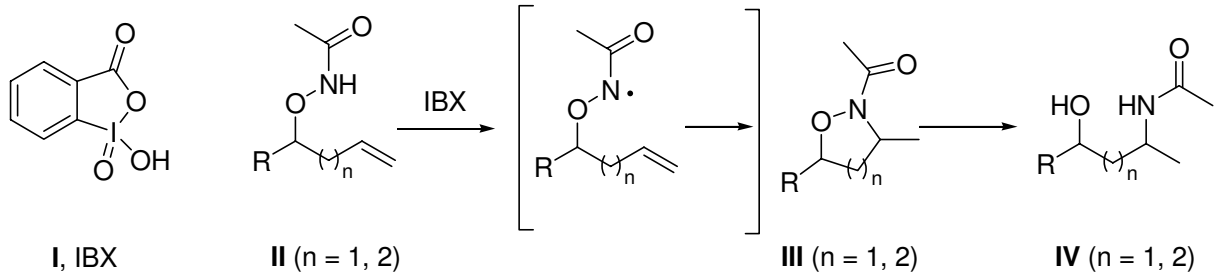
1 Zusammenfassung

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

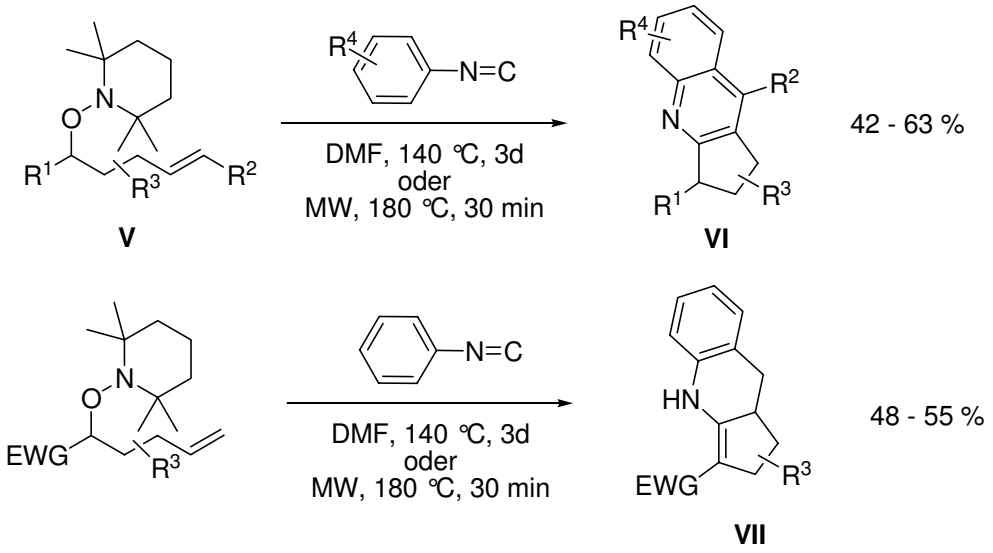
Der erste Teil dieser Arbeit behandelt die Erzeugung und Cyclisierung von Alkoxyamidylradikalen. Es konnte gezeigt werden, dass diese neue Klasse *N*-zentrierter Radikale nicht mit den üblichen Methoden zur *N*-Radikalerzeugung gebildet werden kann. Weder die entsprechenden *N*-Phenylthioamide noch PTOC-Carbamate 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.



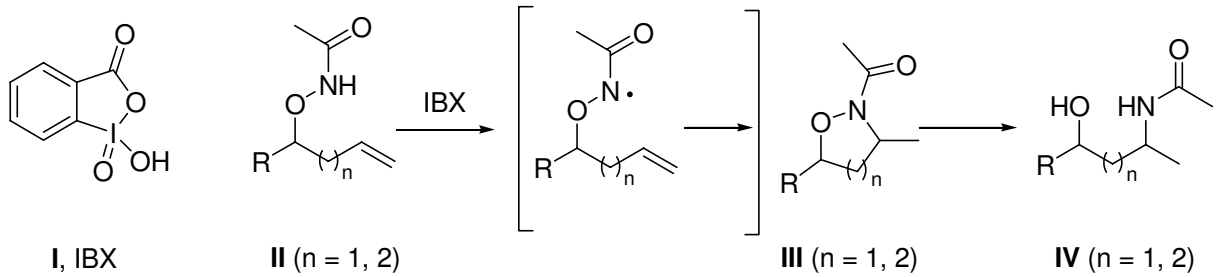
Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode zur PRE-kontrollierten Chinolinsynthese entwickelt. Arbeiten von *Curran* zeigten, dass die [4+1]-Anellierung alkinsubstituierter Alkylradikale mit Arylisonitrilen Chinolinderivate liefert, die aufgrund ihrer cytotoxischen Wirkung interessante 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.

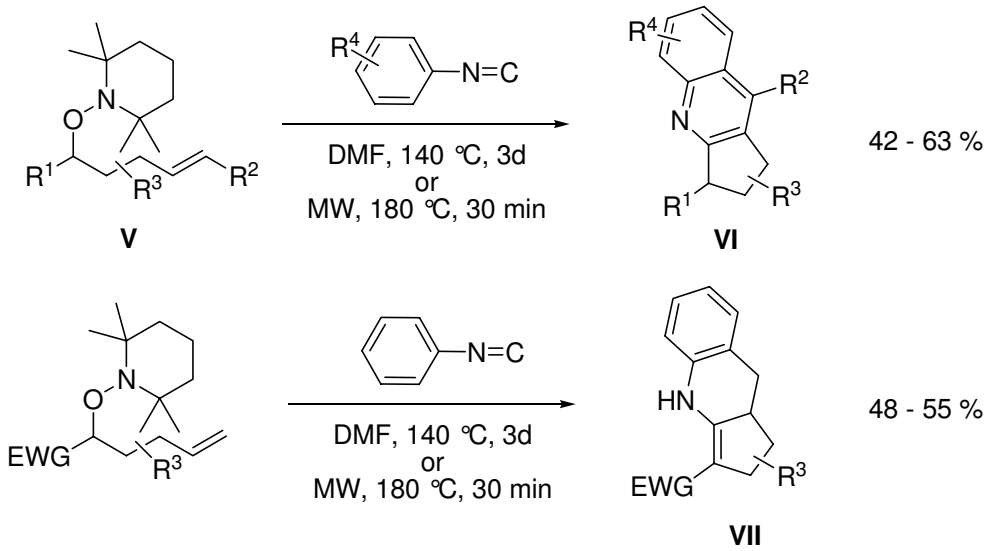


2 Summary

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.


R4
N=C
DMF, 140 °C, 3d
or
MW, 180 °C, 30 min
R1
R2
R3
N
O
V
VI
42 - 63 %
EWG
HN
VII
48 - 55 %

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 Dialkylaminylradikale ($k_H \approx 5 \times 10^5\ M^{-1}s^{-1}$)[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. Dialkylaminylradikale cyclisieren deutlich langsamer ($k_C \approx 10^4\ s^{-1}$) [24]als primäre Alkylradikale ($k_C \approx 10^6\ s^{-1}$),[25] diese reagieren wiederum langsamer als entsprechende Alkoxyradikale ($k_C \approx 10^8\ s^{-1}$).[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-komplexierte 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 ($k_C \approx 10^{10}$ s^{-1}),[27] dasselbe gilt für den Einsatz elektronenziehender Gruppen ($k_C \approx 10^7$ s^{-1}).[28-30]

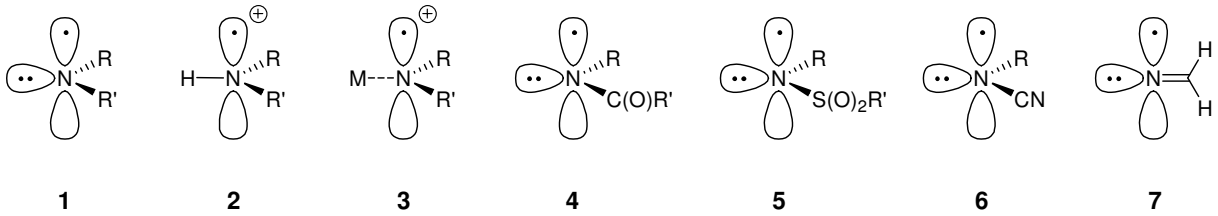


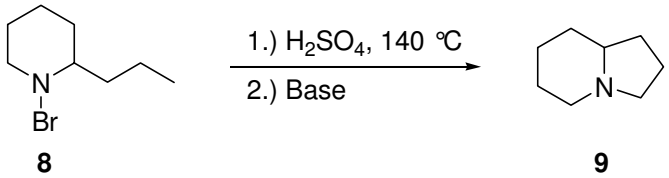
Abbildung 1: Verschiedene Arten *N*-zentrierter Radikale (M = Metall).

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

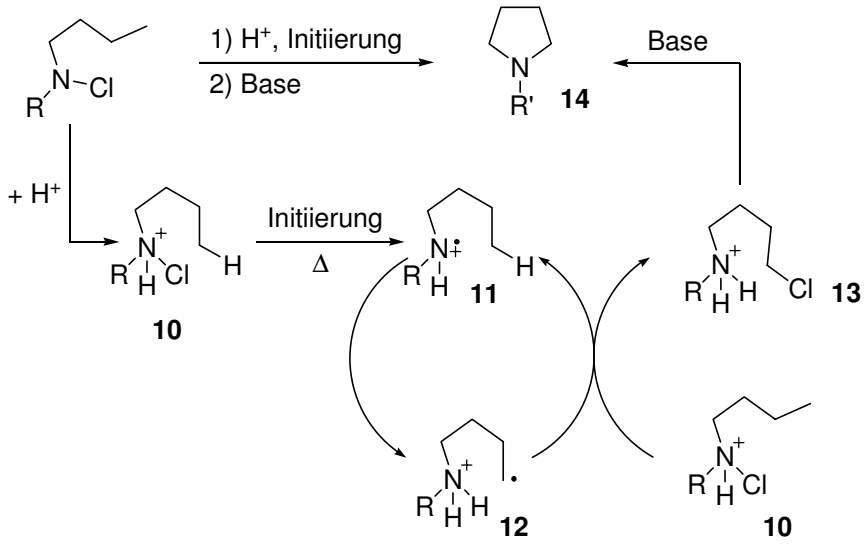
3.2.1 Amidylradikalerzeugung aus *N*-Haloamiden

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]

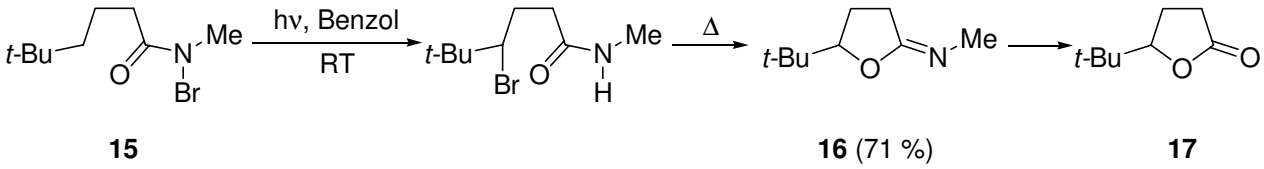


Schema 2: Mechanismus der *Hofmann-Löffler-Freytag*-Reaktion.

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.

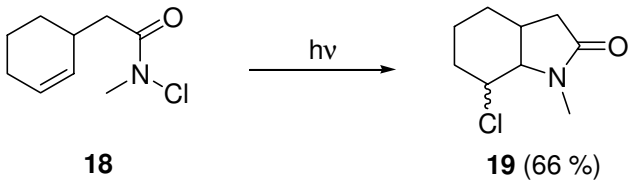
Die einfache Darstellung von *N*-Halogenverbindungen (*n*-Butyllithium mit *N*-Chlor- bzw. *N*-Bromsuccinimid oder *in situ* mit *tert*-Butylhypoiodit) sowie die Vielfalt an Initiierungsmöglichkeiten machten *N*-Haloamide auch zu den ersten Vorläufern für die Darstellung von Amidylradikalen.

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]



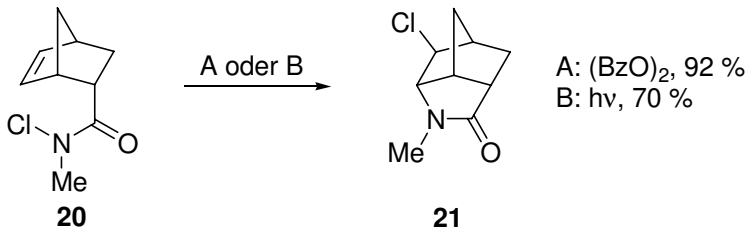
Schema 3: Synthese von γ-Lactonen durch Photolyse von *N*-Bromamiden.

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 Halogentransfer konnte Chlorlactam **21** in hervorragenden Ausbeuten erhalten werden (92 %).