

Milde metallfreie Tandem- α -Alkylierung/Cyclisierung von N-Benzylcarbamaten mit einfachen Olefinen**

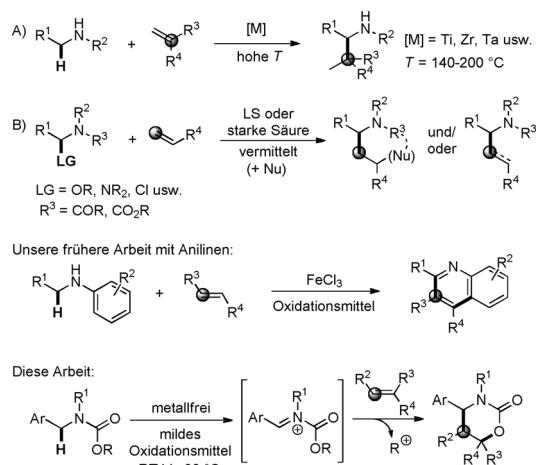
Heinrich Richter, Roland Fröhlich, Constantin-Gabriel Daniliuc und Olga García Mancheño*

Die Aminoalkyleinheit ist einer der häufigsten Molekülbausteine in Naturstoffen und synthetischen biologisch aktiven Verbindungen.^[1] Deshalb ist die direkte Funktionalisierung von C-H-Bindungen in der α -Position zum Stickstoffatom sowohl für die Hochschulforschung als auch für die Industrie vom besonderen Interesse.^[2,3] Neben diverser Synthesestrategien zur Einführung der Aminoalkylreste erlangten die Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen^[4] und die Hydroaminoalkylierung von Olefinen^[5,6] in den letzten Jahren große Bedeutung. Darauf basierend wurden kürzlich einige Methoden entwickelt, die eine metallkatalysierte α -C(sp³)-H-Bindungsaktivierung von Aminen mit anschließender Addition an Olefine beinhalten, welche meist zu α,β -verzweigten Aminen führen (Schema 1 A).^[5–7] Allerdings benötigen diese Prozesse, die gewöhnlich durch die Übergangsmetalle der Gruppen 4 und 5 katalysiert werden, hohe Temperaturen (ca. 140–200 °C) und lange Reaktionszeiten, und sie leiden unter

Regioselektivitätsproblemen. Andererseits finden synthetisch verwandte Amidoalkylierungen von einfachen Olefinen im Lewis-sauren oder stark sauren Medium statt und sind auf eine vorherige Aktivierung der Amide in der α -Position zum Stickstoffatom angewiesen, wobei meist OR, OCOR, HCOR, NR₂, NR₂⁺, SiR₃ oder Halogene als Abgangsgruppe fungieren (Schema 1 B).^[8,9] Deswegen stellt die Entwicklung von allgemeineren und milden Synthesemethoden für die direkte α -Alkylierung von Aminderivaten mit einfachen Alkenen nach wie vor eine Herausforderung dar. Hier beschreiben wir die erste milde metallfreie Methode einer hochselektiven, oxidativen und direkten α -Alkylierungs/Cyclisierungs-Tandemreaktion von N-Benzylcarbamaten mit einfachen Olefinen. Dieser oxidative Zugang ermöglicht es, die gewünschte Transformation in Abwesenheit von Metallkatalysatoren und ohne eine vorherige α -Aktivierung der Stickstoffreagentien durchzuführen.

Da viele Alkene leicht zugänglich und billig sind, stellen sie bevorzugte Reagenzien für Alkylierungsreaktionen dar. Es wäre äußerst erstrebenswert, ein mildes und allgemeines Verfahren für die C-C-Bindungsknüpfung zwischen nichtaktivierten Olefinen und einer C-H-Bindung in α -Stellung zum Stickstoffatom zu entwickeln. Aus diesem Grund, und ermutigt durch unsere vorhergehenden Studien zur oxidativen FeCl₃-katalysierten Chinolinsynthese ausgehend von N-Alkylanilinen (Schema 1, Mitte),^[10] untersuchten wir die direkte oxidative C(sp³)-H α -Alkylierung von einfachen Carbamaten mit nichtaktivierten Olefinen. Dabei könnte der anschließende nukleophile Angriff des Carbamat-Sauerstoffatoms zu interessanten Heterocyclen, wie Oxazinonen, führen^[11,12] (Schema 1, unten).

Zuerst wurde die Reaktion von N-geschützten Tetrahydroisoquinolinen (THIQen) mit Styrol in Gegenwart von Cu(OTf)₂ als Katalysator (10 Mol-%) und TEMPO-Salz^[13,14] ($R' = H/T^+BF_4^-$, 1.1 Äquiv.) als Oxidationsmittel bei Raumtemperatur für die Optimierung gewählt. Zunächst wurden unterschiedlich alkylsubstituierte Carbamate wie Methyl-**(1a)**, Isopropyl-**(1b)** und Benzylderivate **(1c)** untersucht. In diesen Fällen fand entweder keine Reaktion statt, oder es wurde eine komplexe Reaktionsmischung beobachtet, die eine kleine Menge des entsprechenden Heck-Produkts enthielt (Tabelle 1, Nr. 1–3). Diese ersten Ergebnisse mit Reaktionen bei Raumtemperatur waren vielversprechend und ließen die Notwendigkeit einer guten Abgangsgruppe am Carbamat erahnen. Daher wurde das Boc-geschützte THIQ **1d** mit Styrol umgesetzt und das erwartete cyclische Produkt **3a** in 57% Ausbeute erhalten (Nr. 4). Zu unserer Überraschung konnte auch **3b** (35%) als Nebenprodukt isoliert werden, welches durch formale C–H-Bindungsfunktionalisierung an der *t*Bu-Gruppe beschrieben werden kann. Die



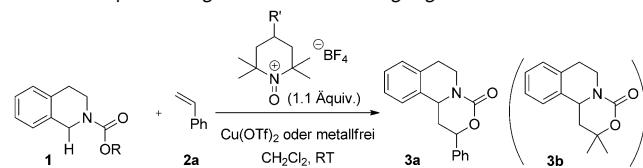
Schema 1. α -Alkylierung von Stickstoffverbindungen mit Olefinen.

[*] Dr. H. Richter, Dr. R. Fröhlich, Dr. C.-G. Daniliuc, Dr. O. García Mancheño
Universität Münster, Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: olga.garcia@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. H.R. dankt der DFG für Förderung im Zuge des IRTG/SFB858-Programms. Wir bedanken uns bei Dr. Peter Nesvadba (BASF Schweiz AG) für die großzügige Spende von diversen TEMPO-Derivaten und bei Prof. D. P. Curran und Dr. J. Alemán für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201202379> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



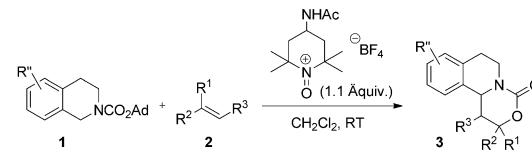
Nr.	1 (R)	2a [Äquiv.]	Cu(OTf) ₂ [Mol-%]	Oxidationsmittel	Ausb. [%] ^[b] 3a 3b
1	1a (Me)	2.0	10	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=H)	— ^[c]
2	1b (iPr)	2.0	10	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=H)	—
3	1c (Bn)	2.0	10	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=H)	—
4	1d (tBu)	2.0	10	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=H)	57 35
5	1d	—	10	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=H)	— 48
6	1d	4.0	—	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=H)	58 22
7	1d	4.0	—	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=NHAc)	63 15
8	1e (Ad)	2.0	—	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=NHAc)	93
9	1e	1.2	—	R'T ⁺ BF ₄ ⁻ (R'=NHAc)	93 ^[d]
10	1e	1.2	—	—	—
11	1e	1.2	—	DDQ	6
12	1e	1.2	—	tBuOOH	—
13	1e	1.2	—	O ₂ ^[e]	—

[a] 1 (0.1 mmol), 2a (1.2–4.0 Äquiv.) und Oxidationsmittel (1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (0.2 M) bei RT, 24 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Eine komplexe Mischung wurde erhalten. [d] Eine Reaktion im 0.5-mmol-Maßstab lieferte dieselbe Ausbeute. [e] O₂ (1 atm) als Oxidationsmittel.

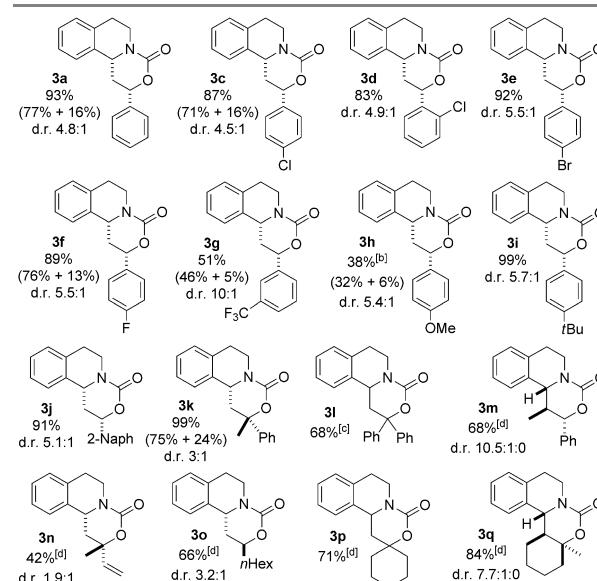
Bildung dieser Verbindung ist jedoch wahrscheinlich auf die Reaktion von **1d** mit Isobuten, das *in situ* durch teilweise Zersetzung des Startmaterials entsteht, zurückzuführen.^[12] Wie erwartet, konnte **3b** auch in Abwesenheit eines externen Olefins in 48 % Ausbeute erhalten werden (Nr. 5).^[15] Die Reaktion ohne Übergangsmetallkatalysator mit 4 Äquivalenten Styrol wurde als Nächstes untersucht. Bemerkenswerterweise blieb die Effizienz der Transformation erhalten (Nr. 6). Beim Wechsel von T⁺BF₄⁻ zum 4-Acetamido-Derivat des TEMPO-Salzes (4-NHAcT⁺BF₄⁻)^[16] konnte **3a** in leicht verbesselter Ausbeute von 63 % erhalten werden (Nr. 7).^[17] Allerdings wurde auch hier eine signifikante Menge an **3b** gebildet. Um dieses Problem zu umgehen, konzentrierten wir uns auf die Verwendung von Adamantyl (Ad) als Carbamatubstituenten. Bedingt durch die hohe Stabilität des Adamantylkations,^[18] sollte es eine gute Abgangsgruppe darstellen und entsprechend der Bredt'schen Regel kein zusätzliches Alken bilden. Folglich wurde **1e** mit zwei Äquivalenten Styrol umgesetzt und **3a** in einer exzellenten Ausbeute von 93 % erhalten (Nr. 8). Die gleiche Effizienz wurde auch mit 1.2 Äquivalenten und bei fünffacher Maßstabvergrößerung erreicht (Nr. 9). Bemerkenswerterweise führten Oxidationsmittel wie DDQ, tBuOOH oder O₂, die gewöhnlich zur Erzeugung von Iminiumionen in dehydrierenden Kupplungen eingesetzt werden, nicht zum gewünschten Produkt (Nr. 11–13).^[3,19] Diese Tatsache verdeutlicht die einzigartige Eigenschaft der TEMPO-Salze als Oxidationsmittel in der hier betrachteten Alkylierungsreaktion.

Mit diesen optimierten Bedingungen wurde die Substratbreite untersucht (Tabelle 2). Zunächst wurden Styrol-derivate mit elektronenziehenden (EZG; **3c–g**) oder elektronenschiebenden Gruppen (ESG; **3h–j**) getestet. Die ge-

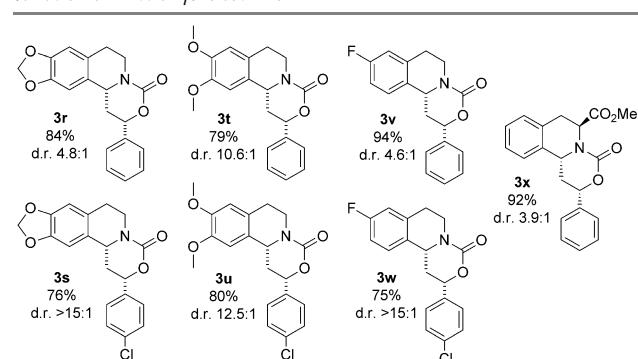
Tabelle 2: Substratbreite.^[a]



Variation der Olefine



Variation am Tetrahydroisoquinolin



[a] 1 (0.1 mmol), 2 (1.2 Äquiv.) und 4-NHAcT⁺BF₄⁻ (1.1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (0.2 M) bei RT, 24 h. (Die relative Konfiguration des Hauptisomers ist dargestellt.^[21]) [b] Eine Lösung des Styrols in CH₂Cl₂ wurde langsam über 5 h zugegeben. [c] **3l'** wurde ebenfalls in 12 % Ausbeute isoliert. [d] 5 Äquiv. Olefin verwendet.

wünschten Oxazinone **3** konnten überwiegend in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden (83–99 %), allerdings ergaben die starken EZGs R = *m*-CF₃ oder *p*-NO₂ die Produkte in 51 % (**3g**) bzw. in Spuren. Hingegen lieferten starke ESGs, wie *p*-MeO (**3h**, 38 %), bevorzugt das Produkt der TEMPO-Salz-vermittelten oxidativen Polymerisation des Styrols.^[20] Präparativ wertvoll ist die Tatsache, dass sich die meisten mit Styrolderivaten erhaltenen Diastereomerengemische durch einfache Säulenchromatographie auftrennen lassen (z. B. **3a**, **3f**, **3g** und **3h**).^[21] Als nächstes wurden α -verzweigte Styrole eingesetzt. α -Methylstyrol lieferte **3k** in beinahe quantitativen Ausbeute, während die Reaktion mit

dem sperrigeren 1,1-Diphenylethylen **3l** in 68% Ausbeute ergab (plus 12% der olefinierten Verbindung **3l'**; siehe Schema 3).

Die Reaktion von **1e** mit *trans*- β -Methylstyrol verlief reibungslos, und **3m** konnte in 68% Ausbeute und 10.5:1 d.r. isoliert werden. Andererseits wurde mit Isopren ausschließlich **3n** erhalten, was auf die chemoselektive Kupplung der höher substituierten Doppelbindung hinweist.

Um die Substratbreite dieser Transformation zu erweitern, wurden zusätzlich aliphatische Alkene untersucht. Interessanterweise sind auch einfache Alkene wie 1-Octen geeignete Substrate und das entsprechende Produkt **3o** konnte in 66% Ausbeute erhalten werden. Darüber hinaus wurde unter Verwendung von Methylencyclohexan als Reaktionspartner selektiv die Spiroverbindung **3p** in einer guten Ausbeute von 71% gebildet. Anschließend fokussierten wir uns auf die Synthese von dreifach substituierten Oxazinonen. Obwohl es Literaturpräzedenzen für die En-ähnliche Addition der Oxoammoniumsalze an dreifachsubstituierte Alkene gibt,^[22] lieferte die Umsetzung von **1e** mit 1-Methyl-1-cyclohexen unter unseren Reaktionsbedingungen ausschließlich den Tetracyclus **3q** in einer bemerkenswerten guten Ausbeute (84%). Nachdem die Allgemeingültigkeit der Nukleophile demonstriert werden konnten, wurden einige THIQ-Derivate untersucht. Substrate sowohl mit elektronenschiebenden, als auch mit elektronenziehenden Gruppen konnten effizient umgesetzt werden (Tabelle 2, unten). Um die Variation am gesättigten N-Heterocyclus zu zeigen, wurde ein enantiomerenreines Derivat mit einer Estergruppe an C3 des THIQs ausgehend von L-Phenylalanin hergestellt. Die Estergruppe wurde problemlos toleriert, und **3x** konnte in 89% Ausbeute unter Erhaltung der Chiralität erhalten werden. Aufgrund dieser Kompatibilität öffnet diese Methode neue Synthesewege für optisch aktive Verbindungen und komplexe Moleküle.

Die weitaus anspruchsvolleren acyclischen Benzylcarbamate sind ebenfalls geeignete Substrate für diese Transformation. So lieferten Reaktionen bei 60°C in Gegenwart von 4-NHAcT⁺BF₄⁻ (1.5 Äquiv.) die entsprechenden Oxazinone **4a-f** in moderaten bis exzellenten Ausbeuten (66–99%, Abbildung 1).^[23] Auch hier konnten sperrige 1,1-disubstituierte Olefine verwendet werden, wobei die Produkte **4e** und **4f** mit jeweils einem quartären Zentrum in 40–42% Ausbeute erhalten wurden.

Die von THIQ abgeleiteten Oxazinone **3** können relative einfach in weitere wertvolle und biologisch aktive Derivate,

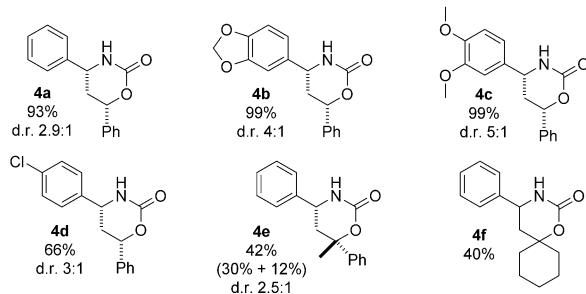
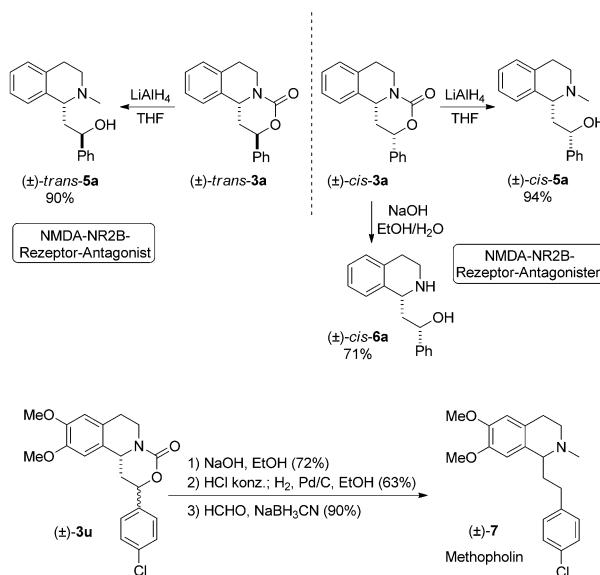


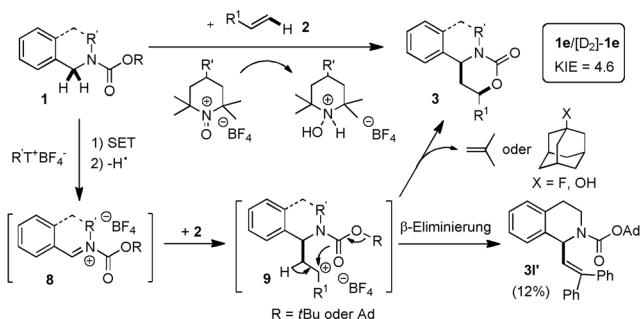
Abbildung 1. Reaktion mit acyclischen Benzylcarbamaten.

wie die entsprechend substituierten Aminoalkohole **5** und **6**, überführt werden.^[24,25] Folglich wurden die beiden getrennten Diastereomere von **3a** mit LiAlH₄ in exzellenten Ausbeuten zu den jeweiligen *N*-Methyl-1-alkyl-THIQen *trans*-**5a** und *cis*-**5a** reduziert (90% bzw. 94%). Diese β -Hydroxy-THIQ-Gerüste sind von beachtlichem Interesse, da sie in einigen Naturstoffen, aber auch in synthetischen biologisch aktiven Verbindungen wie den NMDA-NR2B-Rezeptor-Antagonisten vorkommen.^[25] Abgesehen davon lieferte die Umsetzung von *cis*-**3a** mit NaOH in Ethanol/Wasser den freien Aminoalkohol *cis*-**6a** in einer guten Ausbeute (71%). Letztendlich konnte unsere Methode zur Synthese der racemischen Form des Analgetikums Methopholin (**7**)^[26] in drei Stufen ausgehend vom Oxazinon **3u** angewendet werden. Die Reduktion von **3u** mit LiAlH₄, um das *N*-Methylderivat des Typs **5** zu erhalten, war nicht selektiv, da auch die aromatische C-Cl-Bindung in signifikantem Umfang reduziert wurde. Dagegen lieferte die Carbamatentschützung unter basischen Bedingungen (NaOH), gefolgt von der Umsetzung mit konz. HCl und der Reduktion mit H₂ unter Pd/C-Katalyse als Eintopf-methode nach der abschließenden *N*-Methylierung das Analgetikum **7** in einer guten Gesamtausbeute (Schema 2).

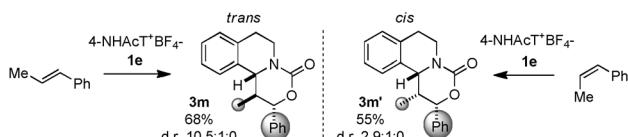


Schema 2. Modifikation der Oxazinone und synthetische Anwendung.

Basierend auf experimentellen Beobachtungen,^[27] schlagen wir folgenden Reaktionsmechanismus für die Alkylierung/Cyclisierungs-Tandemreaktion vor: Zunächst erzeugt die α -Oxidation durch das TEMPO-Salz das *N*-Acyliminium **8**,^[8] worauf die nukleophile Addition des Olefins folgt (Schema 3). Die anschließende Spaltung der O-Adamantyl-Bindung und der damit verbundene Angriff des Carbamat-Sauerstoffatoms auf das Carbokation **9** liefern das gewünschte Oxazinon **3** und das Adamantylkation.^[28,29] Auf die Präsenz der kationischen Zwischenstufe **9** im Reaktionsverlauf konnte aus der Bildung von **3l'** geschlossen werden (Schema 3).^[28] Des Weiteren konkurriert bei der Reaktion mit dem sperrigen 1,1-Diphenylethylen die β -Protonierung des Intermediats **9** mit der intramolekularen Cycli-



Reaktionen mit *trans*- und *cis*-Olefinen:



Schema 3. Mechanistische Beobachtungen und Vorschläge.

sierung (**3I/3I'**). Allerdings ist aufgrund der mit *trans*- und *cis*- β -Methylstyrolen (Schema 3, unten) beobachteten Selektivitäten und der kompletten Retention der Konfiguration davon auszugehen, dass es sich um eine relativ schnelle Cyclisierung des reaktiven Intermediates **9**, oder sogar um eine konzentrierte Cycloaddition handelt. Zusätzlich kann durch die relativ ähnlichen Reaktionszeiten (14–18 h) aller Styrolderivate und höhere Reaktionstemperatur für acyclische Substrate angenommen werden, dass die Erzeugung des Iminiums **8** in den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion involviert ist. Um zwischen der Proton- und Wasserstoffabstraktion bei der Entstehung von **8** nach dem einleitenden Ein-Elektronen-Transfer (SET) unter Bildung des N-zentrierten Radikalkations zu unterscheiden, wurde der kinetische Isotopeneffekt in Studien mit **1e** und α,α -dideuteriertem [D₂]-**1e** untersucht (siehe die Hintergrundinformationen). Der dabei erhaltene Wert von KIE = 4.6 spricht eher für die Wasserstoffabstraktion (C-H-Bindungsspaltung) als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

Zusammenfassend haben wir eine neue und allgemeine α -Alkylierungs/Cyclisierungs-Tandemreaktion von *N*-Benzylcarbamaten mit nichtaktivierten Alkenen in Abwesenheit von Metallkatalysatoren entwickelt. Außerdem konnte die α -C-H-Bindung in der Nachbarschaft zu einem Stickstoffatom direkt funktionalisiert werden, womit auf eine vorherige Aktivierung des Substrats verzichtet werden kann. Die Reaktion findet unter milden Bedingungen in Gegenwart von 4-NHAcT⁺BF₄⁻ als ungiftiges und mildes Oxidationsmittel statt. Diese Methode stellt das erste Beispiel für eine metallfreie direkte α -Alkylierung von *N*-Benzylcarbamaten mit einfachen mono-, di- und trisubstituierten Olefinen dar. Wir haben zusätzlich die Allgemeingültigkeit dieser Reaktion und deren Anwendung auf die Synthese von diversen Oxazinonen und weiteren biologisch aktiven Derivaten gezeigt.

Eingegangen am 26. März 2012,
veränderte Fassung am 30. Mai 2012
Online veröffentlicht am 13. Juli 2012

Stichwörter: Alkene · Alkylierungen · C-H-Bindungsfunktionalisierung · Metallfreie Synthesen · Stickstoffheterocyclen

- [1] D. Lednicer, L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Band 7, Wiley, New York, **1997**.
- [2] Übersichtsartikel zur C(sp³)-H-Bindungsfunktionalisierung in der Nachbarschaft zum Stickstoffatom in Heterocyclen: K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069–1084.
- [3] Aktuelle Übersichten zur dehydrierenden Kupplung, Amino- α -C(sp³)-H-Bindungsfunktionalisierung inbegriﬀen: a) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; b) C. J. Scheuermann, *Chem. Asian J.* **2009**, *5*, 436; c) M. Klussmann, D. Sureshkumar, *Synthesis* **2011**, 353–369; d) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780–1824; e) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- [4] Aktuelle Übersicht zur Hydroaminierung: T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.
- [5] Aktuelle Übersicht zur katalytischen Hydroaminoalkylierung: P. W. Roesky, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4988–4991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4892–4894.
- [6] Erste Studien über Amino- α -C-H-Bindungsaktivierung: a) M. G. Clerici, F. Maspero, *Synthesis* **1980**, 305–306; b) W. A. Nugent, D. W. Ovenall, S. J. Holmes, *Organometallics* **1983**, *2*, 161–162.
- [7] Beispiele für die Synthese von linearen Produkten mithilfe von Metallkatalyse: a) N. Chatani, T. Asaumi, S. Yorimitsu, T. Ikeda, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935–10941; b) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4692–4695.
- [8] a) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856; b) B. E. Maryanoff, H. C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628, zit. Lit. Siehe auch: c) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1970**, *49*–73; d) „Addition to *N*-Acyliminiumions“: H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Comprehensive Organic Syntheses*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**.
- [9] Ein Beispiel für einen elektrochemischen Prozess mit α -SiMe₃ als Abgangsgruppe: S. Suga, Y. Tsutsui, A. Nagaki, J. Yoshida, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 945–947, zit. Lit.
- [10] H. Richter, O. García Mancheño, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6066–6069.
- [11] Einige Beispiele an biologisch aktiven 1,3-Oxazin-2-onen: a) Z. Xu, PCT Int. Appl., **2009**, WO 2009017671; b) A. Nardi, K. L. Troelsen, H. K. Erichsen, PCT Int. Appl., **2010**, WO 2010103064; c) D. A. Claremon, K. Leftheris, L. Zhuang, C. M. Tice, S. B. Singh, Y. Ye, PCT Int. Appl., **2011**, WO 2011011123; d) M. K. Gurjar, A. A. Deshmukh, S. S. Deshmukh, S. R. Mehta, US Patent Appl., **2011**, US 20110077397.
- [12] Eine kürzlich erschienene Synthese von Oxazinonen ausgehend von *N*-Boc-Aldiminen und Olefinen: N. Uddin, J. S. Ulrick, F. H. Foersterling, M. M. Hossain, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4353–4356.
- [13] Übersichtsartikel: a) *Oxoammonium- and Nitroxide-Catalyzed Oxidations of Alcohols* (Hrsg.: S. E. Denmark), Wiley, New York, **2009**; J. M. Bobbitt, C. Brückner, N. Merbouh, *Org. React.* **2009**, *74*, 103–424; b) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- [14] Unsere kürzlich erschienenen Beiträge zur dehydrierenden C-C-Kupplung unter Verwendung von TEMPO-Salzen: a) H. Richter, O. García Mancheño, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4460–4467; b) H. Richter, R. Rohlmann, O. García Mancheño, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11622–11627. Siehe auch Lit. [10].
- [15] Siehe die Hintergrundinformationen für Röntgenkristallstrukturanalysen: CCDC-872907 (**3b**), CCDC-882424 (**3m**, Haupt-

isomer) und CCDC-883598 (**4e**, Hauptisomer) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.

- [16] J. M. Bobbitt, N. Merbouh, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 80–86.
- [17] Die Verwendung von $4\text{-NHAcT}^+\text{BF}_4^-$ hat einige Vorteile. Im Laufe der Reaktion fällt das entsprechende *N*-Hydroxy-Salz als weißer Feststoff aus und kann durch Filtration entfernt werden (siehe die Hintergrundinformationen für analytische Daten) und wie durch Bobbitt et al. beschrieben in $4\text{-NHAcT}^+\text{BF}_4^-$ umgewandelt und wiederverwendet werden (siehe Lit. [13]).
- [18] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. G. Shih, V. V. Krishnamurthy, G. D. Mateescu, G. Liang, G. Sipos, V. Buss, T. M. Gund, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2764–2772.
- [19] Einer der ersten Versuche, Styrol als Nukleophil in dehydrierenden Kreuzkupplungen unter Verwendung von organischen Peroxiden einzusetzen: a) C.-X. Song, G.-X. Cai, T. R. Farrell, Z.-P. Jiang, H. Li, L.-B. Gan, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2009**, 6002–6004. Ein aktuelles Beispiel mit Styrolen: H. Liu, L. Cao, J. Sun, J. S. Fossey, W.-P. Deng, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2674–2676.
- [20] E. Yoshida, K. Nakamura, T. Takata, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A* **1993**, *31*, 1505.
- [21] Die relative Konfiguration des Hauptdiastereomers wurde durch Röntgenkristallstrukturanalyse und 1D-NOESY-Studien bestimmt (für weitere Details siehe die Hintergrundinformationen).
- [22] P. P. Pradhan, J. M. Bobbitt, W. Bailey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5485–5487.
- [23] Die Reaktionen wurden in CH_2Cl_2 bei 60°C in einem Druckröhren durchgeführt. Ein ähnliches Ergebnis wurde mit 1,2-Dichlorethan für **4a** erhalten.
- [24] Siehe zum Beispiel: a) H.-Y. Wang, L. B. Barbier, J. Wang, *PCT Int. Appl.*, **2009**, WO 2009059225; b) L. B. Barbier, H.-Y. Wang, N.-H. Lin, A. Blasko, *US Patent Appl.*, **2010**, US 20100280061; c) N. A. Lack, P. Axerio-Cilieis, P. Tavassoli, F. Q. Han, K. H. Chan, C. Feau, E. LeBlanc, E. Tomlinson Guns, R. K. Guy, P. S. Rennie, A. Cherkasov, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8563–8573.
- [25] Beispiele für NMDA-Rezeptor-Antagonisten: a) K. T. Wanner, I. Praschak, G. Höfner, H. Beer, *Arch. Pharm.* **1996**, *329*, 11–22; b) A. Alanine, A. Bourson, B. Buettelmann, G. Fischer, N. M.-P. Heitz, V. Mutel, E. Pinard, S. Roever, G. Trube, R. Wyler, *Eur. Patent Appl.*, **1997**, EP 787493; c) G. Höfner, C. E. Hoesl, C. Parsons, G. Quack, K. T. Wanner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2231–2234.
- [26] Das ursprüngliche Patent von Hoffmann-La Roche Inc.: H. Besendorf, A. Grossi, O. Schnieder, *US Patent Appl.*, **1962**, US 3067203.
- [27] In Gegenwart von Radikalfängern wie BHT und dem TEMPO-Radikal wurde die Reaktion unterdrückt, wobei das Galvinoxyl-Radikal nur einen geringen Einfluss auf die Effizienz der Reaktion hatte (64 %, **3a**). Des Weiteren fand mit dem Tritylkation ($\text{Ph}_3\text{CSbCl}_6$), einem bekannten H-Abstraktor in der *N*-Acyliminium-Chemie, keine Reaktion statt. Dies deutet auf einen Ein-Elektronen-Transfer(SET)-Mechanismus bei der Bildung des Iminiumions hin.
- [28] Als Nebenprodukt wurde 1-Fluoradamantan in 50–80 % Ausbeute erhalten, das durch die Reaktion des Adamantylkations mit BF_4^- gebildet wird. A. A. Fokin, P. A. Gunchenko, A. I. Yaroshinsky, A. G. Yurchenko, P. A. Krasutsky, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4479–4482.
- [29] Das unter Umständen *in situ* gebildete BF_3 ist nicht der Förderer der Reaktion, da die Reaktion mit $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 Äquiv.) nicht das gewünschte Produkt lieferte. Addition von HBF_4 oder TfOH führte zu komplexen Mischungen.
- [30] Nur Spuren von **4** wurden bei RT nach 18–24 h detektiert.