Zubereitungen und bestimmten Erzeugnissen sowie über den Umgang mit Gefahrstoffen den Menschen vor arbeitsbedingten und sonstigen Gesundheitsgefahren und die Umwelt vor stoffbedingten Schädigungen zu schützen, insbesondere sie erkennbar zu machen, sie abzuwenden und ihrer Entstehung vorzubeugen, soweit nicht in anderen Rechtsvorschriften andere Regelungen getroffen sind. Umgang bedeutet nach *§ 3 der GefStoffV* das Herstellen einschließlich Gewinnen oder das Verwenden im Sinne des *§ 3 (10) des ChemG*, welches Gebrauchen, Verbrauchen, Lagern, Be- und Verarbeiten, Abfüllen, Umfüllen, Mischen, Entfernen, Vernichten und innerbetriebliches Fördern bedeuten kann. Für das Arbeiten in chemischen Laboratorien ist die Kenntnis der *GefStoffV* unerläßlich. Hier werden konkrete Angaben zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung beim Inverkehrbringen von Gefahrstoffen gemacht, allgemeine Umgangsvorschriften für Gefahrstoffe

etabliert, Verbote und Beschäftigungsbeschränkungen ausgesprochen sowie Zusatzvorschriften für den Umgang mit krebserzeugenden Stoffen gegeben. So sei erwähnt, daß nach § 10 die Verpackung von gefährlichen Stoffen so beschaffen sein muß, daß eine Verwechslung mit Lebensmitteln ausgeschlossen ist. Nach § 14 muß bei Erstlieferung einer Chemikalie unentgeltlich und unaufgefordert dem Abnehmer ein Sicherheitsdatenblatt mitgeliefert werden, welches eine Vielzahl von Daten, so z.B. auch Erste-Hilfe-Maßnahmen, Angaben zur Ökologie und Toxikologie sowie Entsorgungshinweise, enthalten muß.

Darüber hinaus legt die *GefStoffV* in § 20 fest, daß in chemischen Laboratorien Betriebsanweisungen vorhanden sein müssen, die auf sämtliche Gefahren des betreffenden Stoffes hinweisen müssen. Auch hier muß auf Schutzmaßnahmen, Verhalten im Gefahrfall, Erste-Hilfe-Maßnahmen und sachgerechte Entsorgung hingewiesen werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß in Forschungslabors häufig mit neuen oder zumindest noch nicht vollständig geprüften Stoffen umgegangen wird. Hier ergibt sich die Verpflichtung, anhand aller zur Verfügung stehenden Daten und der eigenen Erfahrung, das Risikopotential abzuschätzen und darzulegen. Ergänzend existieren auch nach *§ 17 der GefStoffV* Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS), wodurch teilweise die geltenden Regeln und Erkenntnisse inhaltlich näher bestimmt werden. Allgemein dienen die TRGS dazu, Gefahrstoffe unter sicherheitstechnischen, arbeitsmedizinischen, hygienischen sowie arbeitswissenschaftlichen Aspekten eindeutig zu definieren und dadurch ein Maximum an Sicherheit zu gewährleisten.

Darüberhinaus existieren zahlreiche weitere Regelungen außerhalb des *ChemG*, wie z.B. das internationale Verkehrsrecht bzw. Transportkennzeichnung, die Verordnung über brennbare Flüssigkeiten (*VbF*) sowie das stetig an Bedeutung gewinnende Gentechnikrecht.

2. Entsorgungshinweise

Zu einem verantwortungsvollen Arbeiten mit Chemikalien jeglicher Art gehört insbesondere die sachgerechte Entsorgung, welche in der Bundesrepublik Deutschland durch das 1986 erneuerte Gesetz über die Vermeidung und Entsorgung von Abfällen (*AbfG*) reglementiert ist. Danach soll sich die Entsorgung nicht nur auf die Sammlung und regelrechte Umwandlung gefährlicher Stoffe in weniger gefährliche Substanzen beschränken, sondern es soll, soweit wie möglich, durch die Wahl geeigneter Verfahren die bereits im Labor entstehende Abfallmenge auf ein Minimum reduziert werden. Dabei sind verschiedene Maßnahmen möglich, wie z.B. die Durchführung entsprechend klein dimensionierter Forschungsansätze, die Wiedergewinnung bestimmter Lösungsmittel und der Ersatz sehr gefährlicher Stoffe durch weniger gefährliche.

Die getrennte Sammlung von halogenierten und nicht halogenierten Lösungsmitteln erfolgte in lösungsmittelbeständigen, bruchsicheren Polyethylen-Kanistern mit einem maximalen Fassungsvolumen von 5 Litern. Feststoffe wurden in gesonderte Sammelbehälter gegeben. Mit Chemikalien kontaminierte Papierfilter, Eppendorf-Spritzen

etc. wurden dem Sammelbehälter für kontaminierte Betriebsmittel zugeführt.

3. Liste der gefährlichen Stoffe

Stoffbezeichnung	GefSymb	R-Sätze	S-Sätze
Benzen	F,T Carc.Cat.1	45-11-E22-36/ 37/38	53-45
Brom	T+,C	26-35	7/9-26-45
N-Bromsuccinimid	Xn	22-36/37/38	26-36
Carbonyldiimidazol	Xn	34-20/21/22	26-27-36/37/ 39-41
Chloroform	Xn	22-38-40-48/ 20/ 22	36/37
Dibenzoylperoxid	E,Xi	2-7-36-43	3/7-14-36/37/39
Dichlormethan	Xn Carc.Cat.3	40	23.2-24/25 36/37
Dimethylsulfat	T+ Carc.Cat.2	45-25-26-34	53-45
Di-t.-butyldicarbonat	T+	10-26-36/38-43	28.1-36/37/39
Ethylisocyanat	T, F	11-23/24/25-36/ 37/38	16-26-28-36/37/ 39-38-45
Hexamethylphosphor-säuretriamid	T	45-46	53-45

Stoffbezeichnung	GefSymb	R-Sätze	S-Sätze
Hydrazin	T Carc.Cat.2	45-10-23/24/25- 34-43	53-45
Kaliumcyanid	T+	26/27/28-32	1/2-7-28-29-45
Methanol	F,T	11-23/25	2-7-16-24-25
Methylisothiocyanat	T	23/25-34-42-43	22-36/37-38-45
2-Methylnaphthalin	Xn	22-36/37/38	26-36
Natriumazid	T+	28-32	28-45
Phenylisothiocyanat	T	25-36/37/38- 42/43	26-36/37/39-45
Pyridin	F,Xn	11-20/21/22	26-28
Thiocarbonyldiimid- azol			22-24/25
Thiophosgen	T	22-23-36/38	7-9-36/37-45
Tetrachlorkohlenstoff	T,N Carc.Cat.3	23/24/25-40- 48/23-59	2-23-36/37-45- 59-61
Tetrahydrofuran	F,Xi	11-19-36/37	16-29-33
Toluol	F,Xn	11-20	16-25-29-33

Gefahrkennzeichnung der verwendeten gefährlichen Stoffe. Bezeichnung der Gefahrensymbole (GefSymb): E= explosionsgefährlich, O= brandfördernd, F= leichtentzündlich, F^+= hochentzündlich, T= giftig, T^+= sehr giftig, C= ätzend, X_n = gesundheitsschädlich, X_i = reizend, N= umweltgefährlich. R-Sätze sind Gefahrenhinweise, S-Sätze sind Sicherheitsratschläge.

Gefahrstoffe werden nach der jeweils gültigen Fassung des Chemikaliengesetzes und der Gefahrstoffverordnung der Bundesrepublik Deutschland gekennzeichnet. Die vorangegangene Tabelle zeigt die Gefahrkennzeichnung gefährlicher Stoffe, die in dieser Arbeit verwendet wurden sowie entsprechende Gefahrenhinweise (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze). Darüberhinaus gelten für Stoffe, die den drei Gefährlichkeitsmerkmalen „krebserzeugend“, „erbgutverändernd“ und „fortpflanzungsgefährdend“ zugeordnet sind, nach der Gefahrstoffverordnung folgende Kriterien.

	Cat.1	Cat.2	Cat.3
Carc.	Bekanntermaßen beim Menschen krebserzeugend	Für den Menschen als krebserzeugend anzusehen	Geben beim Menschen Anlaß zur Besorgnis
Muta.	Bekanntermaßen beim Menschen erbgutverändernd	Für den Menschen als erbgutverändernd anzusehen	Geben beim Menschen Anlaß zur Besorgnis
Repr.	Beim Menschen Beeinträchtigung Fruchtbarkeit u. der Frucht	Sollte beim Menschen als beeinträchtigend für die Fruchtbarkeit und als entwicklungsschädigend angesehen werden	Geben beim Menschen Anlaß zur Besorgnis

Bei der Verwendung von Ethern ist außerdem auf die Bildung explosiver Peroxide zu achten; diese Lösungsmittel dürfen also niemals bis zur Trockne destilliert werden.

III. Literaturverzeichnis

[1] J.C. Sheehan, G.P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-8

[2] W. Neumann, P. Fischer, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 801-6

[3] Y. Yamamoto, K. Kinoshita, K. Tamura, T. Yamanaka, Bull. *Chem. Soc. Jpn*. **1958**, *31*, 501-2

[4] R. P. Johnson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1111-24

[5] a) H. Irngartinger, H.-U. Jäger, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1978**, *34*, 3262-5

b) A.T. Vincent, P. J. Wheatley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1972**, 687-90

c) A.T. Vincent, P. J. Wheatley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1972**, 1567-71

[6] L. Leiserowitz, F. Nader, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 150-1

[7] H.Beyer,W. Walter, *Lehrbuch d. organ. Chemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart Leipzig, *23.Auflage*, **1998**, 126-8

[8] H.Beyer,W.Walter, *Lehrbuch d. organ. Chemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart Leipzig, *23. Auflage*, **1998**, 665-6

[9] L. J. Roll, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 2494-8

[10] R. Rossi, P. Diversi, *Synthesis* **1973**, 25-36

[11] J.-M. Lehn, B. Munsch, *Theor. Chim. Act.* **1968**, *12*, 91-3

[12] F. A. L. Anet, J. C. Jochims, C. H. Bradley, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2557-8

[13] P. Molina, M. Alajarin, P. Sanchez-Andrada, J. S. Carrió, M. Martinez-Ripoll, J. E.Anderson, M. L. Jimeno, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4289-99

[14] D. Kost, E. H. Carlson, M. Raban, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1971**, 656-7

[15] R. Damrauer, T.E. Rutledge, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3330-3

[16] J.Firl, K.Schink, W. Kosbahn, *Chemistry Lett*. **1981**, 527-30

[17] M.S.Gordon, H.Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2471-6

[18] H. Behringer, H. Meier, *Liebigs Ann. Chem*. **1957**, *607*, 67-91

[19] R. Richter, B. Tucker, H. Ulrich, *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 1694-1700

[20] R. Damrauer, D.Soucy, P. Winkler, S. Eby, *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 1315-7

[21] R.R. Hiatt, M.-J. Shaio, F. Georges, *J. Org. Chem*. **1979**, *44*, 3265-6

[22] K. Schlögl, H. Mechtler, *Angew. Chem*. **1966**, *78*, 606-7

[23] O. Cervinka, V. Dudek, Z. Stihel, J. Zigmund, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, *44*, 2843-5

[24] D.J. Cram, R.C. Helgeson, L.R. Sousa, J.M. Timko, M.Newcomp, P. Moreau, F. de Jong, G.W. Gokel, D.H. Hoffman, L.A. Dameier, S.C. Peacock, K. Madau, L. Kaplan, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 327-32

[25] R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187-208

[26] A.S. Cooke, M.M. Harris, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2365-73

[27] D.M. Hall, E.E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242-51

[28] A. Williams, I.T. Ibrahim, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589-636

[29] H.G. Khorana, *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 145-66

[30] N.G. Lukyanenko, T.I. Kirichenko, V.V. Limich, *Synthesis* **1986**, 928-30

[31] Z.M. Jászay, I. Petneházy, L. Töke, B. Szajáni, *Synthesis* **1987**, 520-3

[32] T. Schlama, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 7047-8

[33] H. J. Bestmann, J. Lienert, L. Mott, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 24-32

[34] E. Schmidt, H. Striewsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1285-96

[35] O. Mitsonobu, M. Tomari, K. Kato, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5731-6

[36] T. W. Campbell, J. J. Monagle, V. S. Foldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3673-7

[37] P.Molina, M.Alajarin, P.Sanchez-Andrada, *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 7306-15

[38] R.A. Olofson, K. D. Lotts, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3131-4

[39] P.A.S. Smith, E. Leon, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4647-54

[40] T.L. Gilchrist, C. D. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1976**, 414-5

[41] S. Fischer, C. Wentrup, *J. Chem Soc., Chem Commun*. **1980**, 502-3

[42] R. Richter, B. Tucker, H. Ulrich, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1694-1700

[43] J. Garapon, B. Sillion, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 2671-6

[44] E. Vowinkel, C. Wolff, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 496-501

[45] P. Molina, M. Alajarín, P. Sánchez-Andrada, J. Sanz-Aparicio, M. Martínez-Ripoll, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2922-7

[46] P.Nuhn, *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart, *3. Auflage*, **1997**, 157-8

[47] J. Rebek, D. Brown, S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 4407-8

[48] O. Hritzova, P. Kristian, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, *43*, 3258-62

[49] T. Saito, T. Ohkubo, H. Kuboki, M. Maeda, K. Tsuda, T. Karakena, S. Satsumabayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1998**, 3065-80

[50] G. D. Meakins, R. J. Moss, *J. Chem. Soc.* **1957**, 993-7

[51] F.A.L. Anet, I. Yavari, *Org. Magn. Reson*. **1976**, *8*, 327-8

[52] I. Yavari, J. D. Roberts, *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 4689-93

[53] N. Maigrot, J.-P. Mazaleyrat, *Synthesis* **1985**, 317-20

[54] R.Adams, L.O. Binder, *J. Am. Chem. Soc*. **1941**, *63*, 2773-6

[55] H. J. Bestmann, W. Both, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2923-5

[56] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem*. **1990**, *102*, 1006-19

[57] J.-P. Mazaleyrat, M. Wakselman, *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 2695-8

[58] T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.***1988**, *110*, 8153-6

[59] A. I. Meyers, M. J. McKennon, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 5867-2

[60] M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 9365-8

[61] Y. L. Aly, Dissertation Universität Hamburg **1987**

[62] F. Cottineau, N. Maigrot, J. P. Mazaleyrat, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 421-4

[63] M.S. Gibson, R.W. Bradshaw, *Angew. Chem*. **1968**, *80*, 986-96

[64] K. Soai, A. Ookawa, K. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1982**, *55*, 1671-2

[65] M. Shi, N. Itoh, Y. Masaki, *J. Chem. Research (M)* **1996**, 1946-54

[66] F. Vögtle, *Chem.-Ztg.* **1972**, *7*, 396-403

[67] S. Miyano, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1981**, *54*, 3522-6

[68] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433-56

[69] V. Penalva, J. Hassan, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 2559-60

[70] K. Mislow, F. A. McGinn, *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 6036-8

[71] L. F. Tietze, Th. Eicher:"Reaktionen und Synthesen im organ.-chem. Praktikum", Georg Thieme Verlag Stuttgart **1981**,246-7

[72] S. Baldwin, *J. Org. Chem*. **1961**, *26*, 3280-7

[73] A. Galvez, M. Moreno-Manas, R. M. Sebastian, A. Vallribera, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1609-16

[74] R. E. Benson, T. L. Cairns, *Organic Syntheses Collect. Vol. IV*, Wiley New York **1963**, 588-90

[75] L. A. Paquette, L. B. Andersen, J. F. Hansen, S. A. Lang jr., H. Berk, *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 4907-15

[76] P. K. Chattaraj, H. Lee, R.G. Parr, *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 1855-6

[77] S.Scheibye, B.S. Pedersen, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229-38

[78] H.Friebolin:*„ Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie“*, 2. Auflage, VCH **1992**

[79] R. Richter, B. Tucker, H. Ulrich, *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 5226-8

[80] D. W. Karkhanis, L. Field, *Phosphorus and Sulfur* **1985**, *22*, 49-57

[81] J. Voß, *Liebigs Ann. Chem*. **1971**, *746*, 92-101

[82] W. Steglich, G. Höfle, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem*. **1978**, *90*, 602-15

[83] H. J. Knölker, T. Braxmeier, G. Schlechtinger, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2746-9

[84] A. Koziara, K. Osowska-Pacewicka, S. Zawodzki, A. Zwierzak, *Synthesis* **1985**, 202-4

[85] H. Staudinger, E. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861-86

[86] H. Wamhoff, G. Richardt, S. Stölben, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1995**, *64*, 159-249

[87] P. Molina, M. Alajarín, P. Sanchez-Andrada, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5155-8

[88] Y. Yamamoto, A. Sakamoto, T. Nishioka, J. Oda, Y. Fukazawa, *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 1112-9

[89] K. J. Brown, M. S. Berry, J. R. Murdoch, *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 4345-9

[90] J. Atzrodt, R. Beckert, A. Darsen, *Tetrahedron: Asymmetr*. **1997**, *8*, 2257-60

[91] K.-W. Lee, L. A. Singer, *J. Org. Chem*. **1974**, *39*, 3780-1

[92] M. T. Reetz, E. Bohres, R. Goddard, *Chem. Commun*. **1998**, 935-6

[93] M. Alajarin, P. Molina, P. Sanchez-Andrada, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1121-30

[94] H. Kimling, Dissertation Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg, **1971**

[95] A. Padwa Ed., *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Vol.1*, J. Wiley & Sons **1984**, 3-7

[96] R.A. Aitken, N.J. Wilson, *Sulfur Rep.* **1998**, *21*, 81-137

[97] Houben-Weyl, *Methoden der organ. Chemie, En, X- und In, X-Verbindungen*; H. Kropf, E. Schaumann, Eds., Georg Thieme Verlag **1993**, *E15, Teil 1-3*

[98] a) A. Krebs, H. Kimling, *Angew. Chem*. **1971**, *83*, 540-1
b) A. Krebs, H. Kimling, *Liebigs Ann. Chem*. **1974**, 2074-84

[99] R. W. Hoffmann, K. Steinbach, B. Dittrich, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2174-84

[100] Houben-Weyl, *Methoden d. organ. Chemie*; H. Kopf, E. Schaumann, Eds.; Georg Thieme Verlag **1989**, *E 19b*

[101] J. Hocker, R. Merten, *Liebigs Ann. Chem*. **1971**, *751*, 145-54

[102] J. Fabian, A. Krebs, D. Schönemann, W. Schaefer, *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 8940-7

[103] D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S.Brode, *Angew. Chem*. **1995**, *107*, 1119-22

[104] A. J. Arduengo, III, R. Krafczyk, *CHIUZ* **1998**, *1*, 6-14

[105] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91

[106] M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2719-21

[107] A. J. Arduengo,III, *Acc. Chem. Res*. **1999**, *32*, 913-21

[108] N. Kuhn, H. Bohnen, G. Henkel, *Z. Naturforsch*. **1994**, *49 b*, 1473-80

[109] N. Kuhn, M. Steimann, G. Weyers, G. Henkel, *Z. Naturforsch.* **1999**, *54 b*, 434-40

[110] a) C. Heinemann, T. Müller, Y. Apeloig, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2023-38

b) C. Boehme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 2039-46

[111] A. J. Arduengo, III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *Liebigs Ann.* **1997**, 365-74

[112] A. Krebs, H. Colberg, U. Höpfner, H. Kimling, J. Odenthal, *Heterocycles* **1979**, *12*, 1153-6

[113] A. Krebs, E. Franken, M. Müller, H. Colberg, W. Cholcha, J. Wilken, J. Ohrenberg, R. Albrecht, E. Weiss, *Tetrahedron Lett*.**1992**, *33*, 5947-50

[114] K. Akiba, T. Yoneyama, H. Hamada, N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1970-4

[115] R.A. Aitken, K. Carcas, L. Hill, T. Massil, S.V. Raut, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2261-70

[116] H.D. Hartzler, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4961-2

[117] R. W. Hoffmann, B. Hagenbruch, D. M. Smith, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 23-36

[118] G. Merault, P. Bourgeois, N. Duffant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, *9-10*, 1949-50

[119] M. E. Kuehne, P. J. Sheeran, *J. Org. Chem*. **1968**, *33*, 4406-13

[120] A. Bouvy, Z. Janousek, H. G. Viehe, J. M. Arietta, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 869-71

[121] R. Vidal, J.-P. Galy, E.-J. Vincent, J. Barbe, *Synthesis* **1988**, 148-9

[122] a) P. A. Claret, A. G. Osborne, *Spectroscopy Lett*. **1977**, *10 (1)*, 35-42

b) P. A. Claret, A. G. Osborne, *Spectroscopy Lett*. **1976**, *9 (3)*, 167-75

[123] H. D. Hartzler, *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 4379-87

[124] H. D. Hartzler, *J. Am. Chem. Soc*. **1970**, *92*, 1412-3

[125] a) M. Yoshifuji, K. Toyota, N. Inamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 689-90

b) M. Yoshifuji, S. Sasaki, N. Inamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1989**, 1732-3

[126] M. Yoshifuji, K. Toyota, T. Niitsu, N. Inamoto, Y. Okamoto, R. Aburatani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1986**, 1550-1

[127] Autorenkollektiv; *Organikum*, 17. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1988**

[128] E. Weber, I. Csöregh, B. Stensland, M. Czugler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3297-306

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Krebs danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, für seine Diskussionsbereitschaft und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.
Den Damen und Herren der spektroskopischen und analytischen Abteilungen danke ich für die gewährte Unterstützung meiner Arbeit. Namentlich hervorgehoben seien an dieser Stelle Herrn Dr. Sinnwell und Frau Schuldt für die prompte Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren sowie Frau Meiners und Herrn Preuße für die oft überraschend schnelle Erstellung von Massenspektren.
Für die Mitarbeit im präparativen Bereich sei allen namentlich nicht genannten Praktikantinnen und Praktikanten gedankt.
Einen besonderen Dank gebührt Frau von Rekowski für ihr großes Engagement beim Lösen von „Problemen und Problemchen“ rund um den Arbeitskreis.
Ferner möchte ich mich, auch im Namen meiner Vorgänger, bei Frau Otto bedanken, die beim Entsorgen von „Problemen der besonderen Art“ eine große Hilfe war.
Sehr herzlich möchte ich mich bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises für den freundschaftlichen Umgang und die gute Zusammenarbeit bedanken. Hervorheben möchte ich an dieser Stelle die Herren Dres. A. Below, M. Demmig und T. Gräser, die einer anregenden Unterhaltung, auch zur fortgeschrittener Stunde, nur selten abgeneigt waren und auf diese Weise ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich meinen Eltern für die während des Studiums gewährte Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.
Schließlich möchte ich mich bei einem Menschen bedanken, ohne dessen Anteilnahme, Unterstützung und Geduld die Arbeit nicht hätte durchgeführt werden können : „ Danke Anja “

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Dirk Schönemann
geboren:	08.08.1965
Familienstand:	ledig

Schulausbildung

1972 bis 1976:	Grundschule Francoper Straße in Hamburg
1976 bis 1982:	Gymnasium Neumoorstück in Hamburg
1982 bis 1985:	Wirtschaftsgymnasium Hamburg-Harburg
14. Juni 1985:	Abitur

Wehrdienst

07/85 bis 09/86:	Grundwehrdienst im ABC-Abwehrbataillon in Albersdorf

Hochschulausbildung

04/87 bis 05/96:	Studium der Chemie an der Universität Hamburg
19.09.1989:	Vordiplomprüfung
10.05.1996:	Zuerkennung des Diploms nach Diplom-hauptprüfung und Anfertigung der Diplom-arbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Krebs
seit Juni 1996:	Anfertigung der Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. Krebs

Tätigkeiten

06/96 bis 02/01:	Lehrbeauftragter im Rahmen der Ausbildung von Medizinstudenten
11/96 bis 09/99:	UPS / Hamburg

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt wurde.