

# Synthese überbrückter Diketopiperazine mit Hilfe des persistenten Radikaleffekts und eine formale Synthese von Bicyclomycin

Tynchtyk Amatov, Radek Pohl, Ivana Císařová und Ullrich Jahn\*

In memoriam Ekkehard Winterfeldt

**Abstract:** Ein konzeptionell neuer und vereinheitlichter Zugang zu vielfältigen überbrückten Diketopiperazinen (DKP) mit variabler Ringgröße wurde auf der Basis des persistenten Radikaleffekts entwickelt. Die Methode ermöglicht einen Zugang zu den Grundgerüsten überbrückter Diketopiperazinalkaloide und wurde in einer formalen Synthese des Antibiotikums Bicyclomycin angewendet.

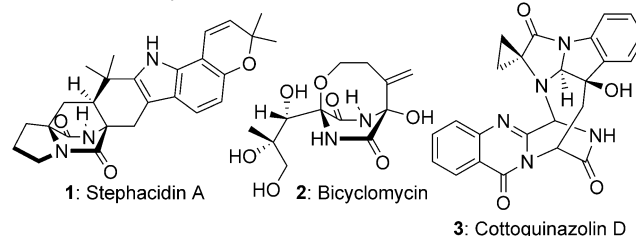
Naturstoffe sind eine sehr wichtige Inspirationsquelle und treibende Kraft für die organische und medizinische Chemie. Die Mehrheit dieser Naturstoffe besitzt aufgrund evolutionärer Selektion für optimale Wechselwirkungen mit ihrem biologischen Zielobjekt komplexe und dreidimensionale Strukturen.<sup>[1]</sup> Dazu gehören überbrückte Diketopiperazin-(DKP)-Alkaloide mit Diazabicyclo[*n*.2.2]alkan-Gerüsten (*n* ≥ 2) wie **1–3** als peptidabgeleitete Sekundärmetabolite. Sie sind Ausdruck der außerordentlichen Fähigkeit der Natur, diverse und komplexe Architekturen zu erzeugen (Abbildung 1 A).<sup>[2]</sup>

Aber auch nichtnatürliche überbrückte DKP wurden als wichtige Leitstrukturen erkannt. So könnte die hochselektive Hemmung von  $\alpha$ -Glucosidase über  $\beta$ -Glucosidase durch Verbindungen **4** und **5** nützlich für den Entwurf neuer anti-diabetisch wirkender Medikamente sein (Abbildung 1 B).<sup>[3]</sup> Überbrückte DKP sind ebenfalls Vorstufen für konformativ eingeschränkte Piperazine **6–7**, einer verwandten Klasse privilegierter Moleküle, von denen viele sehr gute Liganden für ZNS-Rezeptoren sind.<sup>[4]</sup>

Einige Methoden zur Synthese des Diazabicyclo[2.2.2]octan-Gerüsts, das in einer Reihe von prenylierten Indolalkaloiden wie Stephacidin A (**1**) vorkommt, wurden zuvor beschrieben.<sup>[5,6]</sup>

Dagegen sind Zugänge zu DKP mit größeren Brücken, und besonders zu solchen mit heteroatomtragenden Brücken wie Bicyclomycin (**2**) und Cottoquinazolin D (**3**), sehr selten. Sie beruhen auf polaren Reaktionen wie intramolekularen

A) Komplexe biologisch aktive Alkaloide



B) Starre dreidimensionale Wirkstoffmoleküle

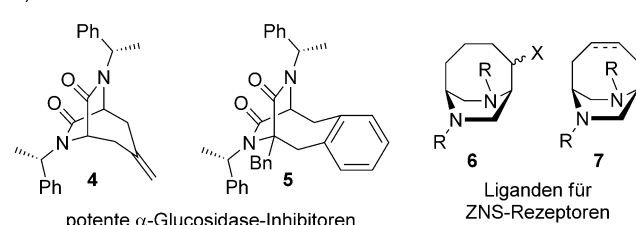
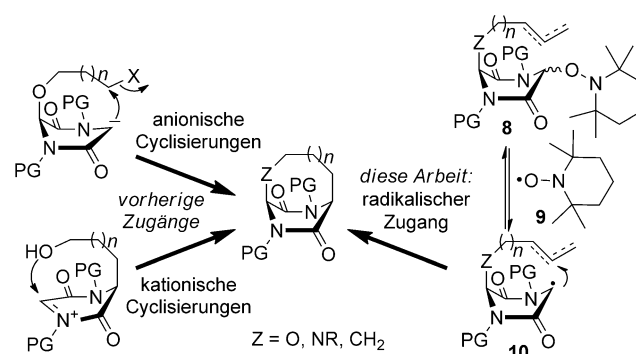


Abbildung 1. Biologisch aktive überbrückte DKP und Piperazine.



Schema 1. Bekannte polare Zugänge zum überbrückten DKP-Gerüst von **2** und ein neuer auf dem persistenten Radikaleffekt (PRE) basierender Zugang.

Alkylierungen von DKP-Enolaten mit guten Abgangsgruppen in der zuvor eingeführten Seitenkette<sup>[4a,7]</sup> oder Cyclisierungen mit *N*-Acyyliminium-Intermediaten, die jedoch auf Bicyclomycin-artige Verbindungen beschränkt sind (Schema 1).<sup>[6j,8,9]</sup>

Traditionelle Radikalcyclisierungsmethoden wurden bisher von den Gruppen um Myers,<sup>[10]</sup> Trost<sup>[11]</sup> und Simpkins<sup>[6c–e]</sup> in Totalsynthesen von Alkaloiden mit dem Diazabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst eingesetzt. Eine oxidative Enolatkupplung wurde von Baran und Mitarbeitern in der Totalsynthese von **1** genutzt.<sup>[12]</sup>

[\*] T. Amatov, Dr. R. Pohl, Dr. U. Jahn  
Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik  
Flemingovo náměstí 2, 16610 Prag 6 (Tschechische Republik)  
E-Mail: jahn@uochb.cas.cz

Dr. I. Císařová  
Institut für Anorganische Chemie, Naturwissenschaftliche Fakultät  
Karls-Universität in Prag  
Hlavova 2030/8, 12843 Prag 2 (Tschechische Republik)

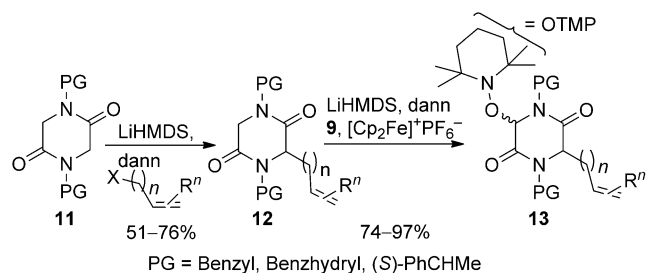
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201504883> zu finden.

Radikalische Zugänge zu Alkaloiden wie **2** und **3** sowie nichtnatürlichen überbrückten DKP mit längeren Brücken sind bisher unbekannt. Das erscheint nicht überraschend, da Cyclisierungen zu mittleren Ringen langsam sind. Sie können aufgrund der inhärent kurzen Lebenszeiten der anfänglich unter den üblichen Bedingungen erzeugten Radikale nicht mit den meist schnelleren intermolekularen Kupplungen, intramolekularen 1,*n*-H-Transferprozessen oder Wasserstoffabstraktionen vom Lösungsmittel sowie Mediatoren wie Metallhydriden konkurrieren.

Wir nahmen an, dass die Anwendung des persistenten Radikaleffekts (PRE) eine attraktive atomökonomische Lösung für diese Reaktivitätsprobleme sein könnte.<sup>[13]</sup> Dieses leistungsfähige Prinzip bedingt die selektive Kreuzkupplung zweier mit gleicher Geschwindigkeit erzeugter Radikale, von denen eines transient und das andere persistent ist. Während die Anwendbarkeit des PRE in der Polymerchemie schon früh erkannt wurde, wurde sie in der organischen Chemie bis zu Studers grundlegenden Studien negiert.<sup>[14,15]</sup> Als Schlüsselschritt in einer Totalsynthese wurde der PRE in einer 5-*exo*-trig-Cyclisierung sogar erst vor kurzem auf dem Weg zu Fusarisetin A von Theodorakis und Mitarbeitern angewendet.<sup>[16]</sup>

Basierend auf dem wachsenden Interesse an überbrückten DKP und dreidimensionalen heterocyclischen Architekturen in der medizinischen Chemie<sup>[1,17]</sup> ist die Entwicklung neuer Methoden sehr wünschenswert, die einen schnellen Zugang zu solchen Strukturmotiven öffnen. Wir präsentieren hier einen praktischen, breit anwendbaren und konzeptionell neuen radikalischen Zugang zu vielfältigen überbrückten DKP. Zentral für den Erfolg ist die leichte und reversible Homolyse der bisher unbekannten Alkoxyamine **8** zur Erzeugung der captodativ stabilisierten, aber transienten DKP-Radikale **10** und des persistenten Radikals TEMPO (**9**, Schema 1).<sup>[18]</sup> Dieser degenerative Prozess verleiht dem Radikal **10** eine genügend lange Lebenszeit für irreversible, in Abhängigkeit von der Spacerlänge und dem Substitutionsmuster mögliche *endo*- oder *exo*-Cyclisierungen mit in den Vorstufen vorhandenen Alkeneinheiten. Damit wird das anfängliche Gleichgewicht zu den DKP-Produkten verschoben.

Um diese Annahmen zu belegen, wurden verschiedenartige Alkoxyamine **13** durch Alkylierung der DKP **11** und folgende oxidative Enolat-Oxyaminierung in guten bis sehr guten Ausbeuten als 1:1- bis 1:10-Mischung der *cis/trans*-Diastereomere oder als reine *trans*-Isomere erhalten (Schema 2, siehe die Hintergrundinformationen).<sup>[19]</sup>



**Scheme 2.** Synthese der DKP-Alkoxyamine **13**.

Die Alkoxyamine **13** können durch Chromatographie gereinigt und nach sorgfältiger Trocknung bei Raumtemperatur und im Tageslicht für mindestens ein Jahr gelagert

**Tabelle 1:** Synthese der Diazabicyclo[*n*.2.2]alkandione **14a–i** ausgehend von Alkoxyaminen **13a–i**.<sup>[a]</sup>

Nr.	<b>13</b>	<b>14</b> <sup>[b]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[c]</sup> (d.r.) <sup>[d]</sup>
1			79 (1:1) <sup>[e]</sup>
2			88 (2:1)
3			97 (5.6:1)
4			97 <sup>[f]</sup>
5			92 <sup>[g]</sup>
6			96
7			89 (4.6:1) <sup>[h]</sup>
8			72 <sup>[i]</sup>
9			94 (3.3:1)

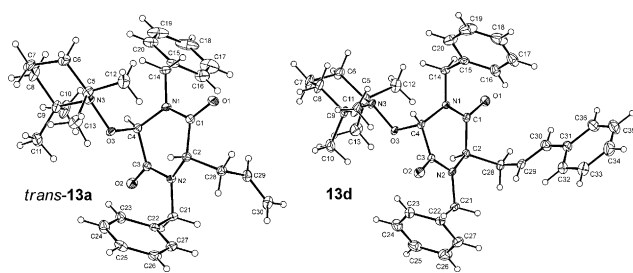
[a] Allgemeine Bedingungen: 0.02 M **13** in *t*BuOH, 130°C, 1.5–2 h.

[b] Nur das Hauptdiastereomer ist gezeigt. [c] Für isolierte Produkte.

[d] Durch <sup>1</sup>H-NMR-Analyse des Rohgemischs bestimmt. [e] Zusätzlich wurden 10% des 7-*endo*-trig-Cyclisierungsprodukts isoliert (siehe die Hintergrundinformationen). [f] Diastereomerenverhältnis 3.4:2:2:1.<sup>[20]</sup>

[g] Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht bestimmt werden.<sup>[20]</sup>

[h] (1*S*,5*S*)/(1*R*,5*R*) siehe die Hintergrundinformationen. [i] Bei 170°C. Bn = Benzyl.



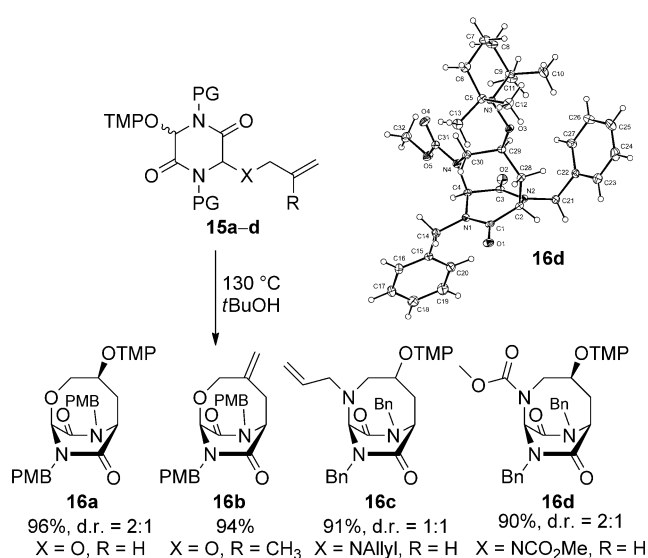
**Abbildung 2.** Röntgenkristallstrukturen der Alkoxyamine *trans*-**13a** und **13d**.

werden. Sie sind oft kristallin, was ihre Strukturbestimmung durch Röntgenkristallstrukturanalyse ermöglicht (Abbildung 2).

Beim Erhitzen von Lösungen der Alkoxyamine **13a–e** mit terminalen, 1,2-di- oder trisubstituierten Olefinakzeptoren in entgastem *t*BuOH in einem geschlossenen Gefäß auf 130 °C für 1,5–2 h wurden die Diazabicyclo[2.2.2]octan-3,6-dione **14a–e** durch 6-*exo*-trig-Cyclisierungen in hohen Ausbeuten erhalten (Tabelle 1, Nr. 1–5).<sup>[20]</sup> Die Diastereoselektivität war bei Anwendung von *N*-Benzylgruppen gering, konnte aber durch Anwendung der sterisch anspruchsvolleren *N*-Benzhydrylgruppe signifikant verbessert werden (Nr. 3). Die Substrate **13f,g** mit 1,1-disubstituierten Alkeneinheiten lieferten selektiv das 7-*endo*-Cyclisierungsprodukt **14f** bzw. den  $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitor **4** (Nr. 6,7). Die Radikalcyclisierungen können mit Hilfe des 1-Phenylethyl-Auxiliars oder durch die Verwendung des enantiomerenreinen Substrats **13h** asymmetrisch geführt werden (Nr. 7,8). Verbindung **13h** mit einem Indolsubstituenten reagierte ebenfalls ausschließlich im 7-*endo*-trig-Cyclisierungsmodus zum Diazabicyclo[3.2.2]nonan **14h** (Nr. 8). Ein analoges Substrat mit einem Phenylring cyclisierte jedoch nicht. Der Ersatz der Allyl- durch eine Homoallyleinheit in **13i** ergab überraschenderweise das DKP **14i** mit einer viergliedrigen Brücke in einer glatten 8-*endo*-trig-Cyclisierung mit ausgeprägter Diastereoselektivität (Nr. 9).

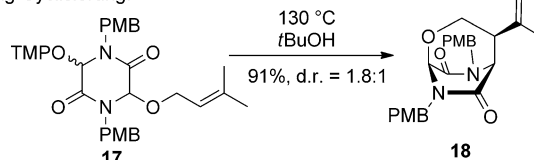
Cyclisierungen, die zu primären und sekundären Radikalen führten, lieferten vorhersagbar die oxygenierten Produkte **14a,d,e,i**, während jene, die tertiäre Radikale erzeugten, durch TEMPOH-Eliminierung überbrückte DKP **4** und **14b,c,f,h** mit Alkeneinheiten ergaben. Die Konfiguration der Produkte **14** wurde auf der Basis ihrer ROESY-Spektren zugeordnet (siehe die Hintergrundinformationen).

Die Leichtigkeit der 8-*endo*-trig-Cyclisierung<sup>[21]</sup> von **13i** erforderte die analoge Anwendung der leicht zugänglichen heteroatomtragenden Cyclisierungssubstrate **15** (Schema 3, siehe die Hintergrundinformationen zu ihrer Synthese). Die Alkoxyamine **15a** und **15b** mit Allyloxy- und Methallyloxygruppen reagierten in den thermischen 8-*endo*-Radikalcyclisierungen glatt zu den Oxa-DKP **16a** und **16b**, letzteres wiederum mit einer *exo*-Methylengruppe. Die Aza-Analoga **16c** und **16d**, die dem Grundgerüst von Cottoquinazolin D (**3**) entsprechen, wurden auch effizient hergestellt. Die Struktur des Hauptdiastereomers des Carbamat-geschützten überbrückten DKP **16d** wurde durch Röntgenstrukturanalyse belegt. Unseres Wissens wurde über Synthesen solcher

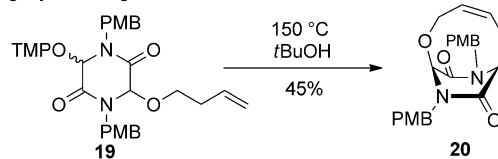


**Schema 3.** 8-*endo*-trig-Cyclisierungen zu DKP **16** mit heteroatomhaltigen Brücken und Röntgenstrukturanalyse von **16d**.

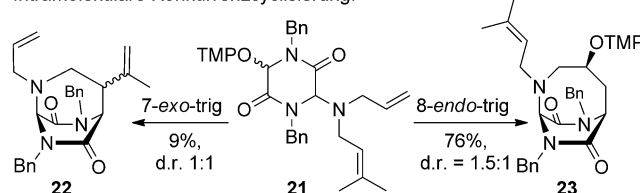
7-*exo*-trig-Cyclisierung:



9-*endo*-trig-Cyclisierung:



Intramolekulare Konkurrenzcyclisierung:



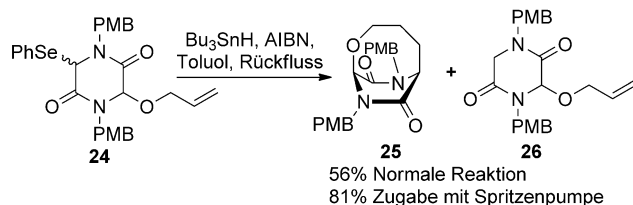
**Schema 4.** Vielfalt der Cyclisierungsmodi mit den Alkoxyaminen **17**, **19** und **21**.

überbrückter Ringsysteme mit mittleren Ringen mit Hilfe von Radikalcyclisierungen bisher nicht berichtet.

Andere Cyclisierungsmodi können auch erfolgreich angewendet werden (Schema 4). Vorstufe **17** mit einer Prenyloxy-Gruppe ergab das Oxadiazabicyclo[3.2.2]nonandion **18** mittels einer effizienten 7-*exo*-trig-Cyclisierung. Die Homoallyloxy-Vorstufe **19** ging bei 150 °C eine 9-*endo*-Cyclisierung zum DKP **20** mit einer fünfgliedrigen Brücke in mittlerer Ausbeute ein.<sup>[22]</sup> Unüblicherweise enthält das Produkt kein TEMPO-Fragment mehr, obwohl sekundäre Alkoxyamine normalerweise bei dieser Temperatur keine Homolyse ein-

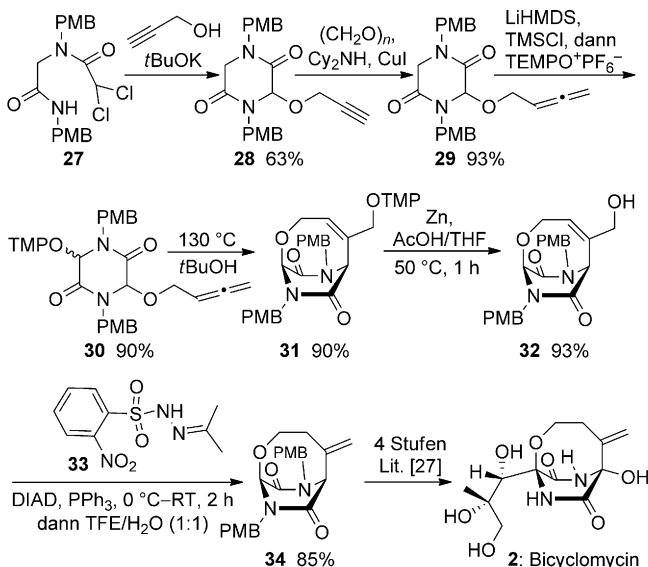
gehen. Möglicherweise ist transannulare Spannung in dem neungliedrigen überbrückten Ringsystem für die leichtere TEMPOH-Eliminierung verantwortlich. Das Alkoxyamin **21**, das sowohl eine Allyl- als auch eine Prenyl-Gruppe enthält, wurde synthetisiert, um die direkte Konkurrenz von 7-*exo*- und 8-*endo*-Cyclisierungsmodi zu studieren. Das auf der Ausbeute der isolierten 8-*endo*- und 7-*exo*-Cyclisierungsprodukte **23** und **22** basierende 8.4:1-Verhältnis (9:1 basierend auf dem NMR-Spektrum des Rohprodukts) spricht für die wichtige Rolle der Spannung im Übergangszustand, die für die Bildung des 7-*exo*-Produkts größer ist.

Die konventionelle Tributylzinnhydrid-vermittelte 8-*endo*-Cyclisierung des instabilen Phenylselenids **24** wurde zum Vergleich studiert (Schema 5). Das Cyclisierungsprodukt **25** wurde bei normaler Mischung der Komponenten nur in 56 % Ausbeute zusammen mit 40 % des vorzeitig reduzierten Produkts **26** erhalten. Die Anwendung der Spritzenpumpentechnik war notwendig, um die Ausbeute des gewünschten Cyclisierungsprodukts **25** auf 81 % zu verbessern. Das zeigt klar den Vorteil der neuen Methode, die einfach auszuführen, zinnfrei und atomökonomisch ist, da die Alkoxyamin-Einheit in den Produkten erhalten werden kann.



Schema 5. Konventionelle 8-*endo*-trig-Cyclisierungen.

Die Anwendbarkeit der Methode wurde in einer formalen Totalsynthese des Antibiotikums Bicyclomycin (**2**) demonstriert (Schema 6). Dazu wurde eine Vorstufe mit einer bisher



Schema 6. Formale Synthese von Bicyclomycin (**2**).

ungenutzten Alleneinheit als Radikalakzeptor in Betracht gezogen. Das Alkoxyamin **30** wurde in drei Stufen ausgehend vom bekannten Dichloracetamid **27**<sup>[7a]</sup> mittels oxygenativer Cyclisierung zu **28** unter basischen Bedingungen, Crabbe-Homologisierung<sup>[23]</sup> zu **29** und Enolatoxygenierung unter internen Abfangbedingungen synthetisiert.<sup>[24]</sup> Die entscheidende Radikalcycloisomerisierung ging sehr effizient vonstatten und ergab das überbrückte DKP **31** mit einer internen Doppelbindung.<sup>[25]</sup> Die reduktive Entfernung der Tetramethylpiperidinyl-Einheit mit Zink und Essigsäure lieferte den Allylalkohol **32**. Es ist zu bemerken, dass die empfindliche Halbaminal-Funktionalität am Brückenkopf unter den sauren und reduktiven Bedingungen stabil blieb. Die reduktive Verschiebung der internen Doppelbindung in die *exo*-Position gelang unter den von Movassaghi und Ahmad entwickelten Bedingungen<sup>[26]</sup> und ergab so das Williams-Intermediat **34** in sechs Stufen und 38 % Gesamtausbeute. Verbindung **34** wurde zuvor durch Williams und Mitarbeiter in vier Schritten zu Bicyclomycin transformiert.<sup>[27]</sup>

Zusammengefasst haben wir einen konzeptionell neuen Zugang zu vielfältigen überbrückten Diketopiperazinen entwickelt. Er beruht auf einer neuen Klasse Aminosäure-abgeleiteter Alkoxyamine als Radikalsynthone, die durch Ausnutzung des persistenten Radikaleffekts inhärent atomökonomische Cyclisierungen eingehen. Die Methode eröffnet effiziente und praktische Möglichkeiten zur Synthese von DKP mit mittleren Ringen als Brücke. Die Reaktionszeiten sind im Vergleich zu zuvor berichteten einfachen Cyclisierungen kurz,<sup>[15]</sup> was auf die leichte Homolyse der C-O-Bindung unter Bildung captodativ stabilisierter DKP-Radikale zurückgeführt werden kann. Das Potenzial der Methode wurde am Beispiel der formalen Totalsynthese des Antibiotikums Bicyclomycin demonstriert. Weitere Anwendungen in Totalsynthesen diverser Alkaloidklassen werden gerade untersucht.

## Danksagung

Wir danken für die großzügige finanzielle Unterstützung durch das Institut für Organische Chemie und Biochemie der Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik (RVO: 61388963), die COST-Aktion CM1201 „Biomimetic Radical Chemistry“ und das Gilead Sciences & IOCB Forschungszentrum. I.C. dankt dem Ministerium für Bildung, Jugend und Sport der Tschechischen Republik für finanzielle Unterstützung (MSM0021620857).

**Stichwörter:** Alkaloide · Bicyclomycin · Persistenter Radikaleffekt · Radikale · Überbrückte Diketopiperazine

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12153–12157  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12321–12325

[1] B. Over, S. Wetzel, C. Grütter, Y. Nakai, S. Renner, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 21–28.

[2] a) T. Amatov, U. Jahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3312–3314; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3378–3380; b) A. D. Borthwick,



- Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716; c) J. F. González, I. Ortín, E. de La Cuesta, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6902–6915.
- [3] a) A. Arcelli, D. Balducci, G. Porzi, M. Sandri, *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 225–228; b) F. Piccinelli, G. Porzi, M. Sandri, S. Sandri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 393–398.
- [4] a) M. Weigl, B. Wünsch, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1177–1179; b) S. K. Sunnam, D. Schepmann, B. Wibbeling, B. Wünsch, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3715–3722; c) C. Geiger, C. Zelenka, K. Lehmkuhl, D. Schepmann, W. Englberger, B. Wünsch, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4212–4222 und zitierte Lit.
- [5] Übersicht zur Synthese von Diaza[2.2.2]bicyclooctanen und Naturstoffen mit diesem Gerüst: a) K. A. Miller, R. M. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3160–3174; b) C. F. Nising, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 591–599.
- [6] Neuere synthetische Arbeiten: a) F. C. Frebault, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6585–6596; b) F. C. Frebault, N. S. Simpkins, A. Fenwick, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4214–4215; c) P. J. Crick, N. S. Simpkins, A. Highton, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6472–6475; d) N. Simpkins, I. Pavlakos, L. Male, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1958–1960; e) N. S. Simpkins, I. Pavlakos, M. D. Weller, L. Male, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4957–4970; f) E. N. Morris, E. K. Nenninger, R. D. Pike, J. R. Scheerer, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4430–4433; g) K. A. Margrey, A. J. Chinn, S. W. Laws, R. D. Pike, J. R. Scheerer, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2458–2461; h) S. W. Laws, J. R. Scheerer, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2422–2429; i) K. A. Margrey, A. D. Hazzard, J. R. Scheerer, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 904–907; j) A. Cabanillas, C. D. Davies, L. Male, N. S. Simpkins, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1350–1354.
- [7] a) R. M. Williams, M. R. Sabol, H.-D. Kim, A. Kwast, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6621–6633; b) R. M. Williams, A. Kwast, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5785–5787; c) R. M. Williams, L. K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4044–4047.
- [8] Übersicht zu Synthesen von Bicyclomycin und Analoga: R. M. Williams, C. A. Durham, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 511–540.
- [9] Zwei Beispiele zur Synthese überbrückter DKP mittels Ringschlussmetathese wurden berichtet: a) P. Besada, L. Mamedova, C. J. Thomas, S. Costanzi, K. A. Jacobson, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2016–2025; b) M. Pichowicz, N. S. Simpkins, A. J. Blake, C. Wilson, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3713–3735.
- [10] S. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342–5344.
- [11] a) B. M. Trost, N. Cramer, H. Bernsmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086–3087; b) B. M. Trost, D. A. Bringley, T. Zhang, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16720–16735.
- [12] a) P. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafenstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606–609; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 612–615; b) P. S. Baran, C. A. Guerrero, B. D. Hafenstein, N. B. Ambhaikar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3892–3895; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3960–3963; c) P. S. Baran, B. D. Hafenstein, N. B. Ambhaikar, C. A. Guerrero, J. D. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8678–8693.
- [13] Übersichten zum PRE: a) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581–3610; b) A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159–1164; c) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267–273; d) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27–35.
- [14] L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174.
- [15] a) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1108–1111; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1157–1160; b) C. Wetter, K. Jantos, K. Woithe, A. Studer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2899–2902; c) A. Teichert, K. Jantos, K. Harms, A. Studer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3477–3480; d) Y. Uenoyama, M. Tsukida, T. Doi, I. Ryu, A. Studer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2985–2988; e) B. Janza, A. Studer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1875–1878; f) C. Wetter, A. Studer, *Chem. Commun.* **2004**, 174–175; g) K. Molawi, T. Schulte, K. O. Siegenthaler, C. Wetter, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2335–2350; h) A. J. Herrera, A. Studer, *Synthesis* **2005**, 1389–1396; see also: i) C. Leroi, B. Fenet, J.-L. Couturier, O. Guerret, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1079–1081; j) C. Leroi, D. Bertin, P.-E. Dufils, D. Gimes, S. Marque, P. Tordo, J.-L. Couturier, O. Guerret, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4943–4945; k) D. Bertin, D. Gimes, S. R. A. Marque, P. Tordo, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8752–8761.
- [16] a) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, L. Trzoss, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072–5075; b) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, M. H. Lacoske, C.-I. Hung, C. Jamora, E. A. Theodorakis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3378–3386.
- [17] a) A. W. Hung, A. Ramek, Y. Wang, T. Kaya, J. A. Wilson, P. A. Clemons, D. W. Young, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6799–6804; b) F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
- [18] Ähnliche thermische Homolysen zu captodativ stabilisierten Sialinsäure-abgeleiteten Radikalen: P. K. Kancharla, T. Kato, D. Crich, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5472–5480.
- [19] a) U. Jahn, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7130–7131; b) E. Dinca, P. Hartmann, J. Smrček, I. Dix, P. G. Jones, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4461–4482.
- [20] Die Produkte **14d** und **14e** wurden als nicht trennbares Gemisch von vier Diastereomeren erhalten, das durch oxidative Entschützung der 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl-Gruppe am exocyclischen Stereozentrum zu einem Keton vereinfacht wurde (siehe die Hintergrundinformationen).
- [21] Weiterführende Literatur zu 8-endo-trig-Cyclisierungen: a) K. Ghosh, A. K. Ghosh, U. R. Ghatak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 629–630; b) X. Fang, K. Liu, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2274–2283.
- [22] Beispiele für 9-endo-trig-Cyclisierungen: a) K. Ghosh, U. R. Ghatak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4897–4900; b) S. E. Gibson, N. Guillo, M. J. Tozer, *Chem. Commun.* **1997**, 637–638; c) L. Song, K. Liu, C. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3434–3437.
- [23] J. Kuang, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763–1765.
- [24] M. Hayashi, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 154–157.
- [25] Weiterführende Literatur zu Radikalcyclisierungen von Allenen: J. Shi, M. Zhang, Y. Fu, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12681–12688.
- [26] M. Movassaghi, O. K. Ahmad, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838–1841.
- [27] a) R. M. Williams, R. W. Armstrong, J.-S. Dung, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5748–5750; b) R. M. Williams, R. W. Armstrong, J.-S. Dung, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3253–3266.

Eingegangen am 29. Mai 2015

Online veröffentlicht am 25. August 2015