

Birgit Janza

**Neue Methoden in der radikalischen
Heterocyclensynthese**

Cuvillier Verlag Göttingen

Organische Chemie

**Neue Methoden in der
radikalischen Heterocyclensynthese**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

am Fachbereich Chemie und Pharmazie

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Birgit Janza

aus Ansbach

Münster 2006

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007

Zugl.: Münster, Univ., Diss., 2006

978-3-86727-140-0

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Wunsch

Erster Gutachter: Prof. Dr. Armido Studer

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Dieter Hoppe

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juni 2006

Tag der Promotion: 19. Juni 2006

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2007

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-140-0

Meinen Eltern gewidmet.

Dank

Meinem Doktorvater *Prof. Dr. Armido Studer* danke ich herzlich für die interessante Aufgabenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und seine stete Diskussionsbereitschaft. Seine Begeisterung für die Chemie, sein Ideenreichtum und sein Interesse an meiner Arbeit waren selbst bei Misserfolgen eine große Motivation.

Bei Herrn *Prof. Dr. Dieter Hoppe* bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Korreferats. Herrn *Prof. Dr. Werner Uhl* danke ich für die Übernahme des Amts des dritten Prüfers.

Meinen Semesterkollegen *Michael Bartelt, Jens Kemper* und *Kerstin Müller* danke ich für die vielen schönen Erlebnisse innerhalb und außerhalb des Labors während unserer gemeinsamen Semester in Marburg.

Meinem Laborkollegen *Michael Bartelt* danke ich für seine ganz spezielle Liebeshwürdigkeit, die jeden einzelnen Labortag zu einer neuen Herausforderung machte. Die Zeit mit ihm hat mich mit Sicherheit für den Ernst des Lebens außerhalb unseres Labors gestählt. Meiner Nachfolgerin *Nadine Rosenberger* kann ich nur ein gutes Durchhaltevermögen, ein dickes Fell und eine spitze Zunge wünschen.

Allen Mitgliedern des *AK Studer* danke ich herzlich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und ihre Kollegialität. Ganz besonders danke ich *Christoph Knoop* für seine stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft. Seine Ersthelferqualitäten konnte er auf medizinischem und technischem Gebiet erfolgreich unter Beweis stellen, und für die angenehmen Plauderstunden innerhalb und außerhalb des Labors sei ihm herzlich gedankt. *Florian Schleth* danke ich für die gemeinsame Zeit als „AK-Ehepaar“. *Jens Kemper* danke ich für die musikalische Untermalung des Laboralltags sowie unzählige Weinproben und das Überlassen einiger Schemata für die Einleitung dieser Arbeit. *Thomas Vogler* sei für die Verstärkung der „bayrischen“ Fraktion des Arbeitskreises gedankt. *Kian Molawi* danke ich für die Aufnahme von Massenspektren selbst freitags abends. Bei *Birte Schulte* bedanke ich mich für die tägliche Erweiterung meines (Sprich-) Wortschatzes. *Marion Brinks, Julia Hederer, Anna Hormes, Jean-Pierre Lindner, Saskia Miele, Michael Möller, Caren Röben, Christine Wagner* und *Inga Wienhöfer* danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Maryam Beigi, Che Chien Chang, Joyram Guin, Antonio Herrera, Chandan Jana, Jason Spruell, Rui Umeda, Santiago Vaillard, Norihiko Yokoi und *Hui Yu* sei für die Vermittlung neuer kultureller und kulinarischer Eindrücke gedankt. *Kai Siegenthaler* danke ich in diesem Zusammenhang für die Einführung in die saarländische Schwenkertradition. *Tobias Schulte,*

der uns täglich die ostwestfälische Lebensart vor Augen führte, sei ebenfalls für die angenehme Arbeitsatmosphäre gedankt.

Ein ganz besonderer Dank gebührt *Barbara Studer*, die durch ihre Gastfreundschaft und exzellenten Kochkünste die jährlichen Weihnachts- und Sommerfeiern zu den Höhepunkten des AK-Lebens werden ließ.

Heidi Beforth, Dr. Katharina Dreger, Dr. Heinrich Luftmann, Mirka Peikert, Marion Rother Edeltraud Schröder, Bärbel Wippich und *Prof. Dr. Hans J. Schäfer* danke ich für die freundliche Aufnahme, die uns den Start in Münster sehr erleichterte.

Allen *MitarbeiterInnen* der Serviceabteilungen am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg und am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität danke ich für ihre Arbeit, die einen reibungslosen Ablauf der Forschung ermöglichte.

Meinen ehemaligen Seniors *Dr. Stephan Amrein, Dr. Martin Bossart* und *Dr. Christian Wetter* danke ich für ihre wichtigen Beiträge zu meiner chemischen Ausbildung. Von den von ihnen gelernten präparativen Tricks und ihrem schier unerschöpflichen theoretischen Wissen konnte ich immer wieder profitieren. *Christian Wetter* danke ich außerdem für die vielen vergnüglichen Stunden auf seiner Vespa, beim Möbelkauf und im Labor.

Meinen Marburger Vertiefungspraktikanten *Anja Gräßlin* und *Anita Jansen* danke ich für ihre Arbeit an IBX-vermittelten Reaktionen. Den Münsteraner Forschungspraktikanten *Nadine Rosenberger* und *Thomas Harmeling* sei herzlich für ihren tapferen Umgang mit Isonitrilen gedankt. Außerdem danke ich den unzähligen Stufenkochern für ihre Beiträge zu dieser Arbeit.

Ganz besondere Dankbarkeit empfinde ich gegenüber meinen Eltern, die mich in all den Jahren bedingungslos unterstützt und mir diese Ausbildung erst ermöglicht haben. Ihr liebevoller Rückhalt war von unschätzbarem Wert. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet. Meinem Zweitvater *Wolfgang Eschenbacher* danke ich für seine tatkräftige Unterstützung und stete Hilfsbereitschaft in allen Lebenslagen.

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Birgit Janza und Armido Studer

„Stereoselective Electrophilic Cyclisation of *O*-Homoallyl Hydroxylamine Derivatives“
Synthesis **2002**, 2117 – 2123.

Birgit Janza und Armido Studer

„Stereoselective Cyclization Reactions of IBX-Generated Alkoxyamidyl Radicals”
J. Org. Chem. **2005**, 70, 6991 – 6994.

Birgit Janza und Armido Studer

„Isonitrile Trapping Reactions under Thermolysis of Alkoxyamines for the Synthesis of Quinolines”
Org. Lett. **2006**, 8, 1875 – 1878.

Weitere Publikationen:

Tatjana Pfretzschner, Lutz Kleemann, Birgit Janza, Klaus Harms und Thomas Schrader

„On the Role of P^{III} Ligands in the Conjugate Addition of Diorganozinc Derivatives to Enones“
Chem. Eur. J. **2004**, 10, 6048 – 6057.

Posterpräsentationen und Vorträge

Birgit Janza, Jens Kemper und Armido Studer

„Intra- and Intermolecular Radical Hydroamination of non-activated Olefines”
Posterpräsentation an der ISOFR 9th, 06. – 11.06.2004, Porto-Vecchio, Frankreich.

Birgit Janza, Antonio J. Herrera, Antje Teichert, Christian Wetter und Armido Studer

„Microwave-mediated Free-Radical Chemistry using the Persistent Radical Effect (PRE) “
Posterpräsentation an der M.A.S.-05, 14. – 16.09.2005, Düsseldorf.

Birgit Janza

„Neue Methoden in der radikalischen Heterocyclensynthese“

Vortrag im Rahmen des Organisch-Chemischen Kolloquiums an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 04.05.2006.

Inhaltsverzeichnis

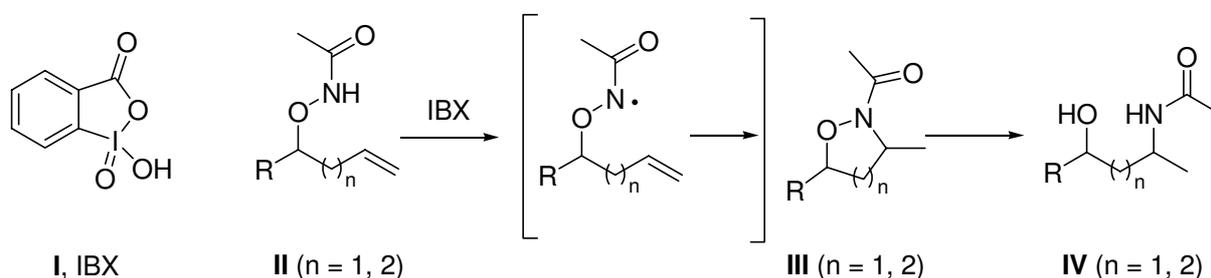
1	Zusammenfassung	1
2	Summary	3
3	Einleitung	5
3.1	<i>Physikalische Eigenschaften von Amidylradikalen</i>	5
3.2	<i>Methoden der Amidylradikalerzeugung und ihre Anwendung in intramolekularen Cyclisierungsreaktionen</i>	6
3.3	<i>Amidylradikale in intermolekularen Additionsreaktionen</i>	24
4	Aufgabenstellung	28
5	Versuche zur Darstellung eines N-Radikalvorläufers	30
6	IBX-vermittelte Darstellung und Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen	35
6.1	<i>IBX in der organischen Synthese</i>	35
6.2	<i>IBX-vermittelte Alkoxyamidylradikalerzeugung und deren Anwendung in stereoselektiven Cyclisierungsreaktionen</i>	43
7	PRE-kontrollierte [4+1]-Anellierungen	57
7.1	<i>Der „Persistent Radical Effect“ (PRE)</i>	57
7.2	<i>Isonitrile in der Radikalchemie</i>	60
7.3	<i>PRE-kontrollierte [4+1]-Anellierungen zur Chinolinsynthese</i>	65
8	Mikrowellenvermittelte Reaktionen	75
8.1	<i>Der Einsatz von Mikrowellen in der Radikalchemie</i>	75
8.2	<i>Mikrowellenvermittelte [4+1]-Anellierungen</i>	80
9	Ausblick	84
10	Experimenteller Teil	87
10.1	<i>Verwendete Abkürzungen</i>	87
10.2	<i>Geräte, Materialien, Reagenzien und Lösungsmittel</i>	88
10.3	<i>Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen</i>	91
10.4	<i>PRE-vermittelte Chinolinsynthese</i>	122
11	Literaturverzeichnis	147

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Methoden im Bereich der radikalischen Heterocyclensynthese.

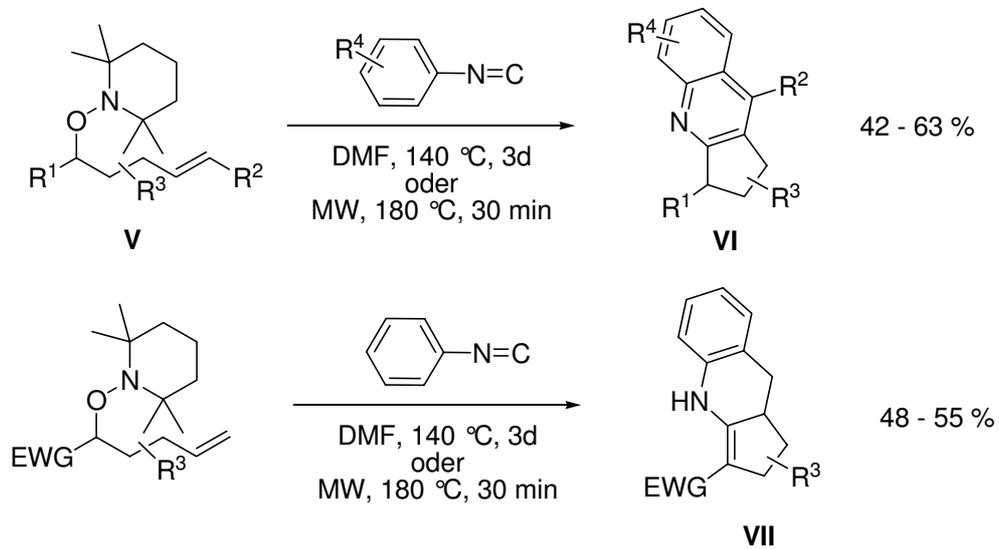
Der erste Teil dieser Arbeit behandelt die Erzeugung und Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen. Es konnte gezeigt werden, dass diese neue Klasse *N*-zentrierter Radikale nicht mit den üblichen Methoden zur *N*-Radikalerzeugung gebildet werden kann. Weder die entsprechenden *N*-Phenylthioamide noch PTOC-Carbamate oder *N*-Halogenverbindungen konnten als Radikalvorläufer hergestellt werden. Stattdessen lieferte die Umsetzung von Alkoxyaminderivaten mit elektrophilen Reagenzien nach ionischer Cyclisierung Isoxazoline und Isoxazolidine in guten Ausbeuten.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die gewünschten Alkoxyamidylradikale erfolgreich mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX, **I**) ausgehend vom acetylierten Alkoxyamin **II** erzeugt und in Cyclisierungsreaktionen eingesetzt werden können. Radikalische 5-*exo*- und 6-*exo*-Cyclisierungen führen zu den entsprechenden Heterocyclen **III** in moderaten bis exzellenten Stereoselektivitäten. Durch N–O-Bindungsspaltung können die erhaltenen Heterocyclen direkt in die entsprechenden 1,3-Aminoalkohole respektive 1,4-Aminoalkohole **IV** überführt werden.



Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode zur PRE-kontrollierten Chinolinsynthese entwickelt. Arbeiten von *Curran* zeigten, dass die [4+1]-Anellierung alkylsubstituierter Alkylradikale mit Arylisonitrilen Chinolinderivate liefert, die aufgrund ihrer cytotoxischen Wirkung interessante Wirkstoffe für die pharmazeutische Industrie darstellen. Ein bedeutender Nachteil dieser radikalischen Tandemcyclisierungen ist der bislang unverzichtbare Einsatz toxischer Zinnverbindungen. Durch Thermolyse einfach zugänglicher Alkoxyamine **V** als C-Radikalvorläufer in Gegenwart eines Arylisonitrils konnte gezeigt werden, dass Dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinoline **VI** auch auf zinnfreiem Weg in vergleichbaren Ausbeuten hergestellt werden können. Der Einsatz elektronenziehender Substituenten in α -Position zum Alkoxyamin liefert Tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinoline **VII**, eine bis anhin unbekannte Verbindungsklasse. Die einfache und flexible Vorläufersynthese erlaubt vielfältige Substitutionsmöglichkeiten. Unterschiedliche funktionelle Gruppen werden unter den verwendeten Bedingungen toleriert und ermöglichen damit

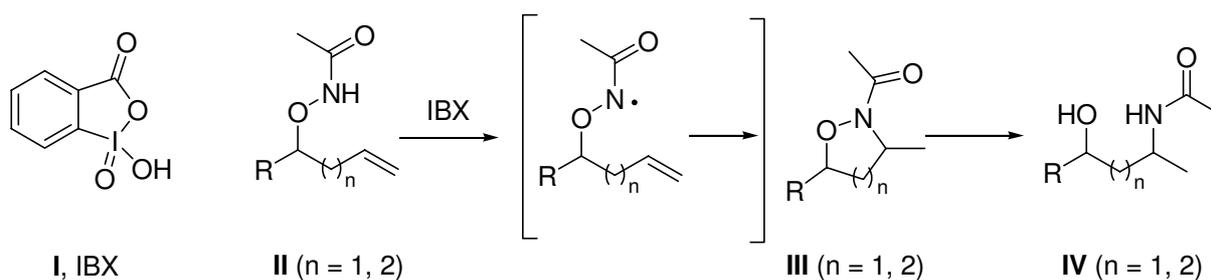
weitere Umsetzungen. Selbst Halogenderivate, die unter den üblichen Zinn-vermittelten Bedingungen dehalogeniert werden, können in PRE-kontrollierten [4+1]-Anellierungen umgesetzt werden. Beim Einsatz von Mikrowellenstrahlung konnten die Reaktionszeiten von 3 Tagen auf 30 Minuten verringert werden.



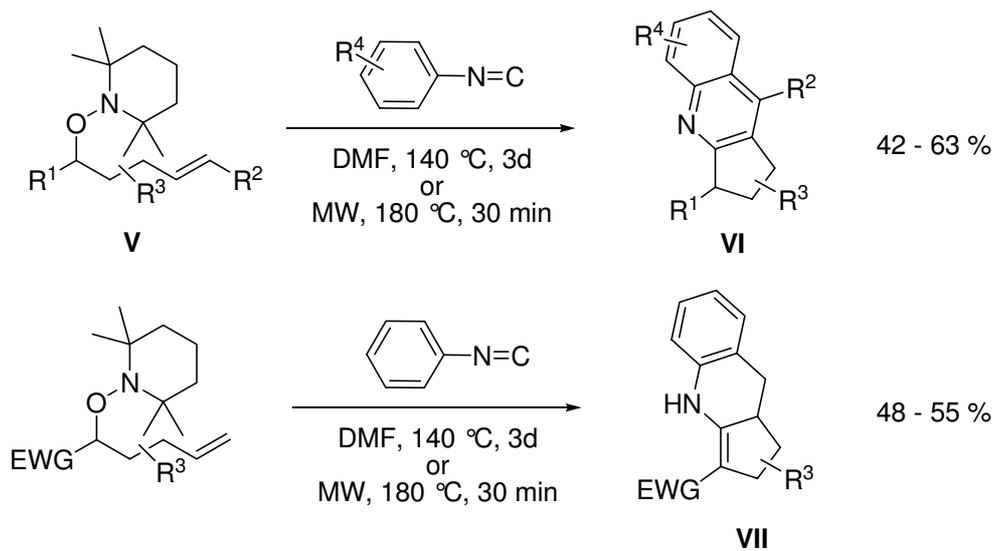
2 Summary

This thesis deals with the development of new methods for the synthesis of heterocycles using free radical chemistry. In the first part of the work the generation and cyclization of alkoxyamidyl radicals are described. It could be shown, that this new class of *N*-centered radicals cannot be formed by the application of well-established methods for the generation of amidyl radicals. *N*-Phenylthioamides, PTOC-carbamates and *N*-halogenamides could not be prepared as suitable radical precursors using known procedures. Furthermore, under certain conditions electrophilic cyclization of acetylated alkoxyamines leading to isoxazolines and isoxazolidines was observed. These electrophilic processes occurred in good yields.

However, the desired alkoxyamidyl radicals can readily be generated from the corresponding acetylated alkoxyamines **II** using 2-iodoxybenzoic acid (IBX, **I**). Typical 5-*exo*- and 6-*exo*-cyclization reactions can be conducted using this method leading to five- and six-membered heterocycles **III**. Moderate to excellent stereoselectivities are obtained for these reactions. The resulting heterocycles can be reductively cleaved to provide the corresponding *N*-protected 1,3-amino alcohols and 1,4-amino alcohols **IV**, respectively.



In the second part of the thesis a method for the PRE-controlled synthesis of quinolines was developed. *Curran* showed that radical [4+1]-annulations using *C*-centered radicals and aryl isonitriles lead to quinolines which have interesting pharmaceutical properties. An important drawback of these reactions is the necessity of toxic tin compounds. This problem could be solved upon using alkoxyamines as efficient *C*-radical precursors. Hence, thermolysis of readily available alkoxyamines **V** in the presence of an aryl isonitrile provides dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolines **VI** in moderate to good yields without the use of toxic tin compounds. For alkoxyamines bearing electron withdrawing groups in α -position to the alkoxyamine function tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolines **VII**, a new class of heterocyclic compounds, are obtained. The simple and flexible synthesis of the precursors allows a variety of complex substitution patterns. Furthermore, halogenides are tolerated under the applied conditions. Importantly, reaction times can be reduced from 3 days to 30 minutes upon using microwave-induced heating.



3 Einleitung

Obwohl die Entdeckung des Triphenylmethylradikals durch *Gomberg*^[1] bereits mehr als einhundert Jahre zurückliegt, hat sich die Radikalchemie erst in den letzten 30 Jahren von einer bloßen Kuriosität zu einem zuverlässigen Werkzeug in der organischen Synthese gewandelt.^[2-11] Mittlerweile gehört eine Vielzahl inter- und intramolekularer Radikalreaktionen zum Standardrepertoire des organischen Chemikers, und das Potential dieser Reaktionen wird heute in zahlreichen Naturstoffsynthesen erfolgreich genutzt.^[12, 13] In die meisten Umsetzungen sind jedoch Alkylradikale involviert, Heteroatom-zentrierte Radikale spielen auch heute noch eine eher untergeordnete Rolle. Obwohl viele Reaktionen unter Beteiligung *N*-zentrierter Radikale bekannt sind, erfolgt deren Einsatz in Naturstoffsynthesen nur selten.^[14-20] Ihre Erzeugung bedarf häufig der Darstellung komplexer und empfindlicher Radikalvorläufer. Dem ungeachtet machen die Fähigkeit zur H-Abstraktion sowie zur Addition an ungesättigte Verbindungen *N*-zentrierte Radikale zu wichtigen Intermediaten in der Heterocyclensynthese. Besonders die elektrophilen und damit reaktiveren Amidylradikale sind dabei von synthetischem Interesse.

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über die physikalischen Eigenschaften von Amidylradikalen im Vergleich mit anderen *N*-zentrierten Radikalen gegeben werden (Kapitel 3.1). Anschließend werden verschiedene Methoden zur Amidylradikalerzeugung und deren Anwendung in Cyclisierungsreaktionen vorgestellt (Kapitel 3.2). Abschließend sollen einige Anwendungen von Amidylradikalen in intermolekularen Additionsreaktionen aufgezeigt werden (Kapitel 3.3).

3.1 Physikalische Eigenschaften von Amidylradikalen

Aminylradikale sind weniger reaktiv als Alkylradikale, welche wiederum in ihrer Reaktivität deutlich unter der von Alkoxyradikalen liegen. Kinetische Untersuchungen durch *Newcomb* und *Scaiano* zeigten, dass die Geschwindigkeitskonstante für die Reduktion mit Tributylzinnhydrid für Dialkylaminylnradikale ($k_H \approx 5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)^[21] etwa zehnmal kleiner ist als für primäre Alkylradikale^[22] und sogar tausendmal kleiner als für entsprechende Alkoxyradikale.^[23] Dieses Reaktivitätsmuster geht mit der zunehmenden X–H-Bindungsdissoziationsenergie einher (N–H < C–H < O–H).

Analog verhalten sich die Geschwindigkeitskonstanten für den Additionsschritt einer 5-*exo-trig*-Cyclisierung. Dialkylaminylnradikale cyclisieren deutlich langsamer ($k_C \approx 10^4 \text{ s}^{-1}$)^[24] als primäre Alkylradikale ($k_C \approx 10^6 \text{ s}^{-1}$),^[25] diese reagieren wiederum langsamer als entsprechende Alkoxyradikale ($k_C \approx 10^8 \text{ s}^{-1}$).^[26] Als Erklärung dafür können wiederum Bindungsdissoziationsenergien herangezogen werden. Die elektronische Abstoßung zwischen bindenden Elektronenpaaren und dem freien Elektronenpaar am Stickstoff schwächt die C–N-Bindung deutlich im Vergleich zur C–C-Bindung. Daraus folgt, dass die Reaktivität eines *N*-zentrierten

Radikals stark von der Wechselwirkung des freien Elektronenpaars mit einem Proton, einer *Lewis*-Säure oder einer elektronenziehenden Gruppe beeinflusst wird.

Abbildung 1 zeigt eine Reihe unterschiedliche Arten *N*-zentrierter Radikale. Aminylradikal-Kationen **2**, Metall-komplezierte Aminylradikal-Kationen **3**, Amidylradikale **4**, Sulfonamidylradikale **5**, Cyanamidylradikale **6** und Methaniminylradikale **7** sind Elektrophile. Dialkylaminylradikal **1** ist hingegen nucleophiler Natur. Tatsächlich konnten kinetische Untersuchungen durch *Newcomb* belegen, dass durch Protonierung die Geschwindigkeitskonstante für den Additionsschritt einer *5-exo-trig*-Cyclisierung signifikant erhöht werden kann ($k_C \approx 10^{10} \text{ s}^{-1}$),^[27] dasselbe gilt für den Einsatz elektronenziehender Gruppen ($k_C \approx 10^7 \text{ s}^{-1}$).^[28-30]

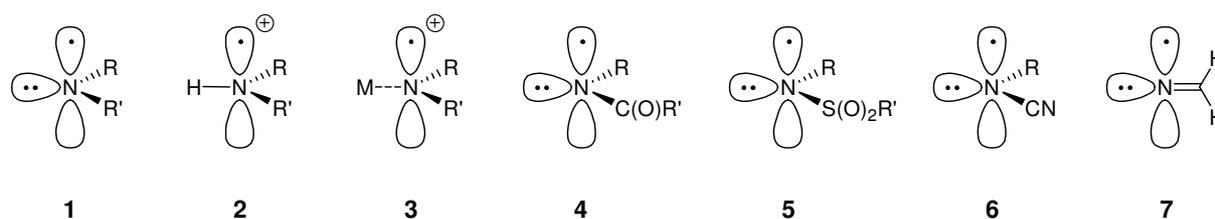


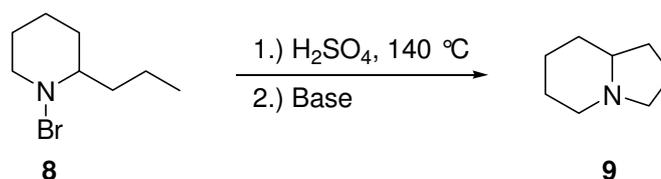
Abbildung 1: Verschiedene Arten *N*-zentrierter Radikale (M = Metall).

Damit sind die elektrophilen *N*-Radikale für die Synthese von weitaus größerer Bedeutung. Die exakte Kontrolle der Reaktionsbedingungen (Gegenwart von *Lewis*- oder *Brønsted*-Säuren) sowie die am *N*-Atom gebundenen Substituenten bestimmen, welches Intermediat gebildet wird und mit welcher Effizienz und Selektivität die Reaktionen verlaufen.

3.2 Methoden der Amidylradikalerzeugung und ihre Anwendung in intramolekularen Cyclisierungsreaktionen

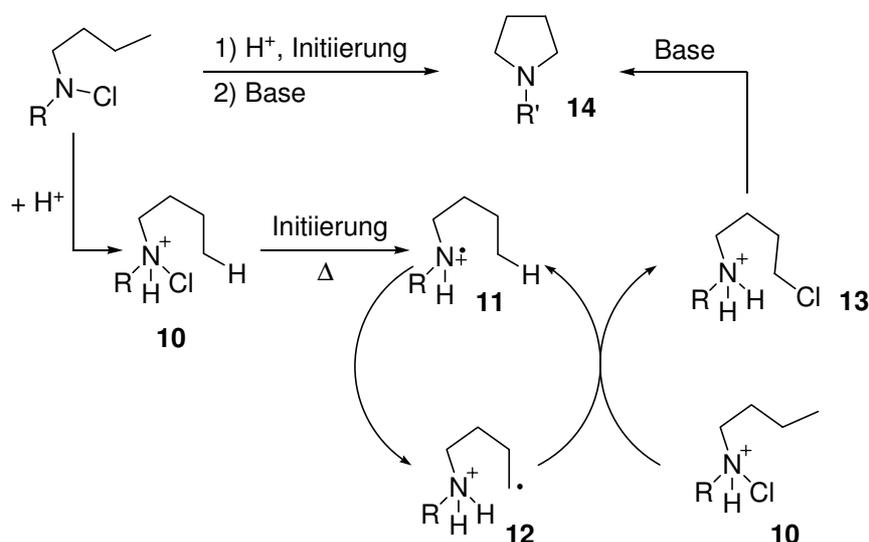
3.2.1 Amidylradikalerzeugung aus *N*-Haloamiden

Die homolytische Spaltung der schwachen Stickstoff–Halogen-Bindung stellt die Grundlage für die Anwendung *N*-zentrierter Radikale in der organischen Synthese dar.^[17, 19, 31] Bereits 1881 beobachtete *Hofmann*, dass die Behandlung von *N*-Brom-2-propylpiperidin (**8**) mit heißer Schwefelsäure das tertiäre Amin Octahydroindolizin (**9**) liefert (*Schema 1*).^[32-34]



Schema 1: Umsetzung von *N*-Brom-2-propylpiperidin (**8**) zum Octahydroindolizin (**9**) nach *Hofmann*.

Diese heute als *Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion*^[35] bekannte allgemeine Methode zur Synthese von Pyrrolidinen, konnte mechanistisch erst 70 Jahre nach ihrer Entdeckung aufgeklärt werden (*Schema 2*).^[36, 37]

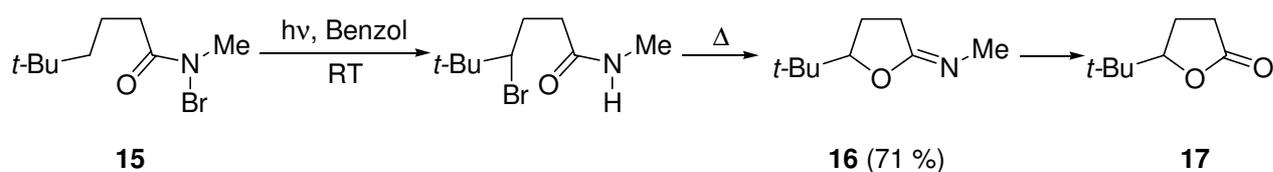


Schema 2: Mechanismus der *Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion*.

Die Stickstoff-Chlor-Bindung des protonierten *N*-Chloramins **10** wird thermisch, photolytisch oder mittels eines Initiators gespalten. Das entstehende protonierte Aminylradikalkation **11** abstrahiert intramolekular ein Wasserstoffatom und bildet regioselektiv Ammoniumalkylradikal **12**. Dieses kann mit einem weiteren *N*-Chlorammoniumion **10** unter Halogentransfer zum Chloralkylammoniumion **13** reagieren, welches unter basischen Bedingungen zum gewünschten Pyrrolidin **14** cyclisiert.

Die einfache Darstellung von *N*-Halogenverbindungen (*n*-Butyllithium mit *N*-Chlor- bzw. *N*-Bromsuccinimid oder *in situ* mit *tert*-Butylhypoiodit) sowie die Vielfalt an Initiierungsmöglichkeiten machten *N*-Haloamide auch zu den ersten Vorläufern für die Darstellung von Amidylradikalen.

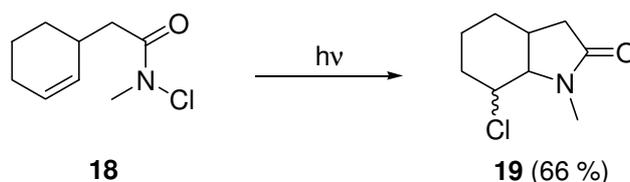
Die ersten Untersuchungen zur Cyclisierung von Amidylradikalen durch *Neale et al.* konzentrierten sich analog zur *Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion* zunächst auf gesättigte Systeme (*Schema 3*).^[38]



Schema 3: Synthese von γ -Lactonen durch Photolyse von *N*-Bromamiden.

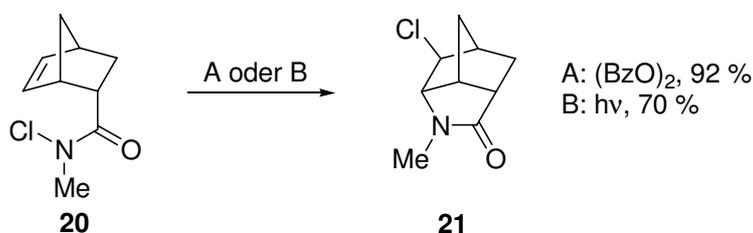
Die Photolyse von *N*-Bromamid **15** führt zur Bildung eines Amidylradikals, welches nach 1,5-H-Abstraktion und ionischer Cyclisierung Iminotetrahydrofuran **16** liefert. Nach Hydrolyse kann auf diesem Weg das 4-substituierte γ -Lacton **17** erhalten werden.

Die ersten Untersuchungen zur intramolekularen Addition von Amidylradikalen an Olefine wurden im Jahr 1975 durch *Kühne et al.* erfolgreich durchgeführt (*Schema 4*).^[39] Belichtung des *N*-Chlorcarboxamids **18** lieferte in einer radikalischen Chlortransferreaktion das Lactam **19** in 66 % Ausbeute.



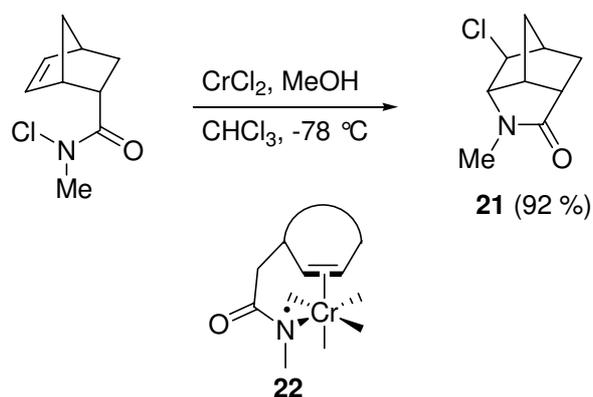
Schema 4: Photoinduzierte Chlorlactamisierung.

Da Initiierung durch Licht besonders bei Erhöhung der Ansatzgrößen nur unbefriedigende Ergebnisse lieferte, wurden auch andere Methoden der Radikalerzeugung intensiv untersucht. So lieferte der Einsatz von Dibenzoylperoxid (BzO_2) als Initiator durch effektivere Erzeugung des Amidylradikals bei der Cyclisierung des Norbornenderivats **20** 92 % des gewünschten tricyclischen Lactams **21**, während die photoinduzierte Cyclisierung unter sonst identischen Bedingungen nur 70 % Ausbeute ergab (*Schema 5*).^[40]



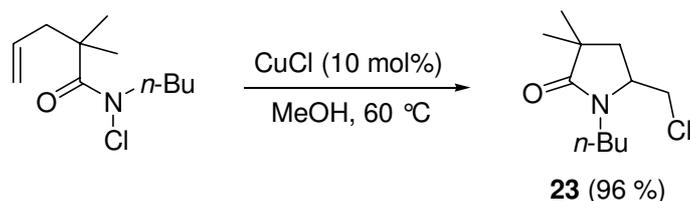
Schema 5: Peroxid- und photoinduzierte Chlorlactamisierung im Vergleich.

Ermutigt durch den erfolgreichen Einsatz von Metallsalzen bei der Erzeugung metallkomplexierter Aminylradikale gelang *Lessard* und *Waegell* die Chrom(II)-vermittelte Darstellung von Amidylradikalen ausgehend von *N*-Chlorcarboxamiden (*Schema 6*).^[41] Dabei wird nach Oxidation von Cr(II) zu Cr(III) durch das *N*-Halogenamid ein komplexiertes Amidylradikal **22** als Intermediat postuliert. Nach Cyclisierung und Halogenttransfer konnte Chlorlactam **21** in hervorragenden Ausbeuten erhalten werden (92 %).



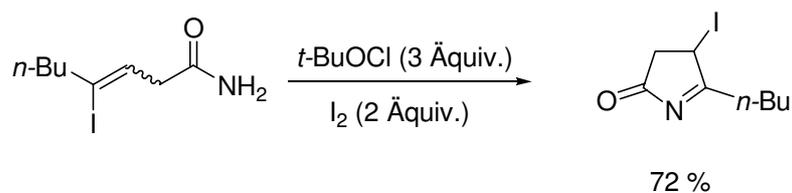
Schema 6: Chrom-vermittelte Chlorlactamisierung.

Noch einfacher und effizienter können Amidylradikale aus *N*-Chloramiden mittels Cu(I)-Salzen erzeugt werden. So zeigte Göttlich, dass der Zusatz von 10 % Kupfer(I)chlorid das gewünschte Lactam **23** nach radikalischer Cyclisierung in nahezu quantitativer Ausbeute liefert (Schema 7).^[42] Bezüglich des Mechanismus wird hier ebenfalls von der Oxidation des Metalls durch das Halogenamid im Initiierungsschritt ausgegangen. Die Kettenreaktion erfolgt über einen Chlortransferprozess.



Schema 7: Kupfer-vermittelte Chlorlactamisierung.

Die *in situ* Darstellung von *N*-Halogen-carboxamiden wird hauptsächlich zur Erzeugung von Amidylradikalen aus den besonders instabilen *N*-Iodamiden eingesetzt. Bereits bei Raumtemperatur und häufig sogar unter Lichtausschluss kommt es bei *N*-Iodamiden zur homolytischen Bindungsspaltung und damit zur Erzeugung von Amidylradikalen. Als Iodierungsreagenz dient meistens *in situ* generiertes *tert*-Butylhypoiodit,^[43] aber auch hypervalente Iodreagenzien finden häufig Verwendung (Kapitel 3.2.12).^[44] Ein Beispiel für die Anwendung dieser Methode aus der aktuellen Literatur ist die von Li gezeigte 5-*endo*-Cyclisierung von Amidylradikalen zur Erzeugung von Iminoketonen (Schema 8).^[45]



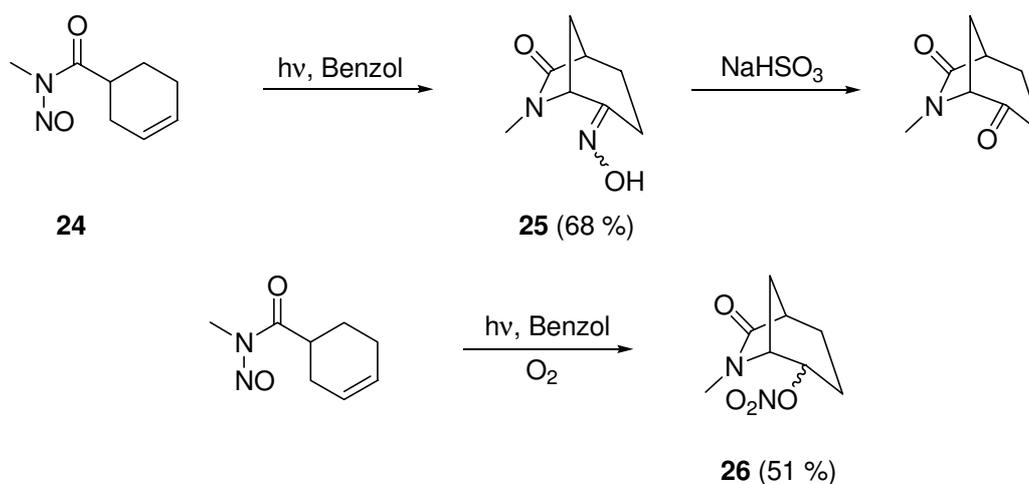
Schema 8: Amidylradikalcyclisierung aus *in situ* generierten *N*-Iodamiden.

3.2.2 Amidylradikalerzeugung aus *N*-Nitrosamiden

Nitritester wurden bereits in den sechziger Jahren von *Barton* zur photolytischen Erzeugung von Alkoxyradikalen (*Barton-Reaktion*) verwendet und in einer Vielzahl von 1,5-H-Transferreaktionen eingesetzt.^[46] Die azahomologen *N*-Nitrosamide dienten schon bald darauf als Vorläufer für Amidylradikale, wobei sie synthetisch zunächst ebenfalls in 1,5-H-Transferreaktionen eingesetzt wurden.^[47, 48] Die ersten Beispiele für die Anwendung von *N*-Nitrosamiden als Radikalvorläufer in Cyclisierungsreaktionen wurden 1985 von *Chow* vorgestellt.^[49]

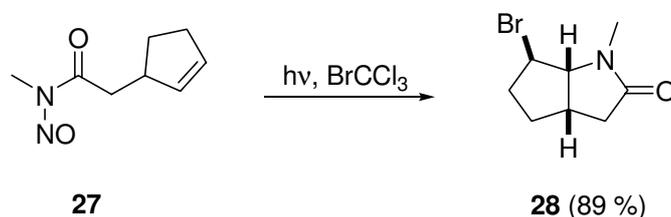
N-Nitrosamide können in einer Stufe aus dem entsprechenden Amid durch Behandlung mit Natriumnitrit in Essigsäure erhalten werden. Sie sind jedoch sehr labil gegenüber Hitze und Licht und können daher nur schwer gereinigt werden.

Durch Photolyse von Nitrosamid **24** unter Inertgasatmosphäre konnten Amidylradikale erhalten werden, welche unter Gruppentransfer und anschließender Tautomerisierung in guten Ausbeuten zu cyclischen Oximen **25** reagierten (Schema 9). Hydrolyse lieferte schließlich das entsprechende Keton. Photolyse unter Sauerstoffatmosphäre führte hingegen nach Cyclisierung zur Ausbildung von Nitratolactam **26** (51 %).^[49]



Schema 9: Cyclische Oxime und Nitratolactame durch Photolyse von *N*-Nitrosamiden.

Bromtrichlormethan konnte in einem Beispiel erfolgreich als Radikalfänger eingesetzt werden (*Schema 10*). Photolyse von *N*-Nitrosamid **27** in Bromtrichlormethan als Lösungsmittel lieferte das *exo*-Bromlactam **28** in sehr guter Ausbeute.^[49]

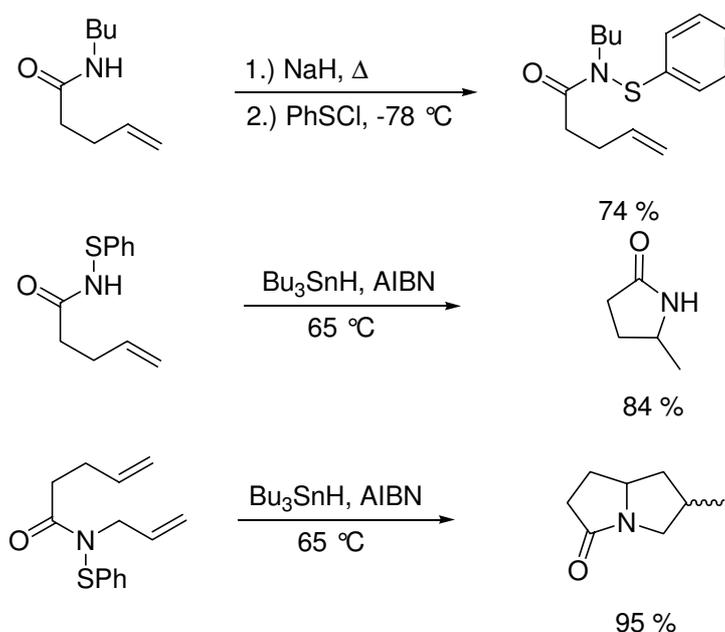


Schema 10: Amidylradikalerzeugung aus *N*-Nitrosamid **27** mit anschließender Bromtransferreaktion.

3.2.3 Amidylradikalerzeugung aus *N*-Phenylthioamiden

Die von *Beckwith*^[50] und *Bowman*^[51] eingeführten Arylsulfenamide als Vorläufer für *N*-zentrierte Radikale wurden zunächst zur Darstellung von Aminylradikalen genutzt, bevor *Newcomb* dieses Konzept auch auf Amidylradikale übertrug.^[52]

Olefinische *N*-Phenylthioamide sind sehr einfach und in guten Ausbeuten aus den entsprechenden Alkenylamiden durch Deprotonierung mit Natriumhydrid oder *n*-Butyllithium und anschließender Reaktion mit Phenylsulfenylchlorid zugänglich (*Schema 11*). Zinnhydrid-vermittelte radikalische Cyclisierung lieferte die entsprechenden Lactame in hervorragenden Ausbeuten.^[52, 53]

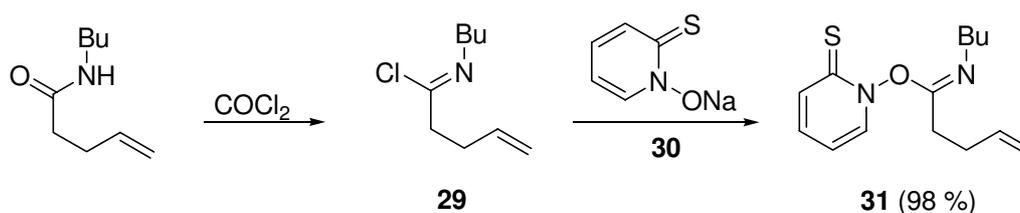


Schema 11: Darstellung und radikalische Cyclisierung von *N*-Phenylthioamiden.

3.2.4 Amidylradikalerzeugung aus *N*-Hydroxypyridin-2(*1H*)thion-Derivaten

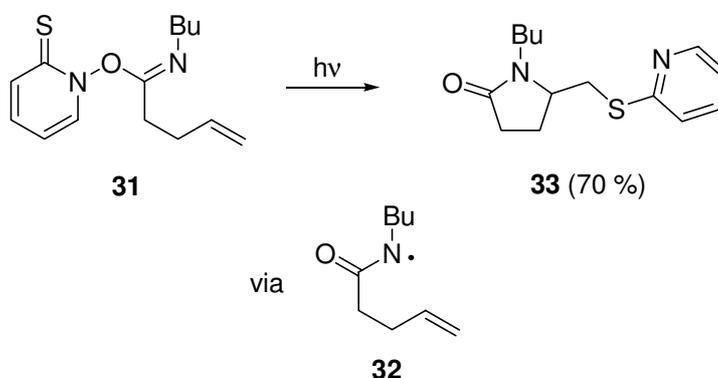
Die von *Barton* zur Erzeugung von Alkylradikalen entwickelten PTOC (PyridinThioOxy-Carbonyl)-Ester^[54] finden als PTOC-Imidate^[55, 56] und PTOC-Carbamate^[57, 58] ebenfalls eine breite Anwendung als Vorläufer für Amidylradikale.

PTOC-Imidate sind aus den entsprechenden sekundären Amiden einfach zugänglich (*Schema 11*). Umsetzung mit Phosgenlösung lieferte das jeweilige Imidoylchlorid **29**, welches nach Zugabe von Natriumsalz **30** in sehr guten Ausbeuten zum gewünschten Imidat **31** reagierte.^[56]



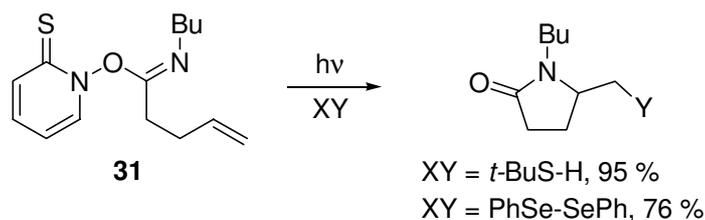
Schema 12: Synthese des PTOC-Imidats **31**.

Belichtung des Radikalvorläufers **31** lieferte intermediär Amidylradikal **32**, welches in Abwesenheit eines zusätzlichen Radikalfängers zum Lactam **33** in 70 % Ausbeute reagierte (*Schema 13*).^[56]



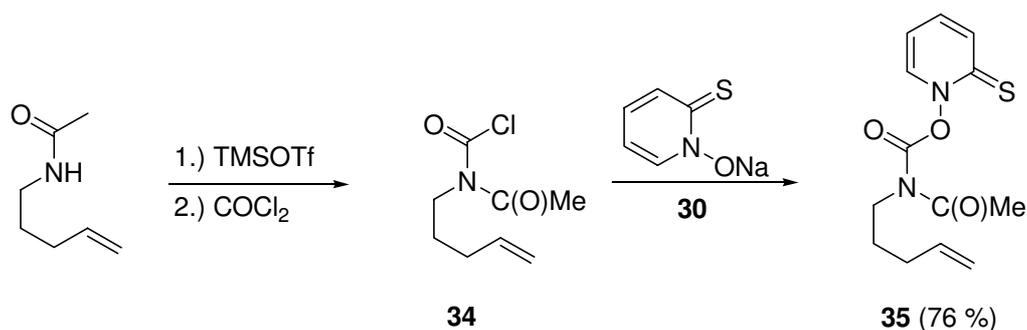
Schema 13: Photolytische Amidylradikalerzeugung und anschließende Cyclisierung eines PTOC-Imidats.

Ein bedeutender Vorteil von PTOC-Derivaten gegenüber *N*-Chloramiden und *N*-Nitrosamiden als Radikalvorläufer ist jedoch die Tatsache, dass die Radikalkettenreaktion nicht mehr auf Atom- oder Gruppentransferreaktionen aus dem Vorläufermolekül beschränkt ist. Das aus der Cyclisierung resultierende *C*-zentrierte Radikal kann effizient durch neutrale, in äquimolaren Mengen eingesetzte Radikalfänger wie z.B. Diphenyldiselenid oder *tert*-Butanthiol abgefangen und so für weitere Umsetzungen funktionalisiert werden. *Schema 14* zeigt je ein Beispiel für eine Reduktion sowie eine Phenylselenylierung, die jeweils in hervorragenden Ausbeuten ablaufen.^[56]



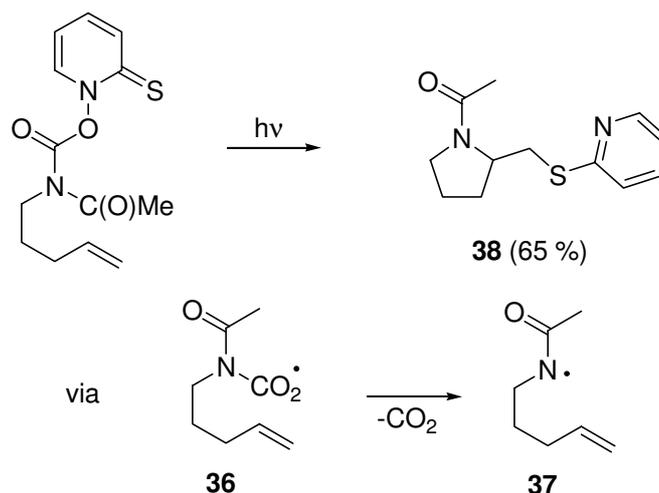
Schema 14: Radikalische Cyclisierung von PTOC-Imidaten in Anwesenheit von Radikalfängern.

Eine weitere Klasse von Amidylradikalvorläufern aus der Familie der PTOC-Derivate stellen die *N*-Acyl-PTOC-carbamate dar. Sie sind deutlich stabiler als die analogen Imidate und ebenfalls aus sekundären Amiden leicht zugänglich (Schema 15). Umsetzung mit Trimethylsilyltriflat und Phosgen führte zum jeweiligen *N*-Acylcarbamoylchlorid **34**. Die anschließende Addition von Natriumsalz **30** lieferte das gewünschte *N*-Acylcarbamamat **35** in guten Ausbeuten.^[58]



Schema 15: Synthese des PTOC-Carbamats **35**.

Ebenso wie andere PTOC-Derivate können auch *N*-Acyl-PTOC-carbamate photolytisch gespalten werden. Das entstehende (*N*-Acyl-*N*-alkylcarbamoyl)oxyl-Radikal **36** decarboxyliert zum Amidylradikal **37**, welches unter Gruppentransfer zu Pyrrolidin **38** cyclisiert (Schema 16).^[57]

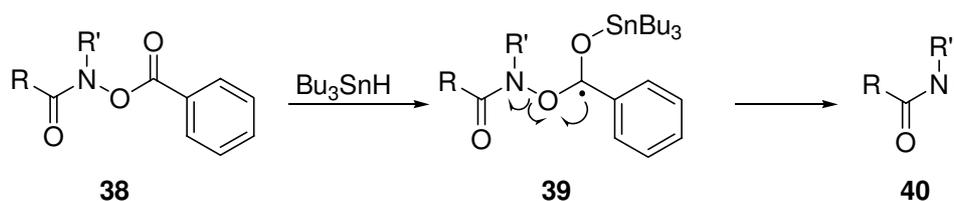


Schema 16: Photolytische Amidylradikalerzeugung und anschließende Cyclisierung eines PTOC-Carbamats.

3.2.5 Amidylradikalerzeugung aus *O*-Benzoylhydroxamsäuren

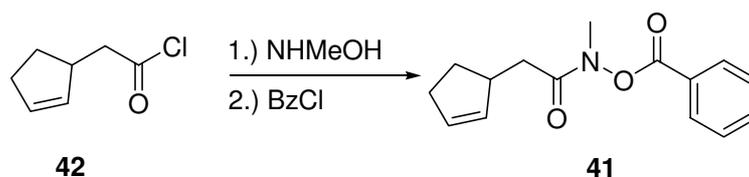
Der Einsatz von *O*-Benzoylhydroxamsäurederivaten zur Erzeugung *N*-zentrierter Radikale wurde erstmals von Zard für die Zinn-vermittelte Cyclisierung von Iminylradikalen beschrieben.^[59] Die Übertragung dieses Konzepts auf Amide und Carbamate erlaubt einen einfachen Zugang zu stabilen Radikalvorläufern.^[60-63]

Umsetzung einer *O*-Benzoylhydroxamsäure **38** mit Tributylzinnhydrid in Anwesenheit von Azoisobutyronitril (AIBN) als Initiator liefert Radikal **39**, welches durch homolytische Spaltung der labilen Stickstoff-Sauerstoff-Bindung zum Amidylradikal **40** fragmentiert (Schema 17).



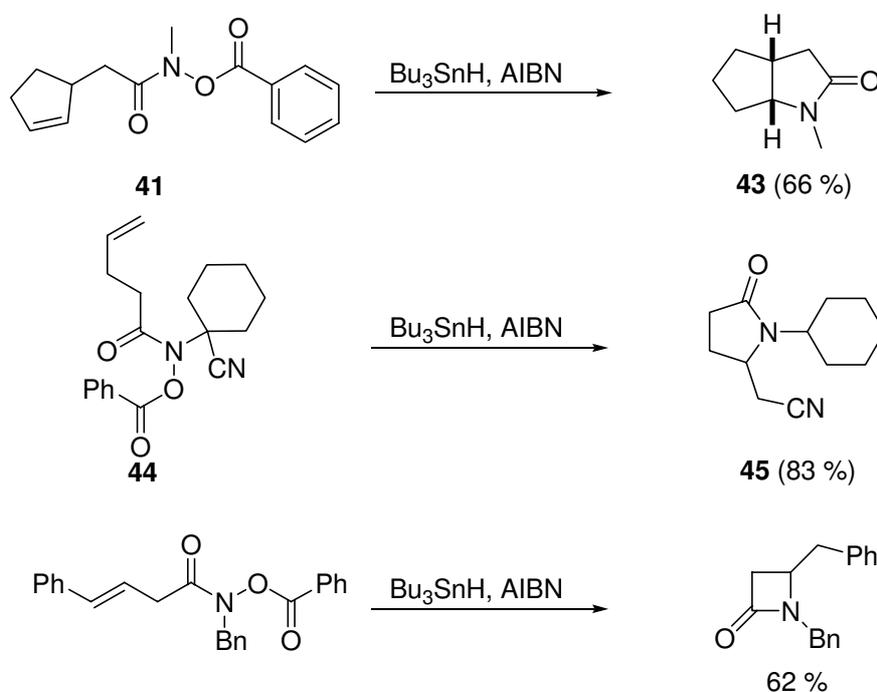
Schema 17: Erzeugung von Amidylradikalen durch Fragmentierung von *O*-Benzoylhydroxamsäuren.

Schema 18 beschreibt exemplarisch die Herstellung von *O*-Benzoylhydroxamsäure **41** ausgehend von Säurechlorid **42**. Behandlung mit *N*-Methylhydroxylamin lieferte die freie Hydroxamsäure, die nach Zusatz von Benzoylchlorid direkt in den gewünschten Radikalvorläufer überführt werden konnte (Gesamtausbeute 64 %).^[61]



Schema 18: Synthese von *O*-Benzoylhydroxamsäure **41**.

Zinn-vermittelte Amidylradikalerzeugung aus der *O*-Benzoylhydroxamsäure **41** lieferte das bicyclische Lactam **43** in guter Ausbeute (Schema 19).^[59] Eine Reihe interessanter Kaskadenreaktionen ist mit dieser Methode in teils hervorragenden Ausbeuten möglich.^[61, 64] So liefert die Cyclisierung der cyanosubstituierten Hydroxamsäure **44** nach Cyantransfer das bicyclische Lactam **45** in sehr guten Ausbeuten.^[61] Zur radikalischen 4-*exo*-Cyclisierung zur Synthese von β -Lactamen wurde die Methode von Clark *et al.* erfolgreich genutzt.^[65]



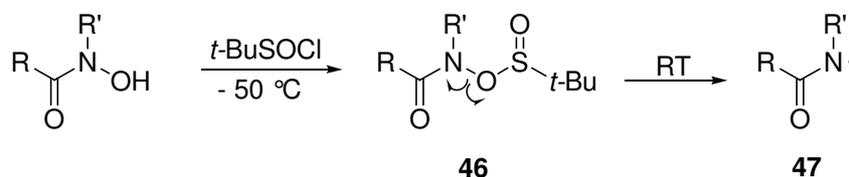
Schema 19: Zinn-vermittelte radikalische Cyclisierung von *O*-Benzoylhydroxamsäurederivaten.

3.2.6 Amidylradikalerzeugung aus Hydroxamsäuresulfinaten und -phosphiten

Einen ebenfalls von Hydroxamsäurederivaten ausgehenden Ansatz zur Erzeugung von Amidylradikalen liefert die von Weinreb eingeführte Methode zur *in situ* Darstellung und homolytischen Spaltung von Hydroxamsäuresulfinaten.^[66, 67] Der direkte Einsatz der freien Hydroxamsäure ohne die Notwendigkeit der Herstellung eines komplexen Radikalvorläufers

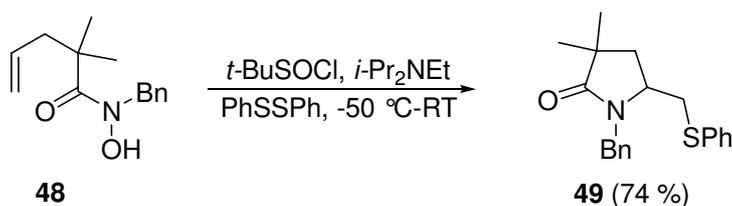
sowie der Verzicht auf toxisches Zinnhydrid machen den besonderen Reiz dieser Methode aus.

Die freie Hydroxamsäure wird bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *tert*-Butylsulfonylchlorid und *Hünigs* Base umgesetzt (Schema 20). Das entstehende Sulfinat **46** wird bei Erwärmung auf Raumtemperatur homolytisch zum Amidylradikal **47** gespalten.



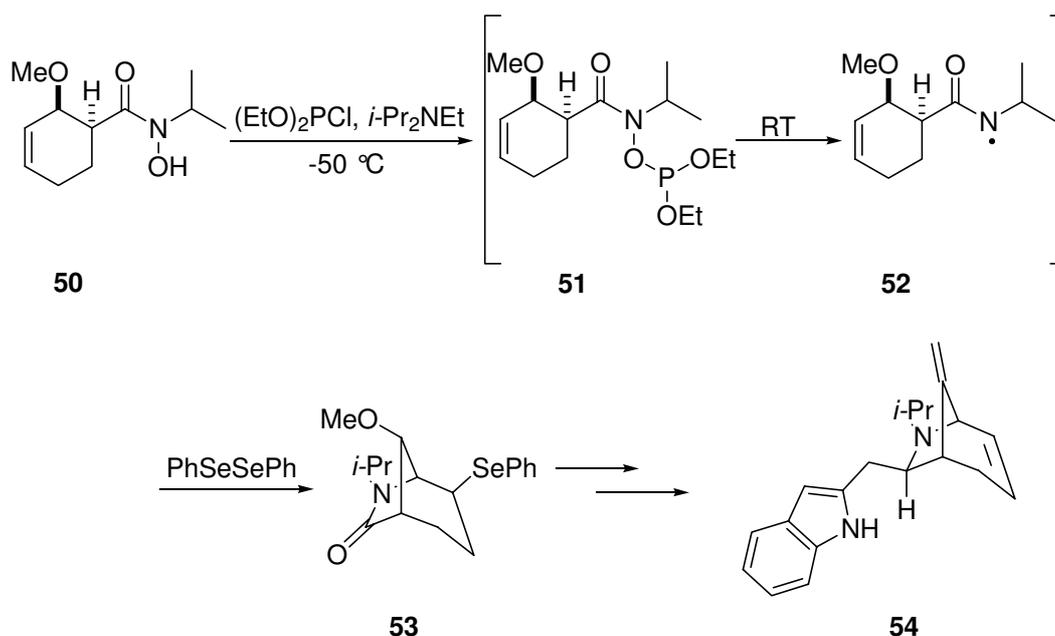
Schema 20: Amidylradikalerzeugung durch Fragmentierung von Hydroxamsäuresulfinaten.

Die Methode konnte für eine Reihe von Cyclisierungsreaktionen erfolgreich eingesetzt werden. Schema 21 zeigt exemplarisch die Umsetzung von Hydroxamsäure **48**, die unter Zusatz von Diphenyldisulfid als Radikalfänger das funktionalisierte Lactam **49** in 74 % Ausbeute lieferte.^[67]



Schema 21: Darstellung des funktionalisierten Lactams **49** durch radikalische Cyclisierung.

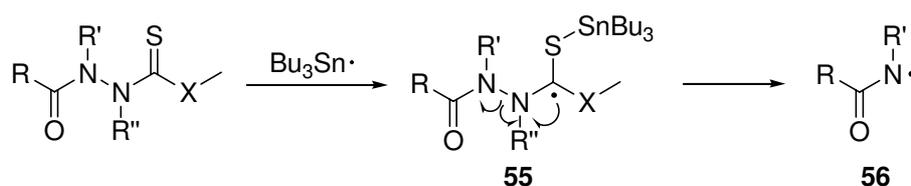
Eine weitere Verbesserung der Methode gelang durch den Einsatz von Diethylchlorophosphit an Stelle des nicht kommerziell erhältlichen *tert*-Butylsulfonylchlorids, das in den meisten Fällen eine deutlich bessere Ausbeute lieferte.^[67] Umsetzung von Hydroxamsäure **50** mit Diethylchlorophosphit führte *in situ* zu Phosphit **51**, welches beim Erwärmen ebenfalls zum entsprechenden Amidylradikal **52** homolysierte (Schema 22). Nach Cyclisierung und Abfangen des resultierenden Alkylradikals mit Diphenyldiselenid konnte Lactam **53**, ein Zwischenprodukt auf dem Weg zum Indolalkaloid Peduncularin **54**, mit 70 % Ausbeute erhalten werden. Die gleiche Umsetzung mit *tert*-Butylsulfonylchlorid lieferte nur 30 % des gewünschten bicyclischen Lactams.



Schema 22: Amidylradikalerzeugung durch Fragmentierung eines Hydroxamsäurephosphits.

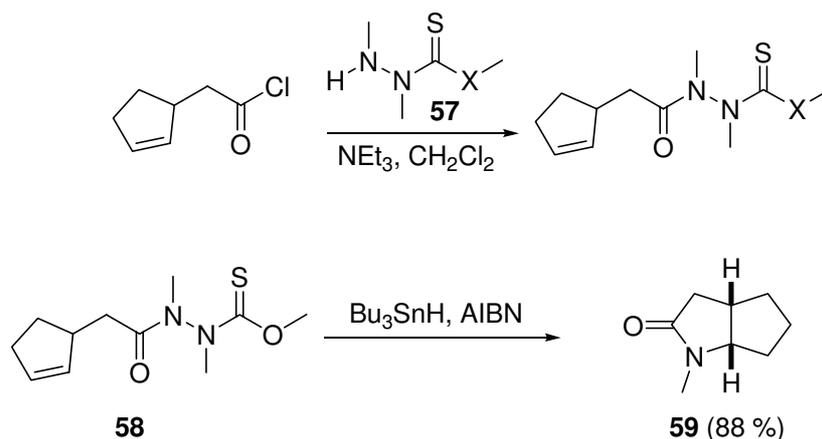
3.2.7 Amidylradikalerzeugung aus Thiocarbazoderivaten

Ein weiterer Ansatz von *Zard* zur Amidylradikalerzeugung nutzt die schwache Stickstoff–Stickstoff-Bindung in Thiocarbazoderivaten aus, die ebenfalls leicht homolytisch gespalten werden kann.^[68] Die Thiocarbonylfunktion kann von einem Tributylzinnradikal angegriffen werden (Schema 23). Das entstehende Radikal **55** setzt nach radikalischer Fragmentierung das gewünschte Amidylradikal **56** frei.



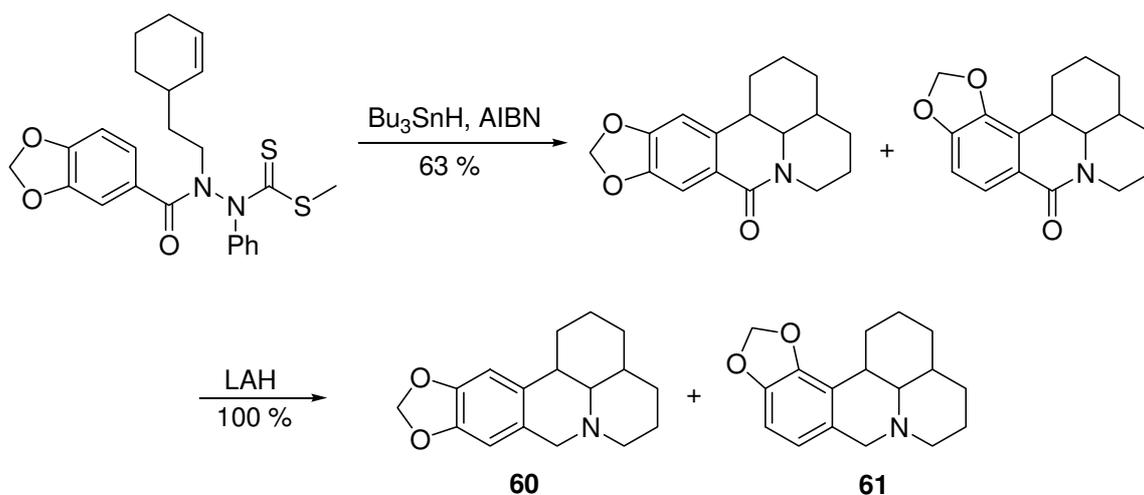
Schema 23: Amidylradikalerzeugung durch Fragmentierung von Thiocarbazoderivaten (X = O, S).

Die Darstellung der Radikalvorläufer erfolgt aus den entsprechenden Säurechloriden. Addition von Hydrazid **57** (X = O, S) liefert die gewünschten Thiocarbazoverbindungen in guten Ausbeuten (Schema 24). Behandlung von **58** mit Tributylzinnhydrid in Gegenwart von AIBN als Initiator führte zum bicyclischen Lactam **59** in 88 % Ausbeute.



Schema 24: Darstellung und Zinn-vermittelte radikalische Cyclisierung eines Thiocarbazoderivats (X = O, S).

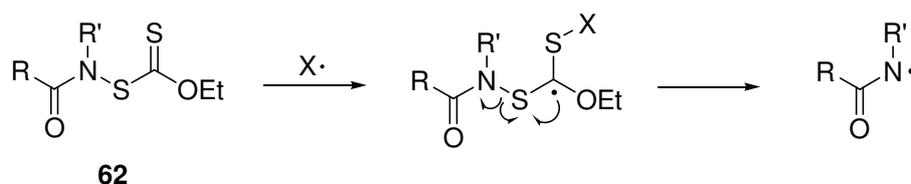
Eine Anwendung dieser Methode in der Naturstoffsynthese ist in *Schema 25* dargestellt. Die Synthese des Alkaloids (±)-Lycoran **60** und dessen Regioisomer **61** konnte durch *Zard* und Mitarbeiter über eine Zinn-vermittelte radikalische Cyclisierungskaskade und abschließende Reduktion in nur 5 Stufen realisiert werden.^[69]



Schema 25: Radikalische Cyclisierung eines Thiocarbazoderivats in der Synthese von (±)-Lycoran **60**.

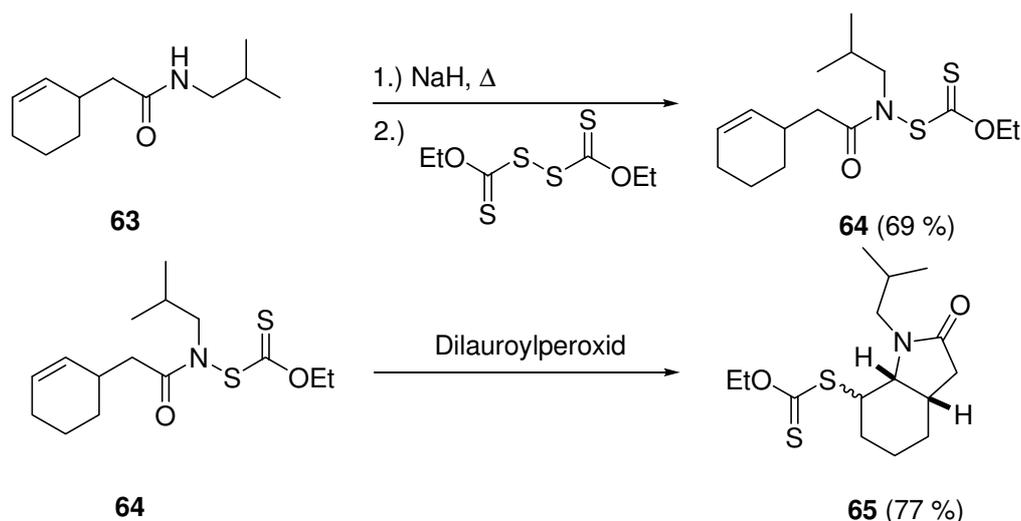
3.2.8 Amidylradikalerzeugung aus Thiocarbonylsufanylamiden

Die Entwicklung einer zinnfreien Methode zur Darstellung von Amidylradikalen gelang *Zard* mit der Einführung von Thiocarbonylsufanylamiden **62** als Radikalvorläufer.^[70] Initiierung mit katalytischen Mengen Dilauroylperoxid (DLP) führt nach Fragmentierung zum gewünschten Amidylradikal (*Schema 26*).



Schema 26: Amidylradikalerzeugung durch Fragmentierung von Thiocarbonylsulfanylamiden.

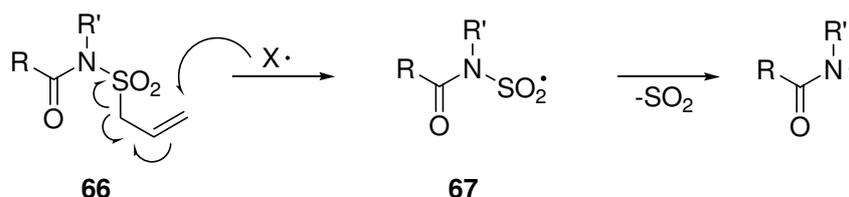
Die Darstellung von Thiocarbonylsulfanylamiden erfolgt in einem Schritt aus den entsprechenden sekundären Amiden. Das Cyclohexenylamid **63** konnte nach Deprotonierung mit Natriumhydrid und nachfolgender Umsetzung mit Bisethoxycarbonyldisulfan mit 69 % Ausbeute in das gewünschte Xanthat **64** überführt werden (Schema 27). Mit dieser milden Methode konnte eine Vielzahl von Amidylradikalen erzeugt und in einfachen Cyclisierungsreaktionen und Cyclisierungskaskaden in guten Ausbeuten zu Lactamen umgesetzt werden. Exemplarisch ist die Darstellung des bicyclischen Lactams **65** aus Xanthat **64** aufgeführt.



Schema 27: Darstellung und radikalische Cyclisierung von Thiocarbonylsulfanylamid **64**.

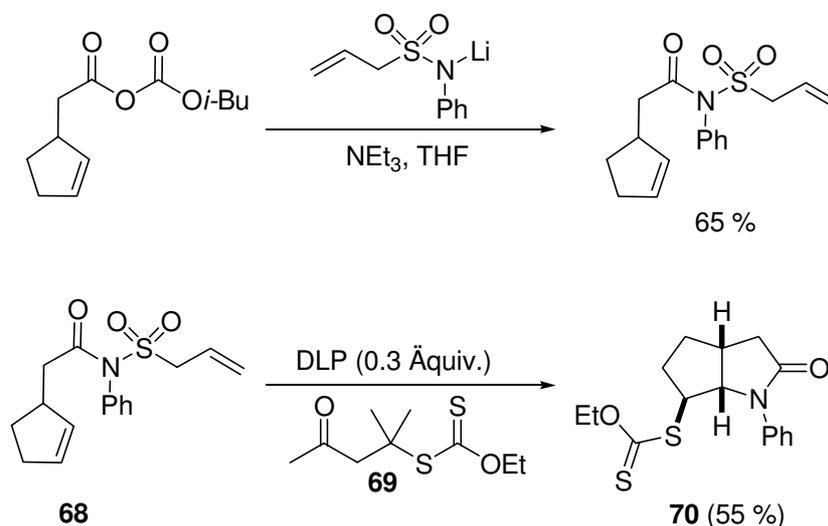
3.2.9 Amidylradikalerzeugung aus *N*-Allylsulfonamiden

Einen weiteren zinnfreien Zugang zu Amidylradikalen bieten *N*-Allylsulfonamide **66**.^[71] Diese sehr stabile und einfach zu synthetisierende Vorläuferklasse kann durch eine Additions-Fragmentierungs-Sequenz *N*-Amidosulfonylradikale des Typs **67** liefern, welche nach Abspaltung von Schwefeldioxid zu den gewünschten Amidylradikalen führen (Schema 28).



Schema 28: Amidylradikalerzeugung durch Fragmentierung von *N*-Allylsulfonamiden.

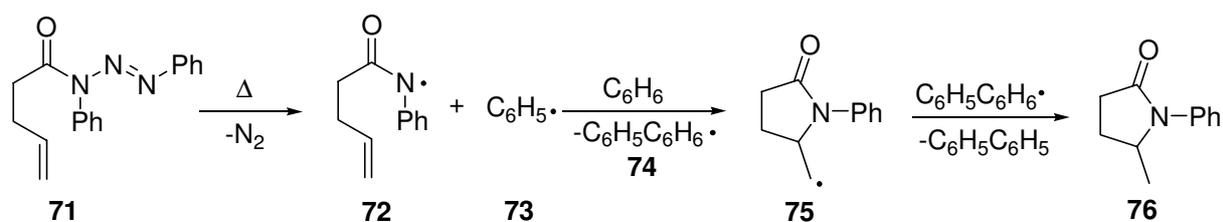
Darüber hinaus können *N*-Allylsulfonamide sehr leicht aus den entsprechenden gemischten Anhydriden durch Addition lithierter Allylsulfonamide erhalten werden (Schema 29). Die Umsetzung von Radikalvorläufer **68** mit katalytischen Mengen Dilauroylperoxid (DLP) als Initiator und Xanthat **69** als Radikalabfangreagenz lieferte nach Cyclisierung Lactam **70** in 55 % Ausbeute.



Schema 29: Darstellung und radikalische Cyclisierung von *N*-Allylsulfonamid **68**.

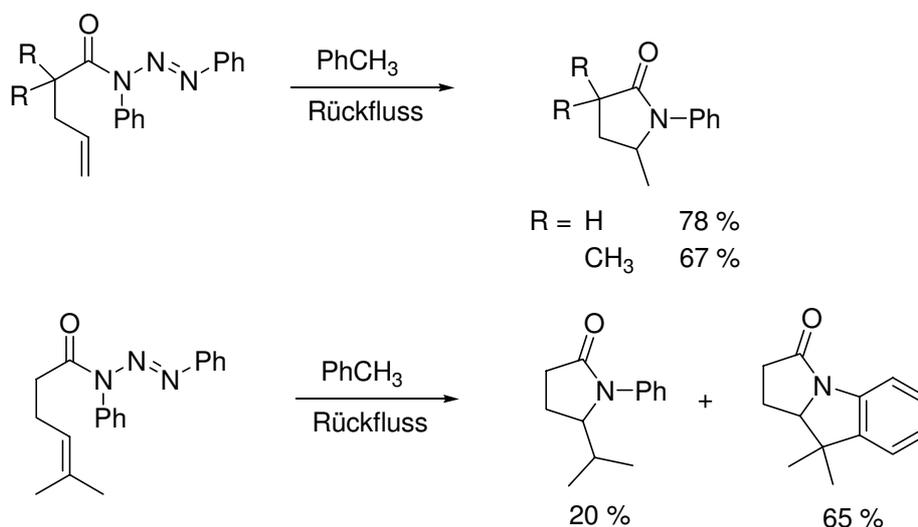
3.2.10 Amidylradikalerzeugung durch Thermolyse von *N*-Acyltriazenen

Ein kürzlich von *Li et al.* entwickeltes Verfahren erlaubt den Zugang zu Amidylradikalen durch thermische Zersetzung von Triazenen.^[72] Erhitzen eines arylsubstituierten *N*-Acyltriazens **71** in aromatischen Lösungsmitteln führt unter Freisetzung von Stickstoff zum gewünschten Amidylradikal **72** und Arylradikal **73**, welches nach radikalischer Arylierung des Lösungsmittels Radikal **74** bildet (Schema 30). Dieses dient als *H*-Donor, um das nach der Cyclisierung erhaltene primäre Alkylradikal **75** in das entsprechende Lactam **76** zu überführen.^[72, 73]



Schema 30: Amidylradikalerzeugung durch Thermolyse von *N*-Acyltriazenen.

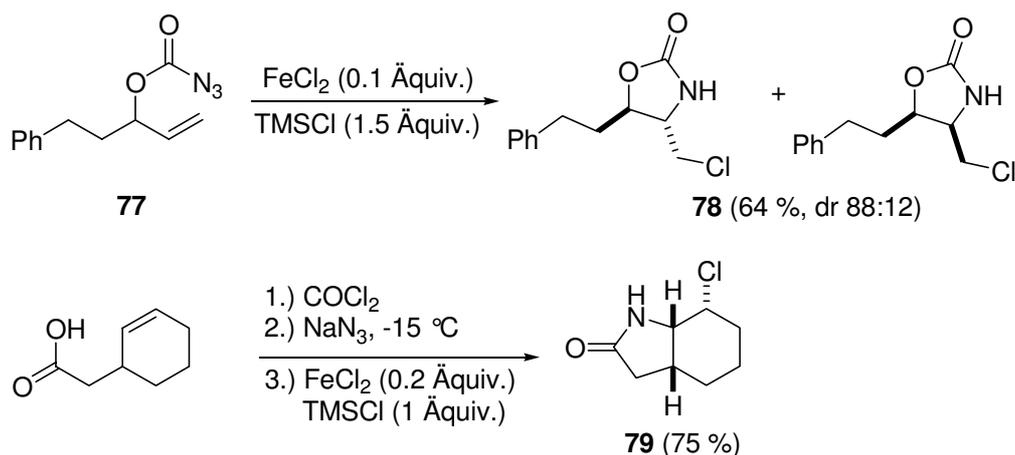
N-Acyltriazene können leicht durch Reaktion des entsprechenden Amids mit Natriumhydrid und einem Aryldiazoniumion erhalten werden.^[73] Einen alternativen Zugang bietet die Umsetzung des jeweiligen primären Amins mit Aryldiazoniumsalzen und anschließender Acylierung.^[74] Durch thermische Zersetzung der so gewonnenen Triazene konnten *Li* und Mitarbeiter eine Vielzahl von Lactamen durch radikalische (Tandem-) Cyclisierung in moderaten bis guten Ausbeuten herstellen (Schema 31).



Schema 31: Radikalische Cyclisierung von *N*-Acyltriazenen nach thermischer Initiierung.

3.2.11 Eisen(II)katalysierte Amidylradikalerzeugung aus Aziden

Eine von *Bach* und Mitarbeitern entwickelte Methode erlaubt die Eisen(II)-katalysierte Carbamoyl- und Amidylradikalerzeugung aus Aziden.^[75, 76] Behandlung von Azidocarbamaten **77** oder *in situ* dargestellten Azidocarboxylaten mit katalytischen Mengen Eisen(II)chlorid und Trimethylsilylchlorid lieferte nach radikalischer Cyclisierung die entsprechenden Chlorlactamisierungsprodukte **78** und **79** in guten Ausbeuten (Schema 32).

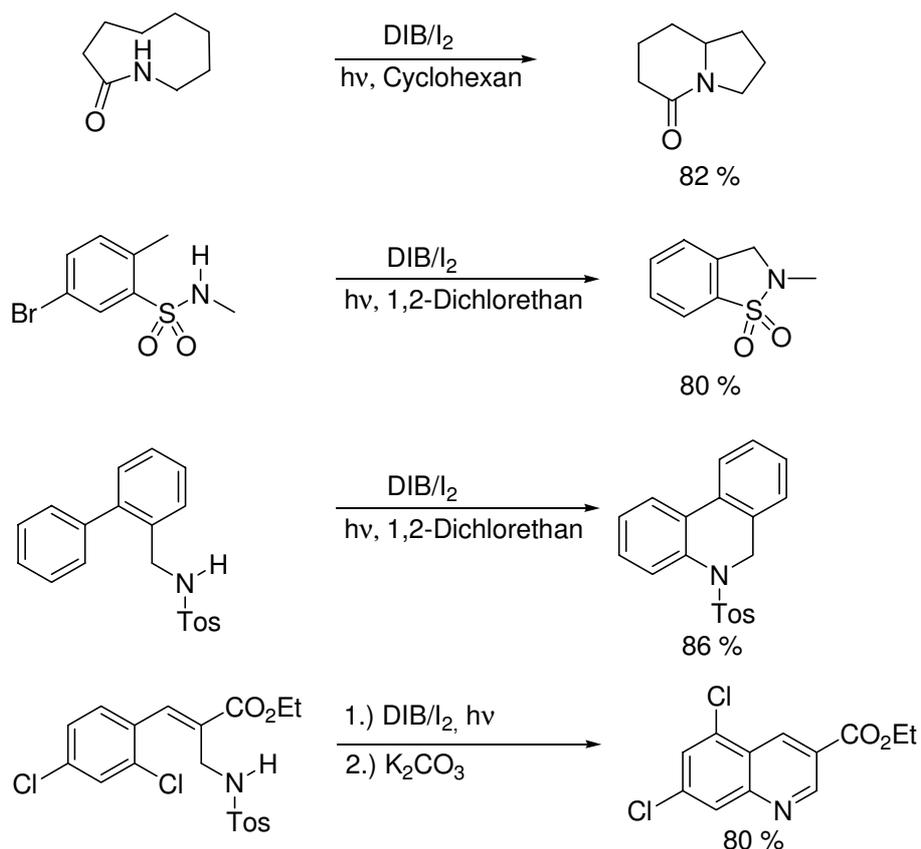


Schema 32: Radikalische Cyclisierung nach Eisen(II)-katalysierter Amidylradikalerzeugung aus Aziden.

3.2.12 Amidylradikalerzeugung mit hypervalenten Iodreagenzien

Hypervalente Iodverbindungen erfreuen sich in den letzten Jahren wachsender Bedeutung in der organischen Synthese, da sie als umweltfreundlich gelten und ihr Einsatz besonders milde Reaktionsbedingungen erlaubt.^[77-80] Auch in der Radikalchemie sind tri- und pentavalente Iodreagenzien von großem Nutzen.^[44] Die von *Suárez* eingeführte Methode zur Diacetoxyiodbenzol (DIB)/I₂-vermittelten Erzeugung von Alkoxyradikalen ist insbesondere aus der Kohlenhydratchemie nicht mehr wegzudenken.^[81] Die Darstellung *N*-zentrierter Radikale mittels DIB/I₂ ist allerdings nur eine alternative Möglichkeit zur intermediären *N*-I-Bindungsknüpfung, die bereits in Abschnitt 3.2.1 kurz vorgestellt wurde. Die schwache Stickstoff-Iod-Bindung kann homolytisch durch Photolyse oder Thermolyse zum Amidylradikal gespalten werden, welches unter den üblichen H-Transfer- und Additionsreaktionen weiterreagieren kann.

Einige Beispiele für H-Transferreaktionen analog zur *Hofman-Löffler-Freytag*-Reaktion^[82, 83] (s. *Schema 2*) und Additionsreaktionen an aromatische Systeme^[84, 85] nach *in situ* Darstellung von *N*-Iodamiden sind in *Schema 33* dargestellt.



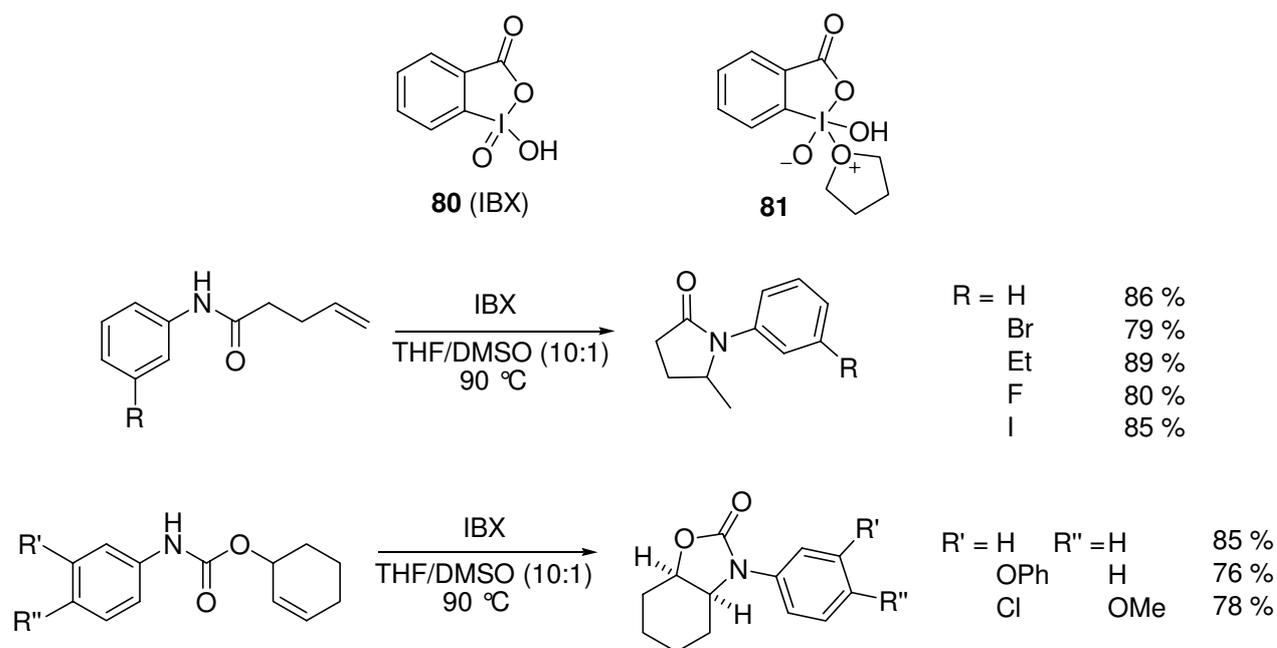
Schema 33: Radikalische 1,5-H-Transferreaktionen und *ipso*-Substitutionen nach Amidylradikalerzeugung durch trivalentes Iod.

Nicht nur Carboxamidyl- und Sulfonamidylradikale können mit dieser Methode einfach erzeugt werden, die effiziente Darstellung von Cyanamidyl-,^[86] Phosphoramidyl-^[87] und Nitroamidylradikalen^[88] ist auf diesem Weg ebenfalls möglich.

Nicolaou und Mitarbeitern gelang die Amidylradikalerzeugung aus arylsubstituierten olefinischen Amiden durch Umsetzung mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX, **80**) (Schema 34).^[89-92]

Eine Vielzahl von *N*-Arylamiden konnte durch Oxidation mit dieser einfach zu synthetisierenden pentavalenten Iodverbindung zu cyclischen Lactamen und Carbamaten in hervorragenden Ausbeuten umgesetzt werden. Der Mechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, es wird jedoch ein „single electron transfer“ (SET) entweder durch IBX selbst oder durch ein IBX-THF-Addukt **81** angenommen, welcher zur Bildung des Amidylradikals führt, gefolgt von Cyclisierung und abschließender H-Abstraktion.

Eine ausführliche Darstellung IBX-vermittelter Umsetzungen erfolgt in Kapitel 6.1.

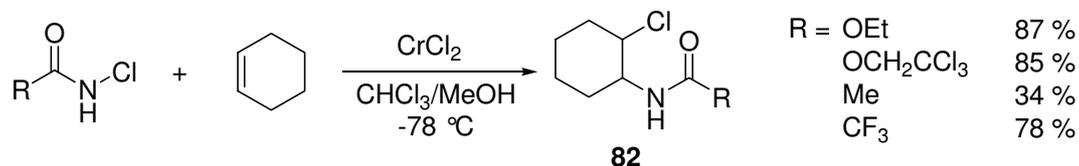


Schema 34: IBX-vermittelte radikalische Cyclisierung nach Nicolaou.

3.3 Amidylradikale in intermolekularen Additionsreaktionen

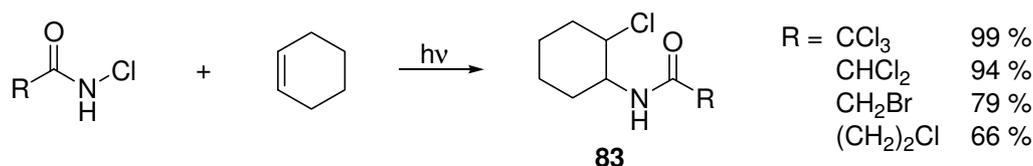
Im Gegensatz zur intramolekularen Addition von Amidylradikalen, die sich zu einer effizienten Methode zum Aufbau von Stickstoffheterocyclen entwickelt hat, gibt es für die intermolekulare Addition *N*-zentrierter Radikale nur wenige Beispiele. Als Ursache gelten entropische Effekte, die relativ niedrige Reaktivität *N*-zentrierter Radikale gegenüber Olefinen sowie die begrenzte Auswahl effizienter Radikalvorläufer.^[93]

Die erfolgreiche Addition von Carbamoylradikalen an Cyclohexen wurde bereits 1976 durch die Gruppe um *Lessard* beschrieben.^[94] Die Übertragung seines Konzepts der Chrom-vermittelten Radikalerzeugung aus *N*-Halogenamiden auf intermolekulare Reaktionen erlaubte die Umsetzung von Cyclohexen zu Amid **82** in zum Teil sehr guten Ausbeuten (Schema 35).



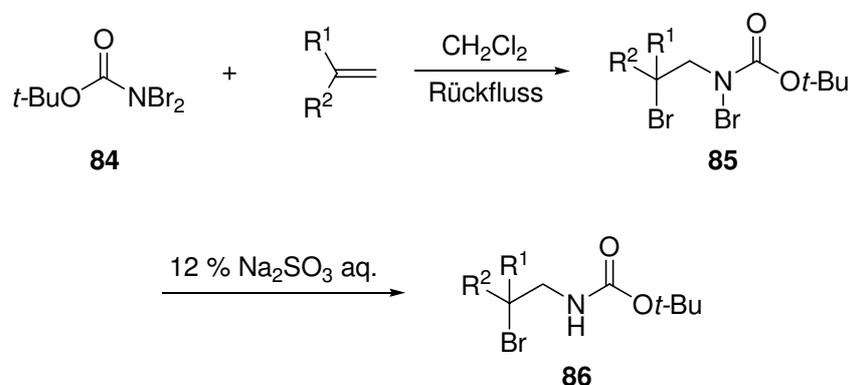
Schema 35: Chrom-vermittelte radikalische 1,2-Addition an Cyclohexen.

Nagao und *Katagiri* konnten zeigen, dass *N*-Chloramide nach photoinduzierter Stickstoff-Chlor-Bindungshomolyse ebenfalls erfolgreich an Cyclohexen addieren.^[95] Das nach Addition gebildete Alkylradikal reagiert unter Chlortransfer zum 1,2-Addukt **83** (Schema 36).



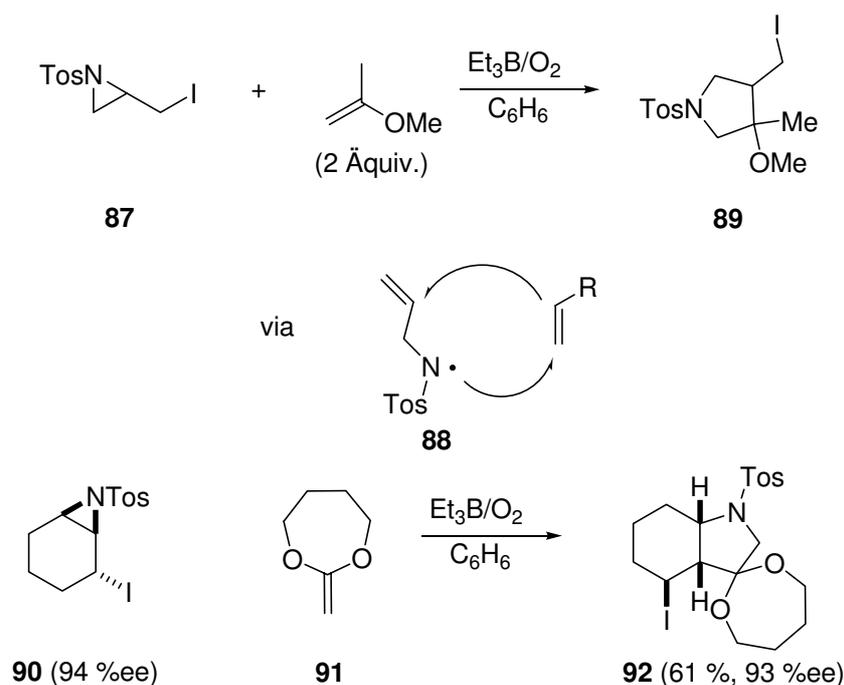
Schema 36: Intermolekulare radikalische 1,2-Addition an Cyclohexen durch Photolyse von *N*-Chloramiden.

Terminale Olefine können erfolgreich durch Addition von *tert*-Butyl-*N,N*-dibromcarbammat (BBC, **84**) in die entsprechenden Boc-geschützten Amine überführt werden (Schema 37). Kleparcz und Zwierzak konnten zeigen, dass das aus *tert*-Butylcarbammat einfach zugängliche BBC mit Olefinen in siedendem Dichlormethan regioselektiv zum anti-*Markovnikov*-Addukt **85** reagiert, welches sich leicht in das Boc-geschützte Amin **86** überführen lässt.^[96]



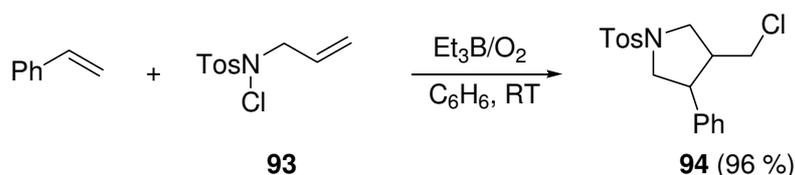
Schema 37: Intermolekulare radikalische Addition von BBC **84** an Olefine.

Die von *Taguchi* eingeführten *N*-Tosylidaziridine **87** als Azahomoallylradikalvorläufer bieten einen interessanten intermolekularen Zugang zu Pyrrolidinderivaten (Schema 38).^[93, 97, 98] Initiierung mit Et₃B/O₂ erzeugt Sulfonylamidylradikal **88**, das mit einer Vielzahl elektronenreicher und alkylsubstituierter Olefine in einer radikalischen [3+2]-Cycloaddition mit anschließendem Iodtransfer zu den entsprechenden Pyrrolidinen **89** umgesetzt werden kann. Das optisch aktive Iodaziridin **90** lieferte nach Umsetzung mit Enolether **91** stereoselektiv das bicyclische Pyrrolidin **92**.^[97]



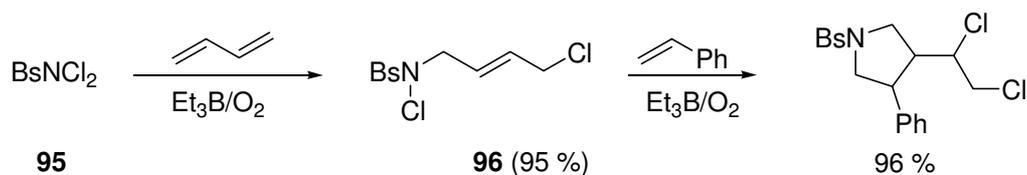
Schema 38: Radikalische [3+2]-Cycloaddition von *N*-Tosylodaziridinen zur Pyrrolidinsynthese nach Taguchi.

Oshima konnte zeigen, dass sich *N*-Allyl-*N*-chlortosylamid (**93**) ebenfalls als Quelle für Sulfonamidylradikale eignet (Schema 39).^[99] Umsetzung von **93** mit Styrol lieferte nach radikalischer [3+2]-Cycloaddition und Chlortransfer Pyrrolidin **94** in hervorragender Ausbeute.



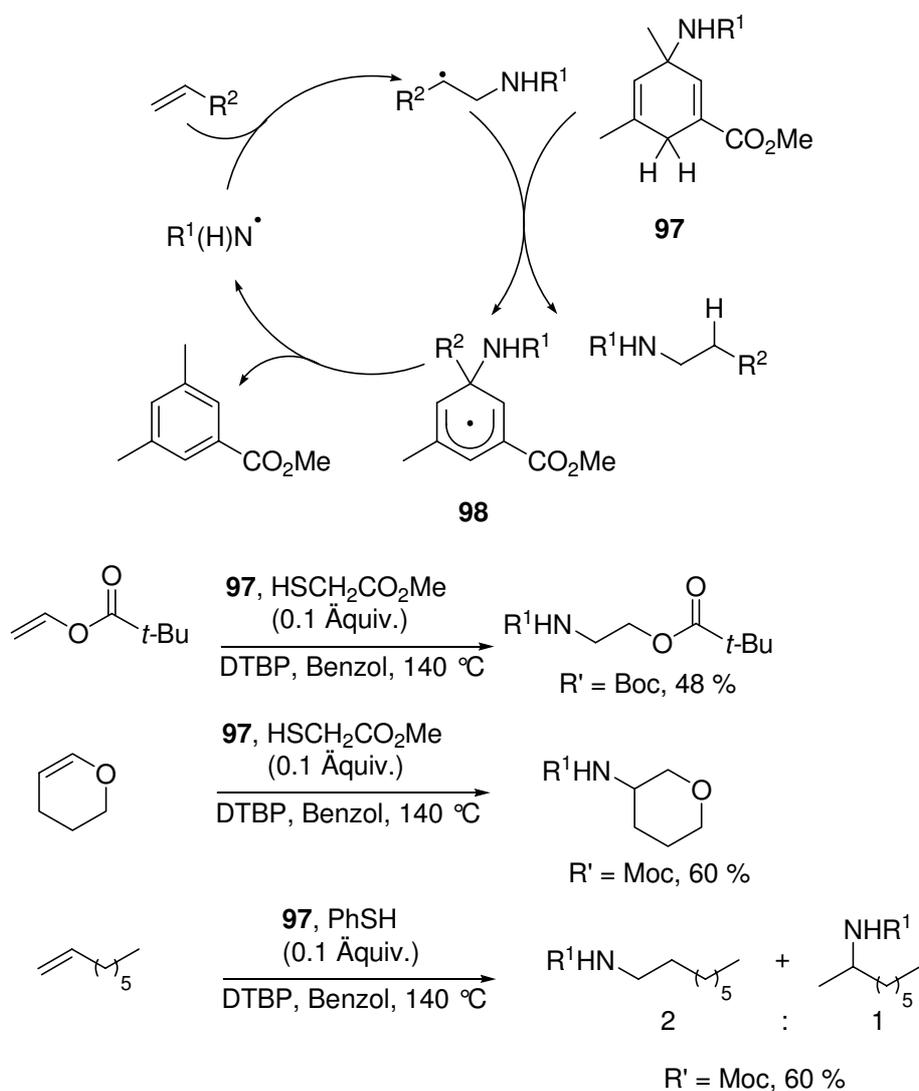
Schema 39: Radikalische [3+2]-Cycloaddition von *N*-Allyl-*N*-chlortosylamid **93** zur Pyrrolidinsynthese nach Oshima.

Eine Weiterentwicklung dieses Konzepts ist der von Oshima beschriebene Einsatz von *N,N*-Dichlorbenzolsulfonamid (**95**) als Radikalvorläufer (Schema 40).^[100] Dieses kommerziell erhältliche Diradikaläquivalent kann regioselektiv und in exzellenten Ausbeuten an Diene addiert werden. Additionsprodukt **96** ist ebenfalls ein Radikalvorläufer und kann nach Initiierung mit Et_3B/O_2 in einer radikalischen [3+2]-Cycloaddition zu Pyrrolidinen umgesetzt werden. Dieser zweistufige Prozess eröffnet durch die Vielfalt an Variationsmöglichkeiten bezüglich Dien und Olefin Zugang zu einer breiten Palette substituierter Pyrrolidine.



Schema 40: Pyrrolidinsynthese mit *N,N*-Dichlorbenzolsulfonamid (**95**) nach Oshima.

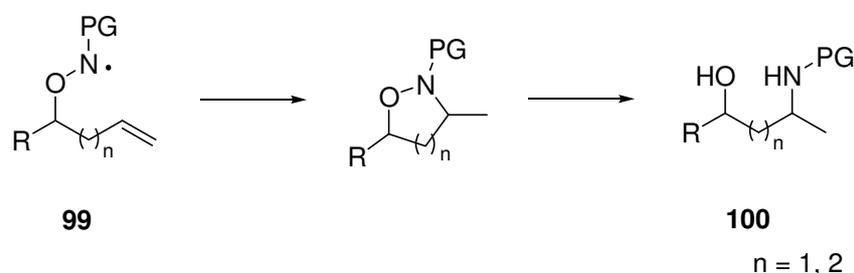
Ein anderer Zugangsweg zu Amidylradikalen wurde von Studer und Kemper vorgestellt.^[101] Kohlenstoff–Stickstoff-Bindungshomolyse des aminierten Cyclohexadiens **97** liefert ein Amidylradikal, welches intermolekular an ein Olefin addieren kann (Schema 41). Das dabei entstehende β -Aminoalkylradikal wird durch die Methylengruppe des Hydroaminierungsreagenzes reduziert, wobei ein Cyclohexadienylradikal **98** entsteht, welches nach Fragmentierung erneut ein *N*-Radikal liefert, das die Kette weiterträgt. Hydroaminierung verschiedener Olefine lieferte die geschützten Amine in moderaten bis guten Ausbeuten.^[101, 102]



Schema 41: Radikalische Transfer-Hydroaminierung von Olefinen.

4 Aufgabenstellung

N-zentrierte Radikale sind in eine Vielzahl organischer Reaktionen involviert. Aminyl-, Iminyl- und eine Reihe unterschiedlichster Amidylradikale sind intensiv untersucht und finden insbesondere in der Heterocyclensynthese breite Anwendung. Über die Erzeugung und den synthetischen Nutzen alkoxysubstituierter Amidylradikale ist hingegen nichts bekannt. Da die O–N-Bindung leicht gespalten werden kann, sollten die 5-*exo*- bzw. 6-*exo*-Cyclisierung eines Alkoxyamidylradikals **99** einen neuen Zugang zu 1,3- und 1,4-Aminoalkoholen **100** eröffnen (*Schema 42*). Formal sind auf diesem Wege Produkte einer intermolekularen (Hydro-)Aminierung nicht-aktivierter Olefine zugänglich. Da bei der Cyclisierung ein bereits bestehendes Stereozentrum ein neu zu bildendes zu induzieren vermag, ist auch ein hohes Maß an Diastereoselektivität zu erwarten.



Schema 42: Aminoalkohole durch Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen mit anschließender Ringöffnung.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer Methode zur Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen. Der Einfluss verschiedener Schutzgruppen (PG) auf die Reaktivität des *N*-Radikals sollte überprüft werden. Diese neue Klasse *N*-zentrierter Radikale sollte anschließend hinsichtlich ihres synthetischen Potentials in 5-*exo*- bzw. 6-*exo*-Cyclisierungen sowie aromatischen Substitutionsreaktionen untersucht werden.

Ein weiteres Teilprojekt dieser Arbeit befasst sich mit durch den „*Persistent Radical Effect*“ kontrollierten [4+1]-Anellierungen. In der Arbeitsgruppe *Studer* konnte in den vergangenen Jahren eine Vielfalt radikalischer Cyclisierungs- und Additionsreaktionen entwickelt werden, in denen Alkoxyamine als Vorläufer für *C*-zentrierte Radikale verwendet werden.^[103-111] Die Erzeugung der Alkylradikale ist reversibel und wird durch den „*Persistent Radical Effect*“ (PRE) kontrolliert. Ein besonderer Vorteil PRE-vermittelter Reaktionen liegt damit in der formalen Langlebigkeit des Radikals. Unerwünschte Nebenreaktionen wie etwa eine Reduktion des Radikals bei langsamen Reaktionsprozessen werden ausgeschlossen. Das macht Alkoxyamine zu idealen Vorläufern für die Insertion von Radikalakzeptor-/Radikaldonormolekülen (z.B. Isonitrile, Silylene, Carbene etc.). In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe um *Ryu* (Osaka Prefecture University, Japan) konnten auf dem Gebiet der CO-Insertion bereits interessante Ergebnisse erzielt werden.^[112]

5 Versuche zur Darstellung eines *N*-Radikalvorläufers

Zur Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen sollte zunächst von den für die Gewinnung von Amidylradikalen gebräuchlichen *N*-Phenylthioamiden **103**, PTOC-Carbamaten **104** und *N*-Halogenverbindungen **105** als Radikalvorläufer ausgegangen werden, die über Standardbedingungen aus den entsprechenden freien oder acetylgeschützten Alkoxyaminen hergestellt werden sollten (*Abbildung 2*).

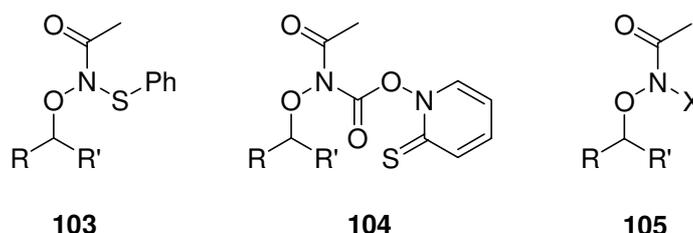
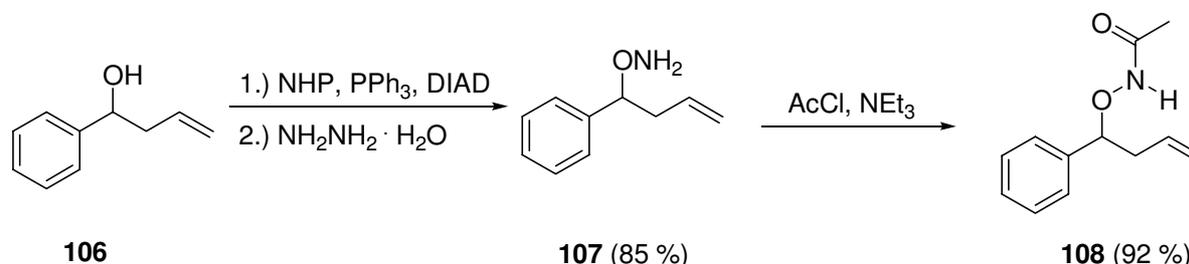


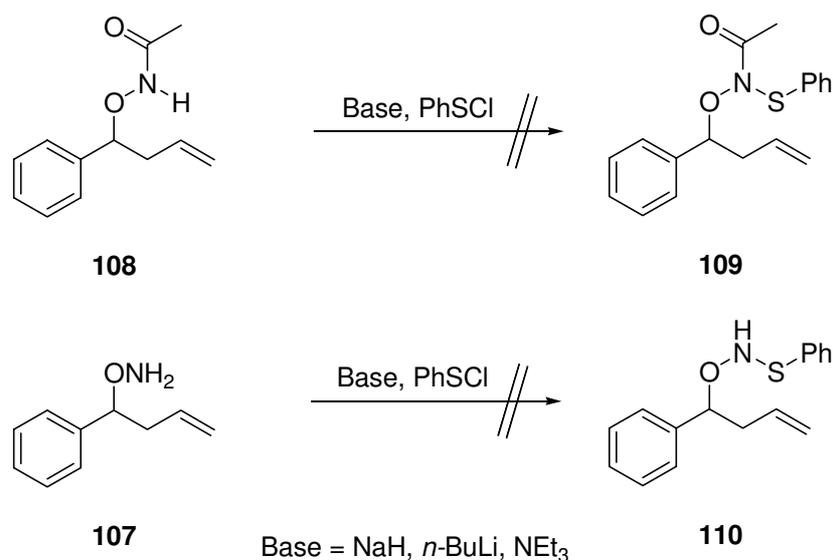
Abbildung 2: Mögliche Radikalvorläufer für die Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen (X = Cl, Br).

Als Modellverbindung wählten wir Alkoxyamin **107** bzw. das acetylgeschützte Alkoxyamin **108**, welche ausgehend von Homoallylalkohol **106** durch *Mitsunobu*-Reaktion mit *N*-Hydroxyphthalimid (NHP) sowie Hydrazinolyse und anschließender Acetylierung einfach und in guten Ausbeuten hergestellt werden konnten (*Schema 44*).^[124-126]



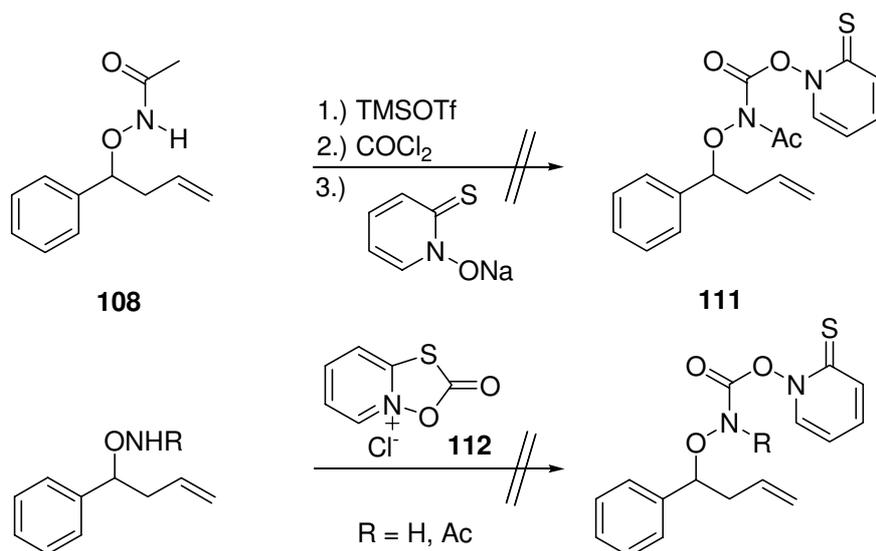
Schema 44: Synthese der freien und acetylgeschützten Alkoxyamine **107** und **108**.

Die anschließende Umsetzung von **108** mit Phenylsulfenylchlorid wurde zunächst unter den von *Newcomb* entwickelten Standardbedingungen nach Deprotonierung mit Natriumhydrid durchgeführt (*Schema 45*).^[52] Leider konnten nur komplexe Produktgemische erhalten werden, in denen das gewünschte *N*-Phenylthioamid **109** nicht identifiziert werden konnte. Auch Variation der eingesetzten Base sowie der Versuch, das Sulfenamid **110** aus dem freien Alkoxyamin **107** zu gewinnen, führten nicht zum gewünschten Erfolg.



Schema 45: Versuchte Darstellung alkoxysubstituierter *N*-Phenylthioamide.

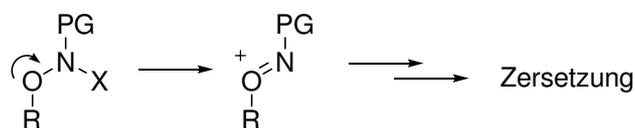
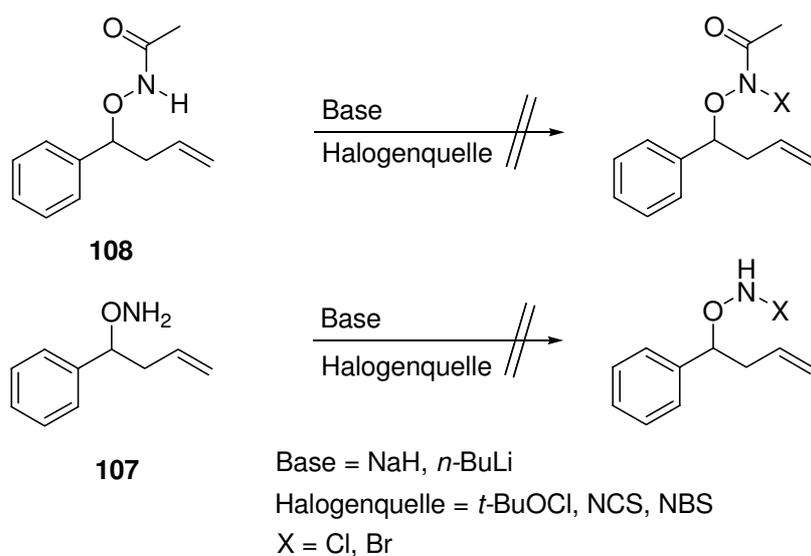
Arbeiten von *Newcomb* konnten belegen, dass auch PTOC-Carbamate erfolgreich zur Erzeugung von Amidylradikalen eingesetzt werden können.^[57,58] Die Übertragung des etablierten Protokolls zur Synthese von PTOC-Derivaten auf das acetylgeschützte Alkoxyamin **108** führte zu unserer Enttäuschung nicht zum gewünschten PTOC-Carbat **111** (Schema 46). Auch die Umsetzung sowohl des freien als auch des geschützten Alkoxyamins mit Verbindung **112** blieb erfolglos.



Schema 46: Versuchte Darstellung alkoxysubstituierter PTOC-Carbamate.

Eine weitere häufig verwendete Methode zur Erzeugung *N*-zentrierter Radikale basiert auf der homolytischen Spaltung von *N*-Halogenverbindungen. Diese Strategie sollte nun auf die Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen übertragen werden. Eine Vielzahl bewährter

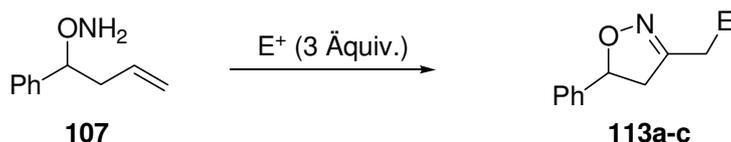
Methoden zur Darstellung von *N*-Chlor- und *N*-Bromamiden sowohl ausgehend von **107** als auch vom acetylgeschützten Alkoxyamin **108** wurde erfolglos getestet (*Schema 47*). Weder die Variation der eingesetzten Base noch die Modifikation der Halogenquelle lieferte die gewünschten *N*-Halogenverbindungen. Stattdessen konnten zusammen mit der Ausgangsverbindung nur komplexe Produktgemische erhalten werden. Wahrscheinlich sind die gewünschten *N*-Halogenverbindungen unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht stabil. Im Gegensatz zu den bekannten *N*-Haloamiden können die freien Elektronenpaare am Sauerstoffatom in den von uns untersuchten Systemen eine Fragmentierung herbeiführen.



Schema 47: Versuchte Darstellung alkoxysubstituierter *N*-Halogenamide.

In Abwesenheit einer Base zeigte sich, dass Alkoxyaminderivate in Gegenwart einer Halogenquelle elektrophile Cyclisierungsreaktionen eingehen können.¹ Je nach Substituent am Stickstoffatom konnten unterschiedliche Heterocyclen erhalten werden. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen zeigte, dass das freie Alkoxyamin **107** nach Zusatz dreier Äquivalente eines elektrophilen Reagenzes (E^+) in einer Cyclisierungs-Oxidations-Sequenz in Ausbeuten zwischen 59 – 69 % funktionalisierte Isoxazoline **113a-c** lieferte (*Schema 48*).

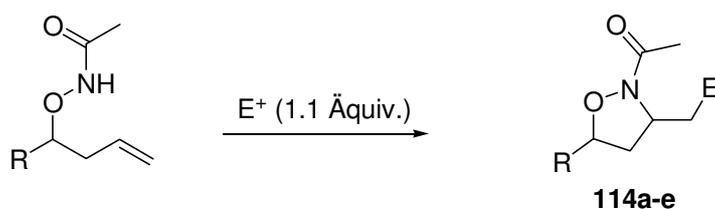
¹ Die in diesem Abschnitt vorgestellten elektrophilen Cyclisierungsreaktionen wurden zum Teil bereits im Rahmen der Diplomarbeit „Stereoselektive elektrophile 5-*exo*-Cyclisierungen von Alkoxyaminderivaten“, Birgit Janza, Philipps-Universität Marburg, **2002** durchgeführt und sind an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber kurz dargestellt.



Bedingungen	Elektrophil	Produkt	E	Ausbeute
CH ₂ Cl ₂ , RT	<i>tert</i> -Butylhypochlorit	113a	Cl	69 %
MeCN, RT	Phenylselenenylbromid	113b	SePh	59 %
CH ₂ Cl ₂ , RT	<i>N</i> -Bromsuccinimid	113c	Br	61 %

Schema 48: Elektrophile Cyclisierung von Alkoxyamin **107** zu funktionalisierten Isoxazolidinen.

Bei der Umsetzung geschützter Alkoxyamine konnte die sich an den Cyclisierungsschritt anschließende Oxidationsreaktion und die damit verbundene Zerstörung des neu gebildeten Stereozentrums unterbunden werden. Dadurch wurde die Bildung von Isoxazolidinen **114** in guten Ausbeuten möglich (Schema 49). Die Verwendung von Phenylselenenylbromid und *N*-Bromsuccinimid (NBS) als Elektrophil lieferte **114a** und **114b** nur mit moderaten Selektivitäten (Einträge 1, 2). Der Einsatz von *N*-Iodsuccinimid (NIS) lieferte ausgehend von unterschiedlich substituierten Alkoxyaminderivaten die iodierten Isoxazolidine **114c-e** in sehr guten Selektivitäten (Einträge 3-5). Die Bestimmung der relativen Konfiguration erfolgte durch NOE-Experimente an Isoxazolidin **114c**. Für das Hauptprodukt konnte eindeutig die *cis*-Konfiguration ermittelt werden. Die Zuordnung der anderen Isoxazolidine erfolgte in Analogie.



Eintrag	R	Bedingungen	Elektrophil	Produkt	E	<i>cis/trans</i> -Verhältnis ^[a]	Ausbeute
1	Ph	MeCN, RT	PhSeBr	114a	SePh	4.2 : 1	82 %
2	Ph	CH ₂ Cl ₂ , RT	NBS	114b	Br	4.7 : 1	77 %
3	Ph	CH ₂ Cl ₂ , RT	NIS	114c	I	12.5 : 1	82 %
4	Me	CH ₂ Cl ₂ , RT	NIS	114d	I	11.3 : 1	63 %
5	C ₆ H ₁₁	CH ₂ Cl ₂ , RT	NIS	114e	I	10.8 : 1	75 %

^[a] Bestimmt nach säulenchromatographischer Trennung.

Schema 49: Elektrophile Cyclisierung acetylierter Alkoxyamine zu funktionalisierten Isoxazolidinen.

In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass die Herstellung eines geeigneten Radikalvorläufers für Alkoxyamidylradikale mit Schwierigkeiten verbunden ist. Die üblichen Methoden zur Darstellung *N*-zentrierter Radikale konnten nicht auf Alkoxyaminderivate übertragen werden. Weder *N*-Phenylthioamide noch PTOC-Carbamate oder *N*-Halogenverbindungen konnten ausgehend von freien und acetylgeschützten Alkoxyaminen hergestellt werden. Unter bestimmten Bedingungen lieferte die Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien nach ionischer Cyclisierung Isoxazoline und Isoxazolidine in guten Ausbeuten.

6 IBX-vermittelte Darstellung und Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen

Nach den geschilderten Schwierigkeiten bei der Synthese eines geeigneten Radikalvorläufers sollte nun eine Methode zur Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen entwickelt werden, bei der auf die aufwendige Darstellung eines empfindlichen Vorläufermoleküls verzichtet werden kann. Oxidative Methoden sind zur Erzeugung Heteroatom-zentrierter Radikale besonders attraktiv, da einfache Alkohole, Amine oder Amide zur Gewinnung der entsprechenden Alkoxy-, Aminyl- und Amidylradikalen eingesetzt werden können. Hypervalente Iodreagenzien werden bereits seit einigen Jahren als wertvolle Reagenzien bei der Alkoxy- und Amidylradikalerzeugung erfolgreich verwendet.^[44] Kürzlich wurde von *Nicolaou et al.* eine Methode vorgestellt, die die direkte 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)-vermittelte Darstellung von Amidylradikalen aus den entsprechenden Amiden erlaubt.^[89, 90, 92] Eine Übertragung dieses Konzepts auf alkoxysubstituierte Amide könnte auch den Zugang zu Alkoxyamidylradikalen ermöglichen. Im Folgenden soll zunächst ein Einblick in die Vielfalt IBX-vermittelter Umsetzungen gegeben werden (Kapitel 6.1). Anschließend sollen erste Untersuchungen zur IBX-vermittelten Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen, deren Eigenschaften sowie zum synthetischen Nutzen dieser neuen Klasse *N*-zentrierter Radikale vorgestellt werden (Kapitel 6.2).

6.1 IBX in der organischen Synthese

Obwohl IBX **80** bereits im Jahr 1893 durch *Hartmann* und *Meyer* zum ersten Mal hergestellt wurde, blieb der synthetische Nutzen dieser Verbindung in den folgenden 100 Jahren aufgrund der schlechten Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln äußerst gering.^[127] Erst 1983 entdeckten *Dess* und *Martin*, dass IBX in das weitaus besser lösliche *Dess-Martin-Periodinan* (DMP, **115**) überführt werden kann, welches aufgrund seiner hohen Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen schon bald in einer Vielzahl komplexer Naturstoffsynthesen als mildes Oxidationsmittel Anwendung fand (*Abbildung 3*).^[128, 129]

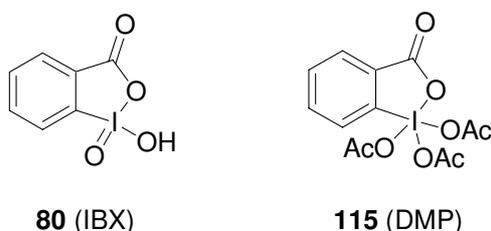
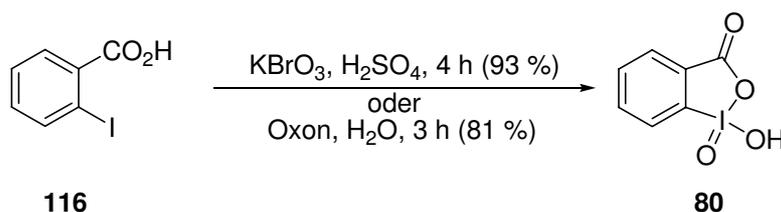


Abbildung 3: Die pentavalenten Iodverbindungen IBX **80** und DMP **115**.

Neben dieser nur untergeordneten Bedeutung als Vorläufer für DMP weist jedoch auch IBX selbst ein hohes Oxidationspotential auf und ist effizient und selektiv unter milden

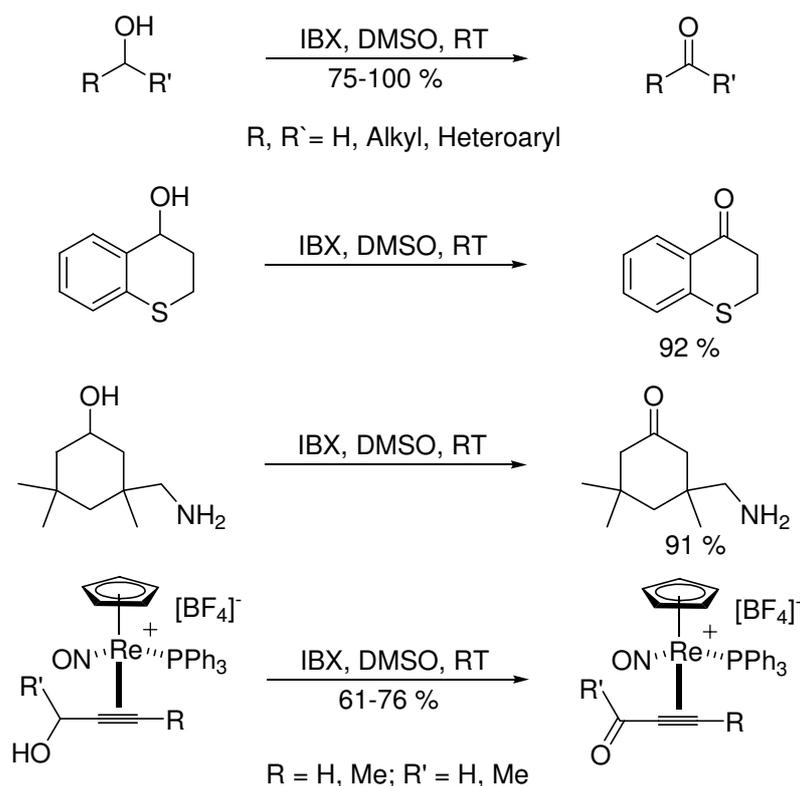
Bedingungen in einer Vielzahl unterschiedlichster Oxidationsreaktionen einsetzbar.^[78, 130] Im Gegensatz zu DMP ist IBX stabil gegenüber Wasser und Luft und kann deshalb problemlos gelagert und ohne den Einsatz trockener Lösungsmittel verwendet werden. Die Darstellung erfolgt nach der Methode von *Greenbaum* in einem Schritt ausgehend von 2-Iodbenzoesäure (**116**) durch Oxidation mit Kaliumbromat in heißer Schwefelsäure (*Schema 50*).^[131] Der Einsatz des carcinogenen KBrO_3 und die damit einhergehende Freisetzung elementaren Broms können durch die Verwendung von Oxon² als Oxidationsmittel vermieden werden. Diese von *Santagostino* entwickelte Methode erlaubt einen umwelt- und benutzerfreundlichen Zugang zu IBX in sehr guten Ausbeuten.^[132]



Schema 50: Darstellung von IBX aus 2-Iodbenzoesäure.

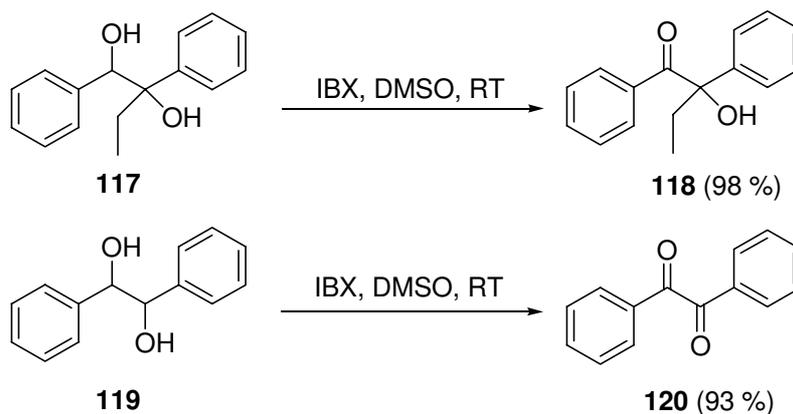
Das hohe Oxidationspotential von IBX wurde zuerst durch *Frigerio* und *Santagostino* für die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen genutzt.^[133-135] Unter äußerst milden Bedingungen in DMSO bei Raumtemperatur konnte eine Reihe primärer und sekundärer Alkohole erfolgreich in die entsprechenden Aldehyde und Ketone überführt werden (*Schema 51*). Eine Überoxidation konnte selbst bei einem Einsatz von 10 Äquivalenten des Oxidationsmittels nicht beobachtet werden.^[134] Die Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen erwies sich im Vergleich zu DMP als noch größer. Selbst Thioether und freie Amine werden unter diesen Bedingungen toleriert.^[134] Sogar metallorganische Verbindungen können selektiv oxidiert werden.^[136]

² Oxon ist eine Mischung aus $2\text{KHSO}_5/\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ und ist kommerziell erhältlich.



Schema 51: Beispiele für die IBX-vermittelte Oxidation von Alkoholen.

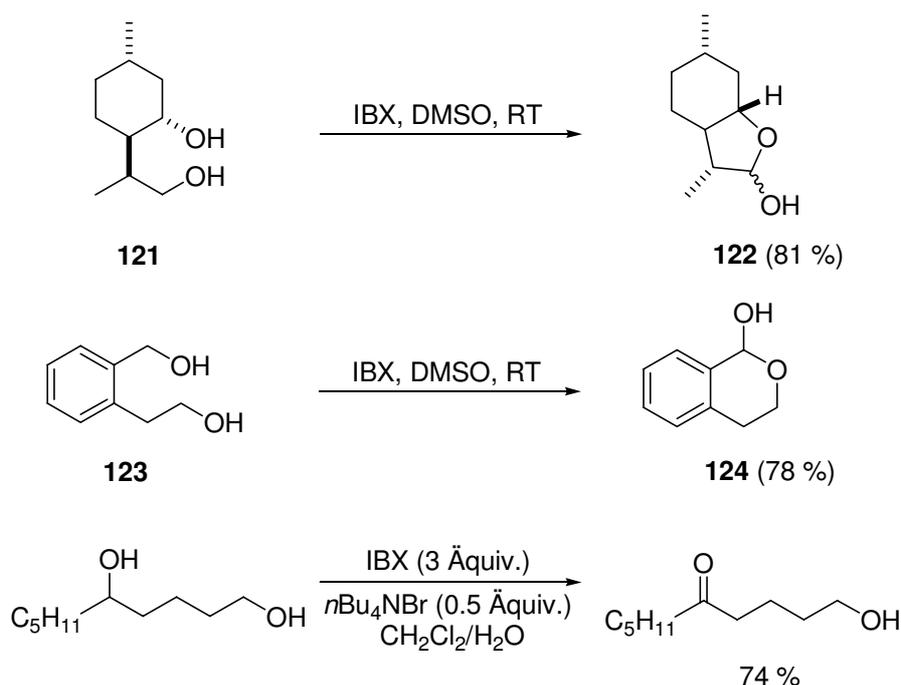
Darüber hinaus gelingt auch die Oxidation von 1,2-Diolen zu α -Ketolen oder α -Diketonen ohne oxidative Spaltung der Glykol-C-C-Bindung.^[133] Diol **117** konnte mit 1.5 Äquivalenten IBX in 98 % Ausbeute in α -Ketol **118** überführt werden (Schema 52). Der Einsatz von 2.5 Äquivalenten IBX oxidierte Diol **119** in 93 % Ausbeute zum α -Diketon **120**. Mit DMP ist eine vergleichbare Glykoloxidation ohne C-C-Bindungsspaltung nicht möglich.



Schema 52: IBX-vermittelte Oxidation von 1,2-Diolen.

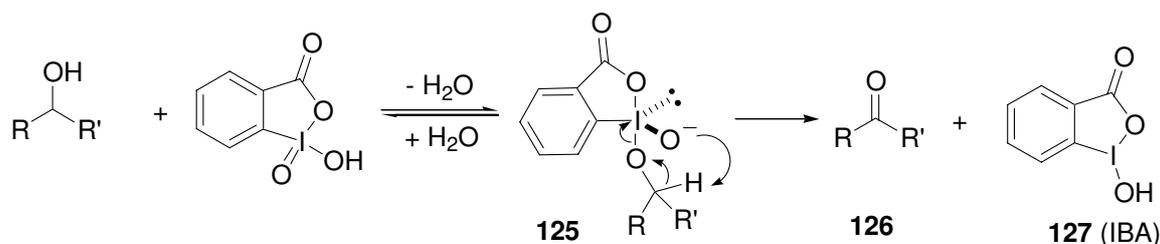
Durch IBX-vermittelte Oxidation gelingt nicht nur die Unterscheidung zwischen primären und sekundären Hydroxygruppen. Bei der Umsetzung von 1,4-Diolen kann die Reaktion nach

Oxidation und Cyclisierung auf der Stufe des Lactols gestoppt werden, was mit den üblichen Oxidationsmitteln nur in schlechten Ausbeuten gelingt.^[137, 138] Corey konnte zeigen, dass die Umsetzung von 1,4-Diol **121** in sehr guten Ausbeuten Lactol **122** lieferte (*Schema 53*). Selbst bei der Oxidation des 1,5-Diols **123** konnte nach selektiver Oxidation der benzylicsen Hydroxygruppe gegenüber einer zweiten primären Alkoholfunktion Lactol **124** in 78 % Ausbeute erhalten werden. Erst kürzlich wurde eine Methode vorgestellt, die nach Zusatz von Tetrabutylammoniumbromid die selektive Oxidation eines sekundären Alkohols in Gegenwart eines primären erlaubt.^[139]



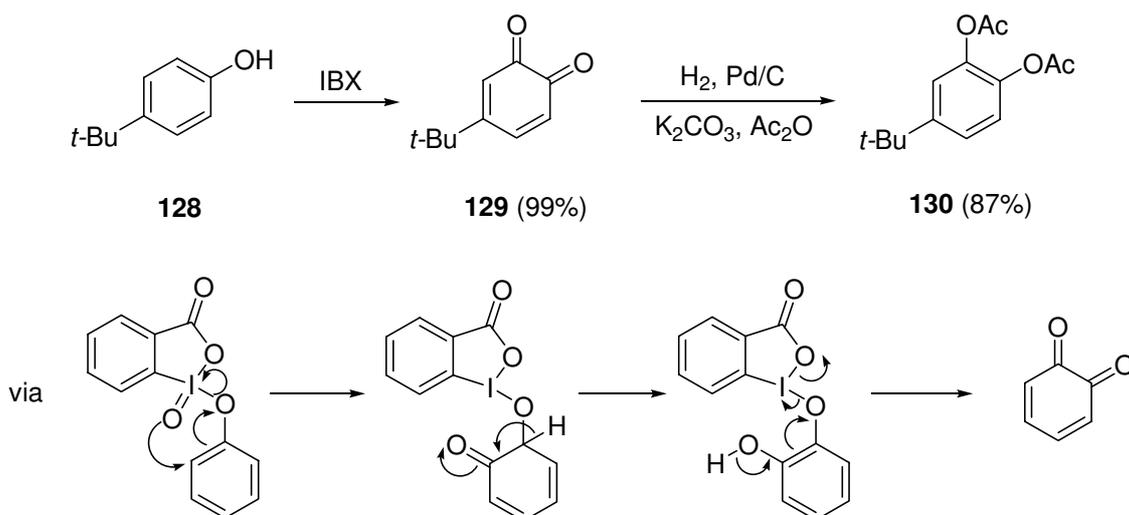
Schema 53: IBX-vermittelte Oxidation primärer und sekundärer Alkohole.

Ein möglicher Mechanismus der IBX-vermittelten Oxidation von Alkoholen ist in *Schema 54* dargestellt.^[130, 134] Im ersten Schritt wird ein schneller reversibler Ligandenaustausch am Iodatomben unter Freisetzung von Wasser formuliert. Der geschwindigkeitsbestimmende zweite Schritt ist die anschließende Disproportionierung von **125** zur Carbonylverbindung **126** und zum Iodosoaren **127** (2-Iodosobenzoesäure, IBA).



Schema 54: Mechanismus der IBX-vermittelten Oxidation von Alkoholen.

Die IBX-vermittelte regioselektive Oxidation von Phenolen liefert synthetisch und biologisch interessante *o*-Quinon- und Catecholderivate.^[140, 141] Umsetzung von Phenol **128** erlaubt die selektive Oxidation zu Verbindung **129**, die in hervorragenden Ausbeuten isoliert oder in einer „Eintopfreaktion“ direkt in das geschützte Catecholderivat **130** überführt werden konnte (Schema 55). Der vermutliche Mechanismus ist ebenfalls in Schema 55 dargestellt. Diese einfache und effiziente Methode wurde bereits in einzelnen Naturstoffsynthesen erfolgreich eingesetzt.^[142]

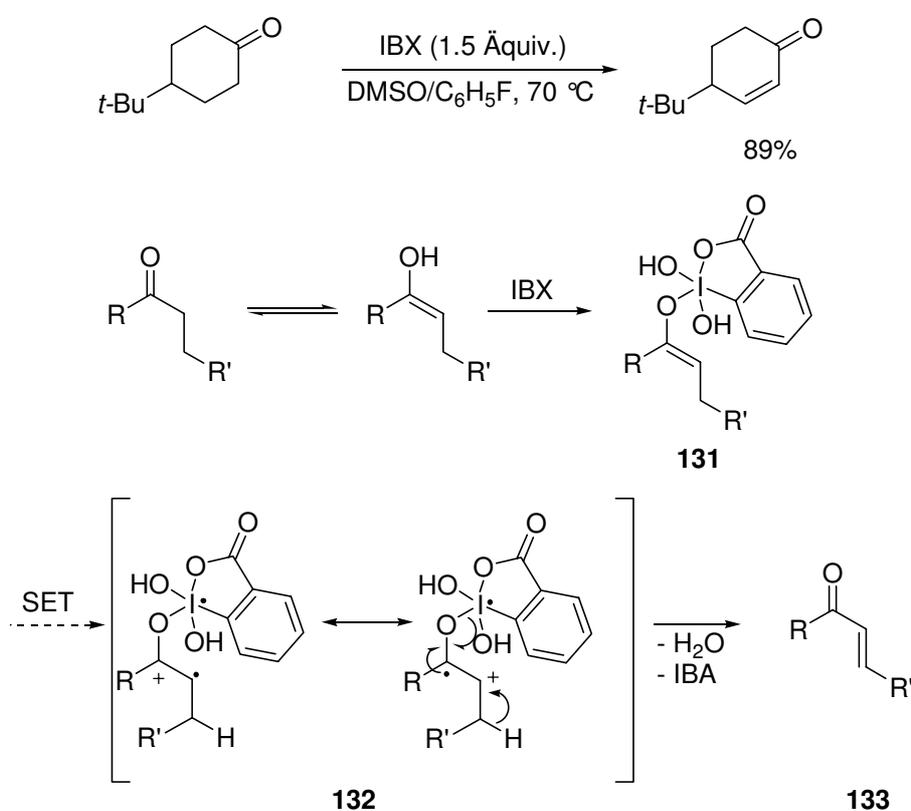


Schema 55: IBX-vermittelte Phenoloxidation.

Eine ganze Reihe weiterer Umsetzungen ist durch den Einsatz von IBX als Oxidationsmittel möglich. So führt beispielsweise die Oxidation von Aminen in ausgezeichneten Ausbeuten zu Iminen und Ketonen.^[143, 144] Die Sulfidoxidation gelingt ebenfalls, und durch den Einsatz chiraler IBX-Derivate konnten bereits geringe Enantiomerenüberschüsse erzielt werden.^[145] Die Darstellung von Lactonen aus Lactolen^[146] und Glykalen,^[147] die Entschützung von Thioacetalen,^[143, 144] die Spaltung von Oximen^[148] und Tosylhydrazonen,^[148, 149] die Überoxidation zu Carbonsäurederivaten nach Zusatz von Cooxidantien^[150, 151] oder *O*-Nucleophilen^[152, 153] sowie Halooxygenierung,^[154] α -Oxygenierung^[155, 156] und oxidative Umlagerungen^[157] konnten ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden.

Einige kürzlich erschienene Arbeiten aus der Gruppe um *Nicolaou* beinhalten eine Vielzahl an neuen Umsetzungen, die die Produktpalette IBX-vermittelter Transformationen eindrucksvoll erweitern konnten. Für diese Reaktionen wird mehrheitlich ein „single electron transfer“ (SET) angenommen, so dass IBX auch in der Radikalchemie auf ein breites Interesse stieß.

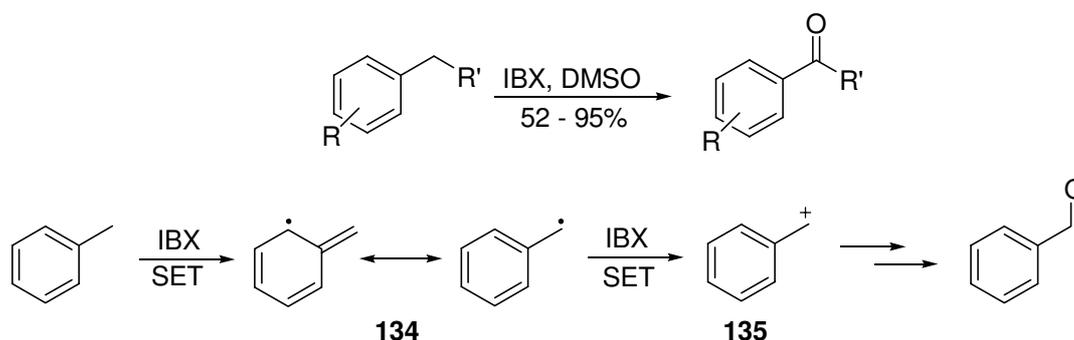
So können α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen durch Oxidation mit IBX aus Alkoholen und Carbonylderivaten in exzellenten Ausbeuten dargestellt werden, wobei auf die für derartige Umsetzungen üblichen giftigen oder teuren Selen- und Palladiumreagenzien verzichtet werden kann.^[158, 159] Der von *Nicolaou* vorgeschlagene Mechanismus postuliert einen SET-Prozess innerhalb des Enol-IBX-Addukts **131** auf das Iodatom unter Ausbildung der Radikalkations **132** (*Schema 56*). Fragmentierung und Freisetzung von Wasser liefern die ungesättigte Carbonylverbindung **133** sowie IBA.



Schema 56: IBX-vermittelte Darstellung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen.

Eine weitere vermutlich auf einem SET basierende Reaktion ist die IBX-vermittelte Oxidation einer benzylichen CH-Funktion zur entsprechenden Carbonylverbindung.^[91, 159] Eine Reihe substituierter Aromaten konnte unter diesen Bedingungen in moderaten bis exzellenten Ausbeuten in aromatische Aldehyde und Ketone überführt werden (*Schema 57*). Der mutmaßliche Mechanismus beschreibt einen SET vom aromatischen Ringsystem auf IBX, wobei Deprotonierung das radikalische Intermediat **134** liefert. Ein zweiter IBX-vermittelter Oxidationsschritt führt zum benzylichen Carbokation **135**, welches nach Reaktion mit

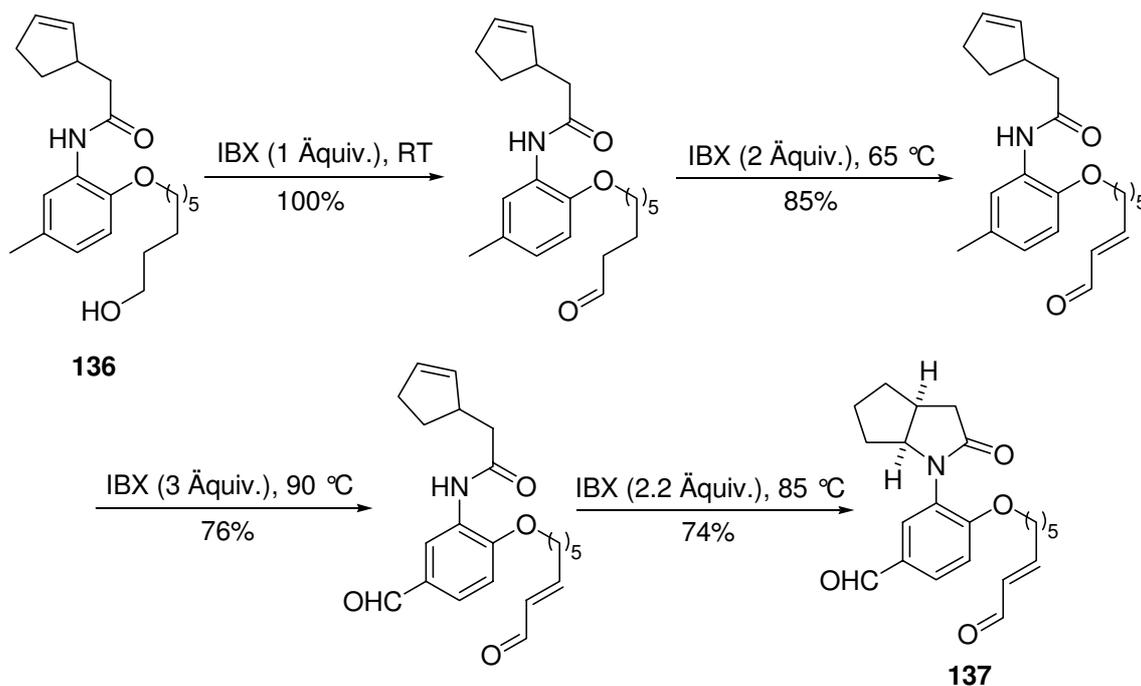
Wasser und einem weiteren Äquivalent IBX oder mit DMSO die gewünschte Carbonylverbindung liefert.



Schema 57: IBX-vermittelte benzyliche Oxidation.

Bereits im Abschnitt 3.2.12 wurde die IBX-vermittelte Erzeugung *N*-zentrierter Radikale ausgehend von Amiden, (Thio)Carbamaten und Harnstoffderivaten erwähnt, die ebenfalls auf einen SET-Prozess zurückzuführen ist.^[89-92] Anschließende *5-exo-trig*-Cyclisierung des erhaltenen Radikals und Wasserstoffabstraktion vom Lösungsmittel liefern einen einfachen Zugang zu einer Vielzahl an Heterocyclen in exzellenten Ausbeuten. Einige Beispiele sind in *Schema 34* dargestellt.

Besonders eindrücklich lassen sich Vielfalt, Selektivität und Kontrollierbarkeit IBX-vermittelter Reaktionen anhand der Umsetzung von Verbindung **136** aufzeigen, die in vier Stufen, in denen ausschließlich IBX unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen als Substrat verwendet wird, in Verbindung **137** überführt werden kann (*Schema 58*).^[91] Die unten gezeigte Reihenfolge der Umsetzungen muss nicht notwendigerweise eingehalten werden und ist zu einem gewissen Grad variabel.



Schema 58: Vielfalt und Selektivit\u00e4t in einer IBX-vermittelten Reaktionssequenz.

Die steigende Zahl an Einsatzm\u00f6glichkeiten f\u00fcr IBX als selektives Oxidationsmittel ermutigte eine Vielzahl von Forschungsgruppen Strategien zu erarbeiten, um Nachteile wie L\u00f6slichkeitsprobleme in nahezu allen organischen L\u00f6sungsmitteln sowie die m\u00f6gliche Explosionsgefahr bei hohen Temperaturen auf vielf\u00e4ltige Weise zu mindern.

Ein Ansatz in diese Richtung ist der katalytische Einsatz von IBX in Anwesenheit von Oxon in st\u00f6chiometrischen Mengen als Cooxidans.^[150, 151] Die geringen Mengen IBX, die in den Reaktionen eingesetzt werden, erleichtern nicht nur die L\u00f6slichkeit, sondern setzen auch die Explosionsgefahr herab. Eine weitere M\u00f6glichkeit zur Minderung der Zersetzungsgefahr ist der Zusatz unreaktiver Additive. Das durch die Firma Simafex entwickelte SIBX („Stabilized IBX“) enth\u00e4lt neben IBX eine Mischung aus Benzoes\u00e4ure und Isophthals\u00e4ure und weist keine explosiven Eigenschaften mehr auf.^[160]

Die Entwicklung von strukturell und elektronisch ver\u00e4nderten IBX-Analoga ist ebenfalls ein aktueller Forschungsgegenstand. Die Bandbreite an Variationsm\u00f6glichkeiten ist \u00e4u\u00dferst vielf\u00e4ltig und reicht von der einfachen Substitution am IBX-Grundger\u00fcst bis hin zur Synthese stabiler und leicht l\u00f6slicher IBX-Ester, Amide und Sulfone.^[161-168] Eine kleine Auswahl an IBX-Analoga ist in *Abbildung 4* dargestellt.

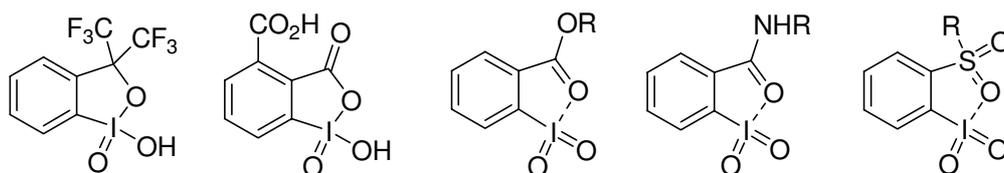


Abbildung 4: Verschiedene strukturell veränderte IBX-Analoga.

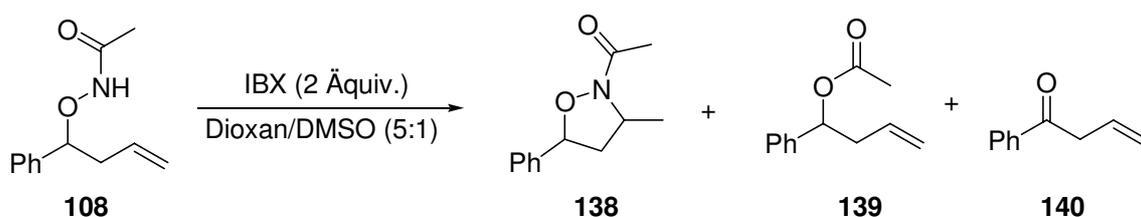
Eine Reihe polymergebundener IBX-Reagenzien wurde ebenfalls entwickelt und konnte erfolgreich in Oxidationsreaktionen eingesetzt werden.^[169-173]

6.2 IBX-vermittelte Alkoxyamidylradikalerzeugung und deren Anwendung in stereoselektiven Cyclisierungsreaktionen

Ermutigt durch die von *Nicolaou et al.* erzielten Erfolge bei der IBX-vermittelten Erzeugung *N*-zentrierter Radikale testeten wir als nächstes den oxidativen Zugang zu Alkoxyamidylradikalen durch direkte Umsetzung des acetylierten Alkoxyamins **108** mit IBX.

IBX wurde nach der Methode von *Santagostino* aus 2-Iodobenzoesäure durch Oxidation mit Oxon hergestellt und konnte in 93 % Ausbeute erhalten werden (s. *Schema 50*).^[132]

Zu unserer Freude lieferte eine erste Umsetzung von **108** mit IBX (2 Äquivalente, Zugabe in 2 Portionen) in Dioxan/DMSO (5:1, 0.01 M) bei 110 °C das gewünschte Cyclisierungsprodukt **138** als Diastereoisomerengemisch (*cis:trans* = 6:1) (*Schema 59*, Eintrag 1). Die Bestimmung des Diastereoisomerenverhältnisses erfolgte mittels Gaschromatographie (GC). Das Verfahren zur Zuordnung der relativen Konfiguration wird später ausführlich beschrieben. Unter den gewählten Bedingungen konnte ein Umsatz von 83 % beobachtet werden, der mittels GC-Analyse bestimmt wurde. Zusammen mit Isoxazolidin **138** konnten als Nebenprodukte das Acetat **139** sowie das Keton **140** identifiziert werden (**138:139:140** = 71:28:1). Bei einem Anstieg der Konzentration auf 0.02 – 0.10 M (Einträge 2-5) konnten steigende Umsätze, jedoch auch eine gleichzeitige Zunahme der unerwünschten Nebenprodukte **139** und **140** beobachtet werden. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur zeigte neben dem erwarteten Umsatzrückgang ebenfalls eine vermehrte Bildung von Ester und Keton (Einträge 6-8). Gleichzeitig konnte ein Anstieg der Diastereoisomerenverhältnisse von 7:1 bei 90 °C über 9:1 bei 70 °C und 11:1 für eine Reaktionstemperatur von 50 °C beobachtet werden. Bei Raumtemperatur konnte leider kein Umsatz mehr festgestellt werden (Eintrag 9).

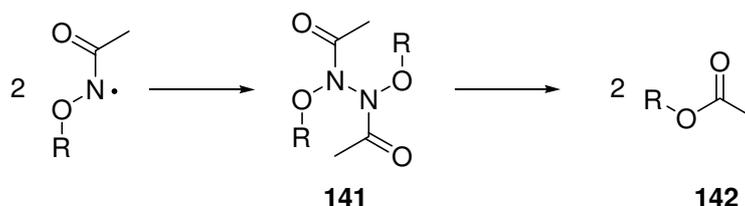


Eintrag	Bedingungen	Konz. (M)	Umsatz (%) ^[a]	138 (%) ^[a]	139 (%) ^[a]	140 (%) ^[a]
1	110 °C, 20 min	0.01	83	71	28	1
2	110 °C, 20 min	0.02	82	67	29	4
3	110 °C, 20 min	0.03	93	64	32	4
4	110 °C, 20 min	0.05	99	60	34	6
5	110 °C, 20 min	0.10	99	54	36	10
6	90 °C, 30 min	0.03	67	58	38	4
7	70 °C, 1 h	0.03	43	49	39	12
8	50 °C, 7 h	0.03	41	47	33	20
9	RT, 24 h	0.03	—	—	—	—

^[a] Bestimmt durch Gaschromatographie.

Schema 59: IBX-vermittelte radikalische Cyclisierung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Die Bildung des Acetats **139** kann über die Dimerisierung zweier Alkoxyamidylradikale erklärt werden (Schema 60). Das labile Hydrazid **141** zerfällt unter Freisetzung von Stickstoff und liefert auf diesem Weg vermutlich **142**. Ähnliche Reaktionen wurden bereits in Studien zum Zerfall von *N,N'*-Diacyl-*N,N'*-dialkoxyhydrazinen beschrieben.^[174] Die prozentuale Zunahme an Acetat **139** bei steigender Konzentration (Schema 59, Einträge 1-5) steht im Einklang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus. Auch die bei niedrigen Temperaturen beobachtete vermehrte Bildung von **139** ist zu erklären (Einträge 6-8). Offenbar ist die IBX-vermittelte Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen auch bei niedrigen Temperaturen möglich, jedoch scheint unter diesen Bedingungen eine anschließende 5-*exo*-Cyclisierung deutlich verlangsamt und gegenüber einer Dimerisierungsreaktion zunehmend benachteiligt. Die parallel zur vermehrten Acetatbildung zunehmende Konzentration an Keton **140** lässt die Vermutung zu, dass dieses direkt aus **139** gebildet wird. Möglicherweise führt das bei der Oxidation mit IBX frei werdende Wasser zu einer Hydrolyse der Esterfunktion. Der resultierende Alkohol kann durch ein weiteres Molekül IBX zur Carbonylverbindung **140** oxidiert werden.



Schema 60: Dimerisierung von Alkoxyamidylradikalen und anschließende Esterbildung.

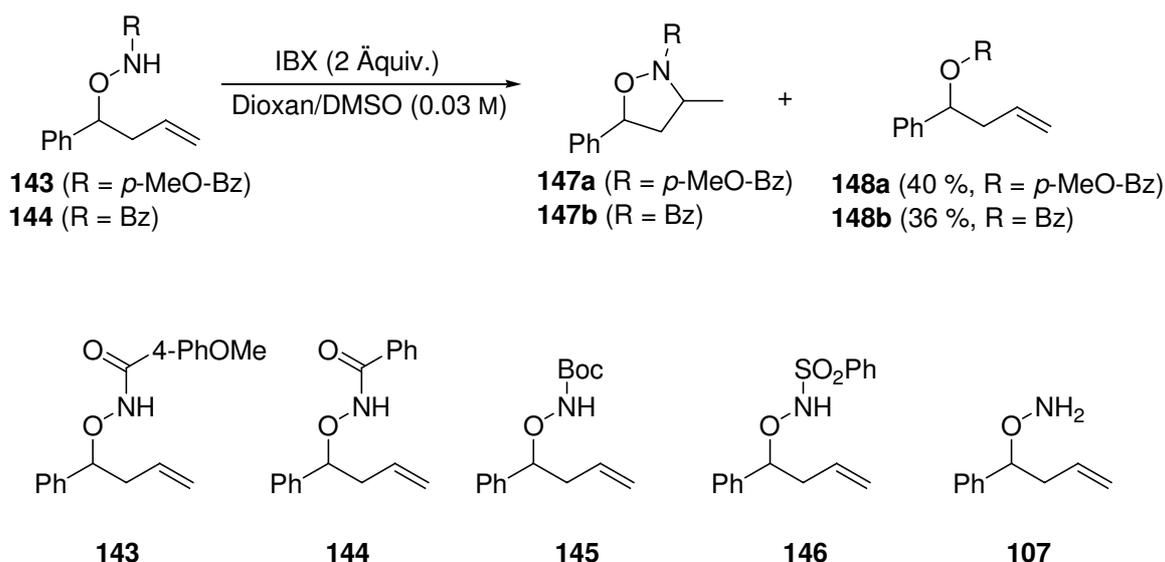
Aus diesen Ergebnissen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass es sich bei Alkoxyamidylradikalen um relativ stabile Intermediate handelt, zu deren Cyclisierung hohe Aktivierungsenergien benötigt werden. Kürzlich durchgeführte Berechnungen von *C. Li et al.* bestätigen diese Befunde.^[175] Für alkoxy-substituierte Amidylradikale wurden für 6-*exo*-Cyclisierungen Aktivierungsenergien berechnet, die deutlich über denen anderer Amidylradikale liegen, was mit der durch den α -Effekt des Sauerstoffatoms hervorgerufenen erhöhten Nukleophilie des Radikals erklärt werden kann. Daraus resultiert eine captodative Stabilisierung des Radikals durch die elektronenziehende Acetyleinheit und den elektronenliefernden Alkoxy-substituenten.^[176] Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen legen kinetische Untersuchungen durch *Newcomb* an den von *Nicolaou* eingesetzten Anilidylradikalen, für die *C. Li* ähnlich hohe Aktivierungsenergien voraussagt, nahe, dass nicht die Cyclisierung, sondern der Elektronentransfer zwischen IBX und Amid den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.^[177] In Übereinstimmung mit unserer Beobachtung, dass wahrscheinlich nicht die Erzeugung des Radikals sondern die Cyclisierung die entscheidende Rolle im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion spielt, stehen jedoch Berechnungen durch *Z. Li* und *Cheng*, die ebenfalls die hohe Stabilität von Alkoxyamidylradikalen voraussagen.^[178] Untersuchungen des Einflusses von Substituenteneffekten auf die N–H-Bindungsdissoziationsenthalpien verschiedener Anilinderivate zeigen eine deutliche Schwächung der N–H-Bindung bei donorsubstituierten Anilinen und die damit einhergehende Stabilisierung der korrespondierenden *O*-substituierten Stickstoffradikale.

Da der captodative Effekt bei der Stabilisierung von Radikalen eine wichtige Rolle spielt, sollte eine Veränderung der elektronenziehenden Schutzgruppe einen deutlichen Einfluss auf die Reaktivität des Radikals und damit auf die Geschwindigkeit der 5-*exo*-Cyclisierung ausüben. Aus diesem Grund wurden die entsprechenden *p*-methoxybenzoylierten **143**, benzoylierten **144**, Boc-geschützten **145** und sulfonylierten Alkoxyamine **146** hergestellt und gemeinsam mit dem freien Alkoxyamin **107** mit IBX in Dioxan/DMSO (5:1, 0.03 M) umgesetzt (Schema 61).

Bei der Reaktion der benzoylgeschützten Derivate **143** und **144** konnte zwar vollständiger Umsatz erreicht werden, es wurden jedoch nur Spuren der gewünschten Cyclisierungsprodukte **147a** und **147b** gebildet. Stattdessen wurden die entsprechenden Ester **148a** und **148b** in Ausbeuten von 40 % respektive 36 % isoliert. Beim Einsatz des Boc-geschützten Alkoxyamins **145** konnten weder Ester noch Cyclisierungsprodukt identifiziert werden. Es

wurden dabei 77 % der Ausgangsverbindung reisoliert. Auch für das Sulfonamid **146** konnte kein Umsatz beobachtet werden. Es konnte zu 86 % zurückgewonnen werden. Das ungeschützte Alkoxyamin **107** wurde unter den Bedingungen vollständig zersetzt. Ein Hauptprodukt konnte nicht identifiziert werden.

Damit konnte gezeigt werden, dass die Natur der verwendeten Schutzgruppe einen großen Einfluss auf das Gelingen der radikalischen Cyclisierung ausübt. Die IBX-vermittelte Erzeugung von Alkoxyamidylradikalen erfolgt offensichtlich nur an *N*-acylierten Derivaten effizient. Des Weiteren beeinflusst die Natur des Acylsubstituenten die Reaktivität des Radikals. Delokalisierung führt bei den aus **143** und **144** erzeugten benzylierten Radikalen zu einer Erhöhung der Stabilität im Vergleich zum acetylierten Radikal. Im Falle dieser hochkonjugierten Intermediate ist eine 5-*exo*-Cyclisierung verlangsamt und deutlich gegenüber einer Dimerisierung benachteiligt, so dass ausschließlich die entsprechenden Ester **148a** und **148b** gebildet werden. Alkoxy-substituierte Carbamoyl- und Sulfonamidylradikale sind offenbar so wenig stabilisiert, dass sie unter den gewählten Bedingungen nicht gebildet werden.



Schema 61: Einfluss des *N*-Substituenten auf die IBX-vermittelte radikalische Cyclisierung.

Der Einsatz von *Lewis*-Säuren könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Reaktivität von Alkoxyamidylradikalen haben. Für Amidylradikale wird im Allgemeinen ein Π -Grundzustand angenommen (Abbildung 5). Berechnungen von Glover *et al.* lassen den Schluss zu, dass dies für Alkoxyamidylradikale ebenfalls zu erwarten ist.^[179] Die Komplexierung der Carbonylfunktion durch eine harte *Lewis*-Säure sollte zu einer Erhöhung des Σ -Charakters des Alkoxyamidylradikals führen, was eine Erhöhung der Elektrophilie und damit der Cyclisierungsgeschwindigkeit zur Folge haben könnte.

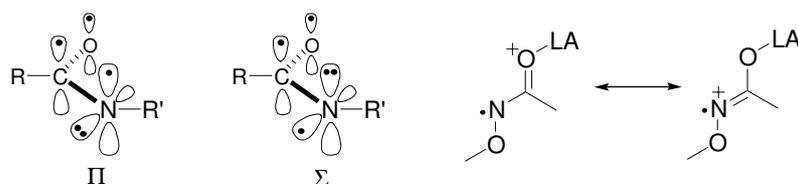
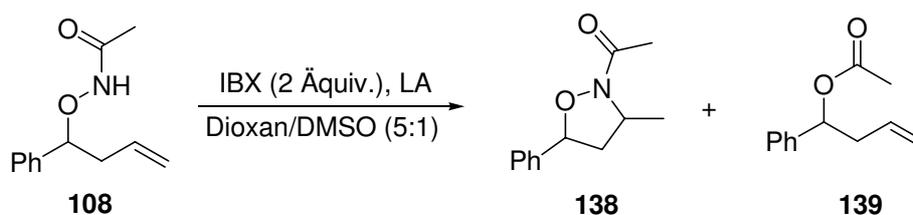


Abbildung 5: Π - und Σ -Charakter von Amidylradikalen.

Um einen möglichen Einfluss von *Lewis*-Säuren auf die Produktverteilung der IBX-vermittelten Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen zu untersuchen, wurden verschiedene Hydrolyse-unempfindliche *Lewis*-Säuren ausgewählt und mit dem acetylierten Alkoxyamin und IBX zur Reaktion gebracht. Da zusätzlich sowohl mit einer Koordination am IBX als auch am Lösungsmittel DMSO gerechnet werden musste, wurden jeweils 1, 3 bzw. 100 Äquivalente der jeweiligen *Lewis*-Säure (LA) eingesetzt. Anschließend wurden der Umsatz sowie das Verhältnis zwischen Cyclisierungsprodukt **138** und Acetat **139** mittels GC bestimmt (Schema 62).



Eintrag	LA	Äquiv.	Umsatz (%) ^[a]	138 : 139 ^[a]
1	ohne	—	93	2.0 : 1
2	MgCl ₂	1	—	—
3	Mg(OAc) ₂	1	—	—
4	Sc(OTf) ₃	1	95	2.2 : 1
5	Sc(OTf) ₃	3	97	2.1 : 1
6	Sc(OTf) ₃	100	52	2.2 : 1
7	LiCl	1	82	2.0 : 1
8	LiCl	3	26	1.9 : 1
9	LiCl	100	—	—

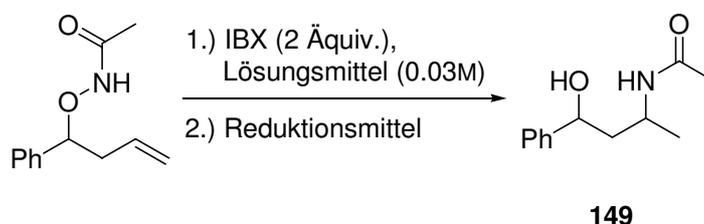
^[a] Bestimmt durch Gaschromatographie.

Schema 62: Einfluss von *Lewis*-Säuren auf die IBX-vermittelte radikalische Cyclisierung.

Während der Zusatz von Mg-Salzen einen störenden Einfluss auf die Reaktion hatte, so dass keinerlei Umsatz mehr zu beobachten war (Einträge 2, 3), lieferte Reaktion mit einem bzw. 3 Äquivalenten Sc(OTf)₃ sogar geringfügig bessere Umsätze bei vergleichbarer Produktverteilung (Einträge 4, 5). Mit LiCl konnten deutlich geringere Umsätze verzeichnet werden.

Während beim Einsatz eines Äquivalents LiCl immerhin noch 82 % Umsatz erzielt werden konnte, kam es bei der Verwendung von drei Äquivalenten nur noch zu 26 % Umsatz (Einträge 7, 8). Ein Einfluss auf die Produktverteilung konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Der Einsatz von 100 Äquivalenten der jeweiligen *Lewis*-Säure hatte in beiden Fällen deutliche Umsatzrückgänge zur Folge (Einträge 6, 9). Im Falle von LiCl konnte kein Umsatz mehr beobachtet werden.

Als nächstes wurde der Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel auf die IBX-vermittelte Cyclisierung untersucht. Möglicherweise könnte so ein Lösungsmittelsystem gefunden werden, dass einen praktikableren Einsatz von *Lewis*-Säuren erlaubt. Die Reaktionen wurden bei 110 °C mit 2 Äquivalenten IBX durchgeführt. Um die Reinigung zu erleichtern, wurde das Rohprodukt nach Entfernung des Lösungsmittels durch Behandlung mit SmI₂ in THF oder Mo(CO)₆ in CH₃CN in Aminoalkohol **149** überführt (*Schema 63*). Die Nebenprodukte wurden in diesen Experimenten nicht isoliert.



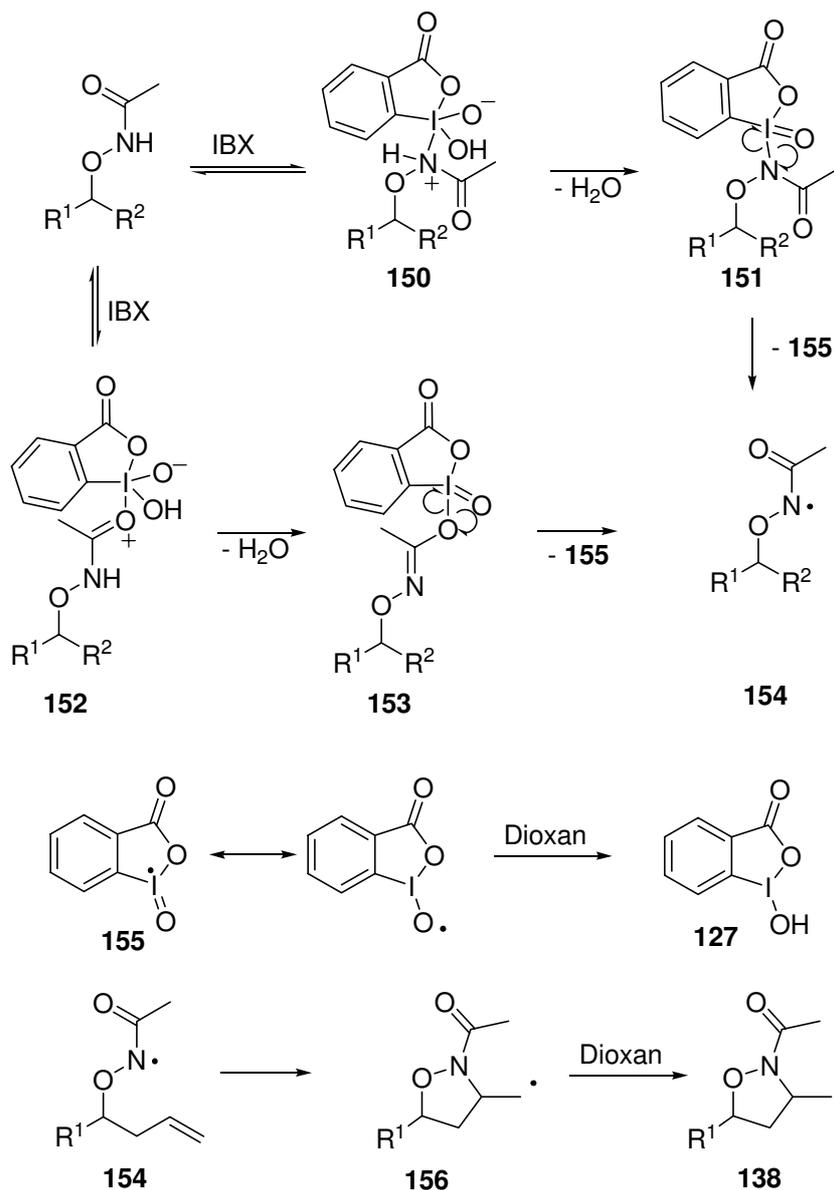
Eintrag	Lösungsmittel	Reduktionsmittel	149 (%)
1	Dioxan/DMSO (5:1)	SmI ₂	53
2	Dioxan/DMSO (5:1)	Mo(CO) ₆	50
3	Dioxan/DMSO (10:1)	SmI ₂	39
4	THF/DMSO (5:1)	SmI ₂	11
5	THP/DMSO (5:1)	SmI ₂	16
6	Dioxan	SmI ₂	22
7	DMSO	—	—
8	CH ₃ CN	SmI ₂	20
9	DMF	SmI ₂	28
10	<i>tert</i> -BuOH	—	—
11	H ₂ O/Aceton (5:1)	—	—

Schema 63: IBX-vermittelte radikalische Cyclisierung und N–O-Spaltung in verschiedenen Lösungsmitteln.

Reaktion in Dioxan/DMSO (5:1) lieferte nach reduktiver Spaltung der N–O-Bindung mit SmI₂ 53 % des gewünschten acetylierten Aminoalkohols (*syn:anti* = 5:1) (Eintrag 1). Das Diastereoisomerenverhältnis wurde nach säulenchromatographischer Trennung der Isomere bestimmt. Die Bestimmung der relativen Konfiguration erfolgte durch NOE-Experimente vor

reduktiver Ringöffnung. Reduktion mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ lieferte geringfügig schlechtere Ausbeuten, so dass für die nachfolgenden Experimente SmI_2 als Reduktionsmittel verwendet wurde (Eintrag 2). Die Reaktion in einer Mischung aus Dioxan/DMSO (10:1) lieferte einen geringeren Umsatz (83 %, Eintrag 3). Dementsprechend niedriger war die Ausbeute an Aminoalkohol **149**. Der Ersatz von Dioxan durch THF und dem höherhomologen Tetrahydropyran (THP) erbrachte deutlich schlechtere Ausbeuten (Einträge 4, 5). Wurde die Reaktion in reinem Dioxan durchgeführt, konnten immerhin Ausbeuten von 22 % erzielt werden (Eintrag 6). Wurde hingegen ganz auf den Einsatz eines guten H-Donors verzichtet, konnte kaum Umsatz mehr festgestellt werden (Eintrag 7). Bessere Ergebnisse wurden für Acetonitril und DMF mit 20 % respektive 28 % gefunden (Einträge 8, 9). Mit *tert*-Butanol und $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$ (5:1) konnte kein Umsatz verzeichnet werden (Einträge 10, 11). Alle folgenden Experimente wurden daher in Dioxan/DMSO (5:1) durchgeführt.

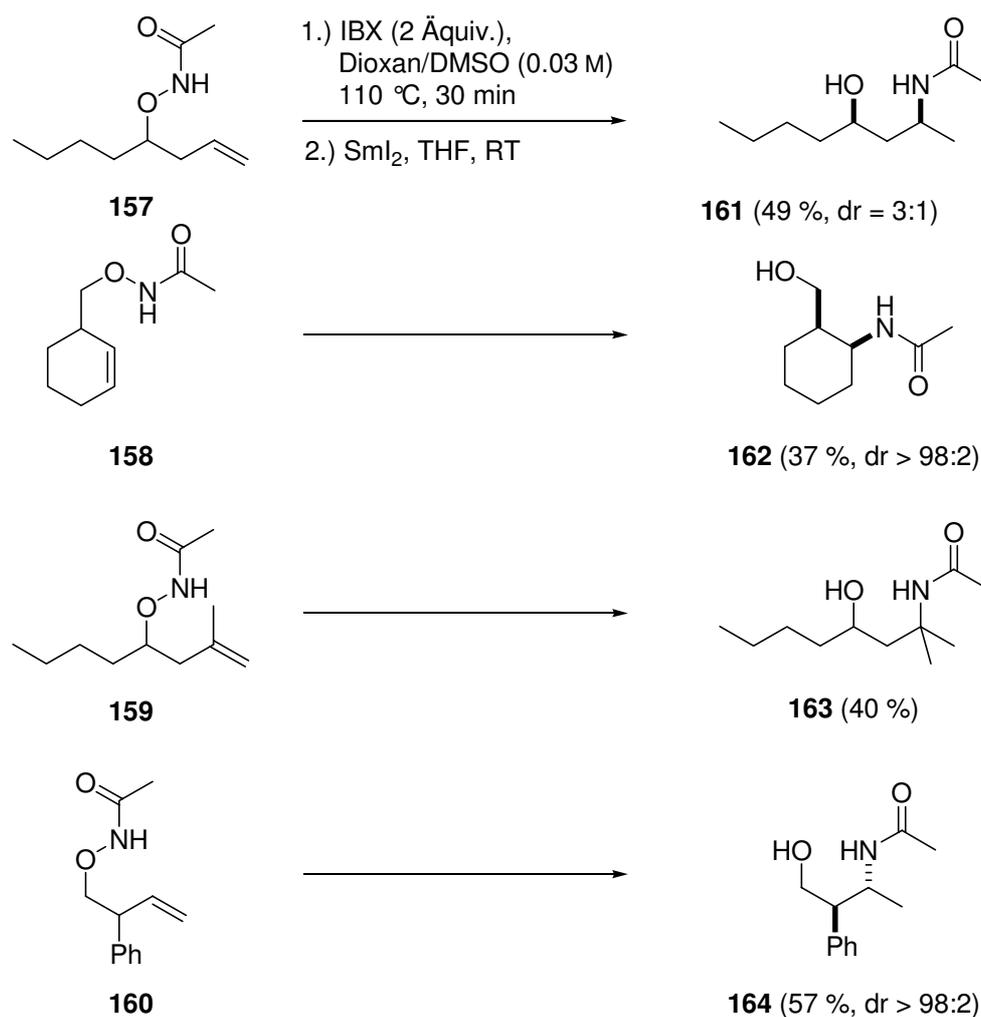
Unter Einbeziehung der gesammelten experimentellen Daten und der aus der Literatur bekannten Vorschläge kann für die IBX-vermittelte radikalische Cyclisierung von Alkoxyamidylderivaten folgender Mechanismus postuliert werden. Das acetylgeschützte Alkoxyamin **108** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Allyl}$) kann entweder über den Stickstoff oder den Carbonylsauerstoff vermutlich reversibel unter Ausbildung der beiden Addukte **150** und **152** an einem IBX-Molekül angreifen (*Schema 64*). Freisetzung von Wasser liefert **151** und **153**. Anschließend Homolyse der schwachen Heteroatom-Iod-Bindung führt zur Bildung von Alkoxyamidylradikal **154**. Das dabei frei werdende Radikal **155** reagiert vermutlich nach H-Abstraktion vom Lösungsmittel zu IBA **127**. Alkoxyamidylradikal **154** liefert nach der vermutlich geschwindigkeitsbestimmenden 5-*exo*-Cyclisierung das C-zentrierte Radikal **156**, welches nach H-Abstraktion zu Isoxazolidin **138** reagiert.



Schema 64: Möglicher Mechanismus der IBX-vermittelten radikalischen Cyclisierung.

Um Grenzen und Möglichkeiten dieser neuen Methode auszuloten, wurde eine Reihe weiterer acetylierter Alkoxyamine hergestellt, die ebenfalls in radikalischen 5-*exo*-Cyclisierungen eingesetzt werden sollten. Die Darstellung erfolgte analog zur Synthese von **108** ausgehend von den entsprechenden Homoallylalkoholen, die nach *Mitsunobu*-Reaktion mit *N*-Hydroxyphthalimid und Hydrazinolyse sowie Umsetzung mit Acetylchlorid in guten Ausbeuten in die Verbindungen **157**, **158**, **159** und **160** überführt werden konnten (Schema 65). Radikalische Cyclisierung und reduktive Ringöffnung wurden unter den oben beschriebenen optimierten Bedingungen bei 110 °C in Dioxan/DMSO (5:1, 0.03 M) mit 2 Äquivalenten IBX durchgeführt. Nach Aufarbeitung erfolgte die Spaltung der N–O-Bindung mit SmI₂.

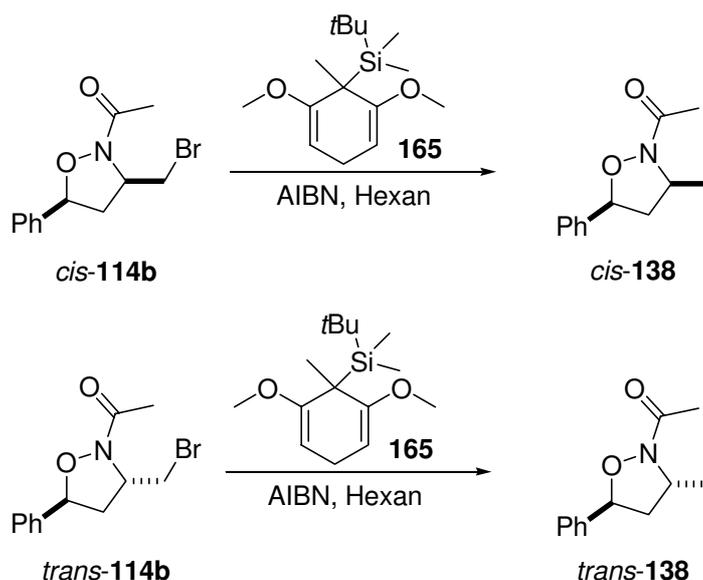
Umsetzung von **157** lieferte den entsprechenden *n*-butylsubstituierten Aminoalkohol **161** in 49 % Ausbeute in einem Diastereoisomerenverhältnis von 3:1 (*syn:anti*). Wie erwartet konnten bei der Cyclisierung des Cyclohexenderivats **158** hohe Diastereoselektivitäten erzielt werden (*dr* > 98:2). Reduktive Ringöffnung führte zu **162** in 37 % Ausbeute. Die Methode kann zu unserer Freude auch zum Aufbau quarternärer Zentren eingesetzt werden. Umsetzung von **159** lieferte den acetylgeschützten Aminoalkohol **163** zu 40 %. Reaktion des 2-substituierten Alkoxyamins **160** führte nach N–O-Bindungsspaltung in exzellenter Stereoselektivität und einer guten Ausbeute von 57 % zu **164** (*dr* > 98:2).



Schema 65: Cyclisierung und reduktive Öffnung verschiedener acetylierter Alkoxyamine.

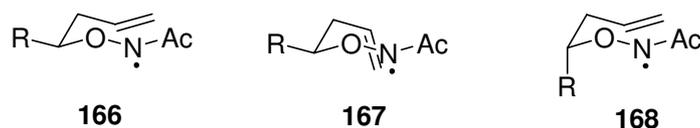
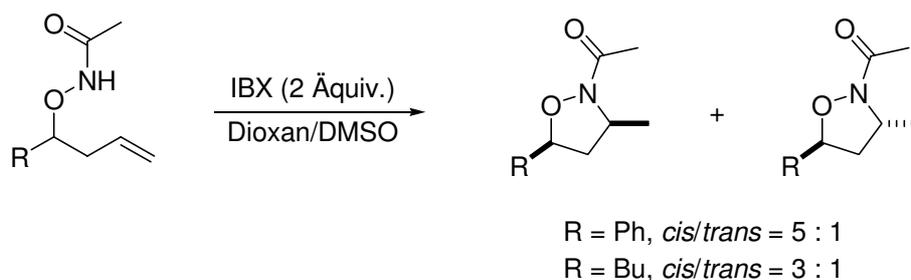
Die Zuordnung der relativen Konfiguration der gebildeten Isoxazolidine *cis*-**138** und *trans*-**138** erfolgte durch Vergleich mit authentischen diastereoisomerenreinen Proben, die durch radikalische Dehalogenierung der bromierten Isoxazolidine *cis*-**114b** und *trans*-**114b** mit Cyclohexadien **165** gewonnen werden konnten (Schema 66).^[180] Die Darstellung der bromierten Isoxazolidine ist in Schema 49 (Kapitel 5) gezeigt. Nach elektrophiler Cyclisierung lieferte säulenchromatographische Trennung diastereoisomerenreine Proben,

deren relative Konfiguration durch NOE-Experimente zugeordnet werden konnte. Anschließend wurden die Verbindungen in den beschriebenen Dehalogenierungsexperimenten eingesetzt. Auf diesem Weg konnte das Hauptisomer nach erfolgter radikalischer Cyclisierung eindeutig als *cis*-**138** identifiziert werden. Für die *n*-butylsubstituierte Verbindung wurde in Analogie ebenfalls das *cis*-Isomer bzw. nach Ringöffnung die *syn*-Verbindung **161** als Hauptisomer angenommen (Schema 65). Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **164** erfolgte durch NOE-Experimente vor reduktiver Ringöffnung.



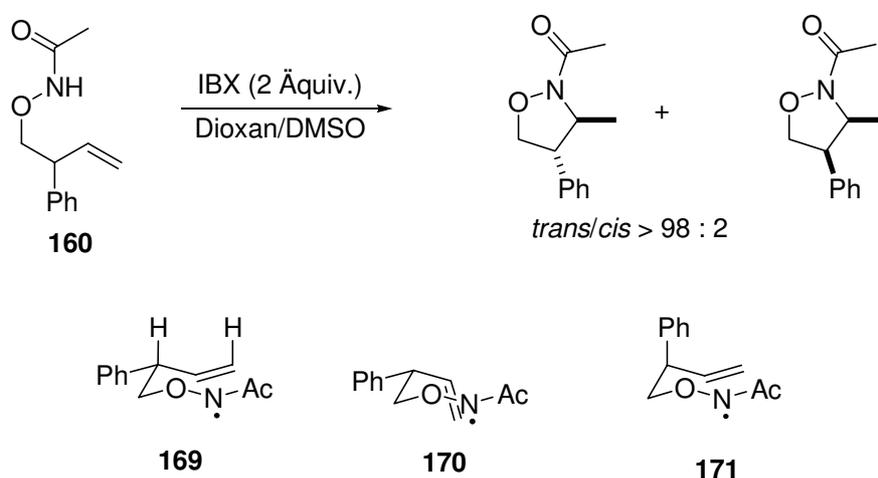
Schema 66: Radikalische Dehalogenierung bromierter Isoxazolidine mit dem Studer-Amrein-Silan **165**.

Die beobachteten Selektivitäten lassen sich über das *Beckwith-Houk*-Modell erklären, mit dem für die 5-*exo*-Cyclisierung substituierter Hexenylradikale verlässliche Voraussagen über die relative Konfiguration der erhaltenen Cyclisierungsprodukte getroffen werden können.^[181-185] Für ein 3-substituiertes Alkoxyamidylradikal kann die Sesselkonformation **166** mit dem Substituenten in pseudo-äquatorialer Position als bevorzugter Übergangszustand angenommen werden (Schema 67). Daraus resultiert in Übereinstimmung mit den experimentellen Daten das *cis*-Isomer als Hauptprodukt. Die Bildung des *trans*-Isomers kann aus der weniger begünstigten Bootkonformation **167** sowie der noch energiereicheren Sesselkonformation **168**, welche den Substituenten in pseudo-axialer Konformation trägt, erfolgen.



Schema 67: Angenommener Übergangszustand bei der Cyclisierung 3-substituierter Alkoxyamidylradikale.

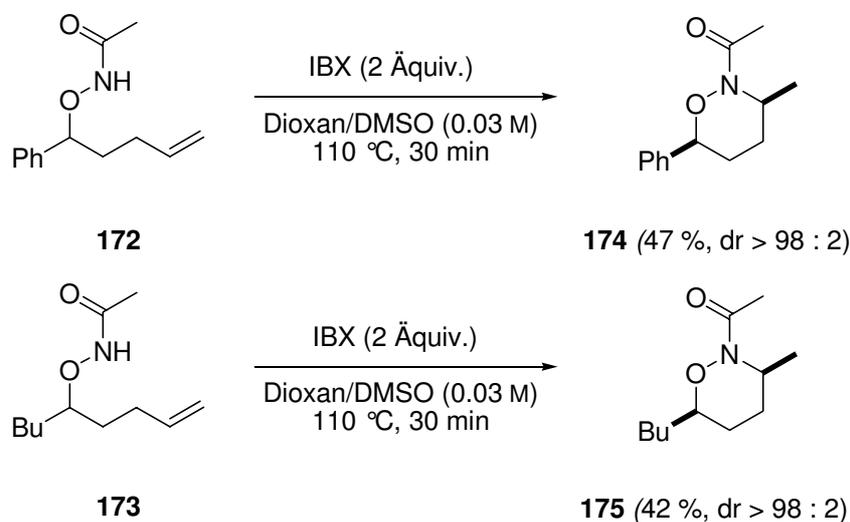
Die hohe Selektivität bei der Cyclisierung des aus **160** resultierenden 4-substituierten Alkoxyamidylradikals kann ebenfalls über das *Beckwith-Houk*-Modell erklärt werden. In der bevorzugten Sesselkonformation **169** mit dem Substituenten in pseudo-äquatorialer Position ist die $A^{1,3}$ -Spannung weitgehend minimiert, während sowohl der Boot-Übergangszustand **170**, als auch Sessel **171** deutlich ungünstigere Konformationen aufweisen (Schema 68). Die Bildung des aus **169** resultierenden *trans*-Produkts als einzigem Produkt konnte durch NOE-Experimente vor reduktiver Ringöffnung experimentell bestätigt werden.



Schema 68: Angenommener Übergangszustand bei der Cyclisierung 4-substituierter Alkoxyamidylradikale.

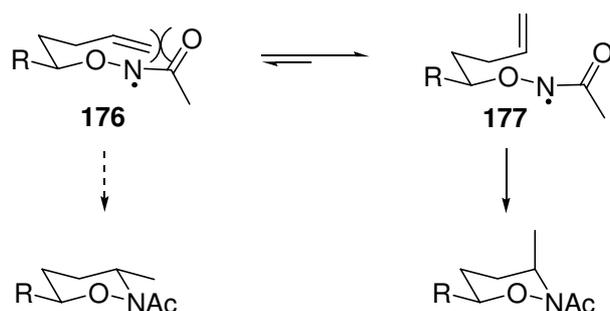
Als nächstes sollten 6-*exo*-Cyclisierungen ausgehend von den höherhomologen Derivaten **172** und **173** durchgeführt werden (Schema 69). Die Darstellung erfolgte analog zu den bereits beschriebenen acetylgeschützten Alkoxyaminen aus den entsprechenden Alkoholen. Nach IBX-vermittelter Cyclisierung konnten die beiden [1,2]-Oxazine **174** und **175** in Ausbeuten von 47 % bzw. 42 % isoliert werden. Zu unserer Überraschung erfolgte die Reaktion unter

hoher Stereokontrolle. Es konnte nur ein Isomer identifiziert werden. Mit Hilfe von NOE-Experimenten an Oxazin **174** konnte zweifelsfrei die *cis*-Konfiguration zugeordnet werden. Für Oxazin **175** wurde in Analogie ebenfalls *cis*-Konfiguration angenommen.



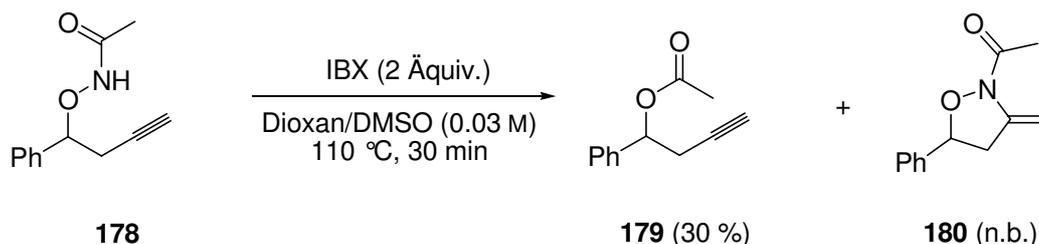
Schema 69: Radikalische 6-*exo*-Cyclisierung acetylierter Alkoxyamine.

Im Gegensatz zu 5-*exo*-Cyclisierungen verlaufen die analogen 6-*exo*-Cyclisierungen in der Regel mit deutlich schlechterer Stereokontrolle. Auch die entwickelten Modelle zur Vorhersage der Konfiguration sind sehr viel weniger verl\u00e4sslich. Die von uns untersuchten 6-*exo*-Cyclisierungen von Alkoxyamidylradikalen liefern nicht nur deutlich bessere Selektivit\u00e4ten als vergleichbare Heptenylradikale, sondern f\u00fchren auch zu einem anderen Hauptisomer, als durch das \u00fcbliche Modell vorausgesagt wird. Gew\u00f6hnlich wird f\u00fcr 3-substituierte Radikale ein sesselartiger \u00dcbergangszustand **176** angenommen, in dem sowohl Substituent als auch Akzeptor pseudo-\u00e4quatoriale Positionen einnehmen (Schema 70). Cyclisierung aus dieser Konformation w\u00fcrde jedoch das nicht beobachtete *trans*-Produkt liefern. Die Bildung des *cis*-Isomers kann durch \u00dcbergangszustand **177** erkl\u00e4rt werden, in dem f\u00fcr die Doppelbindung die pseudo-axiale Position angenommen wird. \u00dcber den Grund f\u00fcr die Bevorzugung dieses m\u00f6glichen \u00dcbergangszustands kann nur spekuliert werden. M\u00f6glicherweise kommt es zur sterischen Absto\u00dfung zwischen der Doppelbindung in \u00e4quatorialer Position und der Acetyl-schutzgruppe.



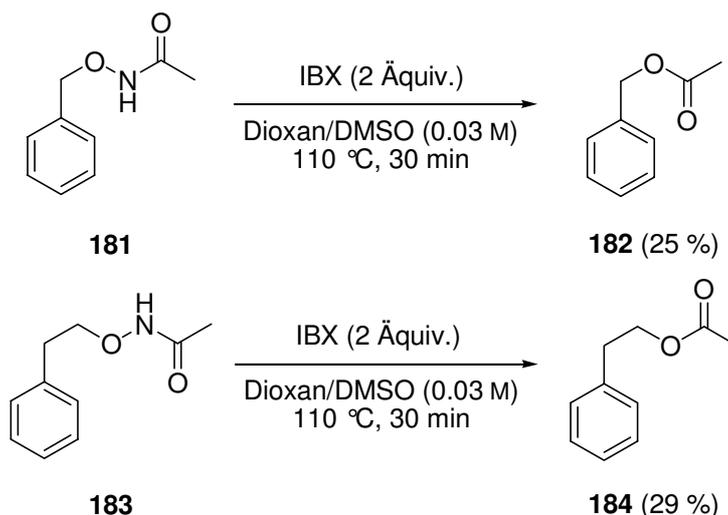
Schema 70: Möglicher Übergangszustand bei der 6-*exo*-Cyclisierung 3-substituierter Alkoxyamidylradikale.

Abschließend sollten Alkine sowie aromatische Verbindungen als Akzeptoren für Alkoxyamidylradikale getestet werden. Die Umsetzung von **178** unter Standardbedingungen lieferte jedoch nur Ester **179** in 30 % Ausbeute neben einer Vielzahl nicht identifizierter Zersetzungsprodukte (Schema 71). Ein mögliches Cyclisierungsprodukt **180** konnte nicht isoliert werden. Die gewünschte 5-*exo-dig*-Cyclisierung ist offenbar zu langsam, um erfolgreich mit der Dimerisierung zu konkurrieren.



Schema 71: Versuchte IBX-vermittelte 5-*exo-dig*-Cyclisierung.

Der Versuch einer homolytischen aromatischen Substitution durch Umsetzung des benzyli-schen Alkoxyamins **181** f\u00fchrte ebenfalls nicht zum Erfolg (Schema 72). Zusammen mit dem Ausgangsmaterial (55 %) konnten nur 25 % des aus der Dimerisierung resultierenden Esters **182** isoliert werden. Umsetzung des \u00f6herhomologen Phenethylderivats **183** lieferte neben Edukt (43 %) nur Acetat **184**. Die homolytische aromatische Substitution ist offensichtlich ebenfalls sehr langsam und deutlich gegen\u00fcber der Dimerisierung benachteiligt.



Schema 72: Versuchte IBX-vermittelte homolytische aromatische Substitution.

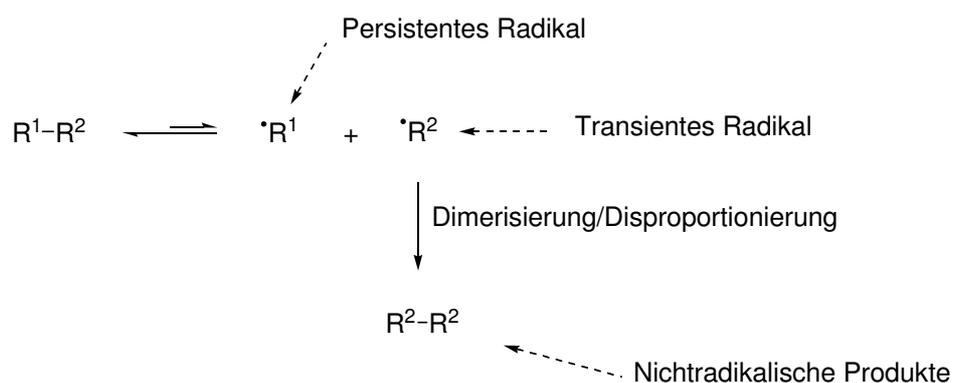
In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass Alkoxyamidylradikale erfolgreich mit IBX erzeugt und in Cyclisierungsreaktionen eingesetzt werden k\u00f6nnen. 5-*exo*- und 6-*exo*-Cyclisierungen f\u00fchren zu den entsprechenden Heterocyclen in moderaten bis exzellenten Stereoselektivit\u00e4ten. Durch N-O-Bindungsspaltung k\u00f6nnen die erhaltenen Isoxazolidine direkt in die entsprechenden *N*-acetylierten 1,3-Aminoalkohole \u00fcberf\u00fchrt werden. Aufgrund der Stabilit\u00e4t von Alkoxyamidylradikalen tritt radikalische Dimerisierung als Konkurrenzreaktion auf, wobei nach Freisetzung von Stickstoff Ester als Nebenprodukte entstehen. Bei langsamen Cyclisierungsprozessen ist die Dimerisierung sogar die dominierende Reaktion.

7 PRE-kontrollierte [4+1]-Anellierungen

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollen erste Ergebnisse auf dem Gebiet der durch den „*Persistent Radical Effect*“ (PRE) kontrollierten [4+1]-Anellierung unter Verwendung von Alkoxyaminen und Isonitrilen vorgestellt werden. Alkoxyamine werden bereits seit einigen Jahren erfolgreich in PRE-vermittelten Prozessen als Vorläufer für Kohlenstoff-zentrierte Radikale eingesetzt. Im folgenden Kapitel soll zunächst das Konzept des PRE anhand einiger Beispiele kurz erläutert werden (Kapitel 7.1). Im Anschluss werden einige bedeutende Verfahren zum Einsatz von Isonitrilen in der Radikalchemie beschrieben (Kapitel 7.2). Abschließend werden die ersten Ergebnisse für PRE-vermittelte Radikalprozesse mit Isonitrilen vorgestellt (Kapitel 7.3).

7.1 Der „*Persistent Radical Effect*“ (PRE)

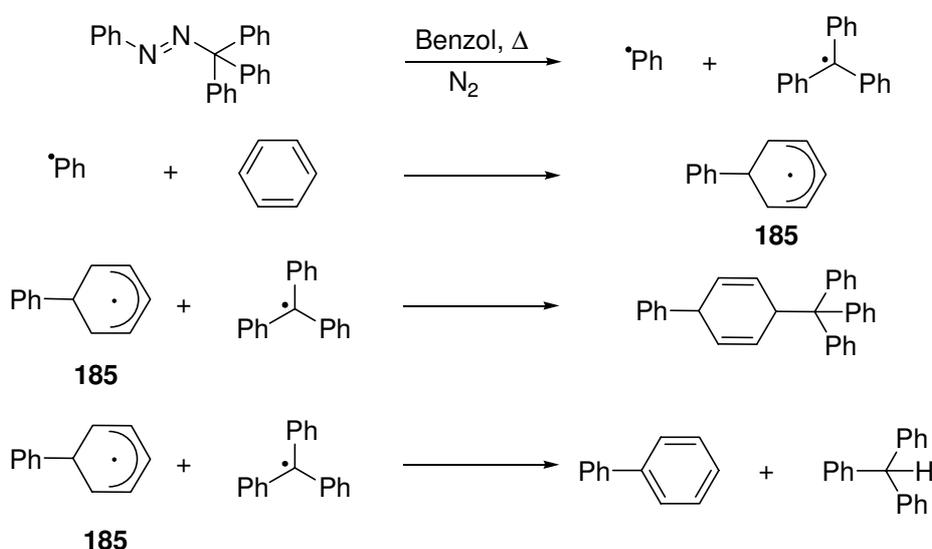
Der „*Persistent Radical Effect*“ (PRE) ist ein generelles Prinzip zur Erklärung der hochselektiven Kreuzkupplung zwischen einem langlebigen (persistenten)^[186] Radikal R^1 und einem kurzlebigen (transienten) Radikal R^2 (Schema 73).^[187] Voraussetzung ist, dass beide Radikale gleichzeitig und mit gleicher Geschwindigkeit gebildet werden. Anfängliche Dimerisierung und Disproportionierung der transienten Radikale führen zu einem starken Anstieg der Konzentration der persistenten Spezies R^1 gegenüber den kurzlebigen Radikalen R^2 , so dass bei fortlaufender Reaktion die Kreuzkupplung, die in der Regel nahezu diffusionskontrolliert abläuft, alle anderen Reaktionspfade unterdrückt.



Schema 73: Allgemeine Definition des PRE.

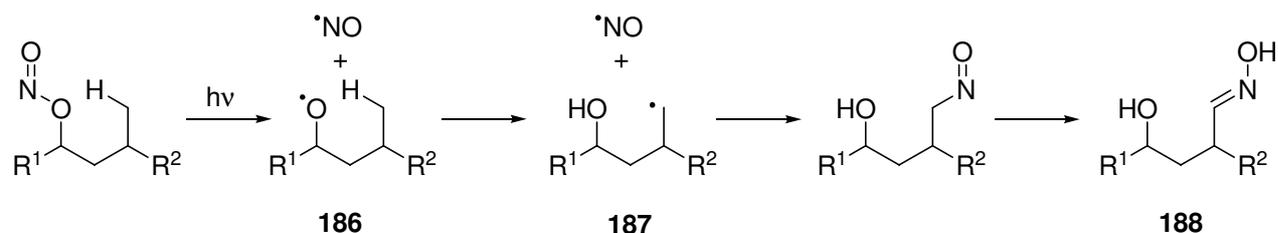
Bachmann beschrieb 1936 als erster die ungewöhnlich hohen Selektivitäten bei der Reaktion zwischen kurz- und langlebigen Radikalen.^[188] Eine weitere detaillierte Beschreibung über das Auftreten dieses Effekts wurde in den sechziger Jahren durch *Perkins* geliefert, der die unerwartete Produktverteilung bei der thermischen Zersetzung von Phenylazotriphenylmethan in Benzol untersuchte, bei der ein Phenylradikal und ein Triphenylmethylradikal entstehen

(Schema 74).^[189, 190] Anhand der isolierten Produkte leitete *Perkins* ab, dass das kurzlebige Phenylradikal mit Benzol zu einem transienten Phenylcyclohexadienylradikal (**185**) reagiert, welches dann von einem persistenten Triphenylmethylradikal durch Kreuzkupplung oder Disproportionierung hochselektiv abgefangen wird. Die Bildung von Homokupplungsprodukten wurde hingegen nicht beobachtet. Nach der Untersuchung einer Vielzahl anderer Beispiele, bei denen ähnliche Reaktivitäten auftraten, fasste *Perkins* dieses Phänomen unter dem Begriff „*Stable Radical Effect*“ zusammen.^[191, 192] In einer wegweisenden Arbeit untersuchte *Fischer* als erster den theoretischen Hintergrund dieses kinetischen Phänomens und formulierte das Konzept der „Unterdrückung von schnellen Reaktionen“, für das *Finke* später die Bezeichnung „*Persistent Radical Effect*“ prägte.^[193, 194]



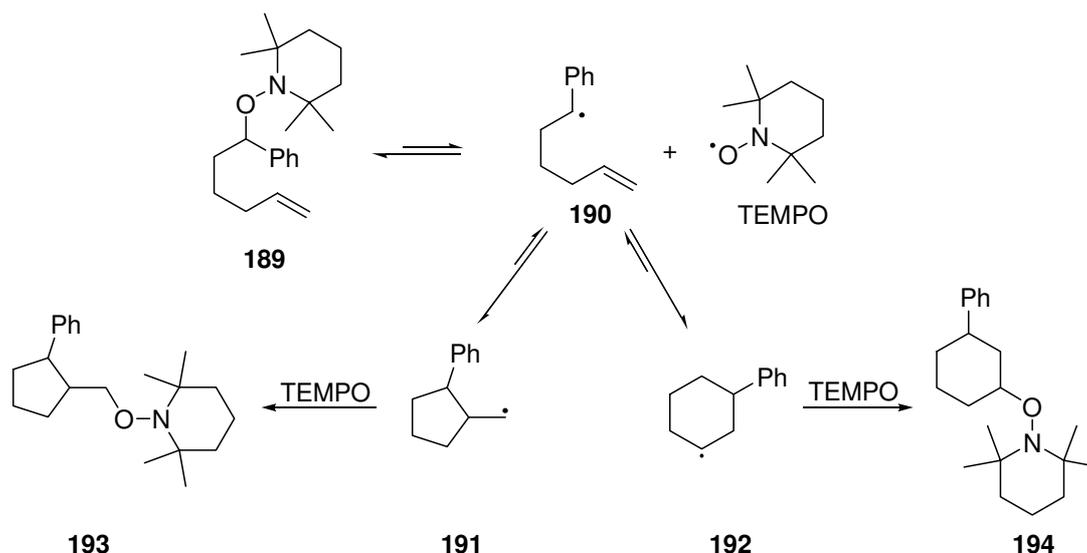
Schema 74: Zersetzung von Phenylazotriphenylmethan in Benzol.

Zahlreiche synthetisch wertvolle Radikalprozesse konnten nachträglich auf den PRE zurückgeführt werden. Eines der bekanntesten Beispiele ist sicherlich die bereits in den sechziger Jahren entwickelte *Barton*-Reaktion, die vor allem in der Steroidsynthese bei der Funktionalisierung von Alkanen durch Nitritesterspaltung Verwendung findet.^[195, 196] Photolyse eines Nitritesters liefert das entsprechende Alkoxyradikal **186** sowie ein persistentes NO-Radikal (Schema 75). Intramolekularer 1,5-H-Transfer erzeugt das transiente Radikal **187**, welches gemäß dem PRE hochselektiv vom persistenten NO-Radikal abgefangen wird. Anschließende Tautomerisierung liefert Oxim **188**.



Schema 75: Nitritesterspaltung nach Barton.

Die erste gezielte Anwendung des PRE in der Synthese erfolgte durch *Studer*, der die homolytische Spaltung von Alkoxyaminen zur Erzeugung C-zentrierter Radikale untersuchte.^[103] Alkoxyamine wurden zu diesem Zeitpunkt bereits seit einigen Jahren erfolgreich als Regulatoren in der freien lebenden radikalischen Polymerisation eingesetzt.^[197-200] *Studer* konnte zeigen, dass zinnfreie radikalische Cyclisierungsreaktionen unter PRE-Bedingungen in guten Ausbeuten ablaufen. Dabei wird ausgenutzt, dass Alkoxyamine, die sich vom 2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-Radikal (TEMPO) sowie einem weiteren stabilisierten Radikal ableiten, eine schwache C–O-Bindung besitzen, die homolytisch gespalten werden kann. Durch Erhitzen zerfällt Alkoxyamin **189** in das persistente TEMPO-Radikal sowie das transiente C-Radikal **190** (Schema 76). Da beide Radikale gleichzeitig und in gleichen Konzentrationen entstehen, unterliegen die Folgereaktionen den Prinzipien des PRE. Neben der Rückreaktion zum Edukt kann das benzyliche Radikal **190** in einer 5-*exo*- bzw. 6-*endo*-Cyclisierung zu den transienten Radikalen **191** und **192** reagieren. Die Reaktion dieser Radikale mit TEMPO unter Ausbildung der Isomerisierungsprodukte **193** und **194** ist irreversibel, da die dabei geknüpfte C–O-Bindung zu stark ist, um unter den gewählten Reaktionsbedingungen homolytisch gespalten zu werden. Erhitzen von Alkoxyamin **189** in *tert*-Butanol (0.02 M) in Anwesenheit von Camphersulfonsäure (CSA, 10 %) liefert **193** (70 %, *cis:trans* = 2.5:1) und **194** (13 %, *dr* = 1:1).

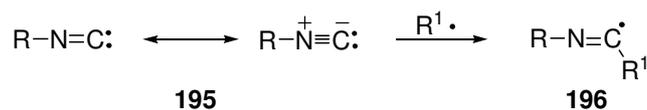


Schema 76: Zinnfreie radikalische Cyclisierung unter Ausnutzung des PRE.

Das Konzept des PRE unter Verwendung von Alkoxyaminen als Radikalvorläufer konnte in der Arbeitsgruppe *Studer* noch für eine Vielzahl weiterer Cyclisierungs- und Additionsreaktionen erfolgreich eingesetzt werden.^[105-110, 112, 123]

7.2 Isonitrile in der Radikalchemie

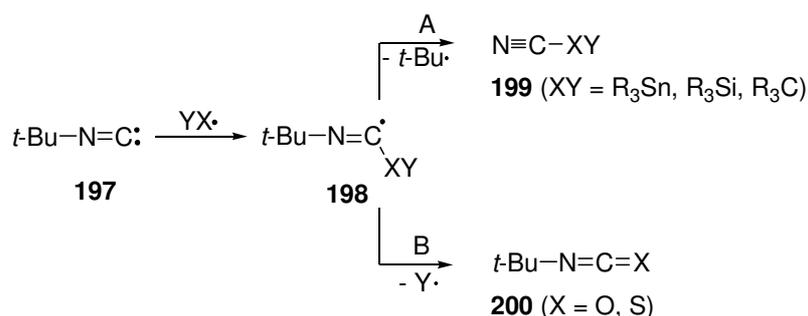
Isonitrile **195** sind eine einzigartige Verbindungsklasse in der organischen Chemie, da sie neben Kohlenmonoxid und einigen Carbenen (*Arduengo*-Carbene) die einzigen stabilen Derivate mit formal zweiwertigem Kohlenstoff sind (*Schema 77*). Die Chemie der Isonitrile ist geprägt von drei Eigenschaften.^[201] Sie zeichnen sich durch eine hohe α -Acidität aus, die die einfache Darstellung metallierter Isonitrile ermöglicht, welche in einer Vielzahl synthetisch wertvoller Folgereaktionen als Nukleophile eingesetzt werden können. Des Weiteren können Isonitrile in einer α -Addition sowohl mit Elektrophilen als auch mit Nukleophilen reagieren. Nur zwei weitere Verbindungsklassen, die Carbene sowie Kohlenmonoxid, weisen vergleichbare Reaktivitäten auf. Eine weitere interessante Eigenschaft von Isonitrilen ist ihre Fähigkeit, nach Addition von Radikalen Imidoylradikale **196** zu bilden. Im Gegensatz zu Olefinen verhalten sich Isonitrile gegenüber Radikalen nicht wie vicinale sondern wie geminale Radikalakzeptor/Radikaldonor-Verbindungen, das heißt, das angreifende Radikal attackiert das selbe Kohlenstoffatom, das in der resultierenden Imidoylverbindung das neue radikalische Zentrum darstellt.^[202]



Schema 77: Erzeugung von Imidoylradikalen aus Isonitrilen.

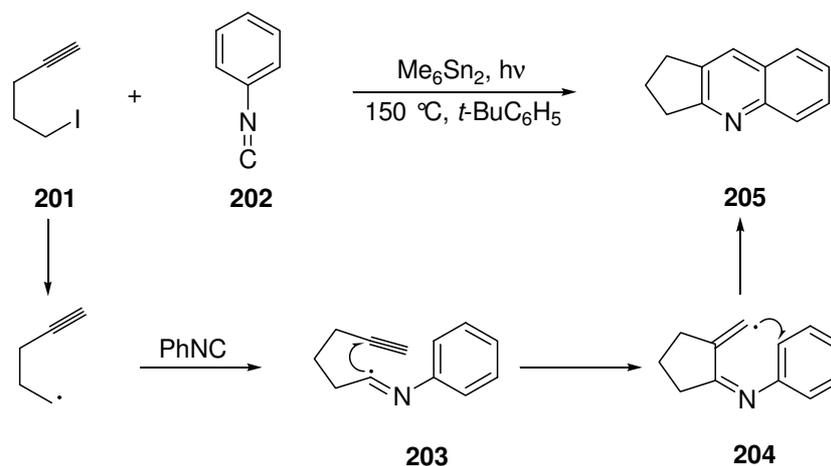
Im Gegensatz zu den isoelektronischen Acylradikalen neigen Imidoylradikale deutlich weniger zur α -Fragmentierung. Stattdessen gehen sie je nach Substitutionsmuster vorzugsweise β -Fragmentierung oder Additionsreaktionen ein.

Bereits in den sechziger Jahren entdeckten *Shaw*^[203] und *Saegusa*^[204] die Isonitril-Nitril-Isomerisierung bei der Addition C-zentrierter Radikale an *tert*-Butylisonitril (**197**) (Schema 78, Reaktionsweg A). β -Fragmentierung des resultierenden Imidoylradikals **198** (XY = CR₃) lieferte unter Freisetzung des stabilen *tert*-Butylradikals das substituierte Nitril **199**. Die Addition von Stannyl-^[205, 206] und Silylradikalen^[207, 208] führt ebenfalls zur Spaltung der Stickstoff-*tert*-Butylbindung am Isonitril. Die Addition Sauerstoff- und Schwefel-zentrierter Radikale hat hingegen meist eine Fragmentierung der entstehenden Imidoylradikale zu den entsprechenden Iso(thio)cyanaten **200** zur Folge, sofern das freiwerdende Radikal Y genügend stabilisiert ist (Reaktionsweg B).^[204, 209, 210]



Schema 78: Reaktionspfade zur Fragmentierung von Imidoylradikalen.

Obwohl Imidoylradikale seit langem als attraktive Intermediate zur Synthese von *N*-Heterocyclen bekannt sind, erfolgte ihre Darstellung stets ausgehend von den jeweiligen Iminen oder Imidoylderivaten. Erst 1991 wurde die Erzeugung von Imidoylradikalen aus Isonitrilen erfolgreich in die Heterocyclensynthese eingeführt. In einer wegweisenden Arbeit gelang *Curran* und Mitarbeitern die radikalische [4+1]-Anellierung zur Synthese anellierter Chinolinderivate.^[113] Die Zinn-vermittelte Umsetzung von Iodpentin **201** mit Phenylisonitril (**202**) liefert ein Imidoylradikal **203**, welches in einer 5-*exo-dig*-Cyclisierung das Vinylradikal **204** erzeugt (Schema 79). Dieses führt nach homolytischer aromatischer Substitution in 63 % Ausbeute zum gewünschten Chinolin **205**.



Schema 79: Radikalische [4+1]-Anellierung nach Curran.

Die auf diesem Wege einfach zugänglichen anellierten Chinolinverbindungen bilden das Gerüst für Derivate aus der Camptothecin-Familie (+-Camptothecin, **206**), die für ihre Antitumor-Wirkung bekannt sind (Abbildung 6). Durch radikalische [4+1]-Anellierung gelang Curran *et al.* die Synthese einer Reihe therapeutisch wirksamer Derivate, deren Potential im Augenblick erprobt wird.^[114-119, 122, 211, 212] Das ebenfalls in Abbildung 6 gezeigte Irinotecan **207** wird bereits erfolgreich in der Tumorbehandlung eingesetzt.

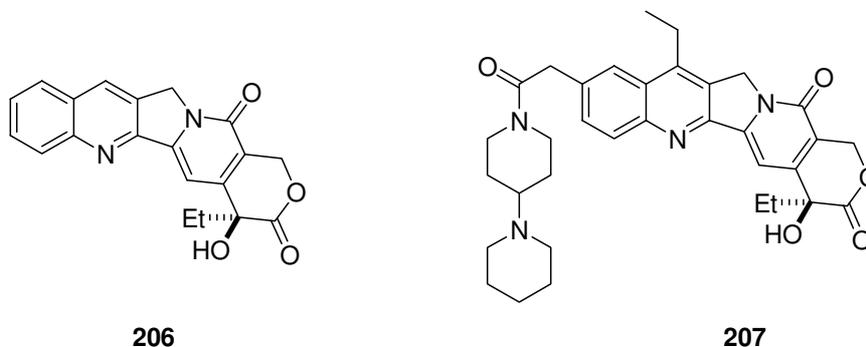
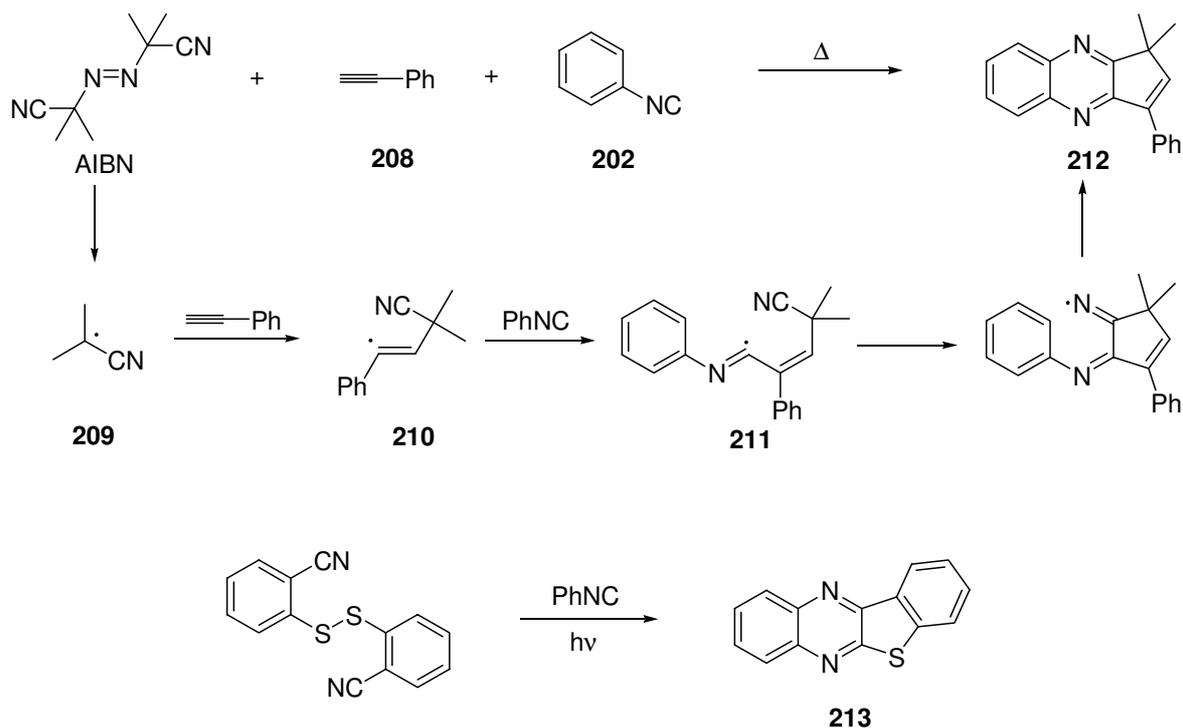


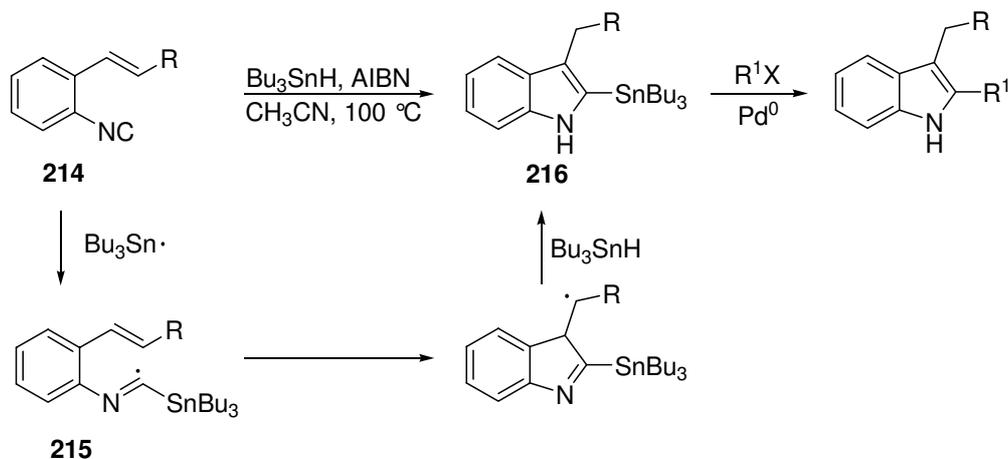
Abbildung 6: Die durch [4+1]-Anellierung zugänglichen Antitumorwirkstoffe Camptothecin und Irinotecan.

Eine Vielzahl komplexer Heterocyclen ist über analoge Cyclisierungskaskaden zugänglich. Tundo und Mitarbeitern gelang die Synthese substituierter Quinoxaline in einer Dreikomponentenreaktion ausgehend von Azoisobutyronitril (AIBN), Phenylacetylen (**208**) und Phenylisonitril (**202**) (Schema 80).^[213] Das aus der Zersetzung von AIBN resultierende Radikal **209** addiert an Phenylacetylen unter Ausbildung des Vinylradikals **210**. Dieses liefert nach Addition an das Isonitril das Imidoylradikal **211**, welches nach Tandemcyclisierung zum gewünschten Quinoxalinderivat **212** reagiert. Benzothienochinoxaline **213** sind durch [4+1]-Anellierung von Isonitrilen mit Sulfanylradikalen ebenfalls zugänglich.^[214]



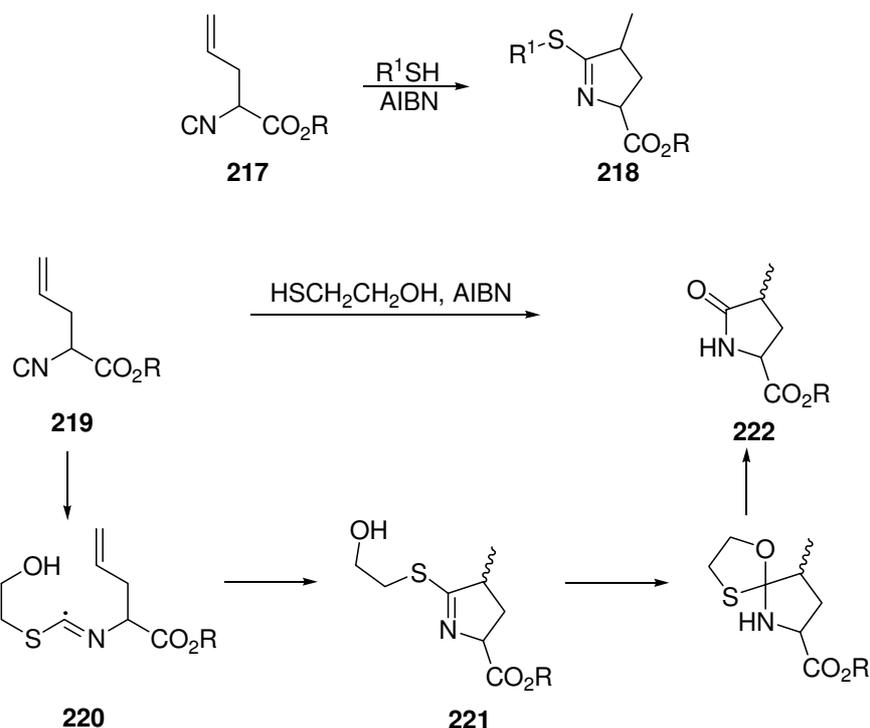
Schema 80: [4+1]-Anellierungen zur Quinoxalinsynthese nach Tundo.

Alkenylsubstituierte Arylisonitrile wurden durch *Fukuyama* erfolgreich in der Synthese von Indolderivaten eingesetzt.^[215] Die Addition eines Stannylnitrils an Isonitril **214** erzeugt ein Imidoylradikal **215**, welches nach 5-*exo*-Cyclisierung und nachfolgender Reduktion das stanniierte Indolderivat **216** liefert (Schema 81). Dieses kann entweder direkt zum Indol hydrodestannyliert oder über eine *Stille*-Kupplung im „Eintopf“-Verfahren weiter umgesetzt werden. Diese vielseitige Methode wurde bereits erfolgreich in der Totalsynthese verschiedener Indolalkaloide eingesetzt.^[216]



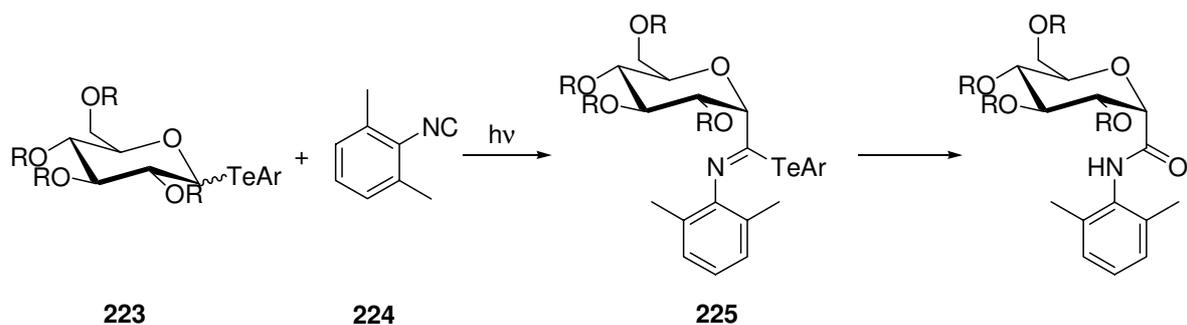
Schema 81: Indolsynthese nach Fukuyama.

Auch aliphatische Isonitrile können erfolgreich in der Heterocyclensynthese verwendet werden. *Bachi* gelang 1994 die Synthese von Pyrrolinen ausgehend von alkenylsubstituierten Isonitrilen.^[217] Umsetzung von Isonitril **217** mit einem Thiol in Gegenwart von AIBN liefert nach Cyclisierung des intermediär entstehenden Imidoylradikals Pyrrolin **218** in guten Ausbeuten (*Schema 82*). Die Reaktion von **219** mit Mercaptoethanol führt nach Cyclisierung des resultierenden Imidoylradikals **220** und anschließender Reduktion zum Pyrrolin **221**, welches nach Hydrolyse das Pyroglutamat **222** liefert.^[218]



Schema 82: Synthese von Pyrrolinen und Pyroglutamaten nach *Bachi*.

Isonitrile werden außerdem in der radikalischen Imidoylierung von Tellurglykosiden eingesetzt (*Schema 83*).^[219] Umsetzung von **223** mit Isonitril **224** unter photochemischen Bedingungen liefert nach Gruppentransfer das Tellurimidoglykosid **225**, welches in die biologisch aktiven Acylglykoside überführt werden kann.



Schema 83: Isonitrile in der Tellur-vermittelten Synthese von Acylglykosiden.

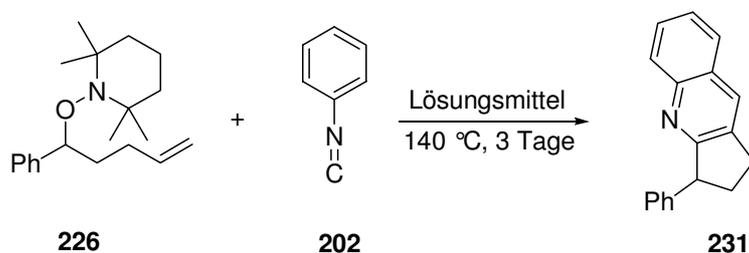
Isonitrile können in der Radikalchemie als vielseitige Radikalakzeptor/Radikaldonor-Verbindungen eingesetzt werden. Insbesondere in der Heterocyclensynthese spielen sie eine bedeutende Rolle. Im nächsten Abschnitt sollen PRE-vermittelte Cyclisierungskaskaden unter Verwendung von Isonitrilen zur Synthese von Chinolinderivaten vorgestellt werden.

7.3 PRE-kontrollierte [4+1]-Anellierungen zur Chinolinsynthese

Die oben beschriebenen von *Curran* entwickelten [4+1]-Anellierungen finden eine breite Anwendung in der pharmazeutischen Chemie. Ein bedeutender Nachteil dieser Umsetzungen ist jedoch der notwendige Einsatz von Zinnorganyle bei der Durchführung dieser Reaktionen. Die Verwendung organischer Zinnverbindungen stellt aufgrund ihrer Toxizität ein großes Problem in der Radikalchemie dar. Zudem ist die Abtrennung von zinnhaltigen Nebenprodukten, die meist in stöchiometrischen Mengen anfallen, oftmals schwierig. Die Reinigung erfordert langwierige Arbeitsschritte und häufig bleiben Spuren von Zinn im Produkt zurück. Der Ersatz giftiger Zinnverbindungen in der Radikalchemie wird deshalb in der gegenwärtigen Forschung intensiv untersucht.^[220, 221] Alkoxyamine haben als Quellen für die zinnfreie Erzeugung C-zentrierter Radikale bereits vielfach Anwendung gefunden. In diesem Kapitel soll nun ihr Einsatz in radikalischen [4+1]-Anellierungen mit Isonitrilen vorgestellt werden.

Die geplante Synthesestrategie ist in *Schema 84* aufgezeigt. Die Umsetzung von Alkoxyamin **226** bei hohen Temperaturen sollte zunächst über thermische C–O-Bindungshomolyse das C-zentrierte Radikal **227** erzeugen. Dieses kann nun entweder durch Rekombination mit TEMPO zurück zum Ausgangsmaterial reagieren oder durch Addition an Phenylisonitril (**202**) das Imidoylradikal **228** bilden. Anschließende 5-*exo*-Cyclisierung liefert das primäre Alkylradikal **229**, das in einer homolytischen aromatischen Substitution zum Imin **230** reagieren kann. Das intermediär gebildete Cyclohexadienylradikal wird vermutlich durch TEMPO unter Ausbildung des aromatischen Systems und Freisetzung des entsprechenden Hydroxylamins (TEMPO–H) oxidiert. Eine Oxidation durch überschüssiges Isonitril ist eben-

3). Durch Umsetzung mit 10 Äquivalenten Isonitril konnten sogar 54 % des gewünschten Produkts isoliert werden, jedoch war die Aufreinigung im Vergleich zum vorhergehenden Experiment deutlich erschwert (Eintrag 4). Aus diesem Grund wurde in allen folgenden Experimenten ein fünffacher Überschuss der Isonitrilkomponente eingesetzt.



Eintrag	Konzentration 226 (M)	Lösungsmittel	Äquiv. 202	231 (%)
1	0.1	DMF	1	Spuren
2	0.1	DMF	2	13
3	0.1	DMF	5	50
4	0.1	DMF	10	54
5	0.1	DCE	5	42
6	0.1	<i>o</i> -Cl ₂ C ₆ H ₄	5	Spuren
7 ^[a]	0.1	DMF	5	56
8 ^[b]	0.1	DMF	5	17
9 ^[a]	0.25	DMF	5	53
10 ^[a]	0.05	DMF	5	49

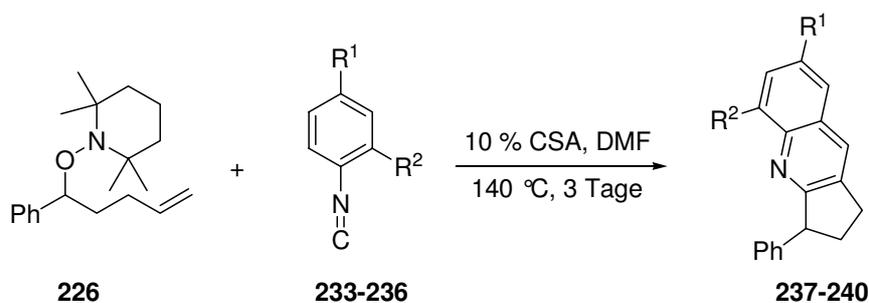
^[a] Zusatz von 10 mol% Camphersulfonsäure. ^[b] Zusatz von 10 mol% Ascorbinsäure.

Schema 86: PRE-vermittelte Chinolinsynthese unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Die Umsetzung in 1,2-Dichlorethan (DCE) gelang ebenfalls, die Ausbeute lag jedoch mit 42 % etwas unter dem in DMF erzielten Resultat (Eintrag 5). In *ortho*-Dichlorbenzol konnten hingegen nur Spuren des gewünschten Produkts gefunden werden, stattdessen wurde eine Reihe nicht identifizierter Zersetzungsprodukte erhalten (Eintrag 6). Der Zusatz von 10 % Camphersulfonsäure (CSA) führte zu einer weiteren Erhöhung der Ausbeuten auf 56 % (Eintrag 7). Bereits in anderen PRE-vermittelten Reaktionen konnte eine Verbesserung der Ergebnisse durch Zusatz von CSA festgestellt werden.^[103] Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig verstanden. Wahrscheinlich wird in Gegenwart von CSA der sich im Verlauf der Reaktion aufbauende Überschuss an Nitroxid abgebaut, so dass die gewünschte Addition an das Isonitril effizienter gegen die Rekombination konkurrieren kann. Bei Zusatz von 10 % Ascorbinsäure konnte eine Verbesserung der Ausbeuten aufgrund dieses Effekts nicht beobachtet werden. Es konnten nur 17 % des Anellierungsprodukts isoliert werden (Eintrag 8). Eine Erhöhung der Konzentration hatte kaum Einfluss auf das Ergebnis der

Reaktion (Eintrag 9), während eine Erniedrigung mit einem leichten Rückgang der Ausbeute einherging (Eintrag 10).

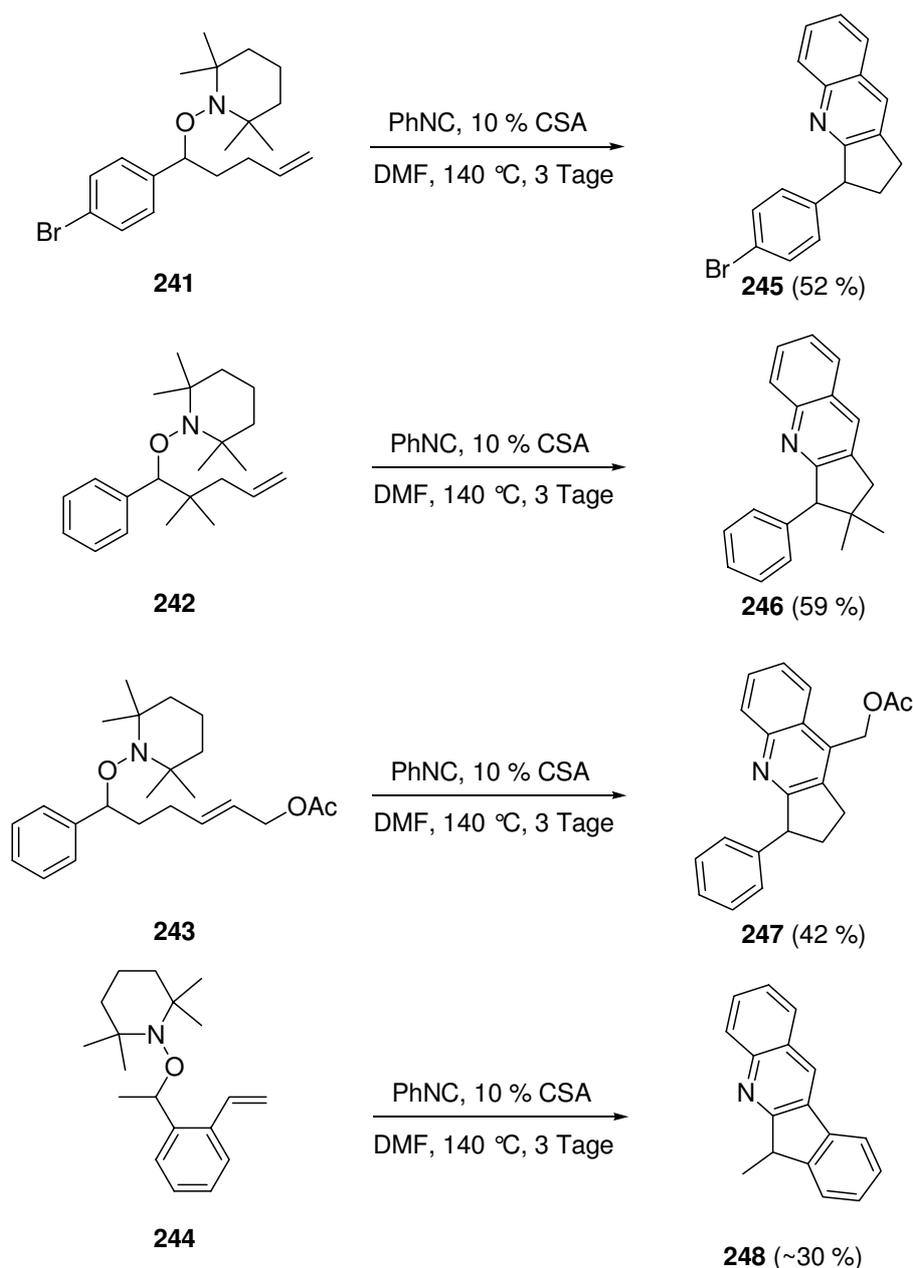
Unter den optimierten Bedingungen wurde eine Serie von Quinolinderivaten durch [4+1]-Anellierung mit unterschiedlich substituierten Arylisonitrilen hergestellt. Der Einsatz der *p*-Tolyl- und *p*-Methoxyphenyl-substituierten Isonitrile **233** und **235** lieferte mit 56 % respektive 55 % der gewünschten Chinoline **237** und **239** vergleichbare Ausbeuten wie schon das unsubstituierte Derivat (*Schema 87*, Einträge 1, 3). *o*-Tolylisonitril **234** führte mit 48 % zu geringfügig schlechteren Ausbeuten des entsprechenden Chinolins **238** (Eintrag 2). Die Umsetzung des Bromderivats **236** in der radikalischen [4+1]-Anellierung lieferte zwar niedrigere Ausbeuten des bromsubstituierten Chinolinderivats **240**, doch es ist in diesem Fall hervorzuheben, dass mit den üblichen Zinn-vermittelten Methoden eine Umsetzung bromierter Isonitrile ohne Dehalogenierung nicht möglich ist (Eintrag 4). Zudem gilt zu betonen, dass auch unter den Bedingungen nach *Curran* die Ausbeuten zumeist im Bereich zwischen 50 und 60 % liegen.^[113]



Eintrag	R ¹	R ²	Isonitril	Produkt	Ausbeute (%)
1	Me	H	233	237	56
2	H	Me	234	238	48
3	OMe	H	235	239	55
4	Br	H	236	240	43

Schema 87: PRE-vermittelte Chinolinsynthese mit unterschiedlich substituierten Arylisonitrilen.

Um Grenzen und Möglichkeiten dieser Methode auszuloten, wurde eine Reihe weiterer Alkoxyamine hergestellt und ebenfalls unter den optimierten Reaktionsbedingungen in [4+1]-Anellierungen mit Phenylisonitril (**202**) umgesetzt. Die Alkoxyamine **241**, **242** und **244** konnten nach dem bereits beschriebenen *Matyjaszewski*-Protokoll ausgehend von den entsprechenden Bromiden einfach hergestellt werden (*Schema 88*). Das Alkoxyamin **243** konnte aus der Stammverbindung **226** in hervorragenden Ausbeuten durch Olefinmetathese gewonnen werden.

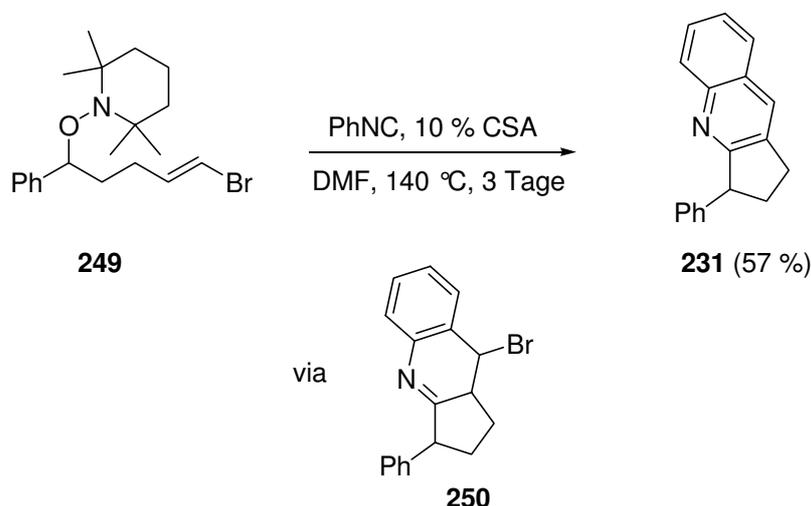


Schema 88: PRE-vermittelte Chinolinsynthese mit unterschiedlichen Alkoxyaminderivaten.

Die Umsetzung von Bromid **241** mit Phenylisocyanid lieferte das funktionalisierte Chinolin-derivat **245** in 52 % Ausbeute. Unter Zinn-vermittelten Bedingungen wäre eine derartige Reaktion ohne Dehalogenierung nicht möglich, während die PRE-kontrollierte Anellierung funktionalisierte Verbindungen liefert, die in weiteren Umsetzungen wie z. B. Übergangsmetallkatalysierten C–C-Bindungsknüpfungen eingesetzt werden können. Die Reaktion des geminal disubstituierten Alkoxyamins **242** mit Phenylisocyanid lieferte Chinolin **246** in geringfügig höherer Ausbeute (59 %), was durch eine Beschleunigung der 5-*exo*-Cyclisierung erklärt werden kann, die durch Konformationseffekte (*Thorpe-Ingold*-Effekt) hervorgerufen wird.^[224-231] Auch die Umsetzung des olefinisch disubstituierten Alkoxyamins **243** zum entsprechenden Quinoliderivat **247** ist möglich. Offenbar kann das intermediär erzeugte

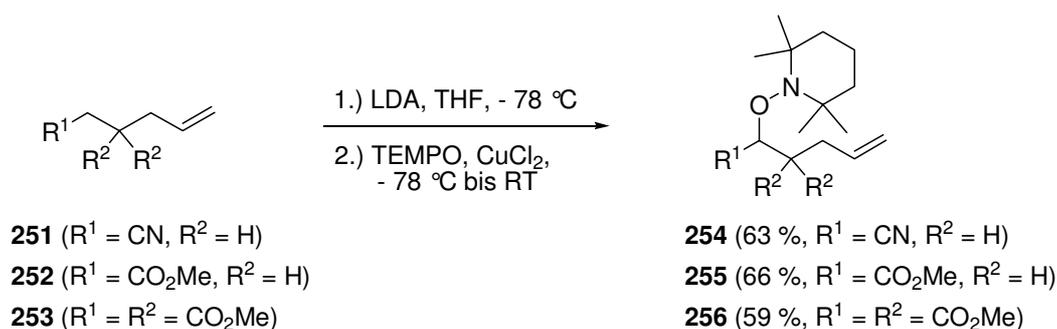
sekundäre Alkylradikal ebenfalls effizient eine homolytische aromatische Substitutionsreaktion eingehen. Bei der Reaktion mit dem Styrolerivat **244** wurde Chinolin **248** zwar eindeutig als Hauptprodukt identifiziert, jedoch konnte dieses trotz Anwendung verschiedener Reinigungsprotokolle nicht isoliert werden. Eine Abschätzung der Ausbeute erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Als nächstes wurde der Einfluss eines Bromsubstituenten an der Olefinfunktion auf die [4+1]-Anellierung untersucht. Alkoxyamin **249** konnte durch Hydrozirkonierung und anschließender Halogenierung mit *N*-Bromsuccinimid ausgehend von dem entsprechenden alkin-substituierten Alkoxyamin gewonnen werden (*Schema 89*). Zu unserer Enttäuschung lieferte die Umsetzung mit Phenylisocyanid nicht das gewünschte bromierte Chinolinderivat. Stattdessen konnte Verbindung **231** in 57 % Ausbeute isoliert werden. Offenbar kommt es nach erfolgreicher homolytischer aromatischer Substitution zum intermediär gebildeten Dihydrochinolin **250** zu einer Eliminierung von Bromwasserstoff unter Ausbildung von **231**.



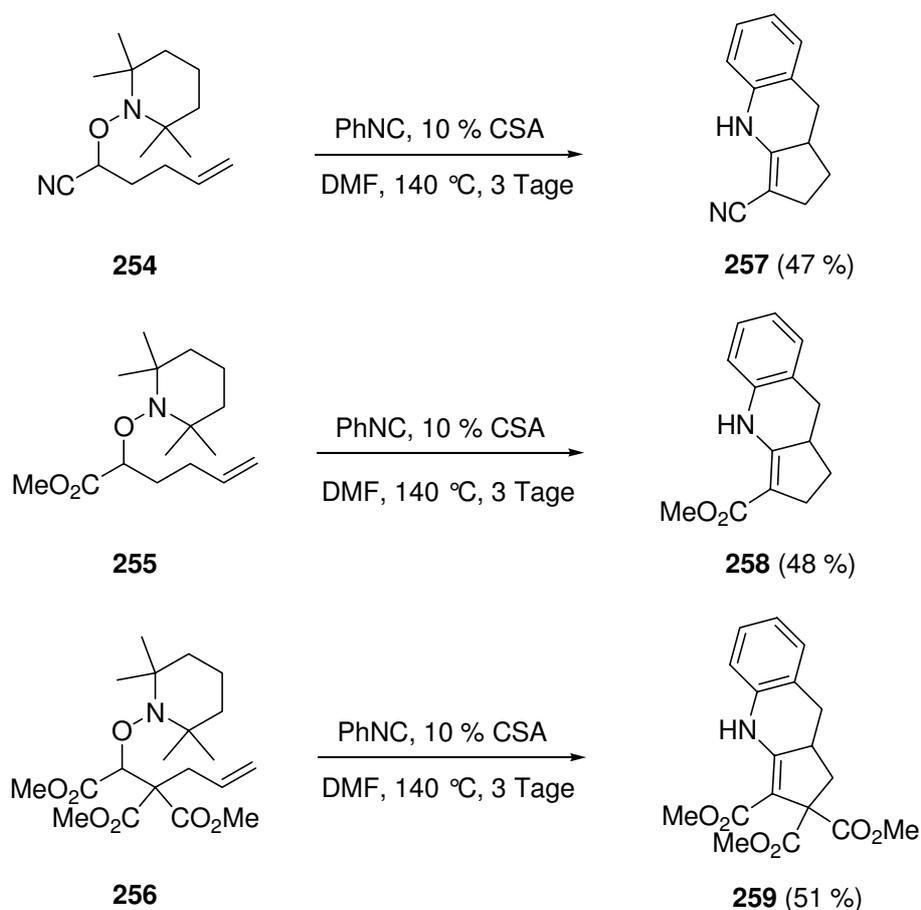
Schema 89: PRE-vermittelte Chinolinsynthese unter Verwendung des Vinylbromids **249**.

Anschließend wurde getestet, ob die Arylsubstituenten in α -Stellung zur Alkoxyaminfunktion auch durch andere radikalstabilisierende Gruppen ersetzt werden können. Es konnte bereits bei anderen PRE-vermittelten Prozessen gezeigt werden, dass auch Cyano- und Alkoxy-carbonyl-substituierte Alkoxyamine nach thermischer C–O-Bindungshomolyse sauber und effizient die gewünschten Alkylradikale liefern.^[103] Zu diesem Zweck wurden das Cyanderivat **254** sowie die Methoxycarbonylverbindungen **255** und **256** hergestellt (*Schema 90*). Die Synthese erfolgte in einem Schritt direkt aus den entsprechenden unsubstituierten Carbonsäurederivaten **251**, **252** und **253** durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und anschließender Oxidation des resultierenden Enolats durch Kupfer(II)chlorid in Gegenwart von TEMPO als Radikalfänger.



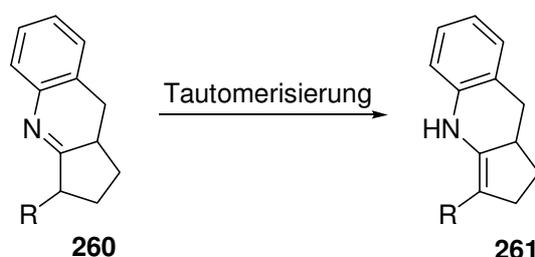
Schema 90: Synthese der Alkoxyamine **254**, **255** und **256** durch Kupfer-vermittelte Enolatoxidation.

Zu unserer Überraschung lieferte die Umsetzung dieser Alkoxyamine unter den optimierten Bedingungen nicht die erwarteten Chinolinderivate des Typs **231**. Stattdessen konnte nach Reaktion des nitrilsubstituierten Alkoxyamins **254** mit Phenylisocyanid das entsprechende Tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolin **257** in 47 % Ausbeute isoliert werden (Schema 91). Die Umsetzung des Esters **255** lieferte nach [4+1]-Anellierung Dihydrochinolin **258** in 48 % Ausbeute. Der geminal disubstituierte Triester **256** konnte unter diesen Bedingungen zu 51 % in das Enaminderivat **259** überführt werden.



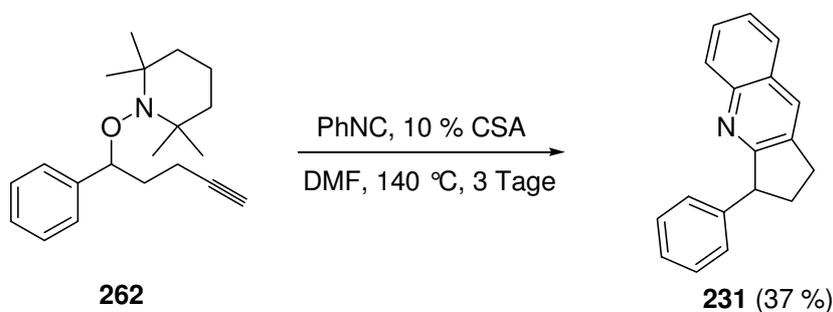
Schema 91: PRE-vermittelte Synthese von Tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolinen.

Offenbar wird durch die Anwesenheit eines acidifizierenden Substituenten in α -Position zum Alkoxyamin nach homolytischer aromatischer Substitution zum Imin **260** die Tautomerisierung zum Enamin **261** bevorzugt, aus dem eine Oxidation zum Chinolin nicht mehr erfolgen kann (*Schema 92*). Das Gleichgewicht liegt vollständig auf der Seite des Enamins. Selbst durch mehrstündiges Erhitzen in Anwesenheit von Luftsauerstoff und Diazobicyclo-undecen (DBU) konnte keine Oxidation beobachtet werden.



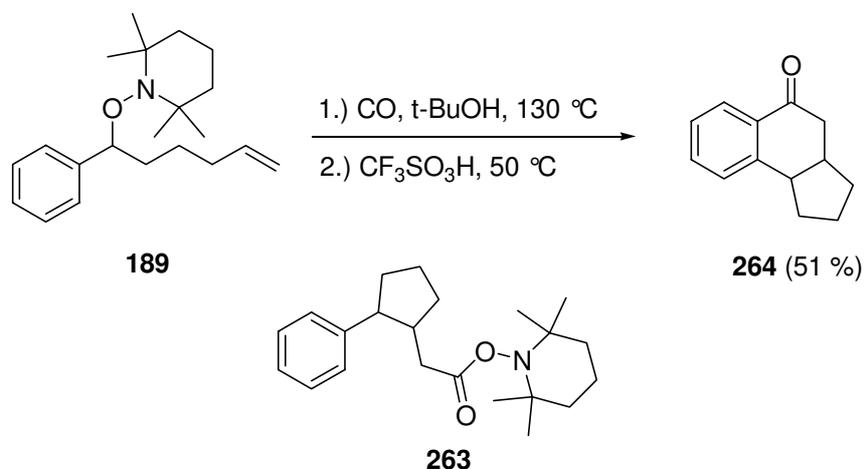
Schema 92: Tautomerisierung von Imin **260** unter Ausbildung von Tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolin **261**.

Die von *Curran* entwickelten [4+1]-Anellierungen wurden in der Regel mit Alkinen als Akzeptoren durchgeführt. Nach homolytischer aromatischer Substitution durch ein intermediär gebildetes Vinylradikal wird direkt das gewünschte Chinolin erzeugt. Eine nachfolgende Oxidation ist nicht nötig. Aus diesem Grund wurde auch ein alkylsubstituiertes Alkoxyamin unter den beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Leider erwies sich die Synthese der Alkinderivate als äußerst problematisch. Umsetzung des entsprechenden Bromids nach dem bewährten *Matyjaszewski*-Protokoll mit einem *in situ* erzeugten Kupfer(I)katalysator lieferte das gewünschte Alkoxyamin **262** nur in schlechten Ausbeuten. Außerdem erwies sich die Verbindung überraschenderweise als thermisch äußerst instabil. Bereits bei 40 °C kam es zur Bildung von Zersetzungsprodukten. Trotzdem wurde **262** unter den optimierten Bedingungen mit Phenylisocyanid umgesetzt. Die isolierten Ausbeuten an Chinolin **231** lagen mit 37 % jedoch deutlich unter denen, die durch Umsetzung mit olefinischen Alkoxyaminen erhalten werden konnten (*Schema 93*).



Schema 93: PRE-vermittelte Chinolinsynthese mit Alkoxyamin **262**.

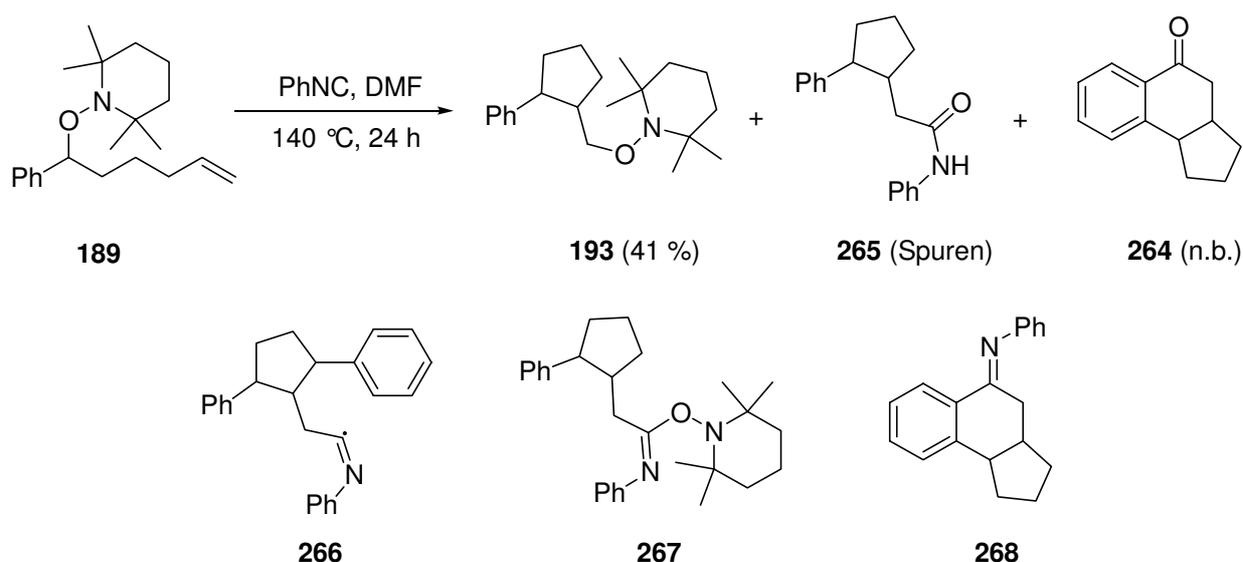
Angeregt durch die Erfolge von *Ryu* und *Studer* bei der Carbonylierung von Alkoxyamin **189**, die erfolgreich zur Synthese von Tetralonen eingesetzt werden kann, sollte dieses höherhomologe Derivat auch mit Phenylisocyanid zur Reaktion gebracht werden.^[112] So konnten *Ryu* und *Studer* zeigen, dass die Umsetzung von **189** mit Kohlenmonoxid (80 – 85 atm) nach 5-*exo*-Cyclisierung zur Carbonylierung des resultierenden primären Alkylradikals unter Bildung eines Acylradikals führt (*Schema 94*). Dieses wird von TEMPO unter Ausbildung von **263** abgefangen. Für Acylalkoxyamine dieses Typs ist bekannt, dass aufgrund der Delokalisierung des freien Elektronenpaares am TEMPO-Sauerstoff in die Carbonylfunktion und der damit einhergehenden Stabilisierung keine C–O-Bindungshomolyse mehr möglich ist.^[104] Aus dem TEMPO-Derivat **263** kann kein Acylradikal mehr erzeugt werden, die Umsetzung zu Tetralonderivat **264** unter homolytischer aromatischer Substitution ist nicht möglich. Stattdessen erfolgte die Cyclisierung in einer säurekatalysierten *Friedel-Crafts*-Acylierung. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass unter Ausschluss von Säure ebenfalls kleine Mengen des gewünschten Tetralons **264** (< 10 %) gebildet werden. Dies deutet darauf hin, dass eine homolytische aromatische Substitution durch das Acylradikal sehr wohl möglich ist, jedoch aufgrund der langsamen Cyclisierungsgeschwindigkeit und der hohen Tendenz zur Decarbonylierung benachteiligt ist.



Schema 94: PRE-vermittelte Carbonylierung von Alkoxyamin **189**.

Es ist bekannt, dass die analogen Imidoylradikale deutlich weniger zur α -Fragmentierung neigen als Acylradikale. Weiterhin deuten Hinweise aus den vorhergehenden Untersuchungen daraufhin, dass Imidoyladdukte des Typs **267** möglicherweise eine C–O-Bindungshomolyse unter erneuter Bildung eines Imidoylradikals eingehen können (*Schema 95*). Damit wäre eine homolytische aromatische Substitution sehr viel wahrscheinlicher als für ein analoges Acylradikal. Eine Reaktion von **189** mit Phenylisocyanid könnte nach 5-*exo*-Cyclisierung und Addition zur Bildung des Imidoylradikals **266** führen, das nach homolytischer aromatischer Substitution und anschließender Hydrolyse ebenfalls Tetralon **264** bilden sollte. Zu unserer

Enttäuschung konnte nach Umsetzung von **189** mit Phenylisocyanid (10 Äquivalente) bei 140 °C und wässriger Aufarbeitung nur das Cyclisierungsprodukt **193** in 41 % Ausbeute als *cis/trans*-Mischung der Isomere isoliert werden. Das aus der Hydrolyse des TEMPO-Addukts **267** resultierende Amid **265** konnte in Spuren detektiert werden. Weder das Tetralon **264** noch das Imin **268** wurden identifiziert. Offensichtlich ist bereits die Addition an das Isonitril durch das aus der 5-*exo*-Cyclisierung resultierende primäre Alkylradikal gegenüber der Kreuzkupplung mit TEMPO benachteiligt. Auch der Einsatz von 30 Äquivalenten Phenylisocyanid führte nicht zum Erfolg.



Schema 95: Versuchte PRE-vermittelte Tetralonsynthese durch Umsetzung von **189** mit Phenylisocyanid.

In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass Chinolinderivate durch PRE-kontrollierte [4+1]-Anellierung von Arylisocyaniden mit einfach zugänglichen Alkoxyaminen in moderaten bis guten Ausbeuten hergestellt werden können. Der Einsatz elektronenziehender Substituenten liefert Tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinoline, eine bis anhin unbekannte Verbindungsklasse. Im Gegensatz zu vergleichbaren radikalischen Tandemprozessen laufen die hier vorgestellten Reaktionen ohne den Einsatz giftiger Zinnorganyle ab. Die einfache und flexible Vorläufersynthese erlaubt vielfältige Substitutionsmöglichkeiten. Unterschiedliche funktionelle Gruppen werden unter den verwendeten Bedingungen toleriert und ermöglichen damit weitere Umsetzungen. Im folgenden Kapitel soll untersucht werden, ob die langen Reaktionszeiten durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung verkürzt werden können.

8 Mikrowellenvermittelte Reaktionen

Die langen Reaktionszeiten von drei Tagen sind ein wesentlicher Nachteil der im letzten Abschnitt vorgestellten PRE-kontrollierten [4+1]-Anellierungen. Da für verschiedene PRE-vermittelte Cyclisierungs- und Additionsreaktionen durch Mikrowellen (MW)-Bestrahlung bereits eine deutliche Reaktionsbeschleunigung erreicht werden konnte, sollte untersucht werden, ob die Reaktionszeiten für die Chinolin-Synthese auf diesem Weg ebenfalls verringert werden können.^[106, 108, 123] Im folgenden Abschnitt sollen zunächst einige Grundlagen der MW-vermittelten Synthese diskutiert und die wenigen Anwendungen im Bereich der Radikalchemie aufgezeigt werden (Kapitel 8.1). Anschließend werden die Ergebnisse auf dem Gebiet der MW-vermittelten PRE-kontrollierten [4+1]-Anellierung vorgestellt (Kapitel 8.2).

8.1 Der Einsatz von Mikrowellen in der Radikalchemie

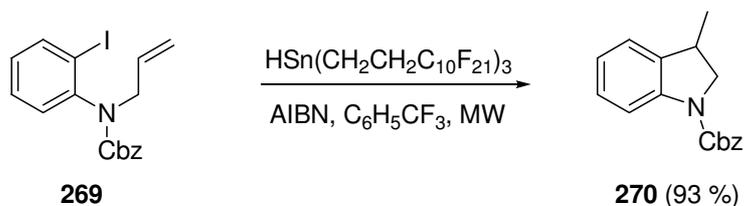
Mikrowellenstrahlung ist elektromagnetische Strahlung im Frequenzbereich zwischen 0.3 und 300 GHz.^[232] Ebenso wie haushaltsübliche MW-Geräte arbeiten auch die für die chemische Synthese bestimmten Reaktoren bei einer Frequenz von 2.45 GHz (Wellenlänge von 12.24 cm), um Störungen der Telekommunikation zu vermeiden. Die Energie des Mikrowellenphotons in diesem Frequenzbereich ist mit 0.0016 eV zu gering, um chemische Bindungen zu spalten, und auch niedriger als die Energie der Brownschen Molekularbewegung.

Die Beschleunigung chemischer Reaktionen durch MW beruht auf der effizienten Energieübertragung auf Reaktionsgemische. Diesem Phänomen liegt die Fähigkeit eines bestimmten Stoffs (Solvens oder Reagenz) zugrunde, MW-Energie zu absorbieren und in Wärme umzuwandeln. Die elektrische Komponente eines elektromagnetischen Felds bewirkt die Erwärmung vorwiegend durch Polarisierung und Ionenleitung. Beim Bestrahlen mit MW-Frequenzen richten sich die Dipole oder Ionen der Probe im angelegten Feld aus. Dieses Feld oszilliert, und da das Dipol- oder Ionenfeld versucht, sich mit dem wechselnden elektrischen Feld neu auszurichten, wird durch Molekularreibung und Dielektrizitätsverlust Energie in Form von Wärme frei. Die so erzeugte Wärmemenge steht im direkten Verhältnis zur Fähigkeit der Matrix, sich mit der Frequenz des angelegten Feldes auszurichten. Wenn der Dipol nicht genügend Zeit hat dem Feld zu folgen, oder sich mit dem angelegten Feld zu schnell reorientiert, findet keine Erwärmung statt. Die in allen kommerziellen Geräten genutzte Frequenz von 2.45 GHz liegt zwischen diesen beiden Extremen, so dass der Moleküldipol zwar genügend Zeit hat, sich auszurichten, aber dem wechselnden Feld nicht exakt folgen kann. Folglich können nur Lösungsmittel und Reaktanden mit einem Dipolmoment mittels MW-Strahlung erhitzt werden. Übliche Lösungsmittel sind Wasser, Alkohole, Carbonsäuren, DMSO, 1,2-Dichlorbenzol und DMF. Auch die als umweltfreundlich geltenden ionischen Flüssigkeiten wurden in letzter Zeit vermehrt in MW-vermittelten Prozessen eingesetzt.

Seit Beginn der MW-unterstützten Synthese führten die gegenüber Synthesen im Ölbad erhöhten Reaktionsgeschwindigkeiten und die zum Teil abweichenden Produktverteilungen zu Spekulationen über „spezielle“ oder „nichtthermische“ MW-Effekte. Früher wurden derartige Phänomene angeführt, wenn eine Synthese unter MW-Bedingungen bei scheinbar gleicher Temperatur ein anderes Ergebnis lieferte als die entsprechende konventionell durchgeführte Umsetzung. Heute stimmt man weitgehend darin überein, dass der Grund für die beobachtete Geschwindigkeitserhöhung zumeist ein rein thermisch-kinetischer Effekt und damit eine Folge der hohen Reaktionstemperaturen ist, die bei MW-Bestrahlung polarer Stoffe leicht erreicht werden können. Daneben sind auch MW-Effekte in Betracht zu ziehen, die auf die besonderen Eigenschaften des dielektrischen Erhitzens mit MW zurückgehen. Diese „speziellen Mikrowelleneffekte“ werden heute üblicherweise als Phänomene definiert, die zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führen, die durch konventionelles Erhitzen nicht zu erreichen ist, im Wesentlichen aber auf thermischen Effekten beruhen. Hierzu gehören der Überhitzungseffekt von Lösungsmitteln bei Atmosphärendruck, das selektive Erhitzen von stark MW-absorbierenden Heterogenkatalysatoren oder Reagenzien in einem weniger polaren Reaktionsmedium, die Bildung von „molekularen Strahlungsquellen“ durch direkte Kopplung der Mikrowellenenergie mit bestimmten Reagenzien in homogener Lösung (mikroskopische Überhitzungsstellen) und die Beseitigung von Wandeffekten infolge inverser Temperaturgradienten. Die hierbei auftretenden Geschwindigkeitserhöhungen sind jedoch noch immer die Folge eines thermischen Effekts.

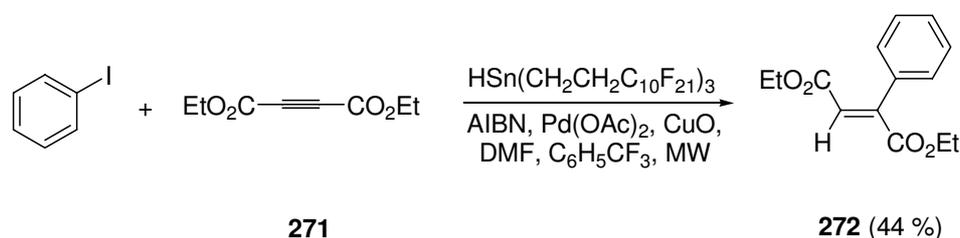
Einige Autoren halten auch „nichtthermische“ MW-Effekte für möglich, die eventuell aus einer direkten Wechselwirkung des elektrischen Feldes mit bestimmten Molekülen im Reaktionsgemisch resultieren. Man nimmt an, dass das elektrische Feld bei dipolaren Molekülen Orientierungseffekte hervorruft und dadurch den präexponentiellen Faktor A oder die Aktivierungsenergie in der *Arrhenius*-Gleichung ändert. Ein ähnlicher Effekt sollte auch bei polaren Reaktionsmechanismen auftreten, bei denen die Polarität beim Übergang vom Grundzustand in den Übergangszustand zunimmt. Die Reaktivität würde dabei durch eine Verringerung der Aktivierungsenergie gesteigert. MW-Effekte werden derzeit intensiv und kontrovers diskutiert, und es sind noch umfangreiche Forschungsarbeiten nötig, um diese Phänomene wirklich zu verstehen.

Obwohl MW-Strahlung als Energiequelle in mittlerweile fast allen Bereichen der Chemie Verwendung findet, sind auf dem Gebiet der Radikalchemie nur wenige Anwendungen bekannt. *Curran* und *Hallberg* konnten 1999 zeigen, dass Radikalreaktionen mit fluorierten Zinnhydriden besonders effizient unter MW-Strahlung durchgeführt werden können.^[233] Aryliodid **269** wurde in Gegenwart von AIBN und $\text{HSn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{F}_{21})_3$ für fünf Minuten erhitzt, wobei das gewünschte Cyclisierungsprodukt **270** in 93 % Ausbeute isoliert werden konnte (*Schema 96*).



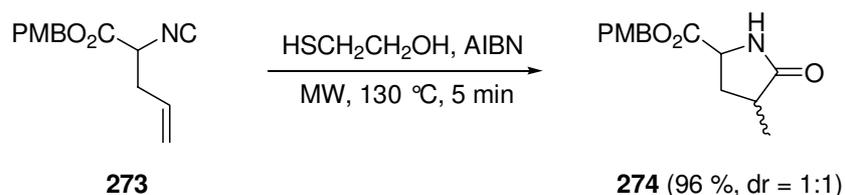
Schema 96: Radikalische Cyclisierung mit fluorierten Stannanen unter MW-Strahlung.

Des Weiteren wurde eine MW-vermittelte Fluorphasen-Hydrostannylierung des Acetylen-diesters **271** gefolgt von einer *Stille*-Kupplung des intermediär gebildeten Vinylstannans mit Iodbenzol im „Eintopf“-Verfahren vorgestellt (Schema 97).^[233] Das Fumarsäurederivat **272** wurde in einer Gesamtausbeute von 44 % (*E/Z* = 5:1) isoliert.



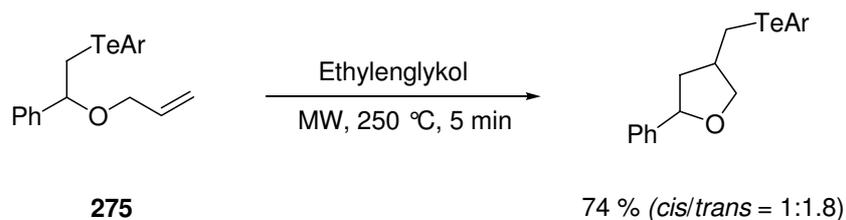
Schema 97: MW-vermittelte radikalische Stannylierung mit anschließender *Stille*-Kupplung.

In einer Arbeit von *Kilburn* wurden radikalische Cyclisierungen von Alkenyl- und Alkynylisocyaniden mit Thiolen unter MW-Strahlung durchgeführt.^[234] Nach Erhitzen des Isocyanids **273** in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol und AIBN konnte das gewünschte Pyroglutamat **274** in 96 % Ausbeute erhalten werden (Schema 98).



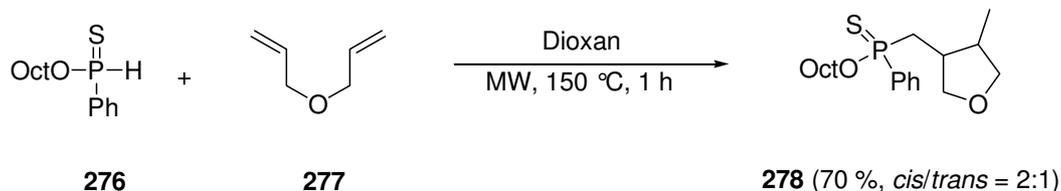
Schema 98: MW-vermittelte radikalische Pyroglutamatsynthese.

Eine Arbeit von *Engman* beschreibt den erfolgreichen Einsatz von MW-Strahlung bei Gruppentransferyclisierungen von Organotellurverbindungen.^[235] Umsetzung des Aryltellurids **275** in Ethylenglykol lieferte nach nur sechs Minuten Reaktionszeit das gewünschte Cyclisierungsprodukt in 74 % Ausbeute (*cis/trans* = 1:1.8) (Schema 99).



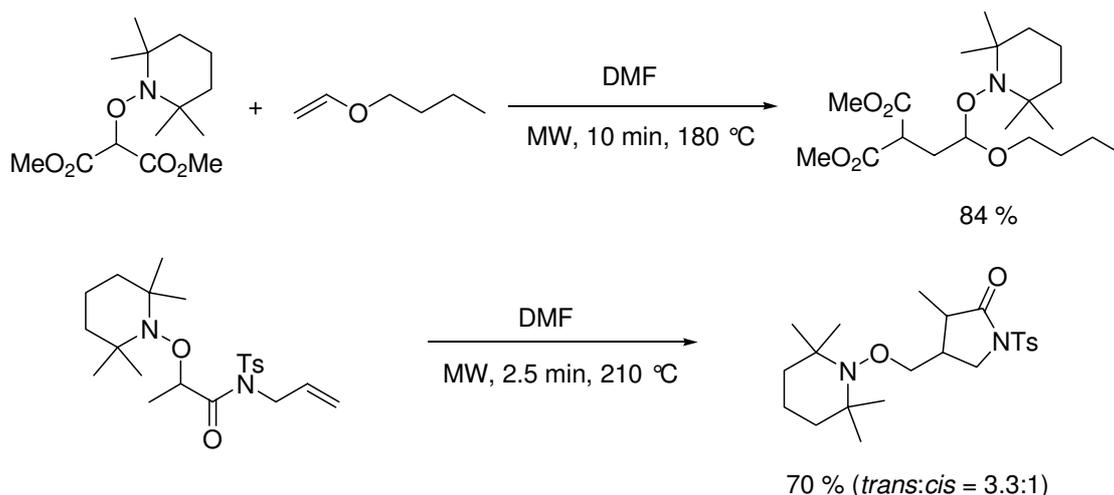
Schema 99: MW-vermittelte Gruppentransfercyclisierung von Aryltelluriden.

Erst kürzlich zeigten *Parsons* und Mitarbeiter, dass die MW-vermittelte radikalische Addition von Phosphorhydriden erfolgreich zur Darstellung phosphorylierter Heterocyclen eingesetzt werden kann.^[236] Addition von Phosphorhydrid **276** an Dien **277** und anschließende radikalische Cyclisierung lieferten das Tetrahydrofuranerivat **278** in 70 % Ausbeute (*cis/trans* = 2:1), das anschließend erfolgreich in *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktionen eingesetzt werden konnte (Schema 100).



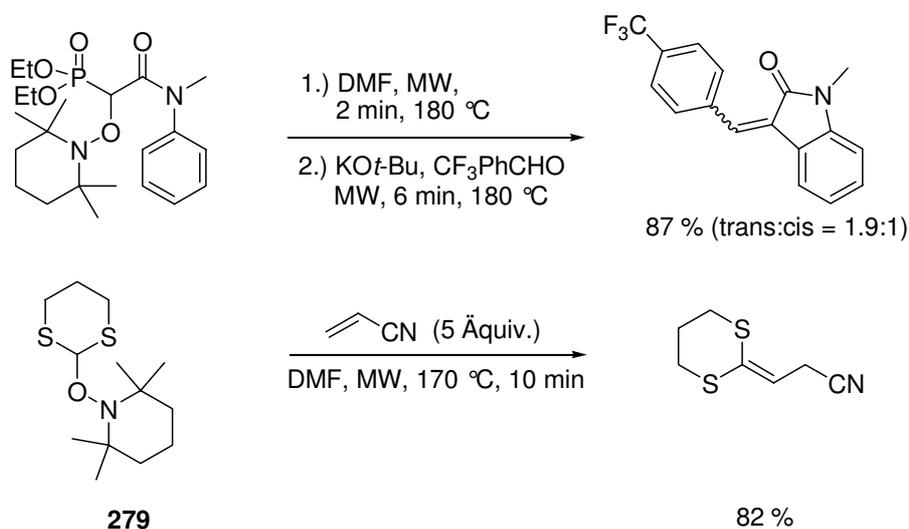
Schema 100: MW-vermittelte Additions-/Cyclisierungssequenz.

Besonders deutlich wird die durch MW-induziertes Erhitzen erreichte Reaktionsbeschleunigung bei PRE-kontrollierten Reaktionen. So konnten *Studer* und *Wetter* bei der Carboaminoxylierung von Olefinen die Reaktionszeiten von 3 Tagen bei konventionellem Erhitzen auf 10 Minuten im MW-Reaktor reduzieren (Schema 101).^[123] Die Ausbeuten konnten in vielen Fällen deutlich erhöht werden. Auch die schwierigen Cyclisierungen von Allylestern und Allylamiden, die unter klassischen Bedingungen nicht durchgeführt werden konnten, sind unter Einsatz von MW-Strahlung möglich.



Schema 101: PRE-kontrollierte Additions- und Cyclisierungsreaktionen unter MW-Bestrahlung.

Die von *Studer* und *Teichert* entwickelten PRE-vermittelten homolytischen aromatischen Substitutionsreaktionen von Phosphonaten mit anschließender Olefinierung gelingen ebenfalls ausschließlich unter MW-Bestrahlung (Schema 102).^[106] Auch Additions-/ Eliminierungsreaktionen mit Alkoxyamin **279**, das als Acylradikaläquivalent angesehen werden kann, können durch den Einsatz von Mikrowellen sehr effizient durchgeführt werden.^[108]

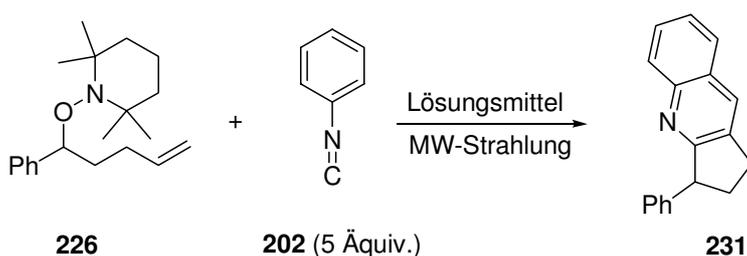


Schema 102: PRE-kontrollierte Reaktionssequenzen unter MW-Bestrahlung.

PRE-kontrollierte Reaktionen können unter Einsatz von Mikrowellenstrahlung sehr effizient durchgeführt werden. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse für die im Kapitel 7.3 entwickelten radikalischen [4+1]-Anellierungen unter Einsatz von Mikrowellen vorgestellt und mit den Experimenten verglichen, die unter konventionellem Erhitzen durchgeführt wurden.

8.2 Mikrowellenvermittelte [4+1]-Anellierungen

Die MW-unterstützten Reaktionen wurden in eigens angefertigten geschlossenen Gefäßen mit Überdruckventil in einem für Laborzwecke entwickelten MW-System unter exakter Temperaturkontrolle durchgeführt. Für die Optimierung des Prozesses wurde wiederum die Umsetzung des Alkoxyamins **226** mit Phenylisocyanid (**202**) gewählt (*Schema 103*). Die bereits gefundenen optimalen Konzentrationsverhältnisse (0.1 M bezüglich **226**, 5 Äquivalente Phenylisocyanid) wurden beibehalten.



Eintrag	Zeit (min)	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	231 (%)
1	120	DMF	140	21 ^[a]
2	120	DCE	140	15 ^[a]
3	30	DMF	180	51
4	30	<i>o</i> -Cl ₂ C ₆ H ₅	180	Spuren
5 ^[b]	30	DMF	180	28
6 ^[c]	30	DMF	180	Spuren

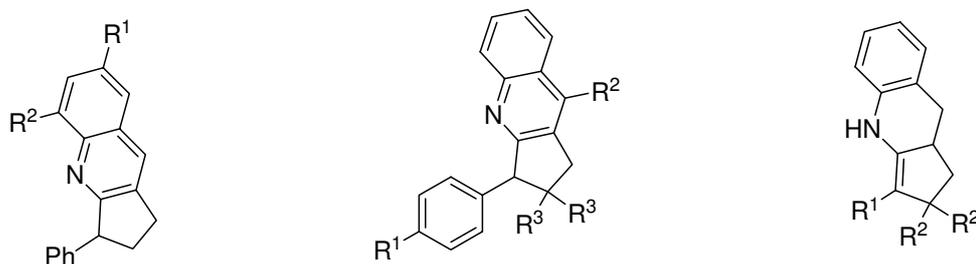
^[a] Unvollständiger Umsatz. ^[b] Zusatz von 10 % CSA. ^[c] Zusatz von 10 % Ascorbinsäure.

Schema 103: MW-vermittelte Chinolinsynthese unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Die Umsetzung bei 140 °C in DMF lieferte bei unvollständigem Umsatz nach 2 Stunden das gewünschte Chinolin **231** in 21 % Ausbeute (Eintrag 1). Nach der Reaktion in 1,2-Dichlorethan (DCE) unter den gleichen Bedingungen konnten 15 % der Verbindung **231** isoliert werden (Eintrag 2). Ein vollständiger Umsatz wurde ebenfalls nicht erreicht. Eine Erhöhung der Temperatur auf 180 °C führte bereits nach 30 Minuten zu vollständiger Umsetzung und 51 % des gewünschten Produkts konnten isoliert werden (Eintrag 3).³ Die Umsetzung in *ortho*-Dichlorbenzol, das sehr häufig als Lösungsmittel in der MW-vermittelten Synthese eingesetzt wird, lieferte nur nicht identifizierte Zersetzungsprodukte (Eintrag 4). Das Chinolinderivat **231** wurde nur in Spuren gebildet. Der Zusatz von Camphersulfonsäure

³ Nach Optimierung wurde für die Chinolinsynthese folgendes Temperaturprofil verwendet: 25 bis 100 °C in 10 Sekunden; 100 bis 150 °C in 10 Sekunden; 150 bis 180 °C in 10 Sekunden; 30 Minuten bei 180 °C.

(CSA), der bei konventioneller Reaktionsführung zu einer Verbesserung der Ausbeuten geführt hatte, lieferte im MW-vermittelten Prozess nur 28 % des erwarteten Produkts (Eintrag 5). Offenbar erfolgt der gewünschte Abbau des überschüssigen Nitroxids zur Reaktionsbeschleunigung bei höheren Temperaturen zu schnell. Nach Zusatz von Ascorbinsäure konnten nur noch Zersetzungsprodukte gefunden werden (Eintrag 6). Das gewünschte Chinolin **231** wurde nur in Spuren identifiziert. Im Zusammenhang mit anderen PRE-vermittelten Reaktionen unter MW-Strahlung konnte gezeigt werden, dass TEMPO bei hohen Temperaturen in der Lage ist, unter H-Abstraktion mit DMF zu reagieren.^[237] Das gebildete transiente DMF-Radikal kann mit einem weiteren Äquivalent des Nitroxids unter Ausbildung eines DMF-TEMPO-Addukts reagieren. In den oben beschriebenen Umsetzungen kommt es ebenfalls zu dieser Nebenreaktion. Auf diesem Weg kann überschüssiges TEMPO ebenso wie durch den Zusatz von CSA abgebaut werden und damit möglicherweise eine Reaktionsbeschleunigung erreicht werden. Die Zugabe eines Additivs ist somit nicht mehr notwendig. Unter den optimierten Bedingungen (DMF, 30 Minuten, 180 °C) wurden die in Kapitel 7.3 umgesetzten Alkoxyamine noch einmal unter MW-Bedingungen mit den entsprechenden Arylisonitrilen zur Reaktion gebracht. Die daraus resultierenden Chinolinderivate sind in *Abbildung 7* aufgeführt.



231 (R1 = R2 = H)

237 (R1 = Me, R2 = H)

238 (R1 = H, R2 = Me)

239 (R1 = OMe, R2 = H)

240 (R1 = Br, R2 = H)

245 (R1 = Br, R2 = R3 = H)

246 (R1 = R3 = H, R2 = Me)

247 (R1 = R2 = H, R3 = CH₂OAc)

257 (R1 = CN, R2 = H)

258 (R1 = CO₂Me, R2 = H)

259 (R1 = R2 = CO₂Me)

Abbildung 7: Durch PRE-vermittelte [4+1]-Anellierung zugängliche Chinolinderivate.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse sämtlicher unter MW-Strahlung durchgeführter [4+1]-Anellierungen. Zum besseren Vergleich sind die durch konventionelles Erhitzen erzielten Resultate ebenfalls aufgeführt. Für die Darstellung der Chinolinverbindung **231** konnten Ausbeuten zwischen 32 % und 63 % erhalten werden (Einträge 1-3). Ausgehend von Modellverbindung **226** wurden für MW-induziertes Erhitzen geringfügig schlechtere Resultate erzielt (Eintrag 1). Gleiches gilt auch beim Einsatz des thermisch labilen Alkinderivats **262** (Eintrag

3). Umsetzung des Vinylbromids **249** unter MW-Bedingungen lieferte mit 63 % Ausbeute das beste Ergebnis, während durch konventionelles Erhitzen nur 57 % **231** isoliert werden konnten (Eintrag 2). Die Variation der Isonitrilkomponente lieferte unter MW-Strahlung ebenfalls ähnliche Ergebnisse wie beim Einsatz klassischer Heizmethoden (Einträge 4-7). Während für die *p*-Methyl- und *p*-Methoxy-substituierten Derivate **237** und **239** geringfügig niedrigere Ausbeuten gefunden wurden (Einträge 4, 6), führte der Einsatz von MW zur Darstellung der *o*-Methylverbindung **238** und des Bromids **240** zu etwas besseren Ergebnissen (Einträge 5, 7). Bei der Synthese der phenylsubstituierten Derivate **245**, **246** und **247** konnte die Ausbeute in allen Fällen durch MW-induziertes Erhitzen leicht erhöht werden (Einträge 8-10). Bei der Umsetzung zu den Carbonsäurederivaten **257**, **258** und **259** waren die erzielten Ergebnisse unter MW-Bedingungen im Vergleich zu den durch konventionelles Erhitzen beobachteten Ausbeuten durchwegs leicht erhöht (Einträge 11-13).

Tabelle 1: Konventionelles und MW-induziertes Erhitzen bei der PRE-vermittelten Quolinsynthese im Vergleich.

Eintrag	Produkt	Konventionelles Erhitzen	MW-induziertes Erhitzen)
		(Ausbeute in %)	(Ausbeute in %)
1	231 ^[a]	56	51
2	231 ^[b]	57	63
3	231 ^[c]	37	32
4	237	56	51
5	238	48	52
6	239	55	49
7	240	43	46
8	245	52	53
9	246	59	61
10	247	42	45
11	257	47	50
12	258	48	54
13	259	51	55

^[a] Ausgehend vom olefinischen Alkoxyamin **226**. ^[b] Ausgehend von Vinylbromid **249**.

^[c] Ausgehend von Alkin **262**.

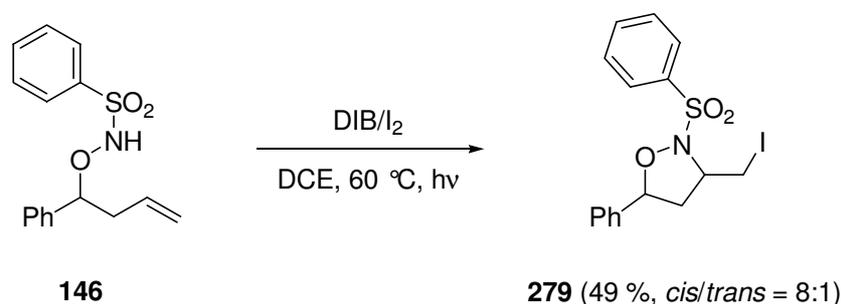
In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass PRE-vermittelte [4+1]-Anellierungen unter Verwendung von Mikrowellen effizient durchgeführt werden können. Verschiedene Chinolin-derivate wurden erfolgreich und in vergleichbaren Ausbeuten hergestellt, wie sie bereits beim Einsatz klassischer Heizmethoden erhalten werden konnten. Die Reaktionszeiten wurden im Vergleich zum konventionellen Erhitzen um den Faktor 140 reduziert. Die Beschleunigung ist darauf zurückzuführen, dass bei den hohen Temperaturen, die durch MW-Strahlung leichter

erreicht werden können, die gewünschten Reaktionen schneller ablaufen. Die Homolyse der Alkoxyamine und die Addition der erzeugten transienten Radikale an Isonitrile sowie die Cyclisierung der Imidoylradikale werden beschleunigt. Die Rekombination als konkurrierende Reaktion ist hingegen ein nahezu diffusionskontrollierter Prozess, der bei höheren Temperaturen kaum schneller abläuft. Daraus resultiert eine längere Lebenszeit der transienten Radikale, die damit effizienter Folgereaktionen eingehen können.

9 Ausblick

Mit der im ersten Teil dieser Arbeit entwickelten Methode konnte ein effizienter Zugang zu Alkoxyamidylnradikalen gefunden werden. Leider erwiesen sich diese mittels IBX erzeugten *N*-zentrierten Radikale als wenig reaktiv, so dass neben der gewünschten Cyclisierungsreaktion radikalische Dimerisierung als Konkurrenzreaktion auftritt. Es konnte gezeigt werden, dass unter den verwendeten Bedingungen weder die Variation von Schutzgruppen noch der Einsatz von *Lewis*-Säuren eine weitere Erhöhung der Reaktivität der untersuchten Radikale erwarten lässt. Um eine Verbesserung der Ausbeuten zu erreichen, müssten Reaktionsbedingungen gefunden werden, die den Einsatz anderer Schutzgruppen an der Stickstoff-Funktionalität oder die effiziente Verwendung von *Lewis*-Säuren erlauben.

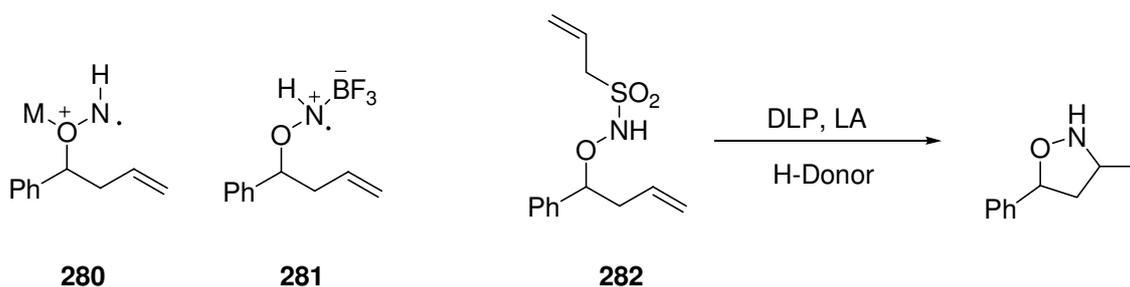
Eine Möglichkeit zur Aktivierung von Alkoxyamidylnradikalen ist der Einsatz sulfonylierter Alkoxyamine **146** (Schema 104). Unter Verwendung von IBX konnten diese reaktiveren Sulfonamidylradikale nicht effizient erzeugt werden. Erste interessante Ergebnisse konnten durch die Umsetzung mit Diacetoxyiodbenzol (DIB)/I₂ unter photochemischen Bedingungen erzielt werden, die effizient das iodierte Isoxazolidin **279** lieferte. Ob es sich bei dieser Reaktion jedoch tatsächlich um eine radikalische Cyclisierung handelt, muss erst noch geklärt werden.



Schema 104: DIB/I₂-vermittelte Cyclisierung von alkoxy-substituierten Sulfonamiden.

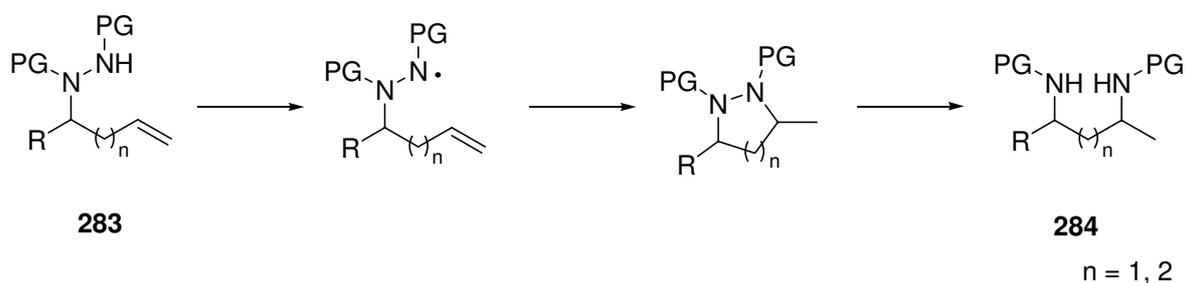
Der Einsatz von *Lewis*-Säuren ist eine weitere Möglichkeit zur Aktivierung *N*-zentrierter Radikale. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung der freien Alkoxyamine. Es ist bekannt, dass durch Zusatz von *Lewis*-Säuren die Cyclisierungsgeschwindigkeit von Aminylradikalen drastisch erhöht werden kann.^[238] Es ist zu erwarten, dass gleiches auch für Alkoxyaminylradikale gilt. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass durch die Wahl der *Lewis*-Säure die Koordinationsposition beeinflusst werden kann. Während harte Metallsalze vermutlich das Sauerstoffatom unter Ausbildung von **280** komplexieren, sollten borhaltige *Lewis*-Säuren mit dem Stickstoffatom wechselwirken und Radikal **281** liefern (Schema 105). In beiden Fällen ist eine deutliche Erhöhung der Reaktivität zu erwarten. Eine Möglichkeit zur Erzeugung von Alkoxyaminylradikalen ist

eventuell die von *Zard* entwickelte Methode zur *N*-Radikalbildung aus *N*-Allylsulfonamid **282**.^[71]



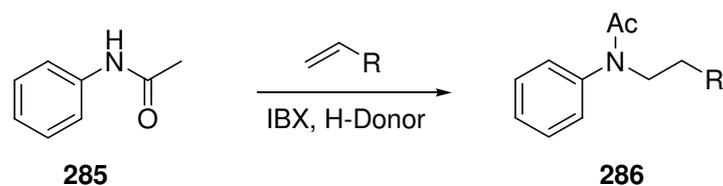
Schema 105: Lewis-Säure-Aktivierung bei der Cyclisierung von Alkoxyaminyradikalen (M = Metall).

Die azahomologen Hydrazidderivate des Typs **283** stellen ebenfalls interessante, bislang nicht untersuchte Radikalvorläufer dar. Cyclisierung des entsprechenden *N*-zentrierten Radikals liefert nach Ringöffnung geschützte Diamine **284** (*Schema 106*). Auch für diese Klasse von Radikalen ist eine relativ hohe Stabilität zu erwarten, doch ist ihre Reaktivität durch die Variationsmöglichkeiten des Substituenten (PG) am benachbarten Stickstoffatom vermutlich vielfältig steuerbar.



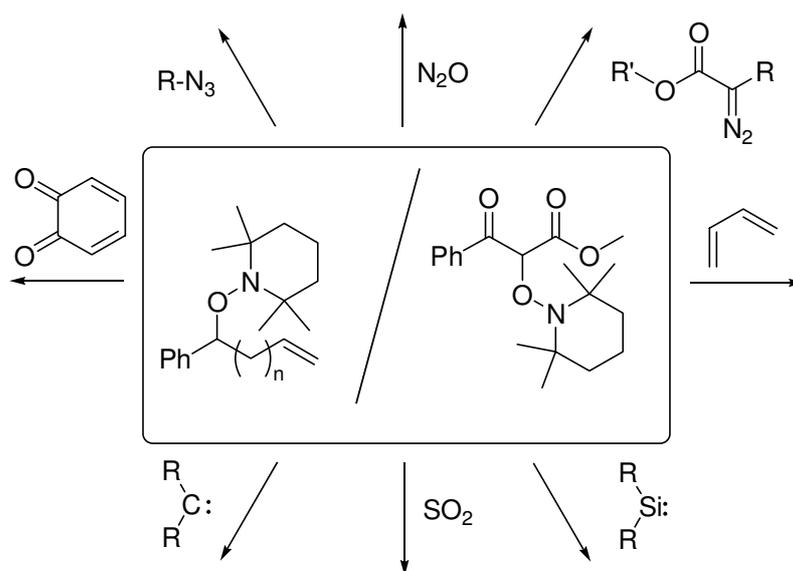
Schema 106: Diaminsynthese durch Cyclisierung von Hydrazidradikalen und anschließende Ringöffnung.

Eine weitere interessante Möglichkeit im Rahmen IBX-vermittelter Radikalreaktionen stellt die intermolekulare Addition von Arylamidylradikalen an nicht-aktivierte Olefine dar. *Nicolaou* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Erzeugung und Cyclisierung arylsubstituierter Amidylradikale durch IBX in guten Ausbeuten substituierte Heterocylen liefert.^[89, 90, 92] Die intermolekulare Variante dieser Reaktion wurde bislang nicht untersucht. Aus Arylamiden des Typs **285** sollten durch Umsetzung mit IBX ebenfalls Amidylradikale erzeugt werden können, die nach intermolekularer Addition an Olefine und anschließender H-Abstraktion des resultierenden *C*-Radikals durch einen zusätzlichen H-Donor zu den entsprechenden geschützten Hydroaminierungsprodukten **286** reagieren können (*Schema 107*). Die effiziente intermolekulare Hydroaminierung nicht-aktivierter Doppelbindungen ist ein bislang ungelöstes Problem in der organischen Synthese.



Schema 107: IBX-vermittelte intermolekulare Hydroaminierung von Olefinen.

Mit der im zweiten Abschnitt dieser Arbeit entwickelten Methode zur PRE-kontrollierten [4+1]-Anellierung arylsubstituierter Isonitrile und ungesättigter Alkoxyamine konnten erfolgreich substituierte Chinoline hergestellt werden. Neben dem Einsatz von Isonitrilen ist auch die Insertion weiterer vicinaler aber auch geminaler Radikalakzeptor-/Radikaldonorverbindungen denkbar, die einen Zugang zu einer Vielzahl cyclischer Derivate eröffnen würden. Schema 108 zeigt eine Auswahl möglicher Verbindungen, die nach thermischer C-O-Bindungshomolyse unterschiedlicher Alkoxyamine weiter umgesetzt werden könnten. Derartige Insertionsreaktionen werden gegenwärtig von *Inga Wienhöfer* untersucht.



Schema 108: Mögliche Radikalakzeptor/-donor-Verbindungen zur Insertion in Alkoxyamine.

10 Experimenteller Teil

10.1 Verwendete Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	min	Minute(n)
AcCl	Acetylchlorid	MS	Massenspektrometrie
AIBN	α , α' -Azoisobutyronitril	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
Anal.	Analyse	<i>m/z</i>	Verhältnis Masse zu Ladung
Äquiv.	Äquivalente	NMR	Kernresonanzspektroskopie
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	org.	organisch
Cp	Cyclopentadienyl	P	Pentan
CSA	10-Camphersulfonsäure	PPh ₃	Triphenylphosphin
d	Tag(e)	ppm	parts per million
DC	Dünnschichtchromatographie	RT	Raumtemperatur
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester	RV	Rotationsverdampfer
DIPA	Diisopropylamin	Sdp.	Siedepunkt
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Smp.	Schmelzpunkt
DMSO	Dimethylsulfoxid	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-Radikal
<i>dr</i>	Diastereoisomerenverhältnis		
EI	Electron Impact Ionization (MS)	THF	Tetrahydrofuran
ESI	Electron Spray Ionization (MS)		
Et ₃ N	Triethylamin		
Et ₂ O	Diethylether		
EtOH	Ethanol		
FC	Flash-Chromatographie		
GC	Gaschromatographie		
ges.	gesättigt		
h	Stunde(n)		
HRMS	Hochauflösende MS		
HV	Hochvakuum		
IBX	2-Iodoxybenzoesäure		
IR	Infrarot-Spektroskopie		
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)		
konz.	konzentriert		
Lsg.	Lösung		
MeOH	Methanol		
MHz	Megahertz		

10.2 Geräte, Materialien, Reagenzien und Lösungsmittel

IR-Spektren wurden auf einem *Bruker IFS-200*, einem *Bruker IFS-28*, einem *Digilab FTS 4000* oder einem *Nicolet Magna-IR 750* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden (s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breites Signal) ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden auf einem *Bruker AMX 500* (500 MHz), *AMX 400* (400 MHz), *ARX 300* (300 MHz), *AC 200* (200 MHz), *ARX 200* (200 MHz) oder einem *Varian Gemini 300* (300 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu CHCl_3 ($\delta = 7.26$) oder TMS ($\delta = 0.00$) angegeben. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), $quin$ (Quintett), sex (Sextett) und m (Multipllett) bezeichnet. Breite Signale werden mit br charakterisiert. Die Kopplungskonstanten J werden in Hz angegeben.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden auf einem *Bruker AMX 500* (125 MHz), *AMX 400* (100 MHz), *ARX 300* (75 MHz), *AC 200* (50 MHz), *ARX 200* (50 MHz) oder einem *Varian Gemini 300* (75 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu CDCl_3 ($\delta = 77.0$) angegeben. Die Zuordnung zu CH_3 , CH_2 , CH und C erfolgte mittels DEPT- oder APT-Spektren. Die Kopplungskonstanten J werden in Hz angegeben.

Massenspektren wurden als Elektronenstoß-Ionisations-Spektren (EI-Spektren) auf einem *VG Tribid* oder einem *Varian CH7* aufgenommen. Elektronenspray-Ionisations-Spektren (ESI-Spektren) wurden auf einem *Finnigan MAT 95S*, einem *Bruker Daltonics Micro ToF* und einem *Waters-Micromass Quatro LC-Z* aufgenommen. Für Massenspektren mit GC/MS(CI)-Kopplung standen ein *Waters-Micromass Quatro Micro* und ein *Finnigan MAT 8230* zur Verfügung. Die detektierten Ionenmassen m/z werden in u , die relativen Intensitäten in % bezüglich des intensivsten Signals angegeben.

Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg und des Organisch-Chemischen Institutes der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchgeführt. Die berechneten und gefundenen Werte sind Angaben in Gewichtsprozent.

Dünnschicht-Chromatographie (DC): Für die DC wurden Fertigglasplatten der Firma Merck (Kieselgel 60 F_{254}) verwendet. Die Entwicklung der DC-Platten erfolgte neben der Detektion der Fluoreszenzlöschung bei $\lambda = 254$ nm durch Eintauchen in eine *Kaliumpermanganat-Tauchlösung* (5 g NaHCO_3 , 1.5 g KMnO_4 und 400 mL H_2O) oder eine *Cer(IV)sulfat/Phosphormolybdänsäure-Tauchlösung* (25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 60 mL konz. H_2SO_4 und 940 mL H_2O) mit anschließendem Erwärmen.

Flash-Chromatographie (FC): FC erfolgte an Kieselgel 60 (*Fluka* oder *Merck*) der Korngröße 40 – 63 μm bei RT mit einem Überdruck von *ca.* 0.4 bar.

Gas-Chromatographie (GC): *Hewlett Packard* 6890 oder 5890. Säulen: *Hewlett Packard* HP-5 (30 m x 0.32 mm, Filmdicke 0.25 μm) und HP-1 (30 m x 0.32 mm, Filmdicke 0.25 μm). Trägergas: *ca.* 1.0 bar H_2 oder 2.5 bar N_2 .

Schmelzpunkte wurden mit einer *Büchi SMP-20* Apparatur ermittelt und sind nicht korrigiert.

Lösungsmittel für Reaktionen wurden jeweils frisch destilliert eingesetzt: Benzol, Dioxan und Toluol wurden über Natrium zum Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert. THF wurde durch Zugabe von KOH vorgetrocknet und anschließend über Natrium zum Rückfluss erhitzt. Die Feintrocknung erfolgte über Kalium. Dichlormethan wurde über P_2O_5 zum Rückfluss erhitzt. Diethylether wurde durch Zugabe von KOH vorgetrocknet und anschließend über Kalium-Natrium-Legierung refluxiert. Ethanol wurde durch Reaktion mit Phthalsäurediethylester/Natrium getrocknet, Methanol durch Umsetzung mit Magnesium. 1,2-Dichlorethan, DMF und DMSO wurden über CaH_2 zum Rückfluss erhitzt. Für die FC wurden Lösungsmittel technischer Qualität verwendet, wobei Diethylether über FeSO_4 und KOH, *tert*-Butylmethylether über KOH und Ethylacetat über BaO destilliert wurden. Aceton, Pentan und Dichlormethan wurden ohne Trocknungsmittel destilliert.

Reagenzien wurden von den Firmen *Aldrich*, *Acros Organics*, *Merck*, *Fluka*, *Lancaster* oder *ABCR* bezogen und, wenn nicht anders erwähnt, wie erhalten eingesetzt. Benzaldehyd wurde unter Argon destilliert. Triethylamin und Diisopropylamin wurden über CaH_2 destilliert und über 4 Å Molsieb gelagert. 1,2-Diodethan wurde in Diethylether gelöst und durch Extraktion mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. von Iod befreit. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde die Verbindung bei $-18\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert.

Reaktionen unter wasser- oder sauerstofffreier Atmosphäre wurden in ausgeheizten Kolben mit Mehrweghahntechnik unter Argonatmosphäre ausgeführt. Lösungsmittel und Reagenzien wurden durch Serumstopfen mittels Spritzen transferiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt. Alle chiralen Verbindungen wurden als Racemate hergestellt.

Reaktionen unter **Mikrowellenbestrahlung** erfolgten mit einem *MLS-Ethos 1600* Mikrowellen System der Firma MLS GmbH in speziell angefertigten Überdruckgefäßen. Die Temperatur der Reaktion wurde durch Messung in Lösung verfolgt und durch ein voreingestelltes Programm reguliert. Für die Chinolinsynthesen wurde folgendes Temperatur-

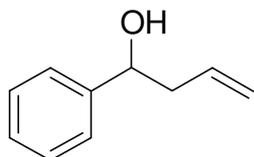
profil verwendet: 25 bis 100 °C in 10 Sekunden; 100 bis 150 °C in 10 Sekunden; 150 bis 180 °C in 10 Sekunden; 30 Minuten bei 180 °C.

Der Gehalt **lithiumorganischer Reagenzien** in org. Lösungsmitteln wurde mittels Titration bestimmt. Dazu wurde in einem ausgeheizten Stickstoffkolben eine Lösung von Phenanthrolin (Spatelspitze) in Pentan (5 mL) mit der Alkylolithiumverbindung (0.5 mL) versetzt. Dabei färbte sich die Lösung orange. Durch Zutropfen von *sec*-Butanol mittels einer Mikroliterspritze (100 µL) wurde bis zum Farbumschlag nach farblos titriert. Zwecks einer genauen Bestimmung wurde der Vorgang dreimal wiederholt.

10.3 Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen

10.3.1 Darstellung der Radikalvorläufer

1-Phenylbut-3-en-1-ol (106)

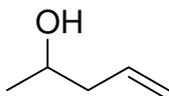


In Analogie zu einer Vorschrift von *Münstedt et al.*^[239] wurden Magnesiumspäne (14 g, 0.58 mol) mit Et₂O (50 mL) überschichtet und Allylbromid (ca. 2 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben.

Anschließend wurde eine Mischung aus Allylbromid (43 mL, 0.50 mol) und Benzaldehyd (38 mL, 0.38 mol) in Et₂O (100 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (50 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (6 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 82 °C / 2.7 mbar) lieferten **106** als farblose Flüssigkeit (47.0 g, 84 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.35 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.94 – 5.74 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.14 – 5.02 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 4.72 (*dd*, *J*₁ = 6.0 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, 1 H, HCO), 2.58 – 2.50 (*m*, 2 H, CH₂), 2.31 (*br s*, 1 H, OH). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[240]

1-Penten-4-ol

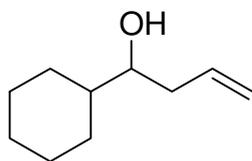


Nach einer Vorschrift von *Münstedt et al.*^[239] wurden Magnesiumspäne (2.40 g, 100 mmol) mit Et₂O (20 mL) überschichtet und Allylbromid (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde eine Mischung aus Allylbromid (4.8 mL, 55 mmol) und Acetaldehyd (6.60 g, 150 mmol) in Et₂O (30 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Destillation bei Normaldruck (Sdp. 120 – 122 °C) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (3.74 g, 80 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.14 – 5.77 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.18 – 5.09 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 3.87 – 3.70 (*m*, 1 H, HCO), 2.28 – 2.21 (*m*, 2 H, CH₂), 2.03 (*br s*, 1 H, OH), 1.12

(*d*, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[239]

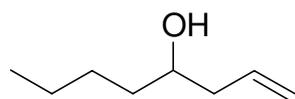
1-Cyclohexylbut-3-en-1-ol



In Analogie zu einer Vorschrift von *Münstedt et al.*^[239] wurden Magnesiumspäne (2.40 g, 100 mmol) mit Et₂O (20 mL) überschichtet und Allylbromid (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde eine Mischung aus Allylbromid (4.8 mL, 55 mmol) und Cyclohexylcarboxaldehyd (4.4 g, 40 mmol) in Et₂O (30 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (50 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/Pentan, 1:10) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (4.50 g, 73 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.91 – 5.77 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.16 – 5.12 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 3.41 – 3.37 (*m*, 1 H, HCO), 2.32 – 2.29 (*m*, 1 H, CH₂), 2.18 – 2.07 (*m*, 1 H, CH₂), 1.88 – 1.17 (*m*, 12 H, 5x CH₂, CH, OH). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[241]

Oct-1-en-4-ol

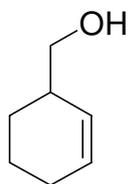


In Analogie zu einer Vorschrift von *Münstedt et al.*^[239] wurden Magnesiumspäne (1.60 g, 0.067 mol) mit Et₂O (10 mL) überschichtet und Allylbromid (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde eine Mischung aus Allylbromid (7.02 g, 0.058 mol) und Pentanal (3.78 g, 0.044 mol) in Et₂O (20 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 75 °C / 22 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (4.99 g, 87 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.84 – 5.80 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.14 – 5.07 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 3.57 – 3.51 (*m*, 1 H, HCO), 2.30 – 2.01 (*m*, 2 H, CH₂), 1.91 – 1.22 (*m*, 7 H, OH,

$3 \times \text{CH}_2$), 0.86 (*t*, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[242]

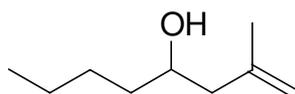
Cyclohex-2-enylmethanol



Gemäß einer Vorschrift von *Clausen et al.*^[243] wurde Kalium-*tert*-butanolat (9.4 g, 84 mmol) in Cyclohexen (60 mL, 0.60 mol) suspendiert. *n*-BuLi (1.61 M in Hexan, 55 mL, 90 mmol) wurde so zugetropft, dass die Temperatur unterhalb von 40 °C gehalten werden konnte. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend auf 60 °C erwärmt. Paraformaldehyd (2.9 g, 96 mmol) wurde portionsweise zugegeben und 30 min bei 60 °C gerührt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und ges. NH_4Cl -Lsg. bis zum Erhalt einer klaren Lösung hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase $2 \times$ mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 76 – 77 °C / 21 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (0.80 g, 65 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.65 - 5.45$ (*m*, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.44 – 5.35 (*m*, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 3.50 (*br s*, 1 H, OH), 3.27 (*d*, $J = 6.7$ Hz, 2 H, CH_2O), 2.27 – 2.15 (*m*, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 1.87 – 1.75 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.70 – 1.55 (*m*, 2 H, CH_2), 1.47 – 1.31 (*m*, 1 H, CH_2), 1.24 – 1.15 (*m*, 1 H, CH_2). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[243]

2-Methyloct-1-en-4-ol

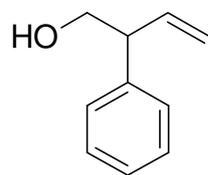


In Analogie zu einer Vorschrift von *Münstedt et al.*^[239] wurden Magnesiumspäne (1.60 g, 0.067 mol) mit Et_2O (10 mL) überschichtet und Allylbromid (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde eine Mischung aus 3-Chlor-2-methyl-1-propen (5.25 g, 0.058 mol) und Pentanal (3.78 g, 0.044 mol) in Et_2O (20 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO_3 -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 77 °C / 20 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (5.12 g, 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.81$ (*br s*, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.79 (*br s*, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.72 – 3.68 (*m*, 1 H, CHO), 2.18 – 2.00 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_2$), 1.90 (*br s*, 1 H, OH), 1.77 (*s*, 3 H,

CH₃), 1.55 – 1.27 (*m*, 6 H, 3 × CH₂), 0.92 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[244]

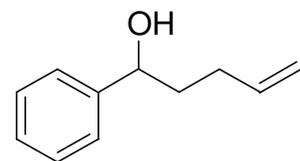
2-Phenyl-but-3-en-1-ol



Styroloxid (7.35 g, 0.061 mol) wurde in THF (40 mL) gelöst und Vinylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in THF, 67 mL, 67 mmol) langsam hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde 30 min bei RT gerührt, dann weitere 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die Mischung wurde mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 82 °C / 2.7 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (5.00 g, 55 %).

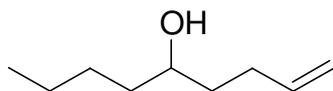
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.30 (*m*, 5 H, Aryl-H), 6.12 – 6.00 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.20 – 5.15 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 3.87 (*dd*, *J*₁ = *J*₂ = 6.2, Hz, 2 H, H₂CO), 3.59 – 3.46 (*m*, 1 H, CH), 1.98 (*br s*, 1 H, OH). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[245]

1-Phenylpent-4-en-1-ol



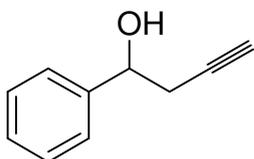
Magnesiumspäne (1.08 g, 0.045 mol) wurden mit Et₂O (20 mL) überschichtet und 4-Brombuten (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde 4-Brombuten (3.38 g, 0.025 mol) in Et₂O (10 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Bei RT wurde Benzaldehyd (2.33 g, 0.022 mol) in Et₂O (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 125 – 127 °C / 13 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (2.94 g, 82 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.29 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.91 – 5.83 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.09 – 4.99 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 4.72 (*dd*, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1 H, HCO), 2.22 – 2.17 (*m*, 2 H, CH₂), 2.00 – 1.90 (*m*, 3 H, OH, CH₂). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[246]

Non-1-en-5-ol

Magnesiumspäne (1.08 g, 0.045 mol) wurden mit Et₂O (20 mL) überschichtet und 4-Brombuten (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde 4-Brombuten (3.38 g, 0.025 mol) in Et₂O (10 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Bei RT wurde Pentanal (2.15 g, 0.025 mol) in Et₂O (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 85 °C / 20 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (2.84 g, 80 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.93 – 5.73 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.02 – 4.90 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 3.80 – 3.74 (*m*, 1 H, HCO), 2.20 – 2.01 (*m*, 2 H, CH₂), 2.90 – 1.17 (*m*, 8 H, 4 × CH₂), 0.90 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[247]

1-Phenylpent-4-in-1-ol

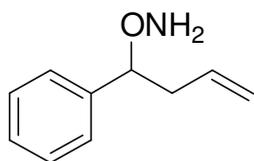
Nach einer Vorschrift von *Deslongchamps et al.*^[248] wurden Magnesiumspäne (1.63 g, 68.0 mmol) und Quecksilber(II)chlorid (kat. Mengen) mit Et₂O (10 mL) überschichtet und Propargylbromid (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde Propargylbromid (80 % in Toluol, 6.8 mL, 68 mmol) in Et₂O (20 mL) bei 0 °C langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Benzaldehyd (6.9 g, 65 mmol) in Et₂O (20 mL) unter Eiskühlung zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Eis (10 g) wurde der entstandene Niederschlag mit HCl (1 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 65 – 66 °C / 0.8 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (6.80 g, 72 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.32 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.91 (*dd*, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz, 1 H, HCO), 2.70 (*dd*, *J*₁ = 6.4 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 2 H, CH₂), 2.07 (*t*, *J* = 2.6 Hz, 1 H, CH). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[249]

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von Alkoxyaminen (AAV 1)

In Analogie zu einer Vorschrift von *Ishikawa et al.*^[126] wurden der Alkohol (1 Äquiv.), PPh₃ (1.2 Äquiv.) und *N*-Hydroxyphthalimid (1.2 Äquiv.) in THF gelöst. Die Mischung wurde auf ca. 10 °C abgekühlt und DIAD (1.2 Äquiv.) über 30 min zugefügt. Anschließend wurde auf RT erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Hydrazinmonohydrat (2.3 Äquiv.) wurde zugegeben und weitere 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O wurde die Mischung mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P) lieferten das gewünschte Alkoxyamin.

O-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (107)

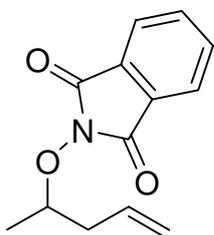


Gemäß **AAV 1** mit 1-Phenylbut-3-en-1-ol (**106**) (1.44 g, 9.72 mmol), PPh₃ (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:9) lieferte **107** als

farbloses Öl (1.36 g, 85 %).

IR (neat): 3317 m , 1641 m , 1583 m , 1454 m , 1182 s , 916 s , 702 s cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.30 (m , 5 H, Aryl-H), 5.88 – 5.67 (m , 1 H, CH₂=CH), 5.23 ($br\ s$, 2 H, NH₂), 5.12 – 5.02 (m , 2 H, CH=CH₂), 4.57 (dd , $J_1 = 7.4$, $J_2 = 6.2$ Hz, 1 H, HCON), 2.68 – 2.35 (m , 2 H, CH₂). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.3 (C), 134.4 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 117.1 (CH₂), 86.7 (CH), 40.6 (CH₂). MS (EI): m/z = 163 (1, [M]⁺), 131 (100), 116 (29), 105 (15), 91 (71), 77 (25), 65 (9), 53 (7). Anal. berechnet für C₁₀H₁₃NO (163.22): C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58. Gefunden: C, 73.28; H, 8.25; N, 8.87.

2-(1-Methylbut-3-enyloxy)isoindol-1,3-dion



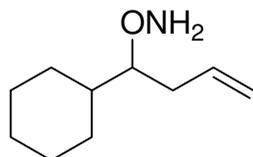
1-Penten-4-ol (900 mg, 10.5 mmol), PPh₃ (3.54 g, 13.5 mmol) und *N*-Hydroxyphthalimid (2.19 g, 13.5 mmol) wurden in THF (60 mL) gelöst. Die Mischung wurde auf ca. 10 °C abgekühlt und DIAD (2.73 g, 13.5 mmol) über 30 min zugefügt. Anschließend wurde auf RT erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von H₂O wurde die

Mischung mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die gewünschte Verbindung (1.83 g, 75 %).

IR (neat): 2981 m , 1784 m , 1739 s , 1466 m , 1381 m , 1363 m , 1185 m , 1137 m , 1121 m , 1082 m , 1054 m , 975 m , 879 s , 706 s cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 – 7.73 (m , 4 H, Aryl-H), 6.00 – 5.79 (m , 1 H, CH₂=CH), 5.21 – 5.09 (m , 2 H, CH=CH₂), 4.51 – 4.41 (m , 1 H, HCON), 2.66 – 2.34 (m , 2 H, CH₂), 1.36 (d , $J = 6.2$ Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz,

CDCl_3): $\delta = 138.3$ (C), 134.4 (CH), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 117.1 (CH_2), 75.7 (CH), 40.6 (CH_2), 19.9 (CH_3). MS (ESI): $m/z = 254$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (231.25): C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. Gefunden: C, 67.56; H, 5.73; N, 5.97.

***O*-(1-Cyclohexylbut-3-enyl)hydroxylamin**

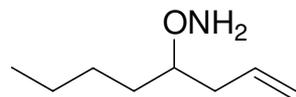


Gemäß **AAV 1** mit 1-Cyclohexylbut-3-en-1-ol (1.23 g, 8.00 mmol), PPh_3 (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die

gewünschte Verbindung als farbloses Öl (0.85 g, 63 %).

IR (neat): 3447 m , 3245 m , 3447 m , 2926 s , 2853 s , 1586 m , 1449 m , 1180 m , 1148 m , 1101 m , 986 s , 911 s , 817 m cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.87 - 5.74$ (m , 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.19 ($br\ s$, 2 H, NH_2), 5.10 – 4.96 (m , 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.29 (dd , $J_1 = 11.5$, $J_2 = 5.7$ Hz, 1 H, HCON), 2.25 – 2.18 (m , 2 H, CH_2), 2.08 – 0.87 (m , 11 H, $5 \times \text{CH}_2$, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.9$ (CH), 116.2 (CH_2), 87.9 (CH), 39.7 (CH_2), 34.3 (CH), 28.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.2 (CH_2). MS (EI): $m/z = 169$ (1, $[\text{M}]^+$), 137 (12), 113 (4), 95 (100), 91 (1), 83 (26), 81 (39), 67 (22). Anal. berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ (169.26): C, 70.96; H, 11.31; N, 8.28. Gefunden: C, 71.20; H, 11.25; N, 8.55.

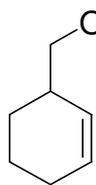
***O*-(1-Allylpentyl)hydroxylamin**



Gemäß **AAV 1** mit Oct-1-en-4-ol (1.24 g, 9.72 mmol), PPh_3 (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF

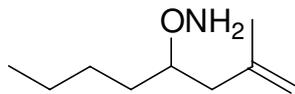
(60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.19 g, 86 %).

IR (neat): 3318 w , 3077 w , 2932 s , 2863 m , 1703 w , 1641 w , 1587 m , 1437 m , 1348 m , 1261 m , 920 s , 912 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.91 - 5.77$ (m , 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.14 – 5.77 (m , 4 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, NH_2), 3.62 – 3.54 (m , 1 H, CHO), 2.35 – 2.31 (m , 2 H, CH_2), 1.37 – 1.30 (m , 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 0.94 – 0.88 (m , 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.1$ (CH), 114.5 (CH_2), 81.2 (CH), 35.2 (CH_2), 30.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 20.7 (CH_2), 11.9 (CH_3). MS (ESI): $m/z = 144$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}$: 144.1388, gefunden: 144.1385.

O-Cyclohex-2-enylmethylhydroxylamin

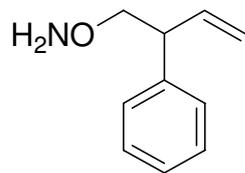
Gemäß **AAV 1** mit Cyclohex-2-enylmethanol (1.10 g, 9.72 mmol), PPh₃ (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (0.80 g, 65 %).

IR (neat): 3313 m , 3018 m , 2927 s , 2859 m , 1589 m , 1448 m , 1188 s , 1006 s , 724 s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 – 5.72 (m , 1 H, CH=CH–CH₂), 5.57 (dd , J_1 = 10.1, J_2 = 2.0 Hz, 1 H, CH=CH–CH), 4.81 ($br\ s$, 2 H, NH₂), 3.54 (d , J = 6.7 Hz, 2 H, CH₂O), 2.44 – 2.43 (m , 1 H, CH=CH–CH), 1.98 – 1.97 (m , 2 H, CH=CH–CH₂), 1.77 – 1.68 (m , 2 H, CH₂), 1.57 – 1.49 (m , 1 H, CH₂), 1.38 – 1.30 (m , 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 128.6 (CH), 128.1 (CH), 80.2 (CH₂), 34.7 (CH), 25.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 20.9 (CH₂). MS (ESI, derivatisiert mit MSTFA): m/z = 184 ([M+SiMe₂+H]⁺). HRMS (derivatisiert mit MSTFA): m/z = [M+SiMe₂+H]⁺ berechnet für C₉H₁₈NOSi: 184.1158, gefunden: 184.1158.

O-[1-(2-Methylallyl)pentyl]hydroxylamin

Gemäß **AAV 1** mit 2-Methyloct-1-en-4-ol (1.38 g, 9.72 mmol), PPh₃ (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.38 g, 91 %).

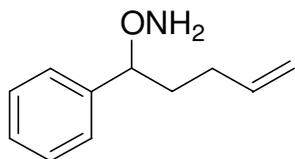
IR (neat): 2934 s , 2860 s , 1709 m , 1455 s , 1376 s , 1111 m , 1068 m , 1008 m , 938 m , 889 s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.19 ($br\ s$, 2 H, NH₂), 4.79 ($br\ s$, 1 H, C=CH₂), 4.75 ($br\ s$, 1 H, C=CH₂), 3.74 – 3.66 (m , 1 H, CHO), 2.38 (dd , J_1 = 14.1, J_2 = 7.2 Hz, 1 H, CH₂=C–CH₂), 2.11 (dd , J_1 = 14.1, J_2 = 5.8 Hz, 1 H, CH₂=C–CH₂), 1.77 (s , 3 H, CH₃), 1.54 – 1.29 (m , 6 H, 3 × CH₂), 0.92 (t , J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.4 (C), 112.2 (CH₂), 82.0 (CH), 41.5 (CH₂), 32.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₃), 14.1 (CH₃). MS (ESI): m/z = 158 ([M+H]⁺). HRMS: m/z = [M+H]⁺ berechnet für C₉H₂₀NO: 158.1545, gefunden: 158.1543.

O-(2-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin

Gemäß **AAV 1** mit 2-Phenyl-but-3-en-1-ol (1.44 g, 9.72 mmol), PPh₃ (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.32 g, 83 %).

IR (neat): 3313 m , 3081 m , 2912 m , 1585 m , 1494 w , 1194 s , 994 s , 917 s , 699 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.22$ (m , 5 H, Aryl-H), 6.04 (ddd , $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.5$, $J_3 = 7.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.39 ($br s$, 2 H, NH_2), 5.18 – 5.10 (m , 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.96 (dd , $J_1 = 6.1$, $J_2 = 4.4$ Hz, 2 H, H_2CON), 3.76 (dd , $J_1 = 14.4$, $J_2 = 7.3$ Hz, 1 H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.2$ (C), 138.9 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (CH), 116.0 (CH_2), 78.9 (CH_2), 48.6 (CH). MS (ESI): $m/z = 186$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NaNO}$: 186.0895, gefunden: 186.0888.

***O*-(1-Phenylpent-4-enyl)hydroxylamin**

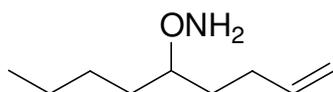


Gemäß **AAV 1** mit 1-Phenylpent-4-en-1-ol (1.57 g, 9.72 mmol), PPh_3 (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P,

1:10) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.55 g, 90 %).

IR (neat): 3315 w , 3065 w , 2938 s , 1640 w , 1582 m , 1452 m , 1179 s , 994 s , 911 s , 759 s , 700 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51 - 7.37$ (m , 5 H, Aryl-H), 6.00 – 5.87 (m , 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.25 ($br s$, 2 H, NH_2), 5.16 – 5.07 (m , 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.61 (dd , $J_1 = 7.4$, $J_2 = 6.2$ Hz, 1 H, HCO), 2.26 – 2.16 (m , 2 H, CH_2), 2.11 – 1.99 (m , 1 H, CH_2), 1.88 – 1.76 (m , 1 H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.7$ (C), 138.0 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 114.8 (CH_2), 87.1 (CH), 35.2 (CH_2), 29.8 (CH_2). MS (ESI): $m/z = 200$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NaNO}$: 200.1051, gefunden: 200.1046.

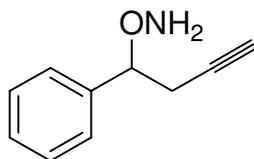
***O*-(1-Butylpent-4-enyl)hydroxylamin**



Gemäß **AAV 1** mit Non-1-en-5-ol (1.38 g, 9.72 mmol), PPh_3 (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol),

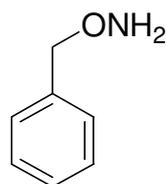
DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.39 g, 91 %).

IR (neat): 3317 m , 3248 m , 3078 m , 2933 s , 2861 s , 1641 m , 1587 m , 1455 s , 1182 m , 1128 m , 993 m , 911 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.90 - 5.76$ (m , 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.17 ($br s$, 2 H, NH_2), 4.99 – 4.93 (m , 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.54 – 3.46 (m , 1 H, CHO), 2.15 – 2.06 (m , 2 H, CH_2), 1.70 – 1.37 (m , 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.28 – 1.26 (m , 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 0.90 (t , $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8$ (CH), 114.3 (CH_2), 83.4 (CH), 32.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 22.9 (CH_2), 11.9 (CH_3). MS (ESI): $m/z = 158$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}$: 158.1545, gefunden: 158.1542.

O-(1-Phenylpent-4-ynyl)hydroxylamin

Gemäß **AAV 1** mit 1-Phenylpent-4-in-1-ol (1.42 g, 9.72 mmol), PPh₃ (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:11) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.34 g, 86 %).

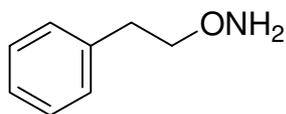
IR (neat): 3289_s, 3063_w, 3031_m, 2913_m, 1584_s, 1495_m, 1454_m, 1361_m, 1328_m, 1309_m, 1194_s, 1019_s, 916_m, 759_s, 702_s, 640_s cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.31 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.12 (*br s*, 2 H, NH₂), 4.70 (*dd*, *J*₁ = *J*₂ = 6.4 Hz, 1 H, HCO), 2.73 – 2.62 (*m*, 2 H, CH₂), 1.99 (*t*, *J* = 2.0 Hz, 1 H, CH). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.1 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.6 (CH), 84.4 (CH), 80.4 (C), 70.0 (CH), 25.6 (CH₂). MS (EI): *m/z* = 161 (30, [M]⁺), 129 (9), 104 (100), 91 (8), 78 (4), 55 (13), 42 (5). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₁₀H₁₁NO: 161.0841, gefunden: 161.0838.

O-Benzylhydroxylamin

Gemäß **AAV 1** mit Benzylalkohol (1.05 g, 9.72 mmol), PPh₃ (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferte die gewünschte Verbindung als

farbloses Öl (1.03 g, 86 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.34 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.39 (*br s*, 2 H, NH₂), 4.70 (*s*, 2 H, CH₂). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[250]

O-Phenethylhydroxylamin

Gemäß **AAV 1** mit 2-Phenylethanol (1.19 g, 9.72 mmol), PPh₃ (2.96 g, 11.3 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (1.83 g, 11.3 mmol), DIAD (2.60 g, 11.3 mmol), Hydrazinmonohydrat (1.05 mL, 22.0 mmol) und

THF (60 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:3) lieferte die gewünschte Verbindung als farbloses Öl (1.13 g, 85 %).

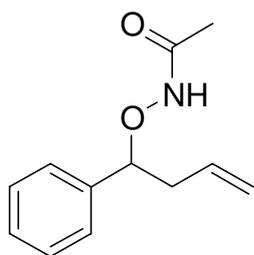
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.19 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.08 (*br s*, 2 H, NH₂), 3.90 (*t*, *J* = 6.4 Hz, 2 H, OCH₂), 2.91 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 2 H, Ar-CH₂). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[251]

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acetylierung von Alkoxyaminen (AAV 2)

Zu einer Lösung des Alkoxyamins und Et₃N in THF wurde bei 0 °C Acetylchlorid zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt.

Nach Zugabe von Wasser wurde mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P) lieferten das gewünschte acetylgeschützte Alkoxyamin.

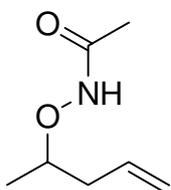
***N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (108)**



Gemäß **AAV 2** mit *O*-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (1.47 g, 90.0 mmol), Et₃N (1.2 mL, 0.09 mol) und AcCl (0.59 mL, 8.3 mmol) in THF (50 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/Pentan, 1:1) lieferte **108** (1.56 g, 92 %).

IR (KBr): 3447 m , 3143 s , 2945 s , 1660 s , 1528 m , 1358 m , 1071 m , 999 m , 925 m , 760 m , 702 m cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 8.31 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A), 7.79 (*br s*, 1 H, NH, Konformer B), 7.27 – 7.26 (*m*, 5 H, Aryl-H, Konformer A+B), 5.74 – 5.63 (*m*, 1 H, CH₂=CH, Konformer A+B), 5.05 – 4.57 (*m*, 3 H, HCO, CH=CH₂, Konformer A+B), 2.73 – 2.66 (*m*, 2 H, CH₂, Konformer A), 2.50 – 2.39 (*m*, 2 H, CH₂, Konformer B), 1.95 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer B), 1.68 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer A). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 167.6 (C, Konformer A+B), 139.3 (C, Konformer A+B), 133.2 (CH, Konformer A+B), 128.3 (CH, Konformer A+B), 118.2 (CH₂, Konformer B), 117.5 (CH₂, Konformer A), 88.5 (CH, Konformer B), 86.5 (CH, Konformer A), 39.4 (CH₃, Konformer A+B), 19.6 (CH₂, Konformer A+B). MS (EI): m/z = 205 (<1, [M]⁺), 164 (23), 131 (100), 116 (28), 105 (28), 91 (67), 77 (32). HRMS: m/z = [M]⁺ berechnet für C₁₂H₁₅NO₂: 205.1102, gefunden: 205.1093.

***N*-(1-Methylbut-3-enyloxy)acetamid**

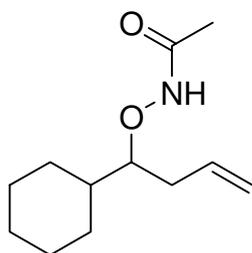


Zu einer Lösung von 2-(1-Methylbut-3-enyloxy)isoindol-1,3-dion (0.30 g, 1.3 mmol) in THF (15 mL) wurde Hydrazinmonohydrat (63 μ L, 1.3 mmol) gegeben und 30 min bei RT gerührt. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit Et₃N (0.18 mL, 1.3 mmol) und AcCl (93 μ L, 1.3 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/Pentan, 8:2) lieferten die gewünschte Verbindung (130 mg, 70 %).

IR (neat): 3197 s , 1669 s , 1523 m , 1373 m , 1084 m , 993 m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 9.53 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A), 8.99 (*br s*, 1 H, NH, Konformer B), 5.87 – 5.73 (*m*, 1 H, CH₂=CH, Konformer A+B), 5.13 – 5.08 (*m*, 2 H, CH=CH₂, Konformer A+B), 4.03 – 4.02 (*m*, 1 H, CHO, Konformer A), 3.92 – 3.90 (*m*, 1 H,

CHO, Konformer B), 2.48 – 2.44 (*m*, 2 H, CH₂, Konformer A+B), 2.06 (*br s*, 3 H, CH₃CO, Konformer B), 1.93 (*br s*, 3 H, CH₃CO, Konformer A), 1.24 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer A+B). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 168.4 (C, Konformer A+B), 133.9 (CH, Konformer A), 133.4 (CH, Konformer B), 118.0 (CH₂, Konformer B), 117.3 (CH₂, Konformer A), 81.8 (CH, Konformer B), 80.8 (CH, Konformer A), 38.9 (CH₃, Konformer A+B), 19.8 (CH₂, Konformer A), 19.5 (CH₂, Konformer B), 17.9 (CH₃, Konformer A+B). MS (EI): *m/z* = 143 (4, [M]⁺), 102 (100), 84 (35), 68 (22), 58 (38), 41 (55). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₇H₁₃NO₂: 143.0946, gefunden: 143.0940.

N-(1-Cyclohexylbut-3-enyloxy)acetamid

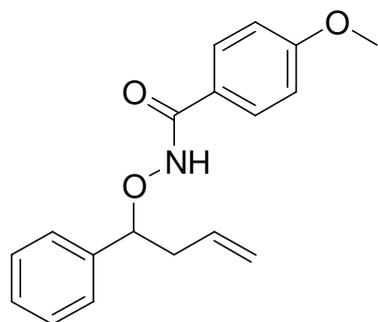


Gemäß **AAV 2** mit *O*-(1-Cyclohexylbut-3-enyl)hydroxylamin (0.1 g, 0.6 mmol), Et₃N (0.08 mL, 0.60 mmol) und AcCl (0.04 mL, 0.60 mmol) in THF (5 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/Pentan, 1:2) lieferte die gewünschte Verbindung (120 mg, 95 %).

IR (neat): 3194*s*, 2978*m*, 2927*s*, 2853*m*, 1665*s*, 1524*m*, 1450*m*, 1370*m*, 1293*m*, 1083*m*, 991*s*, 912*m*, 703*s* cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 8.31 (*br s*, 1 H, NH), 6.05 – 5.76 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.17 – 5.08 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 3.66 – 3.60 (*m*, 1 H, CHO), 2.43 – 2.32 (*m*, 2 H, CH₂), 2.10 – 1.06 (*m*, 14 H, CH, 5 × CH₂, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 167.9 (C), 135.2 (CH), 117.6 (CH₂), 89.9 (CH), 39.6 (CH₃), 34.0 (CH), 28.5 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.2 (CH₂), 20.0 (CH₂). MS (EI): *m/z* = 211 (<1, [M]⁺), 170 (6), 152 (2), 137 (18), 95 (100), 81 (66), 55 (33). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₁₂H₂₁NO₂: 211.1572, gefunden: 211.1579.

4-Methoxy-*N*-(1-phenylbut-3-enyloxy)benzamid (**143**)

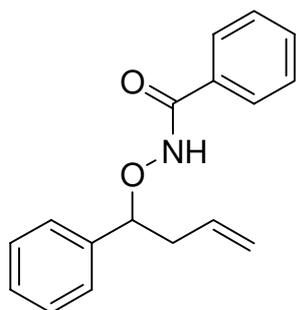


O-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (0.50 g, 3.1 mmol) und Et₃N (0.43 mL, 3.1 mmol) wurden in THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. 4-Methoxybenzoylchlorid (0.53 g, 3.1 mmol) wurde hinzugefügt und 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des

Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 3:7) lieferten **143** (0.65 g, 78 %). IR (neat): 3146*m*, 3078*m*, 2960*m*, 2836*w*, 1636*s*, 1493*s*, 1301*s*, 1253*s*, 1189*m*, 1025*s*, 973*m*, 914*m* cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (*br s*, 1 H, NH), 7.54 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.38 – 7.33 (*m*, 5 H, Aryl-H), 6.83 (*d*, *J* = 8.9 Hz, 2 H, Aryl-H), 5.87 – 5.77 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.14 – 5.00 (*m*, 3 H, CHO, CH=CH₂), 3.79 (*s*, 3 H, OCH₃), 2.84 (*td*, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1 H, CH₂), 2.61 – 2.54 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (C), 139.4

(C), 133.4 (CH), 132.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 124.2 (C), 122.6 (C), 117.6 (CH₂), 113.7 (CH), 87.0 (CH), 55.3 (CH₃), 39.6 (CH₂). MS (ESI): $m/z = 320$ ([M+Na]⁺). HRMS: $m/z = [M+Na]^+$ berechnet für C₁₈H₁₉NNaO₃: 320.1263, gefunden: 320.1257.

N-(1-Phenylbut-3-enyloxy)benzamid (**144**)

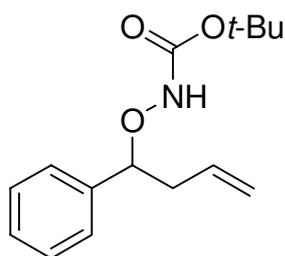


O-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (0.50 g, 3.1 mmol) und Et₃N (0.43 mL, 3.1 mmol) wurden in THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Benzoylchlorid (0.44 g, 3.1 mmol) wurde hinzugefügt und 30 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 3:7)

lieferten **144** (0.72 g, 87 %).

IR (neat): 3123 m , 3068 m , 2977 m , 2837 w , 1652 s , 1476 s , 1312 s , 1268 s , 1189 m , 1026 s , 976 m , 917 m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.22$ (*br s*, 1 H, NH), 7.60 – 7.04 (*m*, 10 H, Aryl-H), 5.95 – 5.87 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.27 – 4.93 (*m*, 3 H, CHO, CH=CH₂), 2.65 – 2.57 (*m*, 1 H, CH₂), 2.41 – 2.34 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.5$ (C), 139.2 (C), 133.1 (CH), 132.1 (C), 130.8 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 117.9 (CH₂), 84.0 (CH), 39.3 (CH₂). MS (ESI): $m/z = 290$ ([M+Na]⁺). HRMS: $m/z = [M+Na]^+$ berechnet für C₁₇H₁₇NNaO₃: 290.1157, gefunden: 290.1163.

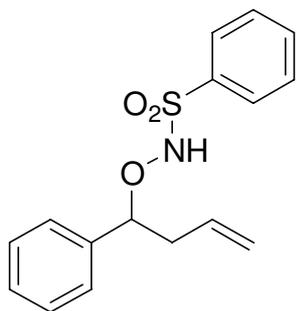
N-[(Phenylbut-3-enyloxy)-*tert*-butoxycarbamat (**145**)



Gemäß einer Vorschrift von *Bates et al.*^[252] wurden *O*-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (0.50 g, 3.1 mmol), Di-*tert*-butoxydicarbonat (0.75 g, 3.4 mmol) und Natriumhydroxid (0.25 g, 6.2 mmol) in einer Mischung aus CH₂Cl₂/H₂O, 1:1 (60 mL) gelöst. Die Mischung wurde 24 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄

getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:15) lieferten **145** (0.54 g, 66 %).

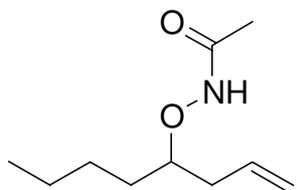
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37$ – 7.31 (*m*, 5 H, Aryl-H), 6.89 (*br s*, 1 H, NH), 5.81 (*tdd*, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.1$, $J_3 = 6.9$ Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.14 – 5.01 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 4.83 – 4.76 (*m*, 1 H, CHO), 2.80 – 2.65 (*m*, 1 H, CH₂), 2.56 – 2.41 (*m*, 1 H, CH₂), 1.45 (*s*, 9 H, 3 × CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[252]

***N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)benzolsulfonamid (146)**

O-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (0.40 g, 2.5 mmol) und Et₃N (0.34 mL, 2.5 mmol) wurden in THF (10 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Benzolsulfonylchlorid (0.33 mL, 2.5 mmol) wurde zugefügt und 3 d bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC

(MTBE/P, 1:10) lieferten **146** (0.64 g, 84 %).

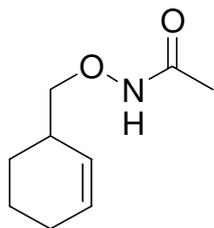
IR (KBr): 3207 m , 1449 s , 1385 s , 1347 s , 1173 m , 751 m , 684 m cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 – 7.89 (m , 2 H, Aryl-H), 7.69 – 7.49 (m , 3 H, Aryl-H), 7.34 – 7.23 (m , 5 H, Aryl-H), 6.79 (s , 1 H, NH), 5.86 – 5.66 (m , 1 H, CH₂=CH), 5.11 – 5.02 (m , 3 H, CHO, CH=CH₂), 2.71 – 2.38 (m , 2 H, CH₂). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 139.5 (C), 136.7 (C), 133.8 (CH), 133.7 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 117.7 (CH₂), 88.1 (CH), 39.6 (CH₂). MS (EI): m/z = 262 (2, [M-Allyl]⁺), 131 (100), 91 (37), 77 (22), 41 (3). Anal. berechnet für C₁₆H₁₇NO₃S (303.38): C 63.34; H, 5.65; N, 4.62. Gefunden: C, 63.00; H, 5.32; N, 4.28.

***N*-(1-Allylpentyloxy)acetamid (157)**

Gemäß AAV 2 mit *O*-(1-Allylpentyl)hydroxylamin (1.19 g, 0.083 mol), Et₃N (1.1 mL, 8.0 mmol) und AcCl (0.57 mL, 8.0 mmol) in THF (50 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) lieferte **157** (1.37 g, 93 %).

IR (neat): 3194 s , 2958 s , 2935 s , 1666 s , 1436 m , 1370 m , 1084 m , 999 s .

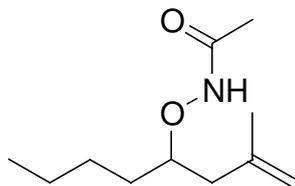
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 8.56 ($br s$, 1 H, NH, Konformer A+B), 5.82 – 5.81 (m , 1 H, CH₂=CH, Konformer A+B), 5.12 – 5.08 (m , 2 H, CH=CH₂, Konformer A+B), 3.85 – 3.80 (m , 1 H, CHO, Konformer A), 3.78 – 3.75 (m , 1 H, CHO, Konformer B), 2.37 – 2.33 (m , 2 H, CH₂, Konformer A+B), 2.08 ($br s$, 3 H, CH₃, Konformer B), 1.89 ($br s$, 3 H, CH₃, Konformer A), 1.59 – 1.52 (m , 2 H, CH₂, Konformer A+B), 1.40 – 1.30 (m , 4 H, 2 × CH₂, Konformer A+B), 0.88 (t , J = 6.9 Hz, 1 H, CH₃, Konformer A+B). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 168.2 (C, Konformer A+B), 134.3 (CH, Konformer A), 133.6 (CH, Konformer B), 117.7 (CH₂, Konformer B), 117.1 (CH₂, Konformer A), 85.7 (CH, Konformer B), 84.9 (CH, Konformer A), 36.9 (CH₂, Konformer A+B), 31.6 (CH₂, Konformer A+B), 27.3 (CH₂, Konformer A+B), 22.6 (CH₂, Konformer A+B), 19.8 (CH₃, Konformer A+B), 13.8 (CH₃, Konformer A+B). MS (EI): m/z = 185 (3, [M]⁺), 144 (51), 111 (30), 102 (12), 69 (100), 55 (72), 43 (76), 41 (69). HRMS: m/z = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₉NNaO₂: 208.1313, gefunden: 208.1308.

***N*-(Cyclohex-2-enylmethoxy)acetamid (158)**

Gemäß **AAV 2** mit *O*-Cyclohex-2-enylmethylhydroxylamin (0.60 g, 4.7 mmol), Et₃N (0.63 mL, 4.5 mmol) und AcCl (0.32 mL, 4.5 mmol) in THF (30 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) lieferte **158** (0.66 g, 87 %).

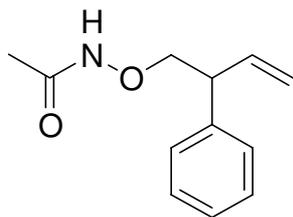
IR (neat): 3190_s, 3017_w, 2929_s, 2864_m, 1658_s, 1518_m, 1447_m, 1369_m, 1286_m, 1083_s, 997_s, 863_w, 801_w cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (Mischung zweier Konformere) = 8.83 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A+B), 5.79 – 5.75 (*m*, 1 H, CH=CH, Konformer A+B), 5.59 – 5.55 (*m*, 1 H, CH=CH, Konformer A+B), 3.74 (*br s*, 2 H, CH₂O, Konformer A+B), 2.48 – 2.47 (*m*, 1 H, CH=CH–CH, Konformer A+B), 1.98 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer A), 1.89 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer B), 1.98 – 1.69 (*m*, 4 H, 2 × CH₂, Konformer A+B), 1.59 – 1.49 (*m*, 1 H, CH₂, Konformer A+B), 1.44 – 1.34 (*m*, 1 H, CH₂, Konformer A+B). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 179.0 (C), 129.3 (CH), 127.0 (CH), 80.5 (CH₂), 34.4 (CH), 25.6 (CH₂), 25.1 (CH₂), 20.6 (CH₂), 19.2 (CH₃). MS (EI): *m/z* = 169 ([M]⁺). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₉H₁₅NO₂: 169.1103, gefunden: 169.1103.

***N*-[1-(2-Methylallyl)pentyl]oxy]acetamid (159)**

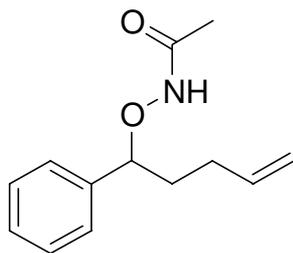
Gemäß **AAV 2** mit *O*-[1-(2-Methylallyl)pentyl]hydroxylamin (0.61 g, 3.9 mmol), Et₃N (0.51 mL, 3.6 mmol) und AcCl (0.26 mL, 3.6 mmol) in THF (30 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) lieferte **159** (0.66 g, 92 %).

IR (neat): 3191_s, 3076_w, 2958_s, 2862_m, 1666_s, 1524_m, 1454_m, 1371_m, 1291_m, 1083_m, 993_m, 890_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 8.29 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A+B), 4.81 (*br s*, 1 H, C=CH₂, Konformer A+B), 4.79 (*br s*, 1 H, C=CH₂, Konformer A+B), 3.95 – 3.94 (*m*, 1 H, CHO, Konformer A+B), 2.40 (*dd*, *J*₁ = 14.2, *J*₂ = 6.6 Hz, 1 H, CH₂, Konformer A+B), 2.19 (*dd*, *J*₁ = 14.2, *J*₂ = 6.2 Hz, 1 H, CH₂, Konformer A+B), 2.03 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer B), 1.89 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer A), 1.76 (*s*, 3 H, CH₃, Konformer A+B), 1.59 – 1.30 (*m*, 6 H, CH₂, Konformer A+B), 0.89 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 1 H, CH₃, Konformer A+B). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 167.4 (C, Konformer A+B), 142.6 (C, Konformer A), 142.5 (C, Konformer B), 112.9 (CH₂, Konformer B), 112.7 (CH₂, Konformer A), 84.1 (CH, Konformer B), 84.0 (CH, Konformer A), 41.5 (CH₂, Konformer A+B), 32.2 (CH₂, Konformer A+B), 27.4 (CH₂, Konformer A+B), 22.7 (CH₂, Konformer A+B), 22.5 (CH₃, Konformer A+B), 19.8 (CH₃, Konformer A+B), 13.9 (CH₃, Konformer A+B). MS (EI): *m/z* = 189 (<1, [M]⁺), 144 (34), 125 (5), 83 (33), 69 (100), 55 (39), 43 (29), 41 (34). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₁₁H₂₁NO₂: 199.1572, gefunden: 199.1567.

***N*-(2-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (160)**

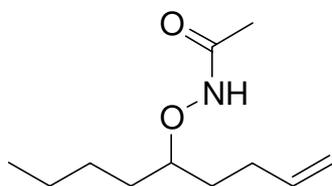
Gemäß **AAV 2** mit *O*-(2-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (0.41 g, 2.5 mmol), Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol) und AcCl (0.16 mL, 2.3 mmol) in THF (20 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 2:1) lieferte **160** (0.41 g, 87 %).

IR (neat): 3179*m*, 2978*m*, 1659*s*, 1495*m*, 1452*m*, 1369*m*, 1290*m*, 1202*w*, 1082*s*, 991*s*, 920*s*, 838*w*, 756*m*, 699*s* cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (*br s*, 1 H, NH), 7.35 – 7.30 (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.24 – 7.22 (*m*, 3 H, Aryl-H), 6.02 (*ddd*, *J*₁ = 17.6, *J*₂ = 8.9, *J*₃ = 5.7 Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.20 – 5.13 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 4.18 – 4.15 (*m*, 2 H, H₂CON), 3.74 (*dd*, *J*₁ = 13.5, *J*₂ = 6.7 Hz, 1 H, CH), 1.88 (*br s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.9 (C), 137.8 (C), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 116.7 (CH₂), 79.3 (CH₂), 48.3 (CH), 24.9 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 228 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₁₅NaNO₂: 228.1000, gefunden: 228.0998.

***N*-(1-Phenylpent-4-enyloxy)acetamid (172)**

Gemäß **AAV 2** mit *O*-(1-Phenylpent-4-enyl)hydroxylamin (1.0 g, 5.7 mmol), Et₃N (0.72 mL, 5.1 mmol) und AcCl (0.37 mL, 5.1 mmol) in THF (40 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) lieferte **172** (1.16 g, 94 %).

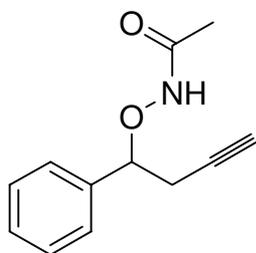
IR (neat): 3191*m*, 2979*m*, 2943*m*, 1660*s*, 1518*w*, 1452*m*, 1367*m*, 1281*m*, 1226*m*, 1079*m*, 991*s*, 911*s* cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 8.60 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A+B), 7.39 – 7.37 (*m*, 5 H, Aryl-H, Konformer A+B), 5.90 – 5.79 (*m*, 1 H, CH₂=CH, Konformer A+B), 5.09 – 5.03 (*m*, 2 H, HCO, CH=CH₂, Konformer A+B), 4.85 – 4.55 (*br s*, 1 H, CHO, Konformer A), 4.66 (*m*, 1 H, CHO, Konformer B), 2.25 – 2.03 (*m*, 4 H, 2 × CH₂, Konformer A+B), 1.83 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer B), 1.77 (*br s*, 3 H, CH₃, Konformer A). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.5 (C), 141.1 (C), 137.6 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 115.0 (CH₂), 86.8 (CH), 34.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 19.5 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 242 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₇NNaO₂: 242.1151, gefunden: 242.1157.

***N*-(1-Butylpent-4-enyloxy)acetamid (173)**

Gemäß **AAV 2** mit *O*-(1-Butylpent-4-enyl)hydroxylamin (0.49 g, 3.1 mmol), Et₃N (0.42 mL, 3.0 mmol) und AcCl (0.21 mL, 3.0 mmol) in THF (30 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) lieferte **173** (0.54 g, 90 %).

IR (neat): 3193_s, 2957_s, 2935_s, 2862_m, 1665_s, 1524_m, 1449_m, 1370_m, 1291_m, 1084_m, 953_m, 910_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 8.55 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A+B), 5.86 – 5.73 (*m*, 1 H, CH₂=CH, Konformer A+B), 5.05 – 4.93 (*m*, 2 H, CH=CH₂, Konformer A+B), 3.75 (*br s*, 1 H, CHO, Konformer A+B), 2.15 – 1.89 (*m*, 5 H, CH₃, CH₂, Konformer A+B), 1.72 – 1.49 (*m*, 4 H, 2 × CH₂, Konformer A+B), 1.32 – 1.31 (*m*, 4 H, 2 × CH₂, Konformer A+B), 0.88 (*t*, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH₃, Konformer A+B). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 179.7 (C), 138.2 (CH), 114.7 (CH₂), 85.3 (CH), 31.8 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.3 (CH₂), 22.7 (CH₂), 19.7 (CH₃), 13.9 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 222 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₁NaNO₂: 222.1470, gefunden: 222.1465.

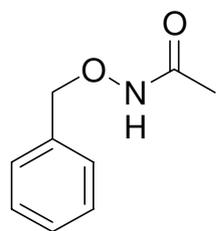
N-(1-Phenylbut-4-inyloxy)acetamid (178)



Gemäß **AAV 2** mit *O*-(1-Phenylpent-4-ynyl)hydroxylamin (540 mg, 5.35 mmol), Et₃N (0.44 mL, 3.1 mmol) und AcCl (0.22 mL, 3.1 mmol) in THF (30 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 2:1) lieferte **178** (497 mg, 70 %).

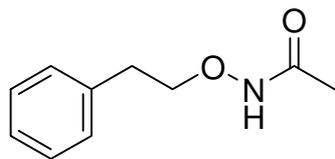
IR (neat): 3289_s, 3190_m, 2979_m, 2976_m, 1669_s, 1519_w, 1466_m, 1365_m, 1290_m, 1092_m, 988_s, 915_s cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (Mischung zweier Konformere) = 8.08 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A), 7.78 (*br s*, 1 H, NH, Konformer B), 7.38 – 7.39 (*m*, 5 H, Aryl-H, Konformer A+B), 5.10 – 5.00 (*m*, 1 H, CHO, Konformer A), 4.90 – 4.75 (*m*, 1 H, HCO, Konformer B), 2.84 – 2.72 (*m*, 2 H, CH₂, Konformer A+B), 2.14 – 1.81 (*m*, 4 H, CH, CH₃, Konformer A+B). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.8 (C), 135.3 (C), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 83.8 (CH), 80.8 (C), 69.8 (CH), 25.5 (CH₂), 19.5 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 226 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₁₃NNaO₂: 226.0844, gefunden: 226.0850.

N-Benzoyloxyacetamid (181)



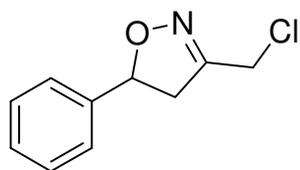
Gemäß **AAV 2** mit *O*-Benzylhydroxylamin (0.30 g, 2.4 mmol), Et₃N (0.34 mL, 2.4 mmol) und AcCl (0.16 mL, 2.2 mmol) in THF (20 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) lieferte **181** (0.35 g, 95 %).

IR (neat): 3187_m, 2990_m, 1655_s, 1497_m, 1454_m, 1369_m, 1288_w, 1211_w, 1075_m, 991_m, 907_w cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.52 (*br s*, 1 H, NH), 7.37 – 7.30 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.87 (*br s*, 2 H, CH₂), 1.87 (*br s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 168.1 (C), 135.3 (C), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 77.8 (CH₂), 19.6 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 188 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₉H₁₁NNaO₂: 188.0687, gefunden: 188.0682. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[253]

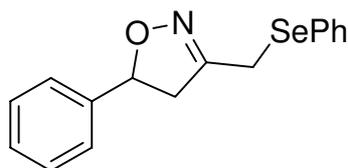
N-Phenethyloxyacetamid (183)

Gemäß AAV 2 mit *O*-Phenethylhydroxylamin (0.33 g, 2.4 mmol), Et₃N (0.34 mL, 2.4 mmol) und AcCl (0.16 mL, 2.2 mmol) in THF (20 mL). Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) lieferte **183** (0.38 g, 89 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (*br s*, 1 H, NH), 7.36 – 7.22 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.00 (*t*, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂), 2.99 (*t*, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂), 1.87 (*br s*, 3 H, CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[254]

10.3.2 Elektrophile Cyclisierungsreaktionen**3-Chlormethyl-5-phenylisoxazolin (113a)**

Zu einer Lösung von *O*-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (0.20 g, 1.2 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT *tert*-Butylhypochlorit (0.38 g, 3.6 mmol) in Dichlormethan (5 mL) zugetropft. Die Mischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) **113a** (161 mg, 69 %). IR (neat): 3448*m*, 3032*m*, 2959*m*, 1740*m*, 1618*m*, 1493*m*, 1456*m*, 1432*s*, 1262*m*, 922*m*, 759*s*, 699*s* cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 7.17 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.59 (*dd*, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 8.5 Hz, 1 H, CHO), 4.27 (*s*, 2 H, CH₂Cl), 3.45 (*dd*, *J*₁ = 17.3 Hz, *J*₂ = 11.3 Hz, 1 H, CH₂), 3.01 (*dd*, *J*₁ = 17.2 Hz, *J*₂ = 8.5 Hz, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 154.5 (C), 140.2 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (C), 125.6 (CH), 83.1 (CH), 42.4 (CH₂), 37.7 (CH₂). MS (EI): 195 (15, [M]⁺), 160 (8), 142 (4), 128 (10), 117 (35), 104 (100), 89 (7), 78 (24), 42 (33). Anal. berechnet für C₁₀H₁₀ClNO (195.65): C 61.39, H 5.15, N 7.16. Gefunden: C 60.41, H 5.17, N 6.82.

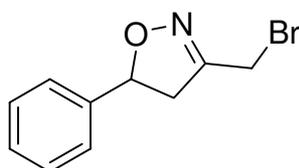
3-Phenylselenylmethyl-5-phenylisoxazolin (113b)

Zu einer Mischung aus *O*-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (0.20 g, 1.2 mmol) und Na₂CO₃ (300 mg) in Acetonitril (15 mL) wurde eine Lösung von Phenylselenylbromid (0.87 g, 3.7 mmol) in Acetonitril (5 mL) bei RT zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaCl-Lsg. behandelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) **113b** (252 mg, 59 %).

IR (neat): 3058 m , 2924 m , 1578 m , 1496 m , 1437 m , 1335 m , 899 s , 739 s , 699 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 – 7.46 (m , 2 H, Aryl-H), 7.32 – 7.15 (m , 8 H, Aryl-H), 5.16 (dd , J_1 = 11.0 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1 H, CHO), 3.85 (d , J = 13.0 Hz, 1 H, CH_2SePh), 3.70 (d , J = 12.7 Hz, 1 H, CH_2SePh), 3.44 (dd , J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 11.0 Hz, 1 H, CH_2), 3.04 (dd , J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1 H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 155.9 (C), 140.8 (C), 133.2 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (C), 125.7 (CH), 82.3 (CH), 43.8 (CH_2), 22.6 (CH_2). MS (EI): 317 (16, $[\text{M}]^+$), 211 (4), 160 (14), 142 (19), 129 (27), 177 (77), 115 (100), 91 (26), 77 (26). Anal. berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOSe}$ (316.26): C 60.76, H 4.78, N 4.43. Gefunden: C 60.70, H 4.49, N 4.65.

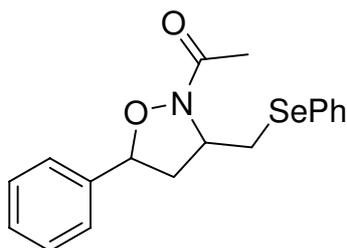
3-Brommethyl-5-phenylisoxazolin (**113c**)



Zu einer Lösung von *O*-(1-Phenylbut-3-enyl)hydroxylamin (**107**) (0.20 g, 1.2 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT eine Lösung von *N*-Bromsuccinimid (0.66 g, 3.7 mmol) in Dichlormethan (5 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) **113c** (180 mg, 61 %).

IR (neat): 3442 m , 3062 m , 2966 m , 1956 w , 1680 m , 1609 s , 1494 s , 1343 s , 1224 s , 918 s , 759 s , 624 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 – 7.25 (m , 5 H, Aryl-H), 5.65 (dd , J_1 = 11.1 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1 H, CHO), 4.20 (s , 2 H, CH_2Br), 3.54 (dd , J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 10.9 Hz, 1 H, CH_2), 3.11 (dd , J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1 H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 154.6 (C), 140.2 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (C), 128.8 (CH), 83.3 (CH), 42.7 (CH_2), 23.7 (CH_2). MS (EI): 241 (11, $[\text{M}]^+$), 160 (52), 142 (14), 129 (24), 115 (47), 104 (100), 91 (31), 78 (44), 42 (41). HRMS: m/z = $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}$: 243.0083, gefunden: 243.0079.

2-Acetyl-3-phenylselenylmethyl-5-phenylisoxazolidin (**114a**)

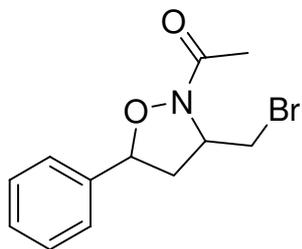


Zu einer Lösung von *N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (**108**) (0.20 g, 1.0 mmol) und Na_2CO_3 (300 mg) in Acetonitril (15 mL) wurde bei RT eine Lösung von Phenylselenylbromid (0.36 g, 1.0 mmol) in Acetonitril (5 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaCl -Lsg. behandelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4

getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) *cis*-**114a** (240 mg, 66 %) und *trans*-**114a** (57 mg, 16 %) [dr (*cis/trans*) = 4.2:1].

IR (neat): 3473m, 3057m, 2935m, 1745m, 1666s, 1579m, 1479m, 1386s, 1337s, 1207m, 1157w, 1102w, 1034m, 847m, 739s, 698s cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 7.59 – 7.55 (m, 2 H, Aryl-H), 7.40 – 7.39 (m, 5 H, Aryl-H), 7.28 – 7.25 (m, 3 H, Aryl-H), 4.86 (dd, *J*₁ = 15.8 Hz, *J*₂ = 9.0 Hz, 1 H, OCH), 4.76 – 4.70 (m, 1 H, CHN), 3.49 (dd, *J*₁ = 18.8 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz, 1 H, PhSeCH₂), 3.10 (dd, *J*₁ = 18.6 Hz, *J*₂ = 12.8 Hz, 1 H, PhSeCH₂), 2.96 – 2.86 (m, 1 H, CH₂), 2.32 – 2.17 (m, 1 H, CH₂), 2.10 (s, 3 H, CH₃). *trans*-Isomer: δ = 7.60 – 7.58 (m, 2 H, Aryl-H), 7.46 – 7.34 (m, 8 H, Aryl-H), 5.33 – 5.29 (m, 1 H, OCH), 4.88 – 4.70 (m, 1 H, CHN), 3.53 – 3.49 (m, 1 H, PhSeCH₂), 3.12 – 3.02 (m, 1 H, PhSeCH₂), 2.70 – 2.57 (m, 2 H, CH₂), 1.85 (s, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 172.3 (C), 137.5 (C), 133.2 (C), 132.4 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 83.8 (CH), 57.3 (CH), 42.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 20.4 (CH₃). MS (EI): 361 (45, [M]⁺), 286 (7), 204 (30), 164 (100), 148 (62), 129 (30), 104 (21), 91 (10), 56 (18), 43 (66). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₁₈H₁₉NO₂Se: 361.0581, gefunden: 361.0581.

2-Acetyl-3-brommethyl-5-phenylisoxazolidin (**114b**)



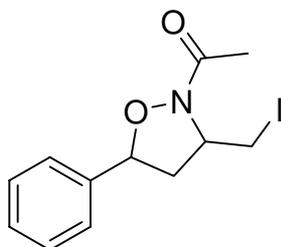
Zu einer Lösung von *N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (**108**) (0.20 g, 1.0 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT eine Lösung von *N*-Bromsuccinimid (0.18 g, 1.0 mmol) in Dichlormethan (5 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. versetzt.

Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) *cis*-**114b** (180 mg, 64 %) und *trans*-**114b** (38 mg, 13 %) [dr (*cis/trans*) = 4.7:1].

IR (neat): 3445m, 3034w, 2960m, 1746m, 1666s, 1456m, 1375s, 1341m, 1226m, 1112m, 1039m, 998m, 912s, 734s, 699s cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 7.45 – 7.40 (m, 5 H, Aryl-H), 4.91 (dd, *J*₁ = 10.6 Hz, *J*₂ = 6.0 Hz, 1 H, OCH), 4.48 – 4.72 (m, 1 H, CHN), 3.74 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1 H, BrCH₂), 3.51 (dd, *J*₁ = 9.9 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1 H, BrCH₂), 2.99 – 2.86 (m, 1 H, CH₂), 2.41 – 2.25 (m, 1 H, CH₂), 2.19 (s, 3 H, CH₃). *trans*-Isomer: δ = 7.37 – 7.27 (m, 5 H, Aryl-H), 5.35 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 5.6 Hz, 1 H, OCH), 4.84 – 4.72 (m, 1 H, CHN), 3.74 (dd, *J*₁ = 10.0 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1 H, BrCH₂), 3.53 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 9.0 Hz, 1 H, BrCH₂), 2.74 – 2.71 (m, 2 H, CH₂), 1.89 (s, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 172.1 (C), 135.7 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 83.8 (CH), 57.6 (CH), 42.1 (CH₂), 34.5 (CH₃), 20.4 (CH₂). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): *trans*-Isomer: δ = 177.1 (C), 137.2 (C), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 126.8 (CH), 81.7 (CH), 57.1 (CH), 38.9 (CH₂), 33.6

(CH₃), 20.6 (CH₂). MS (EI): 283 (6, [M]⁺), 243 (100), 209 (68), 148 (92), 129 (50), 104 (35), 91 (21), 43 (79). HRMS: $m/z = [M]^+$ berechnet für C₁₂H₁₄BrNO₂: 283.0208, gefunden: 283.0203.

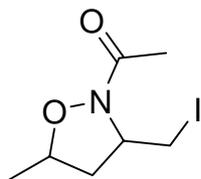
2-Acetyl-3-iodmethyl-5-phenylisoxazolidin (114c)



Zu einer Lösung von *O*-*N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (**108**) (0.20 g, 1.0 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT eine Lösung von *N*-Iodsuccinimid (0.25 g, 1.1 mmol) in Dichlormethan (5 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) *cis*-**114c** (250 mg, 76 %) und *trans*-**114c** (20 mg, 6 %) [dr (*cis/trans*) = 12.5:1].

IR (neat): 3465*m*, 3038*m*, 2981*m*, 1745*m*, 1668*s*, 1456*s*, 1385*s*, 1336*s*, 1260*m*, 1180*m*, 1106*m*, 1032*m*, 925*m*, 761*s*, 699*s* cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 7.45 – 7.39 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.92 (*dd*, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, 1 H, OCH), 4.71 – 4.57 (*m*, 1 H, CHN), 3.56 (*dd*, *J*₁ = 9.8 Hz, *J*₂ = 3.7 Hz, 1 H, ICH₂), 3.35 (*dd*, *J*₁ = 9.5 Hz, *J*₂ = 8.6 Hz, 1 H, ICH₂), 3.02 – 2.89 (*m*, 1 H, CH₂), 2.29 – 2.14 (*m*, 1 H, CH₂), 2.18 (*s*, 3 H, CH₃). *trans*-Isomer: δ = 7.44 – 7.27 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.35 (*dd*, *J*₁ = 6.6 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1 H, OCH), 4.76 – 4.63 (*m*, 1 H, CHN), 3.58 (*dd*, *J*₁ = 9.8 Hz, *J*₂ = 3.7 Hz, 1 H, ICH₂), 3.34 (*dd*, *J*₁ = *J*₂ = 9.2 Hz, 1 H, ICH₂), 2.84 – 2.70 (*m*, 1 H, CH₂), 2.66 – 2.54 (*m*, 1 H, CH₂), 1.88 (*s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (C), 135.7 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 84.0 (CH), 57.9 (CH), 43.9 (CH₂), 20.5 (CH₃), 9.0 (CH₂). MS (EI): 331 (10, [M]⁺), 289 (100), 257 (53), 231 (9), 162 (20), 148 (24), 130 (50), 104 (23), 91 (13), 43 (37). HRMS: $m/z = [M]^+$ berechnet für C₁₂H₁₄INO₂: 331.0069, gefunden: 331.0075.

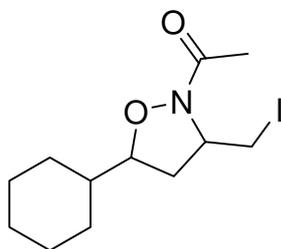
2-Acetyl-3-iodmethyl-5-methylisoxazolidin (114d)



Zu einer Lösung von *N*-(1-Methylbut-3-enyloxy)acetamid (0.11 g, 0.80 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT eine Lösung von *N*-Iodsuccinimid (0.20 g, 0.88 mmol) in Dichlormethan (5 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 7:3) *cis*-**114d** (125 mg, 58 %) und *trans*-**114d** (11 mg, 5 %) [dr (*cis/trans*) = 11.3:1].

IR (neat): 3447_w, 2977_m, 1662_s, 1395_s, 1223_m, 1180_m, 1104_m, 1032_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 4.54 – 4.48 (*m*, 1 H, CHN), 4.09 – 4.01 (*m*, 1 H, OCH), 3.50 – 3.47 (*m*, 1 H, ICH₂), 3.23 – 3.17 (*m*, 1 H, ICH₂), 2.77 – 2.65 (*m*, 1 H, CH₂), 2.18 (*s*, 3 H, CH₃), 1.80 – 1.67 (*m*, 1 H, CH₂), 1.39 (*d*, *J* = 5.9 Hz, 3 H, CH₃). *trans*-Isomer: δ = 4.83 – 4.67 (*m*, 1 H, CHN), 4.19 – 4.09 (*m*, 1 H, OCH), 3.41 – 3.15 (*m*, 2 H, ICH₂), 2.01 (*s*, 3 H, CH₃), 1.99 – 1.76 (*m*, 2 H, CH₂), 1.18 (*d*, *J* = 6.2 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 78.7 (CH), 57.8 (CH), 43.3 (CH₂), 20.3 (CH₃), 17.3 (CH₃), 9.0 (CH₂). MS (EI): 269 (<1, [M]⁺), 227 (31), 162 (2), 128 (10), 86 (100), 43 (23). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₇H₁₂INO₂: 268.9913, gefunden: 268.9918.

2-Acetyl-3-iodmethyl-5-cyclohexylisoxazolidin (114e)

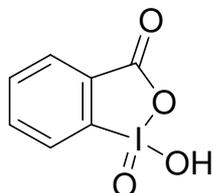


Zu einer Lösung von *N*-(1-Cyclohexylbut-3-enyloxy)acetamid (0.10 g, 0.47 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT eine Lösung von *N*-Iodsuccinimid (0.12 g, 0.52 mmol) in Dichlormethan (5 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:1) *cis*-**114e** (108 mg, 68 %) und *trans*-**114e** (10 mg, 6 %) [dr (*cis/trans*) = 10.8:1].

IR (neat): 3452_m, 2927_s, 2853_s, 1749_m, 1673_s, 1449_s, 1373_s, 1337_s, 1269_m, 1235_m, 1179_m, 11104_m, 1033_m, 888_m, 770_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 4.52 – 4.50 (*m*, 1 H, HCN), 3.63 – 3.62 (*m*, 1 H, OCH), 3.48 – 3.46 (*m*, 1 H, ICH₂), 3.21 – 3.15 (*m*, 1 H, ICH₂), 2.62 – 2.54 (*m*, 1 H, CH₂), 2.10 (*s*, 3 H, CH₃), 1.99 – 1.95 (*m*, 1 H, CH₂), 1.84 – 1.03 (*m*, 11 H, 5 × CH₂, CH). *trans*-Isomer: δ = 4.52 – 4.39 (*m*, 1 H, HCN), 4.00 – 3.95 (*m*, 1 H, OCH), 3.55 – 3.52 (*m*, 1 H, ICH₂), 3.25 – 3.19 (*m*, 1 H, ICH₂), 2.38 – 2.20 (*m*, 2 H, CH₂), 2.11 (*s*, 3 H, CH₃), 1.96 – 1.92 (*m*, 1 H, CH), 1.75 – 0.96 (*m*, 10 H, 5 × CH₂). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 87.1 (CH), 57.4 (CH), 40.4 (CH), 39.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.4 (CH₂), 20.1 (CH₃), 9.2 (CH₂). *trans*-Isomer: δ = 84.4 (CH), 56.7 (CH), 40.6 (CH), 37.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.4 (CH₂), 20.8 (CH₃), 7.8 (CH₂). MS (EI): 337 (11, [M]⁺), 295 (100), 252 (1), 186 (54), 154 (21), 110 (70), 67 (19), 43 (38). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₁₂H₂₀INO₂: 337.0539, gefunden: 337.0531.

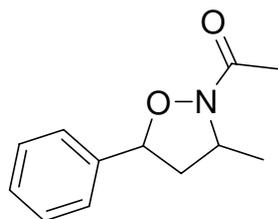
10.3.3 Radikalische Cyclisierungsreaktionen

o-Iodoxybenzoesäure (IBX) (**80**)



Gemäß einer Vorschrift von *Frigerio et al.*^[132] wurde eine Suspension von Oxon (50.0 g, 0.080 mol) in H₂O (180 mL) mit 2-Iodbenzoesäure (13.8 g, 0.055 mol) versetzt. Die Mischung wurde bei RT für 10 min gerührt und dann für 3 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde die Suspension für 90 min auf 0 °C abgekühlt, um das Produkt vollständig auszufällen. Der erhaltene farblose Feststoff wurde abfiltriert und mit H₂O (6 × 25 mL) and Aceton (2 × 25 mL) gewaschen. Trocknung unter HV lieferte **80** (14.3 g, 93 %). Smp.: 232 °C (Zers.). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[132]

2-*N*-Acetyl-3-methyl-5-phenylisoxazolidin (**138**)



a) durch IBX-vermittelte radikalische Cyclisierung

Zu einer Lösung von *N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (**108**) (121 mg, 590 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (165 mg, 590 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (165 mg, 590 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte FC (MTBE/Pentan, 1:1) *cis*-**138** und *trans*-**138** als Diastereoisomerengemisch zusammen mit anderen Verunreinigungen. Eine analytische Probe konnte durch wiederholte FC erhalten werden. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Aufreinigung konnte keine Ausbeute ermittelt werden.

b) durch radikalische Dehalogenierung von cis-2-Acetyl-3-brommethyl-5-phenylisoxazolidin (cis-114b)

cis-2-Acetyl-3-brommethyl-5-phenylisoxazolidin (*cis*-**114b**) (148 mg, 520 μmol), 3-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,4-dimethoxy-3-methyl-1,4-cyclohexadien (**165**) (175 mg, 650 μmol) und AIBN (25 mg, 0.15 mmol) wurden in Hexan (2.5 mL) gelöst und für 7 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte FC (MTBE/Pentan, 1:1) *cis*-**138** (107 mg, 72 %).

c) durch radikalische Dehalogenierung von *trans*-2-Acetyl-3-brommethyl-5-phenylisoxazolidin (*trans*-**114b**)

trans-2-Acetyl-3-brommethyl-5-phenylisoxazolidin (*trans*-**114b**) (35 mg, 0.12 mmol), 3-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,4-dimethoxy-3-methyl-1,4-cyclohexadien (**165**) (42 mg, 0.15 mmol) und AIBN (6 mg, 0.04 mmol) wurden in Hexan (1 mL) gelöst und für 7 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte FC (MTBE/Pentan, 1:1) *trans*-**138** (28 mg, 81 %).

IR (neat): 3034 m , 2976 m , 2932 m , 1658 s , 1374 s , 1122 m , 1031 m , 996 m , 949 m , 907 m cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): *cis*-Isomer: δ = 7.42 – 7.36 (m , 5 H, Aryl-H), 4.85 (dd , J_1 = 10.4, J_2 = 6.1 Hz, 1 H, CHO), 4.67 – 4.50 (m , 1 H, CHN), 2.87 (ddd , J_1 = 12.4, J_2 = 8.2, J_3 = 6.1 Hz, 1 H, CH₂), 2.15 (s , 3 H, CH₃), 1.98 (ddd , J_1 = 12.4, J_2 = 10.4, J_3 = 7.1 Hz, 1 H, CH₂), 1.43 (d , J = 6.3 Hz, 3 H, CH₃). *trans*-Isomer: δ = 7.39 – 7.29 (m , 5 H, Aryl-H), 5.28 (dd , J_1 = 8.2, J_2 = 6.7 Hz, 1 H, CHO), 4.68 – 4.59 (m , 1 H, CHN), 2.62 (ddd , J_1 = 12.5, J_2 = 8.2, J_3 = 6.9 Hz, 1 H, CH₂), 2.31 (ddd , J_1 = 12.5, J_2 = 6.5, J_3 = 3.6 Hz, 1 H, CH₂), 1.95 (s , 3 H, CH₃), 1.43 (d , J = 6.4 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (C), 129.8 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 126.6 (CH), 83.3 (CH), 53.5 (CH), 44.6 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.9 (CH₃). MS (ED): m/z = 205 (7, [M]⁺), 188 (16), 163 (30), 131 (100), 104 (72), 91 (11), 43 (50). Anal. berechnet für C₁₂H₁₅NO₂ (205.25): C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Gefunden: C, 69.79; H, 7.50; N, 7.11. HRMS: m/z = [M]⁺ berechnet für C₁₂H₁₅NO₂: 205.1103, gefunden: 205.1103.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung von Alkoxyamidyrradikalen mit anschließender reduktiver Ringöffnung (AAV 3)

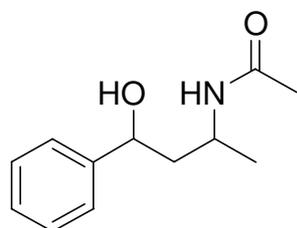
Das acetylierte Alkoxyamin (1 Äquiv.) wurde in einer Mischung aus Dioxan/DMSO, 5:1 (0.03 M) gelöst und mit IBX (1 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde die Suspension für 15 min auf 110 °C erhitzt. Ein zweites Äquivalent IBX wurde hinzugefügt und die Mischung weitere 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde SmI₂ (0.1 M in THF) bei RT tropfenweise zugefügt, bis die tiefblaue Farbe bestehen blieb. Die Mischung wurde 30 min gerührt, anschließend auf ges. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) gegeben und mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte FC (Aceton/CH₂Cl₂) den gewünschten *N*-acetylgeschützten Aminoalkohol.

Samarium(II)iodid

Samarium-Pulver (0.80 g, 5.3 mmol) wurde in einem ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre für 30 min im Ultraschallbad aktiviert. Anschließend wurde eine Lösung von 1,2-Diiodethan (1.41 g, 5.00 mmol) in THF (50 mL) unter starkem Rühren hinzugegeben. Die anfänglich gelbe Lösung färbte sich nach wenigen Minuten tiefblau. Nach beendeter

Zugabe wurde noch 1 h bei RT gerührt. Die erhaltene etwa 0.1 M Lösung wurde ohne weitere Gehaltsbestimmung eingesetzt.

***N*-(3-Hydroxy-1-methyl-3-phenylpropyl)acetamid (149)**



a) durch reduktive Ringöffnung mit SmI_2

Gemäß **AAV 3** mit *N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (**108**) (121 mg, 590 μmol), IBX (2×165 mg, 1.17 mmol), Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) und SmI_2 (ca. 0.1 M in THF, 19 mL). Reinigung mittels FC (Aceton/ CH_2Cl_2 , 2:8) lieferte *syn*-**149** (54 mg, 44 %) und *anti*-**149** (11 mg, 9 %) [dr (*syn/anti*) = 5:1].

b) durch reduktive Ringöffnung mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$

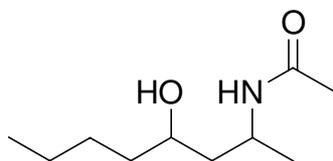
Zu einer Lösung von *N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (**108**) (121 mg, 590 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (165 mg, 590 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (165 mg, 590 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et_2O gelöst und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 15:1 (20 mL) gelöst und mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (98 mg, 0.73 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit CH_2Cl_2 verdünnt und über Silicagel filtriert. Entfernung des LM am RV und Reinigung mittels FC (Aceton/ CH_2Cl_2 , 2:8) lieferten *syn*-**149** (50 mg, 42 %) und *anti*-**149** (11 mg, 9 %) [dr (*syn/anti*) = 5:1].

syn-Isomer: IR (neat): 3280 m , 3216 m , 3087 w , 2973 m , 2922 w , 1636 s , 1558 s , 1454 m , 1373 m , 1152 m , 1082 m , 979 m cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 – 7.30 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.65 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A), 5.62 (*br s*, 1 H, NH, Konformer B), 4.80 (*dd*, $J_1 = 7.7$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1 H, CHO), 4.67 – 4.05 (*m*, 1 H, CHN), 3.11 (*br s*, 1 H, OH), 2.04 – 1.91 (*m*, 1 H, CH_2), 1.89 (*s*, 3 H, CH_3), 1.86 – 1.81 (*m*, 1 H, CH_2), 1.21 (*d*, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 170.1 (C), 144.7 (C), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (CH), 72.4 (CH), 46.6 (CH_2), 44.0 (CH), 23.4 (CH_3), 21.4 (CH_3). MS (EI): m/z = 207 (9, $[\text{M}]^+$), 148 (8), 133 (6), 101 (44), 87 (57), 72 (25), 60 (30), 44 (90), 28 (100). HRMS: m/z = $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NaNO}_2$: 230.1157, gefunden: 230.1159.

anti-Isomer: IR (neat): 3275 m , 3204 m , 2966 w , 2919 m , 2852 w , 1632 s , 1562 s , 1448 m , 1375 m , 1307 m , 1224 w , 1058 m , 1022 m , 961 m cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 – 7.33 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.60 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A), 5.58 (*br s*, 1 H, NH, Konformer B), 4.65 (*dd*, $J_1 = 10.9$, $J_2 = 2.5$ Hz, 1 H, CHO), 4.48 (*br s*, 1 H, OH), 4.38 – 4.29 (*m*, 1 H, CHN), 2.06 (*s*, 3 H, CH_3), 1.96 – 1.82 (*m*, 1 H, CH_2), 1.64 – 1.55 (*m*, 1 H, CH_2), 1.24 (*d*, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 170.1 (C), 144.7 (C), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 125.6

CH), 72.4 (CH), 46.2 (CH₂), 44.0 (CH), 23.4 (CH₃), 21.5 (CH₃). MS (EI): $m/z = 207$ (2, [M]⁺), 147 (8), 101 (27), 87 (63), 72 (30), 60 (36), 44 (100). HRMS: $m/z = [M]^+$ berechnet für C₁₂H₁₇NO₂: 207.1259, gefunden: 207.1259.

N-(3-Hydroxy-1-methylheptenyl)acetamid (**161**)

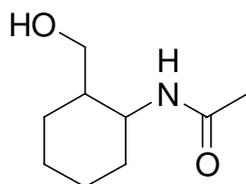


Gemäß AAV 3 mit *N*-(1-Allylpentyloxy)acetamid (**157**) (109 mg, 590 μmol), IBX (2 × 165 mg, 1.17 mmol), Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) und SmI₂ (ca. 0.1 M in THF, 16 mL). Reinigung mittels FC (Aceton/CH₂Cl₂, 2:8) lieferte *syn*-**161** (41 mg, 37 %) und *anti*-

161 (13 mg, 12 %) [dr (*syn/anti*) = 3:1].

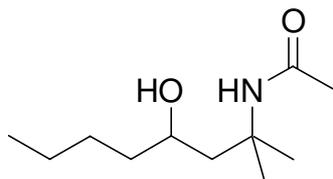
IR (neat): 3272_s, 3083_w, 2928_s, 2861_m, 1634_s, 1554_s, 1434_m, 1373_m, 1299_m, 1136_w, 1031_m cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): *syn*-Isomer: δ = 5.74 (*br s*, 1 H, NH), 4.09 – 3.98 (*m*, 1 H, CHN), 3.67 (*td*, $J_1 = 12.2$, $J_2 = 5.9$ Hz, 1 H, CHO), 2.44 (*br s*, 1 H, OH), 1.95 (*s*, 3 H, CH₃), 1.59 – 1.54 (*m*, 2 H, CH₂), 1.44 – 1.25 (*m*, 6 H, 3 × CH₂), 1.18 (*d*, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH₃), 0.90 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃). *anti*-Isomer: δ = 5.48 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A), 5.46 (*br s*, 1 H, NH, Konformer B), 4.28 – 4.18 (*m*, 1 H, CHN), 3.97 (*br s*, 1 H, OH), 3.55 – 3.52 (*m*, 1 H, CHO), 2.00 (*s*, 3 H, CH₃), 1.57 – 1.26 (*m*, 8 H, 4 × CH₂), 1.20 (*d*, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃), 0.89 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.9 (C), 70.3 (CH), 44.6 (CH), 44.4 (CH₂), 37.8 (CH₂), 27.7 (CH₂), 23.5 (CH₃), 22.7 (CH₂), 21.6 (CH₃). MS (ESI): $m/z = 210$ ([M+Na]⁺). HRMS: $m/z = [M+Na]^+$ berechnet für C₁₀H₂₁NaNO: 210.1470, gefunden: 210.1465.

cis-*N*-(2-Hydroxymethylcyclohexyl)acetamid (**162**)



Gemäß AAV 3 mit *N*-(Cyclohex-2-enylmethoxy)acetamid (**158**) (100 mg, 590 μmol), IBX (2 × 165 mg, 1.17 mmol), Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) und SmI₂ (ca. 0.1 M in THF, 18 mL). Reinigung mittels FC (Aceton/CH₂Cl₂, 2:8) lieferte **162** (38 mg, 38 %).

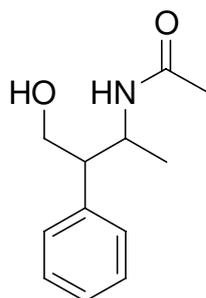
IR (neat): 3312_s, 2928_s, 2856_m, 2362_w, 1630_s, 1543_s, 1445_m, 1376_m, 1028_m, 615_m cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.71 (*br s*, 1 H, NH), 4.35 – 4.27 (*m*, 1 H, CHN), 3.35 (*dd*, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 4.5$ Hz, 1 H, CHO), 3.16 (*dd*, $J_1 = 11.8$, $J_2 = 10.8$ Hz, 1 H, CHO), 2.06 (*s*, 1 H, CH₃), 1.80 – 1.60 (*m*, 5 H, OH, CH₂), 1.40 – 1.29 (*m*, 4 H, 2 × CH₂), 0.96 – 0.85 (*m*, 1 H, CH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C), 63.8 (CH₂), 44.9 (CH), 43.1 (CH), 30.1 (CH₂), 24.9 (CH₂), 23.5 (CH₂), 23.4 (CH₃), 21.3 (CH₂). MS (EI): $m/z = 171$ ([M]⁺). HRMS: $m/z = [M]^+$ berechnet für C₉H₁₇NO₂: 171.1259, gefunden: 171.1259.

***N*-(3-Hydroxy-1,1-dimethylheptyl)acetamid (163)**

Gemäß **AAV 3** mit *N*-[1-(2-Methylallyl)pentyl]oxy]acetamid (**159**) (117 mg, 590 μmol), IBX (2×165 mg, 1.17 mmol), Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) und SmI_2 (ca. 0.1 M in THF, 19 mL). Reinigung mittels FC (Aceton/ CH_2Cl_2 , 2:8) lieferte **163**

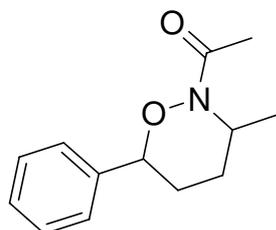
(48 mg, 40 %).

IR (neat): 3318 s , 2930 s , 2870 m , 2362 w , 1655 s , 1543 s , 1453 m , 1372 m , 1309 w , 1263 w , 1039 m cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.64 (*br s*, 1 H, NH), 3.90 – 3.84 (*m*, 1 H, CHO), 2.03 (*br s*, 1 H, OH), 1.89 (*s*, 3 H, CH_3), 1.76 – 1.68 (*m*, 1 H, CH_2), 1.57 – 1.51 (*m*, 1 H, CH_2), 1.44 (*s*, 3 H, CH_3), 1.39 (*s*, 3 H, CH_3), 1.34 – 1.26 (*m*, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 0.91 – 0.99 (*m*, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.9 (C), 69.4 (C), 53.3 (CH), 48.7 (CH $_3$), 38.9 (CH $_2$), 28.5 (CH $_2$), 27.6 (CH $_3$), 25.7 (CH $_2$), 24.7 (CH $_2$), 22.6 (CH $_3$), 14.0 (CH $_2$). MS (ESI): m/z = 224 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS: m/z = $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NaNO}_2$: 224.1626, gefunden: 224.1621.

***anti-N*-(3-Hydroxy-1-methyl-2-phenylpropyl)acetamid (164)**

Gemäß **AAV 3** mit *N*-(2-Phenylbut-3-enyloxy)acetamid (**160**) (121 mg, 590 μmol), IBX (2×165 mg, 1.17 mmol), Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) und SmI_2 (ca. 0.1 M in THF, 20 mL). Reinigung mittels FC (Aceton/ CH_2Cl_2 , 2:8) lieferte **164** (70 mg, 57 %).

IR (neat): 3275 s , 3084 w , 2930 m , 2362 w , 1630 s , 1549 s , 1452 m , 1374 m , 1057 m , 701 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 – 7.29 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.80 (*br s*, 1 H, NH, Konformer A), 5.77 (*br s*, 1 H, NH, Konformer B), 4.46 – 4.33 (*m*, 1 H, CHN), 3.89 (*dd*, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 4.5$ Hz, 1 H, CHO), 3.68 (*dd*, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H, CHO), 2.47 (*ddd*, $J_1 = 9.9$, $J_2 = 4.4$, $J_3 = 3.4$ Hz, 1 H, CH), 2.03 (*s*, 3 H, CH_3), 1.00 (*d*, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 170.8 (C), 140.9 (C), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 126.9 (CH), 63.9 (CH $_2$), 54.7 (CH), 46.3 (CH), 23.3 (CH $_3$), 19.6 (CH $_3$). MS (ESI): m/z = 230 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS: m/z = $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NaNO}_2$: 230.1157, gefunden: 230.1151.

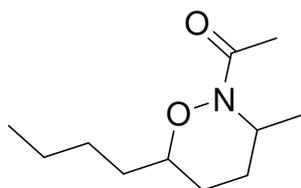
***cis*-2-Acetyl-3-methyl-6-phenyl-[1,2]oxazin (174)**

Zu einer Lösung von *N*-(1-Phenylpent-4-enyloxy)acetamid (**172**) (129 mg, 590 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (165 mg, 590 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 $^\circ\text{C}$ erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (165 mg, 590 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung

des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 2:8) lieferten **174** (61 mg, 47 %).

IR (neat): 3034_w, 2938_m, 2860_m, 1655_s, 1406_s, 1219_m, 1158_m, 993_m, 764_m, 699_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.38 (*m*, 5 H, Aryl H), 4.93 – 4.86 (*m*, 1 H, CHN), 4.67 (*dd*, *J*₁ = 11.4, *J*₂ = 2.2 Hz, 1 H, CHO), 2.22 – 2.17 (*m*, 1 H, CH₂), 2.12 (*s*, 3 H, CH₃), 2.07 – 1.99 (*m*, 1 H, CH₂), 1.89 – 1.83 (*m*, 1 H, CH₂), 1.76 – 1.71 (*m*, 1 H, CH₂), 1.36 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.2 (C), 139.2 (C), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 126.3 (CH), 84.8 (CH), 44.6 (CH), 27.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 20.4 (CH₃), 15.6 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 242 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₇NaNO₂: 242.1157, gefunden: 242.1151.

cis-2-Acetyl-6-butyl-3-methyl-[1,2]oxazin (**175**)

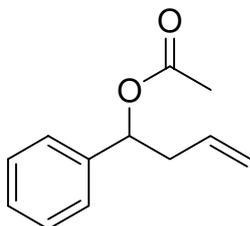


Zu einer Lösung von *N*-(1-Butylpent-4-enyloxy)acetamid (**173**) (117 mg, 590 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (165 mg, 590 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (165 mg, 590 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach

Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 2:8) lieferten **175** (49 mg, 42 %).

IR (neat): 3448_w, 3261_w, 2933_s, 2861_m, 1661_s, 1410_m, 1119_m, 994_m, 886_m, 628_m cm⁻¹. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.82 – 4.69 (*m*, 1 H, CHN), 3.67 – 3.56 (*m*, 1 H, CHO), 2.07 (*s*, 3 H, CH₃), 1.85 – 1.75 (*m*, 2 H, CH₂), 1.59 – 1.29 (*m*, 8 H, 4 × CH₂), 1.24 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.24 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (C), 83.4 (CH), 44.5 (CH), 34.2 (CH₂), 27.6 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 20.2 (CH₃), 15.5 (CH₃), 13.9 (CH₃). MS (EI): *m/z* = 199 ([M]⁺). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₁₁H₂₁NO₂: 199.1572, gefunden: 199.1572.

Essigsäure-1-phenyl-but-3-enylester (**139**)

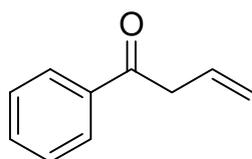


Zu einer Lösung von 1-Phenylpent-4-en-1-ol (**106**) (1.48 g, 10.0 mmol) in THF (20 mL) wurden Essigsäureanhydrid (1.02 g, 10.0 mmol) und Pyridin (0.95 g, 12 mmol) hinzugefügt und die Mischung für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Et₂O zugegeben und mit ges. NH₄Cl-Lsg. und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische

Phase wurde abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:100) lieferten **139** (1.31 g, 69 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.28$ (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.81 (*dd*, $J_1 = J_2 = 6.8$ Hz, 1 H, CHO), 5.72 – 5.60 (*m*, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.11 – 5.03 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.73 – 2.48 (*m*, 2 H, CH_2), 2.07 (*s*, 3 H, CH_3). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[255]

1-Phenylpent-4-en-1-on (140)

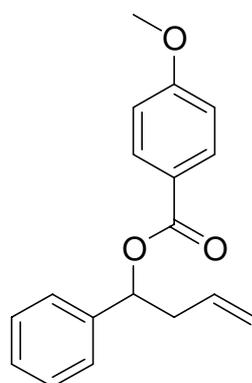


1-Phenylpent-4-en-1-ol (**106**) (0.50 g, 3.4 mmol) und IBX (0.95 g, 3.4 mmol) wurden in DMSO (5 mL) gelöst und 5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et_2O wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet.

Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:100) lieferten **140** (0.41 g, 82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00 - 7.95$ (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.58 – 7.47 (*m*, 3 H, Aryl-H), 6.17 – 6.03 (*m*, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.27 – 5.17 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.78 (*dt*, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 2 H, CH_2). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[256]

4-Methoxybenzoesäure-1-phenyl-but-3-enylester (148a)

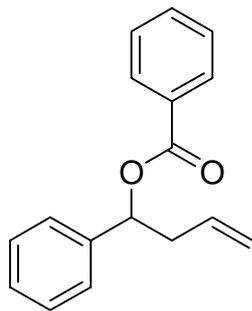


Zu einer Lösung von 4-Methoxy-*N*-(1-phenylbut-3-enyloxy)benzamid (**143**) (135 mg, 450 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (126 mg, 450 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (126 mg, 450 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et_2O gelöst und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 3:7)

lieferten **148a** (53 mg, 42 %).

IR (neat): 3076*w*, 2938*m*, 2840*m*, 1709*s*, 1605*s*, 1510*m*, 1251*s*, 1165*s*, 1097*s*, 1027*m*, 917*m*, 846*m* cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07 - 8.03$ (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.44 – 7.29 (*m*, 5 H, Aryl-H), 6.95 – 6.92 (*m*, 2 H, Aryl-H), 6.02 (*dd*, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 5.9$ Hz, 1 H, CHO), 5.87 – 5.73 (*m*, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.15 – 5.06 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.86 (*s*, 3 H, OCH_3), 2.86 – 2.65 (*m*, 2 H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.4$ (C), 163.4 (C), 140.4 (C), 133.3 (CH), 131.7 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 122.9 (CH), 118.5 (CH_2), 113.6 (CH), 75.4 (CH), 55.4 (CH_3), 41.0 (CH_2). MS (ESI): $m/z = 305$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$: 305.1154, gefunden: 305.1157.

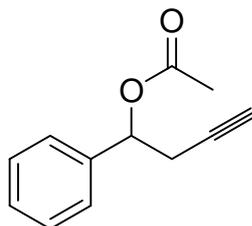
Benzoessäure-1-phenyl-but-3-enylester (148b)



Zu einer Lösung von *N*-(1-Phenylbut-3-enyloxy)benzamid (**144**) (120 mg, 450 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (126 mg, 450 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (126 mg, 450 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 3:7) lieferten **148b** (41 mg, 36 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 – 8.05 (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.57 – 7.29 (*m*, 8 H, Aryl-H), 6.03 (*dd*, $J_1 = J_2 = 6.9$ Hz, 1 H, CHO), 5.83 – 5.62 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.15 – 5.03 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 2.82 – 2.63 (*m*, 2 H, CH₂). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[257]

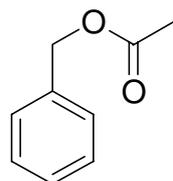
Essigsäure-1-phenyl-but-3-inyylester (179)



Zu einer Lösung von *N*-(1-Phenylbut-3-inyloxy)acetamid (**178**) (120 mg, 590 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (165 mg, 590 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (165 mg, 590 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:25) lieferten **179** (33 mg, 30 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 – 7.28 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.83 (*dd*, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, 1 H, CHO), 2.71 – 2.64 (*m*, 2 H, CH₂), 2.04 (*s*, 3 H, CH₃), 1.91 (*t*, $J = 2.6$ Hz, 1 H, CH). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[258]

Essigsäurebenzylester (182)

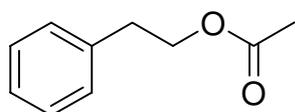


Zu einer Lösung von *N*-Benzylxyacetamid (**181**) (97 mg, 0.59 mmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (165 mg, 590 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (165 mg, 590 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄

getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:50 und 1:1) lieferten **182** (20 mg, 25 %) und Edukt **181** (53 mg, 55 %).

IR (film): 3035_w, 2953_w, 1736_s, 1498_w, 1455_m, 1380_m, 1318_s, 1026_s, 966_m, 922_m cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.34 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.12 (*s*, 2 H, CH₂), 2.11 (*s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C), 135.9 (C), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 66.3 (CH₂), 21.0 (CH₃). MS (EI): *m/z* = 150 ([M]⁺). HRMS: *m/z* = [M]⁺ berechnet für C₉H₁₀O₂: 150.0681, gefunden: 150.0681. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[259]

Essigsäurephenethylester (**184**)



Zu einer Lösung von *N*-Phenethoxyacetamid (**183**) (106 mg, 590 μmol) in Dioxan/DMSO, 5:1 (20 mL) wurde IBX (165 mg, 590 μmol) hinzugefügt und die Mischung für 15 min auf 110 °C erhitzt.

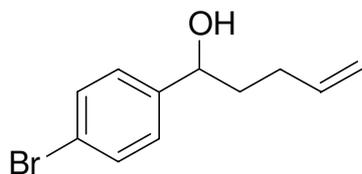
Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent IBX (165 mg, 590 μmol) zugegeben und wiederum 15 min erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:50 und 1:1) lieferten **184** (28 mg, 29 %) und Edukt **183** (46 mg, 43 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.29 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.33 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 2 H, OCH₂), 2.99 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 2 H, Ar-CH₂), 2.10 (*s*, 3 H, CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[260]

10.4 PRE-vermittelte Chinolinsynthese

10.4.1 Darstellung der Radikalvorläufer

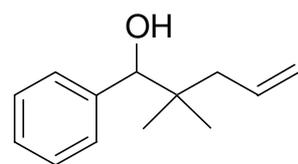
1-(4-Bromphenyl)pent-4-en-1-ol



Magnesiumspäne (1.08 g, 0.045 mol) wurden mit Et₂O (20 mL) überschichtet und 4-Brombuten (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde 4-Brombuten (3.38 g, 0.025 mol) in Et₂O (10 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Das *Grignard* – Reagenz wurde bei RT zu einer Lösung von 4-Brombenzaldehyd (4.07 g, 0.022 mol) in Et₂O (10 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferten die gewünschte Verbindung (4.53 g, 85 %).

IR (neat): 3350_s, 3077_m, 2935_s, 1903_w, 1675_m, 1641_m, 1587_m, 1486_s, 1402_m, 1298_w, 1199_m, 1068_s, 1008_s, 912_s, 821_s, 719_m, 638_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 – 7.45 (m, 2 H, Aryl-H), 7.22 – 7.20 (m, 2 H, Aryl-H), 5.82 (tdd, J₁ = 16.9 Hz, J₂ = 10.2 Hz, J₃ = 6.6 Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.07 – 4.98 (m, 2 H, CH=CH₂), 4.66 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 5.5 Hz, 1 H, HCO), 2.16 – 2.08 (m, 2 H, CH₂), 1.95 (br s, 1 H, OH), 1.90 – 1.71 (m, 2 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.6 (C), 137.9 (CH), 131.5 (CH), 127.6 (CH), 121.3 (C), 115.2 (CH₂), 73.3 (CH), 38.1 (CH₂), 29.9 (CH₂). MS (ESI): m/z = 263 ([M+Na]⁺). HRMS: m/z = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₃BrONa: 263.0047, gefunden: 263.0042.

1-(4-Bromphenyl)pent-4-en-1-ol

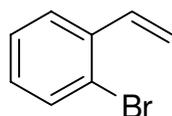


Magnesiumspäne (0.96 g, 40 mmol) wurden mit Et₂O (20 mL) überschichtet und Brombenzol (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde Brombenzol (4.71 g, 0.030 mol) in Et₂O (15 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Bei RT wurde 2,2-Dimethylpent-4-enal (2.35 g, 0.021 mol) in Et₂O (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO_3 -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. $77^\circ\text{C} / 0.9\text{ mbar}$) lieferten die gewünschte Verbindung (3.75 g, 94 %).

IR (neat): 3452_s , 3070_m , 2969_s , 2874_w , 1953_w , 1818_w , 1639_w , 1452_m , 1385_m , 1292_m , 1190_m , 1084_w , 1038_s , 914_s , 784_w , 742_s , 703_s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.30$ (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.92 (*tdd*, $J_1 = 15.8\text{ Hz}$, $J_2 = 11.4\text{ Hz}$, $J_3 = 7.5\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), $5.11 - 5.04$ (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.47 (*s*, 1 H, HCO), 2.20 (*dd*, $J_1 = 13.5\text{ Hz}$, $J_2 = 7.6\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 2.03 (*dd*, $J_1 = 13.5\text{ Hz}$, $J_2 = 7.4\text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 1.85 (*br s*, 1 H, OH), 0.91 (*s*, 3 H, CH_3), 0.84 (*s*, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.8$ (C), 135.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 117.3 (CH_2), 80.9 (CH), 43.5 (CH_2), 38.5 (C), 23.4 (CH_3), 22.2 (CH_3). MS (EI): $m/z = 190$ ($[\text{M}]^+$). HRMS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ONa}$: 213.1255, gefunden: 213.1250. Anal. berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ (190.28): C, 82.06; H, 9.53. Gefunden: C, 81.84; H, 9.60.

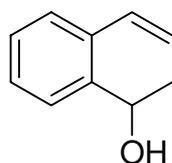
2-Bromstyrol



Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 1.7 g, 45 mmol) und DMSO (3.3 mL, 46 mmol) wurden in THF (75 mL) vorgelegt und 1 h auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit Methyltriphenylphosphoniumbromid (16 g, 45 mmol) versetzt. Anschließend wurde 10 min bei RT gerührt und 2-Brombenzaldehyd (8.3 g, 45 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von Pentan (200 mL) und H_2O (40 mL) wurde die organische Phase abgetrennt, mit H_2O ($5 \times 20\text{ mL}$) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (P, 100 %) lieferten die gewünschte Verbindung (5.97 g, 72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55 - 7.30$ (*m*, 4 H, Aryl-H), 7.11 (*dd*, $J_1 = 15.9\text{ Hz}$, $J_2 = 8.4\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.77 (*dd*, $J_1 = 15.9\text{ Hz}$, $J_2 = 1.2\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.44 (*dd*, $J_1 = 8.4\text{ Hz}$, $J_2 = 1.1\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[261]

1-(2-Vinylphenyl)ethanol

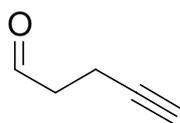


Magnesiumspäne (0.84 g, 35 mmol) wurden mit Et_2O (15 mL) überschichtet und 2-Bromstyrol (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde 2-Bromstyrol (4.6 g, 25 mol) in Et_2O (10 mL) langsam zugegeben, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Unter

Eiskühlung wurde Acetaldehyd (4.0 g, 90 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von Eis (10 g) wurde der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV, Vakuumdestillation (Sdp. 60 – 62 °C / 0.7 mbar) und anschließende Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:12) lieferten die gewünschte Verbindung (2.33 g, 63 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.46 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.32 – 7.29 (m, 2 H, Aryl-H), 7.06 (dd, J₁ = 17.3 Hz, J₂ = 11.0 Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.63 (dd, J₁ = 17.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.33 (dd, J₁ = 11.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.22 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, CH), 1.88 (br s, 1H, OH), 1.48 (d, J = 6.5 Hz, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.7 (C), 135.4 (C), 134.0 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 124.7 (CH), 116.5 (CH₂), 66.8 (CH), 24.3 (CH₃).

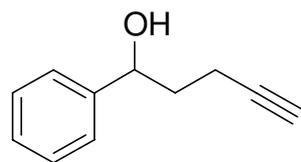
4-Pentinal



Eine Lösung von Oxalylchlorid (5.6 mL, 65 mmol) in CH₂Cl₂ (125 mL) wurde bei –78 °C mit DMSO (9.3 mL, 0.13 mol) in CH₂Cl₂ (10 mL) versetzt und 30 min bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde 4-Pentanol (5.00 g, 58.8 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben und weitere 60 min bei –78 °C gerührt. Die Mischung wurde mit einer Lösung von Et₃N (41 mL, 0.30 mol) in CH₂Cl₂ (40 mL) versetzt und nochmals 60 min gerührt. Über Nacht wurde auf RT aufwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit H₂O (200 mL) hydrolysiert, die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit HCl (2 M) angesäuert und mit CH₂Cl₂ (3 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit HCl (2 M), ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Destillation bei Normaldruck (Sdp. 127 – 129 °C) lieferten die gewünschte Verbindung (3.42 g, 70 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.70 (s, 1 H, CHO), 2.72 – 2.37 (m, 4 H, CH₂), 2.18 (t, J = 1.5 Hz, 1 H, CH). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[262]

1-Phenylpent-4-in-1-ol

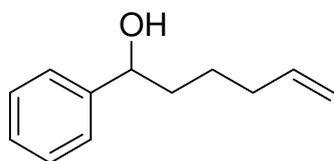


Magnesiumspäne (0.96 g, 40 mmol) wurden mit Et₂O (20 mL) überschichtet und Brombenzol (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde Brombenzol (4.71 g, 0.030 mol) in Et₂O (15 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Das Grignard – Reagenz wurde bei RT zu einer Lösung von 4-Pentinal (1.74 g, 0.021 mol) in Et₂O (10 mL) gegeben und die

Reaktionsmischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:10) lieferten die gewünschte Verbindung (2.34 g, 70 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.29 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.78 (*dd*, *J*₁ = 7.9 Hz, *J*₂ = 5.7 Hz, 1 H, HCO), 2.33 – 2.17 (*m*, 2 H, CH₂), 2.00 (*t*, *J* = 2.5 Hz, 1 H, CH), 1.97 – 1.90 (*m*, 3 H, OH, CH₂). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[262]

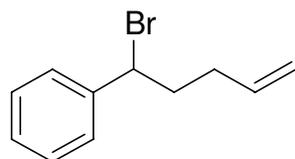
1-Phenylhex-5-en-1-ol



Magnesiumspäne (1.08 g, 0.045 mol) wurden mit Et₂O (20 mL) überschichtet und 5-Brompenten (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde 5-Brompenten (3.73 g, 0.025 mol) in Et₂O (10 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Bei RT wurde Benzaldehyd (2.33 g, 0.022 mol) in Et₂O (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Eis (10 g) hinzugefügt und der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHSO₃-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 80 – 83 °C / 1.3 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung als farblose Flüssigkeit (3.06 g, 79 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 – 7.30 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.86 – 5.72 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 5.03 – 4.92 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 4.68 (*dd*, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 5.2 Hz, 1 H, HCO), 2.12 – 2.05 (*m*, 2 H, CH₂), 1.90 – 1.35 (*m*, 5 H, OH, CH₂). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[263]

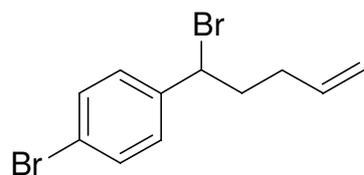
(1-Brompent-4-enyl)benzol (232)



1-Phenylpent-4-en-1-ol (1.31 g, 8.09 mmol) wurde in Et₂O (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. PBr₃ (1.3 mL, 14 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte **232** (1.74 g, 96 %). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41 - 7.28$ (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.75 (*tdd*, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, $J_3 = 6.4$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.09 – 4.99 (*m*, 3 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CHBr), 2.41 – 2.33 (*m*, 1 H, CH_2), 2.26 – 2.12 (*m*, 3 H, CH_2). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[264]

1-Brom-4-(1-brompent-4-enyl)benzol

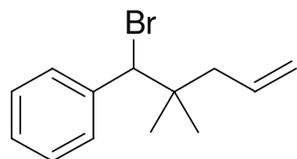


1-(4-Bromphenyl)pent-4-en-1-ol (1.95 g, 8.09 mmol) wurde in Et_2O (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. PBr_3 (1.3 mL, 14 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -

Lsg. wurde mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte die gewünschte Verbindung (2.31 g, 94 %). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50 - 7.46$ (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.28 – 7.25 (*m*, 2 H, Aryl-H), 5.84 – 5.70 (*m*, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.08 – 5.02 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.90 (*dd*, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1 H, CH), 2.39 – 2.29 (*m*, 1 H, CH_2), 2.21 – 2.08 (*m*, 3 H, CH_2).

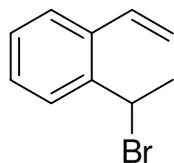
(1-Brom-2,2-dimethylpent-4-enyl)benzol



2,2-Dimethyl-1-phenylpent-4-en-1-ol (800 mg, 4.24 mmol) und Tetrabrommethan (1.41 g, 4.24 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (40 mL) und auf 0 °C abgekühlt. PPh_3 (1.11 g, 4.24 mmol) wurde portionsweise innerhalb von 30 min zugegeben, und die Mischung wurde bei

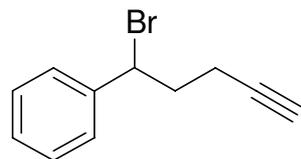
RT über Nacht gerührt. Ausgefallenes Triphenylphosphinoxid wurde durch Filtration abgetrennt. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (P, 100 %) lieferten die gewünschte Verbindung (0.51 g, 48 %).

IR (neat): 3074*w*, 2967*m*, 1951*w*, 1720*w*, 1639*w*, 1467*m*, 1386*m*, 1276*w*, 1223*w*, 1179*m*, 1065*m*, 999*m*, 916*s*, 826*w*, 784*w*, 736*s*, 699*s*, 649*m*, 613*m* cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30 - 7.27$ (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.90 – 5.76 (*m*, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.14 – 5.08 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.88 (*s*, 1 H, HCO), 2.28 (*dd*, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1 H, CH_2), 2.08 (*dd*, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1 H, CH_2), 1.10 (*s*, 3 H, CH_3), 0.93 (*s*, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.7$ (C), 134.2 (CH), 129.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 118.4 (CH_2), 67.4 (CH), 45.0 (CH_2), 39.6 (C), 24.5 (CH_3), 24.1 (CH_2). MS (EI): $m/z = 252$ ($[\text{M}]^+$). HRMS (EI): $m/z = [\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}$: 252.0514, gefunden: 252.0512.

1-(1-Brommethyl)-2-vinylbenzol

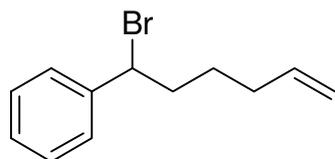
1-(2-Vinylphenyl)ethanol (1.00 g, 6.76 mmol) wurde in Et₂O (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. PBr₃ (1.1 mL, 12 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte die gewünschte Verbindung (1.37 g, 96 %). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 – 7.56 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.44 – 7.41 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.32 – 7.27 (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.14 (*dd*, *J*₁ = 17.3 Hz, *J*₂ = 11.0 Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.66 (*dd*, *J*₁ = 17.3 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.51 (*q*, *J* = 6.9 Hz, 1 H, CH), 5.43 (*dd*, *J*₁ = 11.0 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 1 H, CH=CH₂), 2.07 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 139.7 (C), 136.2 (C), 133.9 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 117.5 (CH₂), 45.7 (CH), 26.0 (CH₃).

(1-Brompent-4-ynyl)benzol

1-Phenylpent-4-yn-1-ol (750 mg, 4.72 mmol) wurde in Et₂O (10 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. PBr₃ (0.7 mL, 8 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte die gewünschte Verbindung (0.83 g, 79 %). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 – 7.32 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.15 (*dd*, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, 1 H, HCO), 2.49 – 2.43 (*m*, 1 H, CH₂), 2.40 – 2.25 (*m*, 3 H, CH₂), 1.99 (*t*, *J* = 2.5 Hz, 1 H, CH).

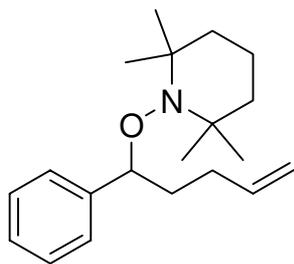
(1-Bromhex-5-enyl)benzol

1-Phenylhex-5-en-1-ol (1.42 g, 8.09 mmol) wurde in Et₂O (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. PBr₃ (1.3 mL, 14 mmol) wurde tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des

Lösungsmittels am RV lieferte die gewünschte Verbindung (1.88 g, 97 %). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.26$ (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.72 (*tdd*, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 9.9$ Hz, $J_3 = 6.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.09 – 4.70 (*m*, 3 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CHBr), 2.41 – 2.34 (*m*, 1 H, CH_2), 2.22 – 1.50 (*m*, 5 H, CH_2). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[265]

2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**)

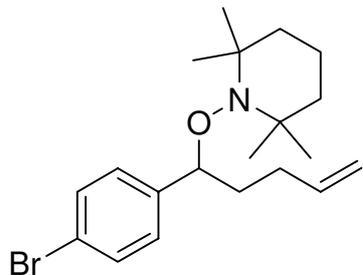


In Analogie zu einer Vorschrift von *Matyjaszewski et al.*^[222] wurden (1-Brompent-4-enyl)benzol (**232**) (1.74 g, 7.73 mmol), TEMPO (1.54 g, 9.28 mmol), Cu^0 -Pulver (520 mg, 8.12 mmol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.028 g, 0.077 mmol) und (4,4'-Di-*tert*-butyl)-2,2-bipyridin (0.041 g, 0.309 mmol) in einem Schraubdeckelgefäß mit Benzol (20 mL) versetzt und für 20 h auf 75 °C erhitzt. Die Mischung wurde mit

CH_2Cl_2 verdünnt und über Silicagel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:100) lieferten **226** (2.02 g, 87 %).

IR (neat): 3078*w*, 2931*s*, 1945*w*, 1821*w*, 1641*w*, 1453*m*, 1360*m*, 1301*w*, 1258*m*, 1183*m*, 1133*m*, 982*s*, 910*s*, 758*m*, 699*s* cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{--}7.29$ (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.75 (*tdd*, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.4$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.96 – 4.89 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.62 (*dd*, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1 H, HCO), 2.25 – 2.14 (*m*, 1 H, CH_2), 1.96 – 1.78 (*m*, 3 H, CH_2), 1.54 – 1.02 (*m*, 15 H, 3 \times CH_2 , 3 \times CH_3), 0.57 (*br s*, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.4$ (C), 138.5 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 114.4 (CH_2), 86.9 (CH), 59.7 (C), 59.6 (C), 40.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.2 (CH_3), 34.0 (CH_3), 29.6 (CH_2), 20.5 (CH_3), 20.4 (CH_3), 17.2 (CH_2). MS (ESI): $m/z = 302$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}$: 302.2484, gefunden: 302.2478. Anal. berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}$ (301.47): C, 79.68; H, 10.36; N, 4.65. Gefunden: C, 79.73; H, 10.51; N, 4.62.

1-[1-(4-Bromphenyl)-pent-4-enyloxy]-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**241**)

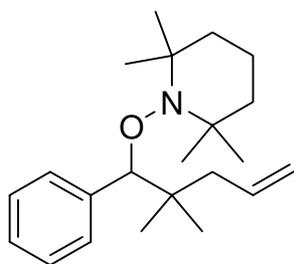


In Analogie zu einer Vorschrift von *Matyjaszewski et al.*^[222] wurden 1-Brom-4-(1-brompent-4-enyl)-benzol (2.31 g, 7.60 mmol), TEMPO (1.42 g, 9.09 mmol), Cu^0 -Pulver (510 mg, 7.96 mmol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.027 g, 0.075 mmol) und (4,4'-Di-*tert*-butyl)-2,2-bipyridin (0.040 g, 0.303 mmol) in einem Schraubdeckelgefäß mit Benzol (20 mL) versetzt und für 20 h

auf 75 °C erhitzt. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und über Silicagel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:100) lieferten **241** (2.22 g, 77 %).

IR (neat): 3078 w , 2931 s , 1641 w , 1592 w , 1485 m , 1361 m , 1297 w , 1258 m , 1204 m , 1133 m , 1072 m , 1009 s , 911 s , 822 s , 721 m , 642 m cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 (d , J = 8.4 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.16 (d , J = 8.4 Hz, 2 H, Aryl-H), 5.73 (tdd , J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 10.5 Hz, J_3 = 6.4 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.95 – 4.90 (m , 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.58 (dd , J_1 = 9.3 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1 H, CHO), 2.20 – 2.11 (m , 1 H, CH_2), 1.90 – 1.72 (m , 3 H, CH_2), 1.48 – 0.99 (m , 15 H, 3 \times CH_2 , 3 \times CH_3), 0.55 ($br\ s$, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 142.5 (C), 138.1 (CH), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 120.8 (C), 114.6 (CH), 86.2 (CH), 59.8 (C), 59.5 (C), 40.4 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.3 (CH_3), 34.3 (CH_3), 29.4 (CH_2), 20.4 (CH_3), 20.3 (CH_3), 17.2 (CH_2). MS (ESI): m/z = 380 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS: m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BrNO}$: 380.1589, gefunden: 380.1584.

1-(2,2-Dimethyl-1-phenylpent-4-enyloxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (242)

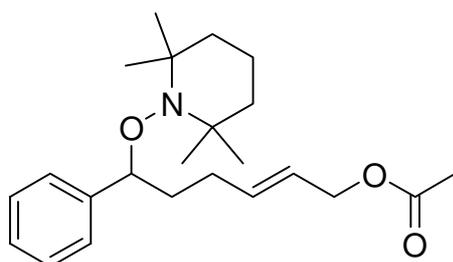


In Analogie zu einer Vorschrift von *Matyjaszewski et al.*^[222] wurden (1-Brom-2,2-dimethylpent-4-enyl)benzol (380 mg, 1.50 mmol), TEMPO (282 mg, 1.80 mmol), Cu^0 -Pulver (100 mg, 7.96 mmol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.005 g, 0.015 mmol) und (4,4'-Di-*tert*-butyl)-2,2-bipyridin (0.016 g, 0.060 mmol) in einem Schraubdeckelgefäß mit Benzol (3 mL) versetzt und für 20 h auf 75 °C erhitzt. Die Mischung

wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und über Silicagel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:200) lieferten **242** (273 mg, 55 %).

IR (neat): 3073 m , 3002 w , 2973 s , 2932 s , 2874 m , 2362 w , 2338 w , 1944 w , 1639 w , 1463 s , 1377 s , 1361 s , 1258 m , 1182 m , 975 m , 912 s , 829 w , 778 m , 754 m , 703 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 – 7.27 (m , 5 H, Aryl-H), 5.85 (tdd , J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 7.4 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.04 – 4.94 (m , 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.67 (s , 1 H, HCO), 2.21 – 2.06 (m , 2 H, CH_2), 1.36 – 0.55 (m , 18 H, 3 \times CH_2 , 4 \times CH_3), 1.16 (s , 3 H, CH_3), 1.10 (s , 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 139.9 (C), 135.5 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 117.0 (CH_2), 91.1 (CH), 60.2 (C), 60.1 (C), 45.0 (CH_2), 40.9 (CH_3), 40.7 (CH_3), 39.5 (CH_2), 27.0 (C), 25.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 17.1 (CH_2). MS (ESI): m/z = 330 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS: m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}$: 330.2797, gefunden: 330.12791.

Essigsäure-(*E*)-6-phenyl-6-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-2-enylester (243)

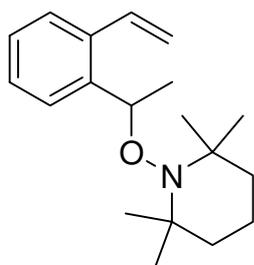


cis-Diacetoxybut-2-en (0.57 g, 3.3 mmol), 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (100 mg, 330 μmol) und *Grubbs* 2-Katalysator (0.014 g, 0.017 mmol) wurden mit CH_2Cl_2 (5 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über 3 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt.

Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:20) lieferten **243** (121 mg, 98 %).

IR (neat): 3062_w, 3002_m, 2969_m, 2934_s, 2873_w, 2362_w, 2337_w, 1742_s, 1454_m, 1376_m, 1362_m, 1232_s, 1133_w, 1024_m, 971_m, 918_w, 878_w, 832_w, 793_w, 762_w, 702_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.23 (m, 5 H, Aryl-H), 5.69 (ddd, *J*₁ = 14.1 Hz, *J*₂ = 4.9 Hz, *J*₃ = 3.8 Hz, 1 H, =CH), 5.52 – 5.43 (m, 1 H, =CH), 3.27 (dd, *J*₁ = 9.3 Hz, *J*₂ = 3.8 Hz, 1 H, CHO), 4.46 (d, *J*₁ = 6.4 Hz, 1 H, CH₂O), 2.20 – 2.15 (m, 1 H, CH₂), 2.04 (s, 3 H, CH₃), 1.91 – 1.78 (m, 3 H, CH₂), 1.49 – 1.00 (m, 15 H, 3 × CH₂, 3 × CH₃), 0.55 (br s, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C), 143.2 (C), 135.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 123.8 (CH), 86.7 (CH), 65.2 (CH₂), 59.9 (C), 59.5 (C), 40.4 (CH₂), 34.9 (CH₂), 34.3 (CH₃), 34.0 (CH₃), 28.0 (CH₂), 21.0 (CH₃), 20.3 (CH₃), 17.1 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 374 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₂₃H₃₅NO₃: 374.2695, gefunden: 374.2690.

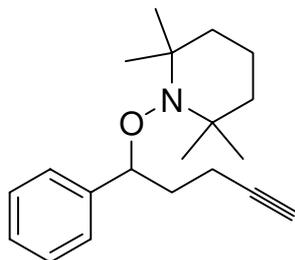
2,2,6,6-Tetramethyl-1-[1-(2-vinylphenyl)ethoxy]piperidin (**244**)



In Analogie zu einer Vorschrift von *Matyjaszewski et al.*^[222] wurden 1-(1-Brommethyl)-2-vinylbenzol (1.09 g, 5.17 mmol), TEMPO (965 mg, 6.18 mmol), Cu⁰-Pulver (347 mg, 5.41 mmol), Cu(OTf)₂ (0.018 g, 0.051 mmol) und (4,4'-Di-*tert*-butyl)-2,2-bipyridin (27 mg, 0.21 mmol) in einem Schraubdeckelgefäß mit Benzol (14 mL) versetzt und für 20 h auf 75 °C erhitzt. Die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und über

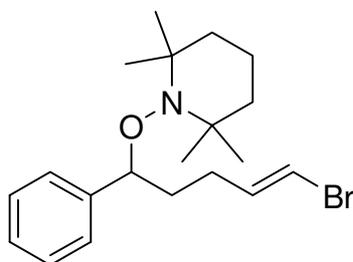
Silicagel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:100) lieferten **244** (1.25 g, 84 %).

IR (neat): 2972_m, 2930_s, 1450_m, 1361_m, 1258_m, 1183_m, 1133_m, 1060_s, 988_m, 933_s, 756_s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 – 7.23 (m, 2 H, Aryl-H), 7.32 – 7.27 (m, 2 H, Aryl-H), 6.95 (dd, *J*₁ = 17.4 Hz, *J*₂ = 11.0 Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.42 (dd, *J*₁ = 17.4 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.10 (dd, *J*₁ = 11.0 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.88 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, CH), 1.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 1.30 – 0.84 (m, 15 H, 3 × CH₂, 3 × CH₃), 0.51 (s, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.5 (C), 140.0 (C), 135.0 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (CH), 115.4 (CH₂), 81.0 (CH), 59.6 (C), 40.3 (CH₂), 34.6 (CH₃), 33.7 (CH₃), 27.2 (CH₃), 23.4 (CH₃), 20.4 (CH₃), 17.2 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 288 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₃₀NO: 288.2327, gefunden: 288.2327.

2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-inyloxy)piperidin (262)

In Analogie zu einer Vorschrift von *Matyjaszewski et al.*^[222] wurden (1-Brompent-4-ynyl)-benzol (500 mg, 2.24 mmol), TEMPO (420 mg, 2.69 mmol), Cu⁰-Pulver (149 mg, 2.95 mmol), Cu(OTf)₂ (0.008 g, 0.022 mmol) und (4,4'-Di-*tert*-butyl)-2,2-bipyridin (24 mg, 0.09 mmol) in einem Schraubdeckelgefäß mit Benzol (3 mL) versetzt und für 20 h auf 75 °C erhitzt. Die Mischung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und über Kieselgel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:150) lieferten **262** (261 mg, 39 %).

IR (neat): 3289_s, 2937_s, 2118_w, 1455_m, 1360_m, 1258_m, 1198_m, 1132_m, 1012_m, 985_m, 937_m, 775_m, 701_s, 642_s, 571_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 – 7.18 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.67 (*dd*, *J*₁ = 9.5 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz, 1 H, HCO), 2.36 – 2.25 (*m*, 1 H, CH₂), 2.03 – 1.86 (*m*, 2 H, CH₂), 1.85 (*s*, 1 H, CH), 1.78 – 1.59 (*m*, 1 H, CH₂), 1.42 – 0.94 (*m*, 15 H, 3 × CH₂, 3 × CH₃), 0.51 (*br s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.5 (C), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 85.9 (CH), 84.0 (C), 68.3 (CH), 59.8 (C), 59.5 (C), 40.4 (CH), 34.5 (CH), 34.4 (CH₃), 34.0 (CH₃), 20.3 (CH₃), 17.1 (CH₂), 14.6 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 300 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₃₀NO: 300.2327, gefunden: 300.2322.

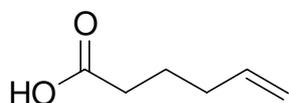
1-((*E*)-5-Brom-1-phenylpent-4-enyloxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (249)

Eine Suspension von Cp₂Zr(H)Cl (189 mg, 0.730 mmol) in THF (5 mL) wurde mit einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-inyloxy)piperidin (**262**) (139 mg, 0.460 mmol) in THF (5 mL) versetzt. Die erhaltene gelbe Lösung wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde *N*-Bromsuccinimid (124 mg, 0.700 mmol) zugefügt und weitere 45 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:200) lieferten **249** (166 mg, 95 %).

IR (neat): 3063_w, 3001_m, 2969_m, 2930_s, 2871_w, 2677_w, 2362_w, 2337_w, 1945_w, 1621_w, 1493_w, 1453_s, 1375_m, 1360_m, 1241_m, 1133_m, 1008_m, 976_m, 935_s, 757_m, 700_s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.24 (*m*, 5 H, Aryl-H), 6.10 (*td*, *J*₁ = 13.9 Hz, *J*₂ = 7.0 Hz, 1 H, CBrH=CH), 5.92 (*d*, *J* = 13.5 Hz, 1 H, CH=CBrH), 4.61 (*dd*, *J*₁ = 9.4 Hz, *J*₂ = 3.8 Hz, 1 H, HCO), 2.17 – 2.11 (*m*, 1 H, CH₂), 1.98 – 1.73 (*m*, 3 H, CH₂), 1.49 – 1.00 (*m*, 15 H, 3 × CH₂, 3 × CH₃), 0.57 (*br s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.8 (C), 137.5 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 104.3 (CH), 86.4 (CH), 59.8 (C), 59.5 (C), 40.3 (CH₂), 34.5 (CH₂), 34.3 (CH₃), 34.0 (CH₃), 28.7 (CH₂), 20.3 (CH₃), 17.1 (CH₂). MS

(ESI): $m/z = 380$ ($[M+H]^+$). HRMS: $m/z = [M+H]^+$ berechnet für $C_{20}H_{31}BrNO$: 380.1589, gefunden: 380.1584.

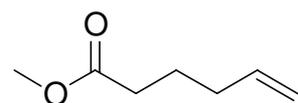
5-Hexensäure



Magnesiumspäne (0.72 g, 30 mmol) wurden mit Et_2O (20 mL) überschichtet und 5-Brompenten (ca. 0.5 mL) bis zum Anspringen der Reaktion zugegeben. Anschließend wurde 5-Brompenten (2.98 g, 0.020 mol) in Et_2O (15 mL) langsam zugetropft, so dass die Reaktionsmischung stetig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei RT gerührt, dann weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. In das Reaktionsgemisch wurde bei RT CO_2 eingeleitet bis die exotherme Reaktion beendet war. Anschließend wurde 30 min bei RT gerührt. Nach der Zugabe von Eis (10 g) wurde der entstandene Niederschlag mit HCl (2 M) gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 52 – 53 °C / 0.7 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung (2.01 g, 70 %).

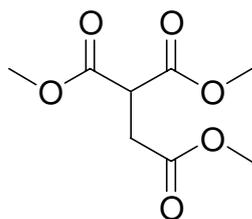
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.78$ (*tdd*, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1 H, $CH_2=CH$), 5.08 – 4.98 (*m*, 2 H, $CH=CH_2$), 2.32 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2CO), 2.15 – 2.08 (*m*, 2 H, $CH_2CH=CH_2$), 1.74 (*p*, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[266]

5-Hexensäuremethylester (252)



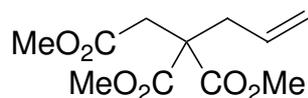
5-Hexensäure (1.00 g, 8.77 mmol) wurde in einer Mischung aus Benzol (25 mL) und Methanol (7 mL) gelöst und bei RT unter gelegentlicher Kühlung mit Trimethylsilyldiazomethan (2 M in Et_2O , 7.3 mL, 15 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 78 – 79 °C / 33 mbar) lieferten **252** (0.92 g, 82 %).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.78$ (*tdd*, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1 H, $CH_2=CH$), 5.05 – 4.95 (*m*, 2 H, $CH=CH_2$), 3.67 (*s*, 3 H, CH_3), 2.32 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2CO), 2.12 – 2.05 (*m*, 2 H, $CH_2CH=CH_2$), 1.73 (*p*, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[267]

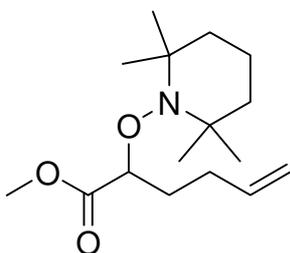
Ethyl-1,1,2-tricarbonsäuretrimethylester

Eine Lösung von Natriummethanolat (5.4 g, 0.10 mol) in Methanol (100 mL) wurde bei 0 °C mit Malonsäuredimethylester (11.5 mL, 100 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde auf RT erwärmen gelassen und Bromessigsäuremethylester (9.5 mL, 0.10 mol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 60 min bei RT gerührt und anschließend weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV wurde der Rückstand in MTBE suspendiert, mit H₂O (2 ×) und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 75 – 77 °C / 0.4 mbar) lieferten die gewünschte Verbindung (13.5 g, 66 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 1 H, CH), 3.76 (*s*, 6 H, CH₃), 3.70 (*s*, 3 H, CH₃), 2.94 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1 H, CH₂). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[268]

3,3-Bismethoxycarbonylhex-5-ensäuremethylester (253)

Ethyl-1,1,2-tricarbonsäuretrimethylester (5.00 g, 24.5 mmol), Allylbromid (2.6 mL, 29 mmol) und Kaliumcarbonat (5.1 g, 37 mmol) wurden in DMSO (20 mL) suspendiert und bei RT 20 h gerührt. Nach der Zugabe von Eis (10 g) und HCl (2 M) wurde die erhaltene Mischung mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg., H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 2:8) lieferten **253** (4.75 g, 79 %). IR (neat): 2956*m*, 1733*s*, 1436*m*, 1360*m*, 1292*m*, 1199*s*, 1075*m*, 1001*m*, 927*m*, 860*m*, 652*m* cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.64 (*tdd*, *J*₁ = 16.0 Hz, *J*₂ = 11.0 Hz, *J*₃ = 7.5 Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.12 – 5.06 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 3.74 (*s*, 6 H, CH₃), 3.66 (*s*, 3 H, CH₃), 2.95 (*s*, 2 H, CH₂), 2.76 – 2.74 (*m*, 2 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C), 170.4 (C), 132.0 (CH), 119.9 (CH₂), 55.4 (C), 52.8 (CH₃), 51.8 (CH₃), 37.8 (CH₂), 37.1 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 267 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₆NaO₆: 267.0845, gefunden: 267.0838.

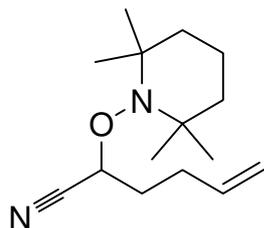
2-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ensäuremethylester (255)

Eine Lösung von DIPA (0.8 mL, 5.6 mmol) in THF (12 mL) wurde bei 0 °C mit *n*-BuLi (1.8 M in Hexan, 3.1 mL, 5.6 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde auf –78 °C abgekühlt und 5-Hexensäuremethylester (**252**) (670 mg, 5.26 mmol) in THF (5 mL) langsam zugefügt. Die Reaktionslösung wurde

weitere 90 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden TEMPO (870 mg, 5.55 mmol) und CuCl_2 (740 mg, 5.55 mmol) zugefügt, und die entstandene Suspension wurde über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. wurde die Mischung mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:50) lieferten **255** (1.03 g, 66 %).

IR (neat): 3079 w , 2933 s , 1743 s , 1642 w , 1453 m , 1375 m , 1262 m , 1241 m , 1169 s , 1133 m , 1043 m , 1020 m , 992 m , 975 w , 912 s , 842 w , 791 m , 760 w , 718 m cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.78$ (*tdd*, $J_1 = 16.7$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.05 – 4.95 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.25 (*dd*, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1 H, HCO), 3.70 (*s*, 3 H, CH_3), 2.07 – 1.92 (*m*, 4 H, CH_2), 1.43 – 1.10 (*m*, 15 H, $3 \times \text{CH}_2$, $3 \times \text{CH}_3$), 1.00 (*br s*, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (C), 137.4 (CH), 115.2 (CH_2), 84.9 (CH), 60.3 (C), 59.4 (C), 51.3 (CH_3), 40.3 (CH_2), 40.2 (CH_2), 31.2 (CH_3), 28.7 (CH_2), 27.0 (CH_2), 20.2 (CH_3), 20.1 (CH_3), 17.1 (CH_2). MS (ESI): $m/z = 284$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 284.2226, gefunden: 284.2220.

2-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)-hex-5-ennitril (254)

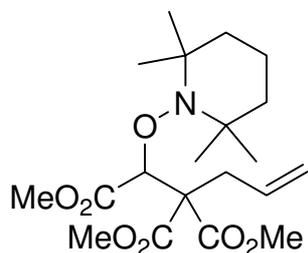


Eine Lösung von DIPA (0.8 mL, 5.6 mmol) in THF (12 mL) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-BuLi (2.0 M in Hexan, 2.8 mL, 5.6 mmol) versetzt und 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Mischung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 5-Hexennitril (500 mg, 5.26 mmol) in THF (5 mL) langsam zugefügt.

Die Reaktionslösung wurde weitere 90 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden TEMPO (870 mg, 5.55 mmol) und CuCl_2 (740 mg, 5.55 mmol) zugefügt, und die entstandene Suspension wurde über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. wurde die Mischung mehrmals mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:50) lieferten **254** (0.83 g, 63 %).

IR (neat): 3080 w , 2934 s , 2362 w , 2309 w , 1643 m , 1466 s , 1378 s , 1260 m , 1184 m , 1133 s , 1045 s , 991 s , 914 s cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (*tdd*, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.14 – 5.03 (*m*, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.63 (*dd*, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, 1 H, HCO), 2.41 – 2.22 (*m*, 2 H, CH_2), 2.00 – 1.92 (*m*, 2 H, CH_2), 1.53 – 1.46 (*m*, 6 H, CH_2), 1.33 (*s*, 3 H, CH_3), 1.16 (*s*, 3 H, CH_3), 1.11 (*s*, 3 H, CH_3), 1.08 (*s*, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.3$ (CH), 119.5 (C), 116.2 (CH_2), 73.5 (CH), 60.9 (C), 59.8 (C), 39.9 (CH_2), 39.8 (CH_2), 34.0 (CH_3), 33.7 (CH_3), 32.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 20.4 (CH_3), 20.3 (CH_3), 17.0 (CH_2). MS (ESI): $m/z = 273$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS: $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}$: 273.1943, gefunden: 273.1937.

3,3-Bismethoxycarbonyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ensäuremethylester (**256**)

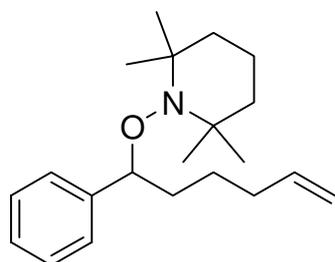


Eine Lösung von DIPA (0.8 mL, 5.6 mmol) in THF (12 mL) wurde bei 0 °C mit *n*-BuLi (2.0 M in Hexan, 2.8 mL, 5.6 mmol) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde auf –78 °C abgekühlt und 3,3-Bismethoxycarbonylhex-5-ensäuremethylester (**253**) (1.28 g, 5.26 mmol) in THF (5 mL) langsam zugefügt. Die Reaktionslösung wurde weitere 90 min bei –78 °C gerührt.

Anschließend wurden TEMPO (870 mg, 5.55 mmol) und CuCl₂ (740 mg, 5.55 mmol) zugefügt, und die entstandene Suspension wurde über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. wurde die Mischung mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:20) lieferten **256** (1.24 g, 59 %).

IR (neat): 2932_m, 1726_s, 1434_m, 1352_m, 1274_s, 1200_s, 1173_s, 1083_m, 1050_m, 982_m, 913_m, 866_m, 784_m, 710_m, 550_m, 604_m, 570_w cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (dddd, *J*₁ = 14.4 Hz, *J*₂ = 10.0 Hz, *J*₃ = 7.9 Hz, *J*₄ = 6.5 Hz, 1 H, CH₂=CH), 5.11 – 5.01 (*m*, 3 H, CHO, CH=CH₂), 3.76 (*s*, 3 H, CH₃), 3.70 (*s*, 3 H, CH₃), 3.66 (*s*, 3 H, CH₃), 2.96 – 2.87 (*m*, 2 H, CH₂), 1.59 – 1.05 (*m*, 15 H, 3 × CH₂, 3 × CH₃), 1.00 (*br s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.7 (C), 169.4 (C), 169.2 (C), 133.7 (CH), 118.3 (CH₂), 82.2 (CH), 61.5 (C), 61.2 (C), 60.1 (C), 52.4 (CH₃), 52.3 (CH₃), 51.6 (CH₃), 41.0 (CH₂), 40.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 33.8 (CH₃), 33.2 (CH₃), 20.2 (CH₃), 16.9 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 422 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₃₃NNaO₇: 422.2155, gefunden: 422.2149.

2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylhex-5-enyloxy)piperidin (**189**)



In Analogie zu einer Vorschrift von *Matyjaszewski et al.*^[222] wurden (1-Bromhex-5-enyl)benzol (1.85 g, 7.73 mmol), TEMPO (1.54 g, 9.28 mmol), Cu⁰-Pulver (520 mg, 8.12 mmol), Cu(OTf)₂ (0.028 g, 0.077 mmol) und (4,4'-Di-*tert*-butyl)-2,2-bipyridin (0.041 g, 0.309 mmol) in einem Schraubdeckelgefäß mit Benzol (20 mL) versetzt und für 20 h auf 75 °C erhitzt. Die Mischung

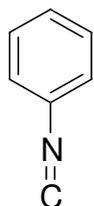
wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und über Silicagel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Reinigung mittels FC (MTBE/P, 1:100) lieferten **189** (1.99 g, 82 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.20 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.76 – 5.67 (*m*, 1 H, CH₂=CH), 4.95 – 4.87 (*m*, 2 H, CH=CH₂), 4.57 (*dd*, *J*₁ = 9.8 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1 H, HCO), 2.12 – 1.90 (*m*, 3 H, CH₂), 1.85 – 1.75 (*m*, 1 H, CH₂), 1.60 – 1.06 (*m*, 14 H, 4 × CH₂, 2 ×

CH₃), 0.99 (*br s*, 3 H, CH₃), 0.53 (*br s*, 3 H, CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[104]

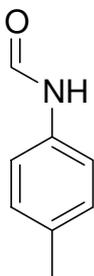
10.4.2 Darstellung der Isonitrile

Phenylisonitril (202)



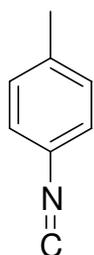
Formanilid (6.05 g, 50.0 mmol) und DIPA (19 mL, 0.14 mol) wurden in CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und bei 0 °C mit POCl₃ (5.0 mL, 55 mmol) versetzt. Es wurde 90 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf RT aufwärmen gelassen. Eine Lösung von Natriumcarbonat (10 g) in H₂O (50 mL) wurde bei RT langsam zugetropft, so dass die Temperatur zwischen 25 und 35 °C gehalten wurde. Die Mischung wurde für weitere 90 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O und CH₂Cl₂ wurde die organische Phase abgetrennt, mit H₂O (3 × 25 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 60 °C / 19 mbar) lieferten **202** (3.64 g, 71 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[223]

N-(4-Toluy)formamid



4-Toluidin (6.31 g, 0.058 mol) und 4-Toluolsulfonsäure (kat. Mengen) wurden in Ameisensäuremethylester (10 mL, 0.16 mol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 4 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von EtOAc wurde die Mischung mehrmals mit HCl (2 M) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Umkristallisation aus MTBE (Smp. 54 °C) lieferten die gewünschte Verbindung (4.98 g, 56 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[269]

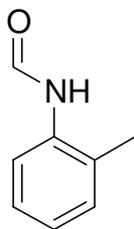
4-Toluyisonitril (233)



N-(4-Toluy)formamid (1.35 g, 10.0 mmol) und DIPA (3.8 mL, 27 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit POCl₃ (1.0 mL, 11 mmol) versetzt. Es wurde 90 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf RT aufwärmen gelassen. Eine Lösung von Natriumcarbonat (2 g) in H₂O (10 mL) wurde bei RT langsam zugetropft, so dass die Temperatur zwischen 25 und 35 °C gehalten wurde. Die Mischung wurde für weitere 90 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O und CH₂Cl₂ wurde die organische Phase abgetrennt, mit H₂O (3 × 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp.

62 – 64 °C / 8 mbar) lieferten **233** (0.81 g, 69 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[270]

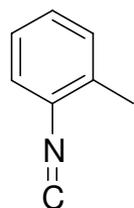
***N*-(2-Toluy)formamid**



2-Toluidin (6.31 g, 0.058 mol) und 4-Toluolsulfonsäure (kat. Mengen) wurden in Ameisensäuremethylester (10 mL, 0.16 mol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 4 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von EtOAc wurde die Mischung mehrmals mit HCl (2 M) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Entfernung des Lösungsmittels am RV und Umkristallisation aus MTBE (Smp. 59 – 60 °C) lieferten die gewünschte Verbindung (3.42 g, 39 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[271]

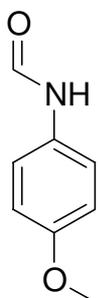
2-Toluyisonitril (234)



N-(2-Toluy)formamid (1.35 g, 10.0 mmol) und DIPA (3.8 mL, 27 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit POCl₃ (1.0 mL, 11 mmol) versetzt. Es wurde 90 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf RT aufwärmen gelassen. Eine Lösung von Natriumcarbonat (2 g) in H₂O (10 mL) wurde bei RT langsam zugetropft, so dass die Temperatur zwischen 25 und 35 °C gehalten

wurde. Die Mischung wurde für weitere 90 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O und CH₂Cl₂ wurde die organische Phase abgetrennt, mit H₂O (3 × 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 62 – 63 °C / 12 mbar) lieferten **234** (0.61 g, 52 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[272]

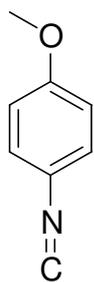
***N*-(4-Methoxyphenyl)formamid**



Anisidin (7.31 g, 0.058 mol) und 4-Toluolsulfonsäure (kat. Mengen) wurden in Ameisensäuremethylester (10 mL, 0.16 mol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 4 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von EtOAc wurde die Mischung mehrmals mit HCl (2 M) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Umkristallisation aus MTBE (Smp. 79 – 80 °C) lieferten die gewünschte Verbindung (6.93 g, 79 %). Die physikalischen Daten stimmen mit

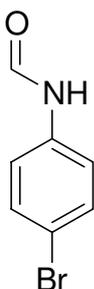
den Literaturwerten überein.^[273]

4-Methoxyphenylisonitril (**235**)



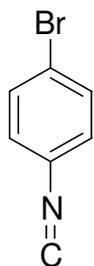
N-(4-Methoxyphenyl)formamid (1.51 g, 10.0 mmol) und DIPA (3.8 mL, 27 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit POCl₃ (1.0 mL, 11 mmol) versetzt. Es wurde 90 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf RT aufwärmen gelassen. Eine Lösung von Natriumcarbonat (2 g) in H₂O (10 mL) wurde bei RT langsam zugetropft, so dass die Temperatur zwischen 25 und 35 °C gehalten wurde. Die Mischung wurde für weitere 90 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O und CH₂Cl₂ wurde die organische Phase abgetrennt, mit H₂O (3 × 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Vakuumdestillation (Sdp. 80 – 82 °C / 1.5 mbar) lieferten **235** (0.85 g, 64 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[223]

N-(4-Bromphenyl)formamid



4-Bromanilin (10.0 g, 0.058 mol) und 4-Toluolsulfonsäure (kat. Mengen) wurden in Ameisensäuremethylester (10 mL, 0.16 mol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 4 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von EtOAc wurde die Mischung mehrmals mit HCl (2 M) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Umkristallisation aus MTBE (Smp. 116 – 117 °C) lieferten die gewünschte Verbindung (6.51 g, 57 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[274]

4-Bromphenylisonitril (**236**)



N-(4-Bromphenyl)formamid (2.00 g, 10.0 mmol) und DIPA (3.8 mL, 27 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit POCl₃ (1.0 mL, 11 mmol) versetzt. Es wurde 90 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf RT aufwärmen gelassen. Eine Lösung von Natriumcarbonat (2 g) in H₂O (10 mL) wurde bei RT langsam zugetropft, so dass die Temperatur zwischen 25 und 35 °C gehalten wurde. Die Mischung wurde für weitere 90 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O und CH₂Cl₂ wurde die organische Phase abgetrennt, mit H₂O (3 × 10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am RV und Umkristallisation aus Hexan (Smp. 98 °C) lieferten **236** (0.93 g, 51 %). Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[275]

10.4.3 PRE-vermittelte Chinolinsynthese

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Chinoline 231, 237–240, 245, 246, 248 unter konventionellem Erhitzen (AAV 4)

In einem Schraubdeckelgefäß wurden unter Argonatmosphäre das Alkoxyamin (1 Äquiv.), das Isonitril (5 Äquiv.) und CSA (0.1 Äquiv.) in DMF (0.1 M) gelöst und 3 d bei 140 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit HCl (2 M) (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden abgetrennt, mit NaOH (2 M) neutralisiert und mit Et₂O (5 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P) das gewünschte Chinolin.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Chinoline 231, 237–240, 245, 246 unter Mikrowellenbestrahlung (AAV 5)

In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argonatmosphäre das Alkoxyamin (1 Äquiv.) und das Isonitril (5 Äquiv.) in DMF (0.1 M) gelöst und 30 min unter Mikrowellenbestrahlung auf 180 °C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit HCl (2 M) (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden abgetrennt, mit NaOH (2 M) neutralisiert und mit Et₂O (5 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am RV lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P) das gewünschte Chinolin.

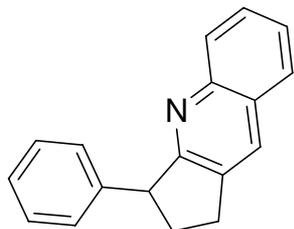
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Chinoline 247, 257–259 unter konventionellem Erhitzen (AAV 6)

In einem Schraubdeckelgefäß wurden unter Argonatmosphäre das Alkoxyamin (1 Äquiv.), das Isonitril (5 Äquiv.) und CSA (0.1 Äquiv.) in DMF (0.1 M) gelöst und 3 d bei 140 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P) das gewünschte Chinolin.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Chinoline 247, 257–259 unter Mikrowellenbestrahlung (AAV 7)

In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argonatmosphäre das Alkoxyamin (1 Äquiv.) und das Isonitril (5 Äquiv.) in DMF (0.1 M) gelöst und 30 min unter Mikrowellenbestrahlung auf 180 °C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels lieferte Reinigung mittels FC (MTBE/P) das gewünschte Chinolin.

3-Phenyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolin (**231**)



a) durch Umsetzung des olefinischen Alkoxyamins **226**

Gemäß **AAV 4** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **231** (34 mg, 56 %).

Gemäß **AAV 5** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **231** (31 mg, 51 %).

b) durch Umsetzung von Vinylbromid **249**

Gemäß **AAV 4** mit 1-((*E*)-5-Brom-1-phenylpent-4-enyloxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**249**) (95 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **231** (35 mg, 57 %).

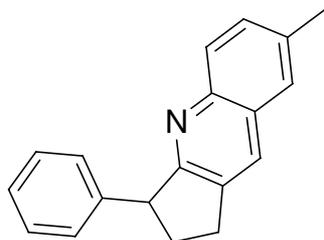
Gemäß **AAV 5** mit 1-((*E*)-5-Brom-1-phenylpent-4-enyloxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**249**) (95 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **231** (39 mg, 63 %).

c) durch Umsetzung des alkinsubstituierten Alkoxyamins **262**

Gemäß **AAV 4** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-inyloxy)piperidin (**262**) (75 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **231** (23 mg, 37 %).

Gemäß **AAV 5** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-inyloxy)piperidin (**262**) (75 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **231** (20 mg, 32 %).

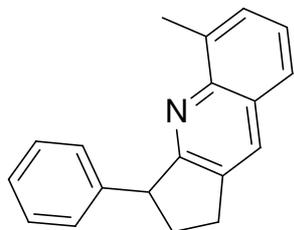
IR (neat): 3002 m , 2995 m , 2958 m , 1948 w , 1812 w , 1600 m , 1494 s , 1453 m , 1404 s , 1261 m , 1197 m , 1074 m , 1036 m , 953 m , 904 s , 753 s , 694 s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.99 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.77 (*d*, *J* = 9.3 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.63 – 7.58 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.50 – 7.45 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.34 – 7.21 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.60 – 4.54 (*m*, 1 H, CH), 3.29 – 3.05 (*m*, 2 H, CH₂), 2.79 – 2.68 (*m*, 1 H, CH₂), 2.31 – 2.19 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.8 (C), 143.6 (C), 135.9 (C), 130.8 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (C), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 51.8 (CH), 34.6 (CH₂), 29.0 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 246 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₆N: 246.1283, gefunden: 246.1281.

7-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]chinolin (237)

Gemäß **AAV 4** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 4-Toluyllisonitril (**233**) (147 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:9) lieferte **237** (36 mg, 56 %).

Gemäß **AAV 5** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 4-Toluyllisonitril (**233**) (147 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:9) lieferte **237** (33 mg, 51 %).

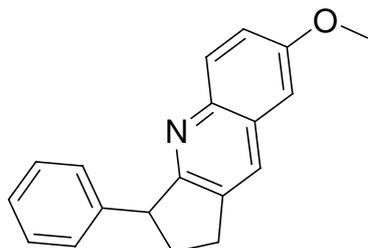
IR (neat): 3028_w, 2924_s, 2868_m, 2103_w, 1938_w, 1734_w, 1654_m, 1600_m, 1496_s, 1448_m, 1398_m, 1276_m, 1201_m, 1136_m, 1091_w, 1035_m, 962_w, 917_s, 821_s, 743_s, 694_s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (*d*, *J* = 9.3 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.82 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.45 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.37 – 7.34 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.25 – 7.11 (*m*, 5 H, Aryl-H), 4.49 – 4.43 (*m*, 1 H, CH), 3.18 – 2.95 (*m*, 2 H, CH₂), 2.70 – 2.58 (*m*, 1 H, CH₂), 2.44 (*s*, 3 H, CH₃), 2.20 – 2.08 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (C), 146.5 (C), 143.8 (C), 135.8 (C), 135.5 (C), 130.1 (CH), 130.1 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (C), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 51.7 (CH), 34.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 21.5 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 260 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₁₈N: 260.1439, gefunden: 260.1434.

5-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]chinolin (238)

Gemäß **AAV 4** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 2-Toluyllisonitril (**234**) (147 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:50) lieferte **238** (31 mg, 48 %).

Gemäß **AAV 5** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 2-Toluyllisonitril (**234**) (147 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:50) lieferte **238** (34 mg, 52 %).

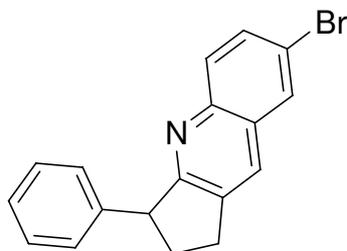
IR (neat): 3056_m, 3028_m, 2924_s, 2852_m, 2362_w, 2337_w, 1736_w, 1602_m, 1492_s, 1450_m, 1405_m, 1377_w, 1349_m, 1306_m, 1261_m, 1206_m, 1156_m, 1115_w, 1075_m, 1032_m, 888_m, 763_s, 698_s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.61 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.46 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.38 – 7.23 (*m*, 6 H, Aryl-H), 4.58 (*dd*, *J*₁ = *J*₂ = 7.8 Hz, 1 H, CH), 3.26 – 3.04 (*m*, 2 H, CH₂), 2.78 – 2.66 (*m*, 1 H, CH₂), 2.73 (*s*, 3 H, CH₃), 2.66 – 2.22 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.2 (C), 147.0 (C), 143.6 (C), 137.1 (C), 135.3 (C), 130.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (C), 126.2 (CH), 125.4 (CH), 125.4 (CH), 51.4 (CH), 33.9 (CH₂), 28.9 (CH₂), 18.0 (CH₃). MS (ESI): *m/z* = 260 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₁₈N: 260.1439, gefunden: 260.1434.

7-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[*b*]chinolin (239)

Gemäß **AAV 4** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 4-Methoxyphenylisonitril (**235**) (166 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:9) lieferte **239** (38 mg, 55 %).

Gemäß **AAV 5** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 4-Methoxyphenylisonitril (**235**) (166 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:9) lieferte **239** (34 mg, 49 %).

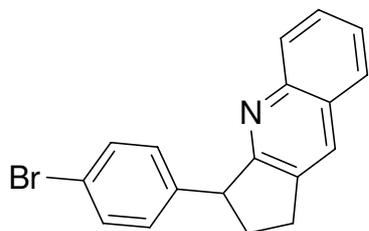
IR (neat): 3026*w*, 2940*m*, 2842*w*, 1802*w*, 1620*s*, 1497*s*, 1453*m*, 1365*m*, 1299*m*, 1223*s*, 1155*m*, 1123*m*, 1086*w*, 1029*s*, 953*w*, 902*m*, 829*s*, 760*m*, 699*s* cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.93 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.36 – 7.24 (*m*, 6 H, Aryl-H), 7.10 (*d*, 1 H, *J* = 2.1 Hz, Aryl-H), 4.60 – 4.56 (*m*, 1 H, CH), 3.96 (*s*, 3 H, CH₃), 3.28 – 3.20 (*m*, 1 H, CH₂), 3.16 – 3.08 (*m*, 1 H, CH₂), 2.80 – 2.71 (*m*, 1 H, CH₂), 2.31 – 2.22 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (C), 157.4 (C), 143.9 (C), 143.8 (C), 136.2 (C), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (C), 128.1 (CH), 126.3 (CH), 120.6 (CH), 105.5 (CH), 55.5 (CH₃), 51.5 (CH), 34.5 (CH₂), 29.0 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 276 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₁₈NO: 276.1388, gefunden: 276.1383.

7-Brom-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[*b*]chinolin (240)

Gemäß **AAV 4** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 4-Bromphenylisonitril (**236**) (228 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **240** (35 mg, 43 %).

Gemäß **AAV 5** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylpent-4-enyloxy)piperidin (**226**) (76 mg, 0.25 mmol), 4-Bromphenylisonitril (**236**) (228 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **240** (37 mg, 46 %).

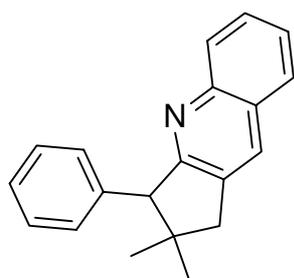
IR (neat): 3060*w*, 3028*w*, 2933*m*, 2850*w*, 2362*w*, 2260*w*, 1600*s*, 1484*s*, 1451*m*, 1390*m*, 1349*m*, 1292*m*, 1190*m*, 1190*m*, 1061*m*, 910*s*, 826*s*, 756*m*, 733*m*, 698*s* cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 – 7.87 (*m*, 3 H, Aryl-H), 7.67 – 7.63 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.34 – 7.29 (*m*, 3 H, Aryl-H), 7.23 – 7.19 (*m*, 2 H, Aryl-H), 4.52 (*dd*, *J*₁ = *J*₂ = 7.9 Hz, 1 H, CH), 3.22 – 3.05 (*m*, 2 H, CH₂), 2.79 – 2.67 (*m*, 1 H, CH₂), 2.30 – 2.18 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.2 (C), 136.9 (C), 131.7 (CH), 130.9 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.4 (C), 128.1 (CH), 126.8 (C), 126.6 (CH), 119.5 (C), 51.8 (CH), 34.4 (CH₂), 29.0 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 324 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₅BrN: 324.0388, gefunden: 324.0382.

3-(4-Bromophenyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[*b*]chinolin (245)

Gemäß **AAV 4** mit 1-[1-(4-Bromphenyl)pent-4-enyloxy]-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**241**) (95 mg, 0.25 mmol), Phenylisonitril (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 2:8) lieferte **245** (42 mg, 52 %).

Gemäß **AAV 5** mit 1-[1-(4-Bromphenyl)pent-4-enyloxy]-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**241**) (95 mg, 0.25 mmol), Phenylisonitril (**202**) (129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 2:8) lieferte **245** (43 mg, 53 %).

IR (neat): 3077 m , 2977 m , 2930 m , 2850 m , 2362 w , 2337 w , 1833 w , 1793 w , 1729 w , 1640 m , 1531 w , 1432 m , 1373 w , 1231 m , 1164 m , 1040 w , 994 m , 956 w , 916 s , 854 m , 831 m , 701 s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1 H, Aryl-H), 8.03 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.79 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.66 – 7.61 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.53 – 7.48 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.43 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 2 H, Aryl-H), 7.12 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 2 H, Aryl-H), 4.55 (*dd*, *J*₁ = *J*₂ = 7.9 Hz, 1 H, CH), 3.22 – 3.06 (*m*, 2 H, CH₂), 2.79 – 2.68 (*m*, 1 H, CH₂), 2.26 – 2.16 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.7 (C), 142.6 (C), 135.7 (C), 134.3 (C), 131.6 (CH), 130.9 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (C), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 120.3 (C), 51.3 (CH), 34.5 (CH₂), 28.9 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 324 ([M+H]⁺). HRMS: *m/z* = [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₅BrN: 324.0388, gefunden: 324.0382.

2,2-Dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[*b*]chinolin (246)

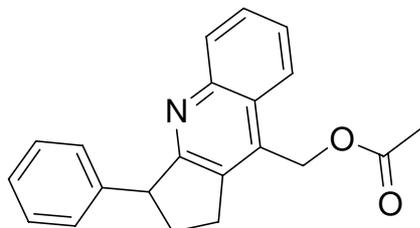
Gemäß **AAV 4** mit 1-(2,2-Dimethyl-1-phenylpent-4-enyloxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**242**) (82 mg, 0.25 mmol), Phenylisonitril (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:12) lieferte **246** (40 mg, 59 %).

Gemäß **AAV 5** mit 1-(2,2-Dimethyl-1-phenylpent-4-enyloxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**242**) (82 mg, 0.25 mmol), Phenylisonitril (**202**) (129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:12) lieferte **246** (42 mg, 61 %).

IR (neat): 3058 w , 3028 w , 2953 s , 2932 m , 2869 w , 2362 w , 2337 w , 1945 w , 1601 m , 1509 s , 1407 m , 1366 m , 1315 m , 1250 m , 1180 m , 1154 w , 1132 w , 1079 w , 1012 m , 987 m , 956 m , 910 m , 861 m , 752 s , 733 s , 700 s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.99 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.79 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.62 – 7.59 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.52 – 7.44 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.36 – 7.28 (*m*, 3 H, Aryl-H), 7.13 – 7.02 (*m*, 2 H, Aryl-H), 4.22 (*s*, 1 H, CH), 3.02 (*d*, *J* = 15.9 Hz, 1 H, CH₂), 2.92 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH₂), 1.30 (*s*, 1 H, CH₃), 0.75 (*s*, 1 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C), 139.0 (C), 135.6 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (C), 127.3 (C), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 123.9

(CH), 119.1 (CH), 115.9 (CH), 61.0 (CH), 44.1 (CH₂), 43.8 (C), 29.0 (CH₃), 24.5 (CH₃). MS (ESI): $m/z = 274$ ([M+H]⁺). HRMS: $m/z = [M+H]^+$ berechnet für C₂₀H₂₀N: 274.1596, gefunden: 274.1590.

Essigsäure-3-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolin-9-ylmethylester (**247**)

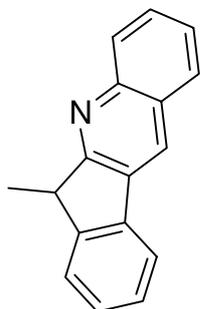


Gemäß **AAV 6** mit Essigsäure-(*E*)-6-phenyl-6-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-2-enylester (**243**) (93 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:9) lieferte **247** (33 mg, 42 %).

Gemäß **AAV 7** mit Essigsäure-(*E*)-6-phenyl-6-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-2-enylester (**243**) (93 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:9) lieferte **247** (36 mg, 45 %).

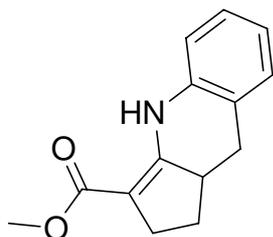
IR (neat): 3062_w, 2931_m, 2250_w, 1738_s, 1650_m, 1600_m, 1506_m, 1447_m, 1376_m, 1222_s, 1026_s, 968_m, 911_m, 760_s, 700_s cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 – 7.94 (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.57 – 7.43 (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.25 – 7.12 (*m*, 5 H, Aryl-H), 5.49 (*s*, 2 H, CH₂O), 4.49 (*dd*, *J*₁ = *J*₂ = 7.8 Hz, 1 H, CH), 3.27 (*ddd*, *J*₁ = 16.8 Hz, *J*₂ = 8.6 Hz, *J*₃ = 5.5 Hz, 1 H, CH₂), 3.17 – 3.02 (*m*, 1 H, CH₂), 2.72 – 2.54 (*m*, 1 H, CH₂), 2.23 – 2.12 (*m*, 1 H, CH₂), 2.02 (*s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.5 (C), 143.4 (C), 135.9 (C), 134.7 (C), 129.9 (C), 128.5 (CH), 128.4 (C), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (C), 123.3 (CH), 60.3 (CH₂), 52.0 (CH), 34.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 20.9 (CH₃). MS (ESI): $m/z = 318$ ([M+H]⁺). HRMS: $m/z = [M+H]^+$ berechnet für C₂₁H₂₀NO₂: 318.1494, gefunden: 318.1487.

6-Methyl-6*H*-indeno[2,1-*b*]chinolin (**248**)



Gemäß **AAV 4** mit 2,2,6,6-Tetramethyl-1-[1-(2-vinylphenyl)ethoxy]-piperidin (**244**) (72 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). Trotz Einsatz unterschiedlicher Reinigungsmethoden konnte **248** nicht isoliert werden. Eine ungefähre Bestimmung der Ausbeute erfolgte durch ¹H-NMR-Spektroskopie (~ 30 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (*s*, 1 H, Aryl-H), 7.99 – 7.92 (*m*, 2 H, Aryl-H), 7.65 – 7.45 (*m*, 3 H, Aryl-H), 7.32 – 7.28 (*m*, 3 H, Aryl-H), 5.43 (*q*, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH), 1.78 (*d*, *J* = 16.8 Hz, 3 H, CH₃). MS (ESI): $m/z = 232$ ([M+H]⁺). HRMS: $m/z = [M+H]^+$ berechnet für C₁₇H₁₃N: 232.1126, gefunden: 232.1119.

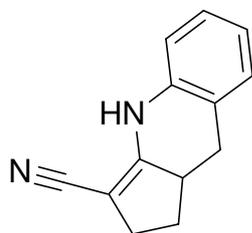
2,4,9,9a-Tetrahydro-1H-cyclopenta[b]chinolin-3-carbonsäuremethylester (258)

Gemäß **AAV 6** mit 2-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ensäuremethylester (**255**) (71 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **258** (31 mg, 54 %).

Gemäß **AAV 7** mit 2-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ensäuremethylester (**255**) (71 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**)

(129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **258** (36 mg, 45 %).

IR (neat): 3350m, 2948m, 2852m, 2360w, 1737w, 1670s, 1623s, 1582s, 1493m, 1478w, 1443m, 1409w, 1322m, 1261s, 1189m, 1115m, 1087w, 1037m, 995w, 905w, 753m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.83 (*br s*, 1 H, NH), 7.15 – 7.10 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.06 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Aryl-H), 6.89 – 6.84 (*m*, 1 H, Aryl-H), 6.76 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1 H, aryl-H), 3.75 (*s*, 3 H, CH₃), 3.03 – 2.96 (*m*, 2 H, CH₂), 2.67 – 2.48 (*m*, 3 H, CH, CH₂), 2.32 – 2.23 (*m*, 1 H, CH₂), 1.62 – 1.49 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.2 (C), 157.4 (C), 137.7 (C), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 123.2 (C), 121.4 (CH), 115.2 (CH), 95.2 (C), 50.5 (CH₃), 41.3 (CH), 32.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 28.1 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 252 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₁₅NNaO₂: 252.1000, gefunden: 252.0995.

2,4,9,9a-Tetrahydro-1H-cyclopenta[b]chinolin-3-carbonitril (257)

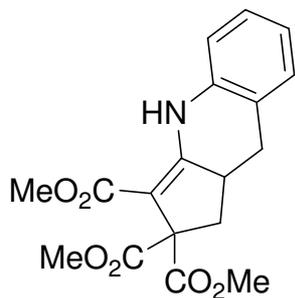
Gemäß **AAV 6** mit 2-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ennitril (**254**) (63 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **257** (23 mg, 47 %).

Gemäß **AAV 7** mit 2-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ennitril (**254**) (63 mg, 0.25 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25

mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 1:10) lieferte **257** (25 mg, 50 %).

IR (neat): 3293m, 3251m, 3231m, 3112w, 3060w, 2928m, 2855m, 2362w, 2337w, 2185s, 1737w, 1646s, 1610w, 1586s, 1468m, 1439m, 1402m, 1334w, 1300w, 1244m, 1183m, 745m, 732m cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 – 7.07 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.06 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.03 (*br s*, 1 H, NH), 6.91 – 6.87 (*m*, 1 H, Aryl-H), 6.73 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Aryl-H), 3.03 – 2.97 (*m*, 2 H, CH₂), 2.63 – 2.48 (*m*, 3 H, CH, CH₂), 2.35 – 2.30 (*m*, 1 H, CH₂), 1.68 – 1.60 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.3 (C), 134.8 (C), 129.0 (CH), 127.8 (C), 122.8 (CH), 122.7 (C), 121.8 (CH), 114.7 (CH), 99.6 (C), 41.1 (CH), 32.9 (CH₂), 30.8 (CH₂), 30.0 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 219 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₂N₂Na: 219.0898, gefunden: 219.0893.

1,4,9,9a-Tetrahydro-1H-cyclopenta[*b*]chinolin-2,2,3-tricarbonsäuretrimethylester (**259**)

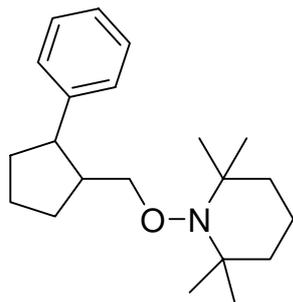


Gemäß **AAV 6** mit 3,3-Bismethoxycarbonyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ensäuremethylester (**256**) (100 mg, 0.250 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol), CSA (0.006 g, 0.025 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 2:8) lieferte **259** (44 mg, 51 %).

Gemäß **AAV 7** mit 3,3-Bismethoxycarbonyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)hex-5-ensäuremethylester (**256**) (100 mg, 0.250 mmol), Phenylisocyanid (**202**) (129 mg, 1.25 mmol) und DMF (2.5 mL). FC (MTBE/P, 2:8) lieferte **259** (47 mg, 55 %).

IR (neat): 3338_s, 2951_m, 2255_w, 1727_s, 1669_m, 1616_s, 1582_s, 1494_m, 1441_m, 1245_s, 1197_m, 1151_s, 1079_m, 1038_m, 912_m, 866_w, 795_m, 730_m, 638_m, 597_m cm⁻¹. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.09 (*br s*, 1 H, NH), 7.18 – 7.12 (*m*, 1 H, Aryl-H), 7.08 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Aryl-H), 6.94 – 6.89 (*m*, 1 H, Aryl-H), 6.81 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Aryl-H), 3.78 (*s*, 3 H, CH₃), 3.76 (*s*, 3 H, CH₃), 3.73 (*s*, 3 H, CH₃), 3.10 – 2.96 (*m*, 3 H, CH, CH₂), 2.64 – 2.55 (*m*, 1 H, CH₂), 2.13 – 2.04 (*m*, 1 H, CH₂). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (C), 171.7 (C), 167.0 (C), 159.1 (C), 136.7 (C), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 123.0 (C), 122.4 (CH), 115.7 (CH), 96.2 (C), 62.6 (C), 52.7 (CH₃), 51.0 (CH₃), 41.3 (CH₂), 38.8 (CH), 31.8 (CH₂). MS (ESI): *m/z* = 368 ([M+Na]⁺). HRMS: *m/z* = [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₁₉NNaO₆: 368.1110, gefunden: 368.1105.

2,2,6,6-Tetramethyl-1-(2-phenylcyclopentylmethoxy)piperidin (**193**)



2,2,6,6-Tetramethyl-1-(1-phenylhex-5-enyloxy)piperidin (**189**) (79 mg, 0.25 mmol) und Phenylisocyanid (**202**) (258 mg, 2.50 mmol) wurden in DMF (2.5 mL) gelöst und 24 h auf 140 °C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am HV wurde der Rückstand in Et₂O gelöst und mit HCl (1 M) (2 × 20 mL) gewaschen. FC (MTBE/P, 1:100) lieferte *trans*-**193** und *cis*-**193** (33 mg, 41 %) [dr (*trans/cis*) = 2.4:1].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): *trans*-Isomer: δ = 7.31 – 7.11 (*m*, 5 H, Aryl-H), 3.72 – 3.63 (*m*, 2 H, CH₂O), 2.78 – 2.72 (*m*, 1 H, CH), 2.55 – 0.99 (*m*, 25 H, CH, 6 × CH₂, 4 × CH₃). *cis*-Isomer: δ = 7.31 – 7.11 (*m*, 5 H, Aryl-H), 3.38 – 3.29 (*m*, 2 H, CH₂O), 3.27 – 3.21 (*m*, 1 H, CH), 2.55 – 0.99 (*m*, 22 H, CH, 6 × CH₂, 3 × CH₃), 0.85 (*br s*, 3 H, CH₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[103]

11 Literaturverzeichnis

- [1] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
- [2] W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1992**.
- [3] B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon-Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**.
- [4] J. E. Leffler, *An Introduction to Free Radicals*, Wiley-Interscience, New York, **1993**.
- [5] D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [6] T. Linker, M. Schmittel, *Radikale und Radikationen in der Organischen Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [7] P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [8] D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417.
- [9] D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 489.
- [10] D. P. Curran, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 715.
- [11] D. P. Curran, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 779.
- [12] D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1448.
- [13] D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3943.
- [14] L. Stella, in *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 407.
- [15] A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17543.
- [16] J. L. Esker, M. Newcomb, in *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 58* (Ed.: A. R. Katritzky), Academic Press, San Diego, CA, **1993**, 1.
- [17] L. Stella, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 368.
- [18] G. Majetich, K. Wheless, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7095.
- [19] R. S. Neale, *Synthesis* **1971**, 1.
- [20] S. Z. Zard, *Synlett* **1996**, 1148.
- [21] O. M. Musa, J. H. Horner, H. E. Shahin, M. Newcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7739.
- [22] C. Chatgililoglu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7739.
- [23] J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5399.
- [24] M. Newcomb, O. M. Musa, M. F. N., J. H. Horner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4569.
- [25] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 41, 3925.
- [26] F. J. Hartung, F. J. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6706.

- [27] J. H. Horner, F. N. Martinez, O. M. Musa, M. Newcomb, H. E. Shahin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11124.
- [28] R. Sutcliffe, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6071.
- [29] M. Newcomb, J. L. Esker, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1035.
- [30] J. H. Horner, O. M. Musa, A. Bouvier, M. Newcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7738.
- [31] B. Daoust, J. Lessard, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3495.
- [32] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725.
- [33] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 558.
- [34] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 109.
- [35] K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427.
- [36] S. Wawzonek, P. J. Thelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2188.
- [37] E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1657.
- [38] R. S. Neale, N. L. Marcus, R. G. Schepers, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3051.
- [39] M. E. Kuehne, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1287.
- [40] P. Mackiewicz, R. Furstoss, B. Waegell, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746.
- [41] J. Lessard, R. Cote, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3750.
- [42] I. A. Schulte-Wülwer, J. Helaja, R. Göttlich, *Synthesis* **2003**, *12*, 1886.
- [43] D. H. R. Barton, A. L. J. Beckwith, A. Goosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 181.
- [44] H. Togo, M. Katohgi, *Synlett* **2001**, *5*, 565.
- [45] Y. Tang, C. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3229.
- [46] D. H. R. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640.
- [47] L. P. Kuhn, G. G. Kleinspehn, A. C. Duckworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3858.
- [48] Y. L. Chow, A. C. H. Lee, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 311.
- [49] Y. L. Chow, R. A. Perry, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2203.
- [50] A. L. J. Beckwith, B. J. Maxwell, J. Tsanaktsidis, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1809.
- [51] W. R. Bowman, D. N. Clark, R. J. Marmon, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6441.
- [52] J. L. Esker, M. Newcomb, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6877.
- [53] P. Gaudreault, C. Drouin, J. Lessard, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 543.
- [54] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901.
- [55] M. Newcomb, J. L. Esker, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1035.
- [56] J. L. Esker, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4933.
- [57] J. L. Esker, M. Newcomb, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5913.
- [58] J. L. Esker, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2779.
- [59] J. Boivin, A.-M. Schiano, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 249.
- [60] A.-C. Callier, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6109.
- [61] J. Boivin, A.-C. Callier-Dublanchet, B. Quiclet-Sire, A.-M. Schiano, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6517.
- [62] J. Cassayre, F. Gagosz, S. Z. Zard, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1861.

- [63] L. A. Sharp, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 831.
- [64] A. J. Clark, R. P. Filik, J. L. Peacock, G. H. Thomas, *Synlett* **1999**, *4*, 441.
- [65] A. J. Clark, J. L. Peacock, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1265.
- [66] X. Lin, D. Stien, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2333.
- [67] X. Lin, G. D. Artmann III, D. Stien, S. M. Weinreb, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8779.
- [68] A.-C. Callier-Dublanchet, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791.
- [69] X. Hoang-Cong, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2125.
- [70] F. Gagosz, C. Moutrille, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.
- [71] C. Moutrille, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2004**, 1848.
- [72] H. Lu, C. Li, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5983.
- [73] D. Y. Curtin, J. D. Druliner, *J. Org. Chem.* **1967**, *46*, 5983.
- [74] F. Klages, W. Mesch, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 388.
- [75] T. Bach, B. Schlummer, K. Harms, *Chem. Commun.* **2000**, 287.
- [76] J. Kluegge, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2004**, *7*, 1199.
- [77] P. J. Stang, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123.
- [78] V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.
- [79] P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997.
- [80] T. Wirth, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722.
- [81] J. I. Concepcion, C. G. Francisco, D. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1953.
- [82] R. L. Dorta, C. G. Francisco, E. Suárez, *Chem. Commun.* **1989**, 1168.
- [83] H. Togo, M. Katohgi, M. Yokoyama, *Synlett* **1998**, 131.
- [84] H. Togo, Y. Hoshina, T. Muraki, H. Nakayama, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5193.
- [85] J. N. Kim, Y. M. Chung, Y. J. Im, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 6209.
- [86] R. Carrau, D. Hernández, E. Suárez, C. Betancor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 937.
- [87] C. Betancor, J. I. Concepcion, D. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4432.
- [88] P. de Armas, C. G. Francisco, D. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3255.
- [89] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 639.
- [90] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y.-L. Zhong, K. Sugita, N. Zou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202.
- [91] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183.
- [92] K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233.
- [93] O. Kitagawa, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3983.

- [94] H. Driguez, J. M. Paton, J. Lessard, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 700.
- [95] Y. Nagao, S. Katagiri, *Chem. Lett.* **1992**, 2379.
- [96] A. Kleparcz, A. Zwierzak, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4539.
- [97] O. Kitagawa, S. Miyaji, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3184.
- [98] O. Kitagawa, T. Taguchi, *TCIMAIL*, 121.
- [99] T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2709.
- [100] T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3246.
- [101] J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4993.
- [102] J. Guin, A. Studer, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [103] A. Studer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1157.
- [104] S. Marque, H. Fischer, E. Baier, A. Studer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1146.
- [105] C. Wetter, K. Jantos, K. Woithe, A. Studer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2899.
- [106] A. Teichert, K. Jantos, K. Harms, A. Studer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3477.
- [107] K. Molawi, T. Schulte, K. O. Siegenthaler, C. Wetter, A. Studer, *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 2335.
- [108] A. J. Herrera, A. Studer, *Synthesis* **2005**, 1389.
- [109] A. Studer, *Chem. - Eur. J.* **2001**, *7*, 1159.
- [110] A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267.
- [111] A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27.
- [112] Y. Uenoyama, M. Tsukida, T. Doi, I. Ryu, A. Studer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2985.
- [113] D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127.
- [114] D. P. Curran, J. Sisko, P. E. Yeske, H. Liu, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1153.
- [115] D. P. Curran, S.-B. Ko, H. Josien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2683.
- [116] D. P. Curran, H. Liu, H. Josien, S.-B. Ko, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385.
- [117] H. Josien, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8881.
- [118] H. Josien, D. Bom, D. P. Curran, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3189.
- [119] H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom, D. P. Curran, *Chem. - Eur. J.* **1998**, *4*, 67.
- [120] A. E. Gabarda, W. Du, T. Isarno, R. S. Tangirala, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6329.
- [121] A. E. Gabarda, D. P. Curran, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 617.
- [122] R. S. Tangirala, S. Antony, K. Agama, Y. Pommier, D. P. Curran, *Synlett* **2005**, 2843.
- [123] C. Wetter, A. Studer, *Chem. Commun.* **2004**, 174.
- [124] O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679.
- [125] E. Grochowski, J. Jurczak, *Synthesis* **1976**, 682.
- [126] T. Ishikawa, M. Kawakami, M. Fukui, A. Yamashita, J. Urano, S. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7734.
- [127] C. Hartmann, V. Meyer, *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1727.

- [128] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [129] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- [130] T. Wirth, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2893.
- [131] F. R. Greenbaum, *Am. J. Pharm.* **1936**, *108*, 17.
- [132] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- [133] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.
- [134] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.
- [135] S. De Munari, M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272.
- [136] S. Legoupy, C. Crévisy, J.-C. Guillemin, R. Grée, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 75.
- [137] E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485.
- [138] E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7945.
- [139] C. Kuhakarn, K. Kittigowittana, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8995.
- [140] D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285.
- [141] A. Pezzella, L. Lista, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3541.
- [142] Y. Huang, J. Zhang, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5841.
- [143] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4211.
- [144] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192.
- [145] V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao, P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299.
- [146] J. N. Moorthy, N. Singhal, P. Mal, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 309.
- [147] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4583.
- [148] D. S. Bose, P. Srinivas, *Synlett* **1998**, 977.
- [149] N. S. Krishnaveni, K. Surendra, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao, *Synthesis* **2003**, 1968.
- [150] A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933.
- [151] A. Schulze, A. Giannis, *Synthesis* **2006**, 257.
- [152] R. Mazitschek, M. Mühlbauer, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4216.
- [153] A. Schulze, A. Giannis, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 252.
- [154] Z. Pan, X. Liu, W. Liu, Y. Liang, *Synthesis* **2005**, 437.
- [155] S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10210.
- [156] Z. Pan, X. Liu, Y. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4101.
- [157] M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4303.
- [158] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596.
- [159] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.
- [160] A. Ozanne, L. Pouységu, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903.
- [161] A. P. Thottumkara, T. K. Vinod, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 569.

- [162] V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, B. C. Netzel, N. V. Yashin, B. P. Rempel, M. J. Ferguson, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2244.
- [163] V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, L. Su, V. V. Boyarskikh, B. C. Netzel, V. G. Young, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1583.
- [164] V. V. Zhdankin, D. N. Litvinov, A. Y. Koposov, T. Luu, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Chem. Commun.* **2004**, 106.
- [165] A. Y. Koposov, D. N. Litvinov, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2719.
- [166] B. V. Meprathu, M. W. Justik, J. D. Prostasiewicz, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5187.
- [167] U. Ladziata, A. Y. Koposov, K. Y. Lo, J. Willging, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7289.
- [168] V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, D. N. Litvinov, M. J. Ferguson, R. McDonald, T. Luu, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6484.
- [169] M. Mühlbauer, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4530.
- [170] G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4532.
- [171] H. Togo, K. Sakuratani, *Synlett* **2001**, 1966.
- [172] Z. Lei, S. Jegasothy, D. C. Sherrington, N. K. H. Slater, A. J. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1635.
- [173] W.-J. Chung, D.-K. Kim, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9351.
- [174] J. H. Cooley, M. W. Mosher, M. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1867.
- [175] Q. Chen, M. Shen, Y. Tang, C. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1625.
- [176] H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merenyi, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148.
- [177] E. Martinez II, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 557.
- [178] Z. Li, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7350.
- [179] S. A. Glover, A. Goosen, C. W. McClelland, J. L. Schoonrad, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 645.
- [180] A. Studer, S. Amrein, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3196.
- [181] A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, T. Lawrence, A. K. Serelis, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 545.
- [182] A. L. J. Beckwith, C. J. Easton, A. K. Serelis, *Chem. Commun.* **1980**, 482.
- [183] A. L. J. Beckwith, T. Lawrence, A. K. Serelis, *Chem. Commun.* **1980**, 484.
- [184] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 373.
- [185] D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.
- [186] D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13.
- [187] H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581.
- [188] W. E. Bachmann, F. Y. Wiselogle, *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 354.
- [189] D. H. Hey, M. J. Perkins, G. H. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *45*, 445.
- [190] M. J. Perkins, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5932.
- [191] M. J. Perkins, in *Free Radicals, Vol. II* (Ed.: J. K. Kochi), Wiley, New York, **1973**.
- [192] M. J. Perkins, *Radical Chemistry*, Ellis Horwood, London, **1985**.

- [193] H. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3925.
- [194] B. E. Daikh, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2938.
- [195] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640.
- [196] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076.
- [197] D. H. Solomon, E. Rizzardo, P. Cacioli, **1985**, *US Patent*, 4,581,429.
- [198] M. K. Georges, R. P. N. Veregin, P. M. Kazmaier, G. K. Hamer, *Macromolecules* **1993**, *26*, 2987.
- [199] C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11314.
- [200] C. J. Hawker, *Trends Polym. Sci.* **1996**, *4*, 183.
- [201] Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300.
- [202] D. Nanni, in *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, New York, **2001**, 44.
- [203] D. H. Shaw, H. O. Pritchard, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749.
- [204] T. Saegusa, S. Kobayashi, I. Yoshihiko, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2118.
- [205] T. Saegusa, S. Kobayashi, I. Yoshihiko, N. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182.
- [206] D. H. R. Barton, G. Bringmann, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2665.
- [207] P. M. Blum, B. P. Roberts, *Chem. Commun.* **1976**, 535.
- [208] P. M. Blum, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 1313.
- [209] R. E. Banks, R. N. Haszeldine, C. W. Stephens, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *34*, 3699.
- [210] L. A. Singer, S. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *36*, 861.
- [211] D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5863.
- [212] I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177.
- [213] D. Nanni, P. Pareschi, C. Rizzoli, P. Sgarabotto, A. Tundo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9045.
- [214] C. M. Camaggi, R. Leardini, D. Nanni, G. Zanardi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5587.
- [215] T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127.
- [216] Y. Kobayashi, T. Fukuyama, *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1043.
- [217] M. D. Bachi, A. Balanov, N. Bar-Ner, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752.
- [218] M. D. Bachi, A. Melman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6242.
- [219] S. Yamago, I. Miyazoe, R. Goto, Y.-I. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2347.
- [220] P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3273.
- [221] A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835.
- [222] K. Matyjaszewski, B. E. Woodworth, X. Zhang, S. G. Gaynor, Z. Metzner, *Macromolecules* **1998**, *31*, 5955.
- [223] J. H. Rigby, S. Laurent, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6742.
- [224] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.

- [225] C. K. Ingold, *J. Chem. Soc., Trans.* **1921**, 119, 305.
- [226] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, 17, 183.
- [227] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3925.
- [228] M. E. Jung, I. D. Trifunovich, N. Lensen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6719.
- [229] M. E. Jung, R. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6521.
- [230] M. E. Jung, R. Marquez, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2661.
- [231] C. Wang, G. A. Russell, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2066.
- [232] C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408.
- [233] K. Olofsson, S.-Y. Kim, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4539.
- [234] M. Lamberto, D. F. Corbett, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1347.
- [235] C. Ericsson, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5143.
- [236] C. M. Jessop, A. Parsons, F., A. Routledge, D. J. Irvine, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1547.
- [237] C. Wetter, PhD thesis, Philipps-Universität Marburg **2004**.
- [238] C. Ha, O. M. Musa, F. N. Martinez, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2704.
- [239] R. Münstedt, U. Wannagat, *Monatshefte Chem.* **1985**, 116, 693.
- [240] T. Akiyama, I. Iwai, M. Sugano, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7499.
- [241] P. Jones, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 186.
- [242] G. C. Paddon-Jones, C. S. P. McErlean, P. Hayes, C. J. Moore, W. A. König, W. Kitchin, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7487.
- [243] R. P. Clausen, M. Bols, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2797.
- [244] K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11490.
- [245] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, D. Parker, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3928.
- [246] V. Rawal, S. P. Singh, C. Dufour, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7734.
- [247] M. P. Cooke, I. N. Houpis, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 41, 4987.
- [248] P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, G. Sauvé, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1105.
- [249] K. Miura, D. Wang, Y. Matsumoto, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 503.
- [250] J. T. Welch, K. W. Seper, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2991.
- [251] D.-K. Kim, J. Gam, Y.-W. Kim, J. Lim, H.-T. Kim, K. H. Kim, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2363.
- [252] R. W. Bates, K. Sa-Ei, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4225.
- [253] S. A. Glover, G. Mo, A. Rauk, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3413.
- [254] S. A. Glover, A. Goosen, C. W. McClelland, J. L. Schoonrad, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2255.

- [255] S. Chandrasekhar, T. Ramachandar, M. V. Reddy, M. Takhi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4729.
- [256] F.-X. Felpin, J. Lebreton, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9192.
- [257] K. Yano, A. Baba, H. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 66.
- [258] C. Chen, D. Crich, *Chem. Commun.* **1991**, 1289.
- [259] S. A. Glover, G. Mo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, *10*, 1728.
- [260] C.-T. Chen, J.-H. Kuo, V. D. Pawar, Y. S. Munot, S.-S. Weng, C.-H. Ku, C.-Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1188.
- [261] S. Bräse, J. Rümper, K. Voigt, S. Albecq, G. Thureau, R. Villard, B. Waegell, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 671.
- [262] T. C. Adams, A. C. Dupont, J. P. Carter, J. F. Kachur, M. E. Guzewska, W. J. Rzeszotarski, S. G. Farmer, L. Noronha-Blob, C. Kaiser, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1585.
- [263] E. J. Enholm, J. A. Burroff, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13583.
- [264] I. A. Motorina, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2098.
- [265] E. C. Ashby, R. N. DePriest, A. B. Goel, B. Wenderoth, T. N. Pham, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3545.
- [266] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275.
- [267] W. G. Dauben, J. M. Cogen, V. Behar, G. A. Ganzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *62*, 2098.
- [268] A. A. Chiu, R. R. Gorby, J. E. H. Hancock, E. J. Hustedt, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4313.
- [269] G. B. Villeneuve, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6489.
- [270] T. Mukaiyama, K. Tonooka, K. Inoue, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2202.
- [271] T. V. Pratap, S. Baskaran, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1983.
- [272] I. Ugi, R. Meyer, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239.
- [273] U. Lerch, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3861.
- [274] R. H. DeWolfe, R. C. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3870.
- [275] C. K. Ingold, *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, *125*, 87.

Curriculum Vitae

Persönliche Angaben:

Name	Birgit Janza
Geburtsdatum	28. Juni 1976
Geburtsort	Ansbach
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulausbildung:

1983 – 1987	Friedrich – Güll – Grundschule in Ansbach
1987 – 1996	Theresien – Gymnasium Ansbach
28. Juni 1996	Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1996 – 1997	Studium der Ägyptologie, Archäologie und Völkerkunde an der Philipps-Universität Marburg
1997 – 2002	Studium der Chemie an der Philipps-Universität Marburg
08.04.1999	Diplom-Vorprüfung
24.07.2001	Diplom-Hauptprüfung
09/2001 – 03/2002	Diplomarbeit im Fach organische Chemie in der Arbeitsgruppe von <i>Prof. Dr. Armido Studer</i> zum Thema „Stereoselektive elektrophile 5- <i>exo</i> -Cyclisierungen von Alkoxyaminderivaten“

Promotionsstudium:

04/2002	Beginn der Dissertation in der Arbeitsgruppe von <i>Prof. Dr. Armido Studer</i> an der Philipps-Universität Marburg
10/2002 – 03/2004	Promotionsstudium an der Philipps-Universität Marburg
seit 04/2004	Fortführung der Dissertation in der Arbeitsgruppe von <i>Prof. Dr. Armido Studer</i> an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und Fortsetzung des Promotionsstudiums an der Westfälischen Wilhelms-Universität

Berufstätigkeit:

04/1999 – 04/2001	Studentische Hilfskraft am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
05/2002 – 03/2004	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
seit 04/2004	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Organisch-chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Während des Hauptstudiums war ich als studentische Hilfskraft in den Chemischen Praktika für Studierende der Humanmedizin und Zahnheilkunde (2x) sowie der Biologie und Humanbiologie (1x) tätig. Außerdem war ich in der Vorlesungsvorbereitung der Experimentalvorlesung für Studierende der Humanmedizin und Zahnheilkunde beschäftigt und arbeitete als Ferienpraktikantin im Arbeitskreis von *Prof. Dr. G. Boche*.

Während meiner Promotionszeit an der Philipps-Universität Marburg war ich Assistentin Chemischen Praktikum für Studierende der Humanmedizin und Zahnheilkunde (3x) und im Organisch-Chemischen Grundpraktikum. An der Westfälischen Wilhelms-Universität war ich als Assistentin sowohl im Organisch-Chemischen Grund- als auch im Fortgeschrittenenpraktikum tätig und betreute das Chemische Einführungspraktikum.

Im Juni 2004 besuchte ich das International Symposium on Free Radical Chemistry (ISOFR) in Porto Vecchio/Frankreich. Im Jahr 2005 nahm ich am Symposium on Microwave Accelerated Synthesis in Düsseldorf sowie am 9. International SFB-Symposium an der RWTH Aachen teil.

