

Reaktionen primärer *N*-Chloramine mit Alkenen und Anwendung der Additionsprodukte als DNA-Alkylantien

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
des Fachbereiches Biologie und Chemie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Diplom-Chemikerin

Lina Alexandra Laping

aus
Wetzlar

2012

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2009 bis August 2012 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. S. Schindler

Tag der mündlichen Prüfung: 30. April 2013

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Zielsetzung	1
<hr/>		
1	Alkaloide	1
2	<i>N</i>-Chloramine und <i>N</i>-Chloramide	2
3	Funktionalisierung von Alkenen	4
3.1	Intermolekulare Addition	6
3.2	Intramolekulare Cyclisierung und Addition	8
4	Zielsetzung	13
4.1	Intermolekulare Additionen	13
4.2	Intramolekulare Reaktionen	14
4.3	Anwendung als DNA-Alkylantien	16
II	Ergebnisse und Diskussion	17
<hr/>		
1	Intermolekulare Addition mit primären <i>N</i>-Chloraminen	17
1.1	Synthese primärer <i>N</i> -Chloramine	17
1.2	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2-phenylethanamin (51a)	18
1.3	Darstellung weiterer primärer <i>N</i> -Chloramine	19
1.4	Intermolekulare Addition primärer <i>N</i> -Chloramine an Cyclohexen	20
1.5	Versuch zur Addition an Norbornen	23
1.6	Addition mit <i>N</i> -Chlorphenylethylamin	23
1.7	Addition mit Titan(IV)chlorid als Lewissäure	24
1.8	Versuche zur Addition mit <i>N,N</i> -Dichloramin	24
1.9	Versuche zur Aziridinbildung aus 2-Chloramin	25
2	Intermolekulare Addition mit <i>N</i>-Haloimiden	28
2.1	Addition von <i>N</i> -Haloimiden an Cyclohexen	29
2.2	Addition von <i>N</i> -Haloimiden an symmetrische Alkene	31
2.3	Addition von <i>N</i> -Haloimiden an nichtcyclische Alkene	33
2.3.1	Addition an Styrol	33
2.3.2	Addition an 1,1-Diphenylethen	34
2.4	Addition der <i>N</i> -Haloimide an cyclische Enoether	35

2.4.1	Sauerstoff-Heterocyclen.....	35
2.4.2	„Glykale“ und cyclische Enolether.....	36
2.4.3	Polare Addition von Chloramiden an cyclische Enolether.....	37
2.5	Fazit.....	40
3	Intramolekulare Additionen.....	42
3.1	Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-Derivaten.....	42
3.1.1	Wahl des Cyclisierungsvorläufers.....	43
3.1.2	Darstellung eines 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-derivats.....	44
3.1.3	Darstellung von 1-(1-Allylcyclohexyl)- <i>N</i> -chlormethanamin (118).....	46
3.1.4	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin (122).....	46
3.1.5	Darstellung von unsubstituiertem <i>N</i> -Chloramin.....	47
3.1.6	Intramolekulare Cyclisierung mit Bortrifluoridetherat.....	48
3.2	Synthese von 3-Chlorpiperidin-Derivaten.....	49
3.2.1	Darstellung von 1-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanon (139)...	49
3.2.2	Darstellung von <i>trans</i> -1-(3-Chlor-2,5,5-trimethylpiperidin-1-yl)ethanon (145).....	53
3.2.3	Darstellung weiterer Cyclisierungsvorläufer.....	54
3.2.4	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>N</i> -Chlorhex-4-en-1-amin (153).....	54
3.2.5	Darstellung von α -substituiertem Cyclisierungsvorläufer.....	55
3.2.6	Darstellung von β - und γ -substituierten Cyclisierungsvorläufern.....	56
3.2.7	Darstellung eines β -substituierten Cyclisierungsvorläufers.....	59
3.2.8	Darstellung eines γ -substituierten Cyclisierungsvorläufers.....	61
3.2.9	Cyclisierung der Vorläuferverbindungen mit TBAI in der Mikrowelle....	61
3.2.9.1	2,2-Disubstituierte Vorläuferverbindungen.....	62
3.2.9.2	Monosubstituierte Vorläuferverbindungen.....	63
3.2.9.3	Unsubstituierte Vorläuferverbindung.....	64
3.2.10	3-Chlorpiperdin mit sekundärem Ringstickstoff.....	65
3.2.11	Darstellung von 2-(Chlormethyl)-5,5-diphenylpiperidin (202).....	66
3.2.12	Variation der Additive nach der Cyclisierung.....	68
3.2.12.1	Tosylchlorid als Additiv.....	68
3.2.12.2	Benzoylchlorid als Additiv.....	70
3.2.13	Darstellung von 3,3-Diphenyl-1-azabicyclo[3.1.0]hexan (217).....	72
4	Anwendungen.....	74
4.1	3-Aminopiperidine und Iminozucker.....	74
4.1.1	Versuch zur Azid-Substitution.....	75
4.1.2	Darstellung von 5,5-Diphenylpiperidin-3-amin (227).....	77

4.2	3-Chlorpiperidine als DNA-Alkylantien.....	79
4.2.1	Einleitung: DNA-Schädigung und Folgen.....	79
4.2.2	Zytostatika.....	80
4.2.3	DNA-Alkylantien.....	80
4.2.4	Bifunktionelle DNA-Alkylantien.....	82
4.2.5	Monofunktionelle DNA-Alkylantien.....	85
4.2.6	Biochemische Untersuchungen.....	85
4.2.7	3-Chlorpiperidine als potentielle DNA-Alkylantien.....	87
4.2.8	Photochemie.....	90
4.2.9	Photochemische Entschützung tosylierter 3-Chlorpiperidine.....	93
4.2.10	Photocaging.....	95
4.2.11	Literaturbeispiele zu NVOC-geschützten DNA-Spaltungsreagenzien....	97
4.2.12	DMNB-Schützung der 3-Chlorpiperidine.....	99
4.2.13	NVOC-Schützung der 3-Chlorpiperidine.....	100
4.2.14	DNA-Spaltungsexperimente mit DMNB- und NVOC-3-Chlorpiperidinen.....	101
III Zusammenfassung und Ausblick		105
<hr/>		
1	Intermolekulare Addition.....	105
1.1	Darstellung primärer <i>N</i> -Chloramine.....	105
1.2	Intermolekulare Addition von <i>N</i> -Chloraminen an Alkene.....	105
1.3	Intermolekulare Addition von <i>N</i> -Haloimiden an Alkene.....	107
2	Intramolekulare Addition.....	109
2.1	Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-Derivaten.....	109
2.2	Darstellung von 3-Chlorpiperidin-Derivaten.....	110
2.3	Anwendungen.....	112
2.3.1	3-Aminopiperidin.....	112
2.3.2	DNA-Alkylantien.....	113
IV Experimenteller Teil		116
<hr/>		
1	Allgemeines.....	116
1.1	Arbeitstechnik.....	116
1.2	Lösungsmittel.....	116
1.3	Chromatographie.....	116
1.4	Analytische HPLC.....	117

1.5	Massenspektrometrie.....	117
1.6	NMR-Spektroskopie.....	117
1.7	IR-Spektroskopie.....	118
1.8	Elementaranalyse.....	119
1.9	Schmelzpunkte.....	119
1.10	Röntgenstrukturanalyse.....	119
1.11	Mikrowelle.....	119
1.12	Laser.....	119
2	Synthesevorschriften.....	120
2.1	Allgemeine Methode A: Darstellung von primären <i>N</i> -Chloraminen.....	120
2.2	Allgemeine Methode B: Intermolekulare Addition.....	120
2.3	Allgemeine Methode C: Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen.....	120
2.4	Allgemeine Methode D: Darstellung von 3-Chlorpiperidinen mit TBAI.....	121
2.4.1	Allgemeine Methode D1 – Ölbad.....	121
2.4.2	Allgemeine Methode D2 – Mikrowelle.....	121
2.5	Synthesen zu intermolekularen Reaktionen.....	122
2.5.1	Darstellung von <i>N,N</i> -Dichlor-2-phenylethanamin (51b).....	122
2.5.2	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2-phenylethanamin (51a).....	123
2.5.3	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-1-phenylmethanamin (53).....	123
2.5.4	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-1,1,1-triphenylmethanamin (55).....	124
2.5.5	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-4-phenylbutan-1-amin (57).....	124
2.5.6	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-butanamin (59).....	125
2.5.7	Darstellung von <i>trans-N</i> -Benzyl-2-chlorcyclohexanamin (60).....	126
2.5.8	Darstellung von <i>trans</i> -2-Chlor- <i>N</i> -phenethylcyclohexanamin (66).....	127
2.5.9	Darstellung von <i>N,N</i> -Dichlor-4-phenylbutan-1-amin (68).....	128
2.5.10	Darstellung von 7-(4-Phenylbutyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptan (70).....	129
2.5.11	Darstellung von 1-(<i>trans</i> -2-Chlorcyclohexyl)pyrrolidin-2,5-dion (63).....	130
2.5.12	Darstellung von 1-(<i>trans</i> -2-Bromcyclohexyl)pyrrolidin-2,5-dion (72).....	131
2.5.13	Darstellung von 2-(<i>trans</i> -2-Chlorcyclohexyl)isoindolin-1,3-dion (77).....	132
2.5.14	Darstellung von 1-(<i>trans</i> -2-Chlorcyclopentyl)pyrrolidin-2,5-dion (80)..	133
2.5.15	Darstellung von 1-(<i>trans</i> -2-Bromcyclopentyl)pyrrolidin-2,5-dion (81)..	134
2.5.16	Darstellung von 2-(<i>trans</i> -2-Chlorcyclopentyl)isoindolin-1,3-dion (76)...	135
2.5.17	Darstellung von 1-(2-Chlorcyclooctyl)pyrrolidin-2,5-dion (82).....	136
2.5.18	Darstellung von 1-(2-Bromcyclooctyl)pyrrolidin-2,5-dion (83).....	137
2.5.19	Darstellung von 2-(2-Chlorcyclooctyl)isoindolin-1,3-dion (79).....	138
2.5.20	Darstellung von 1-(7-Chlorbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (85).....	139

2.5.21	Darstellung von 2-(7-Chlorbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (86).....	140
2.5.22	Darstellung von 1-(2-Chlor-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion (92).....	141
2.5.23	Darstellung von 2-(2-Chlor-1,1-diphenylethyl)isoindolin-1,3-dion (94)	142
2.5.24	Darstellung von 2-(3-Chlortetrahydrofuran-2-yl)isoindolin-1,3-dion (98).....	143
2.5.25	Darstellung von 2-(3-Chlortetrahydro-2H-pyran-2-yl)isoindolin-1,3-dion (99).....	144
2.5.26	Darstellung von 1-(3-Chlortetrahydrofuran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (103).....	145
2.5.27	Darstellung von 1-(3-Chlortetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (104).....	146
2.5.28	Darstellung von 1-(3-Bromtetrahydrofuran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (105).....	147
2.5.29	Darstellung von 1-(3-Bromtetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (106).....	148
2.6	Synthesen zu intramolekularen Reaktionen.....	149
2.6.1	Darstellung von 2,2-Dimethylpent-4-enal oxim (109).....	149
2.6.2	Darstellung von 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin (107).....	150
2.6.3	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin (110).....	151
2.6.4	Darstellung von 1-(2-(Chlormethyl)-4,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethanon (114).....	152
2.6.5	Darstellung von 1-Allylcyclohexanarbonitril (116).....	153
2.6.6	Darstellung von (1-Allylcyclohexyl)methanamin (117).....	154
2.6.7	Darstellung von 1-(1-Allylcyclohexyl)- <i>N</i> -chlormethanamin (118).....	155
2.6.8	Darstellung von 2,2-Diphenylpent-4-en-nitril (120).....	156
2.6.9	Darstellung von 2,2-Diphenylpent-4-en-1-amin (121).....	157
2.6.10	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin (122).....	158
2.6.11	Darstellung von 2-(Pent-4-enyl)isoindolin-1,3-dion (125).....	159
2.6.12	Darstellung von Pent-4-en-1-amin (126).....	160
2.6.13	Darstellung von <i>N</i> -Chlorpent-4-en-1-amin (127).....	161
2.6.14	Darstellung von 1-(3-(Chlormethyl)-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)-ethanon (128).....	162
2.6.15	Darstellung von 1-(2-(Chlormethyl)-4,4-diphenylpyrrolidin-1-yl)-ethanon (129).....	163
2.6.16	Darstellung von 1-(3-Fluorpiperidin-1-yl)ethanon (131).....	164
2.6.17	Darstellung von 1-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanon (139)..	165
2.6.18	Darstellung von (4 <i>E</i>)-2,2-Dimethylhex-4-enal oxim (141).....	166

2.6.19	Darstellung von (<i>E</i>)-2,2-Dimethylhex-4-en-1-amin (142).....	167
2.6.20	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>N</i> -Chlor-2,2-dimethylhex-4-en-1-amin (143).....	168
2.6.21	Darstellung von <i>trans</i> -1-(3-Chlor-2,5,5-trimethylpiperidin-1-yl)- ethanon (145).....	169
2.6.22	Darstellung von (<i>E</i>)-Ethylhex-4-enoat (148).....	170
2.6.23	Darstellung von (<i>E</i>)-Hex-4-en-1-ol (149).....	171
2.6.24	Darstellung von (<i>E</i>)-Hex-4-enyl 4-methylbenzylsulfonat (150).....	172
2.6.25	Darstellung von (<i>E</i>)-6-Azidohex-2-en (151).....	173
2.6.26	Darstellung von (<i>E</i>)-Hex-4-en-1-amin (152).....	174
2.6.27	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>N</i> -Chlorhex-4-en-1-amin (153).....	175
2.6.28	Darstellung von Hex-5-en-2-on oxim (155).....	176
2.6.29	Darstellung von Hex-5-en-2-amin (156).....	177
2.6.30	Darstellung von <i>N</i> -Chlorhex-5-en-2-amin (157).....	178
2.6.31	Darstellung von 2-Phenylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat (159)....	179
2.6.32	Darstellung von 3-Phenylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat (161)....	180
2.6.33	Darstellung von 2-Methylpent-4-en-1-ol (169).....	181
2.6.34	Darstellung von 2-Methylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat (170)....	182
2.6.35	Darstellung von 5-Azido-4-methylpent-1-en (171).....	183
2.6.36	Darstellung von 2-(2-Methylpent-4-enyl)isoindolin-1,3-dion (173).....	184
2.6.37	Darstellung von 2-Methylpent-4-en-1-amin (172).....	185
2.6.38	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2-methylpent-4-en-1-amin (174).....	187
2.6.39	Darstellung von 3-Methylpent-4-enamid (177).....	188
2.6.40	Darstellung von 3-Methylpent-4-en-1-amin (178).....	189
2.6.41	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-3-methylpent-4-en-1-amin (179).....	190
2.6.42	Darstellung von 1-(4-Chlor-2-azaspiro[5.5]undecan-2-yl)ethanon (180).....	191
2.6.43	Darstellung von 1-(5-Chlor-3,3-diphenylpiperidin-1-yl)ethanon (181) und 1-(2-(Chlormethyl)-4,4-diphenylpyrrolidin-1-yl)ethanon (129).....	192
2.6.44	Darstellung von 1-(5-Chlor-2-methylpiperidin-1-yl)ethanon (182).....	194
2.6.45	Darstellung von 1-(3-Chlor-5-methylpiperidin-1-yl)ethanon (183).....	196
2.6.46	Darstellung von 1-(3-Chlor-4-methylpiperidin-1-yl)ethanon (184).....	198
2.6.47	Darstellung von <i>trans</i> -1-(3-Chlor-2-methylpiperidin-1-yl)ethanon (185).....	200
2.6.48	Darstellung von 1-(3-Chlorpiperidin-1-yl)ethanon (187).....	201
2.6.49	Darstellung von 2-Methyl-2-phenylpent-4-enal (191).....	202
2.6.50	Darstellung von 2-Methyl-2-phenylpent-4-enal oxim (192).....	203
2.6.51	Darstellung von 2-Methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin (193).....	204
2.6.52	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2-methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin (194)....	205

2.6.53	Darstellung von 5-Chlor-3-methyl-3-phenylpiperidin (195).....	206
2.6.54	Darstellung von 2,2-Diphenylhex-5-enitril (199).....	207
2.6.55	Darstellung von 2,2-Diphenylhex-5-en-1-amin (200).....	208
2.6.56	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2,2-diphenylhex-5-en-1-amin (201).....	209
2.6.57	Darstellung von 2-(Chlormethyl)-5,5-diphenylpiperidin (202).....	210
2.6.58	Darstellung von 5-Chlor-3,3-diphenyl-1-tosylpiperidin (203) und 2-(Chlormethyl)-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidin (204).....	211
2.6.59	Darstellung von 5-Chlor-3,3-dimethyl-1-tosylpiperidin (205) und 2-(Chlormethyl)-4,4-dimethyl-1-tosylpyrrolidin (206).....	213
2.6.60	Darstellung von 2-(Chlormethyl)-5,5-diphenyl-1-tosylpiperidin (207)...	215
2.6.61	Darstellung von (5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)(phenyl)- methanon (208).....	216
2.6.62	Darstellung von (3-Chlorpiperidin-1-yl)(phenyl)methanon (210) und (2-(Chlormethyl)pyrrolidin-1-yl)(phenyl)methanon (211).....	217
2.6.63	Darstellung von 3,3-Diphenyl-1-azabicyclo[3.1.0]hexan (217).....	218
2.6.64	Darstellung von L-Prolinol (221).....	219
2.6.65	Darstellung von <i>N</i> -Benzyl-L-prolinol (222).....	220
2.6.66	Darstellung von (R)-1-Benzyl-3-chloropiperidin (223).....	221
2.6.67	Darstellung von 3-Azido-1-benzylpiperidin (224) und 3-Azido-1- benzylpyrrolidin (225).....	222
2.6.68	Darstellung von 5-Azido-3,3-diphenylpiperidin (226).....	224
2.6.69	Darstellung von 5,5-Diphenylpiperidin-3-amin (227).....	225
2.6.70	Darstellung von 5-Chlor-1-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-3,3- dimethylpiperidin (242).....	226
2.6.71	Darstellung von 5-Chlor-1-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-3,3- diphenylpiperidin (243).....	227
2.6.72	Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl-5-chlor-3,3- dimethylpiperidin-1-carboxylat (245).....	228
2.6.73	Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl-5-chlor-3,3-diphenyl- piperidin-1-carboxylat (246) und 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl 2- (chlormethyl)-4,4-diphenylpyrrolidin-1-carboxylat (247).....	229
2.7	Biochemische Experimente.....	231

V	Literaturverzeichnis	234
----------	-----------------------------	------------

VI	Anhang	241
-----------	---------------	------------

Abkürzungen

Å	Ångström
AAP	Agarosegel-Auftragspuffer
ABH	1-Azazbicyclo[3.1.0]hexan
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
aq	wässrig
ATP	Adenosintriphosphat
BHC	6-Brom-7-hydroxycoumarin-4-ylmethyl
Bn	Benzyl
bp	Basenpaare
BPE	Biphosphat-EDTA
Bz	Benzoyl
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMNB	4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	desoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ds	doppelsträngig
eq	Äquivalente
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
F	Fluoreszenz
GC/MS	Gaschromatographische Massenspektrometrie
h	Stunde(n)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
HR	hochaufgelöst
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IC	Internal Conversion
IR	Infrarot
ISC	Intersystem Crossing
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LA	Lewissäure
LAH	Lithiumaluminiumhydrid

LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multipllett
Me	Methyl
min	Minute(n)
MW	Mikrowelle(n)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu	Nukleophil
NVOC	<i>o</i> -Nitroveratryloxycarbonyl
<i>P</i>	<i>para</i>
P	Phosphoreszenz
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PRPG	photoabspaltbare Schutzgruppe
q	Quartett
rt	Raumtemperatur
R _f	Retentionsfaktor
s	Singulett
SDS	Natriumdodecylsulfat
S _N 2	nukleophile Substitution mit bimolekularem Mechanismus
t	Triplett
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TCCA	Tetrachlorisocyanursäure
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl, Tosyl
TPE	Tris-Phosphat-EDTA-Puffer
UV	Ultraviolett

I Einleitung und Zielsetzung

1 Alkaloide

Der Begriff Alkaloid wird für organische stickstoffhaltige Naturstoffe pflanzlichen und mikrobiellen Ursprungs verwendet, die für gewöhnlich mindestens einen Stickstoff-Heterocyclus im Molekül besitzen.^[1] Alkaloide zählen zu den bedeutsamsten Naturstoff- und Wirkstoff-Klassen. Etwa ein Fünftel aller Pflanzenarten akkumulieren Alkaloide und zum jetzigen Zeitpunkt sind mehr als 12 000 Alkaloide bekannt, wovon die meisten charakteristische toxische und pharmakologische Eigenschaften aufweisen.^[2] Einige Beispiele für solche Alkaloide sind in Abbildung 1 aufgeführt.

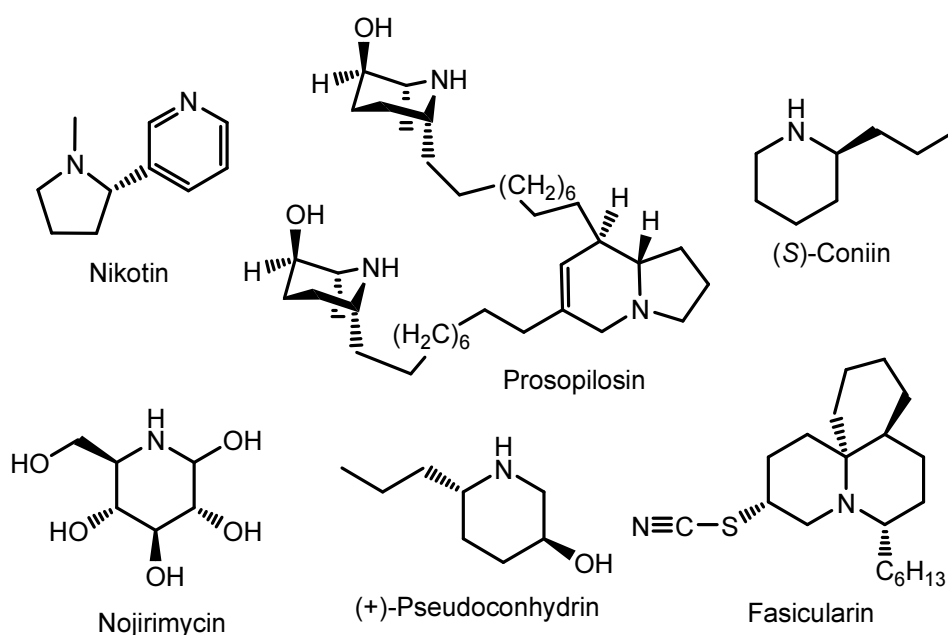


Abb. 1 Beispiele für Alkaloide

Eine Vielzahl von Alkaloiden enthalten Piperidin- oder Pyrrolidin-Bausteine. Insbesondere Piperidine mit einem sekundären Ringstickstoff wie in Prosopilosin^[3], (S)-Coniin, Nojirimycin und Pseudoconhydrin lassen sich oft in der Natur finden.

Eine weitere Klasse der Alkaloide sind Verbindungen mit Aziridin-Bausteinen (Abb. 2, blau markiert). Aziridine sind potentielle therapeutische Wirkstoffe^[4], deren Darstellung in der organischen Synthese einen wichtigen Stellenwert hat.^[5,6]

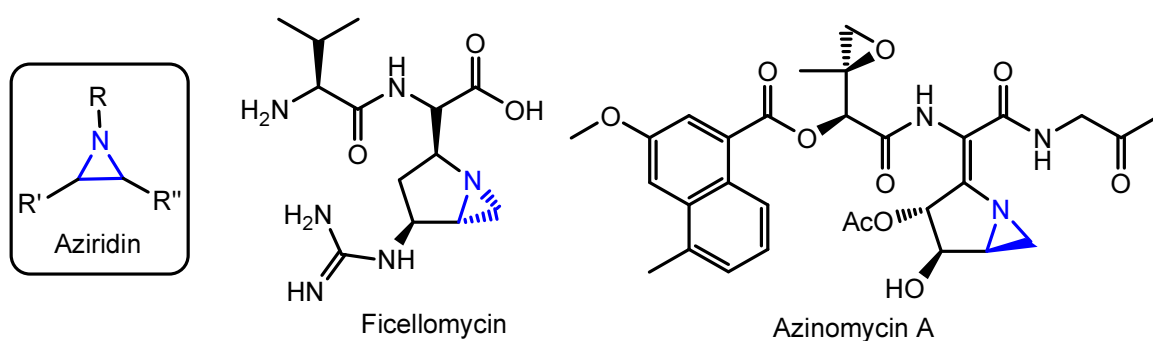


Abb. 2 Aziridin-Grundgerüst, Ficellomycin und Azinomycin A

Unter den natürlich vorkommenden Aziridinen sind Ficellomycin sowie die Azinomycine A und B Beispiele für seltene Verbindungen mit einem ungewöhnlichen 1-Azabicyclo[3.1.0]hexan-Ring (Abb. 2). Sie sind von großer Bedeutung, da sie Antitumor-Eigenschaften besitzen.^[7]

Speziell für die medizinische Anwendung der Alkaloide ist ein effizienter Syntheseweg entscheidend. Zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher eingehend mit geeigneten Verfahren zu Darstellungen sowohl bekannter als auch neuer stickstoffhaltiger Verbindungen. Der entscheidende Schritt beim Aufbau vieler Alkaloide ist die Bildung des namensgebenden Heterocyclus beziehungsweise die Einführung der Aminfunktion, welche für die Substanzklasse erforderlich ist. Eine gängige Methode zur Darstellung von Verbindungen mit einer derartigen Stickstoff-Funktionalität ist die Addition von *N*-Haloverbindungen an Alkene.

In dieser Arbeit wurde der Schwerpunkt auf die Addition von *N*-Chloraminen an Alkene gelegt. Daher folgt nach einem kurzen Abschnitt über *N*-Chloramine und *N*-Chloramide die intensivere Betrachtung der intermolekularen und intramolekularen Additionen von *N*-Chlorverbindungen an Alkene.

2 *N*-Chloramine und *N*-Chloramide

Amine, die am Stickstoffatom mit einem Halogen oder mehreren Halogenen substituiert sind, werden als *N*-Haloamine bezeichnet. Wird dabei Chlor als Halogen verwendet, handelt es sich um *N*-Chloramine. Ammoniak und Alkylamine können mit Chlor substituiert werden,

wobei je nach Anzahl der Wasserstoffe am Stickstoff einfach (**1-3**) oder mehrfach (**4-5**) substituierte Chloramine entstehen können (Abb. 3).^[8]

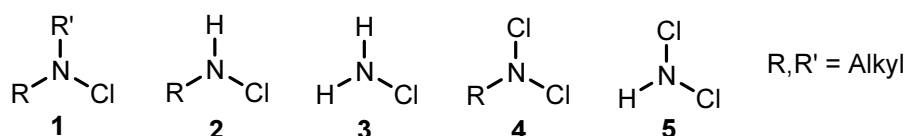


Abb. 3 Mono- (1-3) und Dichloramine (4-5)

Der synthetische Zugang zu Chloraminen erfolgt über die Reaktion des Amins mit einer Chlorquelle, die das Amin zum entsprechenden *N*-Chloramin umsetzt. Das Chlor reagiert mit dem Amin entweder als Cl₂ in der Gasphase oder als Chloroniumion in Lösung. Hypochlorit^[9,10], *N*-Chlorsuccinimid (NCS)^[11–13] **6**, Chloramin-T^[14] **7** und Trichlorisocyanursäure (TCCA)^[15,16] **8** sind Beispiele für Reagenzien, die als Chloroniumionenquelle fungieren können (Abb. 4). Die drei letztgenannten Verbindungen sind Chloramide, die in ihren Eigenschaften den Chloraminen sehr ähnlich sind, weswegen beide im Folgenden als *N*-Chlorverbindungen bezeichnet werden.

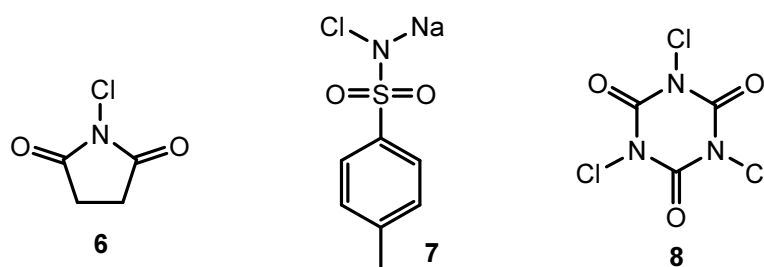


Abb. 4 *N*-Chlorsuccinimid (**6**), Chloramin-T (**7**) und TCCA (**8**)

Die *N*-Chlorverbindungen besitzen gute Chlorierungs- und oxidative Eigenschaften, daher finden sie unter anderem Verwendung als Desinfektions- und Bleichmittel.^[17] Eine weitere Anwendung der *N*-Chlorverbindungen ist ihr Einsatz als Aminierungs-^[18] und Amidierungsreagenzien^[14,19] in der präparativen Chemie. Amine und Amide sind reaktionsträge und müssen für Reaktionen oftmals aktiviert werden. Nach der Überführung in die entsprechenden Haloverbindungen können diese leichter zur Reaktion gebracht werden, da die Halogen-Stickstoff-Bindung sehr reaktiv ist.

Zum Einsatz kommen *N*-Chloramine außerdem bei Reaktionen mit Grignard-Reagenzien^[20] und Reaktionen mit Phosphor- und Schwefelreagenzien.^[21] In den folgenden Kapiteln wird

das Augenmerk auf die Reaktion von *N*-Chlorverbindungen mit ungesättigten Substanzen, dabei im Speziellen mit Alkenen gelegt.

3 Funktionalisierung von Alkenen

Die Funktionalisierung von Alkenen spielt eine große Rolle in der organischen und medizinischen Chemie.^[22] Durch Addition geeigneter Vorläufer an Olefine lassen sich höher funktionalisierte Kohlenwasserstoffe darstellen. Insbesondere die Einführung einer Aminfunktion ist maßgebend bei der Synthese von Naturstoffen wie die der in Kapitel 1 vorgestellten Alkaloide. Dabei macht man sich unter anderem die zuvor erwähnten *N*-Chloramine und *N*-Chloramide zunutze (Kapitel 2). Neben der Stickstofffunktion kann zusätzlich das Halogen eingeführt werden, welches für Folgereaktionen genutzt werden kann und so zu einer Erweiterung der synthetischen Möglichkeiten führt. Die Chloramine und Chloramide können an Olefine entweder intermolekular oder intramolekular addiert werden (Abb. 5).

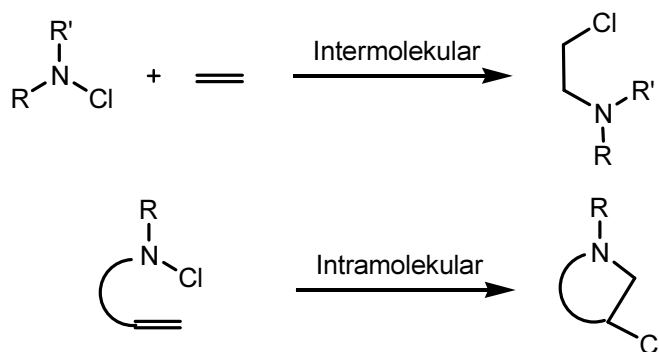


Abb. 5 Inter- und intramolekulare Addition

Bevor die beiden Reaktionstypen näher betrachtet werden, wird der Mechanismus der Addition an Doppelbindungen vorgestellt. Dieser ist für inter- und intramolekulare Additionen von *N*-Chlorverbindungen gleich. Im Wesentlichen wird dabei zwischen radikalischer und polarer Addition unterschieden.

Bei der radikalischen Addition von *N*-Chlorverbindungen an Doppelbindungen wird ein Radikalinitiator benötigt, der die Homolyse einleitet. Neben typischen Radikalstartern wie AIBN, Licht und Hitze kann die Spaltung der N-Cl-Bindung auch elektrochemisch (A) oder durch ein reduzierendes Metallion^[23] (C) induziert werden (siehe Abb. 6).^[24]

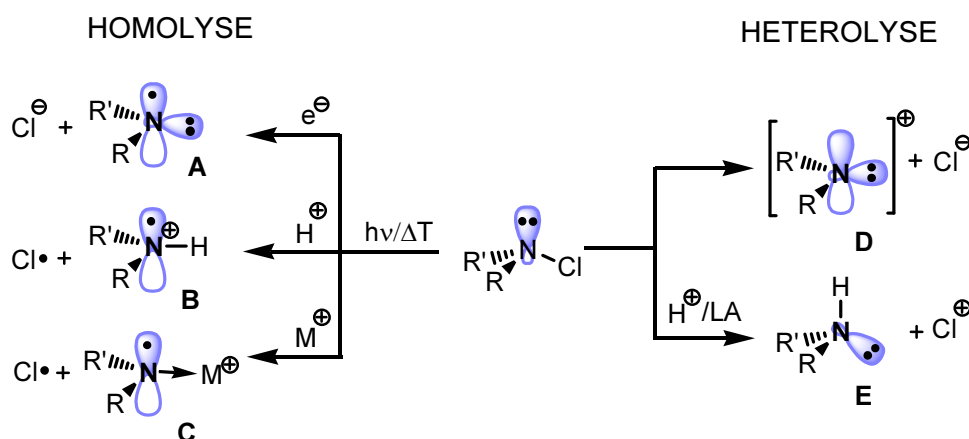


Abb. 6 Homolyse (radikalisch) und Heterolyse (polar) von N-Cl-Bindungen

Der nächste Schritt im Reaktionsweg ist die Addition des gebildeten Stickstoffradikals **10** an das Alken **9** (Abb. 7). Anschließend wird in der radikalischen Kettenreaktion das Chlor von einem weiteren *N*-Chloramin **11** übertragen und das Additionsprodukt **12** gebildet. Die Regioselektivität erfolgt gemäß einer Anti-Markownikow-Addition.

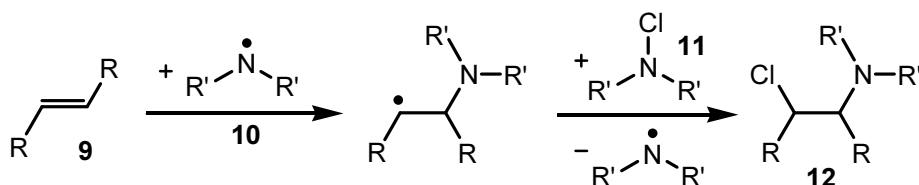


Abb. 7 Radikalische Addition einer N-Cl-Verbindung an ein Alken (**9**)

Im Gegensatz zum radikalischen Mechanismus, wird die polare Addition durch die Heterolyse der Stickstoff-Chlor-Bindung eingeleitet. In einem nicht protonierendem Medium entstehen durch heterolytische Dissoziation Chlorid und ein Nitreniumion (**D**, Abb. 6).^[24] Falls Protonen in der Reaktion vorhanden sind, entstehen ein Chloroniumion und das entsprechende Amin (**E**).^[25] Ebenso kann eine Lewisäure (LA) an das Elektronenpaar des Stickstoffs koordinieren und Chloroniumionen generieren.^[26] Die Reaktion über Chloroniumionen ist die häufig anzutreffende polare Addition von *N*-Cl-Verbindungen an Alkene. Die Doppelbindung reagiert mit dem elektrophilen Chlor zu einem cyclischen Chloroniumion (**13**, Abb. 8). Der so gebildete dreigliedrige Ring wird durch einen Rückseitenangriff des in der Reaktion verbleibenden nucleophile Amins **14** geöffnet und führt zu dem *trans*-Additionsprodukt **15**.

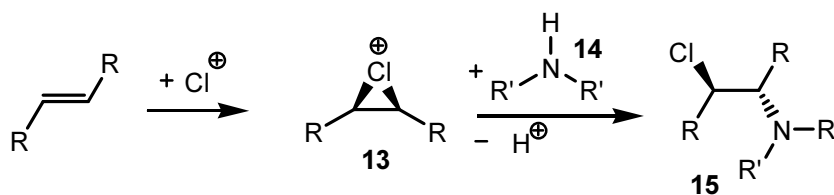


Abb. 8 Polare Addition einer N-Cl-Verbindung an ein Alken

Bei Anwesenheit anderer Nucleophile im Reaktionsmedium können diese ebenfalls das cyclische Chloroniumion öffnen und zu weiteren Additionsprodukten führen.^[27]

3.1 Intermolekulare Addition

Um *N*-Chloramine intermolekular an Doppelbindungen zu addieren wird häufig die photochemische Initiierung über Radikale gewählt. Die radikalische Addition von Monochloramin **17** an Cyclohexen (**16**) wurde von OGATA untersucht (Abb. 9).^[28] Er erzielte dabei eine 8%ige Ausbeute des gewünschten Additionsproduktes **18**.

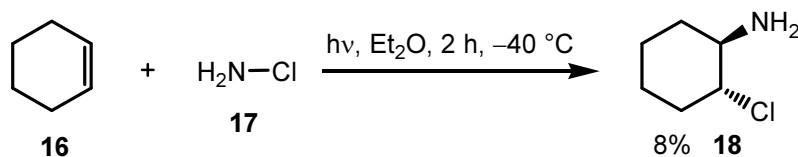
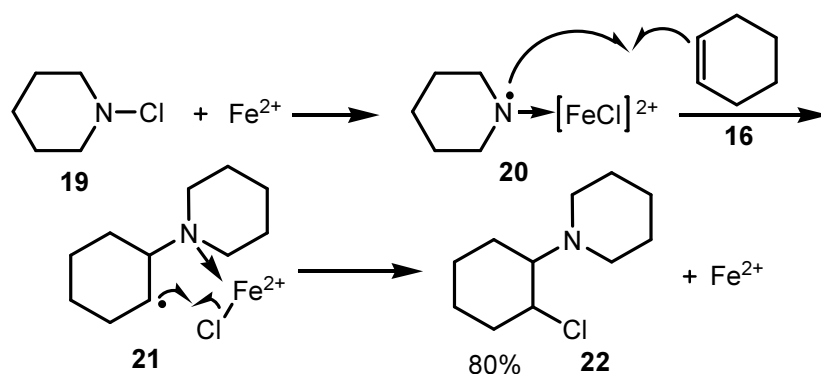
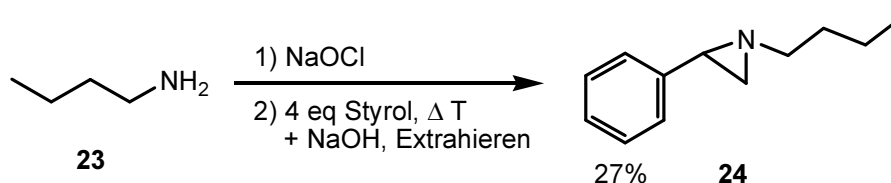


Abb. 9 Addition von Monochloramin (**17**) an Cyclohexen (**16**) nach OGATA^[28]

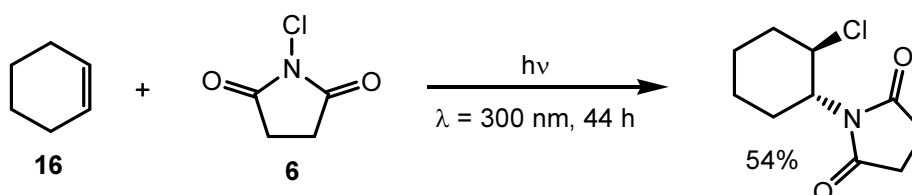
Monochloramine eignen sich im Hinblick auf die geringe Ausbeute von 8% nicht besonders für intermolekulare Additionen. *N*-Chlordialkylamine wurden eingehend von MINISCI studiert.^[29] Durch die Verwendung eines Fe^{3+} - Fe^{2+} oder Cu^{2+} - Cu^{+} Oxidations-Reduktionspaars bei der radikalischen Addition von Diethylchloramin und *N*-Chlorpiperidin (**19**) an Cyclohexen **16** und 1-Hexen wurde eine Ausbeute von 30-40% der Chloraminierungsprodukte erreicht. Der Einsatz des Oxidations-Reduktionspaares dient zur Generierung von Aminradikalen und der Übertragung des Chlors.^[29] Bei Zugabe von Schwefelsäure/Essigsäure konnte die Ausbeute von **22** durch die Protonierung des *N*-Chloramins und Bildung eines Radikalkations^[30] **20** bedeutend gesteigert werden (Abb. 10).^[31,32]

Abb. 10 Radikalische Addition nach Minisci^[31]

Weiterhin können auch Aziridine aus *N*-Chloraminen entstehen. Für die Reaktion wurde von SCHMITZ aus primären Aminen *in situ* primäre *N*-Chloramine gebildet (Abb. 11).^[33] Nach der Zugabe des Alkens wurde die Reaktion mit NaOH versetzt und das Aziridin extrahiert. Die Synthese wurde mit einigen aliphatischen primären Aminen (wie **23**) durchgeführt, wobei die Addition lediglich an Styrolerivate als Alkenkomponente zu Ausbeuten von 30 bis 45% führte. Mit anderen Alkenen gelang die Darstellung von Alkylaziridinen nicht.

Abb. 11 Synthese von 1-Alkylaziridinen^[33]

Neben *N*-Chloraminen werden *N*-Chloramide für die intermolekulare Addition genutzt. So erforschte LESSARD die radikalische 1,2-Addition von *N*-Chloramiden an Alkene.^[34,35] Bei der Verwendung von NCS (**6**) und Cyclohexen (**16**) erhält er dabei ausschließlich das *trans*-Produkt (Abb. 12).^[34] Ein Nachteil dieser Methode ist die lange Reaktionszeit von 44 Stunden.

Abb. 12 Photochemische Reaktion von NCS (**6**) mit Cyclohexen (**16**)^[34]

Kürzere Reaktionszeiten und höhere Ausbeuten lassen sich bei der polaren Addition von Chloramin-T (**7**) oder anderen *N*-Chlorsulfonamiden erreichen.^[36] Neben der Addition kommt es bei der Reaktion von Alkenen und *N*-Chlorsulfonamiden häufig zu Aziridinierungen.^[37,38] In Gegenwart von katalytischem Iod wird bei der Reaktion aus Chloramin-T (**7**) ein deprotoniertes Amid als gutes Nucleophil gebildet und führt zu einem Aziridin **25** (Abb. 13).

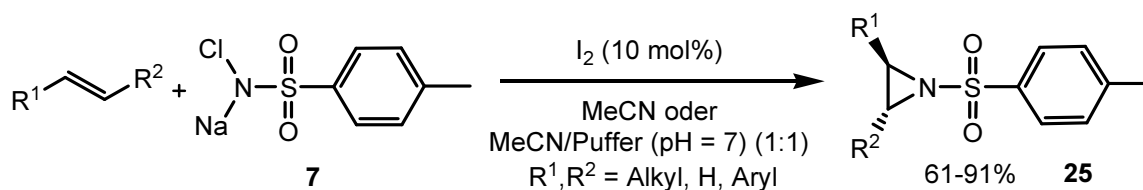


Abb. 13 I₂-katalysierte Aziridinierung von Olefinen mit Chloramin-T (**7**)^[38]

Im Gegensatz zu der Bildung von Aziridinen mit Chloramin-T, hat die Aziridinierung mit *N*-Chloraminen (Abb. 11) den Vorteil, dass diverse Alkylamine an die Doppelbindung addiert werden können. Um 1-Alkylaziridine aus *N*-Chlorsulfonamiden zu erhalten, müsste die Sulfonamid-Bindung zuvor unter stark sauren^[39] oder basischen^[40] Bedingungen abgespalten werden^[41]. Dies ist nicht für alle Verbindungen geeignet und erfordert zusätzliche Reaktionsschritte. Es besteht also weiterhin Entwicklungsbedarf für die effiziente Darstellung von 1-Alkylaziridinen über die intermolekulare Addition von *N*-Chloraminen an Alkene.

3.2 Intramolekulare Cyclisierung und Addition

Die intramolekulare Cyclisierung ist eine Methode, die im Hinblick auf die Darstellung von Verbindungen mit Pyrrolidin- und Piperidin-Grundgerüsten von besonderem Interesse ist. Die bekannteste intramolekulare Cyclisierung von *N*-Chlorverbindungen ist die Hofmann-Löffler-Freytag Reaktion (Abb. 14).^[42]

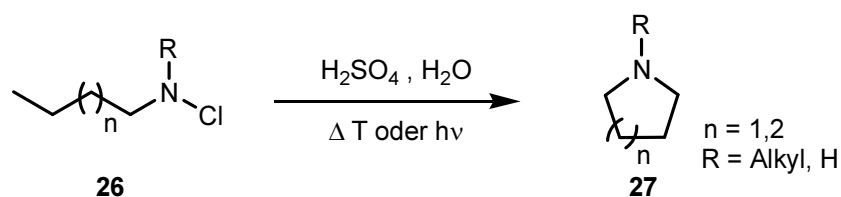


Abb. 14 Hofmann-Löffler-Freytag Reaktion mit *N*-Chloralkylaminen (**26**)

Über einen radikalischen Mechanismus bildet sich aus dem *N*-Chloralkylamin **26** der Heterocyclus **27**.

Die Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion ist eine Substitutionsreaktion. Dahingegen wurde eine intramolekulare Addition mit ungesättigten *N*-Chlorverbindungen **28** unter Einfluss eines Katalysators wie Ti^{3+} oder Fe^{2+} unter anderem von STELLA^[24] und SURZUR^[23] entwickelt (Abb. 15). Durch die Addition wurden chlosubstituierte Heterocyclusen wie **29** und **30** zugänglich gemacht.^[43]

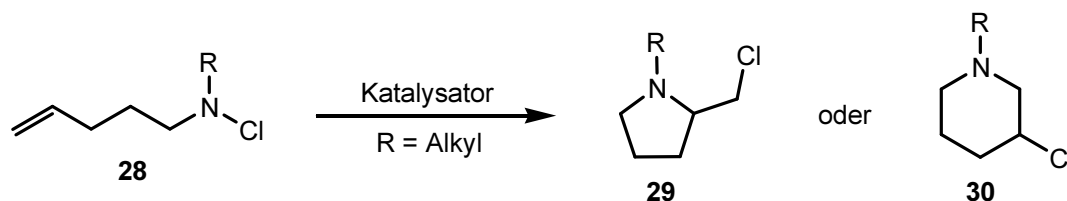


Abb. 15 Intramolekulare Chloraminierung

Das Konzept wurde von der Arbeitsgruppe Göttlich aufgegriffen und mehrere Methoden zur effizienten Darstellung von 3-Chlorpiperidinen und 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen entwickelt.

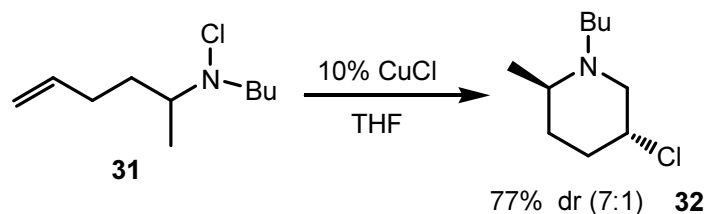


Abb. 16 Intramolekulare Chloraminierung mit $CuCl$ ^[44,45]

Aus δ,ω -ungesättigten sekundären *N*-Chloraminen (wie **31**) konnten bei Verwendung von 10 mol% Kupfer(I)chlorid als Katalysator 3-Chlorpiperidine (wie **32**) selektiv dargestellt werden (Abb. 16).^[44,45] Der Mechanismus ist in Abbildung 17 verdeutlicht.

Der eingesetzte Katalysator hat mehrere Funktionen und übt einen Einfluss auf die Stereochemie der Reaktion aus. Er dient als Initiator für die Radikal-Reaktion **A**, als Aktivator für die Aminyl-Radikal-Cyclisierung **B** und als Radikalfänger für das bei der 5-exo-trig-Cyclisierung^[46] gebildete terminale Kohlenstoff-Radikal **C**. Das entstandene Pyrrolidinderivat **D** lagert unter den fast neutralen Bedingungen zum 3-Chlorpiperidin **F** um. Die Umlagerung erfolgt durch zwei aufeinanderfolgende S_N2 -artige Reaktionen über ein intermediär gebildetes Aziridiniumion **E**.^[47] Die Reaktion verläuft wegen des hohen Energiegehaltes der *N*-Cl-Bindung exotherm. Bei der Bildung des 3-Chlorpiperidins wurde mit dem Chlor-

Substituenten eine weitere Funktionalität eingeführt, welche eine Substitution mit anderen Nucleophilen ermöglicht.^[48]

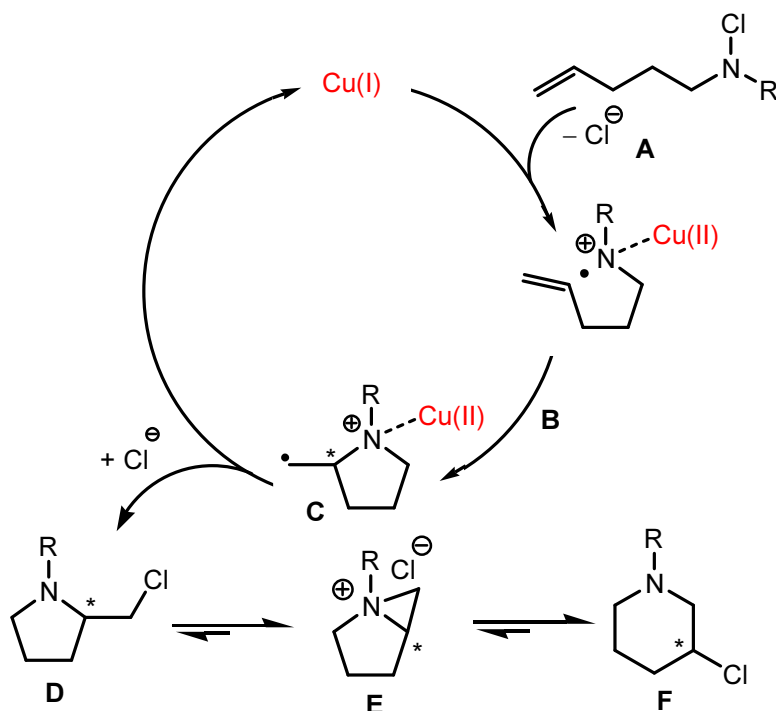


Abb. 17 Mechanismus der intramolekularen Chloraminierung mit CuCl ^[44,45]

Mit Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Katalysator gelang NOACK und GÖTTLICH unter polaren Reaktionsbedingungen ein Zugang zu 3-Chlorpiperidinen **34** ausgehend von ungesättigten *N*-Chloraminen **33** (Abb. 18).^[12]

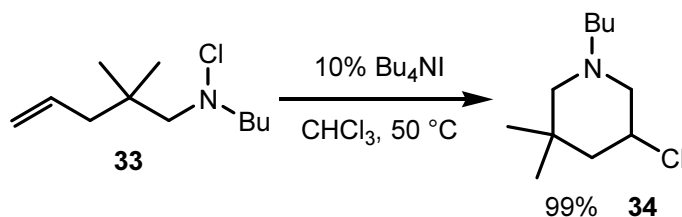


Abb. 18 Intramolekulare Chloraminierung mit TBAI^[12]

Durch die Reaktion der *N*-Chloramine mit TBAI entstehen nach einer nucleophilen Substitution am Stickstoff reaktive *N*-Iodamine (A), die intramolekular mit der Doppelbindung reagieren und ein cyclisches Iodoniumion B bilden (Abb. 19).

Das Iodoniumion B rotiert um die C-C-Achse und wird über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Mechanismus nucleophil durch das Stickstoffanion geöffnet C. Ebenso wie bei der Reaktion mit CuCl steht das kinetische Produkt 2-(Iodmethyl)pyrrolidin D mit dem thermodynamischen Produkt 3-Chlorpiperidin F im Gleichgewicht und lagert zu diesem über ein Aziridiniumion E um.

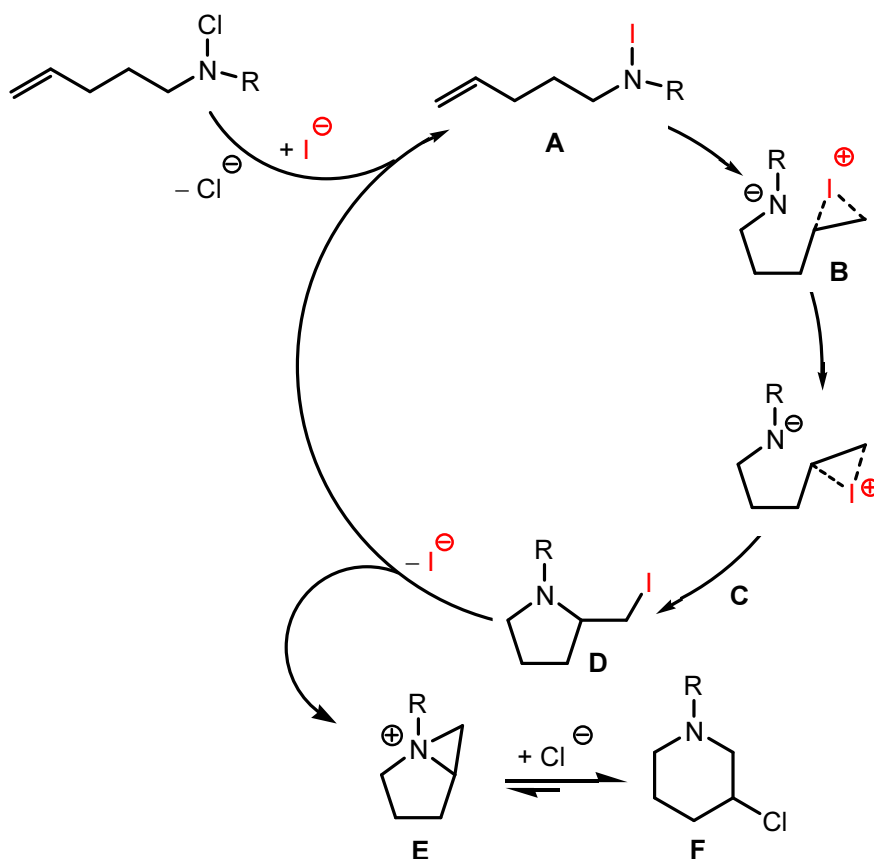


Abb. 19 Mechanismus der intramolekularen Chloraminierung mit TBAI^[12]

Neben der Darstellung der 3-Chlorpiperidine konnte in der eigenen Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass diese Substanzen Anwendung als DNA-Alkylantien finden.^[49,50] Eine Einführung zum Thema DNA-Alkylantien wird im späteren Verlauf dieser Arbeit erfolgen (siehe Ergebnisse und Diskussion, 4.2).

Zusätzlich zu der Synthese von Piperidinen konnte in der Arbeitsgruppe Göttlich die selektive Darstellung von Pyrrolidinen unter lewissauren Bedingungen realisiert werden. Bei der Verwendung von 2 Äquivalenten Bortrifluoridetherat bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 2-(Chlormethyl)pyrrolidine in sehr guten Ausbeuten erhalten (Abb. 20).^[26]

Die Reaktion wird durch die Koordination der Lewisäure an das freie Elektronenpaar des Stickstoffs eingeleitet (**35**, Abb. 20). Das so aktivierte Chloramin greift im nächsten Schritt intramolekular die Doppelbindung an, woraus die Bildung eines cyclischen Chloroniumion resultiert (**36**). Durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffs bildet sich schließlich das 2-(Chlormethyl)pyrrolidin **37**, welches nach basischer Aufarbeitung in sehr guten Ausbeuten isoliert werden kann.

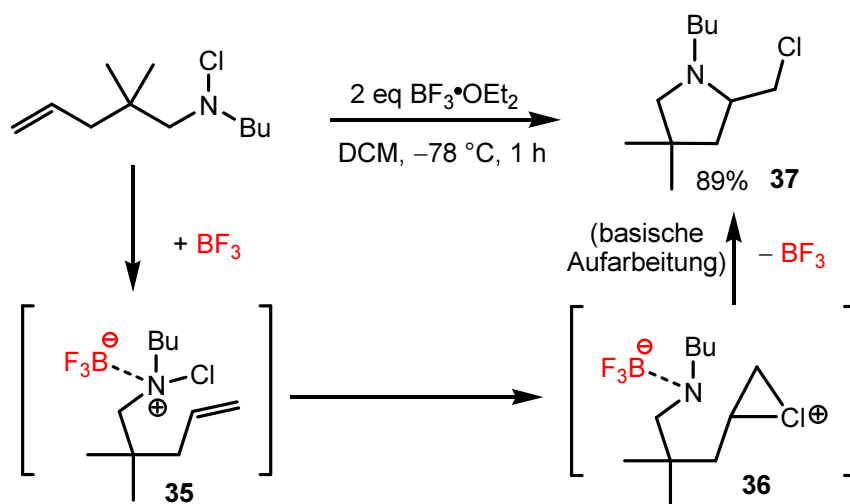


Abb. 20 Intramolekulare Chloraminierung mit Bortrifluoridetherat^[26]

Weitere Experimente mit ungesättigten sekundären *N*-Chloraminen ergaben, dass diese mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in einer Art Hetero-Heck-Reaktion zu 3-Chlorpiperidinderivaten cyclisiert werden konnten.^[51] Außerdem konnte das Konzept mit CuCl als Katalysator auf *N*-Chloramide übertragen werden, wobei ausschließlich Pyrrolidinonderivate **39** aus δ,ω -ungesättigten sekundären *N*-Chloramiden **38** erhalten werden konnten (Abb. 21).^[52]

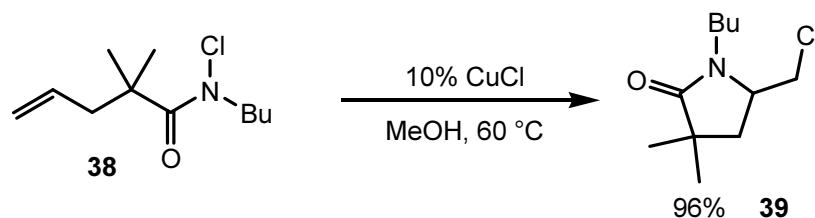


Abb. 21 Intramolekulare Haloamidierung^[52]

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in der Arbeitsgruppe Göttlich intensive Forschung bezüglich der Darstellung und Cyclisierungseigenschaften von sekundären *N*-Chloraminen und *N*-Chloramiden betrieben wurde. Diese Arbeit widmet sich im Folgenden der Darstellung sowie Additions- und Cyclisierungseigenschaften bisher nicht untersuchter primärer *N*-Chloramine an Alkene.

4 Zielsetzung

Die Synthese und Anwendung von primären *N*-Chloraminen, insbesondere bei Additionen an Alkene, ist bisher nicht gut erforscht. Für sekundäre *N*-Chloramine hingegen existieren zahlreiche Synthesen und Anwendungsmöglichkeiten. Ziel dieser Arbeit ist es, einen effizienten Syntheseweg zur Darstellung von primären *N*-Chloraminen zu entwickeln, sowie inter- und intramolekulare Additionen von primären *N*-Chloraminen an C-C-Doppelbindungen zu untersuchen.

Ein Vorteil der primären *N*-Chloramine **2** gegenüber sekundären *N*-Chloraminen **1** ist, dass diese nach der Reaktion mit Olefinen eine Stickstoff-Wasserstoff-Bindung zur Verfügung haben, die weiter funktionalisiert werden kann (Abb. 22).

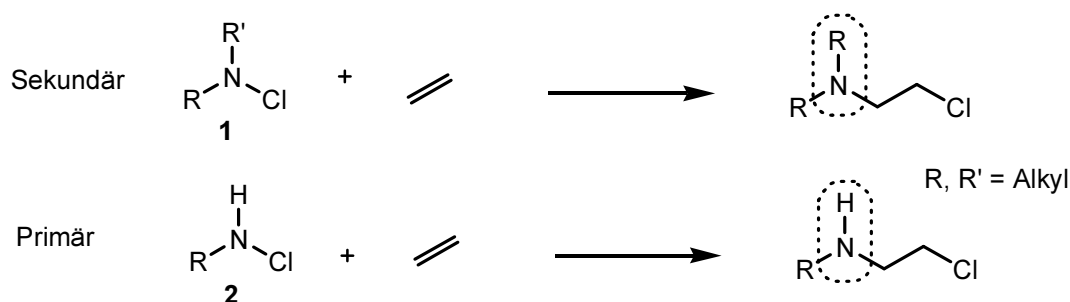


Abb. 22 Addition sekundärer (1) und primärer *N*-Chloramine (2) an Doppelbindungen

4.1 Intermolekulare Additionen

Für die intermolekulare Addition von primären *N*-Chloraminen an Doppelbindungen werden primäre Amine untersucht, die in ihren Alkylresten variieren können. Primäre Amine können einfach mit Chlor substituiert werden, neigen jedoch auch zur zweifachen Chlorierung. Daher wird in dieser Arbeit nach einer effizienten Synthese für die Darstellung von mono-*N*-Chloraminen **2** geforscht (Abb. 23).

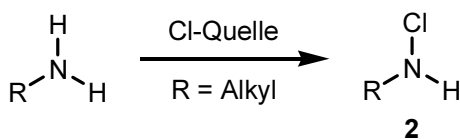


Abb. 23 Darstellung von mono-*N*-Chloraminen (2)

Bei der Chlorierung können die Reaktionsbedingungen analog der sekundären Amine getestet werden, welche in der Arbeitsgruppe Göttlich etabliert wurden. Hohe Ausbeuten wurden z. B. mit NCS bei 0 °C in Dichlormethan erreicht.^[12]

Anschließend können die *N*-Chloramine **2** an Alkene **40** addiert werden (Abb. 24). Um die Reaktivität zu erhöhen kann, in Analogie zu Additionen von sekundären *N*-Chloraminen, der Einsatz von Lewisäuren wie Bortrifluoridetherat und Titantetrachlorid untersucht werden.^[26,27] Augenmerk soll außerdem auf die Stereo- und Regioselektivität der dargestellten Verbindungen gelegt werden.

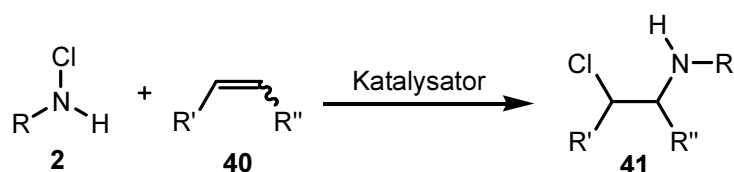


Abb. 24 Intermolekulare Addition

Die intermolekularen Additionsprodukte mit einer N-H-Bindung können außerdem wie folgt weiterreagieren: Eine Reaktion mit einer geeigneten Base könnte zur Abspaltung von Chlorwasserstoff von **41** führen und in der Bildung eines Aziridins **42** resultieren (Abb. 25).

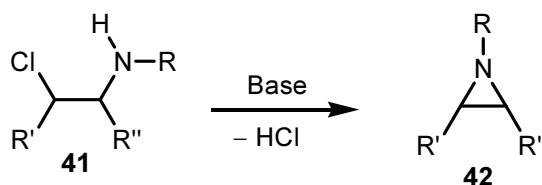


Abb. 25 Darstellung eines Aziridins

Aziridine sind Ausgangsverbindungen für diverse organische Synthesen^[53] und wichtige Grundkörper in Naturstoffen (siehe Abb. 2, S. 2).^[5,6,54] Im Hinblick auf die synthetische Relevanz der Aziridine, kann in dieser Arbeit der Zugang über eine HCl-Eliminierung von 2-Chloraminen **41** untersucht werden.

4.2 Intramolekulare Reaktionen

Die intramolekulare Cyclisierung von ungesättigten, primären *N*-Chloraminen **44** wurde bisher noch nicht untersucht. Daher soll in dieser Arbeit ein effizienter Syntheseweg analog der intermolekularen Addition erforscht werden. Die Darstellung von Piperidinen **46** mit

einem sekundären Ringstickstoff ist dabei von besonderem Interesse, da zahlreiche Piperidin-Alkaloide mit solch einem Ringsystem existieren, die auf diesem Weg zugänglich gemacht werden (siehe Abb. 1, S. 1).

Sowohl der synthetische Zugang zu ungesättigten mono-*N*-Chloraminen **44** als auch die intramolekulare Cyclisierung mit einem geeigneten Katalysator werden die Schwerpunkte bilden. Ausgehend von δ,ω -ungesättigten Pentenaminen **43** werden optimale Bedingungen für die Chlorierung und Cyclisierung gesucht. Ebenso wie bei den gesättigten primären Aminen (4.2), kann für die Chlorierung der ungesättigten primären Amine mit den Bedingungen sekundärer Amine begonnen werden (Abb. 26).^[12]

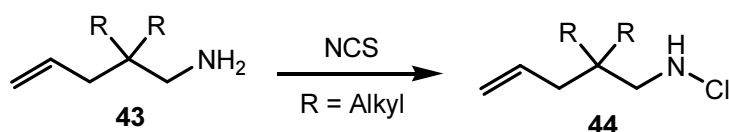


Abb. 26 Einfache Chlorierung von ungesättigtem primärem Amin (**43**)

Anschließend kann versucht werden, die primären *N*-Chloramine **44** in Analogie zu den sekundären *N*-Chloraminen, nämlich mit dem Katalysator $\text{CuCl}^{[44,45]}$, zu cyclisieren (Abb. 27). Weiterhin wird der Einsatz von TBAI^[12] und Lewisäuren^[26] untersucht. Schließlich können die Reaktionen bei der Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-**45** und 3-Chlorpiperidin-derivat **46** bezüglich ihrer Regio- und Stereoselektivität studiert werden.

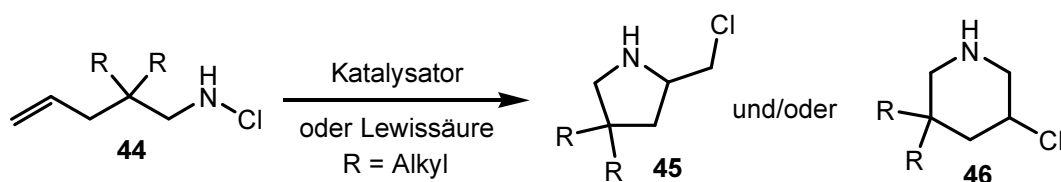


Abb. 27: Intramolekulare Cyclisierung

Bei erfolgreicher Synthese kann eine Substanzbibliothek ausgehend von verschiedenen ungesättigten primären *N*-Chloraminen aufgebaut werden. Dafür können eine Reihe von ungesättigten Aminen dargestellt werden, die anschließend zur Reaktion gebracht werden.

Die Cyclisierungsprodukte könnten, bei gelungenem Syntheszugang, für weitere Reaktionen eingesetzt werden. Die Darstellung eines 3-Chlorpiperidins mit sekundärem Ringstickstoff eröffnet dabei diverse Möglichkeiten. Durch die Reaktion mit einem elektrophilen Reagenz ($\text{R}'\text{X}$), wie einem Alkylhalogenid oder einem Säurederivat, können verschiedene Reste an den

Stickstoff im Piperidincyclus **46** angebracht werden (Abb. 28). Bei Zugabe einer Base könnte, analog der intramolekularen Additionsprodukte, Chlorwasserstoff abgespalten werden und ein bicyclisches Aziridin **47** gebildet werden, wie in den Naturstoffen Ficellomycin sowie die Azinomycine A und B vorkommend (siehe Einleitung, Abb. 2).^[7]

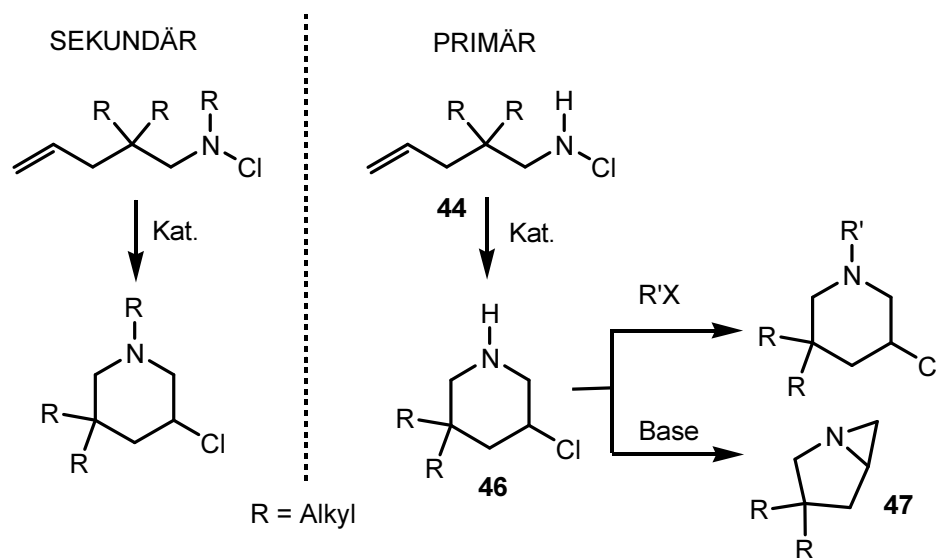


Abb. 28 Cyclisierungsprodukte aus sekundären und primären *N*-Chloraminen

4.3 Anwendung als DNA-Alkylantien

3-Chlorpiperidine, dargestellt aus sekundären *N*-Chloraminen, zeigen vielversprechende Ergebnisse bei biochemischen Untersuchungen hinsichtlich ihrer DNA-alkylierenden Eigenschaften.^[49] Sie können die DNA durch die intramolekulare Bildung von Aziridiniumionen alkylieren. 3-Chlorpiperidine aus primären *N*-Chloraminen wurden bisher noch nicht auf ihre Anwendung als DNA-Alkylantien untersucht. Inwieweit diese Substanzen sich dafür eignen, wird in dieser Arbeit in einem weiteren Kapitel erläutert.

II Ergebnisse und Diskussion

Die Forschungsschwerpunkte dieser Arbeit sind sowohl die Untersuchungen zur intermolekularen als auch intramolekularen Addition von primären *N*-Chloraminen an Alkene. Beide Themengebiete werden im Folgenden nacheinander beschrieben. Den Anfang bilden die intermolekularen Additionen.

1 Intermolekulare Addition mit primären *N*-Chloraminen

Bevor Untersuchungen bezüglich des Additionsvermögens von primären *N*-Chloraminen an Alkene durchgeführt werden konnten, bestand die Aufgabe darin, einen geeigneten Syntheszugang zur Darstellung primärer *N*-Chloramine ausgehend von primären Aminen zu finden.

1.1 Synthese primärer *N*-Chloramine

Die effiziente Darstellung von *N*-Chloraminen aus sekundären Aminen ist literaturbekannt und häufig dienen dabei Natriumhypochlorit^[10,23], *N*-Chlorsuccinimid (NCS)^[11,12] und Trichlorisocyanursäure (TCCA)^[15] als Chlor-Quelle. NOACK verwendet *N*-Chlorsuccinimid **6** als Chlorierungsmittel für ungesättigte sekundäre Amine **48** (Abb. 29).^[12] Die Reaktion findet innerhalb von 2 Stunden bei 0 °C in trockenem Dichlormethan mit sehr guten Ausbeuten an *N*-Chloraminen (**49**) statt.

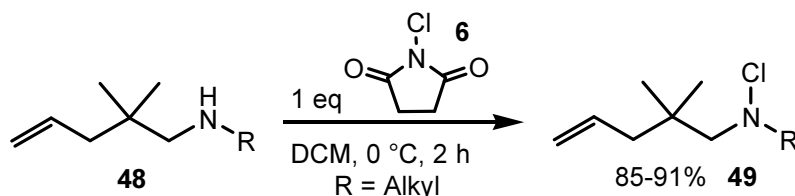


Abb. 29 Chlorierung sekundärer Amine (**48**) mit NCS (**6**) nach NOACK^[12]

Im Gegensatz zu der Chlorierung sekundärer Amine besteht bei der Reaktion mit primären Aminen die Möglichkeit der ein- und zweifachen Substitution mit Chlor (Abb. 30). Als Folge resultiert eine Mischung aus Edukt und Produkten.

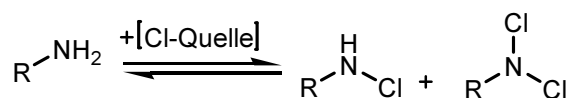


Abb. 30 Ein- und Zweifachchlorierung primärer Amine

1.2 Darstellung von *N*-Chlor-2-phenylethylamin (51a)

Für das erste Chlorierungsexperiment wurde 2-Phenylethylamin **50** als primäres Amin ausgewählt, da es mit seinem aromatischen System die UV-Detektion mittels Dünnschichtchromatographie (DC) erleichtert. Die Reaktionsbedingungen wurden analog der oben aufgeführten Bedingungen für sekundäre Amine, unter Verwendung einer äquimolaren Menge an NCS, gewählt.^[12]

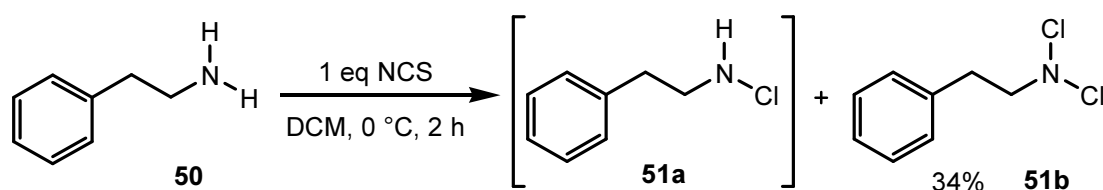
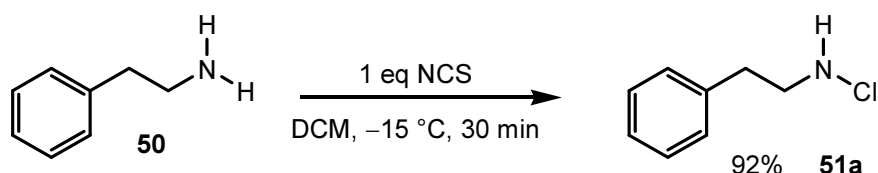


Abb. 31 Chlorierung von 2-Phenylethylamin (50)

Die Reaktionskontrolle mittels DC zeigte zwei Spots, welche ein Hinweis auf die Ein- und Zweifachchlorierung desamins waren. Nach säulenchromatographischer Trennung ließ sich lediglich das zweifach chlorierte Amin **51b** isolieren.

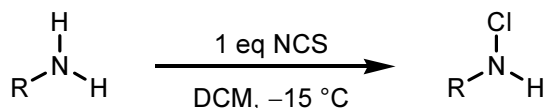
In der Literatur beschreibt GUILLEMIN einen Zugang zu primären *N*-Chloraminen mittels Vakuumdynamik Gas-Festphasen Reaktion von primären Aminen mit NCS, wobei NCS als Festphase dient.^[55] Diese sehr aufwendige Synthese ermöglicht Ausbeuten von 76-80% auch für niedermolekulare und ungesättigte primäre Amine. GUILLEMIN beschreibt außerdem, dass sich ungesättigte Amine in der Regel nicht mit Chlorierungsmitteln wie Natriumhypochlorit und *tert*-Butylhypochlorit chlorieren lassen. Offenbar liegt der Grund hierfür an der Reaktion im wässrigen Medium, was zu Nebenreaktionen führt. Da in dieser Arbeit, im Hinblick auf die intramolekulare Addition, auch ein Zugang für die Chlorierung ungesättigter Amine gefunden werden sollte, wurden diese Methoden nicht getestet. Der bisherige Syntheseansatz, in Analogie zu den sekundären Aminen, mit NCS und trockenem Dichlormethan schien daher am geeignetsten, zumal einfach chloriertes Amin laut DC in der Reaktionslösung vorlag. Nach mehreren Optimierungsversuchen ist es letztlich gelungen das primäre *N*-Chloramin **51a** aus 2-Phenylethylamin **50** in 92% Ausbeute darzustellen (Abb. 32).


Abb. 32 Optimierte Reaktionsbedingungen für die Monochlorierung

Zur Bildung des primären *N*-Chloramins war eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ erforderlich. Zusätzlich war eine Reaktionskontrolle mittels DC wichtig, um nach Beenden der Einfachchlorierung eine Zweifachchlorierung im Gleichgewicht zu verhindern. Nach der Aufarbeitung musste keine säulenchromatographische Reinigung durchgeführt werden, da das Produkt in ausreichender Reinheit vorlag. Außerdem konnte so die Bildung von dihalogeniertem Amin vermieden werden.

1.3 Darstellung weiterer primärer *N*-Chloramine

Um zu prüfen, ob diese optimierten Bedingungen als allgemeine Methode für die Chlorierung von primären Aminen anwendbar sind, wurden weitere Amine mit äquimolaren Mengen an NCS zur Reaktion gebracht.



	Amin	R	Zeit [h]	Ausbeute [%]	Produkt
1	52		2	95	53
2	54		0.5	99	55
3	56		2	98	57
4	58		1	88	59

Tab. 1 Chlorierung primärer Amine

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in dieser Weise dargestellten *N*-Chloramine. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die *N*-Chloramine in sehr guten Ausbeuten von 88-99% dargestellt wurden. Auch das sterisch anspruchsvolle Tritylamin **54** und das niedrigsiedende *n*-Butylamin **58** ließen sich hervorragend chlorieren. Die hier entwickelte Methode scheint daher ein einfacher, effizienter und breit anwendbarer Zugang zu primären *N*-Chloraminen zu sein.

In einem nächsten Schritt galt es zu prüfen, ob die so erhaltenen primären *N*-Chloramine intermolekular an Alkene addiert werden können.

1.4 Intermolekulare Addition primärer *N*-Chloramine an Cyclohexen

Für das erste Experiment wurden *N*-Chlorbenzylamin **53** und Cyclohexen **16** als Ausgangsverbindungen gewählt. Die Wahl fiel auf Cyclohexen, da es auf Grund seiner Symmetrie nach der Addition keine Regioisomere bilden kann, was die analytische Auswertung erleichtern sollte. Cyclohexen **16** wurde in 1.2-fachem Überschuss eingesetzt (Abb. 33). Um die Addition zu begünstigen wurden zusätzlich 2 eq Bortrifluoridetherat als Lewisäure hinzugefügt. Die Aktivierung der N-Cl-Bindung mit Lewisäuren bei der intramolekularen Addition ungesättigter *N*-Chlordialkylamine ist literaturbekannt.^[26,27] Durch die Reaktion der Lewisäure mit dem Chloramin wird ein Chloroniumion generiert, welches die Doppelbindung angreifen kann und ein cyclisches Chloroniumion bildet. Schließlich kann das Amin den Cyclus zum 2-Chloraminprodukt öffnen (vgl. Abb. 8).

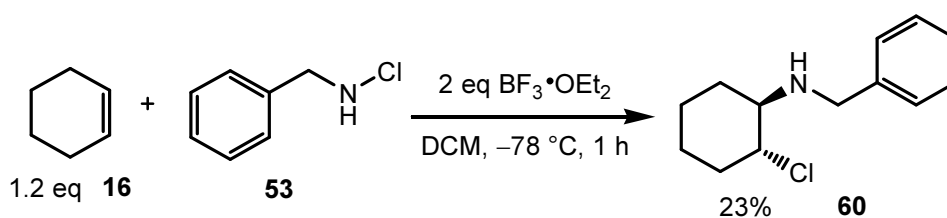


Abb. 33 Intermolekulare Addition von Cyclohexen (**16**) und *N*-Chlorbenzylamin (**53**)

Die Addition von *N*-Chlorbenzylamin an Cyclohexen **16** verlief in 23% Ausbeute zum *trans*-Produkt **60**. Die *trans*-Konfiguration bestätigte die intermediäre Bildung des cyclischen Chloroniumions und demzufolge den polaren Reaktionsverlauf. Die geringe Ausbeute kann wie folgt erklärt werden: Als Nebenreaktionen könnte es zu einer HCl-Abspaltung durch Eliminierung von *N*-Chlorbenzylamin **53** gekommen sein, was nach einer Hydrolyse zu Benzaldehyd **62** führen würde.

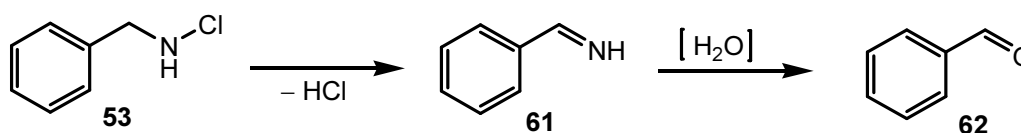
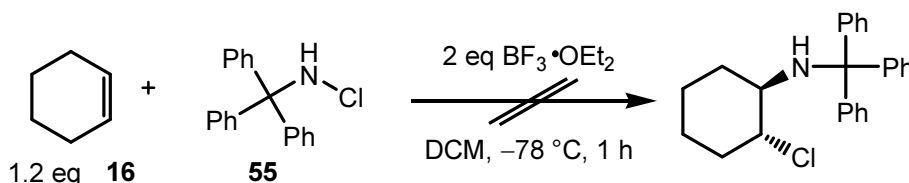
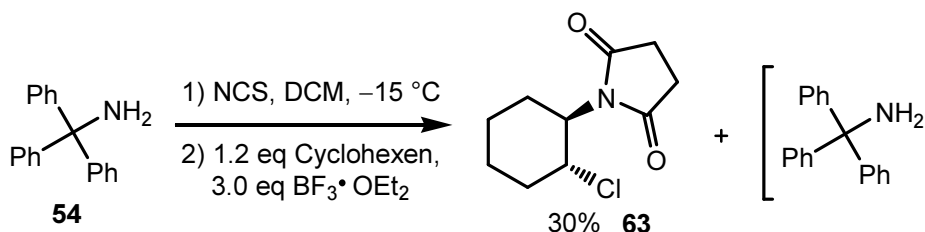


Abb. 34 Mögliche Nebenreaktionen bei der intermolekularen Addition

Gaschromatographische Analysen detektierten einen Molekülpeak, der auf die Bildung von Benzylidenimin **61** hindeute. Zusätzlich war der Geruch nach Benzaldehyd **62** ein Indiz für Nebenreaktionen von *N*-Chlorbenzylamin. Die vermuteten Nebenreaktionen konnten daher bestätigt werden. Sie verhinderten wahrscheinlich die komplette Umsetzung und somit Addition des *N*-Chloramins an die Doppelbindung.^[56] Um diese Annahme zu verifizieren, wurde für das folgende Additionsexperiment *N*-Chlortritylamin **55** gewählt. Es besitzt keine Wasserstoffe am Stickstoff benachbarten Kohlenstoff, die abgespalten werden können. Es kam jedoch zu keinem Umsatz bei der Verwendung von 2.0 eq Lewissäure und 1.2 eq Cyclohexen **16** (Abb. 35).


 Abb. 35 Versuch zur Addition von *N*-Chlortritylamin (**55**) an Cyclohexen (**16**)

Weitere Versuche, wie die Änderung der Menge an Lewissäure und der Reaktionszeit, blieben erfolglos. In einem nächsten Experiment wurde die Chlorierung von Triptylamin **54** *in situ* durchgeführt, gefolgt von der Zugabe von 1.2 eq Cyclohexen und 3.0 eq Lewissäure.


 Abb. 36 Additionsprodukt (**63**) aus NCS und Cyclohexen

Das gewünschte 2-Chloraminderivat konnte auch auf diese Weise nicht isoliert werden. Allerdings ließ sich ein Nebenprodukt in 30% Ausbeute isolieren. Es handelt sich dabei um das *trans*-Additionsprodukt **63** von NCS an Cyclohexen. Aufgrund der Tatsache, dass Triptylamin laut NMR und DC nachweisbar chloriert wurde, diente es hier offensichtlich als Chlorüberträger und führte zur Bildung des cyclischen Chloroniumions. Das in der Lösung

verbliebende Succinimid war offenbar nucleophiler als Tritylamin und öffnete daher das gebildete Chloroniumion. Entsprechend der Untersuchungen von MARUSZCZYK liegt das Chloroniumion nicht in „freier“ Form vor. Vielmehr koordiniert ein Chloramin-Lewisäure-Komplex an die Doppelbindung und führt zu einer Art Chloroniumion **64**.^[57] Das in Lösung frei vorliegende Succinimid **65** konnte folglich als Nucleophil den Cyclus öffnen und zum NCS-Additionsprodukt **63** führen.

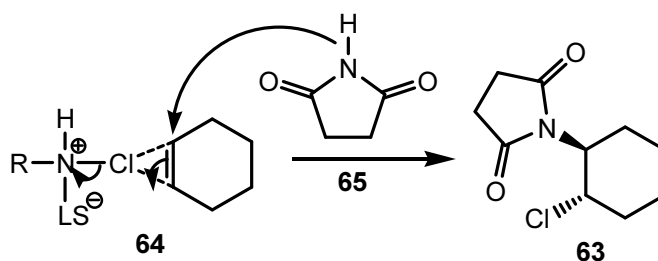


Abb. 37 Addition von NCS an Cyclohexen

Insbesondere im Vergleich mit der Reaktion mit *N*-Chlorbenzylamin (**53**) müsste das koordinierende Amin trotzdem in der Lage sein, das cyclische Chloroniumion zu öffnen und zum gewünschten 2-Chloraminprodukt führen, wenn auch mit geringer Ausbeute. Dies konnte nicht beobachtet werden und warf daher einige Fragen auf:

War die Wasserstoff-Eliminierung nicht das Problem für die geringen Ausbeuten der Addition von *N*-Chlorphenylamin **53** oder war Tritylamin **54** einfach sterisch zu anspruchsvoll? Würde die Zugabe eines Äquivalents an Nucleophil, wie *n*-Butylamin **58**, zu einer Öffnung des Chloroniumions führen?

Um die letztgestellte Fragen zu beantworten, wurde die Addition mit Tritylamin **54** unter gleichen Bedingungen erneut durchgeführt, wobei im zweiten Schritt zusätzlich ein Äquivalent *n*-Butylamin als Nucleophil hinzugefügt wurde. Diese Reaktion erbrachte kein Additionsprodukt.

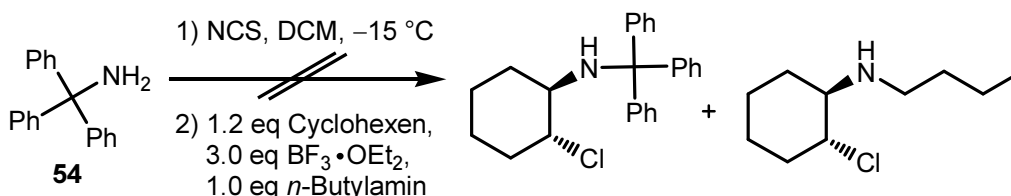


Abb. 38 Versuch zur Addition mit Zugabe von Butylamin

Um den Einfluss des sterischen Anspruchs bei der Addition von Triethylamin zu klären, wurde in einem nächsten Experiment *n*-Butylamin an Stelle von Triethylamin verwendet. *n*-Butylamin wurde analog zum Triethylamin *in situ* chloriert, gefolgt von der Zugabe von Cyclohexen, Lewisäure und einem weiteren Äquivalent *n*-Butylamin als zusätzliches Nucleophil. Auch hier ließ sich kein Additionsprodukt isolieren.

1.5 Versuch zur Addition an Norbornen

In einem weiteren Experiment wurde der Einsatz eines anderen Alkens erprobt. Die Wahl fiel auf Norbornen, da es mit seiner erhöhten Ringspannung^[58] die Addition begünstigen sollte.

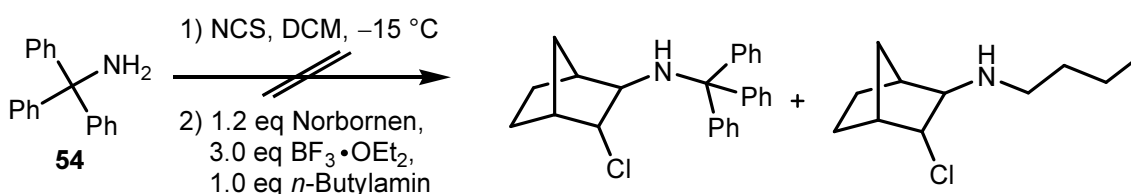


Abb. 39 Versuch zur Addition an Norbornen

Die Reaktionsbedingungen wurden analog der zuvor aufgeführten Bedingungen angewendet. Auch mit Norbornen ließ sich kein Additionsprodukt isolieren.

1.6 Addition mit *N*-Chlorphenylethylamin

An dieser Stelle wurde der Fokus erneut auf Benzylderivate gelegt, da die Addition von *N*-Chlorbenzylamin **53** (Abb. 33) bisher die besten Ergebnisse lieferte. *N*-Chlorphenylethylamin **51a** wurde ausgewählt und analog der Bedingungen mit *N*-Chlorbenzylamin, mit 1.2 eq Cyclohexen **16** und Lewisäure umgesetzt (Abb. 40). Eine Addition an das Olefin **16** konnte nicht beobachtet werden.

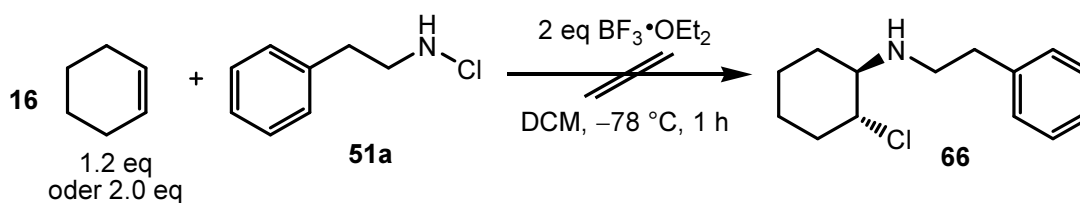


Abb. 40 Versuche zur Addition von Cyclohexen (**16**) und *N*-Chlorethylphenylamin (**51a**)

Die Erhöhung der Menge an Cyclohexen auf zwei Äquivalente erwies sich ebenfalls als erfolglos. Letztlich wurden die *in situ*-Bedingungen entsprechend solcher für Tritylamin **54** getestet. Das *trans*-Produkt **66** ließ sich dann in 18% Ausbeute isolieren.

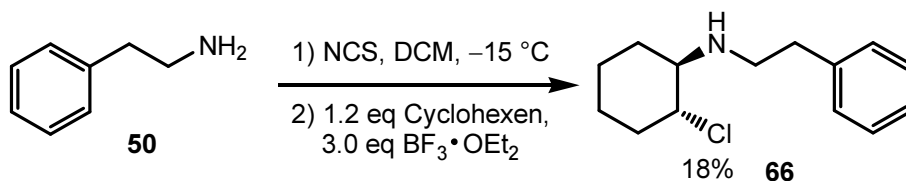


Abb. 41 Addition von *N*-Chlorethylphenylamin und Cyclohexen

Im Gegensatz zu der *in situ*-Reaktion mit Tritylamin konnte hier keine Bildung des Additionsproduktes von NCS und Cyclohexen beobachtet werden. Der sterische Anspruch von Tritylamin verhinderte offenbar dessen Addition. Bei der Verwendung von Phenylethylamin **50** ist der nucleophile Angriff an das cyclische Chloroniumion möglich und führt, wenn auch in geringen Ausbeuten, zu dem gewünschten Produkt.

1.7 Addition mit Titan(IV)chlorid als Lewissäure

In einem nächsten Experiment wurde der Einfluss einer anderen Lewissäure auf die Addition untersucht. Zwei Äquivalente Titan(IV)chlorid wurden an Stelle von Bortrifluoridetherat verwendet. Gaschromatographisch ließ sich lediglich Dichlorcyclohexan **67** detektieren.

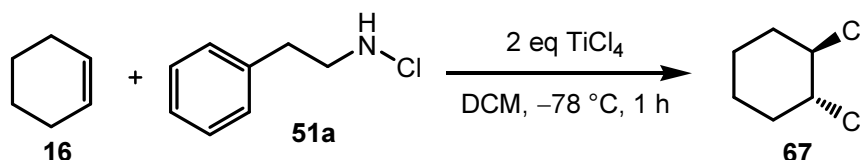


Abb. 42 Dihalogenierung mit TiCl_4

Dies entspricht den Abgaben von MARUSCZYK, die eine Dichlorierung von Alkenen bei der Verwendung von sekundären *N*-Chloraminen und chlorhaltigen Lewissäuren beobachtete.^[57]

1.8 Versuche zur Addition mit *N,N*-Dichloramin

In der Literatur findet auch zweifach chloriertes Amin Anwendung, beispielsweise bei Umlagerungen^[59] und bei der Synthese von α -Aminoketonen.^[60] Es ist stabiler als ein einfach chloriertes primäres Amin^[61] und ermöglicht eventuell auch bei den hier untersuchten

intermolekularen Reaktionen bessere Ergebnisse. In einem weiteren Experiment wurde daher geprüft, ob sich *N,N*-Dichloramin zur Addition an Alkene besser eignet als das einfach chlorierte Amin.

Zur Darstellung des *N,N*-Dichloramins **68** wurde Butylphenylamin **56** mit 2 eq NCS bei -15 °C umgesetzt und lieferte das Produkt in 98% Ausbeute.

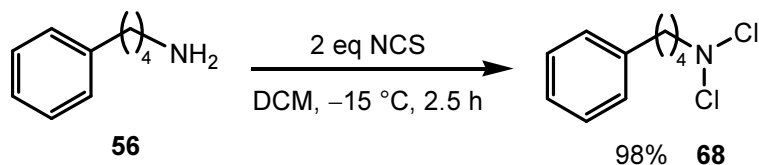


Abb. 43 Darstellung von *N,N*-Dichloramin (**68**)

Die Addition des *N,N*-Dichloramins **68** an Cyclohexen führte weder mit Bortrifluoridetherat noch mit der Brønsted-Säure Trifluoressigsäure (TFA) zu einem Additionsprodukt. Auch an Norbornen ließ sich das dihalogenierte Amin nicht addieren.

Als Zwischenfazit ist festzuhalten, dass die bisherigen Experimente nicht zu den gewünschten Additionsprodukten in hoher Ausbeute führten. Eventuelle Nebenreaktionen scheinen die effiziente Bildung der Additionsprodukte zu verhindern. Eine denkbare Nebenreaktion ist eine Folgereaktion der Addition, nämlich die Bildung eines Aziridins durch HCl-Eliminierung am Additionsprodukt (Abb. 44).

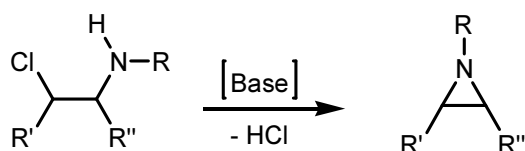


Abb. 44 Bildung eines Aziridins

Womöglich kam es zu dieser Nebenreaktion, was die Ausbeute der 2-Chloraminderivate verringerte. Ein direkter Umsatz zu synthetisch wertvollen Aziridinen^[5,6] kann daher an dieser Stelle untersucht werden.

1.9 Versuche zur Aziridinbildung aus 2-Chloramin

Um die Bildung der 1-Alkylaziridine zu untersuchen, wurde folgende Reaktion durchgeführt: Als primäres *N*-Chloramin wurde *N*-Chlorbutylphenylamin **57** in Anwesenheit von Bortrifluoridetherat an Cyclohexen **16** addiert (Abb. 45). Nach der Aufarbeitung wurde das

Rohprodukt direkt mit der Base *n*-BuLi umgesetzt. Das Lithiumorganyl besaß ausreichende Basizität um HCl von dem Additionsprodukt **69** abzuspalten und das 1-Alkylaziridin **70** als einziges Produkt in 21% Ausbeute über 2 Schritte zu bilden.

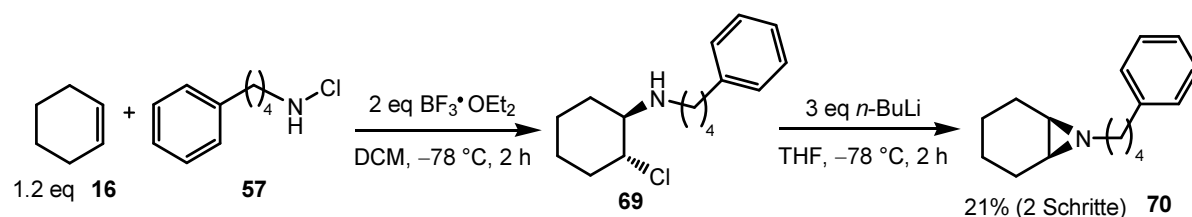
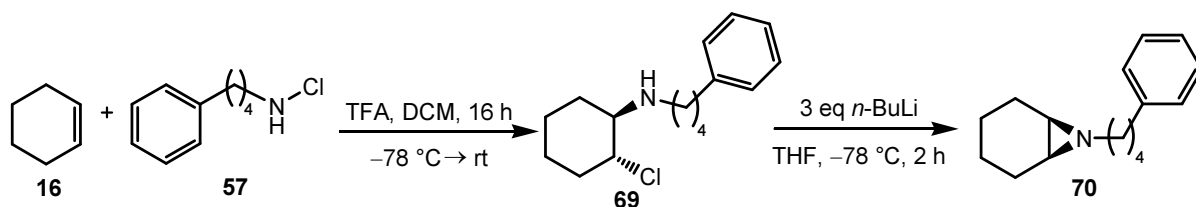


Abb. 45 Aziridinbildung aus *N*-Chlorbutylphenylamin (**57**) und Cyclohexen (**16**)

Obwohl das Zwischenprodukt **69** nicht isoliert wurde, deutete die hier erzielte Ausbeute im Vergleich zu den Ausbeuten vorheriger Additionen darauf hin, dass die Eliminierung von HCl nahezu quantitativ verläuft und das 2-Chloraminderivat **69** als einziges Additionsprodukt gebildet wurde. Allerdings ist die Gesamtausbeute noch nicht zufriedenstellend. Optimierungsbedarf bestand in erster Linie bei der Verwendung der aktivierenden Säure. Bisher wurden Bortrifluoridetherat und Titan(IV)chlorid getestet, wobei die letztgenannte Säure zur Zweifachchlorierung des Olefins führte. Im Folgenden wurde der Einfluss einer Brønsted-Säure untersucht. Dafür wurde Trifluoressigsäure (TFA) ausgewählt. Die Resultate der Optimierungsversuche sind in Tabelle 2 aufgeführt.



Versuch	Cyclohexen (16) [eq]	<i>N</i> -Cl-Amin (57) [eq]	TFA [eq]	Ausbeute [%]
1	1.2	1.0	1.0	27
2	1.2	1.0	2.0	30
3	1.2	1.0	0.5	25
4	1.2	1.0	0.1	-
5	1.0	2.0	1.0	-
6	1.0	2.0	2.0	-

Tab. 2 Versuche zur Aziridinbildung mit TFA

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass sich TFA für die Addition und Bildung des Aziridins **70** besser eignet als die Lewisäure Bortrifluoridetherat. Die höchste Ausbeute von 30% über

2 Schritte wurde mit 2.0 eq TFA, 1.2 eq Cyclohexen und einem Äquivalent *N*-Chloramin erhalten (Versuch 2). Ein Überschuss an *N*-Chloramin unterbindet die Bildung des Produktes (Versuch 5 u. 6). Ebenso ist aus der Tabelle abzuleiten, dass die Zugabe der aktivierenden Säure für ein Gelingen der Addition wichtig ist. Bei der Verwendung von 0.1 eq TFA ist kein Umsatz zu beobachten (Versuch 4).

Nach den durchgeführten Optimierungsversuchen war eine Ausbeute von 30% über 2 Schritte das beste Ergebnis für die Bildung des 1-Alkylaziridins **70** aus *N*-Chlorbutylphenylamin **57** und Cyclohexen **16**.

Die Darstellung von 1-Alkylaziridinen liefert in der Literatur bei der Addition von *in situ* dargestellten primären *N*-Chloralkylaminen an Styrolerivate Ausbeuten von 30-45% (siehe Einleitung, 1.4).^[33] SCHMITZ konnte jedoch keine Aziridinbildung von aliphatischen Olefinen mit den *in situ* dargestellten primären *N*-Chloraminen beobachten, was jedoch in dieser Arbeit gelungen ist. Die beste Ausbeute des hier dargestellten 1-Alkylaziridins von 30% ist vergleichbar mit den Ausbeuten der von SCHMITZ dargestellten 1-Alkylaziridine. Die Darstellung weiterer Aziridine mit aliphatischen Alkenen unter Verwendung der hier entwickelten Reaktionsbedingungen wurde bisher noch nicht durchgeführt.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die *N*-Chloramine offenbar nicht optimal für die Addition an Alkene geeignet sind. Dahingegen sind *N*-Chloramide stabiler und elektrophiler und addieren womöglich mit besseren Umsätzen. Die Versuche zur Addition von *N*-Chloramiden an Alkene werden daher im Folgenden präsentiert.

2 Intermolekulare Addition mit *N*-Haloimiden

Das Interesse an einer weiteren intermolekularen Addition wurde während den bisherigen Synthesen geweckt. Bei dem Versuch Triethylamin *in situ* an Cyclohexen zu addieren ist ein Additionsprodukt aus Cyclohexen und NCS in 30% Ausbeute als Nebenprodukt entstanden (vgl. 1.4). Diese Ausbeute ist vergleichbar mit den optimierten Ausbeuten bisheriger Additionsprodukte mit primären *N*-Chloraminen. Eine Literaturrecherche ergab, dass die radikalische Addition von NCS **6** an Cyclohexen **16** bekannt ist (Abb. 46).^[34]

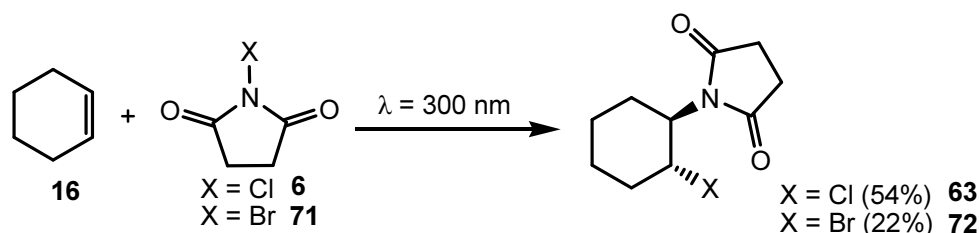


Abb. 46 Addition von NCS und NBS an Cyclohexen nach LESSARD^[34]

Nach 44-stündiger UV-Bestrahlung erhielt LESSARD das *trans*-Produkt **63** in 54% Ausbeute. Mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) **71** gelingt die Addition lediglich in 22% Ausbeute von **72**.

Im Gegensatz zu diesen radikalischen Bedingungen verwendet HEASLEY, bis auf die Temperaturänderung vergleichbar zu den in dieser Arbeit angewendeten polaren Synthesebedingungen, Cyclohexen, NCS bzw. NBS und die Lewisäure Bortrifluoridetherat in Dichlormethan bei Raumtemperatur.^[62] Interessanterweise beobachtet HEASLEY bei der bei Raumtemperatur durchgeführten Reaktion, im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit, eine Bildung von Chlor-Fluor und Chlor-Brom Additionsprodukten mit Olefinen. Einzig mit Cyclohexen **16** und NBS **71** konnte von HEASLEY, neben der Bildung des Brom-Fluor-Additionsproduktes **73**, die Bildung eines NBS-Additionsproduktes **72** zu 55% beobachtet werden (Abb. 47). Es ist anzumerken, dass das Alken mit 0.2 bis 0.7 eq deutlich im Unterschuss eingesetzt wurde.

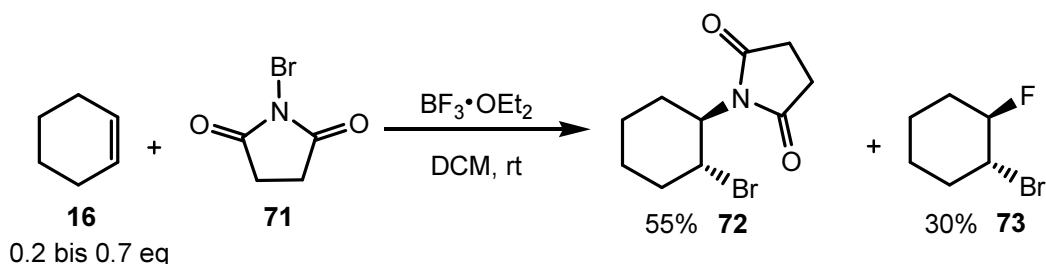


Abb. 47 Addition unter polaren Bedingungen nach HEASLEY^[62]

Weiterhin besteht also der Bedarf für eine effiziente Methode zur Funktionalisierung von Alkenen durch die Addition von *N*-Haloimiden. Aus diesem Grund wird im folgenden Teil dieser Arbeit nach einer Additionsmethode unter polaren Bedingungen gesucht. Getestet werden dabei neben NCS **6** auch die *N*-Haloimide NBS **71** und *N*-Chlorphthalimid **74**.

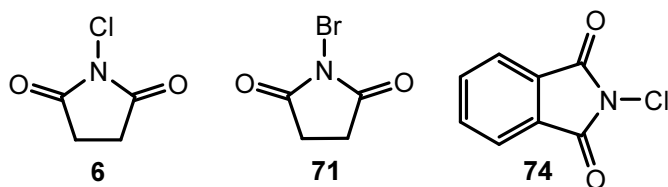


Abb. 48 *N*-Haloimide: NCS (**6**), NBS (**71**) und *N*-Chlorphthalimid (**74**)

2.1 Addition von *N*-Haloimiden an Cyclohexen

In ersten Experimenten wurden NCS (**6**) und NBS (**71**) durch die Aktivierung mit Bortrifluoridetherat auf ihr Potential zur polaren Addition an Cyclohexen **16** getestet. Nach einigen Optimierungsversuchen, welche die Menge an Lewisäure und Edukten betraf, konnten die besten Ausbeuten bei der Verwendung von 3 eq Bortrifluoridetherat und 2 eq Cyclohexen bezogen auf die eingesetzte Menge an NCS bzw. NBS erzielt werden.

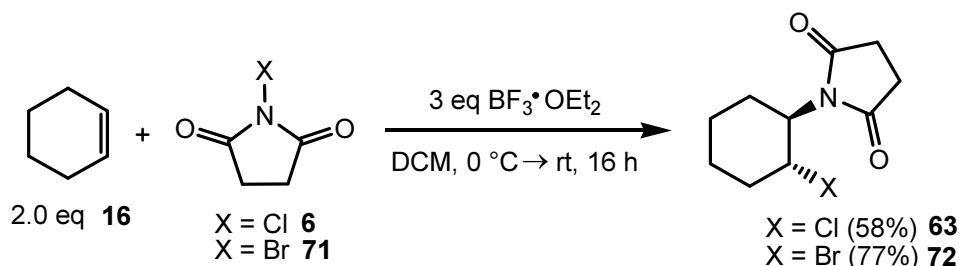


Abb. 49 Polare Addition von NCS (**6**) und NBS (**71**) an Cyclohexen (**16**)

Die Ausbeute der Addition mit NCS war vergleichbar mit der Ausbeute der im vorherigen Abschnitt aufgeführten, radikalischen Addition von LESSARD.^[34] Beachtenswert war allerdings die Bildung des NBS-Additionsprodukts **72**, welches in 77% Ausbeute isoliert wurde. Demzufolge fand die polare Addition für NCS und NBS in verbesserter Ausbeute im Vergleich zur radikalischen Addition statt.

Insbesondere *N*-Chlorphthalimid **74** wird sehr häufig unter radikalischen Bedingungen an Alkene addiert.^[63–65] Allerdings sind die Ausbeuten für die Addition an Cyclopenten **75**, Cyclohexen **16** und Cycloocten **78** mit 11-35% nicht sehr hoch (Abb. 50).

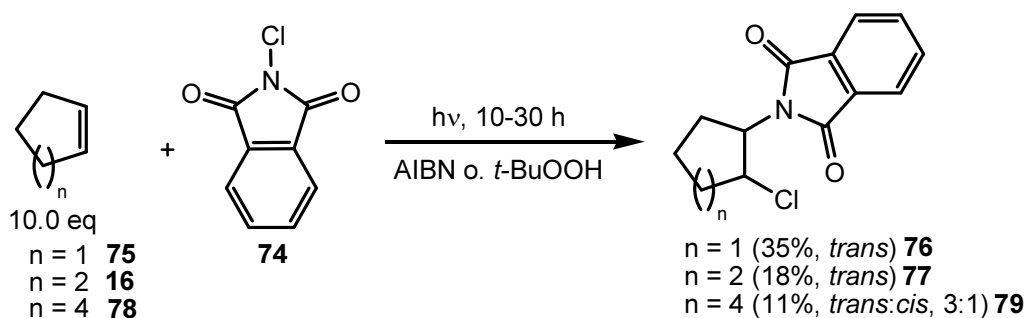


Abb. 50 Addition von *N*-Chlorphthalimid (**74**) an Alkene nach KIRSCH

Um zu testen, ob sich die in dieser Arbeit entwickelten polaren Bedingungen auch für diese Addition eignen, wurde *N*-Chlorphthalimid **74** unter den oben beschriebenen, optimierten Bedingungen analog NCS und NBS umgesetzt.

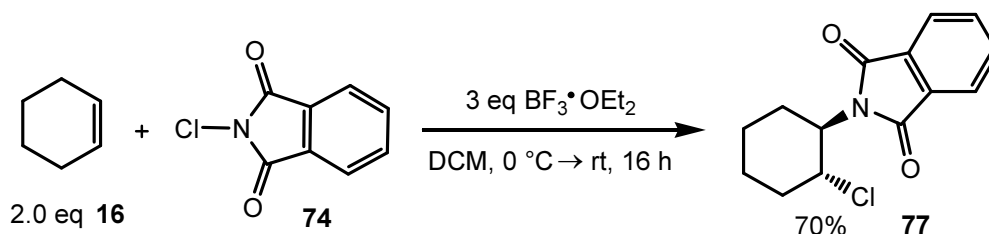



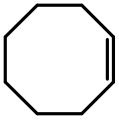
Abb. 51 Polare Addition von *N*-Chlorphthalimid (**74**) an Cyclohexen (**16**)

Die Ausbeute an *trans*-Produkt **77** von 70% war wesentlich höher als die 18%ige Ausbeute, die KIRSCH bei der radikalischen Addition von *N*-Chlorphthalimid an Cyclohexen erhielt.^[63–65] KIRSCH benötigte zudem einen 10-fachen Überschuss an Alken und wesentlich harschere Bedingungen: Es musste Di-*tert*-butylperoxid als Radikalstarter zugefügt werden, um eine Produktbildung nach 10 Stunden UV-Bestrahlung zu beobachten (Abb. 50).^[63] Die hier entwickelte polare Addition mit einer Lewisäure verläuft unter wesentlich milderen Bedingungen und lieferte zudem eine höhere Ausbeute an Additionsprodukt **77** (Abb. 51). Ob sich diese Reaktionsbedingungen als generelle Methode zur Funktionalisierung von Alkenen anwenden lassen, wurde durch weitere Experimente mit NCS, NBS und *N*-Chlorphthalimid sowie diversen Alkenen getestet. Die Versuche dazu werden im folgenden Abschnitt beschrieben und diskutiert.

2.2 Addition von *N*-Haloimiden an symmetrische Alkene

Aufgrund der guten Ergebnisse der *N*-Haloimid-Addition bei Verwendung von symmetrischem Cyclohexen, wurden zunächst weitere symmetrische, cyclische Alkene für die Addition ausgewählt. Tabelle 3 zeigt die Ausbeuten und Diastereoemerenverhältnisse bei Verwendung von Cyclopenten **75** und Cycloocten **78**.

$$2.0 \text{ eq Alken} + 1.0 \text{ eq } N\text{-Haloimid} \xrightarrow[\text{DCM, } 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt, 16 h}]{3 \text{ eq BF}_3 \cdot \text{OEt}_2} \text{Additionsprodukt}$$

Alken	NCS (6)		NBS (71)		<i>N</i> -Chlorphthalimid (74)	
	Prod.	Ausbeute [<i>trans:cis</i>]	Prod.	Ausbeute [<i>trans:cis</i>]	Prod.	Ausbeute [<i>trans:cis</i>]
 75	80	65 (<i>trans</i>)	81	72 (<i>trans</i>)	76	76 (<i>trans</i>)
 78	82	53 (3:2)	83	39 (3:2)	79	51 (4:1)

Tab. 3 Addition von *N*-Haloimiden an symmetrische, cyclische Alkene

Die Addition an Cyclopenten **75** verläuft für alle drei *N*-Haloimide in guten Ausbeuten zum *trans*-Produkt. Ein Literaturvergleich kann mit der Addition von *N*-Chlorphthalimid **74** an Cyclopenten **75** gemacht werden. KIRSCH erhielt durch die radikalischen Addition das *trans*-Produkt **76** in 35% Ausbeute, wobei das Alken im 10-fachen Überschuss eingesetzt wurde (Abb. 50).^[64] Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute auf 76% wurde folglich in dieser Arbeit mit der polaren Addition erreicht (Tab. 3). Die Addition der *N*-Chlorimide an Cycloocten **78** verläuft in moderaten Ausbeuten. Das *trans*-Produkt wird dabei jeweils bevorzugt gebildet. Ein erneuter Vergleich zu den Ergebnissen von KIRSCH verdeutlicht auch hier eine Verbesserung der Ausbeute und des Diastereoemerenverhältnisses. Bei der Addition von *N*-Chlorphthalimid an Cycloocten konnte KIRSCH das Produktgemisch **79** in 11% Ausbeute isolieren (Abb. 50). Dahingegen wurde in dieser Arbeit das Additionsprodukt **79** in 51% Ausbeute dargestellt (Tab. 3).

In einer weiteren Versuchsreihe wurden NCS **6** und *N*-Chlorphthalimid **74** mit Norbornen **84** in Gegenwart von Bortrifluoridetherat umgesetzt. Interessanterweise kam es zu keiner 1,2-Addition der *N*-Chloramide an das Olefin. Stattdessen konnte jeweils ein Additionsprodukt **85** bzw. **86** isoliert werden, welches unter Wagner-Meerwein-artiger Umlagerung^[66] entstanden ist.

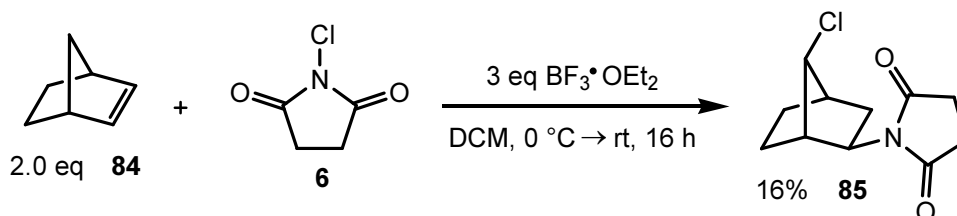


Abb. 52 Addition von NCS an Norbornen

Dies ist zugleich ein Beleg für den postulierten polaren Reaktionsmechanismus, da eine Umlagerung bei einer radikalisch ablaufenden Reaktion nicht stattgefunden hätte.

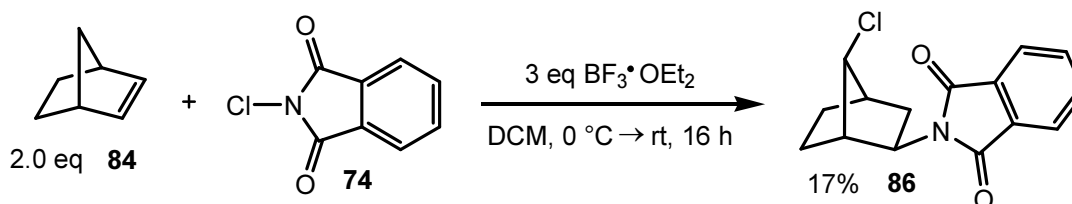


Abb. 53 Addition von *N*-Chlorphthalimid an Norbornen

Der wahrscheinlich ablaufende Reaktionsmechanismus für die Bildung der Additionsprodukte ist am Beispiel von NCS in Abbildung 54 dargestellt.

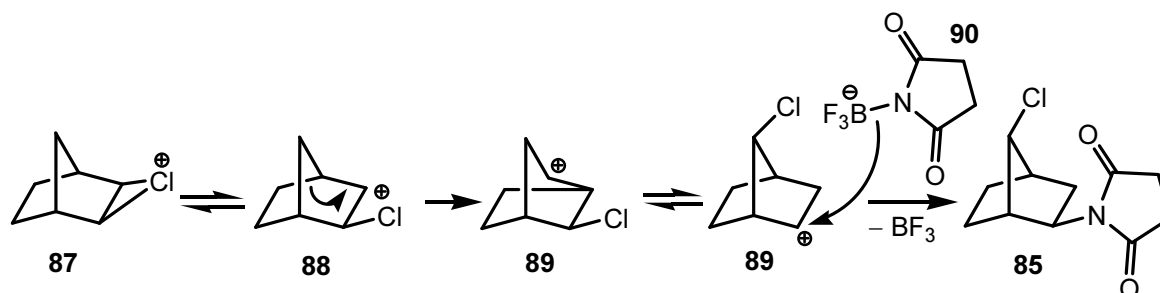


Abb. 54 Wagner-Meerwein-artige Umlagerung

Das im ersten Schritt gebildete cyclische Chloroniumion **87** steht im Gleichgewicht mit einer offenen Form mit sekundärem Carbeniumion **88**. Die von der offenen Form ausgehende Wagner-Meerwein-artigen Umlagerung führt zu einer am ringverbrückenden Kohlenstoff chlorierten Verbindung **89**. Das in der Lösung verbleibende Lewisäure-gebundene

Succinimid **90** greift das Carbeniumion an. Nach wässriger Aufarbeitung und Abspaltung der Lewisäure, kann schließlich das Additionsprodukt **85** isoliert werden. Die Strukturen sind mittels Kristallstrukturanalyse bestätigt (Abb. 55).

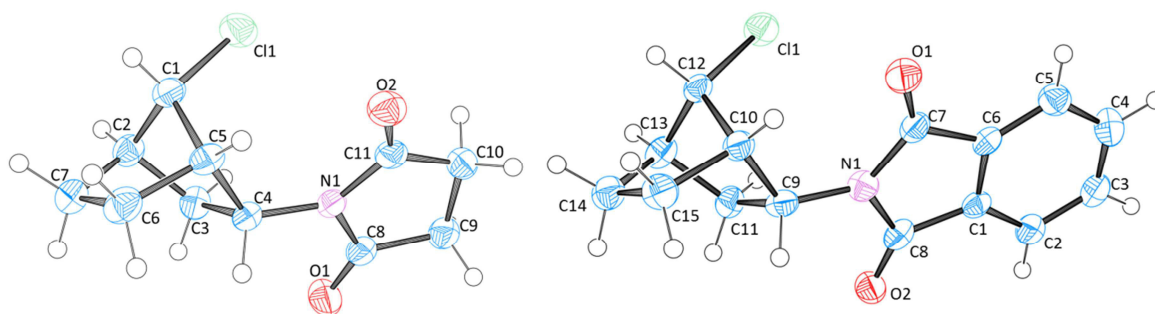


Abb. 55 Kristallstrukturen der Norbornen-Additionsprodukte (**85**, links) und (**86**, rechts)

2.3 Addition von *N*-Haloimiden an nichtcyclische Alkene

2.3.1 Addition an Styrol

Nachdem die Addition an cyclische symmetrische Alkene untersucht wurde, stellt sich die Frage, ob eine Addition an unsymmetrische sowie nichtcyclische Alkene möglich ist und wie die Regioselektivität der Addition ist. Daher wurde das Additionsvermögen von NCS **6** an Styrol **91** untersucht.

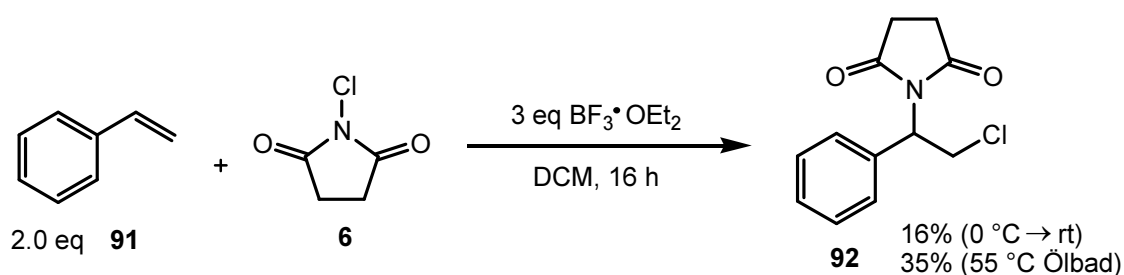


Abb. 56 Addition NCS (**6**) an Styrol (**91**)

Unter Verwendung der für cyclische Alkene optimierten Reaktionsbedingungen konnte das Additionsprodukt **92** lediglich in 16% Ausbeute erhalten werden. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 55 °C konnte die Ausbeute immerhin auf 35% verdoppelt werden. Allerdings ist auch diese Ausbeute nicht zufriedenstellend. Der Grund dafür kann sein, dass insbesondere Styrol häufig zur Bildung von Oligomeren neigt. Es kann angenommen werden, dass zwar ein cyclisches Chloroniumion entstanden ist, dieses aber anschließend von einem weiteren Styrol-Molekül angegriffen wurde und in einer Kettenreaktion zu Oligomeren

geführt hat. Der Mechanismus einer radikalischen Kettenreaktion, wie sie zur Bildung von Polystyrol üblich ist, kann hier ausgeschlossen werden.^[67] Das isolierte Produkt **92** ist vermutlich nur über einen polaren Mechanismus entstanden. Basierend auf den ³J-Kopplungen der Carbonyl-Kohlenstoffe von NCS und dem Phenylrest im HMBC-NMR-Spektrum, handelt es sich bei dem dargestellten Produkt um das einzig gebildete Regioisomer. Bei einer radikalischen Addition würde das im ersten Schritt gebildete Imidylradikal die Doppelbindung von Styrol derart angreifen, dass sich ein Benzylradikal bildet. Demzufolge würde das andere Regioisomer erhalten werden.^[63]

2.3.2 Addition an 1,1-Diphenylethen

Unsymmetrische, nichtcyclische Alkene sind für die hier entwickelte polare Addition offensichtlich ungeeignet. Aufgrund dessen wurde das symmetrische, nichtcyclische 1,1-Diphenylethen **93** mit *N*-Chlorphthalimid **74** umgesetzt.

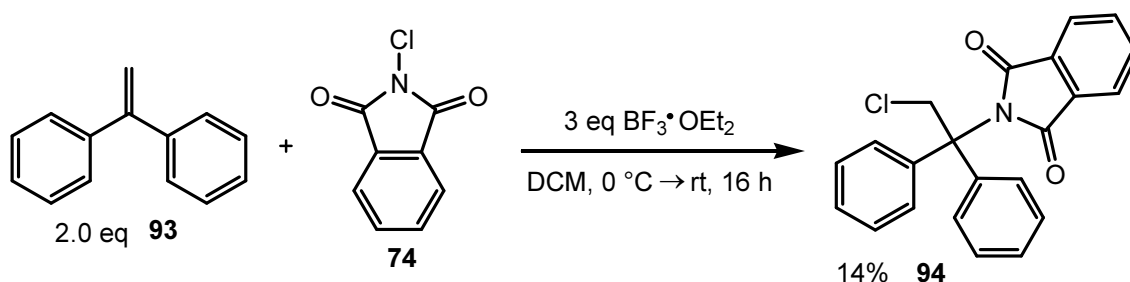


Abb. 57 Addition *N*-Chlorphthalimid (**74**) an 1,1-Diphenylethen (**93**)

Das Additionsprodukt **94** konnte in 14% Ausbeute isoliert werden. Die analytische Auswertung ergab auch hier, dass es sich um das einzige Regioisomer handelt. Aufgrund des geringen Umsatzes wurden keine weiteren Reaktionen mit NCS und NBS durchgeführt. Das Edukt scheint sterisch zu anspruchsvoll um die Addition der *N*-Haloimide zu ermöglichen, was durch die bessere Ausbeute mit dem weniger gehinderten Styrol bestätigt wird. Weitere Reaktionen mit offenkettigen Alkenen wurden nicht durchgeführt. Stattdessen wurde der Fokus erneut auf cyclische Alkene gelegt. Im nächsten Abschnitt wird die Addition der *N*-Haloimide an cyclischen Enolether beschrieben.

2.4 Addition der *N*-Haloimide an cyclische Enolether

2.4.1 Sauerstoff-Heterocyclen

Sauerstoff-Heterocyclen sind wichtige Grundstrukturen für viele biologisch wertvolle Naturstoffe.^[68] Die bedeutende Substanzklasse der Kohlenhydrate (Saccharide) besitzt Tetrahydropyrane (z.B. D-Glucose) und Tetrahydrofurane (z.B. D-Fructose) als Grundstrukturen (Abb. 58).

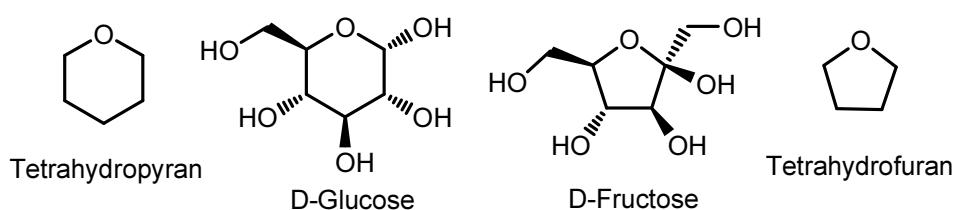


Abb. 58 Tetrahydropyran, D-Glucose, D-Fructose und Tetrahydrofuran

Saccharide spielen im Metabolismus eine bedeutende Rolle und insbesondere aus pharmakologischer Sicht ist deren Derivatisierung ein Zugang zu potentiell wirksamen Medikamenten.^[69] Einen großen Stellenwert für Wissenschaftler hat daher die Entwicklung neuer Methoden zur Darstellung von Kohlenhydratderivaten. Mit dem Augenmerk auf Derivate der Monosaccharide eignen sich insbesondere ungesättigte Verbindungen als Vorläufer um durch Additionen weitere Funktionalitäten einzubauen. Es existiert eine Vielzahl an chemischen Reaktionen und Derivatisierungen ungesättigter Saccharide, die von HEYNES in einem Übersichtsartikel zusammengefasst wurden.^[70] Im Hinblick auf die Einführung von Halogenen wurde z. B. die *trans*-Addition von Brom an ein ungesättigtes cyclisches Monosaccharid **95** von ALBANO untersucht (Abb. 59).^[71]

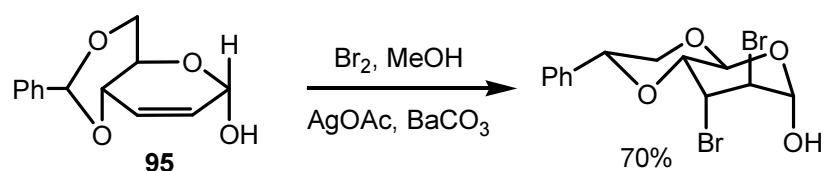


Abb. 59 Bromierung eines ungesättigten Monosaccharids (**95**)^[71]

2.4.2 „Glykale“ und cyclische Enolether

Der Trivialname Glykal wird häufig für ungesättigte Monosaccharide verwendet, deren Doppelbindung sich in α,β -Position befindet. Diese Bezeichnung wird jedoch von IUPAC aufgrund der falsch suggerierten Aldehydfunktion nicht empfohlen.^[72] Daher wird z.B. D-Glykal genauer als 1,5-Anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enitol bezeichnet (Abb. 60).

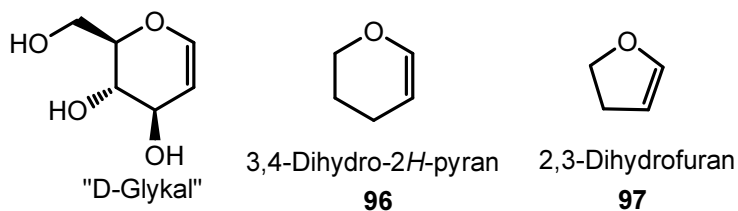
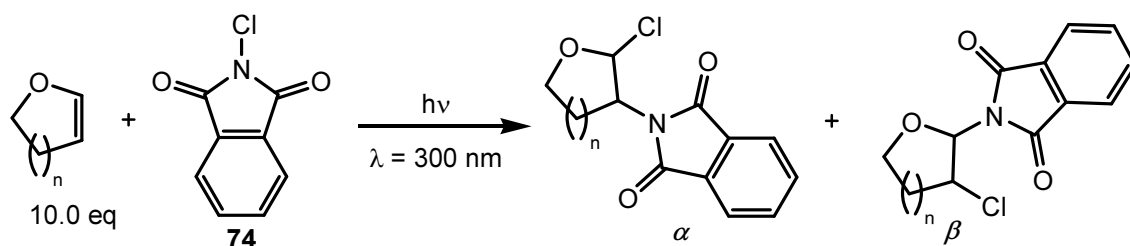


Abb. 60 „D-Glykal“ und cyclischer Enolether (96) und (97)

Um zu untersuchen, ob sich auch die in dieser Arbeit entwickelte intermolekulare Addition von *N*-Chloramiden an die C-C-Doppelbindung der ungesättigten cyclischen Enolether als Derivatisierung eignet, wurden 3,4-Dihydro-2*H*-pyran **96** und 2,3-Dihydrofuran **97** als einfach zugängliche Ausgangsverbindungen gewählt.

Im Vergleich zu dem Angriff eines Elektrophils an die C-C-Doppelbindung von cyclischen Alkenen sollte der Angriff an cyclische Enolether auf Grund des +M-Effektes des Ringsauerstoffes begünstigt sein. Die Ausbeute der polaren Addition der *N*-Haloimide würde folglich zu besseren Ausbeuten in Gegenüberstellung zu der Addition an symmetrische, cyclische Alkene führen. Ein direkter Vergleich zu den Additionsergebnissen von Cyclohexen und Cyclopenten kann zudem gemacht werden, da die cyclischen Enolether Dihydrofuran und Dihydropyran mit gleicher Ringatomanzahl als Edukte ausgewählt wurden.

Die radikalische Addition von *N*-Chlorphthalimid **74** an Dihydrofuran **97** und Dihydropyran **96** wurde bereits von KIRSCH untersucht (Tab. 4).^[63,64] Da es sich um eine radikalische Addition handelt, wird der +M-Effekt des Sauerstoffs nur einen geringen Einfluss im Vergleich zur polaren Addition ausüben. Demzufolge ist keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute im Vergleich zu den Additionen mit sauerstofffreien Alkenen zu beobachten. Die gebildeten Regioisomere **98 α** und **99 α** , mit Chlor in α -Stellung zum cyclischen Sauerstoff, waren entsprechend des radikalischen Mechanismus zu erwarten.



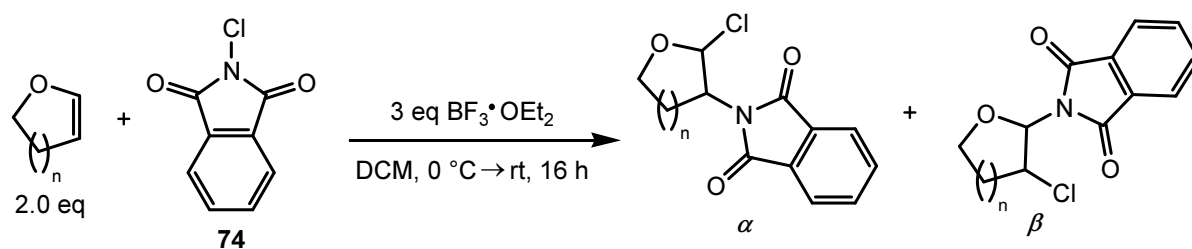
Enolether	n	Ausbeute [%]($\alpha:\beta$)	Produkt	α [trans:cis]	β [trans:cis]
97	1	21	98	3:2	-
96	2	20 (85:15)	99	3:2	trans

Tab. 4 Addition *N*-Chlorphthalimid (**74**) an cyclische Enolether nach KIRSCH^[63,64]

Mit Dihydropyran **96** ist es KIRSCH nicht gelungen nur ein Regioisomer von **99** zu erhalten. Ob es möglich ist, unter polaren Bedingungen selektiv ein Regioisomer darzustellen und ob die Ausbeute im Vergleich zur radikalischen Addition verbessert werden kann, wird im Folgenden beschrieben.

2.4.3 Polare Addition von Chlorimiden an cyclische Enolether

N-Chlorphthalimid wurde mit Dihydrofuran und Dihydropyran unter Einfluss von Bortrifluoridetherat zur Reaktion gebracht. Die Resultate der Addition sind in Tabelle 5 aufgeführt.



Enolether	n	Ausbeute [%]	Produkt	α [trans:cis]	β [trans:cis]
97	1	19	98	-	3:2
96	2	20	99	-	3:2

Tab. 5 Addition *N*-Chlorphthalimid (**74**) an Dihydrofuran (**97**) und Dihydropyran (**96**)

Die Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse für die Addition des *N*-Chlorimids **74** stimmen mit den Ausbeuten, die KIRSCH mit der radikalischen Addition erzielte, überein (vgl. Tab. 4).^[63,64]

In der Regel führt die Addition bei einem polaren Reaktionsverlauf zu *trans*-Produkten. Dass es hier zur Bildung von Diastereomeren kam, kann wie folgt am Beispiel von Dihydropyran **96** erklärt werden. Das im ersten Schritt gebildete cyclische Chloroniumion **101** steht mit einer am Sauerstoff positiv geladenen Form **102** im Gleichgewicht. Der Angriff des Lewisäure-gebundenen Phthalimids **100** erfolgt daher nicht nur von einer Seite (**A**), sondern kann durch den Angriff von beiden Seiten (**B**) zu einer Mischung aus *trans*- und *cis*-Produkt von **99** führen.

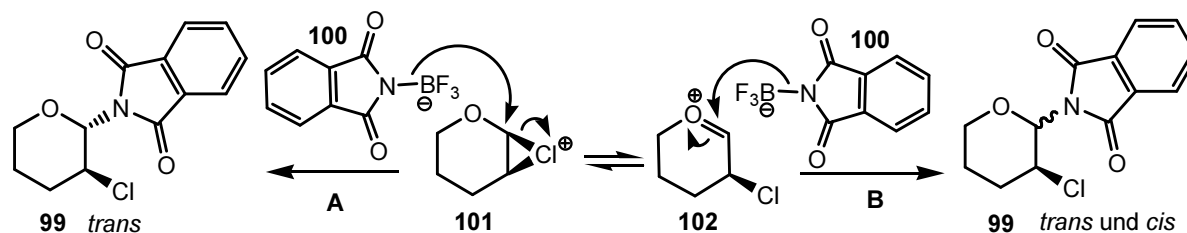


Abb. 61 Bildung der Diastereomere von **99**

Zusätzlich führt das im Gleichgewicht befindliche cyclische Chloronium nach der Addition des Phthalimids zum *trans*-Produkt von **99** (**A**). Das *trans*-Produkt wird daher in der Regel mit einem höheren Anteil gegenüber dem *cis*-Produkt gebildet, was bei der Addition von *N*-Chlorphthalimid an die cyclischen Enoether bestätigt werden konnte. *Trans*-Produkt und *cis*-Produkt wurden im Verhältnis 3:2 (*trans:cis*) gebildet. Die geringe Ausbeute kann darauf zurückzuführen sein, dass das Produkt in Lösung nicht stabil genug ist. Es liegt als Acetalderivat vor und das Phthalimid ist vermutlich in der Lage zu einer Bindungsbrechung zu führen. Diese Annahme konnte jedoch bisher nicht verifiziert werden.

Im Gegensatz zur Addition unter radikalischen Bedingungen^[63,64] ist anzumerken, dass hier die β -Isomere **98 β** und **99 β** als einzige Regioisomere isoliert wurden. Die Strukturen sind durch eindeutige 3J -Korrelationen der Carbonyl-Kohlenstoffe mit dem α -Wasserstoffatom neben dem Ringsauerstoff im HMBC-NMR-Spektrum und der Kristallstruktur des *trans*-Diastereomers von **99 β** (Abb. 62) bestätigt.

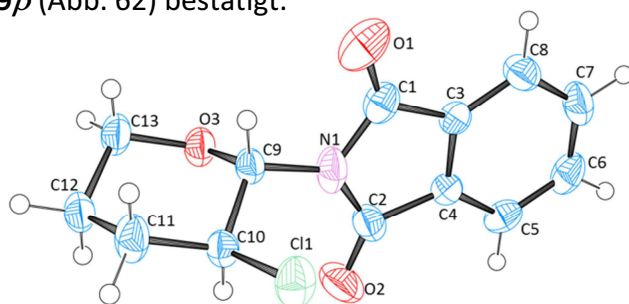


Abb. 62 Kristallstruktur von **99 β** (*trans*-Diastereomer)

Die hohe Selektivität der Addition von polaren Molekülen ($A^{\delta+}B^{\delta-}$) an die Doppelbindung kann außerdem bei Betrachtung der mesomeren Grenzstrukturen von cyclischen Enolethern erklärt werden (Abb. 63).^[70] Im Gegensatz zur radikalischen Addition ist die hier präsentierte polare Addition daher eine Methode, um selektiv ein Regioisomer darzustellen.

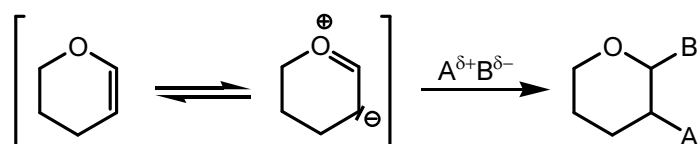
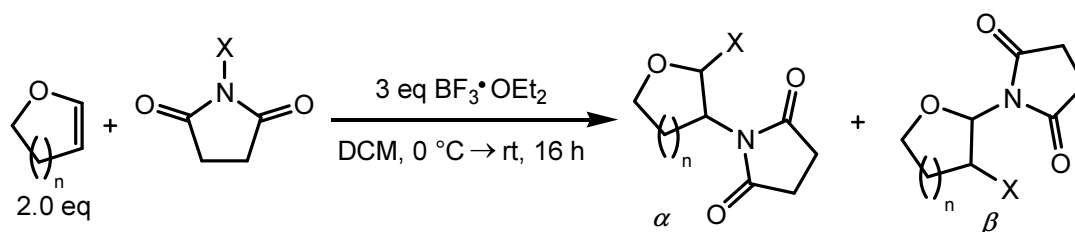


Abb. 63 Polare Addition von AB an Dihydropyran

In einer weiteren Versuchsreihe wurden NCS (**6**) und NBS (**71**) ebenfalls mit den cyclischen Enolethern umgesetzt. Die Ergebnisse können der Tabelle 6 entnommen werden.



Enoether	n	Ausbeute [%]	Produkt	α [trans:cis]	β [trans:cis]
X = Cl (6)					
97	1	68	103	-	3:2
96	2	62	104	-	2:1
X = Br (71)					
97	1	64	105	-	9:1
96	2	57	106	-	5:1

Tab. 6 Addition NCS (**6**) und NBS (**71**) an Dihydrofuran (**97**) und Dihydropyran (**96**)

Die Addition von NCS verläuft geringfügig besser als die Addition von NBS. Es entstand, analog der Addition von *N*-Chlorphthalimid, jeweils nur das β -Regioisomer **103**/ β -**106**, was bei einem polaren Reaktionsverlaufes zu erwarten war. Das *trans*-Produkt wurde in beiden Fällen bevorzugt gebildet. Die Diastereomerenverhältnisse der NBS-Addition waren jedoch erheblich besser als bei der Addition von NCS. Ein Grund dafür kann die Größe des Broms sein. Der sterische Anspruch des Broms ist offenbar auch bei der am Sauerstoff protonierten

Form groß genug, sodass es bevorzugt zum *trans*-Angriff des Succinimids kommt (vgl. Abb. 61).

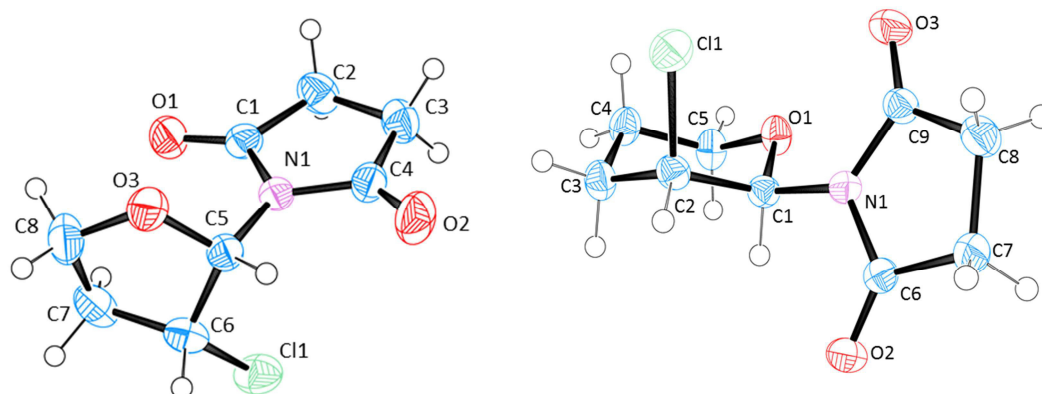


Abb. 64 Kristallstrukturen der *cis*-Diastereomere von 103 β (links) und 104 β (rechts)

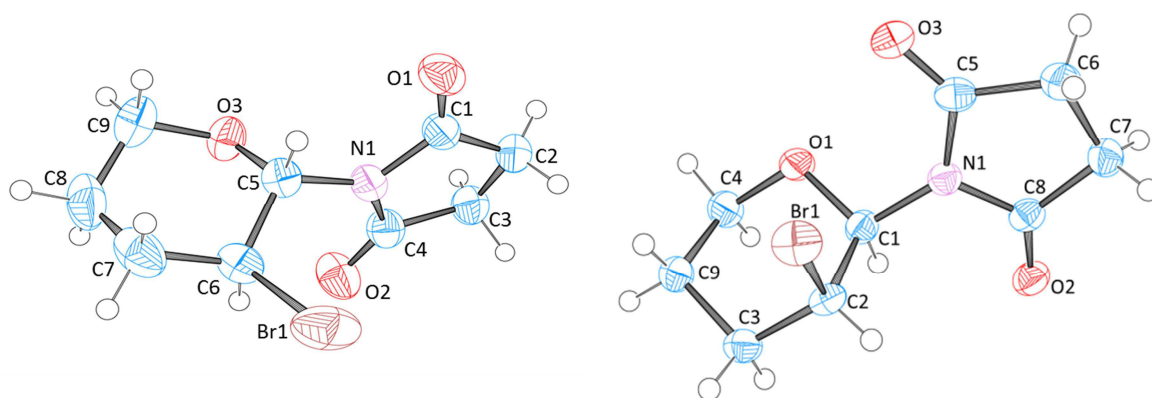


Abb. 65 Kristallstrukturen von *trans*- (links) und *cis*-Diastereomer (rechts) von 106 β

Im Allgemeinen ist die polare Addition von NCS und NBS an cyclische Enolether eine gute Methode um diese zu funktionalisieren. Auch *N*-Chlorphthalimid eignet sich für die Funktionalisierung cyclischer Enolether. Allerdings liefert dieses mit 20% geringere Ausbeuten an Additionsprodukten, als mit NCS und NBS erzielbar sind. Im Vergleich zu der radikalischen Addition ist der entscheidende Vorteil bei der polaren Addition aller drei *N*-Haloimide an cyclische Enolether, dass nur ein Regioisomer entsteht. Mit der radikalischen Additionsmethode von KIRSCH war dies nicht realisierbar.^[63,64]

2.5 Fazit

Die Addition von NCS und NBS an die cyclischen Enolether (57-68%) verläuft vergleichbar zu der Addition an symmetrische, cyclische Alkene (58-77%). Die Ausbeuten der Addition von

N-Chlorphthalimid an cyclische, symmetrische Alkene sind mit 70-76% deutlich besser als an cyclische Enoether mit 20%.

Zusammenfassend ist die polare Addition von Haloimiden an cyclische symmetrische und cyclische unsymmetrische Alkene eine gute Alternative im Vergleich zur radikalischen Addition. Die Ausbeuten sind zudem immer vergleichbar oder besser und stets wird nur ein Regioisomer gebildet.

An dieser Stelle wurden keine weiteren intermolekularen Additionen von *N*-Haloimiden an C-C-Doppelbindungen durchgeführt. Vielmehr werden im nächsten Teil der Arbeit die Experimente zur intramolekularen Addition von ungesättigten *N*-Chloraminen vorgestellt und diskutiert.

3 Intramolekulare Additionen

Bei den Cyclisierungen von *N*-Chloraminen an C-C-Doppelbindungen können zwei Konstitutionsisomere entstehen.^[46] Es handelt sich dabei um das *exo*- und *endo*-Produkt. Im Fall von δ,ω -ungesättigten *N*-Chloraminen **28** sind die Isomere ein 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-**29** (*exo*-Produkt) und ein 3-Chlorpiperidinderivat **30** (*endo*-Produkt). Für die Synthese von Naturstoffgrundgerüsten ist es oft sehr wichtig, gezielt ein Isomer darstellen zu können.

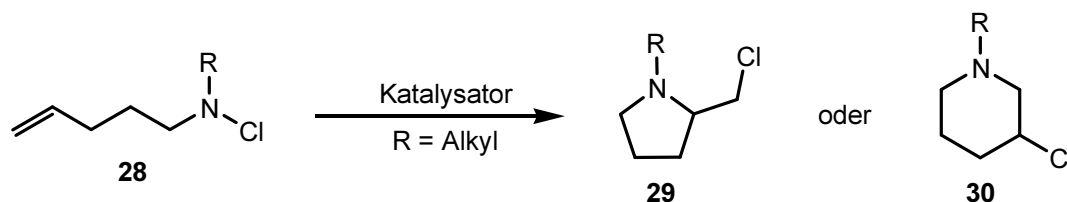


Abb. 66 Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidin (**29**) und 3-Chlorpiperidin (**30**)

Für ungesättigte sekundäre *N*-Chloramine wurden eingehende Studien zur Darstellung der jeweiligen Cyclen gemacht. In der eigenen Arbeitsgruppe gelang es, jeweils als einziges Isomer 3-(Chlormethyl)pyrrolidine **29** unter Einfluss der Lewisäure Bortrifluoridetherat^[26] und 3-Chlorpiperidine **30** durch Behandeln mit CuCl ^[44,45] oder TBAI^[12] als Katalysatoren zu isolieren. Ob sich diese Spezifität auch auf primäre *N*-Chloramine übertragen lässt, wird im Folgenden geklärt werden. Den Anfang bilden die Untersuchungen zur Darstellung von Pyrrolidin-Derivaten.

3.1 Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-Derivaten

Bevor Untersuchungen bezüglich der intramolekularen Addition ungesättigter *N*-Chloramine gemacht werden konnten, mussten die ungesättigten primären *N*-Chloramine aus primären Aminen dargestellt werden. In Anlehnung an die gelungene Chlorierung der gesättigten primären Amine mit NCS bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$, könnte sich diese Methode auch auf ungesättigte Amine übertragen lassen.

3.1.1 Wahl des Cyclisierungsvorläufers

Für die Ausgangsverbindung fiel die Wahl auf 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **107**. Ungesättigte Verbindungen mit zwei Alkylgruppen in β -Position, im Speziellen mit zwei Methylgruppen, werden sehr häufig als Cyclisierungsvorläufer gewählt. Der Grund hierfür ist der durch die Methylgruppen induzierte geminale Dialkyleffekt (*gem*-Dialkyleffekt). Dieser bezeichnet den Effekt, dass die Cyclisierungsraten von Verbindungen mit einem quartären Kohlenstoff zwischen den beiden reaktiven Zentren, im Vergleich zu Verbindungen mit nur sekundären Kohlenstoffen, erhöht sind. Der *gem*-Dialkyleffekt lässt sich anhand der Population des „reaktiven Rotamers“^[73–75] und des Thorpe-Ingold-Effektes erklären.^[76]

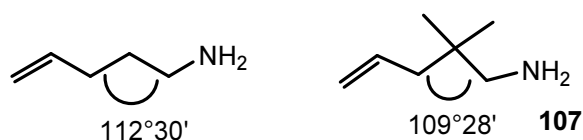


Abb. 67 Thorpe-Ingold-Effekt (rechts)

Letzter basiert auf der Kompression des Bindungswinkels am quartären Kohlenstoff im Vergleich zu unsubstituierten Vorläufern mit einem sekundären β -Kohlenstoff. Dies führt zu einer Annäherung der beiden reaktiven Zentren Amin und Doppelbindung und begünstigt daher die Cyclisierung.^[76]

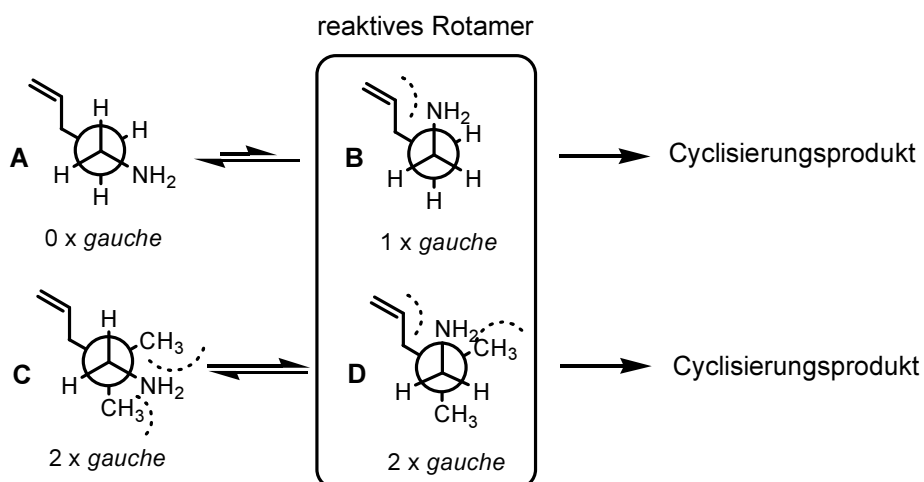


Abb. 68 Effekt des reaktiven Rotamers

Als reaktives Rotamer wird das Rotamer bezeichnet, welches die beiden reaktiven Zentren einander annähert und die Transformation zum Cyclisierungsprodukt ermöglicht (Abb. 68, **B** und **D**). Das reaktive Rotamer bei unsubstituierten Cyclisierungsvorläufern (**B**) weist eine

ungünstige *gauche*-Wechselwirkung auf. Im Gegensatz dazu besitzt das unreaktive Rotamer (andere Konformer) (**A**) keine *gauche*-Wechselwirkungen. Die Energiedifferenz von Rotamer **A** zu **B** entspricht 3 kcal/mol, weswegen das unreaktive Rotamer (**A**) im Gleichgewicht bevorzugt vorliegt.^[75] Bei 2,2-disubstituierten Cyclisierungsvorläufern besitzen unreaktives Rotamer (**C**) und reaktives Rotamer (**D**) jeweils zwei ungünstige *gauche*-Wechselwirkungen. Beide liegen im Gleichgewicht etwa im Verhältnis 1:1 vor. Der Effekt des „reaktiven Rotamers“ besagt, dass das reaktive Rotamer von 2,2-disubstituierten Cyclisierungsvorläufern (**D**) im Vergleich zu dem reaktiven Rotamer von unsubstituierten Cyclisierungsvorläufern (**B**) in höherer Population vorliegt und daher die Cyclisierung für 2,2-disubstituierte Verbindungen begünstigt ist.

3.1.2 Darstellung eines 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-derivats

2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **107** wurde ausgehend von 2,2-Dimethylpent-4-enal **108** dargestellt. Der Aldehyd **108** wurde bereits in der eigenen Arbeitsgruppe nach einer Vorschrift von BRANNOCK dargestellt und konnte daher als Ausgangsverbindung eingesetzt werden.^[77]

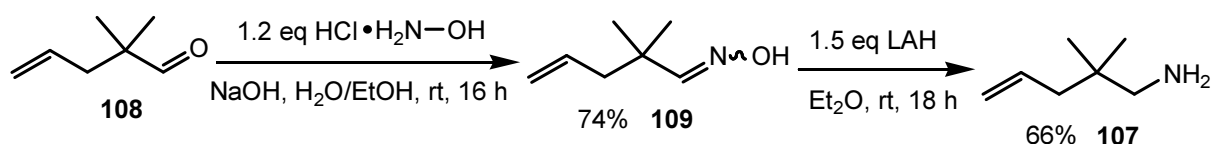


Abb. 69 Darstellung von 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin (**107**)

Das Pentenal **108** wurde mit Hydroxylamin-Hydrochlorid gemäß der Vorschrift von NOACK zum Oxim **109** in 74% Ausbeute umgesetzt.^[78] Nach der Reduktion mit LAH konnte das Amin **107** in 66% Ausbeute isoliert werden. Die moderate Ausbeute war auf die Flüchtigkeit desamins zurückzuführen, welche die Aufarbeitung und destillative Aufreinigung erschwerte. Im nächsten Schritt wurde das primäre Amin **107** unter den optimierten Bedingungen (Kapitel 1.2) für die Chlorierung gesättigter primärer Amine mit NCS chloriert.

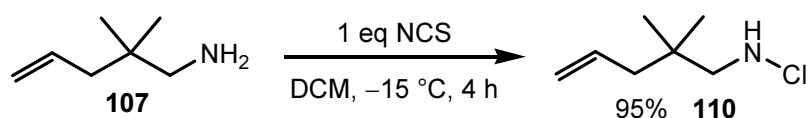


Abb. 70 Chlorierung von 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin (**107**)

Die sehr gute Ausbeute von 95% bestätigte, dass die Methode der Einfachchlorierung primärer Amine mit NCS als allgemeines Syntheseprotokoll genutzt werden kann. Im Folgenden konnte der Fokus auf die Cyclisierungseigenschaften der ungesättigten primären *N*-Chloramine gelegt werden.

Die intramolekulare Cyclisierung sekundärer *N*-Chloramine unter lewissauren Bedingungen ist eingehend studiert und führt in der Regel zu den 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen (Kapitel 3.2, Einleitung).^[26,46] Ob sich primäre *N*-Chloramine auch für die Cyclisierung zu Pyrrolidinderivaten eignen, wird im Folgenden geklärt werden. Als aktivierendes Additiv für die Cyclisierung wurde, analog der intermolekularen Addition, die Lewisäure Bortrifluoridetherat ausgewählt. Um die Bildung eines Piperidins **112** zu unterbinden, sollte nach der Cyclisierung das Pyrrolidin **111** durch ein Säurederivat **113** abgefangen werden.

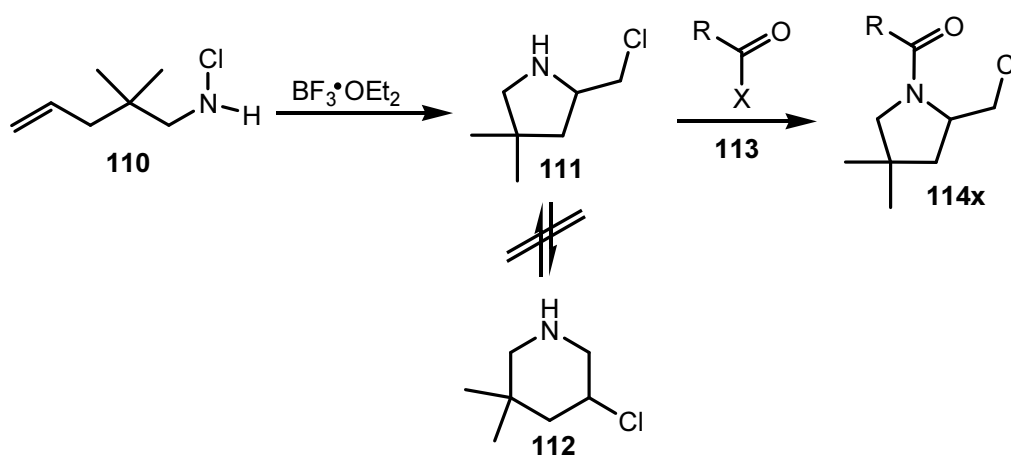


Abb. 71 Syntheseroute zur Darstellung eines Pyrrolidinderivates (**114x**)

Die Synthese wurde eingeleitet, indem das primäre *N*-Chloramin **110** mit 2 eq Bortrifluoridetherat bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach der wässrigen Extraktion wurden direkt 2 eq Essigsäureanhydrid als Säurederivat in die organische Reaktionslösung eingetragen und das acylierte 2-(Chlormethyl)pyrrolidin **114** in 43% Ausbeute über 2 Schritte isoliert.

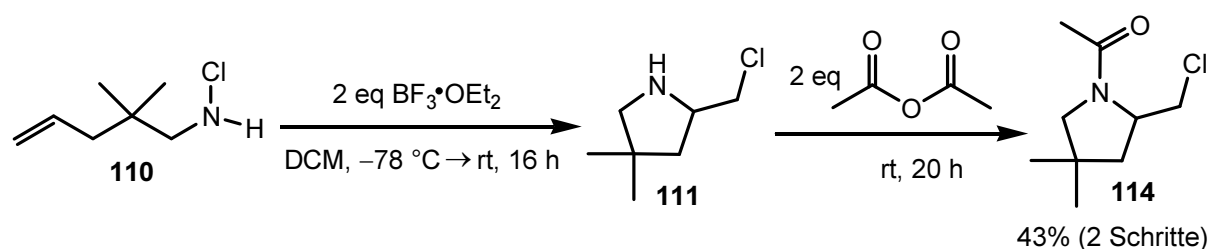


Abb. 72 Cyclisierung unter lewissauren Bedingungen

Um zu testen, ob sich das Reaktionsprotokoll für andere ungesättigte *N*-Chloramine eignete, wurden weitere Cyclisierungsvorläufer dargestellt. Zunächst werden die Synthesen dazu präsentiert und anschließend die intramolekularen Additionen beschrieben.

3.1.3 Darstellung von 1-(1-Allylcyclohexyl)-*N*-chlormethanamin (**118**)

Das 2-Spirocyclohexyl-substituierte, ungesättigte Amin **117** wurde ausgehend von Cyclohexancarbonitril **115** nach einem Syntheseprotokoll von LOVICK dargestellt.^[79] Nach der Deprotonierung des α -H-Atoms mit LDA und der Zugabe von Allylbromid wurde das ungesättigte Nitril **116** in 75% Ausbeute erhalten. Dieses wurde mit LAH zum Amin **117** reduziert. Anschließend wurde das primäre *N*-Chloramin **118** durch die Chlorierung mit NCS bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 97% Ausbeute erhalten.

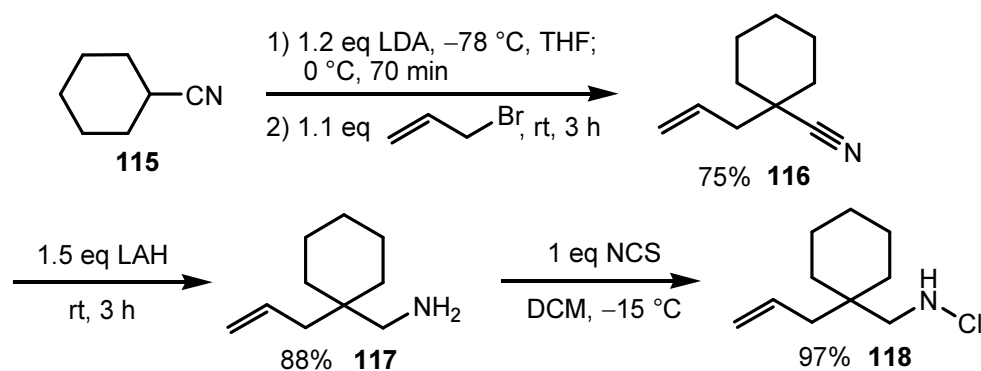
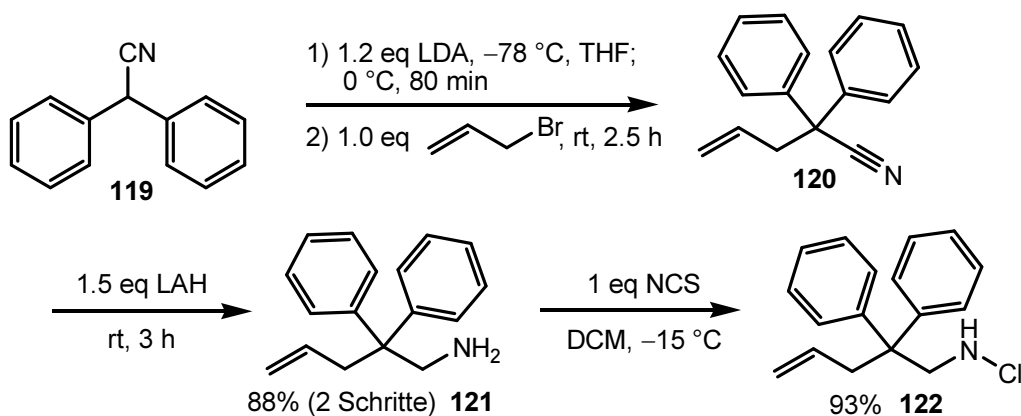


Abb. 73 Darstellung von 1-(1-Allylcyclohexyl)-*N*-chlormethanamin (**118**)

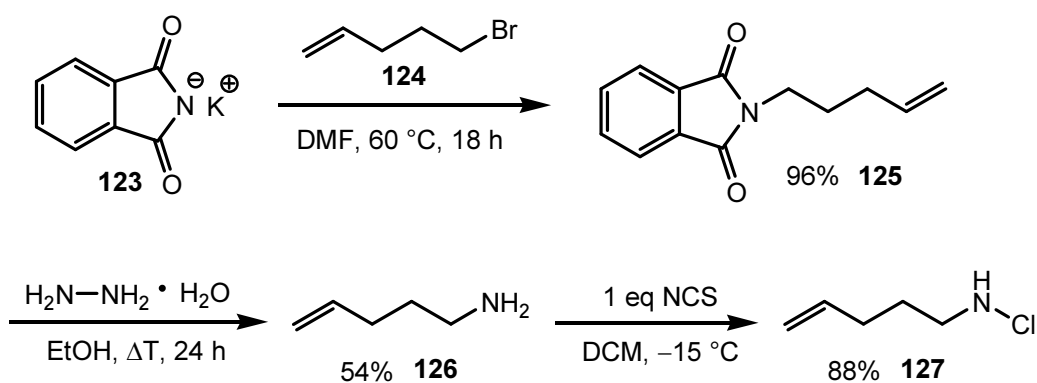
3.1.4 Darstellung von *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin (**122**)

Für die Darstellung des primären *N*-Chloramins **122** mit 2 Phenylresten in β -Position wurde entsprechend der Vorschrift von LOVICK 2,2-Diphenylacetonitril **119** als Ausgangsverbindung verwendet.^[79] In Analogie zu dem Spirocyclohexylderivat **116**, fand im ersten Schritt eine Deprotonierung des α -H-Atoms mit LDA statt. Anschließend konnte Allylbromid durch eine nucleophile Substitution das ungesättigte Nitril **120** bilden. Dieses wurde ohne Aufreinigung mit LAH zum Amin **121** reduziert. Das primäre *N*-Chloramin **122** konnte in 93% nach Anwendung der optimierten Chlorierungsbedingungen isoliert werden.


 Abb. 74 Darstellung von *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin

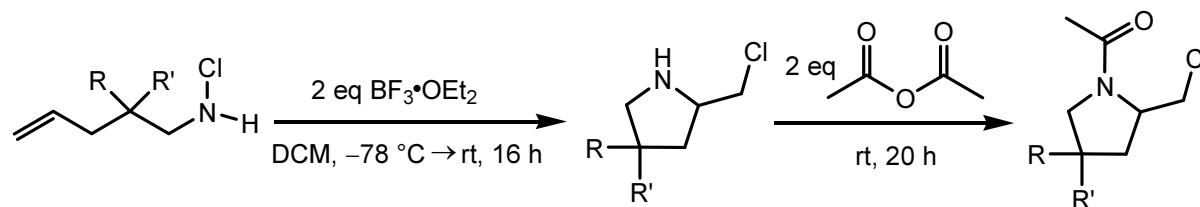
3.1.5 Darstellung von unsubstituiertem *N*-Chloramin

Zur Darstellung des unsubstituierten primären *N*-Chloramins **127** wurde eine GABRIEL-Synthese^[80] nach einer Vorschrift von CRIMMIN ausgehend von 5-Brompent-1-en **124** durchgeführt.^[81] Das Halogenalkan **124** bildete in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Substitution mit Kaliumphthalimid **123** das Zwischenprodukt **125** in 96% Ausbeute. Durch die Umsetzung mit Hydrazin konnte das primäre Amin **126** in 54% Ausbeute isoliert werden. Die geringe Ausbeute ist auf die Flüchtigkeit des Amins zurückzuführen. Das Amin wurde mit NCS zum primären *N*-Chloramin **127** in 88% Ausbeute umgesetzt.


 Abb. 75 Darstellung von *N*-Chlorpent-4-en-1-amin **127**

3.1.6 Intramolekulare Cyclisierung mit Bortrifluoridetherat

Die drei Vorläuferverbindungen wurden mit 2 eq Bortrifluoridetherat cyclisiert und das Pyrrolidinderivat durch die Zugabe von Essigsäureanhydrid abgefangen. Die Ausbeuten über zwei Schritte sind in Tabelle 7 aufgeführt.



<i>N</i> -Chloramin	R	R'	Ac-Pyrrolidin	Ausbeute über 2 Schritte [%]
118	-(CH ₂) ₅ -		128	43
122	Ph	Ph	129	61
127	H	H	-	-
110*	Me	Me	114	43

*Durchführung siehe Kapitel 3.1.2

Tab. 7 Intramolekulare Cyclisierung mit Bortrifluoridetherat

Das Spirocyclohexyl-substituierte *N*-Chloramin **118** ergab mit 43% eine Ausbeute entsprechend des Dimethylderivates **110**. Mit 61% über zwei Schritte war der Umsatz für das Diphenyl-substituierte *N*-Chloramin **122** am größten. Das unsubstituierte *N*-Chloramin **127** ließ sich nicht zu dem gewünschten Pyrrolidin umsetzen. Stattdessen konnte das 3-Fluorpiperidinderivat **131** isoliert werden.

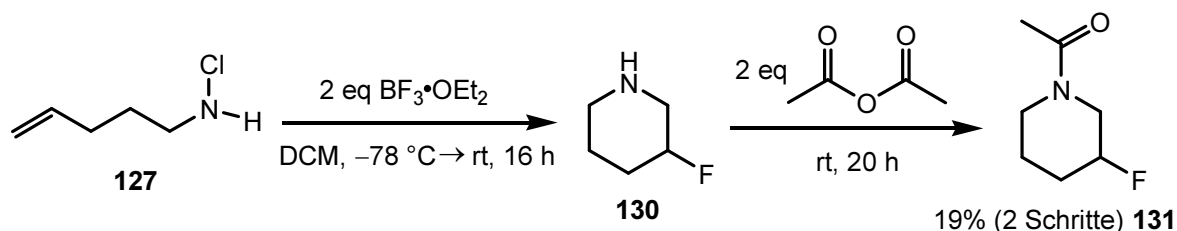


Abb. 76 Darstellung eines 3-Fluorpiperidinderivates **131**

Die Möglichkeit der Fluorierung mit Bortrifluoridetherat ist von HEASLEY beschrieben.^[62] Die Ausbeute von 19% über 2 Schritte ist jedoch zu gering, um die Reaktion als Fluorierungsmethode anzuwenden, zumal eine Fluorierung bei den anderen Cyclisierungen nicht beobachtet werden konnte. Im Fall des unsubstituierten Cyclisierungsvorläufer **127** kann ein möglicher Reaktionsweg zu dem fluorierten Produkt wie folgt postuliert werden:

Das im ersten Schritt gebildete cyclische Chloroniumion wurde durch ein Fluorid geöffnet, was zu einem Fluor-Chlor-substituierten Zwischenprodukt **132** führte. Durch eine intramolekulare Substitution und anschließender Acylierung kann es schließlich zur Bildung des 3-Fluorpiperidinderivates **131** gekommen sein.

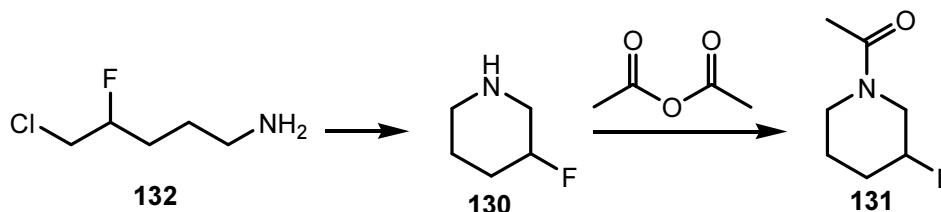


Abb. 77 Postulierter Reaktionsweg zu 3-Fluorpiperidinderivat (**131**)

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei der Cyclisierung unter lewissauren Bedingungen gute Ausbeuten über zwei Schritte mit 2,2-disubstituierten Verbindungen erreicht werden konnten. Mit einem unsubstituierten Cyclisierungsvorläufer gelang die Darstellung des Pyrrolidinderivates nicht, was die Verwendung als allgemeine Methode ausschließt. Weitere Cyclisierungsexperimente zu Pyrrolidinen wurden nicht durchgeführt. Vielmehr war an dieser Stelle interessant zu untersuchen, ob sich Piperidine mit einem höheren Umsatz darstellen lassen.

3.2 Synthese von 3-Chlorpiperidin-Derivaten

3.2.1 Darstellung von 1-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanon (**139**)

Die intramolekulare Cyclisierung sekundärer *N*-Chloramine mit Kupfer(I)chlorid als Katalysator wurde in der eigenen Arbeitsgruppe eingehend untersucht und führt zu entsprechenden 3-Chlorpiperidinen in sehr guten Ausbeuten (vgl. Kapitel 3.2, Einleitung).^[45] In einer ersten Versuchsreihe wurde daher der 2,2-Dimethyl-Cyclisierungsvorläufer **110** mit 10 mol% CuCl bei 50 °C umgesetzt.

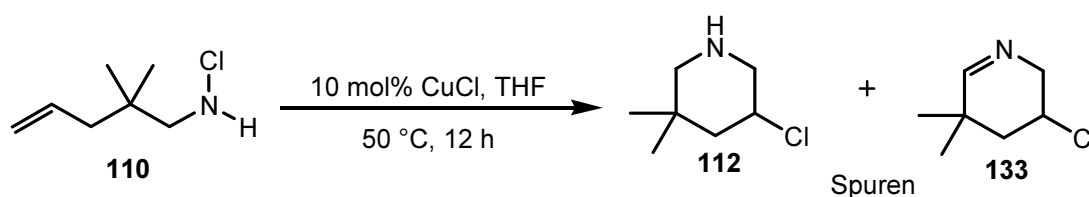


Abb. 78 Cyclisierung mit CuCl

Bei der Cyclisierung des primären *N*-Chloramins **110** mit CuCl ließen sich Spuren einer Mischung aus 3-Chlorpiperidin **112** und 3-Chloriminderivat **133** nachweisen. Das Imin **133** könnte auf unterschiedlichen Wegen entstanden sein. Eine Möglichkeit ist, dass das gebildete 3-Chlorpiperidin **112** durch ein Edukt **110** chloriert wurde und HCl abspalten wurde, woraus die Bildung des Imins resultierte. Eine weitere Möglichkeit kann im Gleichgewicht gebildetes, zweifach chloriertes Edukt **135** sein, welches zuerst HCl abgespalten hat (**136**) und anschließend zum Imin **133** cyclisierte.

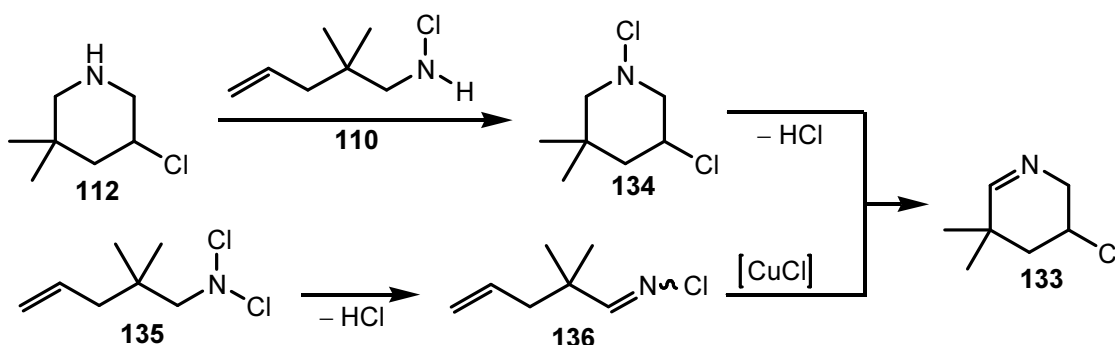


Abb. 79 Mögliche Reaktionen zur Bildung des Imins (**133**)

CuCl eignete sich offensichtlich nicht für die effiziente Darstellung von 3-Chlorpiperidinen aus primären Aminen, da zu viele Nebenreaktionen auftreten können.

Parallel zur Darstellung mit CuCl wurde die für sekundäre *N*-Chloramine erfolgreiche Cyclisierung mit 10 mol% Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) getestet (vgl. Kapitel 3.2, Einleitung).^[12]

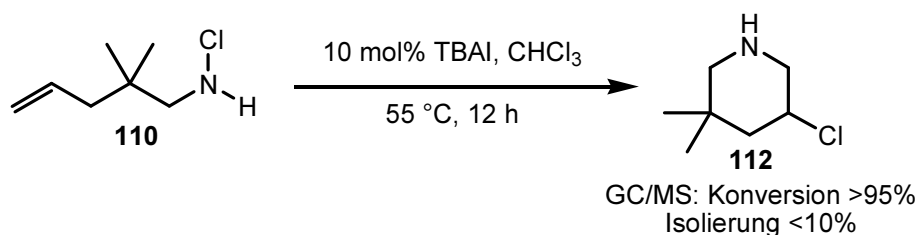
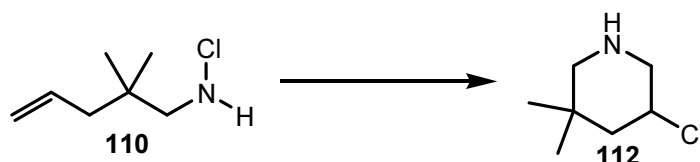


Abb. 80 Cyclisierung mit TBAI

Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Gaschromatographischer Massenspektrometrie (GC/MS) und deutete auf eine nahezu quantitative Umsetzung zu dem 3-Chlorpiperidin **112** hin. Überraschenderweise ließ sich das Produkt nur in geringen Mengen isolieren. Die Reaktion wurde zusätzlich in der Mikrowelle durchgeführt.^[82]



Versuch	TBAI [mol%]	Temp. [°C]	Zeit	Umsatz GC/MS [%]	Ausbeute [%]
1	10	55	16 h	>95	<10
2^{a)}	10	70	10 min	keine Reaktion	-
3^{a)}	100	70	5 min	>95	<10
4^{a)}	20	70	5 min	>95	<10
5^{a)}	20	65	20 min	quantitativ	<10

^{a)} Durchführung in der Mikrowelle

Tab. 8 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Darstellung des 3-Chlorpiperidins

Um die Synthese in der Mikrowelle zu ermöglichen, war eine erhöhte Katalysatormenge von 20 mol% TBAI für die Umsetzung notwendig (Tab. 8). Mit den Reaktionsbedingungen in der Mikrowelle konnte eine bedeutend schnellere Durchführung der Cyclisierung ermöglicht werden. Außerdem konnte mit 20 mol% TBAI bei 65 °C für 20 Minuten der bisher beste Umsatz laut GC/MS (Versuch 5, Tab. 8) erzielt werden. Erneut ließ sich das Produkt aber nur in Spuren isolieren. Die Reaktionsbedingungen waren offenbar nicht der Grund für die schlechte Ausbeute. Laut postuliertem Reaktionsmechanismus entsteht ein 2-(Chlormethyl)pyrrolidin **111**, welches über ein Aziridiniumion **137** zum 3-Chlorpiperidin **112** umlagert. Bei genauer Betrachtung fällt im Vergleich zu sekundären *N*-Chloraminen auf, dass ausgehend von primären *N*-Chloraminen zusätzlich ein ungeladenes Aziridin **138** durch Abspaltung von HCl im Gleichgewicht vorliegen könnte.

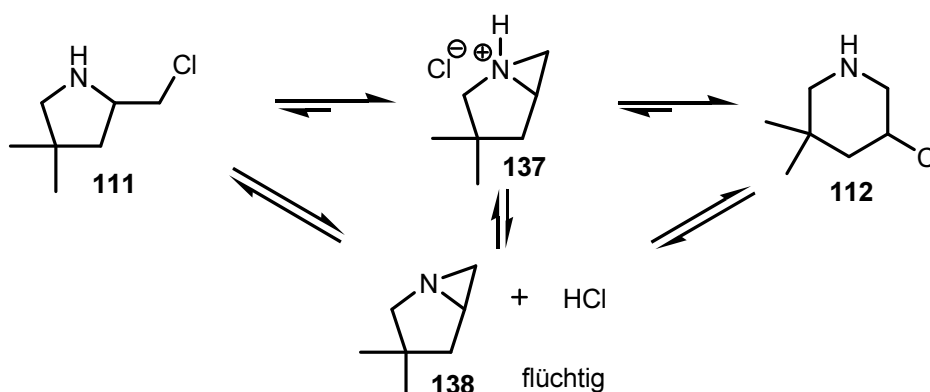


Abb. 81 Gleichgewicht zwischen 2-(Chlormethyl)pyrrolidin (111) und 3-Chlorpiperidin (112)

Das Aziridin **138** ist im Fall von niedermolekularen Verbindungen leichtflüchtig und ist hier offenbar bei dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck aus der

Reaktionslösung entwichen. Ähnlich wie bei der Cyclisierung der Pyrrolidine, sollte die Zugabe von Essigsäureanhydrid das 3-Chlorpiperidin abfangen und einen Verlust des Produkts unterbinden.

Um die Annahme zu testen, wurde das primäre *N*-Chloramin mit Hilfe der optimierten Mikrowellenbedingungen cyclisiert und ohne Aufarbeitung wurden 2 eq Essigsäureanhydrid direkt in die Reaktionslösung eingetragen (Abb. 82).

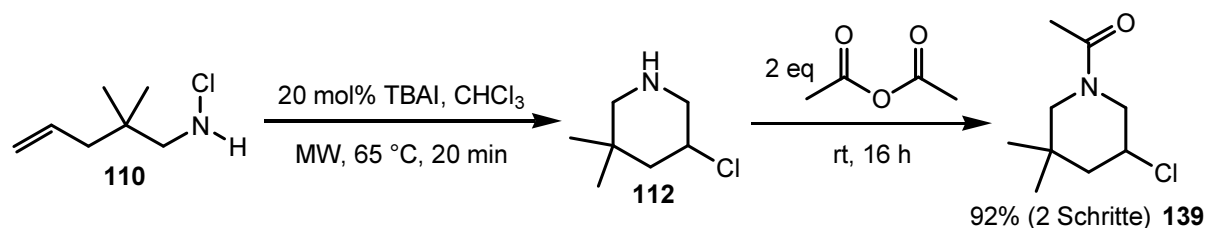


Abb. 82 Synthese von 1-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanon (**139**)

Das acylierte 3-Chlorpiperidin **139** konnte in 92% Ausbeute über 2 Schritte isoliert werden. Dieses vielversprechende Ergebnis bestätigte die Bildung der flüchtigen Zwischenprodukte.

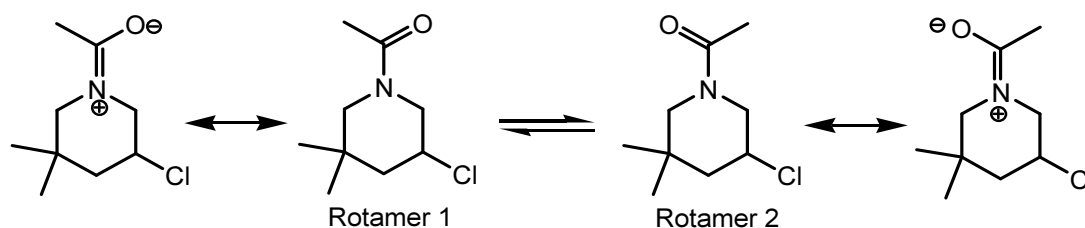


Abb. 83 Gleichgewicht der Rotamere von **139**

Im NMR-Spektrum treten doppelte Signalsätze auf, was auf die Bildung von Rotameren zurückzuführen ist (Abb. 83).^[83] Diese sind durch 2D-NOESY-Experimente bestätigt. Von dem Produkt konnte eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden (Abb. 84).

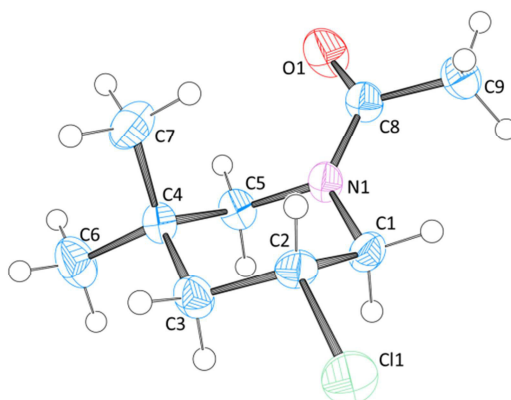


Abb. 84 Kristallstruktur von **139**

3.2.2 Darstellung von *trans*-1-(3-Chlor-2,5,5-trimethylpiperidin-1-yl)ethanon (**145**)

Um die Stereokonvergenz der Cyclisierung mit TBAI zu untersuchen, wurde ein Cyclisierungsvorläufer mit einer *E*-konfigurierten Doppelbindung **143** synthetisiert. Dafür wurde der in der Arbeitsgruppe Göttlich verfügbare Aldehyd **140** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in Anlehnung an die Reaktionsbedingungen von NOACK zum Oxim **141** umgesetzt.^[78] Nach der Reduktion mit LAH zum Amin **142** und der Chlorierung mit NCS, wurde das primäre *N*-Chloramin **143** in 97% Ausbeute erhalten.

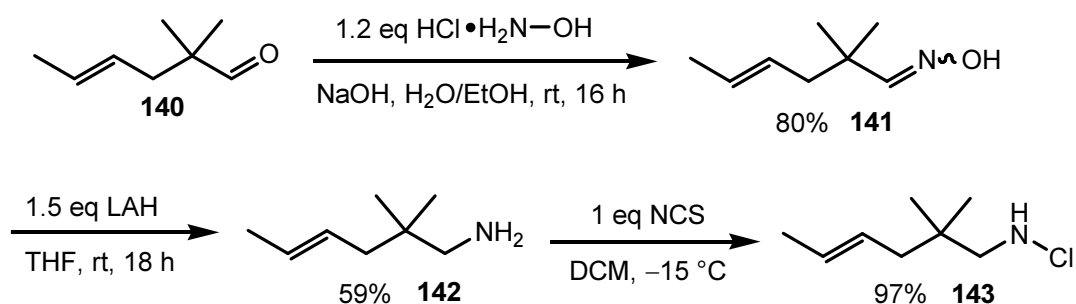


Abb. 85 Darstellung eines *N*-Chloramins mit *E*-Doppelbindung

Um die Cyclisierung einzuleiten, wurde das *N*-Chloramin mit 10 mol% TBAI bei 55 °C Ölbadtemperatur behandelt. Anschließend wurden 1.5 eq Essigsäureanhydrid hinzugefügt und das *trans*-Produkt konnte nach 16 Stunden als einziges Diastereomer isoliert werden.

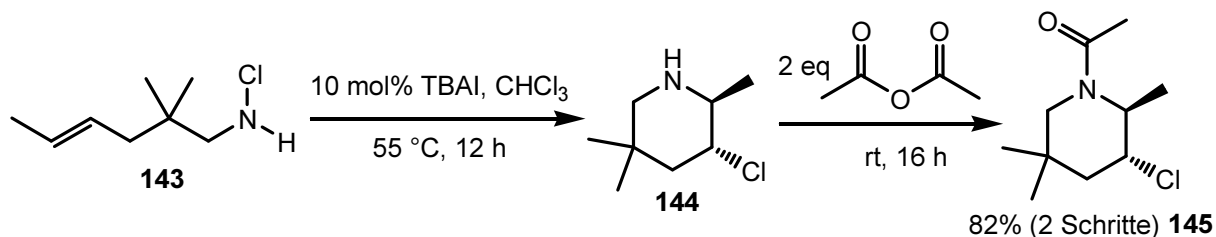


Abb. 86 Stereokonvergente Synthese mit primärem *N*-Chloramin (**143**)

Im Einklang mit der Cyclisierung von sekundären *N*-Chloraminen, ist die Cyclisierung von primären *N*-Chloraminen eine mit einem polaren Mechanismus ablaufende, stereospezifische Reaktion und führt bei Verwendung von *E*-Alkenen zum *trans*-Produkt.^[12]

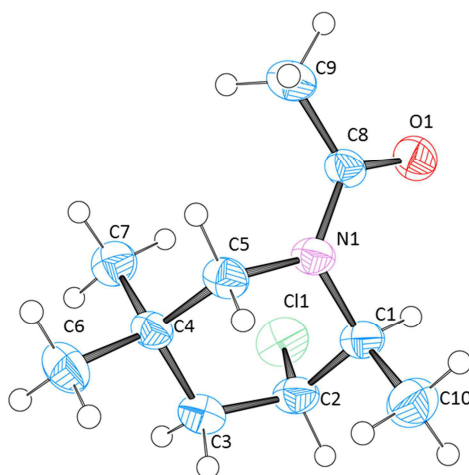


Abb. 87 Kristallstruktur von *trans*-1-(3-Chlor-2,5,5-trimethylpiperidin-1-yl)ethanon (**145**)

3.2.3 Darstellung weiterer Cyclisierungsvorläufer

Im Folgenden wurde die Reaktionssequenz auf andere Cyclisierungsvorläufer mit unterschiedlichem Substitutionsmuster angewendet.

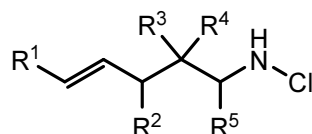


Abb. 88 Mögliche Substitutionen am ungesättigten primären *N*-Chloramin

Die Cyclisierungsvorläufer standen zum Teil aus den Versuchen zur Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen zur Verfügung, deren Synthesemethoden bereits in Kapitel 3.1 beschrieben wurden. Weitere Cyclisierungsvorläufer wurden dargestellt, deren Synthesen im nächsten Abschnitt präsentiert werden. Daraufhin folgen die Resultate der intramolekularen Cyclisierungen mit TBAI und anschließender Acylierung.

3.2.4 Darstellung von (*E*)-*N*-Chlorhex-4-en-1-amin (**153**)

Für die Darstellung eines linearen Cyclisierungsvorläufers mit *E*-Doppelbindung wurde (*E*)-*N*-Chlorhex-4-en-1-amin **153** ausgewählt. Die Synthese wurde durch eine säurekatalysierte Johnson-Orthoester-Claisen-Umlagerung^[84] nach einer Vorschrift von DENMARK^[85] ausgehend von 3-Buten-2-ol **146** und Triethylorthoacetat **147** eingeleitet. Der Ester **148** wurde daraufhin mit LAH reduziert und der entstandene Alkohol **149** für die

folgende Substitution mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (*p*-Tos-Cl) in den Sulfonsäureester **150** überführt.

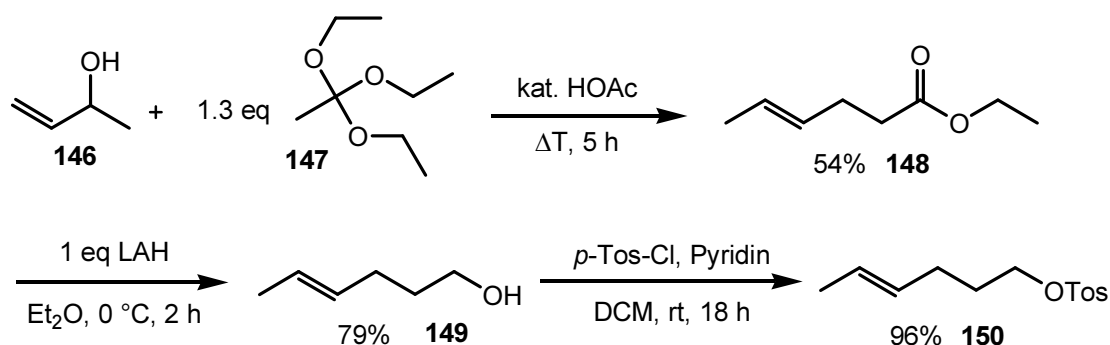


Abb. 89 Darstellung tosylierten *E*-Alkohols **150**

Die Einführung der für die Chlorierung und Cyclisierung erforderlichen primären Aminfunktion erfolgte über eine nucleophile Substitution des Sulfonsäureesters **150** mit Natriumazid in 93% Ausbeute, gefolgt von der Reduktion des Azids **151** mit LAH (Abb. 90). Um den Cyclisierungsvorläufer **153** zu erhalten wurde das Amin **152** mit NCS in 93% Ausbeute chloriert.

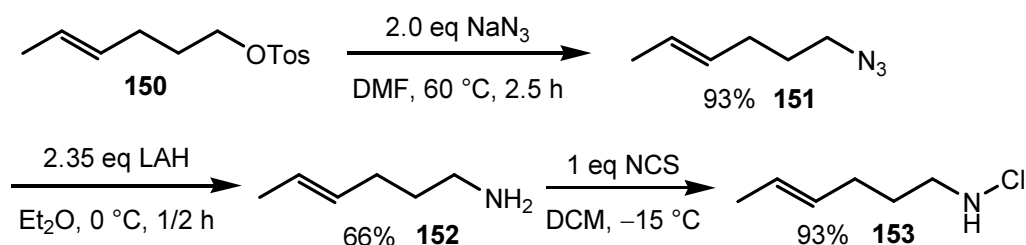


Abb. 90 Darstellung primäres *N*-Chloramin **153**

3.2.5 Darstellung von α -substituiertem Cyclisierungsvorläufer

Damit der Einfluss eines Methylsubstituenten in α -Position untersucht werden konnte, wurde *N*-Chlorhex-5-en-2-amin **157** synthetisiert. Als Ausgangsverbindung wurde käufliches Hex-5-en-2-on **154** ausgewählt, welches im ersten Schritt zu einem Oxim umgewandelt werden sollte. Zur Darstellung des Oxims **155** wurde eine, laut Literatur sehr vielversprechende und einfache Methode herangezogen.^[86] Dafür wurde das Keton **154** in einem Mörser mit jeweils 1.2 eq Hydroxylamin-Hydrochlorid und NaOH versetzt und 10 Minuten kräftig gemörsert. Nach mehrmaligem Mörsern über einen Zeitraum von

30 Minuten und wässriger Aufarbeitung sollte das Produkt **155** in 85-91% Ausbeute erhalten werden.

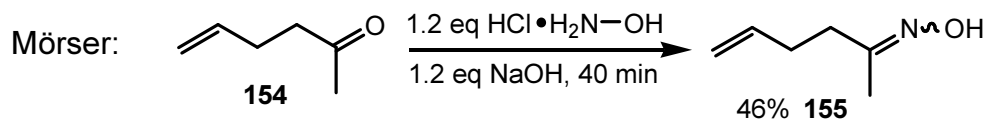


Abb. 91 Oximbildung mittels Mörser nach einer Methode von DAMLIANOVIĆ^[86]

Trotz der Verlängerung der Reaktionszeit auf eine Stunde konnte das Produkt **155**, wengleich in Reinform, nur in 46% Ausbeute isoliert werden.

Letztlich wurde eine abgewandelte Reaktionsbedingung von HOLMES für die Synthese des Oxims verwendet.^[87] Durch die Behandlung des Ketons **154** mit 3 eq Hydroxylamin-Hydrochlorid in einer 1:1-Mischung aus Ethanol und Pyridin, konnte das Oxim **155** in 86% Ausbeute dargestellt werden (Abb. 92). Anschließend wurde das primäre Amin **156** durch die Reduktion des Oxims mit LAH erhalten, gefolgt von der Synthese des primären *N*-Chloramins **157** durch die Chlorierung mit NCS in 92% Ausbeute.

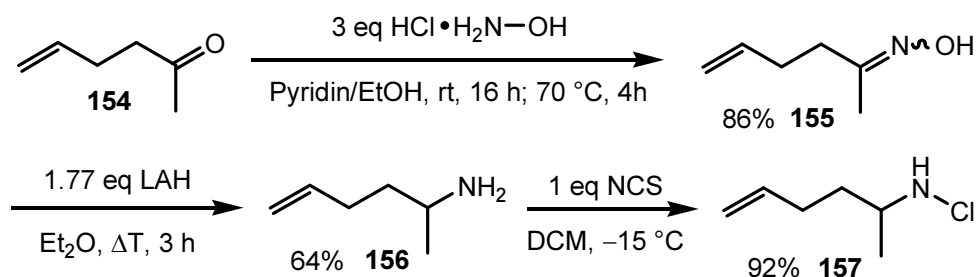


Abb. 92 Synthese des α -methylsubstituierten Cyclisierungsvorläufers **157**

3.2.6 Darstellung von β - und γ -substituierten Cyclisierungsvorläufern

Da in der eigenen Arbeitsgruppe sowohl ein ungesättigter 2-Phenylalkohol sowie ein 3-Phenylalkohol verfügbar waren, bot sich für die Synthese der Cyclisierungsvorläufer die Darstellung über Azide zu den primären Aminen an.

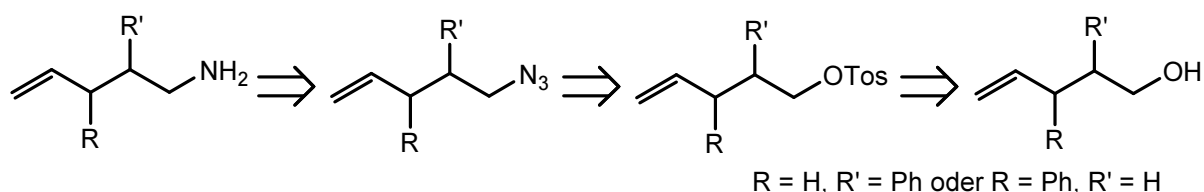
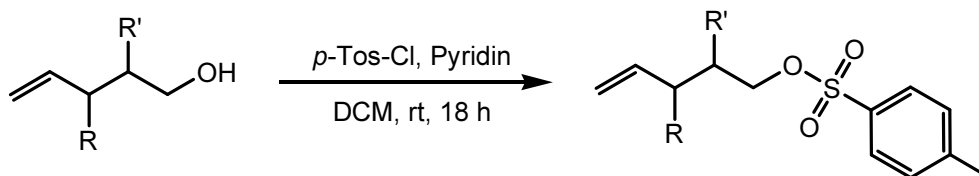


Abb. 93 Retrosynthese für β - und γ -substituierte Amine ausgehend von Alkoholen

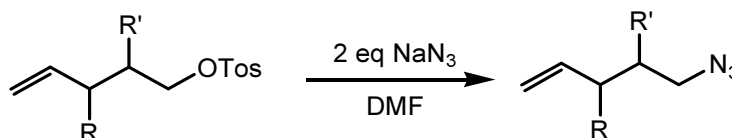
Die Syntheseroute wurde bereits erfolgreich für die Darstellung des linearen Cyclisierungsvorläufers mit *E*-Alken-Funktion angewendet (Kapitel 3.2.4). Im ersten Teil der Reaktionssequenz wurden die Alkohole **158** und **160** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Sulfonsäureestern **159** und **161** umgesetzt.



Alkohol	R	R'	Sulfonsäureester	Ausbeute [%]
158	H	Ph	159	90
160	Ph	H	161	91

Tab. 9 Tosylierung der Phenyl-substituierten Alkohole

Für die Substitution mit Azid wurden die Sulfonsäureester **159** und **161** mit 2 eq Natriumazid in DMF umgesetzt. Die Temperaturen und Reaktionszeiten sind der Tabelle 10 zu entnehmen.



	Sulfonsäure- ester	R	R'	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Azid	Ausbeute [%]
1	159	H	Ph	60	16	162	-
2	161	Ph	H	60	16	163	-
3	161	Ph	H	20 dann 60	16 dann 3	163	24*

* direkt für die nächste Reaktion umgesetzt

Tab. 10 Azid aus Tosylalkohol

Die Sulfonsäureester wurden mit Natriumazid bei 60 °C für 16 Stunden behandelt. Weder Edukt noch Produkt ließ sich nach der Aufreinigung nachweisen. Daher wurde in einem nächsten Experiment die Reaktionstemperatur auf 20 °C gesenkt. Dafür wurde das 3-Phenylderivat **161** für 16 h bei 20 °C mit Natriumazid gerührt (Tab. 10, Eintrag 3), laut DC ließ sich kein Umsatz erkennen. Deshalb wurde die Reaktionstemperatur wieder auf 60 °C erhöht. Nach 3 Stunden wurde das Rohprodukt aufgearbeitet und säulenchromatographisch aufgereinigt. Bei der Säulenchromatographie war deutlich die Zersetzung des Produktes **163**

auf der Säule zu beobachten. Daher wurde das säulenchromatographisch gereinigte Produkt direkt mit LAH versetzt, um es zum primären Amin **164** zu reduzieren.

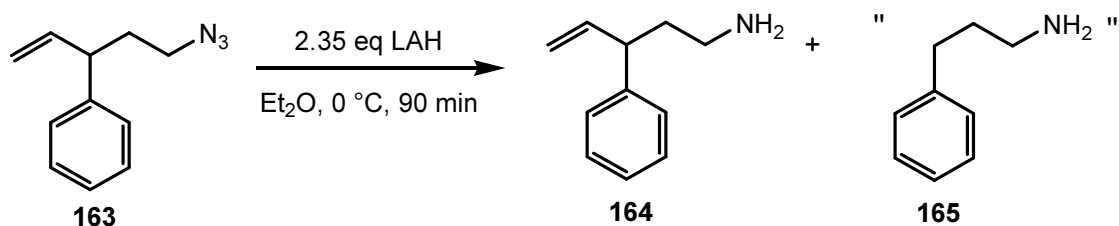


Abb. 94 Reduktion Azid (**163**) zu Amin (**164**)

Die von dem Rohprodukt gemessenen NMR-Spektren zeigten zwar das Produkt **164**, aber in erheblichen Anteilen auch ein Nebenprodukt, bei dem keine olefinischen Protonen zu sehen waren und das laut NMR als Phenylpropylamin **165** identifiziert wurde. Eine destillative Trennung des Gemischs blieb erfolglos. Phenylpropylamin schien ein Folgeprodukt aus der Azidbildung zu sein. Es ist bekannt, dass Azide insbesondere mit Olefinen 1,3-Dipolare-Cycloadditionen eingehen.^[88] LOGOTHETIS berichtet von einer intramolekularen Addition olefinischer Azide wie **163**.^[89] Die Reaktion verläuft über die Bildung von Triazolinen **166**, welche unter Stickstoffabspaltung cyclische Imine **167** und Aziridine bilden (Abb. 95). Diese Reaktionen finden bei Temperaturen ab 75 °C bis 500 °C statt.

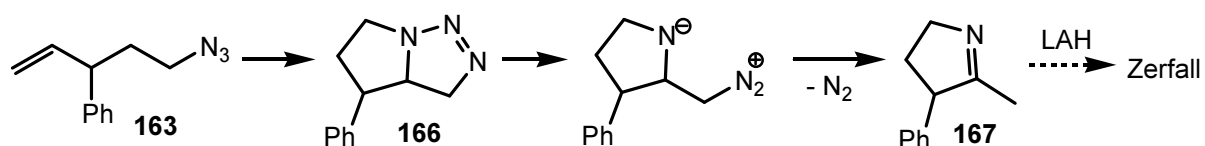


Abb. 95 Cyclisierung und Zerfall des olefinischen Azids

Ähnliches scheint auch bei der Reaktion der Phenylderivate von statten gegangen zu sein. Die Reduktion mit LAH hat scheinbar letztlich zu dem in der NMR detektierten Phenylpropylamin geführt. Da sich zuvor das lineare primäre Amin über das Azid herstellen ließ (Kap. 3.2.4), ist offenbar der Phenylsubstituent für die Nebenreaktionen verantwortlich. Im Folgenden wurden daher statt des Phenylsubstituenten in β - sowie γ -Position, Vorläuferverbindungen mit einem Methylsubstituenten in entsprechender Position dargestellt.

3.2.7 Darstellung eines β -substituierten Cyclisierungsvorläufers

Für die Synthese eines β -methylsubstituierten primären *N*-Chloramins wurde Ethyl-2-methyl-4-pentenoat **168** als käuflich erhältliche Ausgangsverbindung gewählt. Aus dem Ester wurde der Alkohol **169** durch die Reduktion mit LAH synthetisiert. Dieser wurde für die folgende Substitution in den *para*-Toluolsulfonsäureester **170** überführt. Beide Schritte verliefen in sehr guten Ausbeuten von jeweils 94%.

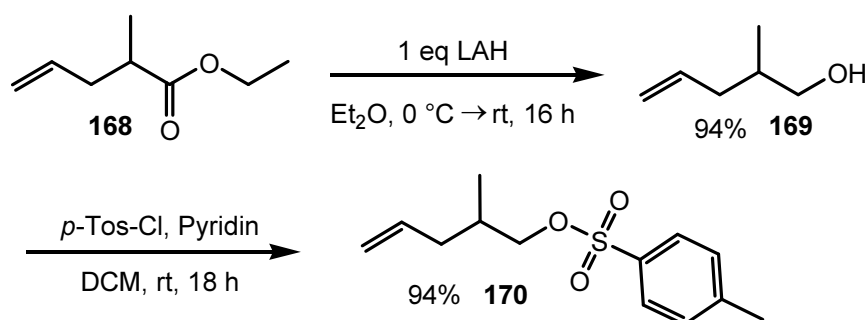


Abb. 96 Darstellung von Sulfonsäureester **170**

In der nächsten Reaktionssequenz wurde der mit Hilfe des Tosyl-Rests zur besseren Abgangsgruppe funktionalisierte Alkohol durch eine nucleophile Substitution zum Azid **171** umgesetzt. Dies gelang in 45% Ausbeute, wobei das Azid auch in diesem Fall nicht sehr stabil schien und daher direkt mit LAH zum primären Amin **172** reduziert wurde.

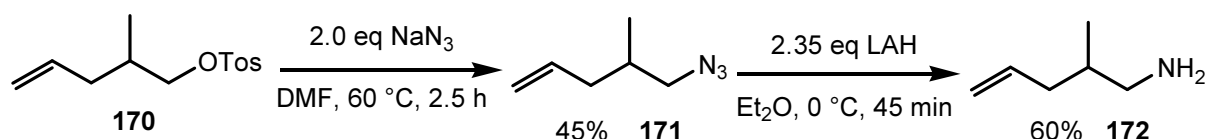


Abb. 97 Primäres Amin über Reduktion von Azid

Der Syntheseweg über das Azid schien, analog der Phenylderivate (Kapitel 3.2.6), keine gute Wahl zu sein. Daher wurde ein anderer Zugang zu primären Aminen erprobt. In Anlehnung an eine abgewandelte Synthesevorschrift von KANO^[90] wurde im ersten Schritt das Zwischenprodukt **173** aus dem Tosyl-alkohol **170** mit Kaliumphthalimid **123** in 73% Ausbeute dargestellt (Abb. 98). In einem zweiten Schritt wurde das primäre Amin **172** durch die Behandlung mit Hydrazin in 52% Ausbeute erhalten. Es handelte sich dabei um eine abgewandelte Gabriel-Synthese.^[80]

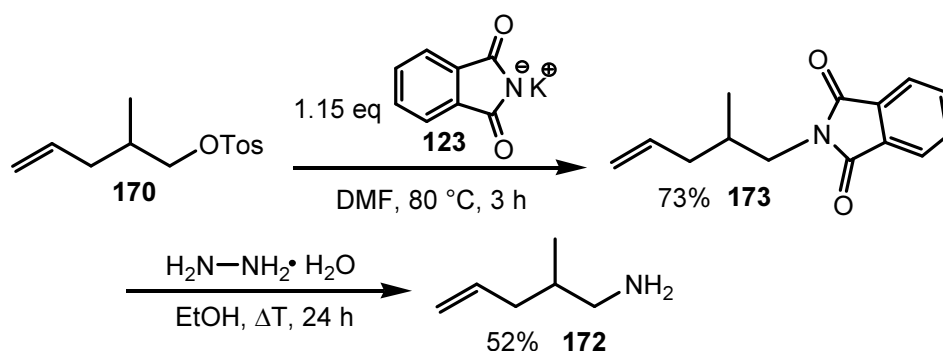


Abb. 98 Darstellung von **172** über eine Art Gabriel-Synthese

Ein Vergleich der beiden Methoden zur Darstellung des primärenamins **172** ist in Abbildung 99 veranschaulicht. Mit dem Weg **A** über die Reduktion des Azids lässt sich lediglich eine Ausbeute von 27% über 2 Schritte erzielen. Die Syntheseroute **B** über das Phthalimid-Zwischenprodukt scheint mit 37% über 2 Schritte die bessere Variante zu sein.

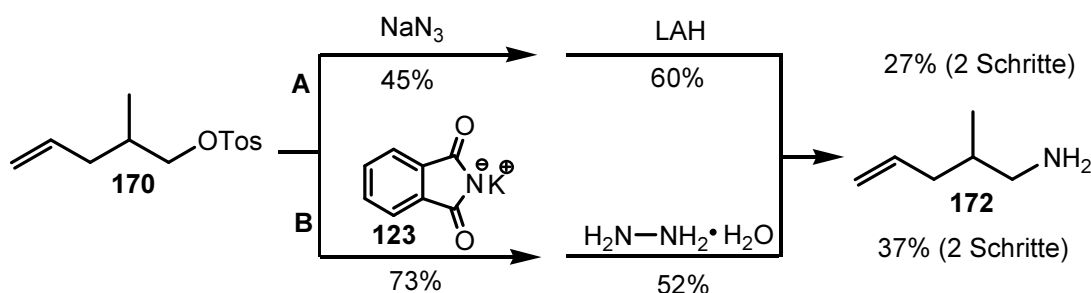
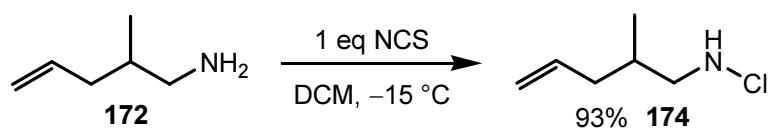


Abb. 99 Vergleich der Synthesewege zu 2-methylsubstituiertem Amin

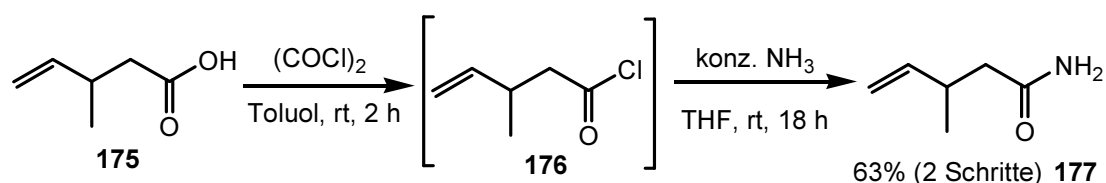
Obwohl auch für die letztgenannte Synthese die Ausbeute nicht optimal ist, können weitere Optimierungsversuche den Umsatz sehr wahrscheinlich verbessern. Außerdem könnten auf diese Weise auch die primären ungesättigten Amine mit Phenylsubstituenten dargestellt werden. Dies wurde im Zusammenhang dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt. Das grundlegende Problem der Synthese über das Azid ist dessen Instabilität. Olefinische Azide präferieren offensichtlich die intramolekulare 1,3-Diploare-Cycloaddition.^[89] Das Phthalimid-Zwischenprodukt **173** hingegen kann bei Raumtemperatur über Wochen gelagert werden. Zur Darstellung des Cyclisierungsvorläufers wurde im letzten Schritt aus dem primären Amin **172** das *N*-Chloramin **174** in einer sehr guten Ausbeute von 93% durch die Chlorierung mit NCS erhalten (Abb. 100).


 Abb. 100 Darstellung des primären *N*-Chloramins **174**

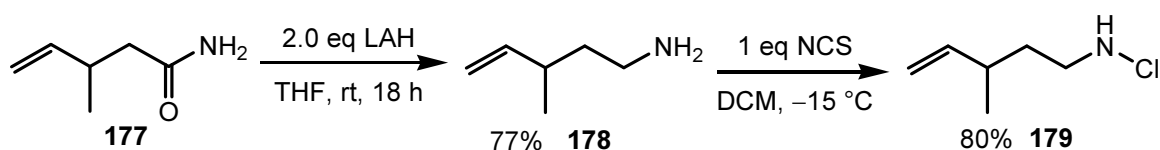
3.2.8 Darstellung eines γ -substituierten Cyclisierungsvorläufers

Für die Synthese von γ -methylsubstituiertem primärem *N*-Chloramin bot sich 3-Methyl-4-pentensäure **175** als Ausgangsverbindung an, da die Säure bereits in der Arbeitsgruppe Göttlich von KALSOW synthetisiert wurde und zur Verfügung stand.^[91]

Die Synthese wurde mit der Aktivierung der Säure zum Säurechlorid **176** eingeleitet, was durch die Behandlung mit Oxalylchlorid erfolgte. Nach der Zugabe von konzentrierter Ammoniak-Lösung konnte das Amid **177** in 63% Ausbeute über 2 Schritte erhalten werden.


 Abb. 101 Darstellung von 3-Methylpent-4-enamid **177**

In der nächsten Reaktionssequenz wurde das Amid **177** mit LAH in 77% Ausbeute zum Amin **178** reduziert, gefolgt von der Chlorierung des primären Amins mit NCS in 80% Ausbeute.


 Abb. 102 Darstellung von *N*-Chlor-3-methylpent-4-en-1-amin **179**

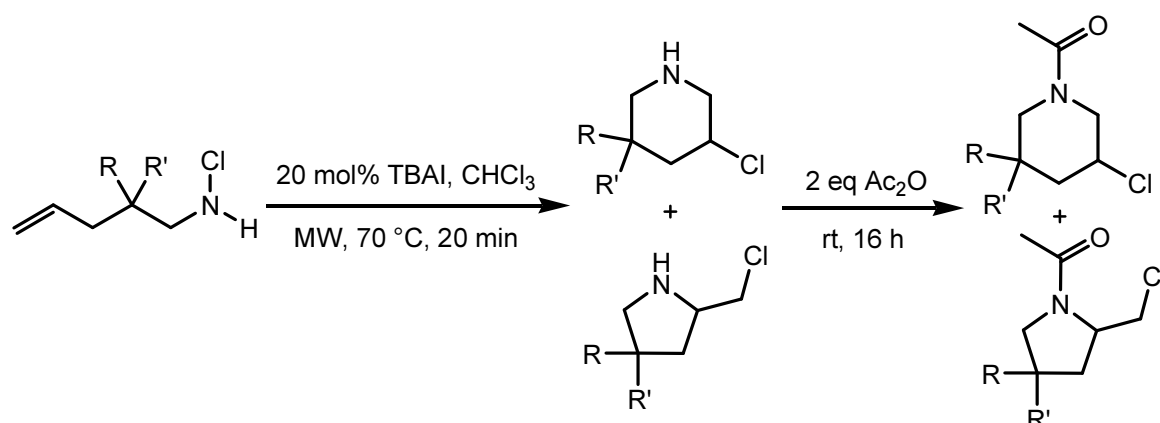
3.2.9 Cyclisierung der Vorläuferverbindungen mit TBAI in der Mikrowelle

Für die intramolekulare Cyclisierung mit TBAI kamen folgende, optimierte Reaktionsbedingungen zum Einsatz: Die Vorläuferverbindungen wurden mit 20 mol% TBAI für 20 Minuten in der Mikrowelle behandelt. Für Edukte mit einem höheren Molekulargewicht wurde eine Temperatur von 70 °C gewählt, für Verbindungen mit geringerem Molekulargewicht 65 °C. Direkt im Anschluss wurde Essigsäureanhydrid, zum

Abfangen der gebildeten Cyclisierungsprodukte, eingetragen und die acylierten Produkte erhalten. Unterteilt werden die nun präsentierten Cyclisierungen in 2,2-disubstituierte Vorläuferverbindungen, mono-substituierte Vorläuferverbindungen und die unsubstituierte Vorläuferverbindung. Die Resultate der Ausbeuten, Diastereomeren- und Konstitutionsisomerenverhältnisse werden jeweils tabellarisch aufgeführt und anschließend diskutiert.

3.2.9.1 2,2-Disubstituierte Vorläuferverbindungen

Als 2,2-disubstituierte Ausgangsverbindungen kamen die ungesättigten primären *N*-Chloramine mit 2-Spirocyclohexyl- und 2,2-Diphenyl-Substituenten zum Einsatz. Die Temperatur von 70 °C für die Cyclisierung wurde entsprechend des höheren Molekulargewichtes gewählt.



	<i>N</i> -Cl-Amin	R	R'	Ausbeute [%] (über 2 Schritte)	Piperidin/Pyrrrolidin	Verhältnis [6-/ 5-Ring]
1	118	-(CH ₂) ₅ -		63	180 /-	6-Ring
2	122	Ph	Ph	89	181/129	4:1
3 ^{a)}	110	Me	Me	92	139 /-	6-Ring

^{a)} Durchführung siehe 3.2.1

Tab. 11 Cyclisierung mit 2,2-disubstituierten Vorläuferverbindungen

Die Cyclisierung des *N*-Chloramins mit dem Spirocyclohexyl-Substituenten **118** gelang in 63% Ausbeute zum acylierten 3-Chlorpiperidinderivat **180** als einziges Konstitutionsisomer, was durch die Kristallstrukturanalyse von **180** verifiziert werden konnte (Abb. 103). Die Ausbeute für das Diphenylderivat **122** war mit 89% sehr gut, jedoch wurde neben acyliertem Piperidin **181** auch acyliertes Pyrrolidin **129** in einem Verhältnis von 4:1 (6-Ring/ 5-Ring) isoliert. Trotz

längerer Behandlung mit Mikrowellen sowie der Erhöhung der Temperatur, konnte das Verhältnis nicht vergrößert werden. Es ist daher keine Frage der Thermodynamik, sondern eine Einstellung des Gleichgewichtes, die trotz Temperaturvariation nicht verändert werden konnte. Die Trennung der Isomere **181** und **129** gelang problemlos über Säulenchromatographie, weswegen der einfache Zugang zu 3-Chlorpiperidinen auch mit 2,2-diphenylsubstituierten Cyclisierungsvorläufern möglich ist.

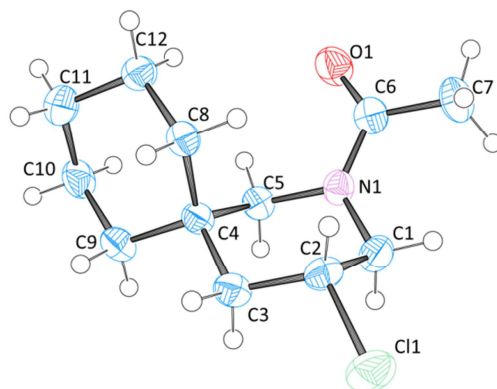
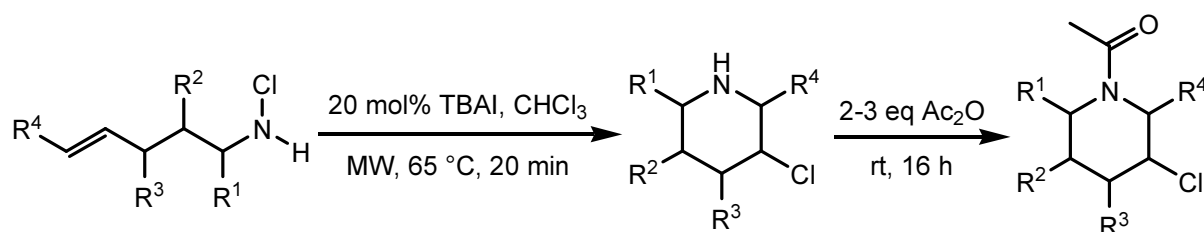


Abb. 103 Kristallstruktur von **180**

3.2.9.2 Monosubstituierte Vorläuferverbindungen

Zur Untersuchung der Diastereomerenverhältnisse bei der Cyclisierung eignen sich besonders monosubstituierte Verbindungen. Getestet wurden die ungesättigten *N*-Chloramine mit Methylsubstituenten an erster, zweiter, dritter sowie fünfter Position ausgehend von der NHCl-Gruppe. Die Substanzen wurden mit 20 mol% TBAI in der Mikrowelle bei 65 °C behandelt, gefolgt von der Acylierung mit Essigsäureanhydrid.



	<i>N</i> -Cl-Amin	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute [%] (über 2 Schritte)	Ac-Piperidin	Verhältnis [<i>trans</i> : <i>cis</i>]
1	157	CH ₃	H	H	H	58	182	2:1
2	174	H	CH ₃	H	H	82	183	1:5
3	179	H	H	CH ₃	H	49	184	3:2
4	153	H	H	H	CH ₃	63	185	1:0

Tab. 12 Cyclisierung mit mono-substituierten Vorläuferverbindungen

Die intramolekulare Cyclisierung erfolgte zum 3-Chlorpiperidinderivat für alle Edukte in guter Ausbeute über 2 Schritte. Das bevorzugte Diastereomer war in der Regel das, bei dem die Methylgruppe und der Chlorsubstituent am Cyclohexanring äquatorial stehen. Die beste Ausbeute von 82% wurde mit dem 2-methyl-substituierten *N*-Chloramin **174** erhalten. Für den Cyclisierungsvorläufer mit *E*-Alken **153** wurde, wie bereits für **143** (Kapitel 3.2.2) beobachtet, das *trans*-Produkt **185** als einziges Diastereomer gebildet.

3.2.9.3 Unsubstituierte Vorläuferverbindung

Die bisherigen Umsätze sprechen dafür, dass sich die in dieser Arbeit präsentierte Cyclisierungsmethode mit TBAI in der Mikrowelle zum Darstellen von 3-Chlorpiperidinen eignet. Um sie jedoch als allgemeine Methode gelten zu lassen, war es wichtig auch ein unsubstituiertes ungesättigtes *N*-Chloramin auf seine Cyclisierungseigenschaften zu untersuchen. Daher wurde *N*-Chlorpent-4-en-1-amin **127** mit 20 mol% TBAI in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von Essigsäureanhydrid.

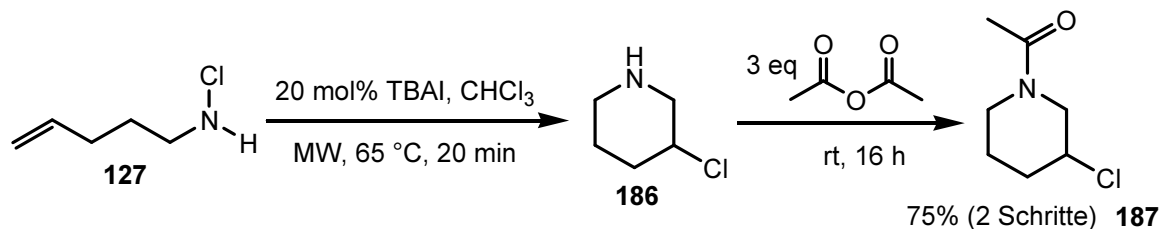


Abb. 104 Darstellung von 1-(3-Chlorpiperidin-1-yl)ethanon

Die gute Ausbeute von 75% über 2 Schritte zum 3-Chlorpiperidinderivat **187** bestätigte, dass die hier entwickelte Reaktion als allgemeine Methode Geltung findet. Mit dem zuletzt dargestellten Produkt lässt sich außerdem ein Literaturvergleich machen.

YUAN präsentiert eine endocyclische Addition ausgehend von *N*-(Phenylthio)amiden **188** über Amidylradikale unter Anwendung von Newcomb-Bedingungen (Abb. 105).^[92,93]

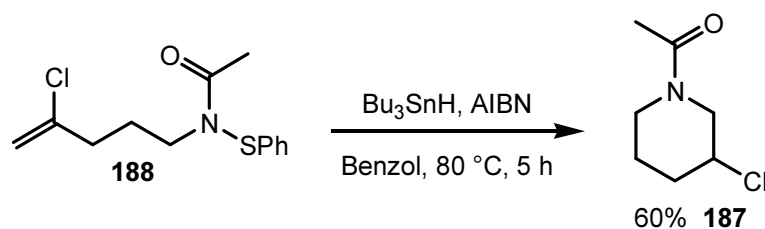


Abb. 105 Radikalische Cyclisierung nach YUAN^[93]

Das Produkt 1-(3-Chlorpiperidin-1-yl)ethanon **187** wird auf diesem Syntheseweg mit einer Ausbeute von 60% erhalten.

Mit einer Ausbeute von 75% ist die in dieser Arbeit entwickelte Synthesestrategie zu dem 3-Chlorpiperidin durchaus eine gelungene Alternative zu den radikalischen Cyclisierungsbedingungen von YUAN.^[93]

3.2.10 3-Chlorpiperdin mit sekundärem Ringstickstoff

Weiterhin besteht noch die Frage, ob sich auch 3-Chlorpiperidine mit einem sekundären Ringstickstoff ausgehend von ungesättigten, primären *N*-Chloraminen darstellen lassen. Dies ist besonders interessant, da viele Alkaloide einen Piperidin-Grundkörper mit sekundärem Amin besitzen (vgl. Kapitel 1, Einleitung). Die versuchte Darstellung mit *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **110** war erfolglos, da sich flüchtige Verbindungen gebildet haben, die zu einem Produktverlust führten (vgl. Kapitel 3.2.1). Bei der Verwendung von Substanzen mit einem höheren Molekulargewicht sollte die Flüchtigkeit herabgesetzt oder unterbunden sein und zu dem gewünschten Produkt führen.

Als Cyclisierungsvorläufer mit höherem Molekulargewicht wurde *N*-Chlor-2-methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin **194** ausgewählt. Die Synthese wurde mit einer Claisen-Umlagerung^[94] ausgehend von 2-Phenylpropanal **189** und Allylalkohol **190** nach einer Vorschrift von CIGANEK eingeleitet.^[95]

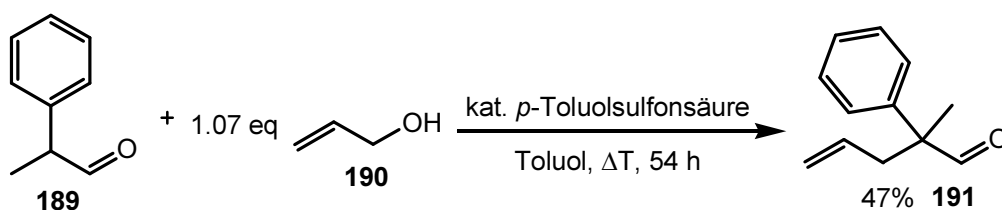


Abb. 106 Darstellung von Aldehyd **191**

Der gebildete Aldehyd **191** wurde im nächsten Schritt mit Hydroxylamin-Hydrochlorid zum Oxim **192** umgesetzt (Abb. 107). Dies gelang in einer sehr guten Ausbeute von 99%. Daraufhin wurde das Oxim **192** mit LAH zum primären Amin **193** reduziert, gefolgt von der Chlorierung mit NCS bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 97% Ausbeute zum primären *N*-Chloramin **194**.

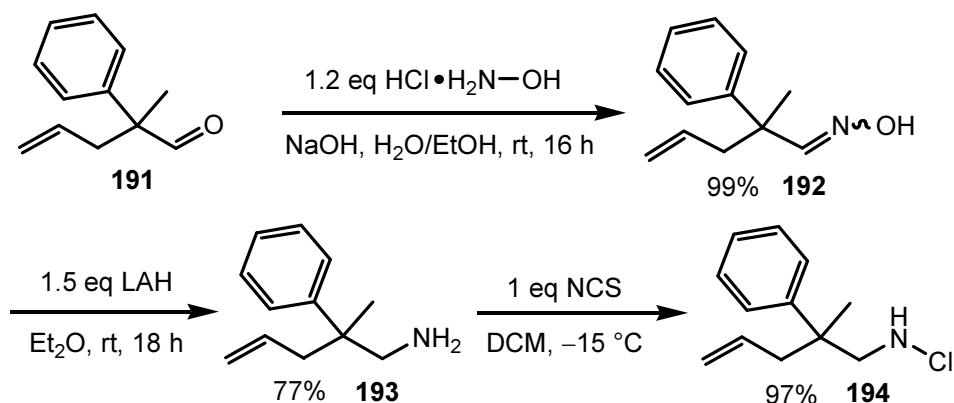


Abb. 107 Synthese von *N*-Chlor-2-methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin (**194**)

Das *N*-Chloramin **194** wurde in der Mikrowelle für 20 Minuten bei 70°C behandelt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt als Diastereomergemisch **195a/195b** in 75% Ausbeute isoliert werden.

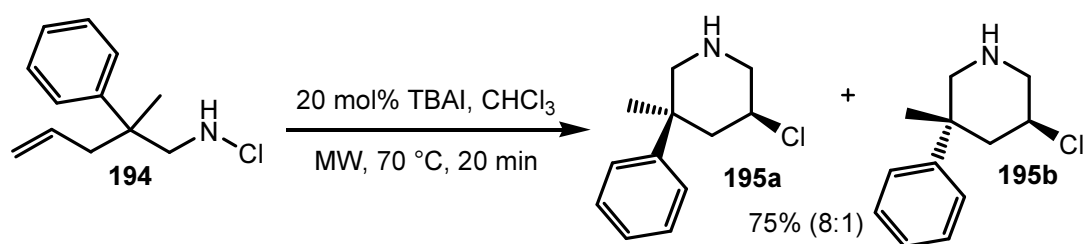


Abb. 108 Intramolekulare Cyclisierung von *N*-Chlor-2-methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin (**194**)

Die erfolgreiche Synthese eines 3-Chlorpiperidins mit sekundärem Ringstickstoff ist somit gelungen.

3.2.11 Darstellung von 2-(Chlormethyl)-5,5-diphenylpiperidin (**202**)

Bislang wurde die Cyclisierung zur Darstellung von 3-Chlorpiperidinen ausgehend von Pentenamin-Derivaten wirksam angewendet. An dieser Stelle war es interessant zu untersuchen, ob sich die Cyclisierung auch auf schwerere Homologe der Pentenamine, die Hexenamin-Derivate **196**, übertragen lässt. Bei der Cyclisierung dieser Verbindungen ist anzunehmen, dass nur das Piperidinderivat entsteht, welches bei der Exo-Cyclisierung als kinetisches Produkt gebildet wird. Es ist außerdem das thermodynamische Produkt, da es gegenüber dem Hexahydroazepinderivat **198** mehr Freiheitsgrade besitzt und daher das Gleichgewicht auf der Seite des Piperidins liegt.

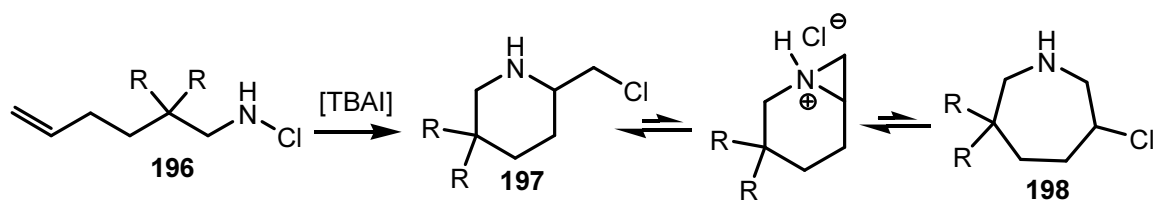
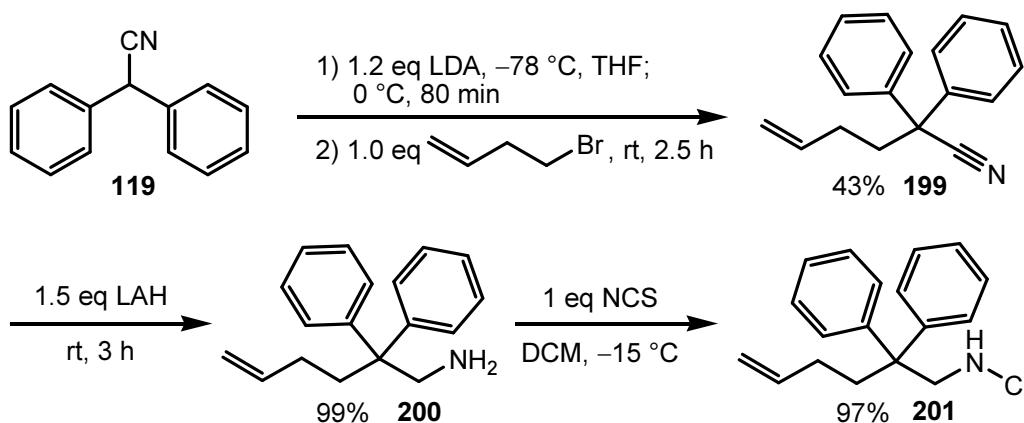


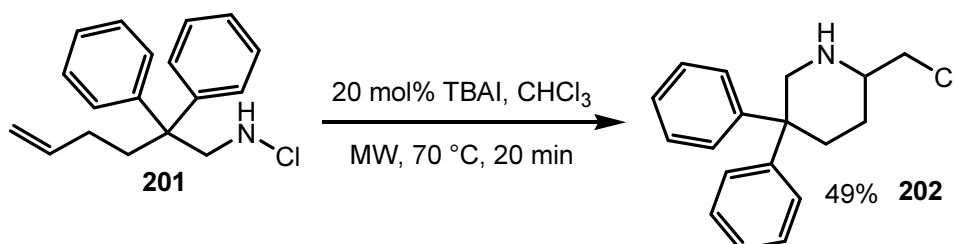
Abb. 109 Cyclisierung eines Hexenamin-Derivates

Für die Untersuchungen wurde die Vorläuferverbindung *N*-Chlor-2,2-diphenylhex-5-en-1-amin **201** ausgewählt.

Der erste Schritt der Synthesesequenz war die Darstellung eines δ,ω -ungesättigten Nitrils. In Analogie zu dem in Abschnitt 3.1.4 präsentierten leichteren Homologen **122**, wurde das Nitril **199** nach einer Vorschrift von LOVICK aus 2,2-Diphenylacetonitril **119** und 4-Brom-1-buten erhalten.^[79] Das Nitril wurde mit LAH nahezu quantitativ zum primären Amin **200** reduziert und anschließend mit einem Äquivalent NCS versetzt um zu dem Cyclisierungsvorläufer **201** in 97% zu gelangen.


 Abb. 110 Darstellung von *N*-Chlor-2,2-diphenylhex-5-en-1-amin (**201**)

Das primäre *N*-Chloramin **201** wurde mit 20 mol% TBAI in der Mikrowelle bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 20 Minuten umgesetzt. Das Piperidin **202** konnte als einziges Produkt isolieren werden. Dies entspricht den oben erwähnten Erwartungen.


 Abb. 111 Darstellung von 2-(Chlormethyl)-5,5-diphenylpiperidin (**202**)

Die Ausbeute ist nicht so hoch wie bei den Pentenamin-Derivaten. Möglicherweise kann dies auf die größere Entfernung der beiden reaktiven Zentren Alken und Chloramin bei den Hexenamin-Derivaten zurückgeführt werden. Eine größere Entfernung erschwert das Zusammenführen der reaktiven Zentren und deren Reaktion.

3.2.12 Variation der Additive nach der Cyclisierung

Die Cyclisierung zu Piperidinderivaten mit einem sekundären Ringstickstoff wurde ausgehend von Hexenamin- und Pentenamin-Derivaten erfolgreich zugänglich gemacht, mit der Bedingung, dass der Cyclisierungsvorläufer kein zu geringes Molekulargewicht besitzt. Falls doch, konnte nach der Cyclisierung ein geeigneten Reagenz durch Zugabe mit dem sekundären Amin des Piperidins reagieren und eine stabile, nicht flüchtige Verbindung bilden. Bisher wurde dafür Essigsäureanhydrid verwendet. Inwiefern sich auch andere Reagenzien als Additive eignen, wird im Folgenden untersucht.

3.2.12.1 Tosylchlorid als Additiv

Die Zugabe von Tosylchlorid wurde am Beispiel des biphenylsubstituierten *N*-Chloramins **122** getestet. Dafür wurde nach der Cyclisierung mit TBAI in der Mikrowelle, entsprechend der Zugabe von Essigsäureanhydrid, hier *para*-Toluolsulfonsäurechlorid hinzugefügt.

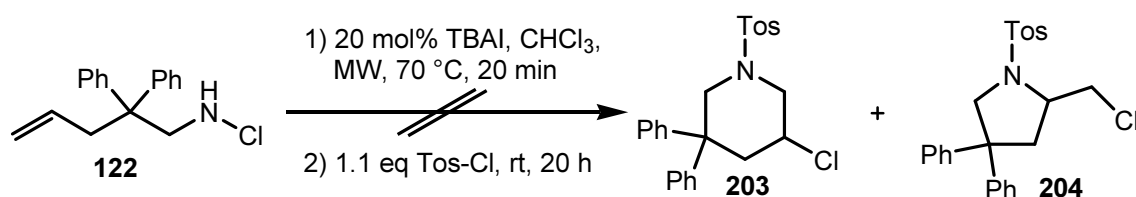
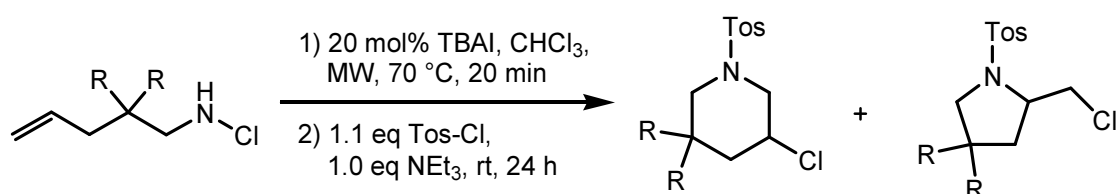


Abb. 112 Cyclisierung und Tosylierung ausgehend von **122**

Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ließ sich kein tosyliertes Produkt **203** oder **204** isolieren. Anscheinend waren die Reaktionsbedingungen nicht optimal für die Reaktion von Tosylchlorid mit dem sekundären Amin. Um Amine zu tosylieren ist in der Regel der Zusatz einer Base erforderlich, da die bei der Reaktion freiwerdende Säure durch die Base

abgefangen wird. Bei der Synthese von 3-Chlorpiperidinen kann eine Base zum Abspalten von HCl des Piperidins führen, was in der Bildung von Nebenprodukten resultieren kann. Dies sollte hier durch die Abwesenheit einer Base vermieden werden. Ohne Base schien die Tosylierung jedoch nicht statt zu finden. Um dennoch eine Reaktion zu ermöglichen, wurde als Base genau ein Äquivalent Triethylamin in die Reaktion eingetragen, was letztlich die Produktbildung ermöglichte. Die Ausbeuten und Regioisomerenverhältnisse ausgehend von 2,2-Diphenyl- **122** und 2,2-Dimethyl-*N*-Chloramin **110** sind Tabelle 13 zu entnehmen.



	<i>N</i> -Cl-	T	R	Ausbeute	Piperidin/Pyrrolidin	Verhältnis
1	122	70	Ph	80	203/204	7:3
2	110	65	CH ₃	56	205/206	10:1

Tab. 13 Tosylierte Produkte

Die Bildung eines tosylierten Piperidins und tosylierten Pyrrolidins sind jeweils als Produkte bei der Reaktion des 2,2-Diphenyl- **122** und 2,2-Dimethyl-Derivates **110** zu beobachten. Die Ausbeute über zwei Schritte für das Diphenyl-Derivat ist mit 80% besser als die Reaktion des Methyl-Derivates mit 56%. Dahingegen wird das Piperidin **205** bei dem letztgenannten mit einem Verhältnis von 10:1 bevorzugt gegenüber dem Pyrrolidin **206** gebildet.

Weiterhin wurde das schwerere Homologe des 2,2-Diphenyl-Derivates cyclisiert und tosyliert (Abb. 113). Das tosylierte Piperidinderivat **207** ließ sich in 41% Ausbeute über 2 Schritte isolieren. Im Vergleich zu dem leichteren Homologen **203/204** ist die Ausbeute wesentlich geringer, wobei die Verhältnisse der Ausbeute mit den Beobachtungen der Cyclisierung zu dem 3-Chlorpiperidin mit sekundärem Ringstickstoff (Kapitel 3.2.11) übereinstimmen.

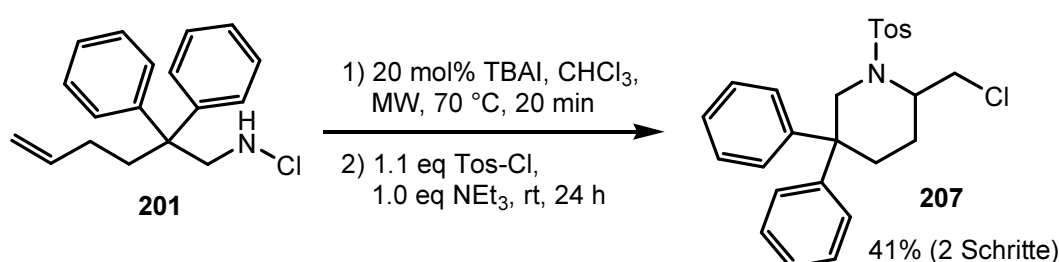
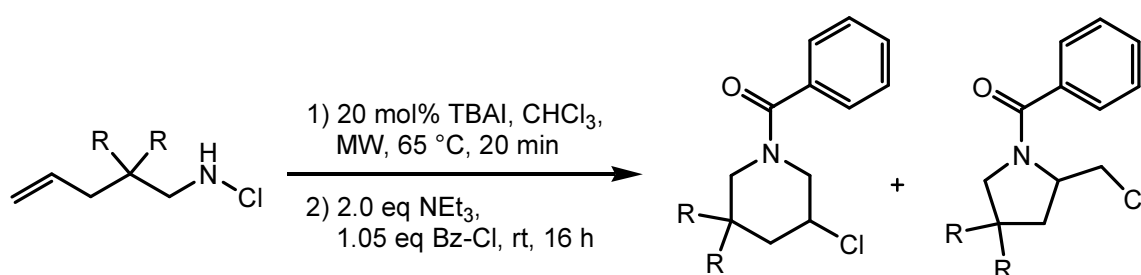


Abb. 113 Cyclisierung und Tosylierung von *N*-Chlor-2,2-diphenylhex-5-en-1-amin

An dieser Stelle kann festgehalten werden, dass die Tosylierung neben der Acylierung eine gute Methode ist, um 3-Chlorpiperidine ausgehend von ungesättigten primären *N*-Chloraminen am Ringstickstoff entsprechend zu substituieren.

3.2.12.2 Benzoylchlorid als Additiv

In einer weiteren Versuchsreihe wurde Benzoylchlorid nach der Cyclisierung in die Reaktion eingetragen. Als Cyclisierungsvorläufer wurden 2,2,-Dimethyl- **110** und das unsubstituierte *N*-Chloramin **127** verwendet.



	<i>N</i> -Cl-Amin	R	Ausbeute [%] (2 Schritte)	Piperidin/Pyrrolidin	Verhältnis (6-/ 5-Ring)
1	110	CH ₃	67	208/209	Piperidin
2	127	H	71	210/211	4:3

Tab. 14 Zugabe von Benzoylchlorid nach der Cyclisierung

Mit dem 2,2-Dimethylderivat **110** ließ sich das Piperidin **208** als einziges Regioisomer mit 67% Ausbeute isolieren. Die Ausbeute von 71% ausgehend von dem unsubstituierten primären *N*-Chloramin **127** sprach auch hier für die Anwendung als allgemeine Methode. Jedoch war aus dem unsubstituierten Cyclisierungsvorläufer eine Produktmischung aus Piperidin **210** und Pyrrolidin **211** zu beobachten.

Ein Literaturvergleich lieferte Folgendes: Die beiden oben aufgeführten benzoylierten Piperidine **208** und **210** wurden von LIU durch eine radikalische Endocyclisierung von primären Aminylradikalen aus primären Benzolsulfenamidderivaten **212** und anschließender Zugabe von Benzoylchlorid synthetisiert.^[96]

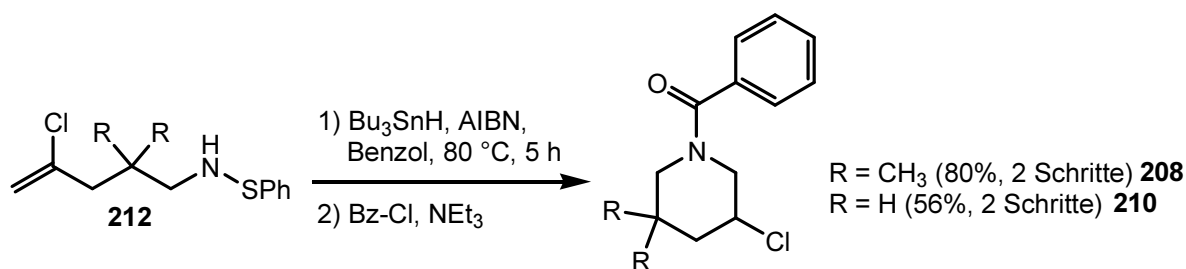


Abb. 114 Synthese von Benzoylderivaten nach LIU^[96]

Die Ausbeute für das, über Radikale entstandene, Dimethyl-Derivat **208** ist mit 80% im Vergleich zu der Ausbeute von 67% bei der Verwendung von TBAI (vgl. Tab. 14) größer. Dahingegen sind ungesättigte primäre *N*-Chloramine wie **110** und **127** leichter zugängliche Cyclisierungsvorläufer als die Benzolsulfenamide **212** mit einer Chlor-substituierten Doppelbindung. Außerdem bietet die Cyclisierung mit TBAI mildere Reaktionsbedingungen als die radikalische Addition.

Die Ausbeute des unsubstituierten, benzoylierten 3-Chlorpiperidins **210** von 56% von LIU^[96] lässt sich schlecht mit der 71%igen Ausbeute bei der Cyclisierung mit TBAI (vgl. Tab. 14) vergleichen, da bei letztgenannter Piperidin **210** und Pyrrolidin **211** entstanden sind. Jedoch ermöglicht eine andere Literaturquelle den Vergleich. Durch Zugabe von Benzoylchlorid zu 1-Azabicyclo[3.1.0]hexan (ABH) **213** erhält HAYASHI eine Mischung aus benzoyliertem Piperidin **210** und Pyrrolidin **211** im Verhältnis von ca. 2:1 mit einer Ausbeute von insgesamt 86% (Abb. 115).^[97] Die Ausbeute und das Regioisomerenverhältnis von HAYASHI sind etwas besser als die Ergebnisse in dieser Arbeit (vgl. Tab. 14). In dieser Arbeit sind jedoch mehrere Ausgangsverbindungen mit verschiedenen Alkylresten durch die intramolekulare Cyclisierung verfügbar. HAYASHI verwendet jedoch stets die gleiche Ausgangsverbindung, ABH **213**, und variiert lediglich die zugefügten Säureanhydride und Säurechloride.

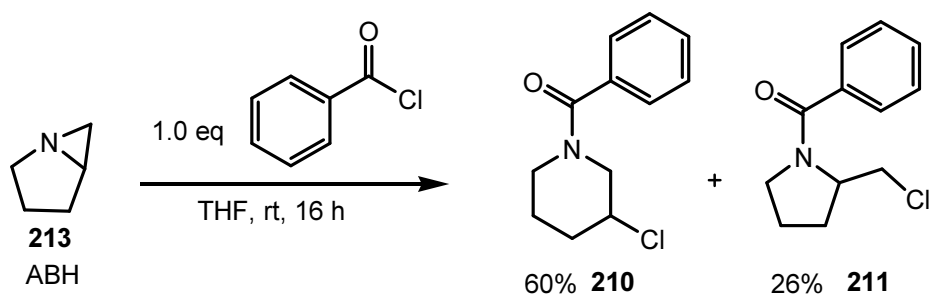


Abb. 115 Synthese benzoylierter Produkte nach HAYASHI^[97]

Womöglich ist auch in dieser Arbeit ein Aziridin nach der Cyclisierung mit TBAI und der Zugabe von Triethylamin sowie Benzoylchlorid entstanden. Die Bedingungen waren offenbar basisch genug um intermediär ein Aziridin zu bilden. Dieses wurde durch Benzoylchlorid geöffnet, was zu der Produktmischung führte. HAYASHI synthetisiert ABH **213** aus 2-(Brommethyl)pyrrolidin **214** durch die Zugabe der starken Base *n*-BuLi in 69% Ausbeute.^[97]

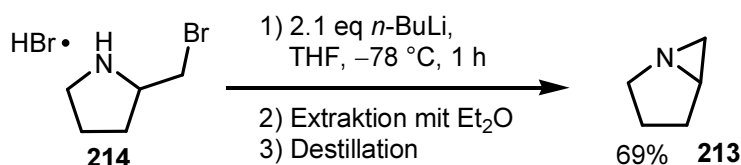


Abb. 116 Synthese von ABH (**213**) nach HAYASHI^[97]

Dieses Konzept kann sich möglicherweise auf die 3-Chlorpiperidine übertragen lassen. Die Experimente diesbezüglich werden im nächsten Abschnitt präsentiert.

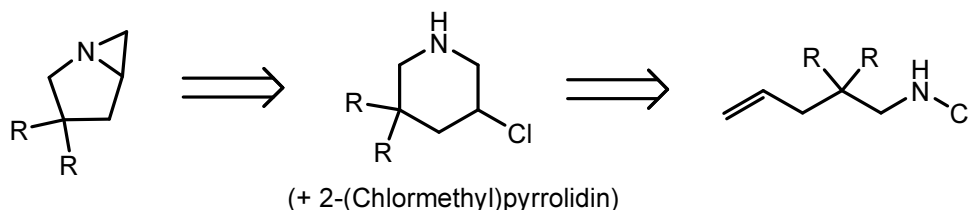


Abb. 117 Retrosynthese: primäres *N*-Chloramin zu Aziridin

3.2.13 Darstellung von 3,3-Diphenyl-1-azabicyclo[3.1.0]hexan (**217**)

Für die Synthese eines Aziridins wurde als Ausgangsverbindung ein ungesättigtes primäres *N*-Chloramin mit höherem Molekulargewicht ausgewählt. Damit wurde eine Bildung von leicht flüchtigen Aziridinen ausgeschlossen. Die Wahl fiel auf *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122**, welches mit 20 mol% TBAI in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt wurde (Abb. 118). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in THF aufgenommen. Zu der Reaktionslösung wurden entsprechend Weg **A** 1.5 eq *n*-BuLi hinzugefügt und die Lösung nach einer Stunde mit wässriger Salzsäure aufgearbeitet. Sowohl GC/MS als auch NMR zeigen eine Mischung aus dem Aziridin **217** und den Cyclisierungs-Zwischenprodukten Piperidin **215** und Pyrrolidin **216**.

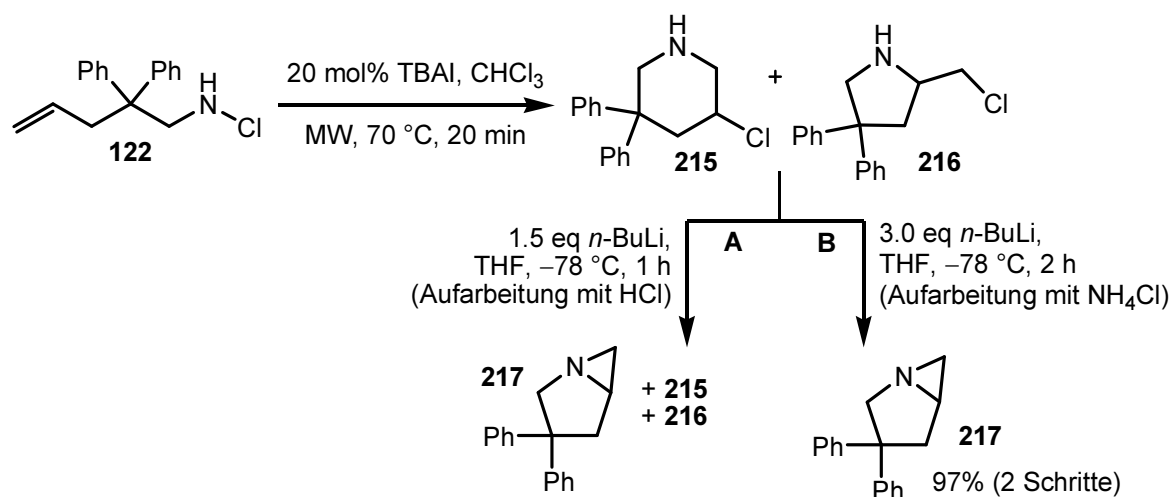


Abb. 118 Synthese von 3,3-Diphenyl-1-azabicyclo[3.1.0]hexan (**217**)

Die Reaktion schien zu funktionieren, dennoch mussten Optimierungen vorgenommen werden. Durch die Erhöhung der Menge an Base auf 3 eq, der Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 Stunden und einer Aufarbeitung der Reaktionslösung mit einer wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung, konnte das Aziridin **217** in 97% Ausbeute über 2 Schritte isoliert werden (Weg **B**).

Der Zugang zu einem Aziridin ist bei dem Cyclisierungsvorläufer mit einem höheren Molekulargewicht möglich. Der Schwerpunkt wurde an dieser Stelle auf weitere Anwendungen der 3-Chlorpiperidine gelegt.

4 Anwendungen

Im folgenden Teil dieser Arbeit werden zwei Anwendungen der synthetisierten 3-Chlorpiperidine vorgestellt. Die erste Anwendung ist der Zugang zu 3-Aminopiperidinen. Einen weiteren Nutzen finden 3-Chlorpiperidine im Einsatz als DNA-Alkylantien. Die zwei erwähnten Bereiche und der Beitrag der hier synthetisierten 3-Chlorpiperidine dazu werden in diesem Abschnitt präsentiert.

4.1 3-Aminopiperidine und Iminozucker

Ein 3-Aminopiperidin-Grundgerüst **218** findet sich unter anderem in aminohydroxylierten Piperidin-Alkaloiden, sogenannten Iminozuckern, wieder.^[98] Iminozucker, auch unter dem Trivialnamen Azazucker bekannt, sind Analoga der Monosaccharide, deren Ringsauerstoff durch ein Stickstoffatom ersetzt ist (z. B. Pseudodistomin B^[99], Abb. 119). Dieser Unterschied verhindert den Metabolismus der Azazucker aber nicht ihre Erkennung durch Glycosidasen und Glycosyltransferasen, welche auf Grund der starken Bindung an die Azazucker inhibiert werden können.^[100,101]

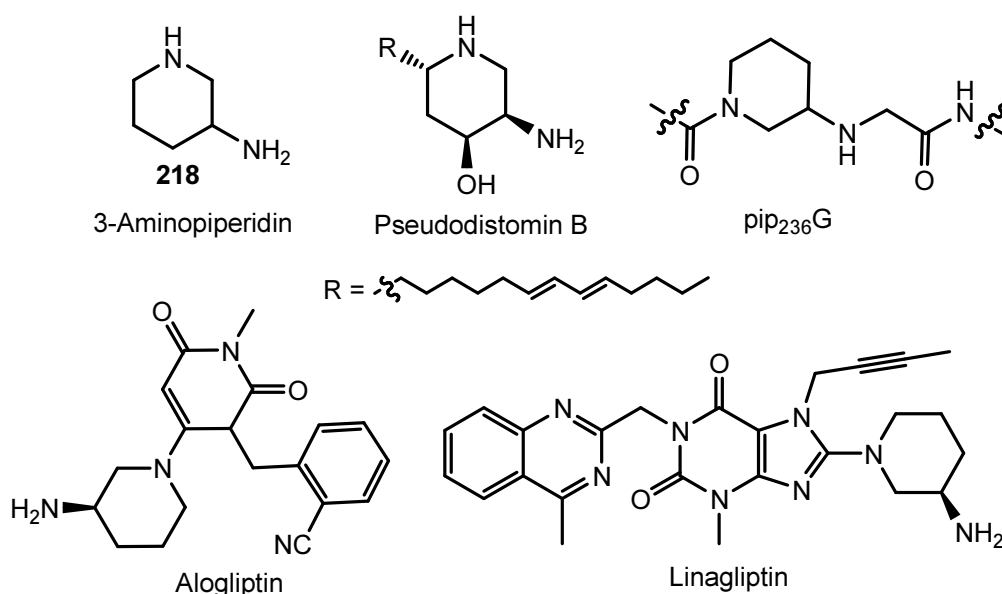


Abb. 119 3-Aminopiperidinderivate

Da diese Enzyme an lebensnotwendigen biologischen Prozessen beteiligt sind, wird den Azazuckern ein großes therapeutisches Potential gegen Krankheiten wie Krebs^[102], viralen Infektionen^[103] (z. B. HIV) und Diabetes^[100] zugeschrieben.

Mit dem Schwerpunkt auf 3-Aminopiperidine lassen sich weitere wichtige Nutzen in der medizinischen und pharmakologischen Forschung finden. Beispielsweise ist (R)-3-Aminopiperidin ein Schlüsselmolekül in Alogliptin^[104] und Linagliptin^[105] (Abb. 119), zwei Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren, welche für die Behandlung von Diabetes Typ II eingesetzt werden. Eine weitere Anwendung sind die auf 3-Aminopiperidin basierende Peptid-Analoga, wie pip₂₃₆G, welche als nichtkovalente Inhibitoren der bakteriellen Cystein Protease IdeS^[106] fungieren.^[107]

Diese vielfältigen Anwendungen von Verbindungen mit einem 3-Aminopiperidin-Grundkörper **218** setzten den Fokus unter anderem auf die Suche nach effizienten 3-Aminopiperidin-Synthesen, sowie deren Derivaten mit verschiedenem Substitutionsmuster.

Eine Möglichkeit könnte der Zugang zu 3-Aminopiperidine **218** ausgehend von in dieser Arbeit dargestellten 3-Chlorpiperidinen **186** sein. Eine Synthesestrategie ist die Einführung des primären Amins über ein Azid **219**.

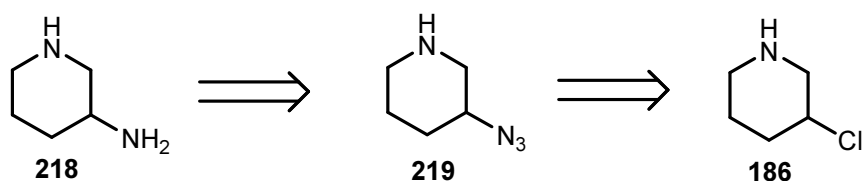


Abb. 120 Retrosynthese 3-Chlorpiperidin zu 3-Aminopiperidin

Um die Bildung des Azids aus einem 3-Chlorpiperidin zu untersuchen, wurde eine Testreaktion mit (R)-1-Benzyl-3-chlorpiperidin **223** durchgeführt, welches in großen Mengen hergestellt werden kann.

4.1.1 Versuch zur Azid-Substitution

Als Ausgangssubstanz zur Darstellung des 3-Chlorpiperidins wurde die Aminosäure L-Prolin **220** verwendet. Diese wurde im ersten Schritt mit LAH zu L-Prolinol **221** reduziert (Abb. 121). Anschließend wurde die Benzylierung des Ringstickstoffs mit Benzylchlorid in 61% Ausbeute durchgeführt.

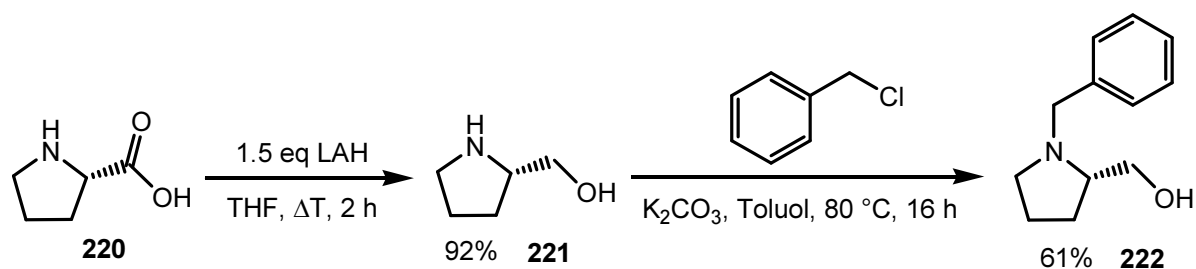


Abb. 121 Synthese von Benzylprolinol

Die von DUMAS^[108] entwickelte Ringerweiterung des Benzylprolinols **222** zum 3-Chlorpiperidin **223** erfolgte nach einer Versuchsvorschrift von WEFELSCHIED mit Methylchlorid in Anwesenheit von Triethylamin in 82% Ausbeute.^[109]

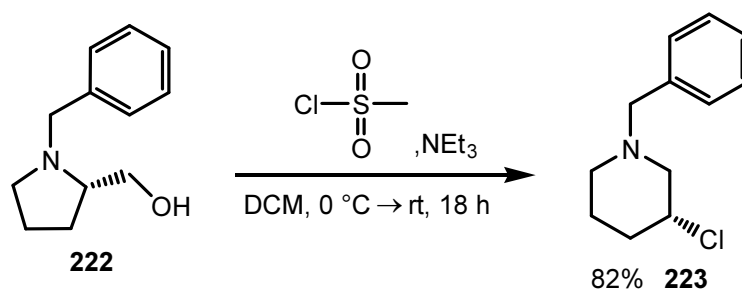


Abb. 122 Synthese von (R)-1-Benzyl-3-chlorpiperidin (223)

Für die Bildung des Azids wurden die Reaktionsbedingungen von COOMBS verwendet.^[110] Das 3-Chlorpiperidin **223** wurde in Methanol mit 2 Äquivalenten Natriumazid und 1.5 Äquivalenten Ammoniumchlorid bei 60 °C erhitzt.

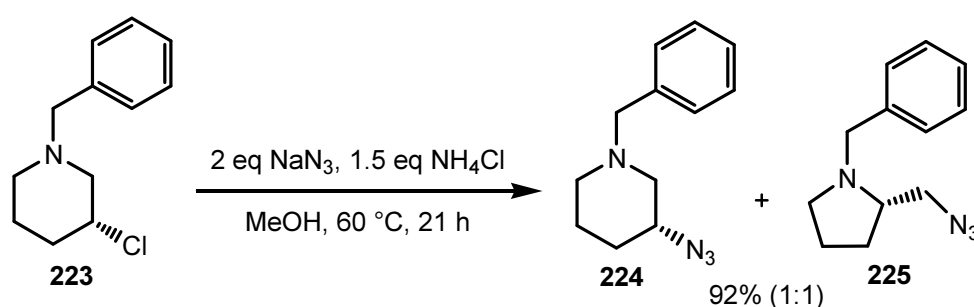


Abb. 123 Synthese von Azidopiperidin- (224) und Azidopyrrolidinderivat (225)

In 92% Ausbeute konnte ein Produktgemisch aus Azidopiperidin **224** und –pyrrolidin **225** im Verhältnis 1:1 erhalten werden. Zusätzlich konnte die Reaktion mit einer anderen Literaturquelle verglichen werden.

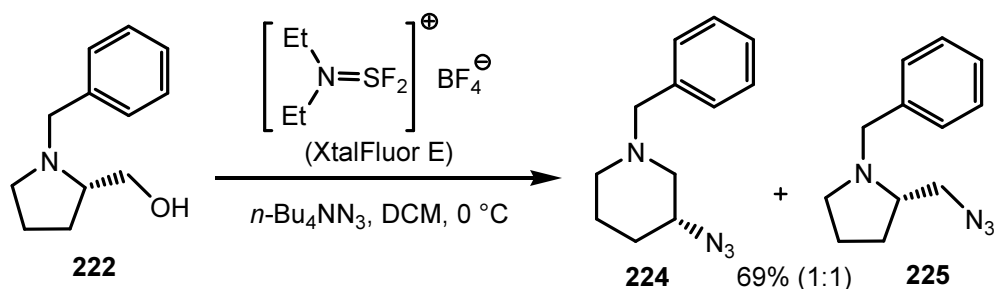


Abb. 124 Synthese von Azidopiperidin- (224) und Azidopyrrolidinderivat (225) nach Cochi^[111]

Ausgehend von *N*-Benzyl-L-prolinol **222** mit XtalFluor E und Tetrabutylammoniumazid erhält Cochi das Produktgemisch in 69% Ausbeute.^[111] Bei der Reaktion bildet XtalFluor E intermediär ein Aziridiniumion, welches mit Tetrabutylammoniumazid reagiert und so zu den beiden Azidoverbindungen führt. Die in dieser Arbeit vorgestellte Synthese der Azido-Produkte geht über 2 Schritte, hat aber im Schnitt eine bessere Ausbeute. Außerdem sollte die Synthese einen Zugang über 3-Chlorpiperidine ermöglichen, was hiermit gelungen ist. Das Augenmerk konnte schließlich auf die 3-Chlorpiperidine mit sekundärem Ringstickstoff gelegt werden.

4.1.2 Darstellung von 5,5-Diphenylpiperidin-3-amin (227)

Als Ausgangssubstanz wurde eine Verbindung gewählt, die ein höheres Molekulargewicht besitzt. Der Grund dafür ist, dass das Lösungsmittel Chloroform nach der Cyclisierung abgezogen werden musste, um die Reaktion zu dem Azid in Methanol nach den Bedingungen von Coombs durchführen zu können.^[110] Bei einem Molekül mit einem geringen Molekulargewicht können bei dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck neben dem Lösungsmittel auch leicht flüchtige Substanzen wie Aziridine, welche aus dem Cyclisierungsprodukt entstehen, aus der Reaktionslösung getragen werden. Dies sollte vermieden werden und daher fiel die Wahl auf *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122**. Im ersten Reaktionsschritt wurde das frisch synthetisierte *N*-Chloramin **122** mit TBAI in der Mikrowelle behandelt (Abb. 125). Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen, woraufhin der Rückstand in Methanol aufgenommen werden konnte und mit Natriumazid zur Reaktion gebracht wurde. Nach der Aufarbeitung wurde das Azidopiperidin **226** direkt mit LAH versetzt, was durch die Reduktion des Azids zum gewünschten 3-Aminopiperidin **227** in 59% Ausbeute als einziges Isomer über 3 Schritte führte.

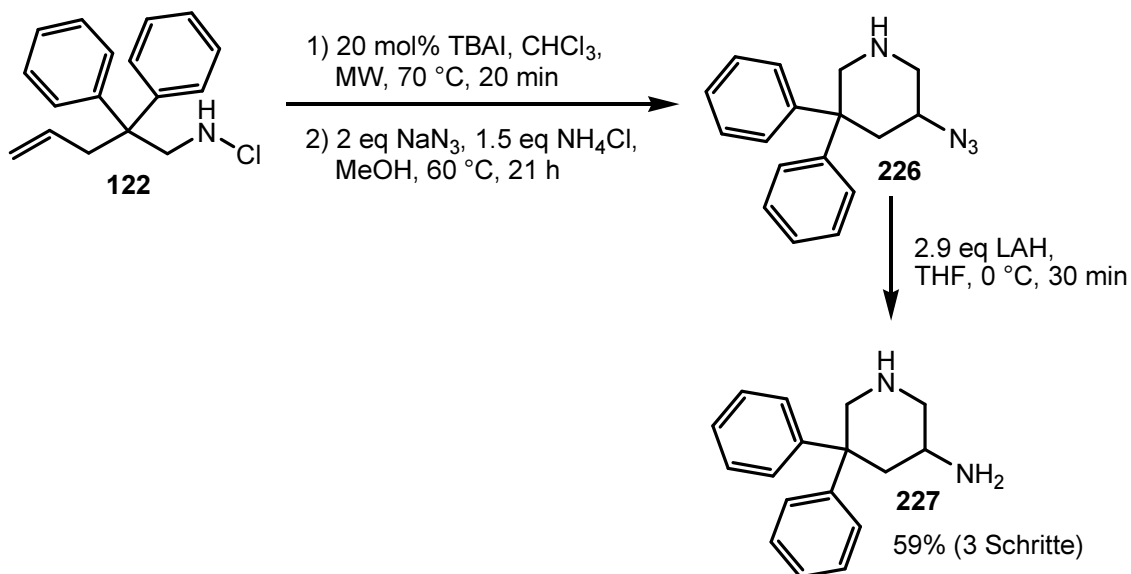


Abb. 125 Darstellung von 5,5-Diphenylpiperidin-3-amin (**227**)

Eine Bildung von Azidopyrrolidin konnte hier ausgeschlossen werden, da die Signale einer Vergleichs-NMR des Azidopyrrolidins nicht mit den Signalen der NMR des Produktes übereinstimmen.^[112] Die Ursache für die Regioselektivität ist bis jetzt noch unbekannt.

Das 3-Aminopiperidin **227** mit einem sekundären Ringstickstoff wurde somit effizient aus dem ungesättigten primären *N*-Chloramin **122** synthetisiert. In weiteren Experimenten kann dieses Konzept auf andere *N*-Chloramine übertragen werden. Dies wurde im Zusammenhang dieser Arbeit nicht durchgeführt. Vielmehr wurde eine weitere Anwendung der 3-Chlorpiperidine untersucht. Der nächste Abschnitt beschäftigt sich, nach einer kurzen Einleitung, mit den DNA-alkylierenden Eigenschaften der in dieser Arbeit synthetisierten 3-Chlorpiperidine.

4.2 3-Chlorpiperidine als DNA-Alkylantien

4.2.1 Einleitung: DNA-Schädigung und Folgen

Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (DNS oder engl.: DNA) ist aus einer Sequenz von heterocyclischen Basen aufgebaut, die den genetischen Code entsprechend eines Bauplans für alle zellulären Abläufe bilden.^[113,114] Um funktionstüchtige Proteine zu produzieren, ist das fehlerfreie Ablesen der Gene während der Transkription der zellulären DNA von äußerster Bedeutung. Außerdem spielt die akkurate Replikation der DNA bei dem Zellwachstum und der Zellteilung eine entscheidende Rolle, um exakte Kopien des genetischen Codes an die Tochterzelle weiterzugeben.^[115] Normalerweise ist das Zellsterben in Form des programmierten Zelltodes (Apoptose) und die Bildung neuer Zellen genau im genetischen Code festgelegt. Bereits kleinste chemische Modifikationen oder Schädigungen der zellulären DNA können zur Folge haben, dass der normale Zellkreislauf gestört ist. Falls die DNA geschädigt ist, existieren DNA-Reparaturproteine^[116] und viele Zellmechanismen die dafür sorgen, dass die geschädigte DNA repariert wird oder bei zu starker Schädigung die Zelle durch Apoptose stirbt.^[117,118]

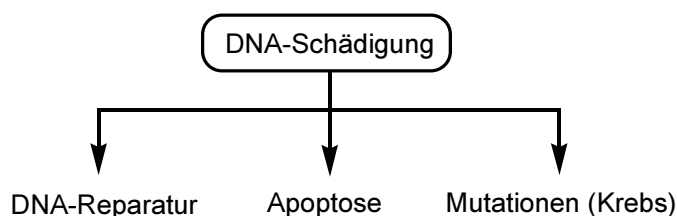


Abb. 126 Folgen der DNA-Schädigung^[117]

Dennoch kommt es vor, dass solche schadhafte Veränderungen der DNA-Struktur in den genetischen Code dauerhaft eingebaut und Mutationen der DNA gebildet werden. Auch die Volkskrankheit Krebs^[119] entsteht infolge von DNA-Mutationen die dazu führten, dass Zellen nicht sterben, wenn sie nicht mehr von Nutzen sind und die Bildung neuer Zellen erfolgt, obwohl der Körper sie nicht benötigt. Diese zusätzlichen Zellen vervielfältigen sich unkontrolliert und bilden im Körper eine Zellmasse, die als Tumor bezeichnet wird.^[120,121] Es existieren diverse Methoden und Medikamente um die vielen verschiedenen Krebsarten zu behandeln.^[120,122] Im Zusammenhang dieser Arbeit erfolgt ein kurzer Überblick über sogenannte Zytostatika, die in der Chemotherapie zum Behandeln von Krebs eingesetzt werden.

4.2.2 Zytostatika

Als Zytostatika werden Substanzen bezeichnet, die in der Lage sind das Wachstum von (Krebs-)Zellen zu hemmen, indem sie den Zellmetabolismus während des Zellkreislaufs beeinflussen. Dies verhindert die Zellteilung und unterbindet somit die Produktion neuer (Krebs-)Zellen. Physiologisch unterscheiden sich Krebszellen nur schwer von gesunden Zellen. Zytostatika können die beiden Zellarten meist nicht differenzieren, was sie daher zu unspezifischen Antikrebsmitteln macht. Sie greifen alle Zellen an, die einen hohen Stoffwechsel haben.^[123] Neben den schnell wachsenden Krebszellen wird daher insbesondere Weichselgewebe angegriffen und das Immunsystem wird im Allgemeinen stark geschwächt. Dies sind die unerwünschten Nebenwirkungen der Chemotherapie.

Zytostatika werden entsprechend ihres agierenden Mechanismus beim Eingriff in den Zellkreislauf in verschiedene Klassen unterteilt: Alkylantien, Antimetabolite, Mitosehemmer, cytotoxische Antikörper, Topoisomerase-I- und -II-Inhibitoren.^[124] Im nächsten Abschnitt wird näher auf die erstgenannte Klasse eingegangen.

4.2.3 DNA-Alkylantien

Eine wichtige Substanzklasse der Zytostatika sind die DNA-Alkylantien.^[125] Der geschichtliche Ursprung der DNA-Alkylantien geht auf den ersten Weltkrieg zurück.^[126] Damals wurde die Verbindung Bis(2-chlorethyl)sulfid als Nervengift eingesetzt. Aufgrund ihres senfartigen Geruches ist sie auch unter dem Trivialnamen „Senfgas“ bekannt. Außerdem wird sie häufig als Schwefel-Lost (S-Lost) bezeichnet, ein Akronym der Herren LOMMEL und STEINKOPF, die erstmalig den Vorschlag machten Bis(2-chlorethyl)sulfid als chemischen Kampfstoff zu verwenden.

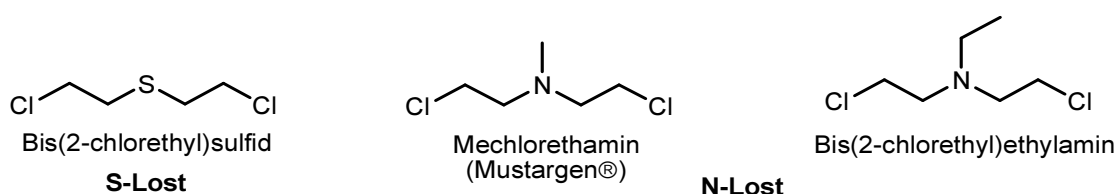


Abb. 127 S-Lost und N-Lost

Schon während des ersten Weltkrieges wurde erkannt, dass S-Lost in der Lage ist das Wachstum von Zellen zu inhibieren. Nach dem ersten Weltkrieg wurden die

pharmakologischen Eigenschaften von S-Lost untersucht und festgestellt, dass es zu toxisch für den klinischen Einsatz ist.^[127] In den 1930er Jahren wurde, durch die Substitution des Schwefels mit Alkyl-Stickstoffen, S-Lost zu weniger toxischen N-Lost-Derivaten weiterentwickelt. Im Jahr 1946 veröffentlichten GILMAN und PHILIPS eine Studie über die biologische Aktivität und therapeutische Anwendung der N-Lost-Derivate zur Behandlung von Krebs.^[128] Die N-Lost-Derivate gehen daher als erstes Zytostatika in die Geschichte ein. Heutzutage wird Mechlorethamin (Handelsname: Mustargen®) unter anderem bei der Chemotherapie zur Behandlung des Hodkin-Lymphoms verwendet.^[129]

Der chemische Hintergrund der Wirksamkeit von N-Lost-Derivaten als Zytostatika liegt an ihren DNA-alkylierenden Eigenschaften. Sie sind in der Lage eine chemische Reaktion mit der DNA einzugehen, indem kovalente Bindungen zwischen den Alkylantien und DNA geknüpft werden und somit in den Zellkreislauf eingegriffen wird. Die Schädigung der DNA führt dazu, dass der genetische Code der zellulären DNA nicht mehr abgelesen werden kann und die Zelle abstirbt. Der Mechanismus kann wie folgt am Beispiel von Mechlorethamin beschrieben werden:

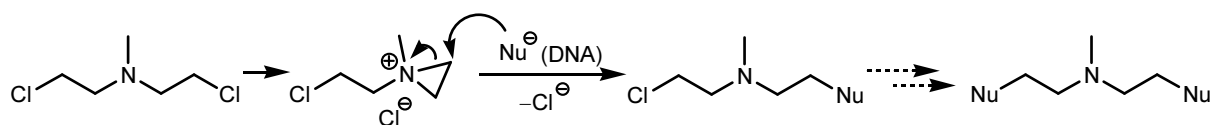


Abb. 128 Alkylierung der DNA

Durch eine S_N2-artige Substitution bildet sich im ersten Schritt intermediär ein Aziridiniumion. Dieses positiv geladene Aziridiniumion kann von einem Nucleophil (hier: DNA) angegriffen und der Cyclus geöffnet werden. Das Mechlorethamin ist durch den zweiten Chlorethyl-Rest am Amin erneut in der Lage ein Aziridiniumion auszubilden und von einem weiteren Nucleophil angegriffen zu werden. Alkylantien mit zwei funktionellen Gruppen werden demzufolge als bifunktionelle Alkylantien bezeichnet.

Im Fall der auf N-Lost basierenden DNA-Alkylantien fungiert die DNA-bildende Nukleinbase Guanin an Position N-7 als Nucleophil.^[130] Von allen vier, die DNA aufbauenden Nukleinbasen, besitzt sie die größte Nucleophilie an N-7. Die Bildung einer kovalenten Bindung von Guanin und dem Alkylanz hat zur Folge, dass sich die alkylierte Nukleinbase von der Desoxyribose mittels Hydrolyse abspaltet (Deglycosylierung). Als nächstes kommt es zur Ringöffnung der als cyclisches Halbactal vorliegende Desoxyribose und nach einer β -Eliminierung entsteht eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung.^[113] Dies führte letztlich

zu einer Spaltung des Phosphatrückrats oder allgemeiner ausgedrückt zum DNA-Einzelstrangbruch. Der beschriebene Mechanismus kann mit der Maxam-Gilbert-Sequenzierung der DNA, einer Methylierung von Guanin-N7 mit Dimethylsulfat und dem Einsatz von Pyridin als Base zur beschleunigten β -Eliminierung, verglichen werden.^[131]

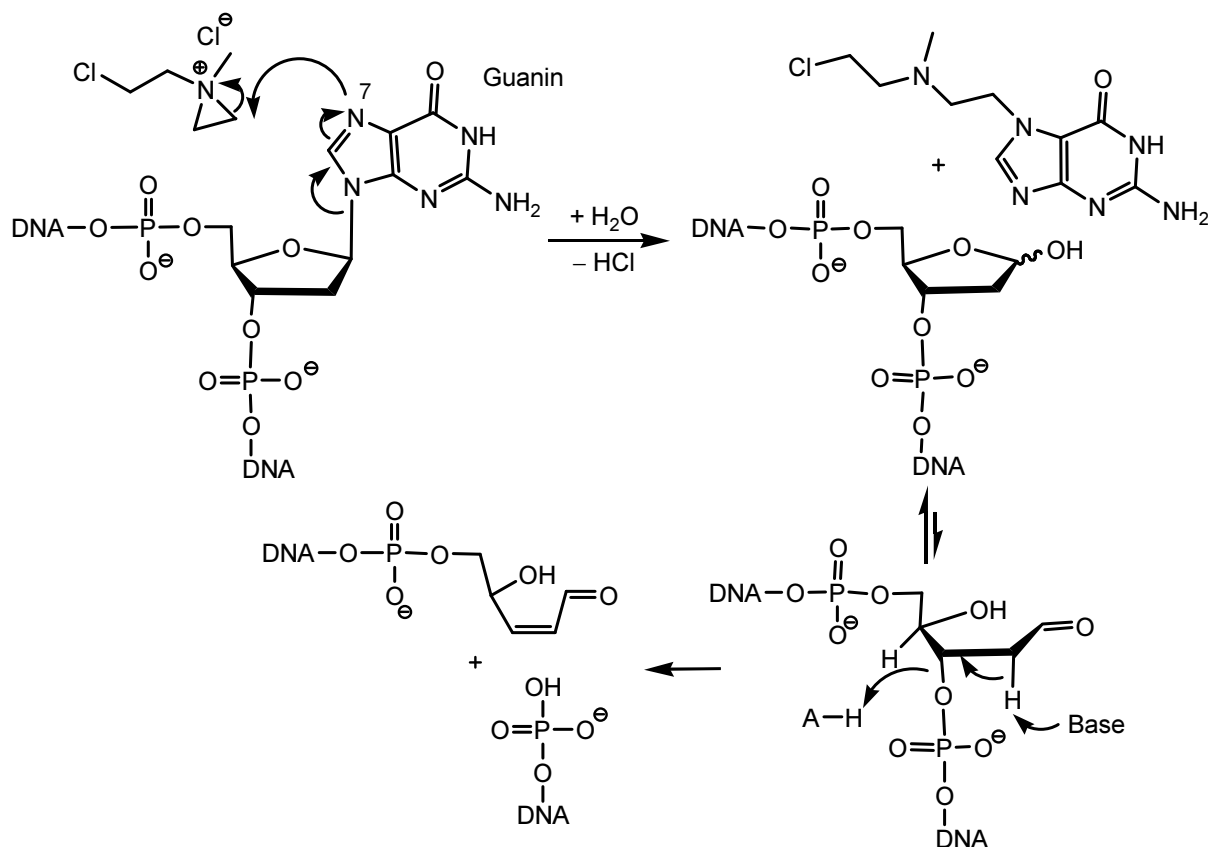


Abb. 129 DNA-Alkylierung und DNA-Spaltung

Wenn die DNA am gegenüberliegenden Strang erneut alkyliert wird, führt dies zu einem Doppelstrangbruch der DNA. Durch die zweite Funktionalität können daher insbesondere bifunktionelle Alkylantien erneut die DNA alkylieren, doch auch monofunktionelle Alkylantien können einen Doppelstrangbruch der DNA induzieren. Beide Verbindungsklassen werden heute in der Chemotherapie eingesetzt.

4.2.4 Bifunktionelle DNA-Alkylantien

Bifunktionelle Alkylantien werden häufig als Zytostatika verwendet, da sie durch die zweifache Alkylierung beider gegenüberliegender DNA-Stränge die DNA quervernetzen können (interstrand crosslinking).^[132] Auch die Vernetzung an nur einem Strang ist möglich,

was als intrastrand crosslinking bezeichnet wird. Insbesondere das interstrand crosslinking hemmt die zelleigenen Reparaturmechanismen und verhindert die korrekte Replikation und Transkription der DNA, was zur Apoptose führt.

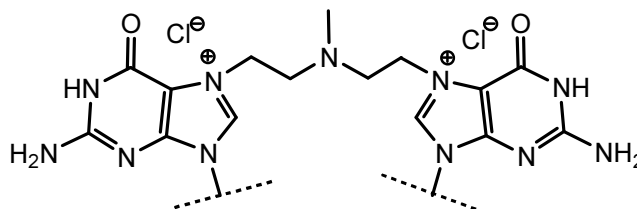


Abb. 130 Interstrand crosslinking

Das bifunktionelle Mechlorethamin ist sehr reaktiv und reagiert bereits vor dem Erreichen des Zellkerns mit Nucleophilen wie Wasser ab. Damit Alkylantien bis zum Zellkern durchdringen können, muss die Basizität des Stickstoffs, und damit die Hydrolyseempfindlichkeit, herabgesetzt werden. Gleichzeitig muss die Wasserlöslichkeit gut genug sein, damit die Alkylantien aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit parenteral verabreicht werden können.^[133] Forschergruppen entwickelten das N-Lost-Derivat Chlorambucil^[134], welches die gewünschten Eigenschaften aufwies und parenteral sowie oral verabreicht werden kann (Abb. 131).^[135] Unter dem Handelsnamen Leukeran® wird es heutzutage für die Behandlung von verschiedenen Krebsarten wie Hodkins-Lymphom, Non-Hodkins-Lymphom^[136], Morbus Waldenström^[137] und Ovarialkarzinom^[138] verwendet.^[139]

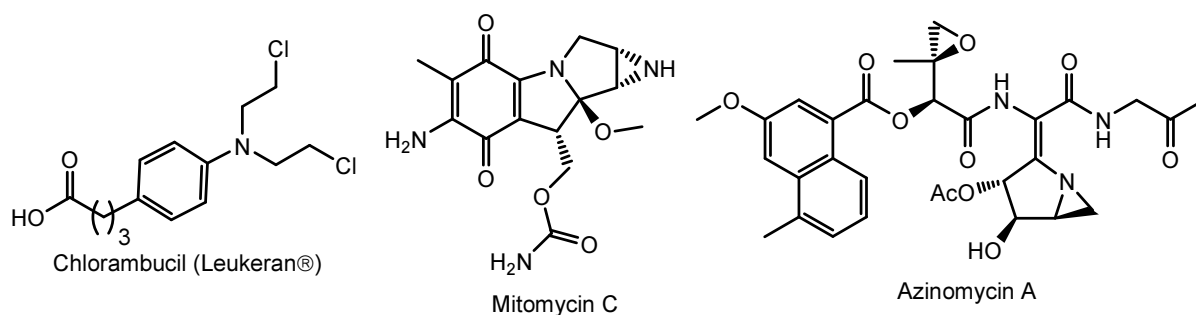


Abb. 131 Chlorambucil, Mitomycin C und Azinomycin A

Neben den synthetisch hergestellten N-Lost-Derivaten lassen sich auch bifunktionelle DNA-Alkylantien aus natürlichen Organismen isolieren. Aus der Reihe der Mitomycine zeigt Mitomycin C^[140] die besten Antitumor-Aktivitäten. Weiterhin besitzen die Azinomycine A und B^[141] DNA-alkylierende Eigenschaften. Die Reaktion mit der DNA erfolgt über die

Aziridin- und Epoxidfunktion, welche als Elektrophile fungieren. Die Mitomycine und Azinomycine sind außerdem dazu fähig, DNA interstrand crosslinks auszubilden.

Die klinische Anwendung der Azinomycine ist schwierig, denn sie können nur in geringen Mengen aus der Natur isoliert werden. COLEMAN gelang 2001 die effiziente Totalsynthese von Azinomycin A, doch es stellte sich heraus, dass die Verbindung zu instabil für den klinischen Einsatz ist.^[142] Aufgrund dessen wurde mit Hilfe der Azinomycine als Leitstruktur das in Abbildung 132 dargestellte Azinomycin-Derivat von CASELY-HAYFORD entwickelt.^[143,144] Neben dem Epoxid kann das 3-Chlorpiperidin über ein Aziridiniumion die DNA alkylieren.

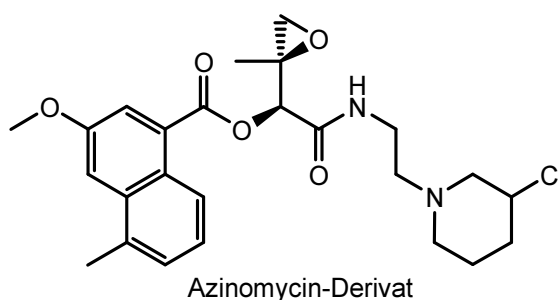


Abb. 132 Azinomycin-Derivat nach CASELY-HAYFORD^[143,144]

Das dargestellte Azinomycin-Derivat erweckte das Interesse der eigenen Arbeitsgruppe, da unser Forschungsschwerpunkt unter anderem auf 3-Chlorpiperidinen liegt. Ein monofunktionelles 3-Chlorpiperidin-Derivat zeigte erste positive Resultate bezüglich der Alkylierung der DNA. ROESMANN^[49] und ZURAVKA^[50] entwickelten daher bis-3-Chlorpiperidine, die als bifunktionelle Alkylantien interstrand crosslinks mit der DNA bilden können.

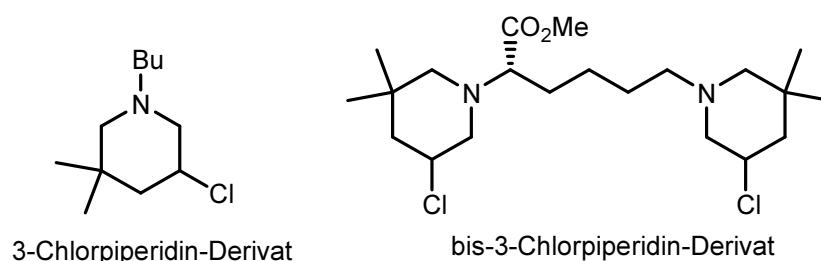


Abb. 133 3-Chlorpiperidin- und bis-3-Chlorpiperidin-Derivat

In Abbildung 133 ist das Lysinmethylester-verbrückte bis-3-Chlorpiperidin-Derivat dargestellt, welches bis zum jetzigen Zeitpunkt die besten Ergebnisse in biochemischen Untersuchungen lieferte.

4.2.5 Monofunktionelle DNA-Alkylantien

Neben den bifunktionellen DNA-Alkylantien existieren Verbindungen, die als monofunktionelle DNA-Alkylantien die DNA schädigen können und in der Chemotherapie eingesetzt werden.^[145] Im Zusammenhang mit dem elektrophilen Angriff der DNA mit Aziridiniumionen ist der Naturstoff Fascicularin^[146], welcher cytotoxische Eigenschaften besitzt, zu erwähnen. Er ist in der Lage durch die Abspaltung von Thiocyanat das Aziridiniumion-Intermediat **228** zu bilden, welches die DNA alkylieren kann.^[147,148]

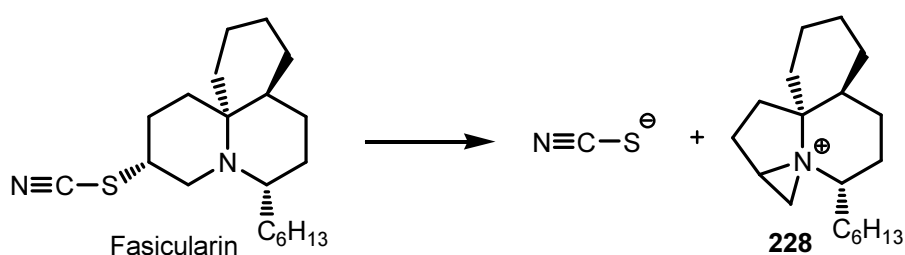


Abb. 134 Aziridiniumion-Bildung aus Fascicularin^[147]

In dieser Arbeit wurden unter anderem 3-Chlorpiperidine mit einem sekundären Ringstickstoff synthetisiert. Diese potentiellen monofunktionellen DNA-Alkylantien wurden bisher nicht auf ihre DNA-alkylierenden Eigenschaften getestet. Nach einem kurzen Abschnitt über die biochemischen Analysemethoden folgen die Ergebnisse ausgewählter, in dieser Arbeit synthetisierter 3-Chlorpiperidine.

4.2.6 Biochemische Untersuchungen

Für die biochemischen Untersuchungen wurde Plasmid DNA pAT 153 verwendet.^[149] Die Plasmid DNA liegt als doppelsträngige DNA (dsDNA = double-stranded DNA) in einer supercoiled Form vor, welche durch einen Einzelstrangbruch in den sogenannten nicked circle, also eine relaxierte Form überführt wird. Bei einem Doppelstrangbruch liegt die DNA linearisiert vor (Abb. 135).

DNA-Fragmente können mit Hilfe von Elektrophorese aufgetrennt werden. Die DNA ist ein elektrisch geladenes Makromolekül, dessen Netto-Ladung aufgrund der negativ geladenen Phosphatreste negativ ist und vom pH-Wert des Elektrophorese-Puffers abhängt.^[150,151]

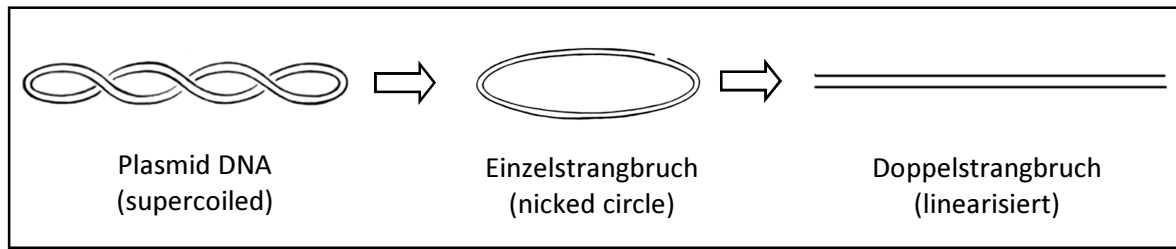


Abb. 135 Schematische Darstellung: Einzel- und Doppelstrangbruch

Bei der Elektrophorese werden die verschiedenen Formen der DNA bzw. DNA-Fragmente durch die Wanderung in einem elektrischen Feld aufgetrennt. Die drei erwähnten Formen der DNA: supercoiled, nicked circle und linearisiert lassen sich, bedingt durch ihren Raumbedarf, per Gelelektrophorese trennen. (Form I = supercoiled DNA, Form II = nicked DNA und Form III = linearisierte DNA)

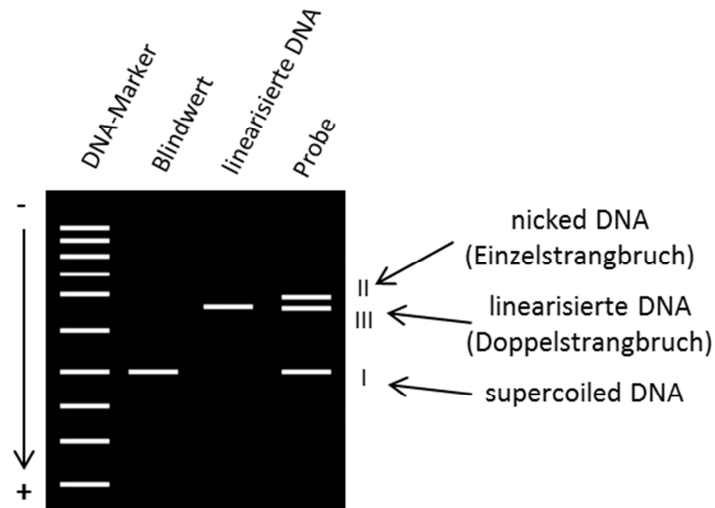


Abb. 136 Gelelektrophorese

Der DNA-Marker (hier auch: DNA-Leiter) ist ein Gemisch aus DNA-Strängen mit einer bestimmten Anzahl an Basenpaarfragmenten, also mit unterschiedlicher Länge, deren Stellen im Genom bekannt sind.^[152] Mit absteigender Basenpaar-Anzahl wandern die DNA-Stränge vom Minuspol zum Pluspol weiter im elektrischen Feld und werden so separiert.^[151] Die in der Abbildung 136 dargestellte Probe verdeutlicht die Auftrennung der drei DNA-Formen, die vornehmlich bei den in dieser Arbeit durchgeführten DNA-Spaltungsexperimenten auftreten können.

4.2.7 3-Chlorpiperidine als potentielle DNA-Alkylantien

Im Hinblick auf die guten DNA-alkylierenden Eigenschaften der 3-Chlorpiperidine aus sekundären *N*-Chloraminen war es von großem Interesse, inwiefern sich die in dieser Arbeit synthetisierten acylierten 3-Chlorpiperidine und solche mit sekundärem Ringstickstoff als DNA-Alkylantien eignen. Bei den 3-Chlorpiperidinen mit sekundärem Ringstickstoff stehen 3-Chlorpiperidin **46** und 2-(Chlormethyl)pyrrolidin **45** über ein Aziridiniumion **229** im Gleichgewicht, welches bekannter Weise die DNA alkyliert. Außerdem stehen sie im Gleichgewicht mit einem ungeladenes Aziridin **47**, welches die Reaktion beeinflussen könnte. Bei den acylierten Vertretern **230** sollte das Gleichgewicht gehemmt sein, da das Elektronenpaar des Stickstoffs zum Stabilisieren der Amidfunktion genutzt wird. Die DNA-alkylierenden Eigenschaften sollten demnach geringer sein.

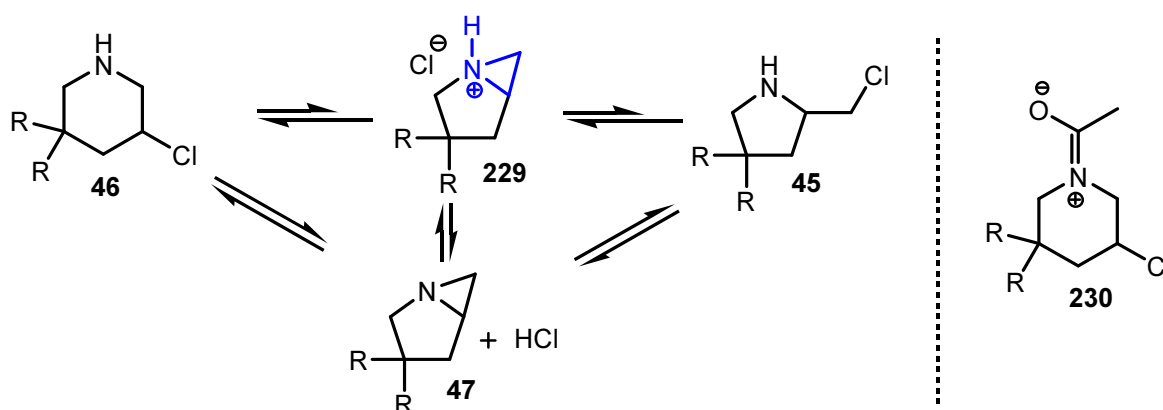


Abb. 137 Gleichgewichte der 3-Chlorpiperidine

Als exemplarische Vertreter wurden acyliertes 4,4-Dimethyl-3-Chlorpiperidin **139** und das 3-Chlorpiperidin mit sekundärem Ringstickstoff **195** ausgewählt und biochemisch getestet. Die beiden Verbindungen wurde in 800, 80 und 8 μ molarer Verdünnung mit Plasmid-DNA pAT 153^[149] (mit 3658 Basenpaaren bp) in einem BPE-Puffersystem (pH = 7.4) unter Lichtausschluss inkubiert und mittels Agarosegelelektrophorese analysiert. Die DNA wurde in der Konzentration 5.5 nM pro Basenpaar bzw. 132 ng pro 10 μ L Spaltansatz verwendet. Dies bedeutet bei 800 μ molarer Verdünnung ein Verhältnis von Agenz/bp = 40:1, bei 80 μ molarer Verdünnung ein Verhältnis von Agenz/bp = 4:1 und bei 8 μ molarer Verdünnung ein Verhältnis von Agenz/bp = 0.4:1.

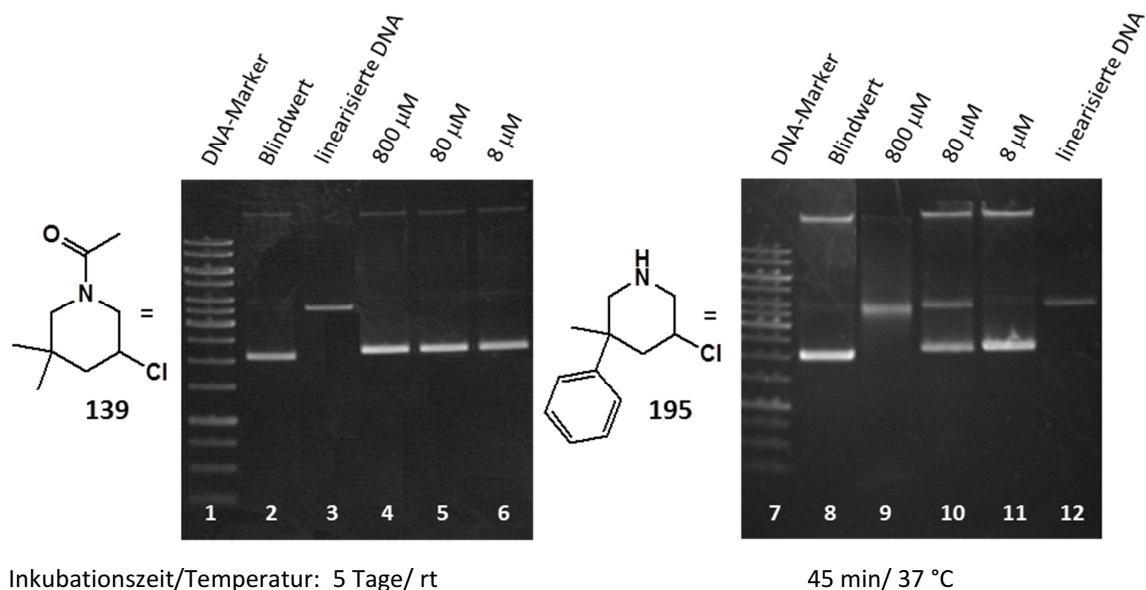


Abb. 138 DNA-Spaltungsexperimente

Die Ergebnisse spiegeln die zuvor präsentierten Überlegungen wider. Das acylierte 3-Chlorpiperidin **139** zeigte keine Alkylierung der DNA, da es offensichtlich kein Aziridiniumion ausbildete (Linie 4-6). Das 3-Chlorpiperidin mit sekundärem Ringstickstoff **195** wies hingegen hervorragende DNA-alkylierende Eigenschaften auf (Linie 9-11), sodass sogar ein Doppelstrangbruch der DNA induziert wurde (Linie 9).

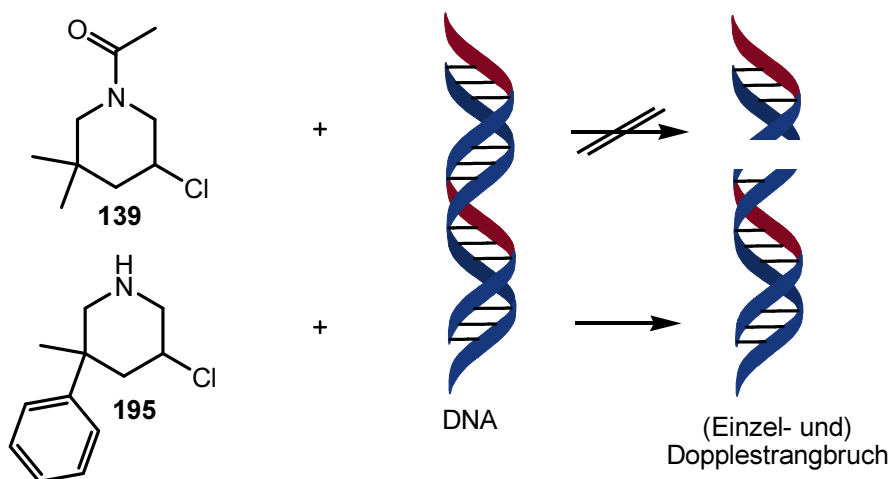


Abb. 139 DNA-Spaltungsexperimente

Trotz der erfolgreichen Ergebnisse ist an dieser Stelle festzuhalten, dass zwar die DNA sehr gut alkyliert wurde, jedoch kein Unterschied zwischen geschädigter, zum Beispiel Tumor-DNA und gesunder DNA gemacht werden kann. Insbesondere das Fehlen der Spezifität ist oft ein entscheidender Nachteil der über Aziridiniumionen wirkenden DNA-Alkylantien als Chemotherapeutika.

Um eine Spezifität bzw. Kontrolle der Alkylierung zu ermöglichen, wurde folgende Überlegung angestellt: In der Grundstruktur sind die beiden getesteten Substanzen **139** und **195** gleich. Sie besitzen das 3-Chlorpiperidin-Grundgerüst, welches in der Lage ist die DNA zu alkylieren. Es steht die inaktive, acylierte Substanz **139** gegenüber der aktiven Verbindung mit einem sekundären Ringstickstoff **195**. Es könnte nach einer Möglichkeit gesucht werden, beide Eigenschaften zu kombinieren, indem aus dem geschützten Amin gezielt ein sekundäres aktives 3-Chlorpiperidin entsteht.

Demgemäß würde ein Abspalten der Acylgruppe zu dem freien, aktiven 3-Chlorpiperidin führen. Für die Spaltung des Acetamids werden jedoch stark saure oder stark basische Bedingungen benötigt.^[41] Diese Bedingungen sind zu extrem, um sie in der Anwesenheit von DNA anzuwenden.

Eine Lösung könnte das Aktivieren durch ein photoabspaltbare Schutzgruppe (PRPG oder PPG) sein. Photoabspaltbare Schutzgruppen werden auf Grund ihrer Photolabilität abgespalten, sobald sie mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt werden. Die Spezifität könnte wie folgt eingebracht werden: Wenn die Substanz mit einer PRPG auf Gewebe aufgebracht wird und nur auf krankem Gewebe eine Bestrahlung stattfindet, kann die inaktive Substanz auch nur auf dem bestrahlten Gewebe aktiv werden und die DNA alkylieren. Das Konzept, übertragen auf 3-Chlorpiperidine, ist in Abbildung 140 verdeutlicht.

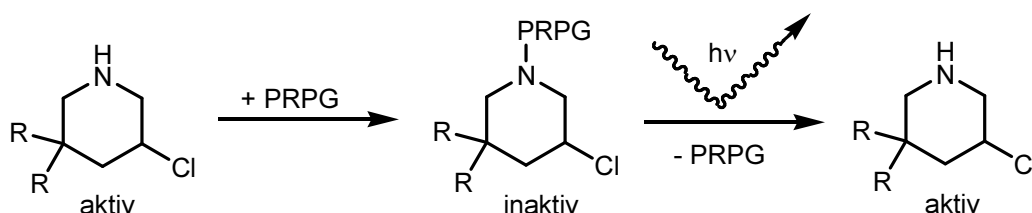


Abb. 140 Anbringung und Abspaltung einer photoabspaltbaren Schutzgruppe (PRPG)

Im vorherigen Teil wurde bereits die Synthese von tosylierten 3-Chlorpiperidinen vorgestellt (Kapitel 3.2.16). Diese Verbindungen können als potentielle DNA-Alkylantien mit einer photolabilen Schutzgruppe dienen, denn die Sulfonamid-Schutzgruppe könnte in der Lage sein photochemisch abgespalten zu werden.

Bevor jedoch auf die biochemischen Untersuchungen eingegangen wird, wird eine Einführung in die Photochemie und dabei insbesondere zu photoabspaltbaren Sulfonamid-Schutzgruppen gegeben.

4.2.8 Photochemie

Als photochemische Reaktionen werden die Absorption von elektromagnetischer Strahlung und die daraus resultierenden chemischen und physikalischen Veränderungen von Molekülen bezeichnet. Diese Veränderungen von Molekülen wurden schon seit langer Zeit beobachtet, jedoch wurde der Begriff Photochemie erst zu Beginn des letzten Jahrhunderts von Wissenschaftlern für dieses Phänomen eingeführt.^[153]

Damit ein Molekül eine photochemische Reaktion eingehen kann, muss es in der Lage sein, elektromagnetische Strahlung zu absorbieren. Durch die Absorption wird das Molekül aus seinem elektronischen Grundzustand in einen energetisch höher liegenden Zustand angeregt. Typische Absorptionsenergien betragen einige hundert kJ/mol. Die Wellenzahlen der beteiligten Photonen sind im ultravioletten und sichtbaren Bereich und können, wenn die Elektronen bei einem Übergang stark verschoben werden, zu einem Bindungsbruch im Molekül führen.^[154]

Um die relative Lage der Energieniveaus eines Moleküls vereinfacht darzustellen wird das Jablonski-Termschema verwendet.^[155]

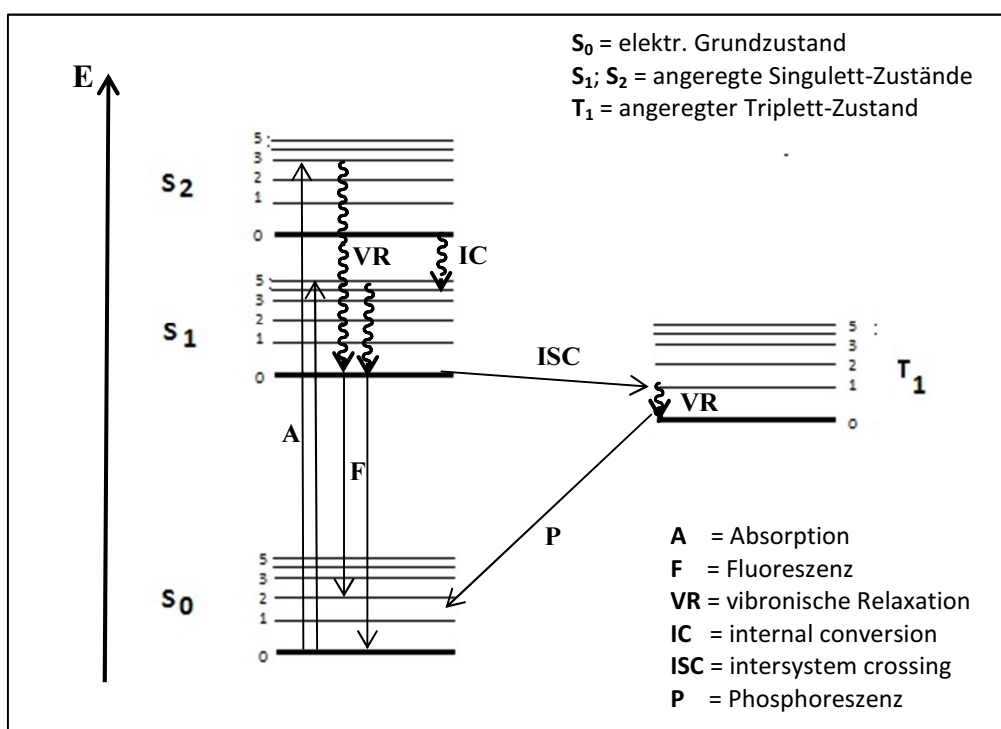


Abb. 141 Jablonski-Termschema

Durch Absorption **A** gelangt das Molekül vom elektronischen Grundzustand **S₀** in einen angeregten Zustand **S₁** oder **S₂**. Die elektronischen Zustände wiederum besitzen verschiedene vibronische (hier: **0-5**) und rotatorische Zustände, in die das Molekül angeregt wird. Anschließend kann es auf verschiedene Weisen wieder in seinen gewünschten Grundzustand **S₀** gelangen. Das Molekül kann strahlungslos über vibronische Relaxation **VR** in den Schwingungsgrundzustand **0** gelangen. Die Abgabe der dabei freiwerdenden Energie kann zum Beispiel durch Stöße mit Solvensmolekülen geschehen. Danach kann das Molekül durch Fluoreszenz **F** in den elektronischen Grundzustand **S₀** gelangen.

Die innere Umwandlung oder Internal Conversion **IC** tritt auf, wenn ein Molekül von einem höheren Energieniveau **S₂** im Schwingungsgrundzustand **0** in einen angeregten Schwingungszustand eines anderen Energieniveaus **S₁** übergeht, ohne dabei die Multiplizität zu ändern. Wenn hingegen der Übergang zweier Energieniveaus **S₁** zu **T₁** mit einer Spinumkehr von Singulett in Triplett ($\uparrow\downarrow$ in $\uparrow\uparrow$) von statten geht, wird dies als Intersystem Crossing **ISC** bezeichnet. Durch die strahlungslose Abgabe der Schwingungsenergie an die Umgebung **VR** gelangt das Molekül in den Schwingungsgrundzustand des Triplett-niveaus. Um in den Energiegrundzustand **S₀** zu gelangen, muss das Molekül Licht emittieren. Dies geschieht nur sehr langsam, da es zu einer verbotenen Spinumkehr kommen muss und dadurch die Desaktivierung verzögert abläuft. Das Prinzip wird als Phosphoreszenz **P** bezeichnet, denn selbst nachdem die eingestrahlte elektromagnetische Energie abgeschaltet wurde, hält die Emission noch lange an.^[154]

Die Grundlage der photochemischen Abspaltung von Schutzgruppen ist ein photoinduzierter Elektronentransfer über die Bildung eines Donor-Akzeptor-Paares.^[156-158] Dieses wird wie folgt gebildet: Mit Hilfe von elektromagnetischer Strahlung wird ein Donormolekül **D**, auch Sensibilisator genannt, angeregt (Abb. 142). Durch ISC findet der Wechsel in einen Triplett-Zustand statt, in dem das Molekül **D*** ein erhöhtes Oxidations- und Reduktionspotential besitzt. Anschließend findet ein Elektronentransfer vom Sensibilisator an einen Akzeptor **A** statt. Es bildet sich ein Radikal-Ionenpaar, welches nach einem erneuten Elektronentransfer die Produktbildung durch eine Fragmentierung ermöglicht oder wieder zu den Edukten führt.^[156,159]

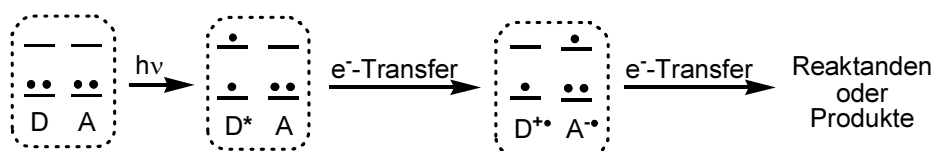
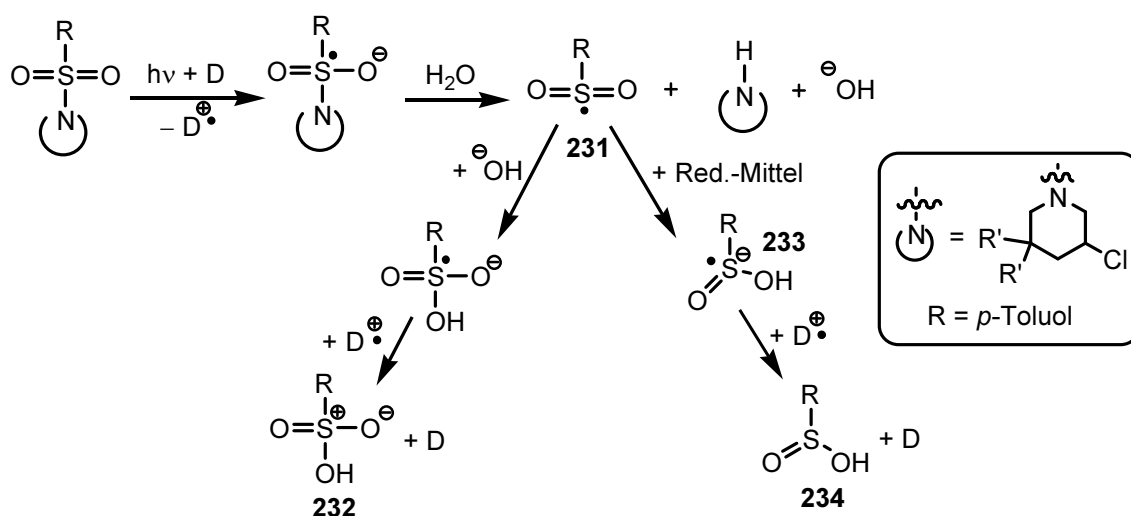


Abb. 142 Bildung von Donor-Akzeptor-Radikationenpaar

Der Mechanismus der Abspaltung von Sulfonamid-Schutzgruppen mit Hilfe von UV-Licht ist eine photosensibilisierte Spaltung unter reduktiven Bedingungen.^[158,160–162]


 Abb. 143 Photochemische Spaltung von *p*-Toluolsulfonamid

Der Donor, welcher die eingestrahlte Energie absorbiert, ist entweder kovalent aber nicht konjugiert an das zu entschützende Molekül gebunden oder wird in Form eines externen Sensibilisators hinzugefügt. Die Sulfonamid-Schutzgruppe wird dabei reduziert, was anschließend durch eine Hydrolyse zu einer Spaltung der Sulfonamid-Bindung führt. Das Sulfonylradikal **231** reagiert mit einem Hydroxydion und nach einem erneuten Elektronentransfer wird der Donor zurückgebildet und als Produkt entstehen Amin und Sulfonsäure **232**. Dieser Reaktionsweg führt durch den langsamen Abbau des Sulfonylradikals **231** zu vielen Nebenreaktionen. Um diese Nebenreaktionen zu umgehen, entwickelte UMEZAWA ein Konzept, das später von HAMADA aufgegriffen wurde.^[160–162] Ein zusätzliches Reduktionsmittel wird hinzugefügt, welches das Sulfonylradikal zum Sulfinradikal **233** reduziert, das nach einem Elektronentransfer Donor und Sulfinsäure **234** bildet. Diese Reaktion läuft bedeutend schneller als die Bildung der Sulfonsäure **232** ab, weswegen keine Nebenreaktionen auftreten. Als Reduktionsmittel wurde dabei von UMEZAWA Natriumborhydrid eingesetzt, von HAMADA außerdem Hydrazin und Ascorbinsäure.^[161,162]

4.2.9 Photochemische Entschützung tosylierter 3-Chlorpiperidine

Für die Spaltung der tosylierten 3-Chlorpiperidine wurde als Reduktionsmittel der Hantzsche Ester **235** ausgewählt. Dieser kann als Wasserstoff-Quelle dienen und zu einem Pyridinderivat **236** oxidiert werden.

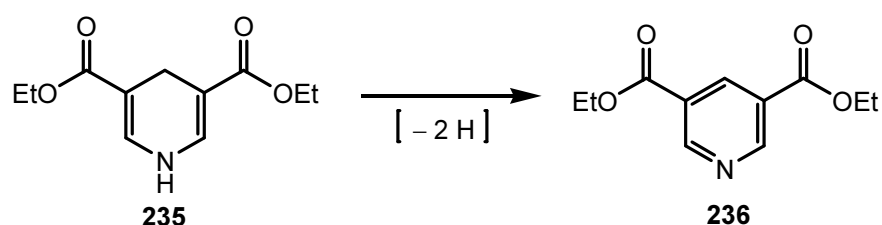


Abb. 144 Oxidation von Hantzschem Ester **235**

Die Tosyl-Schutzgruppe besitzt ein aromatisches System, welches als kovalent gebundener Sensibilisator das eingestrahlte Licht absorbieren sollte. Deswegen wurde auf die Zugabe eines zusätzlichen Sensibilisators verzichtet.

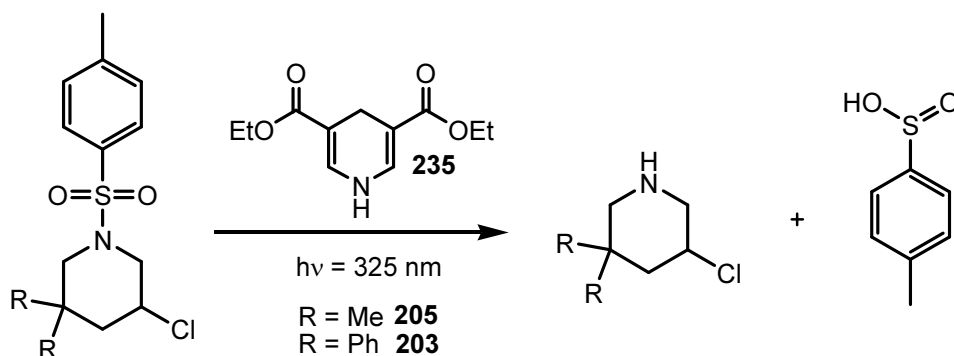


Abb. 145 Photoabspaltung der Tosyl-Schutzgruppe

Die tosylierten 3-Chlorpiperidine **205** und **203** wurden in Anwesenheit von Plasmid DNA pAT 153 und für das Methyl-Derivat **205** zusätzlich in Anwesenheit des Hantzschens Esters **235** für 15 Minuten mit einem UV-Laser der Wellenlänge 325 nm bestrahlt und mittels Gelelektrophorese analysiert (Abb. 146).

In Bezug auf das Methylderivat **205** (Linie 4+5) ist im Vergleich zu der linearisierten DNA (Linie 3) klar zu erkennen, dass keine DNA-Spaltung auftrat. Das bestrahlte 3-Chlorpiperidin, sowohl mit als auch ohne Hantzschem Ester, ist auf der gleichen Höhe wie der Blindwert (Linie 2). Ebenso hat keine DNA-Alkylierung mit dem bestrahlten Phenylderivat stattgefunden (Linie 9).

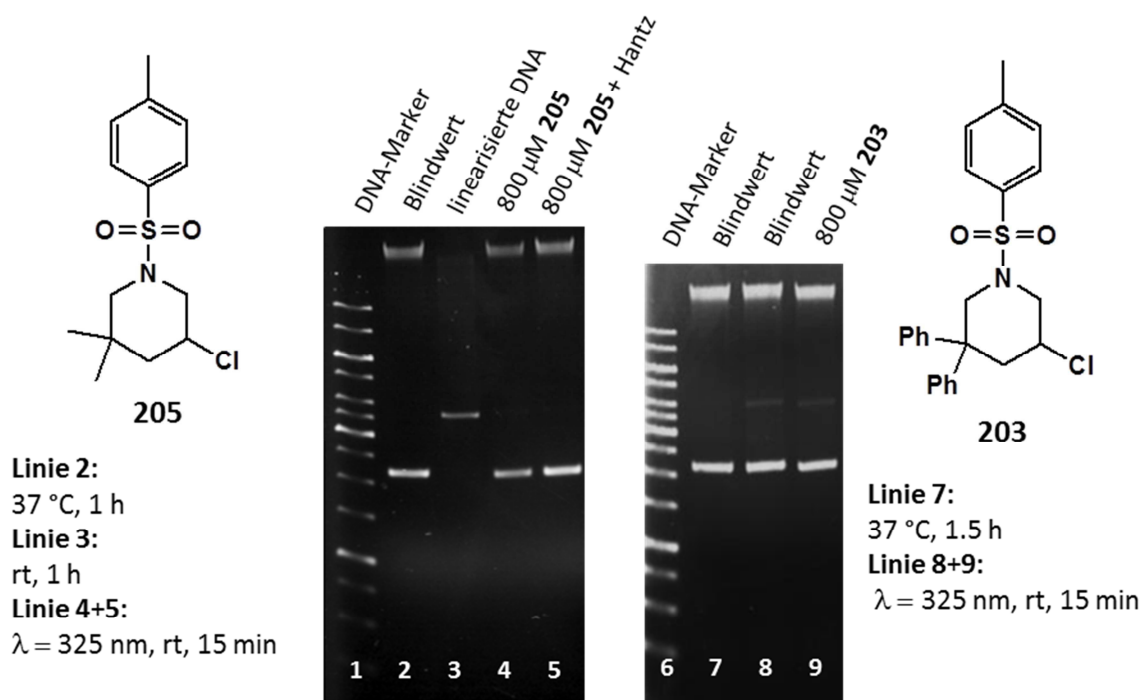


Abb. 146 Gelelektrophorese mit Tos-Piperidinen 205 und 203

Die Energie des eingestrahlten Lichts ist offenbar zu gering für die Wechselwirkung mit dem aromatischen System der tosylierten 3-Chlorpiperidine. Die Verwendung von energiereicherer UV-Strahlung mit einer niedrigeren Wellenlänge ist wahrscheinlich nötig um das System anzuregen. Der verwendete Laser hat die Wellenlänge 325 nm, was im Bereich der UVA-Strahlung (400-315 nm)^[163] liegt und für die DNA weniger schädlich sein sollte. Dies bestätigte die Bestrahlung des Blindwertes mit 325 nm für 15 Minuten, bei dem keine Fragmentierung der DNA zu beobachten war (Linie 8). Energiereicherer UVB- (315-280 nm) und UVC-Strahlung (280-100 nm) kann hingegen die DNA stark schädigen.^[164] Im Hinblick auf eine spätere Anwendung an Gewebe ist die Photoaktivierung mit energiereicherer Strahlung daher ein Problem. Sehr häufig werden für die Abspaltung von Sulfonamid-Schutzgruppen externe Sensibilisatoren hinzugefügt. Möglicherweise würde ein Sensibilisator die Abspaltung der Schutzgruppe auch in diesem Fall ermöglichen. Dies könnte aber wiederum zu einer Übertragung der Energie an die DNA führen und diese dadurch stark schädigen.

Die photochemische Entschützung der Sulfonamid-Verbindungen wurde an dieser Stelle nicht weiter verfolgt. Vielmehr wurde das Augenmerk auf eine in der Biochemie weit verbreitete Photoaktivierung gelegt, das sogenannte Photocaging. Das Prinzip und die Untersuchungen mit 3-Chlorpiperidinen werden im Folgenden präsentiert.

4.2.10 Photocaging

In der Biochemie werden sehr häufig photoabspaltbare Gruppen verwendet um bestimmte biochemische Reaktionen einzuleiten.^[165] Das Prinzip der Inaktivierung einer Substanz und Aktivierung durch Lichteinstrahlung wird mit Hilfe sogenannter Photocages verwirklicht.^[166] Die aktive Substanz wird an ihrer funktionellen Gruppe durch ein als Schutzgruppe agierendes Chromophor im „Käfig“ gefangen (caged) und infolgedessen inaktiv.

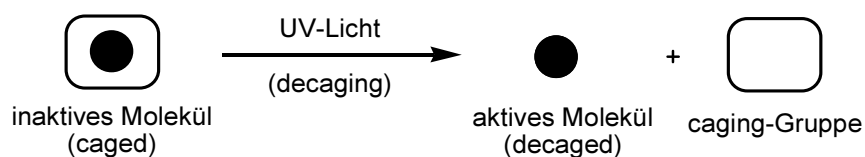


Abb. 147 Photocaging^[165]

Durch Lichteinstrahlung wird die geschützte Substanz „freigelassen“ (decaged) und kann wieder Reaktionen eingehen. Erstmals wurde der Begriff „cage“ im Jahr 1978 von KAPLAN in einer Veröffentlichung in Form von „caged ATP“ (ATP = Adenosintriphosphat) verwendet.^[167]

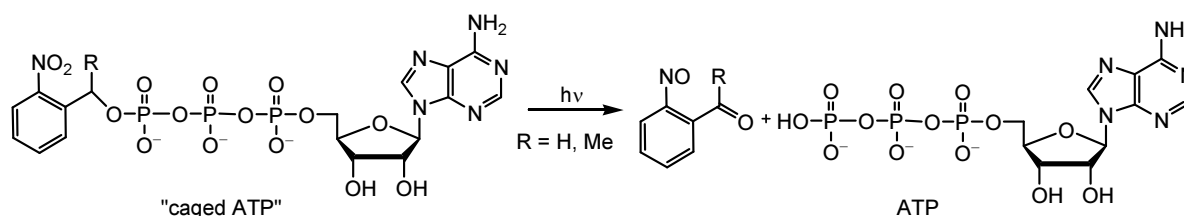


Abb. 148 Photochemische Entschützung von „caged ATP“ nach KAPLAN^[167]

Das besondere an den „Photocage“ genannten Schutzgruppen ist, dass sie keine Zugabe von einem externen Sensibilisator oder Reduktionsmittel wie bei Sulfonamiden benötigen. Das Donor-Akzeptor-Paar bildet sich intramolekular im geschützten Molekül und führt zur Abspaltung der Schutzgruppe.

In der organischen Synthesechemie existieren viele verschiedene PRPG^[168]. Als Photocage werden am häufigsten solche mit einem Cumarin-Grundgerüst, zum Beispiel 6-Brom-7-hydroxycumarin-4-ylmethyl (BHC) und Schutzgruppen mit einer *ortho*-Nitrobenzyl-Grundstruktur verwendet.^[169]

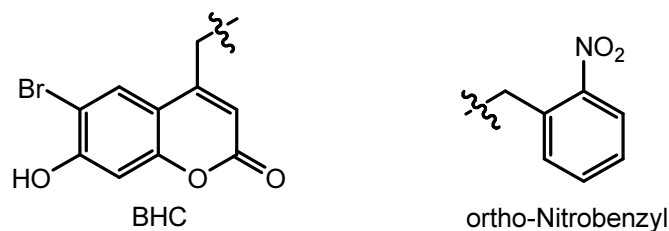


Abb. 149 BHC und *ortho*-Nitrobenzyl Schutzgruppe

Der Fokus wurde in dieser Arbeit auf die letztgenannte Photocage-Klasse gelegt, da diese Schutzgruppen zum Schützen von Aminen bevorzugt verwendet werden.^[170] Der Mechanismus der photochemischen Entschützung ist in Abbildung 150 am Beispiel der erstmals 1970 von WOODWARD^[171] publizierten NVOC-Schutzgruppe verdeutlicht.

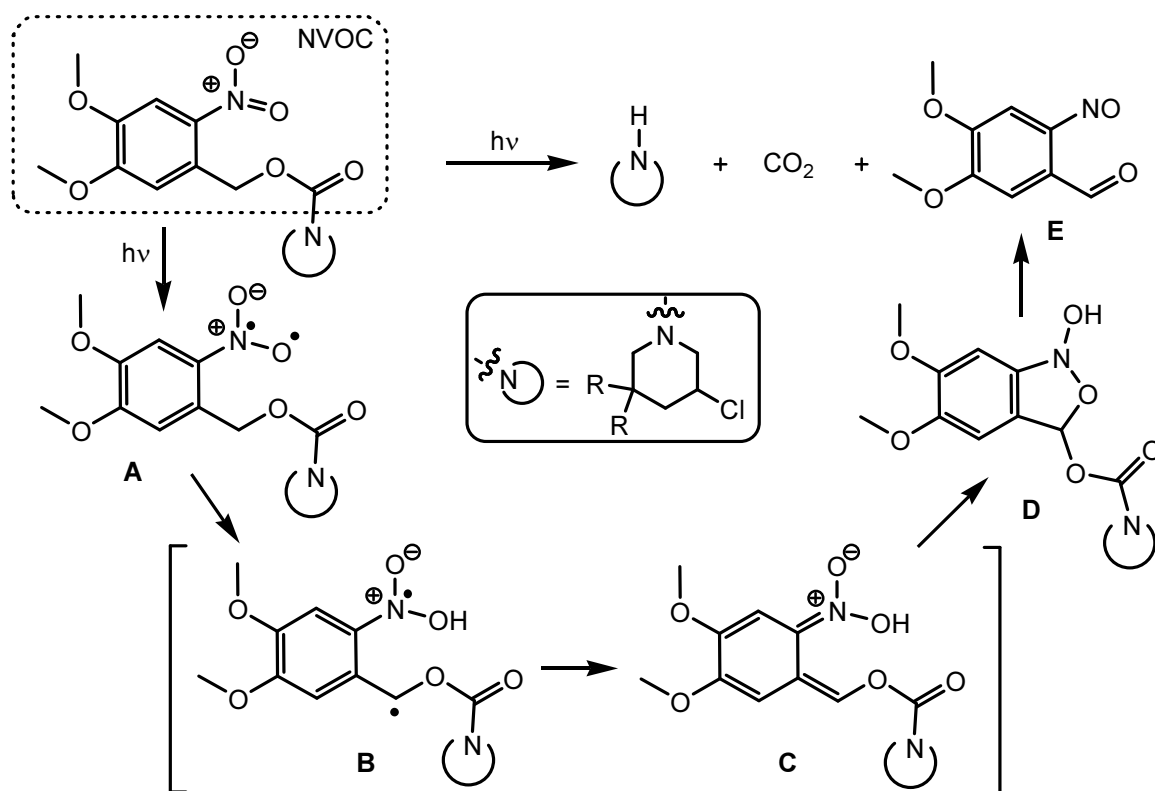


Abb. 150 Photochemische Entschützung einer *ortho*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe

Durch Einstrahlung von UV-Licht geht die *ortho*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe eine Art Norrish-Typ II Reaktion ein.^[172] Für ein unsubstituiertes *ortho*-Nitrobenzyl wird dabei eine Energie ab 325 nm benötigt. Das Molekül wird angeregt, wodurch ein reaktives Biradikal (A) entsteht, welches in γ -Position ein Wasserstoff abstrahiert. Das so gebildete Biradikal (B) geht in eine Aci-Nitro-Variante über (C), welche intramolekular zu einem Benzisoxazol (D) cyclisiert.^[173]

Anschließend fragmentiert das Molekül über ein Halbacetal, bildet ein Nitroso-Carbonylderivat (**E**) und das nach CO₂-Abspaltung gewünschte Produkt.

Neben der sehr häufig verwendeten photolabilen NVOC-Schutzgruppe, die über ein Carbamat an das Amin gebunden ist, gibt es die DMNB-Schutzgruppe, die benzylich mit der zu schützenden Funktion verbunden ist (Abb. 151). Beide Schutzgruppen besitzen Methoxy-Substituenten am Aromaten, welche durch ihren elektronenschiebenden Effekt das Absorptionmaximum bathochrom verschieben.^[174] Dies ermöglicht die Entschützung mit weniger schädlicher längerwelliger UV-Strahlung.

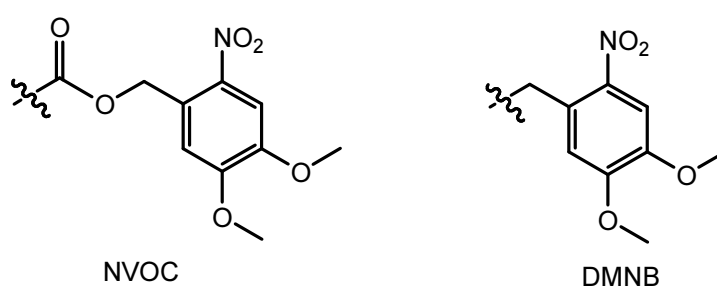


Abb. 151 NVOC und DMNB Schutzgruppe

4.2.11 Literaturbeispiele zu NVOC-geschützten DNA-Spaltungsreagenzien

Es existieren einige Publikationen, in denen Forschergruppen NVOC-geschützte Reagenzien synthetisiert und biochemisch getestet haben. Biochemische Untersuchungen der Reagenzien wurden vorgenommen, indem die NVOC-Schutzgruppe photochemisch entschützt und die freigesetzten Substanzen währenddessen mit DNA inkubiert wurden. Im Folgenden werden einige Literaturbeispiele exemplarisch vorgestellt.

Die NVOC-Schutzgruppe wird von WILLIAMS zum Photoaktivieren eines Mitosen-Derivates **237** verwendet (Abb. 152). Mitosen wird nach der NVOC-Abspaltung *in situ* aus einem tricyclischen Vorläufer gebildet.^[175] Mitosen ist ein DNA-Alkylanz, das mit zwei funktionellen Gruppen DNA-DNA interstrand crosslinks^[176] ausbildet (siehe **238**).^[177]

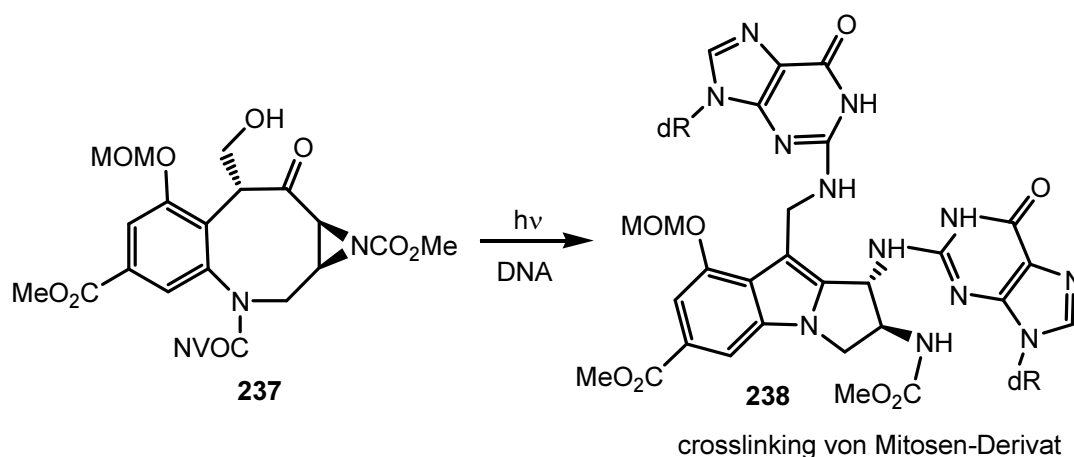


Abb. 152 Mitosen basiertes DNA interstrand crosslinking durch Photoaktivierung nach WILLIAMS^[175]

Auch das, dem Mitosen strukturell ähnliche Pyrrolizidinalkaloid namens Dehydromonocrotalin zeigt nach photochemischer Entschützung von NVOC DNA-alkylierende Eigenschaften.^[170]

Endiin anti-Tumor Antibiotika sind vielversprechende chemotherapeutische Wirkstoffe und medizinische Leitstrukturen.^[178] Die antibiotische Wirkung besitzen die Endiin-Verbindungen, da das Endiin durch eine Aktivierung in der Lage ist über eine Bergman-Cyclisierung^[179] zu einem Diradikal zu cyclisieren. Die Aktivierung kann mit Säure^[180], Licht^[181] oder durch ein Reduktionsmittel^[182] erfolgen. Das Diradikal ist in der Lage Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA zu induzieren, da der Zuckerphosphat-Rückgrat der DNA als Wasserstoff-Donor fungiert und mit dem Diradikal reagiert.^[183]

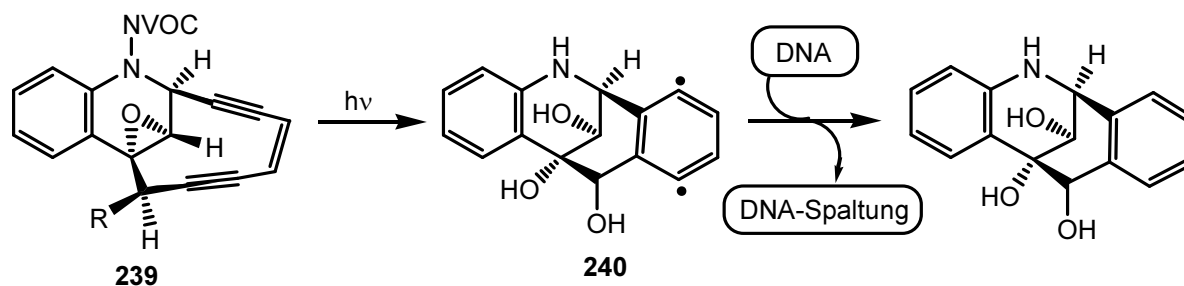


Abb. 153 Cycloaromatisierung durch Photoaktivierung nach WENDER^[184]

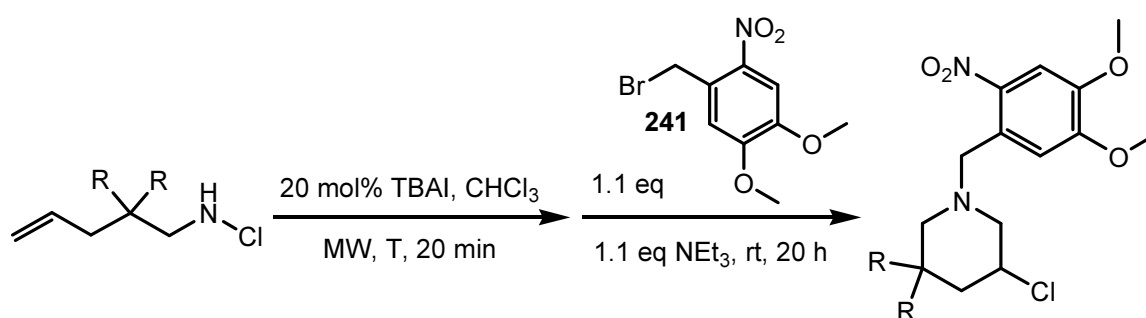
WENDER entwickelte das Endiin **239**, welches die wichtigsten funktionellen Gruppen des Endiin-Naturstoffs Dynemicin A^[185] besitzt (Abb. 153).^[184] Nach photoaktivierter NVOC-Entschützung geht das Endiin eine Bergman-Cyclisierung^[179] ein. Das dadurch entstandene Diradikal **240** führt anschließend zu einer Spaltung der DNA.

In den vorgestellten Literaturbeispielen sind die NVOC-geschützten Reagenzien in der Lage die DNA nach der photochemischen Aktivierung zu spalten. Die eingesetzten Substanzen sind meist sehr komplexe Moleküle mit einem oder mehreren stereogenen Zentren. Die Synthese ist folglich eine mehrstufige Synthese mit oft aufwendigen Teilschritten. Die Darstellung von in dieser Arbeit entwickelten 3-Chlorpiperidinen ist hingegen einfach und mit wenigen Schritten realisierbar. Es ist daher von großem Interesse, Photocage-Schutzgruppen an die 3-Chlorpiperidine anzubringen und diese auf ihre DNA-alkylierenden Eigenschaften nach photochemischer Entschützung zu testen.

Für das Schützen der 3-Chlorpiperidine mit einer photolabilen Schutzgruppe wurden DMNB und NVOC (Abb. 151) als Photocages ausgewählt. Die Synthese der „gefangenen“ 3-Chlorpiperidine sowie die Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen werden im Folgenden beschrieben.

4.2.12 DMNB-Schätzung der 3-Chlorpiperidine

Für die DMNB-Schätzung wurden die ungesättigten *N*-Chloramine mit 2,2-Dimethyl- **110** und 2,2-Diphenyl-Substituenten **122** ausgewählt. Diese wurden, entsprechend der in dieser Arbeit etablierten intramolekularen Cyclisierungsmethode, mit 20 mol% TBAI in der Mikrowelle behandelt. Anschließend wurde die photolabile DMNB-Schutzgruppe durch die Reaktion mit DMNB-Bromid **241** in Anwesenheit von Triethylamin an das sekundäre Amin angebracht.



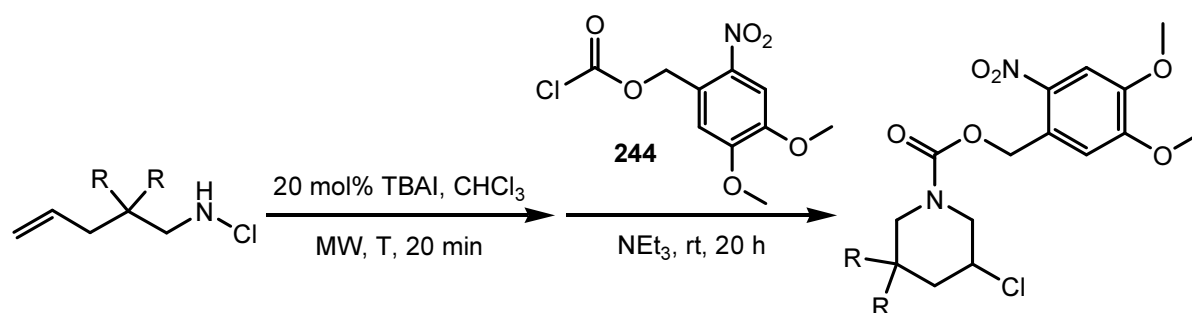
	<i>N</i> -Cl-Amin	R	T [°C]	DMNB-Piperidin	Ausbeute [%] (über 2 Schritte)
1	110	CH ₃	65	242	87
2	122	Ph	70	243	72

Tab. 15 DMNB-Schätzung

Die DMNB-geschützten 3-Chlorpiperidine **242** und **243** ließen sich in sehr guten Ausbeuten über 2 Schritte darstellen.

4.2.13 NVOC-Schätzung der 3-Chlorpiperidine

Für die NVOC-Schätzung wurden die *N*-Chloramine **110** und **122** mit TBAI in der Mikrowelle behandelt. Das Dimethylderivat **110** wurde mit einem Überschuss an NVOC-Chlorid **244** behandelt, was in 82% Ausbeute das NVOC-geschützte 3-Chlorpiperidin **245** lieferte. Das Diphenylderivat wurde mit einem Unterschuss von NVOC-Chlorid **244** zur Reaktion gebracht und die Ausbeute auf das NVOC-Chlorid bezogen. Der Grund dafür war, dass sich das nicht umgesetzte NVOC-Chlorid bei einem eingesetzten Überschuss nicht von dem Produkt durch Säulenchromatographie trennen ließ. Die NVOC-Schätzung des Diphenylderivates ließ sich letztlich in 89% Ausbeute mit einem Verhältnis von (4:1) für Piperidin **246** zu Pyrrolidin **247** durchführen.



	<i>N</i> -Cl-Amin	R	T [°C]	244 [eq]	NVOC-Piperidin	Ausbeute [%] (über 2 Schritte)
1	110	CH ₃	65	1.1	245	82
2	122	Ph	70	0.9	246	89 ^{a)}

^{a)} Ausbeute auf NVOC-Cl bezogen; Piperidin **246** : Pyrrolidin **247** (4:1)

Tab. 16 NVOC-Schätzung

Nach den erfolgreichen Synthesen der DMNB und NVOC geschützten 3-Chlorpiperidine wurden diese biochemisch auf ihre DNA-alkylierenden Eigenschaften mittels Photoaktivierung getestet.

4.2.14 DNA-Spaltungsexperimente mit DMNB- und NVOC-3-Chlorpiperidinen

In einer ersten Versuchsreihe wurde das DMNB- und NVOC-geschützte Phenylderivat biochemisch untersucht. Eine 800 μM Lösung der NVOC-Verbindung **246** wurde zusammen mit Plasmid DNA pAT 153 bei Raumtemperatur mit einem Laser der Wellenlänge 325 nm für 20 Minuten bestrahlt. Die DMNB-Verbindung **243** wurde in 800, 80 und 8 μM Konzentration, die NVOC-Verbindung **246** in 80 und 8 μM Konzentration sowie die Verbindung mit sekundärem Ringstickstoff **195** in 80 μM Konzentration mit supercoiled DNA für eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Die Analyseergebnisse nach der Agarosegelelektrophorese sind in Abbildung 154 veranschaulicht.

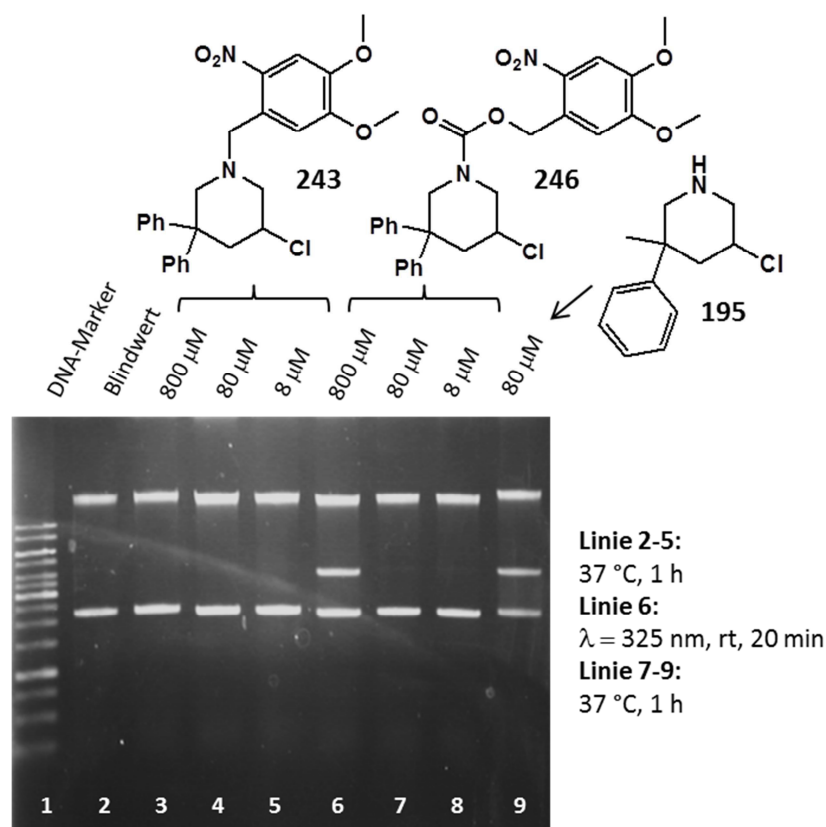


Abb. 154 Gelelektrophorese mit DMNB- und NVOC- Phenylderivat

Sehr deutlich ist die Spaltung der DNA für das bestrahlte NVOC-Derivat **246** (Linie 6) sowie für das ungeschützte 3-Chlorpiperidin **195** (Linie 9) zu sehen. Beide haben die DNA in ähnlicher Effizienz alkyliert, denn das bestrahlte NVOC-Piperidin war zwar zehn Mal höher konzentriert als das ungeschützte Piperidin, wurde aber nur für ein Drittel der Zeit inkubiert. Alle anderen geschützten Substanzen wurden nicht mit dem Laser bestrahlt und zeigten

daher, wie vermutet, keine DNA-alkylierenden Eigenschaften. Ein wenig überraschend ist diese Beobachtung, denn das DMNB-Derivat wäre mit der benzylichen Verknüpfung an das 3-Chlorpiperidin theoretisch in der Lage ein Aziridiniumion intermediär zu bilden und so die DNA zu alkylieren. Der Nitro- und die Methoxysubstituenten am Aromaten unterbinden offensichtlich die Bildung des Aziridiniumions.

Um diese ersten positiven Ergebnisse der DNA-Alkylierung zu verifizieren, wurden weitere biochemische Untersuchungen durchgeführt. Für die photochemische Entschützung wurden die jeweils mit DMNB und NVOC geschützten Methyl- und Phenylderivate in 800 μ molarer Konzentration in Anwesenheit von Plasmid DNA pAT 153 für 15 Minuten mit dem UV-Laser bestrahlt. Als Vergleich wurden das ungeschützte 3-Chlorpiperidin **195** sowie das NVOC-geschützte Phenylderivat **246** und das DMNB (**242**) und NVOC (**245**) geschützte 2,2-Dimethylpiperidin in 800 μ molarer Konzentration bei 37 °C für 1.5 Stunden in Anwesenheit von pAT 153 inkubiert.

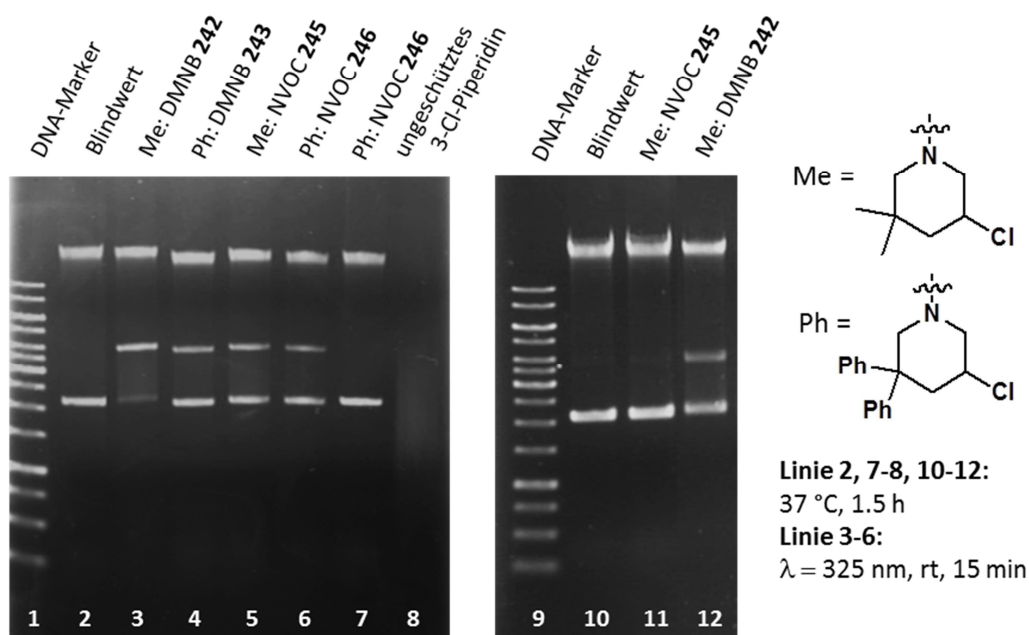


Abb. 155 Gelelektrophorese $c = 800 \mu\text{M}$

Alle Photocage-Substanzen alkylierten die DNA infolge der Entschützung durch die Laserbestrahlung (Linie 3-6). Das DMNB geschützte Methylderivat **242** (Linie 3) führte zu einer Spaltung der DNA infolge der UV-Bestrahlung, zeigte jedoch auch ohne Laserbestrahlung alkylierende Eigenschaften (Linie 12). Es kann zwar als monofunktionelles DNA-Alkylanz dienen, ist aber für die kontrollierte Photoaktivierung als DNA-Alkylanz ungeeignet.

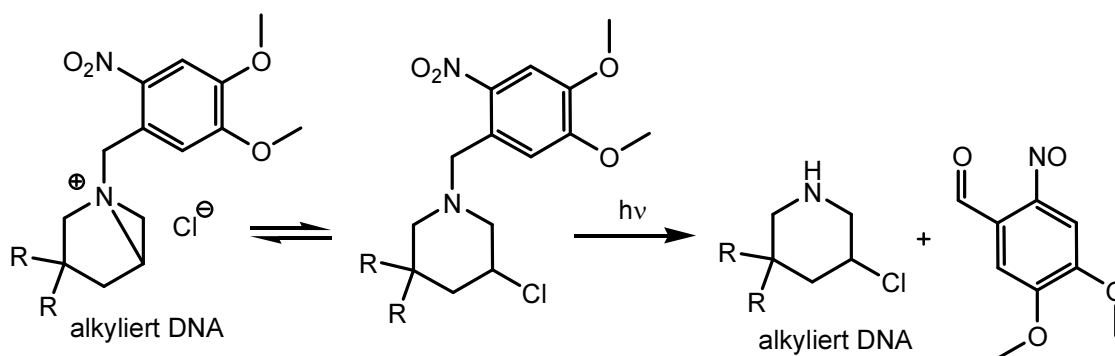


Abb. 156 DMNB-geschütztes 3-Chlorpiperidin

Der Grund ist die phenylisch gebundene DMNB Schutzgruppe, welche die intermediäre Bildung eines Aziridiniumions zulässt und zur Alkylierung der DNA führt (Abb. 156). Zwar konnte für das DMNB geschützte Phenylderivat die Spaltung der DNA nicht beobachtet werden, dennoch ist die NVOC-Schutzgruppe die besser Wahl für die Verwendung als Photocage.

Im Vergleich zu dem bestrahlten NVOC-geschützten Methylderivat **245** (Linie 5) und NVOC-geschützten Phenylderivat **246** (Linie 6) hat jeweils die selbe Substanz, bei 37 °C ohne Laserbestrahlung inkubiert, nach 1.5 Stunden keine Spaltung der DNA bewirkt (Linie 11: **245**, Linie 7: **246**). Durch die Carbamat-Verknüpfung ist ein NVOC-geschütztes 3-Chlorpiperidin nicht in der Lage, ein Aziridiniumion im Gleichgewicht zu bilden. Daher kann eine Spaltung der DNA nur durch die gezielte Laserbestrahlung erfolgen.

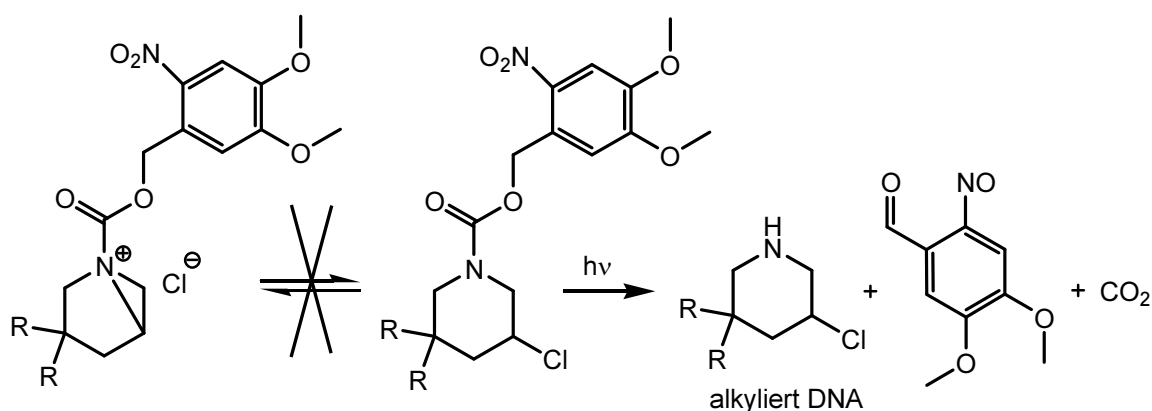


Abb. 157 NVOC-geschütztes 3-Chlorpiperidin

Die NVOC-geschützten 3-Chlorpiperidine können folglich als photoaktivierte DNA-Alkylantien angesehen werden. Das ungeschützte 3-Chlorpiperidin **195** hat in derselben Inkubationszeit die DNA völlig fragmentiert (Linie 8). Diese Fragmentierung bereits nach 1.5 Stunden zeigt

erneut die hohe Reaktivität der 3-Chlorpiperidine mit sekundärem Ringstickstoff für die Anwendung als DNA-Alkylantien.

Abschließend kann festgehalten werden, dass in dieser Arbeit erfolgreich gezeigt werden konnte, wie durch das Anbringen einer NVOC-Photocage-Schutzgruppe die biologische Aktivität von 3-Chlorpiperidinen gezielt gesteuert werden kann. Eine Aktivierung des DNA-alkylierenden Agens erfolgt erst nach Entfernung der photolabilen Schutzgruppe durch Laserbestrahlung.

III Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer allgemeinen Methode zur Darstellung primärer *N*-Chloramine sowie deren intermolekulare und intramolekulare Addition an Alkene. Außerdem konnten die dargestellten 3-Chlorpiperidine hinsichtlich ihrer Anwendung als DNA-Alkylantien untersucht werden.

1 Intermolekulare Addition

1.1 Darstellung primärer *N*-Chloramine

In einer ersten Versuchsreihe wurde eine einfache, effiziente und breit anwendbare Methode für die Monochlorierung von primären Aminen etabliert. Durch die Behandlung der primären Amine mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) bei -15°C konnten sowohl einfache *N*-Chloramine (**51a**, **53**, **57**) als auch sterisch anspruchsvolle **55**, niedermolekulare **59** und ungesättigte *N*-Chloramine **127** in hohen Ausbeuten von 88-99% dargestellt werden.

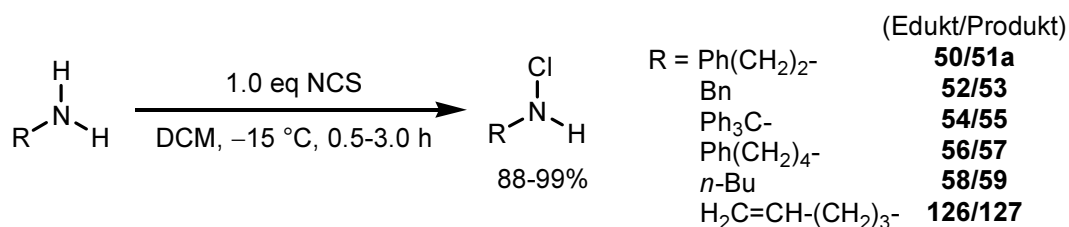
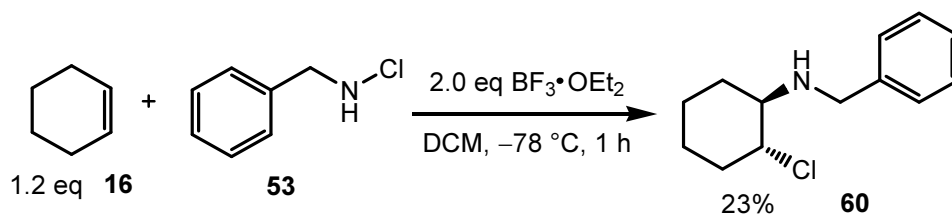


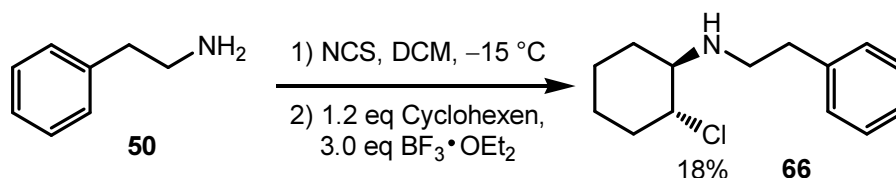
Abb. 158 Monochlorierung primärer Amine

1.2 Intermolekulare Addition von *N*-Chloraminen an Alkene

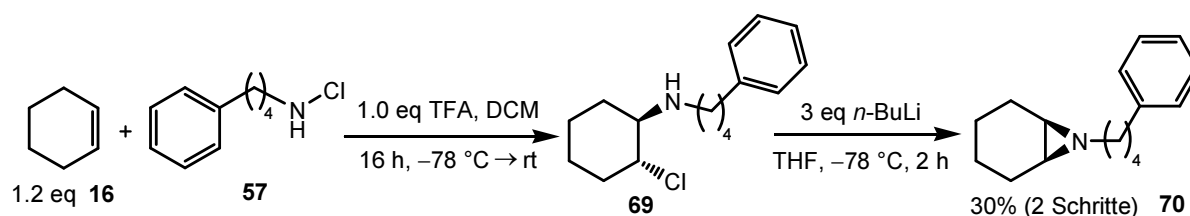
Als Nächstes wurden versucht, die *N*-Chloramine intermolekular an Alkene zu addieren. Als Aktivator für die N-Cl-Bindung wurde die Lewisäure Bortrifluoridetherat verwendet. Lediglich die Addition des *N*-Chloramins **53** an Cyclohexen **16** erbrachte 23% Ausbeute des *trans*-Produktes **60** (Abb. 159).


 Abb. 159 Addition von *N*-Chloramin 53 an Cyclohexen (16)

Optimierungsversuche, wie der Einsatz der Säuren TiCl_4 und Trifluoressigsäure (TFA), die Verwendung von *N,N*-Dichloramin oder die Addition an Norbornen blieben erfolglos. Letztlich konnte das *trans*-Produkt **66** durch die Chlorierung des Amins **50** und *in situ*-Addition an Cyclohexen in 18% Ausbeute dargestellt werden.


 Abb. 160 *in situ*-Methode zur Darstellung von **66**

Aufgrund des geringen Umsatzes bei der Addition schienen Nebenreaktionen die Isolierung des Produktes in hohen Ausbeuten zu verhindern. Möglicherweise wurde HCl von den *trans*-Produkten eliminiert und führte zu synthetisch wertvollen 1-Alkylaziridinen, welche nicht isoliert wurden. Die Annahme wurde getestet, indem das Additionsprodukt **69** aus *N*-Chloramin **57** und Cyclohexen **16** dargestellt wurde. Das *trans*-Produkt **69** wurde direkt mit der Base *n*-BuLi, zur Abspaltung von HCl , umgesetzt. Nach Optimierungsversuchen gelang die Isolierung von **70** mit 1.0 eq TFA und 1.2 eq Olefin **16** in 30% Ausbeute über 2 Schritte.


 Abb. 161 Darstellung von 1-Alkylaziridin **70**

Die Ausbeute des Aziridins **70** ist mit Ausbeuten von SCHMITZ dargestellten 1-Alkylaziridinen vergleichbar, wobei SCHMITZ die Umsetzung lediglich mit Styrolderivaten als Alkenkomponente gelang.^[33]

Die bisherigen Ausbeuten sprachen dafür, dass die primären *N*-Chloramine unter den hier getesteten Bedingungen nicht optimal für die intermolekulare Addition an Olefine geeignet sind. Daher wurde als Nächstes der Einsatz von stabileren *N*-Haloimiden untersucht.

1.3 Intermolekulare Addition von *N*-Haloimiden an Alkene

Die *N*-Haloimide NCS **6**, NBS **71** und *N*-Chlorphthalimid **74** wurden unter lewis-sauren Bedingungen hinsichtlich ihres Additions-potentials an Alkene untersucht.

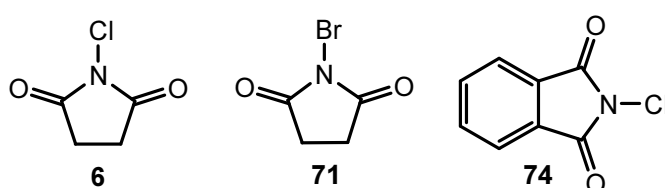


Abb. 162 *N*-Haloimide

Die in dieser Arbeit optimierten Bedingungen der Addition sind in Abbildung 163 aufgeführt. Es wurden dafür 2 eq Alken mit 1 eq *N*-Haloimid und 3 eq Bortrifluoridetherat als Aktivator umgesetzt. Auf diese Weise wurden die *N*-Haloimide an Cyclohexen, Cyclopenten, Cycloocten, Norbornen, Styrol, 1,1-Diphenylethen sowie die cyclischen Enoether 3,4-Dihydro-2H-pyran und 2,3-Dihydrofuran addiert.

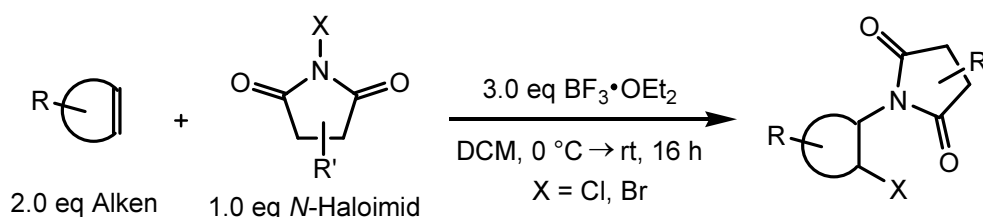


Abb. 163 Bedingungen für die Addition der *N*-Haloimide an Alkene

Aufgrund des unter polaren Reaktionsbedingungen ablaufenden Mechanismus, wurden bei der Additionen der *N*-Haloimide an Cyclohexen und Cyclopenten selektiv *trans*-Produkte mit Ausbeuten von 58-77% gebildet. Die Addition an Norbornen, Styrol und 1,1-Diphenylethen konnte nicht in hohen Ausbeuten ermöglicht werden. Mit Norbornen war eine Addition unter Wagner-Meerwein-artiger Umlagerung zu beobachten, was zu **85** und **86** (Abb. 164) führte.

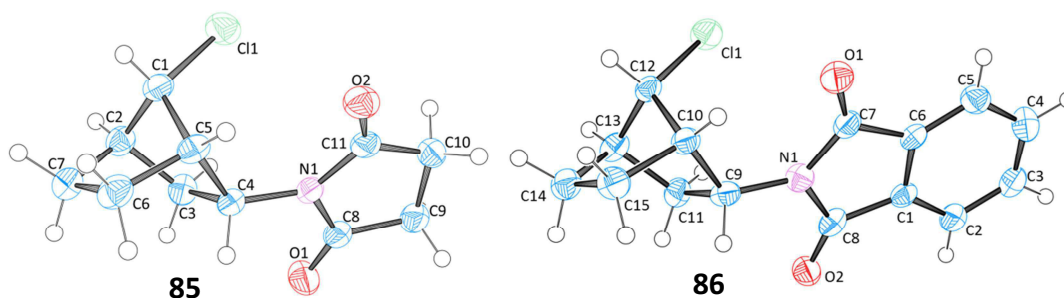


Abb. 164 Additionsprodukte von NCS (85) und *N*-Chlorphthalimid (86) an Norbornen

Bei der Addition an cyclische Enolether wurde jeweils nur ein Regioisomer gebildet. Exemplarisch ist die Addition von NBS **71** an den cyclischen Enolether **96** in Abbildung 165 dargestellt.

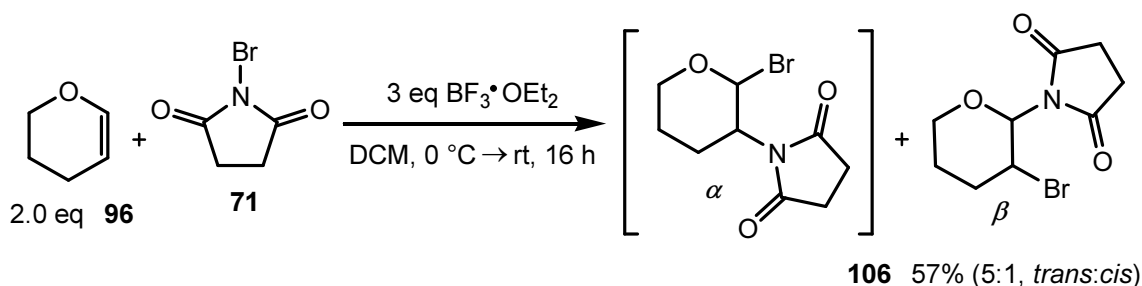


Abb. 165 Addition NBS (71) an cyclischen Enolether (96)

Wie für alle in dieser Arbeit dargestellten Additionsprodukte ausgehend von cyclischen Enolethern, entstand bei der Addition einzig das β -Regioisomer von **106**, was kristallographisch verifiziert werden konnte (Abb. 166).

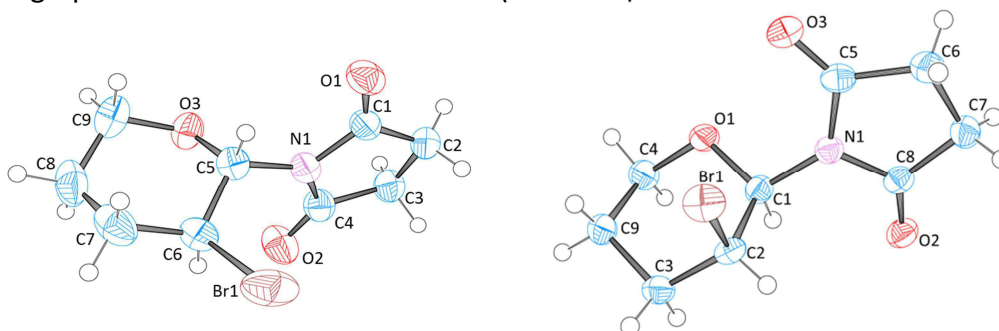


Abb. 166 Kristallstrukturen von *trans*- (links) und *cis*-Diastereomer (rechts) von **106 β**

Mit NCS und NBS lieferte die Addition an cyclische Enolether Ausbeuten von 57-68%. Mit *N*-Chlorphthalimid war der Umsatz gering, da das als Acetal-Derivat vorliegende Produkt womöglich in Lösung zerfällt.

Die Additionsprodukte konnten mit einer Addition unter radikalischen Bedingungen von KIRSCH verglichen werden.^[63–65] Die Ausbeuten der in dieser Arbeit entwickelten Addition

unter polaren Bedingungen waren fortwährend vergleichbar oder höher zu solchen von KIRSCH. Außerdem konnte jeweils nur ein Regioisomer dargestellt werden, was KIRSCH nicht gelang. Die Addition der *N*-Haloimide an Alkene unter Verwendung von Bortrifluoridetherat ist somit eine gelungene Alternative zu der Darstellung über einen radikalischen Mechanismus.

2 Intramolekulare Addition

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Darstellung ungesättigter primärer *N*-Chloramine und deren Cyclisierung zu 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen und 3-Chlorpiperidinen.

Bevor die Cyclisierungseigenschaften der *N*-Chloramine untersucht werden konnten, wurden verschiedene Vorläuferverbindungen synthetisiert. Dafür wurden δ,ω -ungesättigte primäre Amine über die Reduktion von Oximen, Nitrilen, Aziden oder über eine Gabriel-Synthese dargestellt. Die Amine wurden mit der in dieser Arbeit entwickelten Methode zur Monochlorierung mit NCS zu den entsprechenden *N*-Chloraminen in 80-97% Ausbeute umgesetzt.

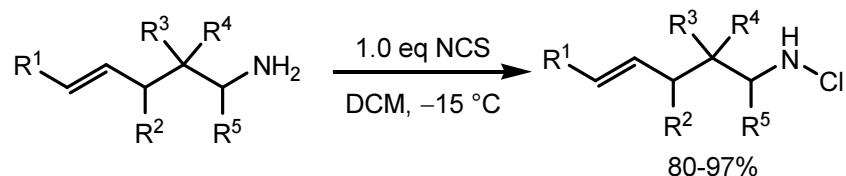


Abb. 167 Monochlorierung ungesättigter primärer Amine

2.1 Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidin-Derivaten

Die ungesättigten primären *N*-Chloramine wurden mit der Lewisäure Bortrifluoridetherat als aktivierendes Additiv zu 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen cyclisiert.

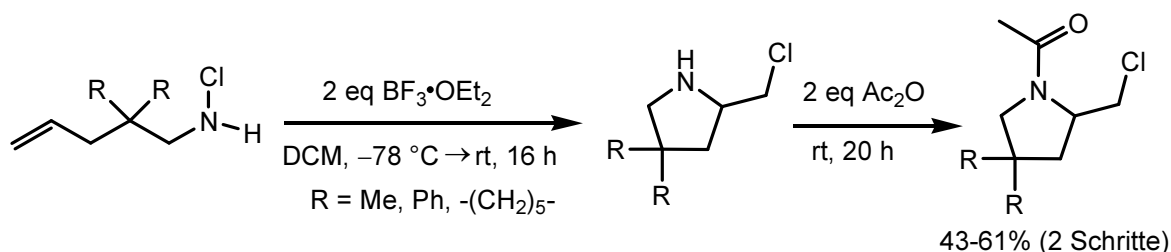


Abb. 168 Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen

Da im Gleichgewicht auch 3-Chlorpiperidine entstehen können, wurde nach der Cyclisierung Essigsäureanhydrid in die Reaktionslösung eingetragen. Dadurch wurde die Umlagerung zu Piperidinen verhindert und die acylierten Pyrrolidine konnten in 43-61% Ausbeute über 2 Schritte erhalten werden. Bei Verwendung eines unsubstituierten δ,ω -ungesättigte *N*-Chloramins konnte kein Pyrrolidinderivat isoliert werden. Stattdessen entstand ein 3-Fluorpiperidin in 19% Ausbeute über 2 Schritte. Die Cyclisierung zu Pyrrolidinen ist daher keine generell anwendbare Methode, sondern auf substituierte Vorläuferverbindungen beschränkt. Ob die Cyclisierung zu Piperidinen ausgehend von ungesättigten primären *N*-Chloraminen als allgemeine Methode Anwendung findet, wurde als Nächstes untersucht.

2.2 Darstellung von 3-Chlorpiperidin-Derivaten

Für die Darstellung von 3-Chlorpiperidinen aus ungesättigten primären *N*-Chloraminen wurde eine schnelle und effiziente Cyclisierungsmethode mit Hilfe von Mikrowellen entwickelt. Bei der Verwendung von 20 mol% TBAI als Katalysator konnten die Cyclisierung innerhalb von 20 Minuten in der Mikrowelle durchgeführt werden. Die Synthese mit Hilfe eines konventionellen Ölbad als Temperaturquelle konnte ebenso angewendet werden. Die Cyclisierungsprodukte wurden mit Essigsäureanhydrid abgefangen, um die Bildung leichtflüchtige Zwischenprodukte zu vermeiden. Auf diese Weise wurde eine Reihe von Piperidinen mit Alkylsubstituenten in verschiedenen Positionen dargestellt (Abb. 169).

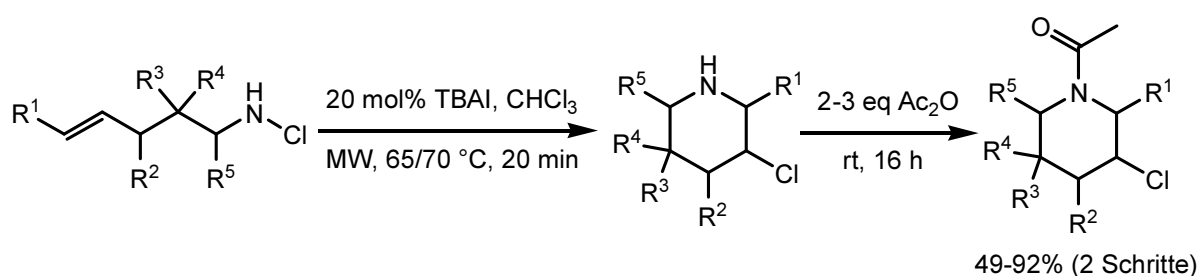


Abb. 169 Cyclisierung zu 3-Chlorpiperidinen

Die Diastereomerenverhältnisse waren stets so, dass bevorzugt das Diastereomer gebildet wurde, bei dem der Chlor- und Alkylsubstituent im Cyclohexanring äquatorial stehen. Bei der Verwendung von Cyclisierungsvorläufern mit *E*-Alken verlief die Cyclisierung selektiv zum *trans*-Diastereomer, was anhand der Kristallstruktur von **145** bestätigt werden konnte (Abb. 170).

Einzig mit einem 2,2-diphenylsubstituierten Cyclisierungsvorläufer wurde neben dem Piperidin- auch ein Pyrrolidinderivat im Verhältnis 4:1 (6-Ring:5-Ring) isoliert. Beide Isomere konnten jedoch problemlos säulenchromatographisch getrennt werden.

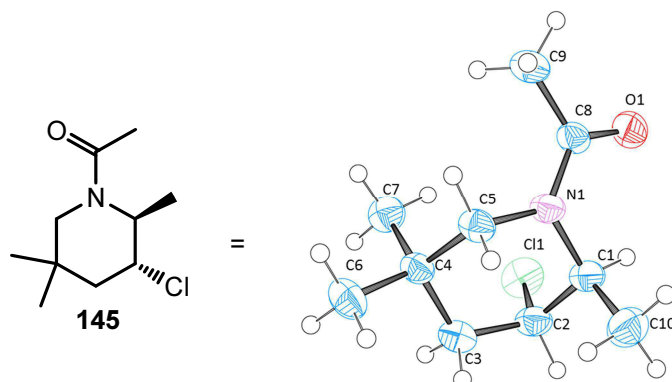


Abb. 170 Kristallstruktur von 145

Weiterhin gelang die Cyclisierung mit einem unsubstituierten primären *N*-Chloramin in 75% über 2 Schritte zum acylierten 3-Chlorpiperidin. Dies macht die in dieser Arbeit entwickelte Cyclisierung zu einer effizienten und allgemein anwendbaren Methode für ungesättigte primäre *N*-Chloramine.

Im Hinblick auf die in der Natur häufig vorkommenden Piperidin-Alkaloide mit einem sekundären Ringstickstoff, konnte bei der Cyclisierung des Vorläufers **194** mit einem höheren Molekulargewicht ein solches 3-Chlorpiperidin **195** dargestellt werden.

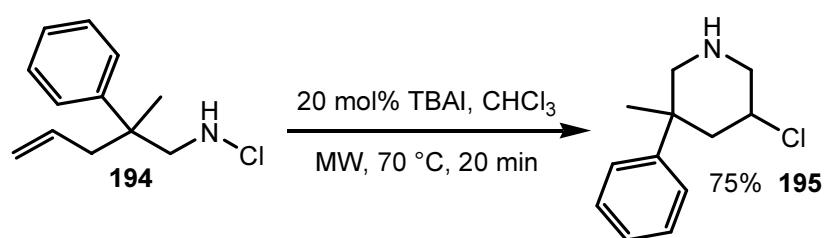


Abb. 171 Darstellung von 3-Chlorpiperidin 195 mit sekundären Ringstickstoff

Das höhere Molekulargewicht konnte die Bildung von flüchtigen Aziridin-Zwischenprodukten unterbinden, die durch die Eliminierung von HCl entstehen können.

Die Darstellung eines bicyclischen Aziridins konnte ebenso erprobt werden. Im Anschluss an die Cyclisierung in der Mikrowelle wurde HCl durch die Zugabe der Base *n*-BuLi eliminiert und das bicyclische Aziridin **217** in 97% Ausbeute über 2 Schritte erhalten.

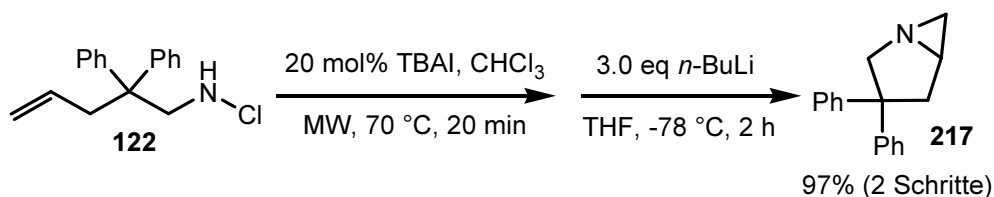


Abb. 172 Aziridinierung

In einer weiteren Versuchsreihe konnten nach der Cyclisierung verschiedene Reste an den sekundären Ringstickstoff angebracht werden. Dafür wurden die Säurederivate *para*-Toluolsulfonsäure und Benzoylchlorid nach der Behandlung mit Mikrowellen in die Reaktionslösung eingetragen. Neben den Piperidinen wurden auch Pyrrolidine isoliert, welche säulenchromatographisch getrennt werden konnten.

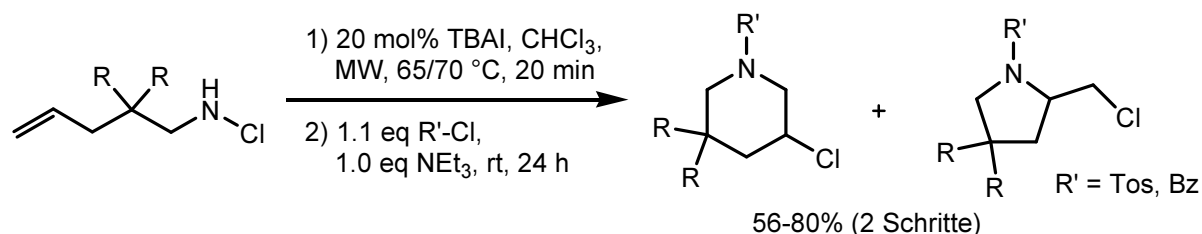


Abb. 173 Darstellung von Benzoyl- und Tosyl-substituierten Cyclisierungsprodukten

An dieser Stelle ist festzuhalten, dass die bisher in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellten Verbindungen eindrucksvoll die breite Anwendung der hier entwickelten Cyclisierungsmethode zeigen. Weitere Anwendungen sowohl der Cyclisierung als auch der Cyclisierungsprodukte wurden untersucht und in einem separaten Abschnitt präsentiert.

2.3 Anwendungen

2.3.1 3-Aminopiperidin

Verbindungen mit 3-Aminopiperidin-Grundgerüsten finden Verwendung in der medizinischen und pharmakologischen Forschung und kommen unter anderem in Azazuckern vor. Ein 3-Aminopiperidin konnte ausgehend von dem 2,2-diphenylsubstituierten *N*-Chloramin **122** in 3 Schritten mit einer sehr guten Ausbeute von 59% dargestellt werden (Abb. 174).

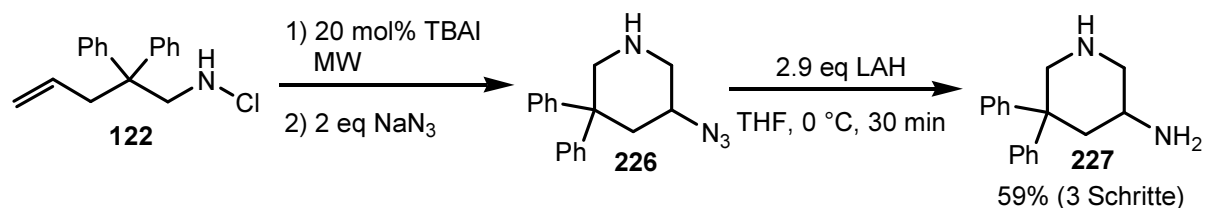


Abb. 174 Darstellung von 3-Aminopiperidin 227

Das im ersten Schritt synthetisierte 3-Chlorpiperidin wurde durch die Substitution des Chlorids mit einem Azidanion zum 3-Azidopiperidin **226** umgesetzt, welches mit LAH zum 3-Aminopiperidin **227** reduziert wurde. In Zukunft können weitere 3-Aminopiperidine dargestellt werden, was in dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt wurde.

2.3.2 DNA-Alkylantien

3-Chlorpiperidine stehen mit 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen über ein Aziridiniumion im Gleichgewicht. Dieses Aziridiniumion ist elektrophil genug, um die DNA zu alkylieren und DNA-Strangbrüche zu induzieren.

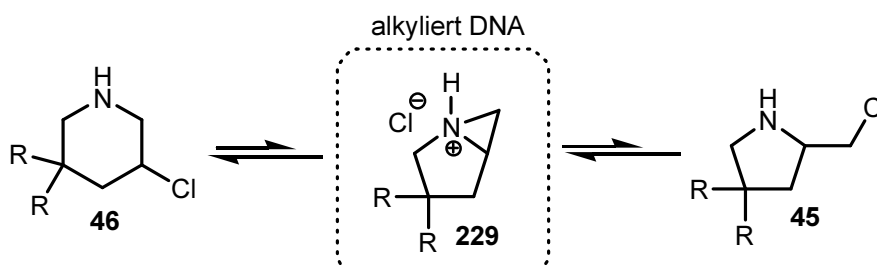


Abb. 175 Gleichgewicht Piperidin 46 und Pyrrolidin 45 über Aziridiniumion 229

In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Pingoud des Biochemischen Instituts der JLU, wurden DNA-Spaltungsexperimente mit ausgewählten, in dieser Arbeit dargestellten 3-Chlorpiperidinen durchgeführt. Die Experimente ergaben, dass ein 3-Chlorpiperidin mit sekundärem Ringstickstoff wie **46** die DNA in hohem Maß alkyliert und sogar Doppelstrangbrüche induzieren kann. Dahingegen eignen sich acylierte 3-Chlorpiperidine nicht als DNA-Alkylantien. Diese Eigenschaften wurden kombiniert und auf ein, in der Biochemie häufig verwendetes Konzept namens Photocaging, übertragen. Ein Photocage ist eine photoabspaltbaren Schutzgruppen (PRPG), wie DMNB oder NVOC (Abb. 176), welche an die funktionelle Gruppe einer Substanz angebracht wird und ihre

Reaktivität unterbindet. Mit Hilfe der Bestrahlung von UV-Licht wird die Schutzgruppe abgespalten und die Substanz freigesetzt.

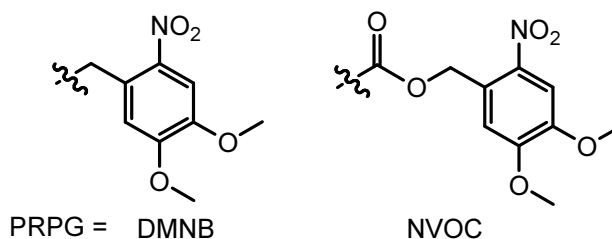


Abb. 176 Photoabspaltbare Schutzgruppen (PRPG)

Um zu testen, ob das Prinzip des Photocages mit 3-Chlorpiperidinen realisierbar ist, wurden 3-Chlorpiperidine mit NVOC und DMNB-Schutzgruppen synthetisiert (Abb. 177).

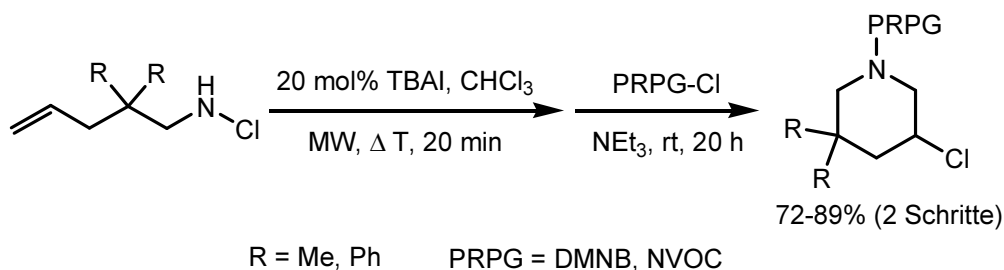


Abb. 177 Darstellung DMNB- und NVOC-geschützter 3-Chlorpiperidine

Mit den geschützten Substanzen wurden DNA-Spaltungsexperimente durchgeführt. Zum einen bei 37 °C ohne Laserbestrahlung, als auch bei Raumtemperatur mit der Bestrahlung eines Lasers der Wellenlänge 325 nm. Die erfolgreichsten Ergebnisse konnten mit NVOC-geschützten 3-Chlorpiperidinen erzielt werden. Diese zeigten keine Aktivität bei der Behandlung mit Plasmid DNA bei 37 °C. Bei der Bestrahlung mit UV-Licht wurde dahingegen die NVOC-Schutzgruppe abgespalten und die DNA wurde alkyliert.

Anhand dieses Beispiels konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass durch die gezielte Behandlung mit UV-Licht die geschützten 3-Chlorpiperidine aktiviert werden können. Die sonst sehr häufig unspezifischen DNA-Alkylantien können somit in Bezug auf ihre Alkylierungsaktivität kontrolliert werden.

Die in dieser Arbeit durchgeführten biochemischen Untersuchungen mit photocage-geschützten 3-Chlorpiperidinen bilden eine hervorragende Grundlage, um in Zukunft weitere Forschung in diesem Themengebiet zu betreiben. Bisherige DNA-Spaltungsexperimente der geschützten Substanzen wurden mit einer Agenzkonzentration von 800 μM und der

Laserbestrahlung von 15-20 Minuten durchgeführt. Diese Parameter könnten zunächst in einer Versuchsreihe optimiert werden.

Außerdem kann der Einsatz weiterer photolabiler Schutzgruppen untersucht werden. Beispielsweise könnte eine auf Cumarin basierende BHC-Schutzgruppe getestet werden, die häufig als Photocage verwendet wird.^[186] Die Schutzgruppe könnte, ebenso wie bei NVOC, über einen Carbamatlinker an das 3-Chlorpiperidin angebracht werden (Abb. 178).

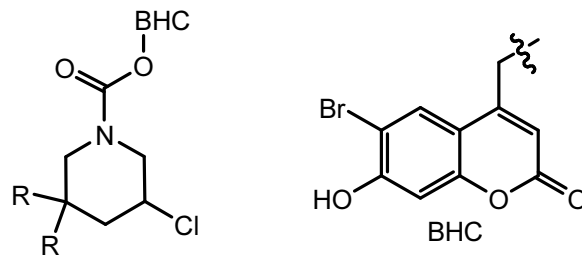


Abb. 178 3-Chlorpiperidin mit BHC-Schutzgruppe

Weiterhin kann nicht nur UV-Licht für die Photoabspaltung verwendet werden. Es existieren sogenannte 2-Photonenlaser, die längerwellige und für die DNA weniger schädliche kurzgepulste Infrarotstrahlung produzieren.^[187] Anhand des KurzpulsLasersystems können zwei Photonen gleichzeitig absorbiert werden und bringen somit die benötigte Energie für das Anregen der PRPG auf.

In dieser Arbeit wurden monofunktionelle DNA-Alkylantien mit PRPG versehen und biochemisch getestet. Von großem Interesse wäre die Darstellung von bifunktionellen DNA-Alkylantien mit photoabspaltbaren Schutzgruppen (Abb. 179). Durch die Bifunktionalität könnten zudem zwei verschiedene PRPG angebracht werden, die aufgrund unterschiedlicher Absorptionsenergien gezielt nacheinander abgespalten werden könnten.

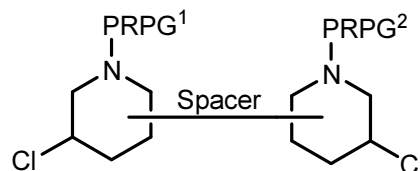


Abb. 179 Bifunktionelle DNA-Alkylantien mit photoabspaltbaren Schutzgruppen

IV Experimenteller Teil

1 Allgemeines

1.1 Arbeitstechnik

In Versuchen, bei denen unter trockenen Bedingungen und Schutzgas gearbeitet wurde, kamen ausgeheizte Glasgeräte und getrocknete Lösungsmittel zum Einsatz. Als Schutzgas wurde Stickstoff verwendet.

1.2 Lösungsmittel

Dichlormethan, Diethylether, Chloroform, Cyclohexan, Ethylacetat, Pentan, Tetrahydrofuran und *tert*-Butylmethylether wurden durch einfache Destillation gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

Für Experimente unter Schutzgasatmosphäre wurden trockene Lösungsmittel verwendet. Diese wurden entweder über einem geeigneten Trockenmittel unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Schutzgas destilliert oder wurden der Lösungsmitteltrocknungsanlage SPE-800 der Firma MBRAUN entnommen. Folgende Lösungs- und Trocknungsmittel kamen zum Einsatz:

Chloroform:	Phosphorpentoxid
Dichlormethan:	Calciumhydrid oder SPS-800
Diethylether:	Lithiumaluminiumhydrid oder SPS-800
Dimethylformamid:	Calciumhydrid oder SPS-800
Tetrahydrofuran:	Lithiumaluminiumhydrid/ Kalium oder SPS-800
Toluol:	Natrium oder SPS-800

1.3 Chromatographie

Lösungsmittelgemische (Lösungsmittel A/ Lösungsmittel B), welche für die Säulenchromatographie und Dünnschichtchromatographie (DC) verwendet wurden, sind in Volumenprozent (v/v) angegeben. Zur säulenchromatographischen Aufreinigung wurde

Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 der Firma MERCK verwendet. Die Kontrolle der Trennung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Kieselgelplatten mit UV-Indikator (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma MERCK. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ($\lambda = 254/366$ nm) oder durch folgende Anfärbereagenzien:

Permanganat-Lösung:	KMnO ₄ und K ₂ CO ₃ in H ₂ O
Ninhydrin-Lösung:	Ninhydrin in Ethanol
Molybdato-phosphorsäure-Lösung:	MoO ₃ ·H ₃ PO ₄ in Ethanol

1.4 Analytische HPLC

Die chromatographische Trennung der Diastereomere wurden an der JLU Gießen durch Frau A. Merz mit einer HPLC-Pumpe P680 und einem Refraktometer RI-8 der Firma DIONEX durchgeführt. Die Proben wurden in Methanol/Dichlormethan gelöst und mit TBME/Hexan (3:2), 5 mL/min gesäult. Zur Auswertung wurde die Software Chromeleon der Firma DIONEX verwendet.

1.5 Massenspektrometrie

Alle hochaufgelösten, massenspektrometrischen Elektronenspray-Ionisations-Messungen (HRMS-ESI) wurden an der JLU Gießen an einem Spektrometer MicroToF der Firma BRUKER durchgeführt. Die Massenkalisierung wurde mit Natrium-Formiatclustern durchgeführt.

Die Gaschromatographische Massenspektrometrie (GC/MS) wurde an einem Gerät der Firma HEWLETT PACKARD durchgeführt (HP 6890 mit Detektor HP MSD5973 oder Detektor HP 5890). Für die GC/MS wurden Kapillarsäulen vom Typ OV-5 verwendet (5% Diphenyl-, 95% Dimethylpolysilan).

1.6 NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden an der JLU Gießen von Frau Dr. H. Hausmann, Frau G. Stammler und Frau A. Pospiech mit den Geräten Avance II 200 „Microbay“ (¹H bei 200 MHz, ¹³C bei 50 MHz), Avance II 400 (¹H bei 400 MHz und ¹³C bei 100 MHz) und Avance II 600 (¹H

bei 600 MHz und ^{13}C bei 150 MHz) der Firma BRUKER BIOSPIN GMBH aufgenommen. Die Spektren wurden bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen. Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Programms MestReC.

Die Angaben der chemischen Verschiebung (δ -Skala) erfolgt in ppm. Als Referenz dienen die Signale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel beziehungsweise deren Kohlenstoffatome.

Lösungsmittel	^1H (δ/ppm)	^{13}C (δ/ppm)
Chloroform- D_1	7.26	77.1
Dimethylsulfoxid- D_6	2.50	39.5
Methanol- D_4	3.31	49.0

Die Signale der ^1H -Spektren sind in folgender Reihenfolge angegeben: Wert der chemischen Verschiebung (Multiplizität, Kopplungskonstante in Hertz, Integral, Zuordnung). Bezüglich der Spinmultiplizitäten wurde die folgende Notation verwendet: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, m: Multiplett, br: Breit.

Für die Signale der ^{13}C -Spektren sind der Wert der chemischen Verschiebung und die Zuordnung angegeben. Chemisch äquivalente Kohlenstoffatome wurden im Allgemeinen nur einmal nummeriert (C-n). Wasserstoffatome an spektroskopisch nicht-äquivalenten Kohlenstoffatomen werden als H-n und H-n' bezeichnet. Chemisch und/oder spektroskopisch nicht-äquivalente Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom sind als H-n und H'-n aufgeführt. Bei Rotationsisomeren wurde, falls eine genaue Zuordnung der Wasserstoffatome mittels NMR möglich war, zwischen Rotationsisomer A und B unterschieden. Die Kohlenstoffatome der Rotationsisomere sind doppelt aufgeführt und nicht genau den Rotationsisomeren A und B zugeordnet. Die Zuordnungen wurden auf Basis von DEPT-135, jmod, C-H-Korrelation (HSQC und HMBC) und $^1\text{H}^1\text{H}$ -Korrelation (COSY und NOESY) ermittelt.

1.7 IR-Spektroskopie

Die Infrarot-Spektren wurden an der JLU Gießen von Frau G. Stammler an einem IFS25 Spektrometer der Firma BRUKER aufgenommen

1.8 Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden an der JLU Gießen mit einem Carlo-Erba 1106 CHN von Herrn R. Meurer durchgeführt.

1.9 Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur der Firma A. KRÜSS OPTRONICS GmbH, Hamburg, bestimmt und sind nicht korrigiert.

1.10 Röntgenstrukturanalyse

Die für eine Röntgendiffraktion geeigneten Einkristalle wurden auf die Spitze eines Glasstabes durch Verwendung von inertem Perfluorether-Öl aufgebracht. Die Röntgenkristallographischen Daten wurden an einem STOE IPDS-Diffraktometer (STOE & CIE GMBH, Darmstadt) oder einem BRUKER NONIUS KappaCCD-Diffraktometer, ausgestattet mit einem Tieftemperatursystem, aufgenommen. Es wurde Mo-K α Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) und ein Monochromator aus Graphit verwendet. Die Lösung der Strukturen erfolgte über direkte Methoden mit der Software SHELXS97 und wurde anhand der full-matrix least squares Methode in SHELXL97.3 verfeinert. Alle Atome wurden, sofern nicht anders angegeben, anisotropisch verfeinert. Die Darstellung der Strukturen erfolgte mit dem Programm Ortep III (V 2.0).

1.11 Mikrowelle

Für Reaktionen die mit Mikrowellen bestrahlt wurden, wurde der Mikrowellenreaktor Discover der Firma CEM GMBH verwendet.

1.12 Laser

Für die UV-Bestrahlung (mit $\lambda = 325 \text{ nm}$) bei biochemischen Experimenten wurde ein Laser (LC500-230) der Firma LASER 2000 GMBH verwendet.

2 Synthesevorschriften

2.1 Allgemeine Methode A: Darstellung von primären *N*-Chloraminen

Das primäre Amin wird in trockenem Dichlormethan (5 mL/ mmol Amin) aufgenommen. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgt die Zugabe von NCS (1.0 eq). Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur so lange gerührt, bis DC-Kontrolle eine komplette Umsetzung zeigt (Laufmittel 10:1, Pentan/TBME) (2-4 h). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Pentan (5 mL/ mmol Amin) versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt um das Rohprodukt zu isolieren.

Für die Folgereaktionen werden die *N*-Chloramine ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

2.2 Allgemeine Methode B: Intermolekulare Addition

Das *N*-Haloimid (1.0 eq NCS, NBS oder *N*-Chlorphthalimid) wird in 10 mL trockenem DCM gelöst und die Reaktionslösung wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nach der Zugabe von 2.0 eq Alken und anschließender Zugabe von 3.0 eq Bortrifluoridetherat wird die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von 2 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 3 mL 15%ige NaOH-Lösung wird die Reaktion für ca. $\frac{1}{2}$ h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 2 mL Wasser werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt gegebenenfalls säulenchromatographisch aufgereinigt.

2.3 Allgemeine Methode C: Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyrrolidinen

Das *N*-Chloramin wird in 3 mL trockenem DCM gelöst und die Reaktionslösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nach der Zugabe von 2 Äquivalenten Bortrifluoridetherat wird die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von 4 mL 2 N NaOH werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (3x4 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des

Trockenmittels werden 1.5-3.0 Äquivalente Essigsäureanhydrid direkt in die Lösung hinzugefügt und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

2.4 Allgemeine Methode D: Darstellung von 3-Chlorpiperidinen mit TBAI

2.4.1 Allgemeine Methode D1 – Ölbad

TBAI (10 mol-%) wird in trockenem CHCl_3 gelöst und die Reaktionslösung wird auf 55 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Das *N*-Chloramin (1.0 eq) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird für 16 h bei 55 °C Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird für die Isolierung des ungeschützten Piperidins Kieselgel (ca. 1 g) hinzugefügt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Für die Isolierung des acylierten Piperidins wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur Essigsäureanhydrid (1.5-3.0 eq) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

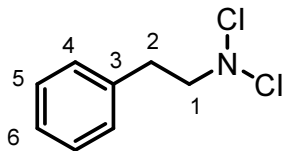
2.4.2 Allgemeine Methode D2 – Mikrowelle

In einem 5 mL Mikrowellengefäß wird TBAI (20 mol-%) in 3 mL trockenem CHCl_3 gelöst. *N*-Chloramin (1.0 eq) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird für 20 Minuten bei 65 °C oder 70 °C in einem Mikrowellenreaktor ($P_{\text{max}} = 250 \text{ W}$, $p_{\text{max}} = 10 \text{ bar}$) behandelt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. (Die genauen Temperaturen sind in der jeweiligen Vorschrift aufgeführt). Um das ungeschützte Piperidin zu isolieren wird Kieselgel (ca. 1 g) in die Reaktionslösung hinzugefügt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Für die Isolierung des acylierten Piperidins wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur Essigsäureanhydrid (1.5-3.0 eq) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

2.5 Synthesen zu intermolekularen Reaktionen

2.5.1 Darstellung von *N,N*-Dichlor-2-phenylethanamin (**51b**)



750 mg (6.19 mmol) 2-Phenylethylamin werden in 20 mL trockenem DCM aufgenommen und bei 0 °C mit 827 mg (6.19 mmol, 1.0 eq) NCS versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Pentan (30 mL) aufgenommen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Pentan gewaschen und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.82$) wird das Produkt **51b** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

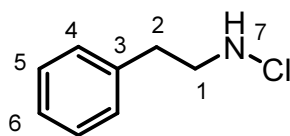
$M(C_8H_9Cl_2N) = 190.07 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 400 mg (2.10 mmol, 34%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37\text{--}7.18$ (m, 5H, H-4 bis H-6), 3.89-3.82 (m, 2H, H-1), 3.10.3.04 (m, 2H, H-2) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.1$ (C-3), 128.8, 128.7, 126.8 (C-4 bis C-6), 76.6 (C-1), 34.8 (C-2) ppm.

2.5.2 Darstellung von *N*-Chlor-2-phenylethanamin (**51a**)



Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 600 mg (4.95 mmol) 2-Phenylethylamin. Das Produkt **51a** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.39$) wird als farbloses, viskoses Öl isoliert.

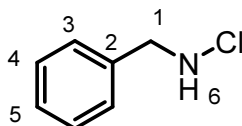
$M(C_8H_{10}ClN) = 155.62 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 712 mg (4.58 mmol, 92%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35\text{--}7.18$ (m, 5H, H-4 bis H-6), 4.22 (s, 1H, H-7), 3.30 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 2.93 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 138.2$ (C-3), 128.9, 128.8, 126.7 (C-4 bis C-6), 57.6 (C-1), 34.7 (C-2) ppm.

2.5.3 Darstellung von *N*-Chlor-1-phenylmethanamin (**53**)



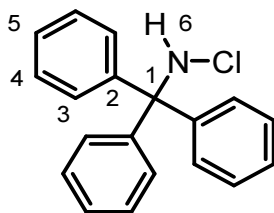
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 700 mg (6.53 mmol) Benzylamin. Das Produkt **53** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.32$) wird als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert.

$M(C_7H_8ClN) = 141.60 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 877 mg (6.20 mmol, 95%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.43\text{--}7.30$ (m, 5H, H-3 bis H-5), 4.35 (br s, 1H, H-6), 4.18 (s, 2H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 136.9$ (C-2), 128.9, 128.6, 128.2 (C-3 bis C-5), 60.9 (C-1) ppm.

2.5.4 Darstellung von *N*-Chlor-1,1,1-triphenylmethanamin (55)

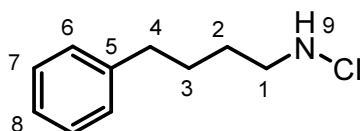
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 500 mg (1.93 mmol) Tritylamin. Das Produkt **55** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.53$) wird als farbloses, viskoses Öl isoliert.

$M(C_{19}H_{16}ClN) = 293.79 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 560 mg (1.91 mmol, 99%)

$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3)$ $\delta = 7.52\text{--}7.21$ (m, 15H, H-3 bis H-5), 4.89 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR (100 MHz, CDCl}_3)$ $\delta = 143.7$ (C-2), 128.9, 127.9, 127.2 (C-3 bis C-5), 75.3 (C-1) ppm.

2.5.5 Darstellung von *N*-Chlor-4-phenylbutan-1-amin (57)

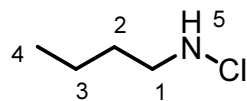
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 500 mg (3.35 mmol) 4-Phenylbutylamin. Das Produkt **57** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.48$) wird als farbloses, viskoses Öl isoliert.

$M(C_{10}H_{14}ClN) = 183.68 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 601 mg (3.27 mmol, 98%)

$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3)$ $\delta = 7.31\text{--}7.14$ (m, 5H, H-6 bis H-8), 4.23 (br s, 1H, H-9), 3.07 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H, H-1), 2.64 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, H-4), 1.73–1.58 (m, 4H, H-2 u. H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR (100 MHz, CDCl}_3)$ $\delta = 142.0$ (C-5), 128.4, 128.3, 125.8 (C-6 bis C-8), 56.8 (C-1), 35.6 (C-4), 28.3 (C-2 o. C-3), 28.1 (C-2 o. C-3) ppm.

2.5.6 Darstellung von *N*-Chlor-butanamin (59)

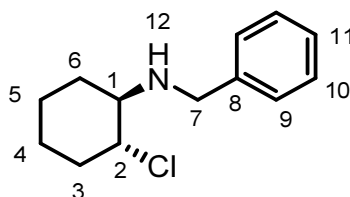
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 500 mg (6.84 mmol) Butylamin. Das Produkt **59** wird als gelbliche Flüssigkeit isoliert.

$M(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ClN}) = 107.58 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 650 mg (6.04 mmol, 88%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.25$ (br s, 1H, H-5), 3.06 (t, $J = 7.04 \text{ Hz}$, 2H, H-1), 1.62-1.52 (m, 2H, H-2), 1.43-1.31 (m, 2H, H-3), 0.93 (t, $J = 7.34 \text{ Hz}$, 3H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 56.7$ (C-1), 30.6 (C-2), 19.8 (C-3), 13.8 (C-4) ppm.

2.5.7 Darstellung von *trans*-*N*-Benzyl-2-chlorcyclohexanamin (**60**)

100 mg (0.71 mmol) *N*-Chlor-1-phenylmethanamin **53** werden in 3 mL trockenem DCM gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Zugabe von 200 mg (1.41 mmol, 2.0 eq) Bortrifluoridetherat gefolgt von 58 mg (0.71 mmol, 1.0 eq) Cyclohexen. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach der Zugabe von 2 mL 10%iger wässriger KOH-Lösung wird die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit DCM (3x5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 4:1, $R_f = 0.35$) wird das Produkt **60** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

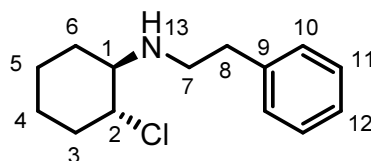
$M(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}) = 223.74\text{ g/mol}$

Ausbeute: 37 mg (0.17 mmol, 23%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.38\text{--}7.23$ (m, 5H, H-9 bis H-11), 3.91 (d, $J = 13.0\text{ Hz}$, 1H, H-7), 3.85 (ddd, $J = 4.3\text{ Hz}$, $J = 9.7\text{ Hz}$, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H, H-2), 3.72 (d, $J = 13.0\text{ Hz}$, 1H, H'-7), 2.61 (dt, $J = 4.1\text{ Hz}$, $J = 10.1\text{ Hz}$, 1H, H-1), 2.30-2.10 (m, 2H, H-3 u. H-6), 2.09 (br s, 1H, H-12), 1.82-1.61 (m, 3H, H'-3 u. H-4 o. H-5), 1.38-1.13 (m, 3H, H'-6 u. H-4 o. H-5) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 140.1$ (C-8), 128.5, 128.1, 127.0 (C-9 bis C-11), 65.8 (C-2), 62.5 (C-1), 50.6 (C-7), 36.1 (C-3), 31.3 (C-6), 25.9 (C-4 o. C-5), 24.1 (C-4 o. C-5) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 224.1202$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN} + \text{H}]^+ = 224.1201$)

2.5.8 Darstellung von *trans*-2-Chlor-*N*-phenethylcyclohexanamin (**66**)

100 mg (0.825 mmol) Phenylethylamin werden in 5 mL trockenem DCM gelöst und auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nach Zugabe von 110 mg (0.825 mmol, 1.0 eq) NCS wird die Reaktionslösung für 1 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zugabe von 81 mg (0.99 mmol, 1.2 eq) Cyclohexen und 351 mg (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zugabe von 3 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 0.5 mL 15%iger wässriger NaOH. Nach der Extraktion mit DCM (3x5 mL) werden die organischen Phasen vereint, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/Pentan, 1:1) wird das Produkt **66** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

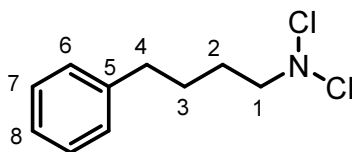
$M(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}) = 237.77\text{ g/mol}$

Ausbeute: 35 mg (0.15 mmol, 18%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.33\text{--}7.17$ (m, 5H, H-10 bis H-12), 3.77 (ddd, $J = 4.3\text{ Hz}$, $J = 9.7\text{ Hz}$, $J = 11.3\text{ Hz}$, 1H, H-2), 3.05-2.95 (m, 1H, H-7), 3.90-2.73 (m, 3H, H'-7 u. H-8), 2.59-2.49 (m, 1H, H-1), 2.23-1.98 (m, 3H, H-3 u. H-6 u. H-13), 1.79-1.60 (m, 3H, H'-3 u. H-4 u. H-5), 1.31-1.05 (m, 3H, H'-4 u. H'-5 u. H'-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.6$ (C-9), 128.7, 128.4, 126.2 (C-10 bis C-12), 65.6 (C-2), 63.2 (C-1), 47.9 (C-7), 36.3 (C-8), 36.1 (C-3), 31.3 (C-6), 25.9 (C-4 o. C-5), 24.2 (C-4 o. C-5) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 238.1359$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN} + \text{H}]^+ = 238.1357$)

2.5.9 Darstellung von *N,N*-Dichlor-4-phenylbutan-1-amin (68)

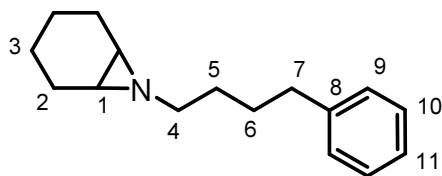
500 mg (3.35 mmol) 4-Phenylbutylamin werden in 20 mL trockenem DCM aufgenommen und bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 895 mg (6.70 mmol, 2.0 eq) NCS versetzt. Nach 2 h Rühren bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, werden weitere 45 mg (0.34 mmol, 0.1 eq) NCS hinzugefügt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 20 mL Pentan versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt **68** wird als gelbliches Öl isoliert.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}) = 218.12\text{ g/mol}$

Ausbeute: 714 mg (3.27 mmol, 98%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.33\text{-}7.12$ (m, 5H, H-6 bis H-8), 3.68-3.60 (m, 2H, H-1), 2.64 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, H-4), 1.84-1.63 (m, 4H, H-2 u. H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.7$ (C-5), 128.4, 128.3, 125.9 (C-6 bis C-8), 75.7 (C-1), 35.4 (C-4), 28.1 (C-2 o. C-3), 27.8 (C-2 o. C-3) ppm.

2.5.10 Darstellung von 7-(4-Phenylbutyl)-7-azabicyclo[4.1.0]heptan (**70**)

100 mg (0.54 mmol) *N*-Chlor-4-phenylbutan-1-amin **57** werden in 4 mL trockenem DCM gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Zugabe von 54 mg (0.65 mmol, 1.2 eq) Cyclohexen, gefolgt von 0.084 mL (1.09 mmol, 2.0 eq) Trifluoressigsäure. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Abkühlen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgt die Zugabe von 3 mL 10 %iger wässriger KOH-Lösung und die Reaktionsmischung wird mit DCM (3x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 6 mL trockenem THF aufgenommen und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nach der Zugabe von 0.66 mL (1.63 mmol, 3.0 eq) *n*-BuLi (2.5 molare Lösung in Hexan) wird die Reaktionslösung für 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zugabe von 8 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung und 5 mL EtOAc. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc (2x15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 4:1, $R_f = 0.31$) wird das Produkt **70** als farbloses Öl isoliert.

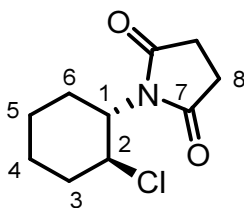
$M(\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}) = 229.36\text{ g/mol}$

Ausbeute: 37 mg (0.16 mmol, 30%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.31\text{--}7.14$ (m, 5H, H-9 bis H-11), 2.61 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, H-7), 2.21 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H, H-4), 1.83-1.54 (m, 8H, H-2 u. H-5 u. H-6), 1.45-1.39 (m, 2H, H-1), 1.37-1.07 (m, 4H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 142.6$ (C-8), 128.4 (C-9 o. C-10), 128.3 (C-9 o. C-10), 125.6 (C-11), 61.2 (C-4), 38.1 (C-1), 36.0 (C-7), 29.6 (C-6), 29.4 (C-5), 24.5 (C-2), 20.6 (C-3) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 230.1900$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N} + \text{H}]^+ = 230.1903$)

2.5.11 Darstellung von 1-(*trans*-2-Chlorcyclohexyl)pyrrolidin-2,5-dion (63)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (1.12 mmol) NCS, 228 μ L (2.25 mmol, 2.0 eq) Cyclohexen und 427 μ L (3.37 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt **63** wird als farbloser Feststoff isoliert.

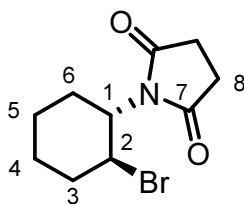
$M(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2) = 215.68 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 140 mg (0.65 mmol, 58%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.73\text{-}4.63$ (m, 1H, H-2), 4.05 (ddd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 10.9 \text{ Hz}$, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 2.70 (s, 4H, H-8), 2.39-2.28 (m, 1H, H-3), 2.18-2.06 (m, 1H, H-6), 1.88-1.58 (m, 4H, H'-3 u. H-4 u. H-5 u. H'-6), 1.48-1.29 (m, 2H, H'-4 u. H'-5) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.1$ (C-7), 57.8 (C-2), 57.7 (C-1), 36.6 (C-3), 29.1 (C-6), 27.9 (C-8), 25.6 (C-4 o. C-5), 24.9 (C-4 o. C-5) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[188]

2.5.12 Darstellung von 1-(trans-2-Bromcyclohexyl)pyrrolidin-2,5-dion (72)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.84 mmol) NBS, 171 μL (1.69 mmol, 2.0 eq) Cyclohexen und 320 μL (2.53 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 1:1, $R_f = 0.54$) wird das Produkt **72** als farbloses Öl isoliert.

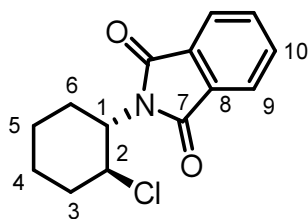
$M(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2) = 260.13 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 168 mg (0.65 mmol, 77%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.87\text{-}4.78$ (m, 1H, H-2), 4.18-4.08 (m, 1H, H-1), 2.70 (s, 4H, H-8), 2.50-2.41 (m, 1H, H-3), 2.19-2.06 (m, 1H, H-6), 1.91-1.31 (m, 6H, H'-3 u. H-4 u. H-5 u. H'-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.0$ (C-7), 57.7 (C-1), 50.6 (C-2), 37.6 (C-3), 29.6 (C-6), 27.9 (C-8), 26.6 (C-4), 25.0 (C-5) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[189]

2.5.13 Darstellung von 2-(*trans*-2-Chlorcyclohexyl)isoindolin-1,3-dion (77)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.83 mmol) *N*-Chlorphthalimid, 168 μL (1.65 mmol, 2.0 eq) Cyclohexen und 314 μL (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt **77** wird als farbloser Feststoff isoliert.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2) = 263.72 \text{ g/mol}$

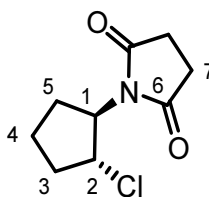
Schmelzpunkt: 142 °C

Ausbeute: 153 mg (0.58 mmol, 70%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.84$ (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, H-9 o. H-10), 7.71 (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-9 o. H-10), 4.77-4.66 (m, 1H, H-2), 4.18 (ddd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 11.0 \text{ Hz}$, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 2.44-2.33 (m, 1H, H-3), 2.27-2.14 (m, 1H, H-6), 1.95-1.36 (m, 6H, H'-3 u. H-4 u. H-5 u. H'-6) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.1$ (C-7), 134.0 (C-9 o. C-10), 131.7 (C-8), 123.3 (C-9 o. C-10), 58.9 (C-2), 57.0 (C-1), 36.8 (C-3), 30.2 (C-6), 25.6 (C-4), 25.0 (C-5) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[63]

2.5.14 Darstellung von 1-(trans-2-Chlorcyclopentyl)pyrrolidin-2,5-dion (80)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (1.12 mmol) NCS, 199 μL (2.25 mmol, 2.0 eq) Cyclopenten und 427 μL (3.37 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt **80** wird als leicht gelbliches Öl isoliert.

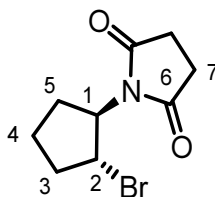
$M(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_2) = 201.65 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 146 mg (0.72 mmol, 65%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.77\text{-}4.67$ (m, 1H, H-2), $4.57\text{-}4.45$ (m, 1H, H-1), 2.71 (s, 4H, H-7), $2.44\text{-}2.30$ (m, 1H, H-3), $2.11\text{-}1.80$ (m, 5H, H'-3 u. H-4 u. H-5) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.0$ (C-6), 59.9 (C-1), 58.2 (C-2), 34.9 (C-3), 28.0 (C-7), 26.3 (C-5), 21.4 (C-4) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 224.0452$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_2 + \text{Na}]^+ = 224.0449$)

2.5.15 Darstellung von 1-(trans-2-Bromcyclopentyl)pyrrolidin-2,5-dion (81**)**

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.84 mmol) NBS, 149 μL (1.69 mmol, 2.0 eq) Cyclopenten und 320 μL (2.53 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt wird über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert und mit dem Lösungsmittel (Pentan/EtOAc, 1:1) gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **81** als orangefarbenes Öl isoliert.

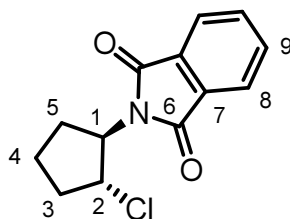
$M(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_2) = 246.10 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 149 mg (0.61 mmol, 72%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.75$ (dt, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.66-4.57 (m, 1H, H-1), 2.72 (s, 4H, H-7), 2.49-2.38 (m, 1H, H-3), 2.10-1.80 (m, 5H, H'-3 u. H-4 u. H-5) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.0$ (C-6), 60.3 (C-1), 48.2 (C-2), 35.6 (C-3), 28.0 (C-7), 26.4 (C-5), 22.1 (C-4) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 267.9941$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_2 + \text{Na}]^+ = 267.9944$)

2.5.16 Darstellung von 2-(*trans*-2-Chlorcyclopentyl)isoindolin-1,3-dion (76)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.83 mmol) *N*-Chlorphthalimid, 146 μL (1.65 mmol, 2.0 eq) Cyclohexen und 314 μL (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt wird über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert und der Filterkuchen mit dem Lösungsmittel (Pentan/EtOAc, 1:1) gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **76** als gelber Feststoff isoliert.

$M(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2) = 249.69 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 133 °C

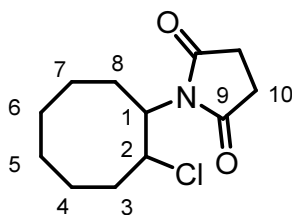
Ausbeute: 156 mg (0.63 mmol, 76%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.85$ (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-8 o. H-9), 7.72 (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, H-8 o. H-9), $4.82\text{-}4.73$ (m, 1H, H-2), $4.71\text{-}4.62$ (m, 1H, H-1), $2.52\text{-}2.37$ (m, 1H, H-3), $2.23\text{-}1.86$ (m, 5H, H'-3 u. H-4 u. H-5) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.1$ (C-6), 134.1 (C-8 o. C-9), 131.8 (C-7), 123.3 (C-8 o. C-9), 59.3 (2x) (C-1 u. C-2), 34.9 (C-3), 27.2 (C-5), 21.5 (C-4) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. ^[64,190]

2.5.17 Darstellung von 1-(2-Chlorcyclooctyl)pyrrolidin-2,5-dion (82)



Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (1.12 mmol) NCS, 291 μL (2.25 mmol, 2.0 eq) Cycloocten und 427 μL (3.37 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 1:1) werden das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.60$) und das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.39$) jeweils als farblose Feststoffe isoliert.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2) = 243.73 \text{ g/mol}$

trans:cis (3:2)

Ausbeute: 143 mg (0.59 mmol, 52%)

trans-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 68 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.89$ (ddd, $J = 2.9 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1 o. H-2), 4.45 (ddd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, $J = 9.0 \text{ Hz}$, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1H, H-1 o. H-2), 2.68 (s, 4H, H-10), 2.33-1.43 (m, 12H, H-3 bis H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.9$ (C-9), 61.7 (C-2), 56.9 (C-1), 31.8 (C-3), 30.8 (C-8), 27.9 (C-10), 27.4, 26.2, 24.7, 22.4 (C-4 bis C-7) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 266.0921$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 + \text{Na}]^+ = 266.0918$)

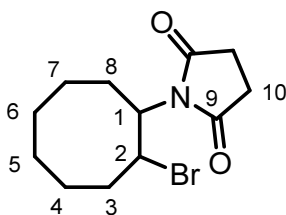
cis-Diastereomer (2 Rotationsisomere):

Schmelzpunkt: 60 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.27$ -4.08 (m, 2H, H-1 u. H-2), 2.63 (s, 4H, H-10), 2.43-1.39 (m, 12H, H-3 bis H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.9$ (2x) (C-9), 62.1/62.0 (C-2), 52.6/52.4 (C-1), 34.0, 33.4 (2x), 29.4, 28.1, 27.2, 26.3, 25.7, 25.3, 23.2, 22.9 (C-3 bis C-8 u. C-10) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 266.0922$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 + \text{Na}]^+ = 266.0918$)

2.5.18 Darstellung von 1-(2-Bromcyclooctyl)pyrrolidin-2,5-dion (83)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.84 mmol) NBS, 219 μL (1.69 mmol, 2.0 eq) Cycloocten und 320 μL (2.53 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1) werden das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.66$) als farbloses Öl und das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.45$) als farbloser Feststoff isoliert.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2) = 288.18 \text{ g/mol}$

trans:cis (3:2)

Ausbeute: 95 mg (0.33 mmol, 39%)

trans-Diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.07$ (ddd, $J = 2.9 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.55 (ddd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 8.8 \text{ Hz}$, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 2.80-2.55 (m, 4H, H-10), 2.39-1.47 (m, 12H, H-3 bis H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.9$ (C-9), 57.2 (C-2), 55.8 (C-1), 32.2, 31.2, 27.9, 27.5, 26.1, 24.8, 23.6 (C-3 bis C-8 u. C-10) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 310.0414$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2 + \text{Na}]^+ = 310.0413$)

cis-Diastereomer:

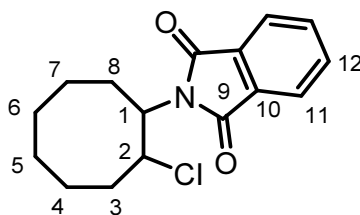
Schmelzpunkt: 85 °C

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.40$ (ddd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.21-4.09 (m, 1H, H-1), 2.65-2.62 (m, 4H, H-10), 2.46-1.38 (m, 12H, H-3 bis H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.8$ (C-9), 55.6 (C-1), 52.2 (C-2), 34.9, 34.2, 29.4, 28.0, 27.4, 25.3, 24.4 (C-3 bis C-8 u. C-10) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 310.0416$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2 + \text{Na}]^+ = 310.0413$)

2.5.19 Darstellung von 2-(2-Chlorcyclooctyl)isoindolin-1,3-dion (79)



Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.83 mmol) *N*-Chlorphthalimid, 214 μL (1.65 mmol, 2.0 eq) 2,3-Dihydrofuran und 314 μL (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 1:1) wird das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.55$) und das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.48$) jeweils als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2) = 291.77 \text{ g/mol}$

trans:cis (4:1)

Ausbeute: 123 mg (0.42 mmol, 51%)

trans-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 80 °C

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.84$ (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, H-11), 7.71 (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-12), 4.97 (ddd, $J = 2.8 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1 o. H-2), 4.59 (ddd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, $J = 8.9 \text{ Hz}$, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1 o. H-2), 2.38-1.52 (m, 12H, H-3 bis H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.0$ (C-9), 133.9 (C-12), 131.8 (C-10), 123.3 (C-11), 62.7 (C-2), 56.4 (C-1), 32.0, 31.5, 27.4, 26.3, 24.8, 22.7 (C-3 bis C-8) ppm.

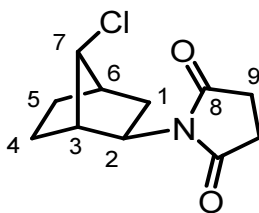
cis-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 89 °C

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.80$ (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, H-11), 7.69 (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, H-12), 4.36-4.23 (m, 2H, H-1 u. H-2), 2.56-1.45 (m, 12H, H-3 bis H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.0$ (C-9), 133.8 (C-12), 131.9 (C-10), 123.1 (C-11), 62.2 (C-2), 51.6 (C-1), 34.0, 33.5, 30.1, 27.1, 25.2, 23.3 (C-3 bis C-8) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[64]

2.5.20 Darstellung von 1-(7-Chlorbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (85)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (1.12 mmol) NCS, 212 mg (2.25 mmol, 2.0 eq) Norbornen und 427 μ L (3.37 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt **85** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1, $R_f = 0.29$) in Form von farblosen Kristallen isoliert.

$M(C_{11}H_{14}ClNO_2) = 227.69$ g/mol

Schmelzpunkt: 108 °C

Ausbeute: 46 mg (0.20 mmol, 18%)

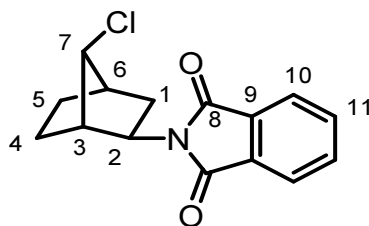
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.99\text{-}3.91$ (m, 1H, H-2), 3.72-3.63 (m, 2H, H-1 u. H-7), 2.88-2.78 (m, 1H, H-1), 2.59 (s, 4H, H-9), 2.35-2.29 (m, 1H, H-6), 2.11-2.02 (m, 1H, H'-1), 1.75-1.57 (m, 2H, H-4 o. H-5), 1.37-1.25 (m, 2H, H-4 o. H-5) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.8$ (C-8), 64.7 (C-2), 58.4 (C-7), 42.6 (C-3), 42.4 (C-6), 34.9 (C-1), 28.2 (C-9), 26.5 (C-4 o. C-5), 25.5 (C-4 o. C-5) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 58.03, H: 6.20, N: 6.15

Gefunden: C: 58.14, H: 6.23, N: 6.00

2.5.21 Darstellung von 2-(7-Chlorbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (86)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.83 mmol) *N*-Chlorphthalimid, 156 mg (1.65 mmol, 2.0 eq) Norbornen und 314 μ L (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt **86** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 4:1, $R_f = 0.56$) in Form von farblosen Kristallen isoliert.

$M(C_{15}H_{14}ClNO_2) = 275.73$ g/mol

Schmelzpunkt: 151 °C

Ausbeute: 39 mg (0.14 mmol, 17%)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.77$ (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-10 o. H-11), 7.66 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-10 o. H-11), 4.02-3.96 (m, 1H, H-2 o. H-7), 3.92 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-2 o. H-7), 3.70-3.65 (m, 1H, H-3), 3.14-3.05 (m, 1H, H-1), 2.42-2.36 (m, 1H, H-6), 2.18-2.09 (m, 1H, H'-1), 1.80-1.62 (m, 2H, H-4 o. H-5), 1.45-1.32 (m, 2H, H-4 o. H-5) ppm.

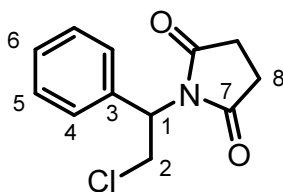
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 169.1$ (C-8), 133.7 (C-10 o. C-11), 132.0 (C-9), 122.8 (C-10 o. C-11), 64.5 (C-2), 57.7 (C-7), 43.6 (C-3), 42.6 (C-6), 34.9 (C-1), 26.7 (C-4 o. C-5), 25.6 (C-4 o. C-5) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 65.34, H: 5.12, N: 5.08

Gefunden: C: 65.41, H: 5.17, N: 4.72

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[63]

2.5.22 Darstellung von 1-(2-Chlor-1-phenylethyl)pyrrolidin-2,5-dion (92)

150 mg (1.12 mmol) NCS werden in 10 mL trockenem DCM gelöst und auf 55 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach der Zugabe von 257 µL (2.25 mmol, 2.0 eq) Styrol und 427 µL (3.37 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat wird die Reaktionsmischung für 16 h bei 55 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 2 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und 3 mL 15%ige NaOH-Lösung hinzugefügt und für ca. ½ h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 2 mL Wasser werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1, R_f = 0.56) wird das Produkt **92** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

M(C₁₂H₁₂ClNO₂) = 237.68 g/mol

Ausbeute: 93 mg (0.39 mmol, 35%)

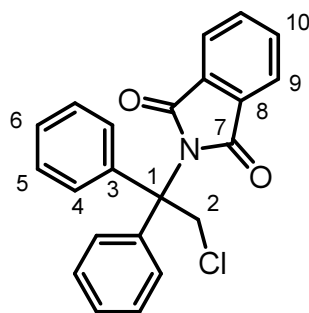
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.53-7.29 (m, 5H, H-4 bis H-6), 5.41 (dd, J = 5.2 Hz, J = 11.3 Hz, 1H, H-1), 4.83-4.74 (m, 1H, H-2), 3.95 (dd, J = 5.2 Hz, J = 11.2 Hz, 1H, H'-2), 2.71 (s, 4H, H-8) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 177.0 (C-7), 136.2 (C-3), 128.9, 128.2 (2x) (C-4 bis C-6), 57.4 (C-1), 42.0 (C-2), 27.9 (C-8) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 60.64, H: 5.09, N: 5.89

Gefunden: C: 60.57, H: 5.33, N: 5.69

2.5.23 Darstellung von 2-(2-Chlor-1,1-diphenylethyl)isoindolin-1,3-dion (94)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.83 mmol) *N*-Chlorphthalimid, 292 μL (1.65 mmol, 2.0 eq) 1,1-Diphenylethylen und 314 μL (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Das Produkt **94** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 4:1, $R_f = 0.43$) als farbloser Feststoff isoliert.

$M(\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2) = 361.82 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 117 °C

Ausbeute: 41 mg (0.11 mmol, 14%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.80$ (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-9 o. H-10), 7.72 (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-9 o. H-10), 7.47-7.31 (m, 10H, H-4 bis H-6), 5.01 (s, 2H, H-2) ppm.

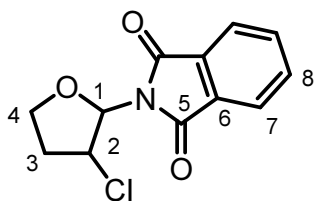
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.5$ (C-7), 140.1 (C-3), 134.2 (C-9 o. C-10), 131.6 (C-8), 127.9, 127.8 (2x) (C-4 bis C-6), 123.3 (C-9 o. C-10), 69.3 (C-1), 51.0 (C-2) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 73.03, H: 4.46, N: 3.87

Gefunden: C: 72.79, H: 4.61, N: 3.71

2.5.24 Darstellung von 2-(3-Chlortetrahydrofuran-2-yl)isoindolin-1,3-dion (98)



Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.83 mmol) *N*-Chlorphthalimid, 170 μL (2.25 mmol, 2.7 eq) 2,3-Dihydrofuran und 314 μL (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1) wird das Produkt **98** als Diastereomergemisch in Form eines farblosen Feststoffes isoliert.
 $M(\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3) = 251.67 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 100 °C

Ausbeute: 39 mg (0.16 mmol, 19%)

trans:cis (3:2)

trans-Diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.90\text{-}7.81$ (m, 2H, H-7), 7.79-7.72 (m, 2H, H-8), 5.96 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 5.00 (ddd, $J = 3.9 \text{ Hz}$, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.29 (ddd, $J = 6.1 \text{ Hz}$, $J = 7.0 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.19-4.11 (m, 1H, H'-4), 2.99-2.87 (m, 1H, H-3), 2.30 (dddd, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $J = 7.0 \text{ Hz}$, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H, H'-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.3$ (C-5), 134.5 (C-8), 131.7 (C-6), 123.7 (C-7), 87.9 (C-1), 68.6 (C-4), 58.1 (C-2), 36.6 (C-3) ppm.

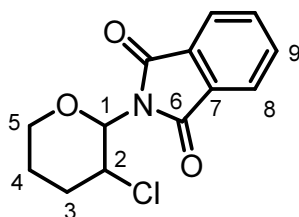
cis-Diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.90\text{-}7.81$ (m, 2H, H-7), 7.79-7.72 (m, 2H, H-8), 6.15 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.61 (ddd, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.52-4.44 (m, 1H, H-4), 3.97 (td, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H, H'-4), 2.78 (ddd, $J = 9.3 \text{ Hz}$, $J = 12.3 \text{ Hz}$, $J = 19.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 2.63-2.52 (m, 1H, H'-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.5$ (C-5), 134.3 (C-8), 131.7 (C-6), 123.5 (C-7), 82.4 (C-1), 68.9 (C-4), 56.8 (C-2), 34.6 (C-3) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[64]

2.5.25 Darstellung von 2-(3-Chlortetrahydro-2H-pyran-2-yl)isoindolin-1,3-dion (99)



Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.83 mmol) *N*-Chlorphthalimid, 151 μL (1.65 mmol, 2.0 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 314 μL (2.48 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 1:1) werden das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.63$) und das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.54$) jeweils als farblose Feststoffe isoliert.

$M(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3) = 265.69 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 43 mg (0.16 mmol, 20%)

trans:cis (3:2)

trans-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 149 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.89$ (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-8 o. H-9), 7.75 (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, H-8 o. H-9), 5.21 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.97 (ddd, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 9.8 \text{ Hz}$, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.13-4.06 (m, 1H, H-5), 3.72-3.63 (m, 1H, H'-5), 2.56-2.48 (m, 1H, H-3), 2.01-1.70 (m, 3H, H'-3 u. H-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.1$ (C-6), 134.4 (C-8 o. C-9), 131.5 (C-7), 123.7 (C-8 o. C-9), 82.9 (C-1), 68.5 (C-5), 53.5 (C-2), 34.6 (C-3), 26.3 (C-4) ppm.

cis-Diastereomer:

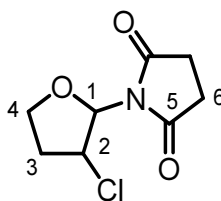
Schmelzpunkt: 131 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.91$ -7.85 (m, 2H, H-8 o. H-9), 7.77-7.71 (m, 2H, H-8 o. H-9), 5.78 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.38-4.32 (m, 1H, H-2), 4.28-4.21 (m, 1H, H-5), 3.76-3.66 (m, 1H, H'-5), 2.59-2.45 (m, 1H, H-3), 2.28-1.57 (m, 3H, H'-3 u. H-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.3$ (C-6), 134.3 (C-8 o. C-9), 131.5 (C-7), 123.6 (C-8 o. C-9), 81.7 (C-1), 67.5 (C-5), 56.8 (C-2), 30.6 (C-3), 21.6 (C-4) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[63]

2.5.26 Darstellung von 1-(3-Chlortetrahydrofuran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (103)



Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (1.12 mmol) NCS, 170 μL (2.25 mmol, 2.0 eq) 2,3-Dihydrofuran und 427 μL (3.37 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 1:1) wird das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.55$) als farbloser Feststoff und das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.45$) als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_3) = 203.62 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 141 mg (0.69 mmol, 62%)

GC/MS: *trans:cis* (3:2)

trans-Diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.77$ (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.89 (ddd, $J = 4.0 \text{ Hz}$, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.22 (td, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.13-4.05 (m, 1H, H'-4), 2.83 (dt, $J = 6.8 \text{ Hz}$, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 2.71 (s, 4H, H-6), 2.29-2.19 (m, 1H, H'-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.2$ (C-5), 88.4 (C-1), 68.9 (C-4), 57.3 (C-2), 36.7 (C-3), 28.1 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 226.0241$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_3 + \text{Na}]^+ = 226.0241$)

cis-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 99 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.97$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.53 (ddd, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.41 (ddd, $J = 3.2 \text{ Hz}$, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3.97-3.88 (m, 1H, H'-4), 2.72 (s, 4H, H-6), 2.70-2.58 (m, 1H, H-3), 2.56-2.47 (m, 1H, H'-3) ppm.

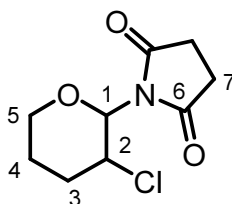
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.3$ (C-5), 83.0 (C-1), 69.3 (C-4), 56.5 (C-2), 34.9 (C-3), 28.1 (C-6) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 47.19, H: 4.95, N: 6.88

Gefunden: C: 46.99, H: 4.98, N: 6.64

2.5.27 Darstellung von 1-(3-Chlortetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (104)



Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (1.12 mmol) NCS, 205 μL (2.25 mmol, 2.0 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 427 μL (3.37 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 1:1) wird das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.60$) als farbloses Öl und das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.42$) als farbloser Feststoff isoliert.

$M(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_3) = 217.65 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 167 mg (0.77 mmol, 68%)

GC/MS: *trans:cis* (2:1)

trans-Diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.04$ (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.92-4.85 (m, 1H, H-2), 4.08-4.03 (m, 1H, H-5), 3.60 (dt, $J = 2.1 \text{ Hz}$, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H, H'-5), 2.73 (s, 4H, H-7), 2.49-2.43 (m, 1H, H-3), 1.94-1.77 (m, 2H, H'-3 u. H-4), 1.74-1.70 (m, 1H, H'-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.0$ (C-6), 83.3 (C-1), 68.5 (C-5), 52.5 (C-2), 34.3 (C-3), 27.9 (C-7), 26.2 (C-4) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 240.0395$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (berechnet für [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_3 + \text{Na}$] $^+ = 240.0398$)

cis-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 133 $^\circ\text{C}$

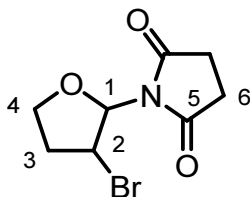
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.53$ (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.28-4.20 (m, 2H, H-2 u. H-5), 3.69-3.59 (m, 1H, H'-5), 2.73 (s, 4H, H-7), 2.43-2.31 (m, 1H, H-3), 2.26-2.08 (m, 2H, H'-3 u. H-4), 1.61-1.52 (m, 1H, H'-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.0$ (C-6), 83.1 (C-1), 68.3 (C-5), 56.4 (C-2), 30.6 (C-3), 28.2 (C-7), 20.8 (C-4) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 49.67, H: 5.56, N: 6.44

Gefunden: C: 49.59, H: 5.86, N: 6.12

2.5.28 Darstellung von 1-(3-Bromtetrahydrofuran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (105)

Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.84 mmol) NBS, 127 μL (1.69 mmol, 2.0 eq) 2,3-Dihydrofuran und 320 μL (2.53 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1) werden das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.51$) und das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.45$) jeweils in Form eines farblosen Öls isoliert.

$M(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_3) = 248.07 \text{ g/mol}$

GC/MS: *trans:cis* (9:1)

Ausbeute: 120 mg (0.48 mmol, 57%)

trans-Diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.92$ (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.88 (ddd, $J = 4.4 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.22 (td, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.12-4.05 (m, 1H, H'-4), 2.88 (dt, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 2.72 (s, 4H, H-6), 2.36 (dt, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H, H'-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.2$ (C-5), 88.7 (C-1), 69.1 (C-4), 45.6 (C-2), 37.4 (C-3), 28.1 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 269.9740$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_3 + \text{Na}]^+ = 269.9736$)

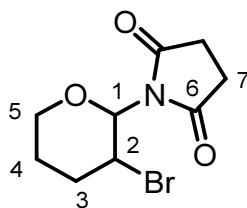
cis-Diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.97$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.50 (ddd, $J = 7.0 \text{ Hz}$, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.43-4.35 (m, 1H, H-4), 3.96-3.87 (m, 1H, H'-4), 2.84-2.69 (m, 5H, H-3 u. H-6), 2.60-2.51 (m, 1H, H'-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.3$ (C-5), 83.1 (C-1), 70.0 (C-4), 45.7 (C-2), 35.5 (C-3), 28.1 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 269.9736$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_3 + \text{Na}]^+ = 269.9736$)

2.5.29 Darstellung von 1-(3-Bromtetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (106)



Durchführung nach **Allgemeine Methode B (2.2)** mit 150 mg (0.84 mmol) NBS, 154 μL (1.69 mmol, 2.0 eq) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 320 μL (2.53 mmol, 3.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 1:1) werden das *trans*-Diastereomer ($R_f = 0.58$) und das *cis*-Diastereomer ($R_f = 0.40$) jeweils in Form eines farblosen Feststoffes isoliert.

$M(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3) = 262.10 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 141 mg (0.54 mmol, 64%)

GC/MS: *trans*:*cis* (5:1)

trans-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 81 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.18\text{-}5.10$ (m, 1H, H-1), 5.06-4.95 (m, 1H, H-2), 4.15-4.05 (m, 1H, H-5), 3.69-3.58 (m, 1H, H'-5), 2.76-2.69 (m, 4H, H-7), 2.60-2.50 (m, 1H, H-3), 2.07-1.82 (m, 2H, H'-3 u. H-4), 1.71-1.62 (m, 1H, H'-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.0$ (C-6), 83.1 (C-1), 68.7 (C-5), 44.7 (C-2), 35.1 (C-3), 27.9 (C-7), 27.3 (C-4) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 283.9899$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3 + \text{Na}]^+ = 283.9893$)

cis-Diastereomer:

Schmelzpunkt: 130 $^\circ\text{C}$

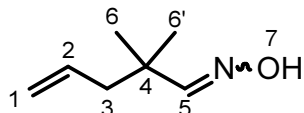
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.46$ (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 4.39 (td, $J = 3.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 4.27-4.18 (m, 1H, H-5), 3.67 (ddd, $J = 3.3$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 12.2$ Hz, 1H, H'-5), 2.73 (s, 4H, H-7), 2.55-2.45 (m, 1H, H-3), 2.27-2.11 (m, 2H, H'-3 u. H-4), 1.67-1.55 (m, 1H, H'-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.0$ (C-6), 82.9 (C-1), 67.9 (C-5), 48.8 (C-2), 31.1 (C-3), 28.2 (C-7), 22.1 (C-4) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 283.9893$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3 + \text{Na}]^+ = 283.9893$)

2.6 Synthesen zu intramolekularen Reaktionen

2.6.1 Darstellung von 2,2-Dimethylpent-4-enal oxim (**109**)



8.34 g (120.0 mmol, 1.2 eq) Hydroxylamin Hydrochlorid in 10.0 mL Wasser werden zu 3.00 g (75.0 mmol, 0.75 eq) Natriumhydroxid in 7.0 mL Wasser gegeben und mit 30 mL Ethanol versetzt. Ohne eventuell ausgefallenes Natriumchlorid abzufiltrieren werden 11.22 g (100.0 mmol) frisch destilliertes 2,2-Dimethyl-pent-4-enal^[73,78], gelöst in 200 mL Ethanol, zugegeben und die Suspension über Nacht stehengelassen. 100 mL Wasser werden hinzugefügt, sowie 300 mL TBME. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit TBME (3x200 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert und das Produkt **109** als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}) = 127.18 \text{ g/mol}$

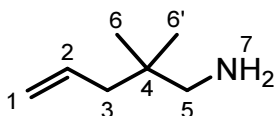
Siedepunkt: 82 °C (15 mbar)

Ausbeute: 9.46 g (74.0 mmol, 74%)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.37$ (br s, 1H, OH, H-7), 7.35 (s, 1H, H-5), 5.90-5.62 (m, 1H, H-2), 5.16-4.95 (m, 2H, H-1), 2.16 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 1.09 (m, 6H, H-6 u. H-6') ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) $\delta = 158.5$ (C-5), 133.8 (C-2), 118.1 (C-1), 45.2 (C-3), 36.6 (C-4), 25.0 (C-6 u. C-6') ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[78]

2.6.2 Darstellung von 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin (107)

4.21 g (111.0 mmol, 1.5 eq) LAH werden bei 0 °C in 300 mL trockenem Diethylether suspendiert. 9.40 g (73.9 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-enyloxim **109**, gelöst in 100 mL trockenem Diethylether, werden langsam in die Suspension getropft. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgt die vorsichtige Zugabe von 4.20 mL Wasser, 4.20 mL 15%ige wässrige NaOH und 12.6 mL Wasser. Nach 15 Minuten Rühren wird der Feststoff über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum über eine Vigreuxkolonne destilliert und das Produkt **107** als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}) = 113.2 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 73 °C (130 mbar)

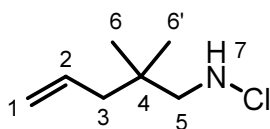
Ausbeute: 5.49 g (48.5 mmol, 66%)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.92\text{-}5.63$ (m, 1H, H-2), $5.09\text{-}4.86$ (m, 2H, H-1), 2.41 (s, 2H, H-5), 1.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-3), 1.14 (br s, 2H, H-7), 0.82 (s, 6H, H-6 u. H-6') ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) $\delta = 135.3$ (C-2), 116.8 (C-1), 52.6 (C-5), 43.9 (C-3), 34.8 (C-4), 24.5 (C-6 u. C-6') ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3390, 3314, 3075, 3003, 2956, 2868, 1639, 1472, 1439, 1388, 1364, 1062, 996, 913, 816.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[12]

2.6.3 Darstellung von *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin (110)

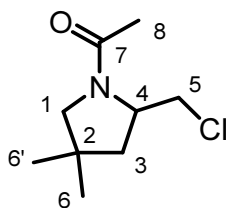
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 1.83 g (16.17 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **107**. Das Produkt **110** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.63$) wird als farbloses Öl isoliert.

$M(C_7H_{14}ClN) = 147.65 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 2.27 g (15.4 mmol, 95%)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.90\text{-}5.69$ (m, 1H, H-2), 5.18-4.97 (m, 2H, H-1), 4.27-4.05 (m, 1H, H-7), 2.90 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H-5), 2.05-2.00 (m, 2H, H-3), 0.94 (s, 6H, H-6 u. H-6') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 134.6$ (C-2), 117.7 (C-1), 67.1 (C-5), 44.7 (C-3), 35.6 (C-4), 25.3 (C-6 u. C-6') ppm.

2.6.4 Darstellung von 1-(2-(Chlormethyl)-4,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethanon (114)

Durchführung nach **Allgemeine Methode C (2.3)** mit 100 mg (0.68 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **110** und 192 mg (1.35 mmol, 2.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach der Aufarbeitung werden 207 mg (2.03 mmol, 3.0 eq) Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.33$) wird das Produkt **114** als farbloses Öl isoliert.

$M(C_9H_{16}ClNO) = 189.68 \text{ g/mol}$

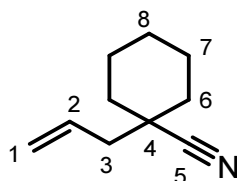
Ausbeute: 55 mg (0.29 mmol, 43%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.37\text{-}4.26$ (m, 1H, H-4), 4.05 (dd, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.70 (dd, $J = 2.3 \text{ Hz}$, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, H'-5), 3.20 (s, 2H, H-1), 2.03 (s, 3H, H-8), 1.83 (dd, $J = 3.6 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 1.13 (s, 3H, H-6 o. H-6'), 1.00 (s, 3H, H-6 o. H-6') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.8$ (C-7), 61.7 (C-5), 57.0 (C-4), 46.3 (C-1), 42.3 (C-3), 37.6 (C-2), 26.5 (C-6 o. C-6'), 25.6 (C-6 o. C-6'), 23.1 (C-8) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[191]

2.6.5 Darstellung von 1-Allylcyclohexanarbonitril (**116**)



Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 10.83 mL (19.5 mmol, 1.3 eq) 1.8 M LDA-Lösung zu einer Lösung aus 1.64 g (15.0 mmol) Cyclohexanarbonitril in 60 mL trockenem THF gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1 h 10 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von 2.00 g (16.5 mmol, 1.1 eq) Allylbromid wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 60 mL Wasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit TBME (2x60 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert und mit viel Lösungsmittel (Pentan/EtOAc, 95:5) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt **116** als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}) = 149.23\text{ g/mol}$

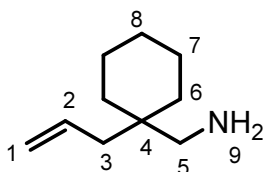
Ausbeute: 1.68 g (11.3 mmol, 75%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.98\text{--}5.81$ (m, 1H, H-2), 5.28–5.10 (m, 2H, H-1), 2.28 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, H-3), 2.00–1.91 (m, 2H, H-6 o. H-7 o. H-8), 1.79–1.55 (m, 5H, H-6 o. H-7 o. H-8), 1.30–1.11 (m, 3H, H-6 o. H-7 o. H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 132.0$ (C-2), 123.4 (C-5), 119.6 (C-1), 44.6 (C-3 o. C-4), 38.9 (C-3 o. C-4), 35.4, 25.3, 23.0 (C-6 bis C-8) ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[79]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[192]

2.6.6 Darstellung von (1-Allylcyclohexyl)methanamin (117)

1.66 g (11.1 mmol) 1-Allylcyclohexanarbonitril **116** werden in 60 mL trockenem Diethylether aufgenommen und bei 0 °C mit 0.63 g (16.7 mmol, 1.5 eq) LAH versetzt. Die Suspension wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C erfolgt die Zugabe von 0.38 mL Wasser, 0.38 mL 15%ige wässrige NaOH und 1.15 mL Wasser. Nach 15 Minuten Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **117** wird als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}) = 153.26 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.48 g (9.7 mmol, 88%)

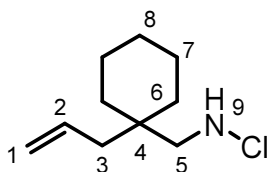
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.89\text{-}5.73$ (m, 1H, H-2), $5.12\text{-}4.99$ (m, 2H, H-1), 2.52 (s, 2H, H-5), 2.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), $1.50\text{-}1.21$ (m, 10H, H-6 bis H-8), 0.97 (br s, 2H, H-9) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 135.1$ (C-2), 116.8 (C-1), 48.9 (C-5), 39.9 (C-3), 37.1 (C-4), 33.3 (C-6), 26.4 (C-7 o. C-8), 21.5 (C-7 o. C-8) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3395, 3074, 2926, 2852, 2209, 1637, 1454, 1068, 998, 911, 809, 733$.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[192]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[192]

2.6.7 Darstellung von 1-(1-Allylcyclohexyl)-N-chlormethanamin (118)

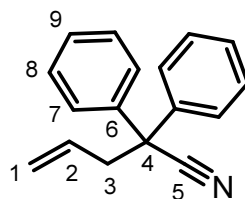
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 800 mg (5.22 mmol) (1-Allylcyclohexyl)methanamin **117**. Das Produkt **118** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.68$) wird als farbloses Öl isoliert.

$M(C_{10}H_{18}ClN) = 187.71 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 965 mg (5.14 mmol, 97%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.92\text{-}5.76$ (m, 1H, H-2), 5.14-5.05 (m, 2H, H-1), 4.21 (br s, 1H, H-9), 2.97 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H, H-5), 2.14-2.08 (m, 2H, H-3), 1.54-1.21 (m, 10H, H-6 bis H-8) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 134.6$ (C-2), 117.6 (C-1), 63.8 (C-5), 40.9 (C-3), 38.2 (C-4), 33.9, 26.1, 21.4 (C-6 bis C-8) ppm.

2.6.8 Darstellung von 2,2-Diphenylpent-4-en-nitril (120)

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 6.67 mL (12.0 mmol, 1.2 eq) 1.8 M LDA-Lösung zu einer Lösung aus 1.92 g (10.0 mmol) 2,2-Diphenylacetonitril in 60 mL trockenem THF gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1 h 20 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von 1.21 g (10.0 mmol, 1.0 eq) Allylbromid wird für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 60 mL Wasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit TBME (2x60 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt **120** als gelb-rötliches Öl isoliert. Das Rohprodukt **120** wird ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt (2.6.9) verwendet.

$$M(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}) = 233.31 \text{ g/mol}$$

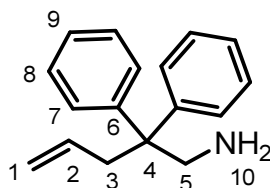
Rohausbeute: 2.36 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.43\text{-}7.26$ (m, 10H, H-7 bis H-9), 5.78-5.64 (m, 1H, H-2), 5.26-5.12 (m, 2H, H-1), 3.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.7$ (C-6), 131.8 (C-2), 128.8, 127.9, 127.0 (C-7 bis C-9), 122.0 (C-1 o. C-5), 120.4 (C-1 o. C-5), 51.7 (C-4), 43.9 (C-3) ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[79]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[193]

2.6.9 Darstellung von 2,2-Diphenylpent-4-en-1-amin (121)

2.33 g (10.0 mmol) 2,2-Diphenylpent-4-en-nitril **120** werden in 60 mL trockenem Diethylether gelöst und bei 0 °C mit 0.57 g (15.0 mmol, 1.5 eq) LAH versetzt. Die Suspension wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C erfolgt die Zugabe von 0.55 mL Wasser, 0.55 mL 15%ige wässrige NaOH und 1.65 mL Wasser. Nach 15 min Rühren wird der farblose Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **121** wird als leicht gelbliches, viskoses Öl isoliert.

$M(C_{17}H_{19}N) = 237.34 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 2.10 g (8.84 mmol, 88%)

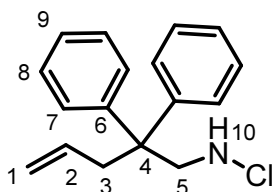
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.33\text{-}7.14$ (m, 10H, H-7 bis H-9), 5.46-5.33 (m, 1H, H-2), 5.09-4.93 (m, 2H, H-1), 3.32 (s, 2H, H-5), 2.29 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 0.88 (br s, 2H, H-10) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 146.3$ (C-6), 134.6 (C-2), 128.2, 128.1, 126.1 (C-7 bis C-9), 117.7 (C-1), 51.4 (C-4), 48.6 (C-5), 41.1 (C-3) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3386, 3057, 3026, 2975, 2926, 2860, 1638, 1598, 1580, 1495, 1444, 1034, 1001, 915, 756, 700.$

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[79]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[193]

2.6.10 Darstellung von *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin (122)

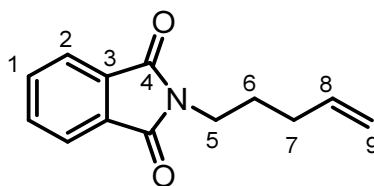
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 1.00 g (4.21 mmol) 2,2-Diphenylpent-4-en-1-amin **121**. Das Produkt **122** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.63$) wird als leicht gelbliches, viskoses Öl isoliert.

$M(C_{17}H_{18}ClN) = 271.78 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.06 g (3.90 mmol, 93%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35\text{-}7.14$ (m, 10H, H-7 bis H-9), 5.42-5.28 (m, 1H, H-2), 5.15-4.98 (m, 2H, H-1), 3.73-3.65 (m, 2H, H-5), 3.64-3.55 (m, 1H, H-10), 2.98 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.0$ (C-6), 133.9 (C-2), 128.3, 127.8, 126.6 (C-7 bis C-9), 118.6 (C-1), 62.7 (C-5), 50.7 (C-4), 41.8 (C-3) ppm.

2.6.11 Darstellung von 2-(Pent-4-enyl)isoindolin-1,3-dion (125)

9.26 g (50.0 mmol, 1.0 eq) Kaliumphthalimid werden in 300 mL DMF aufgenommen. Nach der Zugabe von 7.45 g (50 mmol, 1.0 eq) 5-Brompent-1-en wird die Suspension für 18 h bei 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 300 mL einer 1:1-Mischung aus Wasser und gesättigte NaCl-Lösung hinzugefügt und mit TBME (2x400 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Entfernen von DMF wird der Rückstand mit Toluol (30 mL) versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbad 60 °C). Dieser Vorgang wird 4 Mal wiederholt. Das Produkt **125** wird als farbloser Feststoff isoliert.

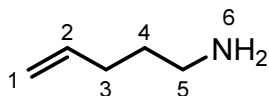
$M(C_{13}H_{13}NO_2) = 215.25 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 9.91 g (46.0 mmol, 92%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.83$ (dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, H-1 o. H-2), 7.70 (dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H, H-1 o. H-2), 5.89 - 5.74 (m, 1H, H-8), 5.10 - 4.93 (m, 2H, H-9), 3.73 - 3.65 (m, 2H, H-5), 2.17 - 2.07 (m, 2H, H-6 o. H-7), 1.84 - 1.73 (m, 2H, H-6 o. H-7) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 168.4$ (C-4), 137.3 (C-8), 133.9 (C-1 o. C-2), 132.2 (C-3), 123.2 (C-1 o. C-2), 115.3 (C-9), 37.6 (C-5), 31.0 (C-6 o. C-7), 27.6 (C-6 o. C-7) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[81]

2.6.12 Darstellung von Pent-4-en-1-amin (126)

2.41 g (48.1 mmol, 1.0 eq) Hydrazin-Monohydrat werden zu einer Lösung aus 10.35 g (48.1 mmol) 2-(Pent-4-enyl)isoindolin-1,3-dion **125** in 50 mL Ethanol hinzugefügt und für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die langsame Zugabe von 20 mL konz. HCl (bis pH = 1). Die Reaktionsmischung wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt als Hydrochlorid erhalten. Zur Isolierung des freienamins wird der Rückstand in 100 mL Wasser aufgenommen und mit 20 mL 1M KOH-Lösung versetzt (pH = 14). Die wässrige Lösung wird mit Diethylether (2x100 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereint und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in einen kleinen Kolben überführt und über Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert. Das Produkt **126** wird als farblose Flüssigkeit isoliert.

$M(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}) = 85.15 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 94-101 °C

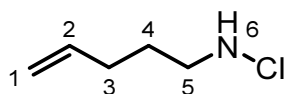
Ausbeute: 2.19 g (25.8 mmol, 54%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.91\text{-}5.74$ (m, 1H, H-2), $5.09\text{-}4.91$ (m, 2H, H-1), 2.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 2.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3), 1.60-1.49 (m, 2H, H-4), 1.10 (br s, 2H, H-6) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 138.5$ (C-2), 114.6 (C-1), 41.8 (C-5), 33.0 (C-4), 31.1 (C-3) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3334, 3078, 2977, 2931, 2859, 2181, 1641, 1575, 1484, 1385, 1317, 1152, 994, 911, 819.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[81]

2.6.13 Darstellung von N-Chlorpent-4-en-1-amin (127)

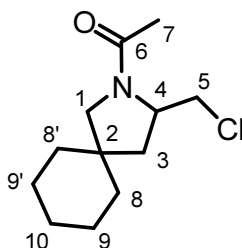
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 200 mg (2.35 mmol) Pent-4-en-1-amin **126**. Das Produkt **127** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.27$) wird als farbloses Öl isoliert.

$M(C_5H_{10}ClN) = 119.59 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 247 mg (2.07 mmol, 88%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.89\text{-}5.71$ (m, 1H, H-2), 5.09-4.95 (m, 2H, H-1), 4.29 (br s, 1H, H-6), 3.08 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, H-5), 2.16-2.08 (m, 2H, H-3), 1.75-1.67 (m, 2H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.7$ (C-2), 115.3 (C-1), 56.3 (C-5), 30.7 (C-3), 27.6 (C-4) ppm.

2.6.14 Darstellung von 1-(3-(Chlormethyl)-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)ethanon (**128**)

Durchführung nach **Allgemeine Methode C (2.3)** mit 100 mg (0.53 mmol) 1-(1-Allylcyclohexyl)-*N*-chlormethanamin **118** und 151 mg (1.07 mmol, 2.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach der Aufarbeitung werden 109 mg (1.07 mmol, 2.0 eq) Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.49$) wird das Produkt **128** als farbloses Öl isoliert.

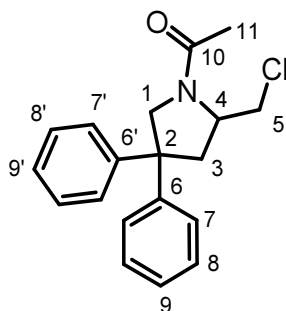
$M(C_{12}H_{20}ClNO) = 229.75 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 52 mg (0.23 mmol, 43%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.33\text{-}4.23$ (m, 1H, H-4), 4.06-3.99 (m, 1H, H-1), 3.75-3.68 (m, 1H, H'-1), 3.41 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-5), 3.14 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H'-5), 2.15-1.94 (m, 4H, H-3 u. H-7), 1.72 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 13.0$ Hz, 1H, H'-3), 1.53-1.30 (m, 10H, H-8' u. H-9' u. H-8 bis H-10) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.8$ (C-6), 59.3 (C-5), 56.2 (C-4), 46.4 (C-1), 41.5 (C-2), 39.7 (C-3), 36.0, 34.5, 26.0, 23.7, 23.1, 22.7 (C-7 bis C-10 u. C-8' u. C-9') ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 252.1126$ $[M+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[C_{12}H_{20}ClNO_2 + \text{Na}]^+ = 252.1126$)

2.6.15 Darstellung von 1-(2-(Chlormethyl)-4,4-diphenylpyrrolidin-1-yl)ethanon (129)

Durchführung nach **Allgemeine Methode C (2.3)** mit 100 mg (0.37 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122** und 104 mg (0.74 mmol, 2.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach der Aufarbeitung werden 113 mg (1.10 mmol, 3.0 eq) Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (2.5% MeOH in DCM, $R_f = 0.29$) wird das Produkt **129** als farbloses Öl isoliert.

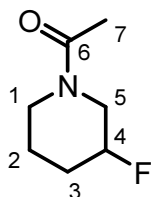
$M(C_{19}H_{20}ClNO) = 313.82 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 70 mg (0.22 mmol, 61%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35\text{-}7.16$ (m, 10H, H-7 bis H-9 und H-7' bis H-9'), 4.38-4.32 (m, 1H, H-5), 4.28-4.19 (m, 1H, H-4), 4.07-4.01 (m, 1H, H-1), 3.95 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, H'-5), 3.82-3.76 (m, 1H, H'-1), 3.93-2.84 (m, 1H, H-3), 2.77-2.68 (m, 1H, H'-3), 2.14 (s, 3H, H-11) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.3$ (C-10), 145.0 (C-6 o. C-6'), 144.6 (C-6 o. C-6'), 128.8, 128.7, 126.9, 126.8, 126.7, 126.2 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 58.9 (C-5), 56.7 (C-4), 52.9 (C-2), 45.6 (C-1), 40.4 (C-3), 21.1 (C-11) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 314.1306$ $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{19}H_{20}ClNO + H]^+ = 314.1306$)

2.6.16 Darstellung von 1-(3-Fluorpiperidin-1-yl)ethanon (131)

Durchführung nach **Allgemeine Methode C (2.3)** mit 100 mg (0.84 mmol) *N*-Chlorpent-4-en-1-amin **127** und 237 mg (1.67 mmol, 2.0 eq) Bortrifluoridetherat. Nach der Aufarbeitung werden 128 mg (1.25 mmol, 1.5 eq) Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.24$) wird das Produkt **131** als farbloses Öl isoliert.

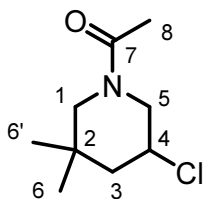
$M(C_7H_{12}FNO) = 145.17 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 23 mg (0.16 mmol, 19%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.78\text{-}4.56$ (m, 1H, H-4), 3.63 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.58 (dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H'-5), 3.38-3.20 (m, 2H, H-1), 1.97 (s, 3H, H-7), 2.10-1.58 (m, 4H, H-2 u. H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.3$ (C-6), 92.9/91.1 (C-4), 45.7/45.5 (C-5), 39.0 (C-1), 29.8/29.6 (C-3), 25.1 (2x) (C-2), 23.3 (C-7) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = -182.3$ (s, 1F) ppm.

2.6.17 Darstellung von 1-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanon (139)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 60 mg (0.41 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **110**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 83 mg (0.81 mmol, 2.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM) wird das Produkt **139** (Pentan/EtOAc, 1:1, $R_f = 0.33$) in Form von farblosen Kristallen isoliert.

$M(C_9H_{16}ClNO) = 189.68 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 75 mg (0.38 mmol, 92% über 2 Schritte)

Schmelzpunkt: 62-63 °C

Mischung der Rotamere (3:2):

Hauptrotamer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.97\text{-}4.91$ (m, 1H, H-5), 3.94-3.87 (m, 1H, H-4), 3.37-3.32 (m, 1H, H-1), 2.86-2.81 (m, 1H, H'-1), 2.49-2.43 (m, 1H, H'-5), 2.06 (s, 3H, H-8), 2.05-2.00 (m, 1H, H-3), 1.58-1.51 (m, 1H, H'-3), 1.00 (s, 3H, H-6 o. H-6'), 0.97 (s, 3H, H-6 o. H-6') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.4$ (C-7), 57.1 (C-1), 51.5 (C-4), 48.8 (C-5), 48.5 (C-3), 34.4 (C-2), 28.2 (C-6 o. C-6'), 23.5 (C-6 o. C-6'), 21.5 (C-8) ppm.

Nebenrotamer:

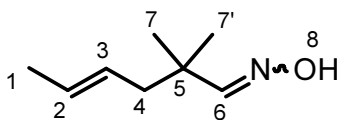
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.22\text{-}4.17$ (m, 1H, H-1), 4.06-4.00 (m, 1H, H-5), 4.00-3.95 (m, 1H, H-4), 3.02 (dd, $J = 10.9 \text{ Hz}$, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H, H'-5), 2.36 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H, H'-1), 2.14 (s, 3H, H-8), 2.05-2.00 (m, 1H, H-3), 1.58-1.51 (m, 1H, H'-3), 0.99 (s, 3H, H-6 o. H-6'), 0.91 (s, 3H, H-6 o. H-6') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.1$ (C-7), 53.9 (C-5), 52.4 (C-4), 51.9 (C-1), 48.5 (C-3), 33.7 (C-2), 28.3 (C-6 o. C-6'), 23.7 (C-6 o. C-6'), 21.5 (C-8) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 56.99, H: 8.50, N: 7.38

Gefunden: C: 56.82, H: 8.53, N: 7.34

2.6.18 Darstellung von (4E)-2,2-Dimethylhex-4-enal oxim (141)

Eine Lösung aus 4.17 g (60 mmol, 1.2 eq) Hydroxylamin Hydrochlorid in 4.0 mL Wasser wird zu einer Lösung aus 1.50 g (37.5 mmol, 0.75 eq) Natriumhydroxid in 3.5 mL Wasser gegeben und mit 15 mL Ethanol versetzt. Ohne eventuell ausgefallenes Natriumchlorid abzufiltrieren werden 6.30 g (50.0 mmol) frisch destilliertes (*E*)-3,3-Dimethylhex-4-enal (dargestellt in der eigenen Arbeitsgruppe^[49]), gelöst in 125 mL Ethanol, zugegeben und die Suspension über Nacht stehengelassen. 75 mL Wasser werden hinzugefügt, sowie 200 mL TBME. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit TBME (3x100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum über eine Vigreuxkolonne destilliert und das Produkt **141** als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}) = 141.21 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 90 °C (12 mbar)

Ausbeute: 5.64 g (39.9 mmol, 80%)

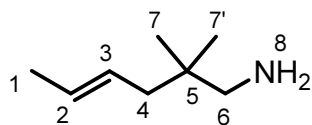
GC/MS: *Z:E* (5:95)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.06$ (br s, 1H, H-8), 7.34-7.32 (m, 1H, H-6), 5.50-5.32 (m, 2H, H-2 u. H-3), 2.07 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, H-4), 1.66 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, H-1), 1.06 (m, 6H, H-7 u. H-7') ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 158.9$ (C-6), 128.7 (C-2 o. C-3), 126.1 (C-2 o. C-3), 44.1 (C-4), 36.8 (C-5), 24.9 (C-7 u. C-7'), 18.0 (C-1) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3331, 3026, 2967, 2819, 1451, 1384, 1365, 1304, 968, 945$.

HRMS (ESI): $m/z = 164.1047$ [M+Na]⁺ (berechnet für [C₈H₁₅NO + Na]⁺ = 164.1046)

2.6.19 Darstellung von (*E*)-2,2-Dimethylhex-4-en-1-amin (142**)**

1.71 g (45.0 mmol, 1.5 eq) LAH werden bei 0 °C in 170 mL trockenem THF suspendiert. 4.24 g (30.0 mmol) (*E*)-2,2-Dimethylhex-4-enaloxim **141**, gelöst in 85 mL trockenem THF, werden langsam in die Suspension getropft. Die Reaktionslösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension auf 300 g Eis gegossen und mit festem NaOH bis zur Auflösung des farblosen Niederschlages versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit TBME (3x200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum über Vigreuxkolonne destilliert und das Produkt **142** als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}) = 127.23 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 77 °C (64 mbar)

Ausbeute: 2.24 g (17.6 mmol, 59%)

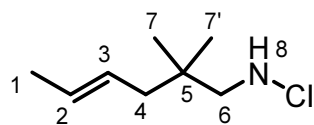
GC/MS: *E:Z* (95:5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.45\text{-}5.38$ (m, 2H, H-2 u. H-3), 2.42 (s, 2H, H-6), 1.90-1.86 (m, 2H, H-4), 1.68-1.63 (m, 3H, H-1), 1.35 (br s, 2H, H-8), 0.82 (s, 6H, H-7 u. H-7') ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 127.5$ (C-2 o. C-3), 127.3 (C-2 o. C-3), 52.5 (C-6), 42.6 (C-4), 35.0 (C-5), 24.6 (C-7 u. C-7'), 18.0 (C-1) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3305, 3024, 2960, 1572, 1471, 1376, 1308, 1204, 1144, 1062, 968, 926, 817, 707.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[194]

2.6.20 Darstellung von (*E*)-*N*-Chlor-2,2-dimethylhex-4-en-1-amin (143**)**

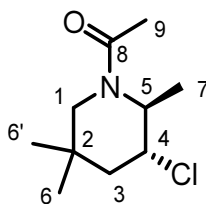
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 250 mg (1.98 mmol) (*E*)-2,2-Dimethylhex-4-en-1-amin **142**. Das Produkt **143** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.69$) wird als farbloses Öl isoliert.

$M(C_8H_{16}ClN) = 161.67 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 307 mg (1.89 mmol, 97%)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.57\text{-}5.32$ (m, 2H, H-2 u. H-3), 4.17 (br s, 1H, H-8), 3.99-2.79 (m, 2H, H-6), 1.94 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H, H-4), 1.74-1.62 (m, 3H, H-1), 0.92 (s, 6H, H-7 u. H-7') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 128.2$ (C-2 o. C-3), 126.9 (C-2 o. C-3), 67.2 (C-6), 43.4 (C-4), 35.7 (C-5), 25.4 (C-7 u. C-7'), 18.0 (C-1) ppm.

2.6.21 Darstellung von *trans*-1-(3-Chlor-2,5,5-trimethylpiperidin-1-yl)ethanon (**145**)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D1 (2.4.1)** mit 250 mg (1.55 mmol) (*E*)-*N*-Chlor-2,2-dimethylhex-4-en-1-amin **143**. Isolierung des acylierten Amins: Zugabe von 237 mg (2.32 mmol, 1.5 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.48$) wird das Produkt **145** in Form von farblosen Kristallen isoliert.

$M(C_{10}H_{18}ClNO) = 203.71 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 258 mg (1.27 mmol, 82% über 2 Schritte)

Schmelzpunkt: 58-60 °C.

Mischung der Rotamere (3:1):

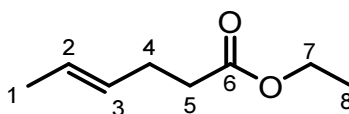
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.03\text{-}2.23$ (m, 4H, H-1 u. H-4 u. H-5), 2.15 (s, 3H, H-9), 1.94 (dd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 1.73 (dd, $J = 3.7 \text{ Hz}$, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H, H'-3), 1.35-1.19 (m, 3H, H-7), 1.16 (s, 3H, H-6 o. H-6'), 0.96 (s, 3H, H-6 o. H-6') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.7$ (C-8), 59.1/58.6 (C-4), 56.8/45.4 (C-1 o. C-5), 52.4/51.4 (C-1 o. C-5), 41.1/40.4 (C-3), 32.2/31.5 (C-2), 29.6/29.0 (C-6 o. C-6'), 27.0 (C-6 o. C-6'), 21.5 (C-9), 17.0/16.0 (C-7) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 58.96, H: 8.91, N: 6.88

Gefunden: C: 58.63, H: 8.97, N: 6.72

2.6.22 Darstellung von (E)-Ethylhex-4-enoat (148)

Ein Gemisch aus 18.02 g (21.45 mL, 250 mmol) 3-Buten-1-ol, 52.7 g (59.35 mL, 325 mmol, 1.3 eq) Triethylorthoacetat und ~0.5 mL konz. Essigsäure wird in einer Destillationsapparatur langsam (Zeitraum bis 5 h) auf 140 °C erhitzt. Dabei destilliert 1.0 eq Ethanol (11.5 g) über. Die Reaktionslösung wird anschließend auf 145-150 °C gehalten, bis weitere 0.9-1.0 eq Ethanol übergegangen sind. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Durch Zugabe von 80 mL THF und 50 mL 10%ige wässrige Salzsäure wird überschüssiges Triethylorthoacetat hydrolysiert (eventuelle Kühlung mit einem Eisbad) und die Reaktionslösung wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es folgt die Zugabe von Diethylether und gesättigter wässriger NaCl-Lösung bis eine Phasentrennung auftritt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2x80 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird die Lösung am Rotationsverdampfer (bis 150 mbar) eingedunstet. Der Rückstand wird im Vakuum über eine Vigreuxkolonne destilliert und das Produkt **148** als farblose Flüssigkeit isoliert.

$$M(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2) = 142.2 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 19.23 g (135.2 mmol, 54%)

Siedepunkt: 87 - 89 °C (68 mbar)

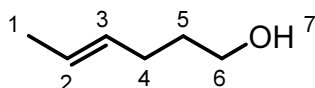
GC/MS: E:Z (98:2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.54-5.35 (m, 2H, H-2 u. H-3), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-7), 2.38-2.24 (m, 4H, H-4 u. H-5), 1.66-1.60 (m, 3H, H-1), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-8) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 173.3 (C-6), 129.2 (C-2 o. C-3), 126.1 (C-2 o. C-3), 60.2 (C-7), 34.3 (C-5), 27.9 (C-4), 17.8 (C-1), 14.2 (C-8) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: ν = 3455, 2981, 2938, 2858, 1738, 1447, 1372, 1349, 1316, 1248, 1166, 1101, 1071, 1040, 967.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[85]

2.6.23 Darstellung von (E)-Hex-4-en-1-ol (149)

Bei 0 °C werden 5.63 g (148.4 mmol, 1.0 eq) LAH in 250 mL trockenem Diethylether suspendiert. 21.10 g (148.4 mmol) (E)-Ethylhex-4-enoat **148**, gelöst in 50 mL trockenem Diethylether, werden langsam in die Suspension getropft. Die Reaktion wird für 2 h bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle Pentan/Ethylacetat, 3:1) und anschließend durch Zugabe von 13.4 mL Ethylacetat gestoppt. Zugabe von 5.65 mL Wasser, 5.65 mL wässriger 6 N NaOH und 16.8 mL Wasser. Nach 15 Minuten Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit viel TBME gewaschen. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **149** wird als farblose Flüssigkeit isoliert.

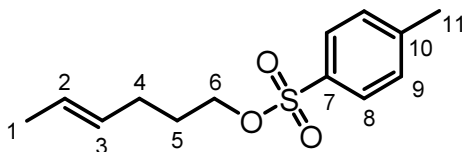
$M(C_6H_{12}O) = 100.16 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 11.8 g (117.7 mmol, 79%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.51\text{-}5.35$ (m, 2H, H-2 u. H-3), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-6), 2.10-2.00 (m, 2H, H-4), 1.98-1.89 (m, 1H, H-7), 1.66-1.56 (m, 5H, H-1 u. H-5) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 130.6$ (C-2 o. C-3), 125.4 (C-2 o. C-3), 62.5 (C-6), 32.3 (C-4 o. C-5), 28.8 (C-4 o. C-5), 17.8 (C-1) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[85]

2.6.24 Darstellung von (E)-Hex-4-enyl 4-methylbensulfonat (150)

23.79 g (124.8 mmol, 1.42 eq) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid werden in 80 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 10.07 mL (124.8 mmol, 1.42 eq) Pyridin versetzt, gefolgt von der langsamen Zugabe von 8.80 g (87.9 mmol) (E)-Hex-4-en-1-ol **149**. Die Reaktionslösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Eis gegossen und eine weitere Stunde gerührt. Zugabe von 10%iger wässriger NaOH bis der pH-Wert >12 ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 200 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N wässriger HCl (2x75 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (2x75 mL) sowie gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **150** wird als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert.

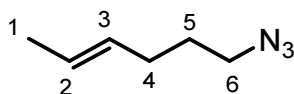
$M(C_{13}H_{18}O_3S) = 254.35 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 21.42 g (84.2 mmol, 96%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.78$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-8), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-9), 5.41 - 5.20 (m, 2H, H-2 u. H-3), 4.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-6), 2.44 (s, 3H, H-11), 2.03 - 1.95 (m, 2H, H-4), 1.73 - 1.64 (m, 2H, H-5), 1.60 - 1.56 (m, 3H, H-1) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 144.6$ (C-7 o. C-10), 133.1 (C-7 o. C-10), 129.8 (C-8 o. C-9), 129.0 (C-2 o. C-3), 127.9 (C-8 o. C-9), 126.5 (C-2 o. C-3), 69.9 (C-6), 28.5 (C-4 o. C-5), 28.1 (C-4 o. C-5), 21.6 (C-11), 17.8 (C-1) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[78,195]

2.6.25 Darstellung von (E)-6-Azidohex-2-en (151)

2.00 g (7.39 mmol) (*E*)-Hex-4-enyl 4-methylbenzylsulfonat **150** werden in 70 mL trockenem DMF aufgenommen, mit 1.02 g (15.73 mmol, 2.0 eq) Natriumazid versetzt und für 2.5 h auf 60 °C erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wird in 100 mL Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert (3x100 mL). Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2x100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in wenig Pentan aufgenommen, über eine kleine Schicht Kieselgel filtriert (mittels kleiner Glasfritte) und die Schicht mit viel Pentan gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt **151** als farblose Flüssigkeit isoliert.

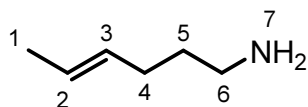
$M(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3) = 125.17 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 0.91 g (7.29 mmol, 93%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.54\text{-}5.31$ (m, 2H, H-2 u. H-3), 3.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-6), 2.10-2.03 (m, 2H, H-4), 1.67-1.60 (m, 5H, H-1 u. H-5) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 129.5$ (C-2 o. C-3), 126.2 (C-2 o. C-3), 50.8 (C-6), 29.5 (C-4 o. C-5), 28.6 (C-4 o. C-5), 17.9 (C-1) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[196]

2.6.26 Darstellung von (*E*)-Hex-4-en-1-amin (152)

8.91 g (235.0 mmol, 2.35 eq) LAH werden bei 0 °C in 350 mL trockenem Diethylether suspendiert. 12.50 g (99.8 mmol) (*E*)-6-Azidohex-2-en **151**, gelöst in 30 mL trockenem Diethylether, werden langsam in die Suspension getropft und die Reaktionslösung wird für 30 min bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle TBME/Pentan, 1:10). 11.50 mL Wasser, 11.50 mL 15%ige wässrige NaOH und 34.50 mL Wasser werden vorsichtig hinzugefügt. Nach 15 min Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **152** wird als farbloses Öl erhalten.

$M(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}) = 99.17 \text{ g/mol}$

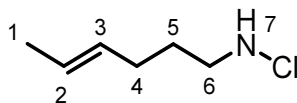
Ausbeute: 6.20 g (62.5 mmol, 66%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.50\text{-}5.37$ (m, 2H, H-2 u. H-3), 2.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-6), 2.08-1.97 (m, 2H, H-4), 1.69-1.61 (m, 3H, H-1), 1.56-1.44 (m, 2H, H-5), 1.14 (br s, 2H, H-7) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 130.9$ (C-2 o. C-3), 125.1 (C-2 o. C-3), 41.8 (C-6), 33.7 (C-4), 29.9 (C-5), 17.9 (C-1) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3367, 3297, 3022, 2930, 2856, 2160, 1451, 1439, 1378, 1307, 1068, 966, 914.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[196]

2.6.27 Darstellung von (*E*)-*N*-Chlorhex-4-en-1-amin (153**)**

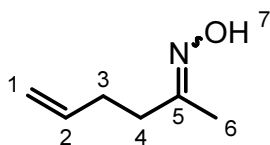
Durchführung nach **Allgemeine Methode A** mit 1.50 g (15.12 mmol) (*E*)-Hex-4-en-1-amin **152**. Das Produkt **153** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.42$) wird als farbloses Öl isoliert.

$M(C_6H_{12}ClN) = 133.62 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.87 g (14.02 mmol, 93%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.49\text{-}5.36$ (m, 2H, H-2 u. H-3), 4.29 (br s, 1H, H-7), 3.06 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, H-6), 2.07-2.02 (m, 2H, H-4), 1.68-1.61 (m, 5H, H-1 u. H-5) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 130.2$ (C-2 o. C-3), 125.9 (C-2 o. C-3), 56.4 (C-6), 29.6 (C-4 o. C-5), 28.2 (C-4 o. C-5), 17.9 (C-1) ppm.

2.6.28 Darstellung von Hex-5-en-2-on oxim (155)

0.98 g (10.0 mmol) Hex-5-en-2-on werden in 14 mL Ethanol/Pyridin (1:1) aufgenommen und 2.08 g (30.0 mmol, 3.0 eq) Hydroxylamin Hydrochlorid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur und 4 h bei 70 °C Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in 20 mL 2 N Salzsäure geschüttet und mit DCM (4x20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **155** wird als gelbliches Öl erhalten.

$M(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}) = 113.16 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 0.97 g (8.6 mmol, 86%)

Mischung aus *E*- und *Z*-Oxim

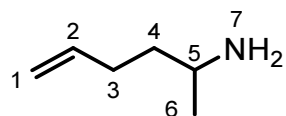
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.08$ (br s, 1H, H-7), 5.92-5.73 (m, 1H, H-2), 5.13-4.96 (m, 2H, H-1), 2.52-2.46 (m, 1H, H-4), 2.33-2.25 (m, 3H, H-3 u. H'-4), 1.90-1.86 (m, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.3/157.9$ (C-5), 137.4/137.2 (C-2), 115.3/115.2 (C-1), 35.2/30.3/29.4/27.9 (C-3 u. C-4), 19.9/13.5 (C-6) ppm.

IR (Film) cm^{-1} : $\nu = 3249, 3080, 2980, 2919, 1663, 1641, 1448, 1369, 1267, 1208, 1109, 1025, 995, 915, 770$.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[197]

Die Reaktionsbedingungen werden in leicht abgewandelter Form entsprechend den Literaturangaben gewählt.^[87]

2.6.29 Darstellung von Hex-5-en-2-amin (156)

2.97 g (78.2 mmol, 1.77 eq) LAH werden bei 0 °C in 100 mL trockenem Diethylether suspendiert. 5.00 g (44.2 mmol) Hex-5-en-2-onoxim **155** werden langsam hinzugetropft und die Suspension wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C werden vorsichtig 3.0 mL Wasser, 3.0 mL 15%ige wässrige NaOH und 9.00 mL Wasser hinzugefügt und für 15 min gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend wird der Rückstand im Vakuum über Vigreuxkolonne destilliert und das Produkt **156** als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}) = 99.17 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 62 °C (160 mbar)

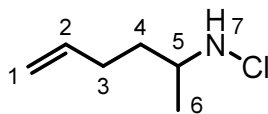
Ausbeute: 2.79 g (28.1 mmol, 64%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.83\text{-}5.68$ (m, 1H, H-2), 5.02-4.84 (m, 2H, H-1), 2.90-2.78 (m, 1H, H-5), 2.11-1.95 (m, 2H, H-3), 1.42-1.28 (m, 2H, H-4), 1.13 (br s, 2H, H-7), 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 138.6$ (C-2), 114.4 (C-1), 46.4 (C-5), 39.2 (C-4), 30.7 (C-3), 23.9 (C-6) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 2962, 2927, 2253, 1640, 1458, 1380, 1350, 1098, 908, 734.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[194]

2.6.30 Darstellung von *N*-Chlorhex-5-en-2-amin (157)

Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 700 mg (7.06 mmol) Hex-5-en-2-amin **156**. Das Produkt **157** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.42$) wird als leicht gelbliches Öl isoliert.

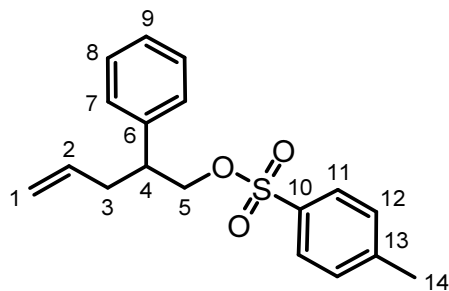
$M(C_6H_{12}ClN) = 133.62 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 872 mg (6.52 mmol, 92%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.89\text{-}5.74$ (m, 1H, H-2), 5.11-4.95 (m, 2H, H-1), 4.26 (br s, 1H, H-7), 3.13-2.99 (m, 1H, H-5), 2.17-2.07 (m, 2H, H-3), 1.77-1.66 (m, 1H, H-4), 1.53-1.42 (m, 1H, H'-4), 1.19 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.9$ (C-2), 115.1 (C-1), 59.4 (C-5), 34.0 (C-3 o. C-4), 30.1 (C-3 o. C-4), 19.1 (C-6) ppm.

2.6.31 Darstellung von 2-Phenylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat (159)



27.07 g (142.0 mmol, 1.42 eq) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid werden in 100 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 11.46 mL (142.0 mmol, 1.42 eq) Pyridin versetzt. Es folgt die langsame Zugabe von 16.22 g (100.0 mmol) 2-Phenylpent-4-en-1-ol (dargestellt in der eigenen Arbeitsgruppe^[78]). Die Reaktionslösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Eis gegossen und eine Stunde gerührt. Zugabe von 10%iger wässriger NaOH bis pH>12. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 250 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 1N HCl (2x75 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2x75 mL) sowie gesättigter NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan:TBME, 10:1, R_f = 0.31) wird das Produkt **159** als farbloser Feststoff isoliert.

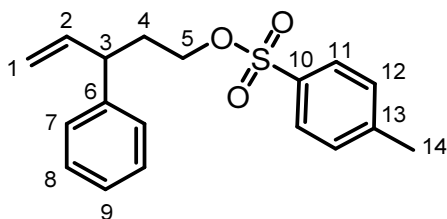
$M(C_{18}H_{20}O_3S) = 316.42 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 28.39 g (89.7 mmol, 90%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-11 o. H-12), 7.30-7.18 (m, 5H, H-7 bis H-9), 7.09-7.04 (m, 2H, H-11 o. H-12), 5.64-5.52 (m, 1H, H-2), 5.01-4.91 (m, 2H, H-1), 4.18-4.07 (m, 2H, H-5), 3.04-2.95 (m, 1H, H-4), 2.54-2.31 (m, 5H, H-3 u. H-14) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 144.6, 139.8, 134.9 (C-2 u. C-6 u. C-10), 132.8, 129.7, 128.5, 127.8 (2x), 127.0 (C-7 bis C-9 u. C-11 bis C-13), 117.3 (C-1), 73.1 (C-5), 44.7 (C-3), 36.1 (C-4), 21.6 (C-14) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[78,198]

2.6.32 Darstellung von 3-Phenylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat (**161**)

27.07 g (142.0 mmol, 1.42 eq) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid werden in 100 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 11.46 mL (142.0 mmol, 1.42 eq) Pyridin versetzt. Es folgt die langsame Zugabe von 16.22 g (100.0 mmol) 3-Phenylpent-4-en-1-ol (dargestellt in der eigenen Arbeitsgruppe^[78]). Die Reaktionslösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Eis gegossen und eine Stunde gerührt. Zugabe von 10%iger wässriger NaOH, bis der pH-Wert >12 ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 250 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N HCl (75 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (75 mL) sowie gesättigter NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **161** wird als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert.

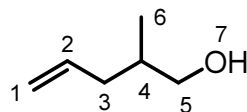
$M(\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}) = 316.42 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 28.69 g (90.7 mmol, 91%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.78\text{-}7.73$ (m, 2H, H-11 o. H-12), $7.38\text{-}7.13$ (m, 5H, H-7 bis H-9), $7.10\text{-}7.04$ (m, 2H, H-11 o. H-12), $5.90\text{-}5.79$ (m, 1H, H-2), $5.06\text{-}4.93$ (m, 2H, H-1), $4.07\text{-}3.88$ (m, 2H, H-5), 3.38 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 2.45 (s, 3H, H-14), 2.13-1.93 (m, 2H, H-4) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 144.7, 142.3, 140.4$ (C-2 u. C-6 u. C-10), 133.0, 129.8, 128.6, 127.9, 127.5, 126.6 (C-7 bis C-9 u. C-11 bis C-13), 115.2 (C-1), 68.4 (C-5), 45.4 (C-3), 34.1 (C-4), 21.6 (C-14) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[198]

2.6.33 Darstellung von 2-Methylpent-4-en-1-ol (169)

In 200 mL trockenem Diethylether werden unter Eiskühlung 5.69 g (150.0 mmol, 1.0 eq) LAH suspendiert. Im Stickstoff-Gegenstrom werden 21.33 g (150.0 mmol) 2-Methylpent-4-ensäure-ethylester, gelöst in 100 mL trockenem Diethylether, langsam in die Suspension getropft (15 min). Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt (DC-Kontrolle Pentan/EtOAc, 3:1). Nach dem Abkühlen auf 0 °C erfolgt die vorsichtige Zugabe von 5.50 mL Wasser, 5.50 mL wässrige 15%ige NaOH und 16.51 mL Wasser. Nach 30 min Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit viel TBME gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **169** wird als farblose Flüssigkeit isoliert.

$$M(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}) = 100.16 \text{ g/mol}$$

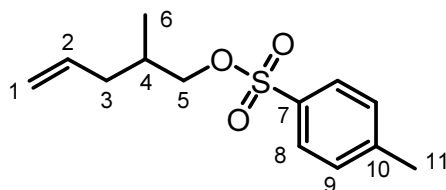
Ausbeute: 14.05 g (140.3 mmol, 94%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.81 (tdd, J = 7.1 Hz, J = 10.1 Hz, J = 17.2 Hz, 1H, H-2), 5.10-4.98 (m, 2H, H-1), 3.56-3.42 (m, 2H, H-5), 2.24-2.13 (m, 1H, H-3), 2.00-1.89 (m, 1H, H'-3), 1.81-1.67 (m, 1H, H-4), 1.58 (br s, 1H, H-7), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-6) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 137.0 (C-2), 116.1 (C-1), 67.9 (C-5), 37.9 (C-3), 35.6 (C-4), 16.4 (C-6) ppm.

IR (Film) cm^{-1} : ν = 3343, 3078, 2957, 2922, 2875, 1641, 1457, 1440, 1416, 1380, 1043, 993, 812, 637.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[199]

2.6.34 Darstellung von 2-Methylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat (170)

37.38 g (196.1 mmol, 1.42 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid werden in 150 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 15.83 mL (196.1 mmol, 1.42 eq) Pyridin versetzt. 13.83 g (138.1 mol) 2-Methylpent-4-en-1-ol **169** werden langsam hinzugefügt und die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 g Eis gegossen und eine Stunde lang gerührt. Anschließend wird solange 10%ige Natronlauge zugegeben, bis der pH-Wert >10 ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 250 mL EtOAc aufgenommen und mit 1 N HCl (2x75 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2x75 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **170** wird als orangefarbenes Öl isoliert.

$M(C_{13}H_{18}O_3S) = 254.35 \text{ g/mol}$

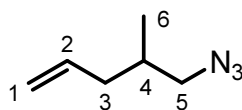
Ausbeute: 33.13 g (130.3 mmol, 94%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-8), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-9), 5.65 (tdd, $J = 7.0$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H, H-2), 5.03 - 4.92 (m, 2H, H-1), 3.92 - 3.79 (m, 2H, H-5), 2.45 (s, 3H, H-11), 2.17 - 2.04 (m, 1H, H-3), 1.97 - 1.82 (m, 2H, H'-3 u. H-4), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 144.7$ (C-7), 135.3 (C-2), 133.1 (C-10), 129.8 (C-9), 127.9 (C-8), 117.1 (C-1), 74.4 (C-5), 37.0 (C-3), 32.7 (C-4), 21.6 (C-11), 16.1 (C-6) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3076, 2975, 2929, 1641, 1599, 1464, 1361, 1189, 1177, 1096, 974, 940, 920, 815.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[200]

2.6.35 Darstellung von 5-Azido-4-methylpent-1-en (171)

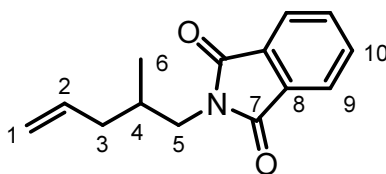
20.00 g (78.6 mmol) 2-Methylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat **170** werden in 250 mL trockenem DMF aufgenommen, mit 10.22 g (157.3 mmol, 2.0 eq) Natriumazid versetzt und für 2.5 h bei 60 °C erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wird in 200 mL Wasser überführt und mit EtOAc (3x200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (2x200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert und mit viel Lösungsmittel (Pentan/EtOAc, 10:1) gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (bis p = 200 mbar) entfernt. Das Produkt **171** wird als farblose Flüssigkeit isoliert und aufgrund seiner Instabilität direkt weiter umgesetzt.

$$M(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3) = 125.17 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 4.47 g (35.7 mmol, 45%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.83-5.68 (m, 1H, H-2), 5.11-5.01 (m, 2H, H-1), 3.27-3.09 (m, 2H, H-5), 2.21-2.10 (m, 1H, H-3), 2.03-1.92 (m, 1H, H'-3), 1.86-1.75 (m, 1H, H-4), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 135.9 (C-2), 116.9 (C-1), 57.1 (C-5), 38.4 (C-3 o. C-4), 34.2 (C-3 o. C-4), 17.4 (C-6) ppm.

2.6.36 Darstellung von 2-(2-Methylpent-4-enyl)isoindolin-1,3-dion (173)

9.59 g (51.8 mmol, 1.15 eq) Kaliumphthalimid werden in 30 mL DMF aufgenommen. Nach der Zugabe von 11.45 g (45 mmol, 1.0 eq) 2-Methylpent-4-enyl-4-methylbenzylsulfonat **170** wird die Suspension für 3 h bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung in 300 mL Wasser überführt und mit Diethylether (3x100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 4:1, R_f = 0.60) wird das Produkt **173** als farbloser Feststoff isoliert.

M(C₁₄H₁₅NO₂) = 229.27 g/mol

Schmelzpunkt: 46 - 47 °C

Ausbeute: 7.56 g (33.0 mmol, 73%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-9 o. H-10), 7.71 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-9 o. H-10), 5.77 (tdd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-2), 5.09-4.95 (m, 2H, H-1), 3.60 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 13.5 Hz, 1H, H-5), 3.50 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H, H'-5), 2.20-2.04 (m, 2H, H-3 u. H-4), 2.01-1.90 (m, 1H, H'-3), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6) ppm.

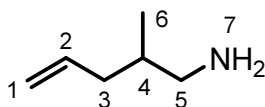
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 168.6 (C-7), 136.1 (C-2), 133.9 (C-9 o. C-10), 132.0 (C-8), 123.2 (C-9 o. C-10), 116.5 (C-1), 43.7 (C-5), 38.8 (C-3), 32.2 (C-4), 17.3 (C-6) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 73.34, H: 6.59, N: 6.11

Gefunden: C: 73.22, H: 6.58, N: 6.04

Die Reaktionsbedingungen werden in leicht abgewandelter Form entsprechend den Literaturangaben gewählt.^[90]

2.6.37 Darstellung von 2-Methylpent-4-en-1-amin (172)**Ausgehend von 5-Azido-4-methylpent-1-en 171:**

3.21 g (84.5 mmol, 2.35 eq) LAH werden bei 0 °C in 120 mL trockenem Diethylether suspendiert. 4.50 g (35.95 mmol) 5-Azido-4-methylpent-1-en **171**, gelöst in 30 mL trockenem Diethylether, werden langsam in die Suspension getropft. Die Reaktionslösung wird für 45 min bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle Pentan/TBME, 10:1). Zugabe von 3.08 mL Wasser, 3.08 mL 15%ige wässriger NaOH und 9.24 mL Wasser. Nach 30 Minuten Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (bis 200 mbar) entfernt. Das Produkt **172** wird als farblose Flüssigkeit isoliert.

$M(C_6H_{13}N) = 99.17 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 2.13 g (21.4 mmol, 60%)

Ausgehend von 2-(2-Methylpent-4-enyl)isoindolin-1,3-dion 173:

7.16 g (31.21 mmol) 2-(2-Methylpent-4-enyl)isoindolin-1,3-dion **173** werden in 50 mL Ethanol gelöst. Nach der Zugabe von 1.56 g (31.21 mmol, 1.0 eq) Hydrazin-Monohydrat wird die Lösung für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die tropfenweise Zugabe von 15 mL konz. HCl (bis pH = 1). Die Reaktionsmischung wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Produkt als Hydrochlorid erhalten. Um das freie Amin zu isolieren wird der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen und mit 10 mL 15%ige KOH-Lösung versetzt (bis pH = 14). Die wässrige Lösung wird mit Diethylether (2x100 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereint und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in einen kleinen Kolben überführt und über Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert. Das Produkt **172** wird als farblose Flüssigkeit isoliert.

$M(C_6H_{13}N) = 99.17 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 97 °C

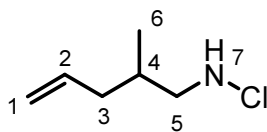
Ausbeute: 1.62 g (16.3 mmol, 52%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.88-5.71 (m, 1H, H-2), 5.10-4.96 (m, 2H, H-1), 2.63 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-5), 2.50 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 12.6 Hz, 1H, H'-5), 2.18-2.09 (m, 1H, H-3), 1.96-1.85 (m, 1H, H'-3), 1.62-1.48 (m, 1H, H-4), 1.21 (br s, 2H, H-7), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 137.2 (C-2), 115.8 (C-1), 48.0 (C-5), 38.8 (C-3), 36.3 (C-4), 17.3 (C-6) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: ν = 3376, 3299, 3076, 2956, 2909, 2872, 1640, 1459, 1440, 1379, 1054, 995, 911, 845.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[194]

2.6.38 Darstellung von N-Chlor-2-methylpent-4-en-1-amin (174)

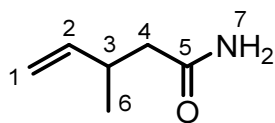
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 250 mg (2.52 mmol) 2-Methylpent-4-en-1-amin **172**. Das Produkt **174** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.46$) wird als leicht gelbliches Öl isoliert.

$M(C_6H_{12}ClN) = 133.62 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 312 mg (2.33 mmol, 93%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.85\text{-}5.67$ (m, 1H, H-2), 5.10-4.99 (m, 2H, H-1), 4.33 (br s, 1H, H-7), 3.06-2.97 (m, 1H, H-5), 2.90-2.81 (m, 1H, H'-5), 2.19-2.09 (m, 1H, H-3 o. H-4), 2.01-1.89 (m, 2H, H-3 o. H-4), 0.94 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 136.3$ (C-2), 116.6 (C-1), 62.6 (C-5), 38.6 (C-3), 31.9 (C-4), 17.4 (C-6) ppm.

2.6.39 Darstellung von 3-Methylpent-4-enamid (177)

7.99 g (70.0 mmol) 3-Methyl-4-pentensäure (dargestellt in der eigenen Arbeitsgruppe^[91]) werden in 120 mL trockenem Toluol vorgelegt und auf ca. 5 °C abgekühlt. Nach langsamer Zugabe von 12.0 mL (140.0 mmol, 2.0 eq) Oxalylchlorid wird die Suspension für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 mL THF aufgenommen und in 100 mL einer 0 °C-kalten wässrigen konz. Ammoniaklösung eingetragen. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit 50 mL Wasser und 100 mL EtOAc versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **177** wird als farbloser Feststoff isoliert.

$M(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}) = 113.16 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 102 °C

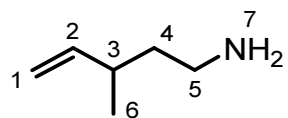
Ausbeute: 4.97 g (43.9 mmol, 63% über 2 Schritte)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.95$ (br s, 1H, H-7), 5.78 (ddd, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 10.3 \text{ Hz}$, $J = 17.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.61 (br s, 1H, H'-7), 5.09-4.94 (m, 2H, H-1), 2.73-2.59 (m, 1H, H-3), 2.25 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 2.15 (dd, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H, H'-4), 1.06 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) $\delta = 174.5$ (C-5), 142.6 (C-2), 113.6 (C-1), 43.0 (C-3 o. C-4), 34.6 (C-3 o. C-4), 19.6 (C-6) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3490, 3408, 3340, 3188, 2965, 2929, 2249, 1671, 1610, 1456, 1397, 996, 909, 735.$

HRMS (ESI): $m/z = 136.0744$ [M+Na]⁺ (berechnet für [C₆H₁₁NO + Na]⁺ = 136.0733)

2.6.40 Darstellung von 3-Methylpent-4-en-1-amin (178)

1.14 g (30.0 mmol, 2.0 eq) LAH werden bei 0 °C in 80 mL trockenem THF suspendiert. 1.70 g (15.02 mmol) 3-Methylpent-4-enamid **177**, gelöst in 20 mL trockenem THF, werden langsam in die Suspension getropft. Die Reaktionslösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgt die Zugabe von 1.10 mL Wasser, 1.10 mL 15%ige wässrige NaOH und 3.30 mL Wasser. Nach 15 min Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (bis p = 150 mbar) entfernt. Das Produkt **178** wird als farbloses Öl isoliert.

M(C₆H₁₃N) = 99.17 g/mol

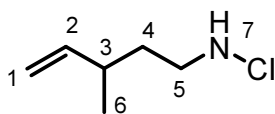
Ausbeute: 1.14 g (11.5 mmol, 77%)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 5.80-5.54 (m, 1H, H-2), 5.06-4.79 (m, 2H, H-1), 2.74-2.59 (m, 2H, H-5), 2.33-2.07 (m, 1H, H-3), 1.45-1.36 (m, 2H, H-4), 1.29 (br s, 2H, H-7), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 144.3 (C-2), 112.6 (C-1), 40.6 (C-4), 40.1 (C-5), 35.6 (C-3), 20.3 (C-6) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: ν = 3302, 3076, 2961, 2926, 2867, 2147, 1639, 1574, 1470, 1386, 1308, 1260, 995, 911, 819, 770.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[194]

2.6.41 Darstellung von N-Chlor-3-methylpent-4-en-1-amin (179)

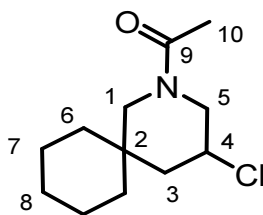
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 150 mg (1.51 mmol) 3-Methylpent-4-en-1-amin **178**. Das Produkt **179** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.63$) wird als leicht gelbliches Öl isoliert.

$M(C_6H_{12}ClN) = 133.62 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 161 mg (1.21 mmol, 80%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.74\text{-}5.61$ (m, 1H, H-2), 5.04-4.92 (m, 2H, H-1), 4.28 (br s, 1H, H-7), 3.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 2.29-2.17 (m, 1H, H-3), 1.68-1.52 (m, 2H, H-4), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.6$ (C-2), 113.5 (C-1), 55.2 (C-5), 35.7 (C-3 o. C-4), 35.1 (C-3 o. C-4), 20.4 (C-6) ppm.

2.6.42 Darstellung von 1-(4-Chlor-2-azaspiro[5.5]undecan-2-yl)ethanon (180)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 40 mg (0.21 mmol) 1-(1-Allylcyclohexyl)-*N*-chlormethanamin **118**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 44 mg (0.43 mmol, 2.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.45$) wird das Produkt **180** als farbloser Feststoff isoliert.

$M(C_{12}H_{20}ClNO) = 229.75 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 31 mg (0.14 mmol, 63% über 2 Schritte)

Schmelzpunkt: 45-46 °C

Mischung der Rotamere A und B (1:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.98\text{-}4.90$ (m, 0.5H, $\text{H}_{\text{A}-1}$), 4.54 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 0.5H, $\text{H}_{\text{B}-1}$), 4.07-3.84 (m, 1.5H, $\text{H}_{\text{A}+\text{B}-4}$ u. $\text{H}_{\text{A}-5}$), 3.58 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 0.5H, $\text{H}_{\text{B}-5}$), 3.08-2.99 (m, 0.5H, $\text{H}'_{\text{A}-5}$), 2.75 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 0.5H, $\text{H}'_{\text{B}-5}$), 2.53-2.44 (m, 0.5H, $\text{H}'_{\text{A}-1}$), 2.34-2.23 (m, 1H, $\text{H}'_{\text{B}-1}$ u. $\text{H}_{\text{A oder B}-3}$), 2.21-2.14 (m, 0.5H, $\text{H}_{\text{A oder B}-3}$), 2.12 (s, 1.5H, $\text{H}_{\text{A oder B}-10}$), 2.08 (s, 1.5H, $\text{H}_{\text{A oder B}-10}$), 1.56-1.15 (m, 11H, $\text{H}_{\text{A}+\text{B}-3}$ u. $\text{H}_{\text{A}+\text{B}-6}$ bis $\text{H}_{\text{A}+\text{B}-8}$) ppm.

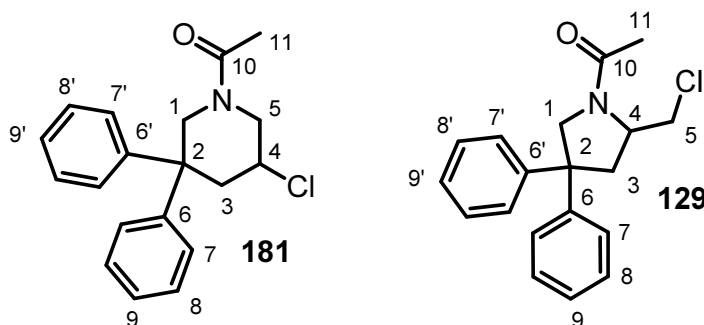
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.3/168.9$ (C-9), 55.5/54.4 (C-5), 52.2/51.3 (C-4), 49.4/49.3 (C-1), 47.0/45.7 (C-3), 37.4 (2x) (C-6 o. C-7 o. C-8), 36.9/36.5 (C-2), 31.7/31.4, 26.3/26.3, 21.8/21.6 (C-6 bis C-8), 21.5 (3x) (C-10 u. C-6 o. C-7 o. C-8), 21.4 (C-6 o. C-7 o. C-8) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 62.73, H: 8.77, N: 6.10

Gefunden: C: 62.68, H: 8.92, N: 5.87

2.6.43 Darstellung von 1-(5-Chlor-3,3-diphenylpiperidin-1-yl)ethanon (**181**) und 1-(2-(Chlormethyl)-4,4-diphenylpyrrolidin-1-yl)ethanon (**129**)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 70 mg (0.26 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 79 mg (0.77 mmol, 3.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (2.5% MeOH in DCM) wird der 6-Ring **181** ($R_f = 0.45$) als Hauptprodukt in Form eines farblosen Feststoffes und der 5-Ring **129** ($R_f = 0.32$) als farbloses Öl isoliert.

$M(C_{19}H_{20}ClNO) = 313.82 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 72 mg (0.23 mmol, 89% über 2 Schritte)

GC/MS: 6-Ring:5-Ring (4:1)

6-Ring 181: Mischung der Rotamere: (5:1)

Schmelzpunkt: 154-155 °C.

Haupt-Rotamer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37\text{-}7.11$ (m, 10H, H-7 bis H-9 u. H-7' bis H-9'), 5.53-5.43 (m, 1H, H-1), 4.15-4.06 (m, 1H, H-5), 3.83-3.70 (m, 1H, H-4), 3.25-3.11 (m, 2H, H-3 u. H'-5), 2.75-2.66 (m, 1H, H'-1), 2.56-2.45 (m, 1H, H'-3), 2.11 (s, 3H, H-11) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.3$ (C-10), 145.6, 142.8 (C-6 u. C-6'), 128.9, 128.6, 127.2, 126.8, 126.6, 126.3 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 53.7 (C-5), 51.9 (C-4), 49.1 (C-1), 48.5 (C-2), 45.7 (C-3), 21.9 (C-11) ppm.

Neben-Rotamer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37\text{-}7.11$ (m, 10H, H-7 bis H-9 u. H-7' bis H-9'), 5.06-4.96 (m, 1H, H-1), 4.60-4.49 (m, 1H, H-5), 4.10-3.99 (m, 1H, H-4), 3.58 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H, H'-5), 3.25-3.11 (m, 1H, H-3), 2.69-2.60 (m, 1H, H'-1), 2.36-2.25 (m, 1H, H'-3), 2.07 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 169.6 (C-10), 146.3, 142.6 (C-6 u. C-6'), 128.8, 128.7, 127.9, 126.9 (2x), 126.1 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 54.9 (C-5), 51.2 (C-4), 48.9 (C-1), 48.8 (C-2), 46.1 (C-3), 21.5 (C-11) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 72.72, H: 6.42, N: 4.46

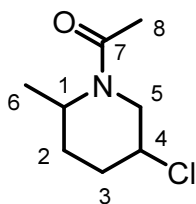
Gefunden: C: 72.47, H: 6.43, N: 4.24

5-Ring 129:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35-7.16 (m, 10H, H-7 bis H-9 u. H-7' bis H-9'), 4.38-4.32 (m, 1H, H-5), 4.28-4.19 (m, 1H, H-4), 4.07-4.01 (m, 1H, H-1), 3.95 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H'-5), 3.82-3.76 (m, 1H, H'-1), 2.93-2.84 (m, 1H, H-3), 2.77-2.68 (m, 1H, H'-3), 2.14 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 169.3 (C-10), 145.0 (C-6 o. C-6'), 144.6 (C-6 o. C-6'), 128.8, 128.7, 126.9, 126.8, 126.7, 126.2 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 58.9 (C-5), 56.7 (C-4), 52.9 (C-2), 45.6 (C-1), 40.4 (C-3), 21.1 (C-11) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 314.1306 [M+H]⁺ (berechnet für [C₁₉H₂₀ClNO + H]⁺ = 314.1306)

2.6.44 Darstellung von 1-(5-Chlor-2-methylpiperidin-1-yl)ethanon (**182**)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 47 mg (0.35 mmol) *N*-Chlorhex-5-en-2-amin **157**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 108 mg (1.06 mmol, 3.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.34$) wird das Produkt **182** als gelbes Öl isoliert. Die Auftrennung der Diastereomere erfolgt mittels HPLC.

$M(C_8H_{14}ClNO) = 175.66 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 36 mg (0.21 mmol, 58% über 2 Schritte)

GC/MS: dr (2:1), (*trans*:*cis*)

trans-Diastereomer: Mischung der Rotamere A und B (1:1):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.97\text{-}4.86$ (m, 0.5H, H_{A-1}), 4.82 (dd, $J = 3.6 \text{ Hz}$, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 0.5H, H_{B-5}), 4.13-4.05 (m, 0.5H, H_{B-1}), 3.86 (dd, $J = 4.2 \text{ Hz}$, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 0.5H, H_{A-5}), 3.81-3.65 (m, 1H, H_{A+B-4}), 3.23 (dd, $J = 11.6 \text{ Hz}$, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 0.5H, H'_{A-5}), 2.77-2.67 (m, 0.5H, H'_{B-5}), 2.19-2.05 (m, 4H, H_A oder $B-3$ u. H_{A+B-8}), 1.91 (ddt, $J = 4.2 \text{ Hz}$, $J = 11.8 \text{ Hz}$, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, H_A oder $B-3$), 1.84-1.56 (m, 2H, H_{A+B-2}), 1.30-1.22 (m, 2H, H_{A+B-6}), 1.16 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, H_{A+B-6}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.9/168.8$ (C-7), 55.0/54.4 (C-4), 48.5/42.8 (C-5), 47.9/42.2 (C-1), 30.7/29.6 (C-2), 30.0/29.9 (C-3), 22.0/21.5 (C-8), 16.2/15.1 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 176.0840$ $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_8H_{14}ClNO + H]^+ = 176.0837$)

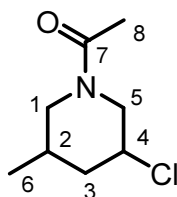
cis-Diastereomer: Mischung der Rotamere A und B (2:1):

Zuordnung ausgewählter Signale:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.11\text{-}4.95$ (m, 0.66H, H_{A-6}), 4.86-4.68 (m, 0.33H, H_{B-6}), 4.42-4.27 (m, 1H, H_{A+B-4}), 4.24-4.09 (m, 0.33H), 3.79 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 0.66H), 3.57 (d, $J = 14.7 \text{ Hz}$, 0.66H), 3.02 (d, $J = 17.3 \text{ Hz}$, 0.33H), 2.40-2.06 (m, 5H, H_{A+B-8} u. H_A oder $B-2$ o. H_A oder $B-3$ o. H_A oder $B-5$), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.46-1.30 (m, 1H), 1.27-1.10 (m, 3H, H_{A+B-6}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 169.8 (C-7), 56.5/53.6 (C-4), 47.3 (C-5), 42.6 (C-1), 29.7 (C-2 oder C-3), 26.7/23.5 (C-2 oder C-3), 21.8 (C-8), 15.4 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 198.0659 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO} + \text{Na}]^+ = 198.0656$)

2.6.45 Darstellung von 1-(3-Chlor-5-methylpiperidin-1-yl)ethanon (183)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 60 mg (0.45 mmol) *N*-Chlor-2-methylpent-4-en-1-amin **174**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 92 mg (0.90 mmol, 2.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, *cis*: $R_f = 0.45$ u. *trans*: $R_f = 0.39$) wird das Produkt **183** als farblose Flüssigkeit isoliert. Die Auftrennung der Diastereomere erfolgt mittels HPLC.

$M(C_8H_{14}ClNO) = 175.66$ g/mol

Ausbeute: 68 mg (0.37 mmol, 82% über 2 Schritte)

GC/MS: dr (5:1) (*cis:trans*)

cis-Diastereomer: Mischung der Rotamere A und B (1:1):

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.96-4.88$ (m, 0.5H, H_{A-5}), 4.59-4.50 (m, 0.5H, H_{B-1}), 4.07-3.98 (m, 0.5H, H_{B-5}), 3.82-3.69 (m, 1H, H_{A+B-4}), 3.69-3.62 (m, 0.5H, H_{A-1}), 3.00 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 13.1$ Hz, 0.5H, H'_{B-5}), 2.66-2.56 (m, 0.5H, H'_{A-1}), 2.50-2.40 (m, 0.5H, H'_{A-5}), 2.37-2.27 (m, 1H, H_A oder $B-3$), 2.10 (s, 1.5H, H_A oder $B-8$), 2.08 (s, 1.5H, H_A oder $B-8$), 2.06-2.01 (m, 0.5H, H'_{B-1}), 1.75-1.59 (m, 1H, H_{A+B-2}), 1.44-1.32 (m, 1H, H_A oder $B-3$), 0.98-0.91 (m, 3H, H_{A+B-6}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168.8/168.7$ (C-7), 54.0/53.2 (C-4), 53.6/48.5 (C-5), 52.9/47.8 (C-1), 43.9/43.8 (C-3), 32.7/31.6 (C-2), 21.5/21.4 (C-8), 18.4/18.3 (C-6) ppm.

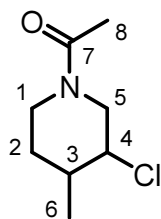
HRMS (ESI): $m/z = 198.0655$ für $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_8H_{14}ClNO + H]^+ = 198.0656$)

trans-Diastereomer: Mischung der Rotamere A und B (2:1):

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.55-4.47$ (m, 0.67H, H_{A-1}), 4.38-4.22 (m, 1.33H, H_{A+B-4} u. H_{B-5}), 3.94-3.85 (m, 0.67H, H_{A-5}), 3.68-3.60 (m, 0.37H, H_{B-1}), 3.42 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 14.4$ Hz, 0.67H, H'_{A-5}), 3.38-3.30 (m, 0.35H, H'_{B-5}), 2.85 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 13.5$ Hz, 0.35H, H'_{B-1}), 2.30-2.16 (m, 0.70H, H'_{A-1}), 2.13 (s, 3H, H_{A+B-8}), 2.11-2.01 (m, 1.47H, H_{A+B-2} u. H_A oder $B-3$), 1.73-1.53 (m, 1.61H, H_A oder $B-3$), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_{B-6}), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_A-6) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 169.7/169.6 (C-7), 56.3/54.6 (C-4), 52.9/48.4 (C-1), 52.7/47.8 (C-5), 40.9/40.8 (C-3), 26.8/25.3 (C-2), 21.5/21.4 (C-8), 18.2/17.9 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 198.0670 für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO} + \text{Na}]^+ = 198.0656$)

2.6.46 Darstellung von 1-(3-Chlor-4-methylpiperidin-1-yl)ethanon (**184**)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 80 mg (0.60 mmol) *N*-Chlor-3-methylpent-4-en-1-amin **179**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 122 mg (1.20 mmol, 2.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, *trans*: $R_f = 0.40$ u. *cis*: $R_f = 0.33$) wird das Produkt **184** als farblose Flüssigkeit isoliert. Die Auftrennung der Diastereomere erfolgt mittels HPLC.

$M(C_8H_{14}ClNO) = 175.66$ g/mol

Ausbeute: 51 mg (0.29 mmol, 49% über 2 Schritte)

GC/MS: dr (3:2) (*trans*:*cis*)

trans-Diastereomer: Mischung der Rotamere A und B (1:1):

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.92-4.84$ (m, 0.5H, H_{A-5}), 4.50 (tdd, $J = 2.5$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 0.5H, H_{B-1}), 4.07-3.99 (m, 0.5H, H_{B-5}), 3.80-3.72 (m, 0.5H, H_{A-1}), 3.49-3.35 (m, 1H, H_{A+B-4}), 3.16 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 0.5H, H'_{B-5}), 3.08 (dt, $J = 2.7$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 0.5H, H'_{A-1}), 2.68-2.59 (m, 1H, H'_{B-1} u. H'_{A-5}), 2.11 (s, 1.5H, H_A oder $B-8$), 2.09 (s, 1.5H, H_A oder $B-8$), 1.90-1.79 (m, 1H, H_A oder $B-2$), 1.79-1.67 (m, 1H, H_{A+B-3}), 1.35-1.19 (m, 1H, H_A oder $B-2$), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_{A+B-6}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168.8/168.7$ (C-7), 61.9/61.2 (C-4), 53.4/48.6 (C-5), 46.3/41.3 (C-1), 39.9/39.8 (C-3), 34.3/33.1 (C-2), 21.4/21.4 (C-8), 19.1/19.0 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 176.0840$ für $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_8H_{14}ClNO + H]^+ = 176.0837$)

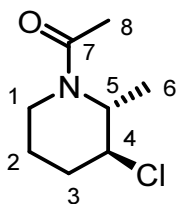
cis-Diastereomer: Mischung der Rotamere A und B (2:1):

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.82-4.74$ (m, 0.33H, H_{B-5}), 4.68-4.60 (m, 0.68H, H_{A-1}), 4.18-4.09 (m, 1H, H_{A+B-4}), 4.06-3.98 (m, 0.67H, H_{A-5}), 3.85-3.75 (m, 0.34H, H_{B-1}), 3.43 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 14.3$ Hz, 0.67H, H'_{A-5}), 3.07 (ddd, $J = 3.2$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 13.6$ Hz, 0.34H, H'_{B-1}), 3.00 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 14.1$ Hz, 0.35H, H'_{B-5}), 2.53 (dt, $J = 3.1$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 0.68H,

H'_{A-1}), 2.13 (s, 2H, H_{A-8}), 2.12 (s, 1H, H_{B-8}), 2.02-1.90 (m, 1H, H_{A+B-3}), 1.75-1.52 (m, 1H, H_{A+B-2}), 1.51-1.36 (m, 1H, H'_{A+B-2}), 1.08-0.99 (m, 3H, H_{A+B-6}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 169.8/169.7 (C-7), 62.9/62.0 (C-4), 53.1/47.7 (C-5), 45.9/41.5 (C-1), 35.9/35.6 (C-3), 27.9/27.1 (C-2), 21.4/21.4 (C-8), 18.8/18.4 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 198.0654$ für [M+Na]⁺ (berechnet für [C₈H₁₄ClNO + Na]⁺ = 198.0656)

2.6.47 Darstellung von *trans*-1-(3-Chlor-2-methylpiperidin-1-yl)ethanon (185)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 30 mg (0.23 mmol) (*E*)-*N*-Chlorhex-4-en-1-amin **153**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 46 mg (0.45 mmol, 2.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.24$) wird das Produkt **185** als farbloses Öl isoliert.

$M(C_8H_{14}ClNO) = 175.66 \text{ g/mol}$

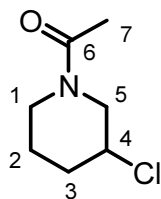
Ausbeute: 25 mg (0.14 mmol, 63% über 2 Schritte)

Mischung der Rotamere A und B (2:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.17\text{-}5.00$ (m, 0.4H, $\text{H}_{\text{B}-5}$), $4.66\text{-}4.51$ (m, 0.6H, $\text{H}_{\text{A}-1}$), $4.28\text{-}4.09$ (m, 1.6H, $\text{H}_{\text{A+B}-4}$ u. $\text{H}_{\text{B}-5}$), $3.73\text{-}3.60$ (m, 0.4H, $\text{H}_{\text{B}-1}$), 3.18 (t, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 0.4H, $\text{H}_{\text{B}-1}$), $2.72\text{-}2.58$ (m, 0.6H, $\text{H}_{\text{A}-1}$), $2.16\text{-}1.87$ (m, 6H, $\text{H}_{\text{A+B}-2}$ u. $\text{H}_{\text{A+B}-3}$ u. $\text{H}_{\text{A+B}-8}$), $1.57\text{-}1.42$ (m, 1H, $\text{H}'_{\text{A+B}-2}$), $1.37\text{-}1.15$ (m, 3H, $\text{H}_{\text{A+B}-6}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.8$ (C-7), $60.4/56.1$ (C-4), $59.8/50.3$ (C-5), $40.8/35.2$ (C-1), 26.9 (C-3), $21.8/21.4$ (C-8), $19.7/19.0$ (C-2), $16.6/15.5$ (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 176.0839$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (berechnet für $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO} + \text{H}]^+ = 176.0837$)

2.6.48 Darstellung von 1-(3-Chlorpiperidin-1-yl)ethanon (187)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 60 mg (0.50 mmol) *N*-Chlorpent-4-en-1-amin **127**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 154 mg (1.51 mmol, 3.0 eq) Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.32$) wird das Produkt **187** als farbloses Öl isoliert.

$M(C_7H_{12}ClNO) = 161.63 \text{ g/mol}$

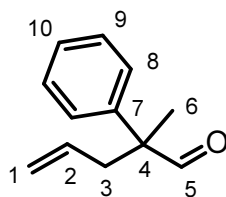
Ausbeute: 61 mg (0.38 mmol, 75% über 2 Schritte)

Mischung der Rotamere A und B (1:1):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.44\text{-}4.28$ (m, 0.5H, $\text{H}_A\text{-}5$), $4.10\text{-}3.98$ (m, 0.5H, $\text{H}_B\text{-}4$), $3.96\text{-}3.84$ (m, 0.5H, $\text{H}_A\text{-}4$), $3.80\text{-}3.11$ (m, 3H, $\text{H}_{A+B}\text{-}1$ u. $\text{H}_B\text{-}5$), $3.29\text{-}3.11$ (m, 0.5H, $\text{H}'_A\text{-}5$), $2.29\text{-}1.99$ (m, 4H, H_A oder $\text{H}_B\text{-}3$ u. $\text{H}_{A+B}\text{-}7$), $1.98\text{-}1.44$ (m, 3H, $\text{H}_{A+B}\text{-}2$ u. $\text{H}_{A+B}\text{-}3$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.3/169.1$ (C-6), $55.6/54.4$ (C-4), $53.6/48.7$ (C-5), $46.2/41.5$ (C-1), $34.5/34.0$ (C-3), $24.7/22.5$ (C-2), 21.5 (C-7) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[201]

2.6.49 Darstellung von 2-Methyl-2-phenylpent-4-enal (191)

67.09 g (500.0 mmol) 2-Phenylpropanal, 31.07 g (535.0 mmol, 1.07 eq) frisch destillierter Allylalkohol, 258 mg (kat.) *p*-Toluolsulfonsäure und 12.50 mL Toluol werden für 54 h unter Rückfluss über eine 30 cm Vigreuxkolonne und Wasserabscheider erhitzt bis 9 mL Wasser entfernt werden und das Gemisch sich dunkel färbt. Nach der Destillation über Vigreuxkolonne wird das Produkt **191** als farblose Flüssigkeit isoliert.

$M(C_{12}H_{14}O) = 174.24 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 120 °C (25 mm Hg)

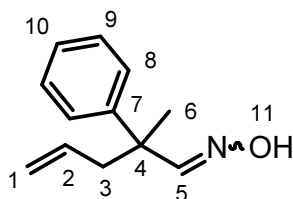
Ausbeute: 46.8 g (174.2 mmol, 47%)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.52$ (s, 1H, H-5), 7.52-7.13 (m, 5H, H-8 bis H-10), 5.72-5.37 (m, 1H, H-2), 5.20-4.93 (m, 2H, H-1), 2.81-2.51 (m, 2H, H-3), 1.44 (s, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.9$ (C-5), 139.4 (C-7), 133.1 (C-2), 128.8, 127.3, 127.1 (C-8 bis C-10), 118.6 (C-1), 53.6 (C-4), 40.6 (C-3), 18.8 (C-6) ppm.

IR (Film) cm^{-1} : $\nu = 3428, 3077, 3026, 2978, 2934, 2806, 2710, 1725, 1640, 1599, 1495, 1446, 1389, 1372, 1029, 997, 919.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[95]

2.6.50 Darstellung von 2-Methyl-2-phenylpent-4-enal oxim (192)

Eine Lösung aus 6.25 g (90 mmol, 1.2 eq) Hydroxylamin Hydrochlorid in 7.0 mL Wasser wird zu einer Lösung aus 2.25 g (0.75 eq, 75.0 mmol) NaOH in 5.0 mL Wasser gegeben und mit 25 mL Ethanol versetzt. Ohne eventuell ausgefallenes Natriumchlorid abzufiltrieren werden 13.07 g (75.0 mmol) frisch destilliertes 2-Methyl-2-phenylpent-4-enal **191**, gelöst in 150 mL Ethanol, zugegeben und die Suspension über Nacht stehengelassen. 100 mL Wasser werden hinzugefügt, sowie 250 mL TBME. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert (3x200 mL). Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **192** wird als farblose Flüssigkeit isoliert.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}) = 189.25 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 14.03 g (74.1 mmol, 99%)

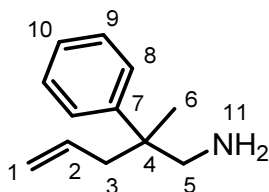
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.09$ (br s, 1H, H-11), 7.53 (s, 1H, H-5), 7.39-7.19 (m, 5H, H-8 bis H-10), 5.68-5.53 (m, 1H, H-2), 5.10-4.98 (m, 2H, H-1), 2.64 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 1.46 (s, 3H, H-6) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) $\delta = 157.3$ (C-5), 143.9 (C-7), 133.7 (C-2), 128.5, 126.7, 126.6 (C-8 bis C-10), 118.3 (C-1), 43.9 (2x) (C-3 u. C-4), 23.4 (C-6) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 76.16, H: 7.99, N: 7.40.

Gefunden: C: 76.17, H: 8.03, N: 7.40.

2.6.51 Darstellung von 2-Methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin (193)

2.85 g (75.0 mmol, 1.5 eq) LAH werden bei 0 °C in 200 mL trockenem Diethylether suspendiert. 9.46 g (50.0 mmol) 2-Methyl-2-phenylpent-4-enaloxim **192**, gelöst in 100 mL trockenem Diethylether, werden langsam hinzugegossen und die Reaktionslösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C erfolgt die langsame Zugabe von 2.75 mL Wasser, 2.75 mL 15%ige wässrige NaOH und 8.26 mL Wasser. Nach 30 Minuten Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum über Vigreuxkolonne destilliert und das Produkt **193** als farblose Flüssigkeit isoliert.

$M(C_{12}H_{17}N) = 175.27 \text{ g/mol}$

Siedepunkt: 113-115 °C (10 mbar)

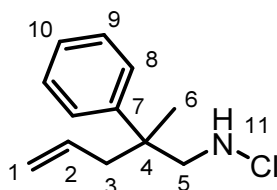
Ausbeute: 6.83 g (39.0 mmol, 77%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.38\text{-}7.17$ (m, 5H, H-8 bis H-10), 5.64-5.49 (m, 1H, H-2), 5.07-4.92 (m, 2H, H-1), 2.96 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 2.74 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H, H'-5), 2.52 (dd, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 2.28 (dd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H'-3), 1.30 (s, 3H, H-6), 0.96 (br s, 2H, H-11) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 145.3$ (C-7), 134.7 (C-2), 128.3, 126.7, 125.9 (C-8 bis C-10), 117.2 (C-1), 53.4 (C-5), 44.5 (C-3), 43.0 (C-4), 22.2 (C-6) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3384, 3059, 3023, 3004, 2965, 2917, 2874, 1639, 1601, 1497, 1445, 1379, 1072, 1028, 997, 914, 764.$

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[202]

2.6.52 Darstellung von *N*-Chlor-2-methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin (194)

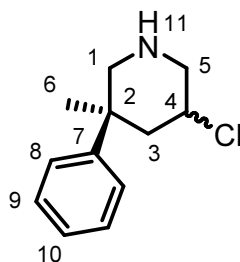
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 1.50 g (8.56 mmol) 2-Methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin **193**. Das Produkt **194** (Pentan/TBME, 10:1, $R_f = 0.54$) wird als farbloses Öl isoliert.

$M(C_{12}H_{16}ClN) = 209.72 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.74 g (8.27 mmol, 97%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39\text{--}7.20$ (m, 5H, H-8 bis H-10), 5.62–5.49 (m, 1H, H-2), 5.09–4.97 (m, 2H, H-1), 3.77 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H-11), 3.42–3.33 (m, 1H, H-5), 3.22–3.12 (m, 1H, H'-5), 2.53 (dd, $J = 6.6 \text{ Hz}$, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 2.38 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1H, H'-3), 1.34 (s, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.0$ (C-7), 133.8 (C-2), 128.7, 126.6, 126.3 (C-8 bis C-10), 118.2 (C-1), 67.2 (C-5), 45.1 (C-3), 42.5 (C-4), 23.0 (C-6) ppm.

2.6.53 Darstellung von 5-Chlor-3-methyl-3-phenylpiperidin (195)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 40 mg (0.19 mmol) *N*-Chlor-2-methyl-2-phenylpent-4-en-1-amin **194**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.37$) wird das Produkt **195** als farbloses Öl isoliert.

$M(C_{12}H_{16}ClN) = 209.72 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 30 mg (0.14 mmol, 75%)

GC/MS: dr (8:1), (*cis:trans*)

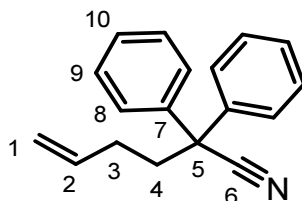
cis-Diastereomer (**195a**):*

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44\text{-}7.17$ (m, 5H, H-8 bis H-10), 3.88-3.67 (m, 1H, H-4), 3.64-3.50 (m, 1H, H-1 o. H-3 o. H-5), 3.33-3.17 (m, 1H, H-1 o. H-3 o. H-5), 2.98-2.82 (m, 1H, H-1 o. H-3 o. H-5), 2.78-2.56 (m, 2H, H-1 o. H-3 o. H-5), 2.00-1.70 (br s, 1H, H-11), 1.95-1.69 (m, 1H, H-1 o. H-3 o. H-5), 1.14 (s, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.8$ (C-7), 129.1, 126.3, 126.1 (C-8 bis C-10), 55.2 (C-1 o. C-3 o. C-5), 54.6 (C-1 o. C-3 o. C-5), 54.2 (C-4), 46.9 (C-1 o. C-3 o. C-5), 42.2 (C-2), 31.3 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 210.1045$ $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{12}H_{16}ClN + H]^+ = 210.1044$)

*NMR-Auswertung des *trans*-Diastereomers **195b** aufgrund der geringen Intensität im Spektrum neben **195a** nicht möglich.

2.6.54 Darstellung von 2,2-Diphenylhex-5-ennitril (199)

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 9.00 mL (18.0 mmol, 1.2 eq) 2.0 M LDA-Lösung zu eine Lösung aus 2.90 g (15.0 mmol, 1.0 eq) 2,2-Diphenylacetonitril in 50 mL trockenem THF gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1 h 20 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Zugabe von 2.03 g (1.52 mL, 15.0 mmol, 1.0 eq) 4-Brom-1-buten wird für 2 h 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 80 mL Wasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit TBME (2x80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **199** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 10:1, $R_f = 0.54$) als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert.

$M(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}) = 247.33\text{ g/mol}$

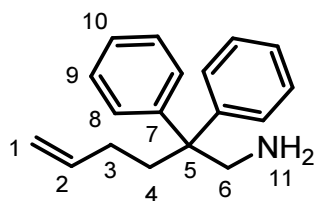
Ausbeute: 1.69 g (6.85 mmol, 46%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.47\text{-}7.23$ (m, 10H, H-8 bis H-10), 5.81 (tdd, $J = 6.5\text{ Hz}$, $J = 10.2\text{ Hz}$, $J = 16.8\text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.09-4.96 (m, 2H, H-1), 2.52-2.42 (m, 2H, H-3 o. H-4), 2.23-2.13 (m, 2H, H-3 o. H-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 140.0$ (C-7), 136.6 (C-2), 128.9, 127.9, 126.8 (C-8 bis C-10), 122.2 (C-6), 115.6 (C-1), 51.4 (C-5), 38.8 (C-3 o. C-4), 29.8 (C-3 o. C-4) ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[79]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[193]

2.6.55 Darstellung von 2,2-Diphenylhex-5-en-1-amin (200)

1.48 g (6.0 mmol) 2,2-Diphenylhex-5-ennitril **199** werden in 60 mL trockenem Diethylether gelöst und bei 0 °C mit 0.34 g (9.0 mmol, 1.5 eq) LAH versetzt. Die Suspension wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgt die Zugabe von 0.33 mL Wasser, 0.33 mL 15%ige wässrige NaOH und 0.99 mL Wasser. Nach 15 Minuten Rühren wird der farblose Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **200** wird als farbloses, viskoses Öl isoliert.

$M(C_{18}H_{21}N) = 251.37 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.49 g (5.9 mmol, 99%)

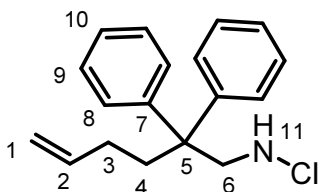
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.34\text{-}7.14$ (m, 10H, H-8 bis H-10), 5.77 (tdd, $J = 6.5 \text{ Hz}$, $J = 10.2 \text{ Hz}$, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.00-4.87 (m, 2H, H-1), 3.33 (s, 2H, H-6), 2.23-2.16 (m, 2H, H-4), 1.81-1.70 (m, 2H, H-3), 1.10 (br s, 2H, H-11) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 146.3$ (C-7), 138.8 (C-2), 128.2, 128.1, 126.0 (C-8 bis C-10), 114.3 (C-1), 51.8 (C-5), 49.1 (C-6), 35.7 (C-4), 28.6 (C-3) ppm.

IR (Film) cm⁻¹: $\nu = 3384, 3058, 3028, 3974, 2935, 2862, 1640, 1598, 1495, 1444, 1033, 1001, 912, 756, 700.$

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[79]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[193]

2.6.56 Darstellung von N-Chlor-2,2-diphenylhex-5-en-1-amin (201)

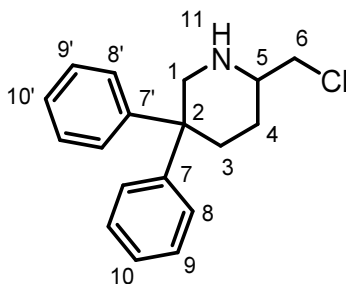
Durchführung nach **Allgemeine Methode A (2.1)** mit 400 mg (1.59 mmol) 2,2-Diphenylhex-5-en-1-amin **200**. Das Produkt **201** (Pentan/EtOAc, 10:1, $R_f = 0.74$) wird als farbloses, viskoses Öl isoliert.

$M(C_{18}H_{20}ClN) = 285.81 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 442 mg (1.55 mmol, 97%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36\text{-}7.12$ (m, 10H, H-8 bis H-10), 5.76 (tdd, $J = 6.5 \text{ Hz}$, $J = 10.2 \text{ Hz}$, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.00-4.87 (m, 2H, H-1), 3.72 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, H-6), 3.59 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, H-11), 2.32-2.25 (m, 2H, H-4), 1.83-1.73 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.2$ (C-7), 138.4 (C-2), 128.4, 127.8, 126.6 (C-8 bis C-10), 114.5 (C-1), 63.1 (C-6), 51.0 (C-5), 36.5 (C-3 o. C-4), 28.6 (C-3 o. C-4) ppm.

2.6.57 Darstellung von 2-(Chlormethyl)-5,5-diphenylpiperidin (202)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 90 mg (0.32 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylhex-5-en-1-amin **201**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5% MeOH in DCM, $R_f = 0.50$) wird das Produkt **202** als farbloses Öl isoliert.

$M(C_{18}H_{20}ClN) = 285.81$ g/mol

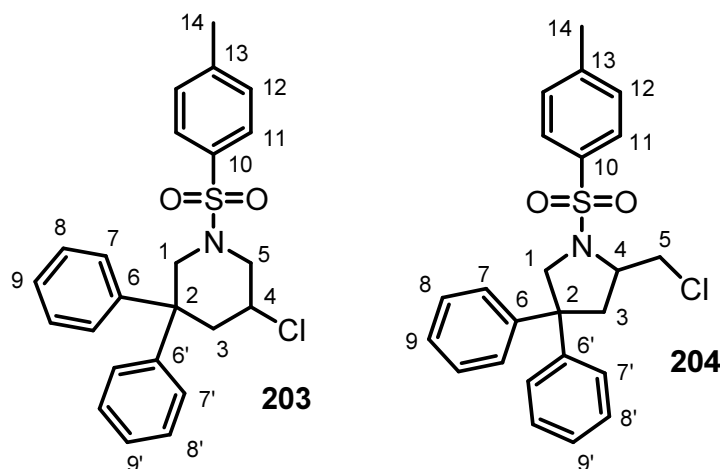
Ausbeute: 44 mg (0.15 mmol, 49%)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.48-7.08$ (m, 10H, H-8 bis H-10 u. H-8' bis H-10'), 3.98-3.89 (m, 1H, H-1), 3.50 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-6), 3.38 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H, H'-6), 3.11-3.04 (m, 1H, H'-1), 2.94 (ddt, $J = 3.1$ Hz, $J = 3.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 2.73-2.64 (m, 1H, H-3), 2.27-2.16 (m, 1H, H'-3), 1.84 (br s, 1H, H-11), 1.68-1.60 (m, 1H, H-4), 1.38-1.22 (m, 1H, H'-4) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 148.4, 144.8$ (C-7 u. C-7'), 128.4 (2x), 128.2, 126.5, 125.9, 125.7 (C-8 bis C-10 u. C-8' bis C-10'), 57.5 (C-5), 55.4 (C-1), 49.5 (C-6), 45.4 (C-2), 34.9 (C-3), 26.7 (C-4) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 286.1360$ $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{18}H_{20}ClNO + H]^+ = 286.1357$)

2.6.58 Darstellung von 5-Chlor-3,3-diphenyl-1-tosylpiperidin (**203**) und 2-(Chlormethyl)-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidin (**204**)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 50 mg (0.22 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt gefolgt von der Zugabe von 46 mg (0.24 mmol, 1.1 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 0.031 mL (0.22 mmol, 1.0 eq) Triethylamin. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von 4 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (2x10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/TBME, 10:1) werden der 6-Ring **203** ($R_f = 0.45$) als Hauptprodukt und der 5-Ring **204** ($R_f = 0.34$), beide in Form eines farblosen Feststoffes, isoliert.

$M(C_{24}H_{24}ClNO_2S) = 425.97 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 75 mg (0.18 mmol, 80%)

6-Ring:5-Ring (7:3)

6-Ring **203**:

Schmelzpunkt: 192 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.68\text{-}7.09$ (m, 14H, H-7 bis H-9 u. H-7' bis H-9' u. H-11 u. H-12), 4.67-4.59 (m, 1H, H-1), 4.15-4.06 (m, 1H, H-5), 3.90-3.78 (m, 1H, H-4), 3.07-2.98 (m, 1H, H-3), 2.43 (s, 3H, H-14), 2.35-2.17 (m, 3H, H'-1 u. H'-3 u. H'-5) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 145.5, 144.1, 142.6 (C-6, C-6' u. C-13), 132.3 (C-10), 129.9, 128.7, 128.6, 128.0, 127.7, 126.9, 126.6, 126.4 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9' u. C-11 u. C-12), 53.7 (C-1), 53.1 (C-5), 51.6 (C-4), 47.6 (C-2), 45.2 (C-3), 21.5 (C-14) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 448.1106 für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2\text{S} + \text{Na}]^+ = 448.1108$)

5-Ring 204:

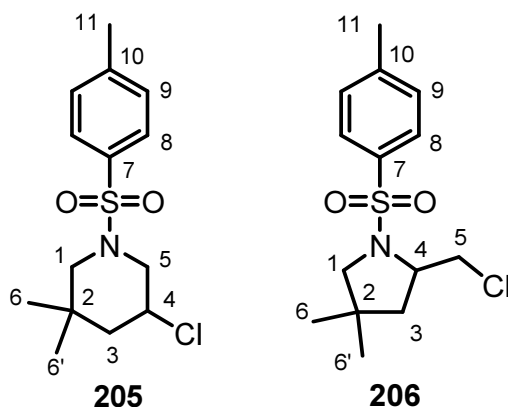
Schmelzpunkt: 169 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.65-7.05 (m, 14H, H-7 bis H-9 u. H-11 u. H-12), 4.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-1), 3.93-3.83 (m, 2H, H-4 u. H-5), 3.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H'-1), 3.09-3.00 (m, 1H, H'-5), 2.76-2.67 (m, 2H, H-3), 2.39 (s, 3H, H-14) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 144.6, 144.5, 143.7 (C-6 u. C-6' u. C-13), 133.7 (C-10), 129.8, 128.7, 128.6, 127.4, 126.8, 126.5 (2x), 126.3 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9' u. C-11 u. C-12), 60.2 (C-4), 58.6 (C-1), 52.2 (C-2), 46.5 (C-5), 40.9 (C-3), 21.5 (C-14) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 448.1111 für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2\text{S} + \text{Na}]^+ = 448.1109$)

2.6.59 Darstellung von 5-Chlor-3,3-dimethyl-1-tosylpiperidin (**205**) und 2-(Chlormethyl)-4,4-dimethyl-1-tosylpyrrolidin (**206**)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 100 mg (0.68 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **110**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt gefolgt von der Zugabe von 142 mg (0.75 mmol, 1.1 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 0.095 mL (0.68 mmol, 1.0 eq) Triethylamin. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von 4 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (2x10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/TBME, 10:1) werden der 6-Ring **205** ($R_f = 0.43$) als Hauptprodukt und der 5-Ring **206** ($R_f = 0.36$), beide in Form eines gelblichen Feststoffes, isoliert.

$M(C_{14}H_{20}ClNO_2S) = 301.83 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 125 mg (0.41 mmol, 56%)

6-Ring:5-Ring (10:1)

6-Ring **205**:

Schmelzpunkt: 82 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.67\text{-}7.59$ (m, 2H, H-8), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-9), 4.16-4.05 (m, 2H, H-4 u. H-5), 3.39-3.32 (m, 1H, H-1), 2.44 (s, 3H, H-11), 2.20-2.10 (m, 1H, H'-5), 2.02-1.92 (m, 2H, H'-1 u. H-3), 1.32-1.22 (m, 1H, H'-3), 1.10 (s, 3H, H-6 o. H-6'), 0.94 (s, 3H, H-6 o. H-6') ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 143.7 (C-10), 133.5 (C-7), 130.0 (C-9), 127.4 (C-8), 56.4 (C-1), 53.1 (C-5), 52.0 (C-4), 47.7 (C-3), 33.3 (C-2), 28.5 (C-6 o. C-6'), 24.0 (C-6 o. C-6'), 21.5 (C-11) ppm.

Elementaranalyse:

Berechnet: C: 55.71, H: 6.68, N: 4.64.

Gefunden: C: 55.61, H: 6.73, N: 4.60.

5-Ring 206:

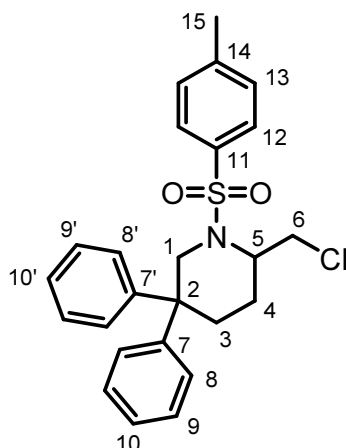
Schmelzpunkt: 92 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-8), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-9), 4.04 (dd, J = 3.1 Hz, J = 10.6 Hz, 1H, H-5), 3.91-3.80 (m, 1H, H-4), 3.66 (dd, J = 8.4 Hz, J = 10.6 Hz, 1H, H'-5), 3.20-3.09 (m, 2H, H-1), 2.43 (s, 3H, H-11), 1.87-1.69 (m, 2H, H-3), 1.05 (s, 3H, H-6 o. H-6'), 0.54 (s, 3H, H-6 o. H-6') ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 143.7 (C-10), 134.8 (C-7), 129.7 (C-9), 127.5 (C-8), 61.8 (C-1), 60.3 (C-4), 48.1 (C-5), 44.6 (C-3), 37.5 (C-2), 26.1 (C-6 o. C-6'), 25.8 (C-6 o. C-6'), 21.6 (C-11) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 302.0978 für $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{S} + \text{H}]^+ = 302.0976$)

2.6.60 Darstellung von 2-(Chlormethyl)-5,5-diphenyl-1-tosylpiperidin (207)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 100 mg (0.35 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylhex-5-en-1-amin **201**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt gefolgt von der Zugabe von 73 mg (0.39 mmol, 1.1 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 0.049 mL (0.35 mmol, 1.0 eq) Triethylamin. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von 4 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (2x10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 4:1, R_f = 0.71) wird das Produkt **207** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

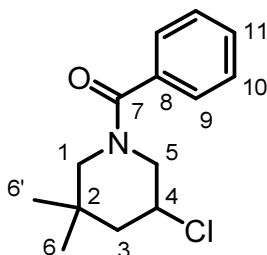
$M(C_{25}H_{26}ClNO_2S) = 440.00 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 63 mg (0.14 mmol, 41% über 2 Schritte)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.61\text{-}7.13$ (m, 14H, H-8 bis H-10 u. H-8' bis H-10' u. H-12 u. H-13), 4.69-4.59 (m, 1H, H-1), 4.05-3.94 (m, 1H, H-5), 3.71-3.61 (m, 1H, H-6), 3.53-3.44 (m, 1H, H'-6), 3.21-3.12 (m, 1H, H'-1), 2.54-2.45 (m, 1H, H-3), 2.41 (s, 3H, H-15), 2.27 (dt, $J = 3.3 \text{ Hz}$, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1H, H'-3), 2.14-2.05 (m, 1H, H-4), 1.72-1.59 (m, 1H, H'-4) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 146.9, 143.7, 143.3, 136.6$ (C-7 u. C-7' u. C-11 u. C-14), 129.8, 128.6, 128.5, 127.8, 127.5, 126.6, 126.3, 126.1 (C-8 bis C-10 u. C-8' bis C-10' u. C-12 u. C-13), 53.2 (C-5), 48.9 (C-1), 45.6 (C-2), 40.1 (C-6), 28.5 (C-3), 21.5 (C-15), 21.1 (C-4) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 462.1267$ für $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{25}H_{26}ClNO_2S + H]^+ = 462.1265$)

2.6.61 Darstellung von (5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)(phenyl)methanon (208)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 30 mg (0.20 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **110**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 41 mg (0.41 mmol, 2.0 eq) Triethylamin und 34 mg (0.24 mmol, 1.2 eq) Benzoylchlorid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 3:1, $R_f = 0.43$) wird das Produkt **208** als farbloses Öl isoliert.

$M(C_{14}H_{18}ClNO) = 251.75 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 34 mg (0.14 mmol, 67% über 2 Schritte)

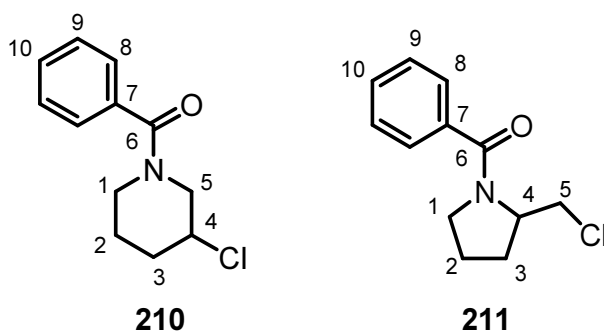
Mischung der Rotamere:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.49\text{--}7.31$ (m, 5H, H-9 bis H-11), 5.24–2.34 (m, 5H, H-1, H-4 u. H-5), 2.13–1.97 (m, 1H, H-3), 1.64–1.52 (m, 1H, H'-3), 1.17–0.72 (m, 6H, H-6 u. H-6') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.1$ (C-7), 135.6 (C-8), 129.8, 128.5, 127.1 (C-9 bis C-11), 58.0, 54.6, 52.4, 51.3, 49.5, 48.6, 34.5, 28.2, 23.6 (C-1 bis C-6) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[96]

2.6.62 Darstellung von (3-Chlorpiperidin-1-yl)(phenyl)methanon (**210**) und (2-(Chlormethyl)pyrrolidin-1-yl)(phenyl)methanon (**211**)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 28 mg (0.23 mmol) *N*-Chlorpent-4-en-1-amin **127**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt, gefolgt von der Zugabe von 47 mg (0.47 mmol, 2.0 eq) Triethylamin und 35 mg (0.25 mmol, 1.05 eq) Benzoylchlorid. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 3:1) wird der 6-Ring **210** ($R_f = 0.22$) und der 5-Ring **211** ($R_f = 0.16$) jeweils in Form eines farblosen Öls isoliert.

$M(C_{12}H_{14}ClNO) = 223.7 \text{ g/mol}$

6-Ring:5-Ring: (4:3)

Ausbeute: 37 mg (0.17 mmol, 71%)

6-Ring **210:** (Mischung der Rotamere)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.41$ (s, 5H, H-8 bis H-10), 4.54-3.11 (m, 5H, H-1 u. H-4 u. H-5), 2.35-1.34 (m, 4H, H-2 u. H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.9$ (C-6), 135.6 (C-7), 129.8, 128.5, 127.0 (C-8 bis C-10), 55.5, 54.6, 49.4, 47.6, 42.2 (C-1 u. C-4 u. C-5), 34.3, 24.6, 22.7 (C-2 u. C-3) ppm.

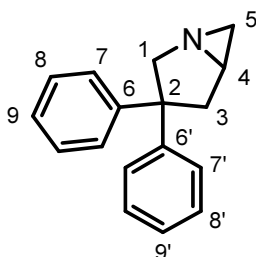
5-Ring **211:**

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.64$ -7.33 (m, 5H, H-8 bis H-10), 4.55 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1 o. H-2 o. H-5), 4.08 (dd, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1 o. H-2 o. H-5), 3.82 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1 o. H-2 o. H-5), 3.61-3.39 (m, 2H, H-1 o. H-2 o. H-5), 2.26-1.49 (m, 4H, H-3 u. H-4) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.2$ (C-6), 136.8 (C-7), 130.2, 128.3, 127.4 (C-8 bis C-10), 57.5, 51.3, 45.9 (C-1 u. C-2 u. C-5), 28.2, 25.1 (C-3 u. C-4) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[97]

2.6.63 Darstellung von 3,3-Diphenyl-1-azabicyclo[3.1.0]hexan (217)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 80 mg (0.29 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in 4 mL trockenem THF gelöst und mit Hilfe von einem Aceton/flüssiger Stickstoff-Bad auf –78 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 353 µL (0.88 mmol, 3.0 eq) *n*-BuLi (2.5 molar in Hexan) wird die Reaktionslösung für 2 h bei –78 °C gerührt. Zugabe von 10 mL gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung und 5 mL Ethylacetat. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (2x15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit 30 mL gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **217** wird als leicht gelbliches, viskoses Öl isoliert.

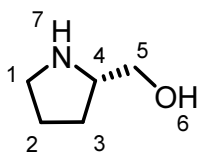
$M(C_{17}H_{17}N) = 235.32 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 67 mg (0.29 mmol, 97% über 2 Schritte)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.07\text{-}7.32$ (m, 10H, C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 3.94 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-1), 3.45 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H'-1), 2.92 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 1H, H-3), 2.69 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 13.4$ Hz, 1H, H'-3), 2.55-2.48 (m, 1H, H-4), 1.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 1.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H'-5) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 149.3, 147.4$ (C-6 u. C-6'), 128.6, 128.3, 126.7, 126.6, 126.1, 125.7 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 66.0 (C-1), 59.9 (C-2), 40.3 (C-4), 39.9 (C-3), 37.8 (C-5) ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 236.1435$ für $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{17}H_{17}N + H]^+$ 236.1434)

2.6.64 Darstellung von L-Prolinol (221)

17.1 g (450.0 mmol, 1.5 eq) LAH werden bei 0 °C in 500 mL trockenem THF suspendiert. 35.5 g (300.0 mmol) *L*-Prolin werden portionsweise in die Suspension hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgt die Zugabe von 4.0 mL Wasser und 40 mL 20%iger wässriger KOH-Lösung. Nach 40 min Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit THF gewaschen. Der Filterkuchen wird mit 150 mL THF versetzt, für 1 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend abfiltriert. Die vereinten Filtrate werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **221** wird als farbloses Öl isoliert.

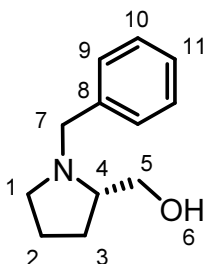
$M(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}) = 101.15 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 27.9 g (275.8 mmol, 92%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.57\text{-}3.44$ (m, 1H, H-5), 3.40.3.03 (m, 4H, H-4 u. H'-5 u. H-6 o. H-7), 2.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1), 1.89-1.56 (m, 3H, H-2 u. H-3), 1.47-1.26 (m, 1H, H'-3) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 64.7$ (C-5), 59.7 (C-4), 46.3 (C-1), 27.5 (C-3), 25.9 (C-2) ppm.

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[203]

2.6.65 Darstellung von *N*-Benzyl-L-prolinol (222**)**

2.02 g (20.0 mmol) L-Prolinol **221** werden in 15 mL trockenem THF aufgenommen und mit 2.76 g (20.0 mmol, 1.0 eq) K_2CO_3 versetzt. Die Suspension wird für 20 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe von Benzylchlorid (30.0 mmol, 1.5 eq) wird die Lösung für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10 mL 2N Salzsäure in die Lösung eingetragen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit 15 mL TBME gewaschen und anschließend mit konz. NH_3 bis pH>10 versetzt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert (3x50 mL), die vereinten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc/ NEt_3 , 4:1:0.01, $R_f = 0.20$) wird das Produkt **222** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

$M(C_{12}H_{17}NO) = 191.27$ g/mol

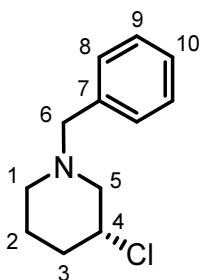
Ausbeute: 2.34 g (12.2 mmol, 61%)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.38-7.23$ (m, 5H, H-9 bis H-11), 3.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-7), 3.66 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.43 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H'-5), 3.36 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H'-7), 3.02-2.93 (m, 1H, H-1 o. H-4), 2.91-2.63 (m, 2H, H-6 u. H-1 o. H-4), 2.35-2.24 (m, 1H, H-1 o. H-4), 2.00-1.62 (m, 4H, H-2 u. H-3) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 139.2$ (C-8), 128.7 (C-9 o. C-10), 128.3 (C-9 o. C-10), 127.0 (C-11), 64.2 (C-4), 61.7 (C-5), 58.5 (C-7), 54.4 (C-1), 27.8 (C-2 o. C-3), 23.4 (C-2 o. C-3) ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[204]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[204]

2.6.66 Darstellung von (R)-1-Benzyl-3-chloropiperidin (223)

1.91 g (10.0 mmol) *N*-Benzyl-L-prolinol **222** werden in 25 mL trockenem DCM aufgenommen und mit 4.17 g (30.0 mmol, 3.0 eq) Triethylamin versetzt. Bei 0 °C werden 1.55 mL (20.0 mmol, 2.0 eq) Methansulfonsäurechlorid tropfenweisen in die Lösung eingetragen. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 40 mL EtOAc verdünnt und mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc/NEt₃, 10:1:0.25, R_f = 0.51) wird das Produkt **223** als farbloses Öl isoliert.

M(C₁₂H₁₆ClN) = 209.72 g/mol

Ausbeute: 1.72 g (8.2 mmol, 82%)

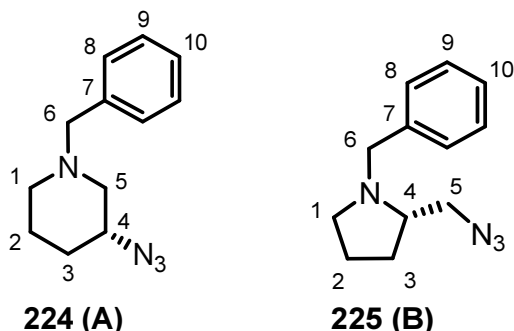
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.23 (m, 5H, H-8 bis H-10), 4.05-3.94 (m, 1H, H-4), 3.54 (s, 2H, H-6), 3.08-2.99 (m, 1H, H-5), 2.76-2.66 (m, 1H, H-1), 2.27-2.05 (m, 3H, H-3 u. H'-1 u. H'-5), 1.84-1.49 (m, 3H, H-2 u. H'-3) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 137.9 (C-7), 129.0 (C-8 o. C-9), 128.2 (C-8 o. C-9), 127.1 (C-10), 62.7 (C-6), 61.3 (C-5), 56.1 (C-4), 52.8 (C-1), 34.9 (C-3), 24.8 (C-2) ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[109]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[109]

2.6.67 Darstellung von 3-Azido-1-benzylpiperidin (**224**) und 3-Azido-1-benzylpyrrolidin (**225**)



200 mg (0.95 mmol, 1.0 eq.) (R)-1-Benzyl-3-chlorpiperidin **223** werden in 10 mL MeOH aufgenommen und mit 124 mg (1.91 mmol, 2.0 eq.) Natriumazid, gelöst in 1.0 mL Wasser, und 76.5 mg (1.43 mmol, 1.5 eq.) NH_4Cl , gelöst in 1.0 mL Wasser, versetzt. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 40 mL Wasser zu der Reaktionslösung hinzugefügt und mit TBME (3x40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produktgemisch (**224**, **225**) wird als farbloses Öl isoliert.

$M(\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4) = 147,646 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 190 mg (0.88 mmol, 92%)

6-Ring:5-Ring: (1:1)

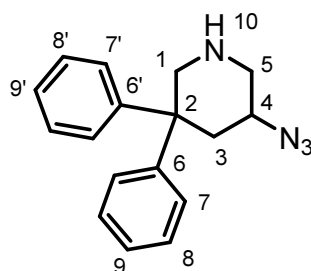
Die Signal-Zuordnung wurde nur für eindeutig bestimmbare Atome durchgeführt (**224 = A**; **225 = B**):

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47\text{-}7.11$ (m, 10H, $\text{H}_{\text{A+B-}8}$, $\text{H}_{\text{A+B-}9}$, $\text{H}_{\text{A+B-}10}$), 4.00 (d, $J = 12.95 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{B-}6}$), 3.53 (s, 2H, $\text{H}_{\text{A-}6}$), 3.51-3.46 (m, 1H, $\text{H}_{\text{A-}4}$), 3.46-3.37 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-}6}$), 3.36-3.08 (m, 2H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 1H, $\text{H}_{\text{B-}4}$), 2.89-2.69 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.2$ ($\text{C}_{\text{A oder B-}7}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{A oder B-}7}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{A oder B-}9}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{A oder B-}9}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{A oder B-}8}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{A oder B-}8}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{A oder B-}10}$), 127.0 ($\text{C}_{\text{A oder B-}10}$), 63.2 ($\text{C}_{\text{B-}4}$), 63.0 ($\text{C}_{\text{A-}6}$), 59.3 ($\text{C}_{\text{B-}6}$), 57.4, 57.2 ($\text{C}_{\text{A-}4}$), 54.5, 54.4, 52.9, 29.5, 28.9, 23.3, 23.1 ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[110]

Die gemessenen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[111]

2.6.68 Darstellung von 5-Azido-3,3-diphenylpiperidin (226)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 150 mg (0.74 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL MeOH aufgenommen und mit 96 mg (1.47 mmol, 2.0 eq) NaN_3 , gelöst in 1 mL Wasser, und 59 mg (1.10 mmol, 1.5 eq) NH_4Cl , gelöst in 1 mL Wasser, versetzt. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei 60 °C erhitzt. Die Lösung wird mit 40 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase wird mit TBME (3x40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **226** wird als gelbes Öl isoliert.

$M(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4) = 278.35 \text{ g/mol}$

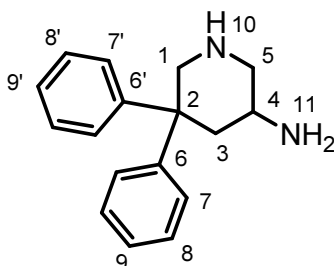
Rohausbeute: 253 mg

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.60\text{-}6.90$ (m, 10H, H-7 bis H-9 u. H-7' bis H-9'), 3.87-3.71 (m, 1H, H-1 o. H-3), 3.52-3.14 (m, 3H, H-4 u. H-5 u. H-10), 3.02-2.78 (m, 2H, H-1 u. H-3), 2.53 (dd, $J = 12.21, J = 10.74 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 2.19-1.99 (m, 1H, H-1 o. H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 147.0, 143.6$ (C-6 u. C-6'), 129.0, 128.4, 127.6, 126.4, 126.3, 126.1 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 55.5 (C-4), 54.7 (C-1 o. C-3), 50.7 (C-5), 47.3 (C-2), 40.7 (C-1 o. C-3) ppm.

HRMS(ESI): $m/z = 279.1600$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4 + \text{H}]^+ = 279.1604$)

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben gewählt.^[110]

2.6.69 Darstellung von 5,5-Diphenylpiperidin-3-amin (227)

81 mg (2.14 mmol, 2.9 eq) LAH werden bei 0 °C in 20 mL trockenem THF suspendiert. 204 mg (0.73 mmol) 5-Azido-3,3-diphenylpiperidin **226**, gelöst in 10 mL trockenem THF, werden langsam in die Suspension getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion auf 0 °C abgekühlt und 81 µL Wasser, 81 µL 15%ige wässriger NaOH und 243 µL Wasser hinzugefügt. Nach 15 Minuten Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **227** wird als gelbliches Öl isoliert.

$M(C_{17}H_{20}N_2) = 252.35 \text{ g/mol}$

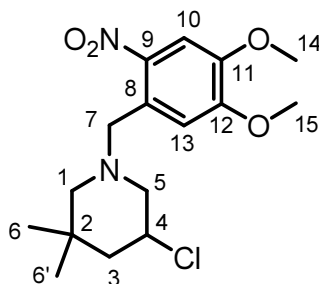
Ausbeute: 135 mg (0.53 mmol, 59%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.52\text{-}6.97$ (m, 10H, H-7 bis H-9 u. H-7' bis H-9'), 4.04-3.80 (m, 1H, H-4 o. H-10), 3.59-3.05 (m, 2H, H-3 o. H-5), 3.02-2.64 (m, 3H, H-1, H-4 o. H-10), 2.72-2.42 (m, 1H, H-3 o. H-5), 2.52-2.24 (m, 1H, H-1 o. H-3), 1.77-1.48 (m, 2H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 148.0, 144.7$ (C-6 u. C-6'), 128.8, 128.3, 127.8, 126.5, 126.3, 126.0 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 55.7 (C-1), 55.1 (C-5), 47.3 (C-2), 46.1 (C-4), 45.5 (C-3) ppm.

HRMS(ESI): $m/z = 253.1706$ [M+H]⁺ (berechnet für [C₁₇H₂₀N₂ + H]⁺ = 253.1699)

2.6.70 Darstellung von 5-Chlor-1-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-3,3-dimethylpiperidin (242)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 80 mg (0.54 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **110**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt gefolgt von der Zugabe von 165 mg (0.60 mmol, 1.1 eq) 1-(Brommethyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzen und 0.084 mL (0.60 mmol, 1.1 eq) Triethylamin. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von 4 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1, R_f = 0.75) wird das Produkt **242** als leicht gelblicher Feststoff isoliert.

$M(C_{16}H_{23}ClN_2O_4) = 342.82 \text{ g/mol}$

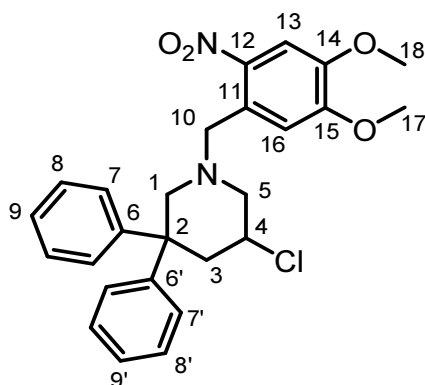
Schmelzpunkt: 119 °C

Ausbeute: 161 mg (0.47 mmol, 87%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 (s, 1H, H-10), 7.22 (s, 1H, H-13), 4.15-4.03 (m, 1H, H-4), 3.96 (s, 3H, H-14 o. H-15), 3.93 (s, 3H, H-14 o. H-15), 3.82 (s, 2H, H-7), 3.16-3.05 (m, 1H, H-3 o. H-5), 2.38-2.30 (m, 1H, H-1), 2.21-2.11 (m, 1H, H-3 o. H-5), 1.98-1.90 (m, 1H, H-3 o. H-5), 1.89-1.81 (m, 1H, H'-1), 1.43-1.32 (m, 1H, H-3 o. H-5), 1.06 (s, 3H, H-6 o. H-6'), 0.91 (s, 3H, H-6 o. H-6') ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 152.8, 147.5, 141.4, 129.5 (C-8 u. C-9 u. C-11 u. C-12), 111.5 (C-13), 108.1 (C-10), 64.8 (C-1), 62.1 (C-3 o. C-5), 58.6 (C-7), 56.3 (2x) (C-14 u. C-15), 53.8 (C-4), 47.9 (C-3 o. C-5), 33.4 (C-2), 29.1 (C-6 o. C-6'), 25.2 (C-6 o. C-6') ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 343.1421$ für $[M+H]^+$ (berechnet für $[C_{16}H_{23}ClN_2O_4 + H]^+ = 343.1419$)

2.6.71 Darstellung von 5-Chlor-1-(4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)-3,3-diphenylpiperidin (243)

Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 70 mg (0.26 mmol) *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt gefolgt von der Zugabe von 78 mg (0.28 mmol, 1.1 eq) 1-(Brommethyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzen und 0.040 mL (0.28 mmol, 1.1 eq) Triethylamin. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von 4 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 4:1, R_f = 0.32) wird das Produkt **243** als leicht gelblicher Schaum isoliert.

$M(C_{26}H_{27}ClN_2O_4) = 466.96 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 145 °C

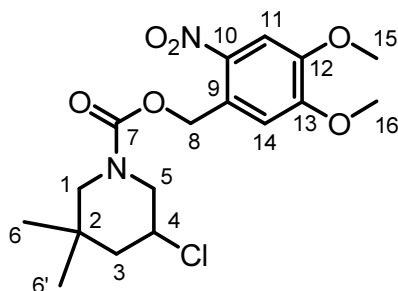
Ausbeute: 86 mg (0.18 mmol, 72%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 (s, 1H, H-13), 7.37-7.10 (m, 10H, H-7 bis H-9 u. H-7' bis H-9'), 7.08 (s, 1H, H-16), 4.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-10), 3.98-3.81 (m, 5H, H-4, H-10 u. H-17 o. H-18), 3.74 (s, 3H, H-17 o. H-18), 3.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-1), 3.14-3.01 (m, 2H, H-3 o. H-5), 2.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H'-1), 2.40-2.23 (m, 2H, H-3 o. H-5) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 153.1, 147.7, 146.8, 144.7, 141.4, 129.0 (C-6 u. C-6' u. C-11 u. C-12 u. C-14 u. C-15), 128.4, 128.2, 128.1, 126.8, 126.7, 126.5, 126.3, 126.2, 126.0 (C-7 bis C-9 u. C-7' bis C-9'), 111.9 (C-16), 108.1 (C-13), 62.7 (C-1), 61.2 (C-3 o. C-5), 58.4 (C-10), 56.4 (C-17 o. C-18), 56.3 (C-17 o. C-18), 53.1 (C-4), 48.4 (C-2), 45.6 (C-3 o. C-5) ppm.

HRMS (ESI): *m/z* = 467.1733 für [M+H]⁺ (berechnet für [C₂₆H₂₇ClN₂O₄ + H]⁺ = 467.1732)

2.6.72 Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl-5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-carboxylat (**245**)



Durchführung nach **Allgemeine Methode D2 (2.4.2)** mit 80 mg (0.54 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **110**. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 65 °C für 20 Minuten behandelt gefolgt von der Zugabe von 164 mg (0.60 mmol, 1.1 eq) 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylcarbonchlorid (NVOC-Cl) und 0.084 mL (0.60 mmol, 1.1 eq) Triethylamin. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von 4 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1, R_f = 0.44) wird das Produkt **245** als leicht gelblicher Schaum isoliert.

$M(C_{17}H_{23}ClN_2O_6) = 386.83 \text{ g/mol}$

Schmelzpunkt: 121 °C

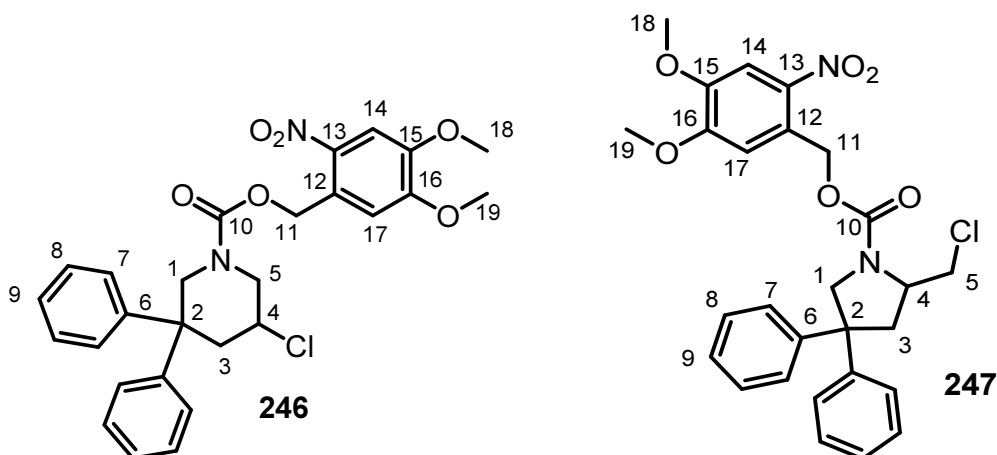
Ausbeute: 172 mg (0.44 mmol, 82%)

Rotamere: Die Signal-Zuordnung wurde nur für eindeutig bestimmbare Atome durchgeführt:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.74-7.66 (m, 1H, H-11), 7.01-6.91 (m, 1H, H-14), 5.58-5.43 (m, 2H, H-8), 4.59-4.35 (m, 1H, H-5), 4.07-3.88 (m, 7H, H-4 u. H-15 u. H-16), 3.85-3.67 (m, 1H, H'-5 u. H-1), 2.93-2.52 (m, 2H, H-1 u. H'-5), 2.08-1.97 (m, 1H, H-3), 1.59-1.45 (m, 1H, H'-3), 1.04-0.90 (m, 6H, H-6 u. H-6') ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 154.8/154.4 (C-7), 153.3/153.3, 148.2, 140.2/140.0, 127.5, 110.7/110.3(C-14), 108.2 (C-11), 64.4 (C-8), 56.4 (2x) (C-15 u. C-16), 54.7/54.4 (C-1), 52.0/51.5 (C-4), 51.4/51.2 (C-5), 48.3 (C-3), 33.9 (C-2), 28.2 (C-6 o. C-6'), 23.7 (C-6 o. C-6') ppm.

HRMS (ESI): $m/z = 409.1141$ für $[M+Na]^+$ (berechnet für $[C_{17}H_{23}ClN_2O_6 + Na]^+ = 409.1137$)

2.6.73 Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl-5-chlor-3,3-diphenylpiperidin-1-carboxylat (246) und 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl 2-(chloromethyl)-4,4-diphenylpyrrolidin-1-carboxylat (247)



22 mg (0.06 mmol, 0.2 eq) TBAI werden in 3 mL trockenem Chloroform gelöst und 70 mg (0.29 mmol, 1.0 eq) *N*-Chlor-2,2-diphenylpent-4-en-1-amin **122** werden hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird in der Mikrowelle bei 70 °C für 20 Minuten behandelt gefolgt von der Zugabe von 78 mg (0.27 mmol, 0.91 eq) 5-Dimethoxy-2-nitrobenzylcarbonochloridat (NVOC-Cl) und 0.041 mL (0.29 mmol, 1.0 eq) Triethylamin. Die Reaktionslösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von 4 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit Wasser (2x10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/EtOAc, 2:1) werden der 6-Ring **246** (R_f = 0.51) als Hauptprodukt in Form eines gelben Schaums und der 5-Ring **247** (R_f = 0.44) in Form eines viskosen, gelblichen Öls isoliert.

$M(C_{27}H_{27}ClN_2O_6) = 510.97 \text{ g/mol}$

Ausbeute (bezogen auf eingesetztes NVOC-Cl): 124 mg (0.24 mmol, 89%)

6-Ring:5-Ring (4:1)

6-Ring **246**:

Schmelzpunkt: 75 °C

Die Signal-Zuordnung wurde nur für eindeutig bestimmbare Atome durchgeführt:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.78-7.04 (m, 12H, H-7 bis H-9 u. H-14 u. H-17), 5.70-5.45 (m, 2H, H-11), 5.13-5.42 (m, 1H, H-1), 4.61-4.49 (m, 1H, H-5), 4.05-3.67 (m, 7H, H-4 u. H-18 u. H-19), 3.25-2.81 (m, 3H, H'-1 u. H-3 u. H'-5), 2.55-2.36 (m, 1H, H'-3) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 153.3 (C-10), 148.1, 145.4, 142.7, 128.6, 126.9, 126.7, 126.2, 109.6, 108.2 (C-14), 64.4 (C-11), 60.4, 56.4 (C-18 o. C-19), 56.2 (C-18 o. C-19), 51.7 (C-4), 51.5 (C-1), 51.2 (C-5), 48.6 (C-2), 45.5 (C-3) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 533.1443 für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6 + \text{Na}]^+ = 533.1450$)

5-Ring 247: Rotamere

Die Signal-Zuordnung wurde nur für eindeutig bestimmbare Atome durchgeführt:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82-7.68 (m, 1H, H-14), 7.39-6.82 (m, 11H, H-7 bis H-9 u. H-17), 5.75-5.49 (m, 2H, H-11), 4.84-3.66 (m, 11H, H-1 u. H-3 bis H-5 u. H-18 u. H-19), 3.00-2.72 (m, 2H, H'-3 u. H'-5) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 154.4/154.0 (C-10), 148.1, 144.6/144.9, 139.8, 128.7, 128.6, 126.8/126.6, 126.3/126.2, 110.0/109.9, 108.2 (2x)(C-14), 64.2/64.1 (C-11), 57.4/57.1 (C-4), 57.0/56.7 (C-1), 56.5/56.4(2x) (C-18 u. C-19), 52.6/52.5 (C-2), 46.5/45.7 (C-3 o. C-5), 42.3/40.5 (C-3 o. C-5) ppm.

HRMS (ESI): m/z = 533.1448 für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6 + \text{Na}]^+ = 533.1450$)

2.7 Biochemische Experimente

Die Durchführung der biochemischen Experimente erfolgte im Biochemischen Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Pingoud.

Für die DNA-Spaltungsexperimente wird Plasmid DNA pAT 153 Triple^[149] verwendet, welche mit Hilfe eines Midikits von QUIAGEN isoliert wurde. Die Plasmid DNA besitzt 3658 Basenpaare (bp) und eine Ampicillin Resistenz. Das durchschnittliche Molekulargewicht eines Basenpaars beträgt 660 g/mol und die DNA hat ein Molekulargewicht von $M(\text{pAT 153}) = 660 \text{ g/mol} (\varnothing\text{M Basenpaar}) * 3658 \text{ (bp)} = 2414280 \text{ g/mol}$. Die Konzentration wird mittels der optischen Dichte der DNA an einem NanoDrop Spektrophotometer U-3000 der Firma HITACHI gemessen und beträgt 264 ng/ μL .

Zur Durchführung der Experimente wird die zuvor isolierte DNA in einem „Mastermix“ angesetzt. Der Mastermix für 50 Spaltansätze wurde entsprechend Tabelle 17 zusammengesetzt.

100 μL	pAT 153 (c = 264 ng/ μL)
+ 50 μL	BPE-Puffer (pH = 7.4)
+ 300 μL	autoklaviertes H_2O
(+ 50 μL	für 50 Spaltansätze je 1 μL später hinzugefügtes Agenz)
500 μL	→ pro 10 μL Spaltansatz 132 ng pAT 153

Tab. 17

Der BPE-Puffer (Biphosphat-EDTA-Puffer) besteht aus 60 mM Na_2HPO_4 , 20 mM NaH_2PO_4 und 10 mM Na_2EDTA . Die Menge an Agenz wird in den Mastermix miteinberechnet, wobei das Agenz erst später zu jeder Reaktion hinzugefügt wird. In einem Gesamtvolumen von 10 μL pro Reaktionsansatz werden 9 μL Mastermix und 1 μL Agenz inkubiert.

Pro Basenpaar beträgt die Konzentration an Plasmid-DNA im Spaltansatz:

$$c(\text{bp}) = \frac{c(\text{pAT153})}{\varnothing M(\text{bp}) * \text{bp}} = \frac{0.0132 \text{ g/L}}{660 \text{ g/mol} * 3658} = 5.5 \text{ nM}$$

Die Gesamtkonzentration der Basenpaare beträgt im Spaltansatz:

$$c(\sum \text{bp}) = c(\text{bp}) * \text{bp} = 5.5 \text{ nM} * 3658 = 20.1 \text{ } \mu\text{M}$$

Entsprechend der in dieser Arbeit verwendeten Agenzkonzentration von 800, 80 und 8 μM pro Spaltansatz sind die Verhältnisse Agenz/bp:

$c(\text{Agenz}) / \mu\text{M}$	$c(\Sigma\text{bp}) / \mu\text{M}$	Agenz/bp
800	20	40:1
80	20	4:1
8	20	0.4:1

Tab. 18

Das Agenz wird mit einer Konzentration von 0.8 mM, 800 μM und 80 μM in DMSO angesetzt. Für die Spaltansätze werden in einem Eppendorf-Vial 9 μL Mastermix vorgelegt und 1 μL Agenz hinzugefügt, sodass die Endkonzentration 800, 80 und 8 μM beträgt. Nachdem die Reaktionslösung für ca. 1 Minute gevortext wird, findet die Inkubation für eine bestimmte Zeit und Temperatur mit und ohne UV-Bestrahlung statt. Zusätzlich wird für jede durchgeführte Messreihe ein Blindwert mit 9 μL Mastermix und 1 μL DMSO angesetzt und inkubiert.

Ausgenommen der UV-bestrahlten Reagenzien, werden alle Versuche unter Lichtausschluß durchgeführt. Für die Reagenzien mit UV-Bestrahlung werden die Eppendorf-Vials in ca. 3 cm Abstand zum UV-Laser positioniert und für einen bestimmten Zeitraum mit UV-Licht der Wellenlänge 325 nm bestrahlt.

Nach Beenden der Inkubationszeit werden 2 μL AAP (5x) (Agarosegel-Auftragspuffer) in die Reaktionslösungen eingetragen und diese gevortext.

AAP (5x) [Ansatz = 50 mL]	
25 mL (0.5 M)	EDTA 250 mM
12.5 g	Saccharose 25%
6 mL 10%	SDS 1.2%
50 mg	Bromphenolblau
50 mg	Xylencyanol 0.1%
mit NaOH auf pH = 8.0 einstellen	

Tab. 19

Die Analyse der Proben erfolgt mittels Agarosegelelektrophorese. Dafür werden jeweils 10 μL der Lösungen in die Taschen der vorbereiteten Agarosegelplatte [0.8% Agarose in 1xTPE (Tris-Phosphat-EDTA-Puffer)] pipettiert.

Zur Charakterisierung der DNA-Fragmente wird der DNA-Marker (bzw. DNA-Leiter) Gene Ruler 1kB Ladder verwendet. Hiervon werden 6 µL in einer gesonderten Geltasche mit aufgetragen.

Für die Gelelektrophorese dienen eine Agarosegelkammer von SERVA und eine Stromversorgereinheit (Power Supply) von PHARMAKA BIOTECH. Die Agarosegelkammer wird mit einem TPE-Puffer (1x) befüllt, die frisch gegossene Agarosegelplatte vorsichtig hineingegeben und die Proben in die Taschen der Platte gefüllt. Der TPE-Puffer (1x) wird durch Verdünnung aus einem TPE-Puffer (10x) hergestellt.

TPE-Puffer (10x) [Ansatz = 2.0 L]	
218 g	Tris
30 mL	H ₃ PO ₄ (konz.)
14.9 g	EDTA 20 mM
mit H ₃ PO ₄ auf pH = 8.2 einstellen, mit autoklaviertem H ₂ O auffüllen	

Tab. 20

Die Gelelektrophorese findet in der Regel für 30 Minuten bis eine Stunde bei 100 V und 400 mA statt.

Nach Beenden der Laufzeit wird das Gel in ein Ethitiumbromid-Bad [5 µg/mL Ethitiumbromid in TPE-Puffer(1x)] und für 15-20 Minuten entwickelt und anschließend gut mit Wasser abgewaschen. Mit Hilfe einer Gel-Dokumentations UV-Anlage BioDoc Analyser von BIOMETRA können die DNA-Fragmente visualisiert und photographisch festgehalten werden.

V Literaturverzeichnis

- [1] Z. A. Mahamood, W. S. Ahmed, I. Azahr, M. Sualeh, T. M. Baig, S. Zoha, *Pak. J. Pharm. Sci.* **2010**, *23*, 349–357.
- [2] a) V. de Luca, B. St Pierre, *Trends in Plant Science* **2000**, *5*, 168–173. b) P. J. Facchini, *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **2001**, *52*, 29–66. c) E. Breitmaier, *Alkaloide. Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2008**. d) M. Hesse, *Alkaloide. Fluch oder Segen der Natur?*, Verlag Helvetica Chimica Acta; Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [3] V. Samoylenko, M. K. Ashfaq, M. R. Jacob, B. L. Tekwani, S. I. Khan, S. P. Manly, V. C. Joshi, L. A. Walker, I. Muhammad, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 92–98.
- [4] F. M. D. Ismail, D. O. Levitsky, V. M. Dembitsky, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 3373–3387.
- [5] A. K. Yudin, *Aziridines and epoxides in organic synthesis*, Wiley, Weinheim, **2006**.
- [6] J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247–258.
- [7] J. Foulke-Abel, H. Agbo, H. Zhang, S. Mori, C. M. H. Watanabe, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 693.
- [8] E. Schmitz, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 23–25.
- [9] a) J.-L. Bougeois, L. Stella, J.-M. Surzur, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 61–64. b) Y.-L. Zhong, H. Zhou, D. R. Gauthier, J. Lee, D. Askin, U. H. Dolling, R. P. Volante, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1099–1101. c) J. Spanswick, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 546–553.
- [10] F. E. Scully, JR, M. A. Bempong, *Environ Health Perspect* **1982**, *46*, 111–116.
- [11] Å. Sjöholm, M. Hemmerling, N. Pradeille, P. Somfai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 891–899.
- [12] M. Noack, R. Göttlich, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3171–3178.
- [13] C. A. Broka, K. K. Eng, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5043–5045.
- [14] M. M. Campbell, G. Johnson, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 65–79.
- [15] L. de Luca, G. Giacomelli, *Synlett* **2004**, 2180–2184.
- [16] U. Tilstam, H. Weinmann, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384–393.
- [17] a) S. D. Worley, W. B. Wheatley, H. H. Kohl, J. A. van Hoose, H. D. Burkett, N. Bodor, *J. Am. Water Resources Assoc.* **1983**, *19*, 97–100. b) H. D. Burkett, J. H. Faison, H. H. Kohl, W. B. Wheatley, S. D. Worley, N. Bodor, *J. Am. Water Resources Assoc.* **1981**, *17*, 874–876. c) T. C. Tsao, D. E. Williams, C. G. Worley, S. D. Worley, *Biotechnol. Prog.* **1991**, *7*, 60–66.
- [18] a) T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, S. K. Ghorai, M. Nakamura, *Org. Lett* **2010**, *12*, 1516–1519. b) C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656–659. c) T. J. Barker, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15598–15599.
- [19] R. Bhuyan, K. Nicholas, *Synfacts* **2007**, 1305.
- [20] G. H. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3001–3005.
- [21] P. Kovacic, M. A. Lowery, K. W. Held, *Chem. Rev.* **1970**, 639–665.
- [22] Yeung, X. Gao, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9644–9645.
- [23] J.-L. Bougeois, L. Stella, J.-M. Surzur, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 61–64.
- [24] L. Stella, *Angew. Chem.* **1983**, 368–380.
- [25] L. Stella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 337–350.
- [26] M. Noack, S. Kalsow, R. Göttlich, *Synlett* **2004**, *6*, 1110–1112.
- [27] M. Maruszczuk, *Diplomarbeit*, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, **2004**.

- [28] Y. Ogata, Y. Izawa, H. Tomioka, *Tetrahedron* **1965**, 1509–1514.
- [29] F. Minisci, R. Galli, *Tetrahedron Letters* **1964**, 167–169.
- [30] R. S. Neale, *Tetrahedron Letters* **1966**, 7, 483–488.
- [31] F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 165–171.
- [32] F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, *Tetrahedron Letters* **1966**, 7, 3163–3166.
- [33] E. Schmitz, U. Bicker, S. Schramm, K.-P. Dietz, *J. Prakt. Chem.* **1978**, 320, 413–421.
- [34] J. Lessard, Y. Couture, M. Mondon, D. Touchard, *Can. J. Chem.* **1984**, 105–112.
- [35] J. Lessard, M. Mondon, D. Touchard, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 431–450.
- [36] a) Q. Li, M. Shi, C. Timmons, G. Li, *Org. Lett.* **2006**, 8, 625–628. b) R. S. Neale, N. L. Marcus, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1808–1816. c) G. Li, H.-X. Wei, S. H. Kim, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8407–8411.
- [37] S. Minakata, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1172–1182.
- [38] T. Ando, D. Kano, S. Minakata, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13485–13494.
- [39] a) H. R. Snyder, R. E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2006–2009. b) D. I. Weisblat, B. J. Magerlein, D. R. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3630–3632.
- [40] S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. J. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, P. A. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5311–5312.
- [41] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley, New York, **1999**.
- [42] a) K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 3427–3431. b) K. Löffler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2035–2048. c) H. Tauber, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 730–731. d) E. Schmitz, D. Murawski, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1493–1496.
- [43] F. Minisci, *Synthesis* **1973**, 1, 1–24.
- [44] R. Göttlich, *Synthesis* **2000**, 11, 1561–1564.
- [45] G. Heuger, S. Kalsow, R. Göttlich, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 11, 1848–1854.
- [46] J. E. Baldwin, *Chem. Commun.* **1976**, 18, 734.
- [47] R. C. Fuson, C. L. Zirkle, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2760–2762.
- [48] C. F. Hammer, S. R. Heller, J. H. Craig, *Tetrahedron* **1972**, 28, 239–253.
- [49] R. Roesmann, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität, Gießen, **2008**.
- [50] I. Zuravka, *Diplomarbeit*, Justus-Liebig-Universität, Gießen, **2009**.
- [51] J. Helaja, R. Göttlich, *Chem. Commun* **2002**, 7, 720–721.
- [52] I. A. Schulte-Wülwer, J. Helaja, R. Göttlich, *Synthesis* **2003**, 12, 1886–1890.
- [53] X. Hu, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701–2743.
- [54] F. M. Ismail, D. O. Levitsky, V. M. Dembitsky, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 3373–3387.
- [55] J.-C. Guillemin, J.-M. Denis, *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 9, 1515–1524.
- [56] J. M. Antelo, F. Arce, M. Parajó, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 447–454.
- [57] M. Maruszczyk, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität, Gießen, **2008**.
- [58] P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8103–8112.
- [59] H. E. Baumgarten, F. A. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4561–4564.
- [60] H. E. Baumgarten, J. M. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 459–463.
- [61] A. Sturzenegger, *Dissertation*, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Zürich, **1949**.
- [62] G. E. Heasley, J. Mark Janes, S. R. Stark, B. L. Robinson, V. L. Heasley, D. F. Shellhamer, *Tetrahedron Letters* **1985**, 26, 1811–1814.
- [63] A. Kirsch, U. Lüning, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 129–134.
- [64] A. Kirsch, U. Lüning, O. Krüger, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 649–656.

- [65] U. Lüring, A. Kirsch, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1171–1178.
- [66] a) H. Meerwein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 129–175. b) O. B. Bondarenko, A. Y. Gavrilova, V. N. Tikhanushkina, N. V. Zyk, *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2145–2149.
- [67] a) K. Biederbick, *Kunststoffe*, Vogel, Würzburg, **1974**. b) A. Echte, F. Haaf, J. Hambrecht, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 372–388.
- [68] H. Wachter, A. Hausen, G. Reibnegger, *Chemie für Mediziner*, deGruyter, Berlin, **2002**.
- [69] a) T. K. Ritter, C.-H. Whong, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3616–3641. b) M. C. Galan, D. Benito-Alifonso, G. M. Watt, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3598–3610. c) C.-H. Wong, *Carbohydrate-based drug discovery*, Wiley-VCH, Weinheim; [New York], **2003**.
- [70] K. Heyns, J. Feldmann, *Starch/Stärke* **1980**, *32*, 40–47.
- [71] E. L. Albano, D. Horton, J. H. Lauterbach, *Carbohydrate Research* **1969**, *9*, 149–161.
- [72] A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919–2008.
- [73] M. E. Jung, *Synlett* **1999**, 843–846.
- [74] a) M. E. Jung, M. Kiankarimi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2968–2974. b) T. C. Bruice, U. K. Pandit, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5858–5865.
- [75] M. E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224–232.
- [76] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.
- [77] K. C. Brannock, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3379–3383.
- [78] M. Noack, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität, Gießen, **2001**.
- [79] H. M. Lovick, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1249–1251.
- [80] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 2224–2236.
- [81] M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9670–9685.
- [82] a) B. A. Hayes, *Microwave Synthesis*, CEM Publishing, **2002**. b) M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 406–416.
- [83] H. Möhrle, H. Ehrhardt, R. Kilian, P. Spillmann, *Archiv der Pharmazie* **1970**, *303*, 531–544.
- [84] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [85] S. E. Denmark, D. C. Forbes, D. S. Hays, J. S. DePue, R. G. Wilde, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391–1407.
- [86] I. Damljanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević, *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 301–305.
- [87] A. B. Holmes, A. L. Smith, S. F. Williams, L. R. Hughes, Z. Lidert, C. Swithenbank, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1393–1405.
- [88] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637.
- [89] A. L. Logothetis, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 749–754.
- [90] S. Kanoh, M. Naka, T. Nishimura, M. Motoi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7049–7064.
- [91] S. Kalsow, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität, Gießen, **2004**.
- [92] J. L. Esker, M. Newcomb, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 6877–6880.
- [93] X. Yuan, K. Liu, C. Li, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6166–6171.
- [94] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157–3166.
- [95] E. Ciganek, J. M. Read, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5795–5802.
- [96] F. Liu, K. Liu, X. Yuan, C. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10231–10234.
- [97] K. Hayashi, E. Kujime, H. Katayama, S. Sano, M. Shiro, Y. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1142–1146.

- [98] P. Compain, O. R. Martin, *Iminosugars. From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley, **2007**.
- [99] A. J. Freyer, A. D. Patil, L. Killmer, N. Troupe, M. Mentzer, B. Carte, L. Faucette, R. K. Johnson, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 986–990.
- [100] H. Paulsen, *Iminosugars as Glucosidase Inhibitors*, Wiley VCH Verlag GmbH, **1999**.
- [101] a) B. Winchester, S. a. Daher, N. C. Carpenter, I. Cenci di Bello, S. S. Choi, A. J. Fairbanks, G. W. Fleet, *Biochem. J.* **1993**, *290*, 743–749. b) P. Compain, V. Chagnault, O. R. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 672–711.
- [102] Wrodnigg T. M., Steiner A. J., Ueberbacher B. J., *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 77–85.
- [103] a) G. S. Jacob, M. L. Bryant, *Perspectives in Drug Discovery and Design* **1993**, *1*, 211–224. b) K. Whitby, T. C. Pierson, B. Geiss, K. Lane, M. Engle, Y. Zhou, R. W. Doms, M. S. Diamond, *Journal of Virology* **2005**, *79*, 8698–8706. c) R. A. Gruters, J. J. Neefjes, M. Tersmette, R. E. Y. de Goede, A. Tulp, H. G. Huisman, F. Miedema, H. L. Ploegh, *Nature* **1987**, *330*, 74–77.
- [104] J. Feng, Z. Zhang, M. B. Wallace, J. A. Stafford, S. W. Kaldor, D. B. Kassel, M. Navre, L. Shi, R. J. Skene, T. Asakawa et al., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2297–2300.
- [105] a) C. F. Deacon, J. J. Holst, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2010**, *19*, 133–140. b) Tiwari A., *Current Opinion in Structural Biology* **2009**, *10*, 1091–1104.
- [106] U. von Pawel-Rammingen, *The EMBO Journal* **2002**, *21*, 1607–1615.
- [107] K. Berggren, R. Vindebro, C. Bergström, C. Spoerry, H. Persson, T. Fex, J. Kihlberg, U. von Pawel-Rammingen, K. Luthman, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2549–2560.
- [108] J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693–1699.
- [109] U. K. Wefelscheid, S. Woodward, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2254–2256.
- [110] T. C. Coombs, G. H. Lushington, J. Douglas, J. Aubé, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2734–2737.
- [111] A. Cochi, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4442–4445.
- [112] F. E. Michael, P. A. Sibbald, B. M. Cochran, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 793–796.
- [113] M. Platz, R. A. Moss, M. Jones, *Reviews of reactive intermediate chemistry*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., **2007**.
- [114] J. Watson, F. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 964–967.
- [115] B. Alberts, *Nature* **2003**, *421*, 431–435.
- [116] a) J. A. Tainer, M. M. Thayer, R. P. Cunningham, *Current Opinion in Structural Biology* **1995**, *5*, 20–26. b) L. C. Myers, G. L. Verdine, *Current Opinion in Structural Biology* **1994**, *4*, 51–59.
- [117] O. D. Schärer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2946–2974.
- [118] E. C. Friedberg, *Nat. Rev. Cancer* **2001**, *1*, 22–33.
- [119] Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, *Krebs in Deutschland 2007/2008*, Ruksaldruck, Berlin, **2012**.
- [120] National Cancer Institute, Zu finden unter: <http://www.cancer.gov/> (abgerufen am 10.11.12).
- [121] Z. H. Siddik, *The Cancer Handbook. Mechanisms of Action of Cancer Chemotherapeutic Agents: DNA-Interactive Alkylating Agents and Antitumour Platinum-Based Drugs*, **2002**, John Wiley & Sons, New York.
- [122] a) J. Luo, N. L. Solimini, S. J. Elledge, *Cell* **2009**, *136*, 823–837. b) V. T. Devita Jr, R. C. Young, G. P. Canellos, *Cancer* **1975**, *35*, 98–110. c) A. B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, A. Winkler, *Cancer* **1981**, *47*, 207–214. d) D. S. Shewach, R. D. Kuchta, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2859–2861.

- [123] R. Büttner, F. Fend, C. Thomas, *Allgemeine Pathologie*, Schattauer, Stuttgart, **2003**.
- [124] a) A. Eitel, M. Scherrer, K. Kümmerer, *Handling cytostatic drugs. A practical guide*, Bristol-Myers-Squibb, München, Syracuse, NY, **1999**. b) K. Hotta, H. Ueoka, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2005**, *55*, 45–65.
- [125] a) M. Ochoa, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1969**, *163*, 921–930. b) S. R. Rajski, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2723–2796. c) N. Kondo, A. Takahashi, K. Ono, T. Ohnishi, *J. Nucleic Acids* **2010**, 1–7.
- [126] L. P. Bignold, *Anticancer Research* **2006**, 1327–1336.
- [127] a) E. D. Krumbhaar, H. D. Krumbhaar, *J. Med. Res.* **1919**, *40*, 497–508. b) J. C. Dacre, M. Goldman, *Pharmacological Reviews* **1996**, *48*, 289–326. c) G. P. Wheeler, *Cancer Research* **1962**, 651–688.
- [128] a) A. Gilman, F. S. Philips, *Science* **1946**, *103*, 409–436. b) M. Taffel, *Yale J. Biol. Med.* **1947**, *19*, 971–977.
- [129] G. P. Canellos, J. R. Anderson, K. J. Propert, N. Nissen, M. R. Cooper, E. S. Henderson, M. R. Green, A. Gottlieb, B. A. Peterson, *N. Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1478–1484.
- [130] a) W. B. Mattes, J. A. Hartley, K. W. Kohn, *Nucleic Acids Res.* **1986**, *14*, 2971–2987. b) P. K. Bhattacharyya, C. Medhi, *Indian J. Chem. Sec. B* **2005**, 1319–1323. c) J. A. Hartley, J. P. Bingham, R. L. Souhami, *Nucleic Acids Res.* **1992**, *20*, 3175–3178.
- [131] A. M. Maxam, W. Gilbert, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1977**, *74*, 560–564.
- [132] D. M. Noll, T. M. Mason, P. S. Miller, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 277–301.
- [133] a) O. Peczenik, *Br. J. Cancer* **1952**, *6*, 262–269. b) R. Schubert, *Pharmazie in unserer Zeit* **2005**, *34*, 296–303.
- [134] J. L. Everett, J. J. Roberts, W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2386.
- [135] A. R. Crathorn, G. D. Hunter, *Biochem. J.* **1957**, *67*, 37-0.
- [136] a) S. Wohrer, M. Raderer, H. Kaufmann, M. Hejna, A. Chott, C. C. Zielinski, J. Drach, *Onkologie* **2005**, *28*, 73–78. b) C. R. Willis, A. Goodrich, K. Park, J. K. Waselenko, M. Lucas, A. Reese, L. F. Diehl, M. R. Grever, J. C. Byrd, I. W. Flinn, *Ann. Hematol.* **2006**, *85*, 301–307.
- [137] R. A. Kyle, P. R. Greipp, M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, T. M. Therneau, *Br. J. Haematol.* **2000**, *108*, 737–742.
- [138] K. S. McCully, G. V. Narayansingh, G. P. Cumming, T. K. Sarkar, D. E. Parkin, *Scott. Med. J.* **2000**, *45*, 51–53.
- [139] D. Florea-Wang, A. J. Pawlowicz, J. Sinkkonen, L. Kronberg, J. Vilpo, J. Hovinen, *C&B* **2009**, *6*, 1002–1013.
- [140] a) S. A. Amiel, J. F. Stewart, H. M. Earl, R. K. Knight, R. D. Rubens, *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* **1984**, *20*, 631–634. b) S. Wakaki, H. Marumo, K. Tomioka, G. Shimizu, E. Kato, H. Kamada, S. Kudo, Y. Fujimoto, *Antibiotics and Chemotherapy* **1958**, 228–240.
- [141] a) T. J. Hodgkinson, M. Shipman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4467–4488. b) R. S. Coleman, R. J. Perez, C. H. Burk, A. Navarro, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13008–13017. c) K. Nagaoka, M. Matsumoto, J. Oono, K. Yokoi, S. Ishizeki, T. Nakashima, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1986**, *39*, 1527–1532.
- [142] R. S. Coleman, J. Li, A. Navarro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1736–1739.
- [143] M. A. Casely-Hayford, K. Pors, C. H. James, L. H. Patterson, J. A. Hartley, M. Searcey, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3585–3589.
- [144] R. C. LePla, C. A. S. Landreau, M. Shipman, J. A. Hartley, G. D. D. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2861–2864.

- [145] D. Fu, J. A. Calvo, L. D. Samson, *Nat. Rev. Cancer* **2012**, *12*, 104–120.
- [146] A. D. Patil, A. J. Freyer, R. Reichwein, B. Carte, L. B. Killmer, L. Faucette, R. K. Johnson, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 353–364.
- [147] S. Dutta, H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, K. S. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15004–15005.
- [148] S. M. Weinreb, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531–2549.
- [149] A. J. Twigg, D. Sherratt, *Nature* **1980**, 216–218.
- [150] a) J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**. b) D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [151] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkins, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Essential Cell Biology*, Garland Science, New York, **2004**.
- [152] AppliChem (Ed.) *Gel Electrophoresis Size Maker*, Darmstadt, **2010**.
- [153] V. Ramamurthy, N. J. Turro, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 585–586.
- [154] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [155] A. Jablonski, *Nature* **1933**, 839–840.
- [156] G. J. Kavarnos, N. J. Turro, *Chem. Record* **1986**, 401–449.
- [157] H. Leonhardt, A. Weller, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 791–795.
- [158] D. E. Falvey, C. Sundararajan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 831.
- [159] N. J. Turro, *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 405–429.
- [160] B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1120–1122.
- [161] T. Hamada, A. Nishida, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 140–145.
- [162] T. Hamada, A. Nishida, Y. Matsumoto, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3978–3980.
- [163] Internationale Organisation für Normung (ISO), *Space environment (natural and artificial) — Process for determining solar irradiances*, **2007**, Genf, Zu finden unter http://www.spacewx.com/Docs/ISO_PRF_21348_e.pdf (abgerufen am 15.11.12).
- [164] a) K. H. Kraemer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 11–14. b) D. S. Goodsell, *The Oncologist* **2001**, *6*, 298–299. c) World Health Organisation, *Global Solar UV Index. A Practical Guide*, **2002**, Genf, Zu finden unter: http://www.unep.org/pdf/Solar_Index_Guide.pdf. (abgerufen am 15.11.12) d) J. Cadet, M. Berger, C. Decarroz, J. R. Wagner, J. E. Van Lier, Y. M. Ginot, P. Vigny, *Biochimie* **1986**, 813–834.
- [165] D. D. Young, A. Deiters, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 999.
- [166] G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4900–4921.
- [167] J. H. Kaplan, B. Forbush, J. F. Hoffman, *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929–1935.
- [168] a) V. N. Rajasekharan Pillai, *Synthesis* **1980**, *1980*, 1–26. b) C. G. Bochet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**.
- [169] A. P. Pelliccioli, J. Wirz, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 441–458.
- [170] J. J. Tepe, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2951–2955.
- [171] A. Patchornik, B. Amit, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6333–6335.
- [172] a) R. G. W. Norrish, F. W. Kirkbride, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1518. b) J. A. Barltrop, P. J. Plant, P. Schofield, *Chem. Commun. (London)* **1966**, 822–823.
- [173] a) Y. V. Il'ichev, *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 10159–10170. b) Y. V. Il'ichev, M. A. Schwörer, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4581–4595.
- [174] J. C. Sheehan, K. Umezawa, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3771–3774.
- [175] T. C. Judd, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3711–3714.
- [176] P. D. Lawley, *Bioessays* **1995**, *17*, 561–568.

- [177] a) R. M. Williams, S. R. Rajsiki, S. B. Rollins, *Chemistry & Biology* **1997**, *4*, 127–137. b) S. R. Rajsiki, S. B. Rollins, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2192–2193.
- [178] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1387–1416.
- [179] R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661.
- [180] P. A. Wender, C. K. Zercher, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2311–2313.
- [181] P. A. Wender, C. K. Zercher, S. Beckham, E. M. Haubold, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5867–5869.
- [182] Y. Sugiura, Y. Uesawa, Y. Takahashi, J. Kuwahara, J. Golik, T. W. Doyle, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1989**, *86*, 7672–7676.
- [183] a) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3462–3464. b) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466–3468.
- [184] P. A. Wender, S. Beckham, J. G. O'Leary, *Synthesis* **1994**, *1994*, 1278–1282.
- [185] M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715–3716.
- [186] M. Goard, G. Aakalu, O. D. Fedoryak, C. Quinonez, J. St. Julien, S. J. Poteet, E. M. Schuman, T. M. Dore, *Chemistry & Biology* **2005**, *12*, 685–693.
- [187] a) H. Frowein, *Optik und Photonik* **2007**, 48–53. b) T. Furuta, S. S.-H. Wang, J. L. Dantzker, T. M. Dore, W. J. Bybee, E. M. Callaway, W. Denk, R. Y. Tsien, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, *96*, 1193–1200.
- [188] J. Lessard, Y. Couture, A. Mondon, D. Touchard, *Can. J. Chem.* **1984**, 105–112.
- [189] D. D. Tanner, C. P. Meintzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6584–6589.
- [190] H. Braun, H. Felber, G. Kreße, A. Ritter, F. Schmidtchen, A. Schneider, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3313–3328.
- [191] I. A. Schulte-Wülwer, J. Helaja, R. Göttlich, *Synthesis* **2003**, *12*, 1886–1890.
- [192] F. F. Fleming, Z. Zhang, W. Liu, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2200–2205.
- [193] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070–1071.
- [194] J. Ambuehl, P. S. Pregosin, L. M. Venanzi, G. Consiglio, F. Bachechi, L. Zambonelli, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *181*, 255–269.
- [195] X.-F. Ren, E. Turos, C. H. Lake, M. R. Churchill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468–6483.
- [196] J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1038–1052.
- [197] H. O. House, L. F. Lee, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 863–869.
- [198] J. Hartung, M. Hiller, P. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1014–1023.
- [199] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967–970.
- [200] S. Fujimoto, K. Yoshikawa, M. Itoh, T. Kitahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 1389–1392.
- [201] X. Yuan, K. Liu, C. Li, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6166–6171.
- [202] T. Kondo, T. Okada, T.-a. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 186–187.
- [203] G. A. Boyle, T. Govender, H. G. Kruger, G. E. Maguire, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2661–2666.
- [204] L. Zhu, L. Cheng, Y. Zhang, R. Xie, J. You, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2737–2743.

VI Anhang: Kristallstrukturen

1 1-(7-Chlorbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (85)

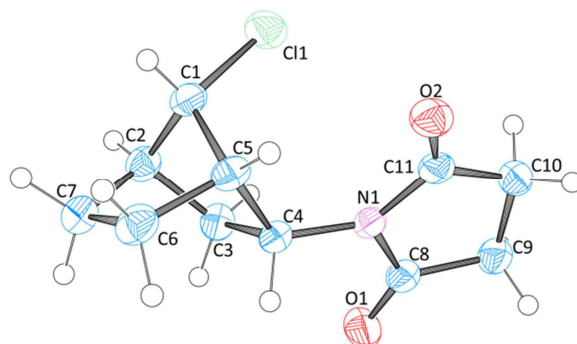


Table 1. Crystal data and structure refinement for goettlich12029.

Identification code	goettlich12029	
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₄ Cl N O ₂	
Formula weight	227.68	
Temperature	190 (2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P $\bar{1}$	
Unit cell dimensions	a = 6.8020 (14) Å	alpha = 89.62 (3)°.
	b = 8.1630 (16) Å	beta = 83.92 (3)°.
	c = 9.5240 (19) Å	gamma = 81.36 (3)°.
Volume	519.85 (19) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.455 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.345 mm ⁻¹	
F(000)	240	
Crystal size	0.350 x 0.150 x 0.070 mm ³	
Theta range for data collection	2.151 to 27.463°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 12	
Reflections collected	7682	
Independent reflections	2377 [R(int) = 0.0546]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.91044 and 0.80290	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2377 / 0 / 192	
Goodness-of-fit on F ²	1.039	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0405, wR ₂ = 0.1077	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0536, wR ₂ = 0.1139	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.312 and -0.205 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12029. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4578(1)	7305(1)	5414(1)	42(1)
O(1)	1358(2)	2741(2)	7945(2)	48(1)
N(1)	3312(2)	4781(2)	8053(1)	26(1)
C(1)	2294(2)	8331(2)	6363(2)	31(1)
O(2)	5882(2)	6168(2)	8600(1)	36(1)
C(2)	423(2)	7719(2)	5951(2)	31(1)
C(3)	657(3)	5950(2)	6523(2)	31(1)
C(4)	1585(2)	6095(2)	7933(2)	27(1)
C(5)	1963(3)	7911(2)	7929(2)	29(1)
C(6)	-126(3)	8960(2)	8287(2)	36(1)
C(7)	-1177(3)	8817(2)	6927(2)	35(1)
C(8)	2968(2)	3145(2)	8075(2)	32(1)
C(9)	4865(3)	2028(2)	8317(2)	35(1)
C(10)	6423(3)	3176(2)	8286(2)	34(1)
C(11)	5252(2)	4906(2)	8342(2)	29(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for goettlich12029.

Cl(1)-C(1)	1.8039(19)
O(1)-C(8)	1.209(2)
N(1)-C(8)	1.390(2)
N(1)-C(11)	1.394(2)
N(1)-C(4)	1.481(2)
C(1)-C(2)	1.524(2)
C(1)-C(5)	1.529(2)
O(2)-C(11)	1.210(2)
C(2)-C(3)	1.531(2)
C(2)-C(7)	1.535(3)
C(3)-C(4)	1.555(2)
C(4)-C(5)	1.542(2)
C(5)-C(6)	1.551(3)
C(6)-C(7)	1.557(3)
C(8)-C(9)	1.502(2)
C(9)-C(10)	1.514(3)
C(10)-C(11)	1.512(3)
C(8)-N(1)-C(11)	111.61(13)
C(8)-N(1)-C(4)	117.81(13)
C(11)-N(1)-C(4)	129.98(14)
C(2)-C(1)-C(5)	95.94(13)
C(2)-C(1)-Cl(1)	113.54(13)
C(5)-C(1)-Cl(1)	115.82(12)
C(1)-C(2)-C(3)	102.17(14)
C(1)-C(2)-C(7)	99.79(14)
C(3)-C(2)-C(7)	108.77(15)
C(2)-C(3)-C(4)	103.93(13)
N(1)-C(4)-C(5)	117.77(13)
N(1)-C(4)-C(3)	111.75(13)
C(5)-C(4)-C(3)	102.70(13)
C(1)-C(5)-C(4)	104.22(13)
C(1)-C(5)-C(6)	98.57(14)
C(4)-C(5)-C(6)	105.32(14)
C(5)-C(6)-C(7)	103.64(14)
C(2)-C(7)-C(6)	102.97(14)
O(1)-C(8)-N(1)	123.50(15)
O(1)-C(8)-C(9)	127.23(16)
N(1)-C(8)-C(9)	109.25(14)
C(8)-C(9)-C(10)	104.43(15)
C(11)-C(10)-C(9)	105.14(14)

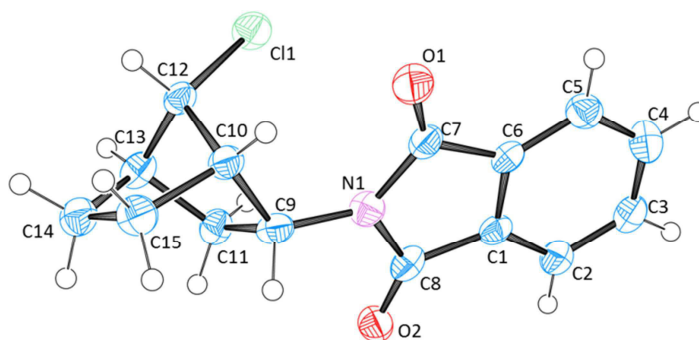
O(2)-C(11)-N(1)	126.25(16)
O(2)-C(11)-C(10)	126.12(15)
N(1)-C(11)-C(10)	107.63(15)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12029. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C1(1)	36(1)	59(1)	30(1)	6(1)	1(1)	-8(1)
O(1)	32(1)	31(1)	83(1)	11(1)	-10(1)	-11(1)
N(1)	28(1)	26(1)	26(1)	5(1)	-3(1)	-6(1)
C(1)	33(1)	30(1)	31(1)	8(1)	-4(1)	-9(1)
O(2)	36(1)	42(1)	34(1)	3(1)	-7(1)	-14(1)
C(2)	35(1)	33(1)	27(1)	4(1)	-8(1)	-6(1)
C(3)	33(1)	28(1)	34(1)	-1(1)	-9(1)	-6(1)
C(4)	29(1)	25(1)	27(1)	4(1)	-2(1)	-5(1)
C(5)	36(1)	27(1)	25(1)	2(1)	-5(1)	-10(1)
C(6)	45(1)	26(1)	35(1)	0(1)	0(1)	-6(1)
C(7)	36(1)	30(1)	38(1)	5(1)	-4(1)	-4(1)
C(8)	34(1)	27(1)	36(1)	6(1)	-1(1)	-4(1)
C(9)	36(1)	31(1)	37(1)	5(1)	-1(1)	0(1)
C(10)	29(1)	43(1)	30(1)	4(1)	-3(1)	-3(1)
C(11)	30(1)	39(1)	18(1)	4(1)	-2(1)	-8(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12029.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	2290(30)	9490(30)	6260(20)	43(6)
H(2)	160(30)	7790(30)	4980(20)	47(6)
H(3)	1560(30)	5230(30)	5900(20)	41(5)
H(4)	-610(30)	5510(20)	6716(19)	30(5)
H(5)	580(30)	5930(20)	8720(20)	29(5)
H(6)	2930(30)	8150(20)	8484(19)	26(4)
H(7)	-840(30)	8470(20)	9150(20)	36(5)
H(8)	20(30)	10120(30)	8440(20)	44(5)
H(9)	-1480(30)	9960(30)	6500(20)	43(5)
H(10)	-2430(30)	8310(20)	7096(19)	29(5)
H(11)	7240(30)	3040(20)	9090(20)	43(5)
H(12)	7280(30)	3150(30)	7370(20)	43(5)
H(13)	4650(30)	1560(30)	9230(20)	43(6)
H(14)	5140(30)	1160(30)	7600(20)	46(6)

2 2-(7-Chlorbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (86)

Table 1. Crystal data and structure refinement for goettlich12027.

Identification code	goettlich12027	
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₄ Cl N O ₂	
Formula weight	275.72	
Temperature	190(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 8.0730(16) Å	alpha = 90°.
	b = 7.6130(15) Å	beta = 107.89(3)°.
	c = 21.242(5) Å	gamma = 90°.
Volume	1242.4(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.474 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.304 mm ⁻¹	
F(000)	576	
Crystal size	0.950 x 0.350 x 0.300 mm ³	
Theta range for data collection	2.015 to 27.431°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 9, -12 ≤ l ≤ 27	
Reflections collected	1709	
Independent reflections	1709 [R(int) = 0.0737]	
Completeness to theta = 25.242°	58.1 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	1.16422 and 0.66827	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1709 / 0 / 173	
Goodness-of-fit on F ²	1.077	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0796, wR2 = 0.2260	
R indices (all data)	R1 = 0.1070, wR2 = 0.2443	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.395 and -0.349 e.Å ⁻³	

ANHANG

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12027. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	1397(2)	875(2)	1424(1)	37(1)
O(1)	1354(4)	3203(6)	156(2)	38(1)
N(1)	3936(5)	3813(7)	1012(2)	29(1)
C(1)	5849(6)	2989(8)	448(2)	26(1)
O(2)	6847(5)	4298(5)	1549(2)	35(1)
C(2)	7301(7)	2629(8)	260(2)	34(1)
C(3)	7030(7)	1875(9)	-356(2)	35(1)
C(4)	5364(7)	1496(10)	-770(2)	40(2)
C(5)	3904(7)	1887(8)	-573(2)	33(1)
C(6)	4184(6)	2634(8)	38(2)	28(1)
C(7)	2913(7)	3210(8)	382(2)	30(1)
C(8)	5705(6)	3781(8)	1075(2)	31(1)
C(9)	3393(6)	4571(8)	1554(2)	29(1)
C(10)	1426(6)	4603(8)	1465(2)	28(1)
C(11)	4157(6)	3551(9)	2218(2)	30(1)
C(12)	1124(6)	2911(8)	1813(2)	27(1)
C(13)	2570(6)	3258(8)	2459(2)	32(1)
C(14)	1939(7)	5011(9)	2653(3)	35(1)
C(15)	1169(7)	5967(8)	1978(3)	35(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for goettlich12027.

Cl(1)-C(12)	1.801(6)
O(1)-C(7)	1.201(6)
N(1)-C(8)	1.393(6)
N(1)-C(7)	1.416(6)
N(1)-C(9)	1.469(6)
C(1)-C(2)	1.377(7)
C(1)-C(6)	1.386(6)
C(1)-C(8)	1.499(7)
O(2)-C(8)	1.203(6)
C(2)-C(3)	1.383(7)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-C(4)	1.392(7)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(5)	1.398(8)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.371(7)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.496(7)
C(9)-C(10)	1.541(6)
C(9)-C(11)	1.563(7)
C(9)-H(9)	1.0000
C(10)-C(12)	1.541(8)
C(10)-C(15)	1.564(7)
C(10)-H(10)	1.0000
C(11)-C(13)	1.534(7)
C(11)-H(11A)	0.9900
C(11)-H(11B)	0.9900
C(12)-C(13)	1.526(7)
C(12)-H(12)	1.0000
C(13)-C(14)	1.529(8)
C(13)-H(13)	1.0000
C(14)-C(15)	1.557(8)
C(14)-H(14A)	0.9900
C(14)-H(14B)	0.9900
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900

C(8)-N(1)-C(7)	111.6(4)
C(8)-N(1)-C(9)	118.4(4)
C(7)-N(1)-C(9)	129.8(4)
C(2)-C(1)-C(6)	121.8(5)
C(2)-C(1)-C(8)	130.1(4)
C(6)-C(1)-C(8)	108.2(4)
C(1)-C(2)-C(3)	117.1(5)
C(1)-C(2)-H(2)	121.4
C(3)-C(2)-H(2)	121.4
C(2)-C(3)-C(4)	121.6(5)
C(2)-C(3)-H(3)	119.2
C(4)-C(3)-H(3)	119.2
C(3)-C(4)-C(5)	120.5(5)
C(3)-C(4)-H(4)	119.8
C(5)-C(4)-H(4)	119.8
C(6)-C(5)-C(4)	117.6(5)
C(6)-C(5)-H(5)	121.2
C(4)-C(5)-H(5)	121.2
C(5)-C(6)-C(1)	121.4(5)
C(5)-C(6)-C(7)	130.2(5)
C(1)-C(6)-C(7)	108.4(4)
O(1)-C(7)-N(1)	127.9(5)
O(1)-C(7)-C(6)	126.5(4)
N(1)-C(7)-C(6)	105.5(4)
O(2)-C(8)-N(1)	125.1(5)
O(2)-C(8)-C(1)	128.8(5)
N(1)-C(8)-C(1)	106.2(4)
N(1)-C(9)-C(10)	117.1(4)
N(1)-C(9)-C(11)	112.5(5)
C(10)-C(9)-C(11)	102.9(4)
N(1)-C(9)-H(9)	108.0
C(10)-C(9)-H(9)	108.0
C(11)-C(9)-H(9)	108.0
C(9)-C(10)-C(12)	103.7(4)
C(9)-C(10)-C(15)	106.1(4)
C(12)-C(10)-C(15)	98.4(4)
C(9)-C(10)-H(10)	115.5
C(12)-C(10)-H(10)	115.5
C(15)-C(10)-H(10)	115.5
C(13)-C(11)-C(9)	103.6(4)
C(13)-C(11)-H(11A)	111.0
C(9)-C(11)-H(11A)	111.0
C(13)-C(11)-H(11B)	111.0
C(9)-C(11)-H(11B)	111.0
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.0
C(13)-C(12)-C(10)	95.5(4)
C(13)-C(12)-Cl(1)	113.1(4)
C(10)-C(12)-Cl(1)	116.1(3)
C(13)-C(12)-H(12)	110.4
C(10)-C(12)-H(12)	110.4
Cl(1)-C(12)-H(12)	110.4
C(12)-C(13)-C(14)	99.6(4)
C(12)-C(13)-C(11)	102.3(4)
C(14)-C(13)-C(11)	110.1(5)
C(12)-C(13)-H(13)	114.4
C(14)-C(13)-H(13)	114.4
C(11)-C(13)-H(13)	114.4
C(13)-C(14)-C(15)	103.4(4)
C(13)-C(14)-H(14A)	111.1
C(15)-C(14)-H(14A)	111.1
C(13)-C(14)-H(14B)	111.1
C(15)-C(14)-H(14B)	111.1
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.0
C(14)-C(15)-C(10)	103.3(5)
C(14)-C(15)-H(15A)	111.1
C(10)-C(15)-H(15A)	111.1
C(14)-C(15)-H(15B)	111.1
C(10)-C(15)-H(15B)	111.1
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.1

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12027. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	43(1)	25(1)	48(1)	-2(1)	20(1)	-1(1)
O(1)	23(2)	51(3)	37(2)	-1(2)	7(1)	1(2)
N(1)	23(2)	32(3)	32(2)	0(2)	8(2)	3(2)
C(1)	28(3)	22(3)	29(2)	6(2)	10(2)	-3(2)
O(2)	28(2)	43(3)	34(2)	-7(2)	9(1)	-2(2)
C(2)	31(3)	37(4)	36(2)	-1(2)	15(2)	-3(2)
C(3)	38(3)	32(4)	40(3)	5(3)	21(2)	1(3)
C(4)	43(3)	47(5)	31(2)	-1(3)	14(2)	3(3)
C(5)	37(3)	29(4)	33(2)	1(2)	9(2)	-2(3)
C(6)	31(3)	26(4)	31(2)	4(2)	13(2)	-5(2)
C(7)	30(2)	33(4)	29(2)	4(2)	11(2)	-6(2)
C(8)	24(2)	35(4)	35(2)	7(2)	12(2)	1(2)
C(9)	24(2)	22(3)	41(3)	-3(2)	12(2)	-2(2)
C(10)	28(2)	25(4)	35(2)	-2(2)	14(2)	-2(2)
C(11)	29(3)	31(4)	33(2)	1(2)	14(2)	2(2)
C(12)	29(2)	20(3)	36(2)	-1(2)	18(2)	-1(2)
C(13)	28(3)	31(4)	39(3)	6(2)	15(2)	2(2)
C(14)	34(3)	31(4)	45(3)	-3(3)	19(2)	1(3)
C(15)	34(3)	24(4)	50(3)	-4(3)	18(2)	6(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12027.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	8440	2886	541	40
H(3)	8004	1610	-501	41
H(4)	5217	968	-1188	48
H(5)	2761	1643	-852	40
H(9)	3833	5806	1624	35
H(10)	652	4761	1000	34
H(11A)	4672	2419	2145	37
H(11B)	5058	4256	2541	37
H(12)	-40	2946	1888	32
H(13)	2723	2310	2798	38
H(14A)	2916	5687	2950	42
H(14B)	1038	4828	2874	42
H(15A)	1807	7069	1963	42
H(15B)	-79	6241	1894	42

Table 6. Torsion angles [°] for goettlich12027.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.7(9)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	179.6(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.0(9)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.6(10)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.5(10)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.1(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	179.4(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.8(9)
C(8)-C(1)-C(6)-C(5)	-179.5(5)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-178.9(6)
C(8)-C(1)-C(6)-C(7)	0.9(6)
C(8)-N(1)-C(7)-O(1)	-173.8(6)
C(9)-N(1)-C(7)-O(1)	0.4(10)
C(8)-N(1)-C(7)-C(6)	4.1(7)
C(9)-N(1)-C(7)-C(6)	178.3(5)
C(5)-C(6)-C(7)-O(1)	-4.6(11)
C(1)-C(6)-C(7)-O(1)	175.0(6)
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	177.4(6)
C(1)-C(6)-C(7)-N(1)	-3.0(6)
C(7)-N(1)-C(8)-O(2)	176.5(6)
C(9)-N(1)-C(8)-O(2)	1.6(9)
C(7)-N(1)-C(8)-C(1)	-3.6(6)
C(9)-N(1)-C(8)-C(1)	-178.5(5)
C(2)-C(1)-C(8)-O(2)	1.2(10)
C(6)-C(1)-C(8)-O(2)	-178.5(6)
C(2)-C(1)-C(8)-N(1)	-178.7(6)
C(6)-C(1)-C(8)-N(1)	1.6(6)
C(8)-N(1)-C(9)-C(10)	179.4(5)
C(7)-N(1)-C(9)-C(10)	5.5(8)
C(8)-N(1)-C(9)-C(11)	-61.6(6)
C(7)-N(1)-C(9)-C(11)	124.5(6)
N(1)-C(9)-C(10)-C(12)	94.6(5)
C(11)-C(9)-C(10)-C(12)	-29.4(5)
N(1)-C(9)-C(10)-C(15)	-162.3(5)
C(11)-C(9)-C(10)-C(15)	73.8(6)
N(1)-C(9)-C(11)-C(13)	-131.4(5)
C(10)-C(9)-C(11)-C(13)	-4.5(6)
C(9)-C(10)-C(12)-C(13)	51.3(5)
C(15)-C(10)-C(12)-C(13)	-57.7(4)
C(9)-C(10)-C(12)-C1(1)	-67.9(5)
C(15)-C(10)-C(12)-C1(1)	-176.8(3)
C(10)-C(12)-C(13)-C(14)	59.3(4)
C1(1)-C(12)-C(13)-C(14)	-179.2(3)
C(10)-C(12)-C(13)-C(11)	-53.9(5)
C1(1)-C(12)-C(13)-C(11)	67.6(5)
C(9)-C(11)-C(13)-C(12)	37.2(6)
C(9)-C(11)-C(13)-C(14)	-68.0(5)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-37.2(5)
C(11)-C(13)-C(14)-C(15)	69.8(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	1.0(5)
C(9)-C(10)-C(15)-C(14)	-72.0(6)
C(12)-C(10)-C(15)-C(14)	35.0(5)

3 *trans*-2-(3-Chlortetrahydro-2H-pyran-2-yl)isoindolin-1,3-dion (99)

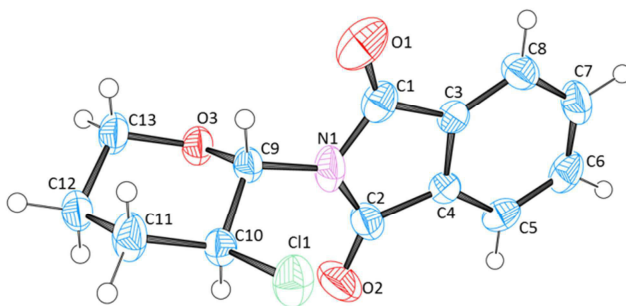


Table 1. Crystal data and structure refinement for goettlich12024.

Identification code	goettlich12024	
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₂ Cl N O ₃	
Formula weight	265.69	
Temperature	190(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystals system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 11.236(2) Å	alpha = 90°.
	b = 7.1240(14) Å	beta = 101.97(3)°.
	c = 15.679(3) Å	gamma = 90°.
Volume	1227.7(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.437 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.310 mm ⁻¹	
F(000)	552	
Crystal size	1.050 x 0.600 x 0.450 mm ³	
Theta range for data collection	1.853 to 27.498°.	
Index ranges	-13<=h<=14, -9<=k<=9, -20<=l<=19	
Reflections collected	15677	
Independent reflections	2815 [R(int) = 0.0868]	
Completeness to theta = 25.242°	99.4 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	1.43649 and 0.67216	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2815 / 0 / 201	
Goodness-of-fit on F ²	1.118	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0556, wR2 = 0.1403	
R indices (all data)	R1 = 0.0627, wR2 = 0.1454	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.347 and -0.492 e.Å ⁻³	

ANHANG

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12024. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	3124(1)	5894(1)	5183(1)	49(1)
O(1)	3030(2)	2182(3)	3405(2)	66(1)
N(1)	1955(2)	2107(3)	4514(1)	46(1)
C(1)	2076(2)	2093(3)	3648(2)	42(1)
C(4)	20(2)	1926(3)	3673(1)	30(1)
C(3)	821(2)	1982(3)	3115(1)	31(1)
O(3)	3346(1)	342(2)	5467(1)	39(1)
C(5)	-1219(2)	1816(4)	3368(2)	43(1)
C(6)	-1624(2)	1788(4)	2467(2)	49(1)
C(2)	728(2)	2025(3)	4582(1)	41(1)
O(2)	374(2)	2068(3)	5254(1)	66(1)
C(8)	418(2)	1953(3)	2223(1)	40(1)
C(7)	-822(2)	1866(3)	1910(2)	46(1)
C(11)	4624(2)	3560(4)	6287(2)	49(1)
C(9)	2811(4)	2159(5)	5361(3)	32(1)
C(13)	4152(5)	162(7)	6320(3)	47(1)
C(10)	3804(3)	3604(4)	5378(2)	33(1)
C(12)	5184(4)	1561(5)	6414(3)	44(1)
C(9)	3252(6)	2135(9)	5031(5)	28(2)
C(13)	4550(9)	189(15)	6024(8)	48(2)
C(10)	3265(7)	3653(10)	5711(5)	32(2)
C(12)	4635(9)	1610(12)	6754(5)	45(2)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for goettlich12024.

Cl(1)-C(10)	1.791(7)
Cl(1)-C(10)	1.800(3)
O(1)-C(1)	1.211(3)
N(1)-C(1)	1.393(3)
N(1)-C(2)	1.407(3)
N(1)-C(9)	1.469(3)
N(1)-C(9)	1.513(6)
C(1)-C(3)	1.484(3)
C(4)-C(5)	1.378(3)
C(4)-C(3)	1.380(3)
C(4)-C(2)	1.482(3)
C(3)-C(8)	1.378(3)
O(3)-C(9)	1.423(4)
O(3)-C(9)	1.443(7)
O(3)-C(13)	1.455(10)
O(3)-C(13)	1.458(5)
C(5)-C(6)	1.390(4)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.381(4)
C(6)-H(6)	0.9500
C(2)-O(2)	1.202(3)
C(8)-C(7)	1.379(3)
C(8)-H(8)	0.9500
C(7)-H(7)	0.9500
C(11)-C(10)	1.529(4)
C(11)-C(12)	1.553(5)
C(11)-C(12)	1.569(8)
C(11)-C(10)	1.605(7)
C(11)-H(11A)	0.9900
C(11)-H(11B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.514(6)
C(9)-H(9)	1.0000
C(13)-C(12)	1.513(7)
C(13)-H(13A)	0.9900

ANHANG

C(13)-H(13B)	0.9900
C(10)-H(10)	1.0000
C(12)-H(12A)	0.9900
C(12)-H(12B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.517(11)
C(9)-H(9)	1.0000
C(13)-C(12)	1.516(16)
C(13)-H(13A)	0.9900
C(13)-H(13B)	0.9900
C(10)-H(10)	1.0000
C(12)-H(12A)	0.9900
C(12)-H(12B)	0.9900
C(1)-N(1)-C(2)	111.63(18)
C(1)-N(1)-C(9)	134.7(3)
C(2)-N(1)-C(9)	113.6(3)
C(1)-N(1)-C(9)	104.2(4)
C(2)-N(1)-C(9)	144.1(4)
O(1)-C(1)-N(1)	125.2(2)
O(1)-C(1)-C(3)	128.7(2)
N(1)-C(1)-C(3)	106.03(19)
C(5)-C(4)-C(3)	121.7(2)
C(5)-C(4)-C(2)	129.7(2)
C(3)-C(4)-C(2)	108.55(19)
C(8)-C(3)-C(4)	121.6(2)
C(8)-C(3)-C(1)	130.2(2)
C(4)-C(3)-C(1)	108.23(19)
C(9)-O(3)-C(13)	108.6(5)
C(9)-O(3)-C(13)	110.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)	116.6(2)
C(4)-C(5)-H(5)	121.7
C(6)-C(5)-H(5)	121.7
C(7)-C(6)-C(5)	121.6(2)
C(7)-C(6)-H(6)	119.2
C(5)-C(6)-H(6)	119.2
O(2)-C(2)-N(1)	125.0(2)
O(2)-C(2)-C(4)	129.4(2)
N(1)-C(2)-C(4)	105.56(19)
C(3)-C(8)-C(7)	117.2(2)
C(3)-C(8)-H(8)	121.4
C(7)-C(8)-H(8)	121.4
C(8)-C(7)-C(6)	121.3(2)
C(8)-C(7)-H(7)	119.3
C(6)-C(7)-H(7)	119.3
C(10)-C(11)-C(12)	106.8(2)
C(12)-C(11)-C(10)	102.3(4)
C(10)-C(11)-H(11A)	110.4
C(12)-C(11)-H(11A)	110.4
C(10)-C(11)-H(11B)	110.4
C(12)-C(11)-H(11B)	110.4
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.6
O(3)-C(9)-N(1)	105.3(2)
O(3)-C(9)-C(10)	109.0(3)
N(1)-C(9)-C(10)	112.0(3)
O(3)-C(9)-H(9)	110.2
N(1)-C(9)-H(9)	110.2
C(10)-C(9)-H(9)	110.2
O(3)-C(13)-C(12)	110.4(4)
O(3)-C(13)-H(13A)	109.6
C(12)-C(13)-H(13A)	109.6
O(3)-C(13)-H(13B)	109.6
C(12)-C(13)-H(13B)	109.6
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.1
C(9)-C(10)-C(11)	107.5(3)
C(9)-C(10)-Cl(1)	109.2(3)
C(11)-C(10)-Cl(1)	109.2(2)
C(9)-C(10)-H(10)	110.3
C(11)-C(10)-H(10)	110.3
Cl(1)-C(10)-H(10)	110.3
C(13)-C(12)-C(11)	108.0(4)

C(13)-C(12)-H(12A)	110.1
C(11)-C(12)-H(12A)	110.1
C(13)-C(12)-H(12B)	110.1
C(11)-C(12)-H(12B)	110.1
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.4
O(3)-C(9)-N(1)	102.1(4)
O(3)-C(9)-C(10)	108.0(6)
N(1)-C(9)-C(10)	104.8(6)
O(3)-C(9)-H(9)	113.7
N(1)-C(9)-H(9)	113.7
C(10)-C(9)-H(9)	113.7
O(3)-C(13)-C(12)	108.0(8)
O(3)-C(13)-H(13A)	110.1
C(12)-C(13)-H(13A)	110.1
O(3)-C(13)-H(13B)	110.1
C(12)-C(13)-H(13B)	110.1
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.4
C(9)-C(10)-C(11)	103.6(6)
C(9)-C(10)-Cl(1)	108.8(5)
C(11)-C(10)-Cl(1)	106.2(4)
C(9)-C(10)-H(10)	112.5
C(11)-C(10)-H(10)	112.5
Cl(1)-C(10)-H(10)	112.5
C(13)-C(12)-C(11)	104.2(7)
C(13)-C(12)-H(12A)	110.9
C(11)-C(12)-H(12A)	110.9
C(13)-C(12)-H(12B)	110.9
C(11)-C(12)-H(12B)	110.9
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.9

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12024. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	53(1)	34(1)	55(1)	-2(1)	-1(1)	7(1)
O(1)	33(1)	67(1)	100(2)	10(1)	19(1)	1(1)
N(1)	43(1)	43(1)	42(1)	-1(1)	-13(1)	-1(1)
C(1)	32(1)	36(1)	56(1)	4(1)	2(1)	1(1)
C(4)	35(1)	32(1)	24(1)	-2(1)	5(1)	0(1)
C(3)	33(1)	30(1)	30(1)	1(1)	6(1)	-1(1)
O(3)	39(1)	33(1)	39(1)	4(1)	-5(1)	-3(1)
C(5)	34(1)	50(1)	45(1)	-1(1)	12(1)	1(1)
C(6)	34(1)	52(1)	52(1)	0(1)	-10(1)	1(1)
C(2)	51(1)	40(1)	30(1)	-2(1)	1(1)	0(1)
O(2)	100(2)	74(1)	24(1)	-6(1)	13(1)	-1(1)
C(8)	54(1)	41(1)	28(1)	1(1)	13(1)	-2(1)
C(7)	59(2)	45(1)	27(1)	2(1)	-6(1)	-3(1)
C(11)	51(1)	40(1)	44(1)	-1(1)	-15(1)	-8(1)
C(9)	27(2)	39(2)	27(2)	0(1)	0(1)	0(1)
C(13)	44(3)	44(2)	44(3)	13(2)	-14(2)	-12(2)
C(10)	31(2)	30(2)	35(2)	0(1)	1(1)	1(1)
C(12)	37(2)	45(2)	45(2)	9(2)	-9(2)	-6(2)
C(9)	22(3)	35(3)	26(3)	1(2)	4(3)	2(2)
C(13)	36(5)	46(5)	57(6)	22(4)	-1(4)	6(4)
C(10)	27(3)	40(4)	30(3)	1(3)	6(3)	-2(3)
C(12)	39(4)	57(5)	33(4)	15(3)	-3(3)	-4(3)

ANHANG

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12024.

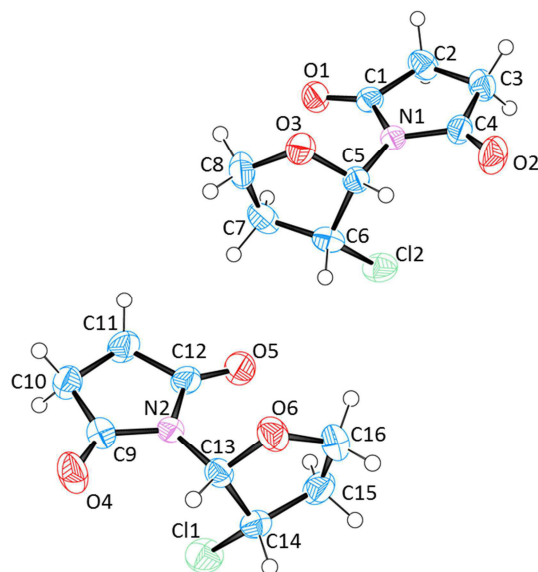
	x	y	z	U(eq)
H(5)	-1769	1761	3752	51
H(6)	-2472	1715	2230	58
H(8)	971	1993	1839	48
H(7)	-1131	1859	1298	55
H(11A)	4144	3822	6736	59
H(11B)	5274	4516	6334	59
H(9)	2364	2416	5838	27(8)
H(13A)	4486	-1127	6392	57
H(13B)	3686	385	6782	57
H(10)	4285	3303	4925	39
H(12A)	5676	1313	5970	53
H(12B)	5719	1450	6999	53
H(9)	3871	2326	4664	33
H(13A)	5182	447	5683	57
H(13B)	4678	-1094	6268	57
H(10)	2633	3447	6067	39
H(12A)	5396	1441	7196	54
H(12B)	3933	1494	7042	54

Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for goettlich12024.

C(2)-N(1)-C(1)-O(1)	178.8(2)
C(9)-N(1)-C(1)-O(1)	-2.3(5)
C(9)-N(1)-C(1)-O(1)	-3.3(4)
C(2)-N(1)-C(1)-C(3)	-0.4(3)
C(9)-N(1)-C(1)-C(3)	178.6(3)
C(9)-N(1)-C(1)-C(3)	177.6(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(8)	0.8(3)
C(2)-C(4)-C(3)-C(8)	-178.5(2)
C(5)-C(4)-C(3)-C(1)	-179.9(2)
C(2)-C(4)-C(3)-C(1)	0.8(2)
O(1)-C(1)-C(3)-C(8)	-0.1(4)
N(1)-C(1)-C(3)-C(8)	179.0(2)
O(1)-C(1)-C(3)-C(4)	-179.4(2)
N(1)-C(1)-C(3)-C(4)	-0.3(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.8(3)
C(2)-C(4)-C(5)-C(6)	178.4(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.1(4)
C(1)-N(1)-C(2)-O(2)	-178.0(2)
C(9)-N(1)-C(2)-O(2)	2.9(4)
C(9)-N(1)-C(2)-O(2)	5.4(6)
C(1)-N(1)-C(2)-C(4)	0.8(3)
C(9)-N(1)-C(2)-C(4)	-178.4(2)
C(9)-N(1)-C(2)-C(4)	-175.9(5)
C(5)-C(4)-C(2)-O(2)	-1.6(4)
C(3)-C(4)-C(2)-O(2)	177.7(3)
C(5)-C(4)-C(2)-N(1)	179.7(2)
C(3)-C(4)-C(2)-N(1)	-1.0(2)
C(4)-C(3)-C(8)-C(7)	0.0(3)
C(1)-C(3)-C(8)-C(7)	-179.2(2)
C(3)-C(8)-C(7)-C(6)	-0.7(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.7(4)
C(9)-O(3)-C(9)-N(1)	72.7(5)
C(13)-O(3)-C(9)-N(1)	154.3(5)
C(13)-O(3)-C(9)-N(1)	-175.6(3)
C(9)-O(3)-C(9)-C(10)	-47.6(5)
C(13)-O(3)-C(9)-C(10)	34.0(8)
C(13)-O(3)-C(9)-C(10)	64.1(5)
C(1)-N(1)-C(9)-O(3)	-72.8(4)

ANHANG

C (2) -N (1) -C (9) -O (3)	106.1 (3)
C (9) -N (1) -C (9) -O (3)	-71.0 (6)
C (1) -N (1) -C (9) -C (10)	45.5 (5)
C (2) -N (1) -C (9) -C (10)	-135.6 (3)
C (9) -N (1) -C (9) -C (10)	47.3 (6)
C (9) -O (3) -C (13) -C (12)	-61.7 (6)
C (9) -O (3) -C (13) -C (12)	-27.7 (8)
C (13) -O (3) -C (13) -C (12)	47.3 (10)
O (3) -C (9) -C (10) -C (11)	-64.8 (4)
N (1) -C (9) -C (10) -C (11)	179.1 (3)
O (3) -C (9) -C (10) -Cl (1)	176.8 (2)
N (1) -C (9) -C (10) -Cl (1)	60.8 (4)
C (12) -C (11) -C (10) -C (9)	61.8 (5)
C (12) -C (11) -C (10) -C (9)	27.0 (7)
C (10) -C (11) -C (10) -C (9)	-48.6 (5)
C (12) -C (11) -C (10) -Cl (1)	-179.8 (3)
C (12) -C (11) -C (10) -Cl (1)	145.3 (5)
C (10) -C (11) -C (10) -Cl (1)	69.8 (5)
C (10) -Cl (1) -C (10) -C (9)	45.3 (5)
C (10) -Cl (1) -C (10) -C (11)	-72.0 (5)
O (3) -C (13) -C (12) -C (11)	58.6 (6)
C (10) -C (11) -C (12) -C (13)	-59.1 (5)
C (12) -C (11) -C (12) -C (13)	48.4 (6)
C (10) -C (11) -C (12) -C (13)	-25.4 (7)
C (9) -O (3) -C (9) -N (1)	-66.2 (5)
C (13) -O (3) -C (9) -N (1)	-177.9 (6)
C (13) -O (3) -C (9) -N (1)	-149.2 (4)
C (9) -O (3) -C (9) -C (10)	43.9 (6)
C (13) -O (3) -C (9) -C (10)	-67.8 (9)
C (13) -O (3) -C (9) -C (10)	-39.1 (9)
C (1) -N (1) -C (9) -O (3)	-114.4 (4)
C (2) -N (1) -C (9) -O (3)	62.4 (7)
C (9) -N (1) -C (9) -O (3)	66.9 (6)
C (1) -N (1) -C (9) -C (10)	133.0 (5)
C (2) -N (1) -C (9) -C (10)	-50.2 (8)
C (9) -N (1) -C (9) -C (10)	-45.6 (6)
C (9) -O (3) -C (13) -C (12)	34.1 (11)
C (9) -O (3) -C (13) -C (12)	67.5 (10)
C (13) -O (3) -C (13) -C (12)	-49.4 (10)
O (3) -C (9) -C (10) -C (11)	68.2 (7)
N (1) -C (9) -C (10) -C (11)	176.5 (4)
O (3) -C (9) -C (10) -Cl (1)	-179.1 (4)
N (1) -C (9) -C (10) -Cl (1)	-70.8 (7)
C (10) -C (11) -C (10) -C (9)	46.6 (6)
C (12) -C (11) -C (10) -C (9)	-35.4 (8)
C (12) -C (11) -C (10) -C (9)	-68.1 (8)
C (10) -C (11) -C (10) -Cl (1)	-68.1 (5)
C (12) -C (11) -C (10) -Cl (1)	-150.0 (3)
C (12) -C (11) -C (10) -Cl (1)	177.3 (5)
C (10) -Cl (1) -C (10) -C (9)	-48.0 (6)
C (10) -Cl (1) -C (10) -C (11)	63.0 (5)
O (3) -C (13) -C (12) -C (11)	-68.5 (10)
C (10) -C (11) -C (12) -C (13)	36.0 (9)
C (12) -C (11) -C (12) -C (13)	-48.9 (7)
C (10) -C (11) -C (12) -C (13)	68.1 (9)

4 *cis*-1-(3-Chlortetrahydrofuran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (103)**Table 1.** Crystal data and structure refinement for goettlich12021.

Identification code	goettlich12021	
Empirical formula	C ₈ H ₁₀ Cl N O ₃	
Formula weight	203.62	
Temperature	190 (2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 8.5550 (17) Å	alpha = 110.78 (3)°.
	b = 9.881 (2) Å	beta = 90.02 (3)°.
	c = 11.850 (2) Å	gamma = 102.43 (3)°.
Volume	911.4 (4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.484 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.392 mm ⁻¹	
F(000)	424	
Crystal size	0.550 x 0.450 x 0.300 mm ³	
Theta range for data collection	1.845 to 27.644°	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	4146	
Independent reflections	4146	
Completeness to theta = 25.242°	99.6 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.96705 and 0.72412	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4146 / 0 / 263	
Goodness-of-fit on F ²	1.021	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0656, wR ₂ = 0.1769	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0845, wR ₂ = 0.1928	

Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.990 and -0.397 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for goettlich12021. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(3)	4116(2)	4301(2)	3416(2)	42(1)
C(3)	8467(3)	2724(3)	1521(3)	41(1)
C(2)	6990(4)	2027(3)	635(3)	42(1)
N(2)	322(3)	3099(2)	7573(2)	32(1)
O(2)	8630(3)	4164(3)	3681(2)	53(1)
C(1)	5587(3)	2271(3)	1386(2)	33(1)
N(1)	6168(2)	3039(2)	2590(2)	30(1)
O(1)	4176(2)	1870(3)	1026(2)	46(1)
O(4)	-1656(3)	4103(3)	8639(2)	53(1)
C(4)	7843(3)	3417(3)	2734(3)	35(1)
O(5)	1767(3)	1925(3)	6038(2)	58(1)
C(5)	5246(3)	3550(3)	3625(2)	31(1)
C(9)	-1183(3)	3408(3)	7693(3)	37(1)
C(8)	2506(4)	3387(4)	3220(3)	53(1)
C(7)	2629(4)	1920(4)	3310(3)	48(1)
C(6)	4248(4)	2333(3)	4012(3)	39(1)
O(6)	2971(2)	4474(2)	8407(2)	46(1)
C(10)	-2109(4)	2752(3)	6471(3)	43(1)
C(11)	-935(4)	2105(4)	5594(3)	49(1)
C(12)	563(4)	2334(3)	6377(2)	41(1)
C(16)	4207(4)	3669(5)	8260(4)	60(1)
C(15)	3465(4)	2180(4)	8356(3)	52(1)
C(14)	1996(4)	2496(3)	9023(3)	40(1)
C(13)	1508(3)	3660(3)	8623(2)	34(1)
Cl(1)	365(6)	939(5)	8844(4)	55(1)
Cl(2)	5230(5)	817(4)	3791(3)	50(1)
Cl(3)	590(30)	770(20)	8510(40)	83(6)
Cl(4)	4860(40)	750(20)	3620(20)	90(4)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for goettlich12021.

O(3)-C(5)	1.409(3)
O(3)-C(8)	1.443(4)
C(3)-C(4)	1.510(4)
C(3)-C(2)	1.512(4)
C(3)-H(3A)	0.9900
C(3)-H(3B)	0.9900
C(2)-C(1)	1.505(4)
C(2)-H(2A)	0.9900
C(2)-H(2B)	0.9900
N(2)-C(9)	1.382(4)
N(2)-C(12)	1.389(3)
N(2)-C(13)	1.467(3)
O(2)-C(4)	1.206(3)
C(1)-O(1)	1.212(3)
C(1)-N(1)	1.388(3)
N(1)-C(4)	1.395(3)
N(1)-C(5)	1.453(3)
O(4)-C(9)	1.211(3)
O(5)-C(12)	1.205(4)
C(5)-C(6)	1.528(4)
C(5)-H(5)	1.0000
C(9)-C(10)	1.502(4)

C (8) -C (7)	1.517 (5)
C (8) -H (8A)	0.9900
C (8) -H (8B)	0.9900
C (7) -C (6)	1.514 (4)
C (7) -H (7A)	0.9900
C (7) -H (7B)	0.9900
C (6) -C1 (4)	1.663 (16)
C (6) -C1 (2)	1.811 (5)
C (6) -H (6)	1.02 (3)
O (6) -C (13)	1.412 (3)
O (6) -C (16)	1.431 (4)
C (10) -C (11)	1.517 (4)
C (10) -H (10A)	0.9900
C (10) -H (10B)	0.9900
C (11) -C (12)	1.510 (4)
C (11) -H (11A)	0.9900
C (11) -H (11B)	0.9900
C (16) -C (15)	1.516 (5)
C (16) -H (16A)	0.9900
C (16) -H (16B)	0.9900
C (15) -C (14)	1.516 (4)
C (15) -H (15A)	0.9900
C (15) -H (15B)	0.9900
C (14) -C (13)	1.521 (4)
C (14) -C1 (3)	1.763 (15)
C (14) -C1 (1)	1.790 (6)
C (14) -H (14)	1.00 (4)
C (13) -H (13)	1.0000

C (5) -O (3) -C (8)	111.1 (2)
C (4) -C (3) -C (2)	105.1 (2)
C (4) -C (3) -H (3A)	110.7
C (2) -C (3) -H (3A)	110.7
C (4) -C (3) -H (3B)	110.7
C (2) -C (3) -H (3B)	110.7
H (3A) -C (3) -H (3B)	108.8
C (1) -C (2) -C (3)	105.6 (2)
C (1) -C (2) -H (2A)	110.6
C (3) -C (2) -H (2A)	110.6
C (1) -C (2) -H (2B)	110.6
C (3) -C (2) -H (2B)	110.6
H (2A) -C (2) -H (2B)	108.8
C (9) -N (2) -C (12)	112.3 (2)
C (9) -N (2) -C (13)	120.7 (2)
C (12) -N (2) -C (13)	126.8 (2)
O (1) -C (1) -N (1)	124.5 (3)
O (1) -C (1) -C (2)	126.9 (2)
N (1) -C (1) -C (2)	108.6 (2)
C (1) -N (1) -C (4)	112.1 (2)
C (1) -N (1) -C (5)	127.5 (2)
C (4) -N (1) -C (5)	120.1 (2)
O (2) -C (4) -N (1)	124.6 (3)
O (2) -C (4) -C (3)	127.0 (3)
N (1) -C (4) -C (3)	108.4 (2)
O (3) -C (5) -N (1)	112.6 (2)
O (3) -C (5) -C (6)	104.0 (2)
N (1) -C (5) -C (6)	115.6 (2)
O (3) -C (5) -H (5)	108.1
N (1) -C (5) -H (5)	108.1
C (6) -C (5) -H (5)	108.1
O (4) -C (9) -N (2)	124.6 (3)
O (4) -C (9) -C (10)	126.3 (3)
N (2) -C (9) -C (10)	109.1 (2)
O (3) -C (8) -C (7)	107.1 (2)
O (3) -C (8) -H (8A)	110.3
C (7) -C (8) -H (8A)	110.3
O (3) -C (8) -H (8B)	110.3
C (7) -C (8) -H (8B)	110.3
H (8A) -C (8) -H (8B)	108.5
C (6) -C (7) -C (8)	102.0 (2)

C (6) -C (7) -H (7A)	111.4
C (8) -C (7) -H (7A)	111.4
C (6) -C (7) -H (7B)	111.4
C (8) -C (7) -H (7B)	111.4
H (7A) -C (7) -H (7B)	109.2
C (7) -C (6) -C (5)	104.2 (2)
C (7) -C (6) -Cl (4)	104.9 (13)
C (5) -C (6) -Cl (4)	116.4 (7)
C (7) -C (6) -Cl (2)	115.6 (2)
C (5) -C (6) -Cl (2)	112.0 (2)
C (7) -C (6) -H (6)	111.6 (17)
C (5) -C (6) -H (6)	108.2 (17)
Cl (4) -C (6) -H (6)	111.3 (19)
Cl (2) -C (6) -H (6)	105.1 (16)
C (13) -O (6) -C (16)	111.4 (2)
C (9) -C (10) -C (11)	105.0 (2)
C (9) -C (10) -H (10A)	110.8
C (11) -C (10) -H (10A)	110.8
C (9) -C (10) -H (10B)	110.8
C (11) -C (10) -H (10B)	110.8
H (10A) -C (10) -H (10B)	108.8
C (12) -C (11) -C (10)	105.1 (2)
C (12) -C (11) -H (11A)	110.7
C (10) -C (11) -H (11A)	110.7
C (12) -C (11) -H (11B)	110.7
C (10) -C (11) -H (11B)	110.7
H (11A) -C (11) -H (11B)	108.8
O (5) -C (12) -N (2)	125.1 (3)
O (5) -C (12) -C (11)	126.5 (3)
N (2) -C (12) -C (11)	108.4 (2)
O (6) -C (16) -C (15)	107.4 (3)
O (6) -C (16) -H (16A)	110.2
C (15) -C (16) -H (16A)	110.2
O (6) -C (16) -H (16B)	110.2
C (15) -C (16) -H (16B)	110.2
H (16A) -C (16) -H (16B)	108.5
C (16) -C (15) -C (14)	101.9 (3)
C (16) -C (15) -H (15A)	111.4
C (14) -C (15) -H (15A)	111.4
C (16) -C (15) -H (15B)	111.4
C (14) -C (15) -H (15B)	111.4
H (15A) -C (15) -H (15B)	109.3
C (15) -C (14) -C (13)	104.5 (2)
C (15) -C (14) -Cl (3)	104.4 (15)
C (13) -C (14) -Cl (3)	113.2 (6)
C (15) -C (14) -Cl (1)	117.1 (3)
C (13) -C (14) -Cl (1)	112.7 (3)
C (15) -C (14) -H (14)	108 (2)
C (13) -C (14) -H (14)	112 (2)
Cl (3) -C (14) -H (14)	115 (2)
Cl (1) -C (14) -H (14)	103 (2)
O (6) -C (13) -N (2)	111.7 (2)
O (6) -C (13) -C (14)	104.2 (2)
N (2) -C (13) -C (14)	116.4 (2)
O (6) -C (13) -H (13)	108.1
N (2) -C (13) -H (13)	108.1
C (14) -C (13) -H (13)	108.1

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12021. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

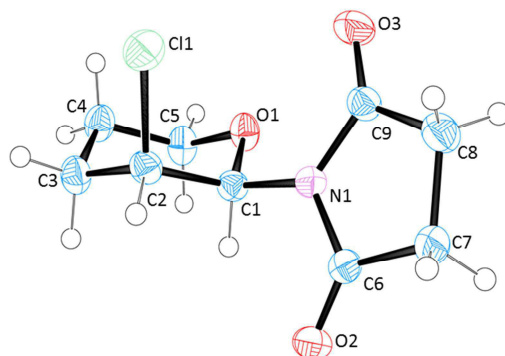
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O (3)	41 (1)	43 (1)	46 (1)	17 (1)	6 (1)	16 (1)
C (3)	34 (1)	40 (1)	51 (2)	17 (1)	10 (1)	12 (1)
C (2)	42 (2)	44 (2)	36 (2)	11 (1)	9 (1)	6 (1)
N (2)	33 (1)	38 (1)	28 (1)	14 (1)	6 (1)	13 (1)
O (2)	37 (1)	66 (1)	44 (1)	10 (1)	-10 (1)	5 (1)
C (1)	35 (1)	38 (1)	27 (1)	12 (1)	0 (1)	6 (1)
N (1)	29 (1)	34 (1)	26 (1)	12 (1)	1 (1)	6 (1)
O (1)	34 (1)	68 (1)	31 (1)	15 (1)	-2 (1)	3 (1)
O (4)	38 (1)	68 (1)	42 (1)	1 (1)	10 (1)	19 (1)
C (4)	30 (1)	36 (1)	42 (2)	17 (1)	0 (1)	8 (1)
O (5)	54 (1)	94 (2)	32 (1)	17 (1)	14 (1)	40 (1)
C (5)	30 (1)	35 (1)	28 (1)	10 (1)	1 (1)	7 (1)
C (9)	33 (1)	35 (1)	40 (2)	12 (1)	5 (1)	7 (1)
C (8)	30 (2)	75 (2)	56 (2)	24 (2)	4 (1)	14 (2)
C (7)	39 (2)	57 (2)	36 (2)	12 (1)	7 (1)	-3 (1)
C (6)	47 (2)	40 (1)	31 (1)	15 (1)	9 (1)	8 (1)
O (6)	35 (1)	46 (1)	59 (1)	25 (1)	7 (1)	3 (1)
C (10)	38 (2)	47 (2)	41 (2)	12 (1)	-1 (1)	13 (1)
C (11)	52 (2)	66 (2)	30 (1)	12 (1)	-1 (1)	23 (2)
C (12)	45 (2)	53 (2)	29 (1)	14 (1)	6 (1)	21 (1)
C (16)	35 (2)	91 (3)	69 (2)	42 (2)	15 (2)	22 (2)
C (15)	55 (2)	73 (2)	41 (2)	21 (2)	5 (1)	37 (2)
C (14)	43 (2)	46 (2)	31 (1)	16 (1)	1 (1)	11 (1)
C (13)	32 (1)	36 (1)	31 (1)	11 (1)	6 (1)	9 (1)
Cl (1)	62 (1)	46 (1)	63 (1)	30 (1)	7 (1)	8 (1)
Cl (2)	61 (1)	43 (1)	55 (2)	27 (1)	7 (1)	16 (1)
Cl (3)	80 (7)	55 (6)	119 (13)	60 (7)	-32 (7)	-22 (5)
Cl (4)	87 (9)	84 (6)	154 (11)	91 (7)	50 (7)	49 (5)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12021.

	x	y	z	U (eq)
H (3A)	9041	1961	1537	49
H (3B)	9210	3490	1298	49
H (2A)	7021	2508	28	51
H (2B)	6915	951	206	51
H (5)	6011	4256	4328	38
H (8A)	2018	3220	2411	64
H (8B)	1829	3880	3840	64
H (7A)	1753	1562	3753	57
H (7B)	2605	1147	2499	57
H (6)	4160 (40)	2770 (30)	4930 (30)	37 (8)
H (10A)	-2473	3529	6266	51
H (10B)	-3058	1966	6453	51
H (11A)	-1376	1033	5130	59
H (11B)	-702	2628	5017	59
H (16A)	5099	4226	8899	72
H (16B)	4638	3521	7461	72
H (15A)	4203	1888	8823	63
H (15B)	3163	1388	7546	63
H (14)	2330 (40)	2900 (40)	9910 (30)	56 (10)
H (13)	1063	4342	9322	40

Table 6. Torsion angles [°] for goettlich12021.

C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	-3.2(3)
C(3)-C(2)-C(1)-O(1)	-179.4(3)
C(3)-C(2)-C(1)-N(1)	0.3(3)
O(1)-C(1)-N(1)-C(4)	-177.2(3)
C(2)-C(1)-N(1)-C(4)	3.2(3)
O(1)-C(1)-N(1)-C(5)	-2.3(4)
C(2)-C(1)-N(1)-C(5)	178.1(2)
C(1)-N(1)-C(4)-O(2)	175.2(3)
C(5)-N(1)-C(4)-O(2)	-0.1(4)
C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-5.3(3)
C(5)-N(1)-C(4)-C(3)	179.4(2)
C(2)-C(3)-C(4)-O(2)	-175.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	5.2(3)
C(8)-O(3)-C(5)-N(1)	105.7(3)
C(8)-O(3)-C(5)-C(6)	-20.2(3)
C(1)-N(1)-C(5)-O(3)	-48.0(3)
C(4)-N(1)-C(5)-O(3)	126.5(2)
C(1)-N(1)-C(5)-C(6)	71.3(3)
C(4)-N(1)-C(5)-C(6)	-114.1(3)
C(12)-N(2)-C(9)-O(4)	-177.6(3)
C(13)-N(2)-C(9)-O(4)	-2.1(4)
C(12)-N(2)-C(9)-C(10)	2.1(3)
C(13)-N(2)-C(9)-C(10)	177.7(2)
C(5)-O(3)-C(8)-C(7)	-0.2(3)
O(3)-C(8)-C(7)-C(6)	20.5(3)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	-32.0(3)
C(8)-C(7)-C(6)-C1(4)	-154.8(6)
C(8)-C(7)-C(6)-C1(2)	-155.4(2)
O(3)-C(5)-C(6)-C(7)	32.7(3)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-91.2(3)
O(3)-C(5)-C(6)-C1(4)	147.7(14)
N(1)-C(5)-C(6)-C1(4)	23.7(14)
O(3)-C(5)-C(6)-C1(2)	158.5(2)
N(1)-C(5)-C(6)-C1(2)	34.5(3)
O(4)-C(9)-C(10)-C(11)	176.0(3)
N(2)-C(9)-C(10)-C(11)	-3.7(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	3.8(3)
C(9)-N(2)-C(12)-O(5)	-179.2(3)
C(13)-N(2)-C(12)-O(5)	5.5(5)
C(9)-N(2)-C(12)-C(11)	0.5(3)
C(13)-N(2)-C(12)-C(11)	-174.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)-O(5)	177.0(3)
C(10)-C(11)-C(12)-N(2)	-2.8(3)
C(13)-O(6)-C(16)-C(15)	1.7(4)
O(6)-C(16)-C(15)-C(14)	-20.8(3)
C(16)-C(15)-C(14)-C(13)	31.2(3)
C(16)-C(15)-C(14)-C1(3)	150.4(8)
C(16)-C(15)-C(14)-C1(1)	156.7(3)
C(16)-O(6)-C(13)-N(2)	-108.2(3)
C(16)-O(6)-C(13)-C(14)	18.3(3)
C(9)-N(2)-C(13)-O(6)	-125.6(3)
C(12)-N(2)-C(13)-O(6)	49.3(3)
C(9)-N(2)-C(13)-C(14)	114.9(3)
C(12)-N(2)-C(13)-C(14)	-70.2(3)
C(15)-C(14)-C(13)-O(6)	-31.0(3)
C1(3)-C(14)-C(13)-O(6)	-144.1(17)
C1(1)-C(14)-C(13)-O(6)	-159.3(2)
C(15)-C(14)-C(13)-N(2)	92.4(3)
C1(3)-C(14)-C(13)-N(2)	-20.6(17)
C1(1)-C(14)-C(13)-N(2)	-35.8(3)

5 *cis*-1-(3-Chlortetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (104)**Table 1.** Crystal data and structure refinement for goettlich12026.

Identification code	goettlich12026	
Empirical formula	C ₉ H ₁₂ Cl N O ₃	
Formula weight	217.65	
Temperature	190(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)/n	
Unit cell dimensions	a = 9.811(2) Å	alpha = 90 deg.
	b = 9.0700(18) Å	beta = 103.15(3) deg.
	c = 11.224(2) Å	gamma = 90 deg.
Volume	972.6(3) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.486 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.373 mm ⁻¹	
F(000)	456	
Crystal size	0.70 x 0.80 x 0.30 mm ³	
Theta range for data collection	2.49 to 27.53 deg.	
Limiting indices	-12<=h<=12, -11<=k<=11, -14<=l<=14	
Reflections collected / unique	9438 / 2240 [R(int) = 0.0731]	
Completeness to theta = 27.53	99.6 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2240 / 0 / 175	
Goodness-of-fit on F ²	1.062	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0352, wR2 = 0.0979	
R indices (all data)	R1 = 0.0410, wR2 = 0.1020	
Largest diff. peak and hole	0.233 and -0.353 e. Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12026. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	271(1)	2832(2)	1063(1)	24(1)
C(2)	-490(2)	1649(2)	1626(1)	26(1)
C(3)	-2055(2)	1944(2)	1280(1)	30(1)
C(4)	-2376(2)	3536(2)	1545(2)	32(1)
C(5)	-1504(2)	4571(2)	967(2)	31(1)
C(6)	2369(1)	1837(1)	498(1)	24(1)
C(7)	3914(2)	1703(2)	1014(1)	30(1)
C(8)	4165(2)	2457(2)	2248(2)	34(1)
C(9)	2791(2)	3125(2)	2341(1)	27(1)
Cl(1)	132(1)	1582(1)	3271(1)	38(1)
N(1)	1777(1)	2629(1)	1326(1)	24(1)
O(1)	-30(1)	4273(1)	1389(1)	29(1)
O(2)	1702(1)	1385(1)	-473(1)	31(1)
O(3)	2592(1)	3928(1)	3134(1)	39(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [deg] for goettlich12026.

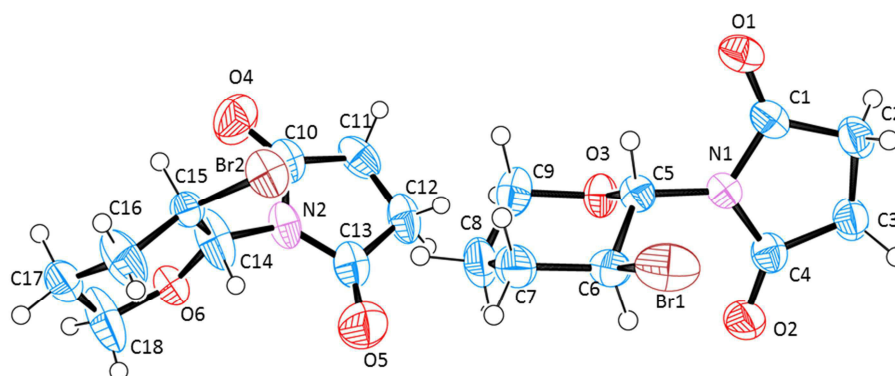
C(1)-O(1)	1.4060(16)
C(1)-N(1)	1.4517(17)
C(1)-C(2)	1.5237(19)
C(2)-C(3)	1.520(2)
C(2)-Cl(1)	1.8087(15)
C(3)-C(4)	1.521(2)
C(4)-C(5)	1.512(2)
C(5)-O(1)	1.4410(18)
C(6)-O(2)	1.2078(17)
C(6)-N(1)	1.4002(17)
C(6)-C(7)	1.499(2)
C(7)-C(8)	1.514(2)
C(8)-C(9)	1.503(2)
C(9)-O(3)	1.2005(18)
C(9)-N(1)	1.4048(18)
O(1)-C(1)-N(1)	109.24(10)
O(1)-C(1)-C(2)	113.31(11)
N(1)-C(1)-C(2)	113.44(11)
C(3)-C(2)-C(1)	109.34(11)
C(3)-C(2)-Cl(1)	110.68(10)
C(1)-C(2)-Cl(1)	111.29(10)
C(2)-C(3)-C(4)	111.06(12)
C(5)-C(4)-C(3)	110.07(12)
O(1)-C(5)-C(4)	111.45(12)
O(2)-C(6)-N(1)	123.50(12)
O(2)-C(6)-C(7)	127.77(13)
N(1)-C(6)-C(7)	108.72(11)
C(6)-C(7)-C(8)	104.85(12)
C(9)-C(8)-C(7)	106.47(12)
O(3)-C(9)-N(1)	126.24(13)
O(3)-C(9)-C(8)	126.57(14)
N(1)-C(9)-C(8)	107.19(12)
C(6)-N(1)-C(9)	112.22(11)
C(6)-N(1)-C(1)	119.15(11)
C(9)-N(1)-C(1)	128.63(11)
C(1)-O(1)-C(5)	110.06(10)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12026. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C (1)	24 (1)	23 (1)	24 (1)	-2 (1)	5 (1)	1 (1)
C (2)	31 (1)	21 (1)	27 (1)	-2 (1)	7 (1)	-3 (1)
C (3)	29 (1)	25 (1)	38 (1)	-1 (1)	10 (1)	-4 (1)
C (4)	28 (1)	28 (1)	41 (1)	0 (1)	14 (1)	1 (1)
C (5)	27 (1)	24 (1)	45 (1)	3 (1)	11 (1)	3 (1)
C (6)	28 (1)	20 (1)	25 (1)	1 (1)	8 (1)	-1 (1)
C (7)	25 (1)	32 (1)	33 (1)	-3 (1)	9 (1)	0 (1)
C (8)	27 (1)	39 (1)	34 (1)	-6 (1)	2 (1)	0 (1)
C (9)	29 (1)	26 (1)	25 (1)	-1 (1)	5 (1)	-4 (1)
Cl (1)	45 (1)	40 (1)	30 (1)	6 (1)	9 (1)	-4 (1)
N (1)	25 (1)	24 (1)	23 (1)	-2 (1)	6 (1)	-1 (1)
O (1)	26 (1)	20 (1)	41 (1)	1 (1)	9 (1)	0 (1)
O (2)	33 (1)	32 (1)	26 (1)	-6 (1)	4 (1)	0 (1)
O (3)	39 (1)	44 (1)	34 (1)	-16 (1)	7 (1)	-3 (1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12026.

	x	y	z	U(eq)
H (1)	-47 (17)	2699 (18)	191 (15)	25 (4)
H (2)	-270 (18)	670 (20)	1329 (16)	34 (4)
H (3)	-2540 (20)	1290 (20)	1702 (17)	41 (5)
H (4)	-2385 (19)	1730 (20)	393 (18)	36 (5)
H (5)	-3320 (20)	3770 (20)	1222 (17)	39 (5)
H (6)	-2213 (19)	3730 (20)	2414 (19)	37 (5)
H (7)	-1749 (19)	4460 (20)	64 (17)	36 (4)
H (8)	-1640 (19)	5580 (20)	1179 (17)	38 (5)
H (9)	4180 (20)	680 (20)	1111 (18)	48 (5)
H (10)	4400 (20)	2180 (20)	437 (19)	50 (5)
H (11)	4450 (30)	1760 (30)	2910 (20)	73 (8)
H (12)	4850 (30)	3200 (30)	2340 (20)	72 (8)

6 *trans*-1-(3-Bromtetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (106)

Table 1. Crystal data and structure refinement for goettlich12025.

Identification code	goettlich12025	
Empirical formula	C ₉ H ₁₂ Br N O ₃	
Formula weight	262.11	
Temperature	190(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P $\bar{1}$	
Unit cell dimensions	a = 7.2510(15) Å	alpha = 103.92(3)°.
	b = 11.604(2) Å	beta = 93.12(3)°.
	c = 12.820(3) Å	gamma = 100.23(3)°.
Volume	1025.0(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.698 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.991 mm ⁻¹	
F(000)	528	
Crystal size	1.120 x 0.550 x 0.300 mm ³	
Theta range for data collection	2.136 to 27.423°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	15268	
Independent reflections	4614 [R(int) = 0.0747]	
Completeness to theta = 25.242°	99.5 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.24640 and 0.14588	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4614 / 0 / 355	
Goodness-of-fit on F ²	1.052	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0494, wR2 = 0.1225	
R indices (all data)	R1 = 0.0679, wR2 = 0.1335	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.890 and -0.957 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12025. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Br(1)	8624(1)	-1411(1)	708(1)	67(1)
O(1)	8517(4)	-1173(2)	4082(2)	46(1)
N(1)	10433(4)	-91(2)	3130(2)	35(1)
C(1)	10076(5)	-848(3)	3815(3)	38(1)
C(7)	7389(6)	850(5)	1099(4)	57(1)
C(8)	7654(7)	2151(5)	1764(4)	64(1)
C(9)	7739(6)	2193(4)	2948(4)	58(1)
C(3)	13398(6)	-318(4)	3774(3)	47(1)
O(3)	9223(3)	1615(2)	3254(2)	42(1)
C(18)	3741(8)	7383(5)	1250(5)	88(2)
C(16)	2191(10)	5271(5)	850(5)	74(2)
N(2)	5896(4)	6174(3)	3242(3)	45(1)
Br(2)	3244(1)	3646(1)	2021(1)	53(1)
O(2)	13003(4)	833(3)	2448(3)	57(1)
C(2)	11888(6)	-1174(4)	4135(4)	47(1)
C(4)	12344(5)	219(3)	3027(3)	41(1)
O(4)	8498(5)	5759(4)	2406(3)	84(1)
C(5)	8953(5)	389(3)	2679(3)	36(1)
O(5)	3860(5)	6666(4)	4494(3)	81(1)
C(6)	8963(5)	292(3)	1479(3)	41(1)
O(6)	4758(4)	7297(2)	2193(2)	45(1)
C(10)	7719(6)	5972(4)	3215(4)	53(1)
C(11)	8474(6)	6028(4)	4339(4)	58(1)
C(12)	7033(7)	6466(4)	5033(4)	56(1)
C(13)	5379(6)	6465(3)	4287(3)	51(1)
C(15)	3004(8)	5309(5)	2004(5)	38(2)
C(14)	4469(19)	6154(10)	2422(11)	69(3)
C(17)	1955(11)	6604(7)	903(7)	62(2)
C(15)	4016(13)	5105(8)	1521(7)	32(3)
C(14)	5000(20)	6093(17)	2136(11)	24(3)
C(17)	3047(19)	6446(11)	452(9)	50(3)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for goettlich12025.

Br(1)-C(6)	1.950(4)
O(1)-C(1)	1.221(4)
N(1)-C(1)	1.387(4)
N(1)-C(4)	1.390(4)
N(1)-C(5)	1.448(4)
C(1)-C(2)	1.493(5)
C(7)-C(8)	1.518(7)
C(7)-C(6)	1.521(5)
C(7)-H(9)	0.97(5)
C(7)-H(10)	0.98(5)
C(8)-C(9)	1.505(7)
C(8)-H(7)	1.00(4)
C(8)-H(8)	1.00(5)
C(9)-O(3)	1.448(5)
C(9)-H(11)	1.04(6)
C(9)-H(12)	1.11(5)
C(3)-C(4)	1.506(5)
C(3)-C(2)	1.514(6)
C(3)-H(1)	1.02(5)
C(3)-H(2)	0.98(5)
O(3)-C(5)	1.410(4)
C(18)-C(17)	1.303(13)
C(18)-O(6)	1.415(5)
C(18)-C(17)	1.421(9)

ANHANG

C(18)-H(22A)	0.9900
C(18)-H(22B)	0.9900
C(16)-C(15)	1.550(7)
C(16)-C(17)	1.573(10)
C(16)-C(15)	1.604(11)
C(16)-C(17)	1.605(14)
C(16)-H(17)	0.82(4)
C(16)-H(18)	0.80(5)
N(2)-C(10)	1.383(5)
N(2)-C(13)	1.390(5)
N(2)-C(14)	1.427(11)
N(2)-C(14)	1.502(17)
Br(2)-C(15)	1.953(9)
Br(2)-C(15)	1.972(5)
O(2)-C(4)	1.208(4)
C(2)-H(3)	0.88(5)
C(2)-H(4)	0.95(5)
O(4)-C(10)	1.203(5)
C(5)-C(6)	1.515(5)
C(5)-H(5)	0.99(4)
O(5)-C(13)	1.197(5)
C(6)-H(6)	0.98(4)
O(6)-C(14)	1.408(11)
O(6)-C(14)	1.423(19)
C(10)-C(11)	1.495(6)
C(11)-C(12)	1.488(7)
C(11)-H(13)	0.91(5)
C(11)-H(14)	0.93(6)
C(12)-C(13)	1.493(6)
C(12)-H(15)	0.95(5)
C(12)-H(16)	1.09(6)
C(15)-C(14)	1.301(12)
C(15)-H(15)	1.0000
C(14)-H(14)	1.0000
C(17)-H(17A)	0.9900
C(17)-H(17B)	0.9900
C(15)-C(14)	1.29(2)
C(15)-H(15)	1.0000
C(14)-H(14)	1.0000
C(17)-H(17A)	0.9900
C(17)-H(17B)	0.9900
C(1)-N(1)-C(4)	112.3(3)
C(1)-N(1)-C(5)	121.8(3)
C(4)-N(1)-C(5)	125.7(3)
O(1)-C(1)-N(1)	123.8(3)
O(1)-C(1)-C(2)	127.9(3)
N(1)-C(1)-C(2)	108.3(3)
C(8)-C(7)-C(6)	108.4(3)
C(8)-C(7)-H(9)	109(3)
C(6)-C(7)-H(9)	112(3)
C(8)-C(7)-H(10)	115(3)
C(6)-C(7)-H(10)	106(3)
H(9)-C(7)-H(10)	106(4)
C(9)-C(8)-C(7)	110.0(4)
C(9)-C(8)-H(7)	112(2)
C(7)-C(8)-H(7)	111(2)
C(9)-C(8)-H(8)	110(3)
C(7)-C(8)-H(8)	107(3)
H(7)-C(8)-H(8)	107(4)
O(3)-C(9)-C(8)	110.9(3)
O(3)-C(9)-H(11)	105(3)
C(8)-C(9)-H(11)	110(3)
O(3)-C(9)-H(12)	105(3)
C(8)-C(9)-H(12)	109(3)
H(11)-C(9)-H(12)	117(4)
C(4)-C(3)-C(2)	104.6(3)
C(4)-C(3)-H(1)	110(3)
C(2)-C(3)-H(1)	111(3)
C(4)-C(3)-H(2)	108(3)
C(2)-C(3)-H(2)	112(3)

H(1)-C(3)-H(2)	111(4)
C(5)-O(3)-C(9)	112.0(3)
C(17)-C(18)-O(6)	122.9(6)
O(6)-C(18)-C(17)	118.3(5)
O(6)-C(18)-H(22A)	107.7
C(17)-C(18)-H(22A)	107.7
O(6)-C(18)-H(22B)	107.7
C(17)-C(18)-H(22B)	107.7
H(22A)-C(18)-H(22B)	107.1
C(15)-C(16)-C(17)	105.0(5)
C(15)-C(16)-C(17)	100.7(7)
C(15)-C(16)-H(17)	121(4)
C(17)-C(16)-H(17)	123(4)
C(15)-C(16)-H(17)	87(4)
C(17)-C(16)-H(17)	90(4)
C(15)-C(16)-H(18)	98(4)
C(17)-C(16)-H(18)	104(4)
C(15)-C(16)-H(18)	124(4)
C(17)-C(16)-H(18)	134(4)
H(17)-C(16)-H(18)	102(5)
C(10)-N(2)-C(13)	112.4(3)
C(10)-N(2)-C(14)	133.1(8)
C(13)-N(2)-C(14)	114.4(7)
C(10)-N(2)-C(14)	111.9(6)
C(13)-N(2)-C(14)	135.5(6)
C(1)-C(2)-C(3)	105.0(3)
C(1)-C(2)-H(3)	109(3)
C(3)-C(2)-H(3)	115(3)
C(1)-C(2)-H(4)	105(3)
C(3)-C(2)-H(4)	110(3)
H(3)-C(2)-H(4)	111(4)
O(2)-C(4)-N(1)	124.8(3)
O(2)-C(4)-C(3)	127.3(3)
N(1)-C(4)-C(3)	107.9(3)
O(3)-C(5)-N(1)	105.8(3)
O(3)-C(5)-C(6)	110.0(3)
N(1)-C(5)-C(6)	114.2(3)
O(3)-C(5)-H(5)	113(2)
N(1)-C(5)-H(5)	100(2)
C(6)-C(5)-H(5)	113(2)
C(5)-C(6)-C(7)	109.7(3)
C(5)-C(6)-Br(1)	109.0(2)
C(7)-C(6)-Br(1)	110.4(3)
C(5)-C(6)-H(6)	114(3)
C(7)-C(6)-H(6)	111(2)
Br(1)-C(6)-H(6)	103(2)
C(14)-O(6)-C(18)	116.8(5)
C(18)-O(6)-C(14)	112.2(7)
O(4)-C(10)-N(2)	124.3(4)
O(4)-C(10)-C(11)	127.5(4)
N(2)-C(10)-C(11)	108.2(4)
C(12)-C(11)-C(10)	104.9(3)
C(12)-C(11)-H(13)	115(3)
C(10)-C(11)-H(13)	105(3)
C(12)-C(11)-H(14)	117(3)
C(10)-C(11)-H(14)	111(3)
H(13)-C(11)-H(14)	103(4)
C(11)-C(12)-C(13)	106.5(4)
C(11)-C(12)-H(15)	118(3)
C(13)-C(12)-H(15)	112(3)
C(11)-C(12)-H(16)	110(3)
C(13)-C(12)-H(16)	112(3)
H(15)-C(12)-H(16)	99(4)
O(5)-C(13)-N(2)	123.5(4)
O(5)-C(13)-C(12)	129.2(4)
N(2)-C(13)-C(12)	107.2(4)
C(14)-C(15)-C(16)	116.3(7)
C(14)-C(15)-Br(2)	116.0(6)
C(16)-C(15)-Br(2)	107.5(4)
C(14)-C(15)-H(15)	105.3

C(16)-C(15)-H(15)	105.3
Br(2)-C(15)-H(15)	105.3
C(15)-C(14)-O(6)	122.7(9)
C(15)-C(14)-N(2)	128.6(9)
O(6)-C(14)-N(2)	108.4(8)
C(15)-C(14)-H(14)	91.9
O(6)-C(14)-H(14)	91.9
N(2)-C(14)-H(14)	91.9
C(18)-C(17)-C(16)	108.2(6)
C(18)-C(17)-H(17A)	110.1
C(16)-C(17)-H(17A)	110.1
C(18)-C(17)-H(17B)	110.1
C(16)-C(17)-H(17B)	110.1
H(17A)-C(17)-H(17B)	108.4
C(14)-C(15)-C(16)	114.7(10)
C(14)-C(15)-Br(2)	122.8(10)
C(16)-C(15)-Br(2)	106.2(5)
C(14)-C(15)-H(15)	103.6
C(16)-C(15)-H(15)	103.6
Br(2)-C(15)-H(15)	103.6
C(15)-C(14)-O(6)	127.4(14)
C(15)-C(14)-N(2)	123.0(14)
O(6)-C(14)-N(2)	103.7(10)
C(15)-C(14)-H(14)	98.0
O(6)-C(14)-H(14)	98.0
N(2)-C(14)-H(14)	98.0
C(18)-C(17)-C(16)	112.7(9)
C(18)-C(17)-H(17A)	109.1
C(16)-C(17)-H(17A)	109.1
C(18)-C(17)-H(17B)	109.1
C(16)-C(17)-H(17B)	109.1
H(17A)-C(17)-H(17B)	107.8

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12025. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Br(1)	87(1)	57(1)	41(1)	-5(1)	11(1)	-6(1)
O(1)	56(2)	39(1)	44(2)	14(1)	10(1)	2(1)
N(1)	38(1)	34(1)	34(1)	10(1)	1(1)	6(1)
C(1)	57(2)	28(2)	29(2)	5(1)	4(2)	8(1)
C(7)	39(2)	86(3)	49(2)	30(2)	-5(2)	8(2)
C(8)	49(2)	74(3)	84(4)	43(3)	-1(2)	22(2)
C(9)	52(2)	54(2)	73(3)	15(2)	3(2)	25(2)
C(3)	49(2)	50(2)	47(2)	16(2)	1(2)	17(2)
O(3)	40(1)	36(1)	47(2)	5(1)	-7(1)	9(1)
C(18)	104(4)	60(3)	95(4)	36(3)	-55(3)	-3(3)
C(16)	88(4)	63(3)	59(3)	21(3)	-40(3)	-11(3)
N(2)	53(2)	32(1)	44(2)	3(1)	-18(1)	7(1)
Br(2)	62(1)	38(1)	51(1)	6(1)	-8(1)	4(1)
O(2)	39(1)	72(2)	70(2)	39(2)	7(1)	6(1)
C(2)	65(2)	43(2)	42(2)	16(2)	10(2)	25(2)
C(4)	40(2)	40(2)	42(2)	11(2)	-1(1)	7(1)
O(4)	85(2)	102(3)	70(2)	21(2)	18(2)	32(2)
C(5)	35(2)	35(2)	37(2)	9(1)	-1(1)	4(1)
O(5)	79(2)	83(2)	89(3)	15(2)	21(2)	41(2)
C(6)	38(2)	47(2)	37(2)	12(2)	1(1)	1(2)
O(6)	54(1)	39(1)	41(1)	13(1)	-5(1)	6(1)
C(10)	56(2)	44(2)	56(3)	11(2)	-9(2)	10(2)
C(11)	54(2)	45(2)	70(3)	17(2)	-24(2)	5(2)
C(12)	73(3)	45(2)	44(2)	15(2)	-15(2)	-4(2)
C(13)	63(3)	32(2)	53(2)	6(2)	-4(2)	10(2)
C(15)	38(3)	45(3)	32(3)	10(2)	-2(2)	7(2)
C(14)	97(9)	33(4)	66(8)	7(5)	-39(6)	6(6)

ANHANG

C(17)	53(4)	81(5)	62(5)	41(4)	-2(4)	10(3)
C(15)	35(5)	38(5)	20(4)	2(4)	4(4)	7(4)
C(14)	26(5)	36(6)	10(5)	-1(5)	7(4)	14(4)
C(17)	55(8)	65(7)	33(6)	15(5)	-3(5)	16(6)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12025.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	14320(60)	-770(40)	3370(40)	61(12)
H(7)	8800(60)	2660(40)	1590(30)	49(11)
H(8)	6540(70)	2470(40)	1550(40)	65(13)
H(9)	7380(60)	840(40)	340(40)	65(13)
H(3)	11980(60)	-1120(40)	4830(40)	53(12)
H(22A)	4543	7236	650	106
H(22B)	3554	8227	1367	106
H(2)	14050(60)	340(40)	4380(40)	56(12)
H(4)	11830(70)	-1980(50)	3720(40)	69(14)
H(5)	7830(60)	-120(30)	2850(30)	45(10)
H(6)	10170(60)	640(40)	1270(30)	54(11)
H(10)	6210(70)	330(40)	1160(40)	63(13)
H(11)	8110(70)	3080(50)	3410(40)	84(16)
H(12)	6420(70)	1640(40)	3110(40)	70(14)
H(13)	8620(60)	5260(40)	4320(40)	56(12)
H(14)	9690(80)	6470(50)	4500(40)	74(15)
H(15)	6670(70)	6060(50)	5580(40)	75(15)
H(16)	7600(70)	7370(50)	5540(40)	93(18)
H(17)	2520(60)	4830(40)	320(40)	54(15)
H(18)	1150(70)	4920(50)	870(40)	60(15)
H(15)	1987	5496	2476	46
H(14)	5234	5829	1835	40(30)
H(17A)	1487	6664	182	75
H(17B)	1034	6840	1417	75
H(15)	4859	4855	952	38
H(14)	6161	6115	1751	90(50)
H(17A)	4052	6258	-17	60
H(17B)	2044	6649	13	60

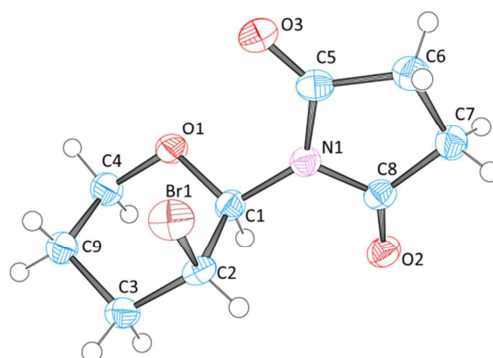
Table 6. Torsion angles [$^\circ$] for goettlich12025.

C(4)-N(1)-C(1)-O(1)	175.0(3)
C(5)-N(1)-C(1)-O(1)	0.5(5)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	-5.3(4)
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	-179.8(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-55.4(5)
C(7)-C(8)-C(9)-O(3)	56.5(5)
C(8)-C(9)-O(3)-C(5)	-59.9(5)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-168.2(4)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	12.2(4)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	-14.0(4)
C(1)-N(1)-C(4)-O(2)	177.3(4)
C(5)-N(1)-C(4)-O(2)	-8.5(6)
C(1)-N(1)-C(4)-C(3)	-4.0(4)
C(5)-N(1)-C(4)-C(3)	170.3(3)
C(2)-C(3)-C(4)-O(2)	-170.0(4)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	11.3(4)
C(9)-O(3)-C(5)-N(1)	-175.2(3)
C(9)-O(3)-C(5)-C(6)	61.0(4)
C(1)-N(1)-C(5)-O(3)	105.2(3)
C(4)-N(1)-C(5)-O(3)	-68.5(4)

C(1)-N(1)-C(5)-C(6)	-133.7(3)
C(4)-N(1)-C(5)-C(6)	52.6(4)
O(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-59.8(4)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-178.5(3)
O(3)-C(5)-C(6)-Br(1)	179.2(2)
N(1)-C(5)-C(6)-Br(1)	60.5(3)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	56.8(4)
C(8)-C(7)-C(6)-Br(1)	176.9(3)
C(17)-C(18)-O(6)-C(14)	-21.3(13)
C(17)-C(18)-O(6)-C(14)	29.9(11)
C(17)-C(18)-O(6)-C(14)	2.7(12)
C(17)-C(18)-O(6)-C(14)	53.8(10)
C(13)-N(2)-C(10)-O(4)	-176.7(4)
C(14)-N(2)-C(10)-O(4)	2.6(9)
C(14)-N(2)-C(10)-O(4)	0.1(10)
C(13)-N(2)-C(10)-C(11)	5.1(4)
C(14)-N(2)-C(10)-C(11)	-175.6(7)
C(14)-N(2)-C(10)-C(11)	-178.1(8)
O(4)-C(10)-C(11)-C(12)	173.4(5)
N(2)-C(10)-C(11)-C(12)	-8.5(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	8.6(4)
C(10)-N(2)-C(13)-O(5)	-179.5(4)
C(14)-N(2)-C(13)-O(5)	1.1(7)
C(14)-N(2)-C(13)-O(5)	4.8(12)
C(10)-N(2)-C(13)-C(12)	0.5(4)
C(14)-N(2)-C(13)-C(12)	-179.0(6)
C(14)-N(2)-C(13)-C(12)	-175.2(11)
C(11)-C(12)-C(13)-O(5)	174.1(4)
C(11)-C(12)-C(13)-N(2)	-5.9(4)
C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	-50.3(10)
C(15)-C(16)-C(15)-C(14)	64.9(10)
C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	-11.4(12)
C(17)-C(16)-C(15)-Br(2)	177.7(5)
C(15)-C(16)-C(15)-Br(2)	-67.1(6)
C(17)-C(16)-C(15)-Br(2)	-143.4(7)
C(16)-C(15)-C(14)-O(6)	32.4(17)
Br(2)-C(15)-C(14)-O(6)	160.4(10)
C(16)-C(15)-C(14)-N(2)	-155.2(12)
Br(2)-C(15)-C(14)-N(2)	-27.2(18)
C(18)-O(6)-C(14)-C(15)	-19.2(17)
C(14)-O(6)-C(14)-C(15)	-103(3)
C(18)-O(6)-C(14)-N(2)	167.1(7)
C(14)-O(6)-C(14)-N(2)	84(3)
C(10)-N(2)-C(14)-C(15)	101.5(15)
C(13)-N(2)-C(14)-C(15)	-79.3(16)
C(14)-N(2)-C(14)-C(15)	108(4)
C(10)-N(2)-C(14)-O(6)	-85.2(11)
C(13)-N(2)-C(14)-O(6)	94.0(10)
C(14)-N(2)-C(14)-O(6)	-79(3)
C(17)-C(18)-C(17)-C(16)	58.3(9)
O(6)-C(18)-C(17)-C(16)	-50.9(9)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	57.4(8)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	19.4(10)
C(17)-C(16)-C(17)-C(18)	-51.7(8)
C(15)-C(16)-C(15)-C(14)	-71.5(10)
C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	7.5(13)
C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	43.4(12)
C(15)-C(16)-C(15)-Br(2)	67.5(6)
C(17)-C(16)-C(15)-Br(2)	146.5(6)
C(17)-C(16)-C(15)-Br(2)	-177.5(6)
C(16)-C(15)-C(14)-O(6)	-7.3(16)
Br(2)-C(15)-C(14)-O(6)	-138.8(10)
C(16)-C(15)-C(14)-N(2)	141.1(10)
Br(2)-C(15)-C(14)-N(2)	9.6(16)
C(14)-O(6)-C(14)-C(15)	86(3)
C(18)-O(6)-C(14)-C(15)	-20.7(15)
C(14)-O(6)-C(14)-N(2)	-67(2)
C(18)-O(6)-C(14)-N(2)	-173.8(6)
C(10)-N(2)-C(14)-C(15)	91.8(12)
C(13)-N(2)-C(14)-C(15)	-92.5(14)
C(14)-N(2)-C(14)-C(15)	-83(3)

ANHANG

C(10)-N(2)-C(14)-O(6)	-113.6(7)
C(13)-N(2)-C(14)-O(6)	62.2(14)
C(14)-N(2)-C(14)-O(6)	72(3)
O(6)-C(18)-C(17)-C(16)	39.0(14)
C(17)-C(18)-C(17)-C(16)	-59.2(9)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-22.3(13)
C(17)-C(16)-C(17)-C(18)	61.9(10)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-59.1(12)

7 *cis*-1-(3-Bromtetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyrrolidin-2,5-dion (106)**Table 1.** Crystal data and structure refinement for goettlich12023.

Identification code	goettlich12023	
Empirical formula	C ₉ H ₁₂ Br N O ₃	
Formula weight	262.11	
Temperature	190 (2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 9.881 (2) Å	alpha = 90°.
	b = 9.1180 (18) Å	beta = 103.09 (3)°.
	c = 11.284 (2) Å	gamma = 90°.
Volume	990.2 (4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.758 Mg/m ³	
Absorption coefficient	4.132 mm ⁻¹	
F(000)	528	
Crystal size	0.400 x 0.300 x 0.130 mm ³	
Theta range for data collection	2.477 to 27.647°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -11 ≤ k ≤ 11, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	15130	
Independent reflections	2289 [R(int) = 0.0842]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.26507 and 0.14928	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2289 / 0 / 175	
Goodness-of-fit on F ²	1.025	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0320, wR ₂ = 0.0789	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0453, wR ₂ = 0.0855	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.411 and -0.617 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12023. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Br(1)	199(1)	1479(1)	3369(1)	37(1)
O(1)	-6(2)	4247(2)	1419(2)	30(1)
N(1)	1803(2)	2630(2)	1330(2)	26(1)
C(1)	300(2)	2831(3)	1070(2)	27(1)
O(2)	1729(2)	1390(2)	-451(2)	33(1)
C(2)	-461(3)	1625(3)	1593(2)	27(1)
O(3)	2616(2)	3944(2)	3119(2)	39(1)
C(3)	-2019(3)	1910(3)	1249(3)	31(1)
C(4)	-1473(3)	4547(3)	1002(3)	34(1)
C(5)	2804(3)	3114(3)	2346(2)	30(1)
C(6)	4150(3)	2396(3)	2278(3)	34(1)
C(7)	3916(3)	1669(3)	1047(3)	31(1)
C(8)	2388(2)	1835(3)	519(2)	27(1)
C(9)	-2336(3)	3487(3)	1550(3)	32(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for goettlich12023.

Br(1)-C(2)	1.966(2)
O(1)-C(1)	1.403(3)
O(1)-C(4)	1.445(3)
N(1)-C(8)	1.392(3)
N(1)-C(5)	1.404(3)
N(1)-C(1)	1.459(3)
C(1)-C(2)	1.524(3)
O(2)-C(8)	1.210(3)
C(2)-C(3)	1.522(3)
O(3)-C(5)	1.201(3)
C(3)-C(9)	1.526(4)
C(4)-C(9)	1.511(4)
C(5)-C(6)	1.499(4)
C(6)-C(7)	1.509(4)
C(7)-C(8)	1.500(3)
C(1)-O(1)-C(4)	110.28(18)
C(8)-N(1)-C(5)	112.32(19)
C(8)-N(1)-C(1)	119.23(19)
C(5)-N(1)-C(1)	128.4(2)
O(1)-C(1)-N(1)	109.49(19)
O(1)-C(1)-C(2)	113.50(19)
N(1)-C(1)-C(2)	113.6(2)
C(3)-C(2)-C(1)	109.7(2)
C(3)-C(2)-Br(1)	110.72(17)
C(1)-C(2)-Br(1)	111.35(17)
C(2)-C(3)-C(9)	110.6(2)
O(1)-C(4)-C(9)	111.3(2)
O(3)-C(5)-N(1)	126.4(2)
O(3)-C(5)-C(6)	126.7(2)
N(1)-C(5)-C(6)	106.9(2)
C(5)-C(6)-C(7)	106.6(2)
C(8)-C(7)-C(6)	104.6(2)
O(2)-C(8)-N(1)	123.5(2)
O(2)-C(8)-C(7)	127.7(2)
N(1)-C(8)-C(7)	108.8(2)
C(4)-C(9)-C(3)	110.3(2)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12023. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Br (1)	44 (1)	36 (1)	31 (1)	4 (1)	7 (1)	-4 (1)
O (1)	28 (1)	19 (1)	43 (1)	-2 (1)	6 (1)	0 (1)
N (1)	28 (1)	23 (1)	27 (1)	-1 (1)	7 (1)	-2 (1)
C (1)	28 (1)	24 (1)	28 (1)	-2 (1)	6 (1)	2 (1)
O (2)	37 (1)	31 (1)	31 (1)	-6 (1)	6 (1)	1 (1)
C (2)	33 (1)	22 (1)	27 (1)	-5 (1)	6 (1)	-2 (1)
O (3)	39 (1)	42 (1)	36 (1)	-15 (1)	7 (1)	-5 (1)
C (3)	30 (1)	26 (1)	36 (2)	-2 (1)	6 (1)	-4 (1)
C (4)	29 (1)	26 (1)	47 (2)	1 (1)	7 (1)	3 (1)
C (5)	34 (1)	25 (1)	29 (1)	1 (1)	5 (1)	-5 (1)
C (6)	30 (1)	32 (1)	38 (2)	-4 (1)	2 (1)	-1 (1)
C (7)	29 (1)	29 (1)	36 (2)	1 (1)	8 (1)	2 (1)
C (8)	32 (1)	20 (1)	28 (1)	2 (1)	9 (1)	-2 (1)
C (9)	28 (1)	28 (1)	41 (2)	-2 (1)	9 (1)	2 (1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12023.

	x	y	z	U (eq)
H (1)	-50 (30)	2720 (30)	160 (20)	25 (6)
H (2)	-270 (30)	810 (30)	1310 (30)	29 (7)
H (3)	-2330 (30)	1750 (30)	390 (30)	28 (7)
H (4)	-2510 (30)	1250 (30)	1690 (30)	44 (9)
H (5)	-3320 (30)	3740 (30)	1250 (30)	28 (7)
H (6)	-2180 (30)	3620 (30)	2400 (30)	25 (7)
H (7)	-1690 (30)	4520 (30)	100 (30)	34 (7)
H (8)	-1610 (30)	5580 (40)	1220 (30)	44 (8)
H (9)	4840 (30)	2970 (40)	2450 (30)	40 (8)
H (10)	4330 (40)	1700 (40)	2930 (40)	61 (11)
H (11)	4400 (30)	2020 (40)	480 (30)	48 (8)
H (12)	4180 (30)	740 (40)	1140 (30)	45 (9)

8 1-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanon (139)

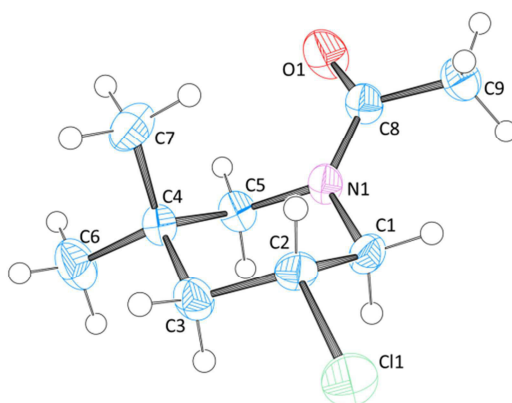


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet027r.

Identification code	goet027r
Empirical formula	C ₉ H ₁₆ Cl N O
Formula weight	189.68
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)/n
Unit cell dimensions	a = 6.1136(12) Å alpha = 90 deg. b = 15.990(3) Å beta = 95.72(3) deg. c = 10.299(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1001.7(3) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.258 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.337 mm ⁻¹
F(000)	408
Crystal size	0.40 x 0.28 x 0.16 mm
Theta range for data collection	2.55 to 28.20 deg.
Limiting indices	-8<=h<=8, -21<=k<=21, -13<=l<=13
Reflections collected / unique	9096 / 2442 [R(int) = 0.0645]
Completeness to theta = 28.20	99.0 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9481 and 0.8770
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2442 / 0 / 173
Goodness-of-fit on F ²	1.044
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0437, wR2 = 0.1208
R indices (all data)	R1 = 0.0553, wR2 = 0.1292
Largest diff. peak and hole	0.331 and -0.313 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet027r U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	3868(3)	5523(1)	7418(1)	32(1)
C(2)	3834(2)	6088(1)	8597(1)	31(1)
C(3)	2849(3)	6934(1)	8235(1)	34(1)
C(4)	3998(2)	7360(1)	7154(1)	29(1)
C(5)	4046(2)	6744(1)	6021(1)	31(1)
C(6)	6339(3)	7618(1)	7650(2)	45(1)
C(7)	2688(3)	8132(1)	6688(2)	49(1)
C(8)	6898(2)	5666(1)	5982(1)	31(1)
C(9)	7771(3)	4831(1)	6461(1)	35(1)
Cl(1)	2207(1)	5576(1)	9737(1)	51(1)
N(1)	5038(2)	5950(1)	6449(1)	30(1)
O(1)	7830(2)	6071(1)	5191(1)	53(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [deg] for goet027r.

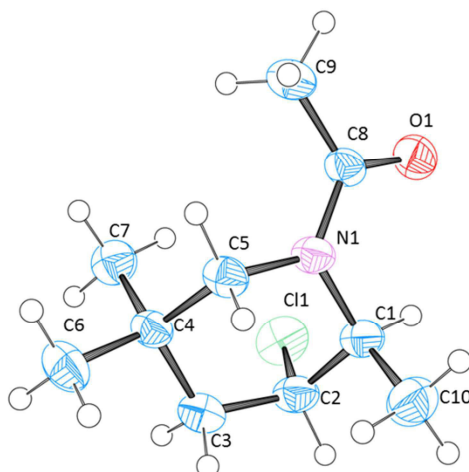
C(1)-N(1)	1.4550(18)
C(1)-C(2)	1.516(2)
C(2)-C(3)	1.512(2)
C(2)-Cl(1)	1.8086(14)
C(3)-C(4)	1.533(2)
C(4)-C(7)	1.523(2)
C(4)-C(6)	1.527(2)
C(4)-C(5)	1.5294(19)
C(5)-N(1)	1.4562(18)
C(8)-O(1)	1.2244(19)
C(8)-N(1)	1.3561(19)
C(8)-C(9)	1.503(2)
N(1)-C(1)-C(2)	108.41(11)
C(3)-C(2)-C(1)	111.91(12)
C(3)-C(2)-Cl(1)	109.51(10)
C(1)-C(2)-Cl(1)	107.60(10)
C(2)-C(3)-C(4)	112.08(11)
C(7)-C(4)-C(6)	109.40(14)
C(7)-C(4)-C(5)	109.30(12)
C(6)-C(4)-C(5)	109.88(13)
C(7)-C(4)-C(3)	108.89(13)
C(6)-C(4)-C(3)	111.07(12)
C(5)-C(4)-C(3)	108.27(12)
N(1)-C(5)-C(4)	111.64(11)
O(1)-C(8)-N(1)	121.45(14)
O(1)-C(8)-C(9)	120.89(14)
N(1)-C(8)-C(9)	117.66(13)
C(8)-N(1)-C(1)	124.94(12)
C(8)-N(1)-C(5)	121.53(12)
C(1)-N(1)-C(5)	113.52(11)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet027r. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	38(1)	26(1)	33(1)	-2(1)	13(1)	-6(1)
C(2)	33(1)	34(1)	27(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
C(3)	38(1)	33(1)	31(1)	-3(1)	11(1)	4(1)
C(4)	35(1)	25(1)	28(1)	0(1)	3(1)	3(1)
C(5)	38(1)	33(1)	23(1)	1(1)	4(1)	4(1)
C(6)	46(1)	36(1)	51(1)	4(1)	-4(1)	-13(1)
C(7)	60(1)	37(1)	53(1)	9(1)	11(1)	17(1)
C(8)	38(1)	32(1)	26(1)	-3(1)	9(1)	2(1)
C(9)	39(1)	35(1)	32(1)	-3(1)	7(1)	6(1)
Cl(1)	65(1)	50(1)	45(1)	11(1)	34(1)	0(1)
N(1)	39(1)	26(1)	26(1)	-1(1)	11(1)	1(1)
O(1)	62(1)	51(1)	53(1)	16(1)	35(1)	13(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet027r.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	4560(30)	4993(13)	7665(18)	41(5)
H(2A)	5340(30)	6123(11)	9029(16)	30(4)
H(3A)	2990(40)	7314(14)	9000(20)	59(6)
H(5A)	4870(30)	6958(12)	5364(18)	37(4)
H(6A)	7040(40)	7944(16)	6980(20)	64(6)
H(7A)	2670(40)	8543(16)	7390(30)	68(7)
H(9A)	9000(30)	4690(13)	5970(20)	45(5)
H(1B)	2330(30)	5433(12)	7040(20)	42(5)
H(3B)	1320(30)	6827(12)	7902(18)	41(5)
H(5B)	2530(30)	6643(12)	5694(18)	39(5)
H(6B)	7230(40)	7127(15)	7900(20)	56(6)
H(7B)	3390(40)	8425(14)	6000(20)	62(6)
H(9B)	6630(40)	4383(14)	6370(20)	51(6)
H(6C)	6210(40)	8044(17)	8420(30)	76(7)
H(7C)	1130(40)	7950(15)	6350(20)	59(6)
H(9C)	8350(30)	4848(13)	7400(20)	48(5)

9 *trans*-1-(3-Chlor-2,5,5-trimethylpiperidin-1-yl)ethanon (145)**Table 1.** Crystal data and structure refinement for goet035r.

Identification code	goet035r	
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₈ Cl N O	
Formula weight	203.70	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073	
Crystal system, space group	Triclinic, P-1	
Unit cell dimensions	a = 6.4617(13) Å	alpha = 93.40(3) deg.
	b = 13.142(3) Å	beta = 91.55(3) deg.
	c = 13.241(3) Å	gamma = 98.26(3) deg.
Volume	1110.1(4) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.219 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.309 mm ⁻¹	
F(000)	440	
Crystal size	0.48 x 0.16 x 0.12 mm	
Theta range for data collection	3.14 to 28.25 deg.	
Limiting indices	-8 ≤ h ≤ 8, -15 ≤ k ≤ 17, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected / unique	9842 / 4971 [R(int) = 0.0896]	
Completeness to theta = 28.25	90.1 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9639 and 0.8660	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4971 / 0 / 243	
Goodness-of-fit on F ²	0.739	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0525, wR ₂ = 0.1112	
R indices (all data)	R ₁ = 0.1550, wR ₂ = 0.1380	
Largest diff. peak and hole	0.313 and -0.342 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet035r. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	1245(5)	2760(3)	6270(3)	36(1)
C(2)	967(5)	3207(3)	7326(3)	41(1)
C(3)	-858(5)	2624(3)	7856(3)	41(1)
C(4)	-1060(5)	1449(3)	7774(3)	34(1)
C(5)	-803(5)	1106(3)	6662(3)	35(1)
C(6)	-3253(5)	1010(3)	8072(3)	46(1)
C(7)	529(5)	1034(3)	8462(3)	45(1)
C(8)	2730(5)	1164(3)	5928(3)	34(1)
C(9)	2579(6)	20(3)	5961(3)	45(1)
C(10)	-340(6)	3082(3)	5518(3)	52(1)
C(11)	5720(5)	6316(3)	6655(3)	36(1)
C(12)	5541(5)	7462(3)	6692(3)	40(1)
C(13)	3992(5)	7775(3)	7440(3)	40(1)
C(14)	4141(5)	7366(3)	8504(3)	37(1)
C(15)	4297(5)	6223(3)	8375(3)	36(1)
C(16)	2127(6)	7497(3)	9034(3)	52(1)
C(17)	5973(6)	7921(3)	9157(3)	49(1)
C(18)	7619(5)	5542(3)	7961(3)	38(1)
C(19)	7816(6)	5223(3)	9026(3)	54(1)
C(20)	3883(6)	5669(3)	6088(3)	48(1)
Cl(1)	3392(2)	3280(1)	8076(1)	57(1)
Cl(11)	8127(2)	8201(1)	6931(1)	55(1)
N(1)	1124(4)	1632(2)	6265(2)	35(1)
N(11)	5982(4)	6015(2)	7709(2)	35(1)
O(1)	4320(4)	1659(2)	5599(2)	47(1)
O(11)	8951(4)	5376(2)	7349(2)	55(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [deg] for goet035r.

C(1)-N(1)	1.472(4)
C(1)-C(2)	1.509(5)
C(1)-C(10)	1.530(5)
C(2)-C(3)	1.522(5)
C(2)-Cl(1)	1.820(4)
C(3)-C(4)	1.529(5)
C(4)-C(6)	1.523(5)
C(4)-C(7)	1.533(5)
C(4)-C(5)	1.535(5)
C(5)-N(1)	1.461(4)
C(8)-O(1)	1.238(4)
C(8)-N(1)	1.353(4)
C(8)-C(9)	1.496(5)
C(11)-N(11)	1.484(4)
C(11)-C(20)	1.511(5)
C(11)-C(12)	1.525(5)
C(12)-C(13)	1.508(5)
C(12)-Cl(11)	1.818(4)
C(13)-C(14)	1.543(5)
C(14)-C(17)	1.517(5)
C(14)-C(15)	1.520(5)
C(14)-C(16)	1.521(4)
C(15)-N(11)	1.465(4)
C(18)-O(11)	1.231(4)
C(18)-N(11)	1.346(4)
C(18)-C(19)	1.502(5)
N(1)-C(1)-C(2)	110.4(3)
N(1)-C(1)-C(10)	112.0(3)

C(2)-C(1)-C(10)	111.0(3)
C(1)-C(2)-C(3)	113.3(3)
C(1)-C(2)-C1(1)	109.9(2)
C(3)-C(2)-C1(1)	111.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)	116.6(3)
C(6)-C(4)-C(3)	108.5(3)
C(6)-C(4)-C(7)	108.5(3)
C(3)-C(4)-C(7)	112.9(3)
C(6)-C(4)-C(5)	108.3(3)
C(3)-C(4)-C(5)	107.8(3)
C(7)-C(4)-C(5)	110.7(3)
N(1)-C(5)-C(4)	111.8(3)
O(1)-C(8)-N(1)	121.7(3)
O(1)-C(8)-C(9)	119.4(3)
N(1)-C(8)-C(9)	118.9(3)
N(11)-C(11)-C(20)	112.5(3)
N(11)-C(11)-C(12)	108.3(3)
C(20)-C(11)-C(12)	112.2(3)
C(13)-C(12)-C(11)	113.6(3)
C(13)-C(12)-C1(11)	111.8(3)
C(11)-C(12)-C1(11)	109.1(2)
C(12)-C(13)-C(14)	116.2(3)
C(17)-C(14)-C(15)	110.1(3)
C(17)-C(14)-C(16)	108.5(3)
C(15)-C(14)-C(16)	108.6(3)
C(17)-C(14)-C(13)	113.7(3)
C(15)-C(14)-C(13)	107.9(3)
C(16)-C(14)-C(13)	108.0(3)
N(11)-C(15)-C(14)	112.0(3)
O(11)-C(18)-N(11)	121.8(3)
O(11)-C(18)-C(19)	119.8(3)
N(11)-C(18)-C(19)	118.4(3)
C(8)-N(1)-C(5)	125.1(3)
C(8)-N(1)-C(1)	120.4(3)
C(5)-N(1)-C(1)	114.5(3)
C(18)-N(11)-C(15)	125.8(3)
C(18)-N(11)-C(11)	119.5(3)
C(15)-N(11)-C(11)	114.6(2)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet035r. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

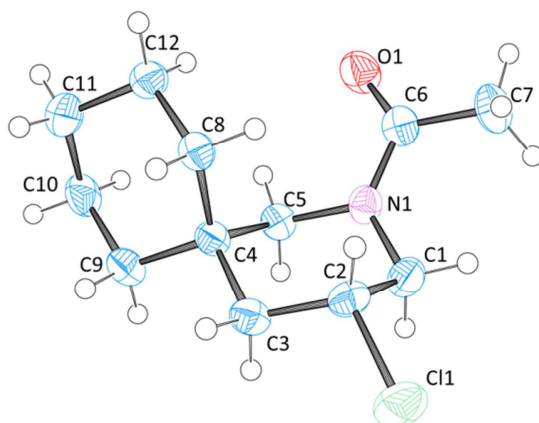
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	30(2)	30(2)	49(2)	2(2)	3(2)	4(2)
C(2)	33(2)	37(2)	54(3)	3(2)	2(2)	11(2)
C(3)	35(2)	44(2)	43(2)	-4(2)	0(2)	11(2)
C(4)	28(2)	35(2)	40(2)	-1(2)	5(2)	5(2)
C(5)	26(2)	34(2)	44(2)	-3(2)	3(2)	1(2)
C(6)	35(2)	53(3)	49(2)	-3(2)	10(2)	1(2)
C(7)	43(2)	43(3)	48(2)	3(2)	0(2)	5(2)
C(8)	26(2)	41(2)	36(2)	3(2)	2(2)	10(2)
C(9)	44(2)	45(3)	49(2)	-1(2)	8(2)	17(2)
C(10)	52(2)	50(3)	56(3)	11(2)	0(2)	13(2)
C(11)	37(2)	40(2)	35(2)	5(2)	10(2)	14(2)
C(12)	37(2)	42(2)	41(2)	9(2)	5(2)	10(2)
C(13)	35(2)	41(2)	46(2)	5(2)	3(2)	15(2)
C(14)	32(2)	41(2)	39(2)	1(2)	4(2)	11(2)
C(15)	31(2)	37(2)	41(2)	5(2)	6(2)	7(2)
C(16)	44(2)	59(3)	54(3)	-5(2)	12(2)	16(2)
C(17)	46(2)	56(3)	44(2)	-2(2)	-3(2)	7(2)
C(18)	31(2)	35(2)	49(2)	-1(2)	0(2)	6(2)
C(19)	52(2)	56(3)	56(3)	11(2)	-12(2)	16(2)
C(20)	46(2)	49(3)	47(2)	-5(2)	2(2)	5(2)
C1(1)	43(1)	52(1)	71(1)	1(1)	-12(1)	-3(1)

ANHANG

Cl(11)	45(1)	49(1)	71(1)	7(1)	14(1)	-3(1)
N(1)	30(1)	31(2)	45(2)	0(2)	5(1)	6(1)
N(11)	29(2)	42(2)	36(2)	5(2)	4(1)	12(1)
O(1)	33(1)	57(2)	54(2)	14(2)	10(1)	13(1)
O(11)	44(2)	57(2)	69(2)	2(2)	6(2)	25(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet035r.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	2677	3045	6060	43
H(2)	670	3927	7266	49
H(3A)	-2169	2823	7578	49
H(3B)	-736	2858	8583	49
H(5A)	-787	353	6601	42
H(5B)	-2016	1254	6251	42
H(6A)	-3444	1217	8783	69
H(6B)	-3439	256	7982	69
H(6C)	-4289	1274	7644	69
H(7A)	382	1285	9164	67
H(7B)	1949	1271	8249	67
H(7C)	273	279	8411	67
H(9A)	3849	-205	5693	67
H(9B)	1358	-314	5549	67
H(9C)	2429	-171	6662	67
H(10A)	-141	2775	4841	78
H(10B)	-133	3834	5503	78
H(10C)	-1762	2843	5727	78
H(11)	7016	6212	6290	43
H(12)	5039	7618	6005	47
H(13A)	2564	7537	7150	47
H(13B)	4174	8537	7514	47
H(15A)	4550	5961	9046	43
H(15B)	2950	5848	8088	43
H(16A)	2160	7216	9702	78
H(16B)	929	7129	8628	78
H(16C)	1994	8231	9112	78
H(17A)	5890	7676	9842	74
H(17B)	5926	8664	9188	74
H(17C)	7287	7781	8863	74
H(19A)	6641	4692	9153	80
H(19B)	7802	5822	9502	80
H(19C)	9135	4947	9118	80
H(20A)	4041	4939	6100	72
H(20B)	3832	5862	5386	72
H(20C)	2584	5785	6413	72

10 1-(4-Chlor-2-azaspiro[5.5]undecan-2-yl)ethanon (180)**Table 1.** Crystal data and structure refinement for goettlich12022.

Identification code	goettlich12022	
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₀ Cl N O	
Formula weight	229.74	
Temperature	190(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 14.718(3) Å	alpha = 90°.
	b = 9.5670(19) Å	beta = 102.82(3)°.
	c = 8.9140(18) Å	gamma = 90°.
Volume	1223.9(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.247 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.288 mm ⁻¹	
F(000)	496	
Crystal size	0.450 x 0.350 x 0.300 mm ³	
Theta range for data collection	1.419 to 27.529°.	
Index ranges	-19<=h<=16, -12<=k<=9, -11<=l<=9	
Reflections collected	7843	
Independent reflections	2811 [R(int) = 0.0434]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.92232 and 0.82215	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2811 / 0 / 216	
Goodness-of-fit on F ²	1.033	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0379, wR2 = 0.1027	
R indices (all data)	R1 = 0.0531, wR2 = 0.1102	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.222 and -0.182 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12022. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	6919(1)	9904(1)	340(1)	52(1)
O(1)	6117(1)	11450(1)	6578(1)	46(1)
N(1)	6348(1)	10237(1)	4529(1)	32(1)
C(1)	6195(1)	9962(2)	2884(2)	38(1)
C(2)	7084(1)	10320(2)	2365(2)	35(1)
C(3)	7914(1)	9528(2)	3292(2)	35(1)
C(4)	8046(1)	9783(1)	5035(2)	30(1)
C(5)	7114(1)	9442(2)	5466(2)	32(1)
C(6)	5903(1)	11232(1)	5189(2)	34(1)
C(7)	5136(1)	12047(2)	4163(2)	42(1)
C(8)	8339(1)	11303(1)	5438(2)	32(1)
C(9)	8808(1)	8795(2)	5911(2)	38(1)
C(10)	9084(1)	9078(2)	7634(2)	42(1)
C(11)	9384(1)	10594(2)	7959(2)	44(1)
C(12)	8622(1)	11582(2)	7162(2)	35(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for goettlich12022.

Cl(1)-C(2)	1.8108(14)
O(1)-C(6)	1.2262(17)
N(1)-C(6)	1.3609(18)
N(1)-C(1)	1.4570(19)
N(1)-C(5)	1.4593(18)
C(1)-C(2)	1.522(2)
C(2)-C(3)	1.517(2)
C(3)-C(4)	1.5418(19)
C(4)-C(8)	1.5368(18)
C(4)-C(9)	1.5398(19)
C(4)-C(5)	1.5398(19)
C(6)-C(7)	1.503(2)
C(8)-C(12)	1.5243(19)
C(9)-C(10)	1.523(2)
C(10)-C(11)	1.525(2)
C(11)-C(12)	1.518(2)
C(6)-N(1)-C(1)	125.40(12)
C(6)-N(1)-C(5)	120.14(11)
C(1)-N(1)-C(5)	114.14(11)
N(1)-C(1)-C(2)	108.35(12)
C(3)-C(2)-C(1)	111.35(12)
C(3)-C(2)-Cl(1)	110.31(10)
C(1)-C(2)-Cl(1)	108.63(10)
C(2)-C(3)-C(4)	112.14(11)
C(8)-C(4)-C(9)	109.12(12)
C(8)-C(4)-C(5)	111.19(11)
C(9)-C(4)-C(5)	109.40(11)
C(8)-C(4)-C(3)	110.58(11)
C(9)-C(4)-C(3)	109.21(11)
C(5)-C(4)-C(3)	107.30(11)
N(1)-C(5)-C(4)	111.43(11)
O(1)-C(6)-N(1)	121.00(13)
O(1)-C(6)-C(7)	121.09(13)
N(1)-C(6)-C(7)	117.91(13)
C(12)-C(8)-C(4)	113.66(11)
C(10)-C(9)-C(4)	113.78(12)
C(9)-C(10)-C(11)	111.27(12)
C(12)-C(11)-C(10)	110.52(13)
C(11)-C(12)-C(8)	111.74(12)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12022. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	64(1)	62(1)	28(1)	-6(1)	10(1)	1(1)
O(1)	49(1)	57(1)	36(1)	0(1)	14(1)	13(1)
N(1)	28(1)	38(1)	30(1)	2(1)	7(1)	0(1)
C(1)	34(1)	43(1)	34(1)	-3(1)	3(1)	-3(1)
C(2)	42(1)	37(1)	25(1)	-4(1)	7(1)	-2(1)
C(3)	38(1)	35(1)	35(1)	-3(1)	12(1)	3(1)
C(4)	31(1)	30(1)	30(1)	0(1)	8(1)	3(1)
C(5)	33(1)	31(1)	32(1)	4(1)	8(1)	1(1)
C(6)	31(1)	37(1)	38(1)	5(1)	12(1)	-3(1)
C(7)	32(1)	48(1)	48(1)	13(1)	13(1)	6(1)
C(8)	30(1)	31(1)	34(1)	3(1)	7(1)	2(1)
C(9)	38(1)	34(1)	42(1)	1(1)	11(1)	8(1)
C(10)	40(1)	41(1)	42(1)	8(1)	2(1)	14(1)
C(11)	41(1)	49(1)	38(1)	0(1)	-1(1)	3(1)
C(12)	38(1)	34(1)	33(1)	-2(1)	5(1)	1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goettlich12022.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	7815(11)	8554(18)	3075(18)	45(4)
H(2)	8504(12)	9818(15)	2980(20)	41(4)
H(3)	7176(10)	11325(17)	2415(17)	36(4)
H(4)	6974(10)	8437(17)	5302(16)	35(4)
H(5)	7127(10)	9669(14)	6494(18)	25(3)
H(6)	6067(12)	8958(18)	2718(19)	48(4)
H(7)	5673(12)	10484(18)	2340(20)	47(4)
H(8)	5380(10)	12633(16)	3451(19)	41(4)
H(9)	4859(12)	12610(20)	4820(20)	56(5)
H(10)	7849(11)	11922(18)	4949(18)	43(4)
H(11)	8888(11)	11482(15)	4961(17)	34(4)
H(12)	8093(12)	11474(16)	7641(18)	42(4)
H(13)	8820(9)	12598(16)	7308(16)	33(4)
H(14)	9539(12)	10735(19)	9020(20)	50(4)
H(15)	9947(14)	10778(19)	7590(20)	54(5)
H(16)	8542(12)	8867(16)	8112(18)	42(4)
H(17)	9568(13)	8473(18)	8140(20)	54(5)
H(18)	9351(12)	8909(16)	5474(19)	46(4)
H(19)	8605(10)	7825(17)	5720(17)	38(4)
H(20)	4677(14)	11430(20)	3490(20)	61(5)

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen besonderen Dank an meinen Betreuer Prof. Dr. R. Göttlich für seine Hilfe und Unterstützung während der gesamten Studienzzeit und insbesondere während der Promotion richten. Vielen Dank für das interessante und fordernde Thema, die wertvollen Diskussionen sowie den angemessenen Freiraum beim Forschen. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. A. Pingoud und seiner Arbeitsgruppe für die Unterstützung bei der Durchführung der biochemischen Experimente sowie hilfreichen Fachgesprächen.

Mein großer Dank gilt meinen Kollegen und Freunden im Arbeitskreis:

Den Herren Manni, Dave, Maurice, Eugen und (Dr.) Max sowie den Damen Ute, Tamara und Isabell. Außerdem meinen direkten Laborkollegen, dem (nicht mehr lange) Azubi Michi sowie meiner liebsten Freundin Ivo. Ein besonderer Dank geht an Udo, der guten Seele des AK Göttlich. Außerdem danke ich Anja, das „AK-Adoptivkind“ sowie unverzichtbare Glasbläserin der Uni Gießen. Ich danke euch für die stete Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit sowie schönen und lustigen Stunden auch außerhalb der Arbeitszeit. Vielen lieben Dank an Udo, Ivo und Max für das Korrekturlesen der Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Dina und Marcel, die ihre Bachelorarbeit unter meiner Betreuung angefertigt haben.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei:

- Jonathan Becker, Sabine Löw, Dr. Christian Würtele und Günter Koch für die Messung sowie Lösung der Kristallstrukturen. Speziell Sabine und Jona haben einen entscheidenden Teil dazu beigetragen, dass letztlich so viele Kristalle in dieser Arbeit präsentiert werden konnten.
- Der NMR-Abteilung mit Frau Dr. Hausmann, Frau Stammler und Frau Pospiech für das Messen etlicher 2D-NMR-Experimente.
- Frau Merz für die Hilfe bei Trennungsproblemen an der HPLC, Herrn Meurer für die CHN-Messungen, Herrn Reitz für die Hilfe bei jeglichen Software- und Technikproblemen und Herrn R. Schmidt für die schnelle Lieferung der dringend benötigten Chemikalien.
- Herrn Dr. Erwin Röcker für seine schnelle Hilfe bei Problemen mit der GC, ESI oder weiteren Analytikgeräten.
- Dem AK Schindler, AK Schreiner sowie dem AK Maison (den Mitarbeitern in Gießen und in Hamburg)
- Mert Yanik und Sabrina Stiehler für die Hilfe bei der Durchführung der biochemischen Experimente.

Ein weiterer Dank geht erneut an Ivo, die mir nicht nur im Labor die liebste Freundin ist. Ich danke dir sehr für deine Unterstützung besonders in Bezug auf die Biochemie. Ganze acht Jahre haben wir nun zusammen studiert und dabei gefühlte 1 Mio Liter Kaffee konsumiert. Ich hoffe sehr, dass wir in Zukunft noch viele Kaffees sowie Sprizz und Prosecco (in Italien) trinken werden.

Ich danke von Herzen meiner Familie und dabei besonders meinen Eltern für ihren permanenten Rückhalt und der steten Unterstützung während der gesamten Zeit des Studiums und der Promotion. Egal wie stressig die letzte Zeit war, ich konnte immer auf euch zählen!

Last but not least: Ein großes Thank You an meinen Freund Kevin für die ständige Unterstützung und Motivation während meiner Promotionszeit. Danke auch an deine Eltern und restlichen Familienmitglieder für gelungene Ablenkungen während stressigen Zeiten.