

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DEPARTMENT CHEMIE

LEHRSTUHL FÜR ORGANISCHE CHEMIE I

Arylradikale in der Synthese von Naturstoffen und
biologisch aktiven Verbindungen

Alexander Wetzel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. M. Groll
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. R. Heinrich,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
2. Univ.-Prof. Dr. K.-O. Hinrichsen

Die Dissertation wurde am 03.05.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 10.06.2010 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Januar 2007 bis Mai 2010 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus R. Heinrich am Lehrstuhl für Organische Chemie 1 der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Markus R. Heinrich, Olga Blank, Alexander Wetzel, **Oxidative and reductive carbodiazenylation of nonactivated olefins**, *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 476.

Markus R. Heinrich, Olga Blank, Alexander Wetzel, **A new approach to the stereoselective carbodiazenylation of olefins by macrocyclization**, *Synlett* **2006**, 19, 3352.

Markus R. Heinrich, Alexander Wetzel, **Intermolecular radical carboaminohydroxylation of olefins with aryl diazonium salts and TEMPO**, *Organic Letters* **2007**, 9, 3833.

Olga Blank, Alexander Wetzel, Daniela Ullrich, Markus R. Heinrich, **Radical carbodiazenylation - a convenient and effective method to achieve carboamination of non-activated olefins**, *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 18, 3179.

Alexander Wetzel, Varinia Erhardt, Markus R. Heinrich, **Synthesis of amino- and hydroxybiphenyls by radical chain reaction of arenediazonium salts**, *Angewandte Chemie, International Edition* **2008**, 47, 9130; *Angewandte Chemie* **2008**, 120, 9270.

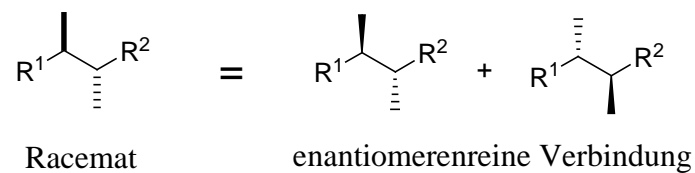
Alexander Wetzel, Roman Kolb, Gerald Pratsch, Markus R. Heinrich, **Radical arylation of phenols, phenyl ethers and furans**, *Chemistry – A European Journal* **2010**, 16, 2547.

Teile dieser Arbeit wurden als Patent angemeldet:

Markus Heinrich, Alexander Wetzel, Michael Keil, Thomas Zierke, **Method for producing aminobiphenylene**, BASF SE Ludwigshafen, Technische Universität München, WO2010000856 (A1).

Diese Arbeit enthält Abbildungen und Schemata. Schemata geben den Verlauf von chemischen Reaktionen wieder, während Abbildungen Moleküle oder sonstige graphische Objekte darstellen. Strukturen mit exakt definierter Konstitution werden mit arabischen Ziffern, allgemeine Strukturen mit Großbuchstaben bezeichnet.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die relative Konfiguration racemischer Gemische mit geraden Balken (fett oder gestrichelt), die Konfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen durch Keile (fett oder gestrichelt), darzustellen.



Danksagung

Zu Beginn möchte ich Herrn Prof. Dr. Markus Heinrich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, das Interesse am Fortgang dieser Arbeit und die zahlreichen Diskussionen danken.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die vielen Seminare und die Mitbenutzung von Arbeitsmaterialien und -geräten danken. Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Jun.-Prof. Dr. Stefan Kirsch für die fachlichen Diskussionen und die chemische Weiterbildung.

Desweiteren möchte ich meinen Arbeitskollegen Olga Blank und Sarah Höfling, sowie unseren Auszubildenden Sabrina, Daniela, Marcel, Varinia und Johannes für die stets freundschaftliche und herzliche Atmosphäre in den letzten Jahren danken.

Mein Dank gilt auch Fr. Kerstin Voigt für stets exzellente Organisation und Hilfsbereitschaft in allen bürokratischen Angelegenheiten.

Prof. Dr. Martin Banwell möchte ich für die Ermöglichung einer zweimonatigen Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe und die freundliche Aufnahme danken. Es war eine sehr schöne und interessante Zeit.

Für das Korrigieren dieser Arbeit möchte ich nochmals Olga Blank, Carola Berthold und Felix Voss danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester sowie dem Rest meiner Familie für den großen Rückhalt und die bedingungslose Unterstützung in all den Jahren. Abschließend möchte ich noch meiner lieben Freundin Julia danken, die mir insbesondere während dem Schreiben dieser Arbeit ein großer Rückhalt war.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1. Einleitung	5
Kapitel 2. Das Arylradikal	8
2.1 Einleitung und allgemeine Reaktivität von Arylradikalen.....	8
2.2 Erzeugung von Arylradikalen	9
2.2.1 Arylhalogenide als Vorläufer für Arylradikale	9
2.2.2 Aryldiazoniumsalze als Vorläufer für Arylradikale.....	10
2.2.3 Weitere Möglichkeiten der Erzeugung von Arylradikalen	11
2.3 Reaktionen von Arylradikalen in der organischen Synthese	12
2.3.1 Cyclisierungen.....	12
2.3.1.1 Cyclisierungen durch Addition an C-C-Mehrfachbindungen	12
2.3.1.2 Cyclisierungen durch Addition an Mehrfachbindungen mit Heteroatomen	13
2.3.2 Die <i>Meerwein</i> -Arylierung	15
2.3.3 Weitere Möglichkeiten der Olefinfunktionalisierung	17
Kapitel 3. Die Carbodiazenylierung	19
3.1 Einleitung	19
3.2 Mechanistische Aspekte der Carbodiazenylierung	20
3.2.1 Mechanismus der Carbodiazenylierung	20
3.2.2 Regioselektivität.....	21
3.3 Weitere Entwicklungen	22
3.4 Folgereaktionen von Carbodiazenylierungsprodukten.....	23
3.4.1 Carboaminierung	23
3.4.2 Umwandlung in Ketone	24
3.4.3 Umsetzung zu Heterocyclen.....	25
3.5 Zielsetzung in dieser Arbeit	25
3.6 Studien zur radikalischen Funktionalisierung von Olefinen	26
3.6.1 Carbodiazenylierung mit elektronenreichen Diazoniumsalzen.....	26
3.6.1.1 Studien zu Reduktionsmitteln in der Carbodiazenylierung.....	27
3.6.1.2 Studien zu Reaktionsdauer, Temperatur und Lösungsmittel	28
3.6.1.3 Studien zu Substraten	29
3.6.1.4 Diskussion der experimentellen Ergebnisse	30
3.6.1.5 Umsetzung von Carbodiazenylierungsprodukten zu Carbonsäuren	32
3.6.1.6 Weitere Entwicklungen	32
3.7 Zusammenfassung	33
Kapitel 4. Carboaminohydroxylierung	34
4.1 Einleitung	34
4.2 Mechanismus der Carboaminohydroxylierung mit TEMPO	35

4.3 Experimentelle Ergebnisse	36
4.4 Zusammenfassung	38
Kapitel 5. Anwendungen radikalischer Olefinfunktionalisierung	39
5.1 Studien zur Synthese des Naturstoffes Cohirsin	39
5.1.1 Einleitung	39
5.1.1 Retrosynthese	41
5.1.3 Synthese der Vorstufen	44
5.1.3.1 Synthese des Aryldiazoniumsalzes	44
5.1.3.2 Synthese des Olefinbausteins	45
5.1.4 Carbodiazenylierung	45
5.1.4.1 Vorarbeiten	45
5.1.4.2 Exkursion: Carbodiazenylierung von cyclischen Allylaminen	47
5.1.5 Reduktive Spaltung Isochinolinon	49
5.1.6 Strategie A: Eliminierung und Alkylierung	53
5.1.6.1 Eliminierung	53
5.1.6.2 Alkylierung des Isochinolons	54
5.1.7 Strategie B: Oxidation und Allylierung	55
5.1.7.1 Oxidation	55
5.1.7.2 Studien zur Allylierung	56
5.1.8 Ausblick: Racemische Synthese von Cohirsin	59
5.1.9 Zusammenfassung	60
5.2 Studien zur Synthese von 3- <i>epi-ent</i> -Lycoricidin	61
5.2.1 Einleitung	61
5.2.2 Retrosynthese von 3- <i>epi-ent</i> -Lycoricidin	63
5.2.3 Synthese des Piperonal- und Amin-Bausteins	64
5.2.3.1 Synthese des Piperonalbausteins	64
5.2.3.2 Synthese des Amin-Bausteins	64
5.2.4 Verbindung des Piperonal- und Amin-Bausteins	65
5.2.5 Diazotierung	66
5.2.6 Studien zur Umwandlung von aromatischen Triazenen in Arylradikale	67
5.2.7 Zusammenfassung	68
5.3 Studien zur Synthese eines potentiellen CXCR3-Rezeptor-Antagonisten	69
5.3.1 Einleitung	69
5.3.2 Retrosynthese	70
5.3.3 Studien zur Synthese	71
5.3.3.1 Kondensation mit <i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin	71
5.3.3.2 Acylierung des Amins	71
5.3.3.3 Studien zur <i>Ullmann-Goldberg</i> -Kupplung	72
5.3.4 Zusammenfassung	73
Kapitel 6. Radikalische Biarylsynthese	74
6.1 Einleitung	74
6.2 Stand der Forschung	75
6.2.1 Biaryle durch Kreuzkupplungsreaktionen	76
6.2.2 Kupfer-katalysierte Biarylsynthese	77

6.2.3 Biarylsynthese durch C-H-Aktivierung	78
6.2.4 Photochemische Biarylsynthese	78
6.2.5 Biarylverbindungen durch oxidative Kupplung	79
6.2.6 Bildung von Biarylen über Arinintermediate	80
6.2.7 Radikalische Biarylsynthesen	80
6.2.7.1 Intramolekulare Reaktionen	81
6.2.7.2 Intermolekulare Reaktionen	83
6.2.7.3 Kettenmechanismus mit Diazoniumionen	84
6.3 Zielsetzung	85
6.4 Ergebnisteil	86
6.4.1 Addition von Arylradikalen an 4-Halogenaniline	86
6.4.2 Addition von Arylradikalen an Anilin- und Phenolderivate	91
6.4.2.1 Addition an 1,4-Phenylendiamin	91
6.4.2.2 Addition an Hydrochinon	95
6.4.2.3 Addition an Aminosäurederivate	96
6.4.2.4 Addition an unsymmetrisch substituierte aromatische Substrate	98
6.4.2.5 Aryladdition an heterocyclische Aromaten	101
6.5 Untersuchungen zum Mechanismus	103
6.5.1 Untersuchungen zur Reversibilität des Additionsschrittes	103
6.5.2 Untersuchungen zur Oxidation des Cyclohexadienylintermediats	105
6.6 Radikalische Biarylsynthese in Wasser	106
6.7 Anwendungen der radikalischen Biarylsynthese	108
6.7.1 Synthese des Fungizids Boscalid®	108
6.7.1.1 Einleitung	108
6.7.1.2 Synthese von Boscalid®	109
6.7.2 Synthese von 6-Amino-3,4-benzocoumarin	110
6.7.2.1 Einleitung	110
6.7.2.2 Synthese von 6-Amino-3,4-benzocoumarin	111
6.8 Zusammenfassung	111
6.9 Ausblick	112
Kapitel 7. Experimenteller Teil	114
7.1 Allgemeines	114
7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	118
7.3 Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen	126
7.3.1 Die Carbodiazenylierung von Olefinen	126
7.3.2 Carboaminohydroxylierung von Olefinen	134
7.3.3 Anwendungen radikalischer Olefinfunktionalisierung	138
7.3.3.1 Cohirsin	138
7.3.3.2 Lycoricidin	170
7.3.3.3 Potentieller CXCR3-Rezeptor-Antagonist	192
7.3.4 Radikalische Biarylsynthese	196

Anhang	236
Abkürzungsverzeichnis	236
Literaturverzeichnis.....	239

Kapitel 1. Einleitung

Radikalchemie - Die historische Entwicklung einer chemischen Theorie

Die Radikalchemie hat längst ihren festen Platz in der Reihe der wichtigen Teilgebiete der organischen Chemie gefunden. War der Einsatz von Radikalreaktionen bis zu den 80er Jahren auf einige Transformationen funktioneller Gruppen beschränkt (z. B. *Barton-McCombie*-Reaktion), stieg mit der Möglichkeit der Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen die Zahl der Totalsynthesen mit radikalischen Reaktionsschritten stark an.^[1] Die Ausarbeitung von stereoselektiven Synthesen, begünstigt durch das immer größer werdende mechanistische Verständnis, komplementiert die Radikalchemie als wichtiges Werkzeug in der modernen Synthese.

Befasst man sich mit der Geschichte der Radikalchemie, so tauchen die Namen der mitunter bekanntesten und berühmtesten Chemiker des 18. und 19. Jahrhunderts auf. *Lavoisier*, *Berzelius*, *Liebig*, *Wöhler* und *Kekulé*, um nur einige zu nennen, befassten sich mit dem Begriff der Radikale. Grundsätzlich kann man die historische Entwicklung in drei Epochen unterteilen:

1781 – 1900: Die Epoche der Begriffsdefinition

1900 – 1945: Die Epoche der Entdeckungen

1945 – heute: Die Epoche der theoretischen Durchdringung und Anwendung^[2]

Ursprünglich bezeichnete der Begriff „Radikal“ eine kleine Gruppe aus mehreren chemischen Elementen eines Moleküls, die unverändert aus einer Reaktion hervorging. Vor allem die *Berzeliussche* Radikaltheorie von 1833, die den Kerngedanken hatte, diese Fragmente in ungebundenem Zustand zu isolieren, prägte die Epoche der Begriffsdefinition wie keine Zweite.^[3] Es wurden zahllose Versuche unternommen dies zu beweisen, jedoch alle ohne Erfolg. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts verlor die Radikaltheorie wieder an Bedeutung und wurde als ein Teil der Strukturchemie abgelegt. Andere wichtige Entdeckungen, wie die Vierbindigkeit des Kohlenstoffs, wurden Gegenstand der Diskussionen unter den Gelehrten.

Das Geburtsjahr der modernen Radikalchemie wurde auf 1900 datiert, als *Moses Gomberg* (1866-1947) an der University of Michigan in Ann Arbor erstmals den Nachweis eines freien, ungebundenen Radikals, des Triphenylmethylradikals (**1**) (Schema 1), gelang. Gombergs Versuche beschrieben auch gleichzeitig drei der typischen Reaktionen von Kohlenstoffradikalen: ihre Bildung durch homolytische Bindungsspaltung, ihre Dimerisierung und ihre bereitwillige Reaktion mit Sauerstoff.^[4]

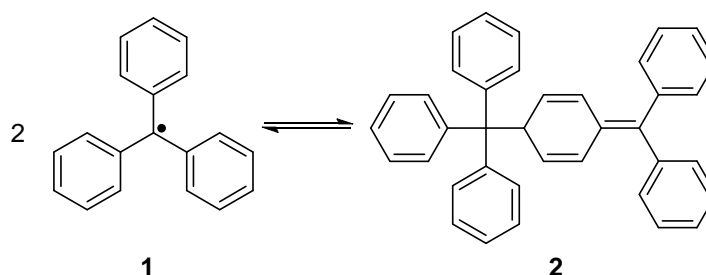
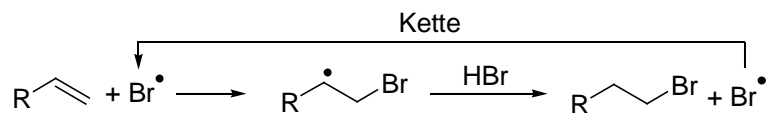


Abbildung 1: *Moses Gomberg*.

Schema 1: Triphenylmethylradikal **1** im Gleichgewicht mit seinem Dimer **2**.

Es wurden viele weitere Radikale isoliert, hauptsächlich mit aromatischen Gruppen.^[5] Jedoch fand die Entwicklung keinen großen Anklang bei den syntheseorientierten Chemikern dieser Zeit. Auch die immer noch unklare Definition (ein genaues physikalisches Verständnis von chemischen Bindungen fehlte noch) bereitete der Radikalchemie anfängliche Schwierigkeiten, sich zu etablieren. Dies änderte sich, als 1916 die *Lewis-Langmuirsche-Valenztheorie* vorgestellt wurde und der Bindungsstrich zwischen zwei Atomen als Elektronenpaar definiert wurde, dessen heterolytische Trennung in Anion und Kation und homolytische Trennung in zwei Radikale möglich war.^[6] Ab hier hat sich die Begriffsdefinition gewandelt: in der modernen Chemie wird ein Radikal als eine Spezies mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen bezeichnet.

Es folgten viele weitere Meilensteine, wie etwa die Beschreibung der ersten Kettenreaktion von *Bodenstein* und *Nernst* (1913)^[7], die Polymerisation von Styrol (*Staudinger*, 1920)^[8] oder der Mechanismus der Autooxidation von Benzaldehyd (*Bäckström*, 1927)^[9]. Ihren Einzug in die Synthese feierte die Radikalchemie in Chicago durch die Entdeckung von *Kharasch* 1937,^[10] der die *Anti-Markovnikov-Addition* von Bromwasserstoff an terminale Alkene durch einen Kettenmechanismus aufklärte (Schema 2).^[11]

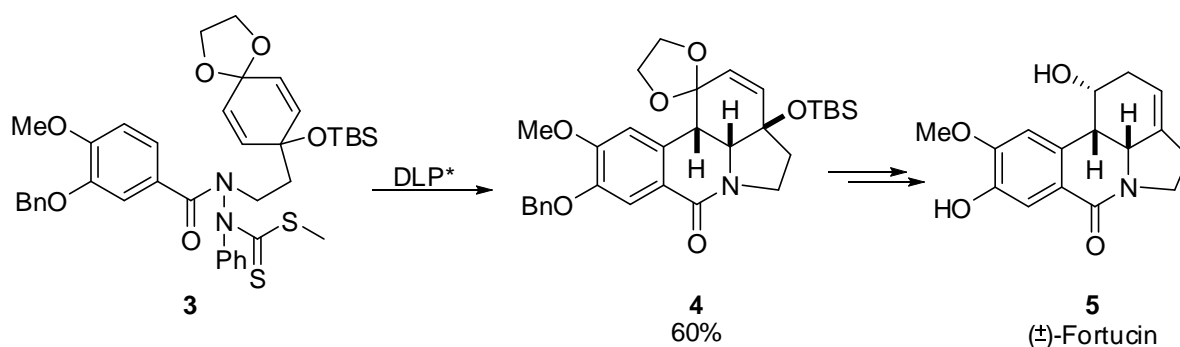


Schema 2: Anti-Markovnikov-Addition von Bromwasserstoff an Alkene.

Der endgültige Durchbruch der Radikalchemie in der organischen Synthese gelang vor etwa 25 Jahren, als Cyclisierungen in den Mittelpunkt des Interesses rückten und die genaue Kenntnis von Reaktivität und Selektivität bereits gegeben waren. In den 80er Jahren wurde von *Ingold* das Konzept der „Radikaluhren“ eingeführt, mit deren Hilfe die Kinetik von Radikalreaktionen bestimmt werden kann.^[12]

Die bedeutsamsten Radikalreaktionen in der organischen Synthese sind bis heute jedoch noch die des Zinns. Im Jahre 1957 veröffentlichten *van der Kerk et al.* einen Artikel über die Reduktion von Halogeniden mit Organozinnhydriden^[13]; der Siegeszug der radikalischen „Zinn-Chemie“ begann.

Heute gibt es eine Vielzahl von Naturstoff- und Totalsynthesen, die Radikalreaktionen als Schlüsselschritte enthalten. Exemplarisch sei aus der jüngeren Vergangenheit die Synthese von (\pm)-Fortucin (**5**) angeführt, deren Schlüsselschritt eine radikalische Tandemreaktion ist (Schema 3).^[14]



Schema 3: Synthese von (\pm)-Fortucin (**5**). * DLP = 1,2-Dichlorethan und Lauroylperoxid.

Kapitel 2. Das Arylradikal

2.1 Einleitung und allgemeine Reaktivität von Arylradikalen

Aromatische Verbindungen wie Benzol, Toluol oder Xylene sind wichtige Inhaltsstoffe in Treibstoffen. Bei ihrer Zersetzung bilden sich Arylradikale als reaktive Intermediate, die nicht nur unter den hohen Temperaturen von Verbrennungsprozessen, sondern auch in atmosphärischen Reaktionen bei deutlich niedrigeren Temperaturen nachgewiesen wurden.^[15]

Aber auch in der „belebten“ Natur treten Arylradikale auf: Es wird angenommen, dass der chemische Verteidigungsmechanismus des Karottentrüffels *Stephanospora caroticolor* bei der aeroben Oxidation des Arylhydrazins Stephanosporin ein Arylradikal durchläuft.^[16]

Inwieweit Arylradikale in biochemische Prozesse involviert sind, ist bis heute nur wenig erforscht. Eine aktuelle Arbeit von *Li et al.* beschäftigt sich mit der Abstraktion von Heteroatom-gebundenem Wasserstoff aus Peptiden durch Phenylradikale.^[17]

Die Sammlung spektroskopischer Daten ist nach wie vor schwierig und keineswegs abgeschlossen. Messungen müssen normalerweise bei sehr niedrigen Temperaturen unter einer Argonmatrix durchgeführt werden, da aufgrund der hohen Reaktivität oft unerwünschte Nebenreaktionen eintreten.^[18] Vor allem Wasserstoffabstraktion von allen gängigen organischen Lösungsmitteln ist die bedeutsamste Nebenreaktion bei Reaktionen mit Arylradikalen. Die schwächeren C-H-Bindungen in den meisten organischen Lösungsmitteln (90 - 100 kcal·mol⁻¹) begünstigen diesen Schritt.^[19]

Grund für die hohe Reaktivität des Arylradikals ist ein ungepaartes Elektron in einem sp²-Orbital, das senkrecht zum π-System des Aromaten steht. Die dadurch fehlende Mesomeriestabilisierung ist für die hohe Reaktivität verantwortlich. Im Orbitalschema kommt zu den π- bzw π*-Orbitalen des Benzols noch das zusätzliche σ-Orbital (SOMO) hinzu, das qualitativ energetisch dazwischen liegt (Abbildung 2).^[20] Deshalb bezeichnet man

Arylradikale auch als σ -Radikale, die aufgrund ihres partiellen s-Charakters eher elektrophile Eigenschaften besitzen.

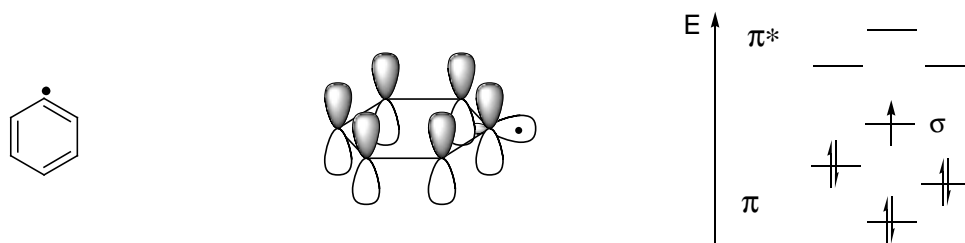


Abbildung 2: Arylradikal und verschiedene Darstellungsformen.

2.2 Erzeugung von Arylradikalen

Möchte man ein Arylradikal ausgehend von Benzol oder einem seiner Derivate homolytisch erzeugen, so unterscheiden sich die Bindungsdissoziationsenergien teilweise erheblich. Während die Bindungsenergie einer C-H-Bindung in Benzol mit $110 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ relativ hoch ist, beträgt die Energie der C-I-Bindung in Iodbenzol „nur“ noch $65 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$; die C-NO-Bindung in Nitrosobenzol sogar nur noch $51 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.^[21] Ob eine Bindung homolytisch in zwei Radikale gespalten wird, hängt aber nicht nur von der jeweiligen Bindungsenergie, sondern auch von der Stabilität der neu entstehenden Radikale ab.^[22]

Die beiden häufigsten Vorläufer von Arylradikalen sind Arylhalogenide und Aryldiazoniumsalze.

2.2.1 Arylhalogenide als Vorläufer für Arylradikale

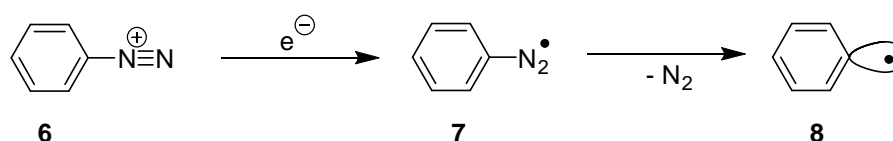
Arylbromide und -iodide können mit Tributylzinnhydrid in Arylradikale umgewandelt werden. Die Geschwindigkeitskonstanten für diese Reaktion liegen zwischen $10^6 - 10^7 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ und zeigen nur geringe Beeinflussung durch das Substitutionsmuster des Aromaten.^[23]

Neben dem toxischen Tributylzinnhydrid können alternativ Samariumdiodid^[24] und Tris(trimethylsilyl)silan^[25] eingesetzt werden. Weitere Methoden der Arylradikalerzeugung aus Halogenen basieren auf elektrochemischer^[26] oder photochemischer Initiation.^[27]

2.2.2 Aryldiazoniumsalze als Vorläufer für Arylradikale

Einen sehr einfachen und kostengünstigen Zugang zu Arylradikalen bieten Diazoniumsalze, die aus Anilinderivaten synthetisiert werden können. Diazoniumsalze können bei ihrem Zerfall grundsätzlich zwei Reaktionspfade beschreiten: die heterolytische Spaltung in ein Arylkation und die homolytische Spaltung in ein Arylradikal. Welcher Weg eingeschlagen wird hängt sehr stark von den Reaktionsbedingungen, insbesondere dem gewählten Lösungsmittel, ab. So nimmt die Tendenz zur Homolyse in der Lösungsmittelreihe Trifluoressigsäure < Wasser (sauer) ~ Methanol (sauer) < DMSO < HMPA zu.^[28] Der radikalische Zerfall wird ebenfalls durch die Anwesenheit von Reduktionsmitteln begünstigt, die ein Elektron auf das Salz übertragen können.

Die Elektronenübertragung auf das Diazoniumion **6** führt zur Bildung des Diazenylradikals **7**, das unter schneller Abspaltung eines Stickstoffmoleküls in ein reaktives Arylradikal **8** übergeht (Schema 4).^[29] Dieser Prozess wird auch als *Dediazotierung* bezeichnet.



Schema 4: Zerfall eines Diazoniumions **6** über ein Diazenylradikal **7** zum Arylradikal **8** durch Reduktion.

Grundsätzlich werden zwei Mechanismen der Elektronenübertragung unterschieden: der *inner-sphere* und der *outer-sphere*-Mechanismus. Während im inner-sphere-Mechanismus eine Durchdringung der Koordinationssphären von Diazoniumsalz und Reduktionsmittel angenommen wird, kommt es beim outer-sphere-Mechanismus zu einer Elektronenübertragung ohne Koordination. Welcher Mechanismus tatsächlich eingeschlagen wird hängt hauptsächlich von dem eingesetzten reduzierenden Metall und seinen Liganden ab.^[30]

Neben der Dediazotierung von Aryldiazoniumionen durch Metallkationen wie Cu(I), Cr(II), Ti(III), Fe(II), oder Sn(II) ist eine Reihe weiterer Initiatoren und Initiierungsmethoden bekannt. Beispiele sind Nucleophile (I^- , $H_2PO_2^-$, Xanthate, ArS^- , tertiäre aromatische Amine), elektrochemische Reduktionen, photoinduzierter Elektronentransfer, Thermolyse oder radiochemisch durch γ -Strahlung eingeleitete Reaktionen.^[31]

Eine weitere Möglichkeit zur nichtmetallischen Initiierung bieten Reduktionsmittel wie Tetrakis(dimethylamino)ethylen (TDAE) (**9**), Tetrathiafulvalen (TTF) (**10**) oder

Dithiadiazafulvalen (DTDAF) (**11**). Arylradikale können auf diese Weise unter milden und neutralen Bedingungen ausgehend von Diazoniumionen erzeugt werden (Abbildung 3).^[32]

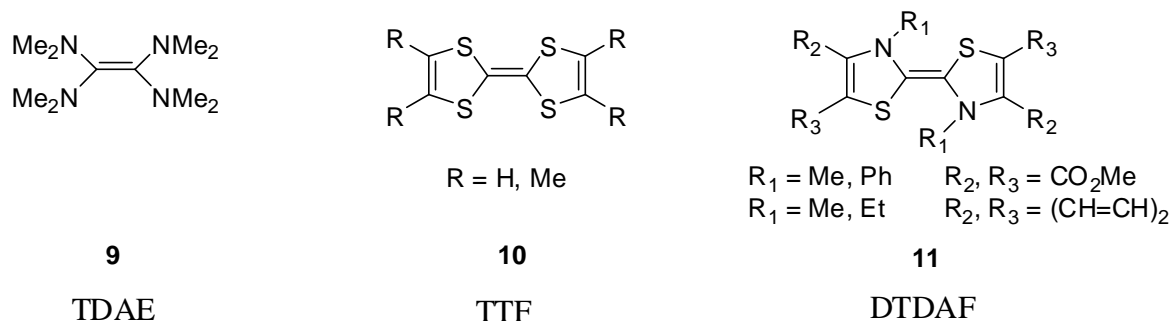


Abbildung 3: Die Fulvalene TDAE (**9**), TTF (**10**) und DTDAF (**11**).

Die thermische Zersetzung eines aromatischen Diazoniumsalzes verläuft in Abwesenheit eines Reduktionsmittels über eine heterolytische Bindungsspaltung unter Freisetzung von Stickstoff und eines Arylkations. Eine generelle Vorhersage, wie das Substitutionsmuster am Aromaten die thermische Zersetzung beeinflusst, ist schwierig. Donor-Gruppen können sowohl das Diazoniumion als auch das entstehende Arylkation, das durch die Zersetzung entsteht, stabilisieren.^[33] Im Allgemeinen werden jedoch Diazoniumionen durch elektronenschiebende Substituenten deutlich besser stabilisiert als Arylkationen. In Anwesenheit eines Reduktionsmittels, wie beispielsweise Methanol oder *iso*-Propanol, wird dagegen die homolytische Bindungsspaltung bevorzugt.

Es stellte sich heraus, dass Salze mit schwer oxidierbaren Anionen (BF₄⁻, PF₆⁻) die höchsten Zersetzungstemperaturen besitzen. Während das Substitutionsmuster des Aromaten einen gewissen Einfluss auf die Stabilität des Diazoniumions hat, ist das Arylradikal von Substituenteneinflüssen weitgehend unabhängig, da keine Konjugation zum aromatischen π-System besteht (Abbildung 2).

Der weitere Verlauf der Reaktion bzw. das „Schicksal“ des sehr kurzlebigen und reaktiven Arylradikals hängt von den gegebenen Bedingungen ab.

2.2.3 Weitere Möglichkeiten der Erzeugung von Arylradikalen

Es gibt auch mehrere Möglichkeiten, Arylradikale durch Oxidation zu erzeugen. Als Vorläufer sind hier Arylboronsäuren, die mit Mangan(III)-acetat umgesetzt werden^[34] oder Phenyldiimine, die beispielsweise nach dem Vorbild von Stephanosporin aus

Phenylhydrazinen erzeugt werden können, zu nennen.^[35] *Heinrich et al.* zeigten auch, dass Arylradikale photochemisch aus Bisphenylcarbodiazonen herstellbar sind.^[36]

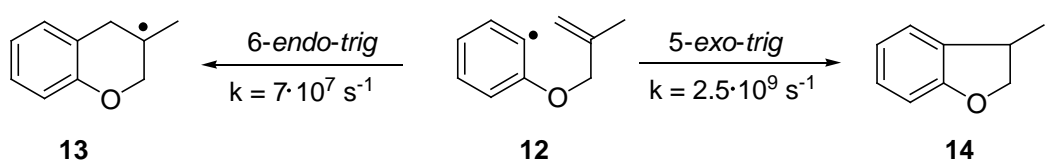
2.3 Reaktionen von Arylradikalen in der organischen Synthese

Seit der beobachteten Umwandlung von Aryldiazoniumsalzen in Aryliodide von *Peter Griess* 1864^[37] wurde stets versucht, die Reaktivität von Arylradikalen zu kontrollieren und definierte Produkte zu erhalten. Eine der synthetisch wertvollsten und wichtigsten Reaktionen, bei der Arylradikale involviert sind, ist die *Sandmeyer-Reaktion* (1884).^[38] Erweitert man den Kreis bedeutsamer Reaktionen mit Arylradikalen, insbesondere im Hinblick auf wichtige C-C-Verknüpfungen, so sind noch die *Pschorr-Reaktion* (1896)^[39], die *Gomberg-Bachmann-Reaktion* (1924)^[40] und die *Meerwein-Arylierung* (1937)^[41] zu nennen. Während die Zahl der Anwendungen von intramolekularen Cyclisierungen durch Additionsreaktionen an Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Mehrfachbindungen in den letzten Jahren stetig stieg, bleibt die Anzahl der intermolekularen Beispiele und deren Anwendungen immer noch überschaubar.

2.3.1 Cyclisierungen

2.3.1.1 Cyclisierungen durch Addition an C-C-Mehrfachbindungen

Intramolekulare Additionen von Arylradikalen an C-C-Doppelbindungen sind inzwischen weit verbreitet und zählen zu den häufigsten synthetischen Anwendungen von Arylradikalen. Kinetische Studien von *Beckwith et al.* zeigten, dass die *5-exo-trig*-Cyclisierung ($k = 2.5 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$, 50 °C) von Arylradikal **12** schneller ist und damit vor der *6-endo-trig*-Cyclisierung ($k = 7 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$, 50 °C) deutlich bevorzugt wird (Schema 5).^[42]



Schema 5: *6-endo-trig*- und *5-exo-trig*-Cyclisierung von Arylradikal **12**.

Inzwischen sind viele Varianten der Cyclisierungen von Arylradikalen und C-C-Doppelbindungen bekannt und in Naturstoffsynthesen eingesetzt worden, einschliesslich *6-exo-trig*-Cyclisierungen (beispielsweise in der Totalsynthese von (-)- γ -Lycoran)^[43] und *6-endo-trig*-Cyclisierungen. Letztere wird formal durch eine *5-exo-trig*-Cyclisierung mit anschließender Neophylumlagerung erreicht.^[44] Ein synthetisch sehr effektives Werkzeug ist die radikalische Tandemcyclisierung, bei der in einer Kaskadenreaktion eine Vielzahl von Verknüpfungen mit teilweise bemerkenswerter Stereoselektivität möglich ist.^[1]

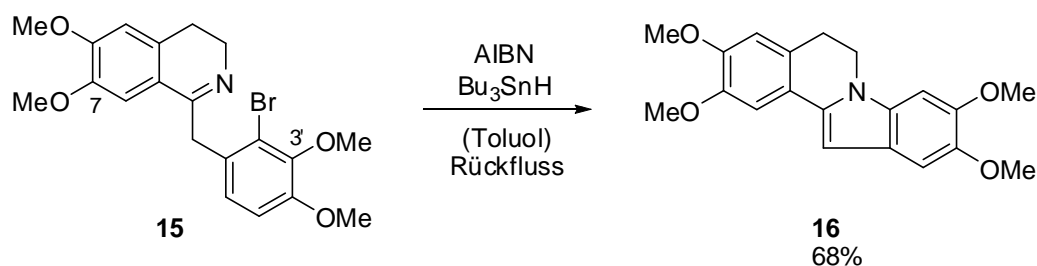
Cyclisierungen von Enaminen und Enaminonen führen zu den entsprechenden Hydroindol-, Hydroisochinolin oder *iso*-Indolin^[45] und stellen Schlüsselschritte in diversen Naturstoffsynthesen dar.^[46]

Die Addition von Arylradikalen an Alkine ist ebenfalls möglich.^[47]

2.3.1.2 Cyclisierungen durch Addition an Kohlenstoff-Heteroatom- und Heteroatom-Heteroatom-Mehrfachbindungen

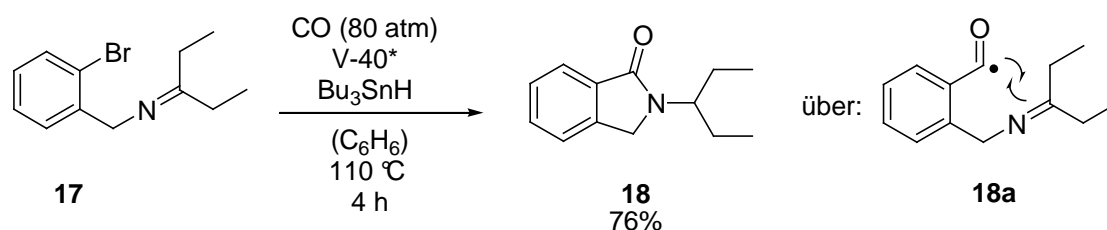
Eine weitere synthetische Bereicherung der Chemie der Arylradikale stellt die Addition an Kohlenstoff-Heteroatom- oder Heteroatom-Heteroatom-Mehrfachbindungen dar. Die *Sandmeyer*-Reaktion mit Cyaniden als Abfänger ist schon lange bekannt und stellt eine weitere Möglichkeit der C-C-Verknüpfung dar.^[48]

Neue, besonders im Hinblick auf die Synthese von Heterocyclen synthetisch wertvolle Reaktionsmöglichkeiten, ergeben sich aus der Addition von Arylradikalen an Iminen.^[49] Die bevorzugte Cyclisierung mit Iminen ist *6-endo-trig* ($k = 1.2 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$) und zeigt damit eine umgekehrte Präferenz im Vergleich der *5-exo-trig*-Cyclisierung ($k = 2.2 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$) mit C-C-Doppelbindungen.^[49b] Heute existieren Beispiele für (intramolekulare) *5-exo-trig*-Cyclisierungen^[50] und selbst für *5-endo-trig*-Cyclisierungen in der Synthese von 5,6-Dihydroindolo[2.1-*a*]-isochinolin^[51] von Arylradikalen mit Iminen (Schema 6). Die Bevorzugung der ungünstigeren *5-endo*-Cyclisierung wird durch die sterische Abstoßung zwischen den Methoxygruppen in 7- und 3'-Position begründet.



Schema 6: Synthese von 5,6-Dihydroindolo[2.1-*a*]-isochinolin **16**.

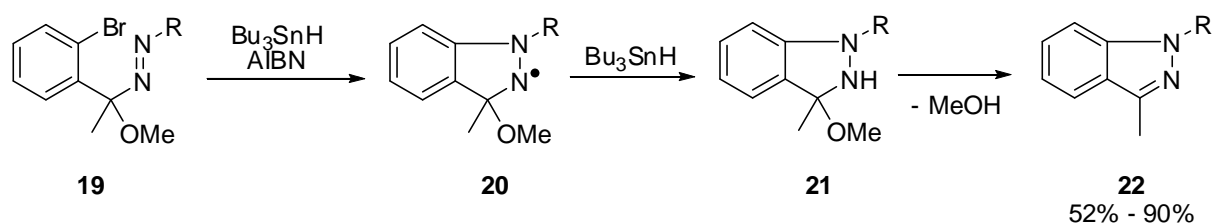
Auch die Addition eines Arylradikals an Kohlenmonoxid ist möglich. Erzeugung eines Arylradikals unter CO-Atmosphäre liefert das Acylradikal **18a**, das in einer 5-*exo-trig*-Cyclisierung das Lactam **18** ergibt (Schema 7).^[52]



Schema 7: Addition eines Arylradikals an CO. * V-40 = 1,1'-Azabis(cyclohexan-1-carbonitril).

Cyclisierungen unter Erhalt von schwefelhaltigen Heterocyclen sind ebenfalls in der Literatur beschrieben.^[53,54]

Durch die Addition von Arylradikalen an N-N-Doppelbindungen konnten *Warkentin et al.* Indazole **22** über eine schnelle 5-*endo-trig*-Cyclisierung ($k \sim 10^8\text{ s}^{-1}$, 80 °C) von Arylradikalen an aliphatische Azogruppen synthetisieren (Schema 8).^[55]



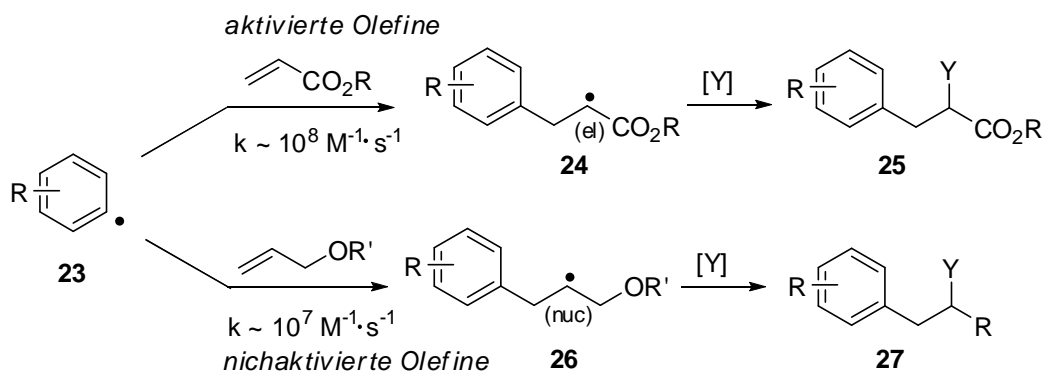
R = C₆H₁₁, ^tBu, CH₂C₆H₅, CH(CH₃)₂, CH₃, C₆H₅

Schema 8: Cyclisierung von Arylradikalen an aliphatische Azogruppen nach *Warkentin et al.*

Beckwith et al. bestimmten die Geschwindigkeit der intramolekularen 5-*exo*-Cyclisierung an Azogruppen zu $k = 1.5 \cdot 10^9\text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ und die 6-*exo*-Cyclisierung zu $k = 2.3 \cdot 10^9\text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.^[56] Damit sind intramolekulare Additionsreaktionen von Arylradikalen an Azogruppen in etwa gleich schnell wie die entsprechenden 5-*exo-dig*-Cyclisierungen mit C-C-Doppelbindungen. Für die Bevorzugung der 6-*exo*-Cyclisierung wird die Geometrie der N-N-Doppelbindung (kürzere Bindung, größerer Diederwinkel) verantwortlich gemacht.

2.3.2 Die *Meerwein-Arylierung*

Die *Meerwein-Arylierung* ist die Arylierung eines Olefins durch ein Diazoniumsalz. Aktivierte Olefine mit elektronenziehenden Substituenten sind am geeignetsten für die Reaktion. Die schnelle Additionsgeschwindigkeit von $k \sim 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ des Arylradikals in β -Position des aktivierten Olefins erlaubt eine selektive Umsetzung, bei der die meisten Nebenreaktionen unterdrückt werden.^[57] Die Addition an nichtaktivierte Olefine verläuft mit einer Geschwindigkeit von $k \sim 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[19] langsamer und unerwünschte Nebenreaktionen wie Wasserstoffabstraktion oder andere Additionsreaktionen gewinnen an Bedeutung. Auch unterscheidet sich in beiden Fällen das neu gebildete Radikal hinsichtlich seiner Reaktivität gegenüber den Abfangreagenzien. Während aus der Addition an aktivierte Olefine ein elektrophiles Kohlenstoffradikal **24** hervorgeht, das bevorzugt mit nukleophilen Abfangreagenzien reagiert, liefert die Reaktion mit nichtaktivierten Olefinen nukleophile Radikale **26**, die bevorzugt mit elektrophilen Abfangreagenzien umsetzbar sind (Schema 9).



Schema 9: Addition eines Arylradikals an ein aktiviertes (hier vertreten durch einen Acrylsäureester) und ein nichtaktiviertes Olefin (vertreten durch einen Allylether) und anschließende Reaktion mit Abfangreagenz [Y].

Typische aktivierte Olefine, die bevorzugt in *Meerwein-Arylierungen* eingesetzt werden, sind Acrylnitril, Acrylate, Vinylketone, Styrol oder Butadiene. Es können Kupfersalze der Oxidationsstufen +I und +II verwendet werden.^[58] Lösungsmittel der Wahl ist in vielen Fällen wässriges Aceton. Unter geeigneten Bedingungen kann auch HY eliminiert werden, so dass Styrolderivate erhalten werden.

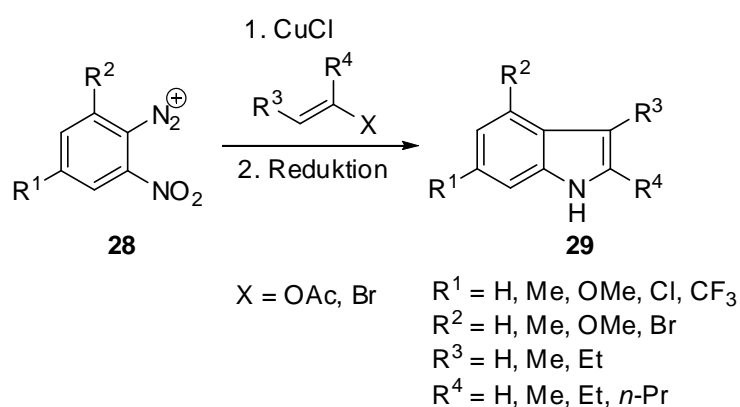
Der genaue Mechanismus der *Meerwein-Arylierung* ist immer noch nicht vollständig geklärt. Die allgemeine Meinung geht aber davon aus, dass Kupfer(I)-salze das Diazoniumsalz unter Verlust von Stickstoff zum Arylradikal reduzieren. Das Arylradikal addiert an die

Doppelbindung des Olefins und erzeugt ein Arylethylradikal. Anschließend kann eine Übertragung eines Halogenatoms aus dem Kupfer(II)-Komplex auf das Alkylradikal oder die direkte Oxidation des Radikals zum Carbeniumion durch Kupfer(II) stattfinden. Welcher Reaktionsweg eingeschlagen wird, hängt von den Reaktionsbedingungen ab. Die Erhöhung der Halogenidkonzentration durch Zugabe eines entsprechenden Salzes unterdrückt die Oxidation.^[58]

Die *Meerwein*-Arylierung ist nicht stereoselektiv und man erhält racemische Gemische. Versuche, die Reaktion mit optisch aktiven Kupfer(I)-Katalysatoren enantioselectiv durchzuführen, lieferten bisher nur mäßige Enantiomerenüberschüsse (< 11% *ee*).^[59]

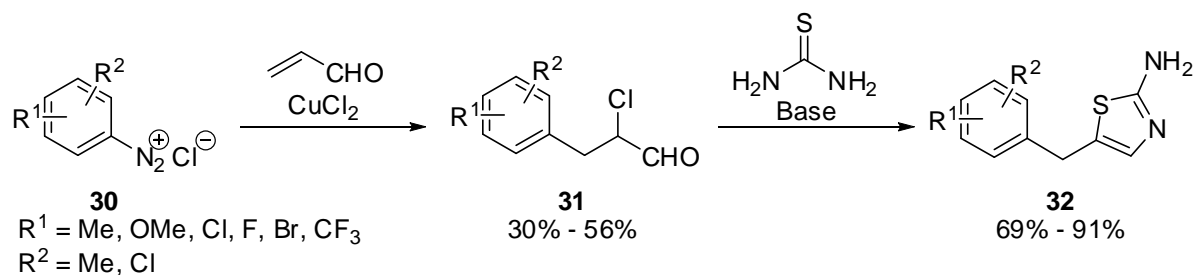
Donor-substituierte Aryldiazoniumsalze sowie Substituenten in *ortho*-Position reduzieren die Ausbeuten in *Meerwein*-Arylierungen.^[60] Die *Sandmeyer*-Reaktion, also die Substitution der Aminogruppe durch ein Halogen, stellt die bedeutsamste Nebenreaktion dar.^[60]

Die *Meerwein*-Arylierung kann auch für die Synthese von Heterocyclen benutzt werden. Insbesondere substituierte Indole **29** können sehr leicht durch Verwendung von *ortho*-Nitrophenyldiazoniumsalzen **28** und anschließender reduktiver Cyclisierung synthetisiert werden (Schema 10).^[61]



Schema 10: Indolsynthese durch *Meerwein*-Arylierung.

Auch die Synthese von aromatischen α -Aminosäuren ist durch eine Arylierung eines entsprechenden aktivierten Olefins (z. B. Acrylsäurederivate) und anschließende Aminierung mit NH₃ möglich.^[62] Über die Synthese von α -halogensubstituierten Aldehyden **31** wurde in der Literatur berichtet. Sie stellen wichtige Ausgangsprodukte für weitere Synthesen, wie beispielsweise von 1,3-Thiazole **32**, dar (Schema 11).^[63]



Schema 11: Synthese von arylierten α -Halogenaldehyden **31** und weitere Umsetzung zu 1,3-Thiazolen **32**.

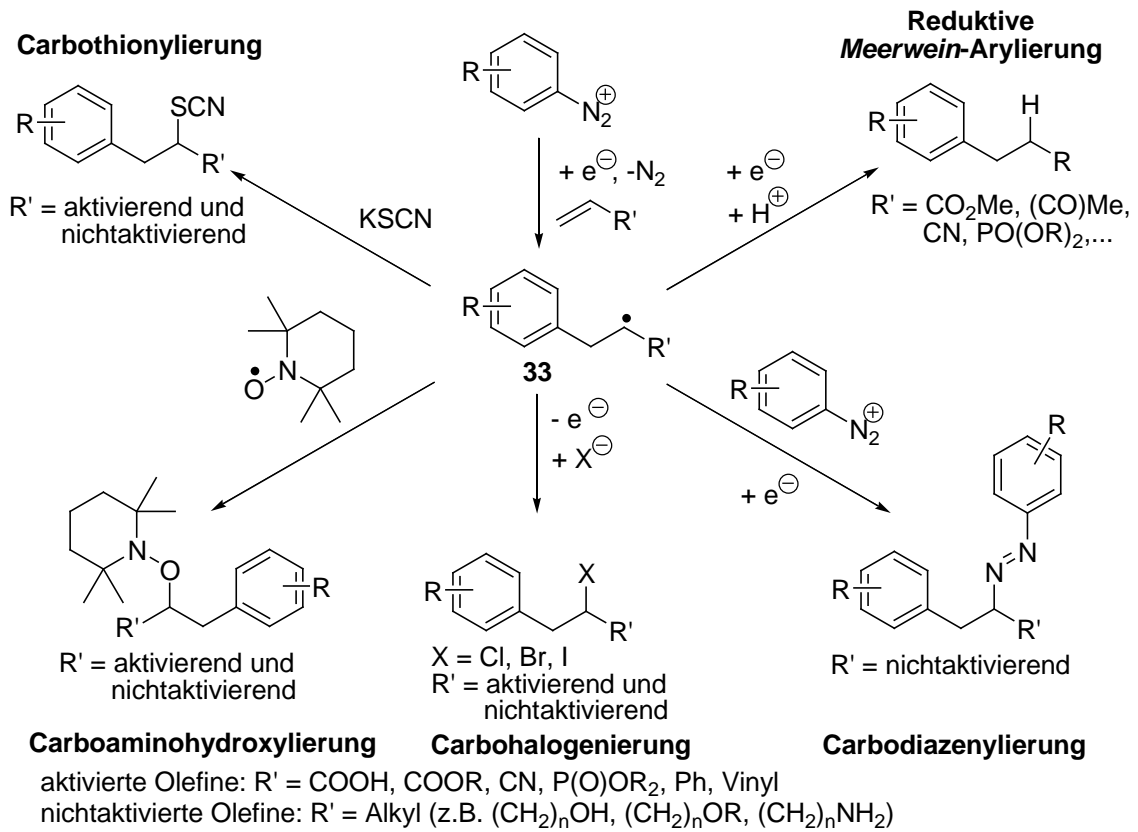
2.3.3 Weitere Möglichkeiten der Olefinfunktionalisierung durch verschiedene Abfangreagenzien

Ersetzt man in der *Meerwein*-Reaktion in allen eingesetzten Salzen die Chlorid-Anionen gegen Bromide^[60], Iodide (nur aktivierte Olefine)^[64] oder Thiocyanate (Carbothionylierung)^[65], so erhält man anstelle des Chlorsubstituenten im Produkt ein Brom- oder Iodatom oder eine Thiocyanat-Gruppe (Schema 12).

Eine Reduktion des Arylethylradikals **33** ist nur möglich, wenn dabei zunächst ein Enolat gebildet wird, das anschließend (meist durch das Lösungsmittel) protoniert wird. Die sogenannte „reduktive *Meerwein*-Arylierung“ ist deshalb auf aktivierte Olefine (z. B. Acrylester, Acrylnitrile, Vinylphosphonate) beschränkt.^[66]

Das Abfangen des Arylethylradikals durch das in der Reaktionsmischung vorhandene Diazoniumsalz wird als *Carbodiazenylierung* (in Anlehnung an die resultierende aliphatische Azoverbindung) genannt.

Durch Rekombination mit dem persistenten TEMPO-Radikal können β -Oxyaryl-Verbindungen synthetisiert werden (Carboaminohydroxylierung), die synthetischen Zugang zu β -Arylalkoholen bieten (Schema 12).^[67]



Schema 12: Mögliche Abfangreaktionen und Funktionalisierungen von Arylethylradikalen **33**.

Kapitel 3. Die Carbodiazenylierung von Olefinen

3.1 Einleitung

Für die Carboaminierung von Olefinen, also die formelle Insertion eines Olefins in eine C-N-Bindung, existiert eine Vielzahl von metallkatalysierten Reaktionen. Die meisten davon sind intramolekular und werden zur Synthese von Heterocyclen eingesetzt. Die intramolekulare Aminierung von *ortho*-Allylanilinen mit Pd-Katalysatoren wurde erstmals von *Hegedus et al.* beschrieben^[68] und bereitete den Weg für eine Vielzahl von metallorganischen Synthesen heterocyclischer Verbindungen. Die Erweiterung auf nichtaromatische stickstoffhaltige Heterocyclen gelang *Venanzi* und *Pugin*, indem sie aliphatische Aminoalkene mit stöchiometrischen Mengen Pd-Katalysator zu Pyrrolidinen cyclisierten.^[69] Alternativ zu Palladium wurden auch Cyclisierungen mit Kupfer^[70], Ruthenium^[71] und den Lanthanoiden Samarium, Neodym, Lanthan, Ytterbium und Lutetium beschrieben.^[72] Während auf dem Gebiet der intramolekularen Carboaminierung schnelle Fortschritte verzeichnet werden, sind intermolekulare Anwendungen immer noch sehr selten. Die meisten der metallkatalysierten Carboaminierungen besitzen einen der folgenden Nachteile: Sie sind oft auf intramolekulare Anwendungen beschränkt, benötigen teure Katalysatoren, sind an bestimmte Substratstrukturen gebunden, die oft erheblichen Synthesaufwand benötigen und müssen unter aufwendigen experimentellen Bedingungen durchgeführt werden.

Das Konzept der radikalischen Carbodiazenylierung stellt hier eine leistungsstarke Alternative dar. In einer experimentell einfachen Eintopfreaktion wird ein hohes Maß an Funktionalisierung von Olefinen erreicht. Dabei kommt ebenfalls der allgemeine Vorteil der Radikalchemie zum Tragen, dass meist keine Schutzgruppen notwendig sind. Die meisten Substrate sind einfach und kostengünstig zu erhalten. Der Einsatz von toxischen Zinnreagentien ist nicht notwendig.

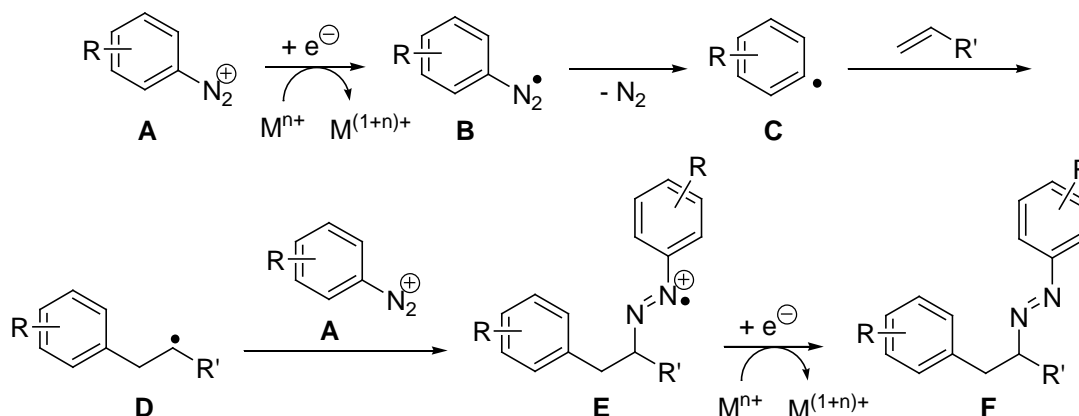
Radikalische Carboazidierungen mit Sulfonylaziden wurden von *Renaud et al.* intensiv untersucht und in Naturstoffsynthesen angewendet.^[73] Die Addition von Kohlenstoffradikalen an Diazirine (*Barton et al.*),^[74] Thionitrosyle (*Motherwell et al.*)^[75] und Azodicarboxylate^[76] sind bekannt.

Zum ersten mal wurde die Carbodiazenylierung, die als Spezialfall der *Meerwein*-Arylierung betrachtet werden kann, von *H. Rudler* und *J. Levisalles* im Jahre 1976 beobachtet und als Nebenreaktion der *Meerwein*-Arylierung dokumentiert.^[77] Obwohl Diazoniumsalze als elektrophile Reaktionsteilnehmer bereits in Azokupplungen^[78] und *Japp-Klingemann*-Reaktionen^[79] vielfach eingesetzt wurden, sind sie bis zu diesem Zeitpunkt niemals als Abfänger in radikalischen Reaktionen verwendet worden.

3.2 Mechanistische Aspekte der Carbodiazenylierung

3.2.1 Mechanismus der Carbodiazenylierung

Der Mechanismus der Carbodiazenylierung ist dem der *Meerwein*-Arylierung sehr ähnlich. Das eingesetzte Diazoniumsalz **A** wird durch ein geeignetes Reduktionsmittel (i. d. R. ein Metallkation) zum Diazenylradikal **B** reduziert, das unter Stickstoffabspaltung in das entsprechende Arylradikal **C** übergeht. Die Addition an ein Olefin liefert ein Radikal **D**, das durch erneute Reaktion mit einem Diazoniumion **A** in das Radikalkation **E** übergeht. Ein abschließender Reduktionsschritt liefert die Azoverbindung **F**. In der Carbodiazenylierung dienen Aryldiazoniumsalze sowohl als Radikalquelle als auch als Abfänger (Schema 13).



Schema 13: Mechanismus der Carbodiazenylierung.

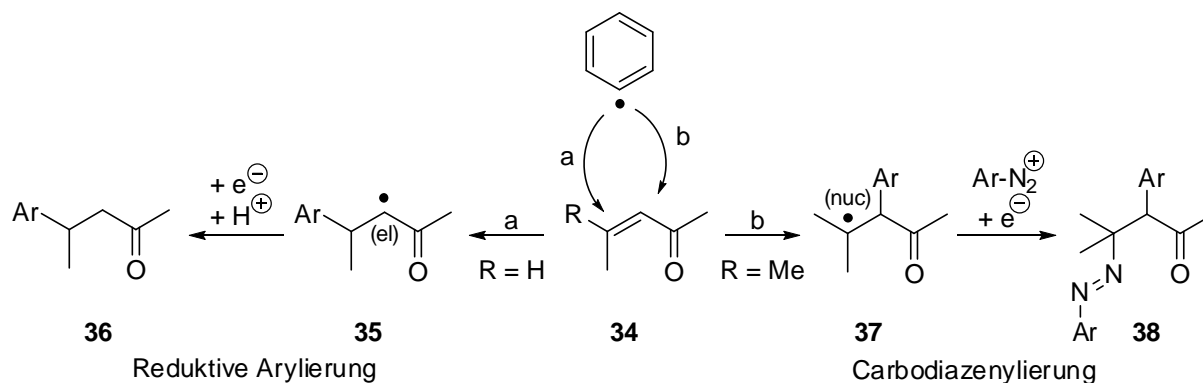
Ähnlich wie die *Meerwein*-Arylierung hatte die Carbodiazenylierung lange Zeit den Nachteil, dass synthetisch brauchbare Ausbeuten nur mit aktivierten Olefinen erzielt werden konnten. *Citterio et al.* lieferten Anfang der 80er Jahre einige Beispiele für die Carbodiazenylierung von aktivierten Olefinen unter Verwendung von Titan(III)-chlorid als Reduktionsmittel. Gleichzeitig wurde eine erste Anwendung in der Synthese von 1,4-Diarylpyrazolen demonstriert.^[80]

3.2.2 Regioselektivität der Addition von Arylradikalen in der Carbodiazenylierung

Den Zusammenhang zwischen der Regioselektivität der Addition des Arylradikals an eine Doppelbindung und sterischen Faktoren zeigten *Citterio et al.* in der Addition eines Arylradikals an verschiedene aktivierte Olefine (Schema 12).^[81]

Die vorwiegend kinetisch kontrollierte Addition von Arylradikalen an Doppelbindungen ist ein schneller, irreversibler Vorgang mit einem frühen Übergangszustand, und der Beitrag der Resonanzstabilisierung des Additionsproduktes zur Stabilität des Übergangszustandes ist gering. Deshalb haben sterische Effekte bezüglich der Regioselektivität eine größere Bedeutung als resonanzstabilisierende Effekte. Normalerweise addiert das Arylradikal an die sterisch zugänglichere Position der Doppelbindung, was in vielen Fällen gleichzeitig zu einem besser stabilisierten Radikal führt (siehe Weg a, Schema 14). Entstehen dabei elektrophile Radikale **35**, so kann ein Elektronentransfer vom reduzierenden Metallkation, das für die Dediazotierung eingesetzt wird, stattfinden.^[80] Durch sterische Abschirmung kann die Regioselektivität der Addition von Arylradikalen an Olefine **34** umgekehrt werden (Weg b, Schema 14). Handelt es sich um ein nukleophiles Radikal **37**, so geht es bevorzugt eine Reaktion mit einer elektrophilen Spezies ein. Hierbei kann es sich um andere Radikale, die Addition an Mehrfachbindungen (Telomerisation, Polymerisation), aber auch um weitere Elektronentransferprozesse handeln.^[82]

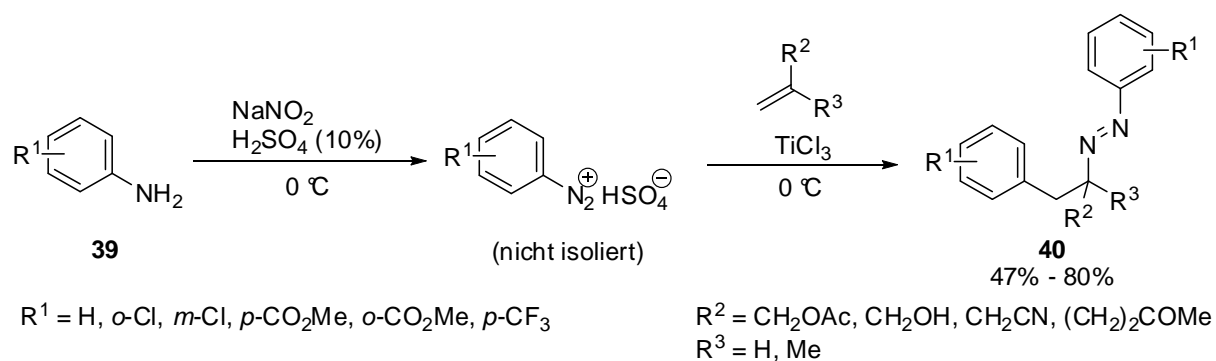
In diesem Zusammenhang ist auch die Reaktivität des neu entstehenden Radikals wichtig für den weiteren Reaktionsweg. Ob ein Elektronentransfer (Oxidation zum Carbeniumion oder Reduktion zum Carbanion) stattfindet, hängt von den Redox-Potentialen der jeweiligen Reaktionspartner ab.



Schema 14: Die Addition eines Arylradikals an verschiedene Positionen der Doppelbindung eines Olefins **34**.

3.3 Weitere Entwicklungen in der radikalischen Carbodiazenylierung von Olefinen

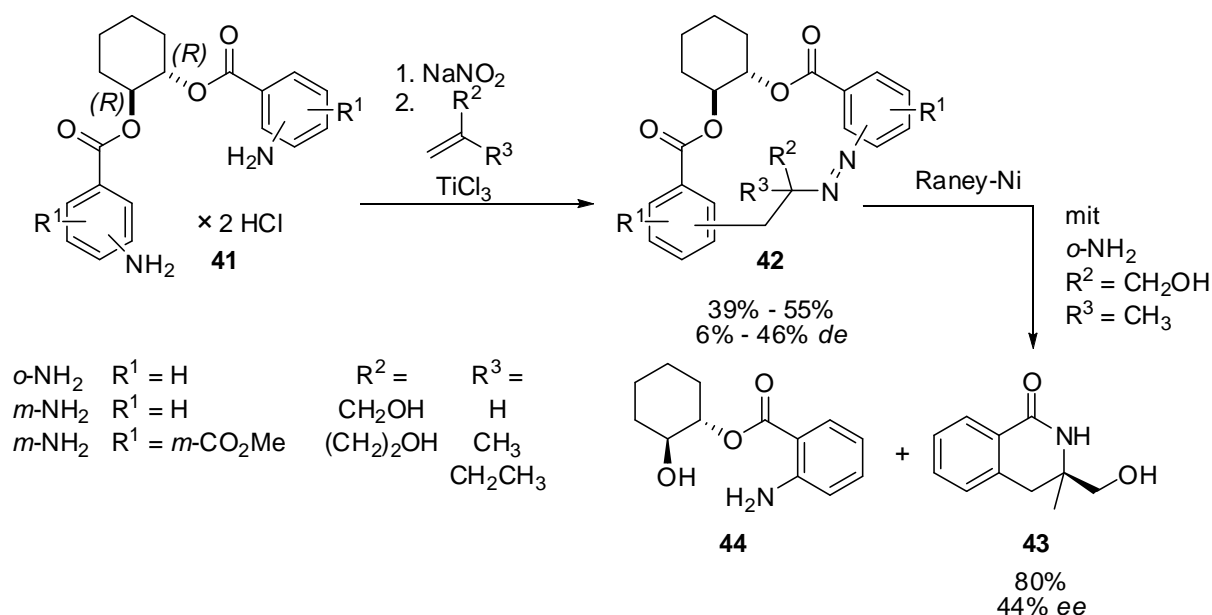
Heinrich *et al.* stellten im Jahr 2006 ein verbessertes Protokoll der Carbodiazenylierung vor, das den Einsatz von nichtaktivierten Olefinen erlaubt.^[83] Eine Optimierung ergab, dass eine Menge von 2.1 Äquiv. Titan(III)-chlorid sich als ideal erwies. In einer einfachen Eintopfreaktion konnten verschiedene nichtaktivierte Olefine ausgehend von unsubstituierten oder elektronenarmen Anilinderivaten **39** funktionalisiert werden (Schema 15)



Schema 15: Carbodiazenylierung mit nichtaktivierten Olefinen.

Die Erzeugung eines quartären Kohlenstoffatoms in der Carbodiazenylierung legte eine stereoselektive Variante nahe. Die beiden aromatischen Amine, die sowohl als Radikalvorstufe als auch als abfangendes Diazoniumion dienen, können über ein chirales Auxiliar miteinander verbunden werden (Schema 16). Die Carbodiazenylierung lieferte Makrocyclen **42**. Die absolute Konfiguration konnte durch reduktive Spaltung der N-N-Doppelbindung mit Raney-Nickel und anschließende Enantiomerentrennung mittels chiraler

HPLC bestimmt werden. Isochinolin **43** wurde in einem Enantiomerenüberschuss von 44% erzeugt.^[84]



Schema 16: Stereoselektive Carbodiazenylierung über eine Makrocyclisierung.

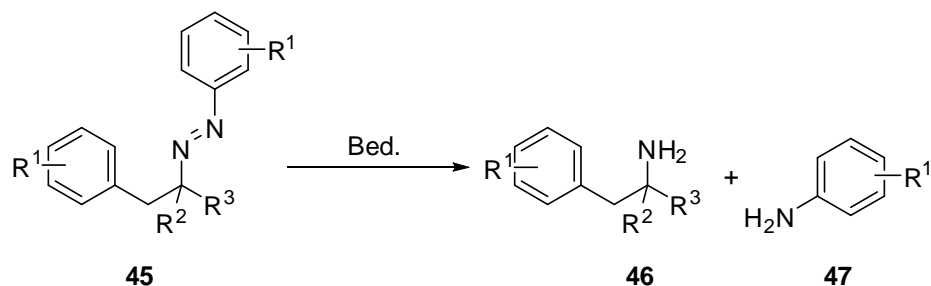
Einen Zugang zu ähnlichen Azoverbindungen bietet die *Japp-Klingemann*-Reaktion, bei der ein Carbanion mit einem Aryldiazoniumion zum Hydrazone umgesetzt wird. Die Isolierung der intermediär gebildeten Azoverbindung in *Japp-Klingemann*-Reaktionen wurde beschrieben.^[85] Allerdings ist hierfür eine CH-acide Verbindung notwendig, was die Auswahl an möglichen Reaktanden einschränkt.^[86]

3.4 Folgereaktionen von Carbodiazenylierungsprodukten

3.4.1 Carboaminierung

Carbodiazenylierungsprodukte stellen wertvolle Vorstufen für die Synthese von β -Arylaminen **46** dar, die ein wichtiges Strukturelement in Alkaloiden und biologisch aktiven Substanzen darstellen (Schema 17). Der Neurotransmitter Dopamin oder die physiologisch wirksamen Amphetamine sind nur zwei Vertreter aus einer Vielzahl von Beispielen. Es gibt mehrere Möglichkeiten, die N-N-Doppelbindung von Azoverbindungen zu spalten. Am häufigsten werden Reduktionsmittel in Form von Metallen wie Sn(II) ^[87], Zn ^[88], Fe ^[89], SmI_2 ^[90], PtO_2 ^[91], Pd-basierende Katalysatoren^[92], Na oder Li in NH_3 (*Birch*-Bedingungen)^[93],

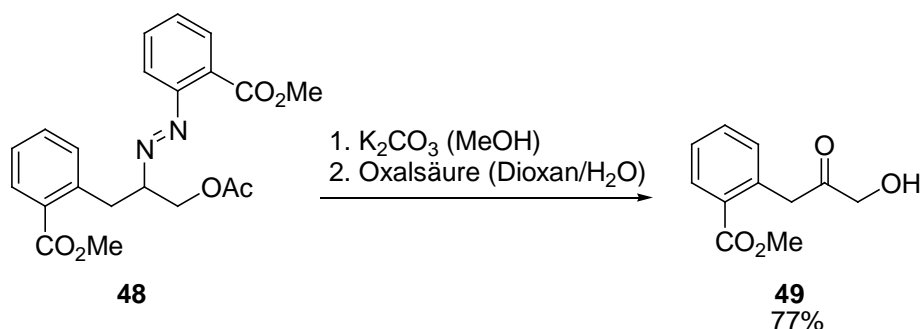
$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ^[94] oder Raney-Nickel^[95] eingesetzt. Es gibt aber auch nichtmetallische Reduktionsmittel, wie Natriumdithionit^[96], die genügend Reduktionskraft besitzen, die N-N-Bindung zu spalten. Erwähnenswert ist auch die oxidative Spaltung von Hydrazinen mit *m*CPBA.^[97] Ein Vorteil der Reaktionssequenz aus Carbodiazenylierung und Carboaminierung ist die Wiederverwertbarkeit des Anilinderivats **47**, das nach Diazotierung erneut in einer Carbodiazenylierung eingesetzt werden kann (Schema 17).



Schema 17: Reduktive Spaltung der Azogruppe (Carboaminierung).

3.4.2 Umwandlung in Ketone

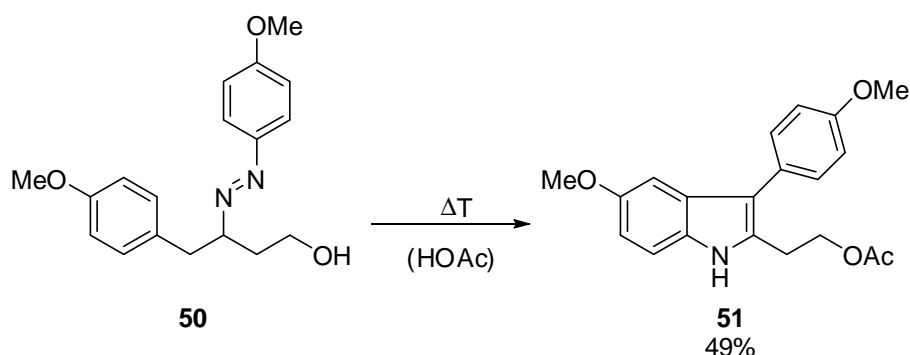
Die aus den Carbodiazenylierungen erhaltenen Azoverbindungen können mit Säure^[98] oder Base^[99] zu Hydrazonen isomerisiert werden. Diese können dann enzymatisch^[100] oder mit Cu(II)-Ionen^[101] in Ketone überführt werden. α -Methylierte Hydrazone lassen sich mit SeO_2 zu α -Hydrazonaldehyden oxidieren.^[102] *Severin et al.* entwickelten eine Vorschrift für die Hydrolyse von Hydrazonen zu Ketonen.^[102] *Heinrich et al.* wendeten diese erfolgreich auf die Umwandlung des Carbodiazenylierungsprodukts **48** zum Keton **49** an (Schema 18). Es zeigte sich hierbei, dass die Hydrolyse der Acetatgruppe in **48** notwendig war und die weitere Umsetzung zu **49** nur mit der freien Hydroxygruppe gelang.^[103]



Schema 18: Umsetzung der Azoverbindung **48** zum Keton **49**.

3.4.3 Umsetzung zu Heterocyclen

Indol ist ein wichtiges und sehr häufig vorkommendes Strukturelement in Alkaloiden und Farbstoffen. Das wichtigste Verfahren ist die nach *Fischer* benannte Indolsynthese.^[104] Die Synthese von elektronenreichen Indolen ist jedoch aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Säuren schwierig. α -Arylhydrazone können ebenfalls als Ausgangsverbindungen für Indole benutzt werden. So liefert das Erhitzen der Azoverbindung **50** in Essigsäure auf 90 °C das Indol **51** in 49% Ausbeute (Schema 19). Als Zwischenschritt erfolgt die Tautomerisierung zum Hydrazon.^[103]



Schema 19: Synthese eines elektronenreichen Indols **51**.

3.5 Zielsetzung in dieser Arbeit

Durch die Funktionalisierung einer Doppelbindung mit einem Stickstoffatom und einem Aromaten bietet sich die Carbodiazenylierung für die Synthese von Alkaloiden und biologisch aktiven Substanzen an. Viele der in Frage kommenden Naturstoffe mit β -Arylamin-Einheiten besitzen jedoch elektronenreiche aromatische Systeme, die unter den bisherigen Bedingungen mit Titan(III)-chlorid als Reduktionsmittel in saurer, wässriger Lösung nur unzureichende Ausbeuten liefern.

Deshalb wurden in dieser Arbeit sowohl neue Reduktionsmittel für die Erzeugung von Arylradikalen in der Carbodiazenylierung als auch neue Lösungsmittel untersucht.

Studien zu eventuellen Nebenreaktionen wie Wasserstoffabstraktion und Bildung von Azoverbindungen wurden durchgeführt.

Die Ergebnisse sollten anschließend in der Naturstoffsynthese des Alkaloids Cohirsin und der Synthese weiterer biologisch aktiver Verbindungen angewendet werden.

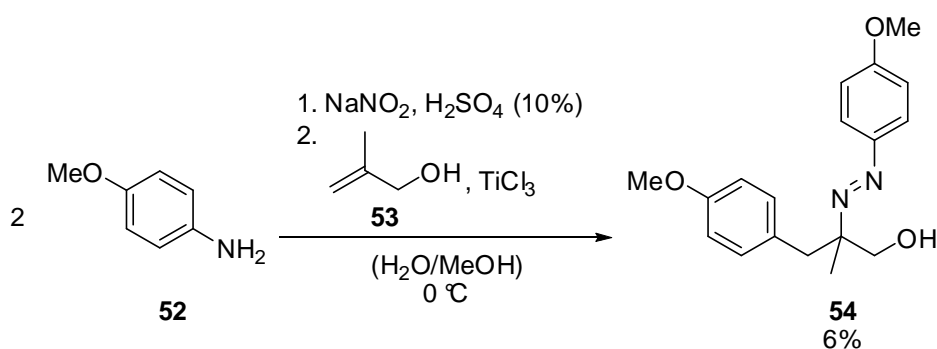
3.6 Studien zur radikalischen Funktionalisierung von Olefinen

3.6.1 Carbodiazenylierung mit elektronenreichen Diazoniumsalzen

Nachdem Studien zur Substratbreite der eingesetzten Olefine bereits vorlagen und ein Protokoll für die Carbodiazenylierung von nichtaktivierten Doppelbindungen vorgestellt wurde, war immer noch unklar, inwiefern die elektronische Struktur der Diazoniumsalze selbst eine Rolle in der Carbodiazenylierung spielt. Es war bereits bekannt, dass elektronenarme Aniline, wie beispielsweise Anthranilsäuremethylester, gute Ausbeuten in der Carbodiazenylierung mit Titan(III)-chlorid als Reduktionsmittel lieferten.

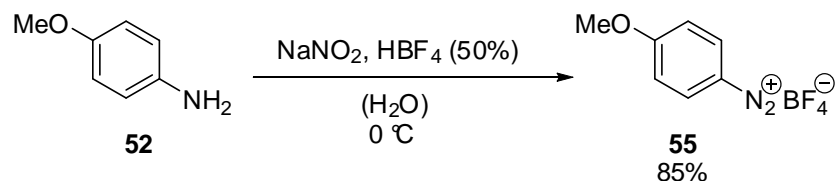
Als Testsystem wurde *para*-Methoxyanilin (**52**) als elektronenreicher Aromat und β -Methallylalkohol (**53**) als nichtaktiviertes Olefin gewählt (Schema 20). Über die Carbodiazenylierung mit *para*-Methoxyanilin (**52**) an aktivierte Olefine berichtete bereits *Citerio*.^[80]

In einem ersten Experiment wurde unter den Bedingungen nur 6% des Carbodiazenylierungsprodukts **54** erhalten. Wesentliche Nebenreaktionen waren H-Abstraktion und vor allem Azokupplung, die bei elektronenreichen Aromaten begünstigt ist.



Schema 20: Carbodiazenylierung mit elektronenreichen Aromaten und einem nichtaktivierten Olefin **53** in Gegenwart von TiCl_3 .

Für die Optimierung der Reaktionsbedingungen musste zunächst geklärt werden, ob die Bildung des Diazoniumsalzes ausreichend ablief. Um eine unvollständige Diazotierung auszuschließen, wurde *para*-Methoxyanilin in das Diazoniumsalz **55** umgewandelt und isoliert. Als Gegenion wurde Tetrafluoroborat gewählt (Schema 21).



Schema 21: Synthese von *para*-Methoxyphenyldiazoniumtetrafluorborat (**55**).

3.6.1.1 Studien zu Reduktionsmitteln in der Carbodiazenylierung

Eine Reihe von Reduktionsmitteln wurde mit dem Testsystem aus *para*-Methoxyphenyldiazoniumsalz (**55**) und β -Methallylalkohol (**53**) in DMSO untersucht (Tabelle 1).

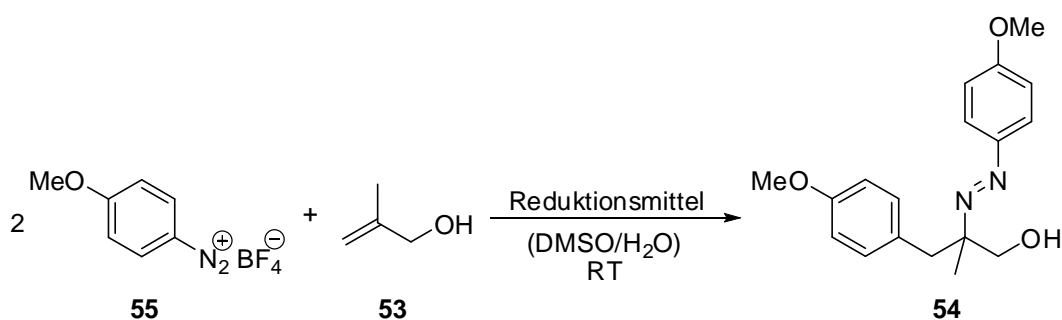


Tabelle 1: Verschiedene Reduktionsmittel der Carbodiazenylierung;

Eintrag	Reduktionsmittel	Ausbeute 54
1	Zn-Staub	12%
2	Mg-Staub	17%
3	Cu-Pulver	25%
4	CuCl	59%
5	FeSO ₄ ·7 H ₂ O	59%

Reaktionsbedingungen: 2 ml DMSO, 1 ml H₂O, 15 Min, 10 Äquiv. Olefin.

Alle verwendeten Reduktionsmittel zeigten eine höhere Ausbeute als der Versuch mit Titan(III)-chlorid in Methanol und Wasser. Die besten Ergebnisse wurden mit CuCl und FeSO₄·7 H₂O (Eintrag 4 und 5, Tabelle 1) erzielt. Das Oxidationspotential für die Übertragung eines Elektrons von Kupfer(I)-Ionen liegt bei +0.16 V und von Eisen(II)-Ionen bei +0.75 V in neutraler Lösung.^[105] Beide Metall-Kationen sind in der Dediazotierung von Diazoniumsalzen durch Elektronentransfer bekannt.^[31] Es ist wichtig, dass ein schneller Zerfall der Diazoniumionen zu Arylradikalen gewährleistet ist. Bilden sich stationär höhere Konzentrationen an Diazoniumionen, so steigt die Gefahr der Azokupplung als Nebenreaktion stark an. Auch Zn- und Mg-Staub können die Reaktion initiieren, obwohl diese Metalle in diesem Zusammenhang unbekannt sind. Da sowohl CuCl als auch

FeSO₄·7 H₂O identische Ausbeuten erreichten, wurde das kostengünstigere FeSO₄·7 H₂O als Reduktionsmittel für weitere Experimente gewählt.

3.6.1.2 Studien zu Reaktionsdauer, Temperatur und Lösungsmittel in der Carbodiazenylierung mit Eisen(II)-sulfat

Im Zuge weiterer Optimierungsarbeiten wurde die Reaktion hinsichtlich Reaktionsdauer, Temperatur, Lösungsmittel und zugesetzter Menge an Wasser untersucht (Tabelle 3). Zunächst wurden unterschiedlich lange Reaktionszeiten untersucht (Einträge 1 und 2, Tabelle 2). Es stellte sich heraus, dass nach einer Stunde die Ausbeute um 15% gestiegen war. Außerdem wurde auch bei längerer Reaktionsdauer keine Produktzersetzung beobachtet. Des Weiteren schien die zugegebene Menge an Wasser einen signifikanten Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion zu haben: Bei kontinuierlicher Erhöhung nahm die Ausbeute deutlich ab (Einträge 3 bis 5). Im ursprünglichen Versuch setzte die signifikante Gasentwicklung der Reaktion erst nach dem Zusatz von Wasser ein. Eine Variation der eingesetzten Äquivalente an Reduktionsmittel zeigte erstaunlicherweise keinen erkennbaren Effekt auf die Reaktion (Einträge 6 bis 8), wobei Eintrag 6 auf eine Beteiligung von DMSO im Reaktionsprozess hindeutete und das Reduktionsmittel für die Reduktion des Radikalkations eventuell nicht notwendig ist. Als weitere potentielle Lösungsmittel wurden Aceton und DMF untersucht, die sich allerdings als ungeeignet herausstellten (Einträge 9 bis 10). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur zeigte geringe Verbesserungen der Ausbeute (Eintrag 11), wobei ebenfalls keine Zersetzung der Azoverbindung stattfand.

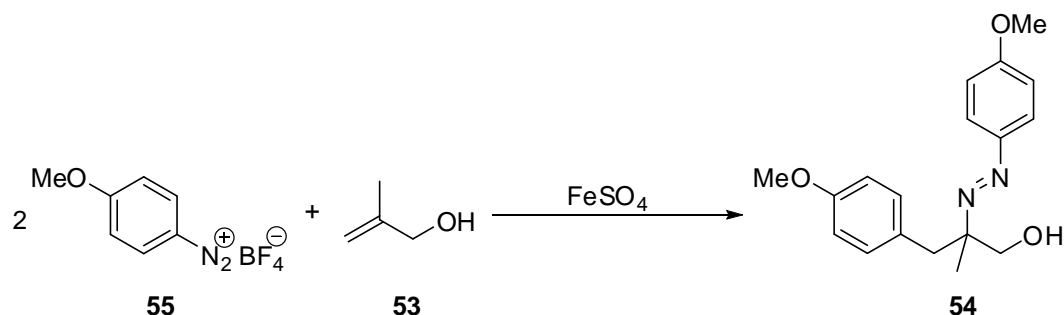


Tabelle 2: Optimierung der Carbodiazenylierung mit Fe^{2+} .

Eintrag	Äquiv. Fe^{2+}	Dauer	Lösungsmittel	H_2O	Temperatur	Ausbeute 54
1	3	20 Min	DMSO	1 ml	RT	53%
2	3	60 Min	DMSO	1 ml	RT	68%
3	3	15 Min	DMSO	0.1 ml	RT	62%
4	3	15 Min	DMSO	0.5 ml	RT	55%
5	3	15 Min	DMSO	2 ml	RT	11%
6	0.5	15 Min	DMSO	1 ml	RT	52%
7	1	15 Min	DMSO	1 ml	RT	58%
8	1.5	15 Min	DMSO	1 ml	RT	59%
9	3	15 Min	Aceton	1 ml	RT	2.5%
10	3	15 Min	DMF	1 ml	RT	14%
11	3	15 Min	DMSO	1 ml	55 °C	68%
12	1.5	15 Min	DMSO	0.5 ml	RT	68%

Ausbeutebestimmung mit HPLC; interner Standard: Benzoesäuremethylester.

3.6.1.3 Studien zu Substraten in der Carbodiazenylierung mit Eisen(II)-sulfat in DMSO

Die Reaktionsbedingungen wurden hinsichtlich ihrer Toleranz gegenüber verschiedenen substituierten Diazoniumsalzen und Olefinen untersucht (Tabelle 3). Die Ergebnisse ergaben, dass die Reaktion als Acetat geschützte Alkohole (Eintrag 1) toleriert. Auch die Carbodiazenylierung mit elektronenarmen Diazoniumsalzen (Eintrag 2) war mit Eisen(II)-sulfat und DMSO möglich. Variiert man den Abstand der Hydroxygruppe zur Doppelbindung, schien dies ebenfalls keinen Einfluss zu haben. So ergaben Allylalkohole und Homoallylalkohole in etwa gleiche Ausbeuten (Eintrag 2 und 3). Selbst hochsubstituierte Diazoniumsalze mit elektronenziehenden und -spendenden Gruppen lieferten eine befriedigende Ausbeute von 60% (Eintrag 4).

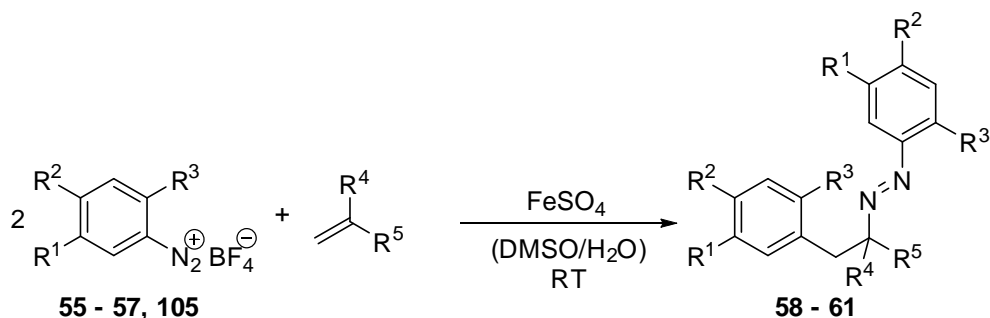


Tabelle 3: Variation der Substitutionsmuster von Diazoniumsalz und Olefin.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Diazoniumsalz	R ⁴	R ⁵	Produkt	Ausbeute
1	H	OMe	H	55	Me	CH ₂ OAc	58	60%
2	H	CO ₂ Me	H	56	Me	(CH ₂) ₂ OH	59	67%
3	H	H	CO ₂ Me	57	Me	(CH ₂) ₂ OH	60	64%
4	OMe	OMe	CO ₂ Me	105	Me	CH ₂ OH	61	60%

3.6.1.4 Diskussion der experimentellen Ergebnisse der Carbodiazenylierung von Olefinen mit elektronenreichen Aryldiazoniumionen mit Eisen(II)-sulfat in DMSO als Lösungsmittel

Die experimentellen Befunde zeigten, dass DMSO und Wasser das Lösungsmittelsystem der Wahl bei der Carbodiazenylierung elektronenreicher Diazoniumsalze ist. Es ist anzunehmen, dass geringe Mengen an Wasser die Löslichkeit des reduzierenden Metalls erhöhen ohne die Löslichkeit des Olefins zu stören. Die benötigte geringe Menge an Wasser stellt einen Vorteil bei der Verwendung unpolarer Olefine dar. Inwiefern DMSO in der Reaktion selbst als Elektronenüberträger auftritt oder in den Prozess der Elektronenübertragung eingreift, ist nur spekulativ. Frühere Experimente mit Eisen(II)-sulfat in Kombination mit Titan(III)-chlorid in saurer, wässriger Lösung zeigten gute Ausbeuten für akzeptorsubstituierte Diazoniumsalze, aber nur geringe Ausbeuten mit donorsubstituierten Diazoniumsalzen.^[83]

DMSO kann als Elektronendonator in Dediazotierungen fungieren und verschiedene Komplexe mit dem Diazoniumsalz eingehen. So wurde der radikalische Zerfall von *para*-Nitrophenyldiazoniumionen zu *para*-Nitrophenolen in O¹⁸-markiertem DMSO bei 50 °C ohne zusätzliches Reduktionsmittel nachgewiesen.^[28] In der Literatur werden verschiedene Komplexe diskutiert, so dass ein Diazoniumsalz in DMSO im Gleichgewicht als Charge-transfer-Komplex, als Radikalpaar oder als kovalent gebundenes Ion vorliegen könnte (Abbildung 4).^[106]

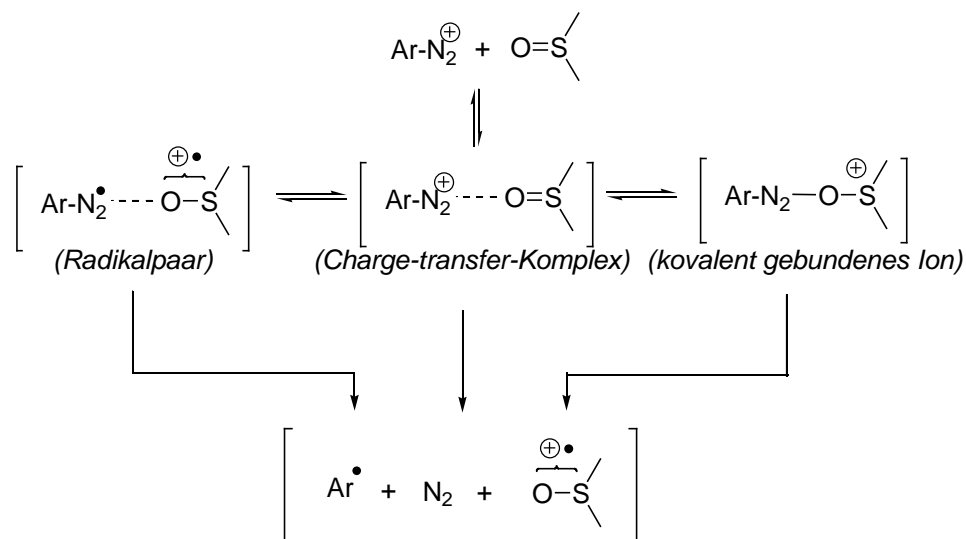


Abbildung 4: Mögliche Komplexe eines Diazoniumions in DMSO und Dediazotierung.

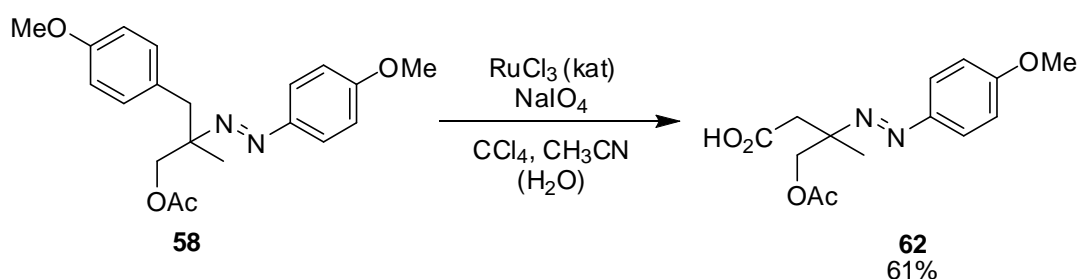
Die Erkenntnis, dass eine Ausbeute von 52% mit einer substöchiometrischen Menge Eisen(II)-sulfat erzielt wurde, deutet darauf hin, dass DMSO hier eine grössere Rolle zu spielen scheint als die eines reinen Lösungsmittels. Auf welchen Schritt der Carbodiazonylierung DMSO einen Einfluss hat, ist bisher unklar. Es wird davon ausgegangen, dass die Dediazotierung durch Elektronentransfer von Eisen(II)-Ionen initiiert wird. Wahrscheinlich unterstützt DMSO die Reduktion des Radikalkations im letzten Schritt der Carbodiazonylierung. Sowohl Aceton als auch DMF (beide als Lösungsmittel in der *Meerwein*-Arylierung bekannt) lieferten hauptsächlich Azokupplungsprodukte und Reduktion des Arylradikals und waren für die Carbodiazonylierung mit Eisen(II) ungeeignet.

Die Carbodiazonylierung mit Eisen(II) in DMSO zeigte sich als universell einsetzbare Methode, da sie unabhängig von der elektronischen Situation des Diazoniumsalzes ist. Sie rundet damit einen kontinuierlichen Entwicklungsprozess ab, der in den 70er Jahren seinen Ursprung hatte und heute eine große Vielfalt bezüglich des Olefins oder des Diazoniumsalzes hat. DMSO scheint hier der Idealfall zu sein, sowohl was die Löslichkeit der Substrate als auch die Begünstigung von Elektronentransferprozessen angeht.

3.6.1.5 Umsetzung von Carbodiazenylierungsprodukten zu Carbonsäuren unter oxidativen Bedingungen als Folgereaktion von Carbodiazenylierungsprodukten

Im Jahre 1981 stellten *Sharpless et al.* eine modifizierte Oxidation mit katalytisch einsetzbarem RuO_4 und NaIO_4 als Cooxidationsmittel in Acetonitril vor.^[107] Erstmals gelang es auf diesem Weg ein aromatisches System in höherer Ausbeute zur Carbonsäure abzubauen. Später wurde diese Methode bei der enantioselektiven Synthese von Aminosäuren eingesetzt.^[108]

Durch die Carbodiazenylierung synthetisierte Azoverbindungen, die elektronenreiche Aromaten enthalten, konnten mit RuCl_3 und Natriumperodat leicht zur Carbonsäure **62** oxidiert werden (Schema 22).



Schema 22: Oxidation von Azoverbindung **58** zu β -Aminosäure-Derivat **62**.

Bemerkenswert an dieser Reaktion war, dass durch RuCl_3 und NaIO_4 selektiv nur elektronenreiche Aromaten oxidiert werden. Der Aromat, der in direkter Verbindung zur Azogruppe steht, blieb im Molekül bestehen.

Die Kombination von Carbodiazenylierung und Rutheniumperiodat-Oxidation stellt somit eine Möglichkeit dar, β -Aminosäuren zu synthetisieren.

3.6.1.6 Weitere Entwicklungen

Eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen hinsichtlich der genauen Abfolge des experimentellen Ablaufs brachte noch eine weitere und bis dato letzte Verbesserung der Carbodiazenylierung. So konnten *Heinrich et al.* deutliche Ausbeutesteigerungen erzielen, indem das Diazoniumsalz als DMSO/Wasser-Lösung zu einem Gemisch aus Olefin und Eisen(II)-sulfat zugegeben wurde. Vorteilhaft war hier eine genau definierte

Zugabegeschwindigkeit mittels Spritzenpumpe. Diese auch als „inverse Methode“^[A] bezeichnete Reaktionsführung lieferte Carbodiazenylierungsprodukte in teilweise ausgezeichneter Reinheit, so dass oftmals keine weitere säulenchromatographische Reinigung notwendig war. Dieses Ergebnis war insofern bemerkenswert, weil durch diese Zugabeart die Konzentration an Diazoniumionen stets klein ist und im Gegensatz zu der früheren Meinung steht, dass eine möglichst hohe Konzentration an abfangenden Diazoniumionen die Reaktion begünstigt. Offensichtlich reicht die hohe Geschwindigkeit der Abfangreaktion aus, um die niedrigere Konzentration an Diazoniumionen auszugleichen.^[109]

3.7 Zusammenfassung

Die Carbodiazenylierung ist eine radikalische Multikomponentenreaktion, die ein hohes Maß an Funktionalisierung von Olefinen erlaubt. In der Vergangenheit litt diese Reaktion unter einigen erheblichen Einschränkungen und war nur bedingt von synthetischem Nutzen. *Heinrich et al.* konnten zeigen, dass die Addition an nichtaktivierte Olefine möglich ist. Es folgte eine stereoselektive Variante mit makrocyclischen Verbindungen.

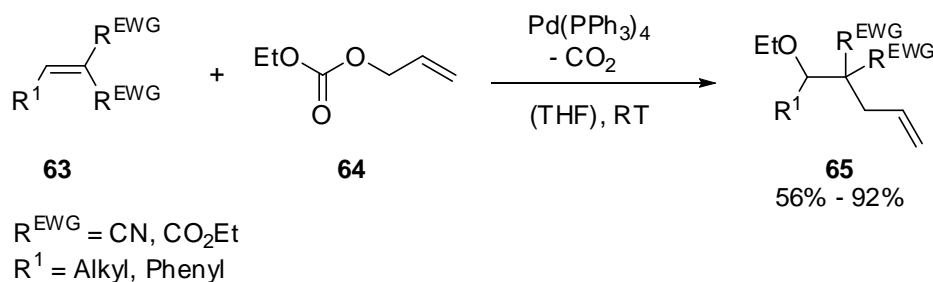
In dieser Arbeit wurde die Erweiterung der Carbodiazenylierung auf elektronenreiche Diazoniumsalze untersucht. Es stellte sich heraus, dass Eisen(II)-sulfat und Kupfer(I)-chlorid geeignete Reduktionsmittel für die Dediazotierung von elektronenreichen Diazoniumsalzen sind. Insbesondere die Lösungsmittelkombination DMSO und Wasser spielte hier eine tragende Rolle. Vorteilhaft war auch die gute Löslichkeit einer Vielzahl von Olefinen, die sich somit unter den Reaktionsbedingungen funktionalisieren ließen. Um eine Verbesserung der Reaktionskontrolle zu erreichen, wurden die Diazoniumsalze als Tetrafluoroborate isoliert.

^A Die Bezeichnung „invers“ bezieht sich auf die Abfolge der Zugabe der Reagenzien. Im ursprünglichen Protokoll wurde Eisen(II)-sulfat zu einer Lösung aus Olefin und Diazoniumsalz gegeben.

Kapitel 4. Carboaminohydroxylierung von Olefinen

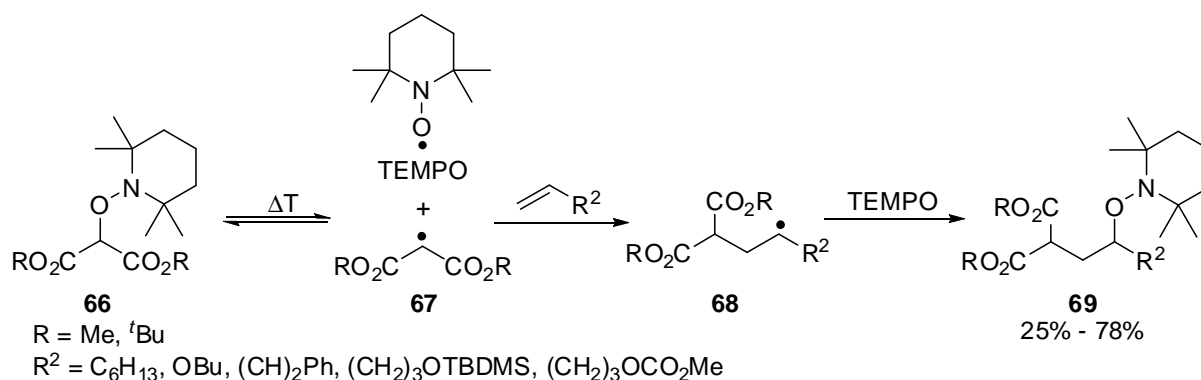
4.1 Einleitung

Die Addition von Alkoholen an Olefine, entweder ionisch^[110] oder katalysiert durch Übergangsmetalle,^[111] ist in der organischen Synthese eine häufig durchgeführte Operation. Die Insertion eines Olefins in eine C-O-Bindung ist jedoch bis heute eine Herausforderung. Intramolekulare Cyclisierungen von Stannylcarbonsäuren mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ sind bekannt.^[112] *Yamamoto et al.* berichteten die Palladium-katalysierte Carboxyallylierung von aktivierten Doppelbindungen (Schema 23).^[113]



Schema 23: Palladium-katalysierte Carboxyallylierung von aktivierten Doppelbindungen nach *Yamamoto et al.*

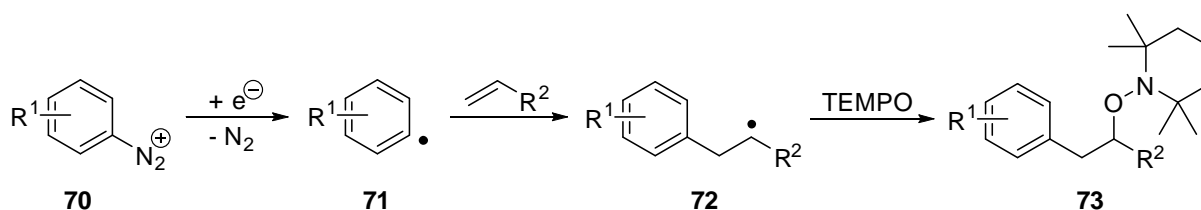
Studer et al. entwickelten eine metallfreie, radikalische Cyclisierung mit TEMPO, die auf dem persistenten Radikaleffekt (PRE) basiert. Die gleiche Gruppe erweiterte im Jahre 2003 die Reaktion auf eine intermolekulare Variante, bei der ein durch Homolyse erzeugtes Malonatradikal **67** an ein nichtaktiviertes Olefin addiert und das resultierende Kohlenstoffradikal **68** durch TEMPO abgefangen wird. Dies stellte bis dahin die erste radikalische Carboaminohydroxylierung von Olefinen dar (Schema 24). Die Reaktion ist jedoch auf Malonsäurederivate beschränkt, da aus anderen Alkylverbindungen die homolytische Abspaltung von TEMPO nur unter drastischen Bedingungen gelingt.^[114]



Schema 24: Carboaminoxylierung nach *Studer et al.*

4.2 Mechanismus der Carboaminohydroxylierung mit Arylradikalen und TEMPO

Der Mechanismus der Carboaminohydroxylierung mit TEMPO ist dem Mechanismus der Carbodiazenylierung sehr ähnlich. Die reduktive Dediazotierung mit Eisen(II)-sulfat ergibt ein Arylradikal **71**, das an ein Olefin addiert. Das entstehende Phenylethylradikal **72** wird durch TEMPO zum Produkt der Carboaminohydroxylierung **73** abgefangen (Schema 25).



Schema 25: Mechanismus der Carboaminoxylierung mit Arylradikalen und TEMPO.

Die Reaktionsgeschwindigkeit von TEMPO mit verschiedenen Kohlenstoff-zentrierten Radikalen wurde untersucht und reicht von $k \sim 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (1-Nonylradikal) bis $k \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Triphenylmethylradikal) für sterisch gehinderte Radikale. Kinetische Untersuchungen zeigten, dass die Reaktivität von Nitroxylradikalen vom jeweiligen Lösungsmittel abhängt. TEMPO kann zwei verschiedene Resonanzstrukturen **74a** und **74b** einnehmen (Abbildung 5). Messungen von EPR-Hyperfeinkopplungen bestätigten, dass in polaren sowie protischen Lösungsmitteln überwiegend die Struktur **74b** vorliegt. Durch die Ladungstrennung und die damit verbundene Zunahme der Polarität wird **74b** durch polare Lösungsmittelteilchen besser stabilisiert bzw. solvatisiert und in seiner Reaktivität als Radikal insgesamt reduziert.^[115]

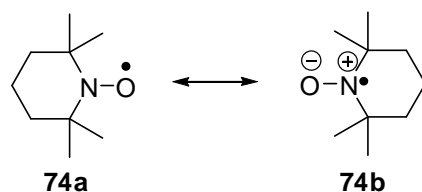
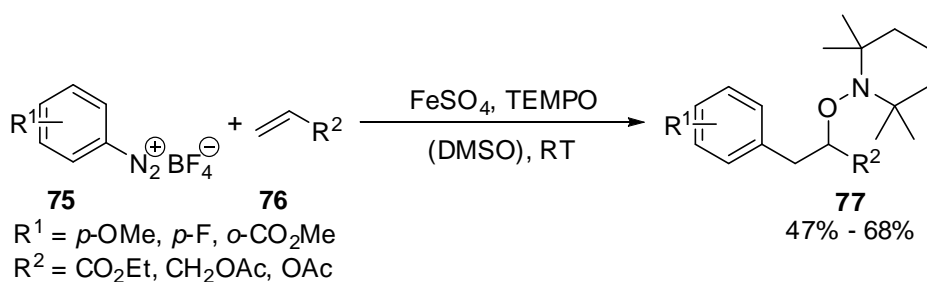


Abbildung 5: Unterschiedliche Resonanzstrukturen von TEMPO.

Die vorliegenden Experimente der Carbodiazenylierung mit Eisen(II)-sulfat in DMSO als polarem Lösungsmittel legen nahe, dass die Reaktivität von TEMPO durch das Lösungsmittel möglicherweise so weit vermindert wird, dass eine selektive Reaktion stattfinden kann. Durch die Anwesenheit von TEMPO eröffnen sich prinzipiell eine Vielzahl von möglichen Nebenreaktionen, wie etwa das Abfangen des Arylradikals durch TEMPO oder Telomerisation des Olefins. Dennoch muss die Abfangreaktion des Arylethylradikals durch TEMPO schnell genug sein im Vergleich zur Abfangreaktion mit Diazoniumsalzen, da sonst die Carbodiazenylierung der bevorzugte Schritt wäre.

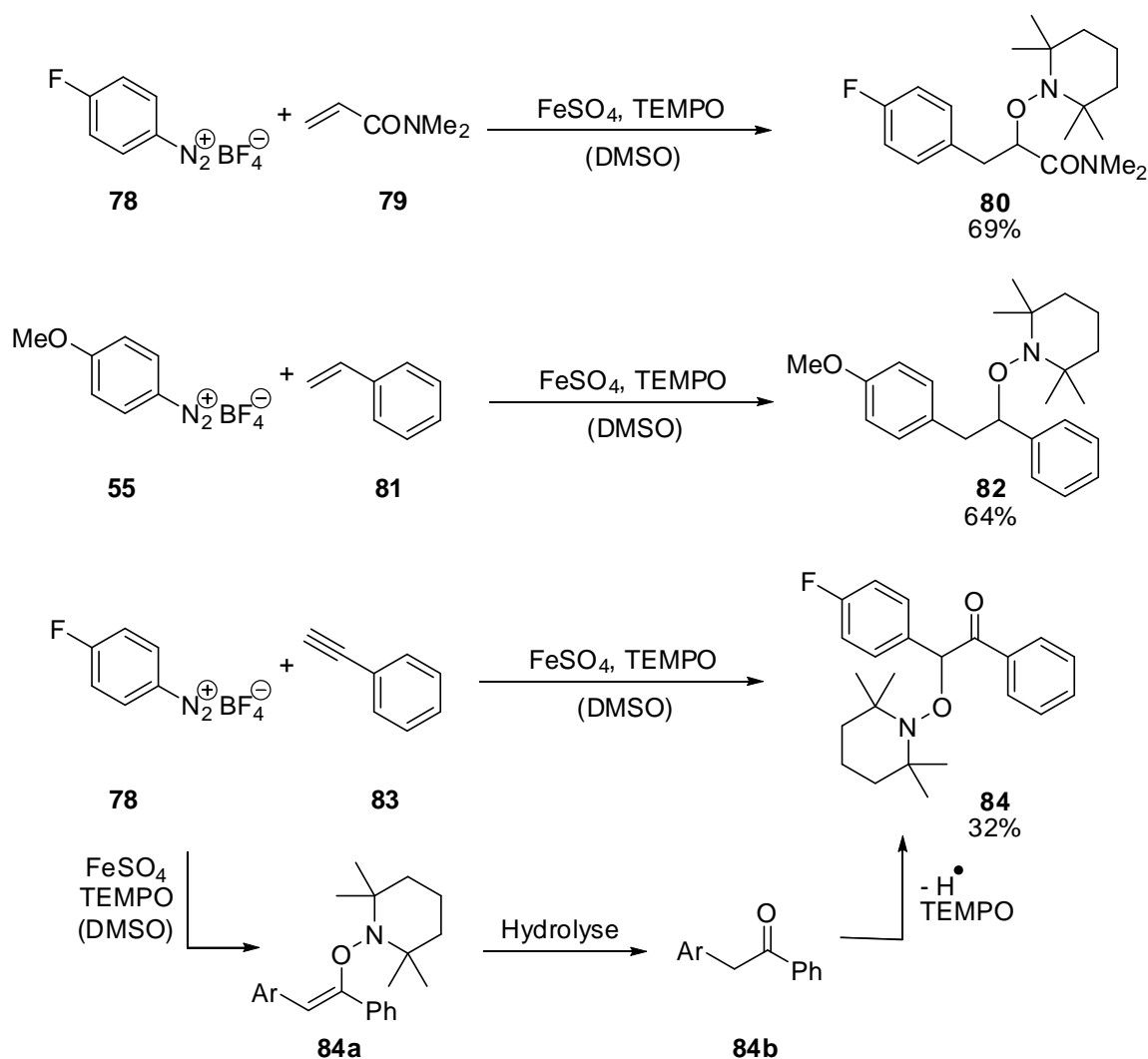
4.3 Experimentelle Ergebnisse

Versuche von *Heinrich et al.* führten zu dem Ergebnis, dass die Abfangreaktion mit TEMPO unter den vorliegenden Bedingungen eine hohe Selektivität bezüglich Alkylradikalen besitzt. Die entstehenden Arylradikale werden von TEMPO nur sehr langsam abgefangen. Die Reaktion zeigte keine Einschränkung bezüglich der elektronischen Natur des Diazoniumsalzes oder des Olefins (Schema 26). Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Diazoniumsalze ergaben mit aktivierten und nichtaktivierten Olefinen synthetisch befriedigende Ausbeuten. Interessant war, dass die Addition an aktivierte Olefine nicht unbedingt überlegen ist, obwohl die Addition des Arylradikals schneller ist und Carbodiazenylierung (also das Abfangen durch ein Diazoniumion) als Konkurrenzreaktion ausscheidet.^[67]



Schema 26: Intermolekulare Carboaminohydroxylierung mit einem Arylradikal und TEMPO.

Um die Substratbreite weiter zu verbessern, wurde die Addition an *N,N*-Dimethylacrylamid (**79**) und Styrol (**81**) untersucht (Schema 27). Beides sind wichtige Monomere der Polymerchemie. Dennoch erfolgte die Carboaminoxylierung zu **80** und **82** selektiv und in guten Ausbeuten, in keinem der beiden Fälle trat Telomerisation ein. Die Addition an Dreifachbindungen ist jedoch nicht möglich. So ergab die Reaktion mit Phenylacetylen (**83**) als Substrat das Benzoinderivat **84** in 32% Ausbeute anstatt des erwarteten Stilbenderivates. **84** kann durch Hydrolyse der intermediär gebildeten Stilbenverbindung **84a** zum Keton **84b** erklärt werden, das durch Abspaltung eines Wasserstoffradikals und anschließende Rekombination mit TEMPO entstehen könnte.



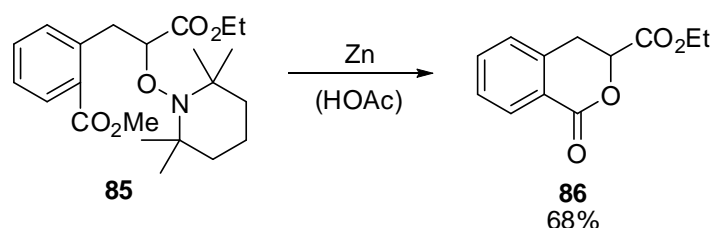
Schema 27: Carboaminoxylierung von *N,N*-Dimethylacrylamid (**79**), Styrol (**81**) und Phenylacetylen (**83**).

Auch die als Nebenreaktion erwartete Rekombination eines Arylradikals mit TEMPO trat erstaunlich selten auf ($< 15\%$). So kann dem Aminoxyl-Radikal in TEMPO durchaus ein elektrophiler Charakter zugeordnet werden. Die höhere Bereitschaft zur Reaktion mit

nukleophilen Kohlenstoffradikalen als mit elektrophilen Arylradikalen steht in Einklang mit dieser Beobachtung.

Aus den Experimenten konnte für die Addition von Arylradikalen an nichtaktivierte Olefine eine Geschwindigkeitskonstante von $k \sim 3 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ abgeschätzt werden. Dieser Wert steht in guter Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Geschwindigkeitskonstante von *Ingold* und *Luszyk* von $k \sim 2 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.^[116]

Die O-N-Bindung in Produkten der Carboaminohydroxylierung kann einfach gespalten werden. Wendet man milde reduktive Bedingungen (z. B. Zink in Eisessig) an, so erhält man leicht die entsprechenden Alkohole. In Anlehnung an die Bezeichnung Carboaminierung für die Umwandlung von Azoverbindungen in Amine wird dieser Prozess „Carbohydroxylierung“ genannt. Im Fall von Olefinen, die durch Carbonylgruppen aktiviert sind, erhielten *Heinrich et al.* synthetisch wertvolle α -Hydroxyketone **86** (Schema 28), die ein häufig vorkommendes Strukturelement in biologisch aktiven Molekülen darstellen.^[67,117]



Schema 28: Reduktive Spaltung der O-N-Bindung zum Oxoisochroman **86**.

4.4 Zusammenfassung

Es wurde gezeigt, dass mit Eisen(II)-sulfat in wässrigem DMSO als Lösungsmittel die Reaktivität des persistenten Radikals TEMPO herabgesetzt wird. TEMPO fängt unter diesen Bedingungen selektiv Alkyl- gegenüber Arylradikalen ab. Die Reaktion ist für elektronenreiche und elektronenarme Diazoniumsalze als auch aktivierte und nichtaktivierte Olefine gleichermaßen geeignet. In einem weiteren Schritt kann die N-O-Bindung reduktiv gespalten werden und man erhält synthetisch wertvolle Carbohydroxylierungsprodukte. Diese Reaktion stellt somit die Abrundung einer breiten Palette der radikalischen intermolekularen Olefinfunktionalisierungen dar.

Kapitel 5. Anwendungen der radikalischen Olefinfunktionalisierung in der Synthese von Naturstoffen und biologisch aktiven Molekülen

5.1 Studien zur Synthese des Naturstoffes Cohirsin

5.1.1 Einleitung

Die Carbodiazenylierung sollte als Schlüsselschritt in der Synthese des Naturstoffes *Cohirsin* angewendet werden. *Cohirsin* ist ein Alkaloid der Pflanze *Cocculus hirsutus* (Abbildung 6), die zur Gattung der hahnenfußartigen Gewächse (*Ranunculales*) und zur Ordnung der Mondsamengewächse (*Menispermaceae*) gehört. *C. hirsutus* ist in weiten Teilen Indiens und Pakistans verbreitet und bei den dortigen Naturvölkern seit langer Zeit fester Bestandteil ihrer Pflanzenheilkunde (Phytotherapie) bei Fieber- und Schmerzbehandlung.

Vor allem in den 80er und Anfang der 90er Jahre war *C. hirsutus* Gegenstand intensiver chemischer Strukturaufklärung, so dass in diesem Zeitraum eine Vielzahl von Naturstoffen dieser Pflanze identifiziert werden konnten. Dazu gehören Hirsutin (87),^[118] Cohirsitin (88),^[119] Shaheenin (89),^[120] Jamtinin (90),^[121] und Hirsudiol (91)^[122] (Abbildung 7).



Abbildung 6: *Cocculus hirsutus*.

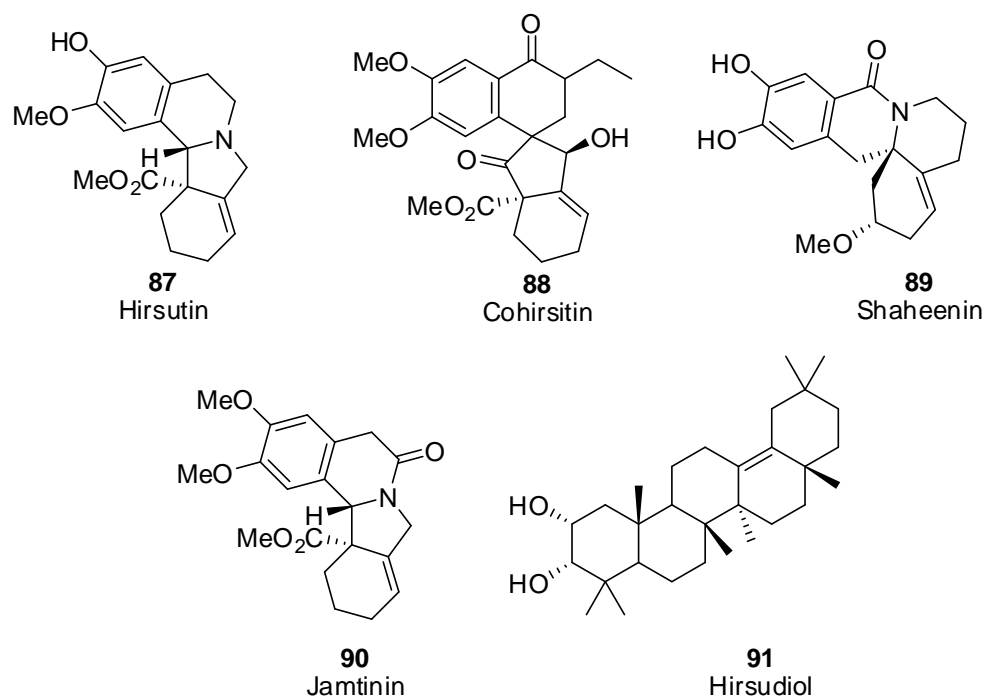


Abbildung 7: Einige Naturstoffe aus *C. hirsutus*.

Im Jahre 1987 publizierten *Ahmad et al.* die Struktur von Cohirsin (**92**), einem tetracyclischen Isochinolon-Alkaloid (Abbildung 8).^[123] Cohirsin kombiniert das in der Natur oft vorkommende Isochinolon-Grundgerüst mit einem ungewöhnlichen Spirozentrum in α -Position zum Stickstoff.

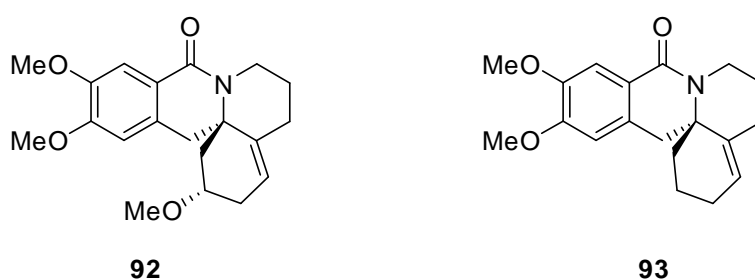
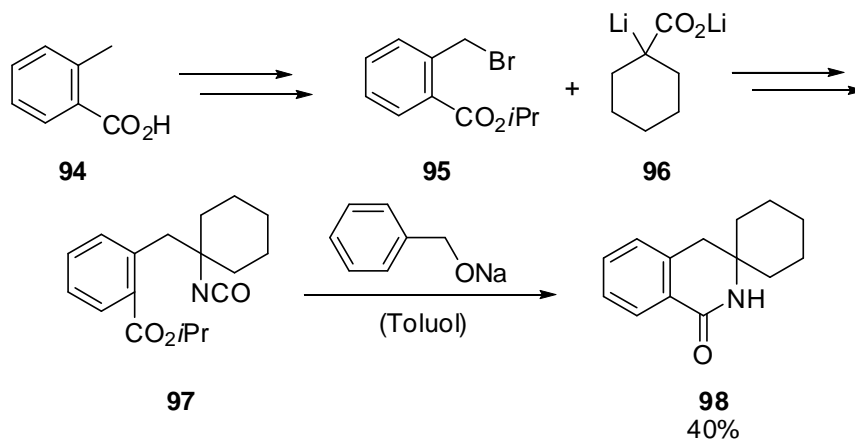


Abbildung 8: Cohirsin (**92**) und 12-Desmethoxycohirsin (**93**).

Der Aufbau von quartären Kohlenstoffatomen, an die Stickstoff gebunden ist, ist ein attraktives Ziel für die radikalische Carbodiazenylierung. Frühere Synthesen von Spiro-Isochinolinonen ergaben nur für donorsubstituierte Benzolringe in intramolekularen Systemen brauchbare Ausbeuten.^[124] Im Jahre 1989 veröffentlichten *Fisher et al.* eine Arbeit, in der von Isocyanaten **97** ausgegangen wird, die zuvor durch eine *Curtius*-Umlagerung aus den entsprechenden Carbonsäuren **94** hergestellt werden (Schema 29). Abschließendes Erhitzen mit Natriumbenzylat leitet den Ringschluss zum Lactam **98** ein. Allerdings ist diese Methode bezüglich der Auswahl der cyclischen Substrate **96** eingeschränkt.^[125]



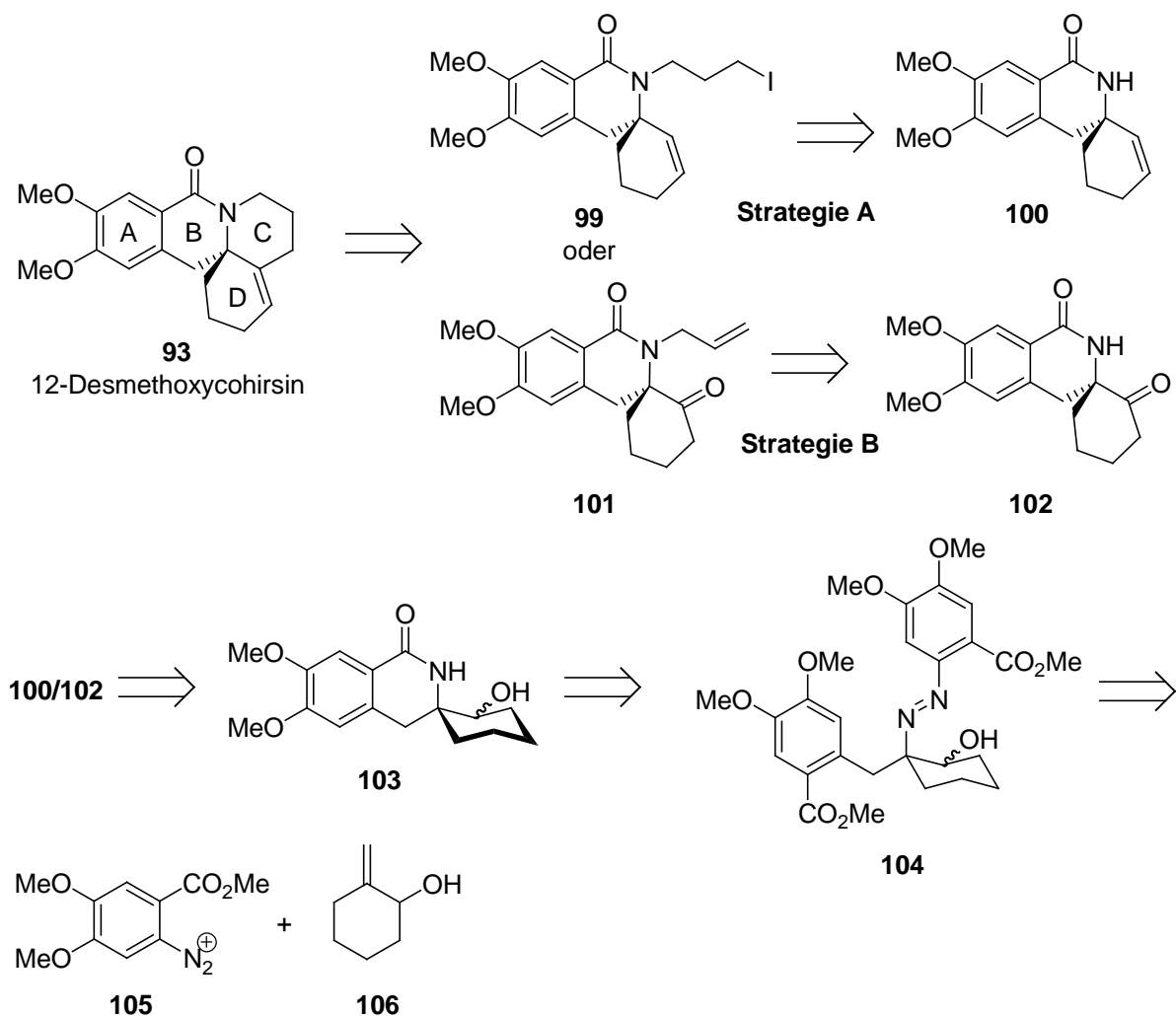
Schema 29: Synthese von Spiro-Isochinolin **98** nach *Fisher et al.*

Die hier beschriebenen synthetischen Bemühungen konzentrierten sich zunächst auf 12-Desmethoxycohirsin (**93**). Es sollte ein geeigneter Syntheseweg gefunden werden, der als Vorbild für spätere stereoselektive Synthesen dienen kann.

5.1.2 Retrosynthese von 12-Desmethoxycohirsin (**93**)

Wie in Schema 30 gezeigt, sollte einer der Schlüsselschritte in der Synthese von 12-Desmethoxycohirsin (**93**) eine durch SmI_2 ausgelöste radikalische Cyclisierung sein.

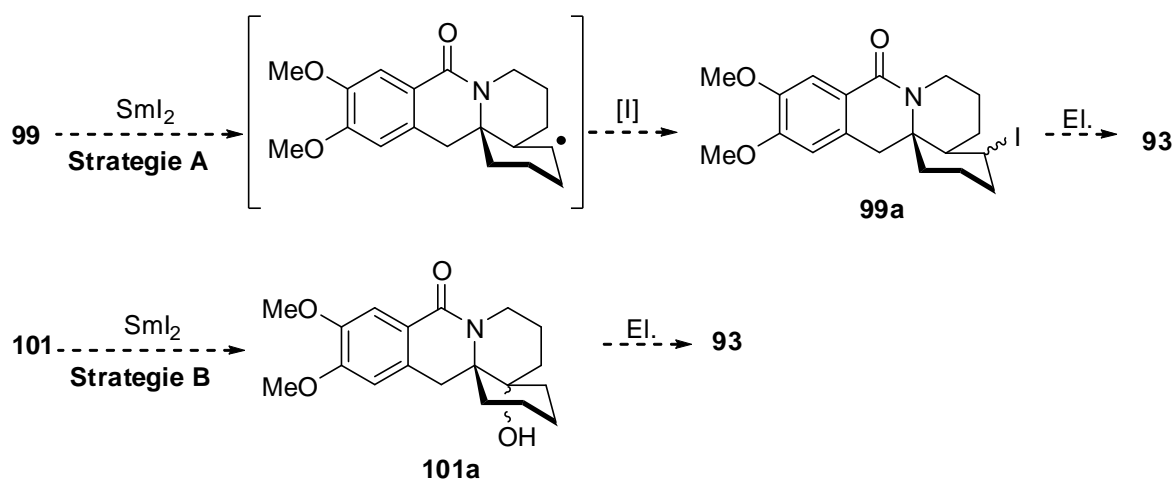
In Strategie A sollte über eine intramolekulare *Barbier*-artige Reaktion mit SmI_2 eine *6-exo-trig*-Cyclisierung von **99** durchgeführt werden. Alternativ wäre hier anstelle von SmI_2 auch die Verwendung von Bu_3SnH denkbar. Jedoch sind derartige Cyclisierungen mit Bu_3SnH schwierig, da die Reduktion des Alkylhalogenides ($k \sim 1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) bedeutend schneller ist als die *6-exo-trig*-Cyclisierung ($k \sim 5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).^[126]



Schema 30: Retrosynthese von 12-Desmethoxycohirsin (**93**).

Enholm,^[127] *Curran*^[128] und *Molander*^[129] haben eine Serie von Berichten publiziert, in denen, wie in Strategie B geplant, radikalische Keton-Alken-Cyclisierungen mit SmI_2 beschrieben werden. Normalerweise sollte die *5-exo-trig*-Cyclisierung bevorzugt sein. *Livinghouse et al.* zeigten jedoch in ihrer Synthese des Naturstoffs (\pm)-Dendrobin, dass diese Cyclisierung temperaturabhängig ist. Tiefe Temperaturen lieferten das *5-exo-trig*-Cyclisierungsprodukt, während bei Raumtemperatur das *6-endo-trig*-Cyclisierungsprodukt erhalten wurde.^[130] Die terminale Doppelbindung in **101** kann durch eine Sequenz aus Hydroborierung und Reaktion mit Chloriodid in das Alkyljodid **99** überführt werden.^[131] Ein Vorteil bei der Verwendung von Iodid **99** wäre, dass das Problem der Regioselektivität (*5-exo-trig* oder *6-endo-trig*) umgangen werden könnte. Es bestand außerdem die Hoffnung, dass die hier geplante Cyclisierung zum Sechsring durch das relativ starre System unterstützt wird, in dem das *5-exo-trig*-Produkt unter zu starker Ringspannung leidet.

Bei beiden Strategien wäre im letzten Schritt eine Eliminierung zum Zielmolekül **93** nötig. Im Fall von Strategie A sollte das entstehende Radikal aus der Cyclisierung mit SmI_2 mit Iod abgefangen werden und die resultierende Iodverbindung **99a** durch Eliminierung in **93** überführt werden.^[132] Bei Strategie B würde aus der Cyclisierung mit Samariumdiodid ein tertiärer Alkohol **101a** entstehen, der ebenfalls zur richtigen Verbindung **93** eliminieren sollte (Schema 31).



Schema 31: Geplante Cyclisierung und anschließende Eliminierung zu 12-Desmethoxycohirsin (**93**).

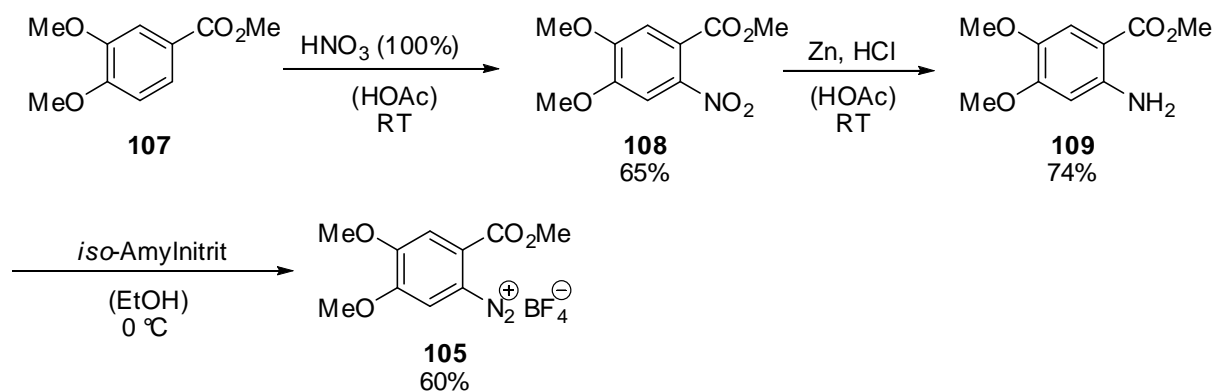
Vorläufer für die radikalische Cyclisierung in Strategie A sollte das Alken **100** sein, das durch Alkylierung am Stickstoff des Isochinolinogerüsts in **99** überführt werden sollte. Das Alken **100** könnte durch Eliminierung aus Alkohol **103** entstehen. In Strategie B würde **101** durch eine Allylierung des Ketons **102** erhalten werden. Das Keton **102** könnte wiederum durch eine Oxidation des Alkohols **103** entstehen. Der spirocyclische Alkohol **103** ist somit Ausgangspunkt für beide Strategien. Eine reduktive Spaltung der N-N-Doppelbindung von **104** und spontane Cyclisierung zum Isochinolon **103** sollte den Ring B aufbauen.

Mit dem neu entwickelten Protokoll für die Carbodiazonylierung des cyclischen Allylalkohols **106** mit dem Diazoniumsalz **105** unter Verwendung von Eisen(II)-sulfat sollte Azoverbindung **104** synthetisiert werden. Das Diazoniumsalz **105** könnte durch eine einfache Sequenz aus Nitrierung, Reduktion und Diazotierung ausgehend von 4,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester hergestellt werden. 2-Methylcyclohexanol (**106**) ist bereits literaturbekannt und kann in einem Schritt aus Cyclohexanon und DMSO gewonnen werden.^[133]

5.1.3 Synthese der Vorstufen für die Carbodiazonylierung

5.1.3.1 Synthese des Aryldiazoniumsalzes 105

Die Synthese des Diazoniumsalzes wurde in drei Schritten ausgehend von käuflichem 4,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**107**) durchgeführt (Schema 32). Die Nitrierung in rauchender Salpetersäure ergab die Nitroverbindung **108** in 65% Ausbeute. Die Reduktion von **108** mit Zink-Pulver lieferte das Anilin **109** in guter Ausbeute.

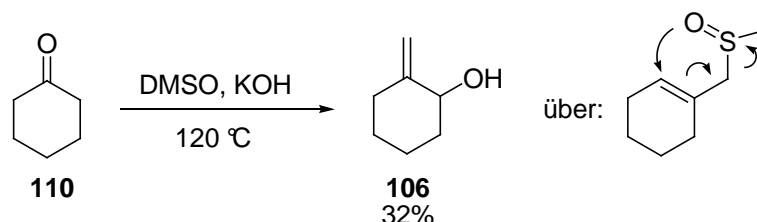


Schema 32: Synthese des Diazoniumsalzes **105** für die Carbodiazonylierung.

Probleme bereitete im letzten Schritt die Diazotierung von **109**. Anfängliche Versuche mit NaNO_2 in wässriger Lösung führten aufgrund der schwierigen Isolierbarkeit des Salzes zu sehr geringen Ausbeuten. Eine Durchführung der Reaktion mit geringen Mengen an Wasser bei tiefen Temperaturen brachte keine wesentliche Verbesserung. Erst durch die Verwendung von *iso*-Amylnitrit konnte das Diazoniumsalz **105** in synthetisch brauchbaren Ausbeuten isoliert werden. Die Verwendung verschiedener Lösungsmittel zeigte, dass Ethanol das Lösungsmittel der Wahl darstellte. Die Methode stellt gleichzeitig eine wertvolle Alternative für die Synthese von polaren Diazoniumsalzen im Allgemeinen dar und bietet den Vorteil, dass Ethanol im Vakuum bei Raumtemperatur leicht entfernt werden kann und keine wässrige Aufarbeitung notwendig ist. In Anbetracht der Tatsache, dass 3,4-dialkoxysubstituierte Aromaten weit verbreitete Strukturfragmente in verschiedenen Alkaloiden sind (Narciclasin, Cephalotaxin), ist eine universelle Versuchsvorschrift für die Isolierung von aromatischen 3,4-dialkoxysubstituierten Diazoniumsalzen für weitere Arbeiten von Vorteil.

5.1.3.2 *Synthese des Olefinbausteins 106*

Die racemische Synthese des Olefinbausteins **106** für die Carbodiazenylierung erfolgte in einem Reaktionsschritt aus Cyclohexanon (**110**) und DMSO über eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung (Schema 33).



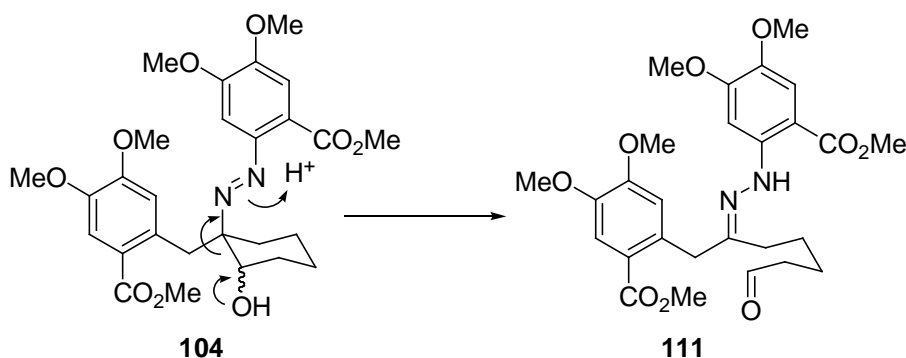
Schema 33: Bildung von 2-Methylcyclohexanol (**106**) über eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung.

Die geringe Ausbeute von 32% wird durch günstige käufliche Edukte und eine einfache Reaktionsführung, die auch im Multigramm-Maßstab möglich ist, ausgeglichen.

5.1.4 Carbodiazenylierung als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese von 12-Desmethoxycohirsin (93)

5.1.4.1 *Vorarbeiten*

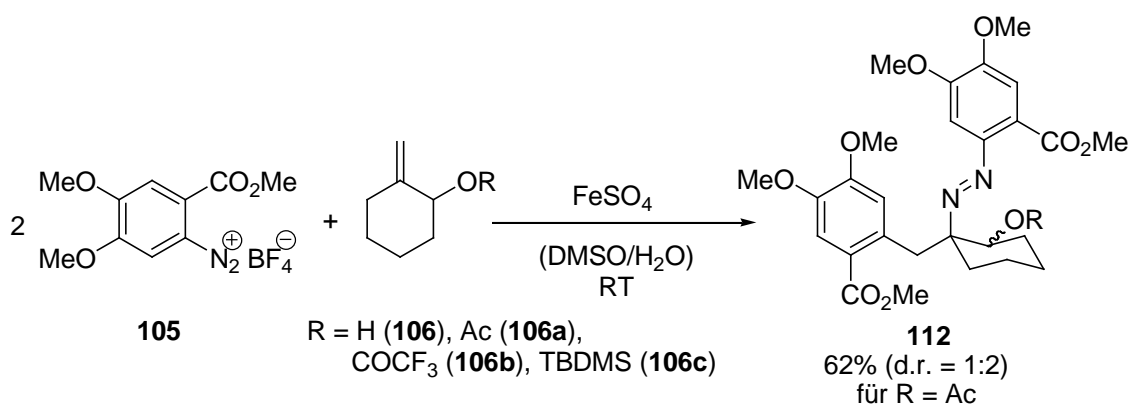
Die Carbodiazenylierung des Olefins **106** mit Diazoniumsalz **105** unter den neu entwickelten Bedingungen für elektronenreiche Diazoniumsalze stellt den Schlüsselschritt in der Synthese von 12-Desmethoxycohirsin (**93**) dar. Erste Studien zu dieser Reaktion mit TiCl_3 als Reduktionsmittel lieferten nicht nur schlechte Ausbeuten an Carbodiazenylierungsprodukt **104**, sondern zeigten auch die Bildung eines Aldehyds **111** unter Verwendung des Alkohols **106** mit ungeschützter Hydroxygruppe (Schema 34).



Schema 34: Möglicher Mechanismus der Aldehydbildung: Fragmentierung zum Hydrazone unter Bildung eines Aldehyds **111**.

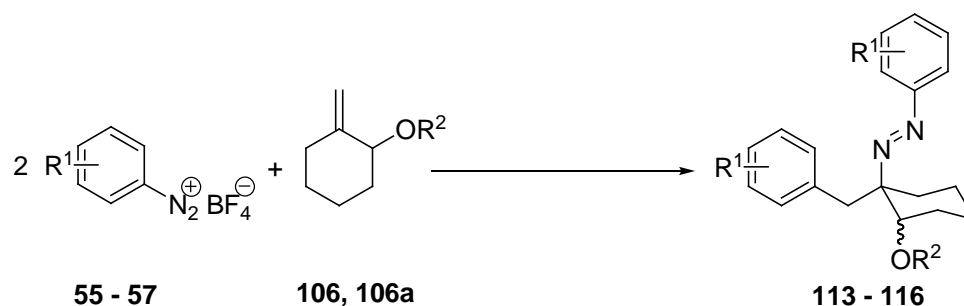
Es wird davon ausgegangen, dass die gebildete Azoverbindung unter den sauren Bedingungen protoniert wird und eine Isomerisierung zum Hydrazon erfolgt, wodurch dann eine Fragmentierung zum Aldehyd **111** eingeleitet wird. Unter neutralen Bedingungen mit Eisen(II)-sulfat und DMSO wurde zwar keine Aldehydbildung mehr beobachtet, jedoch blieb die Ausbeute an Azoverbindung **104** dennoch zunächst niedrig (24%). Eine genauere Untersuchung der Reaktionsprodukte ergab, dass 3,4-Dimethoxybenzoesäuremethylester als Hauptprodukt gebildet wurde. Dies war insofern überraschend, da die Versuche des Testsystems mit β -Methallylalkohol weitaus bessere Ausbeuten ergeben hatten (Tabelle 3). Die Wasserstoffabstraktion aus der C-1-Position des Alkohols war hier die dominierende Reaktion gegenüber der Addition des Arylradikals an die Doppelbindung. Der Wechsel von einem sekundären Kohlenstoffatom in β -Methallylalkohol zu einem tertiären Kohlenstoffatom in **106** hatte also einen starken Einfluss auf den Ausgang der Reaktion.

Da Heteroatome mit freien Elektronenpaaren stabilisierend auf Radikale wirken, wurde eine Reihe von Olefinen (**106a** - **106c**) mit elektronenziehenden Schutzgruppen am Alkohol synthetisiert (Schema 35).



Schema 35: Carbodiazylierung unter den Bedingungen für elektronenreiche Diazoniumsalze.

Das beste Resultat erzielte der acetatgeschützte Alkohol **106a**. Die Ausbeute der Azoverbindung **112** betrug 62% (Schema 35). Die Trifluoracetatgruppe ergab zwar nur geringe Wasserstoffabstraktion, jedoch war die Ausbeute an Azoverbindung gering. Grund hierfür war eine Additions-Fragmentierungsreaktion. Mit dem silylgeschützten Alkohol **106c** beobachteten wir wiederum hauptsächlich Wasserstoffabstraktion. Mit dem acetatgeschützten Alkohol **106a** wurde im Folgenden eine Reihe von Carbodiazylierungen mit verschiedenen Diazoniumsalzen durchgeführt um zu überprüfen, ob die elektronische Struktur des Arylradikals Einfluss auf die Wasserstoffabstraktion hat (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Carbodiazenylierung von acetatgeschützten Allylalkohol **106a** mit verschiedenen Arylradikalen.

Eintrag	R	R ²	Methode	Produkt	Ausbeute
1	<i>p</i> -OMe	Ac	A	113	62%
2	<i>o</i> -CO ₂ Me	Ac	A	114	57%
3	<i>p</i> -CO ₂ Me	Ac	A	115	59%
4	<i>o</i> -CO ₂ Me	H	B	116	9%

Methode A: FeSO₄ in DMSO/Wasser, Methode B: TiCl₃ in H₂O/HCl.

Mit *para*-Methoxyphenyldiazoniumionen (**55**) als Vorstufe für das entsprechende Arylradikal wurde die Azoverbindung **113** in 62% isoliert (Eintrag 1). Mit dem elektronenarmen *ortho*-Methoxycarbonylphenylradikal wurde Azoverbindung **114** in annähernd gleicher Ausbeute erhalten (Eintrag 2), was darauf schliessen lässt, dass die Wasserstoffabstraktion von C-1 des acetatgeschützten Alkohols **109** auch mit elektronenarmen Arylradikalen unterdrückt wird. Das Kontrollexperiment mit ungeschütztem Alkohol nach der Methode für elektronenarme Diazoniumsalze ergab wiederum hauptsächlich Benzoesäuremethylester als Produkt der Wasserstoffabstraktion (Eintrag 4).

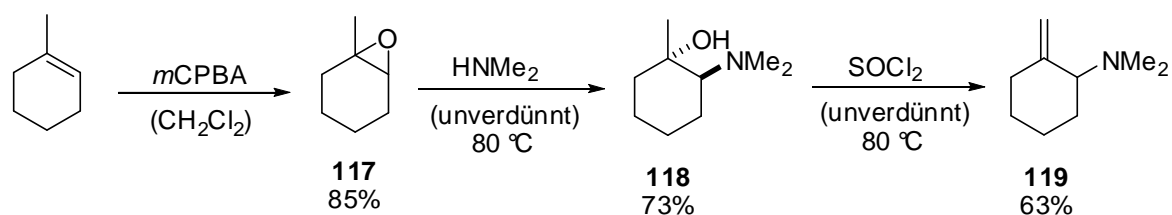
Bemerkenswert ist, dass bei der Carbodiazenylierung eine substratinduzierte Diastereoselektivität (2:1) beobachtet wurde. Die Reinigung erfolgte durch einfache Säulenchromatographie, bei der das im Überschuss eingesetzte Olefin **106a** wieder zurückgewonnen werden konnte.

5.1.4.2 Exkursion: Carbodiazenylierung von cyclischen Allylaminen

Es blieb zudem die Frage zu klären, ob nicht nur Allylalkohole und Allylacetate geeignete Substrate in der Carbodiazenylierung sind sondern auch Allylamine. Wie frühere Experimente verdeutlichten, zeigen Allylverbindungen mit Heteroatomen, die über freie Elektronenpaare verfügen, die Tendenz zur Umlagerung oder zur Wasserstoffabstraktion. Um dies zu vermeiden, wurde auf die Carbodiazenylierung mit Titan(III)-chlorid in saurer wässriger Lösung zurückgegriffen. Durch Protonierung sollte das freie Elektronenpaar des

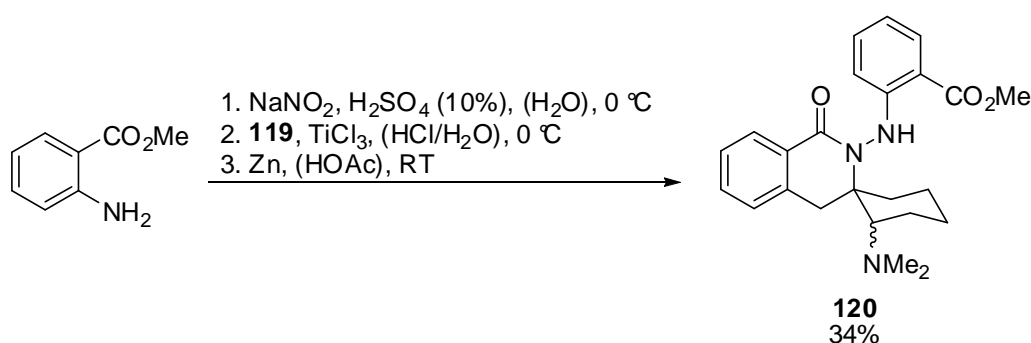
Allylamins weder für die Stabilisierung eines Radikals noch zur Unterstützung einer Umlagerung zur Verfügung stehen.

In einer einfachen Sequenz aus Epoxidierung, nukleophiler Ringöffnung des Epoxids mit Dimethylamin und Eliminierung konnte Amin **119** in einer Gesamtausbeute von 40% hergestellt werden (Schema 36).



Schema 36: Synthese von *N,N*-Dimethyl-2-methylcyclohexylamin **119**.

Die Carbodiazonylierung von **119** wurde als Eintopfreaktion mit anschließender Reduktion mit Zink durchgeführt (Schema 37). Dadurch konnte die wässrige Aufarbeitung der Azoverbindung und eine mögliche Umlagerung vermieden werden.



Schema 37: Carbodiazonylierung von **119** und anschließende Reduktion der Azoverbindung in einer Eintopfreaktion unter sauren Bedingungen.

Es wurden 34% des Hydrazins **120** isoliert. Dies zeigte zunächst, dass die Carbodiazonylierung mit allylischen Aminen möglich ist. Die anschließende Reduktion mit Zink verlief allerdings nur bis zur Stufe des Hydrazins **120**.

NOESY-NMR-Untersuchungen ergaben, dass es keine NOE-Kopplung zwischen den Protonen der Methylengruppe des Isochinolinengerüsts in 4'-Position und dem Proton in 2-Position des Cyclohexylrestes in **120** gibt. Somit ist anzunehmen, dass **120** in der in Abbildung 9 gezeigten Konformation vorliegt.

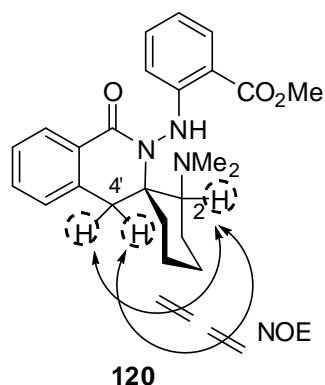
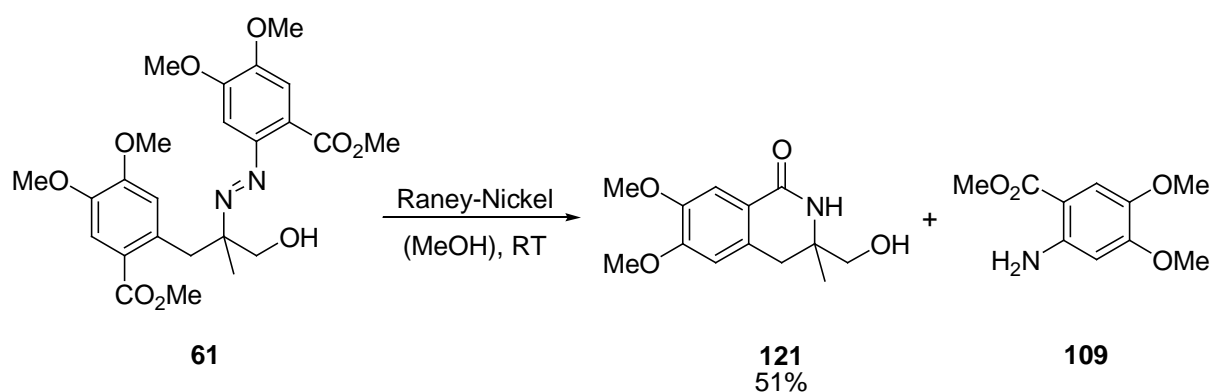


Abbildung 9: Konformation des spirocyclischen Hydrazins **120**.

5.1.5 Reduktive Spaltung der Azoverbindung **112** und Cyclisierung zum Isochinolinon **103**

Die Reduktion von Azoverbindungen zu Isochinolonen mit Raney-Nickel, Palladium auf Kohle oder Zink in Eissessig ist bereits bekannt und wurde in der Arbeitsgruppe *Heinrich et al.* durchgeführt.^[83,84]

Erste Versuche wurden mit dem Testsystem **61** unternommen, das durch reduktive Spaltung der N-N-Bindung mit Raney-Nickel das Isochinolinon **121** in einer Ausbeute von 51% ergab (Schema 38).



Schema 38: Cyclisierung zum Isochinolinon **121** ausgehend von **61** unter reduktiven Bedingungen.

Die Übertragung der experimentellen Bedingungen auf **112** mit Raney-Nickel war erfolgreich und ergab das Isochinolinon **103** mit 49% Ausbeute. Gleichzeitig wurde unter den basischen Bedingungen die Acetatgruppe abgespalten und ein zusätzlicher Entschützungs-schritt war somit nicht nötig. Auch wurde keine Wanderung der Acetatgruppe beobachtet. Die

Cyclisierung verlief selektiv, obwohl theoretisch eine zweite Möglichkeit der Cyclisierung zum Dihydroindazolone gegeben wäre.

Die Reduktion mit Raney-Nickel erwies sich jedoch als nicht reproduzierbar. Es wurde in weiteren Versuchen stets eine grössere Menge an 3,4-Dimethoxyanthranilsäuremethylester (**109**) isoliert, während die Ausbeute an Isochinolinon **103** stets gering blieb (durch die vollständige reduktive Spaltung müssten beide Verbindungen in gleicher Menge entstehen und isolierbar sein). Eine massenspektrometrische Analyse der Reaktionsprodukte ergab, dass das Hydrazin **122** in großen Mengen gebildet wird. Zusätzlicher Katalysator (Eintrag 2, Tabelle 5) und Erhöhung der Reaktionszeit (Eintrag 3) brachten keine Verbesserung. Das reaktivere Raney-Cobalt zeigte schlechtere Resultate (Eintrag 4). Die Verwendung von Zink-Staub als Reduktionsmittel in Eisessig ergab ausschließlich das Hydrazin **122** in 72% Ausbeute (Eintrag 5). Jedoch durch die Zugabe von Salzsäure konnte das Isochinolinon **103** in 61% erhalten werden. Dieses Experiment erwies sich in ähnlichen Ausbeuten als reproduzierbar.

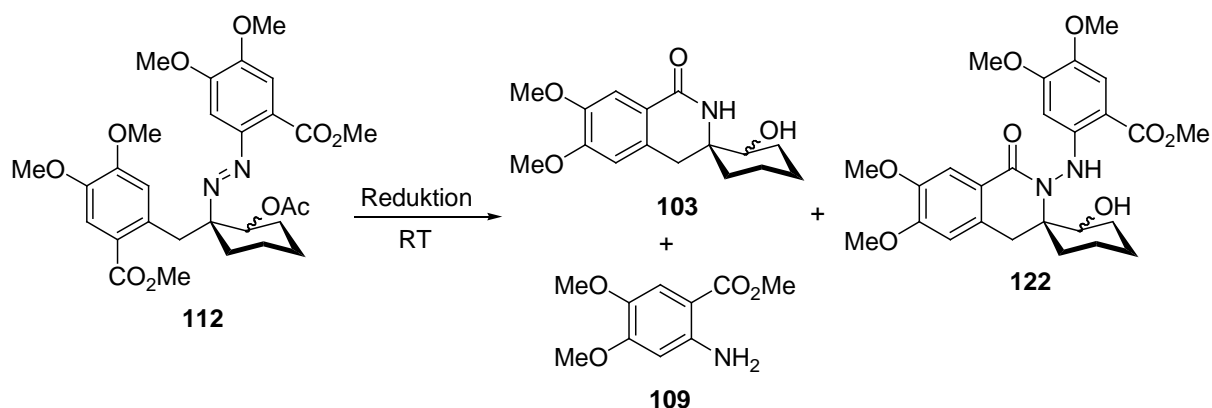
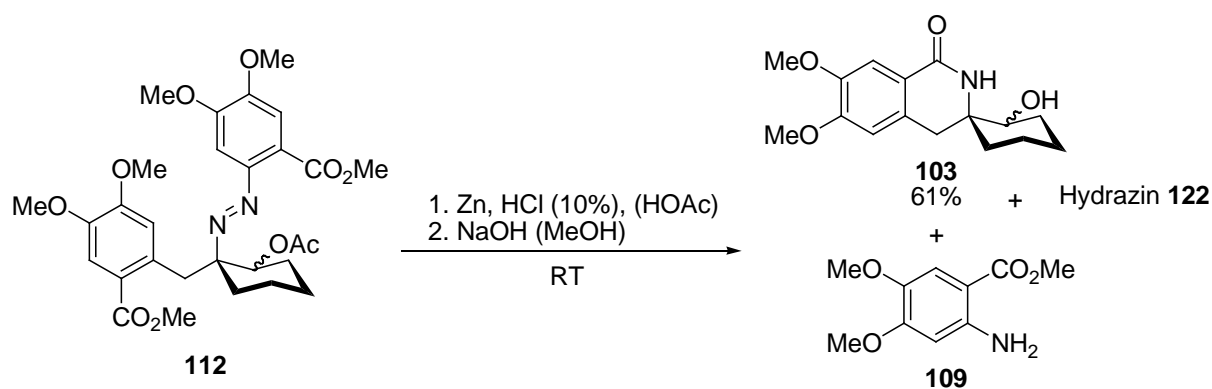


Tabelle 5: Reduktive Spaltung der Azoverbindung **112**.

Eintrag	Reduktionsmittel	Äquiv.	Dauer	Lösungsmittel	Ausbeute		
					103	109	122
1	Raney-Nickel	1 ^[a]	12 h	MeOH	49%	50%	0%
2	Raney-Nickel	3 ^[a]	12 h	MeOH	8%	44%	40%
3	Raney-Nickel	3 ^[a]	72 h	MeOH	12%	38%	37%
4	Raney-Cobalt	1 ^[a]	72 h	MeOH	5%	21%	28%
5	Zn ^[b]	10	2 h	Eisessig	0%	0%	72%
6	Zn + HCl (10%) ^[b]	10	2 h	Eisessig	61%	68%	29%

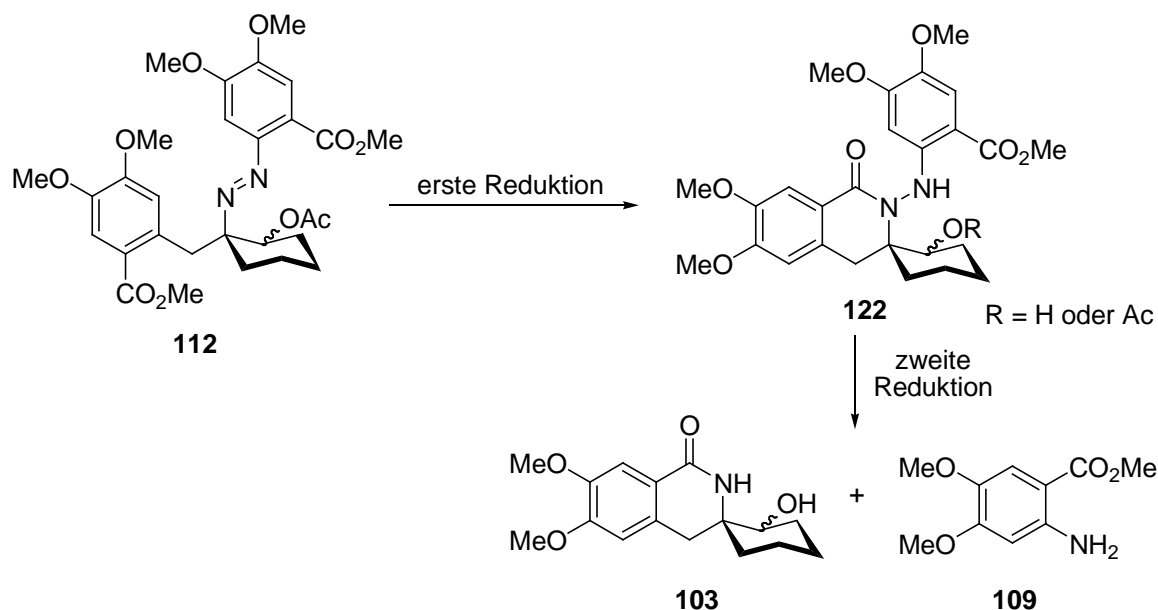
Alle Versuche mit Raney-Nickel und Raney-Cobalt wurden unter Wasserstoffatmosphäre (60 bar) durchgeführt. ^[a] 1 Äquiv. Raney-Ni bezieht sich auf 4 ml einer Raney-Nickel-Suspension in Methanol (50%), die im ersten Versuch (Eintrag 1) für 1.4 mmol Azoverbindung verwendet wurden. ^[b] Das Acetat wurde nicht isoliert, sondern durch Zugabe von Methanol und NaOH zum Reaktionsgemisch verseift, nachdem DC-Kontrolle kein Edukt mehr anzeigte.

Durch die Reduktion mit Zink und HCl in Eisessig wurde der acetatgeschützte Alkohol **103** erhalten. Durch Zugabe von Methanol und NaOH während der Aufarbeitung wurde die Acetatgruppe ohne vorherige Isolierung abgespalten. Die optimalen Bedingungen für die Reduktion der Azoverbindung sind somit in Schema 39 zusammengefasst. Aus den Experimenten können zwei Schlussfolgerungen gezogen werden: erstens scheint Isochinolinon **103** durch seine hohe Polarität aus polaren Reaktions- und Lösungsmittelgemischen schwer isolierbar zu sein. Die Ausbeute an isoliertem Anilin **109** war in allen Versuchen mit Raney-Nickel ungleich grösser als die isolierte Menge an Hydrazin **122** oder Isochinolinon **103**. Durch die reduktive Spaltung müssten jedoch beide Verbindungen in einem 1:1-Verhältnis entstehen.



Schema 39: Optimierte Bedingungen mit Zn/HCl und anschließende Verseifung.

Zweitens scheint der letzte Reduktionsschritt, der zur endgültigen Spaltung der N-N-Bindung führt, deutlich erschwert zu sein. Dies begründet sich auf der Beobachtung, dass zwar in der Regel das gesamte Edukt umgesetzt wurde, aber auch grössere Mengen an Hydrazin **122** isoliert wurden (Schema 40).



Schema 40: Reduktion von Azoverbindung **112** in zwei Schritten.

Weitere Optimierungsversuche der Reduktion mit Zink wurden mit der Azoverbindung **114** durchgeführt (Tabelle 6). **114** ist synthetisch leicht zugänglich und durch die Esterfunktionalität in *ortho*-Position für die Cyclisierung geeignet. Zunächst wurde untersucht, ob die Reduktion bei höheren Temperaturen zu höheren Ausbeuten führt. Es zeigte sich jedoch ein negativer Effekt der Temperaturerhöhung: Die Ausbeuten wurden, wahrscheinlich aufgrund thermischer Zersetzung der Azoverbindung, geringer (Eintrag 1 bis 3). Auch die Verwendung von konzentrierter Salzsäure beeinflusste die Ausbeute im negativen Sinne (Eintrag 4). Eine Reduktion ohne Salzsäure bei höherer Temperatur ergab 12% Ausbeute (Eintrag 5). Ersetzte man Eisessig durch Trifluoressigsäure, so setzte keine Reduktion ein (Eintrag 6). Dasselbe galt auch für andere Reduktionsmittel wie Natriumdithionit und Eisen (Eintrag 7, 8). Durch einfache DC-Kontrolle konnte der Umsatz an Azoverbindung **114** verfolgt werden und gegebenenfalls durch weitere Zugabe von Zink-Pulver praktisch quantitativ erfolgen. Leider hatten weder die Menge des zugegebenen Zink-Pulvers noch die Reaktionstemperatur oder die Reaktionszeit wesentlichen Einfluss auf die Entstehung des Hydrazins **124** (ca. 50%). Zwar konnten das Produkt **123** und das Hydrazin **124** säulenchromatographisch gut voneinander getrennt werden, aber auch eine weitere Reduktion des Hydrazins in einem neuen Versuchsansatz war erfolglos. Auch die literaturbekannte oxidative Spaltung von Hydrazinen mit *m*CPBA in Methanol verlief nicht in nennenswerten Ausbeuten.^[97]

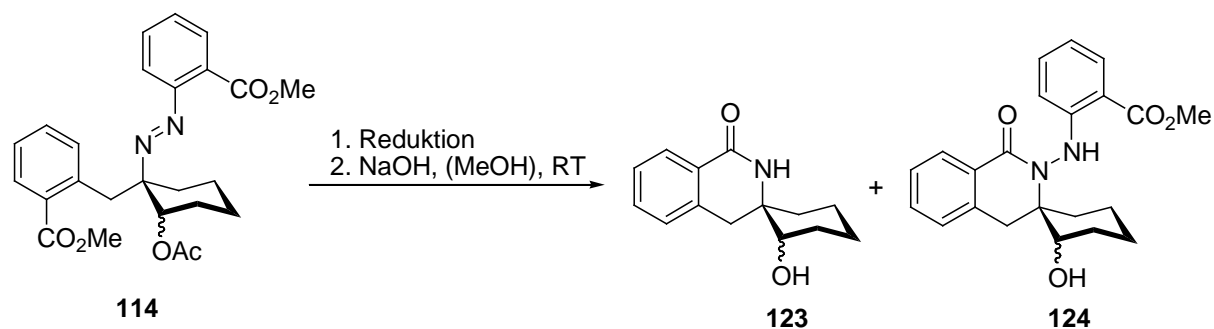


Tabelle 6: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Reduktion von Azoverbindung **114** mit Zink.

Eintrag	Reduktionsmittel	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute 123
1	Zn, HCl (10%)	HOAc	RT	3 h	54%
2	Zn, HCl (10%)	HOAc	80 °C	3 h	39%
3	Zn, HCl (10%)	HOAc	100 °C	3 h	37%
4	Zn, HCl (36%)	HOAc	RT	2 h	30%
5	Zn	HOAc	80 °C	1 h	12%
6	Zn	TFA	80 °C	1 h	0%
7	Na ₂ S ₂ O ₄	EtOH	80 °C	1 h	0%
8	Fe, NH ₄ Cl	H ₂ O/Ethanol	90 °C	45 Min	0%

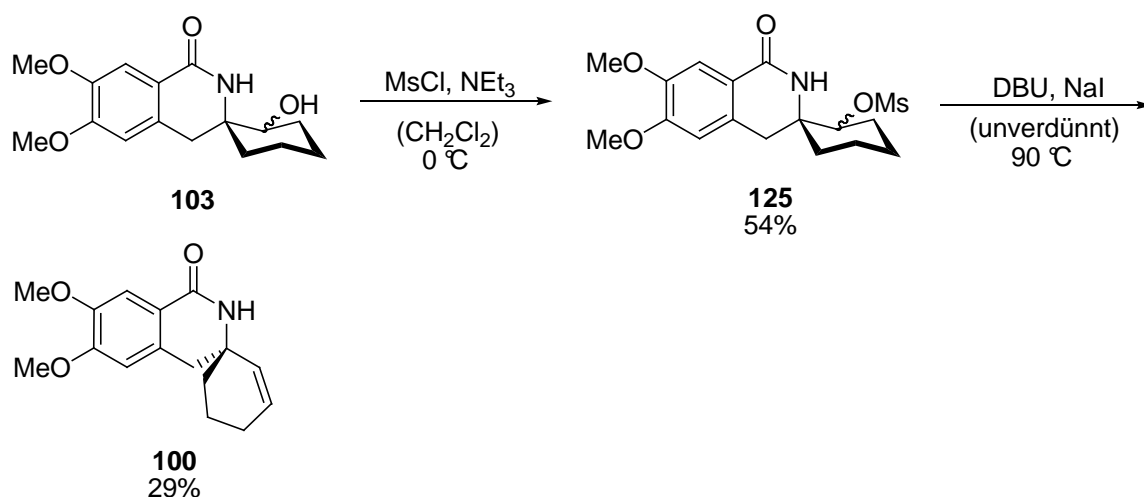
Durch anschließende Zugabe von Methanol und NaOH wurde die Acetylgruppe vor Isolierung des Produkts quantitativ abgespalten.

Es ist wahrscheinlich, dass die physikalische Beschaffenheit, also die Feinheit des kommerziell erworbenen Zink-Staubes, einen Einfluss auf die Ausbeute hat. So wurden die besten Ergebnisse mit möglichst feinem Staub erhalten.

5.1.6 Strategie A: Eliminierung und Alkylierung von Isochinolinon **103**

5.1.6.1 *Eliminierung*

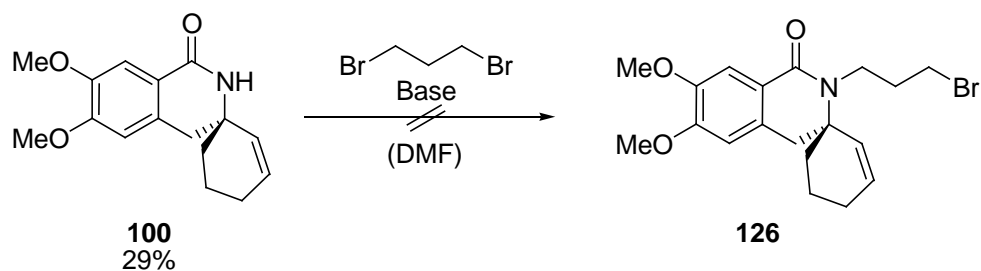
Ausgehend von Alkohol **103** sollte nun die Eliminierung zum Olefin **100** durchgeführt werden (Schema 41). Die Mesylierung unter Standardbedingungen ergab **125** mit 54% Ausbeute. Für die Eliminierung zu **100** wurde zunächst NaOH in Dichlormethan mit Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) als Phasentransfer-Katalysator untersucht. Es wurde kein Produkt **100** gebildet. Erst bei der Verwendung von DBU (1.5 Äquiv.) in Dichlormethan konnte das Olefin **100** erhalten werden (12%). Drastischere Bedingungen mit DBU als Lösungsmittel und Erhitzen auf 90 °C für 14 Stunden ergaben das Olefin **100** in einer Ausbeute von 29%. Als weitere Variante der Eliminierung wurde NaOH und TBAB in Dichlormethan getestet. Jedoch wurde keine Produktbildung beobachtet.



Schema 41: Umwandlung von Alkohol **103** in das Mesylat **125** und anschließende Eliminierung zu **100**.

5.1.6.2 Alkylierung des Isochinolons **100**

Im nächsten Schritt sollte das Isochinolinon **100** am Stickstoff alkyliert werden (Schema 42). Gewöhnlich wird für diese Reaktion NaH als Base in DMF als aprotisch-polarem Lösungsmittel benutzt, das die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion begünstigen soll. Unter diesen Bedingungen wurde allerdings kein alkyliertes Isochinolon **126** gebildet. Längere Reaktionszeit (2 Tage) und höhere Temperaturen ($90\text{ }^\circ\text{C}$) zeigten keine Wirkung. Auch der Zusatz eines Phasentransferkatalysators (TBAB) oder der Wechsel von NaH zu KHMDS und DMPU waren erfolglos.



Schema 42: Versuchte Alkylierung von Isochinolon **100** mit 1,3-Dibrompropan.

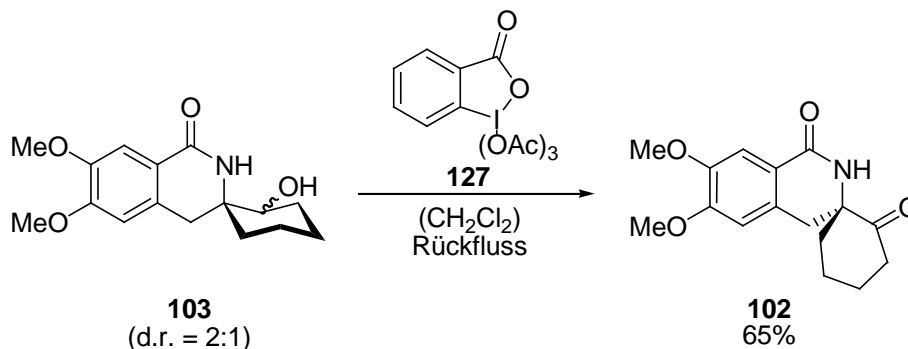
Das Ergebnis, dass unter der Vielzahl von getesteten Bedingungen überhaupt keine Bildung des alkylierten Produkts **126** beobachtet werden konnte, legt nahe, dass eine Alkylierung des Stickstoffes, wenn überhaupt nur schwer zu realisieren sei. Der große Überschuss an Base (12 Äquivalente) lässt vermuten, dass die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion und nicht die Deprotonierung das Hauptproblem ist. Einfache Alkylhalogenide scheinen hierfür zu unreaktiv zu sein.

Aufgrund dessen wurde damit Strategie A aufgegeben und nicht weiter verfolgt.

5.1.7 Strategie B: Oxidation und Allylierung von **103**

5.1.7.1 Oxidation

Der erste Schritt in Strategie B ist die Oxidation des Alkohols **103**. In einem ersten Versuch wurde **103** mit *Dess-Martin-Periodinan* (**127**) zum Keton **102** oxidiert (Schema 43).



Schema 43: *Dess-Martin Oxidation* von Alkohol **103** zum Keton **102**.

Obwohl das Edukt vollständig umgesetzt wurde, konnte **102** nur mit 65% Ausbeute isoliert werden. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen ergaben, dass sich neben dem Keton **102** noch eine Additionsverbindung **128** des Alkohols **103** mit *Dess-Martin-Periodinan* (**127**) bildet (Abbildung 10).

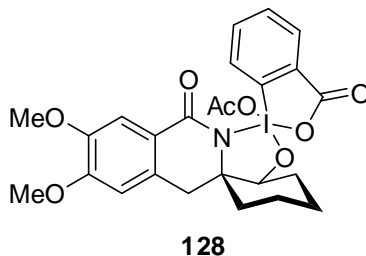
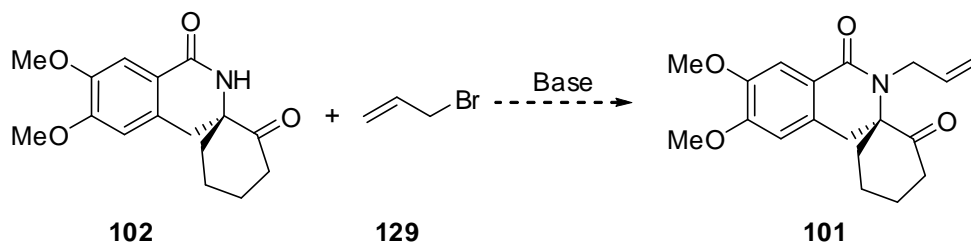


Abbildung 10: Gebildeter und isolierter Komplex **128** von Alkohol **103** und *Dess-Martin-Periodinan*.

Die Bildung der Verbindung **128** beruht wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Reaktivität der beiden Isomere. Der Alkohol **103** wird als Diastereomerenmischung eingesetzt. Das *anti*-**103** Diastereomer wird zum Keton **102** oxidiert, während *syn*-**103** eine stabile Verbindung **128** mit dem Periodinan bildet. Die isolierten Ausbeuten geben das Diastereomerenverhältnis des Edukts wieder.

5.1.7.2 Studien zur Allylierung von Isochinolinon **102**

Im nächsten Schritt soll die Allylierung des Isochinolinons **102** durchgeführt werden (Schema 44).



Schema 44: Geplante Allylierung von Isochinolinon **102**.

Bedingt durch die Schwierigkeiten bei der Alkylierung von **100** in Abschnitt 5.1.5.2 wurde die Allylierung von Lactamen an einer Reihe von Testsystemen untersucht. Als einfachstes Testsystem wurde δ -Valerolactam (**130**) eingesetzt (Tabelle 7). Die Synthese von Verbindung **131** mit zwei Äquivalenten Allylbromid **129** und NaH in DMF ergab nur 28% (Eintrag 1). Der Wechsel von DMF zu DMSO steigerte zwar die Ausbeute und die Reaktion konnte bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden, jedoch blieben die Ausbeuten insgesamt niedrig (Eintrag 2 und Eintrag 3). In THF als Lösungsmittel wurden nur 9% Ausbeute erzielt (Eintrag 4). Durch den Wechsel von NaH zu *n*BuLi konnte die Ausbeute in THF gesteigert werden, jedoch war diese mit 29% immer noch niedrig. Nach Erhitzen auf 100 °C in DMF und Verwendung eines zwanzigfachen Überschusses an Allylbromid **129** konnte vermutlich aufgrund von Zersetzung kein Produkt isoliert werden (Eintrag 6). Bleibt man bei einem großen Überschuss an Allylbromid, konnte die Ausbeute in THF immerhin auf über 50% gesteigert werden (Eintrag 7). Erst durch die Zugabe des Phasentransferkatalysators Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) und Erhitzen auf 70 °C waren die Bedingungen für eine quantitative Umsetzung von δ -Valerolactam zu 1-Allylpiperidin-2-on (**131**) gegeben.

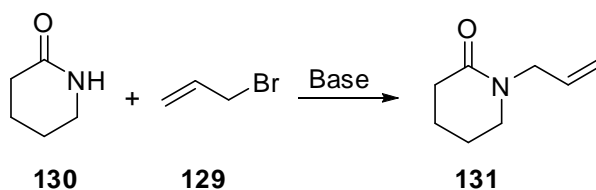
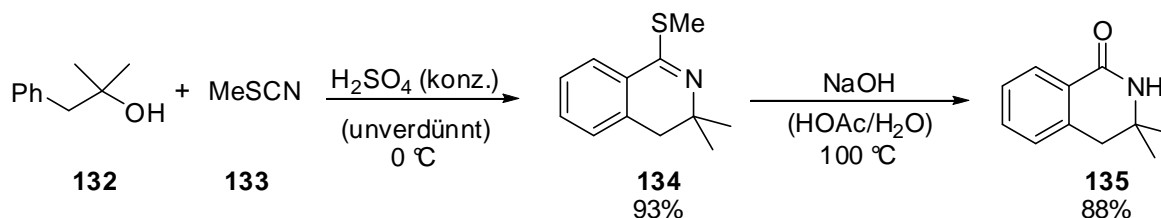


Tabelle 7: Reaktionsoptimierung der Allylierung von Lactamen.

Eintrag	Base ^[a]	Äquiv. 129	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute 131
1	NaH	2	DMF	80 °C	5 h	28%
2	NaH	2	DMSO	80 °C	5 h	42%
3	NaH	2	DMSO	RT	36 h	43%
4	NaH	2	THF	40 °C	5 h	9%
5	<i>n</i> BuLi	2	THF	-78 °C → RT	12 h	29%
6	NaH	20	DMF	100 °C	10 h	0%
7	NaH	20	THF	Rückfluss	20 h	64%
8 ^[b]	NaH	20	THF	70 °C	12 h	100%

^[a] Es wurden 20 Äquiv. Base eingesetzt; ^[b] Es wurden 0.5 Äquiv. Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Phasentransfer-Katalysator zugegeben.

Inwieweit sterische Einflüsse die Allylierung beeinträchtigen können, wurde in einer weiteren Studie untersucht. Im Isochinolinon **135** simulieren zwei Methylgruppen den Cyclohexyrling von Verbindung **102** (Schema 45).

Schema 45: Synthese von 3,3-Dimethylisochinolinon **135**.

Das 3,3-Dimethylisochinolinon **135** kann in einer zweistufigen Sequenz aus einer Variante der Ritter-Reaktion mit Methylthiocyanat (**133**), einer Bischler-Napieralski-Reaktion und abschließender Hydrolyse in guten Ausbeuten hergestellt werden. Die Reaktionssequenz stellt einen einfachen Weg zur Synthese von 3,3-substituierten Isochinolinonen wie **135** dar, jedoch treten bei substituierten Aromaten oft Jacobsen-Umlagerungen auf.^[134]

Die Allylierung von **135** mit der Base KHMDS erzielte nur 34% Ausbeute (Eintrag 1, Tabelle 8). Mit Natriumhydrid in DMF wurden nach acht Stunden 91% Ausbeute erzielt. Die Erhöhung der zugegebenen Menge an Allylbromid in THF ohne Phasentransferkatalysator

ergab immer noch 53% (Eintrag 3). Das beste Ergebnis wurde durch den Zusatz von TBAI erzielt. Auch unter Verwendung von THF, das in der Aufarbeitung wesentlich einfacher abgetrennt werden kann als DMF, ist diese Methode erfolgreich.

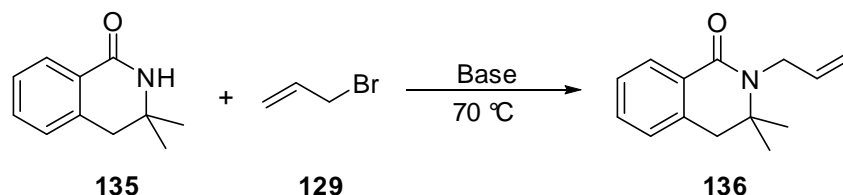
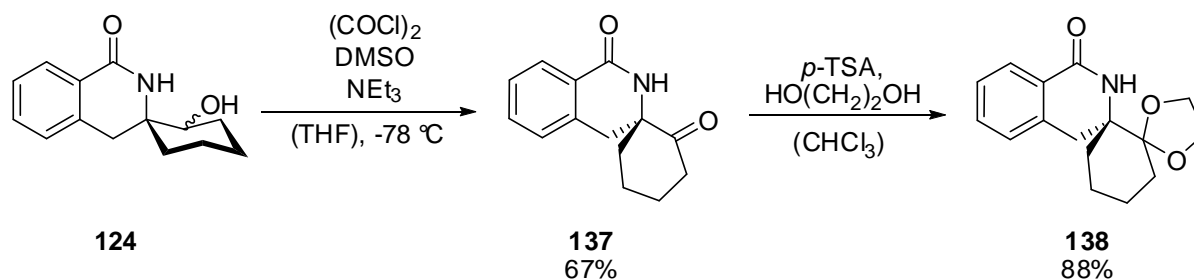


Tabelle 8: Allylierung des Isochinolinons **135**.

Eintrag	Base	Äquiv. 129	Lösungsmittel	Zeit	Ausbeute 136
1	KHMDS	5	DMF	5 h	34%
2	NaH	5	DMF	8 h	91%
3	NaH	20	THF	12 h	53%
4 ^[a]	NaH	20	THF	12 h	93%

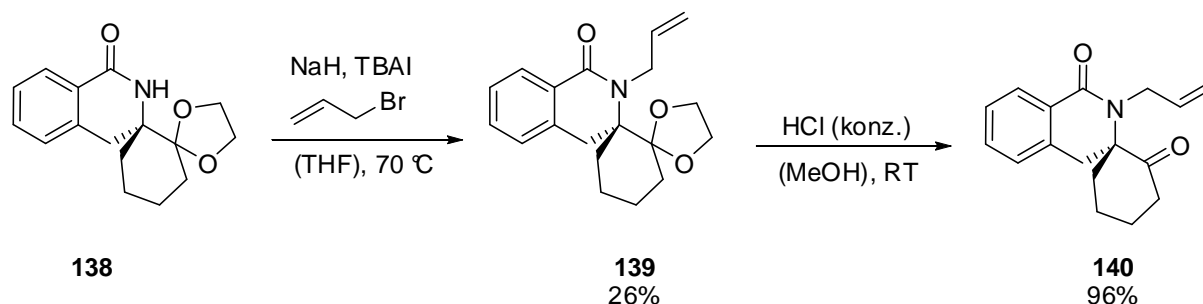
^[a] Es wurden 0.5 Äquiv. Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Phasentransfer-Katalysator zugegeben.

In einem weiteren Experiment wurden die zuvor optimierten Bedingungen auf das Isochinolinon **138**, das einen Cyclohexylrest in 3-Position enthält, angewendet. Die Swern-Oxidation des Alkohols **124** zu Keton **137** verlief in 67% Ausbeute. Um die mögliche Allylierung des Enolats zu vermeiden, wurde das Keton **137** als Acetal geschützt.



Schema 46: Synthese des acetalgeschützten Isochinolinons **138**.

Die Allylierung der Verbindung **138** unter den optimierten Bedingungen gab lediglich 26% des Produkts **139** (Schema 47). Die schlechte Ausbeute von 26% in der Allylierung von **138** im Vergleich zu 93% mit Dimethylisochinolinon **135** unter identischen Bedingungen kann nur durch die zusätzliche sterische Abschirmung durch den Cyclohexylring und das cyclische Acetat begründet werden. Dies würde auch die erfolglose Alkylierung von **100** mit Dibrompropan erklären (Abschnitt 5.1.5.2). Die Entschützung von **139** zum Keton **140** mit HCl gelang in 98% Ausbeute.



Schema 47: Allylierung von **138** unter den optimierten Bedingungen mit Phasentransferkatalysator.

Aufgrund der schlechten Resultate für die Alkylierung bzw. Allylierung des Isochinolinengerüsts konnte im Rahmen dieser Arbeit Strategie B nicht weiter verfolgt werden.

5.1.8 Ausblick: Racemische Synthese von Cohirsin

Zur racemischen Synthese von Cohirsin (**92**) ist eine modifizierte Synthese des Olefinbausteins **106** notwendig, der in der Carbodiazenylierung eingesetzt werden soll. Hierzu muss die Methoxygruppe selektiv in 4-Position eingeführt werden (Abbildung 11).

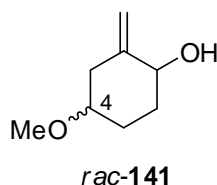
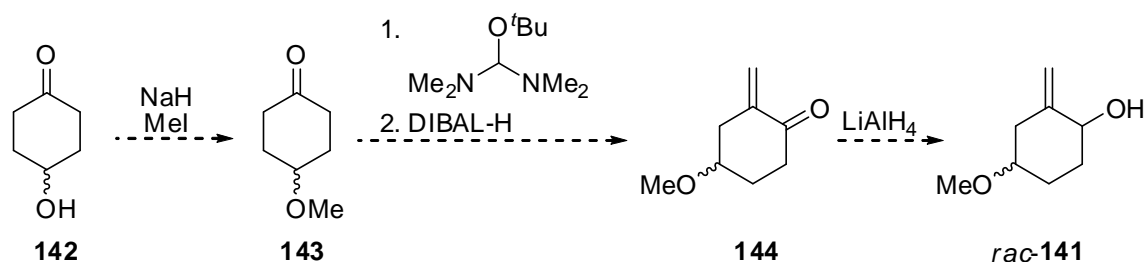


Abbildung 11: Olefin für die racemische Synthese von Cohirsin.

Eine racemische Synthese von **141** kann von dem kommerziell erhältlichen 4-Hydroxycyclohexanon (**142**) ausgehen (Schema 48). Eine Methylierung der Hydroxygruppe mit Methyljodid und NaH in Gegenwart einer Carbonylgruppe ist möglich.^[135]

Durch eine anschließende Methylenierung mit 1-*tert*-Butoxy-*N,N,N',N'*-tetramethylmethandiamin (*Bredereck's* Reagenz) und Reduktion mit DIBAL-H kann man das Enon **144** erhalten.^[136,137] Enone wie **144** werden als instabil beschrieben, können jedoch durch schnelle Reaktion mit LiAlH₄ zum gewünschten racemischen Allylalkohol **141** umgesetzt werden.^[138]



Schema 48: Synthese des racemischen Allylalkohols **141** ausgehend von 4-Hydroxycyclohexanon (**142**).

5.1.9 Zusammenfassung

Die neuen Reaktionsbedingungen für die Carbodiazenylierung mit elektronenreichen Diazoniumsalzen sollten in der Synthese des Naturstoffes Cohirsin (**92**), einem Alkaloid der Pflanze *Cocculus Hirsutus*, angewendet werden. Während in Vorversuchen die Carbodiazenylierung des cyclischen Allylalkohols **106** mit einem elektronenreichen Diazoniumsalz **105** befriedigende Ausbeuten lieferte, stellte die Reduktion der Azoverbindung **104** in der Synthese eine schwierige Aufgabe dar. Obwohl in der Literatur eine Reihe von Möglichkeiten für diesen Reaktionsschritt zur Verfügung steht, konnte nur Zink als Reduktionsmittel in Kombination mit Salzsäure in Eisessig wirklich brauchbare und reproduzierbare Ausbeuten an Isochinolinon **103** liefern. Die Reaktionsbedingungen wurden mit einem Testsystem **114** untersucht. Dabei ist die Bildung von Hydrazinen wie **122** und **124** durch unvollständige Reduktion die bedeutendste Nebenreaktion.

Sowohl die Alkylierung als auch die Allylierung des Stickstoffatoms im Isochinolinonfragment von **100**, **102** und **138** erwiesen sich als schwierig, da die sterische Abschirmung durch den Cyclohexylrest außerordentlich groß ist. Diese Gründe führten letztenendes dazu, dass die Synthese von 12-Desmethoxycohirsin (**93**) bzw. Cohirsin (**92**) im Rahmen dieser Arbeit nicht fertiggestellt werden konnte.

5.2 Studien zur Synthese von 3-*epi-ent*-Lycoricidin

5.2.1 Einleitung

Die Gruppe der Phenanthridone der *Amaryllidaceae*-Alkaloide^[139] haben eine alte und reichhaltige Tradition in der Geschichte biologisch aktiver Stoffe. Bereits in der Antike wurden von dem griechischen Arzt Hippocrates Extrakte der Narzisse *Narcissus poeticus* als Antikrebsmittel in der damaligen Heilkunst eingesetzt.^[140] Später hatten mehr als 30 Vertreter der Familie *Amaryllidaceae*, die zur Ordnung der *Spargelartigen* (*Asparagales*) gehören, ihren festen Platz im Repertoire der Ärzte des Römischen Reiches und des Mittleren Ostens. Das Verbreitungsgebiet mit allen Unterarten umfasst praktisch sämtliche Gebiete der Welt mit gemäßigttem und subtropischem bzw. tropischem Klima. Als erster Vertreter dieser Verbindungen wurde Lycorin (**145**) im Jahre 1958 auf seine Wirksamkeit als Antikrebsmittel getestet, stellte sich jedoch als unwirksam heraus (Abbildung 12).^[141] Später folgten Narciclasin (**148**),^[142] ein vielversprechender antineoplastischer Wirkstoff, und Pancratistatin (**146**).^[143] Letzteres bewies neben seiner Antitumoraktivität ebenfalls antivirale Wirksamkeit.

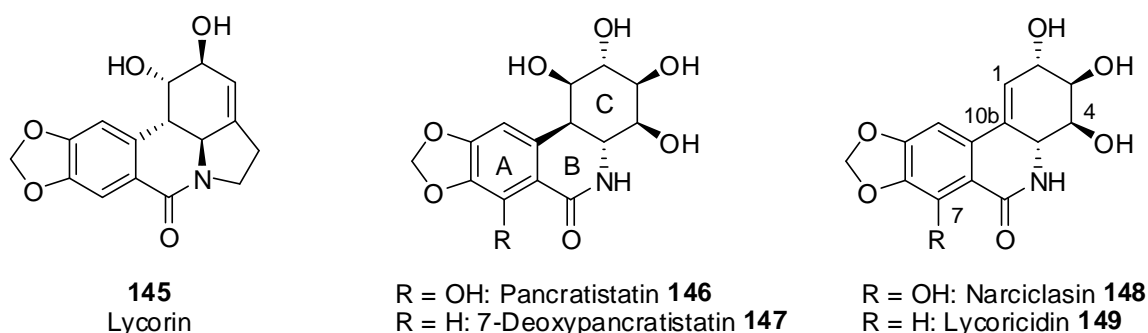
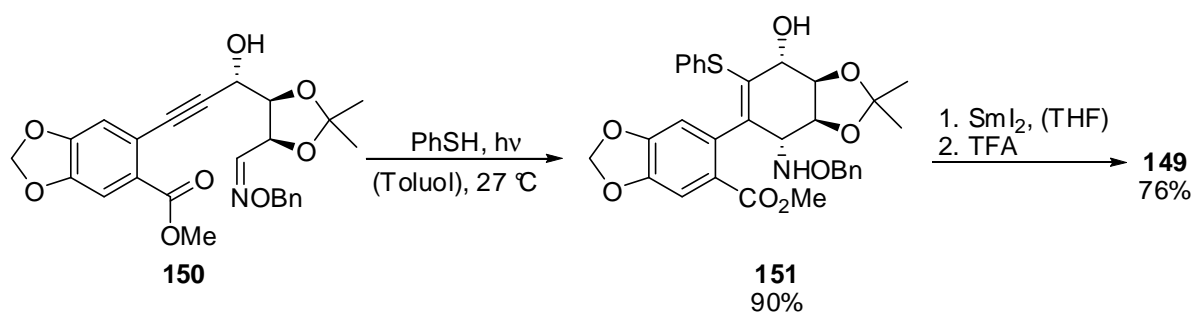


Abbildung 12: Hauptbestandteile der Familie der *Amaryllidaceae*.

Im Jahre 1968 isolierte Okamoto et al. aus den Zwiebeln von *Lycoris radiata* (Abbildung 13) das Mitosegift Lycoricidin (**149**), das damals noch Margetin genannt wurde, und neben Narciclasin die zweite biologisch aktive Komponente darstellte, die tumorhemmende Wirkung zeigte.^[144] Als natürliche Quelle für die Isolierung der *Amaryllidaceae*-Alkaloide dienten oftmals Zwiebeln bestimmter Narzissenarten wie *Pancreatium littorale*, die gesammelt und extrahiert wurden (Abbildung 14 und 15).^[145]

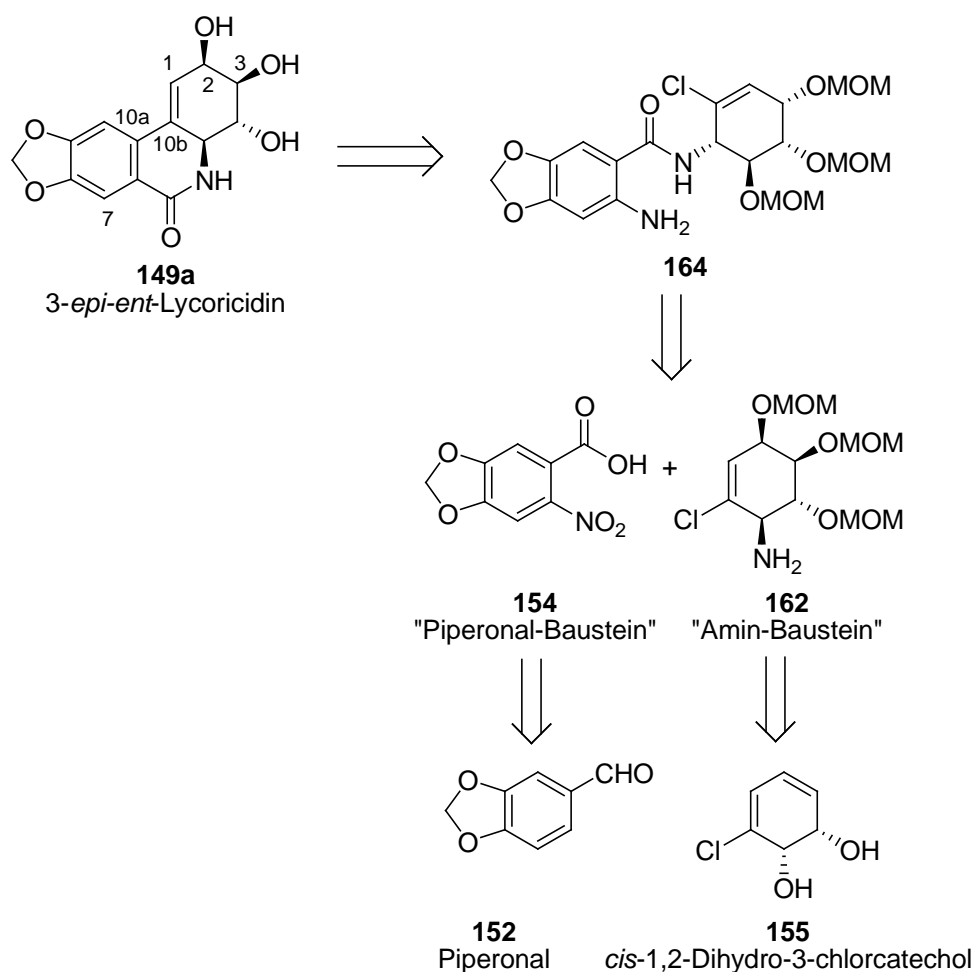
Abbildung 13: *Lycoris radiata*.Abbildung 14: *Pancratium littorale*.Abbildung 15: Zwiebel von *Pancratium littorale*

In den letzten vier Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Synthesen von Lycoricidin (**149**) entwickelt.^[146] Herausragend hier ist die Synthese von *Keck* aus dem Jahr 1999. Die Arbeit stellt eine Verbesserung seiner drei Jahre zuvor veröffentlichten Totalsynthese von *ent*-Lycoricidin dar.^[147] Als Schlüsselschritt diente die photochemische Erzeugung eines Vinylradikals durch Addition eines Thiylradikals an das Alkin **150** und anschließender Cyclisierung unter Bildung eines Hydroxylamins (Schema 49). Durch Behandlung von **151** mit SmI_2 wurde reduktiv die N-O-Bindung gespalten, was den Ringschluss zum Lactam zur Folge hatte. Gleichzeitig wurde die Thiophenylgruppe in bemerkenswerten 76% Ausbeute entfernt. Abschließende Freisetzung der Hydroxygruppen mit TFA ergab (+)-Lycoricidin (**149**) in neun Stufen und einer Gesamtausbeute von 44%.

Schema 49: Radikalischer Schlüsselschritt in der Synthese von Lycoricidin **149** nach *Keck et al.*

5.2.2 Retrosynthese von 3-*epi-ent*-Lycoricidin

Den Schlüsselschritt in der geplanten Synthese von 3-*epi-ent*-Lycoricidin (**149a**) stellt die Bindungsbildung zwischen den Kohlenstoffatomen 10a und 10b durch eine Radikalreaktion dar (Schema 50). Hierbei wird über ein Aryldiazoniumion reduktiv aus **164** ein Arylradikal erzeugt, das unter Substitution des Chloratoms das Phenanthridongerüst bilden soll. Das Amid **164** kann aus 2-Nitro-4,5-methylenedioxybenzoesäure (**154**) („Piperonal-Baustein“) und dem Amin **162** („Amin-Baustein“) in einer Amidknüpfung und anschließender Reduktion der Nitrogruppe aufgebaut werden. Beide Bausteine sind aus einfach zugänglichen Ausgangsmaterialien herstellbar. Der Aminbaustein soll in einer Reaktionssequenz aus *cis*-1,2-Dihydro-3-chlorcatechol (**155**) synthetisiert werden, das in einer enzymatischen Reaktion aus den entsprechenden Aromaten gewonnen werden kann.^[148]

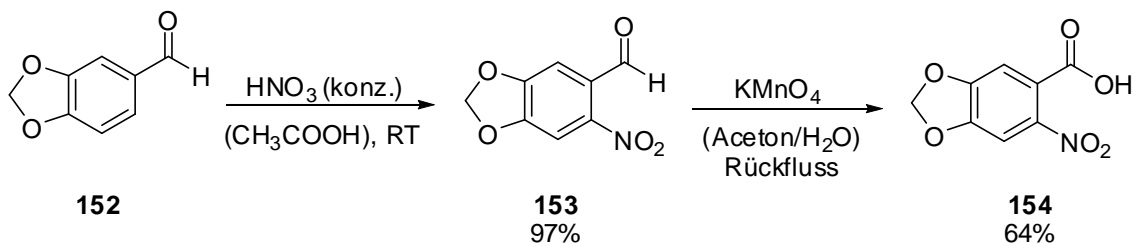


Schema 50: Retrosynthese von 3-*epi-ent*-Lycoricidin **149a**.

5.2.3 Synthese des Piperonal- und Amin-Bausteins 154 und 162

5.2.3.1 Synthese des Piperonal-Bausteins

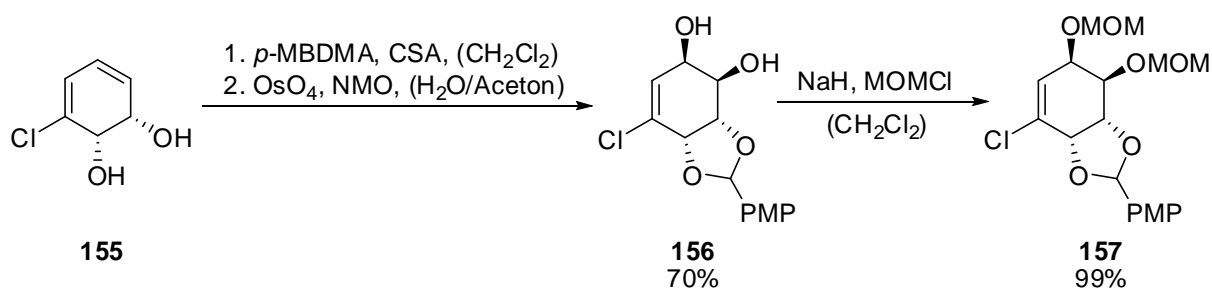
Die Synthese des Piperonal-Bausteines verlief in zwei Schritten: Die Nitrierung in 6-Position von Piperonal (**152**) und anschließende Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure lieferte die gewünschte Verbindung **154** in 62% Ausbeute über beide Stufen (Schema 51).



Schema 51: Synthese des Piperonal-Bausteins **154**.

5.2.3.2 Synthese des Amin-Bausteins 162

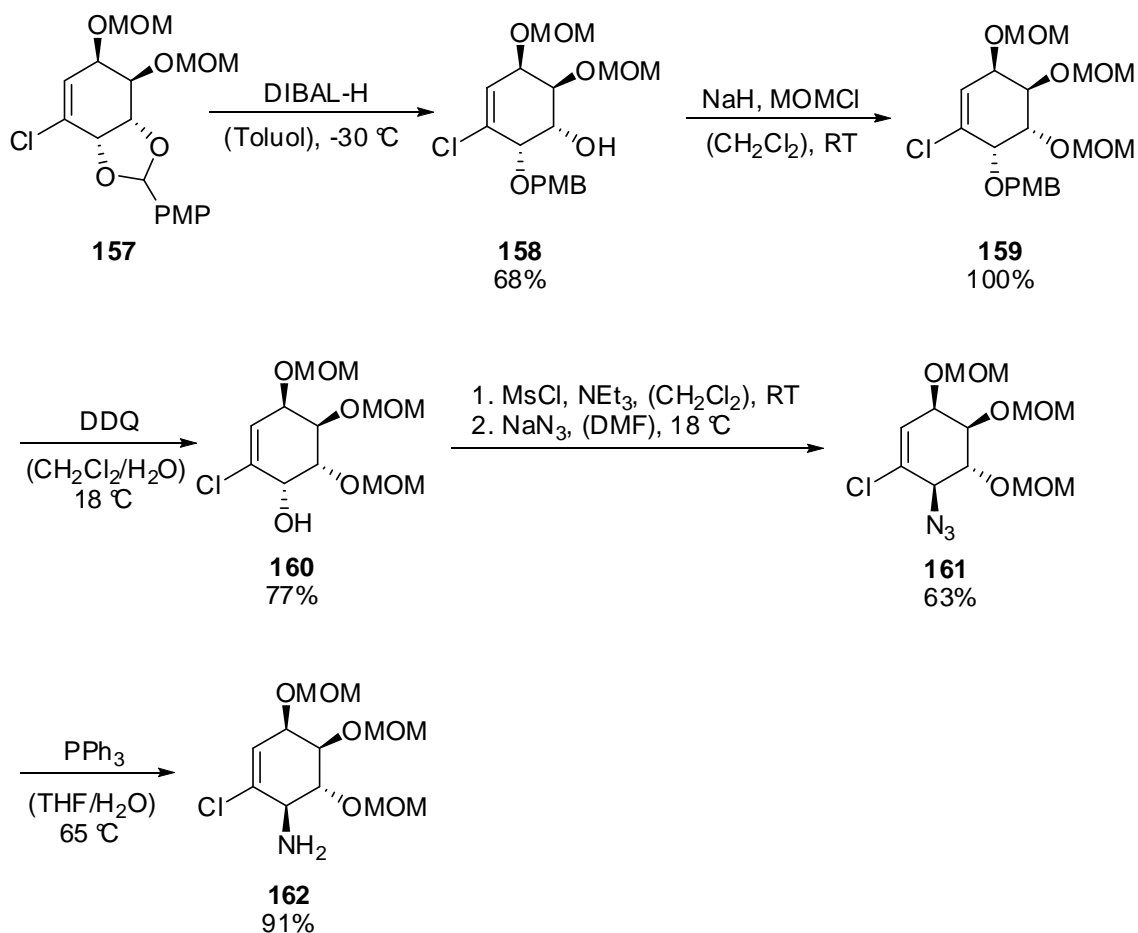
Die Synthese des Amin-Bausteins ausgehend von *cis*-1,2-Dihydro-3-chlorcatechol (**155**) gelang in neun Stufen und einer Gesamtausbeute von 21%. Im ersten Schritt wurden die beiden Hydroxygruppen als Acetal geschützt. Diese Zwischenstufe ist säure- und wärmeempfindlich, durch sofortige Oxidation mit OsO₄ und Schützung der freien Hydroxygruppen war Verbindung **156** jedoch stabil und einfach zu erhalten (Schema 52).



Schema 52: Synthese des vierfach-geschützten Alkohols **157**.

Die reduktive Spaltung des Acetals **157** mit anschließender Schützung der Hydroxygruppe mit Methoxymethylchlorid und oxidative Entfernung der PMB-Schutzgruppe ergaben den Alkohol **160** (Schema 53).

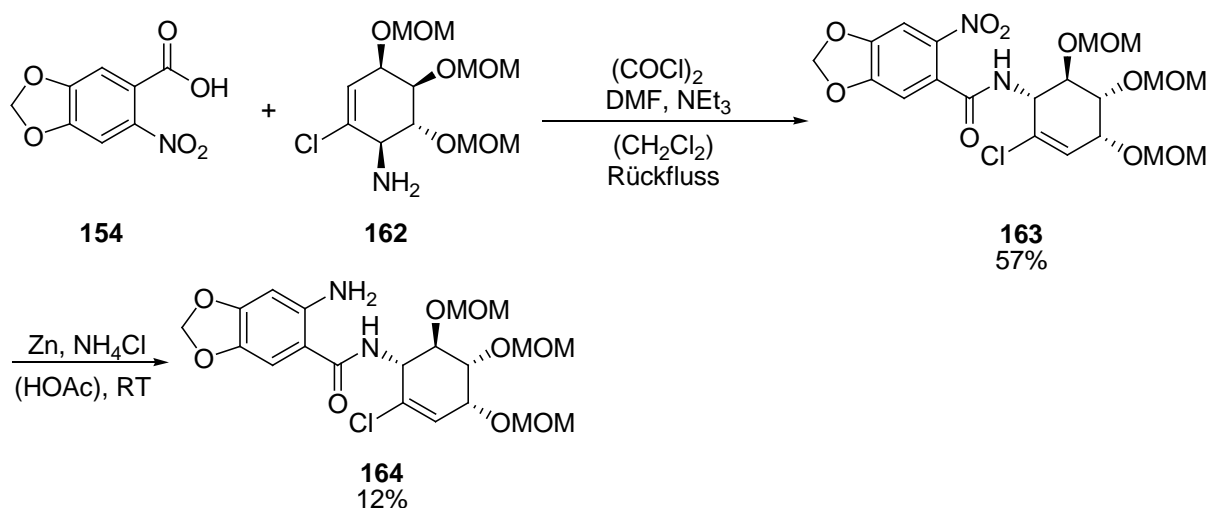
Durch Mesylierung des Alkohols **160** und Umsetzung mit NaN₃ in einer S_N2-Reaktion wurde das Azid **161** hergestellt, welches schliesslich in einer *Staudinger*-Reaktion zum Amin **162** reduziert wurde.



Schema 53: Synthese des Amin-Bausteins **162**.

5.2.4 Verbindung des Piperonal- und Amin-Bausteins **154** und **162** zu Amid **164**

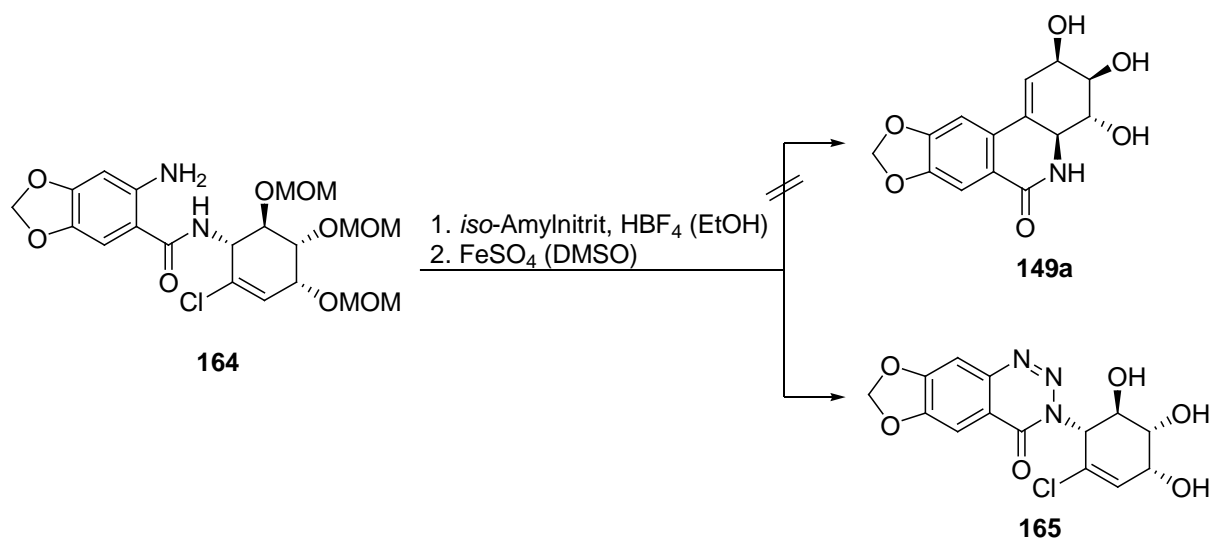
Während die Umsetzung des Piperonal-Bausteins **154** und des Amin-Bausteins **162** zu Nitroverbindung **163** unter *in situ*-Erzeugung des Säurechlorids mit 57% Ausbeute verlief, wurde eine deutlich schlechtere Ausbeute bei der Reduktion zu Amin **164** verzeichnet (Schema 54). Hier bereitete vor allem die Isolierung des Produkts **164** wie auch des Edukts **163** Schwierigkeiten. Das Produkt **164** konnte nur in 12% Ausbeute erhalten werden, während kein Edukt zurückgewonnen werden konnte. Das Amid **164** konnte aus beiden Stufen schließlich nur mit 7% Ausbeute isoliert werden.



Schema 54: Herstellung des Amins **164**.

5.2.5 Diazotierung von Amin 164

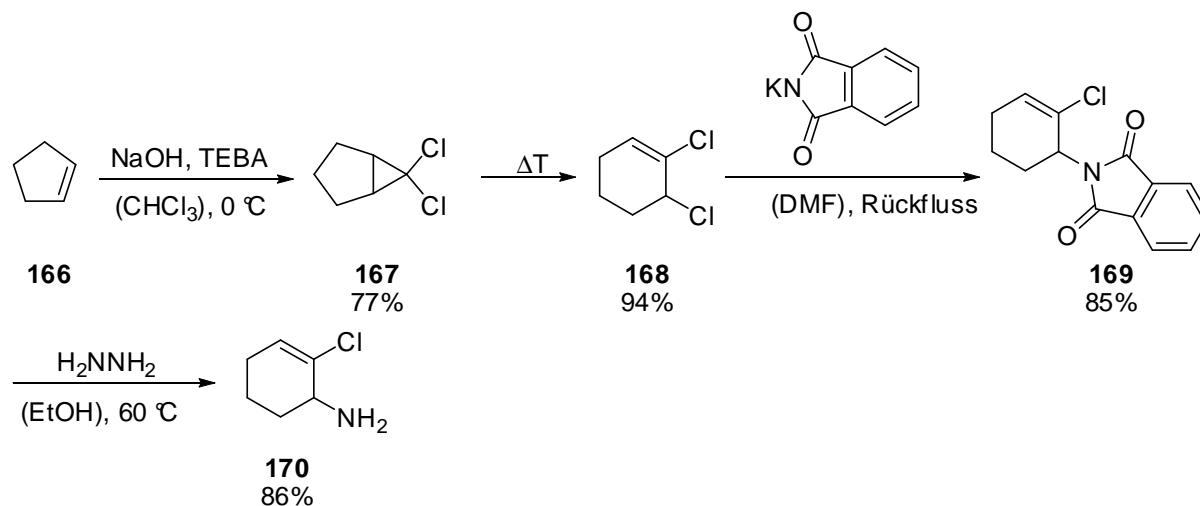
Als letzter Schritt sollte die Umwandlung des Amins **164** in das entsprechende Diazoniumsalz untersucht werden, welches danach unter reduktiven Bedingungen zum Arylradikal umgesetzt und intramolekular den Ringschluss zu *3-epi-ent*-Lycoricidin **149a** eingehen sollte. Beide Reaktionen sollten in einem Schritt durchgeführt werden (Schema 55). Es wurde allerdings nicht der gesuchte Naturstoff isoliert, sondern das Triazen **165**, welches sich unter dem Einfluss von *iso*-Amylnitrit und Säure bildet.^[149] Unter den sauren Bedingungen mit HBF_4 wurden alle Hydroxygruppen in **165** entschützt.



Schema 55: Reaktion des Amins **164** zum Triazen **165**.

5.2.6 Studien zur Umwandlung von aromatischen Triazenen in Arylradikale

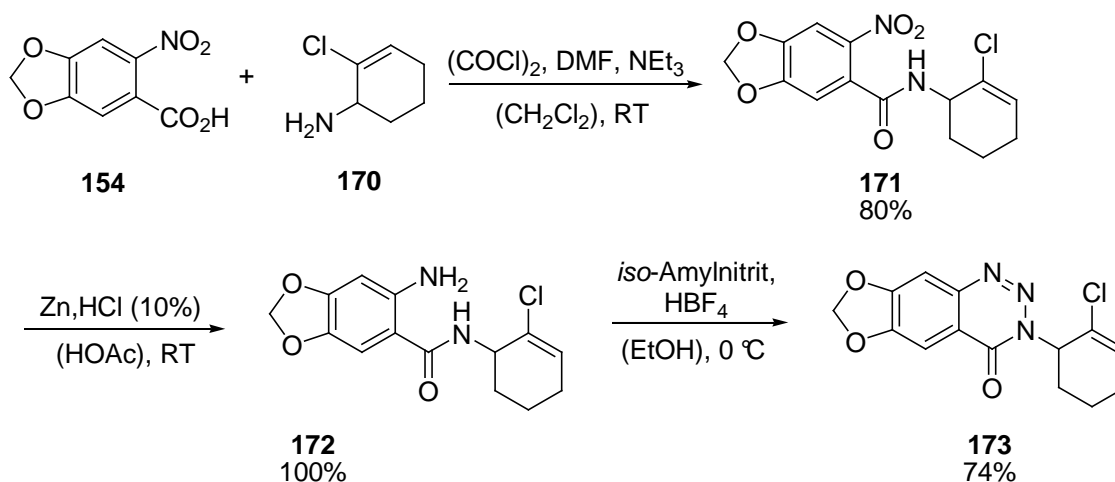
Mit dem Testsystem **173** sollte untersucht werden, ob eine Umwandlung des Triazens **165** in die gewünschte Verbindung 3-*epi-ent*-Lycoricidin **149a** erreicht werden kann (Schema 57).



Schema 56: Synthese von 2-Chlorcyclohex-2-enamin (**170**); TEBA = Triethylbenzylamin.

Die Synthese des Amins **170** gelang in vier Stufen durch eine Carbenaddition an Cyclopenten **166**, gefolgt von einer thermischen Umlagerung von **167** und einer zweistufigen *Gabriel*-Reaktion (Schema 56).

Die anschließende Umsetzung von **170** mit der Carbonsäure **154**, die *in situ* in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt wurde, zum Amid **171** verlief mit 80% Ausbeute. Die Reduktion von **171** mit Zink ergab Amin **172**, das mit *iso*-Amylnitrit und HBF_4 unter den Bedingungen der Diazotierung zum Triazen **173** umgesetzt wurde (Schema 57).



Schema 57: Herstellung von Triazen **173**.

Mit dem Triazen **173** wurde eine Reihe von Reaktionsbedingungen untersucht, die unter Stickstoffabspaltung das entsprechende Arylradikal erzeugen sollten. Anschließend könnte durch radikalische Halogensubstitution das Lycoricidin-Grundgerüst entstehen.

Grundsätzlich sind mehrere Möglichkeiten zur Öffnung von Triazinonen in der Literatur beschrieben, wobei die Initiation thermolytisch, photochemisch und durch Protonierung am Stickstoff erfolgen kann.^[150] Bei der Thermolyse handelt es sich allerdings um einen ionischen Prozess, womit dieser Reaktionsweg hier nicht in Frage kommt. Die Ausbeuten der photochemischen Reaktion von Triazenen sind wesentlich niedriger als die der Thermolyse.^[150]

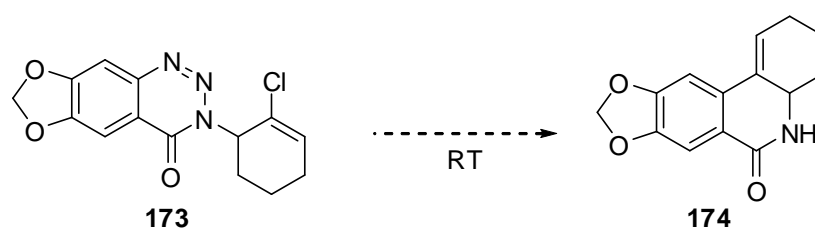


Tabelle 10: Getestete Bedingungen für die Spaltung von Triazen **173**.

Eintrag	Bedingungen	Lösungsmittel	Dauer	Isolierte Verbindung
1	HClO ₄ (60%)	Eisessig	1 h	173 (92%)
2	hν (300 nm)	Methanol	4 h	173 (62%)
3	hν (254 nm)	Methanol	5 h	173 (40%)
4	hν (254 nm)	THF	5 h	173 (44%)

Im Fall des Testsystems **173** wurde zunächst die Protonierung durch die Säure HClO₄ untersucht (Eintrag 1, Tabelle 10). Jedoch zeigte sich hier nach einer Stunde Reaktionszeit kein Umsatz. Bei den photochemischen Experimenten (Eintrag 2 bis 4) konnte beim Wechsel zu kürzeren Wellenlängen zunehmende Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Jedoch war keine Produktbildung erkennbar. Der Wechsel des Lösungsmittels von Methanol zu Tetrahydrofuran war ebenfalls erfolglos (Eintrag 4).

5.2.7 Zusammenfassung

Im Rahmen der Synthese von 3-*epi-ent*-Lycoricidin (**149a**) gelangen die Herstellung des Piperonal- und Aminbausteins **154** und **162** in guten Ausbeuten. Bei der Reaktion der beiden Bausteine ergaben sich jedoch aufgrund der geringeren Reaktivität schlechte Ausbeuten. In einer Sequenz aus Diazotierung und Dediazotierung sollte in einer intramolekularen

Cyclisierung 3-*epi-ent*-Lycoricidin (**149a**) hergestellt werden. Unter den gegebenen Bedingungen ist jedoch die Cyclisierung zu Triazen **165** schneller als die Reduktion zum Arylradikal. Versuche mit einem Testsystem, das Triazen **173** zu spalten und in die gewünschte Verbindung **174** zu überführen, scheiterten.

5.3 Studien zur Synthese eines potentiellen CXCR3-Rezeptor-Antagonisten mit Spiro-Isochinolinogerüst

5.3.1 Einleitung

Chemokine sind eine Gruppe kleiner Proteine (70 - 80 Aminosäuren), die von Leukocyten oder Gewebezellen ausgeschüttet werden. Abhängig von der Anzahl und dem Abstand der Cysteinreste werden Chemokine in vier Hauptgruppen eingeteilt: CC, CXC, CX3C und XC.^[151] Die IFN- γ -aktivierenden CXC-Chemokine CXCL9, CXCL10 und CXCL11 interagieren mit dem CXC-Chemokinrezeptor 3 (CXCR3).^[152] Wie alle Chemokinrezeptoren gehört auch CXCR3 zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR).^[153] Aktivierung von CXCR3 führt zu einem intrazellulären Anstieg von Calcium und zu Zellwachstum.^[154]

Die Regulierung von CXCR3 durch Chemokine ist in vielen Entzündungsprozessen beteiligt, darunter rheumatische Arthritis,^[155] Multiple Sklerose,^[156] Transplantatabstoßung,^[157] Hepatitis C,^[158] Artherosklerose^[159] und chronischen Hauterkrankungen.^[160] Ferner spielt CXCR3 eine Rolle in der Metastasenbildung einiger Krebsarten, darunter Lungen-,^[161] Brust-^[162] und Lymphknotenkrebs.^[163] Die Bereitstellung von CXCR3-Antagonisten stellt deshalb einen wichtigen therapeutischen Ansatz in der Behandlung von chronischen Entzündungen, neoplastischen Krankheiten und der Krebsbehandlung dar.

Es sind bereits mehrere Klassen von CXCR3-Antagonisten bekannt. Verschiedene Harnstoffderivate wie 4-*N*-Aryl-[1,4]-diazepanharnstoffe **175** und 1-Aryl-3-(piperidin-4-yl)-harnstoffe **176** zeigen biologische Aktivität gegenüber CXCR3-Rezeptoren (Abbildung 16).^[164]

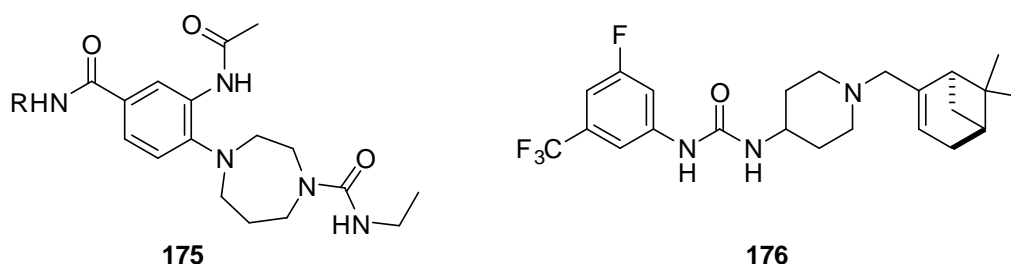


Abbildung 16: Harnstoffderivate **175** und **176** als CXCR-3Antagonisten.

Eine weitere, vielversprechende Klasse an CXCR-3 Antagonisten stellen Chinazolinone dar (Abbildung 17). *Leurs et al.* und das Unternehmen *Chemocentryx Inc.* stellten **VUF 5834 (177)** als ersten Vertreter vor.^[165] Andere Derivate sind dagegen in ihrer Entwicklung als Wirkstoff weiter fortgeschritten. So meldete die Firma *Amgen Inc.* den Antagonist **AMG 487 (178)** zu klinischen Studien an,^[166] während *Neurocrine Biosciences Inc.* pharmakologische Untersuchungen zu dem patentierten Molekül **NBI-74330 (179)** ankündigte.^[167]

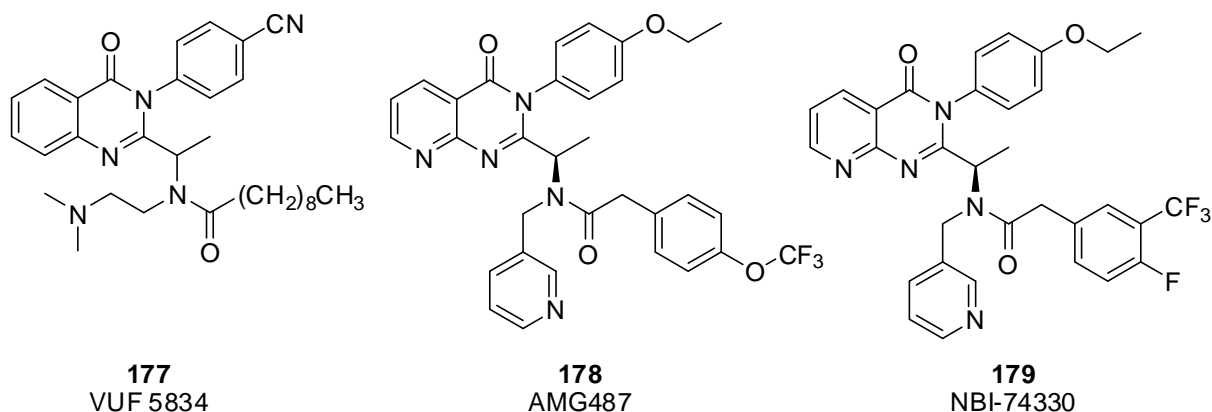
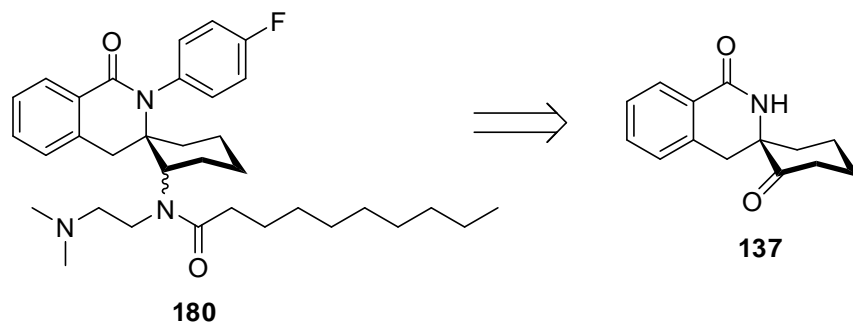


Abbildung 17: Verschiedene Chinazolinon-CXCR-3 Antagonisten.

5.3.2 Retrosynthese

Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen Struktur und Aktivität herstellen sollten, haben gezeigt, dass die aliphatische Decanoylkette in **VUF 5834 (177)** essentiell für die Affinität gegenüber CXCR-3 ist. In Anlehnung an die Optimierungsarbeit von *Amgen Inc.* wurden auch Derivate mit 4-Trifluormethoxyphenylacetyl- (anstatt Decanoylrest in **177**), 4-Ethoxyphenyl- (anstatt 4-Cyanophenyl), und Pyridin-3-ylmethyl-Gruppen (anstatt *N,N*-Dimethylethylrest) getestet, die die höchsten Affinitäten dieser Klasse zeigten.^[168]

Basierend auf dieser Arbeit soll ausgehend von Isochinolinon **137** der potentielle Antagonist **180** synthetisiert werden (Schema 58). Durch eine Sequenz aus Kondensation und Reduktion soll das *N,N*-Dimethylethylendiamin-Fragment eingebaut werden. Anschließende Acylierung mit Decanoylchlorid und eine *Ullmann-Goldberg*-Kupplung mit 4-Fluoriodbenzol sollte zu **180** führen.

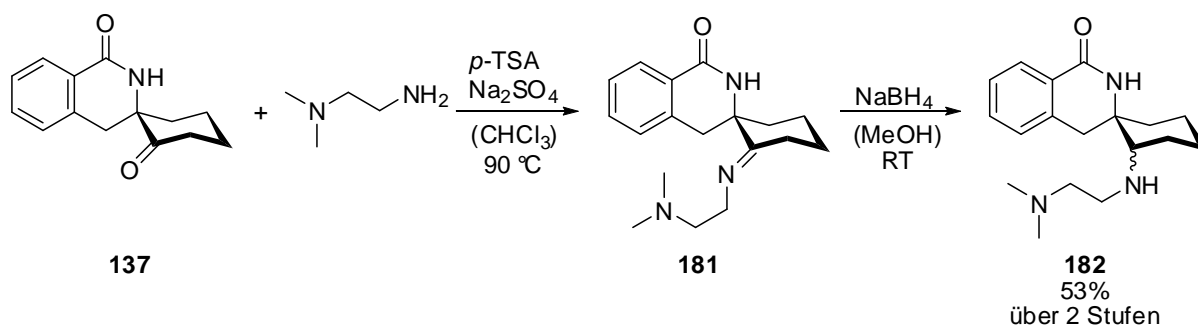


Schema 58: Synthese des potentiellen CXCR3-Antagonisten **180** ausgehend von Keton **137**.

5.3.3 Studien zur Synthese

5.3.3.1 Kondensation von **137** mit *N,N*-Dimethylethylendiamin

In einer zweistufigen Sequenz aus Kondensation von *N,N*-Dimethylethylendiamin mit der Carbonylgruppe in **137** und anschließender Reduktion stellte sich heraus, dass im letzten Schritt NaBH_4 höhere Ausbeuten als NaBH_3CN ergab. Die Ketogruppe im Isochinolinongerüst blieb wie erwartet unreaktiv. Es wurde über zwei Stufen eine Ausbeute von 53% von **182** erhalten (Schema 59).



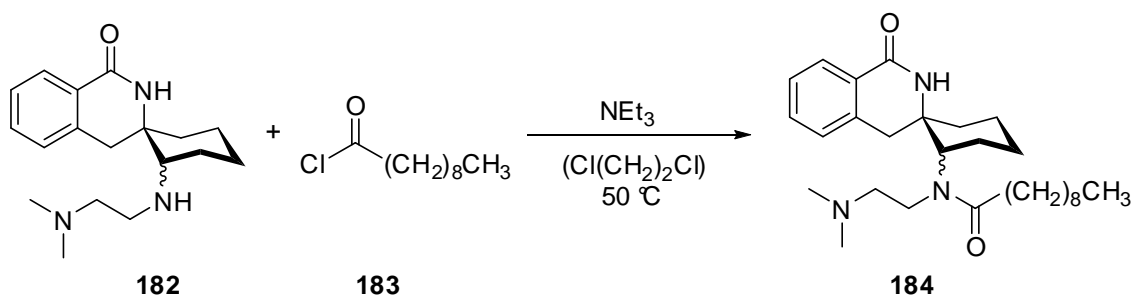
Schema 59: Synthese von **182** durch Kondensation mit *N,N*-Dimethylethylendiamin und Reduktion des Imins **181**.

Schwierigkeiten bereitete vor allem die Reinigung von **182**. Aufgrund der hohen Polarität war keine säulenchromatographische Reinigung möglich, jedoch konnte durch mehrmaliges Waschen mit gesättigter wässriger Na_2CO_3 -Lösung das Produkt in ausreichender Reinheit erhalten werden.

5.3.3.2 Acylierung des Amins **182**

Im nächsten Schritt wurde das Amin **182** mit dem kommerziell erhältlichen Decanoylchlorid (**183**) acetyliert (Schema 60). Die Reaktion zeigte in Dichlormethan als Lösungsmittel keinen

Umsatz. Erst der Wechsel zu Dichlorethan erlaubte eine Reaktionsführung bei höheren Temperaturen und damit die Umsetzung zu Amid **184**. Durch die Einführung der unpolaren Decanoylgruppe wird die Polarität von **184** soweit herabgesetzt, dass eine säulenchromatographische Reinigung mit Kieselgel wieder möglich war.

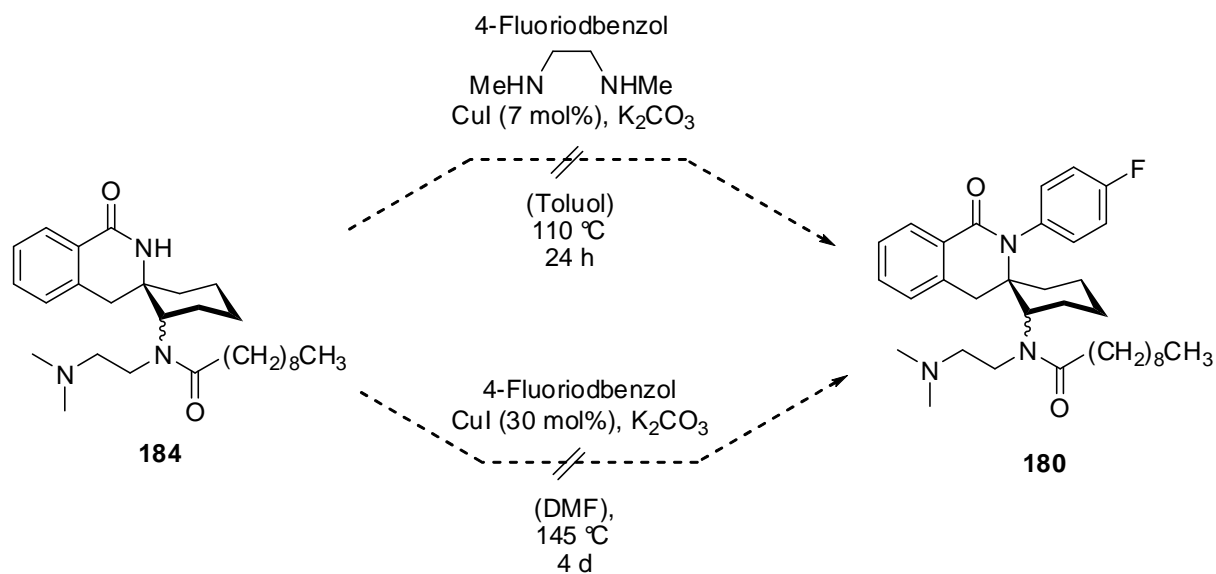


Schema 60: Acetylierung von **182** mit Decanoylchlorid.

5.3.3.3 Studien zur Ullmann-Goldberg-Kupplung von Isochinolinon **184**

Im letzten Schritt sollte die *Ullmann-Goldberg-Kupplung* von **184** mit 4-Fluoriodbenzol und Kupfer(I)-iodid durchgeführt werden. *Buchwald et al.* berichteten über eine Steigerung der Reaktivität durch den Einsatz von chelatisierenden 1,2-Diaminen in der *Ullmann-Kupplung*.^[169]

Ein Versuch unter den Bedingungen von *Buchwald* ergab keine Bildung von **180** (Schema 61). Die Arylierung von unsubstituierten oder in 3-Position aliphatisch substituierten Isochinolinonen mit Kupfer(I)-Salzen wurde bereits in der Literatur mit guten Ausbeuten beschrieben.^[170] Eine Anwendung dieser experimentellen Vorschrift unter drastischeren Bedingungen in DMF bei höherer Temperatur, längerer Reaktionszeit und mehr Kupfer(I)-Katalysator (30 mol%) ergab jedoch ebenfalls keine Bildung von **180**. Auch hier scheint die sterische Abschirmung des Lactams durch den Cyclohexylrest eine entscheidende Rolle zu spielen.



Schema 61: Ullmann-Goldberg-Kupplung von **184** mit 4-Fluoriodbenzol.

5.3.4 Zusammenfassung

Durch die Reaktionssequenz von Carbodiazenylierung und Carboaminierung kann ein relativ einfacher Zugang zu spirocyclischen Isochinolinonen gewonnen werden. Angewendet wurde diese Strategie in der Synthese eines möglichen CRCX-3-Antagonisten **180**. Gute Resultate wurden bei der Kondensation der Keto-Gruppe mit *N,N*-Dimethylethyldiamin, der anschließenden Reduktion des Imins und der Umsetzung mit Decanoylchlorid erreicht. Jedoch wurde in der abschließenden *Ullmann-Goldberg*-Kupplung keine Produktbildung beobachtet. Grund hierfür ist wie in Abschnitt 5.1.6.2 wahrscheinlich die sterische Abschirmung durch den Cyclohexylrest.

Kapitel 6. Radikalische Biarylsynthese

6.1 Einleitung

Biaryle sind ein häufig vorkommendes Strukturelement in Naturstoffen, biologisch aktiven Substanzen, Pflanzenschutzmitteln und neuen Materialien wie Halbleitern oder Flüssigkristallen.^[171] In der Natur werden solche Verbindungen meist durch enzymatische C-C-Verknüpfung von elektronenreichen Phenolen hergestellt. Prominente Naturstoffe dieser Gattung sind das antibiotische Heptapeptid Vancomycin (**185**),^[172] das Antimalaria- und Antitumor-aktive 1-Phenylanthrachinon Knipholon (**186**)^[173] oder das Bisphenol Mastigophoren A (**187**),^[174] dem eine stimulierende Wirkung auf das Nervenwachstum zugeschrieben wird (Abbildung 18).

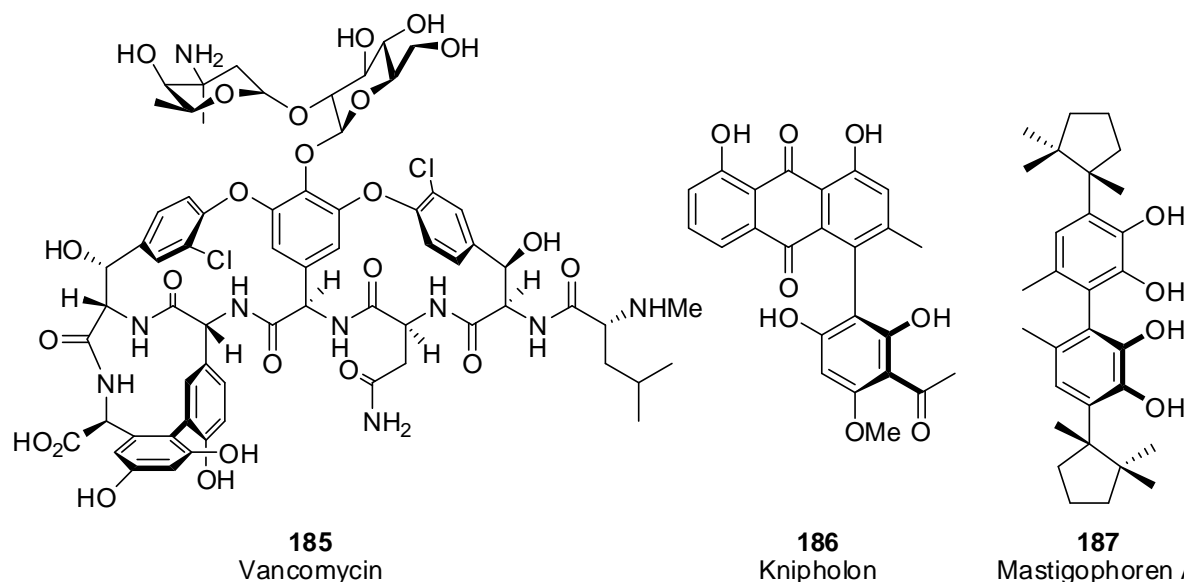


Abbildung 18: Die Naturstoffe Vancomycin (**185**), Knipholon (**186**), Mastigophoren A (**187**) enthalten alle eine Biaryleinheit.

Auch in der modernen organischen Synthese sind Biarylverbindungen nicht mehr wegzudenken. Axial-chirale Biaryle werden häufig als Auxiliare und Katalysatoren zur Chiralitätsübertragung eingesetzt. Paradebeispiel ist das Biphosphan BINAP, das unter

anderem in der Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von C-C- und C-O-Doppelbindungen eingesetzt wird.^[175]

In der Pharmaindustrie ist die Familie der Biaryle eine der umsatzstärksten Medikamentenklassen. Herauszuheben sind die Sartane, eine Gruppe von AT₁-Antagonisten, die eine Weiterentwicklung der ACE-Hemmer sind und die zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzerkrankungen eingesetzt werden. Acht von 21 Biarylmedikamenten erzielten im Jahre 2004 mehr als acht Milliarden US-Dollar Umsatz (Abbildung 19).^[176]

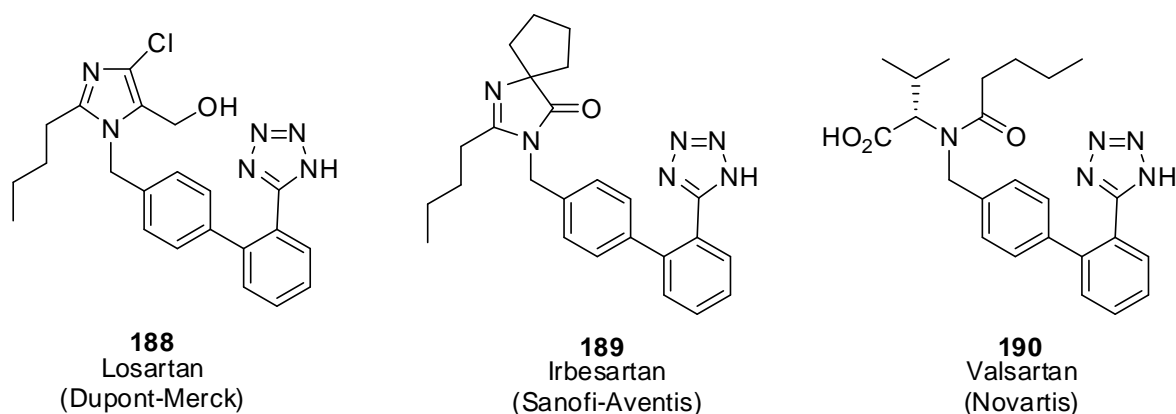


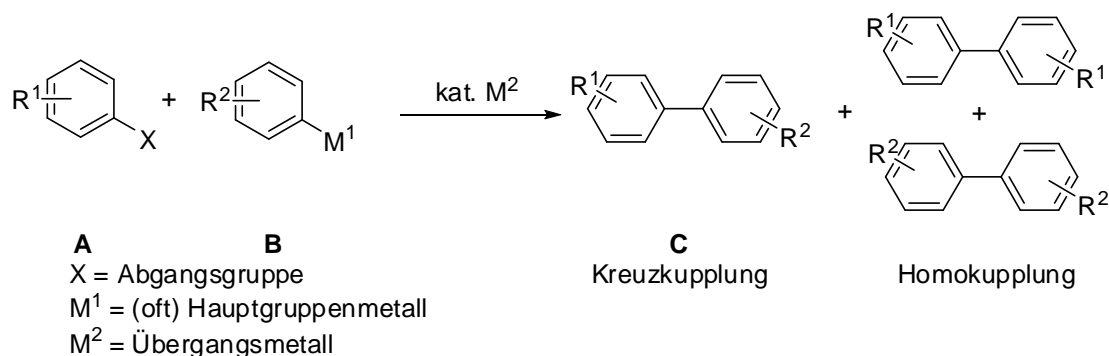
Abbildung 19: Wichtige Vertreter aus der Gruppe der Sartane.

6.2 Stand der Forschung

Die synthetischen Möglichkeiten, C-C-Verknüpfungen zwischen zwei aromatischen Systemen herzustellen, sind vielfältig. Die bedeutsamste Gruppe stellen metallorganische Reaktionen, hauptsächlich Palladium- und Nickel-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen dar. Es gibt jedoch auch noch eine Reihe metallfreier Varianten der Biarylsynthese. Vor allem radikalische Methoden sind in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt. Im Nachfolgenden werden kurz die wichtigsten synthetischen Zugangswege zu Biarylverbindungen erörtert.

6.2.1 Biaryle durch Pd- oder Ni-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Heute stehen eine Vielzahl von oxidativen und reduktiven Kreuzkupplungsreaktionen für die Biarylsynthese zur Verfügung. Hohe Selektivität, milde Reaktionsbedingungen und breite synthetische Anwendbarkeit haben diesen Reaktionen eine hohe Beliebtheit in der organischen Synthese verschafft. Das allgemeine Konzept beinhaltet die Kupplung eines Arylhalogenids **A** und einer nukleophilen Arylmetallspezies **B** unter dem Einfluss eines Übergangsmetalls. Neben der gewünschten Kreuzkupplung treten als häufigste Nebenreaktionen Homokupplungen zwischen den Reaktionspartnern auf (Schema 62).



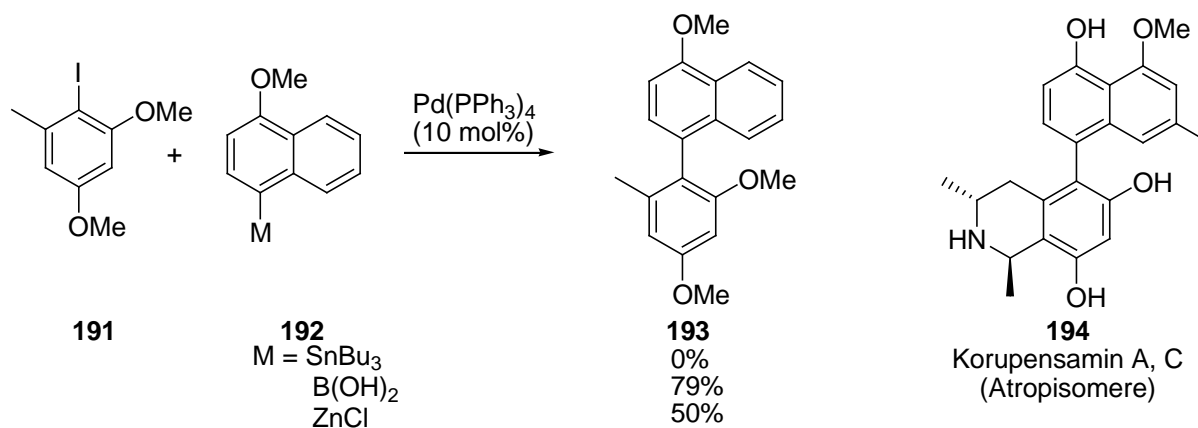
Schema 62: Metallkatalysierte Biarylsynthese.

Gewöhnlich werden Biaryle durch eine der klassischen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsmethoden wie die *Kharasch*-, *Negishi*-, *Stille*-, *Hiyama*- oder *Suzuki*-Reaktion hergestellt.^[177] Diese Reaktionen ermöglichen die Synthese sowohl von symmetrischen als auch unsymmetrischen Biarylen. Häufig werden in den genannten Reaktionen verschiedene Palladium- und Nickel-Katalysatoren eingesetzt. Die *Kharasch*-Reaktion, bei der eine Arylgrignard-Verbindung mit einem Arylhalogenid unter Metallkatalyse reagiert, zählt zu den ältesten Methoden der Übergangsmetall-katalysierten Biarylsynthese.

Verwendet man anstatt Arylgrignard- die entsprechenden Zink-Verbindungen, erhält man in *Negishi*-Kupplungen eine größere Toleranz von funktionellen Gruppen im Vergleich zur *Kharasch*-Reaktion. Nitrile, Ester- oder Cyanogruppen können problemlos eingesetzt werden.^[178] Die *Negishi*-Kupplung wurde auch für die Kupplung mit aromatischen Heterocyclen verwendet.^[178]

Die *Suzuki*-Kupplung wurde intensiv untersucht und eine Vielzahl an Publikationen und Patenten bieten eine große Auswahl effizienter Protokolle für die Biaryl-Kupplung

unterschiedlichster Substrate. Sterische Ansprüche werden von der *Suzuki*-Reaktion weitaus besser toleriert als in *Negishi*- oder *Stille*-Kreuzkupplungen.^[179] In einer Studie zur Synthese der *anti*-HIV-Wirkstoffe Korupensamin A und C (**194**) stellten *Hoye* und *Chen* verschiedene Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen gegenüber (Schema 63).



Schema 63: Testsystem für den Vergleich von *Suzuki*-, *Stille*- und *Negishi*-Kupplung in einer Biarylsynthese.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die *Suzuki*-Kupplung allen anderen Kreuzkupplungen (*Stille*- und *Negishi*-Kupplung) in der Synthese der sterisch gehinderten Biarylverbindung **193** überlegen ist.^[180] In den letzten Jahren wurde die *Suzuki*-Kupplung hinsichtlich der Zugabe von Additiven (z. B. Fluoridionen^[181]), Abgangsgruppen (z. B. Diazoniumsalze^[182]), Liganden (z. B. *Buchwald*-Liganden), Reaktionsmedium (z. B. Wasser^[183]) oder Festphasensynthese^[184] permanent verbessert.

Die decarboxylative Biarylsynthese mit einem bimetallicen Kupfer/Palladium-System gelang *Goossen et al.*^[185] Hierbei werden aromatische Carbonsäuren durch Kupfer(I)-Ionen unter Bildung einer Aryl-Kupfer-Spezies decarboxyliert und anschließend in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion mit Arylhalogeniden oder -triflaten umgesetzt.

6.2.2 Kupfer-katalysierte Biarylsynthese

Die *Ullmann*-Reaktion stellte die erste metallorganische Biarylsynthese dar und Kupfer war bis Mitte der 70er das einzige Metall, das brauchbare Ausbeuten lieferte. Nachteile der *Ullmann*-Reaktion sind die harschen Bedingungen (oft über 100 °C) und oftmals Einschränkungen hinsichtlich der Substrate. Dennoch trieben vor allem die günstigen Kupferpreise und die niedrige Toxizität die Entwicklung voran. Inzwischen existieren viele

Protokolle, in denen Kupfer auch in katalytischen Mengen und asymmetrischen Biarylsynthesen eingesetzt werden kann. Kupfer-katalysierte Homokupplungen zwischen Lithium-, Silizium- oder Boraryl-Verbindungen gelingen oft in guten Ausbeuten.^[179]

6.2.3 Biarylsynthese durch C-H-Aktivierung

Herkömmliche Metall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen haben den Nachteil, dass beide Reaktionspartner durch geeignete Substituenten bzw. Reaktionsbedingungen aktiviert werden müssen. Dies stellt nicht nur einen höheren Syntheseaufwand dar, sondern gleichzeitig fällt eine grössere Menge an Abfall, vor allem bei industriellen Prozessen, an. Ökonomischer ist die direkte Aktivierung einer C-H-Bindung eines Reaktionspartners. Am besten geeignet hierfür sind Übergangsmetalle der zweiten Reihe in niedrigen Oxidationsstufen (Ru, Rh, Pd).^[186] Auch Eisen wurde bereits erfolgreich in C-H-Aktivierungen eingesetzt.^[187] Die direkte Arylierung von stickstoffhaltigen Heterocyclen wie Indol, Pyrrol, Pyridin, Oxazol und Thiazol wurde erfolgreich durchgeführt.^[188] *Suzuki et al.* setzten in der Totalsynthese des fungiziden und *anti*-HIV-aktiven Naturstoffes Benanomicin B (**195**) eine Palladium-katalysierte Biarylsynthese mittels C-H-Aktivierung ein (Abbildung 20).

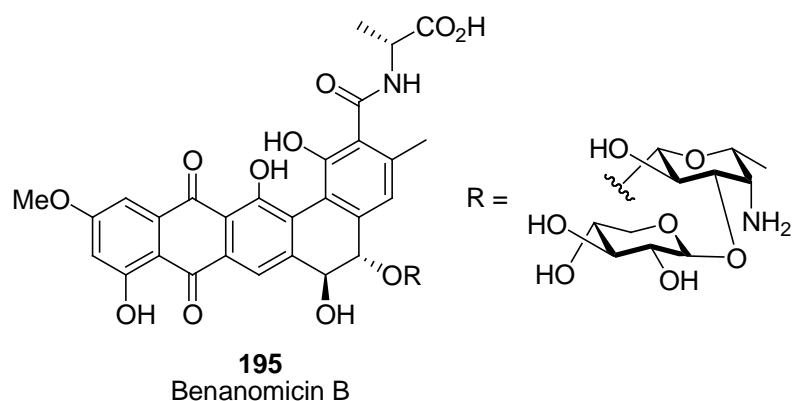
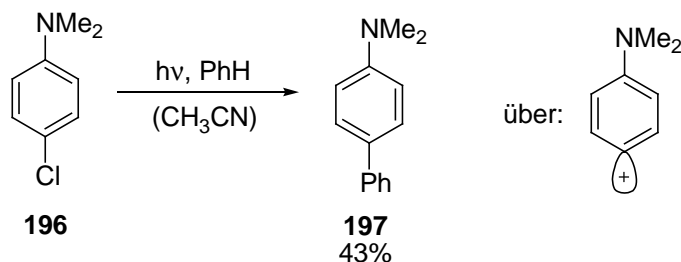


Abbildung 20: Benanomicin B (**195**).

6.2.4 Photochemische Biarylsynthese

Albini et al. berichteten über die photochemische Biarylsynthese ausgehend von 4-Chlor-*N,N*-dimethylanilin **196** und Benzol in Acetonitril. Die Autoren schlagen hierfür einen kationischen Reaktionsmechanismus vor (Schema 64).^[189]

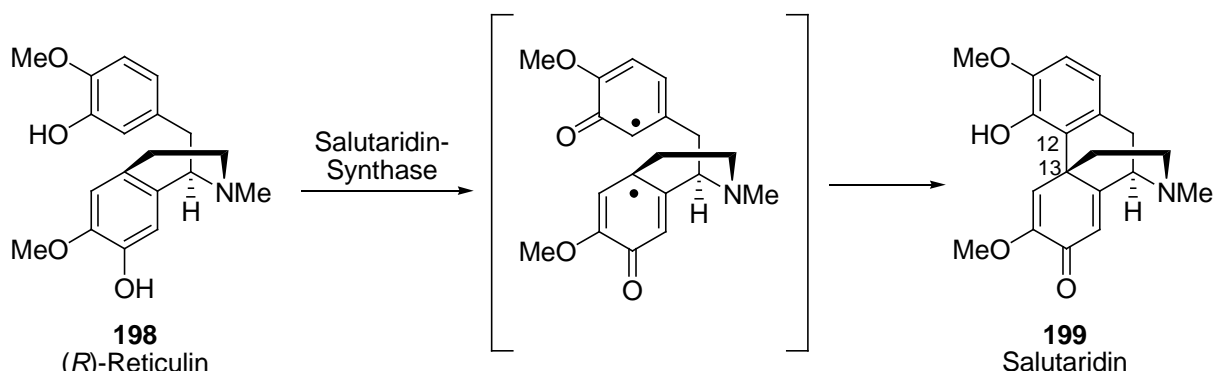


Schema 64: Photochemische Synthese von Biarylverbindung **197** nach *Albini et al.*

Die Methode wurde auch in der Synthese von 2-[(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]furanen, -thiophenen und -pyrrolen angewendet.^[190] *Ho et al.* konnten die photochemische Addition von Aryliodiden an Azulen nachweisen. Die Ausbeuten waren jedoch aufgrund des geringen Umsatzes nur mittelmäßig (19% - 35%).^[191]

6.2.5 Biarylverbindungen durch oxidative Kupplung

In der Natur findet sich eine Vielzahl von Biarylverbindungen mit großer struktureller Divergenz. Die meisten dieser Verbindungen werden durch eine oxidative Kupplung von Phenolen aufgebaut. Eine enzymatische Oxidation von (*R*)-Reticulin (**198**) führte zu Salutaridin (**199**), einer Vorstufe von Morphin (Schema 65).^[192]

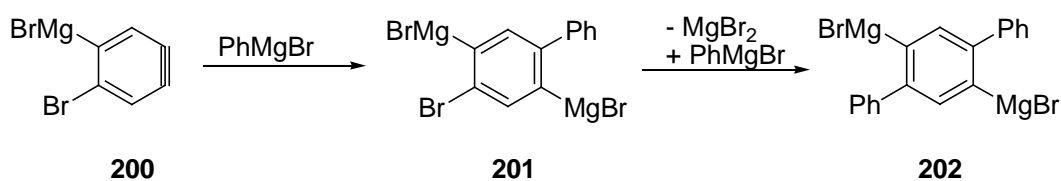


Schema 65 Enzymatische Synthese von Salutaridin (**199**).

Dem Vorbild der Natur folgend gibt es eine Reihe von biomimetischen Verfahren, bei denen verschiedene Oxidationsmittel die Bildung der Aryl-Aryl-Bindung ermöglichen. Teils toxische Schwermetalle wie Th(III),^[193] Pb(IV),^[194] Mn(VII)^[195] sowie hypervalente Iod(III)-Spezies^[196] fanden ihre Anwendung in verschiedenen Synthesen ausgehend von Phenolderivaten.

6.2.6 Bildung von Biarylen über Arin-Intermediate

Die nukleophile Addition von metallorganischen Arylverbindungen an Arine wurde zuerst von *Wittig* und *Huisgen* beobachtet.^[197] Die Reaktion wurde jedoch meistens nur als Nebenreaktion beschrieben. *Hart et al.* gelang die Synthese von *para*-Terphenylen **202** und unsymmetrischen Biarylen durch Addition einer Aryl-Grignard-Verbindung an ein intermediär gebildetes Arin **200** (Schema 66).^[198]

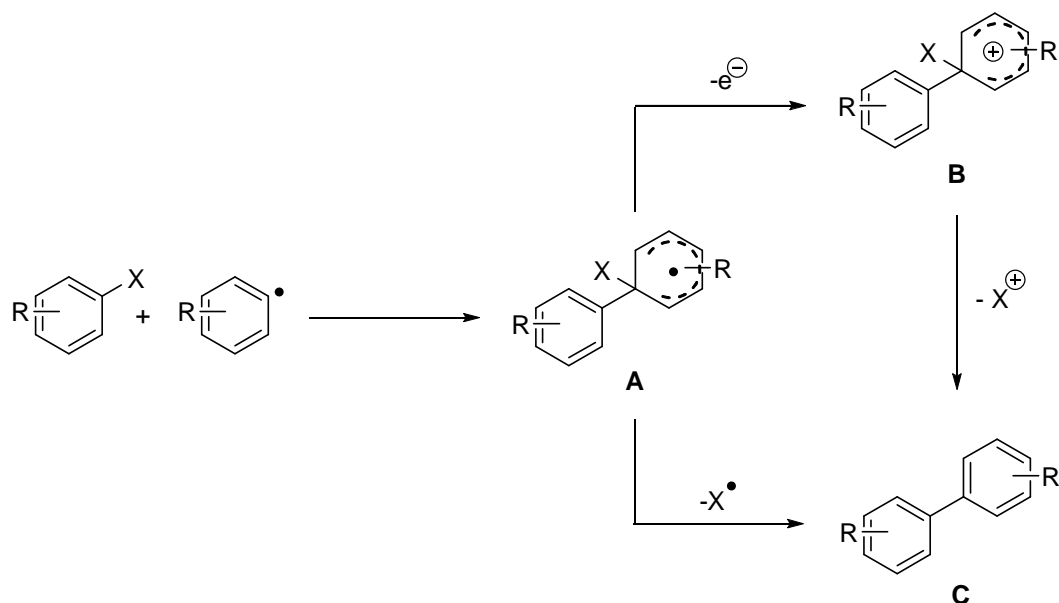


Schema 66: Synthese von *para*-Terphenylvorstufe **202**.

6.2.7 Radikalische Biarylsynthesen

Die Entdeckung der Synthese von Biarylen aus Diazoniumsalzen durch *Gomberg* und *Bachmann* im Jahre 1924^[199] und ihre intramolekulare Variante, die *Pschorr*-Reaktion,^[200] leiteten die Entwicklung radikalischer Biarylsynthesen ein. Zwar kann die *Pschorr*-Reaktion in Gegenwart katalytischer Mengen an Kupfer- oder Eisensalzen^[201] in bestimmten Fällen brauchbare Ausbeuten liefern, jedoch schränkt in beiden Fällen eine Reihe von Nebenreaktionen den synthetische Nutzen oftmals ein. Durch den Einsatz von Kronenethern und die Durchführung in Zwei-Phasen-Systemen können in der *Gomberg-Bachmann*-Reaktion isolierbare Diazoniumtetrafluoroborate verwendet werden, die normalerweise in organischen Lösungsmitteln unlöslich sind.^[202] Dennoch ist die schlechte Regioselektivität nach wie vor problematisch.

Der Reaktionsmechanismus verläuft über einen σ -Komplex **A**, der entweder durch direktes Austreten einer radikalischen Abgangsgruppe $X\cdot$ oder durch Oxidation über einen kationischen σ -Komplex **B** zur Biarylverbindung **C** umgesetzt wird (Schema 67). Oft handelt es sich bei X um Wasserstoff. Da Wasserstoffradikale schlechte Abgangsgruppen sind, wird in diesem Fall der Reaktionsverlauf bevorzugt über **B** erfolgen.



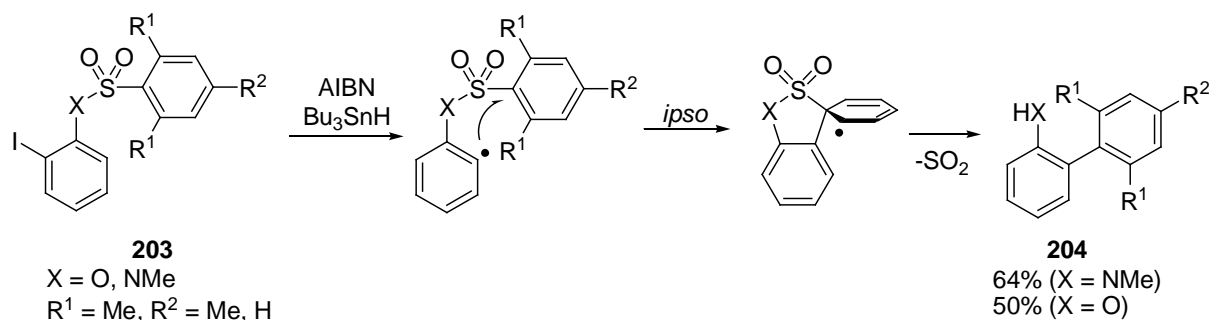
Schema 67: Allgemeiner Reaktionsmechanismus der radikalischen Biarylsynthese.

In der Reaktion muss eine Vielzahl von Schritten beachtet werden, zu denen die Erzeugung des Arylradikals, dessen Additions­geschwindigkeit an das aromatische Substrat bzw. mögliche Abfangreaktionen (Nebenreaktionen) und die Rearomatisierung gehören. Ein generelles Problem ist die Reduktion des Arylradikals durch eventuell anwesende Metallhydride. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Reduktion von häufig eingesetzten Hydrid­donoren wie Bu_3SnH ($k = 6.9 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei $30 \text{ }^\circ\text{C}$),^[203] Bu_3GeH ($k = 2.9 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei $29 \text{ }^\circ\text{C}$)^[204] oder $(\text{TMS})_3\text{SnH}$ ($k = 3.0 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$)^[205] liegen alle in derselben Größenordnung, sind verhältnismäßig schnell und stehen in direkter Konkurrenz zur Addition des Arylradikals an das aromatische Substrat ($k \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Substituenten am Arylradikal haben nur geringen Einfluss, da das SOMO nicht in Konjugation mit dem aromatischen π -System steht.^[23] Durch langsame Zugabe von Bu_3SnH kann jedoch dessen Konzentration gering gehalten werden und der Reduktion entgegengewirkt werden.

6.2.7.1 Intramolekulare Reaktionen

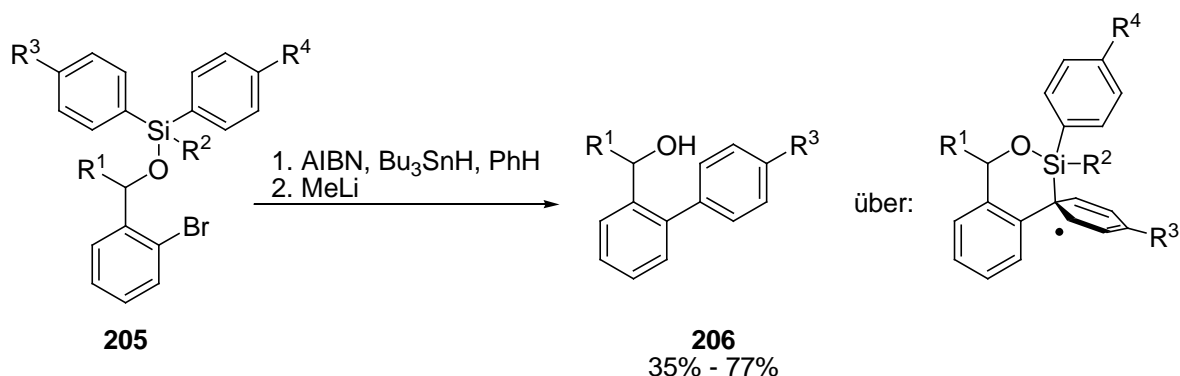
Die Zahl der in der Literatur bekannten intramolekularen radikalischen Biarylsynthesen ist weitaus größer als die der intermolekularen Beispiele. In der Regel sind die beiden Aromaten über eine Brücke miteinander verbunden, wodurch die Regioselektivität gesteuert werden kann. 5-*exo*-Cyclisierungen sind normalerweise gegenüber 6-*endo*-Cyclisierungen bevorzugt. Jedoch kann durch zusätzliche Ringspannung die 6-*endo*-Cyclisierung bevorzugt sein.^[206] Als Kettenträger können gängige Reagenzien eingesetzt werden, wie beispielsweise Bu_3SnH , $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, Bu_3GeH oder $(\text{TMS})_3\text{SnH}$.^[207]

Motherwell et al. beschrieben die Synthese von Aryl-Aryl- und Aryl-Heteroaryl-Verbindungen durch eine [1,5]-*ipso*-Substitution von Sulfonat- und Sulfonamid-überbrückten Arylverbindungen **203**.^[208] Vorteil dieser Reaktion ist die genau definierte Regioselektivität (Schema 68). Allerdings ist die *ipso*-Substitution nur möglich, wenn in *ortho*-Position zur Sulfonylgruppe eine Methylgruppe vorhanden ist. Der Reaktionsverlauf wird durch die sterische Hinderung begründet, die die konkurrierende *ortho*-Substitution unterdrückt.



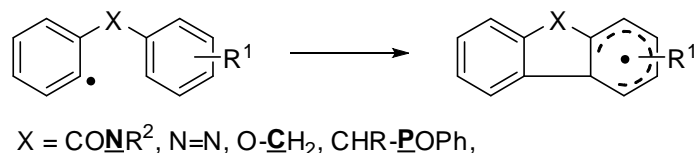
Schema 68: [1,5]-*ipso*-Substitution von Sulfonat- und Sulfonamid-überbrückten Arylverbindungen.

Studer et al. veröffentlichten die Synthese von Biarylen durch die intramolekulare [1,5]-Wanderung eines Silicium-gebundenen Arylrestes.^[209] Im zweiten Schritt der Reaktionssequenz erfolgt die Desilylierung mit Methyllithium (Schema 69).



Schema 69: Biarylsynthese durch intramolekulare Übertragung eines Arylrestes von Silicium auf ein Kohlenstoffatom in einer [1,5]-*ipso*-Substitution.

Amide^[210] und 2-Iodazoaryle^[211] sind als Linker in ähnlichen Reaktionen in Arylwanderungen eingesetzt worden. In diesen Systemen wird ein Stickstoff-gebundener Arylrest übertragen. Desweiteren ist die Wanderung von Kohlenstoff-gebundenen,^[212] Sauerstoff-gebundenen^[213] und Phosphor-gebundenen^[214] Arylverbindungen, die durch die Bildung von Arylradikalen initiiert werden, beschrieben (Schema 70).



Schema 70: Biarylsynthese durch Addition von Arylradikalen an Linker-gebundene Arylreste. An die unterstrichenen Atome ist der Arylrest gebunden, der angegriffen wird.

6.2.7.2 *Intermolekulare Reaktionen*

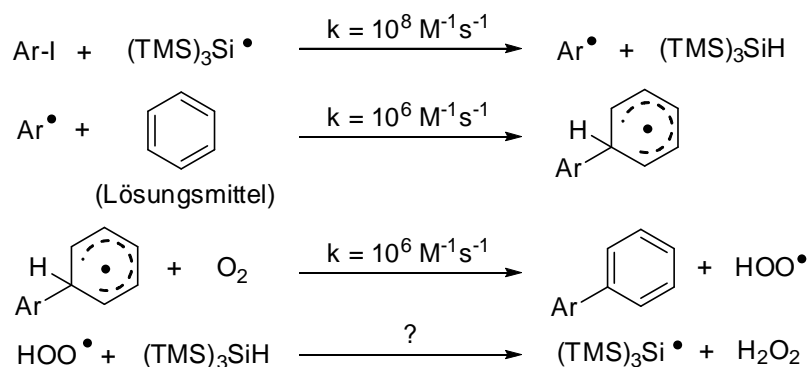
Die intermolekulare radikalische Biarylsynthese leidet häufig unter der schlechten Regioselektivität und oftmals geringen Ausbeuten. Durch die meist langsame Additions geschwindigkeit von Arylradikalen an Aromaten ($k \sim 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) muss das aromatische Substrat in großem Überschuss oder als Lösungsmittel eingesetzt werden. Dadurch ist die Auswahl an Substraten eingeschränkt.

Auch die Regioselektivität ist in der Regel nicht vorhersagbar. *Minisci* zeigte, dass die Regioselektivität der Addition von Phenylradikalen an Pyridine dadurch beeinflusst wird, ob das Pyridin protoniert oder unprotoniert vorliegt. Bei unprotoniertem Pyridin richtet sich die Regioselektivität nach der Stabilität des intermediär gebildeten Cyclohexadienylradikals, während bei protoniertem Pyridin polare Effekte an Bedeutung gewinnen und sich die Regioselektivität nach der Elektronendichte am Pyridin richtet.^[215]

Minisci setzte in seinen Experimenten Diazoniumsalze als Vorstufen für Arylradikale ein. Die gleiche Reaktion kann aber auch mit Arylhalogeniden und TTMMS/AIBN durchgeführt werden.^[216]

Crich et al. gelang es in einer Addition von *ortho*-substituierten Arylradikalen an Benzol das intermediäre Cyclohexadienylradikal durch Selenol zum Dien zu reduzieren. Die Produkte können durch weitere Folgereaktionen in Phenanthridin- und Phenanthridinonderivate umgewandelt werden.^[217]

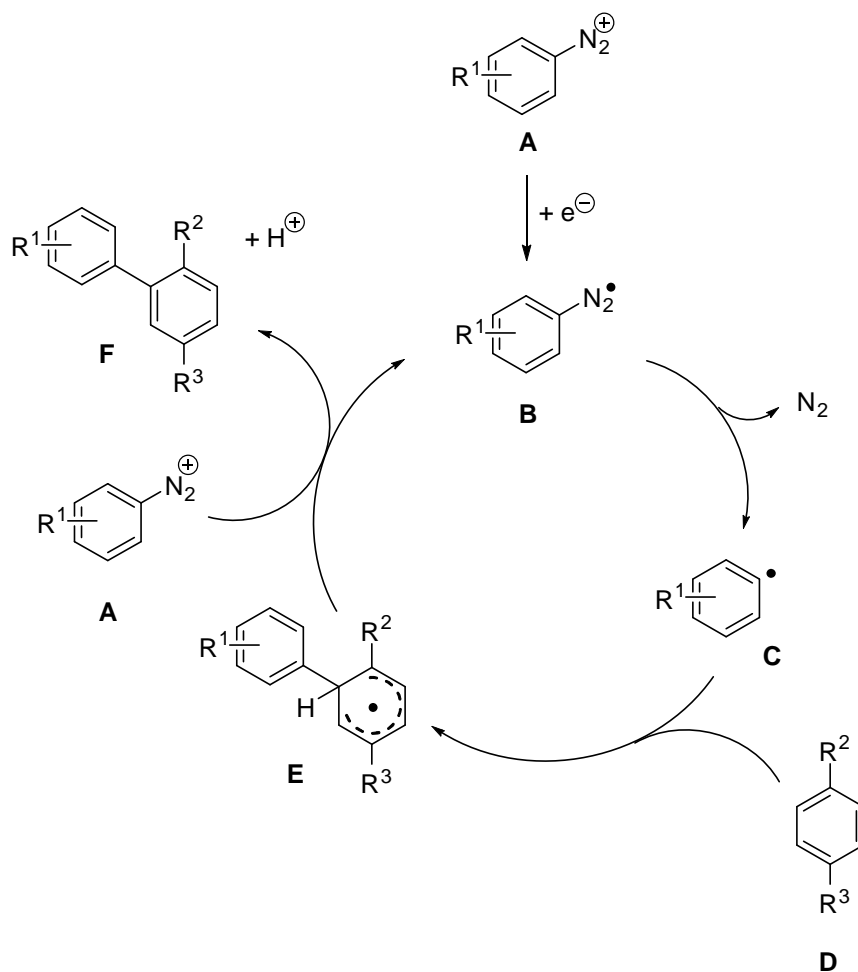
Curran et al. zeigten in einer wegweisenden Arbeit, dass Sauerstoff als Kettenüberträger fungieren kann. Intermediäre Cyclohexadienylradikale werden durch Sauerstoff zum Aromaten oxidiert und das gebildete Hydroperoxyradikal kann erneut mit einem Silan reagieren und die Kette fortführen (Schema 71). Die Reaktion besticht durch milde Reaktionsbedingungen. Die Geschwindigkeitskonstanten sind für alle Schritte bis auf den letzten bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass dieser ebenfalls schnell ist.^[218]



Schema 71: Biarylkupplung und Oxidation des Cyclohexadienylintermediates mit Sauerstoff.

6.2.7.3 Kettenmechanismus der radikalischen Biarylsynthese mit Diazoniumionen

Der Mechanismus der radikalischen Biarylsynthese mit Diazoniumsalzen kann auf einem Kettenmechanismus in Anlehnung einer $S_{\text{RN}}1$ -Reaktion beruhen. Durch eine Einelektronenübertragung auf das Diazoniumion **A** wird eine Dediazotierung über das Aryldiazenylradikal **B** zum Arylradikal **C** eingeleitet. Die Addition an das aromatische Substrat **D** ergibt das Cyclohexadienyl-Intermediat **E**, das durch das Diazoniumsalz **A** unter Elektronenübertragung zum Biaryl **F** oxidiert wird. In diesem Schritt wird die Elektronenübertragung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angenommen. Die folgende Deprotonierung des kationischen *Wheland*-Intermediats erfolgt rasch.^[219] Gleichzeitig wird erneut die Dediazotierung des Diazoniumsalzes eingeleitet und das daraus entstehende Arylradikal **C** tritt wieder in den Zyklus ein (Schema 72). Das Diazoniumsalz fungiert in diesem Mechanismus also sowohl als Quelle für das Arylradikal **C** als auch als Oxidationsmittel. Der zyklische Mechanismus wurde bereits von *Kochi et al.* in der Biarylsynthese mit Pentafluorphenyldiazoniumsalzen und Benzol beschrieben.^[220]



Schema 72: Radikalische Biarylsynthese nach einem Kettenmechanismus.

6.3 Zielsetzung

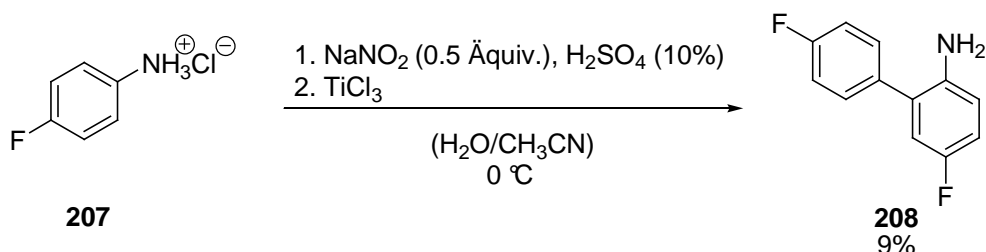
Die intermolekulare radikalische Biarylsynthese hat bisher eher geringe Beachtung gefunden, da sie im Allgemeinen als unselektiv und im Vergleich mit Metall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen nicht konkurrenzfähig ist. In dieser Arbeit sollten Untersuchungen zur radikalischen Biarylsynthese mit Diazoniumsalzen als Arylradikal-Vorstufen in Wasser als Lösungsmittel durchgeführt werden. Die bisherigen Erfahrungen aus der Funktionalisierung von Olefinen mit Arylradikalen zeigten, dass Wasser ein geeignetes Lösungsmittel für Radikalreaktionen ist. Eine Reihe von aromatischen Substraten wurde untersucht. Insbesondere die Addition von Arylradikalen an elektronenreiche aromatische Substrate wie Aniline und Phenole war von großem Interesse, da die hieraus resultierenden Biarylverbindungen wichtige Substrate für die Synthese von Naturstoffen und biologisch

aktiven Molekülen sein könnten. Studien zur Regioselektivität bei der Addition an unsymmetrisch substituierte aromatische Substrate sollten Aufschluss über die Produktverteilung und die bevorzugten Angriffspositionen des Arylradikals geben. Die Ergebnisse hieraus sollten die Basis für weitere mechanistische Untersuchungen sein. Auch auf die Addition von Arylradikalen an heterocyclische Aromaten sollte eingegangen werden. Abschliessend sollten die neuen Methoden in der Synthese von biologisch aktiven Molekülen angewendet werden.

6.4 Ergebnisteil

6.4.1 Addition von Arylradikalen an 4-Halogenaniliniumionen

In ersten Versuchen zur Addition eines Arylradikals an ein aromatisches System wurden Arylradikale aus 4-Fluoranilin *in situ* erzeugt. In einem Experiment wurde eine substöchiometrische Menge an Natriumnitrit eingesetzt und das entstandene Diazoniumsalz dann durch Zugabe von Titan(III)-chlorid zum Arylradikal reduziert (Schema 73). Unter den gegebenen sauren Bedingungen liegt 4-Fluoranilin protoniert als Aniliniumion **207** vor.



Schema 73: Radikalische Biarylsynthese durch *in situ* erzeugte Arylradikale in Gegenwart von 4-Fluoranilin.

Zunächst konnte Biarylverbindung **208** nur mit 9% Ausbeute isoliert werden. Bemerkenswert war jedoch, dass selektiv nur ein Regioisomer gebildet wurde.

Um das Potential der Reaktion zu untersuchen, wurde zunächst mit 4-Fluoranilin eine Reihe weiterer Versuche unternommen (Tabelle 11).

Zunächst wurde untersucht, welche Rolle das Verhältnis von Diazoniumsalz zu Substrat spielt. Bei einem geringeren Überschuss an Anilin (2 Äquiv.) stieg die Ausbeute geringfügig an (Eintrag 1). Führte man die Reaktion in reinem Wasser durch, bildete sich Biarylprodukt, jedoch in geringerer Ausbeute (Eintrag 2).

Als nächstes wurde das Diazoniumsalz in Form seines Tetrafluorborats als Feststoff zugegeben. Der Vorteil dieser Methode ist, dass somit die Zugabegeschwindigkeit besser kontrolliert werden kann. Es wurde eine Verbesserung der Ausbeute um 5% beobachtet (Eintrag 3). Eine Erhöhung der Reaktionszeit hatte keinen Einfluss auf die Reaktion (Eintrag 4). Wurde die Reaktion bei Raumtemperatur ausgeführt, stieg die Ausbeute nochmals an (Eintrag 5). Höhere Reaktionstemperaturen führten dagegen zu niedrigeren Ausbeuten (Eintrag 6 und 7). Die aus der Carbodiazenylierung bekannten Bedingungen mit Eisen(II)-sulfat oder Kupfer(I)-chlorid als Reduktionsmittel in DMSO führten dagegen zu keiner Biarylbindung (Eintrag 8 und 9). In beiden Fällen wurden ausschließlich Azoverbindungen und Fluorbenzol isoliert.

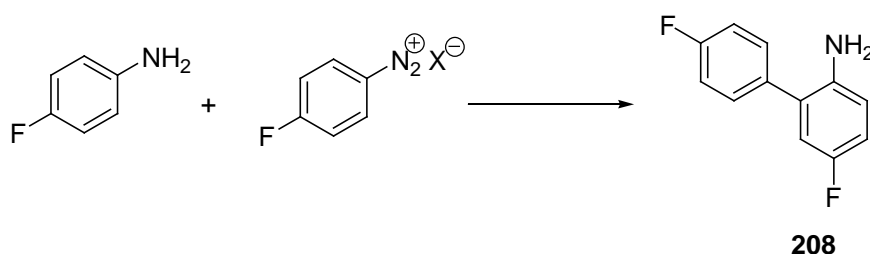


Tabelle 11: Untersuchte Reaktionsbedingungen für die Addition von 4-Fluorphenylradikalen an 4-Fluoranilin

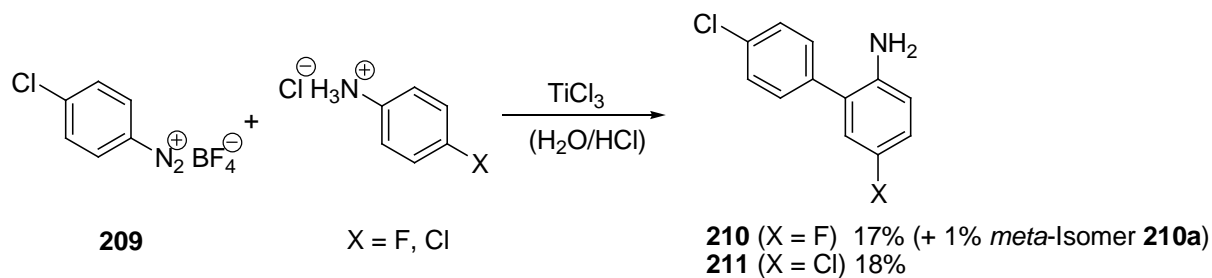
Eintrag	Reduktionsmittel	Temperatur	Dauer	X	Lösungsmittel	Ausbeute 208
1	TiCl ₃	0 °C	20 Min	HSO ₄	H ₂ O/CH ₃ CN	14%
2	TiCl ₃	0 °C	20 Min	HSO ₄	H ₂ O	10%
3	TiCl ₃	0 °C	20 Min	BF ₄	H ₂ O	15%
4	TiCl ₃	0 °C	3 h	BF ₄	H ₂ O	15%
5	TiCl ₃	RT	20 Min	BF ₄	H ₂ O	18%
6	TiCl ₃	40 °C	20 Min	BF ₄	H ₂ O/CH ₃ CN	8%
7	TiCl ₃	60 °C	45 Min	BF ₄	H ₂ O/CH ₃ CN	7%
8	FeSO ₄	RT	20 Min	BF ₄	DMSO	0%
9	CuCl	RT	20 Min	BF ₄	DMSO	0%

Es wurden stets 2 Äquiv. Diazoniumsalz eingesetzt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die radikalische Biarylkupplung mit 4-Fluoraniliniumsalzen am besten bei Raumtemperatur ablief. Höhere Temperaturen sowie eine längere Reaktionszeit hatten keinen Einfluss auf die Produktbildung. Dagegen scheint die Reaktion nur in wässrigem Medium abzulaufen. Versuche in DMSO zeigten keine Produktbildung. Die Ausbeuten sind im Allgemeinen sehr gering, jedoch zeigte sich bei 4-Fluoranilinium eine perfekte Regioselektivität. Dieses Ergebnis ist für intermolekulare

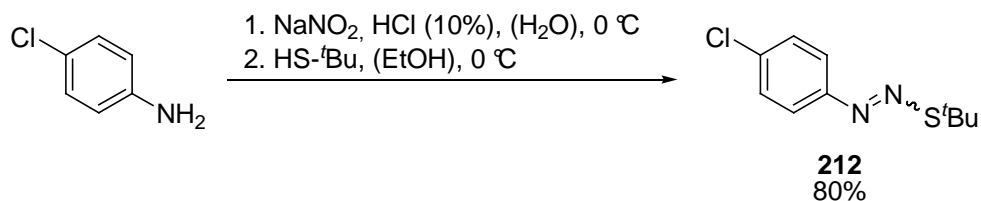
aromatische homolytische Substitutionen sehr selten. Hinzu kommt, dass die Reaktion bei einem verhältnismässig geringen Überschuss an Abfängerreagenz stattfindet.

Die Addition von 4-Chlorphenylradikalen an 4-Fluoraniliniumionen verlief mit ähnlichen Ausbeuten wie mit 4-Fluorphenylradikalen (Schema 74). Jedoch wurde hier die Bildung des *meta*-Isomers **210a** in geringer Menge beobachtet. Die Addition von 4-Chlorphenylradikalen an 4-Chloraniliniumionen ergab ähnliche Ausbeuten wie für 4-Fluoranilin.



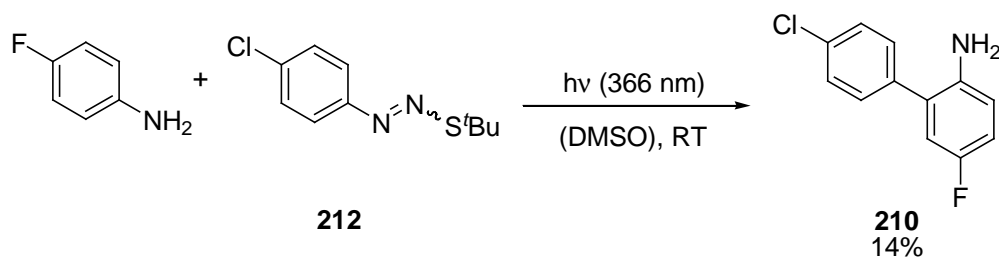
Schema 74: Addition von 4-Chlorphenylradikalen an 4-Fluoranilin und 4-Chloranilin.

Neben Diazoniumsalzen wurden auch andere Vorstufen für Arylradikale untersucht. So ist bekannt, dass Azosulfide wie **212** durch Eielektronenübertragung oder Belichtung zerfallen und in einem S_{RN1} -Prozess mit Aromaten zu Biarylverbindungen reagieren können. Synthetischen Zugang zu **212** erhält man durch die Umsetzung der entsprechenden Diazoniumsalze mit Thiolen. Dabei ist es nicht notwendig, das Diazoniumsalz zu isolieren (Schema 75).



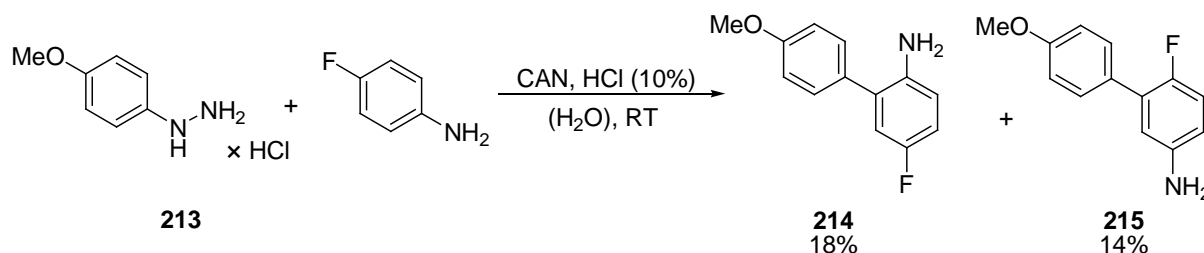
Schema 75: Synthese des Azosulfids **212**.

Die beiden Isomere von **212** zeigen unterschiedliche Reaktivität: während das (*E*)-Arylazosulfid spontan in Stickstoff, das 4-Chlorphenylradikal und ${}^t\text{BuS}^\cdot$ zerfällt, ist das (*Z*)-Isomer weitgehend unreaktiv. Es kann jedoch photochemisch angeregt werden.^[221] Das Lösungsmittel der Wahl ist DMSO. Die Anwendung der Bedingungen in Gegenwart von 4-Fluoranilin als Abfänger gab die Biarylverbindung **210** in 14% (Schema 76).



Schema 76: Biarylsynthese mit Azosulfid **212**.

Eine weitere Möglichkeit, Arylradikale zu erzeugen, ist die Oxidation von Arylhydrazinen (**212**) mit starken Oxidationsmitteln wie CAN. Der Vorteil dieser Methode wäre, dass die Reaktion unter rein oxidativen Bedingungen ablaufen würde und somit die oxidative Rearomatisierung begünstigt sein sollte. Bemerkenswert ist, dass unter oxidativen Bedingungen beide Isomere **214** und **215** in beinahe gleichem Verhältnis gebildet werden. Die Regioselektivität ist deutlich schlechter als unter reduktiven Bedingungen (Schema 77).



Schema 77: Radikalische Biarylsynthese unter oxidativen Bedingungen.

Minisci beschreibt, dass die Reaktion von Arylradikalen mit Diazoniumsalzen auch von den äußeren Bedingungen abhängt.^[222] Insbesondere das Gegenion des Diazoniumsalzes und der Zusatz von organischen Lösungsmitteln kann die Produktverteilung beeinflussen. Die Verbindungen **216 - 220** stellen normalerweise Nebenprodukte der radikalischen Biarylsynthese ausgehend von 4-Chlorphenyldiazoniumsalzen dar (Abbildung 21). Dabei könnte die Verbindung **220** durch reduktive Spaltung der Azogruppe in die gewünschten Biarylverbindungen überführt werden. Nachteil dieser Methode ist, dass keine gemischten Biarylverbindungen synthetisiert werden könnten. Durch Zugabe von Acetonitril sollte die Reaktion dahingehend gesteuert werden können, dass hauptsächlich Azoverbindung **220** entsteht.

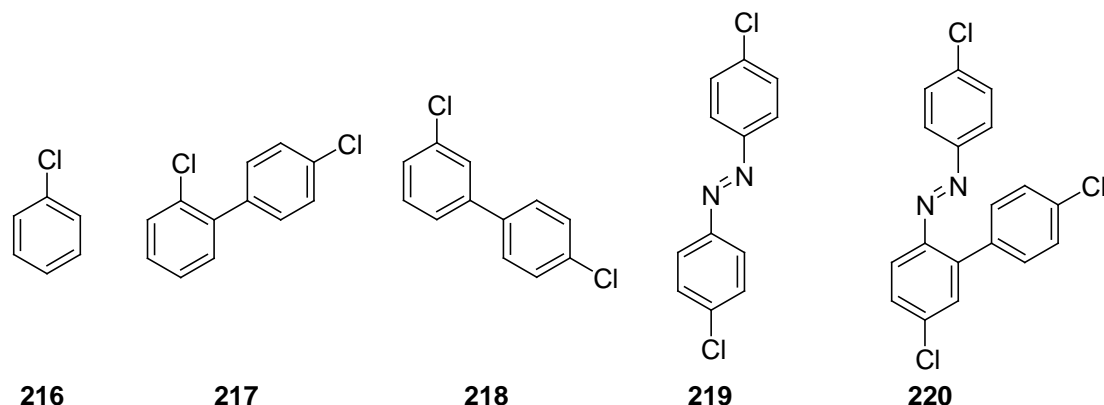
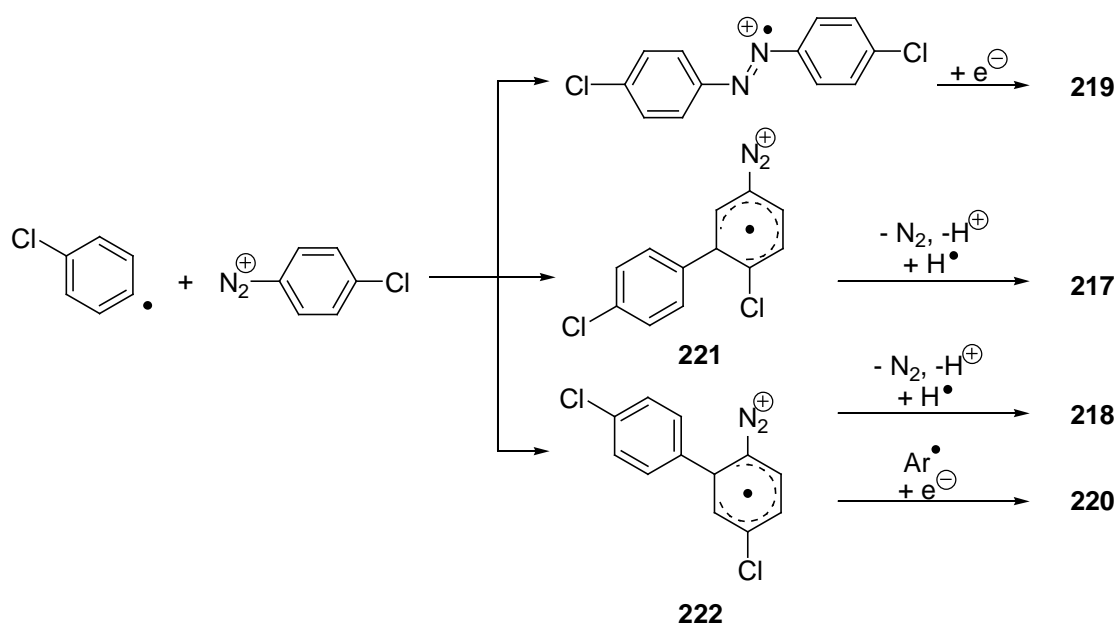


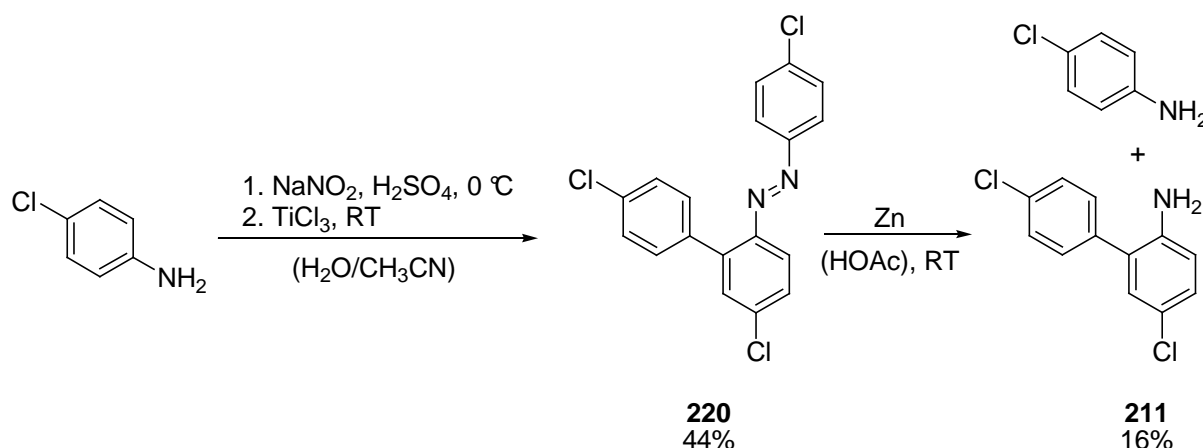
Abbildung 21: Verschiedene Produkte von Arylradikalen, die entweder durch Reduktion (**214**) oder durch Reaktion mit Diazoniumionen (**216** - **220**) entstehen können.

Die Homokupplungsprodukte **217** bis **218** entstehen meist durch Zugabe von Wasserstoffdonoren wie Isopropanol, wobei **216** aus der direkten Reduktion des Arylradikals zu Chlorbenzol hervorgeht. Die Verbindungen **217** bis **220** sind Produkte der Reaktionen des Arylradikals mit dem Diazoniumion (Schema 78). Der direkte Angriff des Arylradikals auf die Diazogruppe mit anschließender Reduktion führt zu Produkt **219**. Die Cyclohexadienylradikale **221** und **222** entstehen durch den Angriff des Arylradikals an den Aromaten, woraus durch Stickstoff- und Wasserstoffabspaltung und Reduktion die Verbindungen **217** und **218** entstehen. Das Radikal **222** ist besser stabilisiert und besitzt eine gewisse Lebenszeit. Die erhöhte stationäre Konzentration ermöglicht die Reaktion mit einem weiteren Arylradikal unter Bildung von **220**.



Schema 78: Reaktionspfade eines Arylradikals mit einem Diazoniumion.

Ein Versuch mit zugegebenem Acetonitril zeigte, dass **220** als Hauptprodukt entsteht, aber auch deutliche Anteile der Homokupplungsprodukte **217** - **219** erhalten wurden. Die Reduktion mit Zink in Eissessig führte zwar zur Bildung des gewünschten Biarylprodukts **211**, jedoch nur in einer Ausbeute von 16% (Schema 79). Auch das entsprechende Hydrazin, das durch unvollständige Spaltung der N-N-Bindung entsteht, konnte nachgewiesen werden.



Schema 79: Synthese von 5,4'-Dichlorbiphenyl-2-amin (**211**) durch reduktive Spaltung der Azoverbindung **220**.

Damit konnte gezeigt werden, dass durch Lösungsmittelzusätze die Addition von Arylradikalen an Diazoniumionen prinzipiell gesteuert werden kann, jedoch ergaben sich hinsichtlich der Ausbeuten der gewünschten Biarylprodukte keine wesentlichen Verbesserungen.

6.4.2 Addition von Arylradikalen an elektronenreiche Anilin- und Phenol-derivate

6.4.2.1 Addition an 1,4-Phenylendiamin

Aufgrund allgemeiner Überlegungen zum Reaktionsmechanismus schien es naheliegend zu sein, dass es in der experimentellen Durchführung eine optimale Zugabegeschwindigkeit der Diazoniumionen zum Reaktionsgemisch geben muss. Bei zu schneller Zugabe führen hohe Konzentrationen des Diazoniumsalzes dazu, dass die unerwünschte Azokupplung an Bedeutung gewinnt. Gibt man hingegen das Diazoniumsalz zu langsam zu, so reicht die Konzentration nicht aus, den Kettenmechanismus aufrecht zu erhalten.

Zur besseren Reaktionskontrolle wurde eine Lösung aus 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid **223** in Wasser hergestellt, die über eine Spritzenpumpe über einen bestimmten Zeitraum zu einer

wässrigen Lösung aus 1,4-Phenylendiamin und Titan(III)-chlorid zugetropft wurde (Methode A, AAV 10) (Tabelle 12). Durch die Verwendung des symmetrischen 1,4-Phenylendiamins wurde das Problem, dass mehrere Regioisomere gebildet werden könnten, umgangen. 1,4-Phenylendiamin liegt unter den gegebenen Bedingungen als Monohydrochlorid **224** vor. Diazoniumchloride sind im Allgemeinen reaktiver als die entsprechenden Tetrafluoroborate. Durch die Verwendung einer homogenen wässrigen Lösung von Aryldiazoniumchloriden wird eine optimale Löslichkeit erreicht und Konzentrationschwankungen im Reaktionsgemisch werden größtenteils vermieden. In der Versuchsreihe bestätigte sich die Annahme, dass eine optimale Zugabegeschwindigkeit existiert (Eintrag 1 bis 5). Es zeigte sich, dass diese bei sechs Minuten liegt (Eintrag 3). Eine zu schnelle oder zu langsame Zugabe der Diazoniumsalzlösung führte zu geringeren Ausbeuten. Die zweite Konsequenz aus dem Kettenmechanismus ist, dass die Kette auch mit substöchiometrischen Mengen an Titan(III)-chlorid funktionieren müsste. Verminderte man die Menge an Titan(III)-chlorid (Eintrag 6 bis 10), so stellte man in der Tat kaum Auswirkungen auf die Ausbeute fest. Das beste Ergebnis wurde bei 0.5 Äquivalenten Titan(III)-chlorid erzielt (Eintrag 7). Die Ausbeute von 70% konnte durch säulenchromatographische Reinigung bestätigt werden. Interessanterweise lief die Reaktion auch ohne Titan(III)-chlorid ab (Eintrag 9). Das bedeutet, dass 1,4-Phenylendiamin ein ausreichend hohes Reduktionspotential besitzt, um die Reaktion selbst zu starten. Dies stellt jedoch einen Spezialfall dar. Bei einer Verringerung der Phenylendiamin-Menge von 20 auf 10 Äquivalente wurde kein merklicher Ausbeuteunterschied beobachtet.

Versuche zur Herstellung weiterer Diazoniumsalze zeigten, dass in Wasser nicht immer eine homogene Lösung hergestellt werden kann. Wurde eine nicht vollständig homogene Lösung zugegeben, so hatte dies nachteilige Auswirkungen auf die Ausbeute. In manchen Fällen konnte die Löslichkeit des Salzes durch Zugabe von Acetonitril verbessert werden. Alternativ kann das Diazoniumsalz als Tetrafluoroborat in Form eines Feststoffes zugegeben werden (Methode B, AAV 13). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Diazoniumsalz als Tetrafluoroborat in Acetonitril zu lösen (Methode C, AAV 15).

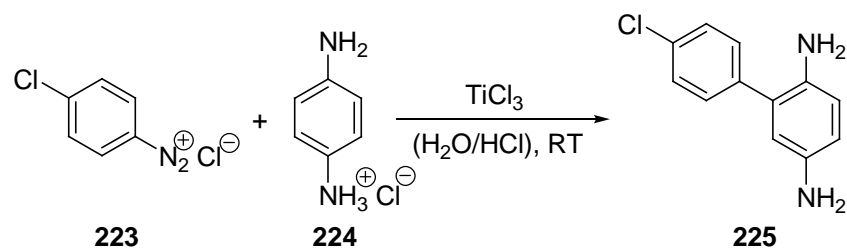
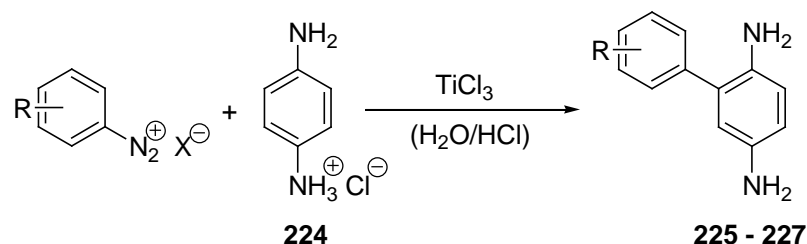


Tabelle 12: Optimierung der Zugabegeschwindigkeit von Diazoniumsalz **223**.

Eintrag	Äquiv. TiCl_3 bzgl. 223	Zugabe von 223 über x Minuten	Ausbeute 225	
			[a]	[b]
1	2.5	0	56%	54%
2	2.5	3	59%	---
3	2.5	6	65%	58%
4	2.5	11	54%	---
5	2.5	23	50%	---
6	1.0	6	65%	---
7	0.5	6	70%	70%
8	0.25	6	71%	---
9	0	6	66%	64%
10	0 ^[c]	6	59%	60%

Ausbeute bestimmt durch ^[a] GC (interner Standard Tetradecan) und ^[b] Säulenchromatographie. ^[c] Versuch mit 10 Äquiv. 1,4-Phenylendiamin anstatt mit 20 Äquiv.

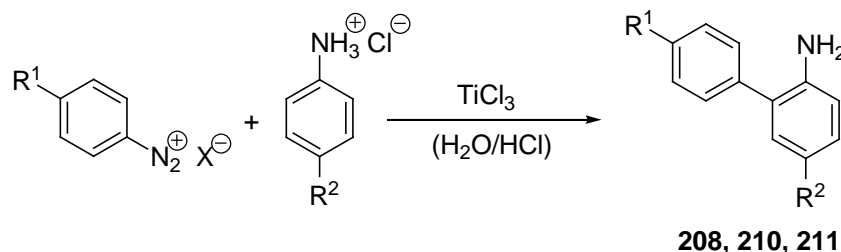
Die Ergebnisse aus Tabelle 13 zeigen, dass mittels der Methode A die höchsten Ausbeuten erzielt werden können. In allen Fällen konnten homogene Diazoniumsalzlösungen hergestellt werden. Die Zugabe des Diazoniumsalzes als Feststoff (Methode B) ergab für elektronenarme Diazoniumsalze bessere Ausbeuten als die Lösung des Diazoniumtetrafluoroborates in Acetonitril (Methode C). Letztere Methode war jedoch bei elektronenreichen Diazoniumsalzen besser geeignet als Methode B (Eintrag 3).


Tabelle 13: Reaktionsoptimierung durch verschiedene Methoden der Diazoniumsalz-Zugabe.

Eintrag	R	Ausbeute mit Methode			Produkt
		A	B	C	
1	<i>p</i> -Cl	70%	56%	22%	225
2	<i>p</i> -F	70%	60%	18%	226
3	<i>p</i> -MeO	75%	49%	58%	227

Methode A: wässrige Diazoniumsalzlösung, X = Cl, 2 Äquiv. TiCl₃ bezüglich Diazoniumsalz; Methode B: Salz als Feststoff, X = BF₄, 4 Äquiv. TiCl₃; Methode C: Salz als Lösung in Acetonitril, X = BF₄, 0.5 Äquiv. TiCl₃; es wurden stets 20 Äquiv. 1,4-Phenyldiamin im Bezug auf das Diazoniumsalz verwendet.

Wendete man die verbesserten Versuchsbedingungen der Zugabe des Diazoniumsalzes auf die zuvor untersuchte Addition von 4-Halogenanilinen (Kapitel 6.4.1) an, so konnten keine Verbesserung bezüglich der Ausbeute erreicht werden (Tabelle 14).

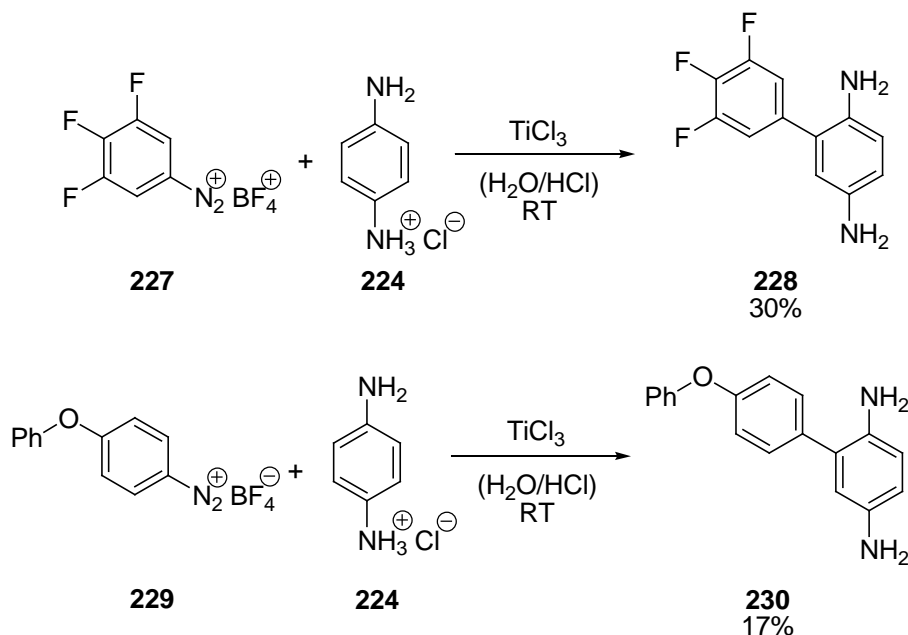

Tabelle 14: Arylierung von 4-Halogenanilinen.

Eintrag	R ¹	R ²	Ausbeute mit Methode		Produkt
			A	B	
1	F	F	18%	---	208
2	Cl	F	17%	22%	210
3	Cl	Cl	18%	15%	211

X = Cl (Methode A), BF₄ (Methode B); es wurden stets 20 Äquiv. 4-Halogenanilin im Bezug auf das Diazoniumsalz verwendet. Methode A: 2 Äquiv. TiCl₃; Methode B: 4 Äquiv. TiCl₃.

Eine Reihe weiterer Diazoniumsalze wurde getestet (Schema 80). Mehrfach fluorierte Verbindungen zeigen oft biologische Wirksamkeit. Zudem bietet die schnelle radikalische Biarylsynthese eine interessante Anwendungsmöglichkeit in der Synthese radioaktiver Fluorverbindungen. Die Addition von 3,4,5-Trifluorphenylradikalen an 1,4-Phenyldiamin ergab nach Methode B in 30% Ausbeute die Biarylverbindung **228**. Die Addition von

4-Phenoxyphenylradikalen an 1,4-Phenylendiamin führte mit der gleichen Methode der Diazoniumsalz-Zugabe zu 17% Ausbeute des Biarylprodukts **230**.



Schema 80: Addition von 3,4,5-Trifluorphenylradikalen und 4-Phenoxyphenylradikalen an 1,4-Phenylendiamin.

6.4.2.2 Addition an Hydrochinon

Die Addition von Arylradikalen, die aus Diazoniumsalzen erzeugt werden, an Phenole ist mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Zwar sind Phenole aufgrund ihrer Nukleophilie prinzipiell gute Substrate für die Addition elektrophiler Arylradikale, jedoch spielen unter bestimmten Voraussetzung Nebenreaktionen eine wichtige Rolle. Unter basischen Bedingungen (wie sie bei der klassischen *Gomberg-Bachmann*-Reaktion herrschen) ist die Azokupplung an Phenolate eine häufige Konkurrenzreaktion. Außerdem sind Phenole in organischen Lösungsmitteln gute Wasserstoffdonoren in Radikalreaktionen.^[223]

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Addition von chloresubstituierten Phenylradikalen an Hydrochinon und Catechol. Die Resultate zeigten, dass auch hier die Zugabe des Diazoniumsalzes als Lösung (Methode A, AAV 12) höhere Ausbeuten erzielte (Eintrag 1 und 2). Bei der Arylierung von *ortho*-Hydrochinon erhielt man als Hauptprodukt 4'-Chlorbiphenyl-2,3-diol in einem Verhältnis von 3 : 1 bezüglich eines Regioisomers (Eintrag 3). Die Regioselektivität war bei unsymmetrischen Substraten erwartungsgemäß nicht mehr eindeutig. Allgemein zeigte sich jedoch, dass die Wasserstoffabstraktion von Phenolen durch Arylradikale in Wasser keine nennenswerte Rolle spielt. Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, die die Wasserstoffabstraktion unterdrücken, ist ein Vorteil

bei der Verwendung von Wasser im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln. Die Produkte waren durch einfache Extraktion mit Dichlormethan von eingesetztem Hydrochinon, das in diesem Lösungsmittel unlöslich ist, abtrennbar. Zwar kann Hydrochinon im Gegensatz zu 1,4-Phenylendiamin die radikalische Kette nicht selbst starten, jedoch zeigten Versuche mit substöchiometrischen Mengen an Titan(III)-chlorid, dass auch hier in Verbindung mit Diazoniumionen ein Kettenmechanismus unterhalten werden kann. Vorteilhaft hierbei ist auch die leichte Oxidierbarkeit der elektronenreichen Cyclohexadienylradikale, die im Reaktionsverlauf auftreten.

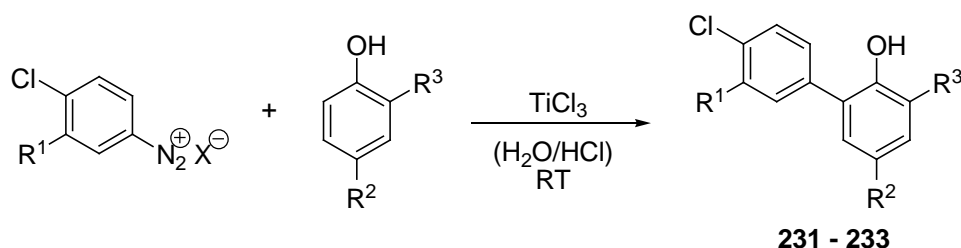


Tabelle 15: Arylierung von Phenolen.

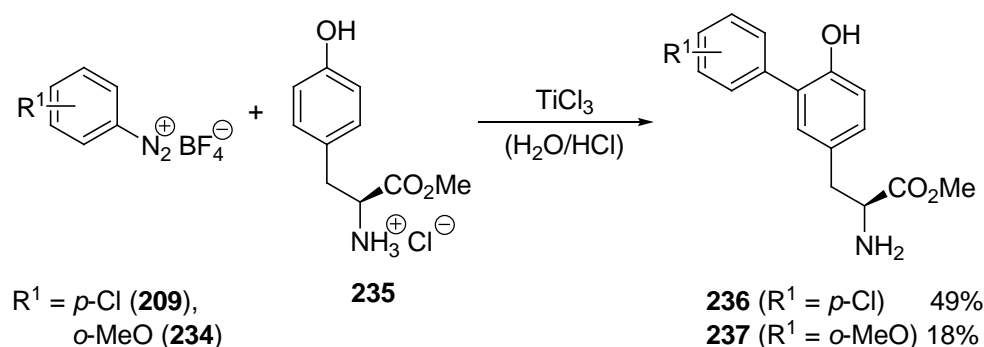
Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute nach Methode		Produkt
				A	B	
1	H	OH	H	79%	60%	231
2	Cl	OH	H	80%	---	232
3	H	H	OH	54% ^[a]	63% ^[b]	233

X = Cl (Methode A), BF₄ (Methode B); Methode A: 0.5 Äquiv. TiCl₃, 5 Äquiv. Dihydroxybenzol; Methode B: 8 Äquiv. TiCl₃, 20 Äquiv. Dihydroxybenzol; ^[a] ortho : meta = 7 : 3; ^[b] ortho : meta = 3 : 1.

6.4.2.3 Addition an Aminosäurederivate

Natürlich vorkommende 4-alkylsubstituierte Phenole, wie beispielsweise L-Tyrosinmethylester (**235**), stellen eine interessante Substratgruppe für die Biarylsynthese dar. Problematisch hierbei ist, dass durch den Donoreffekt der Alkylgruppe die Regioselektivität nicht mehr eindeutig ist und Regioisomere zu erwarten sind. Außerdem sind zwei aktivierte Stellen in dem Molekül vorhanden, die für Wasserstoffabstraktion in Frage kommen: die benzyliche Position und die α -Position der Aminosäure, an der ein captodativ stabilisiertes Radikal erzeugt werden würde.

Die Arylierung von Tyrosinmethylester mit 4-Chlorphenyldiazoniumsalzen ergab in einer nicht-optimierten Reaktion **236** in einer Ausbeute von 49% (Schema 81). Das entsprechende Regioisomer wurde in 10% Ausbeute erhalten. Ein Versuch mit dem 2-Methoxyphenyldiazoniumsalz ergab dagegen nur noch 18% Ausbeute an **237**.



Schema 81: Addition von substituierten Phenylradikalen an L-Tyrosinmethylester.

Vergleicht man die Literaturwerte für die H-Abstraktion aus benzylicher Position von Toluol ($k \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)^[224] und die Additions­geschwindigkeit an Benzol ($k \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), so wird klar, dass die Addition an elektronenreiche Aromaten sehr viel schneller sein muss als die Wasserstoffabstraktion aus den aktivierten Positionen. Die Wasserstoffabstraktion aus der α -Position der Aminosäure scheint unter den gewählten Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dabei führt die Protonierung der Aminogruppe unter den sauren Reaktionsbedingungen zu einer starken Einschränkung der captodativen Stabilisierung. Ein ähnlicher Effekt wurde bei der Carbodiazenylierung des cyclischen Allylamins **119** beobachtet, bei dem unter sauren Bedingungen das freie Elektronenpaar am Stickstoff nicht zur Radikalstabilisierung beitragen konnte und somit die H-Abstraktion größtenteils unterdrückt wurde (Schema 37). Eine Arylierung von D-Tryptophanmethylester war nicht erfolgreich.

Dennoch könnte die Arylierung von L-Tyrosinmethylester (**235**) ein wichtiger Schritt in der Synthese von Naturstoffen sein. So enthält das Antibiotikum Arylomycin A₂ (**238**), das im Jahre 2002 aus dem Streptomyceten-Stamm Tu 6075 isoliert wurde, eine typische Biaryleinheit als Teil eines 14-gliedrigen Rings (Abbildung 22).^[225] Eine Totalsynthese zu Arylomycin A₂ (**238**) existiert bereits, in der die Biarylbindung durch eine *Suzuki*-Reaktion aufgebaut wurde.^[226]

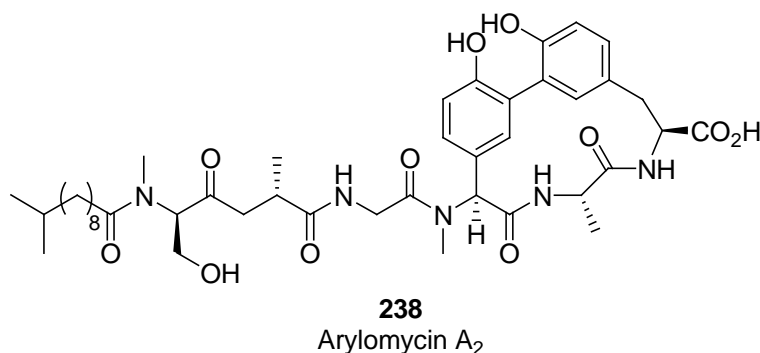
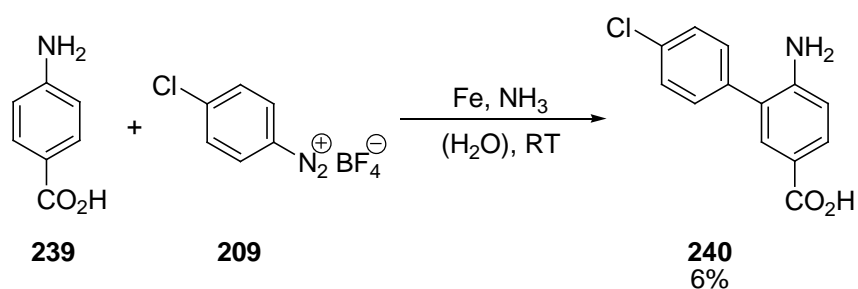


Abbildung 22: Arylomycin A₂ (**238**).

Die Arylierung von 4-Aminobenzoesäure (**239**) war ebenfalls möglich. Allerdings ist das Substrat unter den gegebenen Bedingungen mit Titan(III)-chlorid und Mineralsäure nicht löslich und die Arylierung musste deshalb unter neutralen oder basischen Bedingungen erfolgen. Versuche unter basischen Bedingungen ergaben keine Biarylverbindung **240**. Jedoch fand unter neutralen Bedingungen eine Arylierung statt (Schema 82).



Schema 82: Arylierung von 4-Aminobenzoesäure(**239**) in neutralem Reaktionsmedium.

Die Reduktion mit Eisen-Pulver leitete ebenfalls die Dediazotierung des Diazoniumsalzes ein und Biarylverbindung **240** konnte in 6% Ausbeute erhalten werden. Versuche mit wässriger NaOH-Lösung als Base schlugen fehl. Dennoch zeigt dieses Ergebnis, dass die Arylierung von Aromaten nicht auf saure Bedingungen beschränkt ist.

6.4.2.4 Addition an unsymmetrisch substituierte aromatische Substrate

Synthetisch wertvoller ist die Arylierung von unsymmetrisch substituierten Anilinen und Phenolen. Wie die Arylierung von Catechol bereits zeigte, sind Regioisomere zu erwarten, deren Bildung durch die Elektronendichte am aromatischen System und die Stabilität der radikalischen Intermediate beeinflusst wird.

Es wurde eine Reihe von unsymmetrischen, elektronenreichen Anilinderivaten als Substrate in der radikalischen Biarylsynthese mit 4-Chlorphenylradikalen getestet (Tabelle 16). Die besten Ergebnisse wurden mit den donorsubstituierten Anilinen 4-Hydroxyanilin (Eintrag 1 bis 3) und *para*-Anisidin (Eintrag 4 bis 7) erreicht, wobei man in beiden Fällen eine Präferenz der Arylierung in den elektronenreicheren *ortho*-Positionen zum Sauerstoffsubstituenten erhielt. Versuche, die Selektivität durch Temperaturvariation zu beeinflussen, brachten keine wesentliche Veränderung. Die Arylierung von 4-Hydroxyanilin bei höheren Temperaturen ergab die beste Ausbeute (Eintrag 1). Auch die Wahl der Methode der Arylierung (A oder B) hatte keinen großen Effekt auf die Selektivität (Eintrag 5 und 6). Die Verwendung eines

akzeptorsubstituierten Anilins als Substrat ergab zwar geringe Ausbeuten an Biarylprodukt, jedoch erhielt man eine hohe Selektivität bezüglich des *ortho*-Produkts (Eintrag 8). Dieser Befund steht in Einklang mit den Ergebnissen der Arylierung von *para*-halogensubstituierten Anilinen, bei denen ebenfalls hohe Selektivitäten und niedrige Ausbeuten verzeichnet wurden.

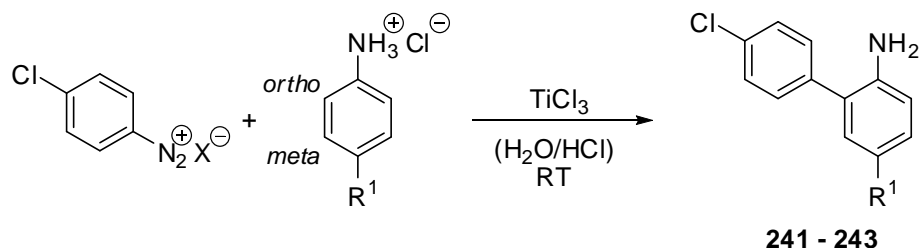


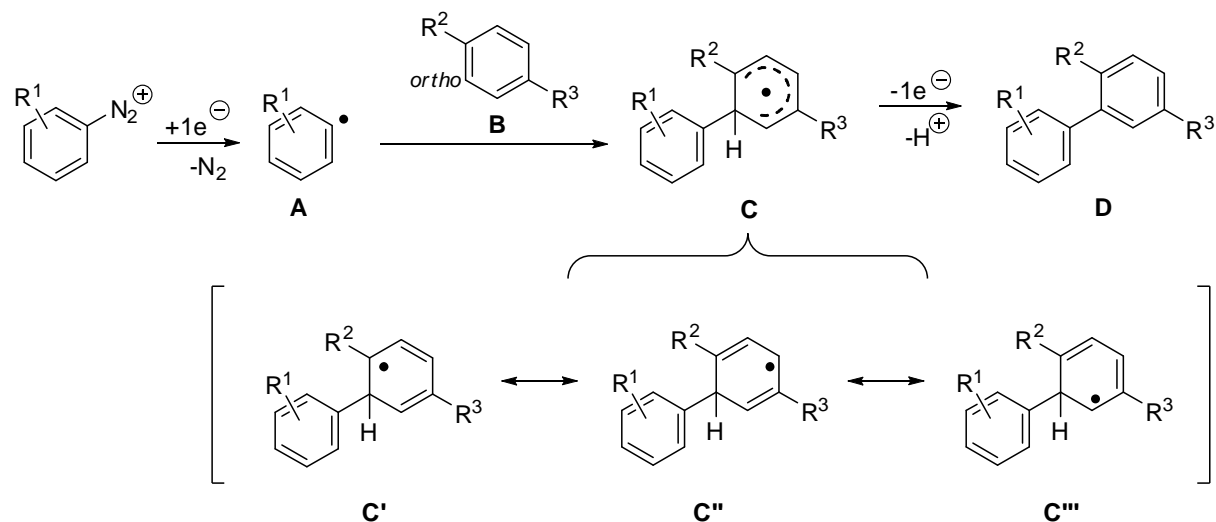
Tabelle 16: Arylierung von unsymmetrisch substituierten Aniliniumsalzen.

Eintrag	R ¹	Temperatur	Ausbeute nach Methode		Selektivität		Produkt
			A	B	ortho	meta	
1	OH	45 °C	75%	---	15	85	241
2	OH	RT	64%	---	13	87	241
3	OH	0 °C	50%	---	21	79	241
4	OMe	45 °C	64%	---	15	85	242
5	OMe	RT	66%	---	16	84	242
6	OMe	RT	---	68%	22	78	242
7	OMe	0 °C	57%	---	37	63	242
8	CO ₂ Me	RT	10%	28%	>95	<5 ^[a]	243

Methode A: X = Cl, 2 Äquiv. TiCl₃, 5 Äquiv. Anilinderivat; Methode B: X = BF₄, 4 Äquiv. TiCl₃, 10 Äquiv. Anilinderivat. ^[a] Das *meta*-Isomer konnte mit GC-MS und NMR-Spektroskopie nicht nachgewiesen werden.

Die beobachtete Selektivität bei den Versuchen mit 4-Hydroxyanilin und *para*-Anisidin (Einträge 1 bis 7) deutet auf einen bevorzugten Angriff des Arylradikals an die *ortho*-Position des stärker elektronenschiebenden Substituenten hin.

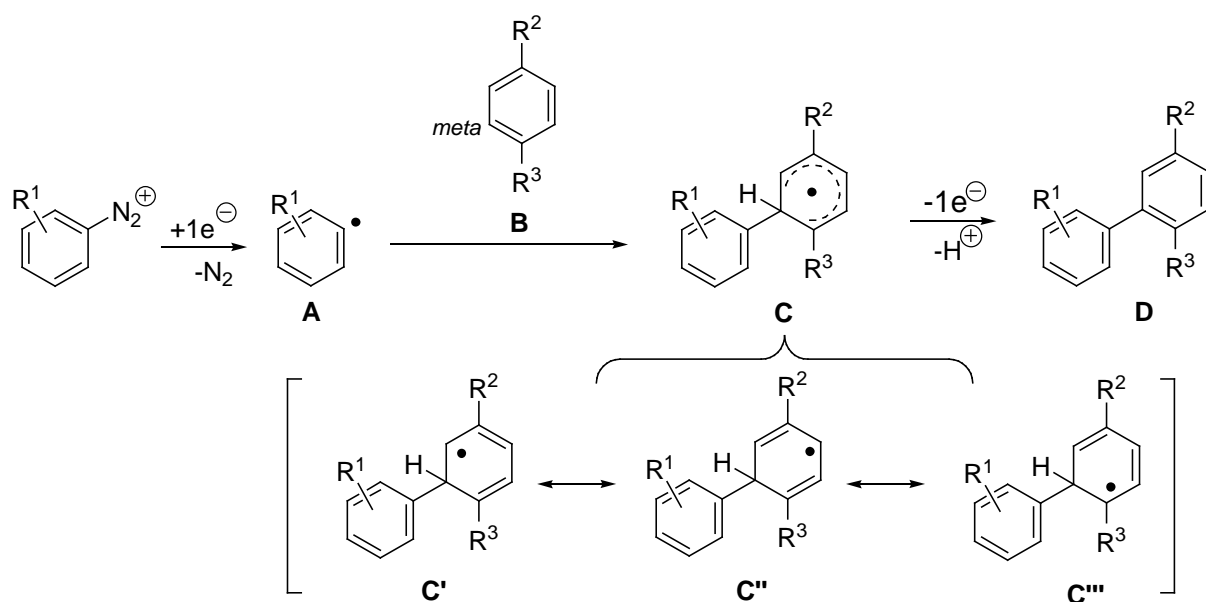
Die Regioselektivität bei der Arylierung von unsymmetrisch substituierten Aromaten kann auch durch die unterschiedlichen Beiträge der Substituenten zur Stabilisierung des Cyclohexadienylradikals **C** beeinflusst werden (Schema 83). Bei einem *ortho*-Angriff des Arylradikals **A** an **B** zeigen die mesomeren Grenzformulierungen von **C**, dass besonders der Substituent R² einen direkten Einfluss auf die Stabilisierung hat (siehe **C'** in Schema 83). Der Beitrag von R³ ist dabei eher gering.



Schema 83: *Ortho*-Angriff des Arylradikals auf ein *para*-substituiertes Benzolderivat.

Erfolgt dagegen der Angriff des Arylradikals **A** in *meta*-Position zu R² von **B**, so wird das intermediär auftretende Cyclohexadienyl-Radikal **C** hauptsächlich durch R³ stabilisiert (siehe **C'''** in Schema 84). Dabei ist der Beitrag eines Donorsubstituenten zur Stabilisierung ungleich günstiger, da gleichzeitig die Energie des SOMO von **C** erhöht wird und die anschließende Oxidation zu **D** erleichtert wird.^[227]

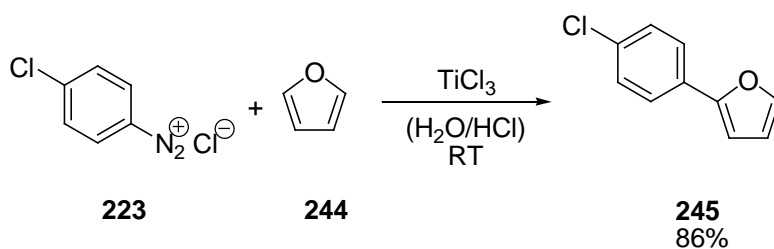
Während das Cyclohexadienylradikal **C** sowohl durch elektronenziehende (z. B. COOR) als auch durch elektronenschiebende Substituenten (z. B. OH, OMe) stabilisiert werden kann, fördern nur Donorsubstituenten die anschließende Reoxidation zu **D**. Das könnte eine Erklärung für die geringen Ausbeuten an Biarylprodukten bei der Addition an 4-Halogenaniliniumionen sein.



Schema 84: *Meta*-Angriff des Arylradikals an ein *para*-substituiertes Benzolderivat.

6.4.2.5 *Aryladdition an heterocyclische Aromaten*

Die vorliegenden Ergebnisse legten nahe, dass eine radikalische Arylierung elektronenreicher heterocyclischer Aromaten ebenfalls möglich sein sollte. Erste Versuche zur Arylierung von Furan **244** ergaben selektiv ein Regioisomer in guter Ausbeute (Schema 85). Die Arylierung erfolgte erwartungsgemäß in der elektronenreichen 2-Position.



Schema 85: Arylierung von Furan **244**.

Entsprechende Versuche mit Pyrrol, *N*-methylsubstituierten Pyrrol und Thiophen ergaben keinen Umsatz zu den gewünschten Biarylverbindungen. Im Fall der Pyrrole ist bekannt, dass diese Verbindungen unter sauren Bedingungen zur Instabilität neigen (*Fichtenspan-Reaktion*).^[228]

Weitere Untersuchungen beschränkten sich deshalb zunächst auf substituierte Furane (Tabelle 17).

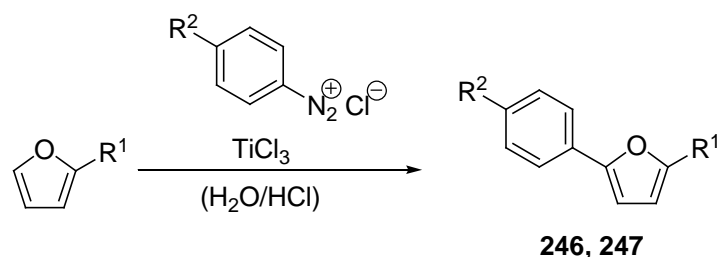


Tabelle 17: Arylierung von substituierten Furanen.

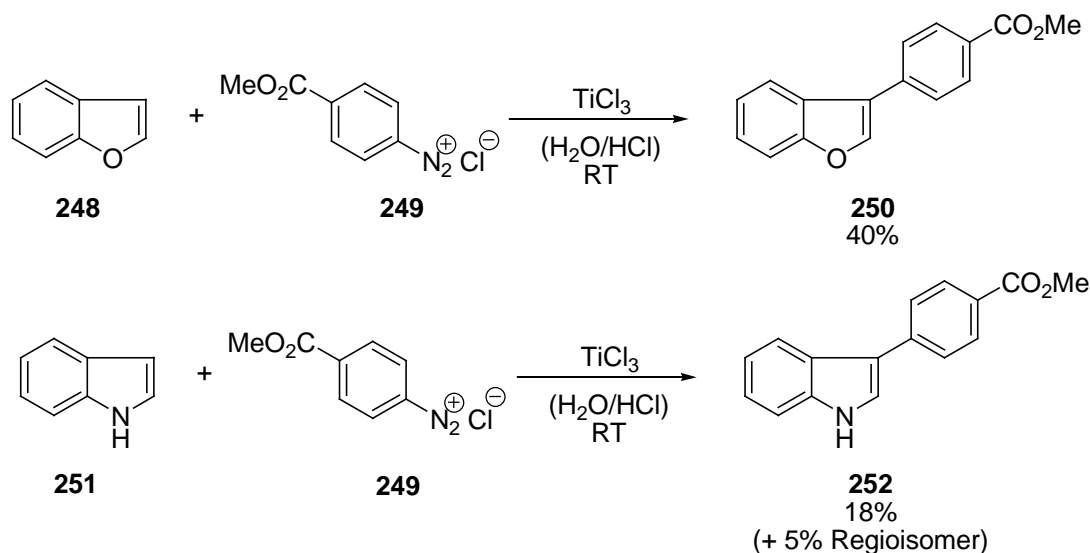
Eintrag	R ¹	R ²	Ausbeute	Produkt
1	Me	F	10%	246
2	COMe	F	0%	---
3	Me	CO ₂ Me	80%	247
4	COMe	CO ₂ Me	0%	---

Die Ergebnisse aus Tabelle 17 zeigen, dass die Arylierung von 2-Methylfuran möglich ist, obwohl die Wasserstoffabstraktion aus der aktivierten, benzylähnlichen Position eine

potentielle Nebenreaktion darstellt. Dabei zeigte sich auch, dass das Substitutionsmuster des Arylradikals eine entscheidende Rolle spielen kann. Während 4-Fluorphenyldiazoniumsalze lediglich 10% der Biarylverbindung ergaben, wurden mit 4-Methoxycarbonylphenylradikalen gute Ausbeuten erzielt (Eintrag 1 und 3). Ersetzt man dagegen die Methylgruppe durch einen Akzeptorsubstituenten wie eine Carbonylmethylgruppe, so wird keine Arylierung beobachtet (Eintrag 2 und 4).

Es zeigte sich, dass in wässrigem Medium zwar aktivierte C-H-Bindungen toleriert werden, jedoch elektronenarme Furane nicht umsetzbar sind. In diesem Fall wurden nur Homokupplung und Azokupplung beobachtet. Elektronenziehende Substituenten am Diazoniumsalz haben dagegen einen positiven Einfluss auf die Arylierung, da sie leichter reduziert werden können und somit bessere Oxidationsmittel im Kettenmechanismus sind (Schema 72).

Weitere Substrate für die Biarylsynthese mit Heterocyclen waren Benzo[*b*]furan (**248**) und Indol (**251**) (Schema 86). Es wurden Versuche mit reaktiveren 4-Methoxycarbonylphenyldiazoniumsalzen **249** als Vorstufe für die entsprechenden Arylradikale durchgeführt.



Schema 86: Arylierung von Benzo[*b*]furan (**248**) und Indol (**251**).

In beiden Fällen wurden schlechtere Ausbeuten als für Furan erhalten. Es musste jeweils eine größere Menge an Acetonitril zugegeben werden, da die Substrate sonst in Wasser unlöslich sind. Versuche, bei denen Acetonitril zugegeben werden musste, zeigten grundsätzlich geringere Ausbeuten. Mit Benzo[*b*]furan (**248**) konnte das gewünschte Produkt **250** in 40% Ausbeute erhalten werden. Aufgrund des zusätzlichen Benzolkerns im Substrat wurden

geringe Mengen an Regioisomeren erhalten. Im Fall des Indols wurde die Entstehung des Biaryls **252** durch die Azokupplung in 3-Position behindert.

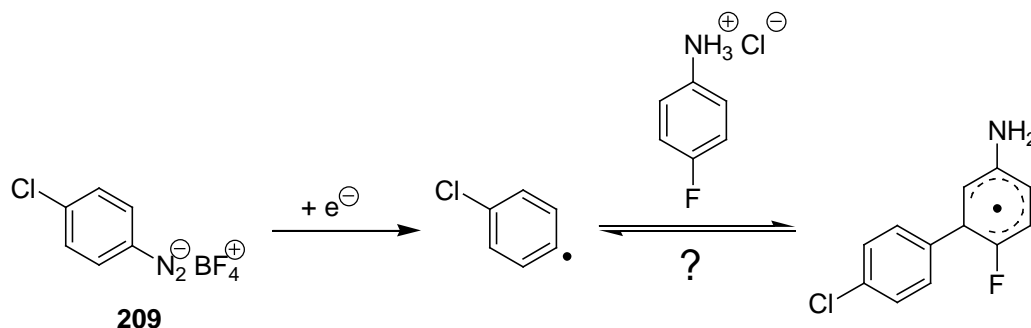
6.5 Untersuchungen zum Mechanismus

6.5.1 Untersuchungen zur Reversibilität des Additionsschrittes

Die hohe *ortho*-Selektivität der Arylierung von 4-Halogenaniliniumsalzen unter sauren reduktiven Bedingungen könnte durch einen reversiblen Prozess erklärt werden (Schema 87). Zuvor ergab eine MNDO-Studie der Addition von Phenylradikalen an Benzol von *Arnoud et al.*, dass der Angriff stark exotherm ist und somit ein früher Übergangszustand auf der Reaktionsachse vorliegt. Jedoch könnten die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse auf Reversibilität hindeuten.^[229]

Bei der Erzeugung von Arylradikalen unter oxidativen Bedingungen mit Hydrazinen wurde keine Selektivität beobachtet (Schema 77). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass beide intermediären Cyclohexadienylradikale durch das starke Oxidationsmittel CAN schnell zum Aromaten oxidiert werden. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass beide isomere Cyclohexadienyllderivate entstehen.

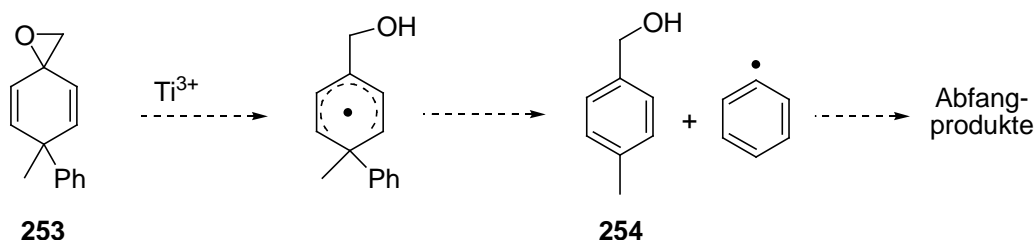
Eine mögliche Erklärung, warum unter reduktiven Bedingungen mit Titan(III)-chlorid nur ein Produkt erhalten wird, könnte der reversible Angriff des Arylradikals an das 4-Fluoraniliniumion sein (Schema 87). Dabei wird nur das *ortho*-Isomer selektiv zum Biphenylprodukt oxidiert, während das *meta*-Isomer wieder größtenteils in seine Edukte zerfällt.



Schema 87: Reversibler Angriff eines Arylradikals in *meta*-Position zur Aminogruppe von 4-Fluoranilin.

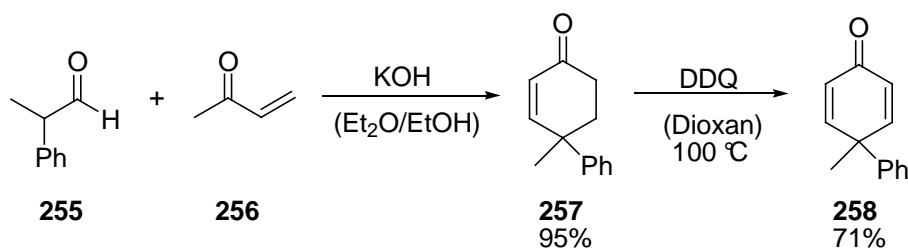
Zur Untersuchung der Reversibilität des Additionsschrittes sollte ein geeignetes spirocyclisches 1,4-Cyclohexadienylepoxid **253** synthetisiert werden, das nach reduktiver

Öffnung mit Titan(III)-Ionen in ein Cyclohexadienylradikal übergehen kann (Schema 88). Bei einem reversiblen Prozess sollte eine Fragmentierung stattfinden. Ein eindeutiger Beweis für diesen Schritt wäre der Nachweis der Reaktions- oder Abfangprodukte der Fragmentierung wie beispielsweise 4-Methylbenzylalkohol (**254**).



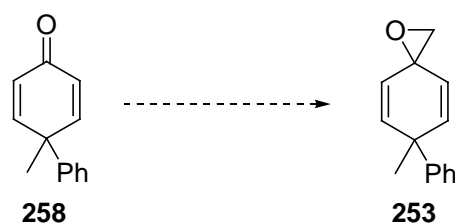
Schema 88: Zerfallsmechanismus des spirocyclischen 1,4-Cyclohexadienylepoxids **253** zur Untersuchung der reversiblen Addition von Arylradikalen.

Die Synthese von **253** begann mit der Kondensation von 2-Phenylpropionaldehyd (**255**) und Methylvinylketon (**256**) zu 4-Methyl-4-phenylcyclohexenon (**257**) (Schema 89). Anschließende Oxidation mit DDQ ergab das 1,4-Cyclohexadienylketon **258** in 71% Ausbeute.



Schema 89: Synthese von 4-Methyl-4-phenylcyclohexa-2,5-dienon (**258**).

Die literaturbekannte Methylenierung von **258** erwies sich als schwierig. (Eintrag 1, Tabelle 18).^[230] Für die Methylenierung von **258** wurden verschiedene Methylenierungsreagenzien getestet. Weder Trimethylsulfoniumiodid in einer *Corey-Chaykovsky*-Epoxidierung (Einträge 1 und 2) noch Trimethylsulfoxoniumiodid (Einträge 3 bis 6) oder Diazomethan (Einträge 7 und 8) führten zur Bildung von Epoxid **253**. In allen Versuchen wurde nur das Edukt **258** reisoliert. Zersetzung oder Nebenreaktionen konnten ebenfalls nicht beobachtet werden.

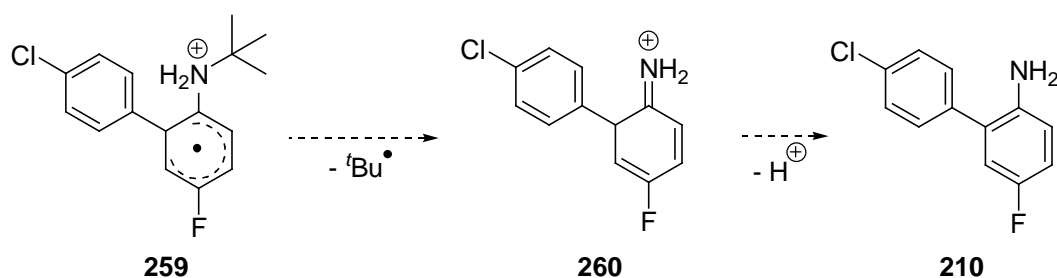

Tabelle 18: Reaktionsbedingungen für die Methylenierung von **258**.

Eintrag	Methylenierungsreagenz	Base	Lösungsmittel	Temperatur
1	$\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$	NaH	DMSO/THF/DMF	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$
2 ^[a]	$\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$	<i>n</i> BuLi	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$
3	$\text{Me}_3\text{S}^+\text{OI}^-$	NaH	DMSO	RT
4	$\text{Me}_3\text{S}^+\text{OI}^-$	NaH	DMSO	$90\text{ }^\circ\text{C}$
5	$\text{Me}_3\text{S}^+\text{OI}^-$	NaH	DMF	$90\text{ }^\circ\text{C}$
6	$\text{Me}_3\text{S}^+\text{OI}^- + \text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$	NaH	DMF	$90\text{ }^\circ\text{C}$
7	TMS- CHN_2	---	Et_2O	RT
8	CH_2N_2	---	Et_2O	RT

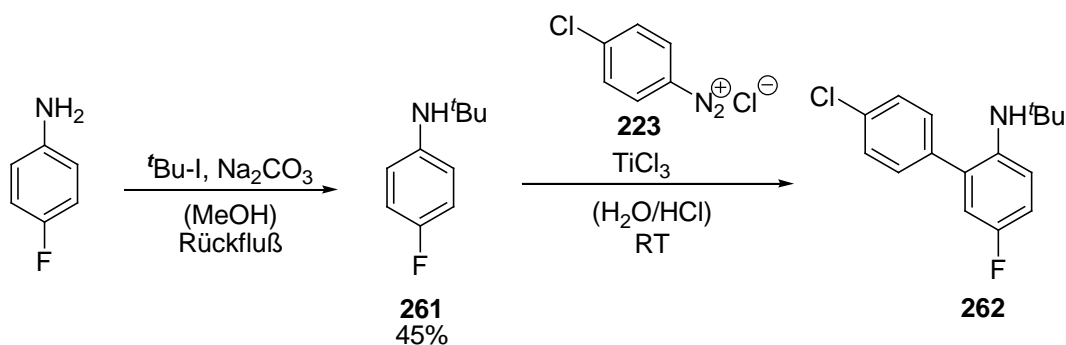
^[a] Spuren von Produkt wurde mittels GC-MS detektiert, konnten jedoch nicht isoliert werden.

6.5.2 Untersuchungen zur Oxidation des radikalischen Cyclohexadienyl-Intermediats

Um festzustellen, ob geeignete Alkylsubstituenten am Stickstoff des 4-Fluoranilins die Rearomatisierung im Sinne eines Additions-Fragmentierungsmechanismus beeinflussen können, wurde eine *tert*-Butylgruppe am Stickstoff des 4-Fluoranilins eingeführt. Es sollte untersucht werden, ob die Abspaltung eines verhältnismäßig stabilen *tert*-Butylradikals die Rearomatisierung des Cyclohexadienyl-Intermediats **259** begünstigen könnte (Schema 90). Dabei sollte zunächst das Iminiumion **260** gebildet werden, das dann durch Deprotonierung zum gewünschten Biarylprodukt **210** weiterreagieren könnte.


Schema 90: Rearomatisierung des Cyclohexadienylradikals **259** durch Abspaltung eines *tert*-Butylradikals.

Bei der Durchführung des Experiments wurde jedoch nur die Biarylverbindung **262**, in der die *tert*-Butylgruppe immer noch vorhanden ist, nachgewiesen (Schema 91). Somit spielen Substituenten am Stickstoff höchst wahrscheinlich keine Rolle bei der Rearomatisierung.



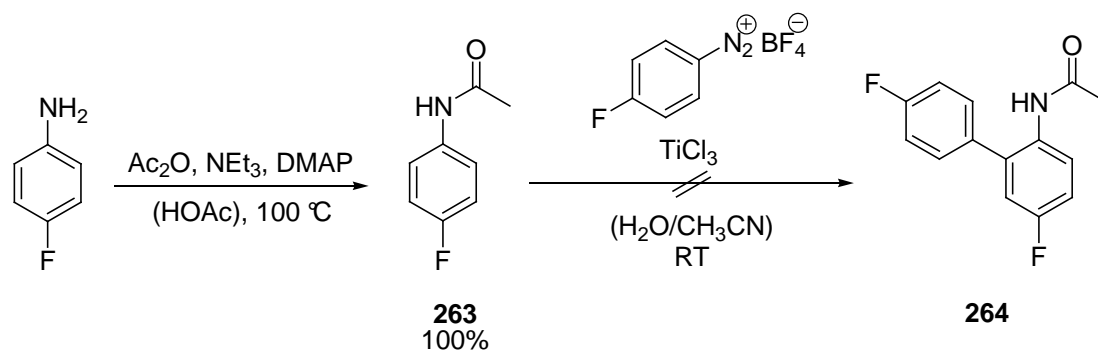
Schema 91: Arylierung von *N-tert*-Butyl-4-fluoranilin (**261**) zur Untersuchung der unterstützenden Wirkung der *tert*-Butylgruppe auf die Rearomatisierung. Nachweis von **262** mittels GC-MS.

Auch die Zugabe von Oxidationsmitteln wie $K_3[Fe(CN)_6]$ und $Cu(OAc)_2$, die die Reoxidation des Cyclohexadienyl-Intermediats unterstützen könnten, führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute an Biarylverbindung.

6.6 Radikalische Biarylsynthese in Wasser

Durch die Ermöglichung der radikalischen Biarylsynthese in Wasser ergeben sich eine Reihe von Vorteilen und Konsequenzen. Deshalb soll kurz die Sonderrolle des Lösungsmittels beschrieben werden.

Zunächst besitzt Wasser grundsätzlich den Vorteil, dass es gegenüber Arylradikalen weitgehend inert ist und nicht, wie viele organische Lösungsmittel, eine Neigung zur Wasserstoffabstraktion zeigt. Die Bedingungen in Kombination mit Säure ermöglichen die Löslichkeit einer Vielzahl von Substraten, die entweder ausreichend polar sind oder deren Polarität durch Protonierung derart erhöht werden kann, dass sie sich komplett in Wasser lösen. Vergleiche mit Anilinen wie *N*-(4-Fluorphenyl)acetamid (**263**), die Akzeptorsubstituenten am Stickstoff tragen, ergaben, dass die Löslichkeit des Substrats entscheidend für den Erfolg der Biarylbildung ist (Schema 92).



Schema 92: Synthese von *N*-(4-Fluorphenyl)acetamid (**263**) und Verwendung als Substrat in der Biarylkupplung.

Die Synthese von *N*-(4-Fluorphenyl)acetamid (**263**) gelang quantitativ. Eine weitere Arylierung mit 4-Fluorarylradikalen gelang jedoch nicht. *N*-4-(Fluorphenyl)acetamid (**263**) zeigt nur eine geringe Löslichkeit in Wasser, was vermutlich auch die Ursache für das Misslingen der Biarylsynthese war.

Durch Zusatz von Lösungsvermittlern wie Acetonitril konnte die Löslichkeit vieler aromatischer Substrate verbessert werden, jedoch wurde dieser Vorteil an Löslichkeit durch geringere Ausbeuten der Biarylprodukte wieder ausgeglichen, da Acetonitril selbst als Wasserstoffdonor auftreten kann.

Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen bei Phenolen und die Protonierung von Aminen unterdrückt die Wasserstoffabstraktion in Radikalreaktionen deutlich. Außerdem sind die arylierten Produkte in der Regel in Wasser nicht löslich und fallen aus. Dadurch wurde kaum Mehrfacharylierung beobachtet. Mehrfacharylierung ist ein Problem vieler Biarylsynthesen in organischen Lösungsmitteln.

Bei einigen Phenolen konnte das Produkt durch einfache Extraktion mit Dichlormethan isoliert werden und oft war die Rückgewinnung des im Überschuss eingesetzten Substrats möglich. Ein entscheidender Nachteil ist bisweilen, dass sich viele unpolare organische Substrate, die über keine basische Funktionalität verfügen, nicht oder nur unzureichend in Lösung bringen lassen.

6.7 Anwendungen der radikalischen Biarylsynthese in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen

Um das Potential der radikalischen Biarylsynthese zu demonstrieren, wurden einige biologisch aktive Substanzen bzw. ihre Vorstufen synthetisiert. So wurde das Fungizid Boscalid[®] und 6-Amino-3,4-benzocoumarin, die Vorstufe eines β -Sekretaseinhibitors, hergestellt.

6.7.1 Synthese des Fungizids Boscalid[®]

6.7.1.1 Einleitung

Das Fungizid Boscalid[®] (**265**)^[231] (auch Nicobifen genannt) wurde von der Firma BASF SE erstmals im Jahre 2002 für den Einsatz bei Sonderkulturen auf den Markt gebracht. Inzwischen stieg die Produktion auf über 1000 Tonnen pro Jahr an und Boscalid[®] wird in über 70 Ländern bei über 100 Pflanzenkulturen eingesetzt (Abbildung 22). Das Umsatzpotential für das laufende Geschäftsjahr 2010 wird laut BASF SE auf über 300 Millionen Euro geschätzt.^[232]

Boscalid unterbricht durch Bindung an das Enzym „Komplex II“, das in die mitochondriale Elektronentransportkette des Pilzes involviert ist, dessen Metabolismus. Entscheidend ist, dass dieser biologische Wirkmechanismus einen neuen Ansatz in der Schädlingsbekämpfung darstellt und damit bereits gegen ältere Fungizide resistente Pilze wirksam bekämpft werden können.^[233]

Boscalid[®] zählt zur Gruppe der Biphenylamid-Fungizide, die von der Firma BASF SE patentiert wurden (Abbildung 22).^[234]

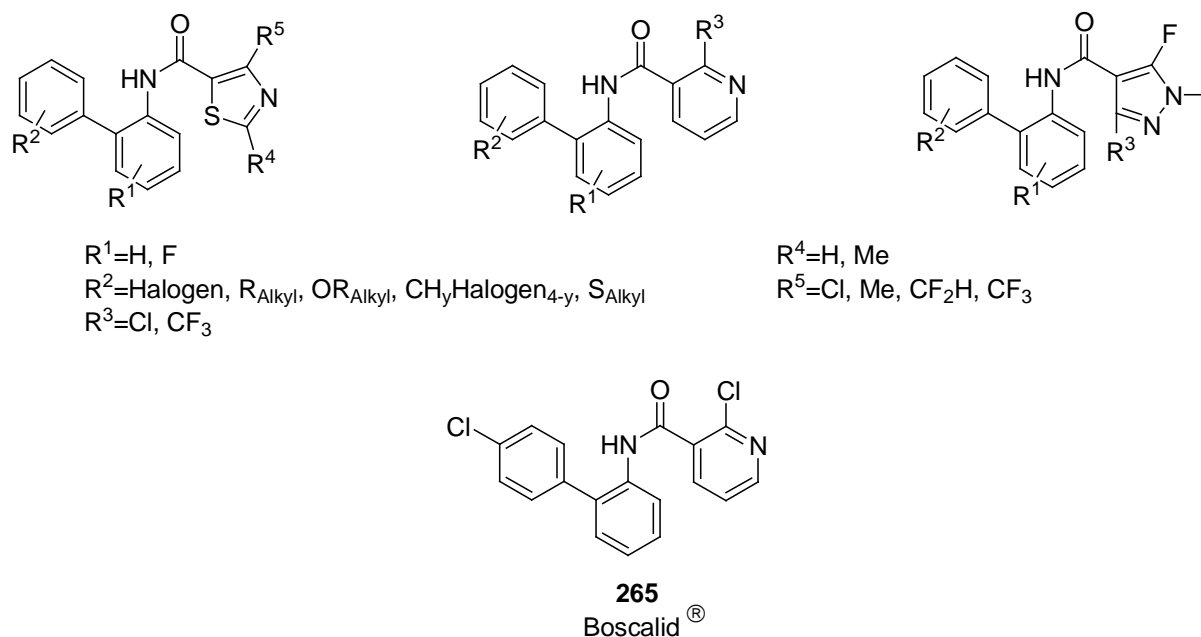
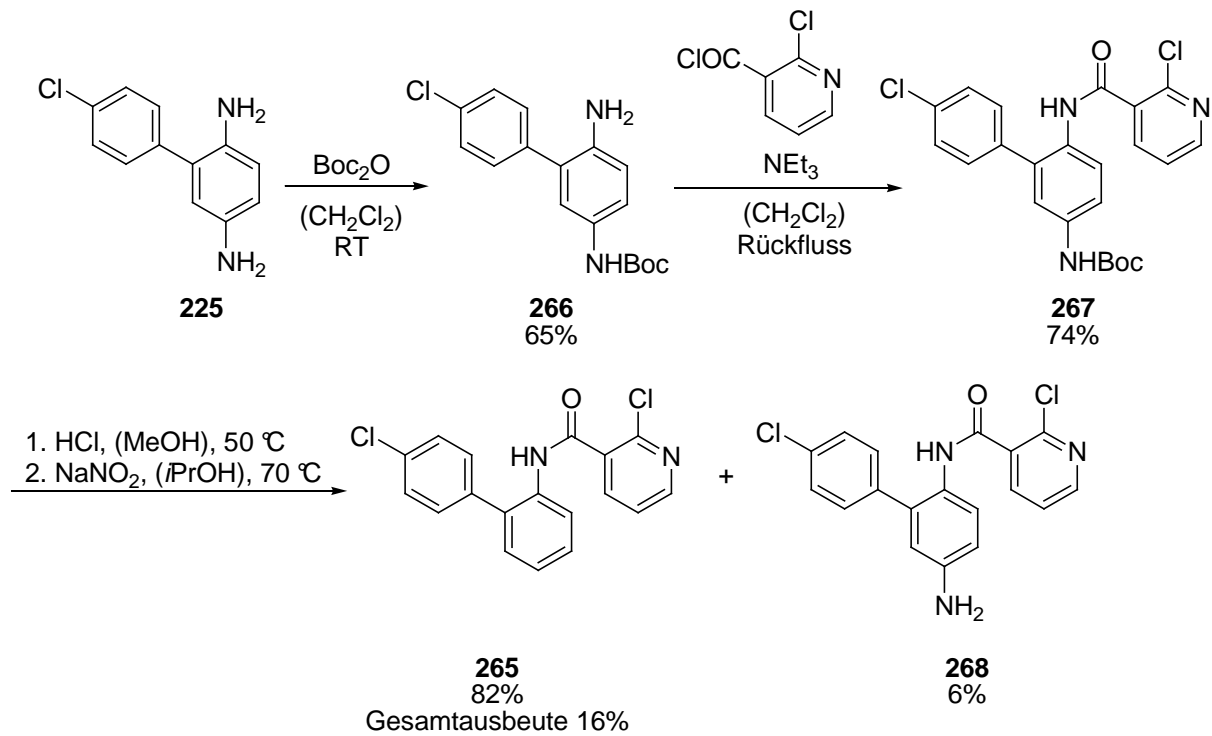


Abbildung 22: Biphenylamid-Fungizide und Boscalid[®] (**265**).

Es wurden bereits mehrere Synthesen von Boscalid[®] publiziert.^[235] Die industrielle Produktion basiert auf einer *Suzuki*-Kupplung zur Herstellung der Biaryleinheit.

6.7.1.2 *Synthese von Boscalid[®] (265)*

Die im Folgenden vorgestellte Synthese liefert Boscalid[®] (**265**) ausgehend von der Biarylverbindung **225** (Schema 93). Bezogen auf 4-Chloranilin als Ausgangsmaterial sind insgesamt fünf Reaktionsschritte notwendig. Die selektive Boc-Schützung der Aminogruppe unter Standardbedingungen mit Di-*tert*-butyl-pyrocarbonat (Boc_2O) lieferte das Amin **266** in 65% Ausbeute als Hauptisomer. Anschließend wurde die Kupplung von **266** mit 2-Chlornicotinsäure unter Verwendung von DCC versucht, was jedoch erfolglos war. Stattdessen gelang die Synthese des Amids **267** mit 2-Chlornicotinsäurechlorid in 74% Ausbeute. Es folgten die Boc-Entschützung des Amins mit HCl, die Diazotierung des Amins und die reduktive Deaminierung mit Isopropanol zu **265**. Die letzten drei Schritte wurden in einer Eintopfreaktion mit 82% Ausbeute durchgeführt. Als Nebenprodukt entstand das Amin **268** in 6% Ausbeute.



Schema 93: Synthese von Boscalid[®] (265).

6.7.2 Synthese von 6-Amino-3,4-benzocoumarin (269)

6.7.2.1 Einleitung

Aminobenzocoumarin **269** ist die Substruktur des β -Sekretase (BACE-1)-Inhibitors **270** (Abbildung 23). β -Sekretase stellt ein Target in der Bekämpfung von Alzheimer dar.^[236]

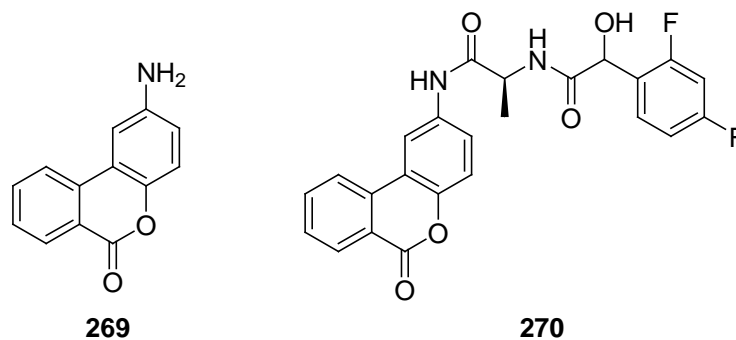
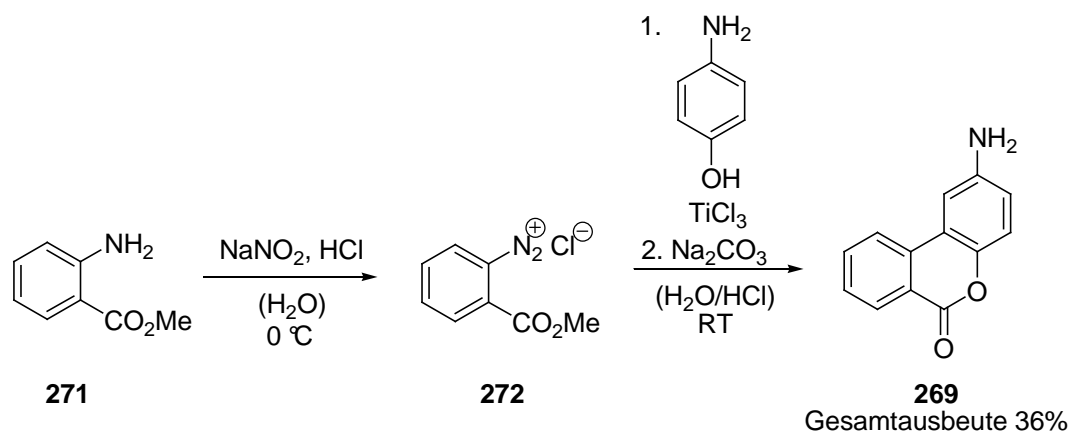


Abbildung 23: Benzocoumarin 269 und der β -Sekretaseinhibitor 270.

6.7.2.2 *Synthese von 6-Amino-3,4-benzocoumarin (269)*

Die Synthese von **269** wurde in einer Eintopfreaktion ausgehend von Anthranilsäuremethylester (**271**) und 4-Hydroxyanilin durchgeführt (Schema 94). Dabei wurde das *ortho*-Methoxycarbonylphenyldiazoniumsalz **272** *in situ* erzeugt und mit 4-Hydroxyanilin umgesetzt. Durch Zugabe von Na₂CO₃ und einstellen eines basischen pH-Wertes cyclisierte selektiv das bevorzugt gebildete *ortho*-Isomer. Das Benzocoumarin **269** wurde in 36% Ausbeute erhalten.



Schema 94: Synthese von 6-Amino-3,4-benzocoumarin (**269**).

6.8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Variante der radikalischen Biarylsynthese erarbeitet. Basierend auf einem Kettenmechanismus konnte eine Reihe von aromatischen Substraten aryliert werden. Die besten Resultate wurden mit symmetrischem 1,4-Phenylendiamin und *para*-Hydrochinon erzielt, da in beiden Fällen nur ein Regioisomer gebildet wurde. Die Experimente zeigten, dass bevorzugt elektronenreiche Positionen des Aromaten leicht durch das elektrophile Arylradikal angegriffen werden. Unsymmetrische Substrate, die zwei Donorsubstituenten enthalten, führten zu Gemischen von Regioisomeren. Substrate, die Akzeptorsubstituenten enthielten, ergaben zwar hohe Selektivitäten, führten jedoch zu geringeren Ausbeuten.

Als Reduktionsmittel für die Dediazotierung hatte sich Titan(III)-chlorid bewährt. Die Reaktion konnte auch mit substöchiometrischen Mengen durchgeführt werden. Substrate, die ein hohes Reduktionspotential besitzen, können die Reaktion auch selbst initiieren. Die Methode bewies eine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und aktivierten Positionen. So konnte gezeigt werden, dass die Wasserstoffabstraktion aus benzyllischen

Positionen und selbst aus Molekülgruppen, bei denen eine captodative Stabilisierung des resultierenden Radikals möglich ist, unter den Bedingungen zurückgedrängt wurde. Insbesondere die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel bot eine Reihe von Vorteilen.

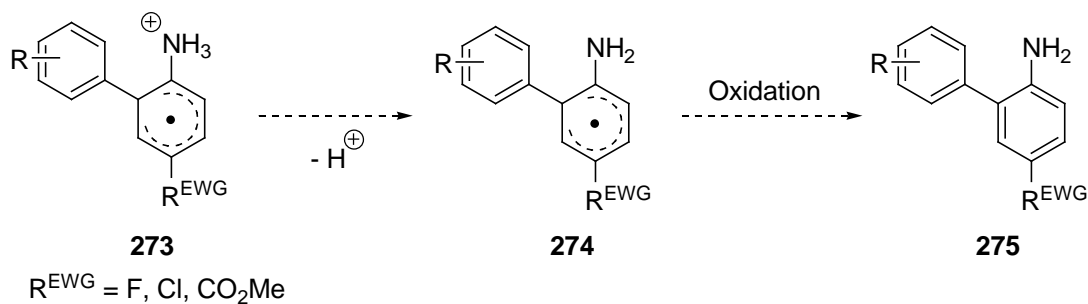
Die Arylierung von Heterocyclen war ebenfalls erfolgreich. Besonders sauerstoffhaltige Heterocyclen haben sich als gute Substrate erwiesen. Um das synthetische Potential der Reaktion zu zeigen, wurde eine Reihe von biologisch aktiven Substanzen bzw. Vorstufen synthetisiert. Es wurde das Pflanzenschutzmittel Boscalid[®] (**265**) und 6-Amino-3,4-benzocoumarin (**269**), das Strukturelement eines β -Sekretaseinhibitors **270**, hergestellt. Insgesamt stellt die radikalische Biarylsynthese eine einfache und kostengünstige Alternative zu Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen dar. Beispielsweise musste 4'-Chlor-biphenyl-2,5-diamin (**225**) von *Knochel et al.* in einer wesentlich aufwändigeren Synthese dargestellt werden, die mehrere Schutzgruppenoperationen und eine *Negishi*-Kupplung enthielt. Die Ausbeute betrug 28% über sechs Schritte.^[237] Ein weiteres Beispiel ist die Synthese von 4'-Chlor-biphenyl-2,3-diol (**233**), das durch eine *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung hergestellt wurde, wobei ebenfalls die Schützung beider Hydroxygruppen notwendig war.^[238]

Auch im Hinblick auf industrielle Prozesse sind die Vorteile hinsichtlich Kosten und Toleranz von funktionellen Gruppen offensichtlich. Im Hinblick auf medizinische Anwendungen ist keine aufwändige und teure Aufreinigung der Produkte nötig, wie es beispielsweise beim Einsatz von Zinn-Reagenzien der Fall wäre.

6.9 Ausblick

Während die radikalische Arylierung von elektronenreichen Substraten bereits mit guten Ausbeuten gelingt, ist die Ausbeute mit akzeptorsubstituierten Anilinen immer noch gering. Eine Sonderrolle scheint hier die Aminogruppe zu sein, die unter den sauren Bedingungen als Ammoniumion vorliegt und somit keine Elektronendichte auf den Aromaten übertragen kann. Vor allem der Rearomatisierungsschritt ist mit elektronenarmen Cyclohexadienyl-Intermediaten wie **273** problematisch (Schema 95). Es scheint hier eine Deprotonierung zu **274** am wahrscheinlichsten, gefolgt von der Oxidation zum Biarylprodukt **275**. In diesem Fall könnte die Einstellung eines geeigneten pH-Wertes ein entscheidender Punkt für die

schnellere Oxidation durch das Diazoniumsalz im Kettenmechanismus sein. Eine Erhöhung des pH-Wertes kann jedoch nur soweit erfolgen, solange die unerwünschte Reaktion des Diazoniumsalzes und Anilins zum Triazen unterdrückt wird. Hierzu müsste eine Reihe von Optimierungsexperimenten durchgeführt werden.



Schema 95: Rearomatisierung eines elektronenarmen Cyclohexadienylradikals **273** durch Deprotonierung und Oxidation zu **275**.

Auch die Initiation der Dediazotierung und die Erzeugung der Arylradikale im Allgemeinen könnte alternativ untersucht werden. Würde man anstatt Titan(III)-chlorid andere Reduktionsmittel verwenden, wäre man nicht mehr an die sauren Bedingungen gebunden und eine Reaktionsführung in neutralem Medium wäre möglich. Somit könnte auch die Protonierung des Anilins umgangen werden. Ansatzpunkte hierfür wären die photochemische Erzeugung von Arylradikalen aus Diazoniumsalzen^[239] oder Halogenaromaten.^[240] Auch Methoden zur elektrochemischen Initiierung^[241] oder eine Reaktionsführung unter Ultraschall^[242] sind bekannt.

Kapitel 7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

Luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen:

Alle Reaktionen, an denen luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien beteiligt waren, wurden in mehrfach unter Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre ausgeführt. Kanülen und Spritzen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Zur Kühlung wurden Eiswasser (für 0 °C), Eis/Kochsalz-Mischungen (für –20 °C) oder Aceton/Trockeneis-Mischungen (für –78 °C) benutzt.

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren^[243] getrocknet und unter Argonatmosphäre aufbewahrt oder frisch destilliert verwendet.

Trockene Lösungsmittel für den Einsatz von feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden einer der Lösungsmitteltrocknungsanlage zur Reinigung von Lösungsmitteln nach *Grubbs et al.*^[244] der *Fa. MBraun* (Typ: MB SPS-800) [Tetrahydrofuran, Diethylether, Dichlormethan] entnommen und unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

Diethylether (Et₂O): Vortrocknung über Kaliumhydroxid, Trocknen durch Kochen am Rückfluss über Natrium (Indikator für Luft und Feuchtigkeit: Benzophenon), anschließend Destillation.

Tetrahydrofuran (THF): Vortrocknung über Kaliumhydroxid, Trocknung durch Kochen am Rückfluss über Natrium, Endtrocknung durch Kochen am Rückfluss über Natrium-Kalium-Legierung (Indikator für Luft und Feuchtigkeit: Benzophenon), dann Destillation.

N,N-Dimethylformamid (DMF) wurde von der Fa. Fluka in der Qualitätsstufe p.A. (maximal 0.01% Wasser) bezogen und wie erhalten eingesetzt.

Dichlormethan (DCM): Vortrocknen durch einfache Destillation über Calciumchlorid. Trocknen durch Kochen unter Rückfluss über Calciumhydrid, anschließend Destillation.

Sofern nicht anders erwähnt, wurden kommerziell erworbene Reagenzien und Ausgangsverbindungen ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Feuchtigkeitsunempfindliche Reaktionen:

Alle verwendeten Lösungsmittel (*Aceton*, *Dichlormethan* (DCM), *Diethylether* (Et₂O), *Essigsäureethylester* (EtOAc), *Ethanol* (EtOH), *Methanol* (MeOH), *Pentan*, *Tetrahydrofuran* (THF) wurden einfach destilliert und anschließend verwendet. *Dimethylsulfoxid* (DMSO) wurde kommerziell erstanden und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Es wurde Celite 545 der *Fa. VWR* verwendet.

Entgasen von Lösungsmitteln:

Zum Entgasen wurde entweder Argon 5-10 Minuten durch das Lösungsmittel geleitet oder das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer einem Unterdruck bis zum Siedepunkt ausgesetzt und anschließend mit Argon geflutet. Diese Prozedur wurde zweimal wiederholt.

Dünnschichtchromatographie:

Es wurden Fertigplatten (Alufolien, Kieselgel 60, F₂₅₄) der *Fa. Merck* verwendet. Die Substanzidentifikation erfolgte mittels Fluoreszenzdetektion im UV-Licht (254 nm) bzw. durch eintauchen in diverse Färbereagenzien. Als solche wurden verwendet:

[CAM] 1 g Ce(SO₄)₂, 29 g Ammoniummolybdat, 25 ml H₂SO₄, 200 ml H₂O.

[KMnO₄] 3 g KMnO₄, 20 g Kaliumcarbonat, 5 ml Natronlauge (5% w/w), 300 ml H₂O,
anschließend Wärmebehandlung.

Die verwendeten Lösungsmittelgemische werden an den jeweiligen Arbeitsvorschriften explizit aufgeführt.

Säulenchromatographie:

Die Flash-Chromatographie wurde bei einem Druck von 1.0 - 1.5 atm durchgeführt. Es wurde Kieselgel 60 der *Fa. Merck* (Si 60, 0.040 - 0.063 mm) benutzt. Das Verhältnis von Substanz zu Kieselgel wurde nach den von *Still et al.*^[245] empfohlenen Richtlinien ausgewählt. Die verwendeten Lösungsmittelgemische werden an den jeweiligen Arbeitsvorschriften aufgeführt.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Alle NMR-Spektren wurden an Geräten (AV-250, AV-360, AV-500) der *Fa. Bruker* und *Fa. Varian* (Mercury 300) aufgenommen. Die Kalibrierung der chemischen Verschiebungen (als

δ -Werte in *parts per million*, ppm, angegeben) erfolgte in ^1H -Spektren mittels des Restprotonengehalts und in ^{13}C -Spektren aufgrund des Signals des eingesetzten deuterierten Lösungsmittels. Als Beispiel sei deuteriertes Chloroform CDCl_3 aufgeführt:

$$\delta(^{13}\text{C}) = 77.2 \text{ ppm}, \delta(^1\text{H}) = 7.26 \text{ ppm}.$$

Bei der Signalzuordnung und der Signalmultiplizität wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), virt (virtuell).

Ein Multipllett wird hierbei als „virtuell“ bezeichnet wenn es aus Kopplungen zu zwei oder mehr magnetisch nicht äquivalenten Kernen hervorgeht und die Kopplungen nicht einzeln bestimmbar sind, da das Aufspaltungsmuster des jeweiligen Kopplungspartners nicht ausreichend aufgelöst bzw. von anderen Signalen überlagert ist.

Neben eindimensionalen ^1H - ^{13}C - und DEPT-Messungen wurden in einigen Fällen auch zweidimensionale Verfahren ^1H - ^1H -COSY, NOESY, HMQC und HMBC zur Auswertung herangezogen. Es wurden ausschließlich deuterierte Lösungsmittel der *Fa. Deutero GmbH* (Kastellaun) verwendet. Als interner Standard bei ^{19}F -Spektren wurde CFCl_3 verwendet.

Massenspektrometrie (MS, HR-MS (EI)):

Alle massenspektrometrischen Analysen wurden in der massenspektrometrischen Abteilung der Technischen Universität München durchgeführt. Es wurde ein Massenspektrometer vom Typ MAT 8200 (Elektronenstossionisation 70 eV) oder MAT 95 (Elektronenstossionisation 70 eV) der *Fa. Finnigan* verwendet.

Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS):

Die massenspektrometrischen Daten wurden mit einer GC-MS-Kopplung der *Fa. Agilent* vorgenommen. GC-System: Agilent 6890 mit einer HP-5MS Säule (Dimethylpolysiloxan, 30m), Trägergas Helium. Massendetektion: Agilent 5973 Network Mass Selektive Detector (Elektronenstoßionisation 70eV).

Infrarotspektroskopie (IR):

Die IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer des Typs PE 241 der *Fa. Perkin Elmer* oder einem IR-4100 Spektrometer der *Fa. JASCO* mit ATR-Einheit (attenuated total reflection) angefertigt. Flüssigkeiten wurden als Film zwischen zwei Natriumchlorid-Platten, Feststoffe als Kaliumbromid-Pressling gemessen. Bei ATR-Messungen wurde direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren gemessen. Die auftretenden Signale wurden mit w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark) charakterisiert.

High- Performance- Liquid- Chromatography (HPLC):

Es wurde ein Gerät der *Fa. Dionex* mit einer Pumpe vom Typ P580, einem Autosampler vom Typ ASI100, einem Säulenthermostat vom Typ STB80 und einem Detektor vom Typ UVD340 verwendet. Als Fließmittel wurden HPLC- Wasser und Acetonitril der *Fa. Prolabo* verwendet. Als analytische HPLC-Säule diente eine ODS-A 250 mm×4.6 mm mit 5 µm Packungsmaterial.

Gaschromatographie (GC):

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Gerät vom Typ HP6890 Series GC-System der *Fa. Agilent* mit Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas bei einem Druck von 160 kPa verwendet. Messungen an achiraler stationärer Phase wurden an einer HP-1 Säule (100% Dimethylpolysiloxan, 30 m×250 µm×0.25 µm nominal) oder an einer HP-5 Säule (95% Dimethylpolysiloxan, 5% Diphenylpolysiloxan, 30 m×250 µm×0.25 µm nominal) durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben wurde standardmäßig eines der folgenden Temperaturprogramme verwendet:

STDLT: 50 °C (5 min), 50 °C - 250 °C (Aufheizrate 15 °C/min), 250 °C (5 min); Σ: 23 min.

STD: 60 °C (3 min), 60 °C - 250 °C (Aufheizrate 15 °C/min), 250 °C (5 min); Σ: 21 min.

STDHT: 60 °C (3 min), 60 °C - 300 °C (Aufheizrate 15 °C/min), 300 °C (5 min); Σ: 24 min.

Photochemische Reaktionen:

Photochemische Reaktionen wurden in einem Karussell-Photoreaktor RPR-100 der *Fa. Rayonet* durchgeführt. Als Lichtquelle wurden jeweils 16 Stück der Fluoreszenzlampen Rayonet RPR-3500 Å, RPR-3000 Å oder RPR-2537 Å verwendet.

Schmelzpunkte:

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einer Apparatur nach *Kofler* („Thermopan“, *Fa. Reichert*, Wien) oder an einem Schmelzpunktmessgerät IA9100 der *Fa. Electrothermal* gemessen.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Aryldiazoniumtetrafluorboraten mit NaNO_2 (AAV 1):

Es werden 4.0 mmol (1.0 Äquiv.) des Amins in 1.4 mL (11.0 mmol, 2.8 Äquiv.) HBF_4 (50%, 8 M) gelöst und mit 1.6 mL H_2O verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Temperatur zwischen 0 °C und 5 °C abgekühlt und anschließend 0.20 g NaNO_2 (2.9 mmol, 1.1 Äquiv.) in 0.4 mL H_2O (7.2 M) langsam zugegeben, so dass die Temperatur stets unter 5 °C bleibt. Nach 5 Minuten rühren wird das Diazoniumsalz abfiltriert und mit ca. 80.0 mL Diethylether gewaschen. Lösungsmittelreste werden mittels Rotationsverdampfer und Hochvakuumpumpe entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Aryldiazoniumtetrafluorboraten mit *iso*-Amylnitrit (AAV 2):

Es werden 10.0 mmol (1.0 Äquiv.) des Amins in 5.0 mL Ethanol gelöst und mit 1.4 mL (11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) HBF_4 (50%, 8 M) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C abgekühlt und 1.5 ml (1.29 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) *iso*-Amylnitrit werden tropfenweise so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 5 °C steigt. Die Suspension wird für weitere 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird das Diazoniumsalz abfiltriert und mit kaltem Diethylether (ca. 30.0 mL) gewaschen. Lösungsmittelreste werden im Hochvakuum entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von wässrigen Lösungen von Aryldiazoniumchloriden mit Natriumnitrit (AAV 3):

Es werden 20.0 mmol (1.0 Äquiv.) Amin in 20.0 mL Wasser (entgast) und 20.0 mL HCl (10 %, 3 N) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 1.38 g (20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) NaNO_2 in 10.0 mL Wasser (entgast) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropt. Die Lösung wird für weitere 20 Minuten bei 0 °C gerührt und sofort für die Biarylkupplung weiterverwendet. Man erhält eine 0.4 M-Lösung (20.0 mmol in 50.0 mL).

Ausfallendes Diazoniumsalz kann durch den Zusatz von 4.0 mL Acetonitril (entgast) wieder in Lösung gebracht werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbodiazenylierung von Olefinen mit Ti(III)-chlorid (AAV 4):

Zu einer Lösung des Anilinderivats (2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 2.5 mL Schwefelsäure (10%) wird tropfenweise eine vorgekühlte wässrige Lösung aus Natriumnitrit (145 mg, 2.1 mmol, 1.1 Äquiv. in 0.5 mL Wasser) bei 0 °C zugegeben. Anschließend wird eine vorgekühlte Lösung des Olefins (4.0 mmol, 2.0 Äquiv.) in 1.0 mL Methanol zugegeben. Es werden 3.7 mL Titan(III)-chlorid (4.4 mmol, 2.2 Äquiv., 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 5 Minuten bei 0 °C gerührt. Nachdem mit Wasser (50.0 mL) verdünnt wurde, wird mit Ethylacetat oder Ether (3×50.0 mL) (abhängig von der Polarität des Produkts) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbodiazenylierung von Olefinen mit Fe²⁺ (AAV 5):

Zu einer Lösung aus 0.9 mmol (1.0 Äquiv.) Aryldiazoniumtetrafluoroborat und 2.7 mmol (2.7 Äquiv.) Olefin in 3.0 mL entgastem DMSO werden unter Argonatmosphäre 0.75 g (2.7 mmol, 3.0 Äquiv.) FeSO₄·7 H₂O und 0.5 mL H₂O bei Raumtemperatur zugegeben. Anschließend wird für 30 Minuten gerührt und schließlich mit Ethylacetat (3×15.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 15.0 mL Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Trennung liefert das gewünschte Produkt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbodiazenylierung von Olefinen mit Fe^{2+} unter Zugabe des Diazoniumsalzes als DMSO/ H_2O -Lösung (inverse Methode) (AAV 6):

Es werden 1.67 g (6.0 mmol, 3.0 Äquiv.) $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$ und 12.0 mmol (6.0 Äquiv.) Olefin in entgastem 6.0 mL DMSO : H_2O (5 : 2) unter Argonatmosphäre in einem Schlenk-Kolben vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung des Diazoniumsalzes (2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 3.0 mL entgastem DMSO : H_2O (5 : 2) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach verdünnt man mit 50.0 mL Wasser und extrahiert mit Ethylacetat (3×50.0 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels (vorsichtig bei leichtflüchtigen Olefinen) liefert säulenchromatographische Reinigung das gewünschte Produkt der Carbodiazenylierung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur reduktiven Carboaminierung von Aryldiazoverbindungen mit Raney-Nickel (AAV 7):

Es werden 1.4 mmol Aryldiazoverbindung in 10.0 mL MeOH gelöst. Anschließend werden 4.0 mL einer Raney-Nickel-Suspension in Wasser (50%) mit Methanol gewaschen und zu der Lösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden unter 60 bar Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt, abschließend über Celite[®] gefiltert und der Filterkuchen mit Methanol (ca. 50.0 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur reduktiven Carboaminierung von Aryldiazoverbindungen mit Zinkpulver (AAV 8):

Es werden 10.0 mmol des Amins bzw. der Azoverbindung in 20.0 mL Eisessig und 10.0 mL HCl (10%) gelöst. Anschließend werden 6.00 g Zinkstaub zugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Mittels DC-Kontrolle wird der Umsatz des Edukts verfolgt und gegebenenfalls noch weiterer Zinkstaub zugegeben. Die farblose Lösung wird mit NaOH (Feststoff) und gesättigter Na_2CO_3 -Lösung basisch gemacht (pH 10) und ausgefallenes Zinkhydroxid abfiltriert. Es wird mit Ethylacetat (3×70.0 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Amin.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Carboaminohydroxylierung von Olefinen mit aromatischen Diazoniumsalzen und TEMPO (AAV 9):

Zu einer entgasten Lösung aus DMSO und Wasser (3.0 mL, 2 : 1) werden unter Argonatmosphäre Olefin (3.0 mmol für aktivierte (3.0 Äquiv.), 10.0 mmol (10.0 Äquiv.) für nichtaktivierte Olefine), $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (834 mg, 3.0 mmol, 3.0 Äquiv.) und TEMPO (313 mg, 2.0 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wird eine Lösung aus Diazoniumsalz (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in einem DMSO/Wasser-Gemisch (1.0 mL, 2 : 1) tropfenweise über einen Zeitraum von 10 bis 15 Minuten zugegeben. Man lässt für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Anschließend werden 3.0 mmol (528 mg) Ascorbinsäure zugegeben. Nach weiteren 10 Minuten rühren wird mit Wasser (50.0 mL) verdünnt und mit Diethylether (3×30.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt in den meisten Fällen als hellbraunes Öl oder Feststoff.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die radikalische Biarylkupplung mit 1,4-Phenylendiamin und Diazoniumsalz-Lösung zur Ermittlung der optimalen Zutropfgeschwindigkeit (Methode A) (AAV 10):

Es werden 5.0 ml (ca. 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) der Aryldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M, siehe AAV 3) mittels einer Spritzenpumpe zu einer stark rührenden Lösung von 1,4-Phenylendiamin (4.32 g, 40.0 mmol) in entgastem Wasser (25.0 mL), Titan(III)-chlorid (x ml, x mmol, 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) und (15.0 - x) mL entgaster Salzsäure (10%, 3 N) über einen Zeitraum von mehreren Minuten (siehe Tabelle 12) unter Argonatmosphäre zugetropft. Das Gesamtvolumen der Lösung vor Zugabe des Diazoniumsalzes ist immer 40.0 mL, die gesamte zugegebene Menge an Salzsäure (3 N) beträgt immer 15.0 mL. Nachdem die Zugabe des Diazoniumsalzes abgeschlossen ist, lässt

man für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird eine Natriumhydroxid-Natriumsulfit-Lösung (4.00 g NaOH und 4.00 g Na₂SO₃ in 40.0 mL Wasser) zugegeben. Nach Extraktion mit Diethylether oder Ethylacetat (3×100.0 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt.

1,4-Phenylendiamin besitzt in Diethylether nur eine geringe Löslichkeit. Daher kann nicht umgesetztes Diamin durch Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat wiedergewonnen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die radikalische Biarylkupplung mit Anilinderivaten und einer Diazoniumsalz-Lösung (Methode A) (AAV 11):

Es werden 5.0 ml (ca. 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) der Aryldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M, siehe AAV 3) mittels einer Spritzenpumpe zu einer stark rührenden Lösung des Anilins (10.0 mmol) bzw. Phenylendiamin (4.32 g, 40.0 mmol) in entgastem Wasser (16.0 mL), Titan(III)-chlorid (4.0 mL, 4.0 mmol, 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) über einen Zeitraum von 5 Minuten unter Argonatmosphäre zugetropft. Nachdem die Zugabe des Diazoniumsalzes abgeschlossen ist, lässt man für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird eine Natriumhydroxid-Natriumsulfit-Lösung (2.00 g NaOH und 2.00 g Na₂SO₃ in 20.0 mL Wasser) zugegeben. Nach Extraktion mit Diethylether (3×50.0 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die radikalische Biarylkupplung mit aromatischen Diolen und einer Diazoniumsalz-Lösung (Methode A) (AAV 12):

Es werden 5.0 ml (ca. 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) der Aryldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M, siehe AAV 3) mittels einer Spritzenpumpe zu einer stark rührenden Lösung des Diols (10.0 mmol) in entgastem Wasser (25.0 mL), Titan(III)-Chlorid (1.0 mL, 1.0 mmol, 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) über einen Zeitraum von 5 Minuten unter Argonatmosphäre zugetropft.

Nachdem die Zugabe des Diazoniumsalzes abgeschlossen ist, lässt man für weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3×50.0 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt.

Das nicht umgesetzte Hydrochinon kann aufgrund seiner Unlöslichkeit in Dichlormethan aus der wässrigen Phase durch Extraktion mit Ethylacetat wiedergewonnen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die radikalische Biarylkupplung mit Anilinderivaten und Diazoniumsalzen (Methode B) (AAV 13):

Die Reaktionen nach Methode B wurden in nicht-entgasten Lösungsmitteln ausgeführt. Dies wurde durch einen vierfachen Überschuss an Titan(III)-chlorid pro Äquivalent Diazoniumsalz ausgeglichen. Das Aryldiazoniumtetrafluorborat (2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in kleinen Portionen als Feststoff zu einer stark rührenden Lösung aus Anilin (40.0 mmol, 20.0 Äquiv.) in 20.0 mL Wasser, Titan(III)-chlorid (8.0 mL, 8.0 mmol, 4.0 Äquiv., 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) und HCl (8.0 mL, 3 N) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben. Nachdem die Zugabe des Diazoniumsalzes abgeschlossen ist, lässt man für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird eine Natriumhydroxid-Natriumsulfit-Lösung (4.00 g NaOH und 4.00 g Na_2SO_3 in 40.0 mL Wasser) zugegeben. Nach Extraktion mit Diethylether (3×50.0 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt.

1,4-Phenylendiamin besitzt in Diethylether nur eine geringe Löslichkeit. Daher kann nicht umgesetztes Diamin durch Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat wiedergewonnen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die radikalische Biarylkupplung mit Hydrochinon und Diazoniumsalzen (Methode B) (AAV 14):

Die Reaktionen nach Methode B wurden in nicht-entgasten Lösungsmitteln ausgeführt. Dies wurde durch einen vierfachen Überschuss an Titan(III)-chlorid pro Äquivalent Diazoniumsalz

ausgeglichen. Es werden 2.20 g (20.0 mmol) Hydrochinon in einem Gemisch aus 8 ml HCl (10%), 8.0 mL (8.0 mmol, 8.0 Äquiv.) TiCl_3 (15%, 1 M Lösung in 3 N Salzsäure), 20.0 mL H_2O und 2.0 mL CH_3CN bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend wird 1.0 mmol (1.0 Äquiv.) Diazoniumsalz über einen Zeitraum von 5 Minuten zugegeben.

Nachdem man 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt hat extrahiert man mit Dichlormethan (3×50.0 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt.

Das nicht umgesetzte Hydrochinon kann aufgrund seiner Unlöslichkeit in Dichlormethan aus der wässrigen Phase durch Extraktion mit Ethylacetat wiedergewonnen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die radikalische Biarylkupplung mit 1,4-Phenylendiamin und Diazoniumsalz-Lösung in Acetonitril (Methode C) (AAV 15):

Eine Lösung aus Aryldiazoniumtetrafluoroborat (2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in entgastem Acetonitril (5.0 mL) wird tropfenweise mittels einer Spritzenpumpe zu einer stark rührenden Lösung aus 1,4-Phenylendiamin (4.32 g, 40.0 mmol) in 25.0 mL Wasser, Titan(III)-chlorid (1.0 mL, 1.0 mmol, 0.5 Äquiv., 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) und HCl (14.0 mL, 10%, 3 N) über einen Zeitraum von 5 Minuten zugetropft. Nachdem die Zugabe des Diazoniumsalzes abgeschlossen ist, lässt man für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird eine Natriumhydroxid-Natriumsulfit-Lösung (4.00 g NaOH und 4.00 g Na_2SO_3 in 40.0 mL Wasser) zugegeben. Nach Extraktion mit Diethylether (3×100.0 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung liefert das gewünschte Produkt.

1,4-Phenylendiamin besitzt in Diethylether nur eine geringe Löslichkeit. Daher kann nicht umgesetztes Diamin durch Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat wiedergewonnen werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu radikalischen Arylierung von Furanen (AAV 16):

Es werden 10.0 mmol Furan(derivat) und 4.0 mL Titan(III)-chlorid (ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) in 16.0 mL entgastem Wasser und 4.0 mL Salzsäure (10%) vorgelegt. Zur Verbesserung der Löslichkeit des Furans kann der Suspension Acetonitril zugegeben werden (Titration bis eine vollständig klare Lösung erhalten wird). Anschließend werden 5.0 mL der Aryldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M, 2.0 mmol) tropfenweise über einen Zeitraum von 10 bis 15 Minuten unter Argonatmosphäre zugegeben. Nach der vollständigen Zugabe lässt man die Lösung für weitere 10 Minuten rühren. Anschließend wird eine Natriumhydroxid-Natriumsulfit-Lösung (2.00 g NaOH und 2.00 g Na₂SO₃ in 20.0 mL Wasser) zugegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3×50.0 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Reinigung des Produkts erfolgt entweder säulenchromatographisch oder destillativ durch Abtrennen des im Überschuss eingesetzten Edukts.

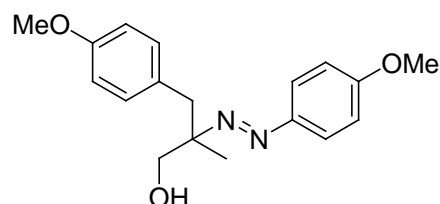
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Allylierung von Lactamen (AAV 17):

Es werden 2.0 mmol (1.0 Äquiv.) Lactam in 20.0 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend gibt man 480 mg (20.0 mmol, 10.0 Äquiv.) NaH (60% in Paraffinöl, zuvor zweimal mit Pentan gewaschen und getrocknet) hinzu und erhitzt die weisse Suspension für 30 Minuten auf 50 °C. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und gibt 369 mg (1.0 mmol, 0.5 Äquiv.) Tetrabutylammoniumiodid und 3.5 mL (4.84 g, 40.0 mmol, 20.0 Äquiv.) Allylbromid hinzu. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h bei 70 °C gerührt und schließlich mit 20.0 mL Wasser verdünnt. Es wird mit Ethylacetat (2×50.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel eingengt wurde, liefert säulenchromatographische Reinigung das gewünschte Produkt.

7.3 Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen

7.3.1 Die Carbodiazenylierung von Olefinen

Synthese von 3-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-azo)-2-methyl-propan-1-ol (54):



$$M = 314.16 \text{ g/mol}$$

Es werden 0.50 g (2.3 mmol) 4-Methoxyphenyldiazoniumtetrafluoroborat (**55**) und 0.5 mL (0.43 mg, 6.0 mmol) β -Methallylalkohol in 7.0 mL entgastem DMSO und 1.88 g (6.8 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in 2.0 mL H_2O entsprechend AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 \rightarrow 1 : 1) ergibt 222.6 mg (0.7 mmol, 63 %) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit UV].

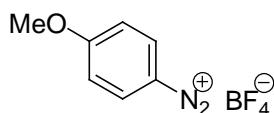
$^1\text{H-NMR}$: (C_6D_6 , 360 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 3H, CH_3), 2.97 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.7$ Hz), 3.11 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.7$ Hz), 3.74 - 3.79 (m, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3), 6.82 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz), 6.97 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 9.0$ Hz), 7.16 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz), 7.71 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 9.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (C_6D_6 , 90.6 MHz): $\delta = 19.5$ (CH_3), 40.6 (CH_2), 54.9 (CH_3), 55.3 (CH_3), 66.9 (CH_2), 73.1 (C_q), 113.2 ($2 \times \text{CH}$), 113.9 ($2 \times \text{CH}$), 123.7 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 (C_q), 131.5 ($2 \times \text{CH}$), 145.7 (C_q), 158.0 (C_q), 161.5 (C_q).

MS (ED): m/z (%) = 314 (6) [M^+], 284 (5), 250 (5), 206 (7), 179 (26), 135 (46), 121(100), 107 (47), 77 (12).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₈H₂₂N₂O₃ [M⁺] 314.1631, gefunden 314.1621.

Synthese von 4-Methoxyphenyldiazoniumtetrafluorborat (55):^[246]



M = 221.95 g/mol

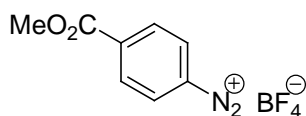
Es werden 6.00 g (48.8 mmol) *para*-Anisidin entsprechend AAV 1 umgesetzt. Man erhält 9.23 g (41.6 mmol, 85%) des Diazoniumsalzes als weißen Feststoff.

¹H-NMR: (CD₃CN, 360 MHz): δ = 4.05 (s, 3H, CH₃), 7.33 (m, 2H, 2×CH), 8.41 (m, 2H, 2×CH).

¹³C-NMR: (CD₃CN, 62.9 MHz): δ = 58.4 (CH₃), 100.9 (C_q), 118.7 (2×CH), 136.7, (2×CH), 171.2 (C_q).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[246]

Synthese von 4-Methoxycarbonylphenyldiazoniumtetrafluorborat (56):^[247]



M = 249.96 g/mol

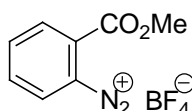
Es werden 1.52 g (10.0 mmol) 4-Aminobenzoesäuremethylester entsprechend AAV 1 umgesetzt. Man erhält 1.77 g (7.1 mmol, 71%) des Diazoniumsalzes als weißen Feststoff.

¹H-NMR: (CD₃CN, 250 MHz): δ = 3.98 (s, 3H, CH₃), 8.41 (d, 2H, 2×CH, ³J = 9.1 Hz), 8.60 (d, 2H, 2×CH, ³J = 9.1 Hz).

^{13}C -NMR: (CD_3CN , 62.9 MHz): $\delta = 54.2$ (CH_3), 119.5 (C_q), 132.8 ($2\times\text{CH}$), 133.8 ($2\times\text{CH}$), 142.0 (C_q), 164.8 (C_q).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[247]

Synthese von 2-Methoxycarbonylphenyldiazoniumtetrafluoroborat (57):^[248]



$$M = 249.96 \text{ g/mol}$$

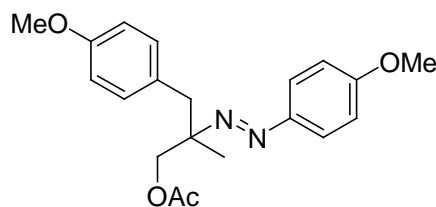
Es werden 1.52 g (10.0 mmol) Anthranilsäuremethylester entsprechend AAV 1 umgesetzt. Man erhält 1.97 g (7.9 mmol, 79%) des Diazoniumsalzes als hellroten Feststoff.

^1H -NMR: (Aceton- d_6 , 250 MHz): $\delta = 3.59$ (s, 3H, CH_3), 7.76 (m, 1H, CH), 8.00 (m, 2H, CH), 8.50 (m, 1H, CH).

^{13}C -NMR: (Aceton- d_6 , 62.9 MHz): $\delta = 53.2$ (CH_3), 115.2 (C_q), 130.2 (C_q), 131.9 (CH), 134.5 (CH), 135.1 (CH), 140.5 (CH), 162.3 (C_q).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[248]

Synthese von Essigsäure-3-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenylazo)-2-methylpropylester (58):



$$M = 356.42 \text{ g/mol}$$

Es werden 200 mg (0.9 mmol) Diazoniumsalz **55** und 308 mg (2.7 mmol) β -Methallylacetat nach AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4) ergibt 107 mg (0.3 mmol, 60%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 4). [Detektion mit CAM].

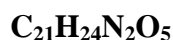
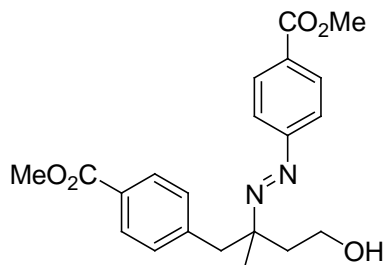
$^1\text{H-NMR}$: (C_6D_6 , 360 MHz): $\delta = 1.30$ (s, 3H, CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 3.06 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.7$ Hz), 3.13 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.7$ Hz), 3.24 (s, 3H, CH_3), 3.29 (s, 3H, CH_3), 4.51 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.2$ Hz), 4.57 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.2$ Hz), 6.68 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.3$ Hz), 6.73 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz), 6.98 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.3$ Hz), 7.81 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (C_6D_6 , 90.6 MHz): $\delta = 19.9$ (CH_3), 20.4 (CH_3), 41.9 (CH_2), 54.7 (CH_3), 55.0 (CH_3), 68.4 (CH_2), 72.2 (C_q), 113.8 ($2 \times \text{CH}$), 114.3 ($2 \times \text{CH}$), 124.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 (C_q), 132.0 ($2 \times \text{CH}$), 146.5 (C_q), 158.9 (C_q), 162.0 (C_q), 170.0 (C_q).

MS (EI): m/z (%) = 356 (6) [M^+], 221 (31), 161 (46), 135 (100), 121 (48), 107 (84), 92 (5), 77 (12).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ [M^+] 356.1736, gefunden 356.1726.

Synthese von Methyl-4-{4-hydroxy-[1-(4-methoxycarbonyl)phenyl]-2-methylbutan-2-yl-diazenyl}benzoat (59):



$$M = 384.43 \text{ g/mol}$$

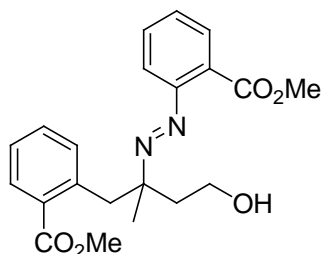
Es werden 224 mg (0.9 mmol) Diazoniumsalz **56** und 0.3 mL (232 mg, 2.7 mmol) 3-Methyl-3-buten-1-ol nach AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1) ergibt 116 mg (0.3 mmol, 67%) des gewünschten Produkts als oranges Öl.

DC: $R_f = 0.4$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (C_6D_6 , 360 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 3H, CH_3), 1.95 (dt, 1H, CHH , $^3J = 6.8$ Hz, $^2J = 13.8$ Hz), 2.19 (dt, 1H, CHH , $^3J = 6.7$ Hz, $^2J = 13.6$ Hz), 2.96 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.2$ Hz), 3.17 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.2$ Hz), 3.59 (s, 3H, CH_3), 3.60 (s, 3H, CH_3), 3.70 (dd, 2H, CH_2 , $^3J = 6.4$ Hz, $^2J = 13.0$ Hz), 7.04 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.3$ Hz), 7.68 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.7$ Hz), 8.10 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.2$ Hz), 8.20 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (C_6D_6 , 90.6 MHz): $\delta = 21.8$ (CH_3), 41.8 (CH_2), 45.7 (CH_2), 51.6 (CH_3), 51.8 (CH_3), 58.8 (CH_2), 73.7 (C_q), 122.3 ($2 \times \text{CH}$), 129.1 (C_q), 129.5 ($2 \times \text{CH}$), 131.0 ($2 \times \text{CH}$), 131.2 ($2 \times \text{CH}$), 132.2 (C_q), 142.9 (C_q), 154.5 (C_q), 166.1 (C_q), 166.7 (C_q).

Synthese von Methyl-2-[4-hydroxy-1-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]-2-methylbutan-2-yl-diazenyl]benzoat (60):



$$M = 384.43 \text{ g/mol}$$

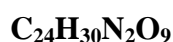
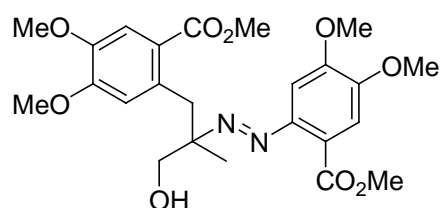
Es werden 224 mg (0.9 mmol) Diazoniumsalz **57** und 0.3 mL (232 mg, 2.7 mmol) 3-Methyl-3-buten-1-ol nach AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1) ergibt 113 mg (0.3 mmol, 64%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (C_6D_6 , 250 MHz): $\delta = 1.28$ (s, 3H, CH_3), 2.03 (m, 1H, CHH), 2.24 (m, 1H, CHH), 3.39 (s, 3H, CH_3), 3.44 (s, 3H, CH_3), 3.71 (m, 2H, CH_2), 3.79 (d, 1H, $\text{C}_\text{H}\text{H}$, $^2J = 13.4$ Hz), 4.00 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.4$ Hz), 6.87 - 7.10 (m, 5H, $5 \times \text{CH}$), 7.14 (ddd, 1H, CH , $^5J = 0.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz), 7.79 (ddd, 1H, CH , $^5J = 0.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz), 7.89 (dd, 1H, CH , $^4J = 1.7$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 22.1$ (CH_3), 40.8 (C_q), 41.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 51.9 (CH_3), 52.3 (CH_3), 59.0 (CH_2), 118.1 (CH), 126.3 (CH), 127.3 (C_q), 129.1 (CH), 130.3 ($2 \times \text{CH}$), 130.9 (CH), 132.4 (CH), 133.2 (CH), 138.0 (C_q), 141.5 (C_q), 151.3 (C_q), 167.3 ($2 \times \text{C}_\text{q}$).

Synthese von 3-(4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyl)-2-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyl-azo)-2-methyl-propan-1-ol (**61**):



$$M = 490.20 \text{ g/mol}$$

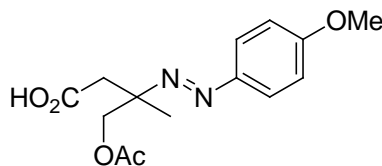
Es werden 0.50 g (1.6 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyldiazonium-tetrafluoroborat (**105**) und 0.3 ml (0.29 mg, 4.0 mmol) β -Methallylalkohol in 5.0 mL entgastem DMSO und 1.34 g (4.8 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in 2.0 mL H_2O entsprechend AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 \rightarrow 1 : 1) ergibt 223 mg (0.5 mmol, 60%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.2$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 3H, CH_3), 3.67 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.4$ Hz), 3.75 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.4$ Hz), 4.08 (s, 3H, CH_3), 4.09 (s, 3H, CH_3), 4.10 (s, 3H, CH_3), 4.14 (s, 3H, CH_3), 4.18 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 7.11 (s, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.55 (s, 1H, CH), 7.72 (s, 1H, CH).

Ein Signal (CH_2) ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 20.1$ (CH_3), 37.8 (CH_2), 52.0 (CH_3), 52.8 (CH_3), 56.1 (CH_3), 56.2 (CH_3), 56.5 (CH_3), 56.6 (CH_3), 66.7 (CH_2), 75.7 (C_q), 99.7 (CH), 112.5 (CH), 113.5 (CH), 116.3 (CH), 120.5 (C_q), 123.3 (C_q), 133.5 (C_q), 146.6 (C_q), 147.2 (C_q), 150.3 (C_q), 151.5 (C_q), 152.7 (C_q), 166.7 (C_q), 168.3 (C_q).

Synthese von 4-Acetoxy-3-(4-methoxyphenyl-azo)-3-methyl-buttersäure (62):

$$M = 294.30 \text{ g/mol}$$

Es werden zu einer Lösung aus Essigsäure-3-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenylazo)-2-methylpropylester (**58**) (187 mg, 0.5 mmol) in CCl_4 (2.0 mL), CH_3CN (2.0 mL) und Wasser (2.5 mL) 1.60 g (7.5 mmol) Natriumperiodat und 8 mg $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zugegeben. Nach 1.5 h rühren bei Raumtemperatur werden nochmals jeweils 2.0 mL CCl_4 , CH_3CN und 2.5 mL Wasser sowie 4 mg $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zugegeben und 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, mit CH_2Cl_2 (2×30.0 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, ergibt säulenchromatographische Reinigung (Chloroform : Methanol 7 : 1) die gewünschte Verbindung (90 mg, 0.3 mmol, 61%) als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.3$ (Chloroform : Methanol 10:1). [Detektion mit KMnO_4]

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 1.44$ (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 2.82 (d, 1H, CHH , $^2J = 15.5$ Hz), 2.91 (d, 1H, CHH , $^2J = 15.5$ Hz), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.45 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.2$ Hz), 4.58 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.2$ Hz), 6.95 (2H, 2×CH, d, $^3J = 9.0$ Hz), 7.68 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 9.0$ Hz).

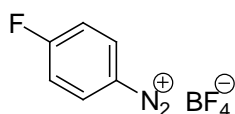
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 20.7$ (CH_3), 20.8 (CH_3), 39.7 (CH_2), 55.6 (CH_3), 68.1 (CH_2), 69.9 (C_q), 114.1 (2×CH), 124.2 (2×CH), 145.4 (C_q), 162.1 (C_q), 170.7 (C_q).

MS (ESI): m/z (%) = 295 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

IR: (Film): $\tilde{\nu} = 839$ (m), 1043 (m), 1104 (w), 1145 (m), 1252 (s, br), 1372 (m), 1495 (w), 1519 (m), 1587 (w), 1604 (m), 1716 (s), 1732 (s, br), 2358 (w), 2938 (m, br) cm^{-1} .

7.3.2 Carboaminohydroxylierung von Olefinen

Synthese von 4-Fluorphenyldiazoniumtetrafluorborat (78).^[247]



M = 209.91 g/mol

Es werden 1.11 g (10.0 mmol) 4-Fluoranilin entsprechend AAV 1 umgesetzt. Man erhält 1.39 g (6.6 mmol, 66%) des Diazoniumsalzes als braunen Feststoff.

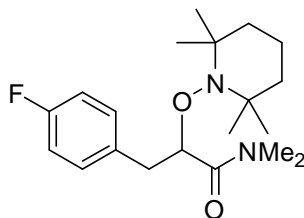
$^1\text{H-NMR}$: (CD_3CN , 250 MHz): $\delta = 7.67$ (dd, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J_{\text{HF}} = 8.0$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz), 8.59 (dd, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^4J_{\text{HF}} = 4.3$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CD_3CN , 62.9 MHz): $\delta = 111.1$ (C_q), 121.1 (d, $2 \times \text{CH}$, $^2J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz), 137.6 (d, $2 \times \text{CH}$, $^3J_{\text{CF}} = 12.6$ Hz), 170.8 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 270.5$ Hz).

$^{19}\text{F-NMR}$: (CD_3CN , 236.3 MHz): $\delta = -150.2$ Hz.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[247]

Synthese von 3-(4-Fluorphenyl)-N,N-dimethyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)-propionamid (80):



$$M = 350.47 \text{ g/mol}$$

Es werden 209 mg (1.0 mmol) 4-Fluorphenyldiazoniumtetrafluoroborat (**78**) und 0.3 mL (297 mg, 3.0 mmol) *N,N*-Dimethylacrylamid (**79**) nach AAV 9 zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan : Methanol 20 : 1) erhält man 249 mg (0.7 mmol, 69%) des gewünschten Produkts als hellbraunes Öl.

Schmelzpunkt: 85 °C.

DC: $R_f = 0.7$ (Dichlormethan : Methanol 20 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.99$ (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.13 (s, 3H, CH_3), 1.20 - 1.60 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.24 (s, 3H, CH_3), 2.77 (s, 3H, CH_3), 3.06 (dd, 1H, CHH , $^3J = 10.1$ Hz, $^2J = 13.0$ Hz), 3.17 (dd, 1H, CHH , $^3J = 5.0$ Hz, $^2J = 13.0$ Hz), 4.75 (dd, 1H, CH, $^3J = 5.0$ Hz, $^2J = 10.1$ Hz), 6.92 (dd, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz), 7.14 (dd, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^4J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz).

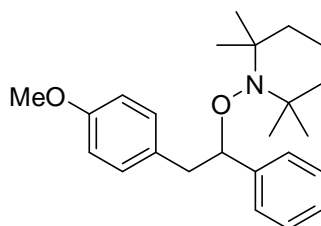
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 16.9$ (CH_2), 19.9 (CH_3), 20.2 (CH_3), 32.5 (CH_3), 33.3 (CH_3), 35.3 (CH_3), 37.0 (CH_3), 37.5 (CH_2), 40.1 (CH_2), 40.3 (CH_2), 59.2 (C_q), 60.4 (C_q), 80.0 (d, CH, $^5J_{\text{CF}} = 1.3$ Hz), 114.8 (d, $2 \times \text{CH}$, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz), 130.8 (d, $2 \times \text{CH}$, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz), 132.5 (d, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz), 161.4 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 244.4$ Hz), 172.0 (C_q).

$^{19}\text{F-NMR}$: (CDCl_3 , 235.3 MHz): $\delta = -117.1$.

MS (ESI): 351 [M⁺+H].

HR-MS (EI): berechnet für C₂₀H₃₂FN₂O₂ [M⁺+H] 351.2243; gefunden: 351.2435.

Synthese von 1-[2-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylethoxy]-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**82**):



C₂₄H₃₃NO₂

M = 367.52 g/mol

Es werden 222 mg (1.0 mmol) 4-Methoxyphenyldiazoniumtetrafluoroborat (**55**) und 0.3 mL (0.31 g, 3.0 mmol) Styrol (**81**) nach AAV 9 zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan 100%) erhält man 235 mg (0.6 mmol, 64%) des gewünschten Produkts als hellbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.7$ (Dichlormethan 100%). [Detektion mit UV].

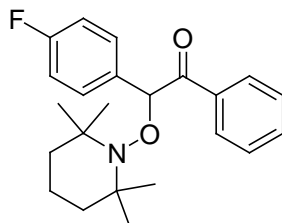
¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz): $\delta = 0.61$ (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.20 - 1.60 (m, 6H, 3×CH₂), 1.38 (s, 3H, CH₃), 2.85 (dd, 1H, CHH, ³J = 10.1 Hz, ²J = 13.0 Hz), 3.55 (dd, 1H, CHH, ³J = 4.3 Hz, ²J = 13.0 Hz), 3.73 (s, 3H, CH₃), 4.75 (dd, 1H, CH, ³J = 4.3 Hz, ³J = 10.1 Hz), 6.66 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.6 Hz), 7.07 - 7.10 (m, 2H, 2×CH), 7.16 - 7.22 (m, 3H, 3×CH), 7.22 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.6 Hz), .

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 17.0$ (CH₂), 20.4 (2×CH₃), 34.4 (CH₃), 34.4 (CH₃), 40.5 (2×CH₂), 42.1 (CH₂), 55.1 (CH₃), 59.8 (2×C_q), 88.8 (CH), 133.3 (2×CH), 126.9 (CH), 127.5 (2×CH), 128.1 (2×CH), 130.5 (C_q), 130.6 (2×CH), 142.8 (C_q), 157.7 (C_q).

MS (ESI): 368 [M⁺+H].

HR-MS (EI): berechnet für C₂₄H₃₄NO₂ [M⁺+H] 368.2584; gefunden: 368.2574.

Synthese von 2-(4-Fluorphenyl)-1-phenyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)-ethanon
(84):



M = 369.47 g/mol

Es werden 209 mg (1.0 mmol) 4-Fluorphenyldiazoniumtetrafluorborat (**78**) und 1.02 g (10.0 mmol) Phenylacetylen (**83**) nach AAV 9 zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan : Pentan 2 : 1) erhält man 114 mg (0.3 mmol, 32%) des gewünschten Produkts als hellbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 20 : 1). [Detektion mit UV].

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz): $\delta = 0.80$ (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.24 - 1.50 (m, 6H, 3×CH₂), 5.99 (s, 1H, CH), 6.98 (dd, 2H, 2×CH, ³J_{HF} = 8.7 Hz, ³J = 8.7 Hz), 7.37 - 7.54 (m, 5H, 5×CH), 8.05 (dd, 2H, 2×CH, ⁴J_{HF} = 1.5 Hz, ³J = 8.5 Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 17.0$ (CH₂), 20.1 (CH₃), 20.5 (CH₃), 33.9 (CH₃), 34.2 (CH₃), 40.2 (2×CH₂), 59.7 (C_q), 60.2 (C_q), 92.2 (CH), 115.4 (d, 2×CH, ²J_{CF} = 21.5 Hz), 128.4 (2×CH), 129.0 (d, 2×CH, ³J_{CF} = 8.1 Hz), 129.2 (2×CH), 133.0 (C_q), 133.7 (d, C_q, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz), 135.2 (C_q), 162.2 (d, C_q, ¹J_{CF} = 247.4 Hz), 198.1 (C_q).

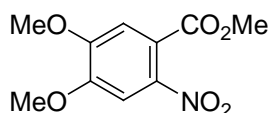
¹⁹F-NMR: (CDCl₃, 235.3 MHz): $\delta = -115.0$.

MS (ESI): 370 [M⁺+H].

7.3.3 Anwendungen radikalischer Olefinfunktionalisierung in der Synthese von Naturstoffen und biologisch aktiven Molekülen

7.3.3.1 Cohirsin

Synthese von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzoesäuremethylester (108):^[249]



$$M = 241.20 \text{ g/mol}$$

Es werden 5.00 g (25.5 mmol) 4,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**107**) in 20.0 mL Eisessig bei Raumtemperatur vorgelegt. Anschließend werden 1.6 mL (2.41 g, 38.3 mmol) Salpetersäure (100%) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wird abfiltriert und mit 50.0 mL Diethylether gewaschen. Lösungsmittelreste werden am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum entfernt. Man erhält 4.00 g (16.6 mmol, 65%) des Produkts als weißes Pulver.

Schmelzpunkt: 142 °C.

DC: $R_f = 0.4$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit UV].

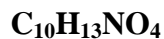
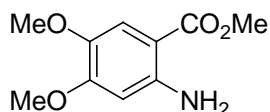
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 3.92$ (s, 3H, CH_3), 3.98 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, CH_3), 7.09 (s, 1H, CH), 7.47 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 53.1$ (CH_3), 56.4 (CH_3), 56.5 (CH_3), 106.8 (CH), 110.6 (CH), 121.5 (C_q), 141.2 (C_q), 150.2 (C_q), 152.3 (C_q), 166.1 (C_q).

MS (ED): m/z (%) = 241 (100) [M^+], 209 (32), 196 (8), 195 (10), 180 (9), 165 (10), 151 (5), 136 (18), 121 (4), 109 (4), 93 (10), 82 (7), 59 (10), 50 (8).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ [M^+] 241.0586, gefunden 241.0584.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[249]

Synthese von 4,5-Dimethoxyanthranilsäuremethylester (**109**).^[250]

$$M = 211.21 \text{ g/mol}$$

Es werden 810 mg (3.4 mmol) der Nitroverbindung **108**, 2.32 g Zink-Staub, 5.0 mL HCl (10%) und 5.0 mL Eisessig entsprechend AAV 8 umgesetzt. Man erhält 519 mg (2.5 mmol, 74%) des gewünschten Produkts als braunen Feststoff.

Schmelzpunkt: 201 °C.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit KMnO_4].

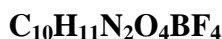
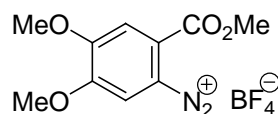
GC: $t_R = 13.2$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 3.82$ (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.85 (s, 3H, CH_3), 5.71 (bs, 2H, NH_2), 6.15 (s, 1H, CH), 7.30 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 51.3$ (CH_3), 55.8 (CH_3), 56.4 (CH_3), 99.3 (CH), 102.1 (C_q), 112.6 (CH), 140.6 (C_q), 147.1 (C_q), 154.8 (C_q), 168.2 (C_q).

MS (EI): m/z (%) = 211 (91) [M^+], 196 (100), 180 (14), 164 (69), 136 (43), 108 (11), 94 (18), 80 (5), 65 (5), 58 (3), 52 (17).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[250]

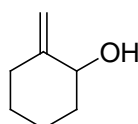
Synthese von 4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyldiazoniumtetrafluoroborat (105):

$$M = 310.01 \text{ g/mol}$$

Es werden 3.10 g (12.5 mmol) 4,5-Dimethoxyanthranilsäuremethylester (**109**) entsprechend AAV 2 umgesetzt. Man erhält 2.33 g (7.5 mmol, 60%) des Diazoniumsalzes als hellbraunen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$: (CD_3CN , 360 MHz): $\delta = 3.99$ (s, 3H, CH_3), 4.03 (s, 3H, CH_3), 4.13 (s, 3H, CH_3), 7.81 (s, 1H, CH), 8.02 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CD_3CN , 90.6 MHz): $\delta = 54.9$ (CH_3), 58.4 (CH_3), 59.0 (CH_3), 115.9 (CH), 116.0 (CH), 118.4 (C_q), 118.4 (C_q), 129.7 (C_q), 153.9 (C_q), 162.5 (C_q).

Synthese von 2-Methylencyclohexanol (106):^[133]

$$M = 112.17 \text{ g/mol}$$

Zu einer Suspension aus 100.0 mL DMSO und 20.00 g KOH (3.6 M) werden tropfenweise innerhalb von 10 bis 15 Minuten 10.0 mL Cyclohexanon bei 120 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei der gegebenen Temperatur eine Stunde gerührt. Nachdem die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird mit Wasser (1:1) verdünnt und mit Ether (5×40.0 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit je 30.0 mL Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am

Rotationsverdampfer entfernt und der Alkohol mittels Destillation isoliert (3.71 g, 33.4 mmol, 32%)

Siedepunkt: 82 °C (40 mbar).

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit KMnO_4].

GC: $t_R = 5.9$ min.

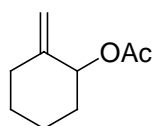
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.28 - 1.21$ (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 4.04 (m, 1H, CH), 4.78 (s, 1H, CHH), 4.85 (s, 1H, CHH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 23.7$ (CH_2), 27.7 (CH_2), 33.4 (CH_2), 36.6 (CH_2), 72.5 (CH), 104.9 (CH_2), 151.6 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 112 (53) [M^+], 97 (100), 94 (14), 91 (8), 85 (5), 83 (99), 79 (45), 77 (16), 71 (8), 69 (43), 67 (29), 55 (57), 53 (17).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[133]

Synthese von 2-Methylcyclohexylacetat (**106a**):^[251]



$$M = 154.21 \text{ g/mol}$$

Es werden 1.00 g (8.9 mmol) 2-Methylcyclohexanol (**106**), 0.44 g (3.6 mmol) DMAP, 1.5 mL (1.09 g, 10.8 mmol) Triethylamin und 0.9 mL (1.00 g, 9.8 mmol) Essigsäureanhydrid in 10.0 mL DCM drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen ist (DC-Kontrolle), werden 45.0 mL HCl (1 N) zugegeben und mit Ether (2×45.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50.0 mL NaOH (1 N)

gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 1.19 g (7.7 mmol, 87%) des erwünschten Produkts als braune Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.8$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit KMnO_4].

GC: $t_R = 8.7$ min.

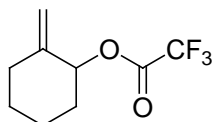
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.03$ (s, 3H, CH_3), 2.28 - 1.21 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 4.75 (s, 1H, CHH), 4.79 (s, 1H, CHH), 5.16 (m, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 21.0$ (CH_3), 23.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.3 (CH_2), 74.0 (CH), 106.9 (CH_2), 146.4 (C_q), 169.9 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 154 (< 1) [M^+], 139 (< 1), 135 (< 1), 121 (< 1), 112 (48), 97 (26), 94 (71), 91 (8), 83 (14), 79 (100), 67 (17), 55 (12).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.
[251]

Synthese von 2-Methylencyclohexyl-2,2,2-trifluoracetat (**106b**):^[252]



$$M = 208.18 \text{ g/mol}$$

Es werden 1.41 g (12.6 mmol) 2-Methylencyclohexanol (106) in 20.0 mL absolutem Diethylether unter Argonatmosphäre in einem zuvor ausgeheizten Schlenk-Kolben vorgelegt. Anschließend gibt man 350 mg Natrium portionsweise zu und lässt 5 h bei Raumtemperatur rühren. Danach werden 1.9 mL (2.9 g, 13.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur und 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Man gibt 30.0 mL Wasser hinzu und trennt die organische Phase ab. Es wird mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung

(Ethylacetat : Pentan 10 : 1 \rightarrow 1 : 1) liefert 840 mg (4.0 mmol, 32%) des gewünschten Produkts als klare Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.8$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit KMnO_4].

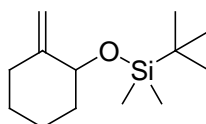
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.48 - 2.45$ (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 4.89 (m, 2H, CH_2), 5.42 (m, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 14.4$ (CH_2), 21.5 (CH_2), 26.0 (CH_2), 32.5 (CH_2), 78.1 (CH), 109.2 (CH_2), 136.1 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 143.2$ Hz), 143.4 (C_q), 158.2 (d, C_q , $^2J_{\text{CF}} = 48.3$ Hz).

$^{19}\text{F-NMR}$: (CDCl_3 , 235.3 MHz): $\delta = -75.7, -76.4$ ($2 \times ^{19}\text{F}$).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[252]

Synthese von tert-Butyldimethyl-(2-methylencyclohexyloxy)silan (**106c**):^[253]



$$M = 226.43 \text{ g/mol}$$

Es werden 1.84 g (27.5 mmol) Imidazol in 20.0 mL trockenem DMF unter Argonatmosphäre bei 0 °C gelöst. Anschließend werden 4.06 g (27.5 mmol) TBDMS-Cl zugegeben. Man lässt 20 Minuten rühren und tropft anschließend 2.80 g (25.0 mmol) 2-Methylencyclohexanol über einen Zeitraum von 5 Minuten bei 0 °C zu. Man lässt 12 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20.0 mL Wasser verdünnt und mit Pentan (3×30.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1) ergibt 1.90 g (8.4 mmol, 34%) des erwünschten Produkts als klare farblose Flüssigkeit.

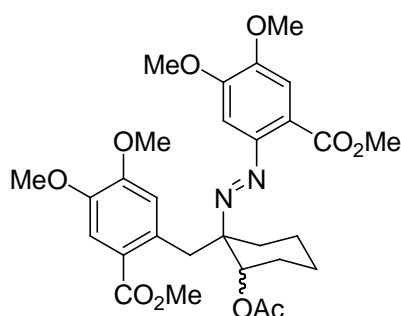
DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit CAM].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 0.06$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 0.92 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.23 - 1.44 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 4.05 (m, 1H, CH), 4.69 (d, 1H, CHH , $^2J = 1.3$ Hz), 4.90 (virt. s, 1H, CHH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = -5.0$ (CH_3), -4.9 (CH_3), 18.3 (C_q), 25.9 ($3 \times \text{CH}_3$), 22.4 (CH_2), 27.9 (CH_2), 33.6 (CH_2), 37.6 (CH_2), 73.3 (CH), 105.3 (CH_2), 151.5 (C_q).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[253]

Synthese von 7-(4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyl)-2-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonylphenylazo)-2-methylencyclohexyl-1-acetat (**112**):



M = 572.24 g/mol

Es werden 0.28 g (0.9 mmol) 4,5-Dimethoxyphenyldiazoniumtetrafluorborat (**105**) und 0.3 ml (0.35 g, 2.3 mmol) 2-Methylencyclohexylacetat (**106a**) in 3.0 mL entgastem DMSO und 0.75 g (2.7 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in 2.0 mL H_2O entsprechend AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 \rightarrow Ethylacetat 100%) ergibt 159 mg (0.3 mmol, 62 %) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

Hauptisomer:

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz): δ = 1.96 (s, 3H, CH₃), 2.10 - 1.19 (m, 8H, 4×CH₂), 3.62 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, CH₃), 5.36 (dd, 1H, CH, ³J = 4.0 Hz, ³J = 9.0 Hz), 6.46 (s, 1H, CH), 6.88 (s, 1H, CH), 7.29 (s, 1H, CH), 7.32 (s, 1H, CH).

ein Signal (CH₂) ist nicht sichtbar

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 21.6 (CH₂), 21.7 (CH₃), 28.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 52.2 (CH₃), 52.6 (CH₃), 56.0 (CH₃), 56.3 (CH₃), 56.5 (CH₃), 56.7 (CH₃), 75.4 (C_q), 76.1 (CH), 100.2 (CH), 111.9 (CH), 113.5 (CH), 115.9 (CH), 122.8 (C_q), 123.6 (C_q), 133.1 (C_q), 145.9 (C_q), 147.1 (C_q), 150.4 (C_q), 151.2 (C_q), 152.1 (C_q), 168.1 (C_q), 168.4 (C_q), 170.9 (C_q).

Zwei Signale (CH₂) sind nicht sichtbar.

Nebenisomer:

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz): δ = 2.10 - 1.19 (m, 8H, 4×CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃), 3.54 (s, 3H, CH₃), 3.67 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 5.44 (dd, 1H, CH, ³J = 2.5 Hz, ³J = 5.8 Hz), 6.36 (s, 1H, CH), 6.79 (s, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, CH), 7.27 (s, 1H, CH).

Ein Signal (CH₂) ist nicht sichtbar.

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 21.4 (CH₂), 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 27.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 51.9 (CH₃), 52.6 (CH₃), 55.9 (CH₃), 56.3 (CH₃), 56.5 (CH₃), 56.7 (CH₃), 75.7 (C_q), 74.6 (CH), 100.0 (CH), 111.7 (CH), 113.4 (CH), 116.2 (CH), 123.6 (C_q), 123.8 (C_q), 132.6 (C_q), 145.1 (C_q), 147.0 (C_q), 150.7 (C_q), 150.9 (C_q), 151.9 (C_q), 168.2 (C_q), 168.3 (C_q), 170.9 (C_q).

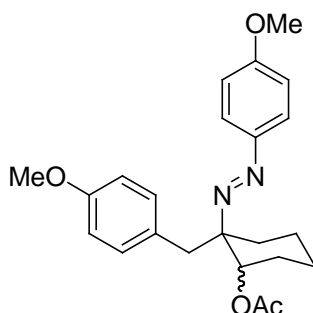
Es liegt ein Diastereomerenmisch im Verhältnis 2 : 1 vor.

MS (EI): m/z (%) = 572 (2) [M⁺], 541 (2), 418 (8), 390 (12), 349 (28), 289 (54), 257.1 (52), 223 (54), 195 (100).

HR-MS (EI): berechnet für C₂₉H₃₆N₂O₁₀ [M⁺] 572.2370, gefunden 572.2378.

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 731 (m), 771 (w), 875 (w), 915 (w), 1002 (m), 1033 (m), 1074 (m), 1152 (s), 1269 (s), 1359 (s), 1394 (m), 1454 (s), 1519 (s), 1601 (s), 1731 (s), 2255 (w), 2850 (m), 2946 (s) cm^{-1} .

Synthese von 2-(4-Methoxybenzyl)-2-[(4-methoxyphenyl)diazenyl]cyclohexylacetat (**113**):



$$M = 396.48 \text{ g/mol}$$

Es werden 200 mg (0.9 mmol) Diazoniumsalz **55** und 416 mg (2.7 mmol) 2-Methylcyclohexylacetat (**106a**) nach AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1) ergibt 111 mg (0.3 mmol, 62%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

Hauptisomer:

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): δ = 1.46 - 1.96 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.94 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.8 \text{ Hz}$), 2.99 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.8 \text{ Hz}$), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, CH_3), 5.17 (dd, 1H, CH, $^3J = 3.85 \text{ Hz}$, $^3J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.76 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.91 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.98 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.70 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 9.0 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ = 21.2 (CH_2), 21.4 (CH_3), 23.3 (CH_2), 27.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 39.6 (CH_2), 55.2 (CH_3), 55.5 (CH_3), 73.1 (C_q), 75.5 (CH), 113.4 ($2 \times \text{CH}$), 113.9 ($2 \times \text{CH}$), 123.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 (C_q), 131.7 ($2 \times \text{CH}$), 146.6 (C_q), 158.1 (C_q), 161.4 (C_q), 170.7 (C_q).

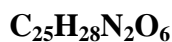
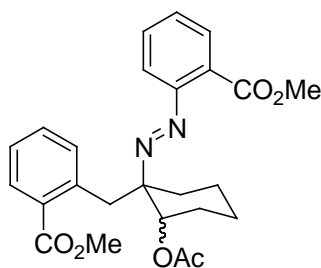
Nebenisomer:

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz): δ = 1.46 - 1.96 (m, 8H, 4×CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.98 (d, 1H, CHH, ²J = 14.0 Hz), 3.17 (d, 1H, CHH, ²J = 13.9 Hz), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, CH₃), 5.39 (dd, 1H, CH, ³J = 2.14 Hz, ³J = 6.0 Hz), 6.68 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.7 Hz), 6.83 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.7 Hz), 6.95 (d, 2H, 2×CH, ³J = 9.0 Hz), 7.63 (d, 2H, 2×CH, ³J = 9.0 Hz).

Es liegt ein Diastereomerenverhältnis von 3 : 1 vor.

MS (ESI): 397 [M⁺+H], 419 [M⁺+Na].

Synthese von Methyl-2-[(2-acetoxy)-1-(2-methoxycarbonyl)phenyl-diazenyl-cyclohexyl-methyl]benzoat (**114**):



M = 452.50 g/mol

Es werden 7.50 g (30.0 mmol) 2-Methoxycarbonylphenyldiazoniumtetrafluoroborat (**56**), 13.90 g (90.0 mmol) 2-Methylcyclohexylacetat (**106a**) und 25.02 g (90.0 mmol) FeSO₄·7 H₂O in 107.0 mL entgastem DMSO und 12.0 mL entgastem H₂O nach AAV 6 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 → 1 : 1) ergibt 3.83 g (8.5 mmol, 57%) der Azoverbindung als oranges Öl.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

Hauptisomer:

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.31 - 1.84 (m, 8H, 4×CH₂), 1.96 (s, 3H, CH₃), 3.37 (d, 1H, CHH, ²J = 13.7 Hz), 3.68 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.91 (d, 1H, CHH, ²J = 13.8 Hz), 5.21 (m, 1H, CH), 7.03 (d, 1H, CH, ³J = 7.7 Hz), 7.16 (dd, 2H, 2×CH, ³J = 7.0 Hz, ³J = 7.0 Hz), 7.27 (virt. t, 1H, CH, ³J = 8.0 Hz), 7.38 (virt. t, 1H, ³J = 8.9 Hz), 7.48 (virt. t, 1H, CH, ³J = 7.5 Hz), 7.68 (d, 1H, CH, ³J = 7.5 Hz), 7.75 (d, 1H, CH, ³J = 7.7 Hz).

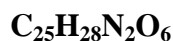
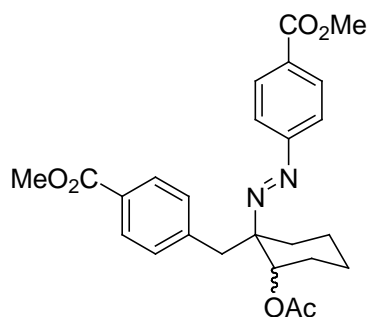
¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 13.9 (CH₂), 20.8 (CH₂), 20.9 (CH₃), 27.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 36.2 (CH₂), 51.5 (CH₃), 51.8 (CH₃), 74.9 (C_q), 75.2 (CH), 117.6 (CH), 126.0 (CH), 128.1 (C_q), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 130.7 (CH), 131.7 (CH), 132.0 (C_q), 132.7 (CH), 137.5 (C_q), 151.2 (C_q), 167.3 (C_q), 168.1 (C_q), 170.2 (C_q).

Es liegt ein Diastereomerenverhältnis von 3 : 2 vor.

MS (ESI): *m/z* (%): 453 [M⁺+H], 475 [M⁺+Na].

IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ = 723 (w), 740 (w), 760 (w), 1035 (w), 1081 (m), 1123 (w), 1236 (s, br), 1294 (m), 1432 (w), 1721 (s), 2945 (w) cm⁻¹.

Synthese von Methyl-[4-(2-acetoxy)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl-diazenyl)cyclohexyl-methyl]benzoat (**115**):



M = 452.50 g/mol

Es werden 224 mg (0.9 mmol) Diazoniumsalz **57** und 416 mg (2.7 mmol) 2-Methylencyclohexylacetat (**106a**) nach AAV 5 zur Reaktion gebracht. Säulen-chromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1) ergibt 120 mg (0.3 mmol, 59%) des gewünschten Produkts als oranges Öl.

DC: $R_f=0.7$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

Hauptisomer:

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 1.36 - 2.40$ (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.03 (s, 3H, CH_3), 3.07 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.5$ Hz), 3.19 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.4$ Hz), 5.21 (m, 1H, CH), 7.05 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.2$ Hz), 7.67 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.4$ Hz), 7.88 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.2$ Hz), 8.15 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.4$ Hz).

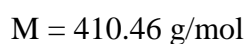
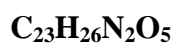
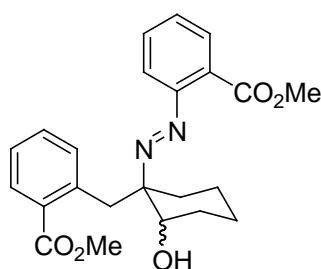
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 21.7$ (CH_3), 24.2 (CH_2), 28.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 40.9 (CH_2), 52.4 (CH_3), 52.7 (CH_3), 57.8 (C_q), 74.9 (CH), 122.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 (C_q), 129.6 ($2 \times \text{CH}$), 129.9 (C_q), 131.0 ($2 \times \text{CH}$), 131.3 ($2 \times \text{CH}$), 132.0 (C_q), 131.4 (C_q), 166.9 (C_q), 167.4 (C_q), 170.8 (C_q).

Nebenisomer:

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 1.36 - 2.40$ (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.02 (s, 3H, CH_3), 3.15 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.5$ Hz), 3.40 (d, 1H, CHH , $^2J = 13.4$ Hz), 5.21 (m, 1H, CH), 7.00 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.2$ Hz), 7.59 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.4$ Hz), 7.81 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.2$ Hz), 8.13 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.4$ Hz).

Es liegt ein Diastereomerenverhältnis von 2 : 1 vor.

Synthese von 7-(2-Methoxycarbonylphenyl)-2-(2-methoxycarbonylphenyl-azo)-2-methylencyclohexyl-1-ol (**116**):



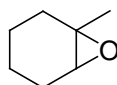
Es werden 1.3 mL (1.52 g, 10.0 mmol) Anthranilsäuremethylester in 2.5 mL H₂SO₄ (10%), 0.83 g (12.0 mmol) NaNO₂ in 0.5 mL Wasser, 2.0 ml (2.65 g, 23.7 mmol) 2-Methylcyclohexanol (**106**) und 12.0 mL TiCl₃ (15%) entsprechend AAV 4 zur Reaktion gebracht. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3×70.0 mL) und säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 3) erhält man 170 mg (0.4 mmol, 9%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit UV].

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 2.10 - 1.19$ (m, 8H, 4×CH₂), 3.40 (s, 3H, CH₃), 3.52 (d, 1H, CHH, ²J = 14.0 Hz), 3.92 (s, 3H, CH₃), 4.08 (m, 1H, CH), 4.17 (d, 1H, CHH, ²J = 14.0 Hz), 6.96 (d, 1H, CH), 7.24 (m, 1H, CH), 7.35 (m, 2H, 2×CH), 7.47 (m, 1H, CH), 7.53 (m, 1H, CH), 7.71 (m, 1H, CH), 7.94 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 21.9$ (CH₂), 24.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 31.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 51.3 (CH₃), 52.5 (CH₃), 72.4 (CH), 78.0 (C_q), 117.4 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (C_q), 129.4 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 130.5 (CH), 132.7 (C_q), 132.8 (CH), 133.1 (CH), 138.4 (C_q), 151.7 (C_q), 166.7 (C_q), 168.7 (C_q).

Synthese von 1-Methyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan (**117**).^[254]



$$M = 112.17 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus 6.2 mL (5.00 g, 52.0 mmol) Methylcyclohexen in 200.0 mL Dichlormethan werden 14.19 g (82.2 mmol) *m*CPBA bei 0 °C zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für weitere 5 h. Es wird mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung gewaschen (2×200.0 mL), getrocknet (Na₂SO₄) und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 4.90 g (43.7 mmol, 85%) eines weißen Feststoffes.

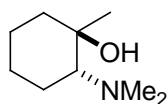
GC: $t_R = 4.2$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.07 - 1.41$ (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.59 - 1.99 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.91 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 19.6$ (CH_2), 20.0 (CH_2), 24.0 (CH_3), 24.7 (CH_2), 29.9 (CH_2), 57.5 (C_q), 59.5 (CH).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[254]

Synthese von *trans*-2-(Dimethylamino)-1-methylcyclohexanol (**118**):^[255]



$$M = 157.25 \text{ g/mol}$$

Es werden 4.94 g (44.0 mmol) 1-Methyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan (**117**) und 6.0 mL (2.41 g, 53.2 mmol) HNMe_2 (40% in H_2O) in einem Druckrohr 23 h bei 80 °C erhitzt. Anschließend werden 50.0 mL gesättigte Na_2CO_3 - und NaCl -Lösung (2:1) zugegeben und mit Ethylacetat (2×50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 5.00 g (31.8 mmol, 73%) des gewünschten Produkts als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 2). [Detektion mit CAM].

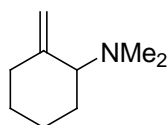
GC: $t_R = 8.2$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.19$ (s, 3H, CH_3), 1.21 - 1.40 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.53 - 1.83 (4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.21 (m, 1H, CH), 3.62 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 21.5 (CH₂), 21.9 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 40.3 (CH₂), 44.0 (2×CH₃), 71.7 (CH), 72.3 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 157 (34) [M⁺], 142 (14), 114 (10), 100 (5), 84 (100), 71 (37), 58 (47).

Synthese von *N,N*-Dimethyl-2-methylcyclohexanamin (119).^[255b]



M = 139.24 g/mol

Es werden 4.5 mL (7.49 g, 63.0 mmol) Thionylchlorid zu 5.00 g (31.8 mmol) Aminoalkohol **118** bei 0 °C zugetropft und 1 h bei 80 °C erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird am Rotationsverdampfer unter Vakuum entfernt und der Rückstand wird in 50.0 mL gesättigter Na₂CO₃-Lösung aufgenommen (Vorsicht, exotherm!). Man extrahiert mit Diethylether (2×50.0 mL), trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel. Destillation ergibt 2.79 g (20.0 mmol, 63%) des gewünschten Produkts als klares Öl.

Siedepunkt: 42 °C (7 mbar).

DC: R_f = 0.6 (Ethylacetat : Pentan 1 : 4). [Detektion mit UV].

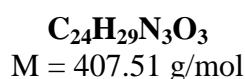
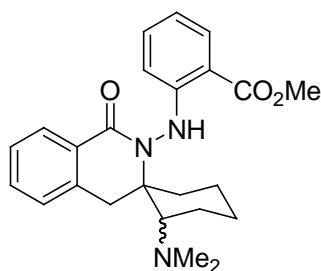
GC: t_R = 6.0 min.

^1H -NMR: (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.26 - 1.99 (m, 8H, 4×CH₂), 2.16 (s, 6H, 2×CH₃), 4.69 (m, 2H, CH₂).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 20.7 (CH₂), 28.2 (CH₂), 30.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 43.1 (2×CH₃), 69.4 (CH), 108.5 (CH₂), 150.7 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 139 (100) [M⁺], 124 (47), 110 (82), 96 (54), 93 (7), 84 (65), 79 (16), 71 (31), 67 (16), 58 (17), 55 (10).

Synthese von Methyl-*{2-(2-dimethylamino)-1'-oxo-1'H-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-2'(4'H)-ylamino}*benzoat (**120**):



Es werden 0.2 ml (0.27 g, 1.8 mmol) Anthranilsäuremethylester in 2.3 mL H_2SO_4 (10%) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 130 mg (1.9 mmol) NaNO_2 in 0.5 mL H_2O bei 0 °C zugetropft und 15 Minuten gerührt. Man gibt 0.50 g (3.6 mmol) *N,N*-Dimethyl-2-methylencyclohexanamin (**119**) und 2.7 mL Titan(III)-chlorid (15%, 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) und lässt, nachdem keine weitere Gasentwicklung mehr beobachtet wird, 5 Minuten bei 0 °C rühren. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und gibt 6.0 mL Eisessig und 640 mg Zink-Staub hinzu. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h auf 65 °C erwärmt. Anschließend wird mit wässriger NaOH -Lösung (3 N) basisch gemacht (pH 10) und mit Ethylacetat (3×50.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 → Ethylacetat 100%) ergibt 119 mg (0.3 mmol, 34%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

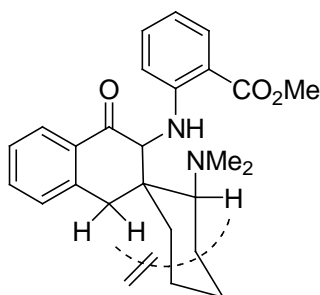
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 1.46 - 2.45$ (m, 8H, 4× CH_2), 1.88 (s, 6H, 2× CH_3), 2.82 (dd, 1H, CH, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 12.6$ Hz), 3.33 (d, 1H, CHH , $^2J = 17.6$ Hz), 3.55 (d, 1H, CHH , $^2J = 17.4$ Hz), 3.94 (s, 3H, CH_3), 6.80 (virt. t, 1H,

CH, $^3J = 7.5$ Hz), 7.16 (d, 1H, CH, $^3J = 8.5$ Hz), 7.19 (d, 1H, CH, $^3J = 7.5$ Hz), 7.24 - 7.40 (m, 3H, 3×CH), 7.99 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.1$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz), 8.03 (d, 1H, CH, $^3J = 7.6$ Hz), 9.20 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 21.6$ (CH₂), 21.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 33.9 (CH₂), 38.5 (CH₂), 42.5 (CH₃), 51.8 (2×CH₃), 65.8 (CH), 67.6 (C_q), 112.3 (C_q), 113.6 (CH), 118.2 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 129.4 (C_q), 131.2 (CH), 131.3 (CH), 134.2 (CH), 135.7 (C_q), 153.1 (C_q), 167.5 (C_q), 168.3 (C_q).

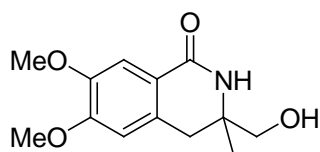
MS (ESI): m/z (%) = 408 [M⁺+H], 430 [M⁺+Na].

Ausgesuchte NOESY-Kopplungen:



Synthese von 3-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-2H-isochinolin-1-on

(121):



C₁₃H₁₇NO₄

M = 251.12 g/mol

Es werden 0.62 g (1.3 mmol) 3-(4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyl)-2-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyl-azo)-2-methylpropan-1-ol (**61**) nach AAV 7 zur Reaktion gebracht. Man erhält 162 mg (0.7 mmol, 51%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

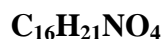
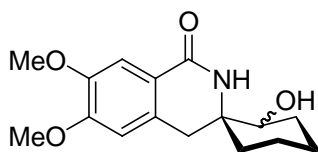
DC: $R_f = 0.1$ (Ethylacetat : Methanol 10 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (MeOH- d_4 , 250 MHz): $\delta = 1.28$ (s, 3H, CH_3), 2.77 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.0$ Hz), 3.05 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.0$ Hz), 3.39 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.0$ Hz), 3.46 (d, 1H, CHH , $^2J = 11.0$ Hz), 3.85 (s, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, CH_3), 6.84 (s, 1H, CH), 7.47 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (MeOH- d_4 , 90.6 MHz): $\delta = 24.06$ (CH_3), 36.45 (CH_2), 56.6 (CH_3), 56.6 (CH_3), 68.48 (CH_2), 111.1 (CH), 111.8 (CH), 132.6 (C_q), 138.1 (C_q), 149.1 (C_q), 154.0 (C_q), 169.5 (C_q).

Ein Signal (C_q) ist nicht sichtbar.

Synthese von 1',4'-Dihydro-6',7'-dimethoxy-2-hydroxy-spiro[cyclohexan-1,3'(2'H)-isochinolin]-1'-on (103):



$$M = 291.34\text{g/mol}$$

Es werden 0.80 g (1.4 mmol) 7-(4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyl)-2-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonylphenyl-azo)-2-methylcyclohexyl-1-acetat (**112**) nach AAV 8 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1 \rightarrow Ethylacetat 100%) ergibt 197 mg (0.7 mmol, 49%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.1$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (MeOH- d_4 , 250 MHz): $\delta = 1.21 - 2.10$ (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.85 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.3$ Hz), 3.24 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.3$ Hz), 3.63 (m, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, CH_3), 6.87 (s, 1H, CH), 7.46 (s, 1H, CH).

Hauptisomer:

$^{13}\text{C-NMR}$: (MeOH- d_4 , 90.6 MHz): $\delta = 20.5 - 30.5$ ($4\times\text{CH}_2$), 36.0 (CH_2), 56.5 (CH_3), 56.6 (CH_3), 58.5 (C_q), 73.1 (CH), 112.0 (CH), 112.2 (CH), 120.9 (C_q), 133.0 (C_q), 149.1 (C_q), 154.2 (C_q), 168.1 (C_q).

Nebenisomer:

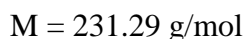
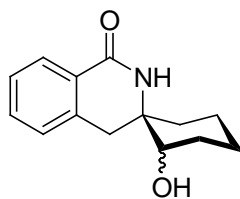
$^{13}\text{C-NMR}$: (MeOH- d_4 , 90.6 MHz): $\delta = 20.5 - 30.5$ ($4\times\text{CH}_2$), 35.3 (CH_2), 56.6 (CH_3), 56.5 (CH_3), 57.3 (C_q), 73.0 (CH), 111.9 (CH), 112.1 (CH), 120.9 (C_q), 132.8 (C_q), 149.0 (C_q), 154.1 (C_q), 168.0 (C_q).

Es liegt ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 2 : 1 vor.

MS (ESI): m/z (%): 292.4 (100), 180.2 (31).

MS (ED): m/z (%): 291 (29) [M^+], 274 (3), 260 (2), 252 (9), 232 (14), 219 (31), 204 (6), 186 (10), 168 (7), 149 (9), 133 (10), 119 (20), 91 (50), 84 (32), 71 (26), 57(64), 43 (100).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ [M^+] 291.1471; gefunden: 291.1465.

Synthese von 2-Hydroxy-2',4'-dihydro-1'H-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-1'-on (**123**):

Es werden 2.58 g (5.7 mmol) Azoverbindung **114** und 25.00 g Zink in 125.0 mL Eisessig und 50.0 mL HCl (10%) nach AAV 8 zur Reaktion gebracht. Nachdem alles Edukt umgesetzt wurde (DC-Kontrolle), wird die Suspension filtriert und das Filtrat mit 150.0 mL MeOH versetzt. Anschließend werden 150.0 mL gesättigte Na_2CO_3 -Lösung zugegeben und mit NaOH (Feststoff) ein pH von 10 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Ethylacetat (3×200.0 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nachdem man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt hat, liefert säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 → Ethylacetat 100%) 659 mg (2.8 mmol, 50%) den Alkohol als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV, KMnO₄].

¹H-NMR: (MeOH-d₄, 500 MHz): $\delta = 1.21 - 1.96$ (m, 8H, 4×CH₂), 2.97 (d, 1H, CHH, ²J = 16.0 Hz), 3.23 (d, 1H, CHH, ²J = 16.0 Hz), 3.63 (m, 1H, CH), 7.29 (d, 1H, CH, ³J = 7.5 Hz), 7.34 (virt. t, 1H, CH, ³J = 7.5 Hz), 7.50 (virt. dt, 1H, CH, ⁴J = 1.4 Hz, ³J = 7.5 Hz), 7.93 (dd, 1H, CH, ⁴J = 1.0 Hz, ³J = 7.7 Hz).

¹³C-NMR: (MeOH-d₄, 90.6 MHz): $\delta = 22.0$ (CH₂), 22.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 33.7 (CH₂), 36.5 (CH₂), 58.5 (C_q), 73.2 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (C_q), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 134.1 (CH), 139.6 (C_q), 167.7 (C_q).

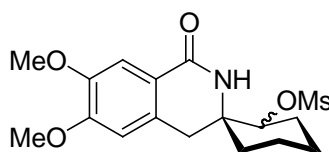
MS (ESI): 232 [M⁺+H⁺].

MS (ED): *m/z* (%): 231 (30) [M⁺], 241 (5), 200 (2), 186 (6), 172 (42), 159 (100), 146 (12), 130 (9), 118 (10), 116 (5), 91 (22), 70 (11), 57 (8), 43 (59).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₄H₁₇NO₂ [M⁺] 231.1259; gefunden: 231.1253.

IR: (ATR): $\tilde{\nu} = 737$ (w), 819 (w), 1042 (w), 1333 (s, br), 1410 (m, br), 1639 (m), 2356 (w), 2942 (w), 3456 (m, br) cm⁻¹.

Synthese von 1',4'-Dihydro-6',7'-dimethoxy-2-mesyl-spiro[cyclohexan-1,3'(2'H)-isochinolin]-1'-on (125):



M = 369.43 g/mol

Zu einer Lösung aus 81 mg (0.3 mmol) 1',4'-Dihydro-6',7'-dimethoxy-2-hydroxy-spiro[cyclohexan-1,3'(2'*H*)-isochinolin]-1'-on (**103**) und 34 mg (0.3 mmol) Triethylamin in 5.0 mL DCM werden 38 mg (0.3 mmol) Mesylchlorid bei 0 °C tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird zunächst eine Stunde bei 0 °C und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Ethylacetat (3×5.0 mL) extrahiert, mit 7.0 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat 100%) ergibt 54 mg (150 µmol, 54%) des Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

Hauptisomer:

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.41 - 2.10$ (m, 8H, 4×CH₂), 2.88 (d, 1H, CH_{HH}, $^2J = 16.0$ Hz), 2.93 (s, 3H, CH₃), 3.16 (d, 1H, CH_{HH}, $^2J = 16.0$ Hz), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, CH₃), 4.62 (dd, 1H, CH, $^3J = 3$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 6.52 (s, 1H, NH), 6.65 (s, 1H, CH), 7.50 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 20.5 - 21.3$ (4×CH₂), 28.2 (CH₂), 38.7 (CH₃), 56.0 (CH₃), 56.1 (CH₃), 60.8 (C_q), 82.2 (CH), 109.9 (CH), 110.5 (CH), 120.0 (C_q), 129.7 (C_q), 148.2 (C_q), 152.7 (C_q), 165.4 (C_q).

Nebenisomer:

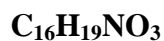
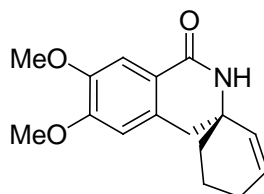
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.41 - 2.10$ (m, 8H, 4×CH₂), 2.81 (s, 3H, CH₃), 2.92 (m, 1H, CH_{HH}), 3.11 (d, 1H, CH_{HH}, $^2J = 16.5$ Hz), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, CH₃), 4.65 (dd, 1H, CH, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 6.34 (s, 1H, NH), 6.64 (s, 1H, CH), 7.53 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 20.5 - 21.3$ (4×CH₂), 27.9 (CH₂), 38.3 (CH₃), 56.0 (CH₃), 56.1 (CH₃), 109.8 (CH), 110.2 (CH), 120.3 (C_q), 129.7 (C_q), 148.1 (C_q), 152.6 (C_q), 165.2 (C_q).

Zwei Signale (CH und C_q) sind nicht sichtbar.

Es liegt ein Diastereomerenmisch im Verhältnis 2 : 1 vor.

Synthese von 1',4'-Dihydro-6',7'-dimethoxy-spiro[cyclohexan-1,3'(2'H)-isochinolin]-2-en-1'-on (**100**):



$$M = 277.33 \text{ g/mol}$$

Es werden 50 mg (140 μmol) 1',4'-Dihydro-6',7'-dimethoxy-2-mesyloxy-spiro[cyclohexan-1,3'(2'H)-isochinolin]-1'-on (**125**) in 3.0 mL (20.0 mmol) DBU und 8 mg (50 μmol) NaI bei 90 °C 14 Stunden gerührt. Anschließend wird mit Ethylacetat (3 \times 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10.0 mL H₂SO₄ (10%) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (EtOAc 100%) ergibt 11 mg (40 μmol , 29%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

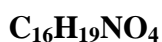
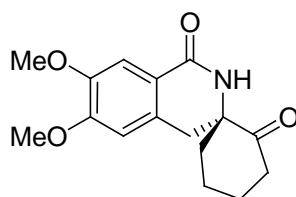
¹H-NMR: (MeOH-d₄, 360 MHz): $\delta = 1.56 - 2.31$ (m, 6H, 3 \times CH₂), 2.87 (d, 1H, CHH, ²J = 15.8 Hz), 3.02 (d, 1H, CHH, ²J = 15.8 Hz), 3.86 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, CH₃), 5.63 (m, 1H, CH, ³J = 10.0 Hz), 5.88 (m, 1H, CH, ³J = 10.0 Hz), 6.85 (s, 1H, CH), 7.47 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR: (MeOH-d₄, 90.6 MHz): $\delta = 19.4$ (CH₂), 25.7 (CH₂), 35.5 (CH₂), 40.6 (CH₂), 54.3 (C_q), 56.3 (CH₃), 56.3 (CH₃), 111.1 (CH), 111.8 (CH), 121.1 (C_q), 130.7 (CH), 130.9 (CH), 132.7 (C_q), 149.2 (C_q), 154.2 (C_q), 167.4 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 277.0 (79) [M^+], 178.0 (100), 150.0 (61), 129.0 (44), 110.0 (26), 96.0 (58), 83.0 (44), 73.0 (68), 57.0 (82), 43.0 (80).

HR-MS (EI): berechnet für $C_{16}H_{19}NO_3$ [M^+] 273.1365; gefunden: 273.1364

Synthese von 1',4'-Dihydro-6',7'-dimethoxy-2-oxo-spiro[cyclohexan-1,3'(2'H)-isochinolin]-1'-on (**102**):



$$M = 289.33 \text{ g/mol}$$

Eine Suspension aus 110 mg (0.4 mmol) 1',4'-Dihydro-6',7'-dimethoxy-2-hydroxy-spiro[cyclohexan-1,3'(2'H)-isochinolin]-1'-on (**103**) und 402 mg (1.0 mmol) *Dess-Martin*-Reagenz in 5.0 mL trockenem Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit Ethylacetat (3×5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat 100%) ergibt 71.0 mg (0.3 mmol, 65%) des erwünschten Produkts als weißes Pulver.

DC: $R_f = 0.4$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

1H -NMR: (DMSO- d_6 , 360 MHz): $\delta = 1.56 - 2.70$ (m, 8H, $4 \times CH_2$), 3.00 (d, 1H, \underline{CHH} , $^2J = 16.2$ Hz), 3.53 (d, 1H, \underline{CHH} , $^2J = 16.2$ Hz), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, CH_3), 6.85 (s, 1H, CH), 7.32 (s, 1H, CH).

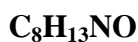
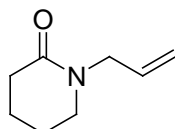
^{13}C -NMR: (DMSO- d_6 , 90.6 MHz): $\delta = 20.5$ (CH_2), 26.9 (CH_2), 35.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 38.5 (CH_2), 55.2 (CH_3), 55.3 (CH_3), 64.4 (C_q), 108.9 (CH), 109.9 (CH), 121.0 (C_q), 128.4 (C_q), 147.3 (C_q), 151.3 (C_q), 165.2 (C_q), 209.2 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 289.1 (70) [M^+], 261.1 (63), 247.9 (21), 232.0 (56), 219.0 (100).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₆H₁₉NO₄ [M⁺] 289.1314; gefunden: 289.1312

IR: (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1082 (m), 1189 (w), 1223 (m), 1270 (s), 1368 (s), 1420 (m), 1457 (s), 1603 (s), 1662 (s), 1721 (m), 2928 (m), 3188 (m) cm⁻¹.

Synthese von 1-Allylpiperidin-2-on (131).^[256]



M = 139.19 g/mol

Es werden 339 mg (3.4 mmol) δ -Valerolactam (**130**), 816 mg (34.0 mmol) NaH, 5.9 mL (8.23 g, 68.0 mmol) Allylbromid und 628 mg (1.7 mmol) Tetrabutylammoniumiodid in 40.0 mL trockenem THF nach AAV 17 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 → Ethylacetat 100%) ergibt 475 mg (3.4 mmol, 100%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: R_f = 0.5 (Ethylacetat 100%). [Detektion mit KMnO₄].

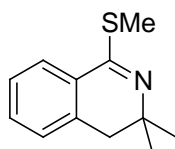
GC: t_R = 10.8 min.

¹H-NMR: (CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.73 (dt, 4H, 2×CH₂, ³J = 3.1 Hz, ³J = 6.3 Hz), 2.36 (t, 2H, CH₂, ³J = 5.6 Hz), 3.19 (t, 2H, CH₂, ³J = 5.6 Hz), 5.09 (m, 2H, CH₂), 5.66 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 20.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 31.7 (CH₂), 47.1 (CH₂), 49.5 (CH₂), 117.5 (CH₂), 132.2 (CH), 170.4 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 139 (22) [M⁺+H], 138 (14), 124 (100), 119 (2), 110 (10), 105 (2), 96 (30), 83 (18), 70 (32), 55 (24).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[256]

Synthese von 3,3-Dimethyl-1-(methylthio)-3,4-dihydroisochinolin (**134**):^[257,134]

$$M = 205.32 \text{ g/mol}$$

Eine Mischung aus 7.7 mL (7.51 g, 50.0 mmol) 2-Methyl-1-phenyl-2-propanol (**132**) und 3.4 mL (3.66 g, 50.0 mmol) Methylthiocyanat (**133**) wird bei 0 °C zu 25.0 mL konzentrierter Schwefelsäure über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Man lässt 45 Minuten bei 0 °C rühren und gibt das Reaktionsgemisch anschließend über ein Eis-Wasser-Gemisch. Es wird mit Toluol extrahiert (2×50.0 mL). Die wässrige Phase wird mit NaOH auf pH 10 gebracht und mit Diethylether (2×80.0 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 9.55 g (46.5 mmol, 94%) des gewünschten Produkts als hellgelbe Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.3$ (Pentan 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 11.4 \text{ min.}$

¹H-NMR: (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.24$ (s, 6H, 2×CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.73 (s, 2H, CH₂), 7.16 (dd, 1H, CH, ⁴J = 0.9 Hz, ³J = 8.0 Hz), 7.24 - 7.31 (ddd, 1H, CH, ³J = 7.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 7.30 - 7.39 (ddd, 1H, CH, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.67 (dd, 1H, CH, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz).

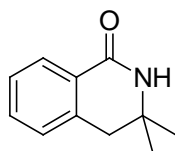
^{13}C -NMR: (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 12.1 (CH₃), 28.3 (2×CH₃), 39.2 (CH₂), 55.7 (C_q), 124.3 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (C_q), 130.5 (CH), 135.7 (C_q), 159.9 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 206 (11) [M⁺+H], 205 (74), 204 (42), 190 (100), 72 (8), 150 (9), 142 (9), 135 (8), 116 (26), 89 (8).

HR -MS (ED): berechnet für C₁₂H₁₅NS [M⁺] 205.0925; gefunden: 205.0921.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[134]

Synthese von 3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (135):^[134, 258]



M = 175.23 g/mol

Zu einer Lösung aus 1.00 g (4.9 mmol) 3,3-Dimethyl-1-(methylthio)-3,4-dihydroisochinolin (134) in 6.0 mL Essigsäure (50%) werden bei 0 °C 390 mg (9.7 mmol) NaOH zugegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h auf 100 °C erhitzt. Danach kühlt man auf 0 °C ab und gibt 10.0 mL Wasser hinzu. Es fällt ein weißer Feststoff aus, welcher mit Diethylether (2×50.0 mL) extrahiert wird. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 755 mg (4.3 mmol, 88%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: 140 °C.

DC: R_f = 0.3 (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

GC: t_R = 14.8 min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.23 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.81 (s, 2H, CH_2), 7.10 (dd, 1H, CH, $^4J = 0.7$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz), 7.21 – 7.28 (ddd, 1H, CH, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz), 7.33 - 7.41 (ddd, 1H, CH, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz), 7.67 (dd, 1H, CH, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 8.17 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 28.1 ($2\times\text{CH}_3$), 40.9 (CH_2), 51.7 (C_q), 126.7 (CH), 126.8 (C_q), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 132.5 (CH), 137.5 (C_q), 166.9 (C_q).

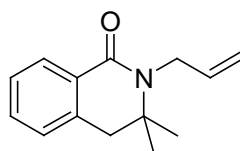
MS (EI): m/z (%): 175 (8) [M^+], 160 (100), 145 (3), 142 (21), 130 (3), 118 (31), 115 (4), 90 (12), 89 (10), 80 (5), 60 (12), 51 (2), 45 (11), 39 (2).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ [M^+] 175.0997; gefunden: 175.0994.

IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ = 726 (s), 744 (s), 790 (s), 813 (m), 1134 (w), 1155 (w), 1176 (m), 1250 (m), 1284 (w), 1365 (m), 1392 (s), 1442 (w), 1460 (m), 1576 (w), 1605 (m), 1660 (vs), 2969 (w), 3170 (w) cm^{-1} .

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[134]

Synthese von 2-Allyl-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (**136**):



$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$

$M = 215.19$ g/mol

Es werden 350 mg (2.0 mmol) Isochinolinon **135**, 480 mg (20.0 mmol) NaH, 3.5 ml (4.84 g, 40.0 mmol) Allylbromid und 369 mg (1.0 mmol) Tetrabutylammoniumiodid in 20.0 mL trockenem THF nach AAV 17 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 \rightarrow Ethylacetat 100%) ergibt 399 mg (1.9 mmol, 93%) des gewünschten Produkts als hellgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 13.0$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.36$ (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.96 (s, 2H, CH_2), 5.17 (dd, 1H, CHH , $J = 1.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz), 5.27 (dd, 1H, CHH , $J = 1.6$ Hz, $J = 17.2$ Hz), 6.06 (m, 1H, CH), 7.16 (dd, 1H, CH, $J = 0.7$ Hz, $J = 7.1$ Hz), 7.35 (ddd, 1H, CH, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 7.44 (ddd, 1H, CH, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (dd, 1H, CH, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz).

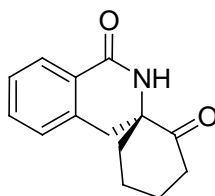
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 26.6$ ($2 \times \text{CH}_3$), 42.7 (CH_2), 43.9 (CH_2), 56.5 (C_q), 115.4 (CH_2), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (C_q), 131.5 (CH), 135.5 (CH), 136.1 (C_q), 164.2 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 215 (38) [M^+], 200 (100), 159 (21), 142 (10), 131 (12), 129 (6), 118 (20), 103 (6), 90 (12), 77 (5), 7 (12), 73 (9), 57 (11), 41 (31).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ [M^+] 215.1310; gefunden: 215.1308.

IR: (ATR): $\tilde{\nu} = 653$ (w), 693 (m), 738 (s), 915 (m), 981 (w), 997 (w), 1127 (w), 1161 (w), 1182 (w), 1224 (w), 1298 (m), 1336 (m), 1390 (s), 1423 (w), 1461 (m), 1580 (w), 1606 (w), 1638 (s), 2972 (w) cm^{-1} .

Synthese von 1'H-Spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-1',2(2'H,4'H)-dion (137):



$M = 229.27$ g/mol

Es werden 0.5 mL (750 mg, 5.9 mmol) Oxalylchlorid in 15.0 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt und unter Argonatmosphäre in einem ausgeheizten Schlenk-Kolben auf -78 °C abgekühlt. Anschließend werden 0.8 mL (11.8 mmol) trockenes DMSO langsam über einen Zeitraum von 7 Minuten zugetropft. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist

lässt man das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren und tropft anschließend 246 mg (1.1 mmol) Alkohol **124**, gelöst in 5.0 mL trockenem Dichlormethan und 1.0 mL trockenem DMSO, zu. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt (DC-Kontrolle). Es werden 10.0 mL Triethylamin zugegeben und weitere 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird mit 30.0 mL Wasser verdünnt und mit Ethylacetat ($2\times 50.0\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat 100%) liefert 161 mg (0.7 mmol, 67%) des Ketons als weißen Feststoff.

Schmelzpunkt: $208\text{ }^{\circ}\text{C}$.

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (MeOH- d_4 , 360 MHz): $\delta = 1.54 - 2.21$ (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$), 3.25 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.2\text{ Hz}$), 3.45 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.2\text{ Hz}$), 7.25 (d, 1H, CH, $^3J = 7.5\text{ Hz}$), 7.29 (virt. t, 1H, CH, $^3J = 7.7\text{ Hz}$), 7.43 (virt. dt, 1H, CH, $^4J = 1.4\text{ Hz}$, $^3J = 7.5\text{ Hz}$), 7.88 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.2\text{ Hz}$, $^3J = 7.8\text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (MeOH- d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 22.3$ (CH_2), 28.6 (CH_2), 36.6 (CH_2), 39.1 (CH_2), 40.0 (CH_2), 66.2 (C_q), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (C_q), 134.0 (CH), 136.6 (C_q), 168.6 (C_q), 210.2 (C_q).

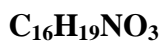
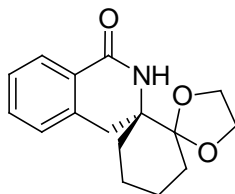
MS (ESI): 230.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

MS (EI): m/z (%): 229 (48) [M^+], 201 (16), 172 (31), 159 (100), 154 (4), 131 (6), 118 (8), 116 (5), 91 (41), 77 (4), 57 (5), 43 (29).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [M^+] 229.1103; gefunden: 229.1106.

IR: (ATR): $\tilde{\nu} = 728$ (w), 756 (m), 792 (m), 812 (w), 930 (w), 959 (w), 1036 (w), 1069 (w), 1105 (w), 1134 (w), 1186 (w), 1256 (w), 1307 (w), 1385 (m), 1460 (m), 1577 (w), 1605 (w), 1661 (v), 1718 (m), 2939 (w), 3182 (w) cm^{-1} .

Synthese von 2-(1,3-Dioxolan)-2',4'-dihydro-1'H-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-1'-on
(138):



$$M = 273.33 \text{ g/mol}$$

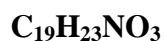
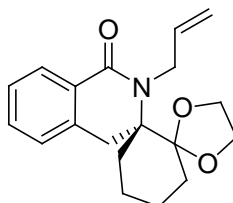
Es werden 441 mg (1.9 mmol) Keton **137** in 20.0 mL Chloroform gelöst und 0.1 mL (131 mg, 2.1 mmol) Ethylenglykol, 401 mg (2.1 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure·H₂O und 300 mg Na₂SO₄ zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 90 °C erhitzt und das Chloroform/H₂O-Azeotrop destillativ entfernt. Der Rückstand wird in 50.0 mL Chloroform aufgenommen, filtriert und zweimal mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum entfernt. Man erhält 463 mg (1.7 mmol, 88%) eines gelben Öls, das ohne zusätzliche Aufreinigung weiterverwendet wird.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

¹H-NMR: (MeOH-d₄, 360 MHz): $\delta = 1.46 - 1.83$ (m, 8H, 4×CH₂), 3.08 (d, 1H, CHH, ²J = 16.4 Hz), 3.37 (d, 1H, CHH, ²J = 16.6 Hz), 3.91 (m, 2H, CH₂), 4.12 (m, 2H, CH₂), 7.28 (m, 2H, 2×CH), 7.47 (virt. dt, ⁴J = 1.4 Hz, ³J = 7.5 Hz), 7.94 (dd, 1H, CH, ⁴J = 1.4 Hz, ³J = 7.5 Hz).

¹³C-NMR: (MeOH-d₄, 90.6 MHz): $\delta = 25.0$ (CH₂), 26.9 (CH₂), 35.0 (CH₂), 36.4 (CH₂), 39.2 (CH₂), 69.2 (CH₂), 69.4 (CH₂), 111.2 (C_q), 130.7 (CH), 131.5 (C_q), 132.1 (CH), 132.2 (CH), 136.9 (CH), 141.9 (C_q), 172.9 (C_q).

Synthese von 2'-Allyl-2-(1,3-dioxolan)-2',4'-dihydro-1'H-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-1'-on (**139**):



$$M = 313.39 \text{ g/mol}$$

Es werden 524 mg (1.9 mmol) des Acetals **138**, 461 mg (19.2 mmol) NaH, 354 mg (1.0 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 3.3 mL (4.65 g, 38.4 mmol) Allylbromid in 20.0 mL trockenem THF nach AAV 17 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 → Ethylacetat 100%) ergibt 159 mg (0.5 mmol, 27%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (MeOH- d_4 , 500 MHz): $\delta = 1.42 - 1.96$ (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.09 (d, 1H, CHH , $^2J = 17.0$ Hz), 3.42 (dd 1H, CHH , $^3J = 6.6$ Hz, $^2J = 14.2$ Hz), 3.61 (dd, 1H, CHH , $^3J = 6.0$ Hz, $^2J = 13.2$ Hz), 3.63 (d, 1H, CHH , $^2J = 17.1$ Hz), 4.28 (dd, 1H, CHH , $^3J = 5.9$ Hz, $^2J = 16.8$ Hz), 4.80 (dd, 1H, CHH , $^3J = 4.1$ Hz, $^2J = 16.9$ Hz), 5.13 (ddd, 2H, CH_2 , $^4J = 1.3$ Hz, $^3J = 11.6$ Hz, $^2J = 13.8$ Hz), 5.95 (m, 1H, CH), 7.19 (d, 1H, CH, $^3J = 7.5$ Hz), 7.28 (m, 1H, CH), 7.41 (ddd, 1H, CH, $^4J = 0.9$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 7.91 (d, 1H, CH, $^3J = 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (MeOH- d_4 , 62.9 MHz): $\delta = 22.3$ (CH_2), 24.2 (CH_2), 33.7 (CH_2), 37.4 (CH_2), 37.6 (CH_2), 46.6 (CH_2), 64.8 (C_q), 65.2 (CH_2), 66.3 (CH_2), 113.8 (C_q), 115.4

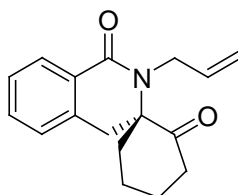
(CH₂), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 130.5 (C_q), 132.8 (CH), 137.3 (CH), 137.9 (C_q), 167.9 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 313 (100) [M⁺], 296 (4), 284 (5), 270 (39), 255 (7), 228 (26), 212 (63), 199 (71), 184 (98), 172 (16), 158 (21), 146 (10), 128 (15), 118 (14), 99 (32), 86 (17), 71 (22), 55 (42), 41 (73).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₉H₂₃NO₃ [M⁺] 313.1678; gefunden: 313.1671.

IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ = 696 (m), 740 (s), 799 (w), 888 (m), 914 (m), 953 (m), 1033 (s), 1087(s), 1140 (m), 1175 (m), 1211 (w), 1241 (w), 1289 (m), 1333 (w), 1386 (m), 1446 (w), 1463 (m), 1585 (w), 1637 (m), 1721 (w), 2878 (w), 2933 (w) cm⁻¹.

Synthese von 2'-Allyl-1'H-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-1',2(2'H,4'H)-dion (**140**):



M = 269.34 g/mol

Es werden 132 mg (0.4 mmol) des Acetals **139** in 4.0 mL Methanol und 3.0 mL konzentrierter HCl (37%) 16 h bei Raumtemperatur gerührt bis das Edukt umgesetzt wurde (DC-Kontrolle). Anschließend wird mit 10.0 mL gesättigter Na₂CO₃-Lösung basisch gemacht (pH 10) und mit Ethylacetat (2×15.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Na₂CO₃ Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt 108 mg (0.4 mmol, 96%) des gewünschten Produkts als weissen Feststoff.

DC: R_f = 0.3 (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (MeOH- d_4 , 500 MHz): δ = 1.66 (m, 1H, CHH), 1.69 (m, 1H, CHH), 1.93 (m, 2H, CH_2), 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.40 (m, 1H, CHH), 2.65 (m, 1H, CHH), 3.25 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.4$ Hz), 3.80 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.5$ Hz), 4.05 (dd, 1H, CHH , $^3J = 5.2$ Hz, $^2J = 16.5$ Hz), 4.46 (dd, 1H, CHH , $^3J = 5.7$ Hz, $^2J = 16.5$ Hz), 5.13 (dd, 1H, CHH , $^3J = 1.4$ Hz, $^2J = 10.4$ Hz), 5.24 (dd, 1H, CHH , $^3J = 1.5$ Hz, $^2J = 17.3$ Hz), 5.93 (m, 1H, CH), 7.23 (d, 1H, CH, $^3J = 7.5$ Hz), 7.33 (m, 1H, CH), 7.43 (ddd, 1H, CH, $^4J = 0.9$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 7.94 (d, 1H, CH, $^3J = 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (MeOH- d_4 , 62.9 MHz): δ = 22.5 (CH_2), 27.8 (CH_2), 38.2 (CH_2), 38.5 (CH_2), 39.6 (CH_2), 46.6 (CH_2), 71.9 (C_q), 116.3 (CH_2), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 130.3 (C_q), 133.3 (CH), 135.0 (C_q), 136.7 (CH), 168.5 (C_q), 209.5 (C_q).

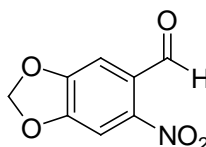
MS (EI): m/z (%): 269 (70) [M^+], 241 (29), 226 (30), 212 (64), 199 (63), 184 (100), 159 (41), 118 (19), 84 (46), 71 (26), 43 (73).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ [M^+] 269.1416; gefunden: 269.1413.

IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ = 694 (m), 720 (m), 741 (s), 799 (w), 918 (m), 975 (s), 1080 (m), 1128 (s), 1185 (w), 1293 (m), 1333 (m), 1385 (s), 1436 (m), 1462 (m), 1583 (m), 1604 (m), 1637 (v), 1719 (s), 2535 (w, br), 2935 (w) cm^{-1} .

7.3.3.2 Lycoricidin

Synthese von 6-Nitropiperonal (153):^[259]



$M = 195.13$ g/mol

Es werden 3.00 g (20.0 mmol) Piperonal (**152**) in 3.0 mL Eisessig bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend werden 20.0 mL konzentrierte Salpetersäure (70%) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben. Man lässt für 45 Minuten bei Raumtemperatur rühren und gibt anschließend die Lösung über Eis. Ein gelber Feststoff fällt aus. Dieser wird abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Man erhält 3.30 g (16.9 mmol, 86%) eines hellgelben Feststoffes.

Schmelzpunkt: 90 °C.

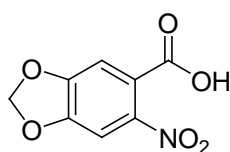
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6.16 (s, 2H, CH_2), 7.28 (s, 1H, CH), 7.47 (s, 1H, CH), 10.24 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ = 103.9 (CH_2), 105.1 (CH), 107.5 (CH), 119.8 (C_q), 128.1 (C_q), 151.5 (C_q), 152.2 (C_q), 186.9 (CH).

MS (EI): m/z (%): 195 (53) [M^+], 165 (100), 148 (48), 120 (78), 107 (84), 79 (49), 62 (74), 53 (47), 39 (20).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[259]

Synthese von 2-Nitro-4,5-methylenedioxybenzoesäure (**154**).^[260]



$$M = 211.13 \text{ g/mol}$$

Es werden 3.27 g (16.8 mmol) 6-Nitropiperonal (**153**) in 63.0 mL eines Wasser-Aceton-Gemisches (3:2) gelöst und 5.30 g (33.5 mmol) KMnO_4 zugegeben (exotherme Reaktion). Die Suspension wird für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Aceton unter Vakuum entfernt, der Rückstand mit heissem Wasser verdünnt und der entstandene Braunstein abfiltriert. Das Filtrat wird auf 0 °C abgekühlt und mit konzentrierter HCl (37%)

sauer gemacht (pH 1). Man erhält 1.90 g (9.0 mmol, 54%) des ausgefallenen Produkts als gelben Feststoff.

Schmelzpunkt: 166 °C.

DC: $R_f=0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

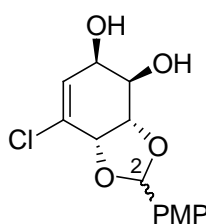
$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.28$ (s, 2H, CH_2), 7.30 (s, 1H, CH), 7.62 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): $\delta = 103.9$ (CH_2), 104.5 (CH), 108.1 (CH), 123.4 (C_q), 143.0 (C_q), 149.4 (C_q), 150.8 (C_q), 165.7 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 211 (100) [M^+], 165 (10), 137 (11), 120 (12), 107 (62), 79 (30), 53 (31), 43 (28).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[260]

Synthese von (3a*S*, 4*R*, 5*R*, 7a*S*)-7-chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3a, 4, 5, 7a-tetrahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,5-diol (156).^[261]



$$M = 298.72 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung aus 2.31 g (15.8 mmol) (*1S*, *2S*)-3-Chlorcyclohexa-3,5-dien-1,2-diol (**155**) und *para*-Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal (3.2 mL, 18.9 mmol) in 30.0 mL trockenem Dichlormethan wird auf -20 °C abgekühlt und mit 0.37 g (1.6 mmol) (*1S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäuremonohydrat versetzt. Nach einer Stunde werden 20.0 mL NaOH (1 M) zugegeben. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2×20.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur entfernt. Der

zurückgebliebene weisse Feststoff wird in einem Lösungsmittelgemisch aus Aceton und Wasser (40.0 mL, 2:1) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 3.63 g (31.6 mmol) *N*-Methylmorpholine-*N*-oxid und Osmiumtetroxid (3.1 mL einer 2.5%igen Lösung in *tert*-Butanol) zugegeben. Das Gemisch wird für 20 h bei 18 °C gerührt und mit 20.0 mL wässriger Natriumbisulfidlösung (20%) versetzt. Nach weiteren vier Stunden Rühren extrahiert man mit Diethylether (2×30.0 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan : Methanol 19 : 1). Man erhält 3.27 g (11.0 mmol, 70%) des weißen kristallinen Feststoffes.

DC: $R_f = 0.3$ (Dichlormethan : Methanol 19:1). [Detektion mit UV].

Hauptisomer:

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.69$ (m, 1H, OH), 2.83 (m, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, CH₃), 4.14 (m, 1H, CH), 4.39 (m, 1H, CH), 4.50 (virt. t, 1H, CH, ³*J* = 6.1 Hz), 4.69 (dd, 1H, CH, ³*J* = 0.8 Hz, ³*J* = 6.2 Hz), 5.91 (s, 1H, CH), 6.00 (d, 1H, CH, ³*J* = 3.8 Hz), 6.89 (d, 2H, 2×CH, ³*J* = 8.8 Hz), 7.33 (d, 2H, 2×CH, ³*J* = 8.7 Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.4 MHz): $\delta = 55.6$ (CH₃), 66.8 (CH), 70.2 (CH), 76.1 (CH), 77.1 (CH), 104.8 (CH), 114.2 (CH), 128.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 132.2 (C_q), 138.8 (C_q), 161.0 (C_q).

Nebenisomer:

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.73$ (m, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, CH₃), 4.25 (m, 1H, CH), 4.58 (virt. t, 1H, CH, ³*J* = 5.5 Hz), 4.84 (dd, 1H, CH, ³*J* = 1.2 Hz, ³*J* = 5.7 Hz), 5.87 (s, 1H, CH), 6.05 (d, 1H, CH, ³*J* = 3.2 Hz), 6.91 (d, 2H, 2×CH, ³*J* = 9.0 Hz), 7.33 (d, 2H, 2×CH, ³*J* = 8.8 Hz).
Ein Signale (CH) ist nicht sichtbar.

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.4 MHz): $\delta = 66.6$ (CH), 68.9 (CH), 76.7 (CH), 103.0 (CH), 114.1 (CH), 129.2 (2×CH), 129.5 (2×CH), 131.1 (C_q), 160.9 (C_q).
Zwei Signale (C_q und CH₃) sind nicht sichtbar.

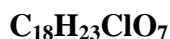
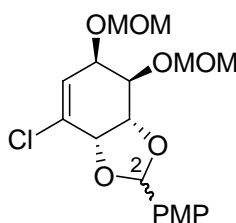
Es liegt ein Isomerenverhältnis von 2 : 1 vor.

MS (EI): m/z (%): 297 (46) [M^+], 179 (23), 135 (100), 108 (85), 91 (18), 77 (33), 39 (20).

HR-MS (EI): berechnet für $C_{14}H_{14}O_5^{37}Cl$ [M^+] 297.0530; gefunden: 297.0532.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[261]

Synthese von (3a*S*, 4*R*, 5*R*, 7a*S*)-7-chlor-4,5-bis(methoxymethoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-3a,4,5,7a-tetrahydroenzo[*d*][1,3]dioxol (**157**):^[261]



$$M = 386.82 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung aus 241 mg (0.8 mmol) Diol **156** wird in 4.0 mL trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 74 mg (1.8 mmol) NaH (60% in Paraffinöl) und 0.3 mL (1.8 mmol) Di-*iso*-propylethylamin zugegeben und die resultierende Lösung für 5 Minuten bei 0 °C gerührt. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und nach weiteren 15 Minuten rühren wird wieder auf 0 °C abgekühlt und 140 µl (1.8 mmol) MOMCl tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch lässt man auf Raumtemperatur erwärmen.

Dieses Verfahren wird nochmals wiederholt und anschließend lässt man bei Raumtemperatur für 12 h rühren. Die Lösung wird mit 10.0 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (2×20.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute (313 mg, 0.8 mmol, 100%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Hexan 2 : 3). [Detektion mit UV].

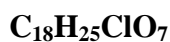
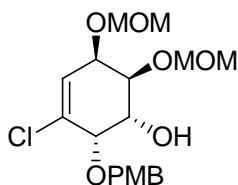
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.38 (s, 3H, CH₃), 3.39 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃), 4.15 (m, 1H, CH), 4.35 (m, 1H, CH), 4.60 (virt. t, 1H, CH, 3J = 6.5 Hz), 4.68 - 4.81 (m, 5H, 2 \times CH₂, CH), 5.19 (s, 1H, CH), 6.10 (d, 1H, CH, 3J = 4.1 Hz), 6.88 (s, 2H, 2 \times CH, 3J = 8.5 Hz), 7.41 (d, 2H, 2 \times CH, 3J = 8.3 Hz).

MS (EI): m/z (%): 386 (8) [M⁺], 253 (7), 223 (84), 202 (18), 181 (29), 135 (80), 97 (33), 83 (100), 71 (45), 49 (90).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₈H₂₃O₇³⁷Cl [M⁺] 388.1103; gefunden: 388.1115.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[261]

Synthese von (1S, 2S, 5R, 6S)-2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-chlor-5,6-bis(methoxymethoxy)cyclohex-3-enol (158).^[261]



$$M = 388.84 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung aus 313 mg (0.8 mmol) des Acetals **157** in 8.0 mL trockenem Toluol wird unter Stickstoffatmosphäre auf -60°C abgekühlt. Anschließend werden 3.1 mL (4.7 mmol) DIBAL-H (1.5 M Lösung in Toluol) zugegeben und die Lösung bei -30°C für 5.5 h gerührt. Nachdem DC-Kontrolle allen Umsatz an Edukt angezeigt hat, werden 20.0 mL einer Kaliumnatriumtartratlösung (gesättigte wässrige Lösung) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht im Wasserbad gerührt. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert (2 \times 15.0 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde ergibt säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Hexan 1 : 1) den Alkohol als farbloses Öl (214 mg, 0.6 mmol, 68%).

DC: R_f = 0.5 (Ethylacetat : Hexan 1 : 1). [Detektion mit UV, KMnO₄].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.84$ (d, 1H, OH, $^3J = 3.1$ Hz), 3.37 (s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.05 (m, 1H, CH), 4.19 (m, 2H, CH_2), 4.38 (m, 1H, CH), 4.60 - 4.91 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2$, $2 \times \text{CH}$), 5.97 (d, 1H, CH, $^3J = 3.7$ Hz), 6.90 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.3$ Hz), 7.32 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.3$ Hz).

Hauptisomer:

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.4 MHz): $\delta = 55.1$ (CH_3), 55.4 (CH_3), 55.7 (CH_3), 68.6 (CH), 71.5 (CH), 73.3 (CH_2), 75.6 (CH), 77.1 (CH), 96.2 (CH_2), 97.3 (CH_2), 113.8 ($2 \times \text{CH}$), 126.7 (C_q), 129.6 (CH), 129.8 ($2 \times \text{CH}$), 133.6 (C_q), 159.5 (C_q).

Nebenisomer:

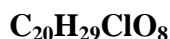
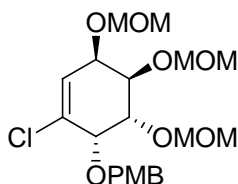
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.4 MHz): $\delta = 55.0$ (CH_3), 55.3 (CH_3), 55.6 (CH_3), 68.1 (CH), 71.3 (CH), 73.1 (CH_2), 74.4 (CH), 76.4 (CH), 96.3 (CH_2), 97.1 (CH_2), 113.8 ($2 \times \text{CH}$), 126.7 (C_q), 129.5 (CH), 129.9 ($2 \times \text{CH}$), 133.6 (C_q), 159.4 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 388 (<1) [M^+], 343 (2), 278 (4), 239 (5), 223 (28), 164 (35), 121 (89), 97 (69), 84 (86), 57 (87), 45 (100).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7^{35}\text{Cl}$ [M^+] 388.1289; gefunden: 388.1278.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[261]

Synthese von 1-[[*(1S,4R,5R,6S)*-2-Chlor-4,5,6-tris(methoxymethoxy)cyclohex-2-enyloxy]methyl]-4-methoxybenzol (**159**):



$$M = 432.89 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus 215 mg (0.6 mmol) des Alkohols **158** in 4.0 mL trockenem THF werden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C NaH (25 mg, 0.6 mmol, 60% in Paraffinöl) und Di-*iso*-propylethylamin (0.1 mL, 0.6 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 5 Minuten bei 0 °C

gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und nachdem man für weitere 15 Minuten rühren lässt, kühlt man wieder auf 0 °C ab und gibt 50 µl (0.6 mmol) MOMCl tropfenweise zu. Das Reaktionsgemisch lässt man auf Raumtemperatur erwärmen.

Dieses Verfahren aus Zugabe von NaH und MOMCl wird nochmals wiederholt und anschließend bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Die Lösung wird mit 10.0 mL Wasser versetzt und mit Diethylether (2×20.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält das gewünschte Produkt in quantitativer Ausbeute (238 mg, 0.6 mmol) als farbloses Öl.

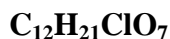
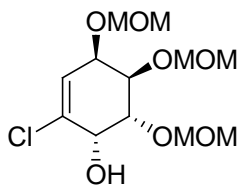
DC: $R_f=0.5$ (Ethylacetat : Hexan 1 : 1). [Detektion mit UV, CAM].

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 3.36$ (s, 3H, CH₃), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.39 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃), 4.15 (m, 2H, CH₂), 4.22 (m, 1H, CH), 4.37 (m, 1H, CH), 4.69 - 4.80 (m, 8H, 3×CH₂, 2×CH), 5.94 (d, 1H, CH, ³J = 4.0 Hz), 6.85 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.4 Hz), 7.32 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.4 Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.4 MHz): $\delta = 55.2$ (CH₃), 55.4 (CH₃), 55.6 (CH₃), 55.8 (CH₃), 71.9 (CH₂), 74.2 (CH), 74.3 (CH), 74.9 (CH), 77.1 (CH), 96.3 (CH₂), 97.2 (2×CH₂), 113.6 (2×CH), 126.3 (C_q), 129.7 (2×CH), 129.9 (C_q), 130.1 (CH), 159.3 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 432 (<1) [M⁺], 417 (1), 387 (18), 234 (23), 221 (34), 208 (83), 121 (96), 45 (100).

HR-MS (EI): berechnet für C₂₀H₂₉O₈³⁵Cl [M⁺] 432.1551; gefunden: 432.1535.

Synthese von (1S,4R,5R,6R)-2-Chlor-4,5,6-tris(methoxymethoxy)cyclohex-2-enol (**160**):

$$M = 312.74 \text{ g/mol}$$

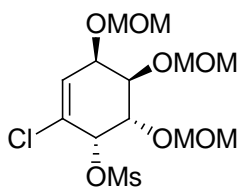
Es werden 238 mg (0.6 mmol) der Verbindung **159** in 6.0 mL CH_2Cl_2 : H_2O 5 : 1 unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu der Lösung werden 163 mg (0.7 mmol) DDQ gegeben und bei 18 °C 16 Stunden gerührt. Danach wird die rote Lösung mit 14.0 mL CH_2Cl_2 verdünnt und mit 5.0 mL Wasser gewaschen. Nachdem die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert wurde (2×10.0 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Hexan 1 : 4) ergibt 132 mg (0.4 mmol, 77%) des Produkts als dunkelbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.2$ (Ethylacetat : Hexan 1 : 1). [Detektion mit UV, CAM].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.39$ (s, 3H, CH_3), 3.40 (s, 3H, CH_3), 3.45 (s, 3H, CH_3), 4.15 (m, 1H, CH), 4.21 (m, 1H, CH), 4.39 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 4.65 - 4.89 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 5.95 (d, 1H, CH, $^3J = 4.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.4 MHz): $\delta = 55.7$ (CH_3), 55.9 (CH_3), 56.0 (CH_3), 71.8 (CH), 74.1 (CH), 74.8 (CH), 74.9 (CH), 96.3 (CH_2), 97.2 (CH_2), 97.3 (CH), 126.8 (C_q), 133.8 (CH).

Synthese von (1S, 4R, 5R, 6S)-2-Chlor-4,5,6-tris(methoxymethoxy)cyclohex-2-enylmethansulfonat (**161a**):

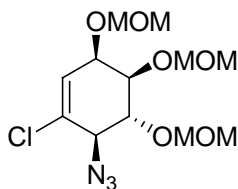


$$M = 390.83 \text{ g/mol}$$

Es werden 132 mg (0.6 mmol) des Alkohols **160** in 5.0 mL trockenem CH_2Cl_2 unter Stickstoffatmosphäre gelöst und das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C abgekühlt. Man gibt 150 μ l (1.1 mmol) Triethylamin, 5 mg (40 μ mol) DMAP und 83 μ L (121 mg, 1.1 mmol) Mesylchlorid bei 0 °C zu und lässt die Lösung bei 18 °C über einen Zeitraum von 18 Stunden rühren. Danach werden 10.0 mL gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung zugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert (2×20.0 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt als oranges Öl, welches ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt der Synthese eingesetzt wurde.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Hexan 1 : 1). [Detektion mit UV].

Synthese von (3R, 4R, 5R, 6R)-6-Azido-1-chlor-3,4,5-tris(methoxymethoxy)cyclohex-1-en
(161):



$$M = 337.76 \text{ g/mol}$$

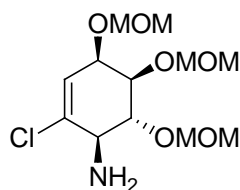
Zu einer Lösung aus 165 mg (0.4 mmol) des Mesylats **161a** in 5.0 mL trockenem DMF wird unter Stickstoffatmosphäre NaN_3 (33 mg, 0.5 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10.0 mL Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert (2×10.0 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5×20.0 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Hexan 2 : 3) liefert 90 mg (0.3 mmol, 63%) des gewünschten Produkts als hellgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Hexan 2 : 3). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.36$ (s, 3H, CH_3), 3.41 (s, 3H, CH_3), 3.45 (s, 3H, CH_3), 3.83 (m, 2H, 2×CH), 4.10 (dd, 1H, CH, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz), 4.28 (m, 1H, CH), 4.62 - 4.91 (m, 6H, 3× CH_2), 6.14 (d, 1H, CH, $^3J = 5.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.4 MHz): $\delta = 55.7$ (CH_3), 55.8 (CH_3), 56.0 (CH_3), 71.7 (CH), 74.0 (CH), 74.7 (CH), 74.8 (CH), 96.2 (CH_2), 97.1 (CH_2), 97.2 (CH_2), 126.8 (C_q), 133.7 (CH).

MS (ED): m/z (%): 337 (<1) [M^+], 283 (8), 255 (12), 239 (10), 221 (43), 208 (92), 148 (58), 115 (32), 75 (14), 57 (19), 45.0 (100).

Synthese von (1R, 4R, 5R, 6R)-2-Chlor-4,5,6-tris(methoxymethoxy)cyclohex-2-enamin (**162**):

$$M = 311.76 \text{ g/mol}$$

Es werden 1.39 g (4.1 mmol) des Azids **161** in 40.0 mL THF : H₂O (4 : 1) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu der Lösung werden 1.97 g (4.9 mmol) PPh₃ (polymergebunden, 2.5 mmol/g) zugegeben und 16 Stunden bei 65 °C gerührt. Die Lösung wird auf 18 °C gekühlt und über Celite[®] gefiltert. Der Filterkuchen wird mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das organische Filtrat wäscht man mit Wasser (30.0 mL) und gesättigter NaCl-Lösung. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan 100% → Dichlormethan : Methanol 20 : 1) ergibt 1.16 g (3.7 mmol, 91%) des Produkts als hellgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.4$ (Dichlormethan : Methanol 50 : 2). [Detektion mit UV].

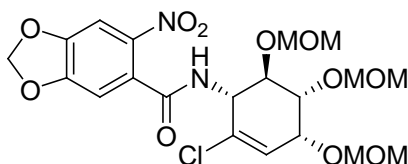
¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1.82$ (bs, 2H, NH₂), 3.29 (m, 1H, CH), 3.36 (s, 3H, CH₃), 3.39 (s, 3H, CH₃), 3.40 (s, 3H, CH₃), 3.95 (m, 2H, 2×CH), 4.35 (m, 1H, CH), 4.62 - 4.90 (m, 6H, 3×CH₂), 5.94 (d, 1H, CH, ³J = 3.9 Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 75.4 MHz): $\delta = 55.0$ (CH₃), 55.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 57.0 (CH), 70.9 (CH), 73.7 (CH), 79.0 (CH), 95.3 (CH₂), 96.1 (CH₂), 97.0 (CH₂), 122.9 (CH), 137.8 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 312 (4) [M⁺+H], 280 (11), 249 (27), 223 (28), 208 (69), 176 (67), 163 (98), 144 (43), 134 (82), 118 (73), 103 (41), 80 (27), 45 (100).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₂H₂₃NO₆³⁵Cl [M⁺] 312.1214; gefunden: 312.1213.

Synthese von *N*-[(1*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-2-Chlor-4,5,6-tris(methoxymethoxy)cyclohex-2-enyl]-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamid (**163**):



$$M = 504.87 \text{ g/mol}$$

Es werden 796 mg (3.8 mmol) 2-Nitro-4,5-methylenedioxybenzoesäure (**154**) in 19.0 mL trockenem CH_2Cl_2 unter Schutzgasatmosphäre suspendiert und 0.4 mL (621 mg, 4.9 mmol) Oxalylchlorid sowie 4.0 μl trockenes DMF bei 0 °C zugegeben. Man lässt 15 Minuten bei 0 °C und weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur rühren bis man eine klare Lösung erhält. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Man gibt 0.7 mL (496 mg, 4.9 mmol) NEt_3 und 1.07 g (3.4 mmol) Amin **162** in 3.0 mL trockenem CH_2Cl_2 zu und lässt das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Danach erhitzt man für weitere 3 h unter Rückfluss. Es wird mit 10.0 mL Dichlormethan und 30.0 mL Wasser verdünnt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit 20.0 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan : Methanol 20 : 1). Man erhält 980 mg (1.94 mmol, 57%) des gewünschten Produkts als hellbraunen Feststoff.

DC: $R_f = 0.7$ (Dichlormethan : Methanol 20 : 3). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.34$ (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 3.92 (m, 1H, CH), 4.03 (m, 1H, CH), 4.03 (m, 1H, CH), 4.43 (m, 1H, CH), 4.59 - 4.75 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 5.96 (m, 1H, CH), 6.10 (s, 2H, CH_2), 6.84 (s, 1H, CH), 7.46 (s, 1H, CH), 7.97 (d, 1H, NH, $^3J = 10.6$ Hz).

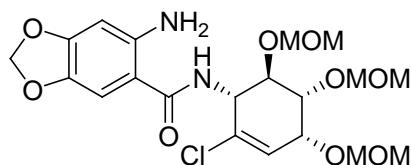
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 75.4 MHz): $\delta = 55.3$ (CH_3), 55.6 (CH_3), 55.7 (CH_3), 71.2 (CH), 72.4 (CH), 73.8 (CH), 75.7 (CH), 95.4 (CH_2), 96.2 (CH_2), 96.5 (CH_2), 103.4

(CH₂), 104.9 (CH), 107.4 (CH), 126.9 (CH), 130.8 (C_q), 140.2 (C_q), 148.5 (C_q), 151.9 (C_q), 158.7 (C_q), 165.5 (C_q).

MS (ED): *m/z* (%): 504 (<1) [³⁵Cl-M⁺], 479 (<1), 386 (3), 279 (4), 249 (12), 238 (59), 194 (80), 148 (100), 120 (81), 107 (53), 72 (50), 55 (73), 45 (91).

HR-MS (EI): berechnet für C₂₀H₂₅N₂O₁₁³⁵Cl [M⁺] 504.1147; gefunden: 504.1171.

Synthese von 6-Amino-N-[(1R, 4R, 5R, 6R)-2-chlor-4,5,6-tris(methoxymethoxy)cyclohex-2-enyl]benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamid (**164**):



$$M = 474.89 \text{ g/mol}$$

Es werden 666 mg (2.3 mmol) der Nitroverbindung **163** in 18.0 mL Eisessig gerührt. Anschließend werden 7.47 g Zink und 10.0 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung basisch gemacht (pH 9) und mit Ethylacetat (3×40.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt wurde liefert säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Hexan 7 : 3) des Produkts 125 mg (0.3 mmol, 12%) eines weißen Feststoffes.

DC: *R_f* = 0.6 (Ethylacetat : Hexan 7 : 3). [Detektion mit UV].

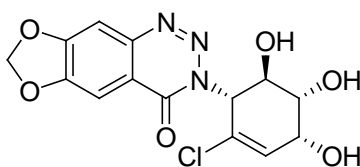
¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.32 (s, 3H, CH₃), 3.34 (s, 3H, CH₃), 3.39 (s, 3H, CH₃), 4.07 (m, 1H, CH), 4.20 (m, 1H, CH), 4.37 (m, 1H, CH), 4.68 - 4.79 (m, 6H, 3×CH₂), 5.84 (s, 2H, CH₂), 5.99 (m, 1H, CH), 6.16 (s, 1H, CH), 6.74 (s, 1H, CH), 7.92 (m, 1H, NH).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 55.6 (CH₃), 55.9 (2×CH₃), 71.5 (CH), 72.7 (CH), 74.7 (CH), 76.2 (CH), 95.6 (CH₂), 96.5 (CH₂), 96.8 (CH₂), 97.9 (CH), 101.1 (CH₂), 105.3 (CH), 106.1 (C_q), 126.4 (CH), 132.5 (C_q), 139.2 (C_q), 146.8 (C_q), 151.3 (C_q), 168.0 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 474 (20) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 206 (8), 191 (4), 176 (30), 164 (70), 136 (11), 106 (6), 80 (5), 45 (100).

HR-MS (EI): berechnet für C₂₀H₂₇N₂O₉³⁵Cl [M^+] 474.1405; gefunden: 474.1406.

Synthese von 3-(2-Chlor-4,5,6-trihydroxy-cyclohex-2-enyl)-3H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d][1,2,3]triazin-4-on (**165**):



$$M = 353.71 \text{ g/mol}$$

Es werden 57 mg (130.0 μmol) des Amins **164** in 0.3 mL Ethanol gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 25.0 μl HBF₄ (49%) und 20.0 μl *iso*-Amylnitrit zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und neutralisiert die Lösung mit K₂CO₃. Es werden 1.2 mL DMSO (entgast), 1.0 μl Wasser und 233 mg (0.8 mmol) FeSO₄·7 H₂O zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 25 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 10.0 mL Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (2×7.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Man reinigt das Rohgemisch säulenchromatographisch (Dichlormethan : Methanol 10 : 1) und erhält 35 mg (100.0 μmol , 83%) eines gelben Öls.

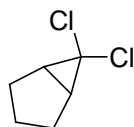
DC: R_f = 0.2 (Dichlormethan : Methanol 1 : 10). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 3.66 (m, 1H, CH), 4.23 (m, 1H, CH), 4.30 (m, 1H, CH), 4.90 (d, 1H, OH, 3J = 5.8 Hz), 5.18 (d, 1H, OH, 3J = 4.2 Hz), 5.35 (d, 1H, OH, 3J = 5.2 Hz), 5.76 (m, 1H, CH), 6.21 (d, 1H, CH, 3J = 4.4 Hz), 6.36 (s, 2H, CH_2), 7.59 (s, 1H, CH), 7.72 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): δ = 61.7 (CH), 65.4 (CH), 70.0 (CH), 70.5 (CH), 101.1 (CH), 103.3 (CH_2), 105.5 (CH), 114.8 (C_q), 129.5 (CH), 131.1 (C_q), 141.1 (C_q), 151.8 (C_q), 153.6 (C_q), 154.7 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 355 (1) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 326 (17), 293 (8), 265 (11), 192 (48), 149 (100), 120 (38), 78 (14), 63 (27), 53 (19).

Synthese von 6,6-Dichlorbicyclo[3.1.0]hexan (**167**):^[262]



$$M = 151.03 \text{ g/mol}$$

Es werden 11.0 mL (8.51 g, 125.0 mmol) Cyclopenten (**166**) in 100.0 mL Chloroform vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 250 mg (1.1 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid zugegeben und 50.0 mL wässrige NaOH-Lösung (50%) über einen Zeitraum von 5 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei 0 °C und für weitere 12 Stunden bei 18 °C gerührt. Danach wird mit 500.0 mL Wasser verdünnt und mit Diethylether (2×250.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält 14.53 g (96.2 mmol, 77%) des Produkts als hellgelbe Flüssigkeit.

Siedepunkt : 168 °C.

DC: R_f = 0.8 (Pentan 100%). [Detektion mit CAM].

GC: $t_R = 7.2$ min.

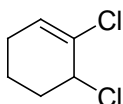
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.60 - 2.20$ (m, $3 \times \text{CH}_2$, $2 \times \text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 25.1$ (CH_2), 27.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 38.1 ($2 \times \text{CH}$), 68.2 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 150 (26) [^{35}Cl] $_2\text{-M}^+$, 122 (19), 115 (90), 109 (100), 79 (49), 67 (30), 41 (28), 39 (22).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[262]

Synthese von 1,6-Dichlorcyclohex-1-en (**168**):^[263]



$M = 151.03$ g/mol

Es werden 5.0 mL (6.65 g, 44.3 mmol) 6,6-Dichlorbicyclo[3.1.0]hexan (**167**) drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man erhält 6.22 g (41.2 mmol, 94%) des gewünschten Produkts als braunes Öl.

DC: $R_f = 0.8$ (Pentan 100%). [Detektion mit KMnO_4].

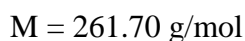
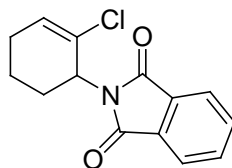
GC: $t_R = 8.9$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.60 - 2.31$ (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 4.51 (m, 1H, CH), 5.99 (dd, 1H, CH, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 16.0$ (CH_2), 26.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 59.1 (CH), 129.8 (CH), 131.2 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 150 (15) [^{35}Cl] $_2\text{-M}^+$, 115 (27), 79 (100), 51 (18).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[263]

Synthese von 2-(2-Chlorcyclohex-2-enyl)phthalimid (**169**):^[264]

Es werden 7.98 g (53.2 mmol) 1,6-Dichlorcyclohex-1-en (**168**) in 30.0 mL DMF gelöst und 10.73 g (58.0 mmol) Kaliumphthalimid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit 50.0 mL Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (2×50.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit jeweils 50.0 mL NaOH (1 N), HCl (10%) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, erhält man 11.77 g (45.0 mmol, 85%) des gewünschten Produkts als braunen Feststoff.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 20). [Detektion mit UV].

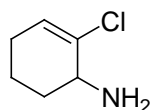
GC: $t_R = 15.4$ min.

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.71$ (m, 1H, CHH), 1.94 (m, 1H, CHH), 2.05 (m, 1H, CHH), 2.15 (m, 1H, CHH), 2.32 (m, 2H, CH₂), 4.92 (m, 1H, CH), 6.11 (m, 1H, CH), 7.70 (dd, 2H, 2×CH, ⁴J = 3.0 Hz, ³J = 5.5 Hz), 7.83 (dd, 2H, 2×CH, ⁴J = 3.0 Hz, ³J = 5.5 Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 21.1$ (CH₂), 25.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 50.5 (CH), 123.3 (2×CH), 128.8 (2×C_q), 129.3 (CH), 131.8 (C_q), 134.0 (2×CH), 167.7 (2×C_q).

MS (EI): m/z (%): 261 (8) [³⁵Cl-M⁺], 148 (100), 130 (39), 114 (12), 79 (27), 77 (19), 39 (8).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₄H₁₂NO₂³⁵Cl [M⁺] 261.0557; gefunden: 261.0552.

Synthese von 2-Chlorcyclohex-2-enamin (170):^[264]

$$M = 131.60 \text{ g/mol}$$

Eine Lösung aus 11.77 g (45.1 mmol) 2-(2-Chlorcyclohex-2-enyl)phthalimid (**169**) in 100.0 mL Ethanol wird mit 2.9 mL (2.94 g, 58.6 mmol) Hydrazinhydrat (64%) versetzt und für 20 Stunden bei 60 °C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und gibt 20.0 mL konz. HCl (36%) hinzu. Man filtert den gebildeten Feststoff ab und wäscht den Filterkuchen mit heissem Wasser. Das Filtrat wird mit NaOH basisch gemacht und mit Ethylacetat (2×75.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt wurde erhält man 5.06 g (38.4 mmol, 86%) eines dunkelbraunen Öls.

DC: $R_f = 0.1$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit KMnO₄].

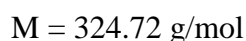
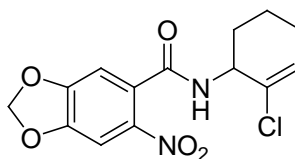
GC: $t_R = 7.9$ min.

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.72$ (bs, 2H, NH₂), 1.90 - 2.10 (m, 6H, 3×CH₂), 3.26 (m, 1H, CH), 5.77 (t, 1H, CH, ³J = 4.1 Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 18.6$ (CH₂), 26.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 51.1 (CH), 125.8 (CH), 136.7 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 130 (7) [³⁵Cl-M⁺], 105 (30), 103 (88), 96 (100), 79 (29), 77 (20), 68 (24), 56 (13).

IR: (ATR): $\tilde{\nu} = 713$ (m), 750 (m), 809 (m), 912 (w), 999 (s), 1028 (vs), 1256 (w), 1334 (m), 1377 (m), 1445 (m), 1537 (m, br), 1649 (m), 2937 (m) cm⁻¹.

Synthese von N-(2-Chlorcyclohex-2-enyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamid (**171**):

Es werden 1.50 g (7.1 mmol) 2-Nitro-4,5-methylenedioxybenzoesäure (**154**) in 30.0 mL trockenem Dichlormethan unter Schutzgasatmosphäre suspendiert und 0.8 mL (1.17 g, 9.2 mmol) Oxalylchlorid sowie 4.0 μL DMF bei 0 °C zugegeben. Man lässt 15 Minuten bei 0 °C und weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur rühren bis man eine klare Lösung erhält. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und eine Mischung aus 1.3 mL (0.93 g, 9.2 mmol) NEt_3 und 0.9 g (6.9 mmol) 2-Chlorcyclohex-2-enamin (**170**) in 3.0 mL trockenem CH_2Cl_2 zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Es werden 30.0 mL Wasser zugegeben und das Produkt mit Diethylether (2 \times 50.0 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 2 \rightarrow 1 : 1) liefert 1.79 g (5.5 mmol, 80%) des gewünschten Produkts als braunen Feststoff.

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

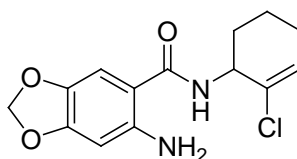
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.51 - 2.20$ (m, 6H, 3 \times CH_2), 4.74 (m, 1H, CH), 5.92 (d, 1H, NH, $^3J = 8.2$ Hz), 6.06 (virt. t, 1H, CH, $^3J = 4.0$ Hz), 6.16 (s, 2H, CH_2), 6.91 (s, 1H, CH), 7.54 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 18.0$ (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 50.2 (CH), 103.5 (CH_2), 105.2 (CH), 107.9 (CH), 129.4 (C_q), 130.3 (CH), 130.5 (C_q), 140.5 (C_q), 148.7 (C_q), 152.2 (C_q), 165.5 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 324 (1) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 289 (100), 194 (41), 178 (25), 165 (18), 148 (19), 130 (40), 97 (31), 79 (23), 55 (12).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5$ [M^+] 289.0825; gefunden: 289.0819.

Synthese von 6-Amino-N-(2-chlorcyclohex-2-enyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamid (**172**):



$$M = 294.73 \text{ g/mol}$$

Es werden 1.70 g (5.2 mmol) der Nitroverbindung **171** mit 6.82 g Zinkstaub in 55.0 mL Eisessig und 13.0 mL HCl (10%) nach AAV 8 zur Reaktion gebracht. Die Suspension wird mit wässriger NaOH-Lösung (3 N) basisch gemacht (pH 10) und mit Ethylacetat (2×50.0 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (2×50.0 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 2) ergibt 762 mg (2.6 mmol, 50%) des gewünschten Produkts als braunen Feststoff.

Schmelzpunkt: 148 °C.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 2). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.25$ (bs, 2H, NH_2), 1.50 - 2.21 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 4.71 (m, 1H, CH), 5.84 (s, 1H, CH), 5.86 (s, 2H, CH_2), 6.19 (s, 1H, CH), 6.82 (s, 1H, CH), 7.60 (m, 1H, NH).

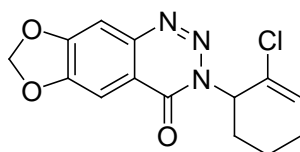
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 18.2$ (CH_2), 26.2 (CH_2), 32.7 (CH_2), 49.5 (CH), 98.2 (CH), 101.1 (CH_2), 105.8 (CH), 107.3 (C_q), 129.7 (CH), 131.4 (C_q), 139.4 (C_q), 146.2 (C_q), 151.2 (C_q), 168.3 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 294 (9) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 208 (58), 164 (100), 149 (12), 136 (25), 79 (18), 57 (18), 43 (21).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3^{35}\text{Cl} [\text{M}^+]$ 294.0771; gefunden: 294.0776.

IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ = 689 (m), 752 (m), 789 (m), 812 (m), 869 (m), 929 (s), 1147 (m), 1235 (vs), 1271 (m), 1296 (w), 1482 (s), 1504 (s), 1528 (s), 1578 (m), 1639 (m), 2928 (w), 3265 (w) cm^{-1} .

Synthese von 3-(2-Chlor-cyclohex-2-enyl)-3H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d][1,2,3]triazin-4-on (173):



$$M = 305.72 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus 175 mg (0.6 mmol) des Amins **172** in 5.0 mL Ethanol werden 0.3 mL HBF_4 (50%, 8 M) bei 0 °C zugegeben. Anschließend werden 0.2 mL (174 mg, 1.5 mmol) *iso*-Amylnitrit zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur stellt man mit einer gesättigten wässrigen Na_2CO_3 -Lösung einen pH von 10 ein. Nach zweimaliger Extraktion mit Ethylacetat (jeweils 20.0 mL), waschen der organischen Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknen mit Na_2SO_4 wird das Produkt mittels säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 2) als rotes Öl (136 mg, 0.4 mmol, 74%) erhalten.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.70 - 1.96 (bm, 2H, CH₂), 2.14 - 2.25 (m, 3H, CH₂, CHH), 2.35 (m, 1H, CHH), 5.82 (m, 1H, CH), 6.19 (s, 2H, CH₂), 6.23 (m, 1H, CH), 7.42 (s, 1H, CH), 7.61 (s, 1H, CH).

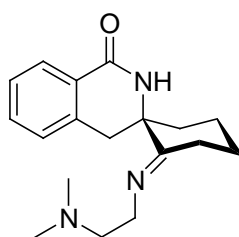
¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 18.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 57.0 (CH), 102.1 (CH), 102.9 (CH₂), 106.1 (CH), 116.3 (C_q), 128.7 (C_q), 130.9 (CH), 142.0 (C_q), 151.6 (C_q), 153.5 (C_q), 155.1 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 306 [M⁺+H].

IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ = 785 (w), 855 (w), 924 (m), 960 (w), 997 (w), 1033 (m), 1065 (m), 1192 (w), 1212 (w), 1285 (m), 1362 (w), 1469 (m), 1505 (m), 1651 (s), 2953 (w), 3278 (m) cm⁻¹.

7.3.3.3 Potentieller CXCR3-Rezeptor-Antagonist

Synthese von 2-(2-(Dimethylamino)ethylimino)-2',4'-dihydro-1'H-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-1'-on (181):



M = 299.41 g/mol

Es werden 50 mg (0.2 mmol) des Ketons **137** in 5.0 mL Chloroform gelöst und 50 μ L (39 mg, 0.4 mmol) *N,N*-Dimethylethylendiamin, 20 mg Na₂SO₄ und 4 mg (20 μ mol) *para*-Toluolsulfonsäure-H₂O zugegeben. Das Chloroform/H₂O-Azeotrop wird destillativ bei 90 °C entfernt. Der Rückstand wird in 10.0 mL Chloroform aufgenommen und mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet

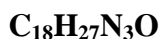
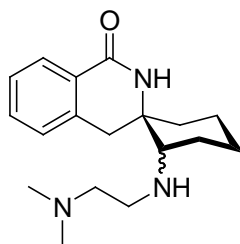
und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 28 mg (43%) eines gelben Öls, das ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wird.

DC: Das Imin zersetzt sich unter dem Einfluss von Kieselgel teilweise, selbst wenn dieses vorher mit NEt_3 behandelt wurde.

$^1\text{H-NMR}$: (MeOH-d_4 , 360 MHz): $\delta = 1.35 - 2.08$ (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.26 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.45 – 2.67 (m, 2H, CH_2), 3.11 (d, 1H, CHH , $^2J = 15.8$ Hz), 3.41 (d, 1H, CHH , $^2J = 16.0$ Hz), 7.28 - 7.39 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.49 (virt. dt, 1H, CH , $^4J = 1.4$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 7.90 (dd, 1H, CH , $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (MeOH-d_4 , 90.6 MHz): $\delta = 22.9$ (CH_2), 26.5 (CH_2), 27.9 (CH_2), 36.5 (CH_2), 39.3 (CH_2), 45.7 (CH_3), 45.8 (CH_3), 49.3 (CH_2), 61.1 (CH_2), 62.0 (C_q), 128.3 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 (CH), 129.9 (C_q), 133.8 (CH), 137.7 (C_q), 167.5 (C_q), 172.8 (C_q).

Synthese von 2-[2-(Dimethylamino)ethylamino]-2',4'-dihydro-1H'-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-1'on (**182**):



$$M = 301.43 \text{ g/mol}$$

Es werden 28 mg (90 μmol) des Imins **181** in 5.0 mL Methanol unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend werden 14 mg (0.4 mmol) NaBH_4 zugegeben und für 18 h über 20 mg Na_2SO_4 gerührt. Anschließend werden 4 μL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h gerührt. Danach gibt man 5.0 mL gesättigte Na_2CO_3 -Lösung hinzu und entfernt das Methanol am Rotationsverdampfer. Es wird mit jeweils 10 ml CHCl_3 zweimal extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt 14.4 mg (48 µmol, 53% über 2 Stufen) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.7$ (Methanol 100%). [Detektion mit UV]. [DC auf Aluminiumoxid-Platte durchgeführt (0.2 mm)].

¹H-NMR: (MeOH-d₄, 260 MHz): $\delta = 1.15 - 1.96$ (m, 8H, 4×CH₂), 2.23 (s, 6H, 2×CH₃), 2.43 (ddd, 2H, CH₂, ³*J* = 6.0 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, ²*J* = 12.4 Hz), 2.55 (m, 1H, CH), 2.60 - 2.88 (m, 2H, CH₂), 3.00 (d, 1H, CH₂, ²*J* = 16.2 Hz), 3.30 (d, 1H, CH₂, ²*J* = 15.6 Hz), 7.29 - 7.36 (m, 2H, 2×CH), 7.49 (virt. dt, ⁴*J* = 1.4 Hz, ³*J* = 7.5 Hz, ³*J* = 7.5 Hz), 7.93 (dd, 1H, CH, ⁴*J* = 1.3 Hz, ³*J* = 7.7 Hz).

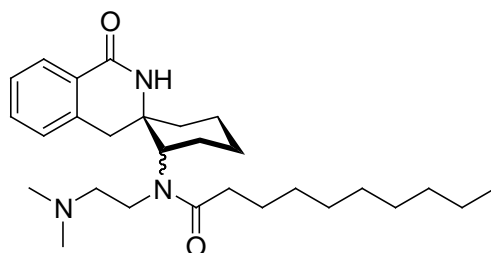
¹³C-NMR: (MeOH-d₄, 62.9 MHz): $\delta = 23.2$ (CH₂), 25.2 (CH₂), 28.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 37.0 (CH₂), 45.6 (2×CH₃), 46.4 (CH₂), 59.8 (C_q), 59.9 (CH₂), 64.4 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (C_q), 129.7 (CH), 133.8 (CH), 139.1 (C_q), 168.2 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 302.4 (M⁺+H).

MS (EI): m/z (%): 302 (12) [M⁺+H], 244 (22), 215 (11), 184 (2), 159 (3), 146 (6), 110 (20), 107 (52), 73 (89), 58 (100), 43 (46).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₈H₂₈N₃O [M⁺+H] 302.2232; gefunden: 302.2230.

Synthese von *N*-{2-[(Dimethylamino)ethyl]-*N*-1'-oxo-2',4-dihydro-1'*H*-spiro[cyclohexan-1,3'-isochinolin]-2-yl}decanamid (**184**):



$$M = 455.66 \text{ g/mol}$$

Es werden 194 mg (0.6 mmol) des Amins **182** in 15.0 mL Dichlorethan unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend werden 90.0 mL (64 µg, 0.6 mmol) NEt₃ zugegeben. Danach werden 133.0 µL (122 mg, 0.6 mmol) Decanoylchlorid in 0.5 mL Dichlorethan bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 °C erwärmt und für 12 h gerührt. Das Dichlorethan wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 20.0 mL CHCl₃ aufgenommen. Es wird mit 20 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan : Methanol 7 : 1) liefert 194 mg (0.4 mmol, 71%) des gewünschten Produkts als dunkelbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.2$ (Chloroform : Methanol 10 : 1).

¹H-NMR: (MeOH-d₄, 360 MHz): $\delta = 0.80$ (s, 3H, CH₃), 1.15 - 1.89 (m, 24H, 12×CH₂), 2.22 (s, 6H, 2×CH₃), 2.43 (m, 2H, CH₂), 2.55 (m, 1H, CH), 2.56 (m, 2H, CH₂), 2.95 (d, 1H, CHH, ²J = 17.2 Hz), 3.45 (d, 1H, CHH, ²J = 13.9 Hz), 7.20 - 7.28 (m, 2H, 2×CH), 7.40 (virt. t, 1H, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz), 7.80 (dd, 1H, CH, ⁴J = 1.1 Hz, ³J = 8.0 Hz).

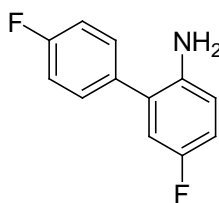
¹³C-NMR: (MeOH-d₄, 90.6 MHz): $\delta = 14.6$ (CH₃), 23.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.7 (2×CH₂), 30.8 (CH₂), 33.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.4 (CH₂), 34.8 (CH₂), 41.2 (CH₂), 43.4 (CH₂), 44.2 (CH₃), 45.4 (CH₃), 56.6 (CH₂),

59.8 (C_q), 65.7 (CH), 68.1 (CH₂), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 125.4 (CH),
128.8 (C_q), 133.5 (CH), 138.7 (C_q), 175.7 (C_q), 176.1 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 456.2 (M⁺+H).

7.3.4 Radikalische Biarylsynthese

Synthese von 4'-Fluor-5-Fluorbiphenyl-2-amin (208):



M = 205.20 g/mol

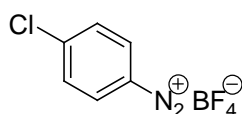
Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 20 → Ethylacetat : Pentan 1 : 1) ergibt 62 mg (0.3 mmol, 18%) als dunkelbraunes Öl.

Durch *in situ*-Erzeugung des Diazoniumsalzes:

Es werden 1.0 mL (10.4 mmol) 4-Fluoranilin in 6.0 mL Acetonitril und 7.3 mL H₂SO₄ (10%) bei 0 °C vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung aus 394 mg (5.7 mmol) NaNO₂ in 6.0 mL H₂O über einen Zeitraum von 6 Minuten bei 0 °C zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch für 10 Minuten bei 0 °C gerührt wurde, gibt man 13.3 mL Titan(III)-chlorid (13.3 mmol, 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) über 10 Minuten zugetropft. Man lässt für weitere 20 Minuten bei 0 °C rühren. Anschließend verdünnt man mit 20 ml Wasser und stellt mit Na₂CO₃ (Feststoff) einen pH von 10 ein. Es wird mit Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 20 → 1 : 1) ergibt 164 mg (0.8 mmol, 14%) als dunkelbraunes Öl.

- DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 10). [Detektion mit UV].
- GC: $t_R = 12.3$ min.
- $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.19$ (bs, 2H, NH_2), 6.70 (dd, 1H, CH, $^3J_{\text{HF}} = 5.0$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz), 6.81 - 6.92 (m, 2H, 2 \times CH), 7.44 (dd, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz), 7.41 (dd, 2H, 2 \times CH, $^4J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz).
- $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 115.0$ (d, CH, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz), 115.8 (d, 2 \times CH, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 116.5 (d, CH, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz), 116.6 (dd, CH, $^6J_{\text{CF}} = 0.6$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$ Hz), 127.5 (d, C_q , $^3J_{\text{CF}} = 7.2$ Hz), 130.6 (d, 2 \times CH, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz), 134.4 (dd, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 139.6 (dd, C_q , $^5J_{\text{CF}} = 0.48$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 2.27$ Hz), 156.2 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 235.8$ Hz), 162.2 (d, CH, $^1J_{\text{CF}} = 247.0$ Hz).
- $^{19}\text{F-NMR}$: (CDCl_3 , 235.3 MHz): $\delta = -114.9, -127.4$.
- MS (ED): m/z (%): 205 (100) [M^+], 204 (58), 202 (8), 185 (11), 175 (3), 157 (6), 101 (3), 92 (5).

Synthese von 4-Chlor-phenyldiazoniumtetrafluorborat (209).^[265]



$$M = 226.37 \text{ g/mol}$$

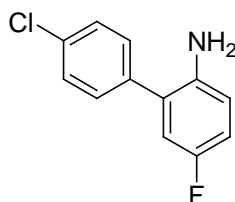
Es werden 1.27 g (10.0 mmol) 4-Chloranilin entsprechend AAV 1 umgesetzt. Man erhält 1.72 g (7.6 mmol, 76%) des Diazoniumsalzes als weißen Feststoff.

- $^1\text{H-NMR}$: (CD_3CN , 600 MHz): $\delta = 7.94$ (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 9.2$ Hz), 8.46 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 9.2$ Hz).

^{13}C -NMR: (CD_3CN , 150.9 MHz): $\delta = 118.4$ (C_q), 133.3 ($2\times\text{CH}$), 134.8 ($2\times\text{CH}$), 150.0 (C_q).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[265]

Synthese von 4'-Chlor-5-fluorbiphenyl-2-amin (**210**):



$M = 221.66 \text{ g/mol}$

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat entsprechend AAV 13 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 \rightarrow 1 : 2) ergibt 75 mg (0.3 mmol, 17%) entsprechend AAV 11 und 98 mg (0.4 mmol, 22%) entsprechend AAV 13 als dunkelbraunes Öl.

Photochemische Synthese :

Es werden 0.50 g (2.2 mmol) 1-(*Tert*-butylthio)-2-(4-chlorphenyl)diazen (**212**) und 2.1 mL (2.46 g, 22.2 mmol) 4-Fluoranilin in 8.0 mL entgastem DMSO gelöst. Das Reaktionsgemisch wird für 9 h bei 366 nm belichtet. Anschließend wird mit Wasser (30.0 mL) verdünnt und mit Ethylacetat ($2\times 50.0 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 20 \rightarrow 1 : 3) liefert 68 mg (0.3 mmol, 14%) des gewünschten Produkts.

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 4). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 13.4 \text{ min.}$

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.58$ (s, 2H, NH_2), 6.69 (dd, 1H, CH, $^4J_{\text{HF}} = 4.8$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz), 6.83 (dd, 1H, CH, $^4J = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 9.2$ Hz), 6.88 (ddd, 1H, CH, $^4J = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.2$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz), 7.38 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.7$ Hz), 7.43 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.7$ Hz).

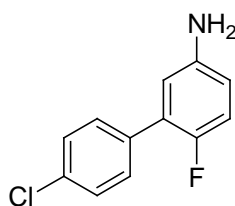
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 115.2$ (d, CH, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz), 116.5 (d, CH, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ Hz), 116.6 (d, CH, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz), 127.2 (d, C_q , $^3J_{\text{CF}} = 7.1$ Hz), 129.1 (2 \times CH), 130.3 (2 \times CH), 133.6 (C_q), 136.9 (d, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 139.5 (d, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 2.1$ Hz), 156.3 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 236.7$ Hz).

$^{19}\text{F-NMR}$: (CDCl_3 , 235.3 MHz): $\delta = -116.5$.

MS (EI): m/z (%): 224 (6), 223 (29) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 222 (18), 221 (100) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 220 (10), 187 (8), 186 (45), 185 (60), 184 (13), 159 (5), 157 (7), 126 (6), 110 (10), 93 (37).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}$ [M^+] 221.0408; gefunden: 221.0403.

4'-Chlor-6-fluorbiphenyl-3-amin (210a):



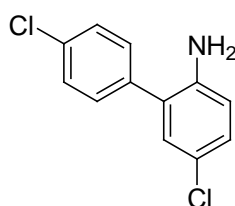
$M = 221.66$ g/mol

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat entsprechend AAV 13 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 \rightarrow 1 : 1) ergibt 5 mg (20 μmol , 1%) entsprechend AAV 11 und 10 mg (40 μmol , 2%) entsprechend AAV 13 als dunkelbraunes Öl.

GC: $t_R = 14.2$ min.

MS (ED): m/z (%): 224 (5), 223 (34) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 222 (15), 221 (100) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 193 (3), 185 (22), 166 (3), 157 (6), 139 (4), 133 (3), 110 (3), 92 (4).

Synthese von 4',5-Dichlorbiphenyl-2-amin (211):



$$M = 238.11 \text{ g/mol}$$

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat entsprechend AAV 13 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 \rightarrow 1 : 1) ergibt 86 mg (0.4 mmol, 18%) entsprechend AAV 11 und 71 mg (0.3 mmol, 15%) entsprechend AAV 13 als dunkelbraunes Öl.

Durch Reduktion von 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4',5-dichlobiphenyl-2-yl) (220):

Es werden 0.1 g (2.8 mmol) **220** nach AAV 8 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 \rightarrow 1 : 1) ergibt 120 mg (0.5 mmol, 18%) des gewünschten Produkts.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 4). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 15.4$ min.

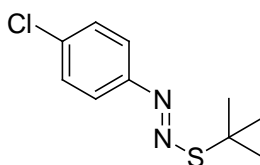
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.80$ (bs, 2H, NH_2), 6.69 (d, 1H, CH, $^3J = 8.5$ Hz), 7.07 (d, 1H, CH, $^4J = 2.5$ Hz), 7.11 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz), 7.36 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.7$ Hz), 7.43 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.7$ Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 116.8$ (CH), 123.3 (C_q), 127.6 (C_q), 128.5 (CH), 129.2 (2 \times CH), 129.8 (CH), 130.3 (2 \times CH), 133.7 (C_q), 136.7 (C_q), 142.0 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 241 (10) [$^{37}\text{Cl}_2\text{-M}^+$], 240 (10), 239 (68) [$^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl-M}^+$], 238 (18), 237 [$^{35}\text{Cl}_2\text{-M}^+$], 204 (7), 203 (10), 202 (25), 201 (30), 168 (7), 167 (50), 166 (18), 161 (7), 139 (12), 102 (9), 100 (19), 83 (27).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_2\text{N}$ [M^+] 237.0112; gefunden: 237.0107.

Synthese von 1-(Tert-butylthio)-2-(4-chlorphenyl)diazen (212).^[266]



$$M = 228.74 \text{ g/mol}$$

Es werden 20.0 mmol 4-Chloranilin entsprechend AAV 3 umgesetzt. Die Diazoniumsalzlösung wird mit NaOAc auf pH 5 gebracht. Es werden 10.0 mL Ethanol zugegeben und 2.4 mL (2.00 g, 22.2 mmol) 2-Methylpropan-2-thiol bei 0 °C über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird mit Diethylether (2 \times 80.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1) über eine kurze Säule liefert das lichtempfindliche Produkt als gelbes Öl (3.66 g, 16.0 mmol, 80%).

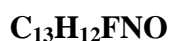
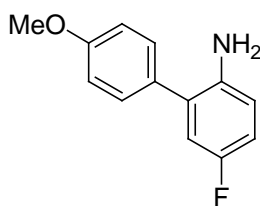
DC: $R_f = 0.8$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 20). [Detektion mit UV].

^1H -NMR: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.60$ (s, 9H, 3 \times CH₃), 7.06 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.6$ Hz), 7.43 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.8$ Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 62.9 MHz): δ = 30.0 (3×CH₃), 49.4 (C_q), 119.8 (2×CH), 122.4 (C_q), 129.4 (2×CH), 133.6 (C_q).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[266]

Synthese von 4'-Methoxy-5-fluorbiphenyl-2-amin (214):



M = 217.24 g/mol

Zu einer Lösung aus 175 mg (1.0 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid und 0.5 mL (555 mg, 5.0 mmol) 4-Fluoranilin in 10.0 mL Wasser und 2.0 mL HCl (10%) wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus 2.19 g (4.0 mmol) Cerammoniumnitrat in 5.0 mL Wasser zugetropft. Man lässt das Reaktionsgemisch 15 Minuten rühren. Anschließend wird mit 30.0 mL Wasser verdünnt, mit Na₂SO₃ ein pH von 7 eingestellt und mit Diethylether (2×50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 3) ergibt 39 mg (0.2 mmol, 18%) 4'-Methoxy-5-fluorbiphenyl-2-amin und 30 mg (0.1 mmol, 14%) 4'-Methoxy-2-fluorbiphenyl-5-amin jeweils als dunkelbraunes Öl.

DC: R_f = 0.5 (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit UV].

GC: t_R = 13.3 min.

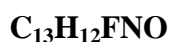
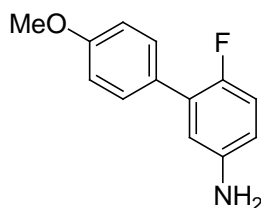
^1H -NMR: (CDCl₃, 360 MHz): δ = 3.85 (s, 3H, CH₃), 6.69 (dd, 1H, CH, $^4J_{\text{HF}}$ = 5.0 Hz, 3J = 9.3 Hz), 6.83 (dd, 1H, CH, 4J = 2.1 Hz, $^3J_{\text{HF}}$ = 4.6 Hz), 6.86 (dd, 1H,

CH, $^4J = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 4.6$ Hz), 6.99 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.8$ Hz), 7.35 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.8$ Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 55.3$ (CH₃), 114.3 (2×CH), 114.5 (d, CH, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz), 115.3 (d, CH, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz), 116.6 (d, CH, $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz), 128.5 (d, C_q, $^3J_{\text{CF}} = 7.1$ Hz), 130.0 (2×CH), 130.8 (d, C_q, $^4J_{\text{CF}} = 1.6$ Hz), 139.6 (d, C_q, $^4J_{\text{CF}} = 2.1$ Hz), 156.3 (d, C_q, $^1J_{\text{CF}} = 236.2$ Hz), 159.0 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 217 (100) [M⁺], 216 (18), 202 (26), 186 (8), 172 (7), 147 (11), 127 (4), 92 (4), 44 (3), 40 (22).

4'-Methoxy-2-fluorbiphenyl-5-amin (215):



M = 217.24 g/mol

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 14.1$ min.

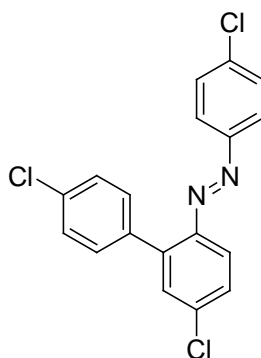
^1H -NMR: (CDCl₃, 360 MHz): $\delta = 3.85$ (s, 3H, CH₃), 6.71 (dd, 1H, CH, $^4J = 3.0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 6.5$ Hz), 6.88 (ddd, 1H, CH, $^4J = 3.0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 3.9$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz), 6.93 (dd, 1H, CH, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 9.5$ Hz), 6.96 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.9$ Hz), 7.46 (dd, 2H, 2×CH, $^5J = 1.6$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 55.3$ (CH₃), 113.8 (2×CH), 114.7 (d, CH, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz), 116.4 (d, CH, $^2J_{\text{CF}} = 15.6$ Hz), 116.6 (d, CH, $^3J_{\text{CF}} = 5.8$ Hz), 128.5 (d,

C_q , ${}^4J_{CF} = 1.5$ Hz), 129.0 (d, C_q , ${}^2J_{CF} = 14.75$ Hz), 130.0 (2×CH), 142.5 (d, C_q , ${}^3J_{CF} = 2.4$ Hz), 153.4 (d, C_q , ${}^1J_{CF} = 237.8$ Hz), 159.2 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 217 (100) [M^+], 202 (41), 175 (4), 174 (25), 146 (8), 109 (5), 93 (6), 63 (3), 44 (7).

Synthese von 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4',5-dichlorbiphenyl-2-yl) (220):^[222]



M = 361.65 g/mol

Es werden 1.27 g (10.0 mmol) 4-Chloranilin in 18.0 mL H_2SO_4 (10%) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend gibt man 0.72 g (10.5 mmol) $NaNO_2$ in 6.0 mL Wasser zu und lässt die Lösung für 10 Minuten bei 0 °C rühren. Danach gibt man 10.0 mL CH_3CN und 10.0 mL Titan(III)-chlorid (10.0 mmol, 1 Äquiv., 15%, ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) zu und lässt für 20 Minuten bei 0 °C rühren. Es werden 10.0 mL Wasser hinzugegeben und man extrahiert mit Dichlormethan (2×15.0 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 20) ergibt 0.72 g (2.0 mmol, 44%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 10). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 19.8$ min.

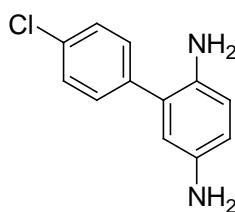
1H -NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz): $\delta = 7.40$ (d, 2H, 2×CH, ${}^3J = 8.4$ Hz), 7.45 (dd, 1H, CH, ${}^4J = 2.27$ Hz, ${}^3J = 8.66$ Hz), 7.47 (d, 2H, 2×CH, ${}^3J = 8.54$ Hz), 7.52 (d, 2H,

$2\times\text{CH}$, $^3J = 8.68$ Hz), 7.57 (d, 1H, CH, $^3J = 8.65$ Hz), 7.72 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.66$ Hz), 7.77 (d, 1H, CH, $^3J = 8.66$ Hz).

MS (ED): m/z (%): 365 (3) [$^{37}\text{Cl}_3\text{-M}^+$], 364 (9), 363 (19) [$^{37}\text{Cl}_2\text{-}^{35}\text{Cl-M}^+$], 362 (38), 361 (45) [$^{37}\text{Cl-}^{35}\text{Cl}_2\text{-M}^+$], 360 (40), 359 (40) [$^{35}\text{Cl}_3\text{-M}^+$], 325 (20), 277 (3), 262 (3), 249 (6), 221 (34), 186 (100), 151 (29), 139 (23), 111 (68), 75 (19).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[222]

Synthese von 4'-Chlorbiphenylen-2,5-diamin (225).^[237]



M = 218.68 g/mol

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 453 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat entsprechend AAV 13 und AAV 15 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 → Ethylacetat 100%) ergibt 306 mg (1.4 mmol, 70%) entsprechend AAV 11, 245 mg (1.1 mmol, 56%) entsprechend AAV 13 und 96 mg (0.4 mmol, 22%) entsprechend AAV 15 als dunkelbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 15.8$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.42$ (s, 4H, $2\times\text{NH}_2$), 6.52 (d, 1H, CH, $^4J = 2.5$ Hz), 6.60 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.5$ Hz, $^3J = 8.5$), 6.64 (d, 1H, CH, $^3J = 8.5$ Hz), 7.37 - 7.41 (m, 4H, $4\times\text{CH}$).

^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 116.2$ (CH), 117.1 (CH), 117.2 (CH), 127.2 (C_q), 128.5 (2 \times CH), 130.1 (2 \times CH), 132.5 (C_q), 135.4 (C_q), 137.9 (C_q), 138.5 (C_q).

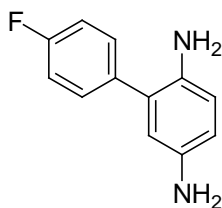
MS (ED): m/z (%): 220 (34) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 219 (16), 218 (100) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 183 (14), 182 (25), 181 (8), 167 (7), 166 (8), 92 (12), 91 (22), 86 (10), 84 (13).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2$ [M^+] 218.0611; gefunden: 218.0606.

IR: (ATR): $\tilde{\nu} = 3336$ (w), 3195 (w), 1606 (w), 1505 (m), 1484 (s), 1394 (w), 1290 (m), 1262 (w), 1150 (w), 1088 (s), 1012 (m), 826 (s) cm^{-1} .

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[237]

Synthese von 4'-Fluorbiphenyl-2,5-diamin (**226**):



$$M = 202.23 \text{ g/mol}$$

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 420 mg (2.0 mmol) 4-Fluorphenyldiazoniumtetrafluoroborat entsprechend AAV 13 und AAV 15 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 \rightarrow Ethylacetat 100%) ergibt 283 mg (1.4 mmol, 70%) entsprechend AAV 11, 242 mg (1.2 mmol, 60%) entsprechend AAV 13 und 73 mg (0.4 mmol, 18%) entsprechend AAV 15 als dunkelbraunes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 13.9$ min.

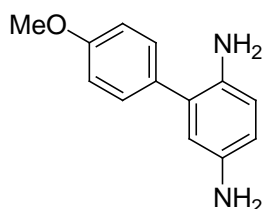
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.36$ (s, 4H, $2\times\text{NH}_2$), 6.52 (d, 1H, CH, $^4J = 2.9$ Hz), 6.58 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.9$ Hz, $^5J = 8.3$ Hz), 6.64 (d, CH, 1H, $^3J = 8.3$ Hz), 7.11 (dd, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Hz), 7.40 (dd, 2H, $2\times\text{CH}$, $^4J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 115.5$ (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.3$ Hz, $2\times\text{CH}$), 116.2 (CH), 117.2 (CH), 117.6 (CH), 127.8 (C_q), 130.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz, $2\times\text{CH}$), 135.5 (d, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 135.7 (C_q), 138.5 (C_q), 161.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246.1$ Hz, C_q).

MS (EI): m/z (%): 203 (14) [M^+H], 202 (100) [M^+], 201 (19), 200 (8), 185 (7), 184 (12), 174 (5), 108 (13), 101 (6), 100 (6), 91 (7), 86 (3), 84 (5), 80 (6).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2$ [M^+] 202.0906; gefunden: 202.0908.

Synthese von 4'-Methoxybiphenyl-2,5-diamin (227):



M = 214.26 g/mol

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Methoxyphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Methoxyphenyldiazoniumtetrafluoroborat entsprechend AAV 13 und AAV 15 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 \rightarrow Ethylacetat 100%) ergibt 321 mg (1.5 mmol, 75%) entsprechend AAV 11, 210 mg (1.0 mmol, 49%) entsprechend AAV 13 und 249 mg (1.2 mmol, 58%) entsprechend AAV 15 als dunkelbraunen Feststoff.

DC: $R_f = 0.4$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 14.9$ min.

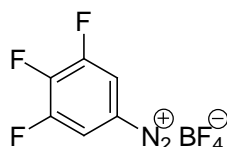
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.42$ (s, 4H, $2\times\text{NH}_2$), 3.84 (s, 3H, CH_3), 6.55 - 6.59 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 6.64 (d, 1H, CH, $^3J = 8.1$ Hz), 6.96 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz), 7.36 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 55.3$ (CH_3), 114.1 ($2\times\text{CH}$), 115.9 (CH), 117.0 (CH), 118.0 (CH), 128.7 (C_q), 130.1 ($2\times\text{CH}$), 131.8 (C_q), 136.0 (C_q), 138.2 (C_q), 158.7 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 215 (15) [M^+H], 214 (100) [M^+], 199 (21), 182 (4), 171 (4), 170 (4), 169 (4), 154 (6), 148 (5), 133 (6), 123 (7), 119 (17), 109 (10), 108 (23), 107 (10), 105 (14), 91 (15), 85 (11), 80 (8), 71 (16), 70 (13).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ [M^+] 214.1106; gefunden: 214.1102.

Synthese von 3,4,5-Trifluorphenyldiazoniumtetrafluorborat (227).^[267]



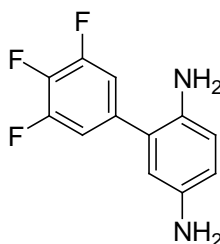
$M = 245.89$ g/mol

Es werden 2.00 g (13.6 mmol) Trifluoranilin, 1.04 g (15.1 mmol) NaNO_2 in 1.5 mL Wasser und 5.0 mL HBF_4 (50%) nach AAV 1 umgesetzt. Man erhält 2.91 g (11.8 mmol, 87%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$: (CD_3CN , 250 MHz): $\delta = 8.47$ (virt. t, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J_{\text{HF}} = 5.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CD_3CN , 62.9 MHz): $\delta = 118.4$ ($2\times\text{CH}$), 120.3 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 251.2$ Hz), 120.7 (d, $2\times\text{C}_q$, $^1J_{\text{CF}} = 247.3$ Hz).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[267]

Synthese von 3',4',5'-Trifluorbiphenyl-2,5-diamin (228):

$$M = 238.21 \text{ g/mol}$$

Es werden 0.49 g (2.0 mmol) Diazoniumsalz **227** entsprechend AAV 13 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat 100%) liefert 142 mg (0.6 mmol, 30%) des gewünschten Produkts als dunkelbraunen Feststoff.

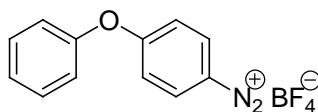
DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 14.6$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.37$ (bs, 4H, $2 \times \text{NH}_2$), 6.48 (d, 1H, CH, $^4J = 2.4$ Hz), 6.62 (d, 1H, CH, $^4J = 2.4$ Hz), 6.63 (s, 1H, CH), 7.08 (d, 1H, CH, $^3J_{\text{HF}} = 6.6$ Hz), 7.09 (d, 1H, CH, $^3J_{\text{HF}} = 6.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 113.1$ (ddd, $2 \times \text{CH}$, $^4J_{\text{CF}} = 0.5$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 8.9$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 117.0 (bs, $2 \times \text{CH}$), 117.6 (CH), 125.6 (dd, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 135.6 (dt, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 4.9$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz), 138.7 (dt, C_q , $^3J_{\text{CF}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 15.5$ Hz, $^1J_{\text{CF}} = 251.0$ Hz), 149.7 - 152.5 (ddd, $2 \times \text{C}_q$, $^4J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz, $^1J_{\text{CF}} = 249.7$ Hz).

MS (ED): m/z (%): 238 (100) [M^+], 220 (8), 217 (9), 210 (8), 190 (6), 182 (3), 169 (3), 119 (3), 109 (4).

Synthese von 4-Phenoxyphenyldiazoniumtetrafluorborat (**229**):^[268]

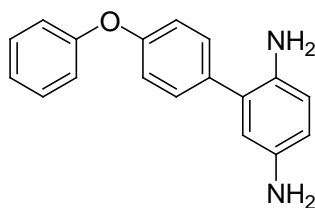
$$M = 284.02 \text{ g/mol}$$

Es werden 8.00 g (43.2 mmol) 4-Phenoxyanilin, 15.0 mL HBF₄ und 3.60 g (52.2 mmol) NaNO₂ in 5.0 mL Wasser nach AAV 1 umgesetzt. Man erhält 5.51 g (19.4 mmol, 47%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

¹H-NMR: (CD₃CN, 360 MHz): $\delta = 7.23$ (dd, 2H, 2×CH, ³J = 8.6 Hz), 7.29 (d, 2×CH, ³J = 9.5 Hz), 7.40 (m, 1H, CH), 7.55 (m, 2H, 2×CH), 8.50 (d, 2H, 2×CH, ³J = 9.5 Hz).

¹³C-NMR: (CD₃CN, 90.6 MHz): $\delta = 119.9$ (2×CH), 121.9 (2×CH), 127.8 (CH), 130.6 (C_q), 131.7 (2×CH), 137.2 (2×CH), 153.7 (C_q), 169.3 (C_q).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[268]

Synthese von 4'-Phenoxybiphenyl-2,5-diamin (**230**):

$$M = 276.33 \text{ g/mol}$$

Es werden 570 mg (2.0 mmol) 4-Phenoxyphenyldiazoniumtetrafluorborat **229** nach AAV 13 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat 100%) ergibt 89 mg (0.3 mmol, 17 %) des gewünschten Produkts als braunes Öl.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

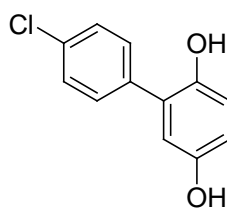
GC: $t_R = 19.6$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.42$ (s, 4H, $2 \times \text{NH}_2$), 6.58 (d, 1H, CH, $^4J = 2.7$ Hz), 6.60 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.6$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz), 6.66 (d, 1H, CH, $^3J = 8.0$ Hz), 7.06 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.7$ Hz), 7.07 (dd, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^4J = 1.1$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz), 7.13 (m, 1H, CH), 7.37 (dd, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^4J = 1.1$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz), 7.40 (d, 2H, $2 \times \text{CH}$, $^3J = 8.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 116.3$ (CH), 117.2 (CH), 118.0 (CH), 118.8 ($2 \times \text{CH}$), 119.1 ($2 \times \text{CH}$), 123.4 (CH), 128.4 (C_q), 129.8 ($2 \times \text{CH}$), 130.4 ($2 \times \text{CH}$), 134.4 (C_q), 136.0 (C_q), 138.1 (C_q), 156.5 (C_q), 157.0 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 276 (100) [M^+], 254 (9), 207 (26), 184 (17), 167 (4), 154 (6), 138 (3), 127 (8), 115 (4), 77 (8), 51 (5).

Synthese von 4'-Chlorbiphenyl-2,5-diol (**231**).^[269]



$M = 220.65$ g/mol

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 12 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat entsprechend AAV 14 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 \rightarrow 1 : 1) ergibt 265 mg (1.2 mmol, 60%) entsprechend AAV 12 und 349 mg (1.6 mmol, 79%) entsprechend AAV 14 des Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 4). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 15.1$ min.

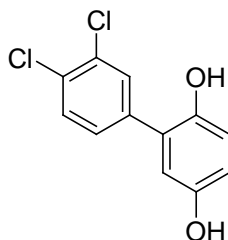
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 4.70$ (bs, 2H, 2 \times OH), 6.69 - 6.75 (m, 2H, 2 \times CH), 6.79 - 6.84 (m, 1H, CH), 7.36 - 7.45 (m, 4H, 4 \times CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 116.0$ (CH), 116.7 (CH), 117.0 (CH), 127.8 (C_q), 129.1 (2 \times CH), 130.3 (2 \times CH), 133.8 (C_q), 135.4 (C_q), 146.2 (C_q), 149.4 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 222 (16) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 221 (13), 220 (100) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 186 (8), 185 (56), 184 (12), 167 (10), 157 (15), 139 (5), 129 (7), 128 (12), 127 (7), 110 (13), 101 (4), 92 (15).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{ClO}_2$ [M^+] 220.0291; gefunden: 220.0282.

Synthese von 3',4'-Dichlorbiphenyl-2,5-diol (232):^[270]



$M = 255.10$ g/mol

Es werden 522 mg (2.0 mmol) 3,4-Dichlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat nach AAV 14 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 \rightarrow Ethylacetat 100%) ergibt 408 mg (1.6 mmol, 80 %) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.4$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 2). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 18.1$ min.

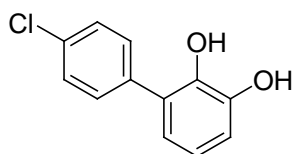
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 5.10$ (bs, 2H, 2 \times OH), 6.68 - 6.80 (m, 3H, 3 \times CH), 7.29 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.3$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz), 7.47 (d, 1H, CH, $^3J = 8.3$ Hz), 7.56 (d, 1H, CH, $^4J = 2.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 116.3$ (CH), 116.6 (CH), 117.2 (CH), 126.7 (C_q), 128.3 (CH), 130.6 (CH), 130.9 (CH), 131.7 (C_q), 137 (CH), 137.1 (C_q), 146.1 (C_q), 149.4 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 258 (8) [$^{37}\text{Cl}_2\text{-M}^+$], 257 (6), 256 (52) [$^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl-M}^+$], 255 (12), 254 [$^{35}\text{Cl}_2\text{-M}^+$], 221 (10), 220 (9), 219 (26), 218 (8), 185 (17), 184 (100), 162 (4), 155 (2), 128 (11), 127 (12), 126 (5), 109 (12).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2\text{O}_2$ [M^+] 253.9901; gefunden: 253.9893.

Synthese von 4'-Chlorbiphenyl-2,4-diol (233):^[271]



M = 220.65 g/mol

Es werden 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat **209** und 2.2 g (20.0 mmol) Catechol nach AAV 14 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan 100% \rightarrow Ethylacetat : Dichlormethan 1 : 20) ergibt 353 mg (1.6 mmol, 54 %) des gewünschten Produkts als braunes Öl.

DC: $R_f = 0.2$ (Dichlormethan 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 13.2$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 5.34$ (s, 1H, OH), 5.51 (s, 1H, OH), 6.83 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.2$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 6.88 (dd, 1H, CH, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz), 6.91 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.2$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz), 7.42 - 7.47 (m, 4H, 4 \times CH).

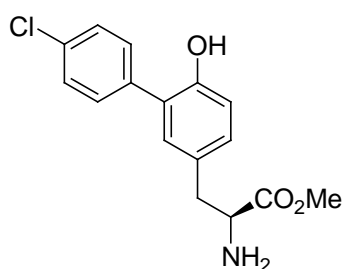
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 114.8$ (CH), 121.0 (CH), 121.8 (CH), 127.4 (C_q), 129.1 (2 \times CH), 130.3 (2 \times CH), 133.8 (C_q), 135.4 (C_q), 140.3 (C_q), 143.9 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 221 [$^{37}\text{Cl-M}^+\text{+H}$], 219 [$^{35}\text{Cl-M}^+\text{+H}$].

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8^{35}\text{ClO}_2$ [M^+] 219.0207; gefunden: 219.0231.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[271]

Synthese von 3-(4'-Chlorphenyl)-4-hydroxyphenylalaninmethylester (**236**):



$$M = 305.76 \text{ g/mol}$$

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) und 2.09 g (10.0 mmol) L-(-)-Tyrosinmethylester (**235**) entsprechend AAV 14 umgesetzt. Vor der Extraktion mit Ethylacetat (2 \times 50.0 mL) wird mit wässriger NaOH-Lösung (3 N) ein pH von 9 eingestellt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan : Methanol 10 : 1) ergibt 300 mg (1.0 mmol, 49%) des Produkts als gelbes Öl.

DC: $R_f = 0.3$ (Dichlormethan : Methanol 10 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 2.77$ (dd, 1H, CHH , $^3J = 7.6$ Hz, $^2J = 13.8$ Hz), 2.98 (dd, 1H, CHH , $^3J = 5.0$ Hz, $^2J = 13.9$ Hz), 3.48 (m, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, CH_3), 6.66 (d, 1H, CH, $^3J = 8.2$ Hz), 6.87 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.1$ Hz, $^3J =$

8.2 Hz), 6.97 (d, 1H, CH, $^4J = 2.1$ Hz), 7.27 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.6$ Hz), 7.38 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.7$ Hz).

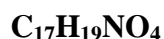
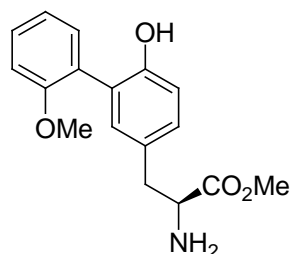
^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 39.3$ (CH), 51.8 (CH_3), 55.1 (CH), 116.3 (CH), 127.3 (C_q), 127.6 (C_q), 128.0 (2×CH), 129.3 (CH), 130.3 (2×CH), 130.9 (CH), 132.5 (C_q), 136.5 (C_q), 154.5 (C_q), 174.7 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 306 [$^{35}\text{Cl-M}^+\text{+H}^+$].

MS (EI): m/z (%): 307 (3) [$^{37}\text{Cl-M}^+$], 305 (8), [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 248 (4) [$^{37}\text{Cl-M}^+\text{-59}$], 246 [$^{35}\text{Cl}_2\text{-M}^+\text{-59}$], 219 (42) [$^{37}\text{Cl-M}^+\text{-88}$], 217 (100) [$^{35}\text{Cl-M}^+\text{-88}$], 181 (15), 152 (10), 136 (10), 107 (58), 88 (58), 70 (9), 57 (21), 43 (60).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_3$ [M^+] 305.0819; gefunden: 305.0806.

Synthese von 3-(2'-Methoxyphenyl)-4-hydroxyphenylalaninmethylester (237):



$M = 301.34$ g/mol

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Methoxyphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) und 2.09 g (10.0 mmol) L-(-)-Tyrosinmethylester entsprechend AAV 14 umgesetzt. Vor der Extraktion mit Dichlormethan (2×50.0 mL) wird mit wässriger NaOH-Lösung (3 N) ein pH von 9 eingestellt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan : Methanol 10 : 1) ergibt 108 mg (0.4 mmol, 18%) des Produkts als gelbes Öl.

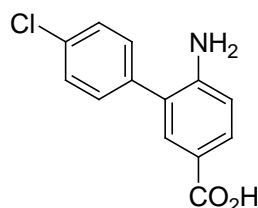
DC: $R_f = 0.3$ (Dichlormethan : Methanol 10 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2.88$ (dd, 1H, CHH , $^3J = 7.7$ Hz, $^2J = 13.7$ Hz), 3.08 (dd, 1H, CHH , $^3J = 5.1$ Hz, $^2J = 13.7$ Hz), 3.73 (s, 3H, CH_3), 3.74 (m, 1H, CH), 3.89 (s, 3H, CH_3), 6.95 (d, 1H, CH, $^3J = 8.1$ Hz), 7.04 (d, 1H, CH, $^3J = 8.4$ Hz), 7.07 – 7.14 (m, 3H, $3\times\text{CH}$), 7.32 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.6$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz), 7.39 (virt. dt, 1H, CH, $^4J = 1.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 39.9$ (CH_2), 51.9 (CH_3), 56.6 (CH), 55.9 (CH_3), 111.4 (CH), 117.4 (CH), 121.8 (CH), 126.2 (C_q), 126.8 (C_q), 128.7 (C_q), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 132.0 (CH), 132.2 (CH), 152.7 (C_q), 155.6 (C_q), 175.2 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 302 [$\text{M}^+ + \text{H}^+$].

Synthese von 6-Amino-4'-chlorbiphenyl-3-carboxylat (**240**):



$M = 247.68$ g/mol

Es werden 0.69 g (5.0 mmol) 4-Aminobenzoesäure in 15.0 mL Wasser vorgelegt und mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung (25%) auf pH 7 gebracht. Es werden 2.90 g (52.0 mmol) Eisenpulver und anschließend 0.22 g (1.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat über 7 Minuten portionsweise zugegeben. Nachdem keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden kann wird mittels HCl (10%) auf einen pH von 4.5 gebracht und die wässrige Lösung mit Ethylacetat (2×50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 1 \rightarrow Ethylacetat 100%) bringt 15 mg (60 μmol , 6%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl.

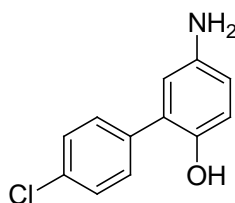
DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 6.73$ (d, 1H, CH, $^3J = 8.5$ Hz), 7.38 - 7.45 (m, 4H, 4 \times CH), 7.85 (d, 1H, CH, $^4J = 2.0$ Hz), 7.90 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.1$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 114.6$ (CH), 119.0 (C_q), 125.2 (C_q), 129.3 (2 \times CH), 130.4 (2 \times CH), 131.5 (CH), 133.0 (CH), 133.7 (C_q), 136.6 (C_q), 148.6 (C_q), 171.8 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 250 [$^{37}\text{Cl-M}^+ + \text{H}^+$], 248 [$^{35}\text{Cl-M}^+ + \text{H}^+$].

Synthese von 5-Amino-4'-chlorbiphenyl-2-ol (241).^[272]



$$M = 219.67 \text{ g/mol}$$

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 \rightarrow Ethylacetat 100%) ergibt 246 mg (1.1 mmol, 56%) als dunkelbraunen Feststoff.

Schmelzpunkt : 188 °C.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 15.2$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6 , 360 MHz): $\delta = 4.52$ (s, 2H, NH_2), 6.45 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.7$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz), 6.54 (d, 1H, CH, $^4J = 2.7$ Hz), 6.67 (d, 1H, CH, $^3J = 8.4$ Hz), 7.41 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.7$ Hz), 7.52 (d, 2H, 2 \times CH, $^3J = 8.7$ Hz), 8.56 (s, 1H, OH).

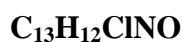
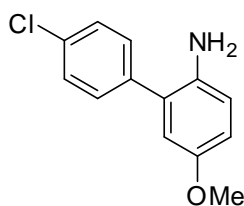
^{13}C -NMR: (DMSO- d_6 , 90.6 MHz): $\delta = 114.9$ (CH), 115.6 (CH), 116.8 (CH), 126.4 (C_q), 127.7 (2 \times CH), 130.6 (2 \times CH), 130.8 (C_q), 138.0 (C_q), 141.2 (C_q), 145.0 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 221 (32) [$^{37}\text{Cl}\text{-M}^+$], 220 (12) 219 (100) [$^{35}\text{Cl}\text{-M}^+$], 185 (9), 184 (45), 184 (21), 167 (8), 156 (20), 149 (8), 128 (10), 127 (10), 119 (11), 92 (25), 77 (16), 71 (16).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}^{37}\text{Cl}$ [M^+] 221.0421; gefunden: 221.0420.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[272]

Synthese von 4'-Chlor-5-methoxybiphenyl-2-amin (**242**):



$M = 233.69$ g/mol

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat (**209**) entsprechend AAV 13 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan 100% \rightarrow Ethylacetat : Dichlormethan 1 : 20) ergibt 52 mg (0.2 mmol, 11%) entsprechend AAV 11 und 70 mg (0.3 mmol, 15%) entsprechend AAV 13 als dunkelbraunen Feststoff.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat : Dichlormethan 1 : 20). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 14.9$ min.

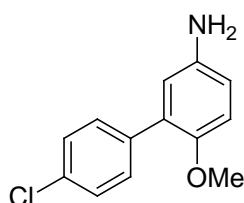
^1H -NMR: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 3.77$ (s, 3H, CH_3), 3.90 (bs, 2H, NH_2), 6.70 (d, 1H, CH, $^4J = 2.7$ Hz), 6.76 (dd, 1H, CH, $^4J = 0.6$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz), 6.79 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.7$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz), 7.41 (s, 4H, 4 \times CH).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 55.8 (CH₃), 114.7 (CH), 115.7 (CH), 117.4 (CH), 127.9 (C_q), 128.9 (2×CH), 130.4 (2×CH), 133.3 (C_q), 136.3 (C_q), 137.7 (C_q), 153.1 (C_q).

MS (EI): *m/z* (%): 239 (8), 237 (11), 235 (29) [$^{37}\text{Cl-M}^+$] 234 (14), 233 (93) [$^{35}\text{Cl-M}^+$], 220 (33), 219 (16), 218 (100), 203 (11), 190 (14), 183 (10), 167 (9), 155 (9), 154 (11), 128 (11), 127 (19), 113 (7), 99 (7), 86 (44), 84 (62).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₃H₁₂³⁵ClNO [M⁺] 233.0608; gefunden: 233.0601.

Synthese von 4'-Chlor-6-methoxybiphenyl-3-amin (242).^[273]



$$M = 233.69 \text{ g/mol}$$

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat (**209**) entsprechend AAV 13 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan 100% → Ethylacetat : Dichlormethan 1 : 20) ergibt 261 mg (1.1 mmol, 56%) entsprechend AAV 11 und 248 mg (1.1 mmol, 53%) entsprechend AAV 13 als dunkelbrauner Feststoff.

DC: R_f = 0.5 (Ethylacetat : Dichlormethan 1 : 20). [Detektion mit UV].

GC: t_R = 15.2 min.

^1H -NMR: (CDCl₃, 360 MHz): δ = 3.44 (bs, 2H, NH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 6.66 - 6.69 (m, 2H, 2×CH), 6.81 - 6.84 (m, 1H, CH), 7.36 (d, 2H, 2×CH, 3J = 8.8 Hz), 7.46 (d, 2H, 2×CH, 3J = 8.8 Hz).

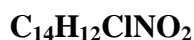
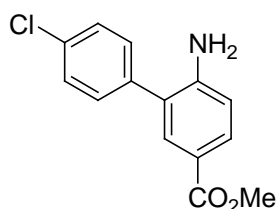
^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 56.3 (CH₃), 113.2 (CH), 115.3 (CH), 117.9 (CH), 128.1 (2×CH), 130.3 (C_q), 130.7 (2×CH), 132.8 (C_q), 136.9 (C_q), 140.2 (C_q), 149.6 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 235 (21) [^{37}Cl -M⁺], 234 (8), 233 (60) [^{35}Cl -M⁺], 220 (8), 219 (6), 218 (27), 184 (14), 183 (100), 154 (5), 142 (4), 127 (8), 86 (32), 84 (48).

HR-MS (EI): berechnet für C₁₃H₁₂³⁵ClNO [M⁺] 233.0608; gefunden: 233.0603.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[273]

Synthese von Methyl-6-amino-4'-chlorbiphenyl-3-carboxylat (**243**):



$$M = 261.70 \text{ g/mol}$$

Es werden 5.0 mL (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid-Lösung (0.4 M) entsprechend AAV 11 und 444 mg (2.0 mmol) 4-Chlorphenyldiazoniumtetrafluoroborat (**209**) entsprechend AAV 13 umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 10 → 1 : 1) ergibt 52 mg (0.2 mmol, 10%) entsprechend AAV 11 und 141 mg (0.5 mmol, 27%) entsprechend AAV 13 der Biarylverbindung als dunkelbraunen Feststoff.

DC: R_f = 0.4 (Ethylacetat : Pentan 1 : 4). [Detektion mit UV].

GC: t_R = 16.7 min.

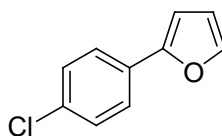
^1H -NMR: (CDCl₃, 360 MHz): δ = 3.86 (s, 3H, CH₃), 4.20 (bs, 2H, NH₂), 6.73 (d, 1H, CH, 3J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 2H, 2×CH, 3J = 8.7 Hz), 7.44 (d, 2H, 2×CH, 3J = 8.4 Hz), 7.79 (d, 1H, CH, 4J = 2.1 Hz), 7.85 (dd, 1H, CH, 4J = 2.1 Hz, 3J = 8.4 Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 51.7$ (CH_3), 114.6 (CH), 120.1 (C_q), 125.3 (C_q), 129.2 ($2\times\text{CH}$), 130.4 ($2\times\text{CH}$), 130.8 (CH), 132.3 (CH), 133.6 (C_q), 136.8 (C_q), 147.7 (C_q), 167.0 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 263 (31) [$^{37}\text{Cl}\text{-M}^+$], 262 (18), 261 (98) [$^{35}\text{Cl}\text{-M}^+$], 232 (29), 231 (12), 230 (100), 168 (9), 167 (47), 166 (14), 162 (11), 161 (8), 139 (9), 115 (12), 97 (11), 84 (23).

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}_2$ [M^+] 261.0557; gefunden: 261.0559.

Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)furan (245).^[274]



M = 178.61 g/mol

Es werden 0.7 mL (681 mg, 10.0 mmol) Furan nach AAV 16 zur Reaktion gebracht. Destillative Reinigung des Produkts im Hochvakuum ergibt 306 mg (1.7 mmol, 86%) des gewünschten Produkts als braunen Feststoff.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 10). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 9.5$ min.

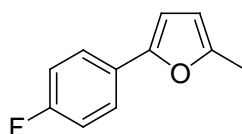
^1H -NMR: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 6.47$ (dd, 1H, CH, $^3J = 1.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz), 6.64 (dd, 1H, CH, $^4J = 0.7$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz), 7.35 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.8$ Hz), 7.47 (dd, 1H, CH, $^4J = 0.7$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz), 7.60 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.8$ Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 105.4$ (CH), 111.8 (CH), 125.0 ($2\times\text{CH}$), 128.9 ($2\times\text{CH}$), 129.4 (C_q), 133.0 (C_q), 142.3 (CH), 152.9 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 181 (3), 180 (33) [$^{37}\text{Cl}+\text{M}^+$], 179 (16), 178 (100) [$^{35}\text{Cl}+\text{M}^+$], 151 (15), 149 (45), 115 (67), 114 (16), 89 (11), 75 (6), 63 (7), 57 (5), 50 (3).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[274]

Synthese von 2-(4-Fluorphenyl)-5-methylfuran (246):^[275]



M = 176.19 g/mol

Es werden 0.9 mL (821 mg, 10.0 mmol) 2-Methylfuran nach AAV 16 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan 100% → Ethylacetat : Pentan 1 : 20 → Ethylacetat 100%) ergibt 30 mg (0.2 mmol, 10%) des gewünschten Produkts als weisser Feststoff.

DC: $R_f = 0.8$ (Pentan 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 11.4$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 2.37$ (d, 3H, CH_3 , $^4J = 0.8$ Hz), 6.05 (1H, CH, $^4J = 1.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz), 6.47 (d, 1H, CH, $^3J = 3.2$ Hz), 7.06 (dd, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Hz), 7.59 (dd, 2H, $2\times\text{CH}$, $^4J_{\text{HF}} = 5.3$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 13.6$ (CH_3), 105.5 (d, CH, $^6J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz), 107.6 (CH), 115.5 (d, $2\times\text{CH}$, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz), 124.9 (d, $2\times\text{CH}$, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz), 127.6 (d, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 151.9 (d, C_q , $^5J_{\text{CF}} = 1.1$ Hz), 151.5 (d, C_q , $^7J_{\text{CF}} = 0.7$ Hz), 161.8 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 246.1$ Hz).

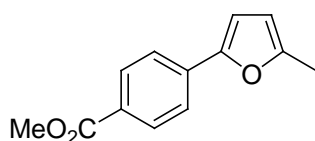
$^{19}\text{F-NMR}$: (CDCl_3 , 235.3 MHz): $\delta = -115.8$.

MS (EI): m/z (%): 176 (100), 175 (51), 168 (3), 159 (2), 147 (13), 144 (1), 133 (43), 123 (11), 120 (3), 107 (5), 101 (3), 95 (11), 88 (10), 75 (6), 73 (4), 63 (3), 57 (3), 51 (3), 43 (28).

HR-MS (EI): berechnet für $C_{11}H_9FO$ [M^+] 176.0637; gefunden: 176.0636.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[275]

Synthese von Methyl 4-(5-methylfuran-2-yl)benzoat (247):^[276]



$$M = 216.23 \text{ g/mol}$$

Es werden 0.9 mL (821 mg, 10.0 mmol) 2-Methylfuran nach AAV 16 zur Reaktion gebracht. Destillative Reinigung des Produkts im Hochvakuum ergibt 342 mg (1.6 mmol, 80%) des gewünschten Produkts als braunen Feststoff.

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 10). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 13.0$ min.

1H -NMR: ($CDCl_3$, 250 MHz): $\delta = 2.22$ (d, 3H, CH_3 , $^4J = 0.7$ Hz), 3.75 (s, 3 H, CH_3), 5.94 (dd, 1H, CH, $^3J = 3.3$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz), 6.52 (d, 1H, CH, $^3J = 3.3$ Hz), 7.51 (d, 2H, $2 \times CH$, $^3J = 8.7$ Hz), 7.87 (d, 2H, $2 \times CH$, $^3J = 8.7$ Hz).

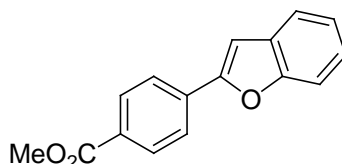
^{13}C -NMR: ($CDCl_3$, 90.6 MHz): $\delta = 13.5$ (CH_3), 51.7 (CH_3), 108.1 (CH), 108.2 (CH), 122.5 ($2 \times CH$), 127.6 (C_q), 129.8 ($2 \times CH$), 134.8 (C_q), 151.0 (C_q), 153.0 (C_q), 166.6 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 126 (100), 185 (88), 163 (8), 157 (12), 136 (12), 128 (15), 105 (27), 92 (14), 77 (18), 64 (6), 51 (10), 43 (12).

HR-MS (ED): berechnet für $C_{13}H_{12}O_3$ [M^+] 216.0786; gefunden: 216.0789.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[276]

Synthese von Methyl 4-(benzofuran-2-yl)benzoat (250).^[277]



$$M = 252.26 \text{ g/mol}$$

Es werden 1.1 mL (1.18 g, 10.0 mmol) Benzo[*b*]furan (**248**) nach AAV 16 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 20 → 1 : 10) ergibt 199 mg (0.8 mmol, 40%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 10). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 15.3$ min.

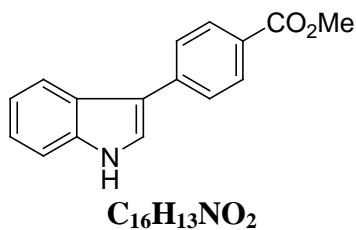
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 3.80$ (s, 3H, CH_3), 6.99 (s, 1H, CH), 7.38 – 7.45 (m, 4H, 4×CH), 7.77 (d, 2 H, 2×CH, $^3J = 8.6$ Hz), 7.97 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 52.1$ (CH_3), 103.4 (CH), 111.3 (CH), 121.2 (CH), 123.2 (CH), 124.5 (2×CH), 125.0 (CH), 128.3 (C_q), 129.6 (C_q), 130.1 (2×CH), 134.4 (C_q), 154.6 (C_q), 155.1 (C_q), 166.6 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 252 (100), 221 (77), 193 (11), 165 (30), 139 (6), 126 (4), 110 (14), 97 (6), 83 (19), 70 (9), 57 (6), 43 (5).

HR-MS (EI): berechnet für $C_{16}H_{12}O_3$ [M^+] 252.0786; gefunden: 252.0782.

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[277]

Synthese von Methyl 4-(indol-2-yl)benzoat (252).^[278]

M = 251.28 g/mol

Es werden 1.0 mL (1.17 g, 10.0 mmol) Indol (**251**) nach AAV 16 zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 20 → 1 : 1) ergibt 90 mg (0.4 mmol, 18%) des gewünschten Produkts als weisser Feststoff.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 6). [Detektion mit UV].

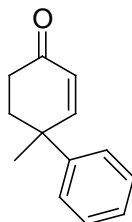
GC: $t_R = 18.3$ min.

¹H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz): $\delta = 3.96$ (s, 3H, CH₃), 6.97 (s, 1H, CH), 7.14 (t, 1H, ³J = 7.6 Hz), 7.42 (d, 1H, CH, ³J = 8.0 Hz), 7.67 (d, 1H, CH, ³J = 7.9 Hz), 7.76 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.3 Hz), 8.11 (d, 2H, 2×CH, ³J = 8.3 Hz), 8.67 (br s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 62.9 MHz): $\delta = 52.0$ (CH₃), 101.3 (CH), 111.2 (CH), 120.8 (CH), 122.5 (CH), 123.3 (CH), 124.7 (2×CH), 128.9 (C_q), 130.1 (2×CH), 133.0 (C_q), 136.7 (C_q), 137.5 (C_q), 146.1 (C_q), 166.7 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 251 (100), 220 (23), 192 (28), 165 (13), 96 (14).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[278]

Synthese von 4-Methyl-4-phenylcyclohex-2-enon (257).^[279]

$$M = 186.25 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus 6.1 mL (5.27 g, 75.3 mmol) Methylvinylketon (**256**) und 10 ml (10.1 g, 75.3 mmol) 2-Phenylpropionaldehyd (**255**) in 60.0 mL absolutem Diethylether werden 1.7 g Kaliumhydroxid in 9.0 mL absolutem Ethanol bei 0 °C unter Argonatmosphäre über einen Zeitraum von 45 Minuten zugetropft. Die hellgelbe Lösung wird weitere 45 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend 2 h bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird mit 30.0 mL HCl-Lösung (10%) und mit 40.0 mL Wasser gewaschen. Die abgetrennte organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 13.32 g (71.5 mmol, 95%) des gewünschten Produkts als hellgelbes Öl.

DC: $R_f = 0.4$ (Dichlormethan 100%). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 11.2$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.60$ (s, 1H, CH_3), 2.21 - 2.60 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.16 (d, 1H, CH, $^3J = 10.15$ Hz), 6.95 (d, 1H, CH, $^3J = 10.16$ Hz), 7.29 - 7.37 (m, 5H, $5 \times \text{CH}$).

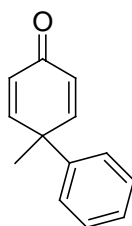
$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 27.4$ (CH_3), 34.4 (CH_2), 37.9 (CH_2), 40.4 (C_q), 125.9 ($2 \times \text{CH}$), 126.5 (CH), 128.3 (CH), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 145.0 (C_q), 156.9 (CH), 199.1 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 186 (61) [M^+], 171 (24), 158 (52), 144 (71), 129 (100), 115 (56), 103 (8), 91 (10), 77 (12), 64 (9), 51 (10).

IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ = 668 (w), 692 (s), 736 (w), 761 (m), 785 (w), 863 (w), 1028 (w), 1072 (w), 1109 (w), 1221 (w), 1265 (w), 1372 (w), 1387 (w), 1444 (w), 1493 (w), 1677 (m), 3092 (w) cm^{-1} .

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[279]

Synthese von 4-Methyl-4-phenylcyclohexa-2,5-dienon (258).^[279]



M = 184.23 g/mol

Es werden 5.90 g (31.6 mmol) 4-Methyl-4-phenylcyclohex-2-enon (**257**) in 80.0 mL Dioxan gelöst und 14.27 g (63.1 mmol) DDQ zugegeben. Die Suspension wird für 24 h unter Rückfluss gekocht. Danach lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, gibt nochmals 4.76 g (21.0 mmol) DDQ zu und erhitzt für weitere 12 h unter Rückfluss. Anschließend wird mit 50.0 mL wässriger NaOH-Lösung (1 N) versetzt und mit Diethylether (2×80.0 mL) extrahiert. Man erhält 4.13 g (22.4 mmol, 71%) des gewünschten Produkts als dunkelbraunes Öl.

DC: R_f = 0.3 (Dichlormethan 100%). [Detektion mit UV].

GC: t_R = 11.6 min.

¹H-NMR: (CDCl_3 , 250 MHz): δ = 1.71 (s, 1H, CH_3), 6.28 (d, 2H, 2×CH, 3J = 10.08 Hz), 6.96 (d, 2H, 2×CH, 3J = 10.09 Hz), 7.31 - 7.37 (m, 5H, 5×CH).

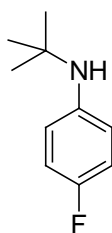
¹³C-NMR: (CDCl_3 , 62.9 MHz): δ = 23.6 (CH_3), 44.7 (C_q), 126.1 (2×CH), 126.7 (2×CH), 127.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 139.7 (C_q), 155.2 (CH), 185.5 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 184 (63) [M^+], 169 (16), 156 (100), 153 (15), 141 (89), 128 (36), 115 (65), 102 (8), 91 (21), 77 (21), 63 (11), 51 (17).

IR: (ATR): $\tilde{\nu} = 697$ (m), 755 (m), 854 (m), 870 (m), 1025 (w), 1094 (w), 1171 (w), 1244 (w), 1399 (w), 1444 (m), 1491 (w), 1616 (m), 1734 (s), 2977 (w) cm^{-1} .

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[279]

Synthese von *N*-*tert*-Butyl-4-fluorphenylamin (261).^[280]



$$M = 167.22 \text{ g/mol}$$

Es werden 4.3 mL (5.00 g, 45.0 mmol) 4-Fluoranilin in 20.0 mL Methanol gelöst und 7.6 mL (9.25 g, 67.5 mmol) *tert*-Butylbromid zugegeben. Nachdem 9.54 g (90.0 mmol) Natriumcarbonat zugegeben wurden, wird die Lösung 7 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter Vakuum. Säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat : Pentan 1 : 3) liefert das gewünschte Produkt als weißen Feststoff (3.39 g, 20.3 mmol, 45%).

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 3). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 7.3$ min.

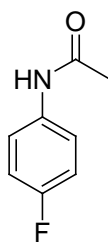
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.27$ (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 3.15 (bs, 1H, NH), 6.75 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.8$ Hz), 6.90 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $^3J = 8.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 62.9 MHz): $\delta = 30.03$ ($3\times\text{CH}_3$), 52.0 (C_q), 115.2 (d, $2\times\text{CH}$, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$ Hz), 120.7 (d, $2\times\text{CH}$, $^3J_{\text{CF}} = 7.6$ Hz), 142.7 (d, C_q , $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 157.5 (d, C_q , $^1J_{\text{CF}} = 236.6$ Hz).

MS (ED): m/z (%): 167 (25) [M^+], 152 (100), 136 (8), 124 (4), 111 (69), 95 (7), 83 (12), 75 (4), 57 (10).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[280]

Synthese von *N*-(4-Fluorphenyl)acetamid (263).^[281]



M = 153.15 g/mol

Zu einer Lösung aus 1.0 mL (1.09 g, 10.6 mmol) Essigsäureanhydrid und 10 mg DMAP in 3.0 mL Eisessig werden 0.9 mL (1.08 g, 9.7 mmol) 4-Fluoranilin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 20 Minuten auf 100 °C erhitzt. Nachdem man auf Raumtemperatur abkühlen ließ, gibt man 10.0 mL Eiswasser hinzu und filtriert den Feststoff ab. Es wird mit kaltem Wasser gewaschen. Man erhält 1.48 g (9.7 mmol, 100%) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

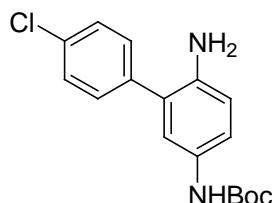
GC: $t_R = 10.4$ min.

¹H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 2.16$ (s, 3H, CH₃), 7.00 (dd, 2H, 2×CH, ³ $J = 8.7$ Hz, ³ $J_{HF} = 8.7$ Hz), 7.47 (dd, 2H, 2×CH, ⁴ $J_{HF} = 4.8$ Hz, ³ $J = 9.0$ Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 24.4$ (CH₃), 115.5 (d, 2×CH, ² $J_{CF} = 22.5$ Hz), 121.8 (d, 2×CH, ³ $J_{CF} = 7.9$ Hz), 133.8 (d, C_q, ⁴ $J_{CF} = 2.7$ Hz), 159.3 (d, C_q, ¹ $J_{CF} = 243.5$ Hz), 168.3 (C_q).

MS (ED): m/z (%): 153 (25) [M^+], 111 (100), 84 (10), 57 (4).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[281]

Synthese von tert-Butyl (6-amino-4'-chlorbiphen-3-yl)carbamat (266):

$$M = 318.80 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus 4'-Chlorbiphenyl-2,5-diamin (**225**) (0.68 g, 3.1 mmol) in trockenem Dichlormethan (15.0 mL) werden 0.54 g (2.5 mmol) Di-tert-butylidicarbonat unter Argonatmosphäre bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat : Pentan 1 : 4 → 1 : 1) gereinigt. Man erhält 0.51 g (1.6 mmol, 65 %) des gewünschten Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.6$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 2). [Detektion mit UV].

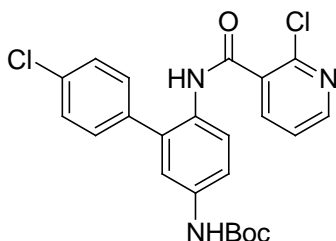
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 1.50$ (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 3.60 (bs, 2H, NH_2), 6.32 (s, 1H, CH), 6.70 (d, 1H, CH, $^3J = 8.3$ Hz), 7.08 - 7.15 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 7.39 (s, 4H, $4\times\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 28.4$ ($3\times\text{CH}_3$), 80.1 (C_q), 116.4 (CH), 120.5 (br CH), 121.7 (br CH), 126.9 (C_q), 128.9 ($2\times\text{CH}$), 130.1 (C_q), 130.4 ($2\times\text{CH}$), 133.2 (C_q), 137.4 (C_q), 139.0 (C_q). (ein C_q Signal fehlt).

MS (ESI): m/z (%): 321 [$^{37}\text{Cl-M}^+\text{+H}$], 319 [$^{35}\text{Cl-M}^+\text{+H}$].

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [M^+] 319.1207; gefunden: 319.1213.

Synthese von *tert*-Butyl {4'-chlor-6-[(2-chlorpyridine-3-carbonyl)amino]biphen-3-yl}carbammat (**267**):



$$M = 458.34 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus *tert*-Butyl-(6-amino-4'-chlorbiphen-3-yl)carbammat (**266**) (0.43 g, 1.4 mmol) und 0.7 mL (0.51 g, 5.1 mmol) Triethylamin in 15.0 mL Dichlormethan wird langsam eine Lösung aus 2-Chlornicotinsäurechlorid (0.37 g, 2.1 mmol) in 3.0 mL Dichlormethan bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird zunächst 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor man es auf Raumtemperatur erwärmen lässt und anschließend für eine Stunde unter Rückfluss kocht. Die organische Phase wird mit Wasser (20.0 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat : Pentan 3 : 1 → Ethylacetat 100%) gereinigt. Man erhält 0.48 g (1.1 mmol, 75%) des Produkts als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.5$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

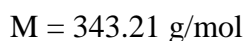
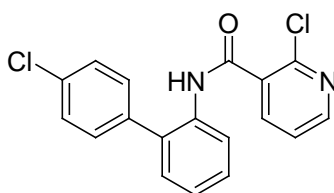
H-NMR: (CDCl₃, 360 MHz): $\delta = 1.49$ (s, 9H, 3×CH₃), 6.76 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.6$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz), 7.29 - 7.32 (m, 1H, CH), 7.30 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.6$ Hz), 7.38 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.6$ Hz), 7.47 (s, 1H, NH), 8.06 (dd, $^4J = 1.9$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H, NH), 8.17 (d, 1H, CH, $^3J = 8.8$ Hz), 8.39 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.9$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 28.3$ (3×CH₃), 80.7 (C_q), 118.6 (CH), 120.1 (CH), 122.8 (CH), 123.4 (CH), 129.1 (2×CH), 129.2 (C_q), 130.6 (2×CH), 131.1 (C_q), 133.6 (C_q), 134.3 (C_q), 135.8 (C_q), 136.1 (C_q), 139.9 (CH), 146.7 (C_q), 151.1 (CH), 152.7 (C_q), 162.5 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 460 [^{37}Cl - ^{35}Cl - $\text{M}^+\text{+H}$], 458 [$^{35}\text{Cl}_2$ - $\text{M}^+\text{+H}$], 404 [^{37}Cl , ^{35}Cl - $\text{M}^+\text{-C}_4\text{H}_7$], 402 [$^{35}\text{Cl}_2$ - $\text{M}^+\text{-C}_4\text{H}_7$].

HR-MS (EI): berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ [M^+] 458.1032; gefunden: 458.1043.

Synthese von 2-Chlor-N-(4'-chlorbiphen-2-yl)nicotinamid (265):^[282]



Tert-butyl{4'-chlor-6-[(2-chloropyridin-3-carbonyl)amino]biphen-3-yl}carbamate (**267**) (0.20 g, 0.4 mmol) wird in 4.0 mL Salzsäure (10%), Isopropanol (1.0 mL) und Methanol (3.0 mL) gelöst und 1.5 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch werden 79 mg (1.1 mmol) Natriumnitrit in 1.0 mL Wasser tropfenweise bei 0 °C zugegeben und 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20.0 mL Isopropanol zugegeben und die Lösung 15 Minuten bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Vakuum eingengt und 20.0 mL Ethylacetat zugegeben. Die Wasserphase wird mit Natriumcarbonat basisch gemacht und das Produkt mit Ethylacetat (3×20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und Reinigung mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat : Pentan 1 : 1) ergibt 0.12 g (0.4 mmol, 82%) Boscalid[®] und 11 mg (30 μmol , 6%) *N*-(5-Amino-4'-chlorbiphen-2-yl)-2-chlornicotinamid (**268**).

DC: $R_f = 0.8$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

H-NMR: (CDCl_3 , 360 MHz): 7.25 - 7.27 (m, 2H, 2×CH), 7.34 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.3$ Hz), 7.34 - 7.37 (m, 1H, CH), 7.41 - 7.46 (m, 1H, CH), 7.44 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.3$ Hz), 8.13-8.15 (m, 1H, CH), 8.15 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.8$ Hz, $^3J = 7.6$

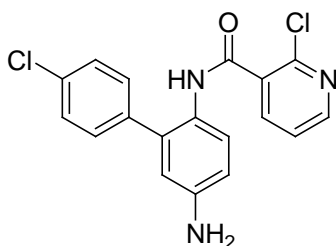
Hz), 8.42 (d, 1H, CH, $^3J = 8.2$ Hz), 8.45 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.8$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 122.2$ (CH), 122.8 (CH), 125.3 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (2×CH), 130.2 (CH), 130.7 (2×CH), 131.0 (C_q), 132.3 (C_q), 134.2 (C_q), 134.3 (C_q), 136.2 (C_q), 140.0 (CH), 146.6 (C_q), 151.2 (CH), 162.5 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 345 [^{37}Cl -M⁺+H], 343 [^{35}Cl -M⁺+H].

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[282]

N-(5-Amino-4'-chlorbiphen-2-yl)-2-chlornicotinamid (268):



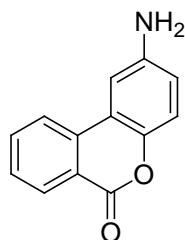
M = 358.22 g/mol

DC: $R_f = 0.7$ (Ethylacetat 100%). [Detektion mit UV].

H-NMR: (CDCl₃, 500 MHz): 5.45 (bs, 2H, NH₂), 6.76 (d, 1H, CH, $^4J = 2.8$ Hz), 6.89 (dd, 1H, CH, $^4J = 2.8$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz), 7.31 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.3$ Hz), 7.35 (dd, 1H, CH, $^4J = 4.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz), 7.41 (d, 2H, 2×CH, $^3J = 8.3$ Hz), 7.93 (s, 1H, NH), 8.04 (d, 1H, CH, $^3J = 8.8$ Hz), 8.11 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.7$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz), 8.45 (dd, 1H, CH, $^4J = 1.7$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz).

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 115.7$ (CH), 117.1 (CH), 122.8 (CH), 125.6 (CH), 126.3 (C_q), 129.0 (2×CH), 130.4 (2×CH), 131.0 (C_q), 134.3 (C_q), 135.6 (C_q), 136.3 (C_q), 139.8 (CH), 146.9 (C_q), 151.2 (CH), 154.2 (C_q), 163.3 (C_q).

MS (ESI): m/z (%): 361 [^{37}Cl -M⁺+H], 459 [^{35}Cl -M⁺+H].

Synthese von 6-Amino-3,4-benzocoumarin (269):

$$M = 211.22 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung aus Anthranilsäuremethylester (**271**) (3.02 g, 20.0 mmol) in 20.0 mL entgastem Wasser und 20.0 mL Salzsäure (3 N) werden 1.38 g (20.0 mmol) NaNO_2 in 10.0 mL entgastem Wasser bei 0 °C über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Die Lösung wird 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend werden 50.0 mL der 0.4 M Lösung des Aryldiazoniumchlorids zu einer Lösung aus 4-Aminophenol (10.9 g, 0.1 mol) in 160.0 mL entgastem Wasser und 40.0 mL Titan(III)-chlorid (ca. 1 M Lösung in 3 N Salzsäure) bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 15 Minuten zugetropft. Nach der Zugabe wird 10 Minuten gerührt. Die Lösung wird mit Na_2CO_3 und wässriger Ammoniaklösung (25%) basisch gemacht (pH 10) und mit Ethylacetat extrahiert (2×50.0 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat : Pentan 1 : 1 → Ethylacetat 100%). Man erhält 1.50 g (7.1 mmol, 36%) eines hellgelben Feststoffes.

DC: $R_f = 0.3$ (Ethylacetat : Pentan 1 : 1). [Detektion mit UV].

GC: $t_R = 17.2$ min.

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6 , 360 MHz): $\delta = 6.00$ (dd, 1H, CH, $^4J = 2.7$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz), 6.29 (d, 1H, CH, $^3J = 8.7$ Hz), 6.49 (d, 1H, CH, $^4J = 2.7$ Hz), 6.69 (m, 1H, CH), 6.93 (ddd, 1H, CH, $^4J = 1.4$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz), 7.71 (d, 1H, CH, $^3J = 8.1$ Hz), 7.47 (ddd, 1H, CH, $^5J = 0.6$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz).

^{13}C -NMR: (DMSO- d_6 , 90.6 MHz): δ = 98.2 (CH), 108.8 (CH), 109.0 (C_q), 109.1 (CH), 111.6 (C_q), 112.2 (CH), 119.2 (CH), 120.8 (CH), 125.3 (CH), 125.4 (C_q), 133.8 (C_q), 135.0 (C_q), 152.6 (C_q).

MS (EI): m/z (%): 211 (100) [M^+], 183 (23), 154 (36), 128 (17), 102 (4), 77 (9).

Die angegebenen Werte stimmen mit den spektroskopischen Daten der Literatur überein.^[283]

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
ACE	Angiotensine Converting Enzyme
AIBN	<i>N,N</i> -Azo-bis-isobutyronitril
Äquiv	Äquivalent(e)
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
bs	breites Singulett
CAN	Cerammoniumnitrat
COSY	Correlated Spectroscopy
Cy	Cyclohexyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetryhydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
EI	Electron ionization
ESI	Electronspray ionization
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
GPCR	G-protein coupled receptor

h	Stunde(n)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOAc	Essigsäure
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IFN	Interferon
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
konz	konzentriert
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MNDO	Modified Neglect of Differential Overlap
MOMCl	Methoxymethylchlorid
MS	Massenspektrometrie
MsCl	Mesylchlorid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NEt ₃	Triethylamin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy
Ph	Phenyl
<i>p</i> -MBDMA	<i>para</i> -Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PRE	Persistenter Radikaleffekt
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure

R_f	Relative Wanderungsgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
SET	Single Electron Transfer
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEBA	Triethylbenzylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
t_R	Retentionszeit
UV	Ultraviolett

Literaturverzeichnis

- [1] C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237.
- [2] Ch. Ruechardt, *Radikale* **1992**, Sitzungsbericht der Heidelberger Akademie für Wissenschaften, S. 319.
- [3] J. J. Berzelius, *Lieb. Ann. Chem.* **1833**, *6*, 173.
- [4] M. Gomber, *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150.
- [5] A. R. Forrester, J. M. Hay, R. H. Thomson, *Organic Chemistry of stable free Radicals* **1968**, Academic Press, London
- [6] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762.
- [7] a) M. Bodenstein, *Z. Phys. Chem. Abt. A* **1913**, *85*, 329; b) W. Nernst, *Z. Elektrochem.* **1918**, *24*, 335.
- [8] H. Staudinger, *Ber.* **1920**, *53*, 1073.
- [9] H. L. J. Bäckström, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 1460.
- [10] M. S. Kharasch, H. Engelmann, F. R. Mayo, *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288.
- [11] Das Jahr 1937 wird deshalb oft auch als zweites Geburtsjahr der Radikalchemie bezeichnet.
- [12] D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317.
- [13] G. J. M. van der Kerk, J. G. Noltes, J. G. A. Luijten, *J. App. Chem.* **1957**, *7*, 356.
- [14] A. Biechy, S. Hachisu, B. Quiclet-Sire, L. Ricard, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1436.
- [15] T. J. Wallington, H. Egsgaard, O. J. Nielsen, J. Platz, J. Sehested, T. Stein, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *290*, 363.
- [16] M. Lang, P. Spiteller, V. Hellwig, W. Steglich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1704.
- [17] S. Li, M. Fu, S. C. Habicht, G. O. Pates, J. J. Nash, H. I. Kenttämä, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *74*, 7724.
- [18] J. G. Radziszewski, M. R. Nimlos, P. R. Winter, G. B. Ellison, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7400.
- [19] S. J. Garden, D. V. Avila, A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, K. U. Ingold, J. Lusztyk, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 805.
- [20] R. A. Rossi, *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 310.

- [21] G. E. Davico, V. M. Bierbaum, C. H. DePuy, G. B. Ellison, R. R. Squires, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2590.
- [22] A. A. Zavitsas, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9022.
- [23] D. P. Curran, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7169.
- [24] G. A. Molander, L. S. Haring, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6171.
- [25] C. Chatgilialglu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2310.
- [26] J. M. Saveant, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 323.
- [27] J. Grimshaw, A. P. de Silva, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 181
- [28] H. Zollinger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 151.
- [29] O. Brede, R. Mehnert, W. Naumann, H. G. O. Becker, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 667.
- [30] M. P. Boyle, J. G. Guy, K. C. Brown, S. N. Mahapatro, C. M. VanZyl, J. R. Pladziewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1536.
- [31] C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765.
- [32] M. Mahes, J. A. Murphy, F. LeStrat, H. P. Wessel, *Beil. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No.1.
- [33] P. S. J. Canning, K. McCrudden, H. Maskill, B. Sexton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2735.
- [34] A. S. Demir, Ö. Reis, M. Emrullahoglu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 578.
- [35] P. C. Huang, E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2376.
- [36] M. R. Heinrich, M. Kirschstein, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2115.
- [37] J. P. Griess, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, *164*, 693.
- [38] T. Sandmeyer, *Chem. Ber.* **1887**, *17*, 2650.
- [39] R. Pschorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 496.
- [40] M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2339.
- [41] H. Meerwein, E. Buchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152*, 237.
- [42] A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 464.
- [43] M. Ikeda, S. Ohtani, T. Sato, H. Ishibasi, *Synthesis* **1998**, 1803.
- [44] S. Dandapani, M. Duduta, J. S. Panek, J. A. Porco, jr., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3849.
- [45] A. Navarro-Vazquez, A. Garcia, D. Dominguez, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3213.
- [46] a) J. H. Rigby, M. Qabar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8975; b) J. H. Rigby, M. Quabar, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4473; c) J. H. Rigby, M. G. Mateo, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10569; d)

- A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7904; e) A. G. Schultz, P. R. Guzzo, D. M. Nowak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8044; f) A. G. Schultz, M. A. Holoboski, M. S. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210.
- [47] D. L. J. Clive, W. Yang, A. C. MacDonald, Z. Wang, M. Cantin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1966.
- [48] E. Miller, J. M. Sprague, L. W. Kissinger, L. F. McBurney, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2099.
- [49] a) S. Takano, M. Suzuki, A. Kijima, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1990**, 315; b) S. Takano, M. Suzuki, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1994**, *37*, 149; c) M. J. Tomaszewski, J. Warkentin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2123.
- [50] C. K. McClure, A. J. Kiessling, J. S. Link, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7121.
- [51] K. Orito, S. Uchiito, Y. Satoh, T. Tatsuzawa, R. Harada, M. Tokuda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 307.
- [52] I. Ryu, K. Matsu, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5838.
- [53] L. Benita, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, S. Strazzari, G. Zanardi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3079.
- [54] P. Beak, Y. S. Park, L. A. Reif, C. Liu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7410.
- [55] C. P. A. Kunka, J. Warkentin, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 575.
- [56] A. L. J. Beckwith, S. Wang, J. Warkentin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5289.
- [57] A. Citterio, F. Minisci, E. Vismara, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 81.
- [58] J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *77*, 2942.
- [59] H. Brunner, C. Blüchel, M. P. Doyle, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 89.
- [60] M. P. Doyle, B. Siegfried, R. C. Elliot, J. F. Dellaria Jr., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2431
- [61] S. Raucher, G. A. Koolpe, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2066.
- [62] R. Filler, A. B. White, B. Taqui-Khan, L. Gorelic, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 329.
- [63] N. D. Obushak, V. S. Matiichuk, R. Ya. Vasylyshin, Y. V. Ostapyuk, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *40*, 383.
- [64] a) N. I. Gansuhchak, N. D. Obushak, O. P. Polishchuck, *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*, 2291; b) C. Galli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 1459; c) A. L. J. Beckwith, G. F. Meijs, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2568

- [65] a) P. M. Gorbovoi, G. N. Tulaidan, B. D. Grishchuck, *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 133; b) B. D. Grishchuk, V. S. Baranovskii, R. V. Simchak, G. N. Tulaidan, P. M. Gorbovoi, *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 936;
- [66] a) A. Citterio, E. Vismara, *Synthesis* **1980**, 291; b) A. Citterio, Acominelli, F. Bonavoglia, *Synthesis* **1986**, 308.
- [67] M. R. Heinrich, A. Wetzel, M. Kirschstein, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3833.
- [68] L. Hegedus, G. F. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800.
- [69] B. Pugin, L. M. Venanzi, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214*, 125.
- [70] E. S. Sherman, S. R. Chemler, T. B. Tan, O. Gerlits, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1573.
- [71] T. Kondo, T. Okada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 186.
- [72] I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
- [73] a) C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496; b) C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717; c) L. Chabaud, Y. Landais, P. Renaud, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587.
- [74] D. H. R. Barton, J. Cs. Jaszberenyi, E. A. Theodorakis, J. H. Reibenspies, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8050.
- [75] P. Girard, N. Guillot, W. B. Motherwell, P. Portier, *Chem. Commun.* **1995**, 2385.
- [76] B. D. Baigrie, J. I. G. Cadogan, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1065.
- [77] I. Al Adel, B. A. Salami, J. Levisalles, H. Rudler, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 934.
- [78] H. Zollinger, *Color chemistry: synthesis, properties and applications in dyes and pigments* **1987**, Wiley-VCH, Weinheim, New York.
- [79] F. R. Japp, F. Klingemann, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 2942.
- [80] A. Citterio, F. Minisci, A. Albinati, S. Bruckner, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2909.
- [81] A. Citterio, F. Minisci, E. Vismara, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 81.
- [82] A. Citterio, E. Vismara, *Synthesis* **1980**, 291.
- [83] M. R. Heinrich, O. Blank, S. Wölfel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3323.
- [84] M. R. Heinrich, O. Blank, A. Wetzel, *Synlett* **2006**, *19*, 3352.
- [85] R. E. Bowman, T. G. Goodburn, A. A. Reynolds, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1121.
- [86] A. A. Fadda, M. S. El-Houssini, *J. Ind. Chem. Soc.* **1990**, *67*, 915.
- [87] D. J. Byron, G. W. Gray, B. M. Worrall, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3706.

- [88] Y. Leblanc, N. Boudreault, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4268.
- [89] A. Mobinikhaledi, N. Foroughifar, H. F. Jirandehi, *Monatshefte für Chemie* **2007**, *138*, 755.
- [90] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266.
- [91] D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 9265.
- [92] H. Takahashi, K. Tomika, H. Noguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3387.
- [93] V. Rautenstrauch, F. Delay, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 764.
- [94] H. Feuer, F. Brown, Jr., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1468.
- [95] D. Enders, H. Schubert, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 368.
- [96] L. Katz, M. S. Cohen, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 758.
- [97] R. Fernandez, A. Ferrete, J. M. Llera, A. Magriz, E. Martin-Zamora, E. Diez, J. M. Lassaletta, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 737.
- [98] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, J. C. Bottaro, J. N. Kolhe, M. W. D. Perry, A. U. Jain, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4223.
- [99] A. J. Bellamy, R. D. Guthrie, G. J. F. Chittenden, *J. Chem. Soc. C: Organic* **1966**, 1989.
- [100] A. Kamal, M. V. Rao, H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2657.
- [101] O. Attanasi, S. Gasperoni, C. Carletti, *J. Prakt. Chem.* **1980**, *322*, 1063.
- [102] T. Severin, H. Poehlmann, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1564.
- [103] M. R. Heinrich, O. Blank, A. Wetzel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 476.
- [104] E. Fischer, F. Jourdan, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2241.
- [105] W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1942**, 266.
- [106] V. Gutman, *Electrochim. Acta* **1976**, *21*, 661.
- [107] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
- [108] B. J. Kim, Y. S. Park, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1705.
- [109] O. Blank, A. Wetzel, D. Ullrich, M. R. Heinrich, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3179.
- [110] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry* **2001**, Oxford University Press, New York.
- [111] D. H. Camacho, I. Nakamura, S. Saito, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 270.
- [112] M. Yamamoto, M. Hirota, K. Kishikawa, S. Kohmoto, K. Yamada, *Synthesis* **1997**, 937.
- [113] H. Nakamura, M. Sekido, M. Ito, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6838.

- [114] C. Wetter, K. Jantos, K. Woihte, A. Studer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2899.
- [115] A. L. J. Beckwith, V. W. Bowery, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4983.
- [116] S. J. Garden, D. V. Avila, A. L. J. Beckwith, V. W. Bowery, K. U. Ingold, J. Luszytk, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 805.
- [117] a) K.-J. Wang, Y.-J. Zhang, C.-R. Wang, *Bio. Diversity* **2006**, *3*, 1317; b) Y.-J. Zhang, T. Nagao, T. Tanaka, C.-R. Yang, H. Okabe, I. Kouno, *Bio. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 251.
- [118] T. Rasheed, M. Khan, S. Zhadi, S. Durrani, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 582.
- [119] V. U. Ahmad, S. Iqbal, *Fitoterapia* **1992**, *63*, 308; b) V. U. Ahmad, S. Iqbal, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 237.
- [120] T. Rasheed, M. Khan, S. Zhadi, S. Durrani, *Fitoterapia* **1999**, *62*, 157.
- [121] S. Durrani, T. Rasheed, *Fitoterapia* **1995**, *66*, 172.
- [122] V. U. Ahmad, F. Mohammad, T. Rhasheed, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 793.
- [123] V. U. Ahmad, A. Rahman, T. Rasheed, H. Rehman, A. Q. Khan, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5865.
- [124] D. Harcourt, F. Hussain, N. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1986**, 1329.
- [125] L. E. Fisher, R. D. Clark, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2992.
- [126] a) D. J. Carlsson, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7047; b) S. Kim, K. S. Yoon, Y. S. Kim, *Tetrahedron* **1996**, *53*, 73.
- [127] E. J. Enholm, A. J. Trivellas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236.
- [128] T. L. Fevig, R. L. Elliot, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064.
- [129] a) G. A. Molander, L. S. Haring, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6171; b) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236.
- [130] C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089.
- [131] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4112.
- [132] G. A. Molander, Ch. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307.
- [133] S. N. Istomina, A. I. Mikhaleva, O. V. Petrova, B. A. Trofimov, *J. Org. Chem. USSR* **1990**, *26*, 441.
- [134] Yu. V. Shklyayev, R. R. Ismagilov, Yu. S. Rozhkova, A. A. Fatykhov, I. B. Abdrakhmanov, A. G. Tolstikov, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 906.

- [135] H. Shibuya, H. Fujioka, A. Kajiwara, Y. Yamamoto, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1271.
- [136] W. Kantlehner, *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 418.
- [137] R. H. Schlessinger, J. L. Wood, A. J. Poss, R. A. Nugent, W. H. Parsons, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1146.
- [138] J. R. Hwu, E. J. Leopold, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, *11*, 721.
- [139] Die Gruppe der Pancratistatine, Lycoricidine und Narciclasine wird in der Literatur oft als „*Amaryllidaceae*-Alkaloide“ zusammengefasst, obwohl nicht alle Vertreter dieser Klasse ein Stickstoffatom enthalten, wie es ja definitiv für Alkaloide vorausgesetzt wird. Eine andere Bezeichnung, die in der Literatur auftaucht, ist „Isocarbostyrile“ (Pettit).
- [140] J. L. Hartwell, *Lloydia* **1967**, *30*, 379.
- [141] a) R. Fitzgerald, J. L. Hartwell, J. Leiter, *J. Nat. Cancer Inst.* **1958**, *20*, 763; b) R. Hegenauer, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, **1963**, 1. Aufl., Bd. 2, Birkhäuser, Basel und Stuttgart.
- [142] a) L. Carrasco, M. Fresno, D. Vazquez, *FEBS Lett.* **1975**, *52*, 236; b) A. Jimenez, L. Sanchez, D. Vazquez, *FEBS Lett.* **1975**, *55*, 53; c) A. Mondon, K. Krohn, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 445; d) G. Rivera, M. Gosalbez, J. P. G. Ballesta, *Biochem. Res. Commun.* **1980**, *94*, 800.
- [143] G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, D. L. Herald, Y. Sagawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1693.
- [144] T. Okamoto, Y. Torii, Y. Isogai, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1860.
- [145] G. R. Pettit, V. Gaddamidi, D. L. Herald, S. B. Singh, G. M. Cragg, J. M. Schmidt, F. E. Boettner, M. Williams, Y. Sagawa, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 995.
- [146] a) S. Ohta, S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2977; b) H. Paulsen, M. Stubbe, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3171; c) H. Paulsen, M. Stubbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 535; d) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4525; e) T. Hudlicky, H. F. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694; f) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4441; g) S. F. Martin, H. H. Tso, *Heterocycles* **1993**, *35*, 85; h) T. Hudlicky, H. F. Olivo, B. McKibben, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5108; i) G. E. Keck, T. T. Wager, J. F. D. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5176; j) S. Elango, Y. H. Yan, *Tetrahedron* **2002**,

- 58, 7375, k) H. Zhang, A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 247 l) M. Matveenko, O. J. Kokas, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3683.
- [147] G. E. Keck, T. T. Wager, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8366.
- [148] G. J. Zylstra, D. T. Gibson, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 14940.
- [149] a) W. B. Wright Jr., A. S. Tomcufnik, P. S. Chan, J. W. Marsico, J. B. Press, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2277; b) M. Suesse, S. Johne, *Z. Chem.* **1986**, 26, 250; c) H. Takai, N. Hiroyuki, T. Nobuhiro, K. Masayuki, S. Kazukiro, H. T. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1104..
- [150] a) D. H. Hey, C. W. Rees, A. R. Todd, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1028; b) A. J. Barker, T. M. Paterson, R. K. Smalley, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1979**, 2203; c) G. Cirrincione, A. M. Almerico, G. Dattolo, E. Aiello, P. Diana, F. Mingoia, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1309.
- [151] P. M. Murphy, M. Baggiolini, I. F. Charo, C. A. Herbert, R. Horuk, K. Matsushima, L. H. Miller, J. J. Oppenheim, C. A. Power, *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, 145.
- [152] I. Clark-Lewis, I. Mattioli, J. H. Gong, P. Loetscher, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 289.
- [153] A. E. Proudfoot, *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, 2, 106.
- [154] a) C. P. Tensen, J. Flier, E. M. Van Der Raaij-Helmer, S. Sampat-Sarjoeppersad, R. C. Van Der Schors, R. Leurs, R. J. Scheper, D. M. Boorsma, R. Wilemze, *J. Invest. Dermatol.* **1999**, 112, 716; b) M. J. Smit, P. Verdijk, E. M. Van Der Raaij-Helmer, M. Navis, P. J. Hensbergen, R. Leurs, C. P. Tensen, *Blood* **2003**, 102, 1959.
- [155] D. D. Patel, J. P. Zachariah, L. P. Whichard, *Clin. Immunol.* **2001**, 98, 39.
- [156] K. E. Balashov, j. B. Rottman, H. L. Weiner, W. W. Hancock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 6873.
- [157] W. W. Hancock. B. Lu, W. Gao, V. Csizmadia, K. Faia, J. A. King, S. T. Smiley, M. Ling, N. P. Gerard, C. Gerard, *J. Exp. Med.* **2000**, 192, 1515.
- [158] P. L. Shields, C. M. Morland, M. Salmon, S.Qin, S. G. Hubscher, D. H. Adams, *J. Immunol.* **1999**, 163, 6236.
- [159] F. Mach, A. Sauty, A. S. Iarossi, G. K. Sukhova, K. Neote, P. Libby, A. D. Luster, *J. Clin. Invest.* **1999**, 104, 1041.
- [160] J. Flier, D. M. Boorsma, P. J. van Beek, C. Nieboer, T. J. Stoof, R. Willemze, C. P. Tensen, *J. Pathol.* **2001**, 194, 398.

- [161] E. Pradelli, B. Karimdjee-Soilhi, J.-F. Michiels, J. E. Ricci, M.-A. Millet, F. Vandenbos, T. J. Sullivan, T. L. Collins, M. G. Johnson, J. C. Medina, E. S. Kleinerman, A. Schmid-Alliana, H. Schmid-Antomarchi, *Int. J. Cancer* **2009**, *125*, 2586.
- [162] T. C. Walser, S. Rifat, X. Ma, N. Kundu, C. Ward, OI Goloubeva, M. G. Johnson, J. C. Medina, T. L. Collins, A. M. Fulton, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 7701.
- [163] K. Kawada, M. Sonoshita, H. Sakashita, A. Takabayashi, Y. Yamaoka, T. Manabe, K. Inaba, N. Minato, M. Oshima, M. M. Taketo, *Cancer Res.* **2004**, *64*, 4010.
- [164] a) A. G. Cole, I. L. Stroke, M.-R. Brescia, S. Simhardi, J. J. Zang, Z. Hussain, M. Snider, C. Haskell, S. Ribeiro, K. C. Appell, I. Handerson, M. L. Webb, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 200; b) D. R. Allen, A. Bolt, G. A. Chapman, R. L. Knight, J. W. G. Meissner, D. A. Owen, R. J. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 697.
- [165] a) S. Storelli, P. Verdijk, D. Verzijl, H. Timmerman, A. C. van de Stolpe, C. P. Tensen, M. J. Smit, I. J. P. De Esch, R. Leurs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2910; b) T. Schall, D. Dairaghi, B. McMaster (*Chemocentryx Inc.*), WO 01/16114 A2, **2001**.
- [166] M. G. Johnson, *Vortrag auf der ISMC*, Istanbul, Türkei. 29. August bis 2. September 2006.
- [167] C. E. Heise, A. Pahuja, S. C. Hudson, M. S. Mistry, A. L. Putnam, M. Groß, P. A. Gottlieb, W. S. Wade, M. Kiankarimi, D. Schwarz, P. Crow, A. Zlotnik, D. G. Alleva, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 1263.
- [168] S. Storelli, D. Verzijl, J. Al-Badie, L. Bosch, H. Timmerman, M. J. Smit, I. J. P. De Esch, R. Leurs, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 281.
- [169] A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
- [170] J. Renaud, S. F. Bischoff, T. Buhl, P. Floersheim, B. Fournier, C. Halleux, J. Kallen, H. Keller, J.-M. Schlaeppli, W. Stark, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2945.
- [171] J. Roncali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 711.
- [172] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chemie* **1999**, *111*, 1264; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chemie* **1999**, *111*, 2230; c) B. K. Hubbard, C. T. Walsh, *Angew. Chemie* **2003**, *115*, 730.
- [173] M. Kuroda, Y. Mimaki, H. Sakagami, Y. Sashida, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 894.
- [174] Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2737.
- [175] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.

- [176] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- [177] a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis* **2004**, 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim; b) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* **2004**, 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim.
- [178] S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
- [179] J. Hassan, M. Sévignon, Ch. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [180] T. R. Hoye, M. Chen. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940.
- [181] S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.
- [182] S. Darses, T. Jeffery, J.-P. Genet, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857.
- [183] N. A. Bumagine, V. V. Bykov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437.
- [184] B. A. Lorsbach, M. J. Kurth, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1549.
- [185] L. J. Goossen, N. Rodriguez, Ch. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248.
- [186] D. Alberci, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.
- [187] J. Wen, J. Zhang, S.-Y. Chen, J. Li, X.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *120*, 9029.
- [188] G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447.
- [189] M. Fagnoni, M. Mella, A. Albini, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1299.
- [190] B. Guizzardi, M. Mella, M. Fagnoni, A. Albini, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9383.
- [191] T. I. Ho, C. K. Ku, R. S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 715.
- [192] M. H. Zenk, R. Gerardy, R. Stadler, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1725.
- [193] J. Tormo, F. J. Moreno, J. Ruiz, L. Fajari, L. Juliá, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 878.
- [194] G. Bringman, S. Tasler, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 331.
- [195] F. A. Marques, F. Simonelli, A. R. M. Oliveira, G. L. Gohr, P. C. Leal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 943.
- [196] H. Tohma, H. Morioka, S. Takizawa, M. Arisawa, Y. Kita, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345.
- [197] a) G. Wittig, G. Pieper, G. Fuhrmann, *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1193; b) R. Huisgen, H. Rist, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *594*, 137.
- [198] H. Hart, K. Harada, C.-J. F. Du, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3104.
- [199] M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2339.
- [200] R. Pschorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 496.

- [201] F. W. Wassmundt, W. F. Kiesman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 196.
- [202] J. R. Beadle, S. H. Korzeniowski, D. E. Rosenberg, B. J. Garcia-Slanga, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1594.
- [203] J. C. Scaiano, L. J. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3609.
- [204] L. J. Johnston, J. Luszyk, D. D. M. Wayner, A. N. Aberwickreyma, A. L. J. Beckwith, J. C. Scaiano, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4584.
- [205] C. Chatgililoglu, *Adv. Organomet. Chem.* **1999**, *44*, 67.
- [206] W. R. Bowman, M. R. J. Elsegood, T. Stein, G. W. Weaver, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 103.
- [207] W. R. Bowman, J. M. D. Storey, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1803.
- [208] M. L. E. N. da Mata, W. B. Motherwell, F. Ujjainwalla, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137.
- [209] A. Studer, M. Bossart, T. Vasello, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 985.
- [210] J. Grimshaw, J. Trocha-Grimshaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 799.
- [211] L. Benati, P. Spagnolo, A. Tundo, G. Zanardi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 141.
- [212] B. Alcaide, A. Rodriguez-Vicente, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6589.
- [213] A. M. Rosa, A. M. Lobo, P. S. Branco, S. Prabhakar, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 285.
- [214] D. L. J. Clive, S. Kang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1315.
- [215] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, G. Morini, M. Serravalla, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4411.
- [216] A. Nunez, A. Sanchez, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6217.
- [217] D. Crich, V. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6830.
- [218] D. P. Curran, A. I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706.
- [219] R. Tyler, *Electrophilic Aromatic Substitution* **1990**, Wiley, New York.
- [220] D. Kosynkin, T. M. Bockman, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4846.
- [221] C. Dell'Erba, M. Novi, G. Petrillo, C. Tavani, P. Bellandi, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 333.
- [222] F. Minisci, F. Coppa, F. Fontana, G. Pianese, L. Zhao, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3929.
- [223] G. Litwinienko, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 222.
- [224] R. H. Chen, S. A. Kafafi, S. E. Stein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1418.

- [225] T. C. Roberts, P. A. Smith, R. T. Cirz, F. E. Romesburg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15830.
- [226] J. Dufour, L. Neuville, J. Zhu, *Synlett* **2008**, *15*, 2355.
- [227] Y. Gao, P. Marshall, *Proc. Combust. Inst.* **2009**, *32*, 351.
- [228] H. J. Teubner, D. Cornelius, U. Woelcke, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 116.
- [229] R. Arnoud, J. Douady, R. Soubra, *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 181.
- [230] R. H. Mitchell, D. Y. K. Lau, T. C. W. Mak, B.-M. Wu, C. Anklin, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 546.
- [231] a) K. Eicken, M. Rack, F. Wetterich, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann, *Patent BASF AG, Ludwigshafen* **1999**, DE 19735224, 1999. [Chem. Abstr. 1999, 130, 182464]; b) K. Eicken, H. Rang, A. Harreus, N. Goetz, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann, *Patent BASF AG, Ludwigshafen* 1997, DE1953 1813. [Chem. Abstr. 1997, 126,264007].
- [232] Pressemitteilung der Firma BASF SE vom 10. März 2010 auf ihrer Homepage <http://www.basf.com/group/pressemitteilungen/P-10-186>.
- [233] Betriebsanweisung Boscalid; online verfügbar von der Firma Nufarm, Australien unter www.nufarm.com.au
- [234] K. Eicken, H. Rang, A. Harreus, N. Goetz, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann, *Patent BASF AG* **1997**, DE 19531813 (A1).
- [235] Für eine kürzlich veröffentlichte Synthese von Boscalid: A. C. Spivey, C.-C. Tseng, J. P. Hannah, C. J. G. Gipton, P. de Fraine, N. J. Parr, J. J. Scicinski, *Chem. Commun.* **2007**, 2926.
- [236] N. Pietrancosta, G. Quelever, Y. Laras, C. Garino, S. Burlet, J. L. Kraus, *Aus. J. Chem.* **2005**, *58*, 585.
- [237] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 122.
- [238] S. Nerdinger, C. Kendall, R. Marchhart, P. Riebel, M. R. Johnson, C.-F. Yin, L. D. Eltis, V. Snieckus, *Chem. Commun.* **1999**, 2259.
- [239] W. Ando, *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups* **1978**, Wiley, New York.
- [240] G. Boisvert, R. Giasson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6587.
- [241] a) R. M. Eloffson, F. F. Gadallah, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 854; b) C. Combellas, H. Marzouk, C. Seeba, A. Thiebault, *Synthesis* **1993**, 788.

- [242] C. Mangeney, Z. Qin, S. I. Dahoumane, A. Adenier, F. Herbst, J.-P. Boudou, J. Pinson, M. M. Chehimi, *Diamond Rel. Materials* **2008**, *17*, 1881.
- [243] D. D. Perrin, W. L. F. Amarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- [244] A. B. Pangborn, M. A. Giardello, R. H. Grubbs, R. K. Rosen, F. J. Timmers, *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.
- [245] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [246] a) D. J. Cram, K. M. Doxsee, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5068; b) R. M. Christie, D. H. Reid, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1976**, 228.
- [247] M. R. Heinrich, O. Blank, D. Ullrich, M. Kirschstein, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9609.
- [248] D. N. Brown, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3873.
- [249] a) K. Wegscheider, *Monatsh. f. Chem.* **1910**, *31*, 714; b) M. Gill, A. Gimenez, R. J. Strauch, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2815.
- [250] S. Variyar, C. Bandyopadhyay, *Ind. J. Chem., Section B* **1995**, *34*, 911.
- [251] N. S. Zefirov, I. V. Baranenkov, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1769.
- [252] N. S. Zefirov, I. V. Baranenkov, *J. Org. Chem. USSR* **1981**, *17*, 2112.
- [253] M. R. Detty, M. D. Seidler, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1283.
- [254] A. M. Sanseverino, M. C. S. de Mattos, *Synth. Comm.* **1998**, *28*, 559.
- [255] a) G. Drefahl, G. Heublein, *J. Prakt. Chem.* **1964**, *25*, 39; b) M. Mousseron, R. Jacquier, A. Fontaine, R. Zagdoun, *Bull. Soc. Chim. France* **1954**, 1246.
- [256] S. C. Bergmeier, S. L. Fundy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3135.
- [257] Yu. B. Vikharev, Yu. V. Shklyayev, L. V. Anikina, V. É. Kolla, A. G. Tolstikov, *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 405.
- [258] G. de Bailey, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4088.
- [259] T. Osawa, M. Namiki, K. Namiki, *Agricultural and Biological Chemistry* **1982**, *46*, 3105.
- [260] L. A. Mitscher, H. E. Gracey, G. W. Clark III, T. Suzuki, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 485.
- [261] M. G. Banwell, O. J. Kokas, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3503.
- [262] a) L. Gattermann, T. Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers*, 43. Auflage, de Gruyter Verlag; b) C.-T. Chien, C.-C. Tsai, C.-H. Tsai, T.-Y. Chang, P.-K. Tsai, Y.-C. Wang, T.-H. Yan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4324.

- [263] a) E. Bergman, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2210; b) D. Kidemet, Z. Mihalic, I. Movak, H. Vancik, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4931.
- [264] S. D. Turk, R. P. Louthan, R. L. Cobby, C. R. Bresson, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2846.
- [265] M. Gruner, D. Pfeifer, H. G. O. Becker, R. Radeaglia, J. Epperlein, *J. Prakt. Chem.* **1985**; 327, 63.
- [266] L. K. H. van Beek, J. R. G. C. M. van Beek, J. Boven, C. J. Schoot, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2194.
- [267] J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 370.
- [268] P. Hanson, J. R. Jones, A. B. Taylor, P. H. Walton, A. W. Timms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 6, 1135.
- [269] I. Sircar, M. Hoefle, R. E. Maxwell, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1020.
- [270] G. G. Oakley, U.-S. Devanaboyina, L. W. Robertson, R. C. Gupta, *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 1285.
- [271] S. Nerdinger, C. Kendall, X. Cai, R. Marchart, P. Riebel, M. R. Johnson, C.-F. Yin, N. Henaff, L. D. Eltis, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5960.
- [272] L. M. Werbel, P. D. Cook, E. F. Elslager, J. H. Hung, J. L. Johnson, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 924.
- [273] J. Hung, L. M. Werbel, *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 61.
- [274] A. R. Katritzky, J. Li, M. F. Gordeev, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3038.
- [275] a) A. F. Oleinik, T. I. Vozyakova, K. Yu. Novitskii, *Pharm. Chem. J.* **1971**, 5, 401; b) H. Chochois, M. Sauthier, E. Maerten, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11740.
- [276] J. Pidmore, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5111.
- [277] A. Arcadi, S. Cacchi, M. Del Rosario, G. Fabrizi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9280.
- [278] F. Liu, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4844.
- [279] H. E. Zimmerman, G. Jones II, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2753.
- [280] J. R. Gage, J. M. Wagner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2613.
- [281] a) A. Monge, J. A. Palop, A. L. de Cerain, V. Senador, F. J. Martinez-Crespo, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1786; b) Y. Furuya, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11240.

[282] A. C. Spivey, C.-C. Tseng, J. P. Hannah, C. J. G. Gripton, P. de Fraine, N. J. Parr, J. J. Scicinski, *Chem. Comm.* **2007**, 28, 2926.

[283] NMR-Spektrum unter <http://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR006053.PDF>