

**STEREOSELEKTIVE HALOFUNKTIONALISIERUNG VON
O-ALLYLISCHEN HYDROXYLAMINDERIVATEN**

und

SYNTHESE VON MANGAN(VII)-IMIDOKOMPLEXEN

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
BORIS EGART
aus Berlin

Februar 2014

1. Gutachter: Prof. Dr. C. O. Czekelius

2. Gutachter: Prof. Dr. H.-U. Reißig

Disputation am 05.05.2014

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Prof. Dr. C. O. Czekelius im Zeitraum von Mai 2010 bis August 2013 am Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Sie umfasst zwei voneinander unabhängige Themen, deren experimentelle Teile und Anhänge in englischer Sprache nachfolgend zusammengefasst sind.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

„Diastereoselective Bromocyclization of O-Allyl-N-tosyl-hydroxylamines“

B. Egart, D. Lentz, C. Czekelius, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2490.

I. Stereoselektive Halofunktionalisierung von *O*-Allylischen Hydroxylaminderivaten

1	Einleitung.....	1
1.1	Halogenfunktionalisierung von Alkenen	1
1.1.1	Mechanistische Erkenntnisse	1
1.1.2	Halocyclisierung – effizienter Zugang zu diversen Heterocyclen	4
1.1.2.1	Halolactonisierung	5
1.1.2.2	Haloaminierung.....	10
1.1.2.3	Asymmetrische Methoden	15
1.2	Aufgabenstellung.....	25
2	Ergebnisse und Diskussion	26
2.1	Stereoselektive Halocyclisierungen von <i>O</i> -allylischen Hydroxylaminderivaten	26
2.1.1	<i>O</i> -Allylische <i>N</i> -Tosylhydroxylamine	26
2.1.1.1	Synthese ausgehend von allylischen Alkoholen	26
2.1.1.2	Optimierung / Halocyclisierungen	28
2.1.1.3	Mechanistische Aspekte	33
2.1.1.4	Folgereaktionen	35
2.1.1.5	Versuche zur enantioselektiven Halocyclisierung.....	36
2.1.2	<i>O</i> -Allylische Ketoxime	41
2.1.2.1	Synthese.....	42
2.1.2.2	Halocyclisierungen.....	43
2.1.2.3	Auxiliargestützte Cyclisierung	48
2.1.3	<i>O</i> -Allylische Aldoxime	52
2.1.3.1	Voruntersuchung zur Halocyclisierung	52
2.1.3.2	Mechanismus der Reaktion zu 5,6-Dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazinen	53
2.1.3.3	Synthese diverser Cyclisierungsvorläufer.....	54
2.1.3.4	Strukturelle Substratbreite	56
3	Zusammenfassung und Ausblick.....	64
3.1	Zusammenfassung	64
3.2	Abstract	66
3.3	Ausblick	68

II. Synthese von Mangan(VII)-Imidokomplexen

4	Einleitung.....	70
4.1	Halogenierungen von Alkenen mit Manganverbindungen.....	70
4.2	<i>Tris(imido)mangan(VII)</i> -Komplexe.....	73
4.3	Aufgabenstellung.....	75
5	Ergebnisse und Diskussion.....	76
5.1	Synthese von tertiären Carbinaminen als potentielle Liganden.....	76
5.1.1	Darstellung achiraler Liganden mit Etherfunktionalität.....	76
5.1.2	Darstellung ausgehend von β -(-)-Pinen.....	77
5.2	Versuche zur Umsetzung der Carbinamine mit Manganoxoacetat.....	79
5.3	<i>Tris(adamantylimido)mangan(VII)</i> -Komplexe.....	82
5.3.1	Synthese und Derivatisierung.....	82
5.3.2	Untersuchungen zur thermischen Stabilität.....	85
5.3.3	Vorversuche zur Anwendung als Halogenierungsquellen.....	87
5.4	Darstellung eines enantiomerenreinen 1-Norbornylaminderivats.....	89
6	Zusammenfassung und Abstract.....	95
6.1	Zusammenfassung.....	95
6.2	Abstract.....	97
7	Experimental Part.....	99
7.1	General Remarks.....	99
7.2	General Procedures.....	100
7.3	Synthesis of Starting Materials and Reagents.....	104
7.4	Procedures and Characterization Data.....	104
8	Literatur.....	181
9	Abkürzungsverzeichnis.....	189
10	Spektrenanhang.....	191
11	Kristallografischer Anhang.....	283

I. Stereoselektive Halofunktionalisierung von O-Allylischen Hydroxylaminderivaten

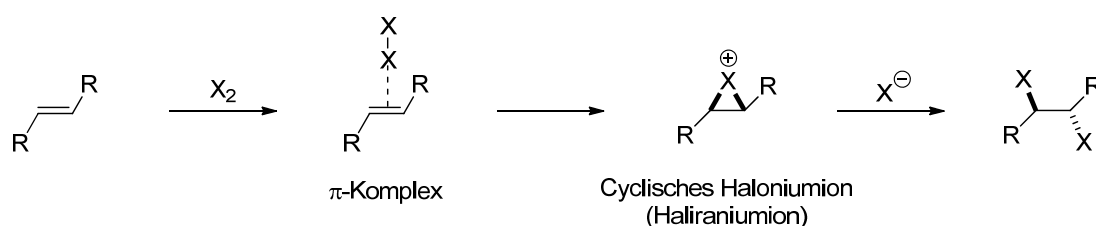
1 Einleitung

1.1 Halogenfunktionalisierung von Alkenen

1.1.1 Mechanistische Erkenntnisse

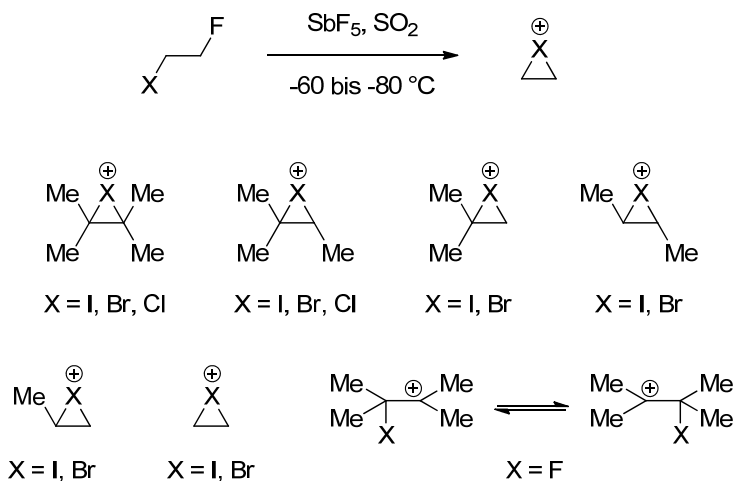
Die Funktionalisierung von Alkenen durch die elektrophile Addition von Halogenen an Olefine ist eine der sehr früh synthetisch verwendeten Reaktionen in der organischen Chemie. Sie wurde von REYNOLDS bereits 1851 beschrieben und hat seitdem aufgrund der Vielseitigkeit von halogenierten Kohlenwasserstoffen Einzug in viele Bereiche der organischen Synthese gehalten.^[1,2]

ROBERTS und KIMBALL waren die Ersten, die im Prozess der Halogenierung von substituierten Ethylenderivaten die intermediäre Bildung von cyclischen Haloniumionen (Haliraniumionen) vorschlugen und damit das theoretische Fundament für die beobachtete Stereospezifität in dieser Klasse von Reaktionen erstellten.^[3] Bis zu diesem Zeitpunkt wurde nach dem initialen Additionsschritt von dem Auftreten eines β -Halo-Carbeniumions ausgegangen.^[4] Die elektrophile Addition an Alkene verläuft zumeist über die Bildung eines Halogen-Alken- π -Komplexes (Ladungsübertragungskomplex); eine anschließende Ionisierung führt zu genanntem Haliraniumion, dass durch Nucleophile *trans*-selektiv geöffnet werden kann. Dies führt zur Ausbildung von 1,2-difunktionalisierten *anti*-Stereoisomeren (Schema 1).^[5]



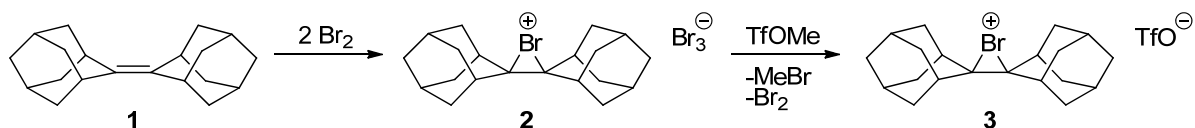
Schema 1 Elektrophile Addition von Halogenen an Olefine

Im Rahmen weiterer experimenteller Arbeiten gelang es OLAH und Mitarbeitern, durch Umsetzung von 1,2-Dihaloverbindungen mit Antimonpentafluorid in flüssigem Schwefeldioxid zwischen -60 und -80 °C *in situ* Haliraniumionen zu erzeugen. Diese konnten erstmalig durch ¹H-NMR-Messungen bei variabler Temperatur direkt beobachtet werden (Schema 2).^[6] Eine Ausnahme bildeten hierbei die entsprechenden Fluoranaloga, bei denen nur acyclische Intermediate gebildet wurden; einige Chloriraniumionen konnten ebenfalls aufgrund geringer Stabilität nicht beobachtet werden. Das Auftreten von β -Fluor-Carbeniumionen ist die Ursache für die fehlende Stereospezifität in der Fluorfunktionalisierung von Alkenen.



Schema 2^[2d] Beispiele für stabile, spektroskopisch nachweisbare Haliraniumionen nach OLAH

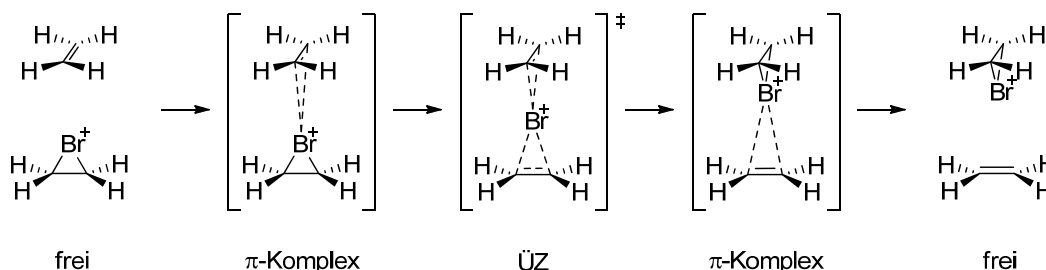
WYNBERG berichtete 1969 – kurz nach dem ersten spektroskopischen Nachweis von Haliraniumionen – erstmalig von der Darstellung einer stabilen, isolierbaren Bromoniumspezies durch Umsetzung von Adamantylidenadamantan (**1**) mit zwei Äquivalenten elementaren Broms in halogenierten Lösungsmitteln (Schema 3).^[7] Die Rückseite dieser Bromoniumspezies ist durch die vier Wasserstoffatome in 1-Position des Adamantylsystems abgeschirmt, so dass keine Öffnung durch Nucleophile erfolgen kann.^[5b] Das in diesem Zusammenhang angenommene Strukturelement Ad_2Br^+ (**2**) konnte anhand der Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden Trifluormethansulfonats **3** bestätigt werden.^[8]



Schema 3 Erste isolierte Salze von Bromiraniumionen: $\text{Ad}_2\text{Br}^+ \text{X}^-$

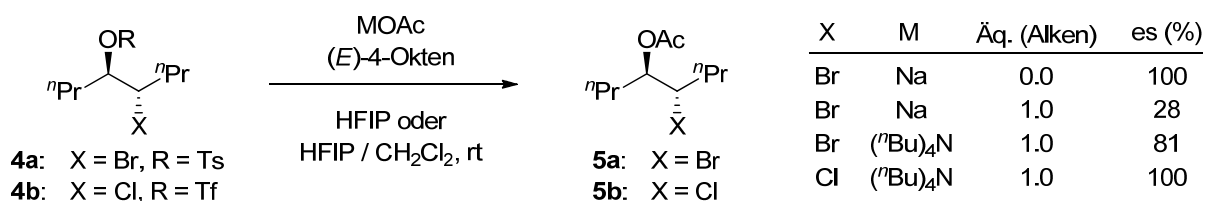
Die Eigenschaften und das Verhalten von isoliertem Ad_2BrOTf (**3**) und Ad_2IOTf wurden von BROWN und Mitarbeitern ausgiebig studiert und diskutiert. Es zeigte sich, dass die Bildung der Haliraniumionen reversibel ist und diese Systeme dazu in der Lage sind, Haleniumionen auf andere Alkene zu übertragen.^[8b,9] Dieser „Interalkentransfer“ von Haleniumionen wurde praxisnah auf indirektem Weg über anschließende Halocyclisierungen näher untersucht.^[9a] *Ab-initio*-Rechnungen zum Transfer zwischen dem Modellsystem Ethylen und dessen Haliraniumion ergaben einen wahrscheinlichen Verlauf über einen unsymmetrischen Haliraniumion-Alken-Ladungsübertragungskomplex als Intermediat und einen symmetrischen (D_{2d}) Übergangszustand (Schema 4).^[8b] Diese Arbeiten von BROWN haben große Relevanz im Kontext von asymmetrischen, katalytischen Varianten der Halofunktionalisierung von Alkenen, da in deren Verlauf unreaktiertes Olefin im Überschuss –

bezogen auf das reaktive Intermediat – im Reaktionsgemisch präsent ist. Durch den möglichen Interalkenaustausch von enantiomerenangereicherten Haliraniumionen kann es zur Racemisierung kommen, wenn das gebildete Intermediat nicht schnell genug durch ein Nucleophil abgefangen wird.^[10]



Schema 4^[2d] Vorgeschlagener Mechanismus des Interalkentransfers von Haleniumionen

Infolge dieser Überlegungen wurde von DENMARK und Mitarbeitern eine Studie zur absoluten Konfigurationsstabilität von Bromiranium- und Chloriraniumionen durchgeführt. Die Haliraniumionen wurden hierbei durch Ionisation von enantiomerenangereicherten β -Halotosylaten **4** in Hexafluorisopropanol (HFIP) erzeugt und dann direkter Acetolyse unterzogen (Schema 5). Die unter Retention verlaufende Bildung der β -Haloacetoxyderivate **5** wurde anschließend auf deren Enantiospezifität (es) hin untersucht. Der Zusatz von (*E*)-4-Octen als Akzeptoralken resultierte in einer reduzierten Enantiospezifität für die Reaktion der β -Bromtosylate **4a**, während jedoch keine Veränderung für die entsprechenden β -Chlortosylate **4b** beobachtet werden konnte. Darüber hinaus ergab sich eine Abhängigkeit der Enantiospezifität der Reaktion von der Art und Konzentration des eingesetzten Alkens, Nucleophils und des Gegenions.^[10]



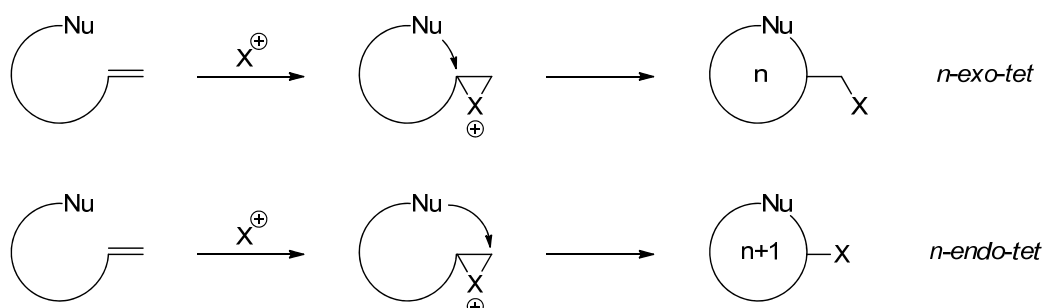
Schema 5^[2d] Acetolyse von β -Halotosylaten, Effekte des Interalkentransfers nach DENMARK

Diese Untersuchungen demonstrieren, dass die enantioselektive Halofunktionalisierung von Alkenen eine sorgfältige Auswahl der Reaktionsbedingungen erfordert und aufgrund der Vielzahl an zu berücksichtigenden Faktoren noch immer eine große Herausforderung darstellt. Im folgenden Kapitel sollen Halocyclisierungen (unter Ausnahme der Fluorcyclisierungen) als spezielle Klasse der Halofunktionalisierungen von Alkenen im Detail vorgestellt werden.

1.1.2 Halocyclisierung – effizienter Zugang zu diversen Heterocyclen

Wie zuvor erwähnt ist die Funktionalisierung von Alkenen durch elektrophile Addition von Halogenen aufgrund ihrer Variabilität eine synthetisch wertvolle und vielseitig einsetzbare Reaktion. Die auf dieser Grundlage erhaltbaren halogenierten, organischen Verbindungen spielen eine große Rolle als Startmaterialien oder Zwischenstufen in der organischen Synthese, als Vorstufen in den Materialwissenschaften oder in Form von biologisch aktiven Substanzen.^[2,11] Bis heute sind mehr als 4000 halogenierte Naturstoffe bekannt;^[12] es wird angenommen, dass der Aufbau von vielen in diesen vorkommenden Grundkörpern auf elektrophile Halocyclisierungen zurückzuführen ist.^[2a,13]

In dieser Klasse von Reaktionen wird das intermediär gebildete Haliraniumion durch ein internes Nucleophil intramolekular abgefangen, es kommt zu einem Ringschluss unter Ausbildung von mindestens einem neuen Stereozentrum (Schema 6). In Abhängigkeit des gewählten Nucleophils, der Länge und Beschaffenheit der Konnektivität zum ungesättigten Anteil des Cyclisierungsvorläufers kann eine sehr große Anzahl verschiedener Carbo- und Heterocyclen erhalten werden.^[2,14]



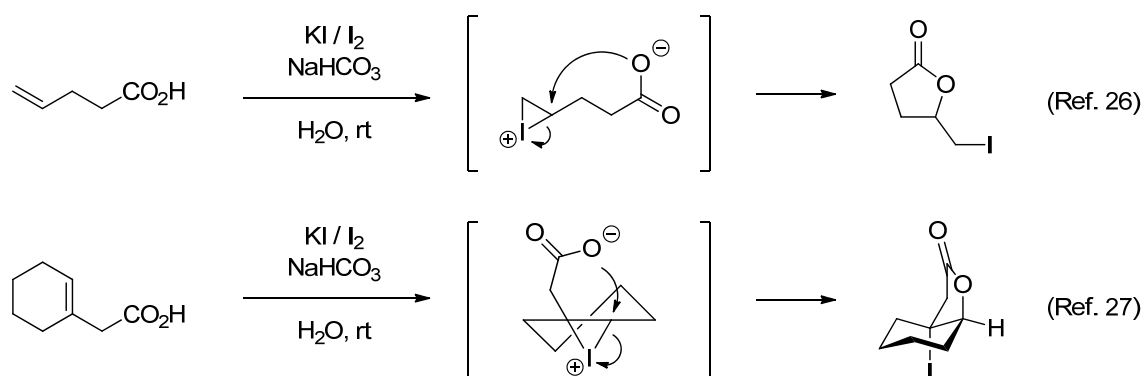
Schema 6 Schematische Darstellung einer Halocyclisierung am Beispiel eines olefinischen Substrats mit beliebiger Ringgröße (n)

Wie in Kapitel 1.1.1 diskutiert werden Haliraniumionen durch einen Rückseitenangriff des Nucleophils geöffnet, für Halocyclisierungen bedeutet dies die Bildung von *trans*-Additionsprodukten. Die Regioselektivität solcher Ringschlüsse wird durch elektronische (MARKOWNIKOFF-Regel^[15]), stereoelektronische (FÜRST-PLATTNER-Regel^[16] in Cyclohexenylsystemen), sterische und auch konformative Faktoren beeinflusst.^[17,18] Daraus ergeben sich bevorzugt bzw. benachteiligt ablaufende Ringschlüsse, die nach BALDWIN unter Betrachtung der notwendigen Verzerrung der Winkel und Bindungslängen in den jeweiligen Übergangszuständen für den Angriff des Nucleophils empirisch ermittelt und klassifiziert wurden.^[19] Nachfolgend werden verschiedene Halocyclisierungen, sortiert auf Grundlage der eingesetzten Nucleophile, vorgestellt. Abschließend soll ein Überblick über die Entwicklung von enantioselektiven Halocyclisierungen gegeben werden.

1.1.2.1 Halolactonisierung

Die Halolactonisierung ist eine der am besten untersuchten intramolekularen Halocyclisierungsreaktionen. Zudem zählt sie zu den ersten überhaupt durchgeführten Reaktionen dieser Klasse und hat damit wesentlich zum mechanistischen Verständnis von halogenmedierten Cyclisierungsreaktionen beigetragen.^[2a,20]

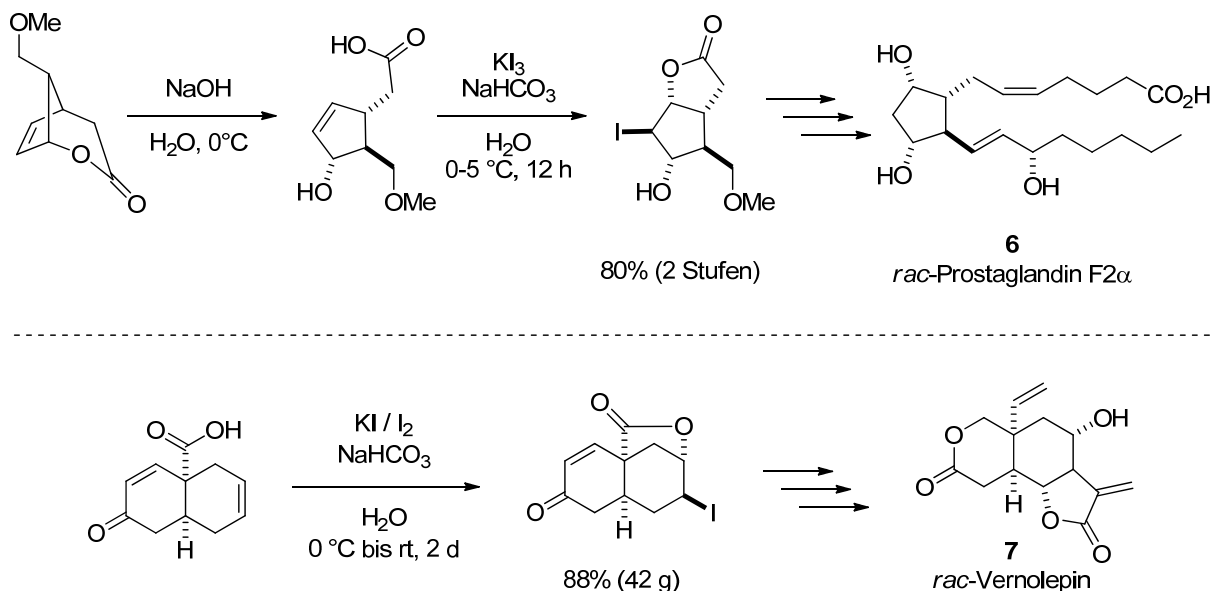
Im späten 19. Jahrhundert berichteten FITTIG^[21] und STOBBE^[22] unabhängig voneinander die ersten Bromlactonisierungen, wenig später beschrieb BOUGAULT^[23] die entsprechende iodvermittelte Variante. Aufgrund der vielseitigen Nutzbarkeit von iodierten Verbindungen für die weitere Funktionalisierung – um die die synthetisch arbeitenden Chemiker dieser Zeit bereits wussten – erfreute sich die Iodlactonisierung ab diesem Zeitpunkt gewisser Beliebtheit. Die in diesem Zusammenhang beschriebene Prozedur, in der die ungesättigte Säure zunächst in wässriger NaHCO₃-Lösung gelöst und anschließend mit einer Lösung aus Iod in wässriger KI-Lösung behandelt wurde, blieb lange Zeit unangetastet. BOUGAULT nahm an, dass in dieser Mischung zunächst hypoiodige Säure entstand. Die Addition dieser Spezies an die Doppelbindung des Substrats sollte zur Bildung eines Iodhydrins führen, eine anschließende Lactonisierung schließlich zu den beobachteten Iodlactonen.^[20,23]



Schema 7 Repräsentative Beispiele für Iodlactonisierungen

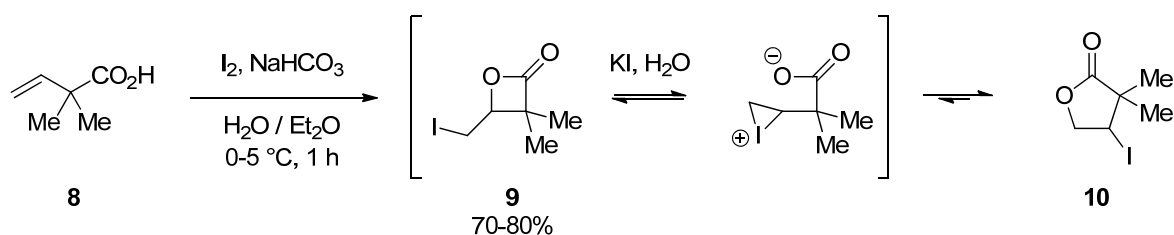
LINSTEAD und MAY argumentierten, dass die unter basischen Bedingungen gebildeten Mengen an hypoiodiger Säure verschwindend gering seien und eine Veresterung von γ -Hydroxycarbonsäuren nicht stattfindet.^[24] In Kombination mit Arbeiten von TARBELL und BARTLETT^[25] führte diese Studie zur Entkräftung des Halohydrinansatzes und ebnete den Weg für das noch heute gültige mechanistische Bild von VAN TAMELEN und SHAMMA^[26] und KLEIN^[27] (Schema 7), das sich durch die Formulierung eines Iodiraniumions mit nachfolgender Öffnung durch das Carboxylatanion in die allgemeine mechanistische Formulierung für Halofunktionalisierungen von Alkenen und Halocyclisierungen einreicht (vgl. Kapitel 1.1.1 und 1.1.2).

Bereits 1969 griff COREY das Konzept der Iodlactonisierung auf und setzte es erfolgreich in der stereoselektiven Synthese von Prostaglandinen (Bsp. **6**) ein (Schema 8, oben).^[28] Auch in der von DANISHEFSKY und Mitarbeitern berichteten Darstellung von racemischem Vernolepin (**7**) und Vernomin war die Iodlactonisierung einer der in großem Maßstab durchgeführten Schlüsselschritte (Schema 8, unten).^[29]



Schema 8 Teilschritte der Prostaglandinsynthese nach COREY^[28] (oben) und der Vernolepin-synthese nach DANISHEFSKY^[29] (unten)

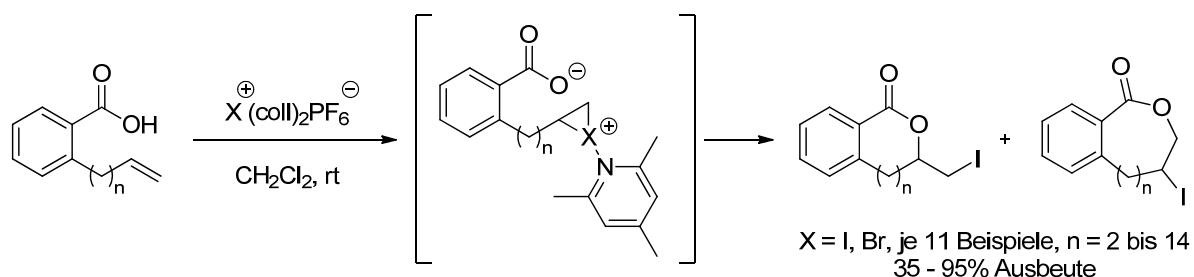
Eine interessante Entdeckung machte BARNETT in der Iodlactonisierung von 2,2-Dimethylbut-3-ensäure (**8**) unter Einsatz von I₂ in einem Gemisch aus wässriger NaHCO₃-Lösung und Et₂O. Zunächst wurde hierbei die Bildung des kinetisch favorisierten β -Lactons **9** beobachtet. Wurde dieses nachfolgend mit wässriger KI-Lösung behandelt, so fand eine Isomerisierung zu dem thermodynamisch begünstigten γ -Lacton **10** statt. Diese Beobachtung legt nahe, dass der Schritt der Lactonisierung in diesem Fall reversibel ist und eine erneute Ringöffnung unter Rückbildung des reaktiven Iodiraniumions erfolgt (Schema 9).^[30]



Schema 9 Reversible Iodlactonisierung von 2,2-Dimethylbut-3-ensäure nach BARNETT^[30]

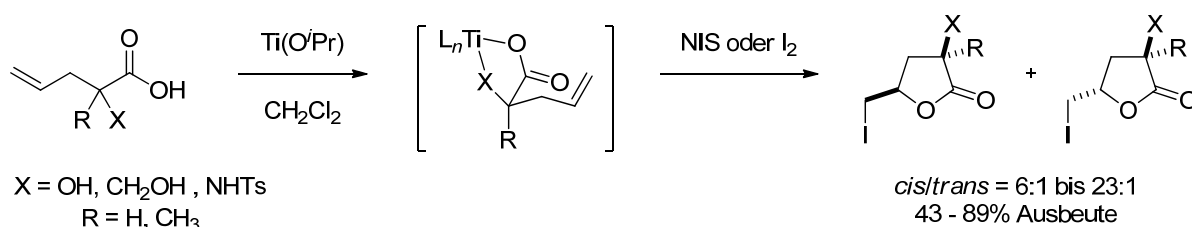
Erst in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden die von BOUGAULT^[23] etablierten Reaktionsbedingungen für Iodlactonisierungen langsam verdrängt und durch modernere

Varianten ersetzt. Besonders hervorzuheben sind die Arbeiten von COOK und Mitarbeitern,^[31] in denen *N*-Iodsuccinimid (NIS) als effiziente Iodoniumquelle vorgestellt wurde, und die Studien von ROUSSEAU,^[32] in denen *Bis*(collidin)iod(I)hexafluorophosphat ($I^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$) und das Brom(I)-Analogon ($\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$) erfolgreich für die Darstellung von makrocyclischen Iodlactonen eingesetzt wurden (Schema 10).



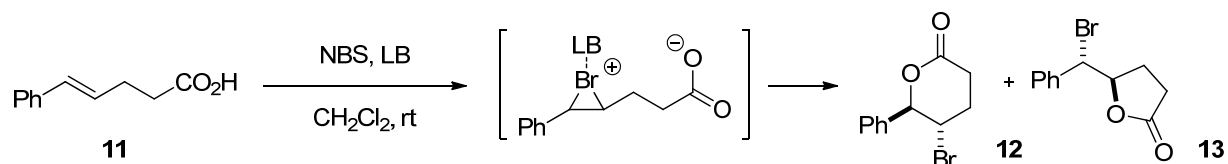
Schema 10 Synthese von makrocyclischen Iodlactonen nach ROUSSEAU^[32d]

Eine weitere – im Hinblick auf spätere enantioselektive Transformationen – nennenswerte Arbeit stammt von TAGUCHI und Mitarbeitern, in der anhand der Präkomplexierung von ungesättigten α -Hydroxy- bzw. α -(*N*-Sulfonyl)amino-carbonsäurederivaten mit $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ hohe 1,3-*cis*-Selektivitäten in den zugehörigen NIS-vermittelten Lactonisierungen erreicht wurden (Schema 11).^[33]



Schema 11 *Cis*-selektive Iodlactonisierung nach TAGUCHI^[33]

Im Rahmen einer neueren Studie von DENMARK wurde der Einfluss von katalytischen Mengen an LEWIS-Basen auf die Reaktionsgeschwindigkeit, Regioselektivität und Ausbeute von NXS-vermittelten ($X = \text{Br}$ und I) Lactonisierungen und Veretherungen untersucht. Konzeptionell wurde davon ausgegangen, dass sich ein Haliraniumion potentiell wie eine LEWIS-Säure verhält. Es zeigte sich, dass sich eine Beschleunigung der Reaktionen unter Verwendung von LEWIS-Basen (LB) mit Donoratomen wie Schwefel, Selen oder Phosphor erreichen lässt (Schema 12). Die Regioselektivität in der Cyclisierung von *O*-homoallylischen Zimtsäurederivaten (Bsp. **11**) zu Lactonen (Bsp. **12** und **13**) ist in diesem Zusammenhang eher von der Struktur des Substrats, daher von der Geometrie des Alkens und der elektronischen Struktur der Doppelbindung abhängig.^[34]

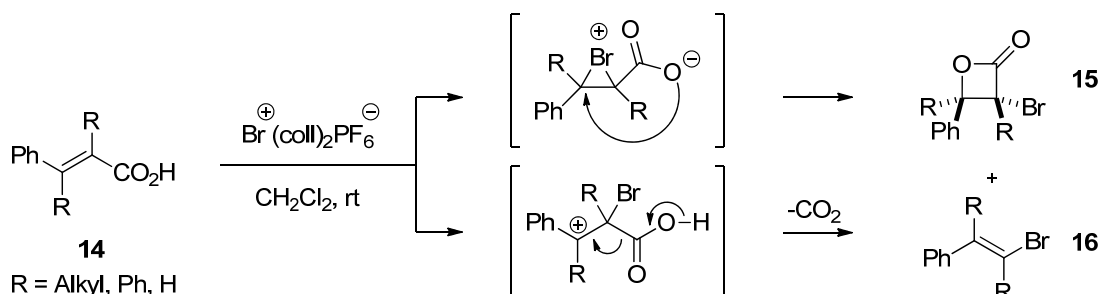


LB	Zeit (Min.)	Ausbeute (%)	endo/exo
-	180	13	25:1
(MeN) ₂ C=O	180	36	23:1
(Me) ₂ S=O	60	93	23:1
Ph ₃ P=S	8	82	91:1
ⁿ Bu ₃ P=Se	8	78	85:1
ⁿ Bu ₃ P	5	75	38:1

Schema 12 Beispiele für LEWIS-Basen-katalysierte Bromlactonisierungen nach DENMARK^[34]

Bromlactonisierungen haben sich historisch betrachtet leicht zeitversetzt zu den Iodlactonisierungen entwickelt und folgen im Wesentlichen den gleichen Prinzipien.^[2a] Im Gegensatz zur iodvermittelten Lactonisierung treten bei Verwendung von elementarem Brom oder Chlor als Halogenierungsmittel auch 1,2-dihalogenierte Nebenprodukte auf.^[35]

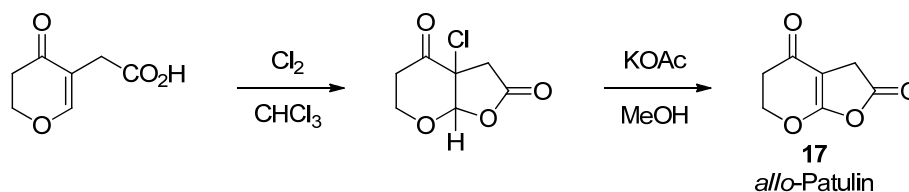
Viele der zuvor erwähnten Reagenzien, die erfolgreich für Iodlactonisierungen eingesetzt wurden, sind auch in Form der Bromanaloge zugänglich und haben deutlich andere Eigenschaften bezüglich ihrer Reaktivität gegenüber ungesättigten Systemen. Ein Beispiel hierfür ist gegeben in der Cyclisierungsreaktion von α,β -ungesättigten Säuren **14**, die unter den meisten Halolactonisierungsbedingungen als unreaktiv galten. ROUSSEAU konnte zeigen, dass die Umsetzung von $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ mit dieser Substratklasse in einer 4-endo-tet-Cyclisierung zu β -Lactonen **15** der Form führt (Schema 13). Durch Decarboxylierung eines intermediär gebildeten Carbeniumions wurden in Abhängigkeit des Substitutionsmusters zusätzlich Vinylbromide **16** als Nebenprodukte isoliert.^[36]



Schema 13 Bromlactonisierung von α,β -ungesättigten Säuren nach ROUSSEAU^[36]

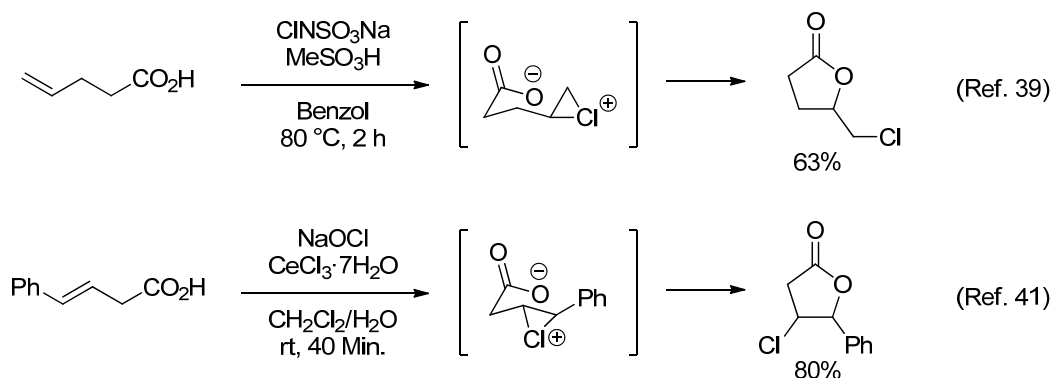
Die Chlorlactonisierung hat erst in jüngster Zeit im Zuge des Aufschwungs von asymmetrischen Halocyclisierungsreaktionen an Bedeutung gewonnen; davor kam dieser im historischen Vergleich zu anderen Halolactonisierungen eher eine untergeordnete Rolle zu.

Dies kann sowohl auf die vergleichsweise geringere Reaktivität von chlorierten Kohlenwasserstoffen, als auch auf die Unannehmlichkeit des Arbeitens mit elementarem Chlor zurückzuführen sein.^[2] Dennoch sind einige Chlorlactonisierungen beschrieben und mechanistisch untersucht worden.^[37] Das wahrscheinlich prominenteste Beispiel ist gegeben im Schlüsselschritt der Synthese von *allo*-Patulin (**17**) nach WOODWARD (Schema 14).^[38]



Schema 14 Synthese von *allo*-Patulin nach WOODWARD

Der Einsatz von gasförmigem Chlor kann durch Verwendung einer Kombination aus Chloramin-T (ClNSO_3Na) und Methansulfonsäure umgangen werden (Schema 15).^[39] In einer moderneren Variante wurde anstelle der BRØNSTED-Säure Indiumtrichlorid in substöchiometrischer Menge eingesetzt.^[40] Eine weitere Methode besteht in der Reaktion von ungesättigten Carbonsäurederivaten mit Natriumhypochlorid in Anwesenheit verschiedener LEWIS-Säuren.^[41]



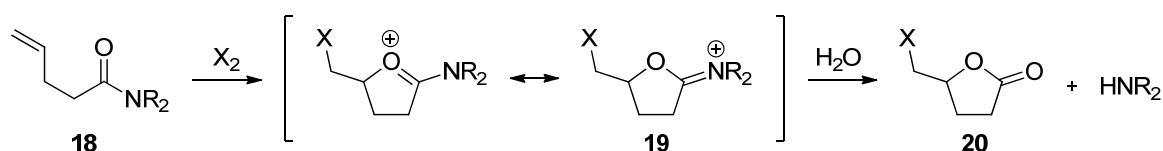
Schema 15 Ausgewählte Beispiele für Chlorlactonisierungen

Viele der hier vorgestellten Studien stellen wichtige Vorarbeiten für die asymmetrischen Varianten der Reaktionsklasse der Halolactonisierungen dar. Diese werden im Rahmen dieser Arbeit in Kapitel 1.1.2.3 näher vorgestellt und diskutiert.

1.1.2.2 Haloaminierung

Haloaminierungsreaktionen bieten effizienten Zugang zu Stickstoffheterocyclen, deren Motive in vielen Naturstoffen wiederzufinden sind. Besonders Lactame stellen in diesem Zusammenhang eine häufig anzutreffende Stoffklasse dar und sind daher – wahrscheinlich auch vorangetrieben durch die großen Erfolge auf dem Gebiet der Halolactonisierung – schon sehr früh als synthetisch wertvolles Ziel angestrebt worden.^[2a,14]

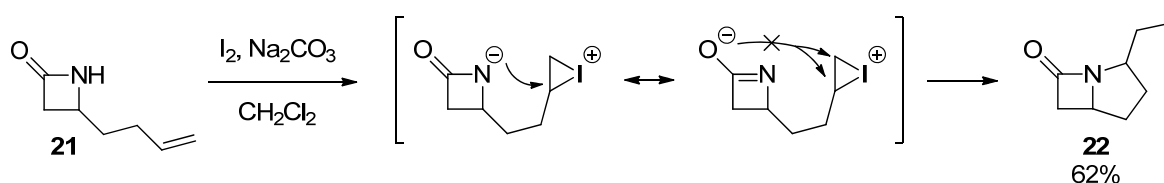
Die Halocyclisierung von ungesättigten Amiden **18** führt jedoch wider Erwarten zu Lactonen (Schema 16), da der nucleophile Angriff auf das intermediär gebildete Haliraniumion über den Sauerstoff erfolgt. Die Hydrolyse der gebildeten Iminiumether **19** ergibt schließlich Lactone **20**.^[42,43]



Schema 16 Allgemeine Halocyclisierung von ungesättigten Amiden in Analogie zu CRAIG^[42]

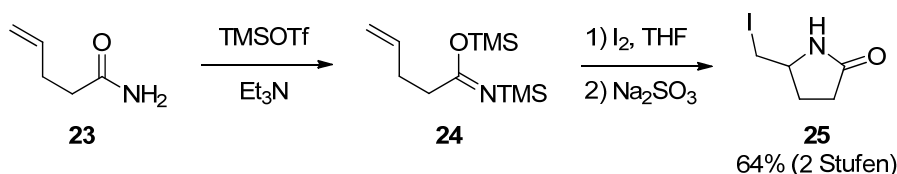
Diese Methodik kann auch auf deutlich komplexere Systeme übertragen werden, wie beispielsweise im Rahmen der Synthese des Alkaloids Dendrobin durch ROUSH gezeigt.^[44] Zudem lassen sich in einigen Fällen über diesen Ansatz deutlich bessere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielen, als über die korrespondierende Halolactonisierung.^[14a]

Um dennoch Lactame als Produkte zu erhalten wurden zahlreiche Methoden entwickelt, deren Grundlage die Erhöhung der Nucleophilie des Stickstoffatoms ist. Viele der hier begründeten Konzepte haben dazu beigetragen einfache(re) Haloaminierungsreaktionen zu erschließen und damit den Zugang zu weiteren Stickstoffheterocyclen eröffnet.^[2] DURST berichtete von der ersten erfolgreichen Iodlactamisierung durch Umsetzung von 4-Homoallyl- β -lactam **21** mit Iod in Anwesenheit von Na_2CO_3 in CH_2Cl_2 (Schema 17). Er umging das Chemoselektivitätsproblem durch geschickte Wahl des Substrats, in dem aus geometrischen Gründen (5-*exo-tet* versus 7-*exo-tet* bzw. 8-*endo-tet*) das gewünschte Lactam **22** bevorzugt gebildet wurde.^[45]



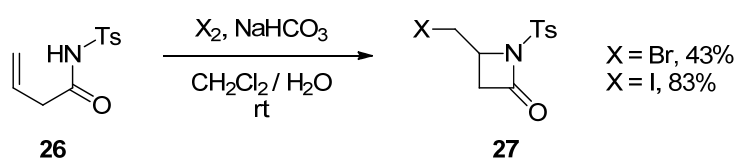
Schema 17 Iodlactamisierung von eines 4-Homoallyl- β -lactams

Kurz darauf beschrieb KNAPP, dass die Cyclisierung von ungesättigten Amiden über den Stickstoff als Nucleophil verläuft, wenn diese zuvor *in situ* silyliert werden (Schema 18).^[46] So führte beispielsweise die Umsetzung von 4-Pentenamid (**23**) mit Trimethylsilyltriflat in Anwesenheit von Et₃N zunächst zu *bis*-silyliertem Amid **24**, das nach Behandlung mit Iod in THF und reduktiver Aufarbeitung das Iodlactam **25** in einer Ausbeute von 64% erbrachte.



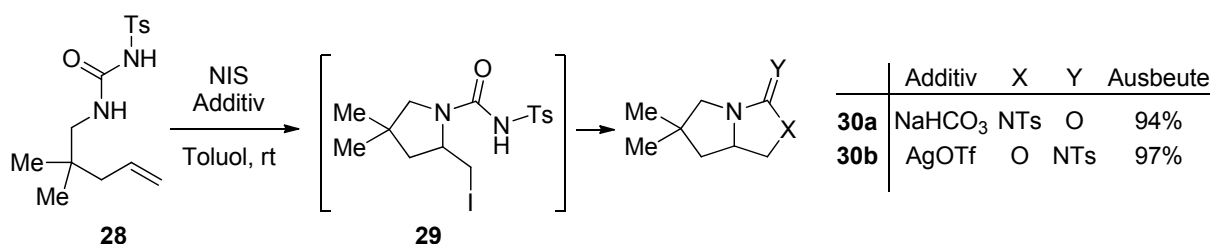
Schema 18 Zweistufige Iodlactamisierung von 4-Pentenamid nach KNAPP

GANEM zeigte, dass sich die Nucleophilie des Stickstoffs gezielt durch Sulfonierung steigern lässt (manifestiert in erniedrigtem pK_a-Wert) und sich die im Rahmen dieses Berichts gezeigten *N*-tosylierten 3-Butenamide **26** effizient in Halo-β-lactame **27** überführen lassen (Schema 19).^[47]



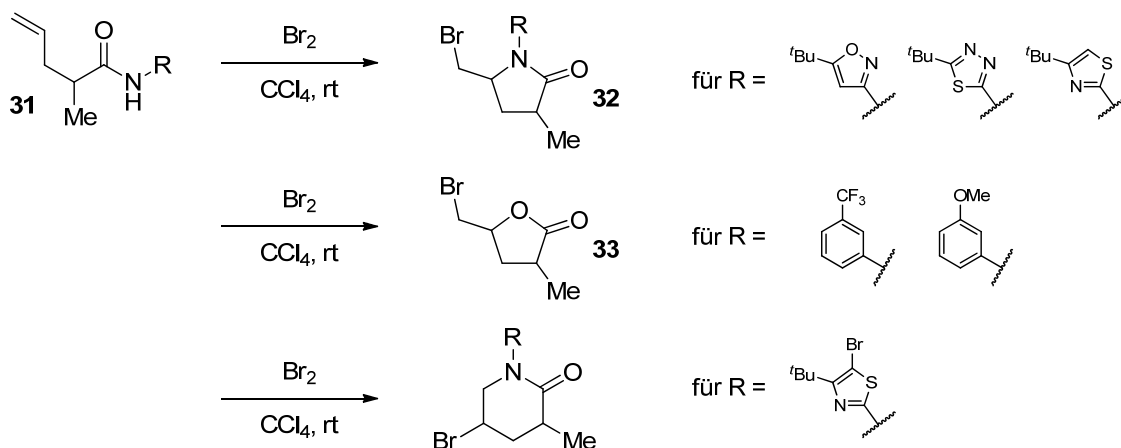
Schema 19 Beispiele für die Halolactamisierung von *N*-sulfonierten, ungesättigten Amiden

Als Erweiterung dieses Ansatzes kann die Verwendung von ungesättigten *N*-Tosylharnstoffderivaten **28** durch WIDENHOEFER und LI verstanden werden, deren Umsetzung mit NIS zunächst zu Pyrrolidinen **29** führt. In Anwesenheit von NaHCO₃ findet ein weiterer Cyclisierungsschritt in Form einer S_N2-Reaktion zu bicyclischen Harnstoffderivaten **30a** statt. Wurde anstelle der Base als Additiv AgOTf in katalytischen Mengen eingesetzt, so fand der nucleophile Angriff über den Sauerstoff statt und es kam zur Bildung eines bicyclischen Isoharnstoffderivats **30b** (Schema 20).^[48]



Schema 20 Beispiel für die Aminooxygenierung und Diaminierung von γ-Alkenylharnstoffderivaten

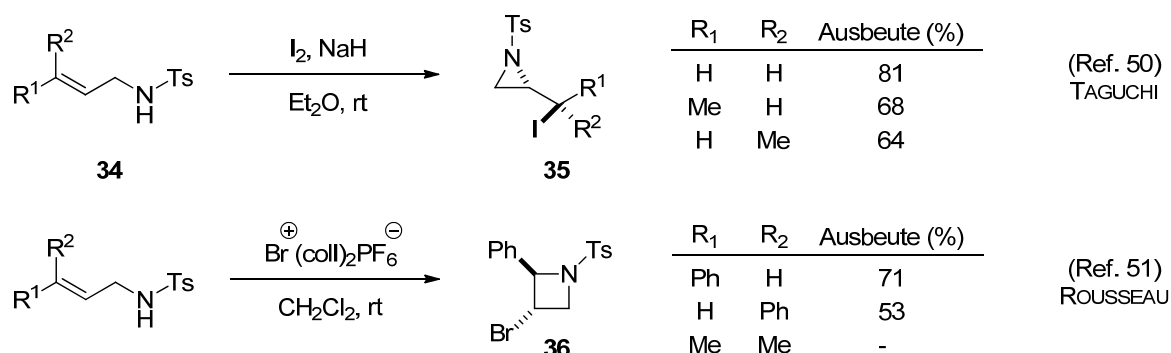
Eine systematische Variation der Schutzgruppe am Stickstoff von α -methylertem 4-Pentenamid (**31**) wurde von BRINKMEYER und Mitarbeitern vorgenommen. Die Umsetzung der erhaltenen Substrate mit NBS führte bei Verwendung von Isooxazolen, Thiadiazolen und Thiazolen als Schutzgruppen zu den entsprechenden 5-gliedrigen Lactamen **32**, wohingegen bei Einsatz von Arylsubstituenten am Stickstoff eine Bildung des Lactons **33** beobachtet wurde (Schema 21). Darüber hinaus findet eine Bromcyclisierung des freien, des *N*-TBS-geschützten und *N*-Tosyl-4-Pentenamids unter den genannten Bedingungen nicht statt.^[49]



Schema 21 Bromcyclisierung von α -methylertem 4-Pentenamid, Schutzgruppenvariation

Dies verdeutlicht in Kombination mit den zuvor gezeigten Beispielen, dass nur schwer ein genereller Bezug zwischen der Struktur des Cyclisierungsvorläufers und den zu erwartenden Produkten herstellbar ist; Dennoch konnte im Rahmen der Entwicklung der Halolactamisierung gezeigt werden, dass die vielfältigen Möglichkeiten zur Veränderung des Stickstoffnucleophils Raum zur Variation bietet. Neben Lactamen lassen sich auch andere interessante Stoffklassen durch Cyclohaloaminierungen erhalten.

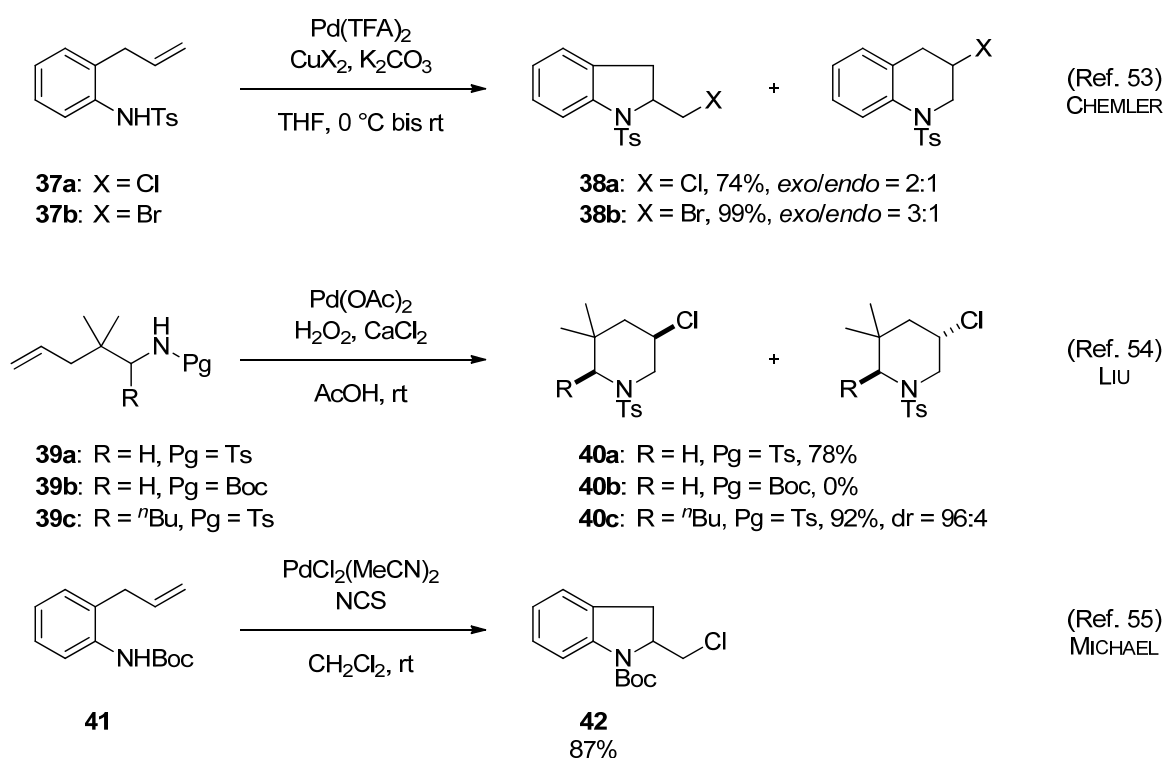
TAGUCHI und Mitarbeiter zeigten in mehreren Berichten, dass *N*-Tosylallylamine **34** oder *N*-Mesylallylamine durch Umsetzung mit Iod in Anwesenheit von NaH oder KO^tBu bei rt zu den korrespondierenden Aziridinen **35** cyclisieren (Schema 22, oben).^[50]



Schema 22 Beispiele für die Halocyclisierung von *N*-sulfonierten Allylaminen

ROUSSEAU beobachtete, dass strukturell ähnliche, von Zimtalkohol abgeleitete Derivate **34** bei Behandlung mit $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ in einer 4-*endo*-Cyclisierung zu den entsprechenden *N*-Tosylazetidinen **36** führen (Schema 22, unten).^[51]

Wie in vielen neueren Arbeiten festgehalten, sind Haloaminierungen mit *N*-Tosylamiden als Nucleophile auch durch übergangsmetallkatalysierte Ringschlussreaktionen möglich.^[52] CHEMLER beschrieb in diesem Zusammenhang als Erste die Haloaminierung von *N*-Tosyl-2-allylanilinen **37** mit $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, K_2CO_3 und Kupfer(II)halogeniden, die zu Gemischen aus Indolinen und Tetrahydroquinolinen **38** führt.^[53] LIU nutzte anstelle von Kupfersalzen H_2O_2 als Oxidationsmittel in der *endo*-selektiven, intramolekularen Chloraminierung von *N*-Tosylalkenylderivaten **39**, die die Synthese von *N*-Tosylchlorpiperidinen **40** ermöglicht (Schema 42).^[54]



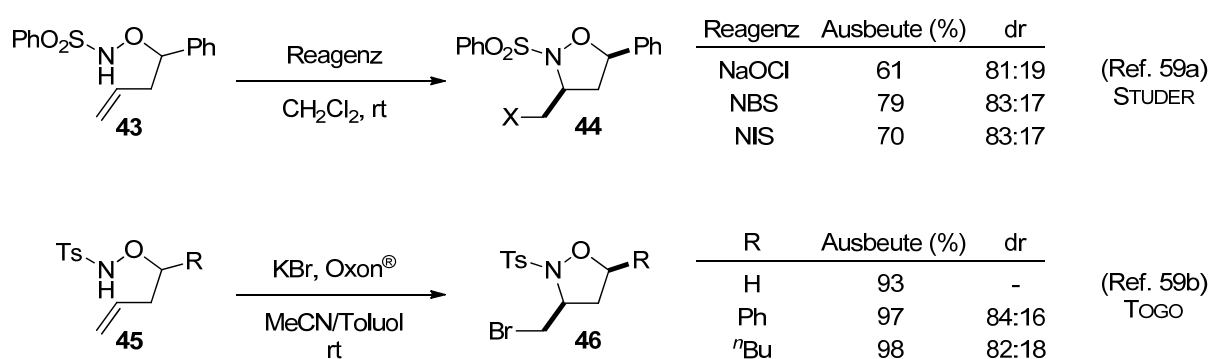
Schema 23 Beispiele für Pd-katalysierte, intramolekulare Haloaminierungen

Darüber hinaus können auch andere Schutzgruppen für den Stickstoff erfolgreich in solchen Transformationen eingesetzt werden. Ein Beispiel hierfür ist gegeben in der ebenfalls Pd-katalysierten Cyclisierung von *N*-Boc-Alkenylaminen (Bsp. **41**) zu Chlorindolinen (Bsp. **42**) nach MICHAEL,^[55] in der NCS erfolgreich sowohl als Quelle des Halogens, als auch als Oxidationsmittel Verwendung fand.

Sollen im Zuge einer Halocyclisierung Verbindungen aufgebaut werden, die mehrere direkt miteinander verknüpfte Heteroatome beinhalten, ist die Auswahl der Nucleophile bereits eingeschränkter. Neben geschützten Hydrazinen,^[56] Oximen^[57] und Oximethern^[58] sind vor

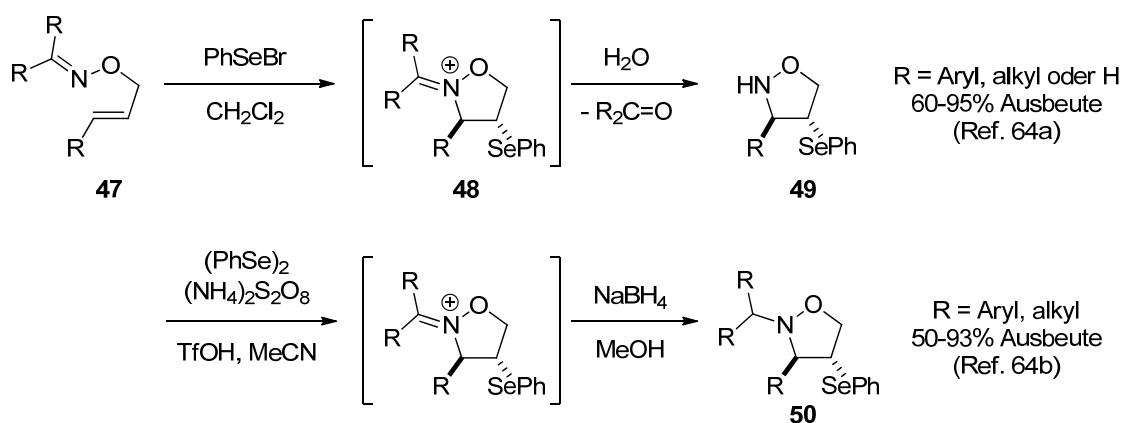
allen Hydroxylamine^[59] von besonderem Interesse. Zuletzt genannte zeichnen sich durch die methodisch gut untersuchte Spaltbarkeit der N-O-Bindung aus^[60] und bieten somit einen hervorragenden Ansatzpunkt für weitere Funktionalisierungen.

Grundsätzlich ist die Anzahl an beschriebenen Halocyclisierungen – insbesondere im Vergleich zu den selenvermittelten Prozessen – mit Hydroxylaminderivaten überschaubar. STUDER zeigte als Erster, dass die elektrophile Aktivierung von *O*-homoallylischen *N*-Sulfonylhydroxylaminderivaten **43** *exo*-selektiv zu Isoxazolidinen **44** führt.^[59a] Strukturell sehr ähnliche Substrate **45** wurden von TOGO unter Zuhilfenahme von KHSO₅ (Oxon[®]) und KBr ebenfalls *exo*-selektiv in Bromisoxazolidine **46** überführt (Schema 24).^[59b]



Schema 24 Beispiele für die Halocyclisierung *N*-sulfonylerten *O*-Homoallylhydroxylaminen

An dieser Stelle sei erwähnt, dass Isoxazolidine als Vorläufer für viele interessante Synthesebausteine, wie beispielsweise β -Aminoalkohole,^[61] β -Aminosäuren^[62] und 3-Isoxazolidone^[63] dienen. Abseits der Halocyclisierung beschäftigten sich TIECCO und Mitarbeiter daher intensiv mit der (verwandten) selenvermittelten Synthese dieser Stoffklasse ausgehend von Oximethern **47** und beobachteten hierbei zunächst die Bildung von Isoxazolidiniumsalzen **48**, die entweder zu *N*-Alkylisoxazolidinen **50** reduziert oder nach wässriger Aufarbeitung in die freien Isoxazolidine **49** überführt wurden (Schema 25).^[64]



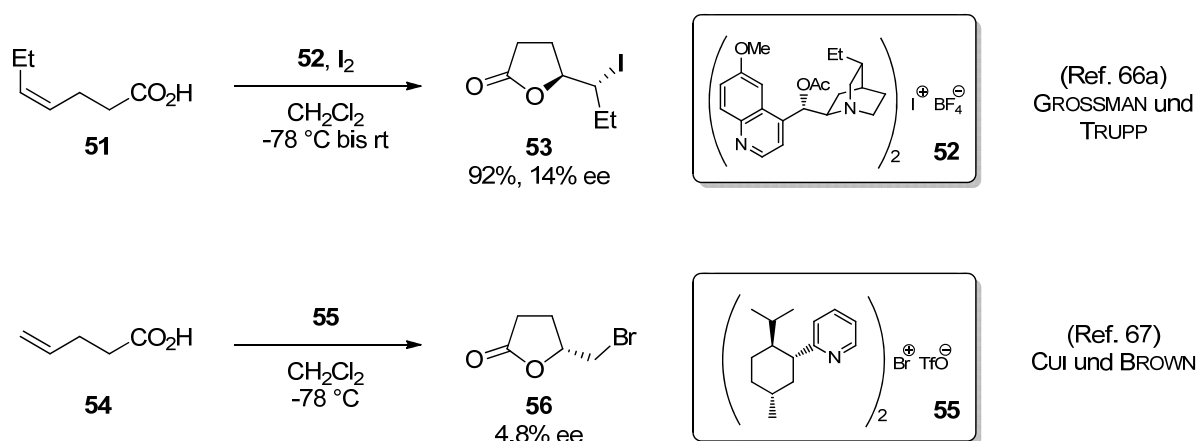
Schema 25 Beispiele für die PhSeX-vermittelte Cyclisierung von *O*-allylischen Ketoximen

1.1.2.3 Asymmetrische Methoden

Die Entwicklung von asymmetrischen Halocyclisierungsreaktionen stellt ein bereits seit langer Zeit angestrebtes Ziel in der organisch-synthetischen Chemie dar. Dennoch sind bis zum heutigen Tage nur wenige Beispiele für diese Halogenierungsreaktionen an Alkenen beschrieben worden.^[2b,65] Im Rahmen dieses Kapitels werden zunächst Methoden auf Grundlage des Einsatzes von stöchiometrischen Mengen an chiralen Liganden, Additiven bzw. Halogenierungsmitteln beschrieben. Anschließend wird auf die aktuelle(re) Entwicklung hinsichtlich der Möglichkeiten katalytischer Reaktionsführung eingegangen.

Die Überlegung, dass chirale Haloniumquellen dazu in der Lage sein sollten asymmetrische Induktion in der Reaktion mit Alkenen zu erzielen ist nicht neu, insbesondere da mit reagenzkontrollierten Reaktionen in anderen Bereichen der synthetischen Chemie große Erfolge ermöglicht wurden. Dennoch hat die Anwendung dieses Konzepts auf die asymmetrische Halocyclisierung bis heute nur mäßigen Erfolg (hinsichtlich der Enantiomerenanreicherung der Produkte) mit sich gebracht.^[2b]

GROSSMAN und TRUPP berichteten von der ersten reagenzkontrollierten, stereoselektiven Iodlactonisierung, durch Einsatz des Dihydrochinin-Iod-Komplexes **52**.^[66a] Die Umsetzung der ungesättigten Carbonsäure **51** mit dem chiralen Reagenz resultierte in γ -Iodlacton **53**, bei einem maximalen Enantiomerenüberschuss von 14% ee (Schema 26, oben).

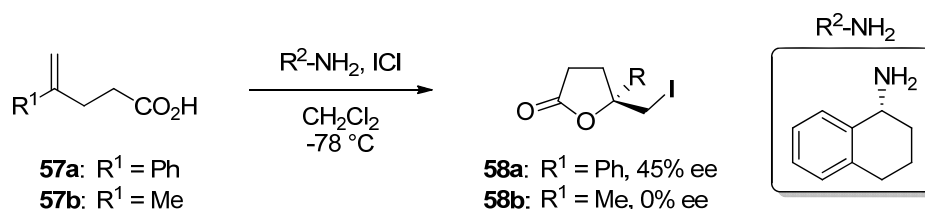


Schema 26 Erste asymmetrische, reagenzkontrollierte Iodlactonisierungen

Kurz darauf veröffentlichten CUI und BROWN, dass sich in der Iodlactonisierung von 4-Pentensäure (**54**) unter Verwendung eines von (-)-Menthol abgeleiteten Pyridinkomplexes **55** ein geringer Enantiomerenüberschuss für **56** erreichen lässt (Schema 26, unten).^[67]

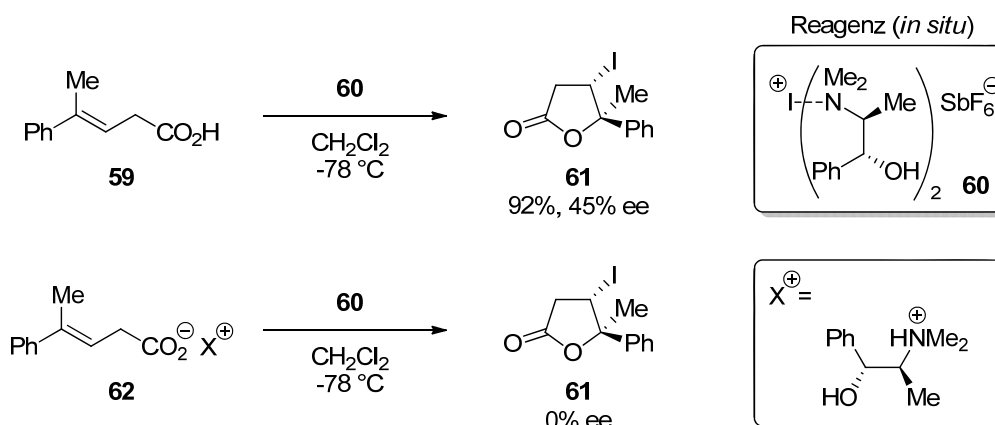
Andere Arbeitsgruppen, wie beispielsweise die von WIRTH demonstrierten, dass der Zusatz von chiralen, primären Aminen in der Iodlactonisierung von Pentensäurederivaten **57** mit ICl ebenfalls zu einer Enantiomerenanreicherung in den gebildeten γ -Iodlactonen **58** führt

(Schema 27).^[68] Es wurde angenommen, dass die aktive chirale Quelle ein 1:1-Komplex desamins mit ICl ist, die genaue Struktur der elektrophilen Spezies konnte jedoch nicht ermittelt werden.



Schema 27 Beispiel für die Verwendung eines chiralenamins in der reagenzkontrollierten Iodlactonisierungen von 4-Pentensäurederivaten

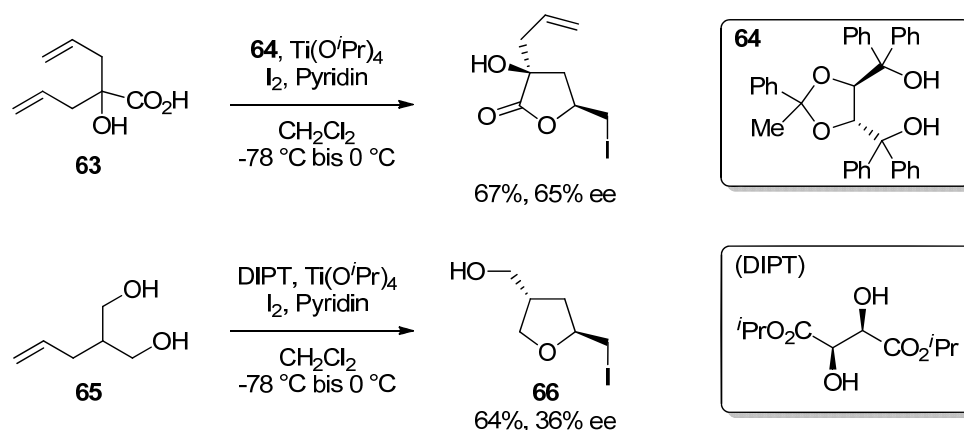
In einer tiefgehenden Studie zur *endo*-selektiven Iodlactonisierung von α -Methylzimtsäure **59** fanden ROUSSEAU und Mitarbeiter heraus, dass der Einsatz eines Ephedrin-basierten Iodoniumsalzes **60** als chirales Reagenz zu einem maximalen Enantiomerenüberschuss von 45% ee führt.^[69] Die Umsetzung des entsprechenden chiralen Ammoniumsalzes der Carbonsäure **62** unter den gleichen Bedingungen erbrachte überraschenderweise racemisches **61**.



Schema 28 Reagenzkontrollierte Iodlactonisierungen nach ROUSSEAU

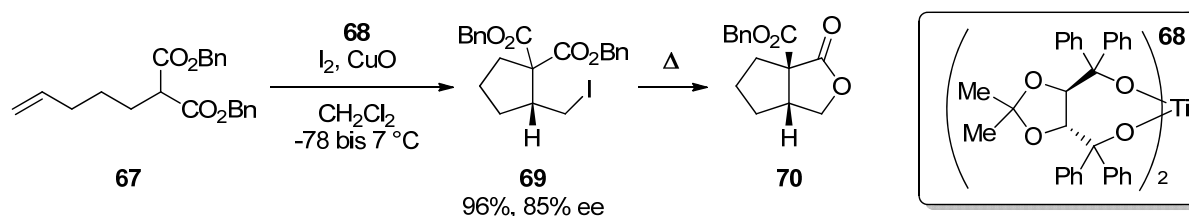
ROUSSEAU wandte die in seiner Gruppe optimierten Bedingungen auch auf die zuvor gezeigten Substrate von GROSSMAN, BROWN und WIRTH an und zeigte, dass hierbei ausschließlich racemische Produkte gebildet werden. Auch die Anwendung der in den anderen Gruppen entwickelten Systeme auf **59** führte zu keinen Enantiomerenüberschüssen. Dies legt den Schluss nahe, dass es schwierig ist ein allgemeingültiges Reaktionssystem für die reagenzkontrollierte, asymmetrische Iodlactonisierung zu finden.^[2b,69]

Ein konzeptionell anderer Ansatz wurde von TAGUCHI und Mitarbeitern vorgestellt, die durch Präkomplexierung von Diallylhydroxylessigsäure **63** mit einem *in situ* generiertem TADDOL-Titan(IV)-Komplex (aus **64** und $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) einen Enantiomerenüberschuss von 65% ee in der zugehörigen Desymmetrisierung-Iodlactonisierung erzielen konnten (Schema 29, oben). Die analoge Behandlung von 2-Hydroxymethyl-pent-4-en-1-ol (**65**) unter Verwendung von (+)-Weinsäurediisopropylester (DIPT) als Ligand resultierte nach Desymmetrisierung-Iodveretherung in enantiomerenangereichertem Tetrahydrofuranderivat **66** (Schema 29, unten).^[70]



Schema 29 Desymmetrisierung-Iodlactonisierung und -Iodveretherung nach TAGUCHI

Darüber hinaus konnte TAGUCHI zeigen, dass unter Zuhilfenahme von stöchiometrischen Mengen eines ähnlichen, isolierten TADDOL-Titan(IV)-Komplexes **68** auch asymmetrische Halocarbocyclisierungsreaktionen möglich sind. So führte beispielsweise die Reaktion von 4-Pentenylmalonsäuredibenzylester (**67**) mit **68**, Iod und CuO in CH_2Cl_2 zunächst zu Cyclopentanderivat **69** (85% ee), das nach Erhitzen einen weiteren Ringschluss einght und schließlich bicyclisches Lacton **70** ergibt (Schema 30).^[71]

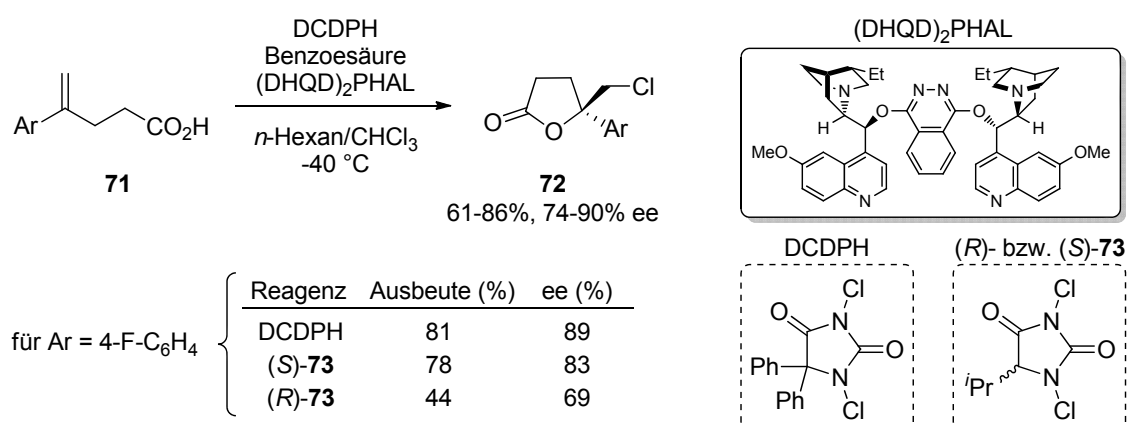


Schema 30 Asymmetrische Iod-Carbocyclisierung nach TAGUCHI

Bereits an dieser Stelle zeigt sich, dass im Rahmen der reagenzkontrollierten, asymmetrischen Halocyclisierungen das Motiv der Carbonsäure als Nucleophil – analog zu den Halocyclisierungen im Allgemeinen – überproportional häufig vertreten ist. Dieser Trend

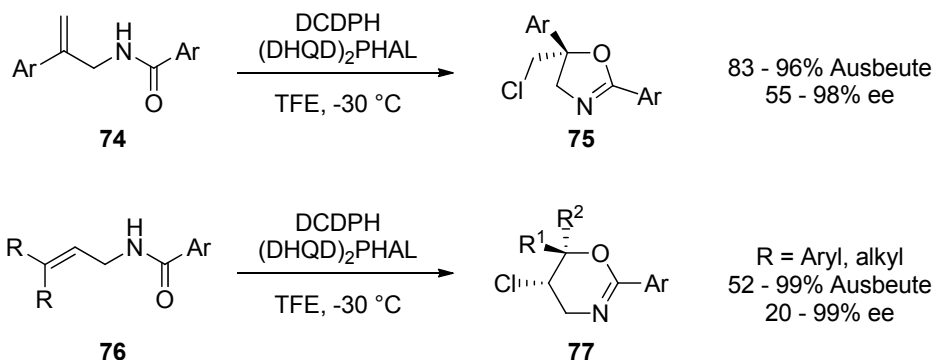
setzt sich auch im Rahmen der katalytischen, asymmetrischen Halocyclisierungen, die sich gerade in den letzten Jahren stark weiter entwickelt haben, definitiv fort.^[2]

Ein herausragender, initialer Fund gelang in der Gruppe von BORHAN, die 2010 die erste katalytische, enantioselektive Chlorlactonisierung unter Einsatz von 10 mol% des kommerziell erhältlichen dimeren Chinchonaalkaloidderivats (DHQD)₂PHAL^[72] beschrieb (Schema 31).^[73] Bei Verwendung von arylsubstituierten, ungesättigten Carbonsäurederivaten **71** wurden die entsprechenden γ -Lactone **72** in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten, aliphatische Reste hingegen führten zu niedrigeren Selektivitäten (ee < 43%). ¹H-NMR-Experimente zeigten, dass das eingesetzte Chlorierungsmittel 1,3-Dichlor-5,5-diphenylhydantion (DCDPH) einen assoziativen Komplex mit (DHQD)₂PHAL eingeht und somit eine chirale Cl⁻-Quelle generiert. Dieser Sachverhalt wurde nachfolgend in einer eigenständigen Publikation erneut aufgegriffen und durch die Verwendung von chiralen *N*-Chlorhydantoinderivaten **73** eingehender untersucht. Der indirekte Nachweis, dass ein assoziativer Komplex gebildet wird und dieser im Schritt der Übertragung des Chloriraniumions auf die C-C-Doppelbindung beteiligt ist, konnte anhand der Beobachtung von „matched-“ und „mismatched“-Fällen erbracht werden.^[74]



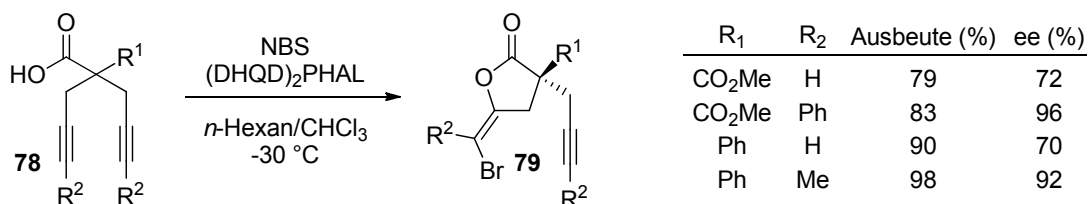
Schema 31 Erste katalytische, enantioselektive Chlorlactonisierung

Darüber hinaus konnten BORHAN und Mitarbeiter zeigen, dass sich das entwickelte Katalysatorsystem unter Einsatz von 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) als Lösungsmittel auch auf die Cyclisierung von ungesättigten Carbonsäureamiden **74** und **76** übertragen lässt und auf diesem Weg enantiomerenangereicherte Chloroxazoline **75** und Chloroxazine **77** zugänglich sind (Schema 32).^[75]



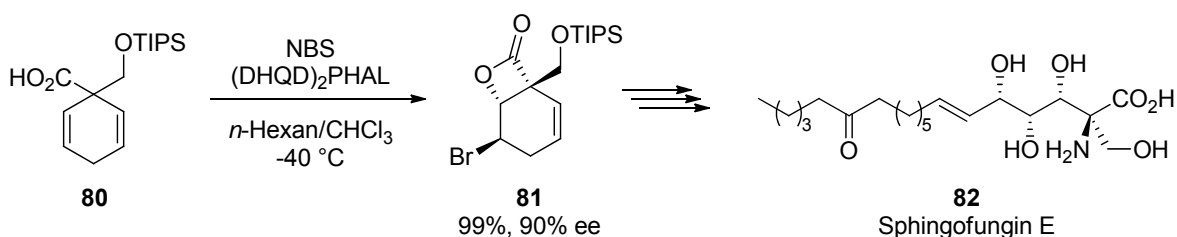
Schema 32 Katalytische, enantioselektive Chlorcyclisierung von Carbonsäureamiden

Auch als Folge dieser Entdeckungen beschäftigten sich andere Arbeitsgruppen mit (DHQD)₂PHAL als effizienten Katalysator in Halocyclisierungsreaktionen. HENNECKE und Mitarbeiter berichteten beispielsweise, dass sich 1,6-Diänylcabonsäurederivate **78** durch eine Kombination aus genanntem Katalysator (10 mol%) und NBS zu Bromenollactonen **79** desymmetrisieren lassen (Schema 33).^[76]



Schema 33 Katalytische, enantioselektive Bromlactonisierung-Desymmetrisierung nach HENNECKE

HAMASHIMA und KAN zeigten, dass eine desymmetrisierende Bromlactonisierung von Cyclohexadien **80** unter nahezu identischen Bedingungen zu enantiomerenangereicherterem β-Lacton **81** als Schlüsselintermediat in der Totalsynthese von Sphingofungin E (**82**) führt (Schema 34).^[77]

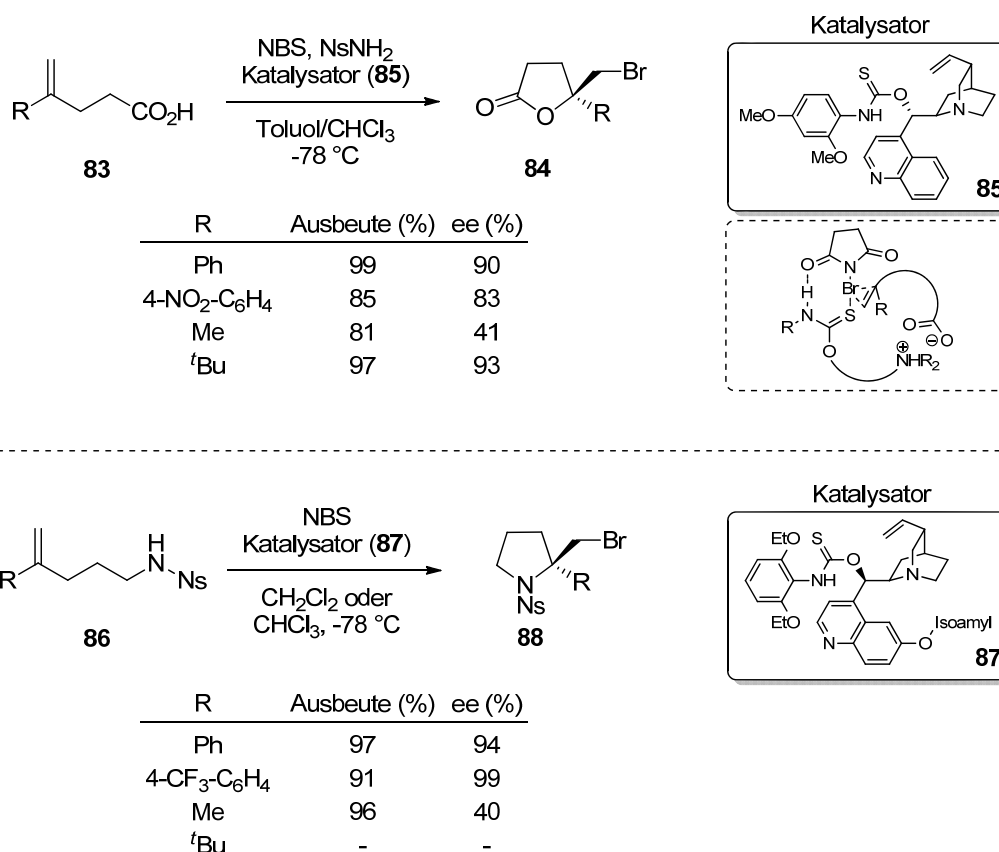


Schema 34 Beispiel für die Desymmetrisierung eines Cyclohexadienderivats

Darüber hinaus berichtete NICOLAOU abseits des Gebiets der Halocyclisierungen die enantioselektive Dichlorierung von allylischen Alkoholen durch Kombination des zu (DHQD)₂PHAL pseudoenantiomeren, dimeren Alkaloidderivats (DHQ)₂PHAL mit PhICl₂.^[78]

In einem anderen wichtigen Beitrag zu katalytischen, asymmetrischen Halocyclisierungen ist ebenfalls das Kernmotiv eines Chinchonaalkaloids wiederzufinden.

YEUNG und Mitarbeiter nutzten ein von Chinchonin abgeleitetes Aminothiocarbamat **85** als Katalysator in der enantioselektiven Bromlactonisierung von 1,1-disubstituierten Alkenyl-carbonsäurederivaten **83** (Schema 35, oben).^[79a] Hierbei wird von einer bifunktionellen Aktivierung ausgegangen. Das Thiocarbamat tritt in Wechselwirkung mit der eingesetzten Bromoniumquelle NBS, während das tertiäre Amin mit dem internen Nucleophil interagiert. Als Additiv wurden 50 mol% Nosylamid (4-NO₂-C₆H₄-SO₂NH₂) hinzugesetzt, dies steigerte geringfügig Ausbeute und Selektivität, eine plausible Erklärung für diesen Sachverhalt steht jedoch aus. In einer nachfolgenden Publikation beschrieb YEUNG, dass die Verwendung eines modifizierten Thiocarbamatkatalysators **87** auch für die asymmetrische Bromaminierung von 1,1-disubstituierten Alkenylnosylaminen **86** eingesetzt werden kann (Schema 35, unten).^[79b] Diese Transformation stellt eines der wenigen Beispiele für enantioselektive Haloaminierungen dar und führt zu Pyrrolidinen **88**.

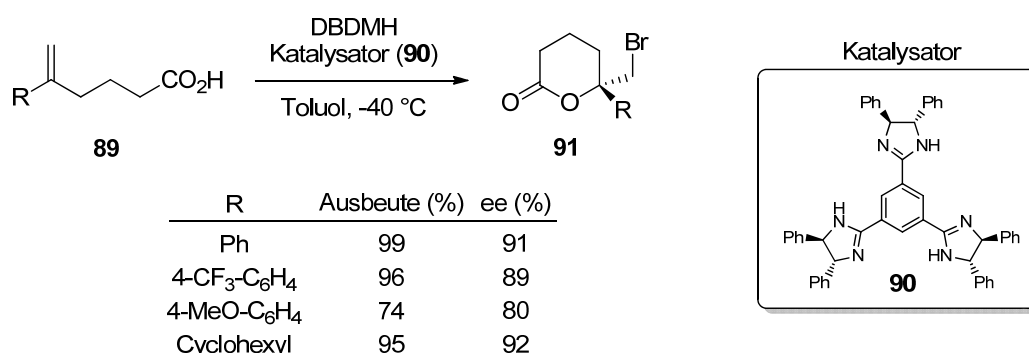


Schema 35 Beispiele für die asymmetrische Bromcyclisierungen verschiedener Substratklassen unter Verwendung von Aminothiocarbamaten als bifunktionelle Katalysatoren

TANG und Mitarbeiter stellten einen Aminoharnstoffkatalysator auf Grundlage des gleichen Motivs vor und setzten diesen erfolgreich in der asymmetrischen Bromcyclisierung von

konjugierten (*Z*)-Enincarbonsäurederivaten zu Allenyllactonen ein.^[80] Kurz darauf berichtete JACOBSEN eine enantioselektive Iodlactonisierung von Hexensäurederivaten mithilfe eines tertiären Aminoharnstoffkatalysators.^[81]

Neben der Generierung einer chiralen Haloniumquelle und der bifunktionellen Bindung bzw. Aktivierung des Substrats besteht die Möglichkeit das Nucleophil in eine chirale Umgebung zu bringen, um eine Enantiomerenanreicherung in der nachfolgenden Halocyclisierung zu erreichen. Dieser Überlegung folgend stellte FUJIOKA eine asymmetrische Bromlactonisierung unter Verwendung eines C₃-symmetrischen *Trisimidazolinkatalysators* vor.^[82] Die Umsetzung von 5,5-disubstituierten 5-Hexensäurederivaten **89** mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) unter Zusatz von 10 mol% des Katalysators **90** bei -40 °C in Toluol erbrachte *exo*-selektiv die 6-gliedrigen Lactone **91** in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 36). Die Interaktion (als angenommene Ursache für die beobachtete Selektivität) des Katalysators mit dem Substrat wurde in Form eines 1:3-Komplexes von **90** und **89** (R = Ph) ¹H-NMR-spektroskopisch beobachtet.^[82a]

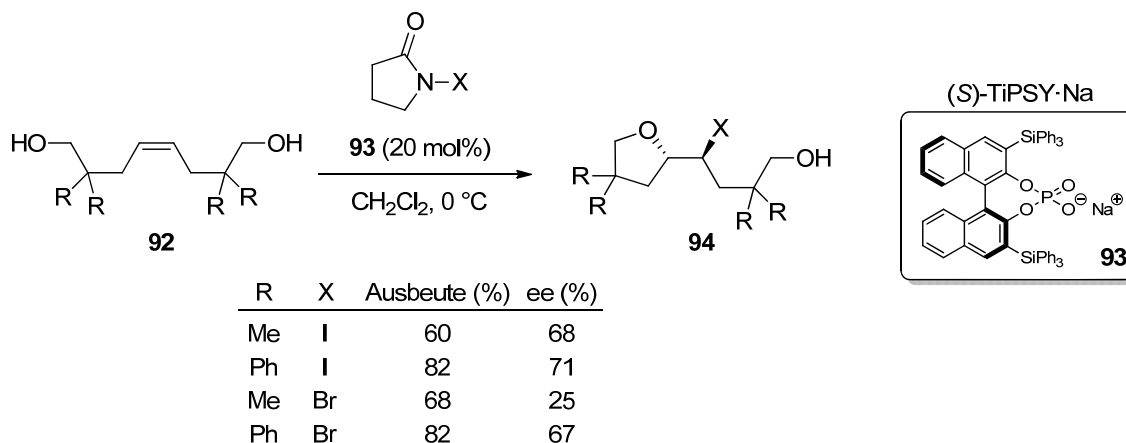


Schema 36 Beispiele für die enantioselektive Bromcyclisierungen von 5-Hexensäurederivaten unter Verwendung eines *Trisimidazolins* als Katalysator nach FUJIOKA

Andere, nicht auf Aminen basierende Katalysatoren, sind axial chirale Binolphosphorsäurederivate, die trotz ihrer breiten und weit zurückreichenden Anwendung in der synthetischen Chemie^[83] erst kürzlich Einzug in die Klasse der asymmetrischen Halocyclisierungen gehalten haben.^[2c]

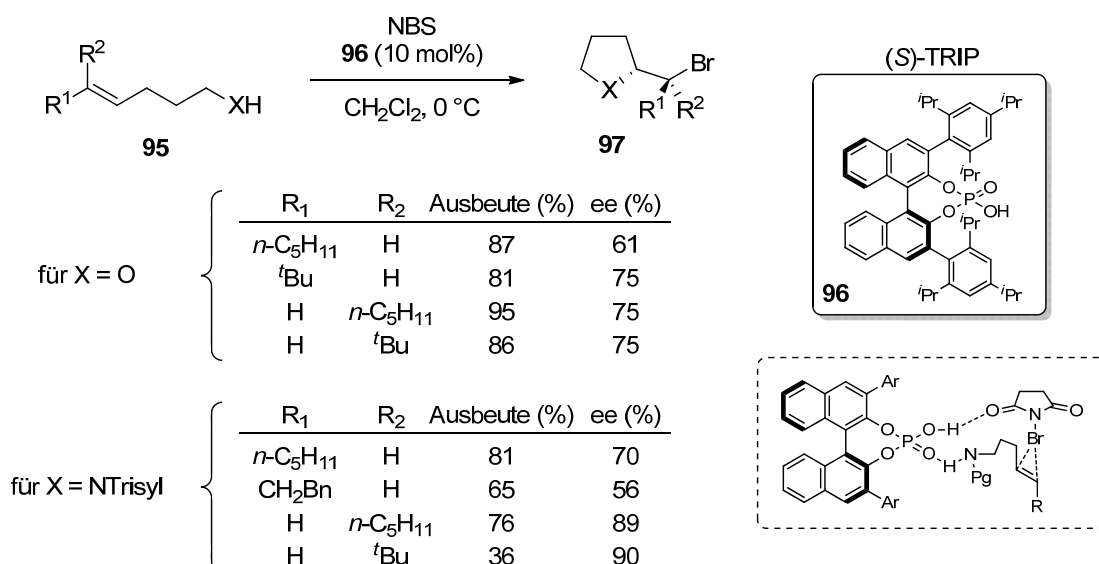
Ein frühes Beispiel hierfür ist gegeben in der von HENNECKE berichteten Brom- und Iodveretherung durch selektive Öffnung von *meso*-Haliraniumionen (Schema 37).^[84] Ausgehend von Octendiolen **92** werden durch Umsetzung mit *N*-Haloamiden intermediär *meso*-Haliraniumionen generiert. Deren Desymmetrisierung erfolgt auf Grundlage des eingesetzten chiralen Gegenions, dem Natriumsalz von triphenylsilylsubstituierter Binolphosphorsäure **93** (TiPSY·Na). Die selektive Öffnung führt letztendlich zu Tetrahydrofuranderivaten **94**. Dieser konzeptionelle Ansatz bietet prinzipiell die Möglichkeit

die Effekte des Interalkentransfers von Haleniumionen (vgl. Kapitel 1.1.1) zu umgehen, dennoch wurden eher moderate Enantioselektivitäten (ee < 71%) beobachtet.



Schema 37 Asymmetrische Bromveretherung durch selektive Öffnung von *meso*-Haloniumionen

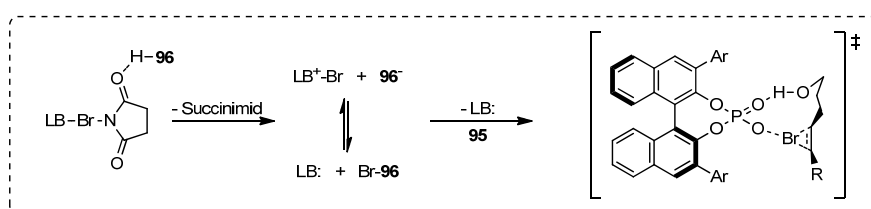
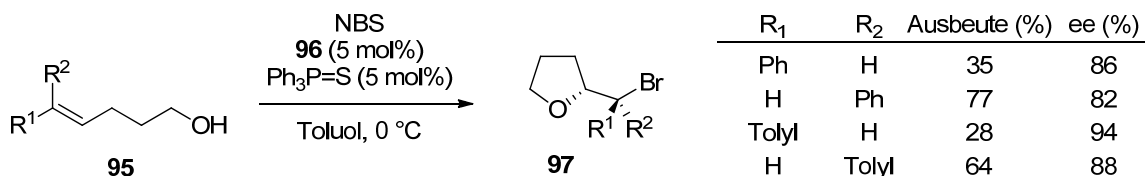
SHI und Mitarbeiter zeigten, dass sich einfache γ -Hydroxyalkene **95** (X=O) oder nosyl- bzw. trisylgeschützte γ -Aminoalkene **95** (X=NPg) mit NBS unter Zusatz von 10 mol% der chiralen Phosphorsäure (S)-TRIP (**96**) zu Tetrahydrofuranen **97** (X=O) bzw. Pyrrolidinen **97** (X=NPg) cyclisieren lassen (Schema 38). Die katalytische Aktivität von (S)-TRIP wird hierbei auf eine bifunktionellen Aktivierung von Nucleophil und Haloniumquelle durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zurückgeführt.^[85]



Schema 38 Beispiele für die asymmetrische Bromveretherung und Bromaminierung nach SHI und vorgeschlagenes Modell für die Enantioselektivität in der Halofunktionalisierung

Die Gruppe von DENMARK beschäftigte sich ebenfalls mit der asymmetrischen Bromveretherung von γ -Hydroxyalkenen und demonstrierte, dass sich unter ähnlichen Bedingungen die Enantiomerenüberschüsse weiter steigern lassen (Schema 39).^[86]

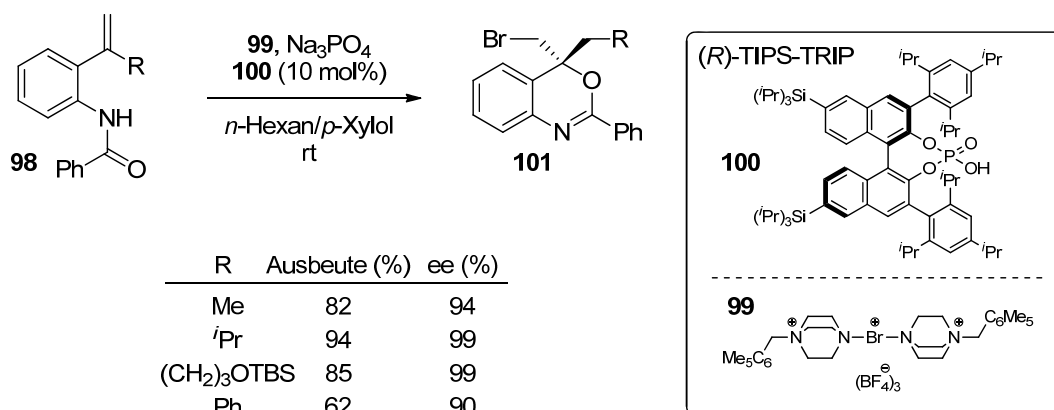
Hierzu wurde das entsprechende Substrat in Toluol ebenfalls mit NBS und (S)-TRIP (5 mol%) bei 0 °C behandelt. Der wesentliche Unterschied besteht jedoch im weiteren Zusatz von Ph₃P=S (5 mol%) als LEWIS-basischem Cokatalysator, der zur vorgeschalteten Bildung eines Phosphathypobromits (Br-96) führen soll. Nach der Übertragung des Bromoniumions auf die Doppelbindung fungiert das Anion der chiralen Phosphorsäure schließlich als Gegenion.



Schema 39 Beispiele für die asymmetrische Bromveretherung nach DENMARK und vorgeschlagener Mechanismus der Freisetzung des Halogens in Anwesenheit einer chiralen Phosphorsäure und eines LEWIS-basischen Cokatalysators

Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser beiden Katalysatorsysteme und insbesondere die der aus den jeweiligen Gruppen vorgeschlagenen Modelle für die Erklärung der Enantioselektivitäten sind erst kürzlich kontrovers diskutiert worden.^[2d]

Ein anderer Ansatz wurde von TOSTE und Mitarbeitern verfolgt, die im Rahmen der enantioselektiven Fluorfunktionalisierung von nichtaktivierten Alkenen auf chiralen Phosphorsäuren basierende Phasentransferkatalysatoren entwickelten.^[87] Das in diesem Zusammenhang verwendete System wurde nachfolgend für die asymmetrische Brom- und Iodcyclisierung von ungesättigten Benzamiden weiterentwickelt.^[88]

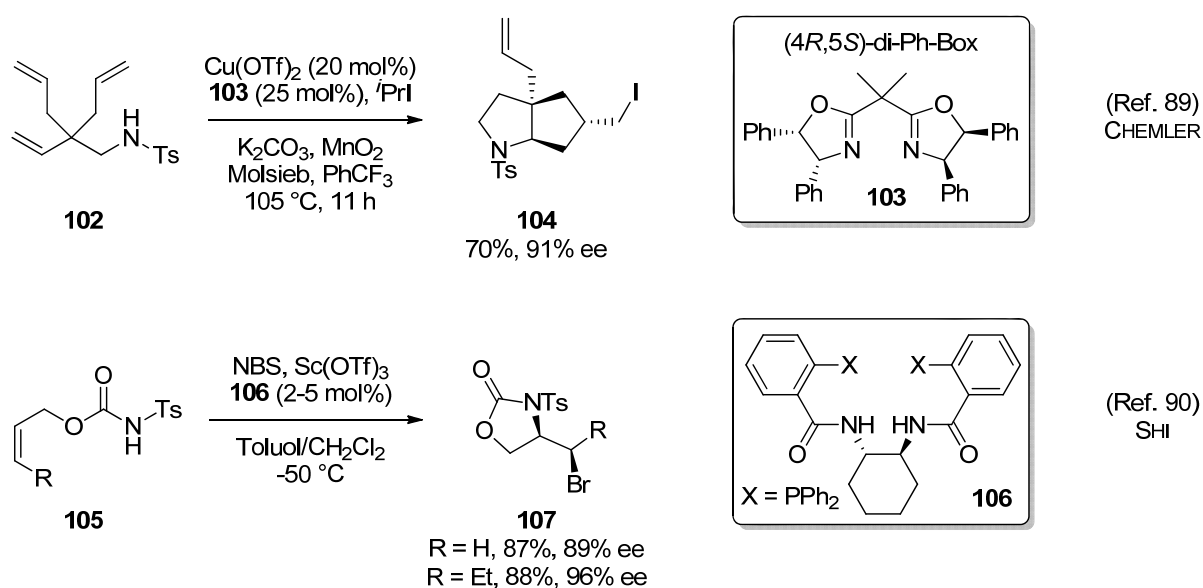


Schema 40 Beispiele für enantioselektive Bromcyclisierung durch Phasentransferkatalyse

Die größte Herausforderung bestand hierbei jedoch nicht in der Synthese eines geeigneten Katalysators, sondern in der Darstellung von geeigneten Bromonium- und Iodoniumquellen. Diese sollten im verwendeten Medium eine möglichst geringe Löslichkeit besitzen, damit keine Hintergrundreaktion auftreten kann, die zu racemischem Produkt führt. Erst die lösliche Kombination aus Haloniumquelle und Katalysator soll letztendlich zur selektiven Übertragung des Haleniumions auf die Doppelbindung führen.

TOSTE konnte in beeindruckendem Umfang demonstrieren, dass die Umsetzung von 2-Styryl-*N*-benzoylanilinen **98** mit der eigens entwickelten Bromoniumquelle **99** und Na_3PO_4 unter Zusatz von 5 mol% des Katalysators TIPS-TRIP (**100**) in einem Gemisch aus *p*-Xylole und *n*-Hexan (1:1) zu enantiomerenangereicherten 4*H*-3,1-Benzoxazinen **101** führt (Schema 40).^[88]

Im Gegensatz zu den vielen zuvor gezeigten organokatalytischen Methoden zur enantioselektiven Halocyclisierung greifen die jüngsten Publikationen auf die Katalyse mit Übergangsmetallen zurück. CHEMLER zeigte beispielsweise, dass sich *N*-tosyliertes γ -Aminoalken **102** durch Umsetzung mit einem *in situ* aus $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und (4*R*,5*S*)-di-Ph-Box-Liganden (**103**) generierten Katalysator in Anwesenheit von *i*-PrI (6 Äq.) und MnO_2 (3 Äq.) enantioselektiv in das entsprechenden Pyrrolidin **104** überführen lässt (Schema 41, oben).^[89] SHI und Mitarbeiter nutzten die Kombination aus $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ und einem chiralen Phosphin **106** für die Darstellung von enantiomerenangereicherten Oxazolidinonen **107**, ausgehend von ungesättigten *N*-Tosylcarbamaten **105** (Schema 41, unten).^[90]



Schema 41 Beispiele für enantioselektive Halocyclisierung verschiedener Substratklassen durch Katalyse mit Übergangsmetallkomplexen

1.2 Aufgabenstellung

Die Entwicklung neuer Methoden für die Darstellung von chiralen Synthesebausteinen ist von hoher Bedeutung in der modernen organischen Synthese. Wie zuvor diskutiert ist ein effizienter Zugang zu solchen Bausteinen gegeben in Form von Halocyclisierungen (vgl. Kapitel 1.1.2). Eine Vielzahl von verschiedenen Heterocyclen lässt sich auf diesem Weg durch Variation des internen Nucleophils, der Länge des „Spacers“ und des ungesättigten Systems sowie des aktivierenden Reagenz erhalten. Die Möglichkeit zur weiteren Funktionalisierung ist durch die vielseitige Einsetzbarkeit der halogenierten Produkte gegeben. Die Verwendung von Hydroxylaminderivaten in dieser Klasse von Reaktionen ist vergleichsweise unterrepräsentiert, obwohl die verhältnismäßig leicht zu spaltende Stickstoff-Sauerstoffbindung einen zusätzlichen Ansatzpunkt für Folgetransformationen bietet.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst ein geeignetes Motiv gefunden, dargestellt und hinsichtlich seiner Eigenschaften in einer elektrophilen Aktivierung mit Haloniumquellen untersucht werden (Struktur-Eigenschafts-Beziehung). Da sich aus den drei substratbasierten Variationsmöglichkeiten eine große Anzahl an potentiellen Cyclisierungsvorläufern ergibt, fand eine Beschränkung auf *O*-allylische Systeme statt. Eine Halofunktionalisierung von *O*-allylischen Hydroxylaminderivaten ist bisher noch nicht beschrieben worden und war daher zusätzlich von besonderem Interesse. Zudem konnte bei einer erfolgreichen Halocyclisierung dieser Stoffklasse im Gegensatz zu propargylischen Systemen die Bildung von zwei Stereozentren erwartet werden.

Die Identifizierung von geeigneten Schutzgruppen für die Stickstofffunktionalität und eine anschließende Veränderung der elektronischen Eigenschaften der Doppelbindung standen zunächst im Vordergrund. Anschließend sollte eine geeignete Haloniumquelle gefunden werden um die Cyclisierungsreaktion möglichst effizient zu gestalten. Eine systematische Untersuchung der *endo*- bzw. *exo*- und Diastereoselektivität sollte folgen.

Über Untersuchungen zum potentiellen Mechanismus einer solchen Transformation könnten – für das Fernziel der Darstellung von enantiomerenangereicherten N-O-Heterocyclen – Systeme, die für die asymmetrische Katalyse der Ringschlussreaktionen geeignet sind, besser identifiziert werden. Als Alternative käme ebenfalls der Einsatz von chiralen Auxiliaren in Frage; die an diese gestellten Anforderungen müssten zunächst erörtert werden.

Anhand von Folgetransformationen sollte der Nutzen der erhaltenen Produkte in den Fokus gerückt und herausgestellt werden.

2 Ergebnisse und Diskussion

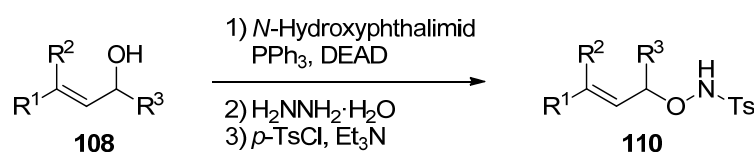
2.1 Stereoselektive Halocyclisierungen von *O*-allylischen Hydroxylaminderivaten

2.1.1 *O*-Allylische *N*-Tosylhydroxylamine

Wie bereits zuvor erwähnt, sind nach bisherigem Wissensstand sind nur zwei Halocyclisierungen mit *N*-Tosylhydroxylaminen beschrieben worden. STUDER^[59a] und TOGO^[59b] berichteten unabhängig voneinander *exo*-selektive Halocyclisierungen von *O*-homoallylischen *N*-Tosylhydroxylaminen zu Isoxazolidinen (vgl. Kapitel 1.1.2.2). Die in diesem Bezug gezeigten Produkte enthalten mit einer Ausnahme den Bromsubstituenten in nichtstereogener Position. Eine systematische Untersuchung von *cis*-, *trans*- und höher substituierten Alkenen wurde hierbei nicht durchgeführt. Die Halocyclisierung von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen ist hingegen noch nicht beschrieben worden, obwohl diese eine leicht zugängliche und variable Substratklasse für eine potentielle Halofunktionalisierung darstellen. Eine Halocyclisierung dieser führt theoretisch zu Isoxazolidinen bzw. Oxazetidinen.

2.1.1.1 Synthese ausgehend von allylischen Alkoholen

Die Synthese von *O*-allylischen Hydroxylaminen **110** ausgehend von allylischen Alkoholen **108** ist leicht durch eine MITSUNOBU-Reaktion^[91] unter Verwendung von *N*-Hydroxyphthalimid als Nucleophil und anschließender Hydrazinolyse realisierbar.^[92] Nachfolgende Schützung der Stickstofffunktionalität mit *p*-TsCl in Anwesenheit von Et₃N ermöglicht den direkten Zugang zu den gewünschten Substraten (Schema 42).



Schema 42 Sequenz zur Synthese von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen

Dieser Sequenz folgend konnten ausgehend von einer Vielzahl allylischer Alkohole verschieden substituierte Cyclisierungsvorläufer dargestellt werden (Tabelle 1). Die Umsetzung der allylischen Alkohole **108** mit *N*-Hydroxyphthalimid unter den zuvor diskutierten Bedingungen führte zu den entsprechenden *N*-Phthalimidohydroxylaminen **109** in hohen Ausbeuten. Eine Ausnahme bildet hierbei die Umsetzung des methylierten Zimtalkohols **108c**, bei dem als Nebenreaktion der S_N2'-Angriff des Nucleophils erfolgt.^[92] Die Hydrazinolyse der *bis*-geschützten Hydroxylaminderivate und anschließende Tosylierung der

Rohprodukte nach wässriger Aufarbeitung erbrachte die *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylamine **110**. Als Nebenprodukte wurden häufig die *bis*-tosylierten Hydroxylamine beobachtet, deren chromatographische Abtrennung sich aufgrund der ähnlichen Polaritäten als aufwendig erwies.^[93] Zudem zeigte sich, dass die Siedepunkte der freien Hydroxylamine gegenüber denen der allylischen Alkohole stark erniedrigt sind, so dass von einem Ausbeuteverlust aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindungen ausgegangen werden kann.

Tabelle 1 Dargestellte *O*-allylische *N*-Tosylhydroxylamine ausgehend von allylischen Alkoholen

Eintrag	Allylischer Alkohol	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute 109 (%) ^b	Ausbeute 110 (%) ^b
1	108a	Ph	H	H	95	62
2	108b	H	Ph	H	89	45
3	108c	Ph	H	Me	51	77
4	108d	3,4-(OBn) ₂ -C ₆ H ₃	H	H	65	42
5	108e	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	H	85	31
6	108f	H	2-Me-C ₆ H ₄	H	94	53
7	108g	Me	Me	H	79	29
8	108h	ⁿ Pr	H	H	95	38
9	108i	H	ⁿ Pr	H	90	54
10	108j				81	62
11	108k				96	53

^aReaktionsbedingungen: (i) Allylischer Alkohol (1.0 Äq.), *N*-Hydroxyphthalimid (1.1 Äq.), PPh₃ (1.1 Äq.), DEAD (1.1 Äq.), THF (0.25 M), 0 °C bis rt. (ii) *N*-Phthalimidohydroxylamin (1.0 Äq.), H₂NNH₂·H₂O (1.1 - 3.0 Äq.), CH₂Cl₂ oder THF (0.25 M), rt. Nach wässriger Aufarbeitung: (iii) *p*-TsCl (1.1 Äq.), Et₃N (1.2 Äq.), CH₂Cl₂ (0.25 M), 0 °C bis rt. ^bIsolierte Ausbeuten.

2.1.1.2 Optimierung / Halocyclisierungen

Zu Beginn der Untersuchung wurden zur Einschätzung der Reaktivität der Substrate $^1\text{H-NMR}$ -Experimente mit *O*-Phenylallyl-*N*-Tosylhydroxylamin **110a** durchgeführt. Hierzu wurde das Substrat mit einer Reihe unterschiedlicher Halogenierungsmittel in CDCl_3 bzw. CD_3CN zur Reaktion gebracht. Die Verwendung von Halogenierungsmitteln wie *N*-Chlorsuccinimid (NCS), 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (DCDMH) oder Selectfluor[®] erbrachte keine beobachtbare Umsetzung innerhalb von 24 h. **110a** war gegenüber *N*-Iodsuccinimid (NIS) oder *Bis*(collidin)iod(I)hexafluorophosphat ($\text{I}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$) mäßig reaktiv, aus den erhaltenen (komplexen) Produktgemischen konnte jedoch kein charakterisierbares Produkt gewonnen werden.

Es zeigte sich hingegen, dass die Reaktion von **110a** mit Bromierungsmitteln wie *N*-Bromsuccinimid (NBS), 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH), *Bis*(collidin)brom(I)-hexafluorophosphat ($\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$) oder *N*-Bromacetamid (NBA) zu einem schnellen Konsum des Startmaterials führte. Der exemplarische Verlauf eines solchen Experiments ist in Abbildung 1 dargestellt.

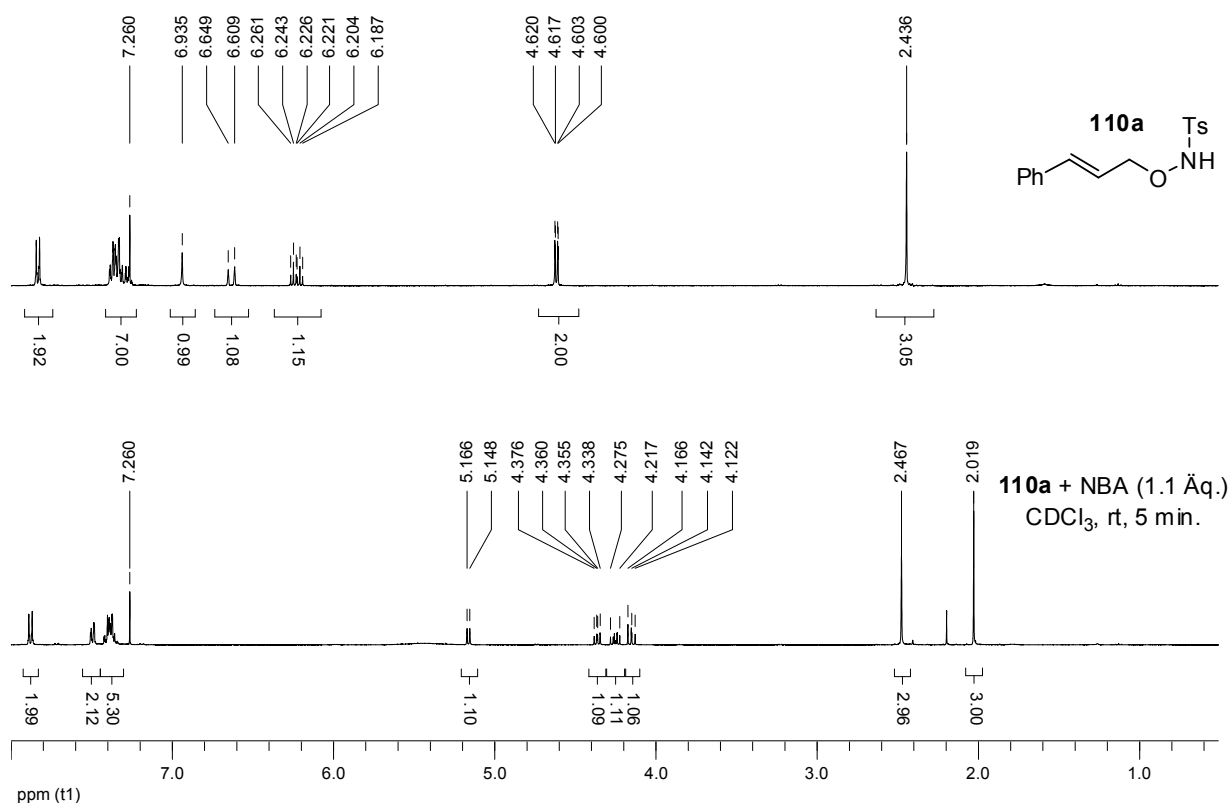


Abbildung 1 $^1\text{H-NMR}$ -Experiment: Reaktion von **110a** mit NBA in CDCl_3

Hervorzuheben ist, dass jeweils unabhängig vom eingesetzten Bromierungsreagenz ausschließlich die Bildung eines Diastereomers ($\text{dr} > 98:2$) beobachtet wurde. Das aus diesen Experimenten gewonnene Produkt konnte vollständig charakterisiert und als

Bromisoxazolidin **111a** identifiziert werden. Die relative Konfiguration zwischen dem Brom- und Phenylsubstituenten konnte zunächst durch ^1H -NOE-Experimente und schließlich durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden (Abbildung 2). Es handelt sich demzufolge um eine Ringschlussreaktion, die nach den BALDWIN-Regeln^[19] als benachteiligte 5-*endo-tet*-Cyclisierung zu klassifizieren ist.

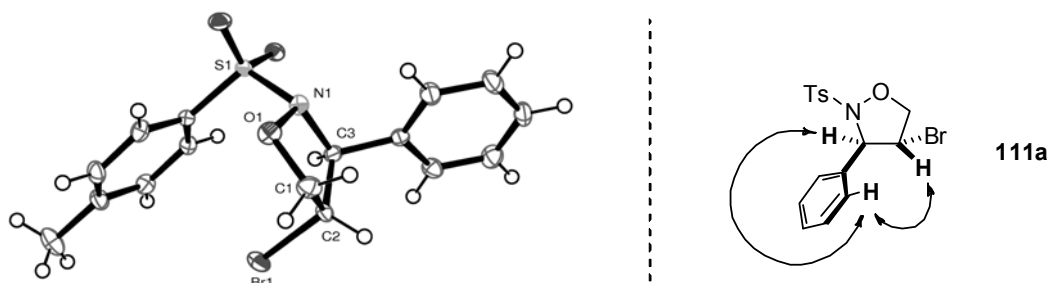


Abbildung 2 Röntgen-Kristallstruktur von Isoxazolidin **111a**, Darstellung mit Ortep^[94] (links); relevante ^1H -NOE-Wechselwirkungen (rechts)

Nach erfolgreichem Abschluss dieser Voruntersuchung wurde eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse der Variation des Lösungsmittels und der Halogenierungsquelle bezüglich der Halocyclisierung von **110a** sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Halocyclisierung von **110a**^a

Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	dr ^c
1	NBS	CH ₂ Cl ₂	1.5	85	> 98:2
2	DBDMH	CH ₂ Cl ₂	1	86	> 98:2
3	Br ⁺ (coll) ₂ PF ₆ ⁻	CH ₂ Cl ₂	2	81	> 98:2
4	NBA	CH ₂ Cl ₂	1	91	> 98:2
5	NBA	Toluol	22	79	> 98:2
6	NBA	THF	18	35	> 98:2
7	NBA	Aceton	1.5	74	> 98:2
8	NBA	EtOAc	4	85	> 98:2
9	NBA	MeCN	0.5	88	> 98:2
10	NCS	CH ₂ Cl ₂	24	0 ^d	-
11	DCDMH	CH ₂ Cl ₂	24	0 ^d	-

^aReaktionsbedingungen: Substrat (0.25 mmol), Reagenz (1.1 Äq.), Lösungsmittel (0.05 M), rt.

^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ^1H -NMR-Spektrums des Rohprodukts.

^dkeine beobachtbare Reaktion innerhalb von 24 h.

Es zeigte sich, dass die Umsetzung von **110a** mit Bromierungsmitteln wie NBS, DBDMH oder $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ in CH_2Cl_2 analog zu den zuvor diskutierten $^1\text{H-NMR}$ -Experimenten diastereoselektiv ($\text{dr} > 98:2$) und in hohen Ausbeuten zu Isoxazolidin **111a** führte. Optimale Ergebnisse (Ausbeuten von 91% und 88%) wurden in der Cyclisierung unter Verwendung von NBA in CH_2Cl_2 oder MeCN erzielt (Tabelle 2, Einträge 4 und 9).

Die Reaktion in Toluol oder THF hingegen erhöhte drastisch die Reaktionszeit und reduzierte die Ausbeuten an **111a**. Ein ähnliches Bild ergab sich ebenfalls bei Einsatz von Aceton und EtOAc als Lösungsmittel.

Tabelle 3 Bromcyclisierung verschiedener *O*-Aryllallyl-*N*-Tosylhydroxylamine^a

Nr.	Substrat	Produkt	Zeit	Ausbeute (%) ^b	dr ^c
1 ^d			111a 1 h	94	> 98:2
2			111b 19 h	83	> 98:2
3			111c 3 h	86	> 98:2 (anti/anti)
4			111d 3 h	84	> 98:2
5			111e 4 d	0 ^e	-
6			111f 2 d	65	> 98:2

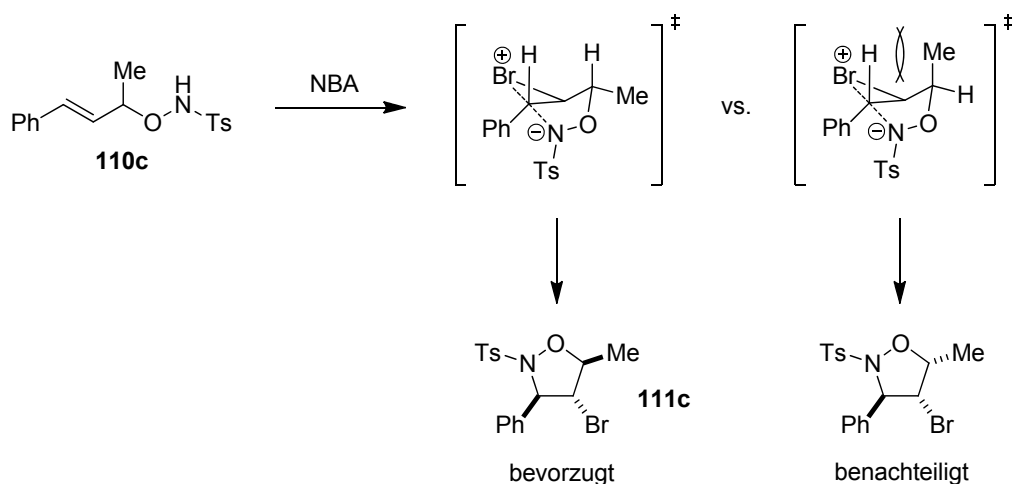
^aReaktionsbedingungen: Substrat (0.50 mmol), NBA (1.1 Äq.), CH_2Cl_2 (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute.

^cBestimmt auf Grundlage des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts. ^d3.30 mmol des Substrats eingesetzt.

^eKomplexes Produktgemisch erhalten. ^fDas Diastereomenverhältnis konnte aufgrund von nicht sauber isolierbaren Nebenprodukten nicht bestimmt werden.

Nachdem optimierte Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen gefunden waren, wurde das Substitutionsmuster bezüglich der Alkenyleinheit variiert. Wie in Tabelle 3 gezeigt, cyclisieren *trans*-Alkene mit aromatischen Substituenten diastereoselektiv ($dr > 98:2$) zu den entsprechenden *trans*-aryl-Bromisoxazolidinen **111a**, **111c** und **111d** in hohen Ausbeuten. Daraus lässt sich ableiten, dass elektronenreiche aromatische Systeme mit dem bestehenden Reaktionssystem kompatibel sind. Im direkten Vergleich dazu konnte für das 4-NO₂-C₆H₄-substituierte Alken **110e** keine Cyclisierung beobachtet werden (Tabelle 3, Eintrag 5). Diese Beobachtung ist nicht überraschend im Kontext eines angenommenen elektrophilen Angriffs auf die Doppelbindung. Die Umsetzung der *cis*-aryl-substituierten Alkene **110b** und **110f** mit NBA führte zu den entsprechenden *cis*-Aryl-bromisoxazolidinen **111b** und **111f** in Ausbeuten von 83% und 65%. Für die vollständige Umsetzung dieser Substrate waren weitaus längere Reaktionszeiten erforderlich; eine mögliche Erklärung hierfür könnte im Auftreten von Allylspannungen zu finden sein,^[95] sofern die Übertragung des Bromoniumions auf die Doppelbindung tatsächlich intramolekular verläuft (vgl. Kapitel 2.1.1.3).

Anhand des 2-methyl-substituierten Allylhydroxylamins **110c** konnte der Einfluss eines bereits bestehenden Stereozentrums auf das Ergebnis der Reaktion untersucht werden. Dessen Umsetzung unter optimierten Bedingungen erbrachte diastereoselektiv Bromisoxazolidin **111c** in einer Ausbeute von 86% (Tabelle 3, Eintrag 3). Die hohe Selektivität in dieser Transformation könnte durch ungünstige sterische Wechselwirkungen in einem der beiden gezeigten Übergangszustände erklärt werden (Schema 43). In den Bromcyclisierungen der *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylamine **110a-d** und **110f** wurde jeweils ausschließlich das Auftreten eines Diastereomers beobachtet. Es kann daher angenommen werden, dass die Produktbildung auf einen S_N2-artigen Rückseitenangriff auf eine intermediär gebildete Bromoniumspezies zurückzuführen ist.



Schema 43 Mögliche Begründung für die beobachtete Stereoselektivität in der Bildung von **111c**

Abgesehen von Styrolderivaten wurde auch das Verhalten der mono- und dialkylsubstituierten Alkenylderivate **110g-i** untersucht (Tabelle 4). Die Cyclisierungen von methylbutenyl- und *trans*-hexenyl-substituierten Hydroxylaminen **110g** und **110h** führte zu den entsprechenden Bromisoxazolidinen **111g** und **111h** in Ausbeuten von 84% und 70% (Tabelle 4, Einträge 1 und 2).

Tabelle 4 Bromcyclisierung verschiedener O-Alkylallyl-*N*-Tosylhydroxylamine^a

Nr.	Substrat	Produkt	Zeit	Ausbeute (%) ^b	dr ^c	
1			111g	2 h	84	-
2			111h	20 h	70	> 98:2
3			111i	7 d	0 ^d	-
4			111j	5 h	91	> 98:2
5			111k	32 h	26	nb ^e

^aReaktionsbedingungen: Substrat (0.50 mmol), NBA (1.1 Äq.), CH₂Cl₂ (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts. ^dKomplexes Produktgemisch erhalten. ^eDas Diastereomerenverhältnis konnte aufgrund von nicht sauber isolierbaren Nebenprodukten nicht bestimmt werden.

Im Gegensatz dazu wurde bei analoger Behandlung von *cis*-Hexenylhydroxylaminderivat **110i** ein komplexes Produktgemisch erhalten. In dieser Umsetzung wurde nach Zusatz von NBA zunächst der schnelle Konsum des Edukts beobachtet. Die nachfolgende Ringschlussreaktion ist jedoch aufgrund der vergleichsweise niedrigeren Reaktivität der

C-C-Doppelbindung möglicherweise benachteiligt, so dass Nebenreaktionen auf intermolekularer Basis in den Vordergrund treten können. Cyclohexenylderivat **110j** reagierte diastereoselektiv zum entsprechenden Bicyclus **111j** in einer Ausbeute von 91%. Die Octahydrobenzo[*c*]isoxazol-Grundstruktur von **111j** und die relative *cis*-Stellung der Cyclen konnten durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden (Abbildung 3). Überraschenderweise führte die Umsetzung des strukturell ähnlichen Cyclopentenylderivats **110k** mit NBA zu einem Produktgemisch, aus dem nur das bicyclische **111k** in einer Ausbeute von 26% isoliert werden konnte.

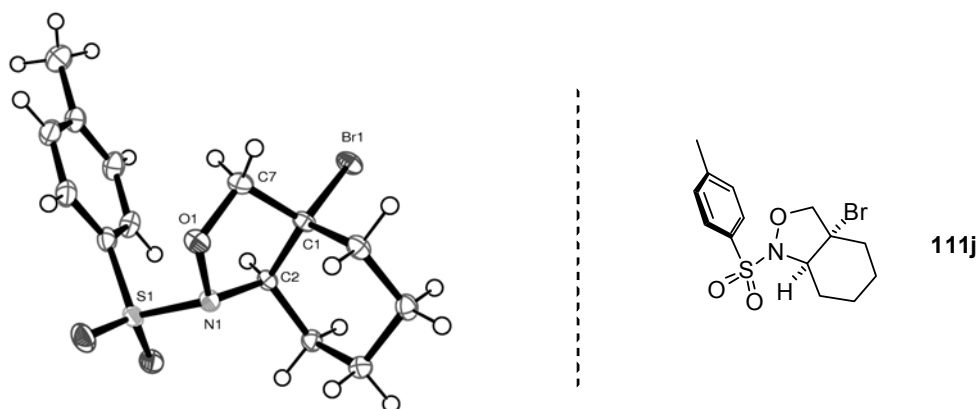
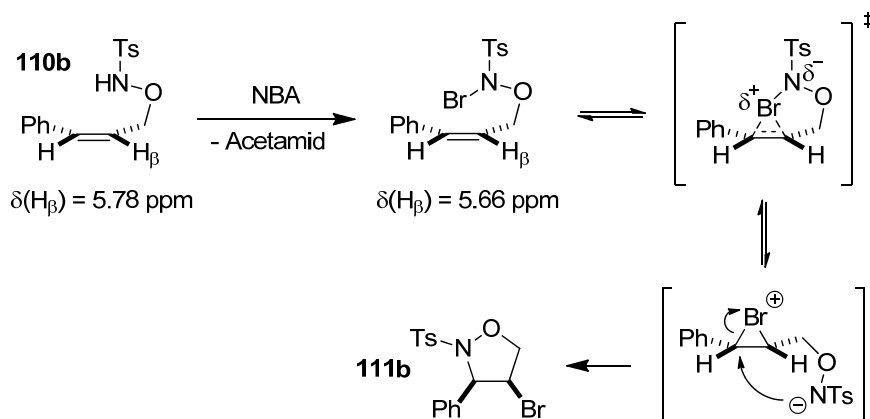


Abbildung 3 Röntgen-Kristallstruktur von **111j**, Darstellung mit Ortep^[94]

2.1.1.3 Mechanistische Aspekte

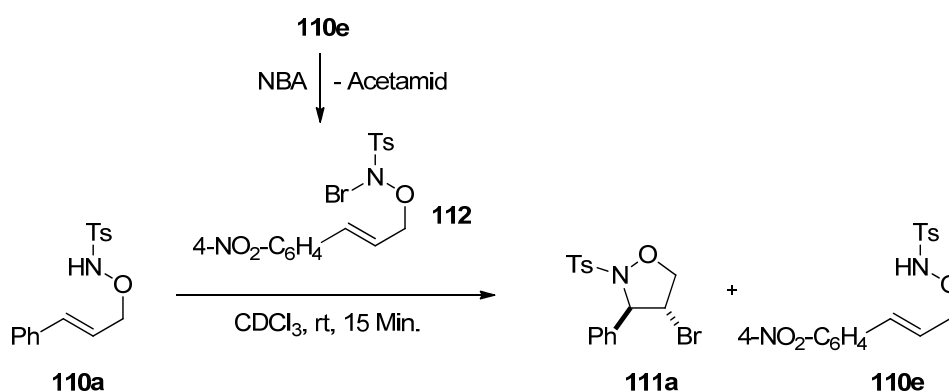
Wie im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt wurde bei Behandlung einiger *O*-allylischer *N*-Tosylhydroxylamine mit NBA zunächst ein schneller Konsum des Startmaterials ohne direkt einhergehende Produktbildung beobachtet. Zudem verlief die Bildung nahezu aller Bromisoxazolidine diastereoselektiv. Um diese Aspekte in der Produktbildung näher zu untersuchen wurden eingehende ¹H-NMR-Experimente durchgeführt.

Es zeigte sich, dass der Zusatz von 1.1 Äq. NBA zu Hydroxylaminderivat **110b** in CDCl₃ zunächst zum Verschwinden des NH-Signals bei 7.07 ppm und zu einer gleichzeitigen Hochfeldverschiebung des ehemaligen β-Styrylprotons von 5.78 ppm zu 5.66 ppm führte. Zusätzlich wurde die zeitgleiche Bildung von Acetamid (CH₃CONH₂) detektiert. Erst nach einiger Zeit konnte die nachfolgende Bildung von Bromisoxazolidin **111b** unter simultanem Verschwinden der vermeintlichen *N*-bromierten Spezies verfolgt werden (Schema 44).



Schema 44 Potentieller Mechanismus der intramolekularen Bromcyclisierung

Darüber hinaus konnte aus der Umsetzung von 4-NO₂-C₆H₄-substituiertem Derivat **110e** mit 1.0 Äq. NBA in CDCl₃ das *N*-bromierte Hydroxylaminderivat **112**, das selbst nicht cyclisiert, isoliert und charakterisiert werden (Schema 45). Um ein schnelles, vorgeschaltetes Gleichgewicht mit NBA auszuschließen, wurde das gebildete Acetamid durch zügige Filtration über Kieselgel entfernt. Reaktion des Intermediats **112** mit Cyclisierungsvorläufer **110a** führte zu Bromisoxazolidin **111a** unter Rückbildung von **110e** innerhalb von 15 Min.

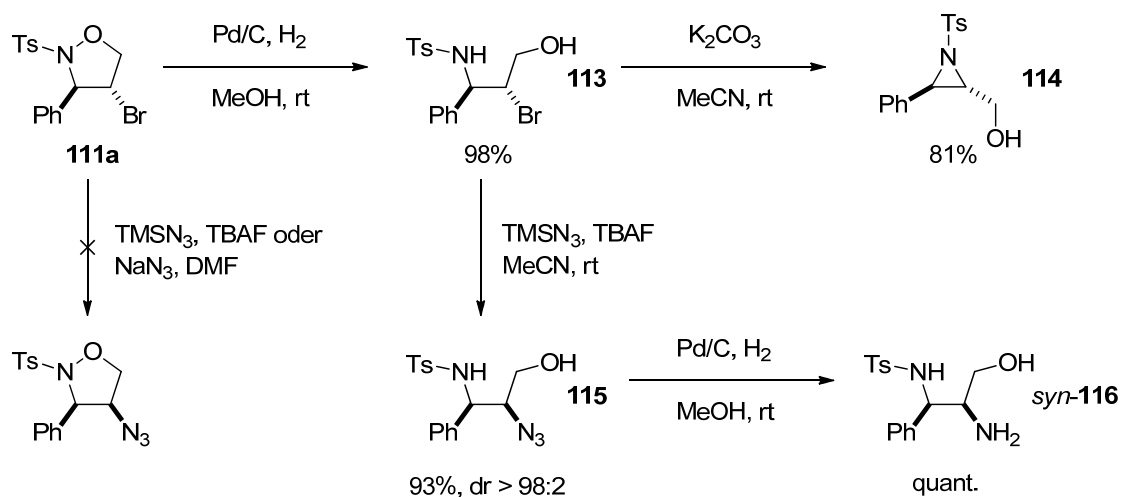


Schema 45 Intermolekulare Bromierung-Cyclisierung mit *N*-bromiertem Hydroxylaminderivat

Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass es zunächst zur Bildung einer *N*-bromierten Spezies kommt, die dazu in der Lage ist, intra- oder intermolekular Doppelbindungen zu bromieren. Nachfolgende, S_N2-artige Öffnung des gebildeten Bromoniumintermediats führt schließlich zum finalen Produkt. Es ist allerdings durchaus möglich, dass dieser Prozess lediglich kompetitiv zur direkten Bromierung der Doppelbindung mit NBA ist. Ein paralleler Ablauf beider Prozesse kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden.

2.1.1.4 Folgereaktionen

Im Weiteren sollte der Nutzen der entwickelten Methode zur diastereoselektiven Darstellung von Bromisoxazolidinen **111** anhand von Folgetransformationen demonstriert werden. Von dieser Verbindungsklasse ausgehend kann eine Reihe verschiedener, synthetisch wertvoller Bausteine erhalten werden (Schema 46).



Schema 46 Folgereaktionen ausgehend von Bromisoxazolidinen

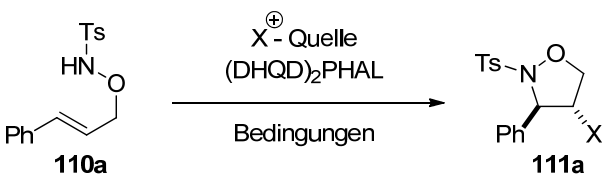
Da die direkte nucleophile Substitution des Bromsubstituenten mit Azidquellen, wie beispielsweise $\text{TMSN}_3/\text{TBAF}^{[96]}$ oder NaN_3 in DMF nicht erfolgreich verlief, wurde zunächst die N-O-Bindung gespalten. Hydrogenolyse von **111a** in Anwesenheit von 10 mol% Pd auf Aktivkohle erbrachte Bromaminoalkohol **113** in nahezu quantitativer Ausbeute nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen. Azidierung von **113** nach zuvor genannte Bedingungen^[96] führte zu diastereomerenreinem Azidoaminoalkohol **115** in einer Ausbeute von 93%. Erneute Reduktion mit H_2 in Anwesenheit von Pd auf Aktivkohle ermöglichte den quantitativen Zugang zu Diaminoalkohol *syn*-**116**. Auf dieser Stufe konnte die relative Konfiguration von *syn*-**116** durch Vergleich seines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit dem von literaturbekanntem *anti*-**116**^[97] gesichert werden. Darüber hinaus wurde Bromaminoalkohol **113** durch Behandlung mit K_2CO_3 in MeCN durch intramolekulare $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion in das bekannte, *trans*-konfigurierte Aziridin **114** überführt.^[98]

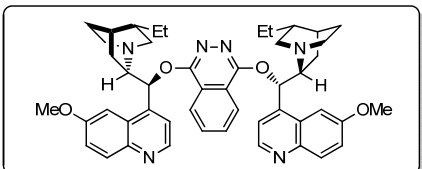
2.1.1.5 Versuche zur enantioselektiven Halocyclisierung

Neben der diastereoselektiven Halocyclisierung von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen ist eine enantioselektive Variante besonders interessant, da die erhaltenen Bromisoxazolidine leicht in eine Vielzahl wertvoller Synthesebausteine transformiert werden können (vgl. Kapitel 2.1.1.4). In der Literatur sind, wie bereits einleitend diskutiert, einige Ansätze zur asymmetrischen Halofunktionalisierung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen bekannt, die potentiell auch für *O*-allylische *N*-Tosylhydroxylamine in Frage kommen (vgl. Kapitel 1.1.2.3). In der Gruppe von BORHAN konnte beispielsweise anhand von ¹H-NMR-Studien gezeigt werden, dass es zwischen dem dimeren Chinchonaalkaloidderivat (DHQD)₂PHAL^[72] und unterschiedlichen Bromierungs- und Chlorierungsmitteln bei niedrigen Temperaturen zur Bildung eines assoziativen Komplexes unter Aktivierung des Reagenzes kommt.^[73] Dieser Befund wurde aufgegriffen und im Rahmen von asymmetrischen Halolactonisierungen erfolgreich eingesetzt.^[76,77] Darüber hinaus berichtete NICOLAOU die enantioselektive Dichlorierung von allylischen Alkoholen durch Kombination des pseudoenantiomeren dimeren Alkaloidderivats (DHQ)₂PHAL mit PhICl₂.^[78]

Die Versuche, aufbauend auf diesen Erkenntnissen eine Enantiomerenanreicherung in der Halocyclisierung von *O*-Phenylallylhydroxylaminderivat **110a** zu erreichen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Versuche zur enantioselektiven Halocyclisierung von **110a** mit (DHQD)₂PHAL^a



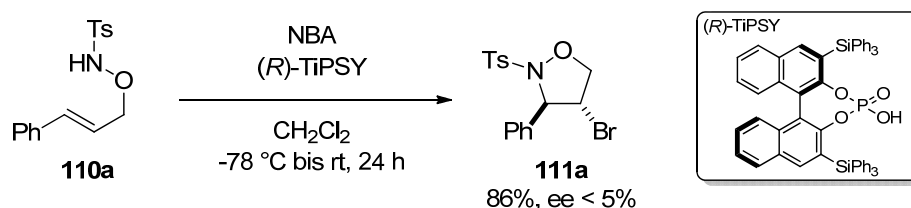


Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	ee (%) ^c
1	NBA	CH ₂ Cl ₂	-78	< 0.25	64	< 5
2	DBDMH	CH ₂ Cl ₂	-78	< 0.25	81	< 5
3	NBA	Toluol	-78 bis rt	30	^d	-
4	NBA	Toluol	rt	6	18	< 5
5	DBDMH	Toluol	rt	4	34	< 5
6	DCDMH	CDCl ₃	rt	24	^e	-

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.0 Äq.), Reagenz (1.1 Äq.), (DHQD)₂PHAL (0.10 Äq.), Lösungsmittel (0.05 M). ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt über chirale HPLC. ^dUmsatz < 40%. ^eLangsame Zersetzung unter Erhalt eines komplexen Produktgemischs.

Hierbei wurde zunächst das Substrat im entsprechenden Lösungsmittel zusammen mit (DHQD)₂PHAL vorgelegt und dann das Halogenierungsmittel unter Lichtausschluss hinzugesetzt. Es zeigte sich, dass die Reaktion in CH₂Cl₂ selbst bei niedrigen Temperaturen sehr schnell verlief, unabhängig vom verwendeten Reagenz wurde Isoxazolidin **111a** ohne messbaren Enantiomerenüberschuss gebildet (Tabelle 5, Einträge 1 und 2). Eine analoge Durchführung in Toluol (der zuvor genannte Komplex wird in weniger polaren Lösungsmitteln begünstigt) führte zu einer sehr langsamen, wenig selektiven, unvollständig verlaufenden Reaktion. Eine Wiederholung bei rt erbrachte **111a** in einer Ausbeute von 18% bei einem ee < 5% (Tabelle 5, Einträge 1 und 2). Auch der Einsatz des reaktiveren DBDMH erhöhte in diesem Zusammenhang ausschließlich die Ausbeute. Im Rahmen der Voruntersuchungen wurde gezeigt, dass das verwendete Substrat gegenüber Chlorierungsmitteln keine Reaktivität besitzt, daher schien eine mögliche Aktivierung durch einen Katalysator vielversprechend. In der Tat konnte in der Reaktion von **110a** mit DCDMH unter Zusatz von (DHQD)₂PHAL dünnschichtchromatografisch der Konsum des Startmaterials beobachtet werden, dieser verlief jedoch unter Bildung eines komplexen Produktgemischs innerhalb von 24 Stunden.

Ein häufig anzutreffendes Motiv in der katalytischen, elektrophilen Aktivierung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen sind axial chirale Binolphosphorsäurederivate.^[83] HENNECKE berichtete in diesem Zusammenhang eine enantioselektive Desymmetrisierung-Haloveretherung unter Einsatz von Binolphosphaten als chirale Gegenionen.^[84] SHI hingegen nutzte Binolphosphorsäuren in der enantioselektiven Haloaminierung von *N*-sulfonierten γ -Aminoalkenen und postulierte hierbei eine bifunktionelle Aktivierung durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zur Haloniumquelle und dem Substrat.^[85]



Schema 47 Versuch zur enantioselektiven Bromcyclisierung von **110a** mit TiPSY

Ein anfänglicher Versuch, **110a** mit NBA in CH₂Cl₂ unter Zusatz von 20 mol% (*R*)-TiPSY umzusetzen erbrachte nach einer Reaktionszeit von 24 h das racemische Isoxazolidin **111a** in einer Ausbeute von 86% (Schema 47). Es kann vermutet werden, dass die *N*-Bromierung des Substrats selbst bei niedrigen Temperaturen schneller ist als die Übertragung des Bromoniumions auf die Doppelbindung und der Schritt der Enantiodifferenzierung ohne Partizipation des Katalysators abläuft. Somit kann keine Enantiomerenanreicherung erzielt

werden. Daher sollte im Weiteren eine asymmetrische Halocyclisierung abseits von Bromierungsmitteln untersucht werden.

Tabelle 6 Versuche zur enantioselektiven Halocyclisierung von **110a** mit Binolphosphorsäuren^a

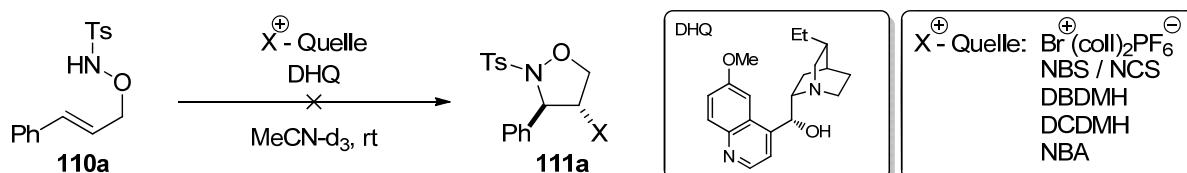
Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Katalysator (Name)	R	Temp. (°C)	Zeit (h)
1	NCS	CDCl ₃	(<i>R</i>)-TiPSY	SiPh ₃	rt	24
2	NIS	CDCl ₃	(<i>R</i>)-TiPSY	SiPh ₃	rt	1
3	NCS	CDCl ₃	-	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	rt	20
4	NCS	CDCl ₃	(<i>R</i>)-VAPOL-Hydrogenphosphat	-	rt	20
5 ^b	Selectfluor [®]	C ₆ H ₅ F	-	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	rt / 70	2 / 17
6 ^b	Selectfluor [®]	C ₆ H ₅ F	(<i>R</i>)-TRIP	2,4,6-(^{<i>i</i>} Pr) ₃ -C ₆ H ₂	rt / 90	1 / 12

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.0 Äq.), Reagenz (1.2 Äq.), Katalysator (0.20 Äq.), Lösungsmittel (0.03 M). ^bZusätzlich Na₂CO₃ (1.2 Äq.) verwendet.

Zur Einschätzung der Reaktivität des Substrats gegenüber anderen aktivierten Haloniumquellen wurden zunächst ¹H-NMR-Experimente durchgeführt (Tabelle 6). Es zeigte sich, dass die Anwendung der Katalysatorsysteme auf **110a** mit NCS als Halogenierungsmittel zu keiner Reaktion innerhalb von 20-24 h führte. Bei Zusatz von NIS erfolgte eine Verschiebung der Styrylprotonen ins Hochfeld unter gleichzeitigem Verschwinden des NH-Signals; eine anschließende Cyclisierung blieb jedoch aus. Das entsprechende Kontrollexperiment ohne Zusatz des Katalysators zeigte das gleiche Ergebnis. Auch in Versuchen zur Fluoraminiierung von **110a** unter den von TOSTE^[87] entwickelten Bedingungen zur Phasentransferkatalyse konnte keine Reaktivität des Substrats beobachtet werden (Tabelle 6, Einträge 5 und 6).

Neben der katalytischen, asymmetrischen Halofunktionalisierung wurde versucht, durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen von *in situ* generierten chiralen Haloniumquellen eine Induktion zu erzielen. Dieser Ansatz ist in der Literatur insbesondere in Form von reagenzkontrollierten, enantioselektiven Halolactonisierungen in Erscheinung getreten (vgl. Kapitel 1.1.2.3).^[66-71] GROSSMAN und TRUPP^[66a] sowie GAO^[66c] berichteten hierbei den erfolgreichen Einsatz von Chinchonaalkaloiden als Quelle der chiralen Information; eine Übertragbarkeit ähnlicher Reaktionssysteme auf *O*-allylische *N*-Tosylhydroxylamine sollte im Weiteren getestet werden. In ersten Experimenten wurde Dihydrochinin (DHQ) in deuteriertem MeCN mit verschiedenen Haloniumquellen bei rt behandelt (Schema 48).

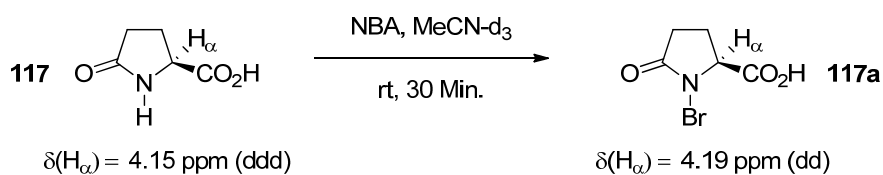
Hierbei konnte anhand der Signalverschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei allen getesteten Haloniumquellen eine unmittelbare Interaktion beobachtet werden. Bei Verwendung von NBS und DBDMH wurde nach Zusatz von **110a** dessen vollständiger Konsum unter Ausbildung von Spuren des Produkts detektiert. Die Umsetzungen mit NCS, DCDMH und $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ hingegen verliefen unvollständig unter Ausbildung von komplexen Produktgemischen.



Schema 48 Versuche zur reagenzkontrollierten, enantioselektiven Halocyclisierung von **110a**

Keine Reaktion konnte bei Einsatz von NBA beobachtet werden. Dies ist wahrscheinlich auf eine vollständige Reaktion zwischen dem Bromierungsmittel und DHQ zurückzuführen. Die dennoch beobachtete Hochfeldverschiebung der Signalsätze der Styrylprotonen des Substrats ist vermutlich auf eine Säure-Base-Reaktion von diesem mit DHQ zurückzuführen. Eine inverse Behandlung des Cyclisierungsvorläufers mit DHQ und nachfolgendem Zusatz von NBA erbrachte die gleiche Inaktivierung. Diese Ergebnisse legen in Kombination mit den Untersuchungen auf Grundlage von $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ nahe, dass das Motiv der Chinonaalkaloide bezüglich der elektrophilen Aktivierung von **110a** durch Bromierungsmittel nicht optimal ist. Betrachtet man die funktionellen Strukturelemente der bisher gezeigten Halogenierungsmittel, so fällt auf, dass Amide bzw. Imide überproportional häufig vertreten sind. Als vielversprechendes, alternatives Basisstrukturelement für die Synthese von enantiomerenreinen Bromoniumquellen wurde daher Pyroglutaminsäure erachtet.

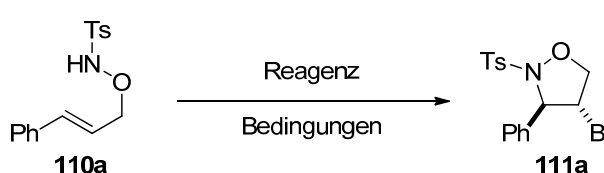
Im Rahmen eines $^1\text{H-NMR}$ -Experiments konnte gezeigt werden, dass unter Zuhilfenahme von NBA oder NBS ein Austausch des Amidprotons der (*S*)-Pyroglutaminsäure (**117**) gegen Brom in MeCN erfolgt (Schema 49). Bei Behandlung von **117** mit äquimolaren Mengen NBA in CD_3CN bei rt wurde das Verschwinden des Signals für das Proton in 2-Position ($\delta = 4.15$, ddd, $J = 0.9, 4.6, 9.0$ Hz) unter gleichzeitiger Neubildung eines Signalsatzes in tieferem Feld ($\delta = 4.19$, dd, $J = 3.6, 8.9$ Hz) detektiert und zeigt die Bildung von **117a** an.



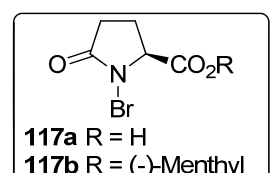
Schema 49 Generierung von *N*-Brompyroglutaminsäure

Die Umsetzung von **110a** mit **117a** in MeCN bei rt führte innerhalb von 25 Min. zu diastereomerenreinem Isoxazolidin **111a** in einer Ausbeute von 78% ohne messbaren Enantiomerenüberschuss (Tabelle 7, Eintrag 1). Die entsprechende Umsetzung in Toluol scheiterte aufgrund der geringen Löslichkeit des Pyroglutaminsäurederivats. Ausgehend vom literaturbekannten (-)-Menthylester der Pyroglutaminsäure^[99] konnte in Analogie *in situ* die *N*-bromierte Spezies **117b** erhalten werden. Deren Reaktion mit **110a** in CDCl₃ bei rt erbrachte **111a** in einer Ausbeute von 35% und einem ee < 5%. Um eine mögliche Erhöhung des Enantiomerenüberschusses zu erreichen und damit einhergehend eine konzeptionelle Bestätigung zu erhalten wurde **110a** in Toluol bei niedriger Temperatur mit **117b** behandelt. Nach 19 h bei -78 °C war nur mäßiger Umsatz erkennbar, so dass der Reaktionsmischung das Erwärmen auf -20 °C binnen einer Stunde gestattet wurde. Aus der erhaltenen Mischung konnte **111a** in einer Ausbeute von ebenfalls 35% isoliert werden. Der in diesem Zusammenhang *via* chiraler HPLC ermittelte Enantiomerenüberschuss kann aufgrund kleinerer Verunreinigungen nur mit < 10% angegeben werden.

Tabelle 7 Versuche zur Halocyclisierung von **110a** mit *N*-Brompyroglutaminsäurederivaten^a



110a $\xrightarrow[\text{Bedingungen}]{\text{Reagenz}}$ **111a**



117a R = H
117b R = (-)-Menthyl

Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	ee (%) ^c
1	117a	MeCN	rt	0.25	78	< 5
2	117a	Toluol	rt	24	- ^d	-
3	117b	CDCl ₃	rt	< 0.25	35	< 5
4	117b	Toluol	-78 bis -20	20	35	< 10

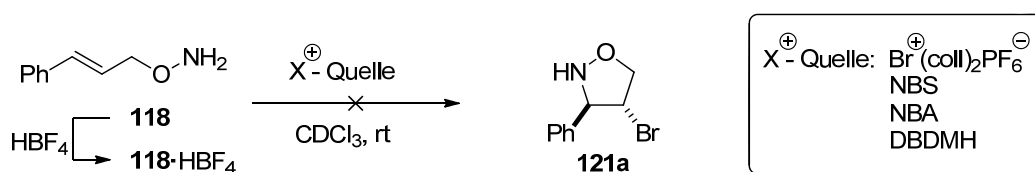
^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.0 Äq.), Reagenz (1.1 Äq.), Lösungsmittel (0.05 M).
^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt über chirale HPLC. ^dKeine beobachtbare Reaktion, da Reagenz in Toluol praktisch unlöslich.

In diesem Kapitel wurden verschiedene Methoden vorgestellt, mit denen eine Enantiomerenanreicherung in der Bromaminierung von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen erzielt werden sollte. Letztendlich zeigte sich jedoch, dass unabhängig von katalytischer oder reagenzkontrollierter, asymmetrischer Aktivierung des Substrats und/oder der Bromoniumquelle eine Induktion wahrscheinlich durch die (intramolekulare) Natur des Mechanismus nicht zustande kommt (vgl. Kapitel 2.1.1.3). Die Verwendung anderer Haloniumquellen führte zu weniger selektiven Prozessen, unter Ausbildung von komplexen Produktgemischen.

2.1.2 O-Allylische Ketoxime

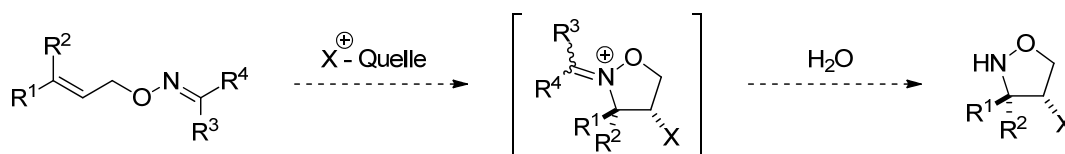
Wie in Kapitel 2.1.1 diskutiert, bietet die Bromcyclisierung von O-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen einen effektiven Zugang zu diastereomerenreinen, *N*-tosylierten Bromisoxazolidinen. Es konnte gezeigt werden, dass die Produktbildung höchstwahrscheinlich zunächst über eine *N*-bromierte Spezies erfolgt. Dieser Vorgang begrenzt die Möglichkeiten bezüglich asymmetrischer Varianten der Transformation.

Zudem ist bekannt, dass harsche Bedingungen nötig sind um Sulfonamid-Schutzgruppen zu entfernen.^[100] Erste Versuche, das ungeschützte O-Phenylallylhydroxylamin **118** oder das entsprechende Hydroxylammoniumtetrafluoroborat **118**·HBF₄ mit unterschiedlichen Bromierungsmitteln zu Isoxazolidin **121a** umzusetzen führten lediglich zur unmittelbaren Zersetzung (Schema 50).



Schema 50 Versuche zur Bromcyclisierung von O-Phenylallylhydroxylaminderivaten

Auf der Basis dieser Überlegungen und Beobachtungen wurde nach einem verbesserten Schutzgruppenkonzept für die Halocyclisierung von O-allylischen Hydroxylaminen gesucht. In Anlehnung an den organoselenvermittelten Zugang zu Isoxazolidinen nach TIECCO^[64] wurde als Lösung eine Halocyclisierung von O-allylischen Oximen in Betracht gezogen (Schema 51).

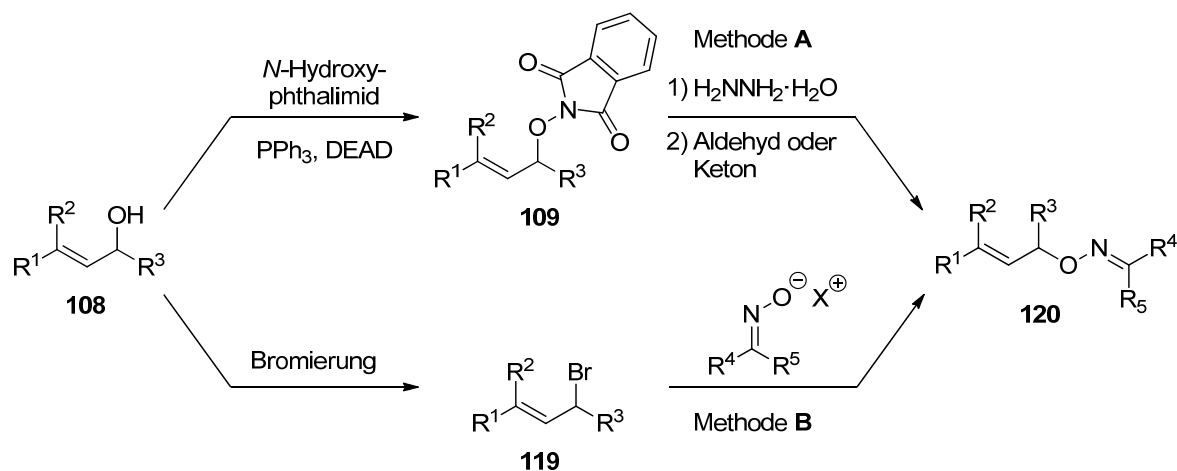


Schema 51 Möglicher Zugang zu *N*-ungeschützten Isoxazolidinen durch Halocyclisierung von O-Allyloximen (Oximethern)

2.1.2.1 Synthese

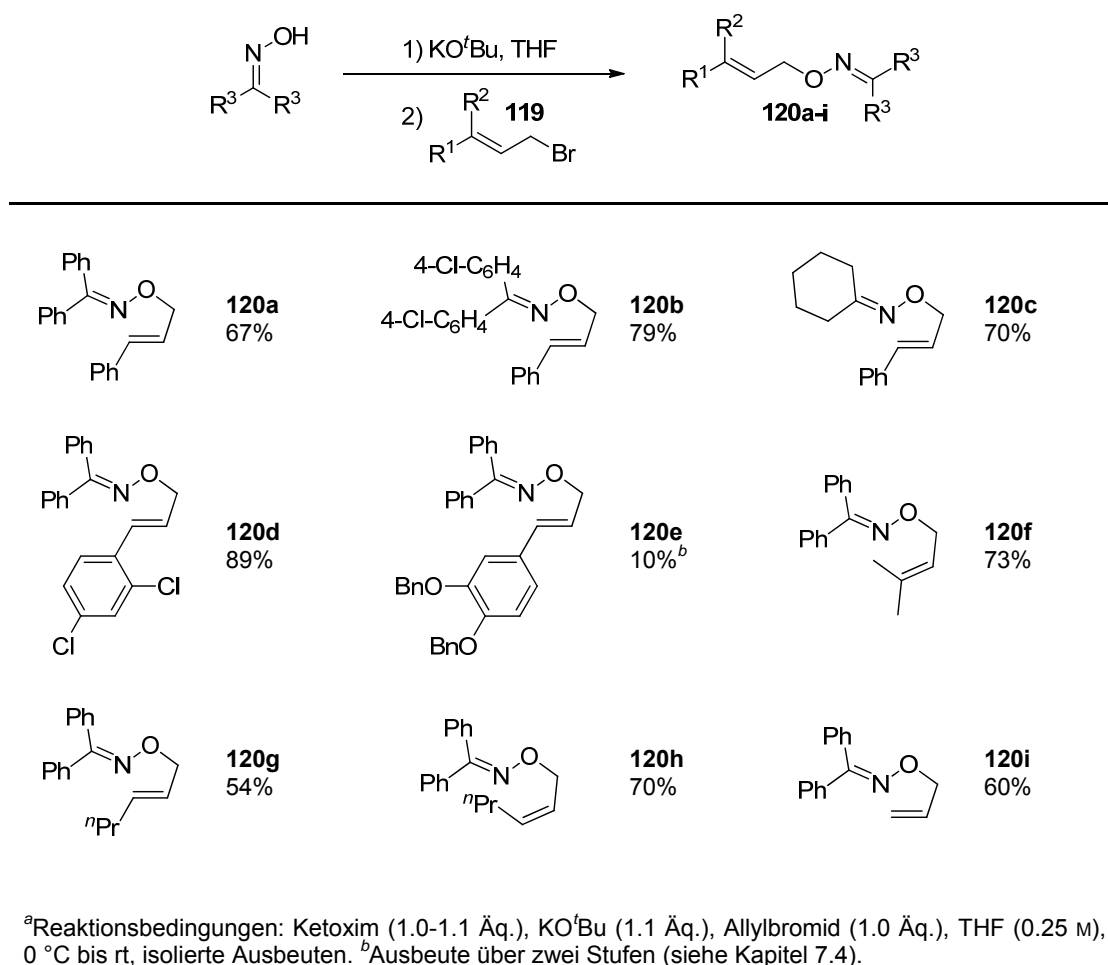
Die effiziente Darstellung von *O*-allylischen Oximen kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen (Schema 52). Oximether der Form **120** lassen sich beispielsweise in einer dreistufigen Sequenz ausgehend von allylischen Alkoholen **108** synthetisieren. Die Umsetzung dieser mit *N*-Hydroxyphthalimid unter den Bedingungen einer MITSUNOBU-Reaktion^[91] führt zu *bis*-geschützten Hydroxylaminen, aus denen sich nachfolgend durch Hydrazinolyse letztendlich *O*-allylische Hydroxylamine generieren lassen (vgl. Kapitel 2.1.1.1).^[92] Anschließend Kondensation mit Aldehyden oder Ketonen in Gemischen aus Wasser und Alkoholen^[101] oder in Anwesenheit eines Trockenmittels^[102] wie beispielsweise Na₂SO₄ erbringt die gewünschten *O*-allylischen Oxime **120** (Schema 52, Methode A).

Alternativ können die allylischen Alkohole zunächst in die entsprechenden Bromide **119** überführt werden. S_N2-Reaktion der allylischen Bromide mit den *in situ* generierten Natrium- oder Kaliumsalzen von Oximen führt ebenfalls auf direktem Weg zu den gewünschten *O*-allylischen Oximen **120** (Schema 52, Methode B).^[103,104] Grundsätzlich ist der zuletzt genannten Methode der Vorzug zu geben, da eine große Anzahl allylischer Bromide kommerziell erhältlich ist oder einfacher in vergleichsweise großen Mengen dargestellt werden können.



Schema 52 Darstellungswege für *O*-allylische Oxime, ausgehend von allylischen Alkoholen

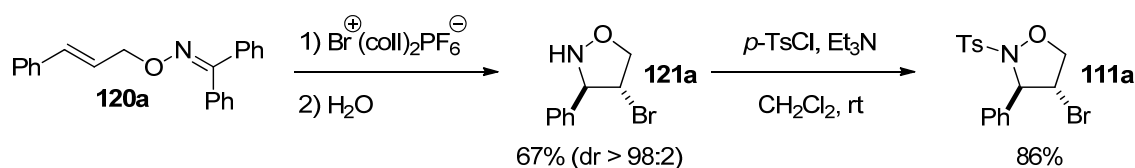
Die Synthese der im Rahmen dieses Projekts im Weiteren verwendeten *O*-allylischen Ketoxime **120a-i** erfolgte daher nach modifizierter Vorschrift nach DAVIES^[104] durch Umsetzung von Benzophenonoxim (**122a**), *bis*(4-Cl)-Benzophenonoxim (**122b**) und Cyclohexanonoxim (**122c**) mit KO^tBu in THF bei 0 °C und anschließender *O*-Allylierung bei rt. Eine Übersicht der erhaltenen Cyclisierungsvorläufer ist in Tabelle 8 gegeben.

Tabelle 8 Ausgehend von allylischen Bromiden dargestellte O-allylische Ketoxime^a

Die Cyclisierungsvorläufer **120b** und **120c** wurden von M. WOLF im Rahmen seiner Bachelorarbeit synthetisiert und charakterisiert.^[105]

2.1.2.2 Halocyclisierungen

Nach einigen Vorversuchen mit unterschiedlichen Bromierungsmitteln wurde **120a** mit Br⁺(coll)₂PF₆⁻ in CH₂Cl₂ bei rt umgesetzt, und nach Hydrolyse das ungeschützte Bromisoxazolidin **121a** diastereoselektiv (dr > 98:2) in einer Ausbeute von 69% erhalten (Schema 53).

**Schema 53** Bromcyclisierung von O-Phenylallylketoxim und nachfolgende N-Tosylierung

Die Behandlung von **121a** mit *p*-TsCl in Anwesenheit von Et₃N führte zum bereits zuvor charakterisierten *N*-Tosylisoxazolidin **111a**. Die Sicherung der Struktur anhand dieser zusätzlichen Transformation schien im Zusammenhang mit den Fragen der *endo*-Selektivität der Reaktion und der relativen Konfiguration der Substituenten sinnvoll.

Tabelle 9 Bromcyclisierung verschiedener *O*-Aryllallylketoxime^a

Eintrag	Substrat	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	dr ^c	
1			0.25	75	> 98:2	
2			0.25	83	> 9:1	
3			21	0 ^d	-	
4			0.5	70	> 98:2	
5 ^e			0.25	75	> 98:2	

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.00 mmol), Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (1.10 mmol), CH₂Cl₂ (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts. ^dKomplexes Produktgemisch erhalten. ^e0.40 mmol des Substrats eingesetzt.

Nachdem die Durchführbarkeit der Bromcyclisierung anhand dieses Beispiels demonstriert werden konnte, wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von M. WOLF eine weitere Optimierung und das Verhalten verschiedener *O*-allylischer Ketoxime bei Variation der Struktur des Alkenylsubstituenten, als auch des Iminylmotivs untersucht. Die Cyclisierung der Substrate

120a-f und **120i** in Tabelle 9 und Tabelle 10 und die Charakterisierung der isolierten Produkte **121d-f** erfolgte ebenfalls durch M. WOLF.^[105] Zunächst wurde O-Phenylallylbenzophenonoxim (**120a**) unter den zuvor für O-allylische N-Tosylhydroxylamine **111** optimierten Bedingungen zur Reaktion gebracht (vgl. Kapitel 2.1.1.2). Aus der Umsetzung von **120a** mit NBA in CH₂Cl₂ konnte nach wässriger Aufarbeitung das gewünschte Bromisoxazolidin **121a** in einer Ausbeute von lediglich 9% erhalten werden. Aus analogen Reaktionen von **120a** mit verschiedenen Halogenierungsmitteln, wie beispielsweise DCDMH oder I⁺(coll)₂PF₆⁻ konnten hingegen keinerlei Halocyclisierungsprodukte isoliert werden.

Die Umsetzung von bis(4-Cl-C₆H₄)-substituiertem Oximether **120b** mit Br⁺(coll)₂PF₆⁻ führte in einer Ausbeute von 83% zu Isoxazolidin **121b**. Im ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts wurde hierbei zusätzlich ein weiterer Signalsatz beobachtet, der möglicherweise dem *cis*-Diastereomer zuzuordnen ist. Eine Isolierung dieses Nebenprodukts gelang jedoch nicht, daher konnte die Diastereoselektivität in diesem Fall nur mit > 9:1 angegeben werden (Tabelle 9, Eintrag 2). Die Reaktion des cyclohexylsubstituierten Derivats **120c** erbrachte nur eine langsame Zersetzung unter Bildung eines komplexen Produktgemischs (Tabelle 9, Eintrag 3). Diese Ergebnisse führten im Weiteren zur ausschließlichen Verwendung von benzophenonabgeleiteten Derivaten in der Bromcyclisierung. Wie in Tabelle 9 (Einträge 4 und 5) ersichtlich führten *trans*-Alkene **120d** und **120e** mit elektronenreichen und elektronenarmen aromatischen Substituenten diastereoselektiv (dr > 98:2) zu den entsprechenden *trans*-Arylbromisoxazolidinen **121d** und **121e** in vergleichbaren Ausbeuten von 70% und 75%. Das 2,4-dichlorsubstituierte Derivat benötigte dabei eine leicht verlängerte Reaktionszeit von insgesamt 0.5 h bis zum vollständigen Umsatz. Dies könnte durch die verringerte Nucleophilie (-I-Effekt der Cl-Substituenten) der Doppelbindung, als auch durch die Sterik (*ortho*-Substitution) erklärt werden. Die erfolgreiche Cyclisierung des elektronenreichen Styrolderivats **120e** ist erstaunlich, da eine direkte Bromierung (des aromatischen Kerns) von geschützten Phenolen mit Br⁺(coll)₂PF₆⁻ in der Literatur beschrieben ist.^[106]

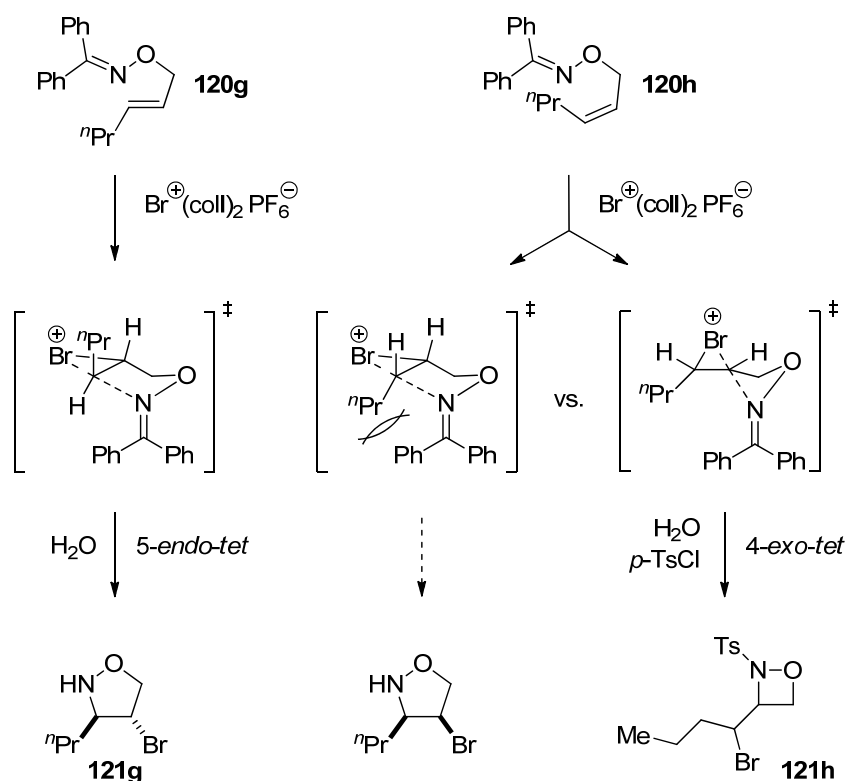
Die Ergebnisse der Reaktion von O-Alkylalkenylsubstituierten Ketoximen mit Br⁺(coll)₂PF₆⁻ ist in Tabelle 10 dargestellt. Die Umsetzung der Methylbutenyl- und *trans*-Hexenyl-derivate **120f** und **120g** unter optimierten Bedingungen erbrachte jeweils die korrespondierenden Bromisoxazolidine **121f** und **121g** in Ausbeuten von 50% und 85%. Dies zeigt, dass sowohl mono- als auch dialkylsubstituierte Alkene in diesem Prozess einsetzbar sind (Tabelle 10, Einträge 1 und 2). Im Gegensatz dazu ergab sich bei Behandlung des *cis*-Hexenyl-oximethers **120h** mit dem Bromierungsreagenz nach einer Reaktionszeit von 2 h ein komplexes Produktgemisch, aus dem aufgrund von Zersetzung keine Cyclisierungsprodukte isoliert werden konnten.

Tabelle 10 Bromcyclisierung verschiedener O-Alkylallylketoxime^a

Eintrag	Substrat	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	dr ^c
1			0.25	50	-
2			0.25	85	> 98:2
3 ^e			2	18	nb ^f
4			25	0 ^d	-

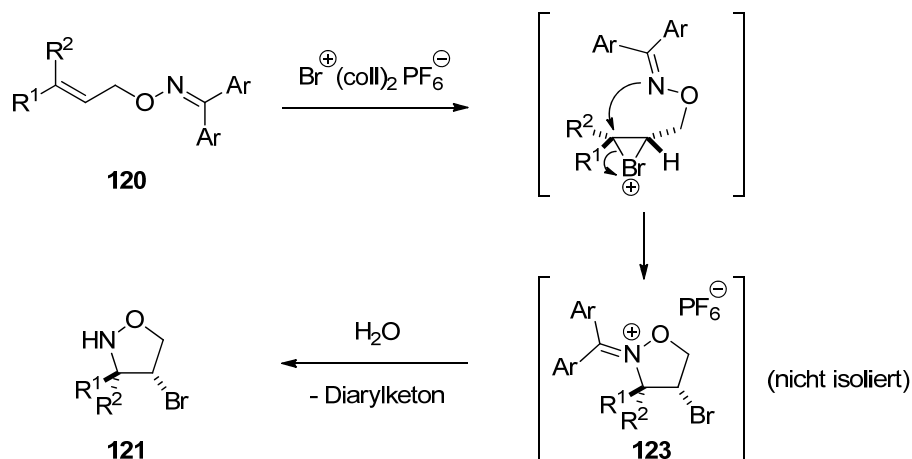
^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.00 mmol), Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (1.10 mmol), CH₂Cl₂ (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts. ^dKomplexes Produktgemisch erhalten. ^eReaktion wurde durch Zusatz von H₂O (1 mL) und *p*-TsCl (1.1 Äq.) aufgearbeitet. ^fDas Diastereomerenverhältnis konnte aufgrund von nicht sauber isolierbaren Nebenprodukten nicht bestimmt werden.

Die Bedingungen für die Aufarbeitung wurden durch Zusatz von *p*-TsCl zur möglichen Stabilisierung der gebildeten Produkte modifiziert. Daraufhin konnte aus dem erhaltenen Produktgemisch *N*-Tosyloxazetidin **121h** in einer Ausbeute von 18% isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 8). Dieser Selektivitätswechsel kann möglicherweise durch ungünstige sterische Wechselwirkungen des Alkenyl- mit dem Iminylsubstituenten in den angenommenen Übergangszuständen begründet liegen (Schema 54). Die Umsetzung von *O*-Allylbenzophenonketoxim (**120i**) mit Br⁺(coll)₂PF₆⁻ führte zu einem komplexen Produktgemisch. Diese Beobachtung ist nicht überraschend, da für substituierte Isoxazolidine, die in 3- oder 5-Position zugängliche Protonen besitzen, Ringöffnungs-Eliminierungs-Reaktionen als mögliche Folgetransformationen in Frage kommen.^[107,108]



Schema 54 Mögliche Begründung für den Selektivitätswechsel in der Cyclisierung von *cis*- und *trans*-Alkenylderivaten **120g** und **120h**

Zusammenfassend wurde also beobachtet, dass die Bromcyclisierungen von *trans*-Alkenylderivaten diastereoselektiv nach wässriger Aufarbeitung zu den entsprechenden *trans*-Arylbromisoxazolidinen führen. Die Ausbildung der relativen Konfiguration der Substituenten ist daher wahrscheinlich auf einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Rückseitenangriff des internen Nucleophils auf eine intermediär gebildete Bromoniumspezies zurückzuführen. Bei näherer Betrachtung des Mechanismus kann angenommen werden, dass es in Anlehnung an den organoselenvermittelten Prozess^[64] zunächst zur Bildung eines Isoxazolidiniumhexafluorophosphats **123** kommt. Durch Hydrolyse dieses Intermediats werden anschließend sowohl das ungeschützte Isoxazolidin **121** als auch das korrespondierende Diarylketon freigesetzt (Schema 55). Auf Grundlage dieser Betrachtung kann das deutlich unterschiedliche Verhalten dieser Substratklasse gegenüber verschiedenen Bromoniumquellen erklärt werden. Die Addition von Nucleophilen an den Iminylkohlenstoff von Isoxazolidiniumsalzen^[64] und Pyrrolidiniumsalzen^[109] ist literaturbekannt. Tritt demnach im Zuge der Bromierung ein potentielles Nucleophil als Gegenion auf, so kann nach (irreversibler) Addition keine Hydrolyse erfolgen und damit kein Produkt erhalten werden. Diese Vermutung steht im Einklang mit der Beobachtung, dass die gewünschten Isoxazolidine bevorzugt durch Bromierung mit $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ zugänglich sind.



Schema 55 Potentieller Mechanismus der Bromcyclisierung von O-allylischen Arylketoximen

2.1.2.3 Auxiliargestützte Cyclisierung

Neben der Synthese von diastereomerenreinen Bromisoxazolidinen sollte mithilfe eines Auxiliars versucht werden, eine Enantiomerenanreicherung zu erzielen. Basierend auf den Ergebnissen der diastereoselektiven Bromcyclisierungen von benzophenonabgeleiteten Cyclisierungsvorläufern (vgl. Kapitel 2.1.2.2) schien die Einführung der chiralen Information am Iminylsubstituenten besonders zielführend.

Im erdachten Cyclus wird das chirale Auxiliar (chirales Keton) zunächst mit einem O-allylischen Hydroxylamin kondensiert und das gebildete Substrat im Anschluss bromcyclisiert. Die Hydrolyse des intermediär gebildeten Isoxazolidiniumsalzes führt zum gewünschten Isoxazolidin unter Rückbildung des Auxiliars (Abbildung 4).

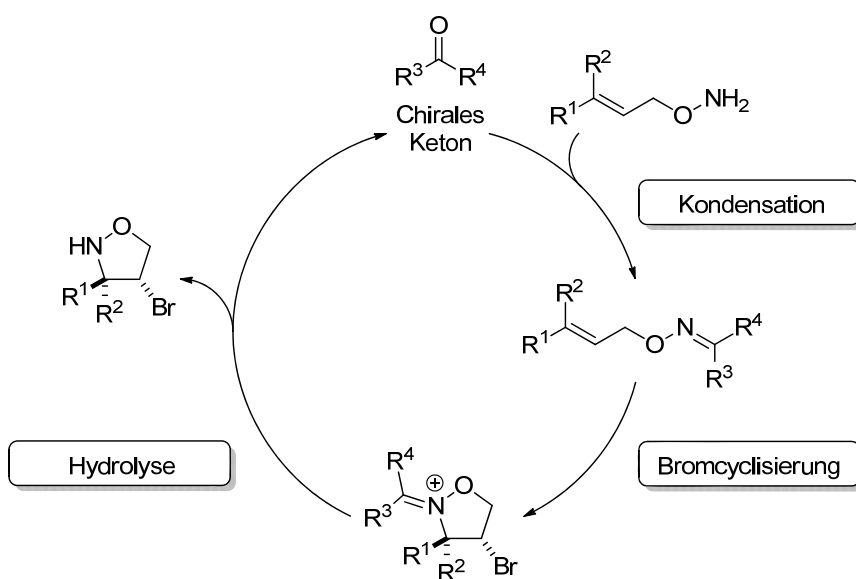
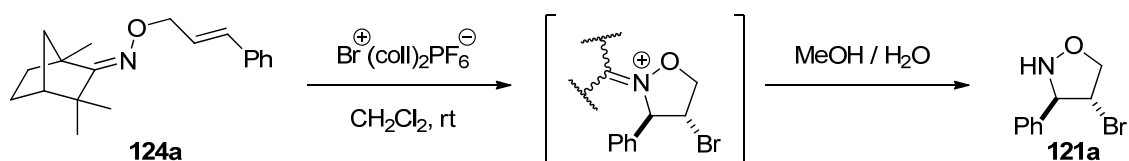


Abbildung 4 Grundidee der auxiliargestützten Synthese von enantiomerenreinen Isoxazolidinen

Aus den Voruntersuchungen ist bekannt, dass die Bildung des Cyclisierungsvorläufers nicht *in situ* erfolgen kann, da ungeschützte Hydroxylamine und Hydroxylammoniumsalze mit Bromoniumquellen unter Zersetzung reagieren (vgl. Schema 50). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Oximether, die von leicht enolisierbaren Ketonen abgeleitet sind, nicht in der Bromcyclisierung verwendet werden können (vgl. Tabelle 9, Eintrag 3). Prinzipiell sind drei Modi für die asymmetrische Induktion in der auxiliargestützten Bromcyclisierung denkbar. Zum einen ist eine rein sterische Abschirmung einer der Seiten der Alkenyleinheit möglich, die zum selektiven Angriff auf die Bromoniumquelle führt. Zum anderen könnte bei reversibler Bildung des cyclischen Bromoniumions die Öffnung selektiv von einer Seite erfolgen. Darüber hinaus wäre eine vorgeschaltete Übertragung des Bromoniumions auf einen im Auxiliar selbst befindlichen Donor vorstellbar; eine nachfolgende intramolekulare Übertragung („internal delivery“) führt hierbei möglicherweise zu einem diastereomerenreinen Intermediat, das nach Entfernen des Auxiliars durch Hydrolyse in ein enantiomerenangereichertes Produkt überführt wird.

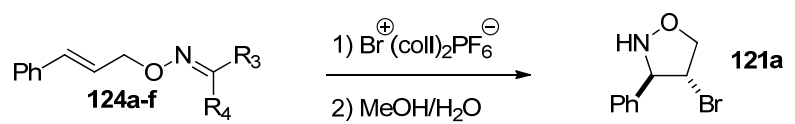
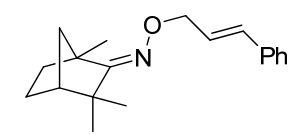
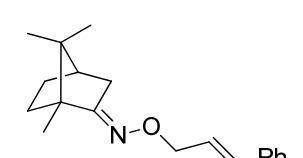
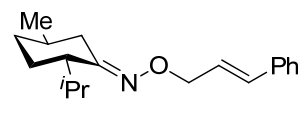
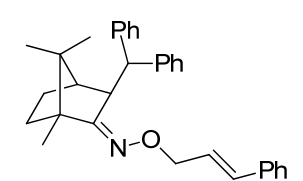
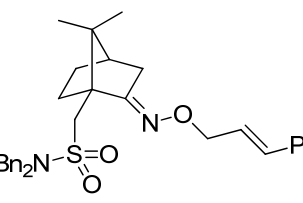
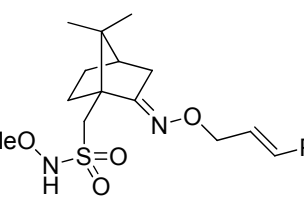
Unter Berücksichtigung dieser Anforderungen wurde die Synthese verschiedener Cyclisierungsvorläufer, ausgehend von Terpenoiden durchgeführt. Eine Übersicht der verwendeten *O*-Phenylallylketoxime **124** ist in Tabelle 11 gegeben. Die Darstellung von **124a-f** gelang ausgehend von kommerziell erhältlichen bzw. literaturbekannten chiralen Ketonen durch *O*-Allylierung der korrespondierenden Oxime bzw. durch direkte Kondensation mit *O*-Phenylallylhydroxylamin (**118**) (vgl. Kapitel 2.1.2.1). Substrate **124a-c** wurden von C. CZEKELIUS hergestellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt; die vollständige Charakterisierung erfolgte im Rahmen dieser Arbeit.



Schema 56 Vorversuche zur Hydrolyse in der auxiliargestützten Cyclisierung von *O*-allylischen Ketoximen

Die Umsetzung des von (+)-Fenchon abgeleiteten Derivats **124a** mit $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ in CH_2Cl_2 bei rt führte bereits nach 15 Min. zu vollständigem Umsatz (Schema 56). Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts (nach Entfernen des Solvenz im Vakuum) konnte aufgrund vieler sich überlagernder Signalsätze keine Aussage über die Diastereoselektivität abgeleitet werden. Im Weiteren zeigte sich, dass der alleinige Zusatz von Wasser nicht die Hydrolyse hervorrief. Nach Variation der Aufarbeitungsbedingungen ergab sich, dass die erwünschte Reaktion durch Verwendung eines Gemischs aus MeOH und Wasser (4:1) forciert werden kann.

Tabelle 11 Auxiliargestützte Bromcyclisierung verschiedener O-allylischer Ketoxime^a

				
Eintrag	Substrat	Ausbeute (%) ^b	ee (%) ^c	
1		124a	61	19
2		124b	38	7
3		124c	14	16
4 ^d		124d	- ^e	-
5		124e	Spuren	-
6 ^f		124f	- ^e	-

^aReaktionsbedingungen: Substrat (0.50 mmol), Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (0.55 mmol), CH₂Cl₂ (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt über chirale HPLC. ^d0.067 mmol des Substrats eingesetzt. ^eProdukt im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nicht beobachtet. ^f0.15 mmol des Substrats eingesetzt.

Die Wiederholung der Reaktion bei 0 °C und die Anwendung der optimierten Hydrolysebedingungen ergab Isoxazolidin **121a** in einer Ausbeute von 61%.

Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (ee) mit chiraler HPLC wurde **121a** durch Behandlung mit *p*-TsCl in Anwesenheit von Et₃N ins zuvor charakterisierte *N*-Tosylisoxazolidin **111a** überführt. Es konnte ein Enantiomerenüberschuss von 19% ee erzielt werden (Tabelle 11, Eintrag 1). Die analogen Reaktionen der von (+)-Campher und (-)-Menthon abgeleiteten Cyclisierungsvorläufer **124b** und **124c** erbrachten Isoxazolidin **121a** in Ausbeuten von 38% und 14% bei niedrigen Enantiomerenüberschüssen. Die abnehmenden Ausbeuten der Bromcyclisierungen in der Reihenfolge von **124a** bis **124c** korrelieren scheinbar mit der Anzahl verfügbarer α -Protonen in den Substraten. Dieser Umstand könnte beispielsweise durch die Bildung der korrespondierenden Enamine auf der Stufe der Isoxazolidiniumsalze erklärt werden. Für strukturell ähnliche Pyrrolidiniumsalze ist dieser Prozess unter basischen Bedingungen literaturbekannt.^[110]

In der Bromcyclisierung von **124d**, das in 3-Position einen sterisch besonders anspruchsvollen Diphenylmethylsubstituenten trägt, konnte hingegen keine Produktbildung beobachtet werden (Tabelle 11, Eintrag 4). Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nach Hydrolyse wurden keine Signalsätze für Styrylprotonen gefunden. Daraus kann geschlossen werden, dass eine Aktivierung der Doppelbindung stattfand, die entweder keine Produktbildung zur Folge hatte, oder dass das gebildete Isoxazolidiniumsalz unter den angewendeten Bedingungen nicht hydrolysierbar war. Zudem war Cyclisierungsvorläufer **124d** nur in kleinen Mengen (< 40 mg) mehrstufig und in niedriger Ausbeute zugänglich, daher wurde auf weitere Untersuchungen mit diesem (wenig vielversprechenden) System verzichtet. Das von (+)-Camphersulfonsäure abgeleitete Substrat **124e** diente der Untersuchung der Effekte eines sterisch anspruchsvollen Substituenten in 1-Position und einer (internen) LEWIS-Base (RSO₂NBn₂) im System. Die Reaktion von **124e** mit einem Äquivalent Br⁺(coll)₂PF₆⁻ bei -78 °C bis rt verlief unvollständig, erst der Zusatz eines weiteren Äquivalents des Bromierungsmittels führte zu vollständigem Umsatz. Im erhaltenen komplexen Produktgemisch konnten lediglich Spuren des erwünschten Produkts **121a** gefunden werden.

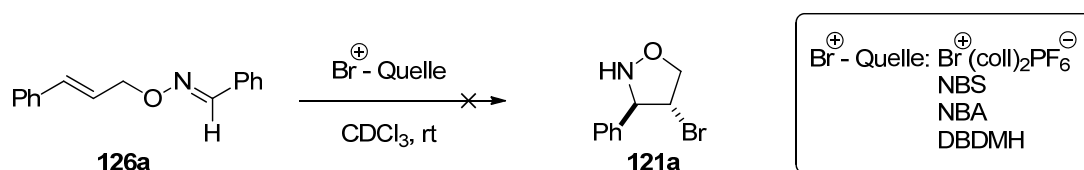
Aus vorherigen Untersuchungen ist bekannt, dass aus *N*-Tosylhydroxylaminen *N*-bromierte Spezies erzeugt werden können, die dazu in der Lage sind, Doppelbindungen zu aktivieren (vgl. Kapitel 2.1.1.3). Daher schien es zweckmäßig, diesen Ansatz auf das auxiliargestützte System zu übertragen. Bei Umsetzung des entsprechenden Cyclisierungsvorläufers **124f** fand jedoch keine beobachtbare Übertragung sowie Cyclisierung statt. Die Reaktion blieb ferner unvollständig, im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts konnte das gesuchte Produkt nicht detektiert werden.

Anhand der untersuchten Beispiele konnte herausgestellt werden, dass hohe Anforderungen an die zu verwendenden chiralen Ketone bestehen und folgende, richtungsweisendere Arbeiten mit hohem synthetischem Aufwand verbunden wären. In diesem Zusammenhang schien letztendlich eine weiterführende Untersuchung dieser auxiliargestützten Bromcyclisierung wenig zielführend.

2.1.3 O-Allylische Aldoxime

2.1.3.1 Voruntersuchung zur Halocyclisierung

Im Zuge der Untersuchung der elektrophilen Aktivierung von O-allylischen Oximen war es naheliegend, neben den entsprechenden Ketoximen (vgl. Kapitel 2.1.2.2) auch das Verhalten von Aldoximen zu betrachten. Hierbei wurde aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zunächst ein analoges Verhalten erwartet. Als erstes Testsubstrat wurde O-Phenylallylbenzaloxim (**126a**) mit verschiedenen Bromierungsmitteln in CDCl_3 zur Reaktion gebracht (Schema 57).



Schema 57 Vorversuche zur Bromcyclisierung von O-Phenylallylbenzaloxim (**126a**)

Das Substrat **125a** zeigte sich hierbei gegenüber allen Reagenzien reaktiv, wider Erwarten wurde jedoch in keiner Reaktion die Bildung des erwarteten Isoxazolidins **121a** bzw. Isoxazolidiniumsalzes beobachtet. Schlechte Umsätze ergaben sich bei Verwendung von NCS und DCDMH. Die Umsetzung von **126a** mit $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ führte zum schnellen (< 15 Min.) Konsum des Startmaterials unter nachfolgender Bildung eines Signalsatzes im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, der auf ein Cyclisierungsprodukt hindeutete. Im Gegensatz zur Reaktion mit allen anderen verwendeten Reagenzien war der Verlauf in diesem Fall sehr sauber, es wurde neben vernachlässigbaren Verunreinigungen nur ein definiertes Produkt detektiert. Das erhaltene Material konnte zunächst über 2D-NMR-Experimente und schließlich final durch Röntgenstrukturanalyse als 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazin **127a** identifiziert werden (Abbildung 5).

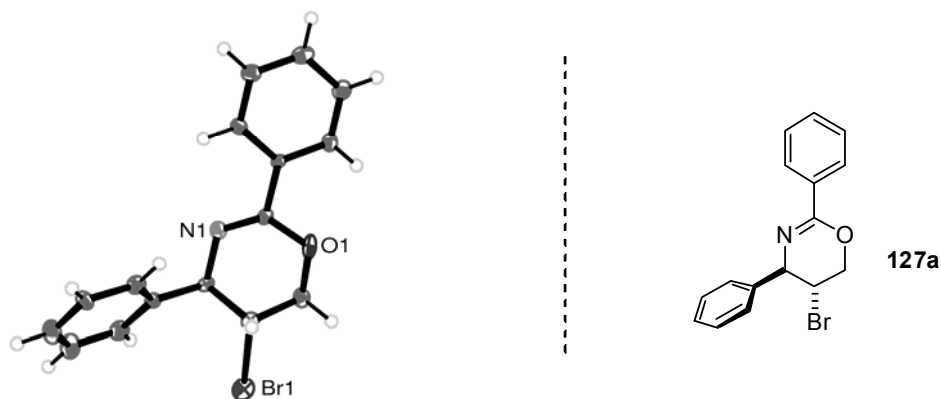
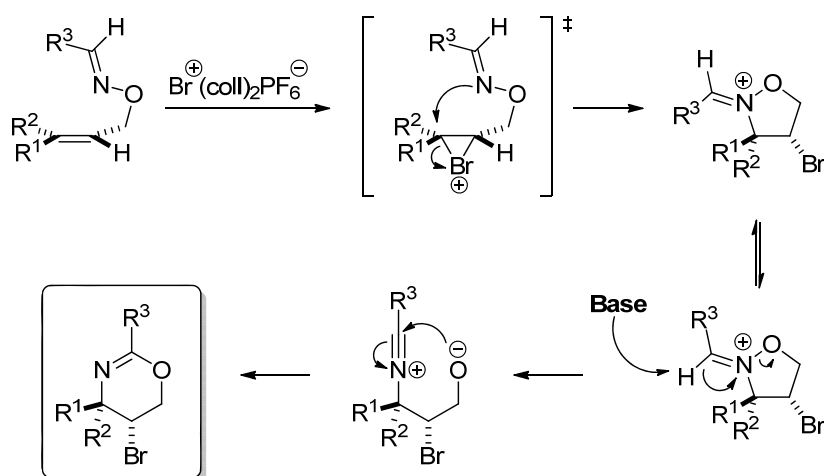


Abbildung 5 Röntgen-Kristallstruktur von 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazin **127a**, Darstellung mit Ortep^[94]

Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da nach bestem Wissen die Synthese von 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen auf Grundlage einer Bromcyclisierung mit einhergehender Umlagerung unter N-O-Bindungsspaltung bisher nicht beschrieben wurde.

2.1.3.2 Mechanismus der Reaktion zu 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen

In der Frage nach dem Mechanismus der Bildung von 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen wurde für den initialen Schritt auf Erfahrungen in der Bromcyclisierung von O-allylischen Ketoximen zurückgegriffen (vgl. Kapitel 2.1.2.2). Literaturbekannt ist in diesem Zusammenhang die Bildung von Isoxazolidiniumsalzen bei elektrophiler Aktivierung des allylischen Systems.^[64] Analog lässt sich nach Bildung eines cyclischen Bromoniumintermediats und dessen Öffnung durch Rückseitenangriff des Iminylstickstoffs die Bildung eines Isoxazolidiniumhexafluorophosphats formulieren (Schema 58).

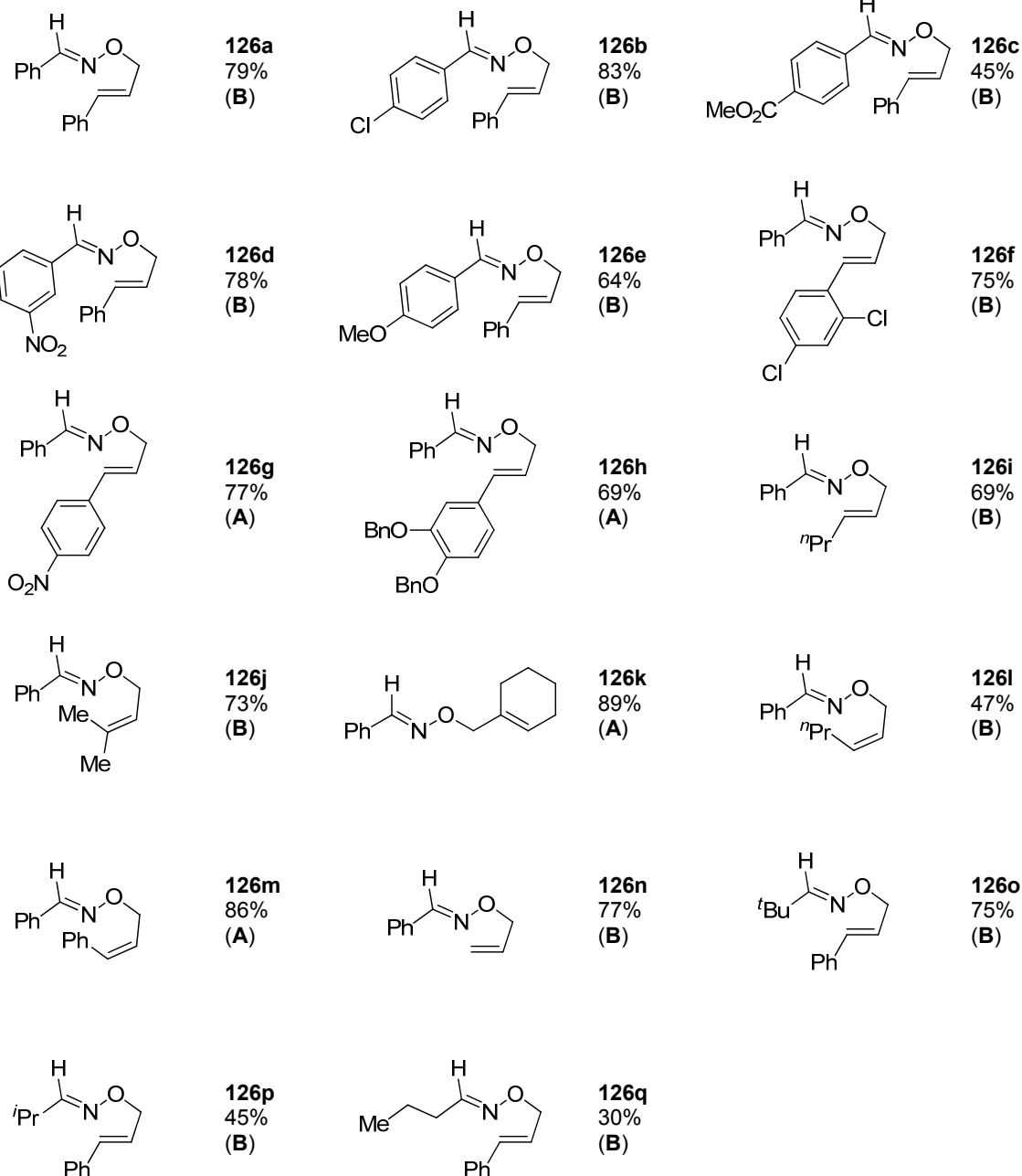
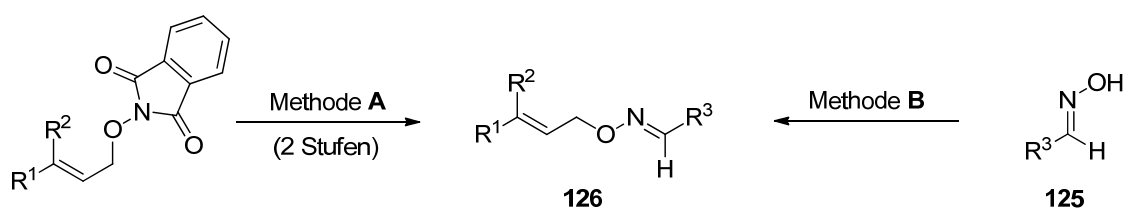


Schema 58 Potentieller Mechanismus der Bromcyclisierung von O-allylischen Aldoximen

Anschließende Isomerisierung und Abstraktion des Iminylprotons durch das verbliebene Collidin führt zu einem Nitriliumalkoxid. Die Recyclisierung dieses Intermediats ergibt das beobachtete 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazin. PYUN und CHO konnten zeigen, dass verwandte Eliminierungsreaktionen von *O*-Benzoylbenzaldoximderivaten, die zu den entsprechenden Nitrilen und Carbonsäuren führen, vorwiegend über einen E2-artigen *anti*-Eliminierungsmechanismus verlaufen.^[111] Daher wurde im Reaktionsweg von Isoxazolidiniumsalzen zu 1,3-Oxazinen ein (notwendiger) Isomerisierungsschritt angenommen. Darüber hinaus beschrieb CASUSCELLI ein einzigartiges Beispiel für Ringerweiterungsreaktionen von *N*-Methylisooxazolidiniumsalzen, die unter basischen Bedingungen zu 1,3-Oxazinen führen.^[107] Auch hier wurde in Übereinstimmung mit dem potentiellen Mechanismus der Bromcyclisierung von *O*-allylischen Aldoximen bereits die intermediäre Bildung eines Iminiumalkoxids formuliert.

2.1.3.3 Synthese diverser Cyclisierungsvorläufer

Nach Abschluss dieser Überlegungen und Voruntersuchung wurden verschieden substituierte Cyclisierungsvorläufer synthetisiert, mit deren Hilfe der Reaktionsumfang im Detail beleuchtet werden sollte. Eine Übersicht der erhaltenen *O*-allylischen Aldoxime **126a-q** ist in Tabelle 12 gegeben. Die Darstellung erfolgte nach den bereits zuvor in Kapitel 2.1.2.1 (Schema 52) eingehend diskutierten Methoden der Kondensation von Aldehyden mit *O*-allylischen Hydroxylaminderivaten (Methode **A**) oder der *O*-Allylierung von Oximen mit Allylbromiden (Methode **B**). Die Substrate **126o** und **126p** wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von A. GRÜNDLER erstmalig isoliert und charakterisiert.^[112]

Tabelle 12 Dargestellte O-allylische Aldoxime^a

^aReaktionsbedingungen: (A) (i) Phthalimid (1.0 Äq.), H₂NNH₂·H₂O (3.0 Äq.), CH₂Cl₂ (0.25 M), rt; (ii) Benzaldehyd (1.5 Äq.), Na₂SO₄ (10 Äq.), CH₂Cl₂ (0.25 M), rt. (B) Aldoxim (1.0-1.1 Äq.), KO^tBu (1.1 Äq.), Allylbromid (1.0 Äq.), THF (0.25 M), 0 °C bis rt, isolierte Ausbeuten.

2.1.3.4 Strukturelle Substratbreite

Die erhaltenen Cyclisierungsvorläufer wurden zur systematischen Untersuchung der Struktur-Eigenschafts-Beziehungen gruppenweise unter optimierten Bedingungen umgesetzt. Zunächst wurde der Einfluss des Iminylsubstituenten auf das Reaktionsergebnis näher betrachtet.

Tabelle 13 Bromcyclisierung verschiedener O-allylischer Arylaldoxime, unter Variation des Iminylsubstituenten^a

Eintrag	Substrat	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	dr ^c	
1	126a		127a	0.25	92	> 98:2
2	126b		127b	1	92	> 98:2
3	126c		127c	0.25	85	> 98:2
4	126d		127d	0.25	88	> 98:2
5	126e		127e	0.5	50	> 98:2

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.00 mmol), Reagenz (1.10 mmol), CH₂Cl₂ (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts.

Die Reaktion von **126a** mit $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ in CH_2Cl_2 bei rt erbrachte nach einer Reaktionszeit von 0.25 h das korrespondierende Dihydro-4*H*-1,3-oxazin **127a** diastereoselektiv (*dr* > 98:2) in einer Ausbeute von 92% (Tabelle 13, Eintrag 1). Die analoge Bromcyclisierung der *O*-allylischen Arylaldoxime **126b-d**, welche elektronenarme aromatische Iminylsubstituenten tragen, erbrachte die entsprechenden Bromoxazine **127b-d** in exzellenten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten (Tabelle 13, Einträge 2-4). Im Kontrast dazu ergab sich für die Umsetzung des 4-methoxysubstituierten Oximethers **126e** mit $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ eine reduzierte Ausbeute von 50%. Diese Beobachtung ist wenig überraschend, da eine Bromierung des aromatischen Kerns von Phenolderivaten mit genanntem Reagenz literaturbekannt ist.^[106] Anhand dieser Beispiele konnte gezeigt werden, dass das Substitutionsmuster am Iminylsystem geringen Einfluss auf das Reaktionsergebnis hat. Verschiedene funktionelle Gruppen, wie beispielsweise Ester, Ether oder Nitroverbindungen werden toleriert. Eine Ausnahme bilden hingegen sehr elektronenreiche aromatische Systeme.

Tabelle 14 Bromcyclisierung verschiedener *O*-allylischer Benzaldoxime, unter Variation des *trans*-konfigurierten Arylalkenylsubstituenten^a

Eintrag	Substrat	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	<i>dr</i> ^c	
1	126f		127f	1	69	> 98:2
2	126g		127g	23	53	> 98:2
3	126h		127h	0.25	55	> 98:2

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.00 mmol), Reagenz (1.10 mmol), CH_2Cl_2 (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts.

Anschließend wurden unterschiedliche *trans*-Alkenylbenzaldoxime zur Reaktion gebracht. 2,4-(Cl)₂-C₆H₃- und 3,4-dibenzyloxy-C₆H₃-substituierte Alkenylderivate **126f** und **126h** reagierten diastereoselektiv zu den entsprechenden *trans*-Aryl-bromoxazinen **127f** und **127h** in Ausbeuten von 69% und 53% (Tabelle 14, Einträge 1 und 3). Dies zeigt, dass sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Systeme problemlos eingesetzt werden können, wobei der Einsatz letztgenannter Systeme in niedrigeren Ausbeuten mündet. Darüber hinaus konnte sogar das sehr elektronenarme 4-NO₂-C₆H₄-substituierte Alkenylderivat **126g** erfolgreich cyclisiert werden (Tabelle 14, Eintrag 2). Dies erforderte jedoch eine deutlich erhöhte Reaktionszeit von 23 h und steht damit im Einklang mit einem angenommenen nucleophilen Angriff der C-C-Doppelbindung auf die Bromiraniumspezies.

Darüber hinaus erbrachte die Umsetzung der *trans*-Hexenyl-, Methylbutenyl- und Cyclohexenyl-derivate **126i**, **126j** und **126k** mit Br⁺(coll)₂PF₆⁻ die jeweiligen Bromoxazine **127i**, **127j** und **127k** in Ausbeuten zwischen 40% und 72% (Tabelle 15, Einträge 1-3). Prinzipiell sind demnach sowohl mono- sowie disubstituierte Alkenylderivate als auch cyclische Vorläufer geeignete Substrate für die Synthese der entsprechenden Oxazine.

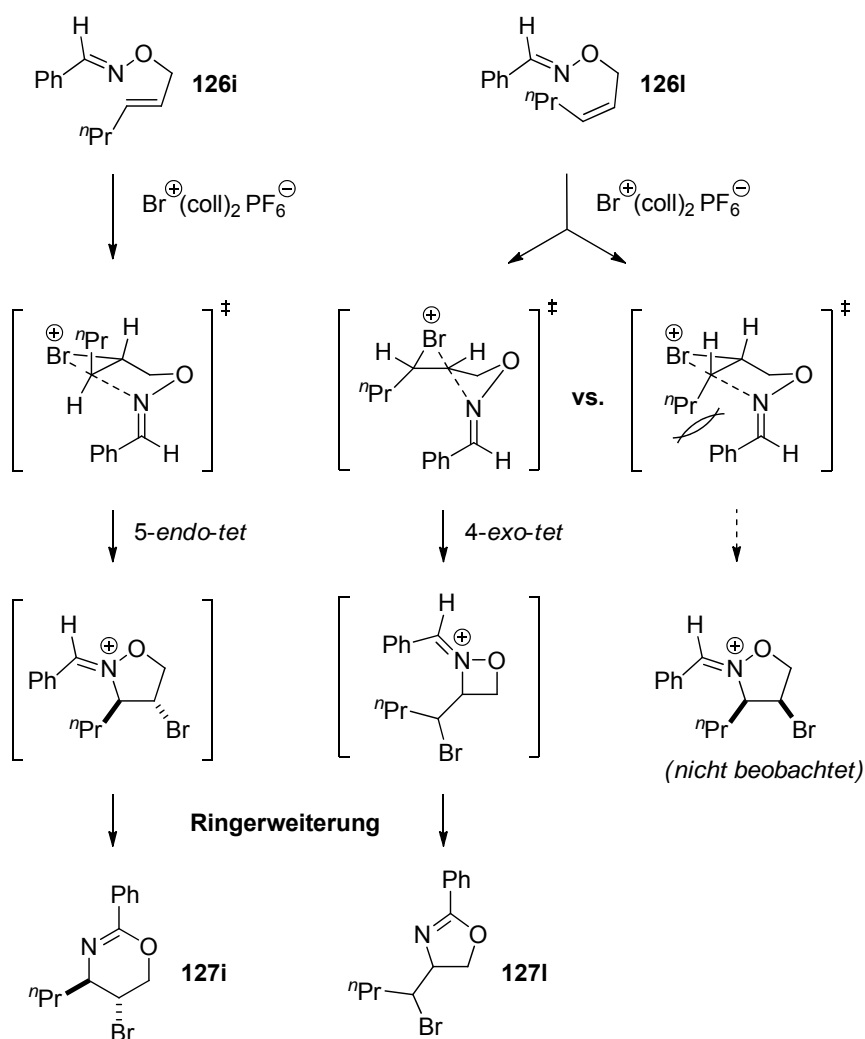
Die Bromcyclisierung aller bisher verwendeten Oximether führte diastereoselektiv zu den korrespondierenden Bromoxazinen **127a-k**, so dass im Einklang mit dem potentiellen Mechanismus der Reaktion (vgl. Kapitel 2.1.3.2) angenommen werden kann, dass es zunächst zur Bildung ein cyclischen Bromoniumintermediats kommt, dessen Öffnung durch das interne Nucleophil letztendlich zu *trans*-Stereoisomeren führt.

Tabelle 15 Bromcyclisierung diverser O-allylischer Benzaldoxime^a

Eintrag	Substrat	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	dr ^c	
1	126i		127i	0.5	40	> 98:2
2	126j		127j	0.75	39	-
3	126k		127k	1.5	72	> 98:2
4	126l		127l	0.5	39	nb ^d
5	126m		127m	22	0 ^e	-
6	126n		127n	18	0 ^e	-

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.00 mmol), Reagenz (1.10 mmol), CH₂Cl₂ (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts. ^dDas Diastereomerenverhältnis konnte aufgrund von nicht sauber isolierbaren Nebenprodukten nicht bestimmt werden. ^eKomplexes Produktgemisch erhalten.

Im Unterschied zu diesem sehr einheitlichen, gleichförmigen Verhalten der Substrate formte sich in der Cyclisierung des *cis*-hexenyl-substituierten Derivats **126i** ein Produktgemisch, aus dem nur Bromisoxazolin **127i** in einer Ausbeute von 39% isoliert werden konnte. Über die Diastereoselektivität dieser Transformation konnte aufgrund der vielen nicht sauber isolierbaren Nebenprodukte anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts keine Aussage getroffen werden. Bemerkenswert ist hierbei allerdings, dass es im Zuge der Produktbildung wahrscheinlich zu einer 4-*exo-tet* Cyclisierung gekommen ist, die formal zu einem Oxazetidiniumsalz führt. Eine anschließende Ringerweiterung führt dann zum beobachteten Produkt **127i**. Dieser Selektivitätswechsel von der *endo*- hin zur *exo*-Bromcyclisierung in der Verwendung von *trans*- und *cis*-Alkenylderivaten wurde bereits bei O-allylischen Ketoximen beobachtet (vgl. Kapitel 2.1.2.2). Eine Erklärung kann in analoger Weise durch ungünstige sterische Wechselwirkungen des Iminyl- mit dem Alkylsubstituenten in den angenommenen Übergangszuständen gegeben werden (Schema 59).



Schema 59 Mögliche Begründung für den Selektivitätswechsel in der Cyclisierung von *cis*- und *trans*-Alkenylderivaten

Auf Grundlage der vorgestellten Wechselwirkungen könnte auch die ausbleibende Bildung des Oxazins **127m** erklärt werden; die Umsetzung des entsprechenden Cyclisierungsvorläufers **126m** führte innerhalb einer Reaktionszeit von 22 h lediglich zur Zersetzung. Ein analoger Verlauf ergab sich in der Umsetzung von *O*-Allylbenzaldoxim (**126n**) (Tabelle 15, Einträge 5 und 6).

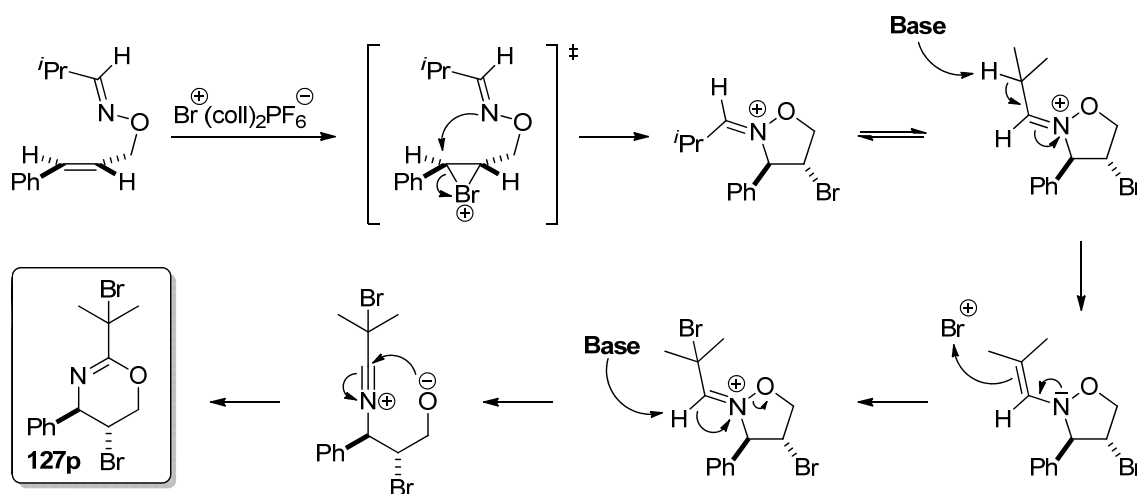
Nachdem erfolgreich gezeigt werden konnte, dass sich ausgehend von diversen Benzaldoximderivaten mit *trans*-aryl- oder *trans*-alkyl-Alkenyleinheiten durch Bromcyclisierung effizient Dihydro-4*H*-1,3-oxazine darstellen lassen, kam die Frage auf, inwieweit auch Alkylaldoximderivate Anwendung finden können. Auf Grundlage der Ergebnisse der zuvor diskutierten auxiliargestützten Bromcyclisierung von *O*-allylischen Ketoximen (vgl. Kapitel 2.1.2.3) konnte angenommen werden, dass die Anzahl der α -Protonen im Iminylsystem einen Einfluss auf das Reaktionsergebnis haben würde. In der Bachelorarbeit von A. GRÜNDLER^[112] wurde dieser Sachverhalt erstmalig gezielt näher untersucht; die erstmalige Bromcyclisierung der Substrate **126o-p** und die vollständige Charakterisierung der erhaltenen Produkte **127o-p** fand in diesem Rahmen statt.

Tabelle 16 Bromcyclisierung verschiedener *O*-Phenylallylalkylaldoxime^a

Eintrag	Substrat	Produkt	Zeit (h)	Ausbeute (%) ^b	dr ^c	
1 ^d	126o		127o	3	85	> 98:2
2 ^e	126p		127p	3	60	> 98:2
3 ^f	126q		127q	4	62	> 98:2

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.00 mmol), CH₂Cl₂ (0.05 M), rt. ^bIsolierte Ausbeute. ^cBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts. ^d1.1 Äq. Reagenz verwendet. ^e2.2 Äq. Reagenz verwendet. ^f3.3 Äq. Reagenz verwendet.

Nach Umsetzung von *O*-Phenylallylpivalinaldehydoxim (**126o**) mit 1.1 Äq. $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ konnte das entsprechende Bromoxazin **127o** in einer Ausbeute von 85% diastereoselektiv erhalten werden (Tabelle 16, Eintrag 1). Die Reaktion des vom Isobutyraldehyd abgeleiteten Derivats **126p** unter den gleichen Bedingungen führte hingegen zu unvollständigem Umsatz unter Bildung eines schwer auftrennbaren Gemischs. Erst der Einsatz von 2.2 Äq. des Bromierungsreagenz führte zu vollständigem Umsatz; isoliert wurde das α -bromierte Oxazin **127p** in einer Ausbeute von 60% (Tabelle 16, Eintrag 2). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts wurde neben **127p** ein weiterer Signalsatz einer (nicht isolierten) Verbindung detektiert, der höchstwahrscheinlich dem nichtbromierten, isopropylsubstituierten Produkt zuzuordnen ist. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass keine weitere Bromierung nach der Ringexpansion erfolgt. Dies wurde zum Anlass genommen, über eine veränderte Durchführung einen Selektivitätswechsel herbeizuführen. Um die Konzentration an Elektrophil möglichst gering zu halten wurde eine Lösung des Bromierungsreagenz (1.1 Äq.) *via* Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 5 h bei rt hinzugegeben. Es zeigte sich, dass trotzdem bei unvollständig ablaufender Reaktion ausschließlich **127p** gebildet wird und somit die α -Bromierung nach postuliertem Mechanismus deutlich schneller ist, als die Ringerweiterung.



Schema 60 Potentieller Mechanismus für die Bildung von **127p**

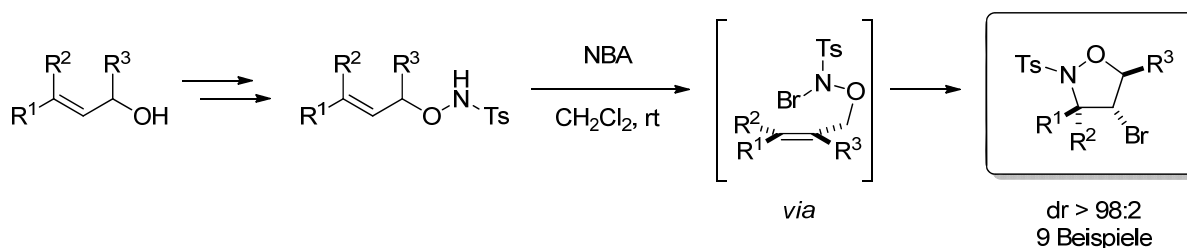
Im angenommenen Mechanismus der Bildung von **127p** kommt es im Zuge der Aktivierung der C-C-Doppelbindung zur Bildung eines cyclischen Bromoniumintermediats, der anschließende Angriff des internen Nucleophils führt zur Bildung des korrespondierenden Isoxazolidiniumsalzes. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, ist unter basischen Bedingungen die Bildung von Enaminen, ausgehend von strukturell ähnlichen Pyrrolidiniumsalzen literaturbekannt.^[110] Es kann also vermutet werden, dass nach Deprotonierung in α -Position das entsprechende *N*-Alkoxyenamin auftritt. Nachfolgende

α -Bromierung und Ringerweiterung führen letztendlich zum beobachteten Produkt (Schema 60). Infolge dieser Überlegung wurde *O*-Phenylallylbutyraldehydoxim (**126q**) mit 3.3 Äq. des Reagenz zur Reaktion gebracht, aus dem erhaltenen Produktgemisch konnte das α,α -dibromierte Oxazin **127q** in einer Ausbeute von 63% isoliert werden (Tabelle 16, Eintrag 3). Abschließend zeigte diese Untersuchung, dass auch Alkylaldoximderivate eingesetzt werden können. Das Reaktionsergebnis korreliert dabei mit der Anzahl an verfügbaren α -Protonen, so dass die Menge an Bromierungsmittel angepasst werden muss.

3 Zusammenfassung und Ausblick

3.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Verhalten verschiedener *O*-allylischer Hydroxylaminderivate bezüglich elektrophiler Aktivierung durch Haloniumquellen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass synthetisch leicht zugängliche *O*-allylische *N*-Tosylhydroxylamine besonders durch Bromierungsmittel aktiviert werden können. Die Umsetzung dieser Substratklasse mit *N*-Bromacetamid (NBA) in CH_2Cl_2 bei rt führte durch *endo*-selektive Bromcyclisierung zu diastereomerenreinen Isoxazolidinen in hohen Ausbeuten (Schema 61).



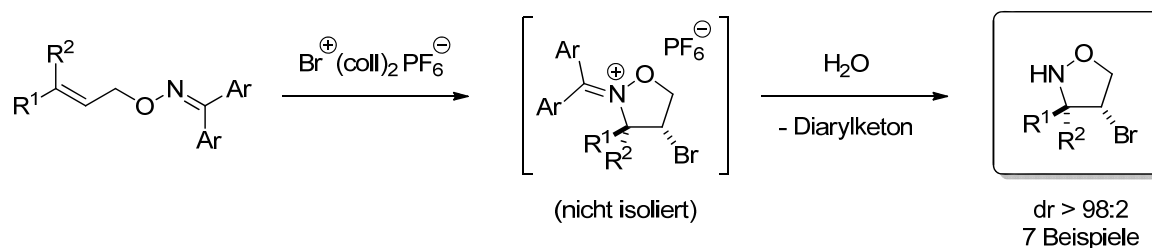
Schema 61 Synthese und Bromcyclisierung von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminderivaten. Darstellung diastereomerenreiner Bromisoxazolidine

Studien zum Mechanismus dieser Reaktion zeigten, dass es zunächst zur Bildung einer *N*-bromierten Spezies kommt und diese dazu in der Lage ist, ein Bromoniumion auf eine allylische C-C-Doppelbindung zu übertragen. Ein nachfolgender Rückseitenangriff des internen Nucleophils führt letztendlich zum finalen Produkt. Der Einfluss der Geometrie des Alkens und der eines bereits bestehenden Stereozentrums wurden ebenfalls untersucht.

Anhand von Folgetransformationen konnte gezeigt werden, dass sich die erhaltenen Produkte problemlos in weitere synthetisch interessante Bausteine wie Bromaminoalkohole, Diaminoalkohole und Aziridine überführen lassen.

Eine Enantiomerenanreicherung konnte auf der Basis von chiralen Bromoniumquellen und Katalysatoren nicht realisiert werden, die beobachtete *N*-Bromierung scheint in diesem Zusammenhang stets kinetisch bevorzugt zu sein. Eine direkte Bromcyclisierung von ungeschützten *O*-allylischen Hydroxylaminen war aufgrund von Zersetzungsreaktionen nicht möglich, weshalb über ein alternatives Schutzgruppenkonzept nachgedacht wurde.

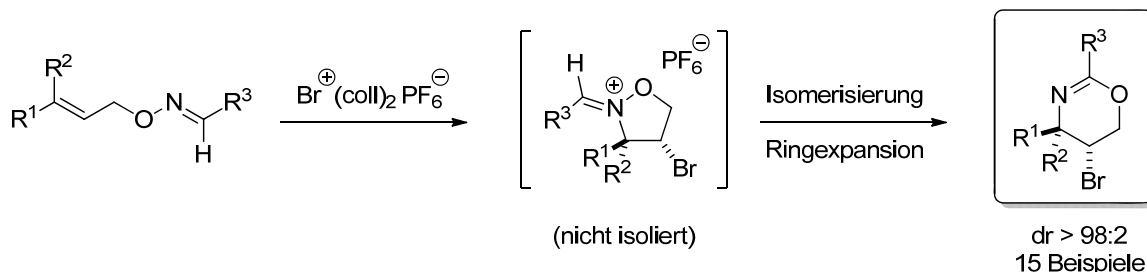
Die Aktivierung von *O*-allylischen Ketoximen mit $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ ermöglichte die Synthese von ungeschützten Isoxazolidinen nach wässriger Aufarbeitung der intermediär gebildeten Isoxazolidiniumsalze (Schema 62). Für *trans*-Alkene verlief diese Reaktion ebenfalls *endo*- und diastereoselektiv, exemplarisch konnte bei Einsatz von *cis*-Alkenylhydroxylaminen ein Selektivitätswechsel zu Oxazetidinen aufgezeigt werden.



Schema 62 Synthese von Isoxazolidinen durch Bromcyclisierung von O-allylischen Ketoximen

Diese Transformation war auf $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ als Reagenz festgelegt, dies beschränkte den Spielraum bezüglich einer asymmetrischen Variante. Darauf folgend wurde der Einsatz verschiedener von Terpenoiden abgeleiteter Auxiliare geprüft. Es zeigte sich, dass nur Auxiliare toleriert werden, die sich von Ketonen ohne α -Protonen ableiten. Hierbei wurden Enantiomerenüberschüsse bis zu 19% ee erzielt.

Bei analoger Umsetzung von O-allylischen Benzaldoximen ergab sich überraschenderweise die Bildung von Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen in hohen Ausbeuten (Schema 63). Es wurde angenommen, dass diese neuartige Transformation zunächst zu den zuvor erwähnten Isooxazolidiniumsalzen führt, welche dann nach Abstraktion des Iminylprotons unter Ringöffnung zu Nitriliumalkoxiden weiter reagieren. Die Recyclisierung dieser Intermediate führt zu den beobachteten Oxazinen.



Schema 63 Synthese von Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen durch Bromcyclisierung von O-allylischen Aldoximen

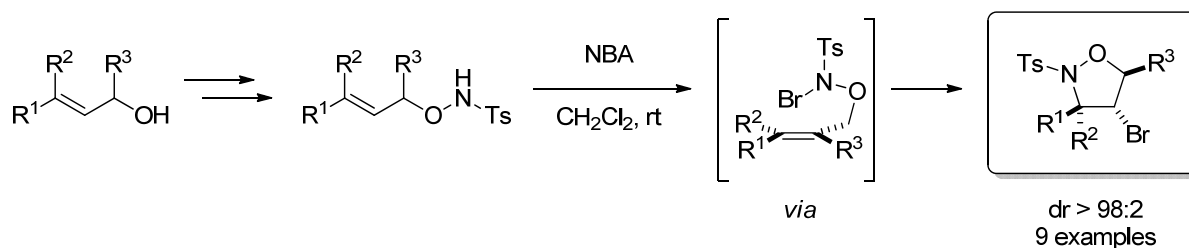
Eine Variation der Substrate ergab, dass das Substitutionsmuster am Iminylsystem geringen Einfluss auf das Reaktionsergebnis hat und eine große Bandbreite verschiedener funktioneller Gruppen toleriert wird. In Analogie zu den zuvor diskutierten Ergebnissen führten auch an dieser Stelle *trans*-alkenylsubstituierte Derivate diastereo- und *endo*-selektiv zu den entsprechenden Oxazinen. An einem Beispiel konnte gezeigt werden, dass alkylsubstituierte *cis*-Alkenylhydroxylamine zu Isoxazolidinen reagieren.

Werden anstelle von Benzaldoximderivaten O-allylische Alkylaldoximderivate verwendet, ist ein größerer Überschuss an Bromierungsmittel vonnöten um die Reaktion zur Vollständigkeit zu bringen. Als Ursache hierfür wurde eine intermediär ablaufende α -Bromierung auf der

Stufe der Isooxazolidiniumsalze vermutet, nach Ringerweiterung wurden stabile α_n -bromierte (α -Position des Iminoethers) Dihydro-4*H*-1,3-oxazine erhalten.

3.2 Abstract

In the course of this work the electrophilic activation of different *O*-allylic hydroxylamine derivatives was investigated. It was shown that the intramolecular bromoamination of easily available *O*-allylic *N*-tosyl-hydroxylamines results in the formation of isoxazolidines *via* selective 5-*endo-tet* cyclization. This process occurs *trans*-selectively in high yield and diastereoselectivity. Considering the mechanism of the reaction it was demonstrated that first a *N*-brominated species is formed which is capable of transferring the bromonium ion to an allylic double bond (Scheme 64).

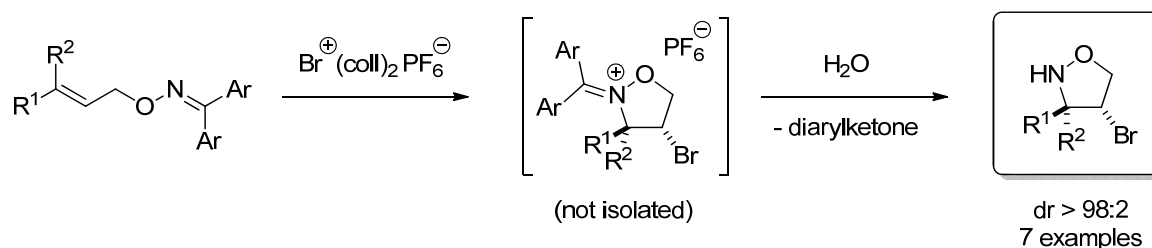


Scheme 64 Synthesis and bromocyclization of *O*-allylic *N*-tosyl-hydroxylamines. Preparation of diastereomerically pure bromoisoxazolidines

The obtained bromo-isoxazolidines provide access to other useful building blocks such as bromoaminoalcohols, diaminoalcohols, and aziridines.

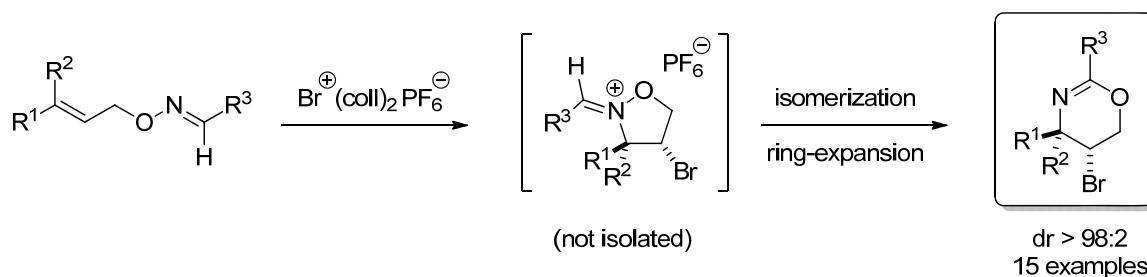
Attempts for the preparation of enantiomerically enriched isoxazolidines on the basis of chiral bromonium sources or catalysts proved to be unsuccessful due to the kinetically favored *N*-bromination. Since direct bromocyclization of non-protected *O*-allylic hydroxylamines led to decomposition, the protecting group strategy was reconsidered.

The activation of *O*-allylic ketoximes with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ enabled the synthesis of non-protected isoxazolidines after hydrolysis of the intermediate isoxazolidinium salts (Scheme 65).



Scheme 65 Synthesis of non-protected isoxazolidines by bromocyclization of *O*-allylic ketoximes

For *trans*-alkenes the reaction turned out to be *endo*- and diastereoselective, while it could be exemplified that utilization of *cis*-alkenyl derivatives led to a change in selectivity giving oxazetidines. This transformation was limited to the usage of $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ therefore little scope for an enantioselective version was expected. The application of different auxiliaries, derived from terpenoids was evaluated and an enantiomeric excess of 19% ee was reached. On analogues treatment of *O*-allylic benzaldoximes the formation of dihydro-4*H*-1,3-oxazines was observed in high yields (Scheme 66). It was assumed that the first step of this novel transformation is the formation of an isoxazolidinium salt, which upon abstraction of the iminylproton undergoes ring-opening to form a nitriliumalkoxide. Recyclization of this intermediate provides the observed oxazine. The variation of the iminyl substituent showed little influence on the reaction outcome and a large tolerance towards a variety of functional groups was observed. When *O*-allylic alkylaldoximes were employed a higher load of brominating agent was needed for completion of the reaction. This may be caused by an intermediate α -bromination on the stage of the isoxazolidinium salt, which may be in equilibrium with the corresponding enamine. After ring-expansion α_n -brominated (α -position of the iminoether) dihydro-4*H*-1,3-oxazines are formed.

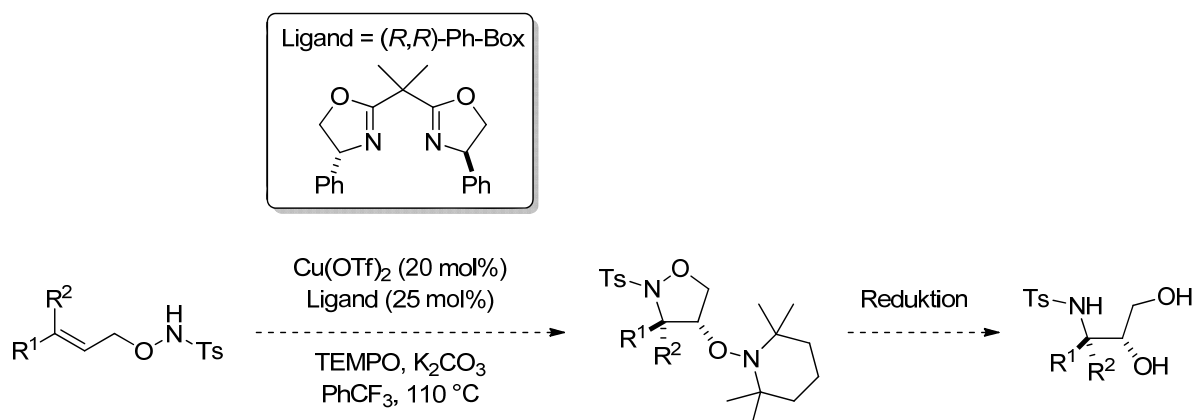


Scheme 66 Synthesis of dihydro-4*H*-1,3-oxazines by bromocyclization of *O*-allylic aldoximes

3.3 Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschreibt die elektrophile Aktivierung von *O*-allylischen Hydroxylaminderivaten auf der Basis von spezifischen Halogenierungsmitteln. Es konnten in Abhängigkeit der gewählten Schutzgruppen an der Stickstofffunktionalität unterschiedliche, diastereomerenreine Produkte erhalten werden. Eine geringe Enantiomerenanreicherung im Zuge der Halocyclisierung gelang auf der Basis von chiralen Auxiliaren.

Um diesen wenig effizienten Weg zu umgehen wäre eine katalytische Reaktionsführung zur elektrophilen Aktivierung des Alkenylsystems wünschenswert. Besonders auf dem verwandten Gebiet der Hydroaminierungsreaktionen sind in den letzten Jahren große Fortschritte auf dem Gebiet der enantioselektiven, Übergangsmetallkatalysierten Transformationen erzielt worden.^[113] Besonders hervorzuheben sind Arbeiten von CHEMLER, die zeigten, dass in der Cu(II)-katalysierten Aminoxygenierung von *N*-sulfonierten *O*-homoallylischen Systemen hohe Enantiomerenüberschüsse erreicht werden können.^[114] Die analoge Umsetzung von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen könnte zu synthetisch sehr interessanten Isoxazolidinen bzw. Oxazetidinen führen (Schema 67).



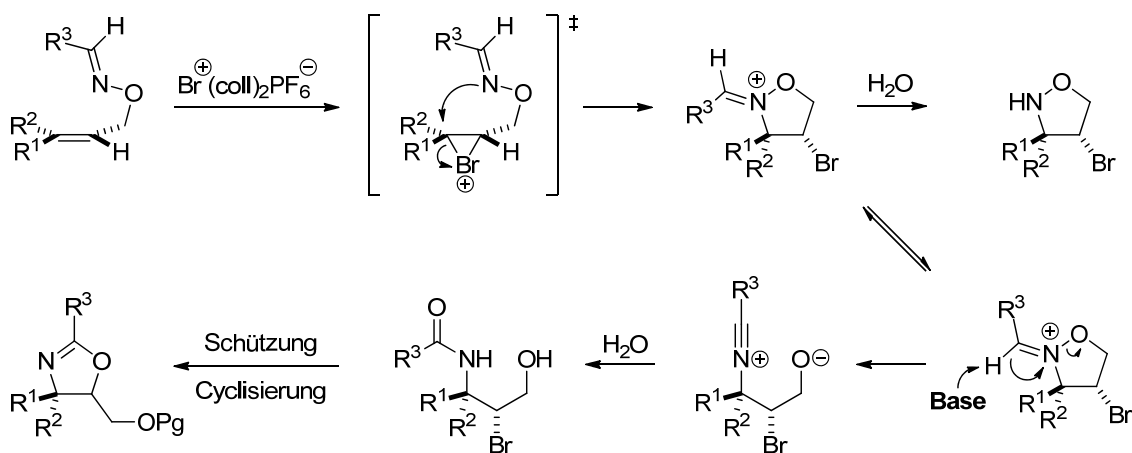
Schema 67 Cu(II)-katalysierte Aminoxygenierung von *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen in Analogie zu CHEMLER^[114]

Zudem ist eine (diastereoselektive) Aminoxygenierung unter Verwendung von *O*-homoallylischen *N*-Tosylhydroxylaminen unter ähnlichen Bedingungen literaturbekannt,^[115] daher kann eine Kompatibilität der Reaktionsbedingungen und den in dieser Arbeit verwendeten *O*-allylischen *N*-Tosylhydroxylaminen vermutet werden.

Auf Grundlage der Untersuchungen zur Bromcyclisierung von *O*-allylischen Aldoximen lassen sich ebenfalls interessante Überlegungen zur weiteren Entwicklung ableiten. Es wurde angenommen, dass es nach Zugabe von Br⁺(coll)₂PF₆⁻ infolge einer 5-*endo-tet*-Cyclisierung zur intermediären Bildung eines Isoxazolidiniumsalzes kommt. Die

anschließende Ringerweiterung durchläuft ein angenommenes Nitriliumalkoxid, eine Recyclisierung führt zum finalen Produkt (vgl. Kapitel 2.1.3.2).

Eine ähnliche Nitriliumspezies wird in anderen Reaktionen wie beispielsweise der RITTER-Reaktion formuliert.^[161] Diesem Gedanken folgend sollte der Zusatz eines Überschusses an Wasser zum entsprechenden benzoylgeschützten Amin führen, solange die Abstraktion des Iminylprotons deutlich schneller verläuft als die konkurrierende Hydrolyse der Isoxazolidiniumsalze (Schema 68). Ausgehend vom erhaltenen Bromaminoalkohol könnte beispielsweise – nach Schützung des Alkohols – durch Behandlung mit Base eine weitere Cyclisierung zu Isooxazolinen erfolgen.



Schema 68 Mögliche Erweiterung der Bromcyclisierung von O-allylischen Aldoximen

II. Synthese von Mangan(VII)-Imidokomplexen

4 Einleitung

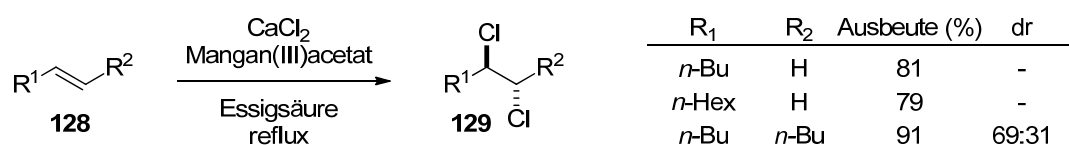
Die Entwicklung von Verfahren zur selektiven Funktionalisierung von Molekülen nimmt aufgrund der biologischen und wirtschaftlichen Bedeutung von hochfunktionalisierten Verbindungen einen zentralen Platz in der modernen Chemie ein. Neben enzymatischen und organokatalytischen Methoden ist die Katalyse durch (Übergangs)metallkomplexe mittlerweile ein vielgenutzter Ansatz in der organischen Synthesechemie.^[116] Eine in diesem Zusammenhang häufig anzutreffende Stoffklasse sind ungesättigte Kohlenwasserstoffe, die sich mithilfe verschiedener (übergangs)metallkatalysierter Transformationen variabel in synthetisch wertvolle Bausteine überführen lassen. Als Beispiele seien an dieser Stelle nur die ruthenium- bzw. molybdänkatalysierten Metathesereaktionen,^[117] oder auch die palladium- und kupferkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen^[118] genannt.

Mangan, als ein anderes – etwas weniger prominentes Übergangsmetall – wurde ebenfalls in effizienten Transformationen, wie beispielsweise der enantioselektiven Epoxidierung nach JACOBSEN^[119] und KATSUKI^[120] genutzt und ist hinsichtlich seiner Verfügbarkeit und aus ökonomischen Gründen ein für die Katalyse interessantes Element.^[121]

4.1 Halogenierungen von Alkenen mit Manganverbindungen

Während die Addition von Halogenen an C-C-Doppelbindungen frühzeitig synthetisch eingesetzt wurde (vgl. Kapitel 1.1.1) und mittlerweile einige organokatalytische Methoden zur enantioselektiven Halofunktionalisierung von ungesättigten Systemen zur Verfügung stehen (siehe auch Kapitel 1.1.2.3), zählen die übergangsmetallkatalysierten Varianten in diesem Zusammenhang eher zu den selteneren Transformationen.^[2] Daher scheint es wenig verwunderlich, dass die Anzahl an manganvermittelten Halogenierungsreaktionen von nichtaktivierten Alkenen ebenfalls verhältnismäßig gering ist.

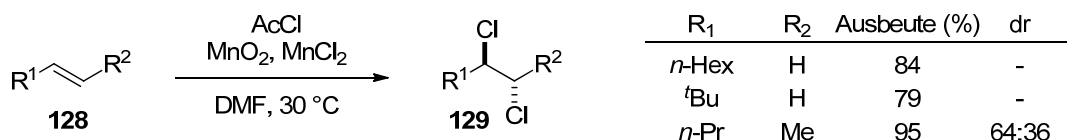
Eine frühe Veröffentlichung zu diesem Thema stammt aus der Arbeitsgruppe von FRISTAD, die bereits 1984 durch eine Kombination von Mangan(III)acetat und CaCl₂ im Überschuss endständige und 1,2-disubstituierte Alkene (**128**) in vicinale Dichloride (**129**) überführen konnten (Schema 69).



Schema 69 Beispiele für die vicinale Dichlorierung von Alkenen nach FRISTAD

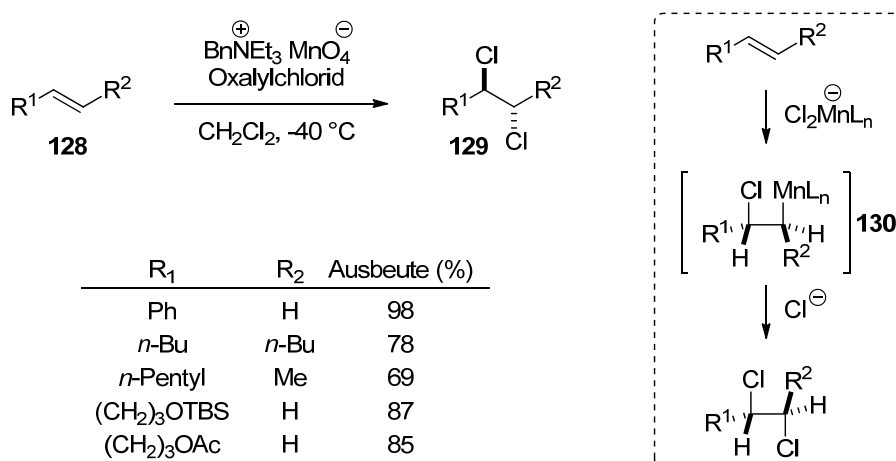
Als reaktive Spezies wurde solvatisiertes MnCl_3 angenommen, die unter Auftreten von radikalischen Intermediaten zur Chlorierung führt.^[122]

BELLESIA und Mitarbeiter zeigten 1991, dass die Einwirkung von Gemischen aus MnO_2 , MnCl_2 und AcCl in DMF auf Alkene zu ähnlichen Ergebnissen führt (Schema 70) und nahmen an, dass durch Synproportionierung der beiden Manganvorläufer eine aktivierte Cl-Mn(III) -Spezies gebildet wird, die letztendlich für die (radikalische) Chlorierung der Alkene verantwortlich ist.^[123]



Schema 70 Beispiele für die vicinale Dichlorierung von Alkenen nach BELLESIA

Kurz darauf entwickelten MARKÓ und RICHARDSON im Rahmen von Versuchen der Modifizierung der Reaktivität des Permanganatanions eine Methode zur stereospezifischen *trans*- bzw. *anti*-Dichlorierung von Alkenen auf der Basis von Benzyltriethylammoniumpermanganat und Oxalylchlorid (Schema 71).^[124] Fasziniert von der im Kontrast zu anderen metallkatalysierten Dichlorierungen stehenden *trans*-Selektivität des Prozesses wurde in einer folgenden Publikation der Mechanismus näher untersucht und angenommen, dass intermediär eine Organomanganspezies **130** in die Bildung der vicinalen Dichloride involviert ist. Die genaue Struktur dieser Spezies konnte jedoch nicht aufgeklärt werden, das Auftreten eines cyclischen Chloroniumions wurde als unwahrscheinlich erachtet.^[125]

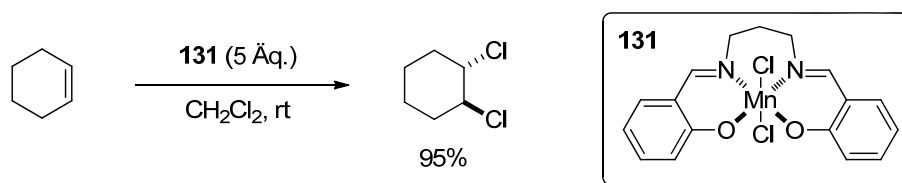


Schema 71 Beispiele für die stereospezifische, *anti*-selektive Dichlorierung von Alkenen (links) und angenommener Mechanismus (rechts) nach MARKÓ und RICHARDSON

Eine weitere Verbesserung des Reaktionssystems im Sinne höherer thermischer Stabilität (Reaktionsführung bei 20 °C) konnte durch Austausch des Oxalylchlorids mit TMSCl erreicht

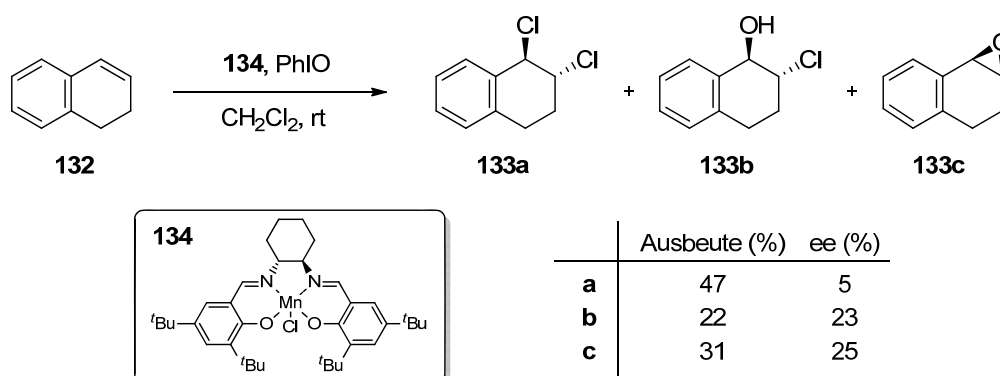
werden.^[126] Ein analoger Ansatz wurde von HAZRA und Mitarbeitern verfolgt, die stereospezifische Dihalogenierungen von Alkenen unter Verwendung von Tetradecylammoniumpermanganat und TMSBr^[127] bzw. TMSCl^[128] vorstellten.

Im Gegensatz zu den zuvor vorgestellten Systemen mit eher praktischer Relevanz widmete sich die Arbeitsgruppe um PECORARO der Untersuchung von Halogenierungsreaktionen mit definierten Mangankomplexen. Es konnte gezeigt werden, dass der von *N,N*-Bis-(salicyliden)propylendiamin abgeleitete Dichlormangan(IV)-Komplex **131** Alkene dichlorieren kann (Schema 72).^[129] In Analogie zum mechanistischen Bild von BELLESIA^[123] wurde auch hier ein radikalischer Mechanismus angenommen.



Schema 72 Beispiel für die Dichlorierung von Alkenen mithilfe von überstöchiometrischen Mengen eines Dichlormangan(IV)-Komplexes nach PECORARO

Das neueste und vielleicht prominenteste Beispiel für eine manganmedierte Dihalogenierung wurde im Rahmen einer mechanistischen Studie zur JACOBSEN-KATSUKI-Epoxidierung^[119,120] entdeckt, in der stöchiometrische Mengen von *in situ* generierten Mn^{IV}(Salen)-Komplexen mit Alkenen zur Reaktion gebracht wurden. So führte beispielsweise die Umsetzung von 1,2-Dihydronaphtalen **132** mit [Mn^{III}(Salen)Cl] (**134**) und PhIO in CH₂Cl₂ bei rt zu einem Gemisch aus *trans*-Dichlorid **133a**, Chlorhydrin **133b** und Epoxid **133c** in niedrigem Grad an Enantiomerenanreicherung (Schema 73).^[130]

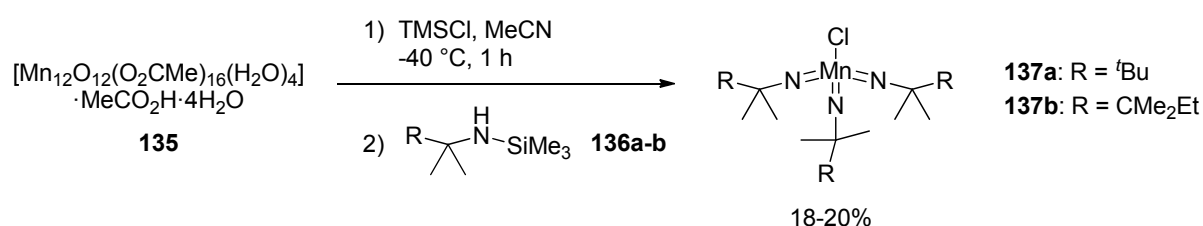


Schema 73 [Mn(Salen)]-medierte Dichlorierung von Alkenen

Nach bestem Wissen ist bisher keine katalytische Dihalogenierung mit Metallkomplexen beschrieben worden. Nachfolgend wird eine Klasse von Mn(VII)-Komplexen vorgestellt, die modifiziert und hinsichtlich ihrer Eigenschaften in Halogenierungen getestet werden sollten.

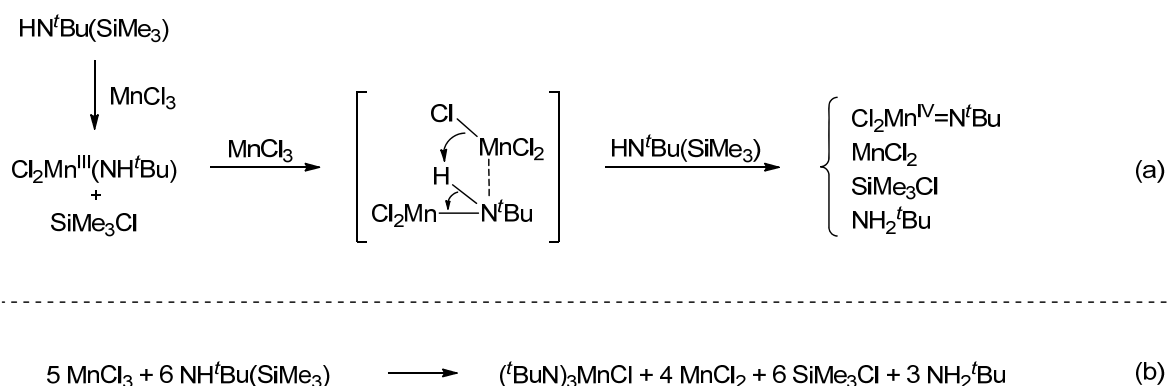
4.2 Tris(imido)mangan(VII)-Komplexe

Manganverbindungen in hohen Oxidationsstufen (V, VI oder VII) sind schon lange bekannt; neben dem Permanganatanion (MnO_4^-), das aufgrund seiner stark oxidierenden Eigenschaften als Reagenz – beispielsweise in der *syn*-Dihydroxylierung von Alkenen^[131] – genutzt wurde, ist nur eine geringe Anzahl von Manganverbindungen in hohen Oxidationsstufen unter normalen Bedingungen stabil. Die meisten dieser enthalten Sauerstoff.^[132] 1993 gelang WILKINSON und Mitarbeitern erstmalig die Synthese von Mn(VII)-Komplexen ohne Oxo-Ligand(en), durch Verwendung des isoelektronischen Imidosystems.^[133,134]



Schema 74 Darstellung der ersten *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe nach WILKINSON

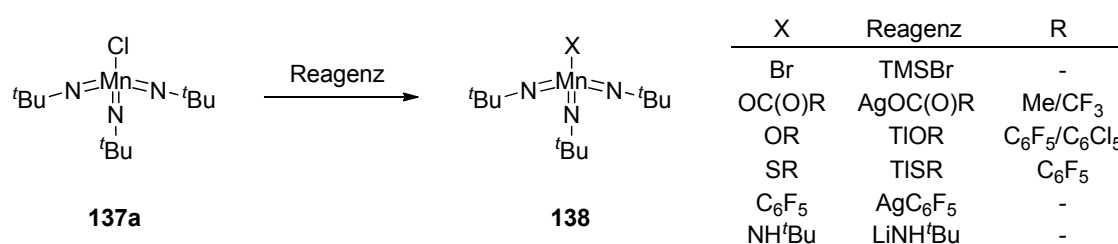
Hierzu griff WILKINSON zunächst auf eine Methode von CHRISTOU zurück, der durch Behandlung von $[\text{Mn}_{12}\text{O}_{12}(\text{O}_2\text{CMe})_{16}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{MeCO}_2\text{H} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**135**) (Manganoxoacetat) mit einem Überschuss TMSCl in MeCN bei -40 °C *in situ* eine tiefviolette Lösung eines Mangan(III)-Vorläufers („ MnCl_3 “) generieren konnte.^[135] Der Zusatz von 50 Äq. silylierter, tertiärer Carbinamine **136a-b** zu dieser Lösung resultierte in der Bildung der *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe **137a-b** in Ausbeuten von 18-20% (Schema 74). Die gebildeten *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe sind gegenüber BRØNSTED-Säuren labil.



Schema 75^[134] (a) Postulierter Mechanismus der Bildung von *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexen am Beispiel von $\text{MnCl}(\text{N}^t\text{Bu})_3$ und (b) Gesamtstöchiometrie der Reaktion

Daher ist ein großer Überschuss an tertiären Carbinaminen notwendig um die im Zuge der Reaktion gebildete Salzsäure abzufangen und zu neutralisieren.

WILKINSON argumentiert, dass kein anderes (offensichtliches) Oxidationsmittel neben MnCl_3 im Reaktionsgemisch präsent ist und somit die Oxidation von Mn(III) zu Mn(VII) wahrscheinlich auf eine mehrmals hintereinander ablaufende Disproportionierung zurückzuführen ist. Der angenommene Mechanismus der Bildung (unter der Vernachlässigung von cokoordiniertem MeCN) und die Gesamtstöchiometrie der Reaktion sind in Schema 75 dargestellt.^[134] Nach initialem Ligandentausch an MnCl_3 findet zunächst eine Oxidation am Manganzentrum zu Mn(IV) statt, die mehrmalige Wiederholung dieser Teilsequenz führt dann zu $(^t\text{BuN})_3\text{Mn}^{\text{VI}}$, das letztendlich von MnCl_3 zum finalen Produkt $(^t\text{BuN})_3\text{MnCl}$ (**137a**) chloriert werden kann. Diese Überlegung führt zur in Schema 75 (b) dargestellten Reaktionsgleichung, deren Stöchiometrie eine maximal mögliche Ausbeute von 20% bezogen auf Mangan nahelegt.



Schema 76 Synthese von *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexen durch Austausch des Chloratoms

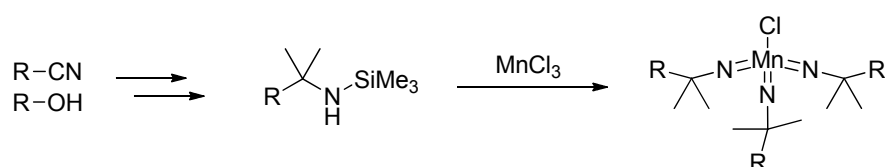
Eine weitere Variation der Struktur der *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe erfolgte auf Grundlage der Abstraktion des Chloratoms von **137a** unter Austausch gegen anderen Liganden und ermöglichte so die Synthese von Komplexen der Form $(^t\text{BuN})_3\text{MnX}$ **138** (Schema 76).^[134] Versuche, die Struktur des Imidoliganden weiter zu verändern waren nicht erfolgreich, so dass bis heute nur die im Rahmen der zuvor diskutierten Publikationen^[133,134] charakterisierten *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe **137a-b** bekannt sind.

M.-A. DUHS konnte in seiner Masterarbeit erste Anzeichen für eine Reaktivität dieser Komplexklasse als Halogenierungsmittel gegenüber ungesättigten Systemen beobachten, die thermische Labilität dieser Verbindungen erschwerte jedoch tiefergehende Studien.^[136] In weiterführenden Arbeiten von R. RÜTTINGER^[137] und M. SPARENBERG^[138] wurden Versuche unternommen, auf Basis von tridentaten Aminliganden stabilere *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe dazustellen, dies erwies sich jedoch aufgrund der großen Mengen, die für die Synthese benötigt werden, als synthetisch zu aufwendig und resultierte nicht in den gewünschten Produkten. Eine Variation der Struktur der Imidoliganden wäre allerdings hinsichtlich des Ausblicks auf eine enantioselective Halogenierung von Olefinen interessant.

4.3 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten neuartige *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe synthetisiert und charakterisiert werden. Nach WILKINSON ist das einzige bisher bekannte, tolerierte Strukturmotiv für Liganden in dieser Stoffklasse gegeben in alkylsubstituierten, tertiären Carbinaminen (Schema 77). Die Synthese der Komplexe selbst erfordert einen großen Überschuss (50 Äq.) an potentiellen (silylierten) Liganden; dies sollte bei der Evaluation von möglichen Syntheserouten berücksichtigt werden. Eine Variation der Seitenkette sollte zeigen, inwieweit funktionelle Gruppen toleriert werden und welchen Einfluss ein verändertes Substitutionsmuster auf die Stabilität der Komplexe hat.

Eine nachfolgende Untersuchung der thermischen Stabilität im Festkörper und insbesondere in Lösung hatte besondere Priorität, da diese im Hinblick auf eine katalytische Verwendung von entscheidender Bedeutung zu sein schien (vgl. Kapitel 4.2).



Schema 77 Synthese neuartiger *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe

Eine Derivatisierung der erhaltenen Komplexe durch Abstraktion des Chloroliganden unter Austausch gegen andere Halogene oder polyhalogenierte Alkylreste erbrächte weitere synthetisch interessante Strukturen. Basierend auf Vorarbeiten von M.-A. DUHS sollte anhand von geeigneten Testsystemen gezeigt werden, dass bei erhöhter Temperatur eine Halofunktionalisierung von ungesättigten Kohlenwasserstoffen möglich ist.

Darüber hinaus wurde die Synthese der ersten chiralen *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexe angestrebt. Die Darstellung von enantiomerenreinen Liganden unter Berücksichtigung der zuvor erläuterten Anforderungen wurde als besonderes Ziel erachtet.

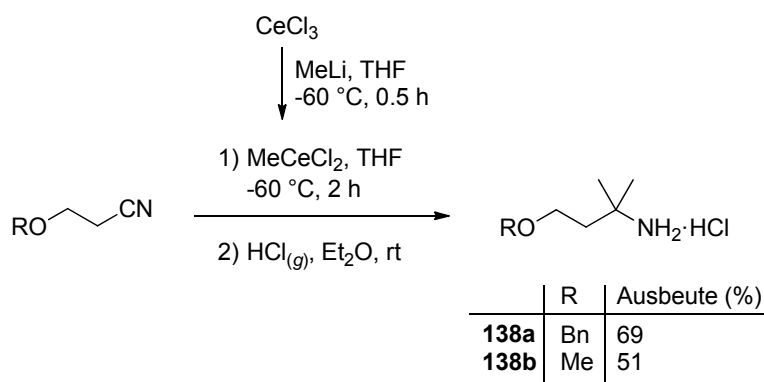
5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Synthese von tertiären Carbinaminen als potentielle Liganden

5.1.1 Darstellung achiraler Liganden mit Etherfunktionalität

Für die Darstellung achiraler, tertiärer Carbinamine mit Etherfunktionalität in der Seitenkette wurde von literaturbekannten Alkoxyitrilen ausgegangen. Um primäre Amine an tertiären Kohlenstoffzentren ausgehend von Nitrilen zu erhalten, ist eine doppelte Addition von Metallorganyleen nötig. Die Addition von GRIGNARD- bzw. Alkylolithiumverbindungen führt in diesem Zusammenhang zumeist nur zur einfachen Addition, da die intermediär gebildeten Metall-Ketimine nur unter Zusatz von (stärkeren) LEWIS-Säuren eine weitere Additionsreaktion eingehen.^[139,140]

CIGANEK konnte zeigen, dass Nitrile durch doppelte Addition von Organolanthanoiden effizient zu tertiären Carbinaminen umgesetzt werden. Aus ökonomischen Gründen ist die synthetische Anwendung dieser Methode zumeist auf Cer(III)-Verbindungen beschränkt. Die entsprechenden Cer(III)-organyle sind hierbei leicht durch Umsetzung von Alkylolithiumverbindungen mit dem *in situ* generierten THF-Komplex von wasserfreiem CeCl_3 zugänglich.^[141]

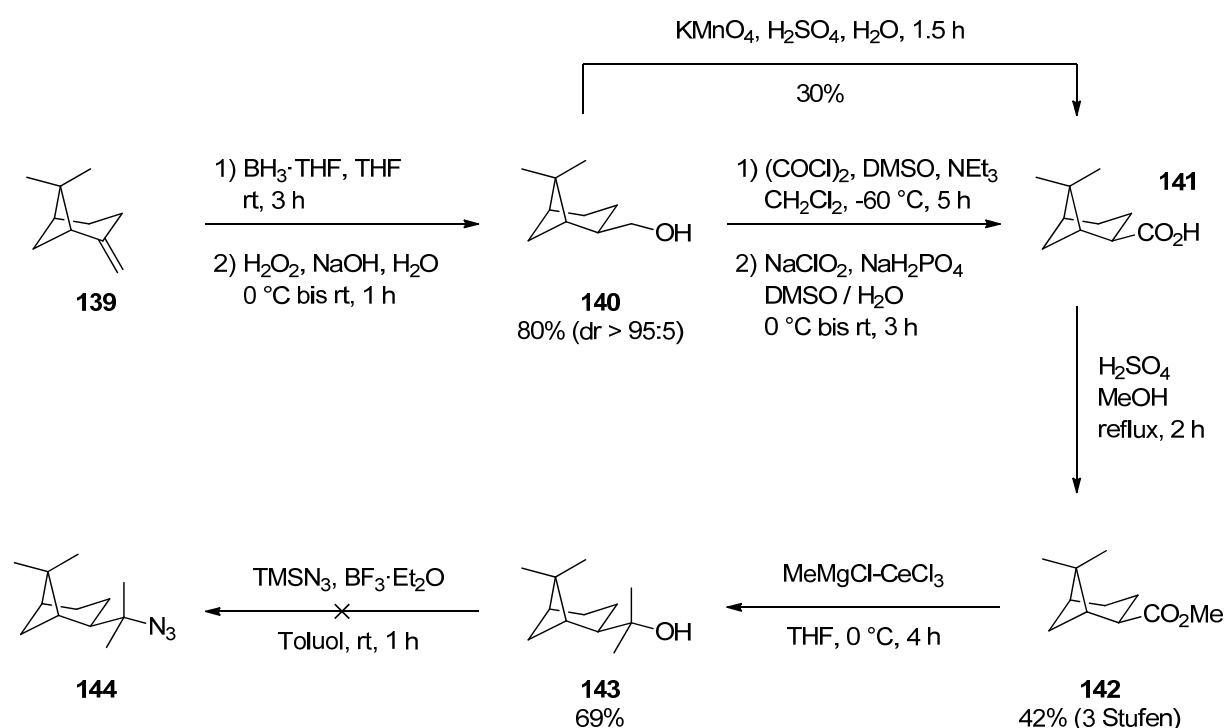


Schema 78 Darstellung von tertiären Carbinaminen ausgehend von Alkoxyitrilen

Die Umsetzung der jeweiligen Alkoxyitrile mit *in situ* generiertem MeCeCl_2 in THF bei -60 °C erbrachte nach Behandlung der erhaltenen Rohprodukte mit gasförmiger Salzsäure in Et_2O die entsprechenden Hydrochloride **138a** (R = Bn) und **138b** (R = Me) in Ausbeuten von 69% und 51% (Schema 78).

5.1.2 Darstellung ausgehend von β -(-)-Pinen

Für die Synthese eines chiralen, tertiären Carbinamins wurde ausgehend von β -(-)-Pinen (**139**) – nach BECKMANN^[142] – durch Hydroborierung mit $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ und nachfolgender Oxidation mit H_2O_2 unter basischen Bedingungen zunächst *cis*-Myrtanol (**140**) in einer Ausbeute von 80% (dr > 95:5) dargestellt. Um den entsprechenden Ester **142** zu erhalten wurde *cis*-Myrtanol (**140**) durch Oxidation nach SWERN^[143] und anschließende Oxidation nach PINNICK^[144] in *cis*-Myrtansäure (**141**) überführt. Die nachfolgende Veresterung mit MeOH unter Zusatz katalytischer Mengen an konz. H_2SO_4 führte zu Ester **142** in einer Ausbeute von 42% über drei Stufen (Schema 79).

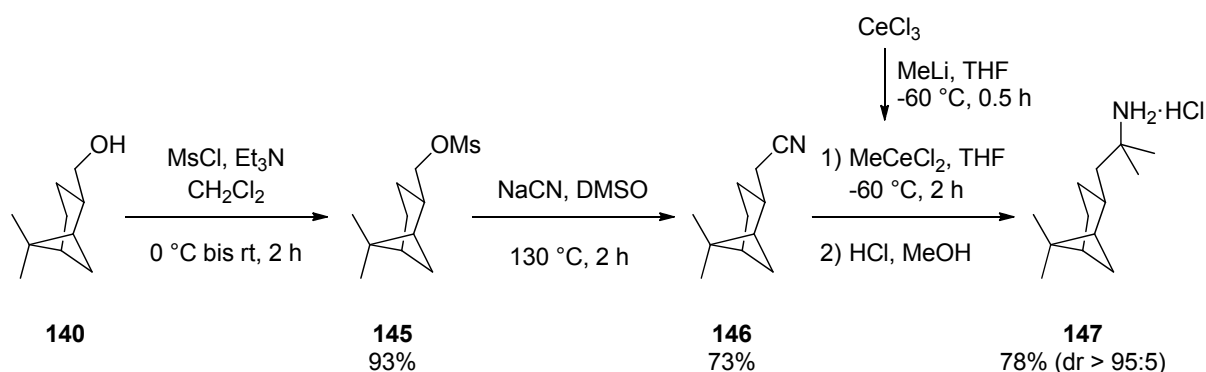


Schema 79 Sequenz zur Darstellung des tertiären Alkohols **144** als Vorläufer für die Synthese eines tertiären Carbinamins

Alternativ zu dieser dreistufigen Sequenz wurde *cis*-Myrtanol (**140**) durch weit weniger zeitaufwendige Oxidation mit KMnO_4 in einem Gemisch aus konz. H_2SO_4 und Wasser in einer Ausbeute von 30% zu *cis*-Myrtansäure (**141**) oxidiert.^[145] Die anschließende Veresterung mit MeOH wurde sowohl unter Zusatz katalytischer Mengen von konz. H_2SO_4 oder *p*-TsOH durchgeführt. Hierbei ergab sich eine Ausbeute von 68% bei Einsatz von konz. H_2SO_4 (0.3 Äq.) nach einer Reaktionszeit von 2 h (reflux) und eine vergleichbare Ausbeute von 70% bei Verwendung von *p*-TsOH (0.5 Äq.) bei einer deutlich längeren Reaktionszeit von 24 h.

Die doppelte Addition von Grignardreagenzien an Carbonsäureester führt zu tertiären Alkoholen.^[146,147] Die Umsetzung des Esters **142** mit MeMgCl (2.2 Äq.) in THF ergab nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur den bisher nicht beschriebenen, tertiären Alkohol **143** in einer Ausbeute von 12%. Als möglicher Grund für die geringe Ausbeute wurde eine Deprotonierung in α -Position, daher die Bildung des entsprechenden Enolats vermutet. Die Verwendung von Cer(III)-organyle ermöglicht eine Steigerung der Carbonylophilizität und erlaubt somit eine effektivere Addition an leicht enolisierbare Substrate.^[148,149] Die Addition von *in situ* generiertem MeMgCl-CeCl₃ an Ester **142** in THF bei 0 °C führte nach einer Reaktionszeit von 4 h ebenfalls zum tertiären Alkohol **143** in einer signifikant verbesserten Ausbeute von 69%. Im weiteren Verlauf der Sequenz sollte der tertiäre Alkohol durch nucleophile Substitution in Azid **144** überführt und dieses schließlich hydrogenolytisch zum entsprechenden Amin reduziert werden.

Die Azidierung von tertiären Alkoholen kann unter anderem selektiv durch Umsetzung mit BF₃·Et₂O in Anwesenheit von TMSN₃ in Benzol bei Raumtemperatur erfolgen.^[150] Die Versuche, den tertiären Alkohol **143** unter diesen Bedingungen in Toluol in Azid **144** zu überführen, führten fast ausschließlich zur Zersetzung des Edukts. Mittels IR- und NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass eine Azidierung des Substrats nur unter Öffnung des Vierrings und Bildung einer internen Doppelbindung stattfand. Die endgültige Struktur des erhaltenen Alkylazids konnte nicht aufgeklärt werden. Eine Erniedrigung der Temperatur auf -20 °C bzw. -78 °C sowie die Verwendung von CH₂Cl₂ als Lösungsmittel erbrachte keine Verbesserung. Alternativ wurde der tertiäre Alkohol **143** mit NaN₃ in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ und H₂SO₄ (57%) in Analogie zur Literatur^[151] umgesetzt, hierbei wurde die gleiche Zersetzungsreaktion beobachtet.



Schema 80 Alternative Sequenz zur Synthese eines homologen, tertiären Carbinamins

Eine alternative Sequenz zur Synthese eines homologen, tertiären Carbinamins ist in Schema 80 dargestellt. Acetonitril-derivat **146** ist literaturbekannt und wurde nach den Vorschriften von TIETZE^[152] in einem Maßstab von fünfzig Gramm synthetisiert.

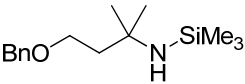
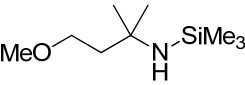
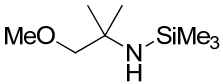
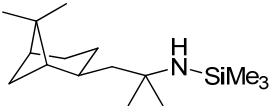
Umsetzung von *cis*-Myrtanol (**140**) mit MsCl in CH₂Cl₂ in Anwesenheit von Et₃N erbrachte das entsprechende Mesylat **145** in einer Ausbeute von 93%. Nachfolgende Substitution des

Mesylats mit NaCN in DMSO bei 130 °C führte zu Nitril **146** in einer Ausbeute von 73%. Das erhaltene Nitril wurde nach zuvor genannter Methode von CIGANEK^[141] mit *in situ* generiertem MeCeCl₂ (3 Äq.) in THF bei -60 °C zur Reaktion gebracht. Die Umsetzung führte nach einer Reaktionszeit von 2 h zum korrespondierenden Amin, das zur weiteren Reinigung mit methanolischer bzw. gasförmiger HCl behandelt wurde. Das bisher nicht beschriebene Hydrochlorid **147** konnte in einer Ausbeute von 84% (dr > 95:5) erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis blieb über die gesamte Sequenz unverändert.

5.2 Versuche zur Umsetzung der Carbinamine mit Manganoxoacetat

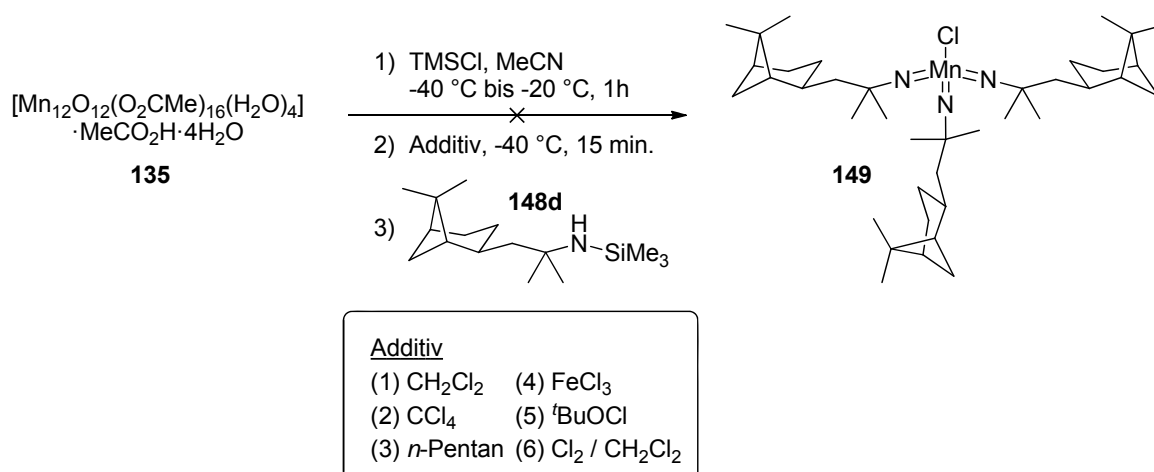
Die erhaltenen tertiären Carbinamine müssen vor der Umsetzung mit Manganoxoacetat nach Vorschrift von WILKINSON^[133] für die Synthese der *Tris*(imido)mangan(VII)-Komplexe zunächst in die entsprechenden Trimethylsilylamine überführt werden. Dies kann durch Behandlung der freien Amine oder der Hydrochloride mit TMSCl in Et₂O in Anwesenheit einer Base erfolgen.^[147,153]

Tabelle 17 Monosilylierung verschiedener tertiärer Carbinamine

Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute (%)
	$\text{R}-\text{C}(\text{Me})_2-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, reflux, 2h}]{\text{TMSCl, Et}_3\text{N}} \text{R}-\text{C}(\text{Me})_2-\text{N}(\text{H})\text{SiMe}_3$		
1	138a		148a 82
2	138b		148b 70
3	138c		148c 42
4	147		148d 93

Die Umsetzung der Amine **138a-c** und **147** mit TMSCl unter Zusatz von Et₃N als Base erbrachte nach luft- und wasserfreier Filtration und destillativer Aufreinigung die entsprechenden Monosilylamine **148a-d** in guten Ausbeuten (Tabelle 17). Die Hydrochloride **138b** und **138d** wurden vor der Silylierung aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in Et₂O durch Reaktion mit KOH in Wasser in die freien Amine überführt; das tertiäre Carbinamin **138c** ist kommerziell erhältlich. Die dargestellten Produkte **148a-d** erwiesen sich als sehr hydrolyseempfindlich und konnten daher nur ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopisch charakterisiert werden.

Nach WILKINSON sind bisher nur tiefgrüne Chloro-*tris*(imido)mangan(VII)-Komplexe der Form (tBuN)₃MnCl und (EtCMe₂N)₃MnCl beschrieben.^[134] Im direkten Vergleich weist das Silylamin **148d** bezogen auf die Ligandenstruktur die größte Übereinstimmung auf und wurde daher zunächst eingesetzt.



Schema 81 Reaktion des silylierten Amins **148d** mit Manganoxoacetat

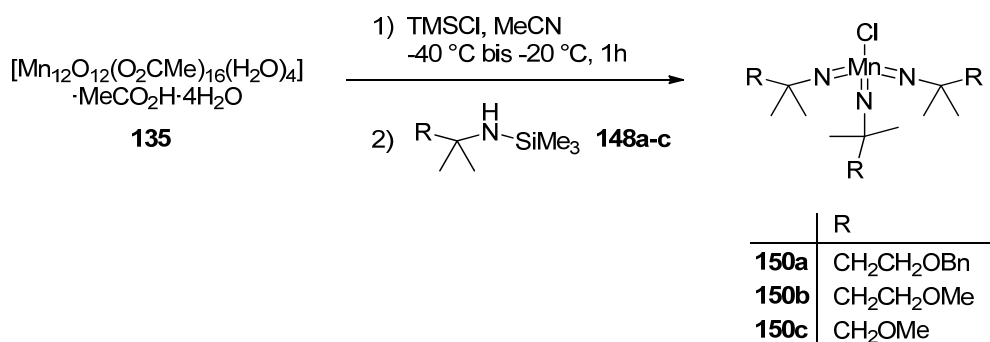
Die Umsetzung des Silylamins **148d** mit *in situ* generiertem MnCl₃ in direkter Analogie zur Literatur^[133,134] ist in Schema 81 dargestellt. Zunächst wurde Manganoxoacetat **135** bei -40 °C mit 48 Äq. frisch destilliertem TMSCl behandelt und nach abgeschlossener Reaktion die erhaltene tiefviolette Lösung^[135] mit **148d** versetzt. Die Bildung von *Tris*(imido)-mangan(VII)-Spezies ist visuell durch das Auftreten einer tiefen Grünfärbung angezeigt.

Die Reaktion wurde für weitere 6 h beobachtet, hierbei änderte sich die Farbe der Lösung zunächst zu tiefbraun, dann schließlich zu grau (-15 °C). Es konnten einige Inhomogenitäten beobachtet werden. Nach Erreichen von Raumtemperatur wurde lediglich eine Suspension aus einer braunen Lösung und einem tiefbraunen bis schwarzen, schwer löslichen Feststoff erhalten. Nach wässriger Aufarbeitung wurde ausschließlich ein Teil des hydrolysierten Edukts zurückgewonnen.

Um die Qualität der verwendeten Reagenzien zu gewährleisten wurde zur Kontrolle parallel eine weitere Reaktion mit ^tButylsilylamin durchgeführt. Diese führte zum gewünschten, literaturbekannten Komplex (^tBuN)₃MnCl. Durch die Kontrollreaktion konnte eine unzureichende Qualität der Reagenzien ausgeschlossen werden, daher ist davon auszugehen, dass eine Eigenschaft des Liganden **148d** verantwortlich für die Instabilität oder die ausbleibende Bildung des Komplexes **149** ist.

Um die beobachtete Inhomogenität des Reaktionsgemischs als Ursache auszuschließen wurden verschiedene Lösungsmittel (Schema 81, Additive 1-3) als Zusätze getestet. Zudem erfolgte eine Zugabe verschiedener externer Oxidationsmittel (Schema 81, Additive 4-6). Der Zusatz des jeweiligen Lösungsmittels bzw. Additivs erfolgte direkt nach der abgeschlossenen Generierung von MnCl₃, 15 min. vor Zugabe des silylierten Amins. Keine der gewählten Variationen führte zu einer Produktbildung, es wurden ausschließlich Mischungen von (zumeist paramagnetischen) Substanzen erhalten. Die Verwendung von Chlor und ^tButylhypochlorid als zusätzliche Oxidationsmittel schien zunächst aufgrund der tiefen Grünfärbung des Reaktionsgemischs vielversprechend, die schlagartige Entfärbung bei Zusatz von Wasser nach Entfernen aller flüchtigen Substanzen im Vakuum deutet jedoch auf eine andere Manganspezies als Ursache für die Färbung hin. Eine wasserfreie Aufarbeitung kann als Option ausgeschlossen werden, da keine adäquate Alternative zum Entfernen der gebildeten Polysiloxane und des Überschusses an eingesetztem (nichtflüchtigem) Amin besteht.

Nachfolgend wurden trotz der bestehenden Ergebnislage die Silylamine **148a-c** analog (ohne Zusatz eines Additivs) mit Manganoxoacetat umgesetzt (Schema 82).



Schema 82 Reaktion diverser silylierter Amine mit Manganoxoacetat

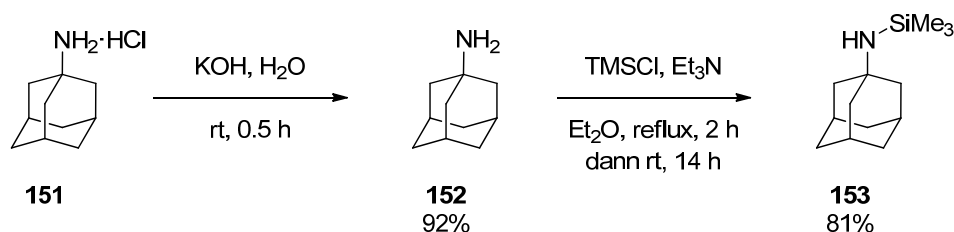
Für das Silylamin **148c** ergab sich ein ähnliches Bild wie im zuvor diskutierten Fall. Die Umsetzung der Verbindungen **148a** und **148b** hingegen führte zu tiefgrünen Ölen, in denen massenspektrometrisch die gewünschten Verbindungen **150a** und **150b** nachgewiesen werden konnten. Eine Reinigung der Produkte durch Kristallisation aus *n*-Pentan bei -78 °C gelang nicht, Säulenchromatografie der Produkte (Kieselgel bzw. neutrales Alox, CH₂Cl₂,

Kontaktzeit <2 Min.) führte zu deren unmittelbaren Zersetzung. Eine weitere Charakterisierung über NMR-Spektroskopie war daher nicht möglich. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Synthese neuartiger *Tris*(imido)mangan(VII)-Komplexe möglich ist und auch Ether in einem gewissen Rahmen toleriert werden. Die Aufreinigung der thermo- und säurelabilen Produkte stellt hierbei die wesentliche Aufgabe dar, sinnvoll erscheint die Verwendung von (flüchtigeren) tertiären Carbinaminen als Liganden, da deren Überschuss durch einfache Destillation entfernbar wäre.

5.3 Tris(adamantylimido)mangan(VII)-Komplexe

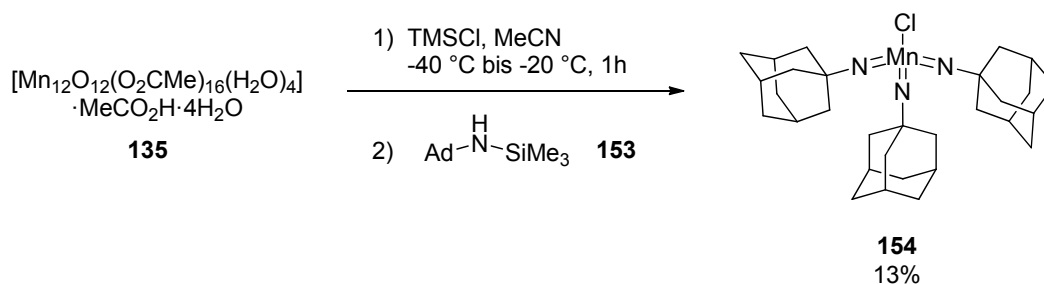
5.3.1 Synthese und Derivatisierung

Die bis zu diesem Punkt eingesetzten tertiären Carbinamine führten nur zu unbefriedigenden Ergebnissen, sodass über weitere Alternativen bezüglich möglicher Liganden nachgedacht werden musste. Als mögliche Leitstruktur wurde 1-Adamantylamin (**151**) in Betracht gezogen, da es ein stabiles, kommerziell in größeren Mengen erhältliches, tertiäres Carbinamin darstellt. Darüber hinaus kann vermutet werden, dass einige der von WILKINSON vermuteten Zersetzungsmechanismen für *Tris*(*t*-butylimido)mangan(VII)-Komplexe^[134] auf dieser strukturellen Basis unterdrückbar sind (vgl. Kapitel 5.3.2).



Schema 83 N-Silylierung von 1-Adamantylaminhydrochlorid

1-Adamantylaminhydrochlorid (**151**) wurde mit KOH in Wasser zunächst ins freie Amin (**152**) überführt und im Anschluss durch Reaktion mit TMSCl in Et₂O in Anwesenheit von Et₃N zum monosilylierten Amin (**153**) umgesetzt.^[147,153] Nach destillativer Aufreinigung konnte **153** in einer Ausbeute von 81% erhalten werden (Schema 83).



Schema 84 Darstellung von Chloro-*tris*(adamantylimido)mangan(VII)

Die Reaktion des Silylamins **153** mit Manganoxoacetat unter den zuvor diskutierten Bedingungen führte nach einer Reaktionszeit von 15 h und anschließender wässriger Aufarbeitung zu einem dunkelgrünen Pulver, das nach Kristallisation aus *n*-Pentan / CH_2Cl_2 durch Röntgenstrukturanalyse als Chloro-*tris*(adamantylimido)mangan(VII) (**154**) identifiziert werden konnte (Schema 84 und Abbildung 6). Der Komplex wurde in einer Ausbeute von 13% (bezogen auf Mangan) erhalten. Der angenommene Mechanismus der Produktbildung greift auf eine mehrmals hintereinander ablaufende Disproportionierung zurück, woraus sich unter Berücksichtigung der Stöchiometrie eine maximal mögliche Ausbeute von 20% ergibt (vgl. Kapitel 4.2).^[134] Diese Überlegung soll verdeutlichen, dass die erreichte Ausbeute durchaus in einer annehmbaren Größenordnung liegt.

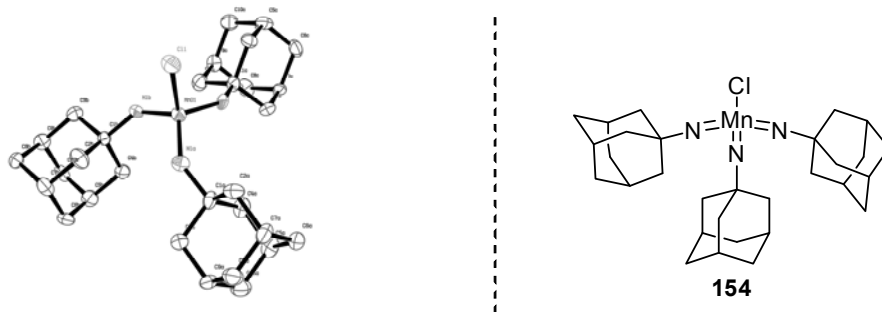
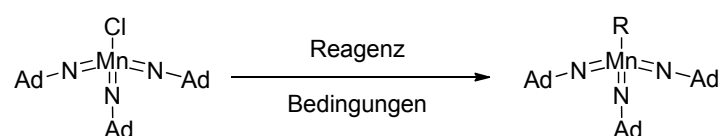


Abbildung 6 Röntgen-Kristallstruktur von Chloro-*tris*(adamantylimido)mangan(VII); Darstellung mit Ortep^[94] (links)

Im Folgenden wurde eine Derivatisierung durch Austausch des Chloroliganden angestrebt. Eine Übersicht der auf **154** angewendeten Reagenzien und Bedingungen ist in Tabelle 18 gegeben. Die zur Literatur^[134] analoge Umsetzung von **154** mit TMSBr in Toluol ergab nach einer Reaktionszeit von 16 h bei rt das für die Versuche zur Katalyse (vgl. Kapitel 5.3.3) interessante Bromo-*tris*(adamantylimido)mangan(VII) (**155**) in einer Ausbeute von 95% (Tabelle 18, Eintrag 1).

Tabelle 18 Versuche zur Derivatisierung von (AdN)₃MnCl (**154**)

Eintrag	R	Reagenz	Lösungs- mittel	Temperatur (°C)	Zeit (h)		Ausbeute (%)
1	Br	TMSBr	Toluol	rt	16	155	95
2	F	AgF	CH ₂ Cl ₂	0 bis rt	1		k. R.
3	F	AgF	Et ₂ O	0 bis rt	1		k. R.
4	F	AgF	MeCN CH ₂ Cl ₂	0 bis rt	1		k. R.
5	F	AgF	EtCN CH ₂ Cl ₂	rt	24		Zersetzung
6	CF ₃	TMSCF ₃	Toluol	rt	16		k. R.
7	CF ₃	AgCF ₃	EtCN CH ₂ Cl ₂	-40 bis rt	3.5		Zersetzung
8	CF ₃	AgCF ₃	EtCN CH ₂ Cl ₂	-78 bis -20	19.5		Zersetzung
9	CF ₃	TMSCF ₃ AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂	-40 bis 0	22		k. R.
10	I	TMSI	Toluol	rt	24		Zersetzung
11	AdN=	AgO ₃ SCF ₃ AdNH ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	17.5		k. R.

Versuche, einen Fluoroliganden einzuführen, scheiterten zunächst an der geringen Löslichkeit von AgF; erst unter Verwendung eines Gemischs aus EtCN und CH₂Cl₂ konnte eine Reaktion unter Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 18, Einträge 2-5). Der Zusatz von CH₂Cl₂ war hierbei zwingend notwendig um die geringe Löslichkeit von **154** in Nitrilen bei rt auszugleichen. Als ebenfalls interessante Alternative wurde ein trifluormethyl-substituierter Komplex erachtet. Diesen durch Umsetzung mit TMSCF₃ oder *in situ* generiertem AgCF₃^[154,155] zu erhalten schlugen jedoch fehl (Tabelle 18, Einträge 6-9).

Weitere Versuche der Derivatisierung wurden daraufhin bis zum Abschluss der Untersuchung der Eigenschaften von **154** und **155** zurückgestellt.

5.3.2 Untersuchungen zur thermischen Stabilität

Der direkte Vergleich des nicht literaturbekannten Komplexes $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ (**154**) mit dem von WILKINSON^[133] veröffentlichten $(^t\text{BuN})_3\text{MnCl}$ sollte Hinweise über die Beziehung zwischen der Struktur der Liganden und der Stabilität der Komplexe liefern. Erste Arbeiten, die eine synthetische Anwendung von $(^t\text{BuN})_3\text{MnCl}$ zum Ziel hatten, verliefen wenig erfolgversprechend, da die Thermolabilität eine sinnvolle Reaktionsführung erschwerten.^[136] Zunächst wurde die thermische Stabilität der Komplexe im Festkörper untersucht, hierzu wurde dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) eingesetzt. Es konnte eine exotherme Zersetzung von $(^t\text{BuN})_3\text{MnCl}$ mit einem Maximum bei $T = 90.3\text{ °C}$ beobachtet werden. Der Beginn des Zersetzungsprozesses deckt sich nahezu mit der von WILKINSON angegebenen Temperatur von 82.3 °C . Weitere exotherme Ereignisse bei 70.5 und 125.9 °C konnten nicht zugeordnet werden. Der nicht literaturbekannte Komplex $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ erwies sich als thermisch wesentlich stabiler, eine Zersetzung wurde erst bei Temperaturen $> 150\text{ °C}$ mit einem Maximum bei 171.8 °C beobachtet (Abbildung 7).

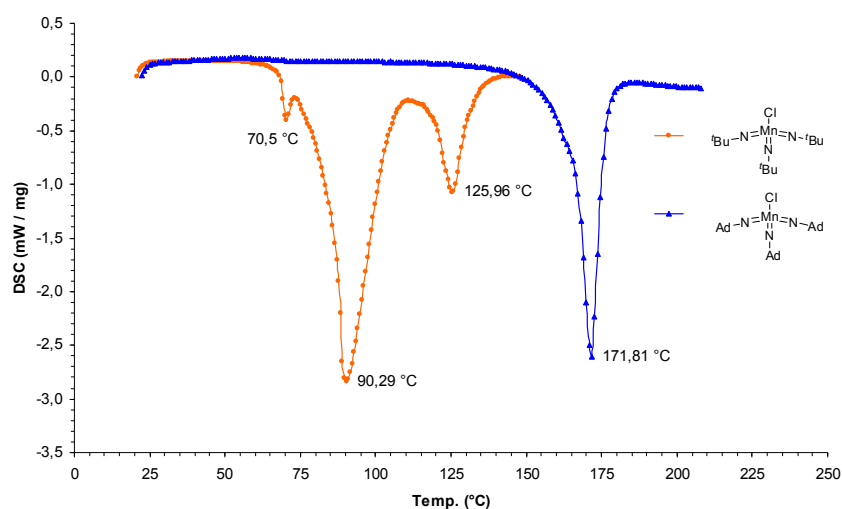


Abbildung 7 Ergebnisse der dynamischen Differenzkalorimetrie von $(^t\text{BuN})_3\text{MnCl}$ und $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$

Für eine potentielle Anwendung von $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ (**154**) war es jedoch von größerer Bedeutung zu zeigen, dass eine erhöhte Stabilität auch in Lösung gegeben ist. Dies konnte mit Hilfe der Aufnahme von zeitabhängigen UV-Vis-Spektren bei konstanter Temperatur realisiert werden. Die Messungen wurden über einen Zeitraum von insgesamt 5 Stunden bei einer konstanten Temperatur von 70 °C und einem Messintervall von 30 Min. durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde Chlorbenzol verwendet, dies erlaubte das Heizen der Lösung in geschlossenen Küvetten.

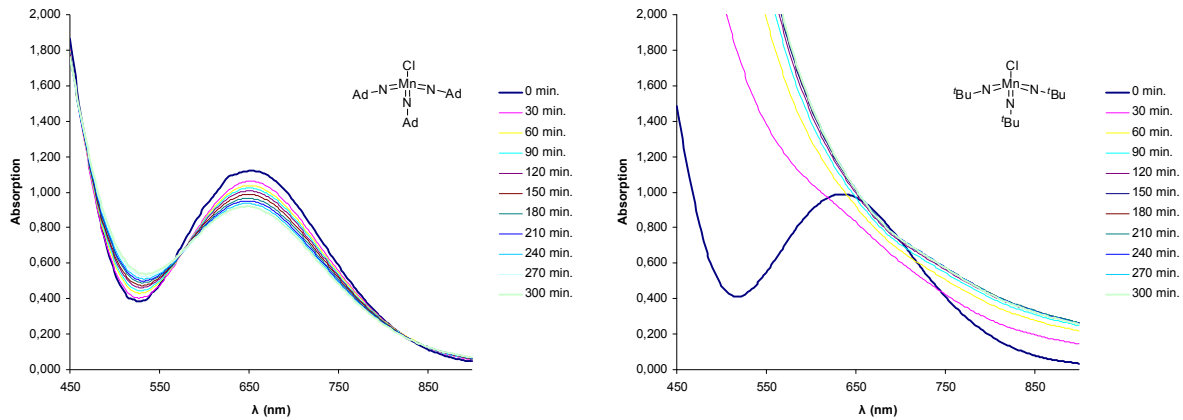


Abbildung 8 Zeitabhängige UV/Vis-Spektren von $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ und $(\text{tBuN})_3\text{MnCl}$ in Chlorbenzol bei konstanter Temp. ($T = 70 \text{ }^\circ\text{C}$)

Der Komplex $(\text{tBuN})_3\text{MnCl}$ zersetzte sich bei gewählter Temperatur rapide unter Ausbildung von Produkten, die zu einer starken Trübung der Lösung führten. Die Zunahme der Trübung wurde bei $\lambda_{\text{tr}} = 900 \text{ nm}$ verfolgt, der Komplex besitzt bei dieser Wellenlänge keine Eigenabsorption. Betrachtet man die Zunahme der Trübung als Indikator für die Zersetzung des Komplexes, so ergibt sich der in Abbildung 9 dargestellte Sachverhalt. Bereits nach 90 Min. war die Zersetzung vollständig abgeschlossen. Vergleichbare Messungen in Cyclohexan, CHCl_3 oder Benzol bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ ergaben eine Zersetzung innerhalb von drei Stunden.^[134]

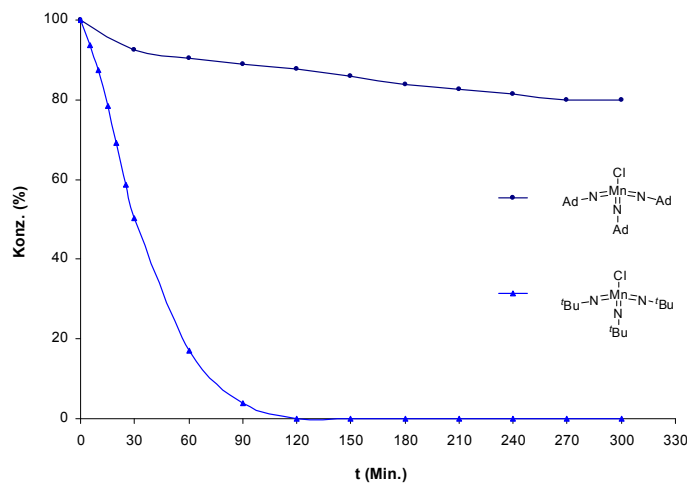


Abbildung 9 Relative Abnahme der Konzentration von $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ und $(\text{tBuN})_3\text{MnCl}$ gegenüber der Zeit

Anhand der Extinktionsdaten von $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ am Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max}} = 654 \text{ nm}$ konnte auf die relative Konzentration zurückgerechnet werden, nach 5 Stunden thermischer Belastung in Lösung waren immer noch 80% des Materials intakt.

WILKINSON diskutierte bereits einige ionische sowie radikalische Zersetzungswegen für Komplexe dieser Form durch Analyse (GC-MS) der entstandenen Zersetzungsprodukte und nahm an, dass es hierbei unter anderem zu C-N-Bindungsbrüchen kommt.^[134] Anhand dieser Annahme lässt sich eventuell die höhere Stabilität des Adamantylderivats erklären. Die Ausbildung eines Carbokations bzw. Radikals ist an der 1-Position des Adamantylsystems deutlich erschwert.^[156,157]

5.3.3 Vorversuche zur Anwendung als Halogenierungsquellen

Die höhere thermische Stabilität von $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ (**154**) im direkten Vergleich zu $(t\text{BuN})_3\text{MnCl}$ führte zu der Idee, diesen Komplex bezüglich der Reaktivität gegenüber Olefinen zu testen (vgl. Kapitel 4). Erste Untersuchungen bezüglich der Reaktivität von $(t\text{BuN})_3\text{MnCl}$ wurden bereits von DUHS durchgeführt, insbesondere die Thermolabilität des Komplexes verhinderten jedoch eingehendere Studien.^[136] In Analogie wurde versucht den Chloroliganden von $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ (**154**) in Form eines Chloroniumions auf die endständige C-C-Doppelbindung von Styrol zu übertragen.

Tabelle 19 Versuche zur Dichlorierung von Styrol mit $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ ^a

$(\text{AdN})_3\text{MnCl}$
 TMSCl
 \times
 Bedingungen

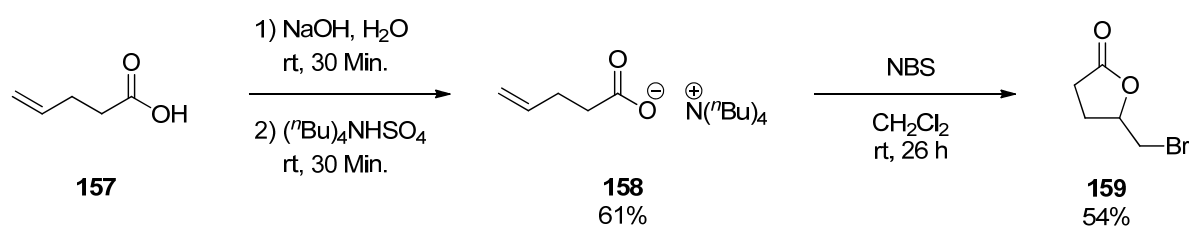
Eintrag	Lösungsmittel	LEWIS-Säure	Temp. (°C)	Zeit (d)
1	CH ₂ Cl ₂	-	rt	2
2	CH ₂ Cl ₂	-	reflux	2
3	MeCN / CH ₂ Cl ₂ (3:1)	-	rt	1
4	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O	rt	1
5	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	rt	1
6	CH ₂ Cl ₂	Zn(OTf) ₂	rt	1

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.0 Äq.), $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ (1.0 Äq.), TMSCl (2.0 Äq.), Lösungsmittel (0.50 M).

Eine nachfolgende nucleophile Öffnung des intermediär gebildeten, cyclischen Chloroniumions sollte zum dichlorierten Produkt führen. Styrol wurde hierzu äquimolar mit **154** und TMSCl als Quelle für das Nucleophil gemischt und verschiedenen weiteren Bedingungen

ausgesetzt (Tabelle 19). In dem homogenen Reaktionsgemisch aus Styrol, dem Komplex und TMSCl in CH_2Cl_2 fand bei rt, sowie in der Siedehitze kein Umsatz statt (Tabelle 19, Einträge 1 und 2). Auch die Verwendung eines Lösungsmittelgemischs aus MeCN und CH_2Cl_2 zur Steigerung der Polarität des Mediums und Stabilisierung möglicher Zwischenstufen erbrachte keine Verbesserung. Der Zusatz von Lewisäuren (Tabelle 19, Einträge 4-6) diente der Aktivierung des Komplexes durch Koordination an das freie Elektronenpaar des Stickstoffs, führte aber in allen Fällen zur zügigen Zersetzung des Komplexes ohne Ausbildung des dichlorierten Produkts **156**. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohprodukte konnten zumeist nur Zersetzungsprodukte – höchstwahrscheinlich polymerer Natur – beobachten werden, so dass über ein anderes Substrat für die Vorversuche nachgedacht werden musste, das weniger polymerisationsanfällig ist und dessen halogeniertes Produkt sich leichter dünnschichtchromatografisch erfassen lässt.

Wie zuvor diskutiert stellte sich Styrol als eher ungeeignetes Substrat für die Testreaktionen mit $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ heraus, so dass in der bereits beschriebenen Halolactonisierung^[26,39,67,79a] von 4-Pentensäure (**157**) eine mögliche Alternative gesehen wurde. $(\text{AdN})_3\text{MnBr}$ (**155**) erwies sich analog zu $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ (**154**) gegenüber LEWIS- und BRØNSTED-Säuren als unbeständig, daher musste ein Salz von 4-Pentensäure eingesetzt werden. Um die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu gewährleisten wurde das Tetrabutylammoniumsalz der Säure als sinnvolle Alternative erachtet. Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Vorschrift von HOLMES nach Deprotonierung von **157** mit NaOH und Austausch des Gegenions mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in Wasser.^[158]



Schema 85 Darstellung und Bromcyclisierung des $(n\text{Bu})_4\text{N}^+$ -Salzes von 4-Pentensäure

Das bisher unbekannte Tetrabutylammoniumsalz von 4-Pentensäure (**158**) konnte in einer Ausbeute von 61% isoliert und vollständig charakterisiert werden. Nachfolgend wurde durch Umsetzung mit NBS in CH_2Cl_2 gezeigt, dass die Bromlactonisierung dieses Säurederivats möglich ist (Schema 85). Das bekannte γ -Bromlacton **159** wurde hierbei in einer Ausbeute von 54% erhalten.

Tabelle 20 Versuche zur Bromlactonisierung von 4-Pentensäure mit $(\text{AdN})_3\text{MnBr}^a$

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^- \text{N}^+(\text{nBu})_4 \xrightarrow[\text{Bedingungen}]{(\text{AdN})_3\text{MnBr}} \text{Lactone} + \text{Br}$

Eintrag	Lösungsmittel	LEWIS-Säure	Zeit (h)	Temp. (°C) ^b	Beobachtung
1	Toluol	-	26	rt	k. R.
2	Toluol	Zn(OTf) ₂	0.5	120	Zersetzung
3	Toluol	-	17	120	Zersetzung
4	1,4-Dioxan	-	17	120	Zersetzung
5	MeCN	-	17	120	k. R.
6	1,2-Dichlorethan	-	17	120	k. R.

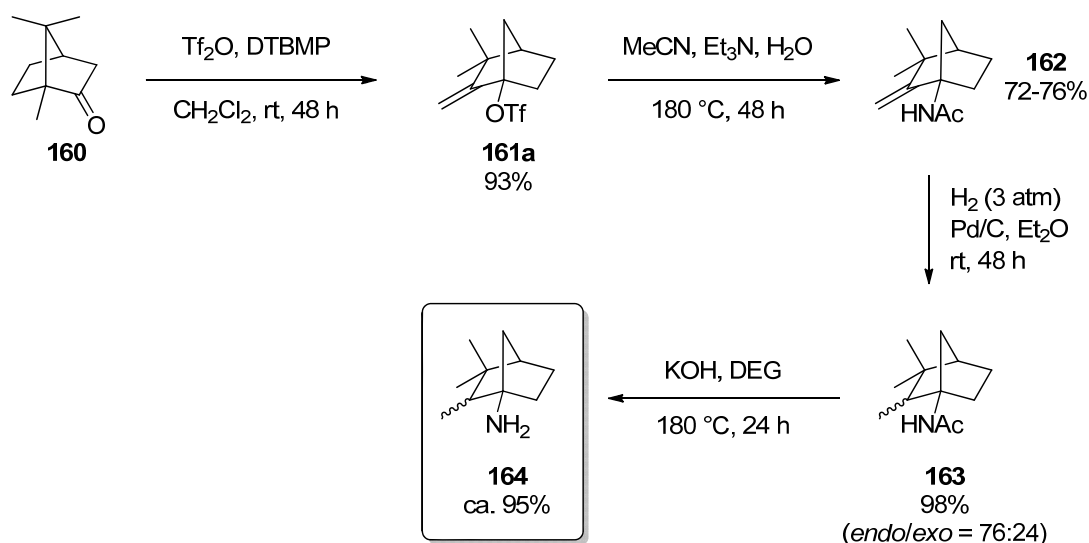
^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.0 Äq.), $(\text{AdN})_3\text{MnBr}$ (1.0 Äq.), Lösungsmittel (0.01 M).
^bTemperatur des Heizbads, Reaktionen in geschlossenen Schlenkrohren durchgeführt.

Wie zuvor erwähnt sollte vor allem die höhere Stabilität der Halo-*tris*(adamantylimido)-mangan(VII)-Komplexe in Lösung eine Abstraktion des Halogens in Form eines Haloniumions bei höherer Temperatur ermöglichen. Der Cyclisierungsvorläufer **158** wurde äquimolar unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss mit $(\text{AdN})_3\text{MnBr}$ in verschiedenen Lösungsmitteln, in geschlossenen Schlenkrohren auf 120 °C erhitzt (Tabelle 20). In Toluol und 1,4-Dioxan wurde eine Zersetzung des Komplexes über 17 h beobachtet, in MeCN und 1,2-Dichlorethan blieb der Komplex über den gesamten Zeitraum stabil. Anzumerken ist, dass $(\text{AdN})_3\text{MnBr}$ bei Raumtemperatur in MeCN schlecht löslich ist und erst bei höheren Temperaturen in Lösung geht. Eine Bildung des Bromlactons **159** konnte in keinem der beschriebenen Fälle beobachtet werden.

5.4 Darstellung eines enantiomerenreinen 1-Norbornylaminderivats

Animiert durch die hohe Stabilität des Komplexes $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ (**154**) wurde über die Synthese eines chiralen 1-Norbornylaminderivats nachgedacht, das die Synthese des ersten chiralen *Tris*(imido)mangan(VII)-Komplexes ermöglichte. Es stellte sich heraus, dass sich bis zu diesem Zeitpunkt nur wenige Arbeitsgruppen mit der effizienten Darstellung von enantiomerenreinen 1-Norbornylaminen beschäftigt haben. Eine Ausnahme ist gegeben in der von HANACK und MARTÍNEZ entwickelten Synthese von 1-Norbornylaminderivaten

ausgehend von (+)-Campher (Schema 86).^[159,160] In dieser Sequenz wird zunächst (+)-Campher (**160**) mit Trifluormethansäureanhydrid (Tf₂O) in Anwesenheit von 2,6-Di-(*t*Bu)-4-methylpyridin (DTBMP) in einer WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung in 1-Norbornyltriflat **161** überführt und dieses in einer modifizierten Variante der RITTER-Reaktion^[161] zu *N*-acyliertem Norbornylaminderivat **162** umgesetzt. Nach Reduktion der exocyclischen Doppelbindung mit Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium auf Aktivkohle wird **163** erhalten, das nach Erhitzen mit KOH in Diethylenglycol (DEG) zum entsprechenden Norbornylamin **164** führt (Schema 86).



Schema 86 Sequenz zur Darstellung des 1-Norbornylaminderivats **164** nach MARTÍNEZ^[160]

Diese Syntheseroute wurde nicht für die benötigte Anwendung in großem Maßstab entwickelt und bedurfte daher einiger Modifikationen. So konnte beispielsweise die von MARTÍNEZ eingesetzte Base DTBMP aufgrund ihres hohen Preises nicht verwendet werden. Dieser Punkt war insofern problematisch, als dass es bei Verwendung anderer Basen im Zuge der wässrigen Aufarbeitung durch TfOH-vermittelte NAMETKIN-Umlagerung^[162] zu vermehrter Bildung des unerwünschten Regioisomers **161b** kommt (Tabelle 21).^[160,163] Die Variation der Basen sowie der Temperatur erbrachte nach einigen Versuchen ein akzeptables Ergebnis bei Einsatz von 2,4,6-Collidin bei niedriger Temperatur (Tabelle 21, Eintrag 6). Diese Durchführung lieferte das erwünschte Norbornyltriflat **161a** in einer Reinheit von > 95% in einer (im direkten Vergleich) mäßigen Ausbeute von 53% auf einer Basis von 250 mmol (+)-Campher.

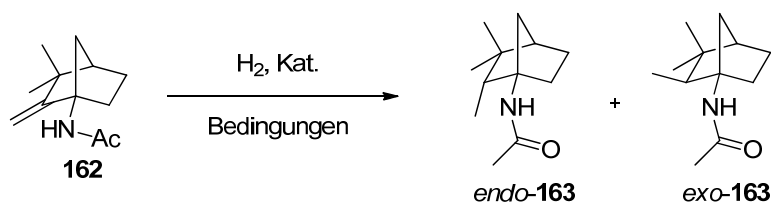
Tabelle 21 Variation der Base und Temp. in der Tf₂O-mediierter Umlagerung von (+)-Campher zu Norbornyltriflaten nach HANACK^[159] und MARTÍNEZ^{[160]a}

Eintrag	Base	Temp. (°C)	Zeit (h)	Verhältnis (a:b) ^b	Ausbeute (%) ^c
1	2,6-Di-(^t Bu)-pyridin	rt	24	92:8	94
2	Na ₂ CO ₃	rt	24	34:66	nb
3	Et ₃ N	rt	24	66:34	nb
4	2,4,6-Collidin	rt	24	66:34	nb
5	2,4,6-Collidin	-78 bis rt	14	90:10	73
6	2,4,6-Collidin	-78 bis -30	15	>95:5	53

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.00 Äq.), Tf₂O (1.06 Äq.), Base (0.67 Äq.), CH₂Cl₂ (0.33 M). ^bBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts. ^cIsolierte Ausbeute nach Säulenchromatografie.

Die analoge Reaktion^[160] des erhaltenen Norbornyltriflats **161a** mit MeCN in Anwesenheit von Et₃N und Wasser in einem Druckreaktor, anstelle eines abgeschmolzenen Glasröhrchens erbrachte *N*-acyliertes Norbornylamin **162** in einer gegenüber der Literatur (Schema 86, Stufe 2) nahezu halbierten Ausbeute von 37%. Eine Größenordnung von 70 mmol konnte in dieser Reaktion aufgrund des Innenvolumens des Reaktors nicht überschritten werden, so dass diese Reaktion mehrmalig durchgeführt werden musste, um die erforderliche Menge zu erhalten. Die Ursache für die gegenüber der Literatur erniedrigte Ausbeute konnte nicht aufgeklärt werden. Möglich wäre, dass der Reaktor nicht gleichmäßig oder vollständig auf eine Temperatur > 180 °C gebracht werden konnte.

In der folgenden Reduktion der exocyclischen Doppelbindung des Norbornylamins **162** mit Wasserstoff, unter Zusatz von Palladium auf Aktivkohle konnte sowohl die Ausbeute von 98%, als auch die von MARTÍNEZ^[160] erreichte Diastereoselektivität von (*endo/exo* = 76:24) reproduziert werden. Eine säulenchromatografische Trennung der beiden Diastereomere war nicht möglich, daher wurde eine Steigerung der Diastereoselektivität auf Grundlage einiger bekannter, homogener Katalysatorsysteme versucht (Tabelle 22).

Tabelle 22 Variation der Reaktionsbedingungen in der Reduktion von **162**^a

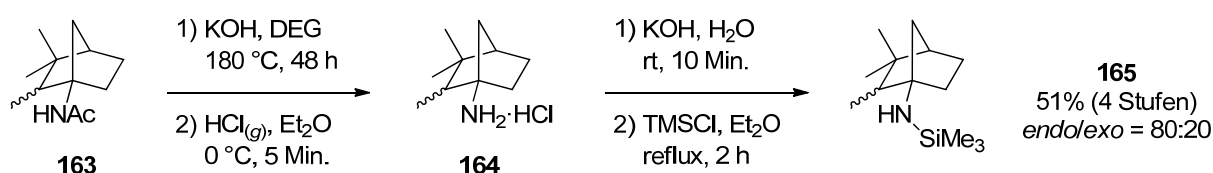
Eintrag	Kat.	Lösungsmittel	Temp. (°C)	Druck (H ₂) (bar)	Zeit (h)	dr (endo/exo) ^b	Umsatz (%) ^b	Ausbeute (%) ^c
1 ^d	Pd/C	MeOH	-10 bis -5	1	7	76:24	100	98
2	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	THF	rt	1	24	70:30	100	94
3	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	THF	-78	1	96	-	0	-
4	[(cod)RhCl] ₂ (R)-BINAP	THF	rt	1	24	-	0	-
5	[(cod)RhCl] ₂ (R)-BINAP	CH ₂ Cl ₂	rt	50	68	75:25	72	nb
6	[(cod)RhCl] ₂ (S)-BINAP	CH ₂ Cl ₂	rt	50	68	53:47	30	nb

^aReaktionsbedingungen: Substrat (1.04 mmol), Kat. (0.021 mmol), Lösungsmittel (0.10 M). ^bBestimmt auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts. ^cIsolierte Ausbeute nach Säulenchromatografie. ^d0.05 mmol Pd/C verwendet.

Einer Erhöhung der Diastereoselektivität wurde zunächst durch Einsatz des WILKINSON-Katalysators^[164] bei rt und -78 °C nachgegangen. Hierbei ergab sich einerseits eine vergleichbare Selektivität für die Hydrogenolyse in THF bei rt, andererseits das Ausbleiben der Reduktion bei erniedrigter Temperatur (Tabelle 22, Einträge 2 und 3). Da der rein diastereoselektive Ansatz bis zu diesem Punkt nicht erfolversprechend schien, wurde auf potentiell selektivere, chirale Katalysator-Liganden-Systeme zurückgegriffen.^[165] In der Umsetzung des Alkens **162** mit Wasserstoff unter Verwendung eines in Analogie zur Literatur^[166] *in situ* generierten Rh/BINAP-Komplexes in THF wurde kein Umsatz erzielt (Tabelle 22, Eintrag 4). Erst eine Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 50 bar und die Verwendung von CH₂Cl₂ führte zur partiellen Reduktion der endständigen Doppelbindung (Tabelle 22, Einträge 5 und 6). Hierbei ergab sich ein „matched“ und „mismatched case“ bei mäßigen Umsätzen und einer maximalen Diastereoselektivität von 75:25. Die Verwendung von anderen Rh(I)-Komplexen, wie beispielsweise [Rh(I)(acac)(cod)] als Rhodiumquelle, sowie die Aktivierung der entsprechenden Chlorophosphinkomplexe mit AgBF₄ führten entweder zu keinerlei Aktivität gegenüber dem Substrat, oder aber zur Zersetzung. Versuche, die Reduktion auf Grundlage einer diastereoselektiven Hydroborierung-Protonolyse^[167] des Alkens **162** mit 9-BBN in THF und anschließender Behandlung mit Essigsäure durchzuführen, scheiterten. Es konnte weder bei Raumtemperatur noch bei 60 °C eine Bildung des Alkylborans beobachtet werden. Die Hydroborierung-Oxidation mit

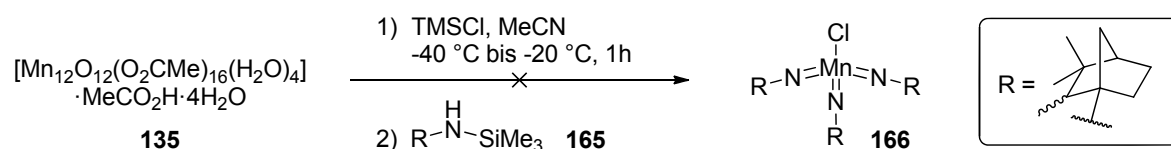
BH₃·THF und nachfolgender Behandlung mit NaOH und H₂O₂ führte zu einem komplexen Produktgemisch.

Letztendlich wurde die Reduktion mit Palladium auf Aktivkohle in großem Maßstab (70 mmol) durchgeführt und mit dem Diastereomerengemisch weiter gearbeitet. Die Entschützung des *N*-acylierten 1-Norbornylamins **163** nach bekannter Vorschrift^[160] und die nachfolgende Fällung als Hydrochlorid verliefen erfolgreich. Nach Rekristallisation, Überführung des Hydrochlorids **164** in das freie Amin und Silylierung nach zuvor diskutierter Prozedur wurde das bisher nicht beschriebene Monosilylamin **165** in einer Ausbeute von 51% über 4 Stufen erhalten (Schema 87).



Schema 87 Darstellung des Silylaminderivats **165**

Die Umsetzung des silylierten 1-Norbornylaminderivats **165** mit *in situ* generiertem MnCl₃ in direkter Analogie zur Literatur ist in Schema 88 dargestellt. Zunächst wurde Manganoxoacetat **135** bei -40 °C mit 48 Äq. TMSCl behandelt, nach abgeschlossener Reaktion die erhaltene tiefviolette Lösung bei -40 °C mit **165** (48 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für die folgenden 4 h beobachtet und erreichte hierbei Raumtemperatur. Bereits nach 20 Min. konnte eine intensive grüne Färbung beobachtet werden, die oberhalb von -20 °C wieder verschwand. Dies weist auf die Zersetzung des bereits gebildeten Komplexes hin. Nach wässriger Aufarbeitung konnte neben einem braunen, schwerlöslichen (paramagnetischen) Feststoff ein Teil des eingesetzten Norbornylamins reisoliert werden. Eine erneute Durchführung der Reaktion mit 30 Äq. des silylierten Amins und einer längeren Reaktionszeit von 16 h erbrachte das gleiche Ergebnis.



Schema 88 Versuchte Darstellung des ersten chiralen Mangan(VII)-Komplexes

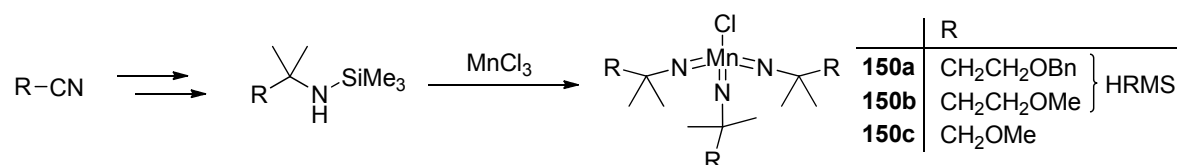
Abschließend anzumerken ist, dass aufgrund des eingesetzten Diastereomerengemischs mindestens vier unterschiedliche Produkte zu erwarten waren. Dies hätte im Zuge der ohnehin schwer zu reinigenden Rohprodukte (vgl. Kapitel 5.2) eine zusätzliche Problematik ergeben. Über die Zersetzungswege des Komplexes kann nur spekuliert werden, scheinbar ist die erhöhte Stabilität der *Tris*(adamantylimido)mangan(VII)-Komplexe nicht ausschließlich

auf das Motiv eines bicyclischen Systems mit einem primären Amin am Brückenkopf zurückzuführen. Möglicherweise ist der sterische Anspruch des Methylsubstituenten in 2-Position des Norbornylsystems bereits zu groß um eine trigonal pyramidale Koordination um das Mangan(VII)-Zentrum zu ermöglichen.

6 Zusammenfassung und Abstract

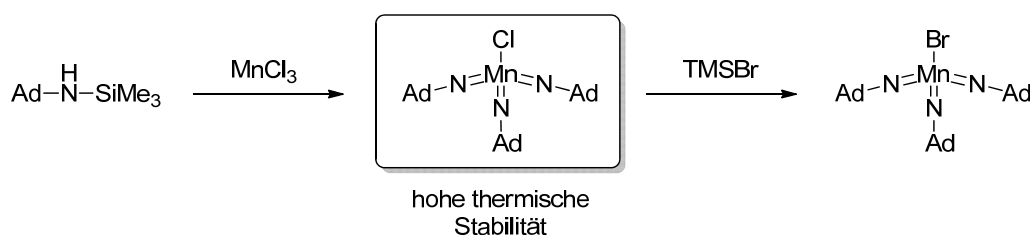
6.1 Zusammenfassung

Im Zuge dieser Arbeit wurden verschiedene tertiäre Carbinamine als potentielle Liganden zur Synthese von neuartigen *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexen dargestellt. Anhand des massenspektrometrischen Nachweises der Komplexe **150a** und **150b** wurde demonstriert, dass Etherfunktionalitäten toleriert werden, eine Reinigung der erhaltenen Komplexe war jedoch aufgrund der Labilität der Produkte und der hohen Siedepunkte der Carbiname nicht möglich (Schema 89).



Schema 89 Variation der Struktur des Imidoliganden in der versuchten Darstellung von neuartigen *Tris(imido)mangan(VII)*-Komplexen

Die Verwendung von 1-Adamantylamin als Ligandensystem ermöglichte den effektiven Zugang zu neuartigen *Tris(adamantylimido)mangan(VII)*-Komplexen (Schema 90), deren Eigenschaften näher untersucht wurden. Dabei ergab sich im direkten Vergleich zu literaturbekannten *Tris(†butylimido)mangan(VII)*-Komplexen anhand von Untersuchungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie und zeitabhängiger UV/Vis-Spektroskopie eine deutlich erhöhte thermische Belastbarkeit im Festkörper und in Lösung. Es wurde angenommen, dass die erhöhte Stabilität auf die Position der Aminogruppe am Brückenkopf zurückzuführen ist.

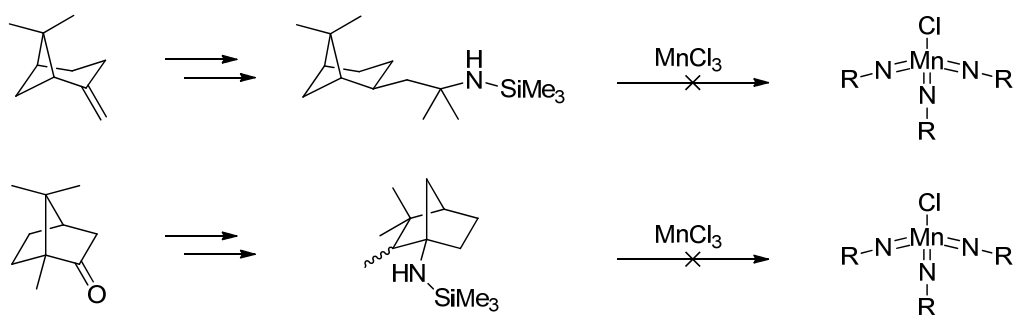


Schema 90 Synthese von thermisch stabilen *Tris(adamantylimido)mangan(VII)*-Komplexen

Die vergleichsweise hohe Stabilität sollte im Weiteren eine Aktivierung von Alkenen bei höheren Temperaturen ermöglichen. Versuche zur Anwendung dieser Komplexe als (elektrophile) Halogenierungsmittel zeigten, dass diese unter den gewählten Bedingungen keine Aktivität gegenüber Olefinen besitzen.

Die (definierte) Abstraktion des Chloroliganden konnte als Folgetransformation nur durch Behandlung von $(\text{AdN})_3\text{MnCl}$ mit TMSBr erreicht werden.

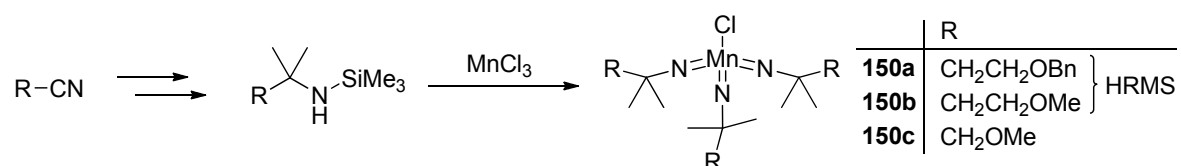
Im Rahmen der Arbeit zur Synthese von chiralen Mangan(VII)-Komplexen wurden ausgehend von Terpenoiden mögliche Zielstrukturen identifiziert und dargestellt. Es mussten in den teils literaturbekannten Teilsequenzen erhebliche Modifikationen vorgenommen werden um die enantiomerenreinen, tertiären Carbinamine in ausreichend großen Mengen darzustellen. Deren versuchte Umsetzung zu *Tris*(adamantylimido)mangan(VII)-Komplexen zeigte jedoch, dass neben dem Motiv eines primärenamins an einem tertiären Kohlenstoffzentrum vermutlich auch die Größe und die Symmetrie des gewählten Ligandensystems einen starken Einfluss auf die Bildung bzw. die Stabilität dieser Klasse von Komplexen haben.



Schema 91 Synthese von enantiomerenreinen, tertiären Carbinaminen und versuchte Umsetzung zu neuartigen *Tris*(imido)mangan(VII)-Komplexen

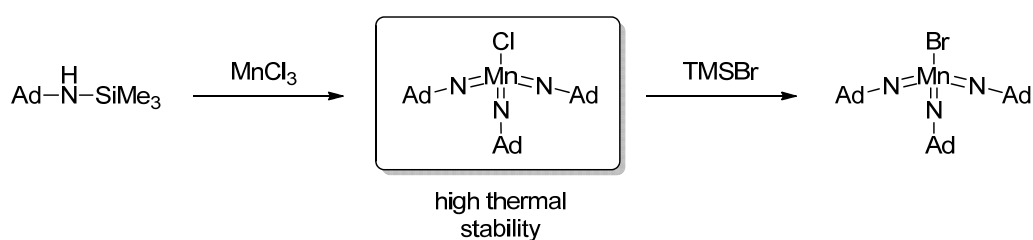
6.2 Abstract

In the course of this study differently substituted tertiary carbinamines were synthesized as potential ligands for the preparation of new *tris*(imido)manganese(VII) complexes. At first, ligands containing an ether functionality were shown to be tolerated as the corresponding complexes could be detected by high resolution mass spectrometry (Scheme 92). An isolation and further characterization of these compounds has been proven to be difficult due to their lability and the high boiling points of the tertiary carbinamines.



Scheme 92 Variation of the imido-ligand moiety for the potential synthesis of novel *tris*(imido)-mangan(VII)-complexes

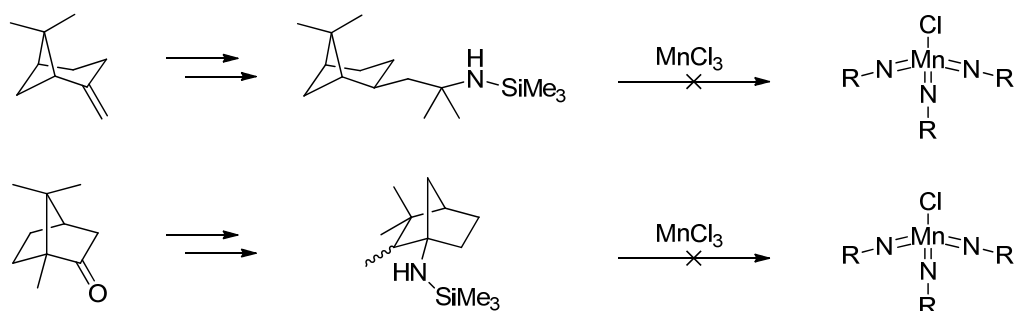
The utilization of 1-adamantylamine as a ligand system enabled effective access to *tris*(adamantylimido)manganese(VII) complexes (Scheme 93), whose properties were further investigated and compared to the literature known *tris*(*t*-butylimido)manganese(VII) complexes. Furthermore, these complexes were demonstrated to be thermally stable in solid state and in solution as judged from differential scanning calorimetry and time dependent UV/Vis spectroscopy. It was assumed that the increased complex stability is a consequence of the amino functionality being attached to the bridgehead atom.



Scheme 93 Synthesis of thermally stable *tris*(adamantylimido)mangan(VII)-complexes

Since an activation of alkenes by these complexes was anticipated at higher temperatures, several attempts were made towards the utilization as potential electrophilic halogenating agents. For the screened reaction conditions no reactivity towards olefins could be observed. The (well-defined) abstraction of the chloroligand was only observed on treatment of (AdN)₃MnCl with TMSBr to give (AdN)₃MnBr in high yield.

In the context of the synthesis of chiral manganese(VII) complexes possible target structures were identified and prepared starting from terpenoids (Scheme 94). Since large amounts of these tertiary carbinamines were needed, drastic modifications had to be made on some literature known sequences. Attempts for the preparation of *tris(imido)manganese(VII)* complexes on this basis showed that besides the motif of a primary amine being attached to a tertiary carbon center also the symmetry of the ligand system seemed to play an important role.



Scheme 94 Synthesis of enantiomerically pure tertiary carbinamines and attempts for the preparation of novel *tris(imido)manganese(VII)*-complexes

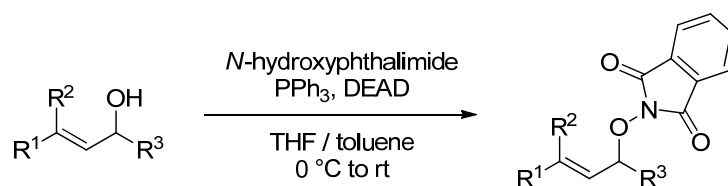
7 Experimental Part

7.1 General Remarks

All syntheses involving air- and moisture-sensitive compounds were carried out using standard *Schlenk*-type glassware (or in a glove box) under an atmosphere of argon. Solvents were dried with the solvent purification system MB-SPS 800 from *M. Braun* or predistilled according to standard laboratory methods. Unless stated otherwise all chemicals were purchased from *Acros*, *abcr*, or *Aldrich* and used without further purification.

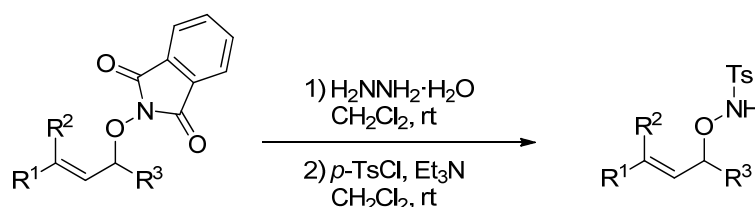
The following instruments were used for physical characterization of the compounds: ^1H -, ^{19}F - and ^{13}C -NMR spectra were recorded at room temperature using a *Bruker AC 250*, *JEOL ECX 400*, *JEOL Eclipse 500*, or *Bruker Advance 3* (700 MHz). The chemical shift δ is given relative to TMS and referenced to the residual solvent signal. The order of citation in parentheses is a) multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, m_c = centered multiplet, br = broad), b) coupling constants, c) number of protons and d) assignment. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). The attributions of the chemical shifts were determined by means of COSY, HSQC, HMQC, and NOE experiments. Melting points (mp) were determined using a *Büchi* 510 apparatus and are uncorrected. High resolution mass spectra (HRMS) were determined on an *Agilent* 6210 ESI-ToF MS instrument with a flow rate of 4 $\mu\text{L}/\text{min}$, spray voltage 4 kV, and the desolvation gas set to 15 psi. All other parameters were optimized for maximal abundance of $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, or $[\text{M}+\text{K}]^+$. IR spectra were recorded using a *Jasco* 6200 FTIR spectrometer. The following abbreviations were used to distinguish between the signals: vs: very strong, s: strong, m: medium, w: weak, br: broad. X-Ray Data sets were collected with a *Bruker-AXS* SMART-CCD diffractometer. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using *Merck* silica gel 60 F²⁵⁴ (0.25 mm thickness). Flash chromatography was carried out using *Merck* silica gel 60 (0.040-0.063 mm).

7.2 General Procedures



General Procedure for the Preparation of O-Allyl-N-phthalimido-hydroxylamines (GP1):

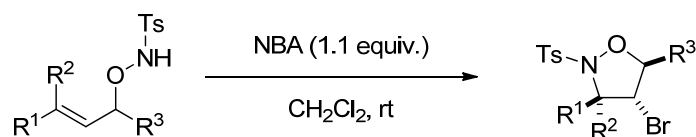
A modified procedure by SAITO^[92] was used: To a stirred solution of an allylic alcohol (1.0 equiv), triphenylphosphine (1.1 equiv) and *N*-hydroxyphthalimide (1.1 equiv) in THF (0.25 M) diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 1.1 equiv) was added dropwise at 0 °C. After complete addition the reaction was stirred at rt for the time given. The solvent was removed *in vacuo* and the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel.



General Procedure for the Preparation of O-Allyl-N-Tosyl-Hydroxylamines (GP2):

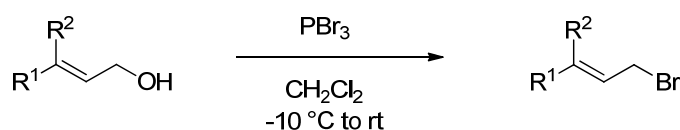
To a stirred solution of the *O*-allyl-*N*-phthalimido-hydroxylamine (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 or THF (0.25 M) hydrazine monohydrate (1.1 to 3.0 equiv) was added. The resulting suspension was stirred at rt until all starting material was gone (TLC), before water was added. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine. After drying over Na_2SO_4 , filtration, and evaporation of the solvent the crude product was directly used without further purification.

The crude material was suspended in CH_2Cl_2 (0.25 M), Et_3N (1.2 equiv), and *p*-TsCl (1.1 equiv) was added subsequently at rt. After reaction completion, as indicated by TLC analysis, water was added and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by column chromatography on silica gel.

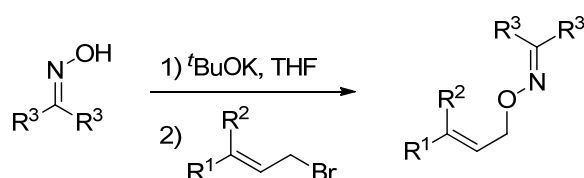


General Procedure for the Bromocyclisation of O-allyl-N-tosyl hydroxylamines (GP3):

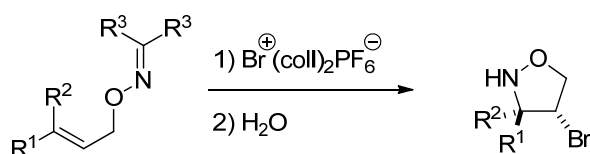
To a solution of an O-allyl-N-tosyl-hydroxylamine (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.05 M) protected from light N-bromoacetamide (1.1 equiv) was added in one portion. The solution was stirred at rt until the reaction was complete, as indicated by TLC analysis. Na₂S₂O₅-solution (10%) in water was added and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by column chromatography on silica gel.



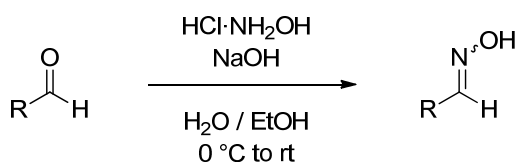
General Procedure for the Preparation of Allylic Bromides (GP4): A modified procedure by CHANG^[168] was used: To a stirred solution of the allylic alcohol (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 M), PBr₃ (0.5 equiv) was added dropwise at -10 °C. After complete addition the reaction was stirred at rt until all starting material was gone (TLC). NaHCO₃-solution (sat.) was added slowly and the organic layer was washed with water and brine. After drying over Na₂SO₄, filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by distillation or column chromatography on silica gel.



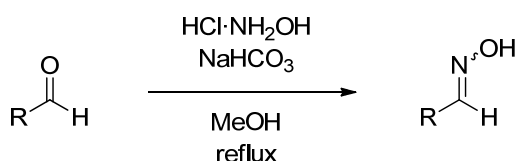
General Procedure for the Preparation of O-Allylic oximes (Method B, GP5): A modified procedure by DAVIES^[104] was used: To a well-stirred solution of potassium *tert*-butoxide (1.1 equiv) in THF (0.25 M) the oxime (1.0 - 1.1 equiv) was added portionwise at 0 °C. The resulting slurry was stirred at that temperature for 15 min. before the allylic bromide (1.0 equiv) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at rt, until all allylic bromide was consumed as indicated by TLC analysis. Subsequently, all volatiles were removed *in vacuo* and the residue was taken up in water and CH₂Cl₂. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with water, NaHCO₃-solution (sat.) and brine. After drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation of the solvent, the crude product was purified by column chromatography on silica gel and/or crystallization.



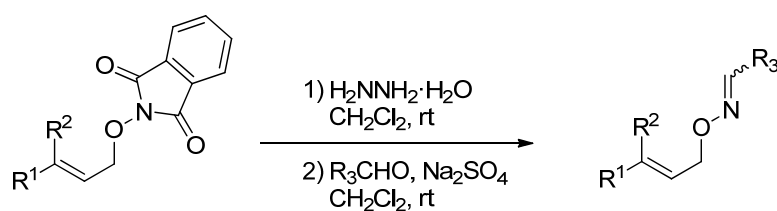
General Procedure for the Bromocyclization of O-Allylic Arylketoximes (GP6): To a solution of the O-allylic ketoxime (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.05 M) protected from light *bis*(2,4,6-trimethylpyridine)bromine(I) hexafluorophosphate^[171] (1.1 equiv) was added in one portion. The solution was stirred at rt until the reaction was complete, as indicated by TLC analysis. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -solution (10%) in water was added and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by column chromatography on silica gel.



General Procedure for the Preparation of Oximes (GP7): A modified procedure by NOLAN was used: To a stirred solution of the aldehyde (1.0 equiv) and hydroxylamine hydrochloride (1.2 equiv) in a mixture of water and EtOH (1:1, 0.75 M) NaOH (1.1 equiv) was added portionwise at 0 °C. After complete addition the reaction was stirred for the time given. The reaction mixture was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with NaHCO_3 -solution (sat.) and brine. After drying over Na_2SO_4 , filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by vacuum distillation or crystallization from hexanes/EtOAc.

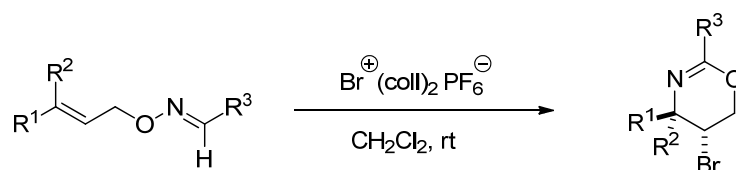


General Procedure for the Preparation of Low-boiling Oximes (GP8): A modified procedure by OLESEN^[169] was used: To a stirred suspension of sodium hydrogencarbonate (2.0 equiv), and hydroxylamine hydrochloride (2.0 equiv) in MeOH (1.0 M) the aldehyde (1.0 equiv) was added slowly at rt. After refluxing for the time given, the reaction mixture was filtered and the solvent was carefully removed under reduced pressure. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and washed once with each water and brine. After drying over Na_2SO_4 , filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by vacuum distillation or column chromatography on silica gel.



General Procedure for the Preparation of O-Allylic Oximes (Method A, GP9): To a stirred solution of the O-allyl-N-phthalimido-hydroxylamine (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.25 M) hydrazine monohydrate (3.0 equiv) was added. The resulting suspension was stirred at rt until all starting material was gone (TLC), before water was added. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine. After drying over Na₂SO₄, filtration, and careful evaporation of the solvent the crude product was directly used without further purification.

To a solution of the crude material in CH₂Cl₂ (0.25 M), Na₂SO₄ (10 equiv) and the corresponding aldehyde (1.5 equiv) were added subsequently at rt. After reaction completion, as indicated by TLC analysis, the reaction mixture was filtered and all volatiles were evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.



General Procedure for the Bromocyclization of O-Allylic Arylaldoximes (GP10): To a solution of the O-allylic arylaldoxime (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.05 M) protected from light *bis*(2,4,6-trimethylpyridine)bromine(I) hexafluorophosphate^[171] (1.1 equiv) was added in one portion at rt. The solution was stirred until the reaction was complete, as indicated by TLC analysis. Then, Na₂S₂O₅-solution (10%) in water was added and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by column chromatography on silica gel.

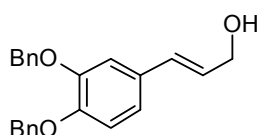
7.3 Synthesis of Starting Materials and Reagents

The following reagents and starting materials were synthesized according to or in compliance with literature procedures:

N-Bromoacetamide (NBA),^[170] *bis*(2,4,6-trimethylpyridine)bromine(I) hexafluorophosphate,^[171] (*E*)-benzyl 3-(3,4-*bis*(benzyloxy)phenyl)acrylate,^[172] (*E*)-4-phenylbut-3-en-2-ol (**108c**),^[173] cyclohex-1-en-1-ylmethanol (**108j**),^[174] cyclopent-1-en-1-ylmethanol (**108k**),^[175] 3-(2-methylphenylprop)-2-yn-1-ol,^[176] *O*-cinnamylhydroxylamine (**118**),^[92] benzophenone oxime (**122a**),^[177] *bis*(4-chlorophenyl)methanone oxime (**122b**),^[178] cyclohexanone oxime (**122c**),^[177] (1*R*)-3-*exo*-diphenylmethylcamphor,^[179] (1*R*)-camphor-10-sulfonyldibenzylamine^[180,181] butyraldehyde oxime,^[182] 3-(benzyloxy)propanenitrile,^[183] 2-Amino-2-methyl-1-methoxy-propane (**138c**),^[184] [Mn₁₂O₁₂(O₂CMe)₁₆(H₂O)₄].MeCO₂H.4H₂O (**135**).^[185] Anhydrous CeCl₃ was obtained by drying starting from CeCl₃·7H₂O following the reported procedure by DIMITROV.^[186]

7.4 Procedures and Characterization Data

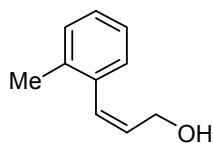
(*E*)-3-[3,4-*Bis*(benzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-ol (**108d**)^[187]



To a stirred solution of (*E*)-benzyl 3-[3,4-*bis*(benzyloxy)phenyl]acrylate^[172] (10.0 g, 22.2 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (67 mL) was added dropwise DIBAL-H (1.5 M in toluene, 37.0 mL, 55.5 mmol, 2.5 equiv.) at -78 °C over a time period of approximately 1 h. After complete addition the resulting yellow solution was stirred at -78 °C for 1 h, then warmed to 0 °C and stirred for another hour at this temperature. Then water (50 mL) was added dropwise. Finally, the reaction mixture was diluted with water (300 mL) and Et₂O (300 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness. Recrystallization of the crude product from hexanes/CH₂Cl₂ (-18 °C) afforded **108d** as colorless solid. **Yield:** 7.27 g (21.0 mmol, 94%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.27 (dd, *J* = 5.9, 1.3 Hz, 2 H, CH₂CO), 4.69 (s, 1 H, OH), 5.16 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.17 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.18 (td, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1 H, Ar-CH=C-H), 6.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.87 - 6.92 (m, 2 H, Ar-H), 7.02 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.27 - 7.49 (m, 10 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 63.7 (CH₂O), 71.2 (CH₂Ph), 71.3 (CH₂Ph), 112.9, 114.9, 120.2, 126.8, 127.2, 127.3, 127.8, 128.5, 130.4 137.2, 148.8, 149.0 ppm.

(Z)-3-(2-Tolyl)prop-2-en-1-ol (108f)^[188]

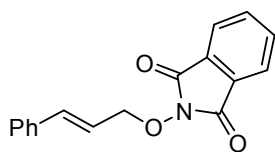
A modified procedure by JUNG^[189] was used: A stirred suspension of LINDLAR's catalyst^[190] (5% Pd (poisoned with lead) on CaCO₃, 2.13 g, 1.00 mmol) and quinoline (3.55 mL, 30.0 mmol) in toluene (30 mL) was saturated with hydrogen. Subsequently, 3-(2-methylphenylprop)-2-yn-1-ol^[176] (2.94 g, 20.0 mmol) was added and the reaction mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at rt for 4 h. The mixture was filtered through a pad of Celite[®] and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/toluene 4:1) provided **108f** as brownish oil. **Yield:** 1.97 g (13.3 mmol, 67%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3 H, Me), 4.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH₂O), 5.92 (dt, *J* = 11.5, 6.6 Hz, 1 H, Ar-CH=CH), 6.63 (d, *J* = 11.5, 1 H, Ar-CH=CH), 7.07 - 7.09 (m, 1 H, Ar-H), 7.15 - 7.20 (m, 3 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (Me), 59.6 (CH₂O), 125.4, 127.5, 129.0, 129.9, 130.2 (Ar-CH=CH), 130.8 (Ar-CH=CH), 135.5, 136.2 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3326 (s), 3096 (m), 3060 (m), 3018 (m), 2922 (m), 2863 (m), 1917 (w), 1809 (w), 1640 (w), 1601 (w), 1573 (w), 1486 (s), 1458 (s), 1308 (m), 1223 (m), 1041 (vs), 1017 (vs), 787 (s), 757 (s), 737 (s), 578 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₀H₁₂NaO]⁺ 171.0780, found: 171.0772.

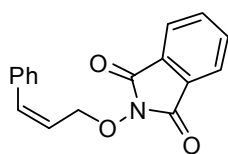
2-(Cinnamyloxy)isoindoline-1,3-dione (109a)^[191]

Cinnamyl alcohol (2.15 g, 16.0 mmol) was allowed to react with PPh₃ (4.62 g, 17.6 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (2.87 g, 17.6 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 8.00 mL, 17.6 mmol) according to **GP1** (2.5 h reaction time). Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 8:2 to 7:3) afforded **109a** as colorless solid. **Yield:** 4.26 g (15.2 mmol, 95%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.82 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2 H, CH₂O), 6.42 (td, *J* = 15.8, 7.1 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.17 - 7.35 (m, 5 H, Ar-H), 7.65 - 7.78 (m, 4 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 78.6, 122.0, 123.5, 126.9, 128.4, 128.6, 128.8, 134.4, 135.7, 137.4, 163.8 (NC=O) ppm.

(Z)-2-[(3-Phenylallyl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**109b**)



(Z)-3-phenylprop-2-en-1-ol (**108b**)^[189] (2.00 g, 14.9 mmol) was allowed to react with PPh₃ (4.30 g, 16.4 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (2.67 g, 16.4 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 7.46 mL, 16.4 mmol) according to **GP1** (3 h reaction time). Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) afforded **109b** as colorless solid. **Yield**: 3.71 g (13.3 mmol, 89%); **mp**: 58 °C.

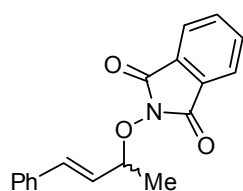
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2 H, CH₂O), 6.05 (dt, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1 H, Ph-CH=CH), 6.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H, PhCH=CH), 7.22 - 7.33 (m, 5 H, Ar-H), 7.70 - 7.80 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 74.3 (CH₂O), 123.4, 124.0 (Ph-CH=CH), 127.7, 128.3, 128.7, 128.8, 134.4, 135.6, 135.7 (Ph-CH=CH), 163.5 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 3059 (m), 3027 (m), 2962 (m), 2926 (m), 2896 (m), 2252 (w), 1957 (w), 1891 (w), 1844 (w), 1789 (s), 1731 (vs), 1610 (m), 1467 (m), 1375 (s), 1186 (m), 1128 (m), 980 (m), 877 (m), 700 (m), 518 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₇H₁₃NNaO₃]⁺ 302.0788, found: 302.0785.

(E)-2-[(4-Phenylbut-3-en-2-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**109c**)^[192]

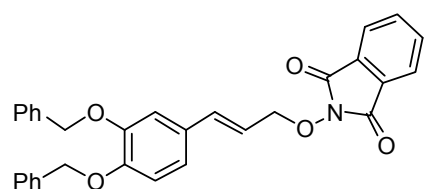


(E)-4-Phenylbut-3-en-2-ol (**108c**)^[173] (3.71 g, 25.0 mmol) was allowed to react with PPh₃ (7.21 g, 27.5 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (4.49 g, 27.5 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 12.5 mL, 27.5 mmol) according to **GP1** (3 h reaction time). Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc/CH₂Cl₂ 7:2:1) and crystallization from CH₂Cl₂/*n*-pentane (-18 °C) afforded **109c** as colorless solid. **Yield**: 3.75 g (12.8 mmol, 51%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, Me), 5.00 (qd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1 H, MeHCO), 6.31 (dd, *J* = 15.9, 8.8 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.51 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.19 - 7.34 (m, 5 H, Ar-H), 7.69 - 7.78 (m, 4 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.3, 84.9, 123.3, 126.7, 128.0, 128.1, 128.5, 128.7, 134.2, 134.9, 135.8, 164.0 (NC=O) ppm.

(E)-2-[[3-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)allyl]oxy]isoindoline-1,3-dione (109d)



(*E*)-3-[3,4-*Bis*(benzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-ol (**108d**)^[187] (5.00 g, 14.4 mmol) was allowed to react with PPh₃ (4.16 g, 15.9 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (2.59 g, 15.9 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 7.20 mL, 15.9 mmol) according to **GP1** (2.5 h reaction time). Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/hexanes 7:3) afforded **109d** as colorless solid. **Yield**: 4.63 g (9.42 mmol, 65%); **mp**: 118 °C.

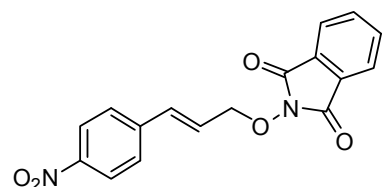
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.83 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 2 H, CH₂CO), 5.15 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.16 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.28 (td, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1 H, Ar-CH=C-H), 6.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.01 - 7.03 (m, 1 H, Ar-H), 7.28 - 7.48 (m, 10 H, Ar-H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H, Ar-H), 7.77 - 7.83 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 71.1, 71.3, 78.7, 113.1, 114.6, 120.1, 120.9, 123.4, 127.2, 127.3, 127.8, 127.8, 128.4, 128.5, 128.8, 129.5, 134.4, 137.0, 137.1, 137.2, 148.9, 149.4, 163.8 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 3032 (m), 2936 (m), 2871 (m), 2251 (w), 1954 (w), 1787 (m), 1731 (s), 1511 (s), 1427 (m), 1265 (m), 970 (m), 699 (m), 619 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₃₁H₂₅NNaO₅]⁺ 514.1625, found: 514.1615.

(E)-2-[[3-(4-Nitrophenyl)allyl]oxy]isoindoline-1,3-dione (109e)



p-NO₂-Cinnamyl alcohol (5.0 g, 27.9 mmol) was allowed to react with PPh₃ (8.05 g, 30.7 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (5.01 g, 30.7 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 13.9 mL, 30.7 mmol) according to **GP1** (2.5 h reaction time). The product **109e** directly precipitated from the reaction mixture. The solid was collected by filtration and washed with hexanes. **Yield**: 7.68 g (23.7 mmol, 85%); **mp**: 223 °C.

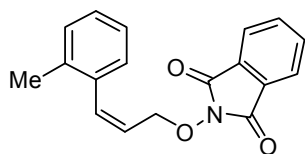
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.90 (dd, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 2 H, CH₂O), 6.64 (td, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.51 - 7.53 (m, 2 H, Ar-H), 7.73 - 7.75 (m, 2 H, Ar-H), 7.82 - 7.84 (m, 2 H, Ar-H), 8.16 - 8.18 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 78.0, 123.6, 124.0, 127.0, 127.4, 128.8, 134.3, 134.6, 142.1, 147.5, 163.7 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3103 (w), 2938 (w), 1925 (w), 1847 (w), 1786 (m), 1737 (vs), 1594 (m), 1517 (s), 1340 (vs), 1182 (m), 1131 (m), 1105 (m), 1079 (m), 971 (s), 877 (m), 859 (m), 818 (m), 784 (m), 745 (m), 695 (s) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₇H₁₂N₂NaO₅]⁺ 347.0638, found: 347.0588.

(Z)-2-([3-(*o*-Tolyl)allyl]oxy)isoindoline-1,3-dione (109f)



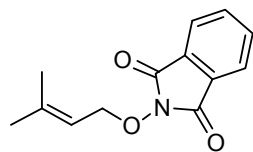
(*Z*)-3-(*o*-Tolyl)prop-2-en-1-ol (**108f**) (1.76 g, 11.9 mmol) was allowed to react with PPh₃ (3.43 g, 13.1 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (2.13 g, 13.1 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 5.90 mL, 13.1 mmol) according to **GP1** (2.0 h reaction time). Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) afforded **109f** as colorless solid. **Yield**: 2.68 g (11.2 mmol, 94%); **mp**: 121 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.14 (s, 3 H, Me), 4.84 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2 H, CH₂O), 6.10 (td, *J* = 15.5, 7.1 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.86 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H, Ph-CH=CH), 7.07 - 7.26 (m, 4 H, Ar-H), 7.71 - 7.82 (m, 4 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.6, 74.2, 123.4, 124.1, 125.6, 127.9, 128.8, 129.0, 129.8, 134.4, 134.5, 135.3, 136.1, 163.5 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061 (m), 3027 (m), 2947 (m), 1891 (w), 1845 (w), 1788 (s), 1731 (s), 1466 (m), 1376 (m), 1186 (m), 980 (m), 701 (m), 518 (m) cm⁻¹.

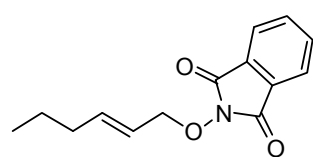
HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₈H₁₅NNaO₃]⁺ 316.0944, found: 316.0930.

2-[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]isoindoline-1,3-dione (109g)^[193]

3-Methylbut-2-en-1-ol (1.38 g, 16.0 mmol) was allowed to react with PPh₃ (4.62 g, 17.6 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (2.87 g, 17.6 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 8.00 mL, 17.6 mmol) according to **GP1** (3.0 h reaction time). Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 8:2) afforded **109g** as colorless solid. **Yield:** 3.09 g (12.6 mmol, 79%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 3 H, Me), 1.75 (s, 3 H, Me), 4.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, CH₂O), 5.49 - 5.54 (m, 1 H, C=C-H), 7.72 - 7.74 (m, 2 H, Ar-H), 7.80 - 7.81 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.0, 25.9, 74.0, 117.1, 123.3, 128.9, 134.3, 143.5, 163.7 (NC=O) ppm.

(*E*)-2-(Hex-2-en-1-yloxy)isoindoline-1,3-dione (109h)

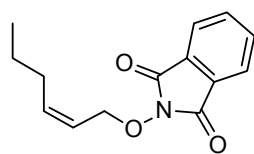
(*E*)-Hex-2-en-1-ol (5.00 g, 49.9 mmol) was allowed to react with PPh₃ (14.4 g, 54.9 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (8.96 g, 54.9 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 25.0 mL, 54.9 mmol) according to **GP1** (2.5 h reaction time). Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1) afforded **109h** as colorless solid. **Yield:** 11.7 g (47.5 mmol, 95%); **mp:** 67 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, Me), 1.24 - 1.34 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂), 1.95 - 1.99 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH₂O), 5.68 - 5.80 (m, 2 H, H-C=C-H), 7.70 - 7.73 (m, 2 H, Ar-H), 7.77 - 7.80 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.4, 21.7, 34.1, 78.5, 122.9, 123.3, 128.8, 134.3, 140.6, 163.7 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3030 (m), 2959 (s), 2931 (s), 2873 (m), 1789 (s), 1730 (s), 1466 (m), 1376 (m), 1186 (m), 1130 (m), 973 (s), 912 (s), 877 (s), 732 (s), 701 (s), 517 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₄H₁₅NNaO₃]⁺ 268.0950, found: 268.0946.

(Z)-2-(Hex-2-en-1-yloxy)isoindoline-1,3-dione (109i)

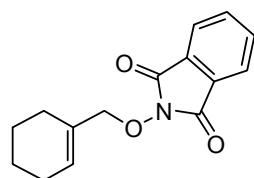
(Z)-Hex-2-en-1-ol (5.00 g, 49.9 mmol) was allowed to react with PPh_3 (14.4 g, 54.9 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (8.96 g, 54.9 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 25.0 mL, 54.9 mmol) according to **GP1** (2.5 h reaction time). Flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1) afforded **109i** as colorless, viscous liquid. **Yield:** 11.1 g (45.1 mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, Me), 1.24 - 1.32 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.01 - 2.06 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.76 (d, J = 6.6 Hz, 2 H, CH_2O), 5.68 - 5.78 (m, 2 H, H-C=C-H), 7.70 - 7.73 (m, 2 H, Ar-H), 7.78 - 7.82 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.4, 22.4, 29.3, 72.8, 122.0, 123.3, 128.8, 134.3, 138.8, 163.7 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3025 (m), 2960 (s), 2932 (s), 2872 (m), 1789 (s), 1730 (s), 1467 (m), 1375 (m), 1186 (m), 1130 (m), 975 (s), 877 (s), 702 (s), 518 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3]^+$ 268.0950, found: 268.0943.

2-(Cyclohex-1-en-1-ylmethoxy)isoindoline-1,3-dione (109j)

Cyclohex-1-en-1-ylmethanol (**108j**)^[174] (3.00 g, 26.7 mmol) was allowed to react with PPh_3 (7.72 g, 29.4 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (4.80 g, 29.4 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 12.2 mL, 29.4 mmol) according to **GP1** (1.5 h reaction time). Flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1) afforded **109j** as colorless solid. **Yield:** 5.55 g (21.6 mmol, 81%); **mp:** 75 °C.

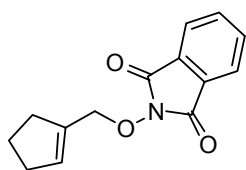
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 - 1.55 (m, 2 H), 1.62 - 1.67 (m, 2 H, Cy), 1.91 - 1.98 (m, 2 H, Cy), 2.25 - 2.31 (m, 2 H, Cy), 4.49 (s, 2 H, CH_2O), 5.73 - 5.76 (m, 1 H, C=C-H), 7.70 - 7.74 (m, 2 H, Ar-H), 7.78 - 7.82 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 22.3, 25.3, 26.2, 82.7 (CH_2O), 123.3, 128.9, 131.2, 132.5, 134.3, 163.6 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2997 (m), 2932 (s), 2859 (s), 2835 (s), 1845 (m), 1789 (s), 1767 (s), 1725 (s), 1466 (m), 1448 (m), 1435 (m), 1374 (s), 1186 (s), 1132 (m), 971 (s), 877 (m), 701 (s), 519 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3]^+$ 280.0944, found: 280.0942.

2-(Cyclopent-1-en-1-ylmethoxy)isoindoline-1,3-dione (**109k**)



Cyclopent-1-en-1-ylmethanol (**108k**)^[175] (2.80 g, 28.5 mmol) was allowed to react with PPh_3 (8.23 g, 31.4 mmol), *N*-hydroxyphthalimide (5.12 g, 31.4 mmol), and diethyl azodicarboxylate (40% in toluene, 14.3 mL, 31.4 mmol) according to **GP1** (2.5 h reaction time). Flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1) afforded **109k** as colorless solid.

Yield: 6.62 g (27.2 mmol, 96%); **mp:** 80 °C.

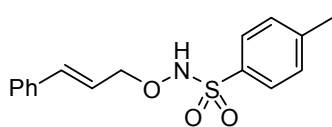
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.87 - 1.93 (m, 2 H, Cy), 2.26 - 2.32 (m, 2 H, Cy), 2.51 - 2.57 (m, 2 H, Cy), 4.70 (s, 2 H, CH_2O), 5.75 - 5.78 (m, 1 H, C=C-H), 7.71 - 7.74 (m, 2 H, Ar-H), 7.77 - 7.82 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 23.5, 32.6, 32.9, 76.2 (CH_2O), 123.3, 128.9, 133.8, 134.3, 138.2, 163.5 (NC=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 2953 (s), 2870 (s), 2849 (s), 1846 (m), 1788 (s), 1730 (s), 1611 (m), 1465 (m), 1374 (s), 1186 (s), 1132 (m), 1017 (m), 972 (s), 915 (m), 701 (s), 517 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3]^+$ 266.0788, found: 266.0790.

(*E*)-*N*-(Cinnamyloxy)-4-toluenesulfonamide (**110a**)



Phthalimide **109a** (0.905 g, 3.24 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (472 μL , 9.72 mmol) in CH_2Cl_2 for 1.5 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred

with *p*-TsCl (0.701 g, 3.56 mmol) and Et_3N (541 μL , 3.89 mmol) for 15 h. Flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1 to 8:2) afforded **110a** as colorless solid.

Yield: 0.606 g (1.99 mmol, 62%); **mp:** 103 °C

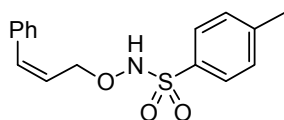
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3 H, Me), 4.58 (dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 2 H, CH₂O), 6.20 (td, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.60 (d, *J* = 15.9, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.16 (s, 1 H, NH), 7.23 - 7.36 (m, 7 H, Ar-H), 7.81 - 7.83 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (Me), 77.8 (CH₂O), 122.8, 126.6, 128.1, 128.5, 128.5, 129.7, 133.5, 135.6, 136.1, 144.8 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3222 (m), 3058 (w), 3027 (w), 2924 (w), 2874 (w), 1597 (m), 1334 (m), 1167 (vs), 1091 (m), 968 (m), 814 (m), 728 (m), 693 (m), 545 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₇NNaO₃S]⁺ 326.0821, found: 326.0810.

(*Z*)-*N*-[(3-Phenylallyl)oxy]-4-toluenesulfonamide (**110b**)



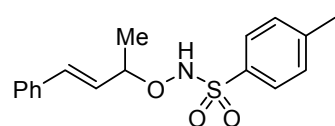
Phthalimide **109b** (1.50 g, 5.37 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (782 μ L, 16.1 mmol) in CH₂Cl₂ for 2 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (1.16 g, 5.91 mmol) and Et₃N (905 μ L, 6.45 mmol) for 18 h. Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/toluene 6:4) afforded **110b** as colorless solid. **Yield**: 0.733 g (2.42 mmol, 45%); **mp**: 77 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3 H, Me), 4.75 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2 H, CH₂O), 5.80 (dt, *J* = 11.8, 6.7 Hz, 1 H, Ph-CH=CH), 6.66 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, Ph-CH=CH), 7.00 (s, 2 H, NH), 7.19 - 7.21 (m, 2 H, Ar-H), 7.27 - 7.36 (m, 5 H, Ar-H), 7.80 - 7.82 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (Me), 73.8 (CH₂O), 125.3 (Ph-CH=CH), 127.6, 128.3, 128.6, 128.7, 129.7, 133.6 (Ph-CH=CH), 133.8, 136.0, 144.9 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3218 (m), 3057 (w), 3026 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1737 (w), 1645 (w), 1597 (w), 1333 (m), 1167 (vs), 1092 (m), 1019 (m), 813 (m), 725 (s), 702 (s), 544 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₇NNaO₃S]⁺ 326.0821, found: 326.0813.

(E)-N-[(4-Phenylbut-3-en-2-yl)oxy]-4-toluenesulfonamide (110c)

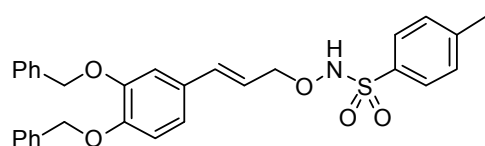
Phthalimide **109c** (2.00 g, 6.82 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (1.00 mL, 20.5 mmol) in CH₂Cl₂ for 2.5 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (1.48 g, 7.50 mmol) and Et₃N (1.14 mL, 8.18 mmol) for 24 h. Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/toluene 7:3) afforded **110c** as colorless solid. **Yield**: 1.66 g (5.23 mmol, 77%); **mp**: 101 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, C=C-Me), 2.41 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.66 - 4.71 (m, 1 H, MeHCO), 6.06 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.59 (d, *J* = 15.9, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.03 (s, 1 H, NH), 7.23 - 7.37 (m, 7 H, Ar-H), 7.81 - 7.83 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.2, 21.6, 83.1, 126.6, 127.9, 128.4, 128.5, 129.6, 133.3, 133.6, 136.2, 144.6 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3380 (m), 3225 (m), 3081 (m), 3059 (m), 2981 (m), 2932 (m), 2869 (m), 1949 (w), 1918 (w), 1807 (w), 1752 (w), 1597 (m), 1337 (s), 1166 (s), 968 (m), 812 (m), 718 (m), 665 (m), 585 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₇H₁₉NNaO₃S]⁺ 340.0983, found: 340.0971.

(E)-N-[[3-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)allyl]oxy]-4-toluenesulfonamide (110d)

Phthalimide **109d** (2.50 g, 5.09 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (740 μL, 15.3 mmol) in CH₂Cl₂ for 3 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (1.10 g, 5.60 mmol) and Et₃N (851 μL, 6.10 mmol) for 20 h. Flash column chromatography (SiO₂, in CH₂Cl₂/hexanes 6:4 to *n*-pentane/Et₂O 1:1) afforded **110d** as colorless solid. **Yield**: 1.11 g (2.15 mmol, 42%); **mp**: 106 °C.

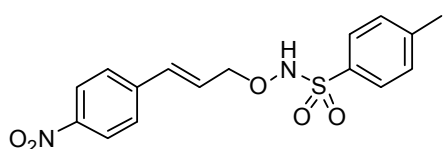
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.42 (s, 3 H, Me), 4.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, CH₂O), 5.17 (s, 4 H, 2 x CH₂Ph), 6.04 (td, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.51 (d, *J* = 15.8, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.87 - 6.91 (m, 2 H, Ar-H), 6.99 - 7.02 (m, 1 H, Ar-H), 7.07 (s, 1 H, NH), 7.27 - 7.49 (m, 12 H, Ar-H), 7.81 - 7.83 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.6, 71.1, 71.3, 77.9, 113.0, 114.7, 120.6, 121.0, 127.2, 127.3, 127.8, 127.8, 128.4, 128.4, 128.5, 129.7, 129.8, 133.6, 135.5, 137.0, 137.1, 144.8, 148.9, 149.1 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3225 (m), 3088 (m), 3064 (m), 3032 (m), 2928 (m), 2871 (m), 1952 (w), 1917 (w), 1877 (w), 1809 (w), 1598 (m), 1512 (s), 1380 (s), 1334 (s), 1265 (s), 1018 (s), 739 (s), 698 (s), 565 (m), 544 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₃₀H₂₉NNaO₅S]⁺ 538.1664, found: 538.1660.

(E)-N-[[3-(4-Nitrophenyl)allyl]oxy]-4-toluenesulfonamide (110e)



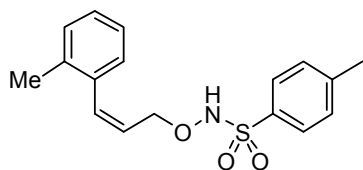
Phthalimide **109e** (2.55 g, 7.86 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (1.14 mL, 23.6 mmol) in CH₂Cl₂ for 24 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (1.70 g, 8.65 mmol) and Et₃N (1.32 mL, 9.44 mmol) for 24 h. Flash column chromatography (SiO₂, toluene/Et₂O 98:2) afforded **110e** as yellow solid. **Yield**: 0.845 g (2.43 mmol, 31%); **mp**: 116 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3 H, Me), 4.65 (dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 2 H, CH₂O), 6.41 (td, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.33 - 7.35 (m, 2 H, Ar-H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H, Ar-H), 7.81 - 7.83 (m, 2 H, Ar-H), 8.15 - 8.17 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.6, 77.1, 123.9, 127.2, 128.1, 128.5, 129.8, 132.6, 133.4, 142.6, 145.1, 147.2 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3221 (m), 3107 (w), 3076 (w), 2926 (w), 2868 (w), 1923 (w), 1787 (w), 1729 (m), 1596 (m), 1515 (s), 1344 (vs), 1166 (s), 1108 (m), 1091 (m), 971 (m), 911 (m), 862 (m), 813 (m), 730 (s), 647 (w), 558 (m), 553 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₆N₂NaO₅S]⁺ 371.0672, found: 371.0660.

(Z)-N-([3-(*o*-Tolyl)allyl]oxy)-4-toluenesulfonamide (110f)

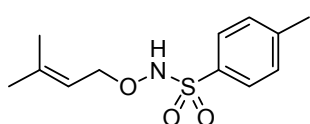
Phthalimide **109f** (2.00 g, 6.82 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (1.22 mL, 25.1 mmol) in CH₂Cl₂ for 1.5 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (1.81 g, 9.19 mmol) and Et₃N (1.40 mL, 10.0 mmol) for 20 h. Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/toluene 6:4) afforded **110f** as colorless solid. **Yield**: 1.15 g (3.63 mmol, 53%); **mp**: 94 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (s, 3 H, Me), 2.44 (s, 3 H, Me), 4.59 (dd, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2 H, CH₂O), 5.86 (td, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.72 (d, *J* = 11.6, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 4 H), 7.30 - 7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.79 - 7.81 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.7, 21.6, 73.6, 125.3, 125.5, 127.7, 128.5, 128.9, 129.6, 129.8, 133.1, 133.5, 135.0, 136.1, 144.8 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3220 (m), 3065 (w), 3023 (w), 2921 (w), 1920 (w), 1486 (w), 1456 (w), 1380 (w), 1333 (m), 1166 (s), 1019 (m), 945 (w), 899 (w), 747 (m), 543 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₇H₁₉NNaO₃S]⁺ 340.0978, found: 340.0972.

N-[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]-4-toluenesulfonamide (110g)

Phthalimide **109g** (2.45 g, 10.0 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (551 μL, 11.0 mmol) in THF for 6 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (2.16 g, 11.0 mmol) and Et₃N (1.67 mL, 12.0 mmol) for 22 h. Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 8:2) and subsequent crystallization from toluene (-18 °C) afforded **110g** as colorless solid. **Yield**: 0.731 g (2.86 mmol, 29%); **mp**: 61 °C.

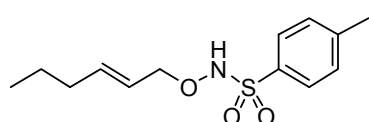
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (s, 3 H, C=C-Me), 1.73 (s, 3 H, C=C-Me), 2.43 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.45 (d, *J* = 7.5, 2 H, CH₂O), 5.24 - 7.31 (m, 1 H, C=C-H), 7.31 - 7.34 (m, 2 H, Ar-H), 7.78 - 7.81 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.1, 21.6, 25.8, 73.4, 117.9, 128.5, 129.6, 133.7, 141.2, 144.7 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3223 (m), 3067 (w), 2976 (m), 2933 (m), 1921 (w), 1787 (w), 1729 (m), 1671 (m), 1597 (w), 1449 (w), 1400 (m), 1379 (m), 1335 (s), 1166 (vs), 1091 (m), 942 (m), 814 (m), 726 (m), 544 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}]^+$ 278.0821, found: 278.0805.

(E)-N-(Hex-2-en-1-yloxy)-4-toluenesulfonamide (110h)



Phthalimide **109h** (3.68 g, 15.0 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (2.18 mL, 45.0 mmol) in CH_2Cl_2 for 2.5 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (3.25 g, 16.5 mmol) and Et_3N (2.51 mL, 18.0 mmol) for 14 h. Flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 /hexanes 8:2 to pure CH_2Cl_2) afforded **110h** as colorless solid. **Yield:** 1.54 g (5.70 mmol, 38%); **mp:** 58 °C.

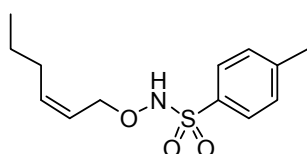
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.34 - 1.42 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.97 - 2.02 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.43 (s, 3 H, Ar- CH_3), 4.38 (d, J = 6.8 Hz, 2 H, CH_2O), 5.49 (ttd, J = 15.1, 6.8, 1.4 Hz, 1 H, $\text{HC}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 5.70 - 5.77 (m, 1 H, $\text{HC}=\text{CHCH}_2\text{O}$), 7.08 (s, 1 H, NH), 7.31 - 7.33 (m, 2 H, Ar-H), 7.79 - 7.81 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.6, 21.6, 21.9, 34.3, 77.9, 123.6, 128.5, 129.6, 133.6, 138.1, 144.7 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3222 (m), 2958 (m), 2929 (m), 2872 (m), 1597 (w), 1459 (w), 1397 (w), 1377 (w), 1335 (m), 1166 (vs), 1091 (m), 1019 (m), 971 (m), 898 (w), 812 (m), 724 (m), 545 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NKO}_3\text{S}]^+$ 308.0717, found: 308.0704;

(Z)-N-(Hex-2-en-1-yloxy)-4-toluenesulfonamide (110i)



Phthalimide **109i** (3.68 g, 15.0 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (2.18 mL, 45.0 mmol) in CH_2Cl_2 for 3 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (3.25 g, 16.5 mmol) and Et_3N (2.51 mL, 18.0 mmol) for 18 h. Flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 /*n*-pentane 8:2) afforded **110i** as colorless solid. **Yield:** 2.16 g (8.02 mmol, 54%); **mp:** 55 °C.

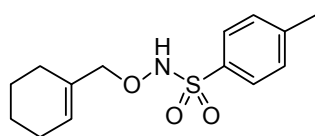
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₃CH₂CH₂), 1.34 - 1.42 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂), 2.03 - 2.08 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂), 2.43 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂O), 5.45 - 5.52 (m, 1 H, HC=CHCH₂O), 5.63 - 5.69 (m, 1 H, HC=CHCH₂O), 7.04 (s_{br}, 1 H, NH), 7.32 - 7.33 (m, 2 H, Ar-H), 7.79 - 7.81 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7, 21.7, 22.7, 29.6, 72.6, 122.9, 128.6, 129.8, 133.8, 136.9, 144.9 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3222 (m), 3023 (w), 2959 (m), 2930 (m), 2871 (m), 1597 (w), 1457 (w), 1400 (m), 1380 (w), 1333 (m), 1166 (s), 1091 (m), 1019 (m), 944 (m), 892 (w), 813 (m), 720 (m), 545 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₉NNaO₃S]⁺ 292.0978, found: 292.0951.

N-(Cyclohex-1-en-1-ylmethoxy)-4-toluenesulfonamide (110j)



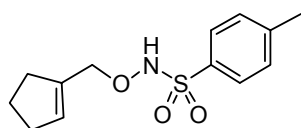
Phthalimide **109j** (3.00 g, 11.7 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (1.70 mL, 35.0 mmol) in CH₂Cl₂ for 4 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (2.52 g, 12.8 mmol) and Et₃N (1.95 mL, 14.0 mmol) for 20 h. Flash column chromatography (SiO₂, *n*-pentane/Et₂O 8:2) afforded **110j** as colorless solid. **Yield**: 2.05 g (7.29 mmol, 62%); **mp**: 53 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 - 1.61 (m, 4 H, Cy), 1.92 - 2.03 (m, 4 H, Cy), 2.42 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.23 (s, 2 H, CH₂O), 5.70 (m_c, 1 H, C=CH), 7.18 (s, 1 H, NH), 7.30 - 7.32 (m, 2 H, Ar-H), 7.79 - 7.81 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.5, 21.9, 22.3, 25.0, 26.1, 82.0, 128.4, 128.4, 129.5, 132.7, 133.8, 144.6 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3223 (s), 2950 (w), 2999 (m), 2927 (s), 2858 (s), 2837 (s), 2736 (w), 2676 (w), 2588 (w), 2515 (w), 1917 (w), 1804 (w), 1725 (w), 1670 (w), 1597 (m), 1334 (s), 1166 (s), 1092 (m), 1019 (m), 950 (w), 735 (s), 544 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₄H₁₉NNaO₃S]⁺ 304.0983, found: 304.0985.

***N*-(Cyclopent-1-en-1-ylmethoxy)-4-toluenesulfonamide (110k)**

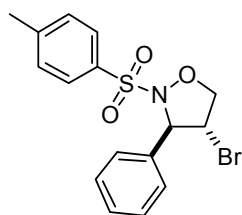
Phthalimide **109k** (3.00 g, 12.3 mmol) was reacted with hydrazine monohydrate (658 μ L, 13.6 mmol) in THF for 3.0 h according to **GP2**. After workup the crude material was stirred with *p*-TsCl (2.67 g, 13.6 mmol) and Et₃N (2.06 mL, 14.8 mmol) for 18 h. Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1) and subsequent crystallization from toluene (-18 °C) afforded **110k** as colorless solid. **Yield:** 1.75 g (6.54 mmol, 53%); **mp:** 73 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.82 - 1.92 (m, 2 H, Cy), 2.25 - 2.36 (m, 4 H, Cy), 2.44 (s, 3 H, Ar-CH₃), 4.51 (s, 2 H, CH₂O), 5.66 (m_c, 1 H, C=CH), 7.07 (s, 1 H, NH), 7.32 - 7.34 (m, 2 H, Ar-H), 7.80 - 7.82 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6, 23.2, 32.4, 33.0, 75.9, 128.5, 128.6, 130.5, 133.7, 138.8, 144.7 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3223 (s), 3046 (w), 2950 (m), 2927 (m), 2848 (m), 1918 (w), 1727 (w), 1597 (m), 1401 (m), 1334 (s), 1167 (vs), 1092 (m), 1030 (m), 740 (s), 544 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₇NKO₃S]⁺ 306.0561, found: 306.0561.

***trans*-4-Bromo-3-phenyl-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (111a)**

O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110a** (1.00 g, 3.30 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (0.500 g, 3.63 mmol) for 1 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) afforded **111a** as colorless solid. **Yield:** 1.18 g (3.09 mmol, 94%, dr > 98:2); **mp:** 98 °C.

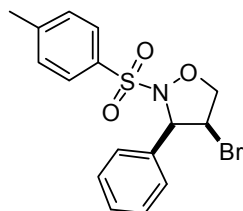
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.47 (s, 3 H, Me), 4.16 (dd, *J* = 9.6, 8.4 Hz, 1 H, CHHO), 4.23 - 4.28 (m, 1 H, CHBr), 4.36 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1 H, CHHO), 5.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, NCH), 7.33 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H, Ar-H), 7.87 - 7.89 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (Me), 49.4 (CHBr), 70.1 (NC), 75.9 (OCH₂), 126.7, 128.6, 128.9, 129.4, 129.8, 132.2, 137.2, 145.5 ppm

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 3032 (w), 2951 (w), 2924 (w), 2884 (w), 1921 (w), 1810 (m), 1597 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1364 (m), 1337 (m), 1166 (s), 1089 (m), 986 (m), 910 (w), 815 (w), 670 (s), 572 (s), 549 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[C_{16}H_{16}BrNNaO_3S]^+$ 405.9906, found: 405.9910.

cis-4-Bromo-3-phenyl-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (111b)



O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110b** (0.152 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 19 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 /toluene 1:1) afforded **111b** as colorless solid. **Yield**: 0.126 g (0.417 mmol, 83%, dr > 98:2); **mp**: 142 °C.

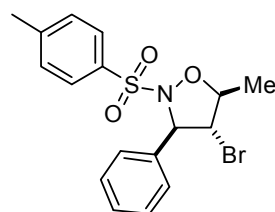
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.47 (s, 3 H, Me), 4.25 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1 H, $CHHO$), 4.68 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1 H, $CHHO$), 4.91 (ddd, J = 6.3, 4.9, 3.1 Hz, 1 H, $CHBr$), 5.51 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, NCH), 7.33 - 7.41 (m, 7 H, Ar-H), 7.89 - 7.91 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.7 (Me), 52.3 ($CHBr$), 65.6 (NC), 77.1 (OCH_2), 127.6, 128.2, 128.3, 129.3, 129.8, 132.3, 136.6, 145.5 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3090 (w), 3063 (w), 3033 (w), 2922 (w), 2871 (w), 1595 (m), 1495 (w), 1360 (s), 1329 (w), 1161 (s), 1088 (m), 1007 (m), 907 (w), 813 (w), 671 (s), 546 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[C_{16}H_{16}BrNKO_3S]^+$ 421.9645, found: 421.9620

4-Bromo-5-methyl-3-phenyl-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (111c)



O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110c** (0.159 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 3 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2) afforded **111c** as colorless solid. **Yield**: 0.170 g (0.428 mmol, 86%, dr > 98:2); **mp**: 140 °C.

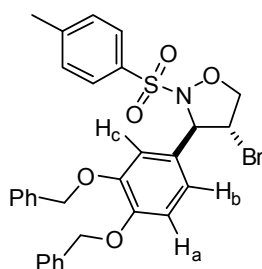
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, $OCHMe$), 2.46 (s, 3 H, Ar-Me), 3.74 (dd, J = 9.7, 8.1 Hz, 1 H, $CHBr$), 4.32 (qd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1 H, $OCHMe$), 5.20 (d, J = 8.07 Hz, 1 H, NCH), 7.34 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H), 7.51 - 7.52 (m, 2 H, Ar-H), 7.86 - 7.88 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.4 ($OCHMe$), 21.7 (Ar-Me), 56.2 ($CHBr$), 70.5 (NC), 83.2 (OCH_2), 126.7, 128.6, 128.9, 129.4, 129.8, 132.2, 137.2, 145.5 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3089 (m), 3065 (m), 3034 (m), 2981 (m), 2933 (m), 2871 (w), 1953 (w), 1920 (w), 1807 (w), 1759 (w), 1597 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1364 (s), 1337 (s), 1167 (s), 1092 (m), 1001 (m), 912 (w), 814 (w), 670 (s), 579 (s), 535 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_3\text{S}]^+$ 420.0063, found: 420.0053.

***trans*-3-[3,4-Bis(benzyloxy)phenyl]-4-bromo-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (111d)**



O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110d** (0.258 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 3 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc, 9:1 to 8:2) afforded **111d** as light yellow solid. **Yield**: 0.246 g (0.413 mmol, 83%, dr > 98:2); **mp**: 108 °C.

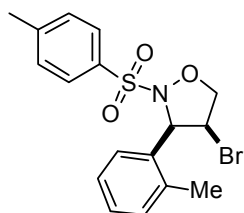
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.47 (s, 3 H, Me), 4.13 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1 H, CHHO), 4.16 - 4.21 (m, 1 H, CHBr), 4.32 (dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 1 H, CHHO), 5.11 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, NCH), 5.18 (s, 2 H, CH_2Ph), 5.19 (s, 2 H, CH_2Ph), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, H_a), 7.05 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, H_b), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, H_c), 7.31 - 7.51 (m, 12 H, Ar-H), 7.28 - 7.31 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.6 (Me), 49.4 (CHBr), 69.8 (NC), 71.1 (CH_2Ph), 71.3 (CH_2Ph), 75.7 (OCH_2), 113.4 (CH_c), 114.8 (CH_a), 119.9 (CH_b), 127.1, 127.4, 127.7, 127.7, 128.3, 128.4, 129.3, 129.7, 130.1, 132.1, 136.9, 137.1, 145.4, 149.1, 149.3 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3088 (m), 3065 (m), 3032 (m), 1953 (w), 1921 (w), 1876 (w), 1810 (w), 1732 (w), 1596 (s), 1514 (s), 1455 (m), 1413 (m), 1365 (m), 1335 (m), 1264 (m), 1166 (m), 1018 (m), 911 (m), 741 (m), 668 (s), 592 (s), 547 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{BrNNaO}_5\text{S}]^+$ 618.0744, found: 618.0763.

***cis*-4-Bromo-3-(*o*-tolyl)-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (111f)**



O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110f** (0.159 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 49 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO_2 , toluene/ CH_2Cl_2 6:4) afforded **111f** as colorless solid. **Yield**: 0.129 g (0.325 mmol, 65%, dr > 98:2); **mp**: 194 °C.

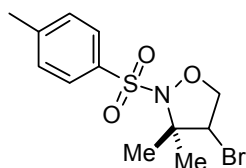
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (s, 3 H, Me), 2.46 (s, 3 H, Me), 4.30 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1 H, CHHO), 4.77 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1 H, CHHO), 5.04 (ddd, *J* = 6.4, 4.8, 2.5 Hz, 1 H, CHBr), 5.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, NCH), 7.17 - 7.19 (m, 3 H, Ar-H), 7.37 - 7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.58 - 7.60 (m, 1 H, Ar-H), 7.88 - 7.90 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (Me), 21.7 (Me), 51.3 (CHBr), 62.5 (NC), 77.8 (OCH₂), 125.9, 127.3, 128.2, 129.3, 129.8, 130.1, 132.5, 124.8, 135.5, 145.5 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3099 (m), 3061 (m), 3033 (w), 2925 (m), 2882 (w), 1918 (w), 1810 (w), 1735 (w), 1653 (w), 1596 (m), 1491 (m), 1469 (m), 1342 (s), 1165 (vs), 1089 (m), 1006 (m), 976 (w), 907 (w), 815 (w), 750 (m), 675 (s), 554 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₇H₁₈BrNNaO₃S]⁺ 418.0083, found: 418.0080.

4-Bromo-3,3-dimethyl-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (**111g**)



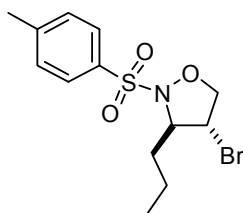
O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110g** (0.128 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 2 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1) afforded **111g** as colorless solid. **Yield**: 0.140 g (0.418 mmol, 84%); **mp**: 59 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 3 H, Me), 1.79 (s, 3 H, Me), 2.44 (s, 3 H, Ar-Me), 4.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, CHBr), 4.59 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H, CHHO), 4.70 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, CHHO), 7.32 - 7.34 (m, 2 H, Ar-H), 7.82 - 7.84 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (Me), 22.3 (Me), 25.3 (Me), 51.3 (CHBr), 69.6 (NC), 75.2 (OCH₂), 129.0, 129.5, 134.7, 144.9 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3066 (m), 2988 (m), 2942 (m), 2895 (m), 1919 (w), 1807 (w), 1733 (w), 1646 (w), 1597 (m), 1493 (m), 1464 (m), 1332 (s), 1166 (vs), 1157 (vs), 1089 (m), 925 (w), 839 (w), 813 (w), 672 (s), 567 (m), 548 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₂H₁₆BrNNaO₃S]⁺ 355.9929, found: 355.9937.

trans-4-Bromo-3-propyl-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (111h)

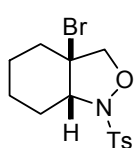
O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110h** (0.135 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 20 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO₂, toluene/CH₂Cl₂ 1:1) afforded **111h** as colorless solid. **Yield**: 0.121 g (0.348 mmol, 70%, dr > 98:2); **mp**: 53 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃CH₂CH₂), 1.52 - 1.60 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂), 1.75 - 1.80 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂), 2.45 (s, 3 H, Ar-Me), 4.03 - 4.08 (m, 2 H, CHBr and CHHO), 4.18 - 4.25 (m, 2 H, NCH and CHHO), 7.34 - 7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.85 - 7.87 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃CH₂CH₂), 19.3 (CH₃CH₂CH₂), 21.7 (Ar-Me), 36.5 (CH₃CH₂CH₂), 46.1 (CHBr), 67.4 (NC), 75.8 (OCH₂), 129.2, 129.7, 132.6, 145.2 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3066 (m), 3032 (m), 2960 (s), 2933 (s), 2873 (s), 2736 (w), 2587 (w), 1921 (w), 1806 (w), 1732 (w), 1652 (w), 1597 (s), 1493 (m), 1458 (m), 1362 (s), 1335 (s), 1166 (vs), 1088 (m), 975 (m), 906 (m), 815 (m), 670 (s), 576 (m), 539 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₈BrNNaO₃S]⁺ 372.0063, found: 372.0064.

cis-3a-Bromo-1-(4-toluenesulfonyl)octahydrobenzo[*c*]isoxazole (111j)

O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110j** (0.141 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 20 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) afforded **111j** as colorless solid. **Yield**: 0.163 g (0.454 mmol, 91%, dr > 98:2); **mp**: 103 °C.

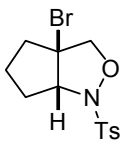
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 - 1.69 (m, 4 H, Cy), 1.95 - 2.09 (m, 3 H, Cy), 2.23 - 2.31 (m, 1 H, Cy), 2.46 (s, 3 H, Me), 3.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, CHHO), 3.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, CHHO), 3.73 - 3.76 (m, 1 H, NCH), 7.36 - 7.38 (m, 2 H, Ar-H), 7.83 - 7.85 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.0, 21.1, 21.7, 24.4, 35.3, 59.8, 64.6, 78.8, 129.6, 129.8, 130.8, 145.4 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 2940 (s), 2882 (s), 2863 (m), 1923 (w), 1809 (w), 1727 (w), 1597 (m), 1492 (w), 1447 (m), 1361 (s), 1334 (s), 1169 (vs), 1089 (m), 976 (m), 921 (m), 814 (m), 727 (m), 668 (m), 613 (m), 537 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_3\text{S}]^+$ 384.0063, found: 384.0063.

***cis*-3a-Bromo-1-(4-toluenesulfonyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazole (111k)**

 **O-Allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine 110k** (0.134 g, 0.500 mmol) was allowed to react with *N*-bromoacetamide (75.9 mg, 0.550 mmol) for 32 h according to **GP3**. Flash column chromatography (SiO_2 , toluene/ CH_2Cl_2 6:4) afforded **111k** as colorless oil. **Yield**: 0.046 g (0.131 mmol, 26%).

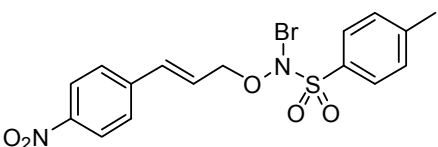
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.85 - 1.98 (m, 3 H, Cy), 2.15 - 2.21 (m, 1 H, Cy), 2.21 - 2.36 (m, 2 H, Cy), 2.45 (s, 3 H, Me), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, CHHO), 4.27 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, CHHO), 4.68 (dd, J = 7.2, 3.5 Hz, 1 H, NCH), 7.35 - 7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.86 - 7.87 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.7, 26.0, 33.8, 43.9, 67.7, 73.9, 81.1, 129.3, 129.8, 132.3, 145.3 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 3031 (w), 2963 (s), 2926 (m), 2874 (m), 1726 (w), 1597 (m), 1493 (w), 1448 (m), 1362 (s), 1338 (s), 1165 (vs), 1091 (m), 922 (m), 815 (m), 739 (m), 717 (m), 672 (m), 552 (m), 534 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_3\text{S}]^+$ 369.9906, found: 369.9907.

(*E*)-*N*-Bromo-*N*-{[3-(4-nitrophenyl)allyl]oxy}-4-toluenesulfonamide (112)

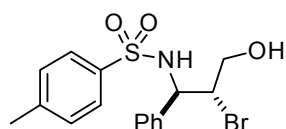
 To a solution of *O*-allyl-*N*-tosyl-hydroxylamine **110e** (50.0 mg, 0.144 mmol) in CDCl_3 (1.0 mL) protected from light *N*-bromoacetamide (19.8 mg, 0.144 mmol) was added in one portion. The solution was stirred at rt for 10 min., and then rapidly (contact time < 1 min.) filtered over a small plug (SiO_2 , CDCl_3) to afford unstable* **112** as light yellow solution in CDCl_3 .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3 H, Me), 4.52 (dd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 2 H, CH₂O), 6.25 (td, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 6.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, Ph-CH=C-H), 7.37 - 7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.46 - 7.48 (m, 2 H, Ar-H), 7.91 - 7.93 (m, 2 H, Ar-H), 8.18 - 8.20 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8, 75.8, 124.0, 125.9, 127.3, 127.9, 129.7, 131.1, 133.9, 142.1, 146.6, 147.4 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3106 (w), 3076 (w), 2927 (w), 2856 (w), 2449 (w), 2257 (w), 1922 (w), 1792 (w), 1732 (w), 1596 (m), 1517 (s), 1363 (s), 1344 (s), 1171 (vs), 1188 (m), 1110 (m), 1087 (m), 957 (m), 861 (m), 815 (m), 743 (m), 661 (w), 567 (m). *Decomposition upon light exposure and evaporation of the solvent observed. An accurate mass (pos. ESI-ToF) of the title compound could not be obtained.

***N*-(*trans*-2-Bromo-3-hydroxy-1-phenylpropyl)-4-toluenesulfonamide (113)**



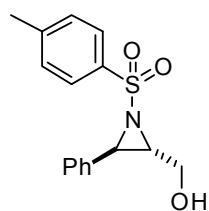
A suspension of isoxazolidine **111a** (0.375 g, 0.980 mmol) and palladium on charcoal (10% Pd, 0.104 g, 977 μmol) in MeOH (9.8 mL) was stirred at rt in an atmosphere of hydrogen (1 atm) for 2 d. After reaction completion, as indicated by TLC analysis, the reaction mixture was filtered over Celite[®] and the resulting solution was concentrated to dryness. Flash column chromatography of the crude product (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 9:1) afforded **113** as colorless solid. **Yield**: 0.368 g (0.958 mmol, 98%); **mp**: 119 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3 H, Me), 2.60 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H, OH), 3.71 - 3.77 (m, 1 H, CHHO), 4.01 (ddd, *J* = 12.6, 5.7, 4.2 Hz, 1 H, CHHO), 4.29 (td, *J* = 6.5, 4.4 Hz, 1 H, CHBr), 4.74 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1 H, NCH), 5.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, NH), 7.02 - 7.22 (m, 7 H, Ar-H), 7.53 - 7.55 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (Me), 57.8 (CHBr), 59.8 (NCH), 63.6 (CH₂O), 127.1, 128.2, 128.4, 129.4, 137.0, 143.5 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3503 (m), 3275 (m), 3063 (w), 3033 (w), 2925 (w), 2880 (w), 1597 (m), 1495 (w), 1455 (m), 1426 (m), 1323 (s), 1158 (vs), 1092 (m), 1057 (m), 1020 (m), 912 (m), 812 (m), 701 (m), 680 (m), 570 (m), 543 (w) cm⁻¹.

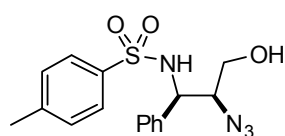
HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₈BrNKO₃S]⁺ 408.0062, found: 408.0080.

***trans*-1-(4-Toluenesulfonyl)-3-phenyl-2-aziridinemethanol (114)**^[98]

To a stirred solution of bromo-aminoalcohol **4** (0.100 g, 0.260 mmol) in MeCN (7.8 mL) was added potassium carbonate (39.5 mg, 0.286 mmol) in one portion. The resulting suspension was stirred at rt for 19 h. Then the reaction mixture was suction filtered and the filter cake rinsed once with MeCN (15 mL). After evaporation of the solvent the crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 9:1) to obtain **114** as colorless solid. **Yield:** 64.3 mg (0.212 mmol, 81%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3 H, Me), 3.11 - 3.23 (m, 2 H), 4.02 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 4.18 (ddd, *J*=13.3, 8.5, 4.7 Hz, 1 H), 4.31 (ddd, *J*=13.1, 9.7, 3.1 Hz, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H, Ar-H), 7.23 - 7.31 (m, 5 H, Ar-H), 7.79 - 7.85 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (Me), 46.3, 54.6, 60.6, 126.4, 127.1, 128.3, 128.6, 129.6, 134.5, 137.0, 144.3 ppm.

***N*-(*cis*-2-Azido-3-hydroxy-1-phenylpropyl)-4-toluenesulfonamide (115)**

To a stirred solution of bromoaminoalcohol **113** (0.192 g, 0.500 mmol) in MeCN (3.5 mL) TMSN₃ (99.0 μL, 0.750 mmol) and TBAF (1 M in THF, 700 μL, 0.700 mmol) were added. The resulting solution was stirred at rt for 1 h, then water (20 mL) and EtOAc (20 mL) were added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic phases washed with brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent, the crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 6:4) to furnish **115** as colorless solid. **Yield:** 0.161 g (0.465 mmol, 93%, dr > 98:2); **mp:** 122 °C.

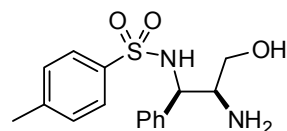
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 2.39 (s, 3 H, Me), 3.44 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1 H, CHHO), 3.52 (td, *J* = 7.0, 4.4 Hz, 1 H, CHN₃), 3.62 (dd, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 1 H, CHHO), 4.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, PhCHN), 7.19 - 7.27 (m, 7 H, Ar-H), 7.53 - 7.55 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 21.5 (Me), 60.4 (CHN₃), 61.6 (CH₂O), 67.0 (PhCHN), 127.9, 128.8, 129.4, 129.6, 130.6, 137.7, 139.8, 144.3 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3462 (m), 3279 (m), 3064 (w), 3032 (w), 2924 (w), 2889 (w), 2106 (vs), 1917 (w), 1804 (w), 1599 (m), 1495 (w), 1454 (m), 1326 (m), 1157 (s), 1092 (m), 1050 (w), 1020 (w), 910 (m), 814 (m), 702 (m), 551 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[C_{16}H_{18}N_4KO_3S]^+$ 385.0731, found: 385.0738.

***N*-(*cis*-2-Amino-3-hydroxy-1-phenylpropyl)-4-toluenesulfonamide (*syn*-116)**



A suspension of azidoaminoalcohol **115** (0.100 g, 0.289 mmol) and palladium on charcoal (10% Pd, 30.7 mg, 28.9 μ mol) in MeOH (2.9 mL) was stirred at rt under an atmosphere of hydrogen (1 atm) for 40 min. Filtration over Celite[®] and evaporation of the solvent afforded *syn*-**116** as colorless oil. **Yield**: 92.5 mg (0.289 mmol, quant); **mp**: 198 °C (decomp).

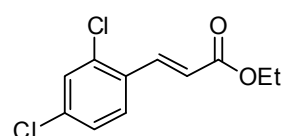
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 2.37 (s, 3 H, Me), 3.24 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 1 H, CHHO), 3.30 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1 H, CHHO), 3.39 (td, J = 6.4, 5.0 Hz, 1 H, CHN₃), 4.01 (d, J = 5.3 Hz, 1 H, PhCHN), 7.15 - 7.25 (m, 7 H, Ar-H), 7.57 - 7.59 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 21.4 (Me), 57.1 (PhCHN), 61.1 (CHNH₂), 62.4 (CH₂O), 128.1, 128.3, 128.5, 129.3, 130.6, 139.5, 142.5, 144.5 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3247 (m), 3055 (m), 3041 (m), 2938 (m), 2871 (m), 1597 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1393 (m), 1154 (vs), 1089 (m), 1059 (w), 985 (w), 848 (m), 703 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[C_{16}H_{21}N_2O_3S]^+$ 321.1267, found: 321.1286.

(*E*)-Ethyl 3-(2,4-dichlorophenyl)acrylate^[194]

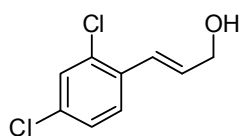


A suspension of (*E*)-3-(2,4-dichlorophenyl)acrylic acid (10.9 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv) and H₂SO₄ (conc., 0.27 mL, 5.00 mmol, 0.1 equiv) in EtOH (50 mL) was refluxed for 24 h. Then all volatiles were evaporated and the residue was taken up in EtOAc (250 mL), washed with aqueous NaOH-solution (1 M, 3 x 150 mL) and brine (200 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness to afford the title compound as a colorless solid which could be used without further purification. **Yield**: 12.2 g (49.8 mmol, 99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (td, J = 7.1, 1.1 Hz, 3 H, CH₃), 4.27 (qd, J = 7.1, 1.1 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 6.39 (dd, J = 16.0, 1.1 Hz, 1 H, Ar-HC=CH), 7.23 - 7.26 (m, 1 H, Ar-H), 7.41 - 7.42 (m, 1 H, Ar-H), 7.52 - 7.54 (m, 1 H, Ar-H), 7.99 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, Ar-HC=CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 (CH₂CH₃), 60.9 (CH₂CH₃), 121.5 (Ar-C=C), 127.7, 128.5, 130.1, 131.5, 135.6, 136.4, 139.3, 166.4 (C=O) ppm.

(E)-3-(2,4-Dichlorophenyl)prop-2-en-1-ol^[195]

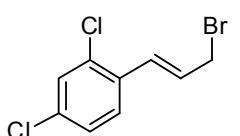


To a stirred solution of (*E*)-ethyl 3-(2,4-dichlorophenyl)acrylate (see above) (9.80 g, 40.0 mmol, 1.0 equiv) in *n*-pentane (120 mL) was added dropwise DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 100 mL, 100 mmol, 2.5 equiv) at -78 °C over a time period of approximately 0.5 h. After complete addition the resulting yellow solution was stirred at 0 °C for 1.5 h, then water (100 mL) was added dropwise. Finally, the reaction mixture was diluted with water (400 mL), Et₂O (400 mL) and aqueous HCl-solution (1 M, 100 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with aqueous HCl-solution (1 M, 300 mL), NaHCO₃-solution (sat., 300 mL) and brine (2 x 300 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness to afford the title compound as a colorless solid which could be used without further purification. **Yield:** 8.07 g (39.7 mmol, 99%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.24 (s, 1 H, OH), 4.33 (dd, *J* = 5.5, 1.7 Hz, 2 H, CH₂OH), 6.30 (dt, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1 H, Ar-HC=CH), 6.88 - 6.92 (m, 1 H, Ar-HC=CH), 7.15 - 7.17 (m, 1 H, Ar-H), 7.33 - 7.34 (m, 1 H, Ar-H), 7.39 - 7.41 (m, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 63.5 (CH₂OH), 126.0, 127.3, 127.7, 129.5, 132.1, 133.5, 133.6, 133.7 ppm.

(E)-1-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)-2,4-dichlorobenzene (119d)^[196]

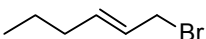


(*E*)-3-(2,4-Dichlorophenyl)prop-2-en-1-ol (see above) (5.08 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with PBr₃ (3.38 g, 12.5 mmol, 0.5 equiv) according to **GP4** (1.0 h reaction time). Distillation *in vacuo* (bp. 107 °C, p = 40 mTorr) afforded the title compound as light yellow liquid. **Yield:** 4.55 g (17.1 mmol, 68%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, CH₂Br), 6.37 (dtd, *J* = 15.5, 7.9, 1.2 Hz, 1 H, Ar-HC=CH), 6.96 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, Ar-HC=CH), 7.20 - 7.23 (m, 1 H, Ar-H), 7.37 - 7.38 (m, 1 H, Ar-H), 7.45 - 7.48 (m, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.7 (CH₂Br), 127.5, 127.9, 128.5, 129.4, 129.7, 132.6, 134.0, 134.5 ppm.

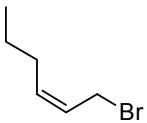
(E)-1-Bromohex-2-ene (119g)^[168]

 (E)-Hex-2-en-1-ol (10.0 g, 100 mmol, 1.0 equiv) was reacted with PBr₃ (13.5 g, 50.0 mmol, 0.5 equiv) according to **GP4** (1.5 h reaction time). Distillation *in vacuo* (bp. 39-40 °C, p = 16 mbar) afforded the title compound as colorless liquid. **Yield:** 11.0 g (67.3 mmol, 67%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1.36 - 1.45 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1.99 - 2.07 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH₂Br), 5.62 - 5.82 (m, 2 H, HC=CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7, 22.1, 33.7, 34.2, 126.6, 136.7 ppm.

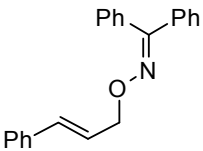
(Z)-1-Bromohex-2-ene (119h)^[197]

 (Z)-Hex-2-en-1-ol (10.0 g, 100 mmol, 1.0 equiv) was reacted with PBr₃ (13.5 g, 50.0 mmol, 0.5 equiv) according to **GP4** (2.0 h reaction time). Distillation *in vacuo* (bp. 38 °C, p = 17 mbar) afforded the title compound as colorless liquid. **Yield:** 11.2 g (68.6 mmol, 69%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1.37 - 1.47 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2.07 - 2.13 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, CH₂Br), 5.54 - 5.61 (m, 1 H, PrHC=CH), 5.68 - 5.75 (m, 1 H, PrHC=CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 22.4, 27.4, 29.0, 125.5, 135.8 ppm.

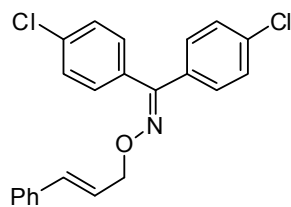
Benzophenone O-cinnamyl oxime (120a)^[64,198]

 Benzophenone oxime (**122a**) (2.00 g, 10.1 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.37 g, 12.2 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (1.98 g, 10.1 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (16 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 40:1 to 30:1) provided **120a** as pale yellow solid. **Yield:** 2.12 g (6.77 mmol, 67%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH₂O), 6.46 (dtd, *J* = 15.9, 6.1, 1.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.62 - 6.70 (m, 1 H, HC=CHCH₂), 7.22 - 7.59 (m, 15 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 75.3, 125.9, 126.7, 127.8, 128.1, 128.2, 128.2, 128.6, 129.0, 129.4, 129.5, 132.9, 133.5, 136.7, 136.9, 157.0 ppm.

Bis(4-chlorophenyl)methanone O-cinnamyl oxime (120b)^[105,198]



Bis(4-chlorophenyl)methanone oxime (**122b**) (2.93 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (1.97 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (2.5 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, toluene/hexanes 1:6 to 1:4) provided **120b** as colorless solid. **Yield**: 3.03 g (7.93 mmol, 79%); **mp**: 97 °C.

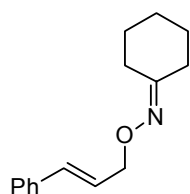
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.75 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 2 H, CH₂O), 6.29 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.13 - 7.33 (m, 13 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 75.5, 125.2, 126.6, 127.8, 128.5, 128.5, 129.1, 130.8, 131.1, 133.3, 134.6, 135.0, 135.5, 136.5, 154.8 (N=C) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3080 (m), 3058 (m), 3027 (m), 2921 (m), 2863 (m), 1903 (w), 1790 (w), 1655 (w), 1599 (m), 1490 (s), 1398 (m), 1363 (m), 1320 (m), 1092 (vs), 1013 (s), 984 (s), 966 (vs), 832 (vs), 746 (m), 691 (m), 520 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₂₂H₁₇Cl₂NNaO]⁺ 404.0579, found: 404.0605.

Cyclohexanone O-cinnamyl oxime (120c)^[105,198]

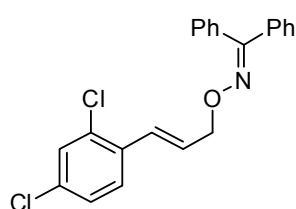


Cyclohexanone oxime (**122c**) (1.13 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (1.97 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (2 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) provided **120c** as light yellow oil. **Yield**: 1.60 g (6.98 mmol, 70%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 - 1.75 (m, 6 H, Cy), 2.18 - 2.26 (m, 2 H, Cy), 2.47 - 2.54 (m, 2 H, Cy), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 2 H, CH₂O), 6.38 (dt, *J* = 16.0, 6.1 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.63 (d, *J* = 16.0, 1.4 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.20 - 7.43 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.4, 25.7, 25.8, 27.0, 32.2, 73.8, 125.9, 126.5, 127.5, 128.4, 132.4, 136.8, 160.5 ppm.

(E)-Benzophenone O-[3-(2,4-dichlorophenyl)allyl] oxime (120d)



Benzophenone oxime (**122a**) (0.742 g, 3.76 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (0.464 g, 4.14 mmol, 1.1 equiv) and (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-2,4-dichlorobenzene (**119d**) (1.00 g, 3.76 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (15 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1) provided **120d** as light yellow oil. **Yield**: 1.28 g (3.35 mmol, 89%).

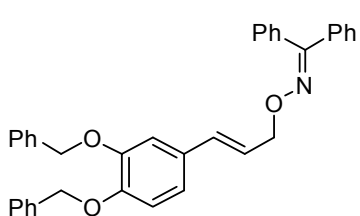
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.82 (dd, *J* = 5.7, 1.6 Hz, 2 H, CH₂O), 6.30 (dt, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.87 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.09 - 7.11 (m, 1 H, Ar-H), 7.23 - 7.46 (m, 12 H, Ar-H) ppm

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 74.6, 127.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.1, 128.2, 128.8, 129.3, 133.2, 133.5, 133.5, 133.6, 136.3, 157.2 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060 (m), 3026 (m), 2921 (m), 2856 (m), 2248 (w), 1954 (w), 1892 (w), 1810 (w), 1761 (w), 1655 (w), 1586 (s), 1494 (s), 1471 (vs), 1444 (s), 1384 (m), 1363 (m), 1325 (m), 1103 (s), 1021 (s), 968 (vs), 774 (s), 696 (vs), 653 (m), 600 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₂₂H₁₇Cl₂NNaO]⁺ 404.0579, found: 404.0582.

(E)-Benzophenone O-[3-[3,4-bis(benzyloxy)phenyl]allyl] oxime (120e)



(*E*)-3-[3,4-bis(benzyloxy)phenyl]prop-2-en-1-ol (**108d**) (1.5 g, 4.33 mmol, 1.0 equiv) was treated with PBr₃ (0.568 g, 2.17 mmol, 0.5 equiv) according to **GP4** (1.5 h reaction time). The crude material was directly reacted with benzophenone oxime (**122a**) (0.854 g, 4.33 mmol, 1.0 equiv) and potassium *tert*-butoxide (0.535 g, 4.76 mmol, 1.1 equiv) following **GP5** (14 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1) provided **120e** as colorless oil. **Yield**: 0.218 g (0.415 mmol, 10% over 2 steps).

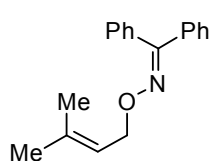
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.73 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂O), 5.07 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.08 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.15 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.77 - 6.83 (m, 2 H, Ar-H), 6.94 - 6.95 (m, 1 H, Ar-H), 7.20 - 7.42 (m, 20 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 71.2, 71.3, 75.3, 112.9, 114.8, 120.4, 124.0, 127.2, 127.3, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.8, 129.2, 129.3, 130.5, 132.6, 133.3, 136.6, 137.2, 137.2, 148.8, 148.9, 156.8 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060 (m), 3031 (m), 1749 (w), 1716 (w), 1698 (w), 1683 (w), 1601 (w), 1509 (vs), 1455 (m), 1426 (m), 1380 (m), 1264 (s), 1219 (m), 1136 (m), 1014 (s), 965 (vs), 771 (m), 736 (m), 696 (s), 594 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₃₆H₃₁NNaO₃]⁺ 548.2196, found: 548.2213.

Benzophenone O-(3-methylbut-2-en-1-yl) oxime (**120f**)



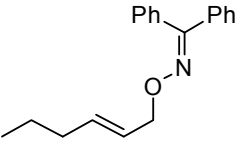
Benzophenone oxime (**122a**) (1.97 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and 1-bromo-3-methylbut-2-ene (1.49 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (12 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) provided **120f** as colorless oil. **Yield**: 1.94 g (7.29 mmol, 73%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.65 (s, 3 H, Me), 1.69 (s, 3 H, Me), 4.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, CH₂O), 5.37 - 5.42 (m, 1 H, C=CH), 7.22 - 7.43 (m, 10 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 25.8, 71.3, 120.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.6, 129.0, 129.4, 133.4, 136.8, 137.1, 156.3 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3058 (s), 3024 (m), 2973 (s), 2930 (s), 2914 (s), 2875 (s), 1954 (w), 1888 (w), 1810 (w), 1761 (w), 1674 (m), 1590 (w), 1494 (m), 1444 (s), 1325 (m), 1168 (w), 979 (vs), 770 (s), 695 (vs), 598 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₈H₁₉NNaO]⁺ 288.1359, found: 288.1384.

Benzophenone O-[(E)-hex-2-en-1-yl] oxime (120g)

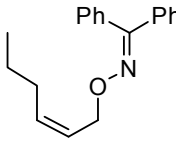
Benzophenone oxime (**122a**) (1.97 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and (*E*)-1-bromohex-2-ene (**119g**) (1.63 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (14 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 30:1) provided **120g** as light yellow oil. **Yield:** 1.52 g (5.43 mmol, 54%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H₃CCH₂CH₂), 1.30 - 1.39 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 1.94 - 1.99 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 4.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, CH₂O), 5.58 - 5.70 (m, 2 H, HC=CH), 7.22 - 7.43 (m, 10 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.6, 22.2, 34.4, 75.3, 126.0, 127.9, 128.0, 128.1, 128.7, 129.1, 129.4, 133.4, 134.8, 136.7, 156.4 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3058 (m), 3026 (m), 2958 (s), 2927 (s), 2871 (s), 1953 (w), 1887 (w), 1810 (w), 1760 (w), 1670 (m), 1494 (m), 1464 (m), 1444 (s), 1366 (m), 1325 (m), 1012 (vs), 972 (vs), 772 (s), 695 (vs), 597 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₉H₂₁NNaO]⁺ 302.1515, found: 302.1524.

Benzophenone O-[(Z)-hex-2-en-1-yl] oxime (120h)

Benzophenone oxime (**122a**) (1.97 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and (*Z*)-1-bromohex-2-ene (**119h**) (1.63 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (17 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 30:1) provided **120h** as light yellow oil. **Yield:** 1.95 g (6.97 mmol, 70%).

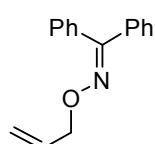
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H₃CCH₂CH₂), 1.28 - 1.38 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 2.00 - 2.06 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 4.68 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂O), 5.50 - 5.63 (m, 2 H, HC=CH), 7.21 - 7.43 (m, 10 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7, 22.6, 29.7, 70.3, 125.6, 127.8, 128.0, 128.1, 128.7, 129.1, 129.3, 133.3, 133.8, 136.6, 156.6 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059 (m), 3023 (m), 2959 (s), 2929 (s), 2871 (s), 1953 (w), 1889 (w), 1810 (w), 1760 (w), 1655 (w), 1493 (m), 1463 (m), 1444 (s), 1326 (m), 1168 (m), 1047 (vs), 974 (vs), 772 (s), 695 (vs), 654 (m), 599 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}]^+$ 302.1515, found: 302.1541.

Benzophenone O-allyl oxime (**120i**)^[198]

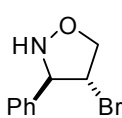


Benzophenone oxime (**122a**) (1.97 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and 3-bromoprop-1-ene (1.21 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (3 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 20:1) provided **120i** as colorless oil. **Yield**: 1.43 g (6.03 mmol, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.73 - 4.75 (m, 2 H, CH_2O), 5.21 - 5.35 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 6.07 (ddt, J = 17.3, 10.9, 5.6 Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$), 7.33 - 7.54 (m, 10 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 75.4, 117.2, 127.9, 128.0, 128.2, 128.8, 129.2, 129.3, 133.3, 134.5, 136.5, 156.8 ppm.

trans-4-Bromo-3-phenylisoxazolidine (**121a**)



O-Allylic ketoxime (**120a**) (0.313 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP6** (1 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2) provided **121a** as yellow oil. **Yield**: 0.154 g (0.674 mmol, 67%, dr > 98:2).

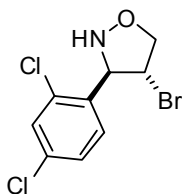
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.10 (dd, J = 9.9, 3.4 Hz, 1 H, CHHO), 4.24 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 1 H, CHHO), 4.50 - 5.52 (m, 1 H, CHBr), 4.60 (d, J = 2.8 Hz, 1 H, PhCH), 5.77 (s_{br} , 1 H, NH), 7.18 - 7.34 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 54.0 (CBr), 72.6 (PhCH), 77.3 (CH_2O), 126.5, 128.2, 128.8, 137.2 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3208 (m), 3062 (m), 3030 (m), 2928 (w), 2871 (m), 1957 (w), 1887 (w), 1812 (w), 1603 (m), 1497 (s), 1453 (s), 1416 (m), 1310 (w), 1255 (m), 1187 (m), 1073 (s), 1031 (s), 1015 (s), 841 (s), 757 (vs), 699 (vs), 640 (w), 563 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrNO}]^+$ 228.0019, found: 228.0039.

***trans*-4-Bromo-3-(2,4-dichlorophenyl)isoxazolidine (121d)**^[105]



O-Allylic ketoxime **120d** (0.382 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP6** (30 min. reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane/ Et_2O 40:1) provided **121d** as colorless oil. **Yield**: 0.209 g (0.702 mmol, 70%, dr > 98:2).

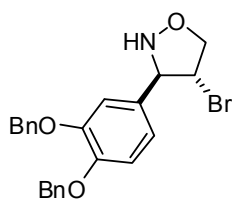
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.21 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1 H, CHHO), 4.24 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1 H, CHHO), 4.64 - 5.65 (m, 1 H, CHBr), 4.83 (s_{br} , 1 H, PhCH), 6.16 (s_{br} , 1 H, NH), 7.25 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 54.0 (CBr), 70.0 (PhCH), 76.1 (CH_2O), 127.6, 129.1, 129.2, 133.3, 134.5, 134.5 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3228 (m), 3092 (w), 2927 (w), 2871 (m), 1727 (w), 1589 (s), 1560 (m), 1469 (vs), 1410 (w), 1383 (m), 1279 (w), 1254 (w), 1186 (w), 1101 (s), 1074 (s), 1051 (s), 1023 (m), 911 (w), 866 (m), 820 (vs), 798 (m), 756 (w), 729 (w), 697 (w), 558 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_9\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{NO}]^+$ 295.9239, found: 295.9245.

***trans*-3-(3,4-Bis[benzyloxy]phenyl)-4-bromoisoxazolidine (121e)**^[105]



O-Allylic ketoxime **120e** (0.210 g, 0.400 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.205 g, 0.440 mmol, 1.1 equiv) according to **GP6** (15 min. reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane/ Et_2O 8:2 to 7:3) provided **121e** as colorless solid. **Yield**: 0.131 g (0.298 mmol, 75%, dr > 98:2); **mp**: 69 °C.

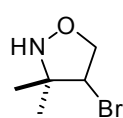
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.17 (dd, *J* = 9.8, 3.3 Hz, 1 H, CHHO), 4.25 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1 H, CHHO), 4.49 - 4.52 (m, 1 H, CHBr), 4.61 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H, PhCH), 5.15 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.17 - 5.18 (m, 2 H, CH₂Ph), 6.89 - 6.93 (m, 2 H, Ar-H), 7.06 - 7.07 (m, 1 H, Ar-H), 7.29 - 7.47 (m, 10 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 54.0 (CBr), 71.2 (CH₂Ph), 71.3 (CH₂Ph), 72.2 (CHN), 77.2 (CH₂O), 113.5, 115.0, 119.5, 127.2, 127.5, 127.8, 127.9, 128.5, 128.5, 137.0, 137.1, 148.8, 149.1 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3213 (w), 3063 (w), 3031 (w), 2925 (m), 2867 (m), 1951 (w), 1875 (w), 1814 (w), 1727 (w), 1605 (m), 1590 (m), 1513 (vs), 1454 (s), 1427 (m), 1382 (m), 1264 (vs), 1219 (s), 1139 (s), 1079 (m), 1020 (s), 909 (w), 849 (m), 809 (m), 737 (s), 696 (s), 623 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₂₃H₂₂BrNNaO₃]⁺ 462.0675, found: 462.0693.

4-Bromo-3,3-dimethylisoxazolidine (**121f**)^[105]



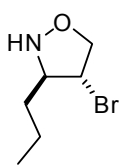
O-Allylic ketoxime **120f** (0.265 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP6** (15 min. reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) provided **121f** as colorless oil. **Yield**: 91.0 mg (0.503 mmol, 50%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (s, 3 H, CH₃), 1.23 (s, 3 H, CH₃), 4.03 (dd, *J* = 9.6, 4.7 Hz, 1 H, CHHO), 4.18 (dd, *J* = 6.7, 4.7 Hz, 1 H, CHBr), 4.45 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1 H, CHHO), 4.91 (s_{br}, 1 H, NH) ppm

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.2 (CH₃), 23.8 (CH₃), 58.6 (CBr), 63.5 ((CH₃)₂CN), 78.4 (CH₂O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3199 (m), 2979 (vs), 2937 (s), 2882 (m), 1723 (w), 1634 (w), 1465 (s), 1385 (s), 1368 (s), 1271 (s), 1247 (m), 1185 (m), 1057 (s), 1005 (m), 985 (m), 960 (m), 893 (s), 838 (vs), 703 (m), 650 (m), 588 (w), 505 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₅H₁₁BrNO]⁺ 180.0019, found: 180.0020.

trans-4-Bromo-3-propylisoxazolidine (121g)

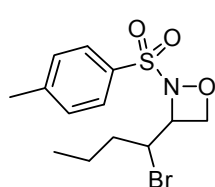
O-Allylic ketoxime **120g** (0.279 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP6** (15 min. reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , *n*-pentane/ Et_2O 8:2) provided **121g** as light yellow liquid. **Yield:** 0.166 g (0.853 mmol, 85%, dr > 98:2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29 - 1.44 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.40 (dt, J = 6.7, 3.0 Hz, 1 H, CHN), 3.98 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1 H, CHHO), 4.09 - 4.12 (m, 1 H, CHBr), 4.23 (dd, J = 9.9, 6.4 Hz, 1 H, CHHO), 5.17 (s_{br}, 1 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 52.2 (CBr), 70.1 (CHN), 78.0 (CH_2O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3197 (m), 2959 (vs), 2932 (s), 2872 (s), 1732 (w), 1650 (w), 1465 (s), 1381 (w), 1336 (w), 1248 (m), 1195 (m), 1165 (m), 1119 (w), 1041 (m), 1017 (m), 923 (m), 860 (m), 834 (s), 770 (w), 743 (w), 707 (w), 624 (w), 517 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_6\text{H}_{13}\text{BrNO}]^+$ 194.0175, found: 194.0180.

3-(1-Bromobutyl)-2-(4-toluenesulfonamide)-1,2-oxazetidine (121h)

O-Allylic ketoxime **120h** (0.279 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP6**. After 2 h water (1 mL) and *p*-TsCl (0.208 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) were added and the mixture was stirred for 18 h at rt. Then the reaction mixture was diluted with water (50 mL) and CH_2Cl_2 (30 mL) and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/ EtOAc 20:1 to 9:1) to provide **121h** as pale orange solid. **Yield:** 63.1 mg (0.181 mmol, 18%); **mp:** 108-110 °C.

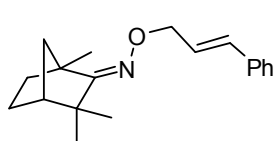
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.46 - 1.54 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.67 - 1.77 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.89 - 1.98 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.20 - 2.27 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.48 (s, 3 H, Ar- CH_3), 4.15 - 4.19 (m, 1 H, CHN), 4.55 - 4.64 (m, 3 H, CHBr and CH_2O), 7.41 - 7.42 (m, Ar-H), 7.91 - 7.93 (m, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.3 (CH₂CH₂CH₃), 20.7 (CH₂CH₂CH₃), 21.8 (Ar-CH₃), 34.2 (CH₂CH₂CH₃), 52.7 (CHN), 64.9 (CBr), 71.3 (CH₂O), 129.5, 129.9, 130.0, 146.0 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2961 (s), 2933 (m), 2873 (m), 1595 (m), 1492 (w), 1464 (w), 1360 (s), 1309 (w), 1258 (w), 1187 (m), 1168 (vs), 1088 (m), 1047 (w), 998 (m), 935 (w), 913 (w), 876 (w), 816 (m), 743 (s), 607 (m), 576 (w), 555 (m), 545 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₈BrNNaO₃SO]⁺ 370.0083, found: 370.0078.

(1S,4R,Z)-1,3,3,7,7-pentamethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one O-cinnamyl oxime (124a)



The title compound was prepared by C. CZEKELIUS starting from (+)-fenchone oxime and cinnamyl bromide according to **GP5** and obtained as colorless viscous liquid.

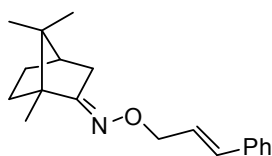
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3 H, Me), 1.07 (s, 3 H, Me), 1.10 (s, 3 H, Me), 1.20 - 1.40 (m, 3 H, Cy), 1.48 - 1.61 (m, 3 H, Cy), 4.42 (dd, *J* = 1.4, 6.0 Hz, 2 H, CH₂O), 6.15 (dt, *J* = 6.0, 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.00 - 7.04 (m, 1 H, Ph), 7.09 - 7.12 (m, 2 H, Ph), 7.16 - 7.19 (m, 2 H, Ph) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (Me), 22.6 (Me), 23.4 (Me), 25.3, 34.4, 43.3, 44.4, 48.5, 50.0, 73.9 (CH₂O), 126.2 (HC=CHCH₂), 126.4, 127.4, 128.3, 128.5, 131.8 (HC=CHCH₂), 137.0, 172.8 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 3060 (m), 3026 (m), 2965 (vs), 2926 (vs), 2866 (s), 1943 (w), 1870 (w), 1800 (w), 1684 (w), 1654 (w), 1599 (w), 1578 (w), 1495 (m), 1467 (m), 1449 (s), 1379 (m), 1362 (s), 1333 (w), 1244 (w), 1205 (w), 1155 (w), 1105 (m), 1087 (m), 1067 (m), 1012 (vs), 964 (vs), 904 (s), 808 (s), 811 (m), 765 (m), 744 (s), 692 (s), 532 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₉H₂₅KNO]⁺ 322.1568, found: 322.1568.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = +15.6$ (c = 1.0, CHCl₃).

(1*S*,4*R*,*E*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one O-cinnamyl oxime (124b)

The title compound was prepared by C. CZEKELIUS starting from (+)-camphor oxime and cinnamyl bromide according to **GP5** and obtained as colorless viscous liquid.

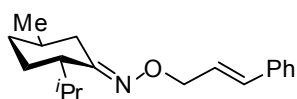
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 0.66 (s, 3 H, Me), 0.71 (s, 3 H, Me), 0.97 - 1.02 (m, 1 H, Cy), 1.13 (s, 3 H, Me), 1.41 - 1.58 (m, 4 H, Cy), 2.11 (d, *J* = 17.8 Hz, 1 H, CHHC=N), 2.59 - 2.64 (m, 1 H, CHHC=N), 4.83 (dd, *J* = 1.1, 6.0 Hz, 2 H, CH₂O), 6.42 (dt, *J* = 6.0, 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.99 - 7.02 (m, 1 H, Ph), 7.05 - 7.08 (m, 2 H, Ph), 7.20 - 7.21 (m, 2 H, Ph) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 11.6 (Me), 18.5 (Me), 19.5 (Me), 27.6, 33.2, 34.2 (CH₂C=N), 44.1, 48.1, 51.9, 74.5 (CH₂O), 126.8, 127.7, 128.3, 128.7, 132.6, 137.5, 168.3 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 3059 (m), 3025 (m), 2957 (vs), 2872 (s), 1945 (w), 1874 (w), 1803 (w), 1694 (w), 1659 (w), 1598 (w), 1577 (w), 1494 (m), 1470 (m), 1448 (s), 1389 (m), 1368 (s), 1327 (w), 1301 (w), 1277 (w), 1244 (w), 1198 (w), 1117 (m), 1087 (m), 1066 (m), 1029 (vs), 1015 (vs), 964 (vs), 903 (m), 830 (m), 745 (m), 692 (s), 624 (w), 542 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₉H₂₆NO]⁺ 284.2009, found: 284.2012.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = -27.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

(2*R*,5*R*,*E*)-5-isopropyl-2-methylcyclohexanone O-cinnamyl oxime (124c)

The title compound was prepared by C. CZEKELIUS starting from (-)-menthone oxime^[199] and cinnamyl bromide according to **GP5** and obtained as colorless viscous liquid.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 0.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, Me), 0.83 - 0.84 (m, 1 H, Cy), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, HC(CH₃)₂), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, HC(CH₃)₂), 1.19 - 1.26 (m, 1 H, Cy), 1.48 - 1.58 (m, 3 H, Cy), 1.67 - 1.72 (m, 1 H, Cy), 1.76 - 1.81 (m, 1 H, Cy), 2.31 (dq, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1 H, HC(CH₃)₂), 3.16 - 3.19 (m, 1 H, HCMe), 4.78 (dd, *J* = 1.4, 6.0 Hz, 2 H, CH₂O), 6.41 (dt, *J* = 6.0, 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.55 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.00 - 7.03 (m, 1 H, Ph), 7.07 - 7.09 (m, 2 H, Ph), 7.22 - 7.24 (m, 2 H, Ph) ppm.

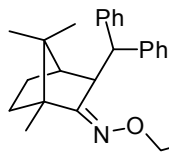
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 19.5 ($\text{HC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 21.6 (Me), 21.9 ($\text{HC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 26.9 ($\text{HC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 27.5 ($\text{HC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 32.7, 33.0 (HCMe), 33.1, 48.9, 74.3 (CH_2O), 126.8, 126.9 ($\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 127.7, 128.3, 128.6, 128.7, 132.7 ($\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 137.5, 160.0 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3081 (m), 3060 (m), 3027 (m), 2954 (vs), 2924 (vs), 2868 (vs), 1944 (w), 1873 (w), 1799 (w), 1746 (w), 1656 (w), 1634 (w), 1599 (w), 1578 (w), 1496 (m), 1449 (s), 1383 (m), 1365 (s), 1332 (w), 1256 (w), 1233 (w), 1156 (w), 1090 (m), 1069 (m), 1017 (vs), 964 (vs), 916 (s), 887 (m), 871 (m), 850 (m), 823 (w), 744 (s), 692 (s), 618 (w), 565 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}]^+$ 286.2165, found: 286.2169.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = -32.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

(1*S*,4*R*,*Z*)-3-benzhydryl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one O-cinnamyl oxime (124d)



A stirred solution of (1*R*)-3-*exo*-diphenylmethylcamphor^[179] (1.00 g, 3.14 mmol, 1.0 equiv) and hydroxylamine hydrochloride (1.09 g, 15.7 mmol, 5 equiv) in dry pyridine (13 mL) was refluxed for 24 h. Then all volatiles were removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water and CH_2Cl_2 . The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine. After drying over Na_2SO_4 , filtration, and evaporation of the solvent the crude product was directly used without further purification. The crude material was reacted with potassium *tert*-butoxide (0.387 g, 3.45 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (0.613 g, 3.14 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (16 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 50:1) provided **124d** as colorless oil which still contained minor impurities as judged from the $^1\text{H-NMR}$ -spectrum. **Yield**: 31.2 mg (69.4 μmol , 2.2% over 2 steps).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.64 - 0.69 (m, 1 H, Cy), 0.72 (s, 3 H, Me), 0.96 - 0.99 (m, 1 H, Cy), 0.98 (s, 3 H, Me), 1.06 (s, 3 H, Me), 1.30 - 1.35 (m, 1 H, Cy), 1.51 - 1.67 (m, 2 H, Cy), 2.33 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{CCH}(\text{Ph})_2$), 4.24 (ddd, $J = 1.5, 6.2, 12.2$ Hz, 1 H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{H}}\text{O}$), 4.30 (ddd, $J = 1.5, 6.2, 12.2$ Hz, 1 H, $\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\text{O}$), 5.21 (s_{br} , 1 H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 6.11 (dt, $J = 6.2, 15.8$ Hz, 1 H, $\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 6.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 7.15 - 7.39 (m, 15 H, Ph) ppm.

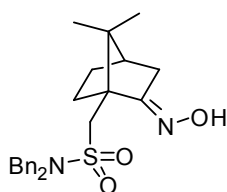
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 11.0 (Me), 19.7 (Me), 20.1 (Me), 26.3, 33.3, 48.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Ph})_2$), 52.6, 54.5, 54.9, 72.1 (CH_2O), 124.2, 125.8 ($\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 125.9, 125.9, 126.5, 127.6, 128.1, 128.5, 129.0, 129.1, 132.5 ($\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 136.5, 143.3, 143.6, 158.2 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3082 (m), 3059 (m), 3025 (m), 2954 (s), 2929 (s), 2870 (s), 1945 (w), 1877 (w), 1803 (w), 1737 (w), 1645 (w), 1598 (w), 1494 (s), 1449 (s), 1385 (m), 1373 (m), 1313 (m), 1272 (m), 1213 (w), 1170 (w), 1125 (m), 1078 (w), 1031 (w), 964 (m), 744 (m), 700 (vs), 625 (w), 556 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NNaO}]^+$ 472.2611, found: 472.2611.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = +29.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

***N,N*-Dibenzyl-1- $\{$ (1*R*,4*R*,*E*)-2-(hydroxyimino)-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl $\}$ methanesulfonamide**



A stirred suspension of (1*R*)-camphor-10-sulfonyldibenzylamine^[180,181] (4.12 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv), hydroxylamine hydrochloride (1.04 g, 15.0 mmol, 1.5 equiv) and sodium acetate (1.07 g, 13.0 mmol, 1.3 equiv) in a mixture of water/EtOH (1:3, 40 mL) was refluxed for 48 h.

Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and the formed precipitate was collected by filtration and washed several times with water. Additionally, the filtrate was extracted three times with Et₂O and the combined organic layers were washed with NaHCO₃-solution (sat.) and brine. After drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation of the solvent the combined crude products were recrystallized from EtOH (-18 °C) to provide the title compound as colorless needles. **Yield**: 3.97 g (9.37 mmol, 94%); **mp**: 158-159 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.52 (s, 3 H, Me), 0.85 (s, 3 H, Me), 1.12 - 1.20 (m, 1 H, Cy), 1.68 - 1.81 (m, 3 H, Cy), 1.89 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H, Cy), 2.58 - 2.61 (m, 2 H, Cy), 2.59 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, CHHSO₂), 3.20 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, CHHSO₂), 4.18 (d, $J = 15.2$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.35 (d, $J = 15.2$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 7.15 - 7.22 (m, 10 H, Ph), 8.60 (s, 1 H, OH) ppm.

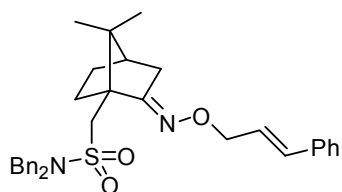
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.0 (Me), 19.2 (Me), 27.1, 28.0, 32.7, 43.2, 49.8 (C₂H₂Ph), 49.9 (C₂H₂Ph), 51.5 (CH₂SO₂), 52.1, 127.8, 128.5, 128.9, 135.9, 167.1 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3383 (br), 3065 (w), 3031 (w), 2953 (s), 1683 (w), 1604 (w), 1495 (m), 1455 (m), 1391 (m), 1373 (m), 1334 (vs), 1243 (w), 1205 (w), 1148 (vs), 1091 (w), 1054 (m), 1028 (m), 979 (m), 912 (s), 894 (s), 857 (w), 793 (s), 732 (s), 700 (s), 647 (w), 603 (m), 589 (m), 549 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}]^+$ 449.1869, found: 449.1869.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = +1.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

***N,N*-Dibenzyl-1-*-(1R,4R,E)*-2-*[(cinnamyloxy)imino]*-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)methanesulfonamide (124e)**



(1*R*)-Camphersulfonyldibenzylamine oxime (see above) (2.13 g, 5.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (0.617 g, 5.50 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (0.975 g, 5.00 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (2 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1) provided **124e** as colorless solid. **Yield:** 2.38 g (4.38 mmol, 88%); **mp:** 89-90 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (s, 3 H, Me), 0.85 - 0.99 (m, 1 H, Cy), 1.09 (s, 3 H, Me), 1.26 - 1.35 (m, 2 H, Cy), 1.79 - 1.85 (m, 1 H, Cy), 1.89 - 1.98 (m, 2 H, Cy), 2.05 (d, *J* = 17.9 Hz, 1 H, Cy), 2.51 - 2.58 (m, 2 H, Cy), 2.85 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H, CHHSO₂), 3.48 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H, CHHSO₂), 4.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.63 - 4.72 (m, 2 H, CH₂O), 6.36 (dt, *J* = 6.1, 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.23 - 7.37 (m, 15 H, Ph) ppm.

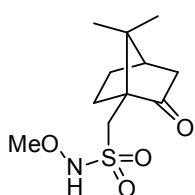
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (Me), 19.4 (Me), 27.1, 28.2, 33.3, 43.6, 49.4, 50.1 (CH₂Ph), 51.4 (CH₂SO₂), 52.5, 74.2 (CH₂O), 125.9 (HC=CHCH₂), 126.4, 127.6, 127.8, 128.5, 128.5, 128.9, 132.4 (HC=CHCH₂), 135.9, 136.7, 166.6 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3084 (w), 3062 (m), 3030 (s), 2953 (vs), 1951 (w), 1877 (w), 1810 (w), 1734 (w), 1660 (w), 1603 (w), 1495 (s), 1455 (s), 1391 (m), 1336 (vs), 1245 (m), 1205 (m), 1148 (s), 1054 (m), 1028 (m), 966 (m), 913 (s), 794 (s), 744 (s), 697 (s), 648 (m), 589 (m), 549 (m), 526 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₃₃H₃₉N₂O₃S]⁺ 543.2676, found: 543.2689.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = +5.2$ (c = 1.0, CHCl₃).

1-*-(1R,4R)*-7,7-Dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl-*N*-methoxymethanesulfonamide



A modified procedure by PORCHEDDU^[200] was used: To a stirred suspension of magnesium(II) oxide (0.524 g, 13.0 mmol, 2.6 equiv) and methoxyamine hydrochloride (0.501 g, 6.00 mmol, 1.2 equiv) in a mixture of MeOH (3.5 mL) and water (2.5 mL) was slowly added a solution of (1*S*)-(+)-camphor-10-sulfonyl chloride (1.25 g, 5.00 mmol, 1 equiv) in THF (35 mL) at rt. The reaction

mixture was stirred at rt for 3 h before all volatiles were removed *in vacuo*. The residue was taken up in CH₂Cl₂ (50 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration, and evaporation of the solvent the crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 8:2) to provide the title compound as colorless solid. **Yield:** 0.670 g (2.56 mmol, 51%); **mp:** 102 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (s, 3 H, Me), 0.98 (s, 3 H, Me), 1.41 - 1.47 (m, 1 H, Cy), 1.92 (d, *J* = 18.8 Hz, 1 H, Cy), 1.97 - 2.06 (m, 2 H, Cy), 2.10 - 2.17 (m, 2 H, Cy), 2.39 (ddd, *J* = 2.4, 4.9, 18.8 Hz, 1 H, Cy), 2.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CHHSO₂), 3.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, CHHSO₂), 3.82 (s, 3 H, OMe), 8.74 (s, 1 H, NH) ppm.

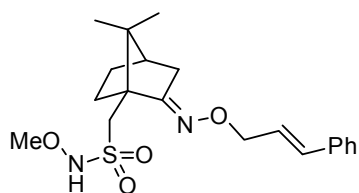
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (Me), 19.9 (Me), 27.0, 27.7, 42.8, 43.0, 46.3 (CH₂SO₂), 49.3 (CMe₂), 59.6 (CCH₂SO₂), 64.8 (OMe), 218.0 (C=O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3165 (br), 2976 (vs), 2825 (w), 2759 (w), 1724 (vs), 1678 (w), 1601 (w), 1471 (m), 1444 (m), 1417 (s), 1393 (s), 1343 (vs), 1277 (m), 1217 (w), 1201 (w), 1180 (m), 1163 (s), 1153 (s), 1058 (m), 1044 (m), 953 (m), 905 (s), 809 (s), 775 (m), 731 (s), 696 (m), 649 (w), 612 (w), 548 (m), 527 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₁H₁₉NNaO₄S]⁺ 284.0927, found: 284.0922.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = +84.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

1-**[(1*R*,4*R*,*E*)-2-[(cinnamyloxy)imino]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl]-*N*-methoxymethanesulfonamide (124f)**



A stirred mixture of *N*-methoxy camphorsulfonamide (see above) (0.300 g, 1.15 mmol, 1.0 equiv), *O*-cinnamylhydroxylamine (**118**)^[92] (0.188 g, 1.26 mmol, 1.1 equiv), sodium acetate (0.207 g, 2.53 mmol, 2.2 equiv), and acetic acid (0.172 g, 2.87 mmol, 2.5 equiv) in EtOH (5.8 mL) was refluxed for 4 d. Then NaHCO₃-solution (sat.), water and CH₂Cl₂ were added and the organic phase was separated. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine. After drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation of the solvent the crude product was subjected to flash column chromatography to give **124f** as a colorless oil. **Yield:** 65.7 mg (0.167 mmol, 15%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (s, 3 H, Me), 0.94 (s, 3 H, Me), 1.25 - 1.34 (m, 1 H, Cy), 1.86 - 1.97 (m, 3 H, Cy), 2.06 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H, Cy), 2.16 - 2.20 (m, 1 H, Cy), 2.55 - 2.60 (m, 1 H, Cy), 2.85 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, CHHSO₂), 3.62 (s, 3 H, OMe), 3.83 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, CHHSO₂), 4.68 (dd, *J* = 1.0, 6.3 Hz, 2 H, CH₂O), 6.35 (dt, *J* = 6.3, 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.22 - 7.41 (m, 5 H, Ph), 9.52 (s, 1 H, NH) ppm.

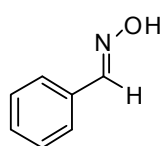
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (Me), 19.6 (Me), 27.3, 30.3, 33.9, 43.0, 48.1 (CH₂SO₂), 51.1, 53.1, 64.4 (OMe), 74.1 (CH₂O), 125.2 (HC=CHCH₂), 126.6, 127.9, 128.5, 133.7 (HC=CHCH₂), 136.3, 168.3 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3083 (br), 3027 (m), 2954 (br), 1952 (w), 1879 (w), 1805 (w), 1661 (w), 1599 (w), 1577 (w), 1495 (m), 1428 (s), 1392 (s), 1347 (vs), 1275 (m), 1181 (m), 1156 (vs), 1105 (m), 1069 (m), 1018 (s), 988 (s), 913 (m), 867 (m), 801 (m), 742 (m), 693 (m), 604 (w), 612 (w), 547 (m), 512 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₂₀H₂₈N₂NaO₄S]⁺ 415.1662, found: 415.1668.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = -5.9$ (c = 0.5, CHCl₃).

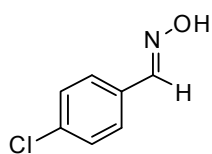
(E)-Benzaldehyde oxime (125a)^[101]



Benzaldehyde (20.0 g, 189 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydroxylamine hydrochloride (15.7 g, 226 mmol, 1.2 equiv) and NaOH (8.30 g, 207 mmol, 1.1 equiv) according to **GP7** (1.0 h reaction time). Distillation *in vacuo* (bp. 67 °C, p = 75 mTorr) afforded **125a** as colorless viscous oil which crystallized over night. **Yield**: 20.0 g (165 mmol, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 - 7.42 (m, 3 H, Ar-H), 7.59 - 7.63 (m, 2 H, Ar-H), 8.21 (s, 1 H, HC=N), 9.32 (s_{br}, 1 H, NOH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 127.2, 128.9, 130.2, 132.9, 150.5 ppm.

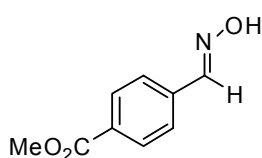
(E)-4-Chlorobenzaldehyde oxime (125b)^[101]

4-Chlorobenzaldehyde (20.0 g, 142 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydroxylamine hydrochloride (11.9 g, 171 mmol, 1.2 equiv) and NaOH (6.26 g, 157 mmol, 1.1 equiv) according to **GP7** (15 h reaction time).

Purification by crystallization from hexanes/EtOAc (rt) afforded **125b** as colorless needles (3 crops). **Yield:** 15.7 g (111 mmol, 71%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 - 7.38 (m, 2 H, Ar-H), 7.49 - 7.53 (m, 2 H, Ar-H), 8.13 (s, 1 H, HC=N), 8.97 (s_{br}, 1 H, NOH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 128.4, 129.2, 130.4, 136.2, 149.5 ppm.

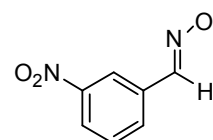
(E)-4-Carbomethoxybenzaldehyde oxime (125c)^[201]

4-Carbomethoxybenzaldehyde (6.00 g, 36.6 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydroxylamine hydrochloride (3.05 g, 43.9 mmol, 1.2 equiv) and NaOH (1.61 g, 40.2 mmol, 1.1 equiv) according to **GP7** (3 h reaction time). Purification by crystallization from hexanes/EtOAc (rt)

afforded **125c** as colorless needles (2 crops). **Yield:** 5.75 g (32.1 mmol, 88%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.93 (s, 3 H, Me), 7.63 - 7.65 (m, 2 H, Ar-H), 8.04 - 8.06 (m, 2 H, Ar-H), 8.18 (s, 1 H, HC=N), 8.59 (s, 1 H, NOH) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52.5, 127.0, 130.2, 131.3, 136.4, 149.6, 166.8 ppm.

(E)-3-Nitrobenzaldehyde oxime (125d)^[101]

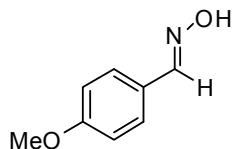
3-Nitrobenzaldehyde (20.0 g, 132 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydroxylamine hydrochloride (11.0 g, 159 mmol, 1.2 equiv) and NaOH (5.82 g, 146 mmol, 1.1 equiv) according to **GP7** (17 h reaction time).

Purification by crystallization from hexanes/EtOAc (twice) afforded **125d** as light yellow needles (2 crops). **Yield:** 16.1 g (96.8 mmol, 73%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 - 8.03 (m, 1 H, Ar-H), 8.17 - 8.20 (m, 1 H, Ar-H), 8.30 (s, 1 H, HC=N), 8.39 (s_{br}, 1 H, Ar-H), 11.66 (s_{br}, 1 H, NOH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 120.8, 123.7, 130.4, 132.4, 135.0, 146.7, 148.2 ppm.

(E)- 4-Methoxybenzaldehyde oxime (125e)^[101]



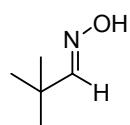
4-Methoxybenzaldehyde (20.0 g, 147 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydroxylamine hydrochloride (12.3 g, 176 mmol, 1.2 equiv) and NaOH (6.46 g, 162 mmol, 1.1 equiv) according to **GP7** (16 h reaction time).

Purification by crystallization from hexanes/EtOAc (twice) afforded **125e** as colorless needles. **Yield**: 7.03 g (46.5 mmol, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.81 (s, 3 H, Me), 6.90 - 6.92 (m, 2 H, Ar-H), 7.52 - 7.54 (m, 2 H, Ar-H), 8.14 (s, 1 H, HC=N), 9.57 (s_{br}, 1 H, NOH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 55.4, 114.3, 124.6, 128.7, 150.1, 161.1 ppm.

(E)-Pivalaldehyde oxime (125o)^[202]

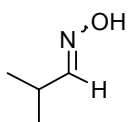


Pivalaldehyde (2.15 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydroxylamine hydrochloride (3.48 g, 50.0 mmol, 2.0 equiv) and NaHCO_3 (4.20 g, 50.0 mmol, 2.0 equiv) according to **GP8** (3 h reaction time). Purification by distillation *in vacuo* (bp. 86-87 °C, p = 107 mbar) afforded **125o** as colorless clear liquid. **Yield**: 0.720 g (7.12 mmol, 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.34 (s, 1 H, HC=N), 8.53 - 8.60 (m, 1 H, NOH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.4 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 33.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 159.3 (C=N) ppm.

Isobutyraldehyde oxime (125p)^[169]



Isobutyraldehyde (15.0 g, 208 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydroxylamine hydrochloride (28.9 g, 416 mmol, 2.0 equiv) and NaHCO_3 (34.9 g, 416 mmol, 2.0 equiv) according to **GP8** (2.5 h reaction time). Purification by distillation *in vacuo* (bp. 80-82 °C, p = 100 mbar) afforded a mixture of (*E/Z*)-**125p** as colorless clear liquid.

Yield: 7.94 g (91.1 mmol, 44%, *E/Z* = 73:17).

(*E*)-Isomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H, HC(CH₃)₂), 2.43 - 2.55 (m, 1 H, HC(CH₃)₂), 7.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, HC=N), 9.29 (s_{br}, 1 H, NOH) ppm.

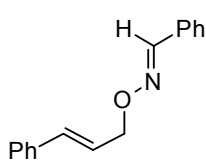
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (C(CH₃)₂), 29.3 (C(CH₃)₂), 156.8 (C=N) ppm.

(*Z*)-Isomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H, HC(CH₃)₂), 3.14 - 3.22 (m, 1 H, HC(CH₃)₂), 5.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, HC=N), 9.61 (s_{br}, 1 H, NOH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.5 (C(CH₃)₂), 24.4 (C(CH₃)₂), 157.8 (C=N) ppm.

(*E*)-Benzaldehyde *O*-cinnamyl oxime (**126a**)^[203]

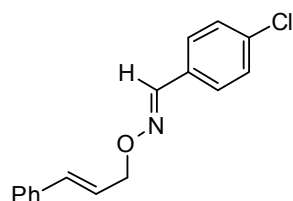


(*E*)-Benzaldehyde oxime (**125a**) (3.03 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (4.88 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (17 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) and recrystallization from *n*-pentane/CH₂Cl₂ (-18 °C) provided **126a** as light yellow solid. **Yield**: 4.69 g (19.8 mmol, 79%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.88 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 2 H, CH₂O), 6.46 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.25 - 7.46 (m, 8 H, Ar-H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H, Ar-H), 8.17 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 75.0 (CH₂O), 125.2, 126.7, 127.2, 127.9, 128.7, 128.8, 130.0, 132.3, 133.6, 136.8, 149.0 (C=N) ppm.

(*E*)-4-Chlorobenzaldehyde *O*-cinnamyl oxime (**126b**)^[204]



(*E*)-4-Chlorobenzaldehyde oxime (**125b**) (3.03 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (4.88 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (6 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1 to 9:1) and recrystallization from hexanes/EtOAc (-18 °C) provided **126b** as light yellow solid. **Yield**: 5.66 g (20.8 mmol, 83%); **mp**: 66-68 °C.

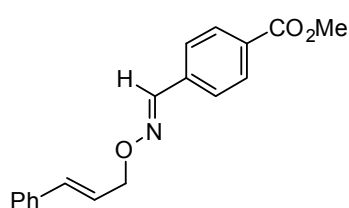
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, CH₂O), 6.43 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.25 - 7.36 (m, 5 H, Ar-H), 7.42 - 7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.53 - 7.55 (m, 2 H, Ar-H), 8.10 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 75.2 (CH₂O), 125.1, 126.7, 128.0, 128.4, 128.7, 129.1, 130.9, 133.7, 135.8, 136.7, 147.8 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3084 (w), 3057 (w), 3029 (w), 2927 (m), 2867 (m), 1954 (w), 1885 (w), 1792 (w), 1595 (m), 1491 (s), 1450 (s), 1402 (s), 1375 (s), 1089 (s), 1029 (vs), 972 (vs), 934 (vs), 827 (vs), 745 (vs), 691 (s), 518 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₄CINNaO]⁺ 294.0656, found: 294.0654.

(*E*)-4-Carbomethoxybenzaldehyde *O*-cinnamyl oxime (**126c**)



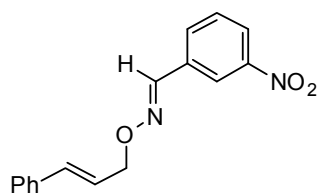
(*E*)-4-Carbomethoxybenzaldehyde oxime (**125c**) (4.48 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (4.88 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (19 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1 to 9:1) provided **126c** as colorless crystals. **Yield**: 3.31 g (20.8 mmol, 45%); **mp**: 86-89 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 (s, 3 H, CO₂Me), 4.66 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 2 H, CH₂O), 6.22 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.03 - 7.07 (m, 1 H, Ar-H), 7.10 - 7.14 (m, 2 H, Ar-H), 7.20 - 7.23 (m, 2 H, Ar-H), 7.44 - 7.47 (m, 2 H, Ar-H), 7.82 - 7.85 (m, 2 H, Ar-H), 7.95 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 52.3 (CO₂Me), 75.4 (CH₂O), 124.9 (C=C-CH₂), 126.7, 127.0, 128.0, 128.7, 130.0, 131.1, 133.9 (C=C-CH₂), 136.6, 136.6, 148.0 (C=N), 166.7 (CO₂Me) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3082 (w), 3029 (w), 2926 (w), 2869 (w), 1948 (w), 1723 (vs), 1436 (m), 1406 (m), 1373 (m), 1280 (vs), 1112 (s), 1034 (s), 964 (m), 939 (s), 767 (m), 741 (m), 692 (m), 518 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₈H₁₇NNaO₃]⁺ 318.1101, found: 318.1125.

(E)-3-nitrobenzaldehyde O-cinnamyl oxime (126d)

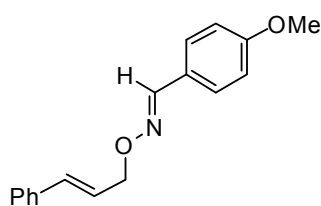
(*E*)-3-Nitrobenzaldehyde oxime (**126d**) (4.15 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (4.88 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (7 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1 to 8:2) provided **126d** as light yellow solid. **Yield**: 5.33 g (19.6 mmol, 78%); **mp**: 51-53 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.88 (dd, *J* = 6.4, 1.3 Hz, 2 H, CH₂O), 6.42 (dt, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.24 - 7.43 (m, 5 H, Ar-H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H, Ar-H), 7.89 - 7.91 (m, 1 H, Ar-H), 8.18 (s, 1 H, HC=N), 8.19 - 8.21 (m, 1 H, Ar-H), 8.44 - 8.45 (m, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 75.6 (CH₂O), 121.8, 124.3, 124.7, 126.7, 128.1, 128.7, 129.8, 132.6, 134.1, 134.2, 136.5, 146.6, 148.7 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3084 (m), 3060 (w), 3027 (m), 2923 (m), 2869 (m), 1951 (w), 1881 (w), 1821 (w), 1733 (w), 1609 (m), 1575 (m), 1530 (vs), 1353 (vs), 1095 (s), 1021 (s), 967 (s), 950 (s), 822 (m), 808 (m), 735 (s), 694 (s) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₄N₂NaO₃]⁺ 305.0897, found: 305.0904.

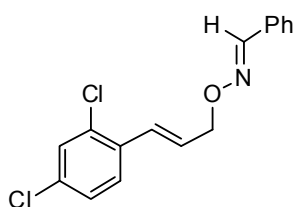
(E)-4-Methoxybenzaldehyde O-cinnamyl oxime (126e)^[205]

(*E*)-4-Methoxybenzaldehyde oxime (**125e**) (3.78 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (4.88 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (6 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1 to 9:1) provided **126e** as colorless crystals. **Yield**: 4.28 g (16.0 mmol, 64%); **mp**: 60-61 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.62 (s, 3 H, OMe), 4.63 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 2 H, CH₂O), 6.24 (dt, *J* = 16.0, 6.3 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.68 - 6.72 (m, 2 H, Ar-H), 7.03 - 7.08 (m, 1 H, Ar-H), 7.10 - 7.15 (m, 2 H, Ar-H), 7.21 - 7.24 (m, 2 H, Ar-H), 7.33 - 7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.91 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 55.4 (OMe), 74.8 (CH₂O), 114.3, 125.0, 125.4, 126.7, 127.9, 128.7, 128.7, 133.4, 136.8, 148.7 (C=N), 161.1 ppm.

(E)-Benzaldehyde O-[3-(2,4-dichlorophenyl)allyl] oxime (126f)



(*E*)-Benzaldehyde oxime (**125a**) (1.21 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-2,4-dichlorobenzene (**119d**) (2.66 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (8 h reaction time).

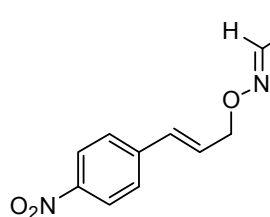
Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 40:1 to 30:1) provided **126f** as pale yellow solid. **Yield:** 2.29 g (7.48 mmol, 75%); **mp:** 40-42 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.87 - 4.89 (m, 2 H, CH₂O), 6.41 (dtd, *J* = 15.9, 6.1, 0.7 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.02 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.19 - 7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.38 - 7.39 (m, 4 H, Ar-H), 7.48 - 7.40 (m, 1 H, Ar-H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H, Ar-H), 8.17 (s, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 74.5 (CH₂O), 127.1, 127.2, 127.7, 128.1, 128.7, 128.7, 129.4, 129.9, 132.1, 133.4, 133.6, 133.7, 149.1 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061 (m), 3027 (m), 2991 (w), 2921 (m), 2863 (m), 1953 (w), 1892 (w), 1810 (w), 1748 (w), 1654 (w), 1585 (s), 1552 (m), 1490 (m), 1471 (vs), 1447 (m), 1384 (s), 1364 (s), 1341 (m), 1211 (m), 1104 (s), 1020 (vs), 966 (vs), 946 (s), 865 (m), 842 (m), 755 (vs), 692 (vs), 641 (m), 555 (m), 510 (m) cm⁻¹.

elemental analysis: calcd for C₁₆H₁₃Cl₂NO: C, 62.76; H, 4.28; N, 4.57.
found: C, 62.78; H, 4.32; N, 4.57.

(E)-Benzaldehyde O-{(E)-3-[4-nitrophenyl]allyl} oxime (126g)

(E)-2-[[3-(4-Nitrophenyl)allyl]oxy]isoindoline-1,3-dione (109e)

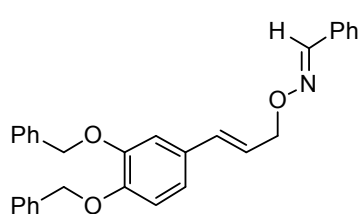
(2.50g, 7.71 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydrazine monohydrate (1.16 g, 23.1 mmol, 3.0 equiv) according to **GP9** (5 h reaction time). After workup the crude material was stirred with benzaldehyde (1.23 g, 11.6 mmol, 1.5 equiv) and Na₂SO₄ (11.0 g, 77.1 mmol, 10 equiv) for 22 h at rt. Purification by flash column chromatography (SiO₂, toluene/CH₂Cl₂ 2:1 to 1:2) provided **126g** as pale yellow solid. **Yield:** 1.67 g (5.93 mmol, 77% over 2 steps); **mp:** 71-73 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H, CH₂O), 6.59 (dtd, *J* = 16.1, 5.7, 0.7 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.73 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.36 - 7.39 (m, 3 H, Ar-H), 7.50 - 7.53 (m, 2 H, Ar-H), 7.59 - 7.61 (m, 2 H, Ar-H), 8.16 - 8.18 (m, 3 H, Ar-H and HC=N) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 74.1 (CH₂O), 123.9, 127.0, 127.0, 128.7, 130.0, 130.4, 130.5, 131.9, 143.0, 146.9, 149.3 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 3028 (m), 2991 (m), 2928 (m), 2862 (m), 1982 (w), 1929 (w), 1898 (w), 1792 (w), 1687 (w), 1655 (w), 1598 (s), 1514 (s), 1446 (m), 1343 (vs), 1318 (s), 1211 (m), 1183 (m), 1112 (m), 1039 (s), 969 (s), 943 (s), 913 (vs), 857 (m), 743 (vs), 691 (s), 643 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₄KN₂O₃]⁺ 321.0636, found: 321.0631.

(E)-Benzaldehyde O-{3-[3,4-bis(benzyloxy)phenyl]allyl} oxime (126h)

(E)-2-[[3-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)allyl]oxy]isoindoline-1,3-

dione (109d) (1.70 g, 3.46 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydrazine monohydrate (0.519 g, 10.4 mmol, 3.0 equiv) according to **GP9** (1 h reaction time). After workup the crude material was stirred with benzaldehyde (0.551 g, 5.19 mmol, 1.5 equiv) and Na₂SO₄ (4.91 g, 34.6 mmol, 10 equiv) for 19 h at rt. Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 40:1 to 30:1) provided **126h** as colorless solid. **Yield:** 1.07 g (2.38 mmol, 69% over 2 steps); **mp:** 66-67 °C.

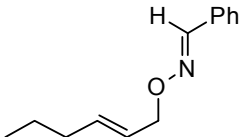
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.83 - 4.85 (m, 2 H, CH₂O), 5.19 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.19 (s, 2 H, CH₂Ph), 6.28 (dtd, *J* = 15.9 Hz, 6.4, 1.6 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.61 (dd, *J* = 15.9, 0.8 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.90 - 6.98 (m, 2 H, Ar-H), 7.07 - 7.11 (m, 1 H, Ar-H), 7.31 - 7.46 (m, 15 H, Ar-H), 8.16 (s, 1 H, HCN) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 71.2, 71.3, 75.0, 112.9, 114.8, 120.5, 123.3, 127.0, 127.2, 127.3, 127.7, 127.8, 128.4, 128.6, 129.8, 130.4, 132.2, 133.2, 137.1, 137.2, 148.8, 148.9, 149.0 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3062 (m), 3031 (m), 2916 (m), 2865 (m), 1955 (w), 1867 (w), 1810 (w), 1749 (w), 1716 (w), 1653 (w), 1602 (m), 1580 (m), 1509 (vs), 1455 (s), 1427 (m), 1380 (m), 1264 (vs), 1215 (m), 1165 (m), 1135 (m), 1017 (vs), 965 (s), 852 (m), 795 (m), 771 (m), 755 (s), 737 (s), 694 (vs), 621 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₃₀H₂₇NNaO₃]⁺ 472.1883, found: 472.1892.

(*E*)-Benzaldehyde *O*-[(*E*)-hex-2-en-1-yl] oxime (**126i**)

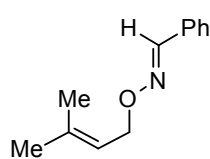
 (*E*)-Benzaldehyde oxime (**125a**) (3.03 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and (*E*)-1-bromohex-2-ene (**119g**) (4.08 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (7 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) provided **126i** as light yellow liquid. **Yield**: 3.52 g (17.3 mmol, 69%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H₃CCH₂CH₂), 1.40 - 1.50 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 2.04 - 2.12 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 4.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH₂O), 5.67 - 5.77 (m, 1 H, HC=CH), 5.78 - 5.88 (m, 1 H, HC=CH), 7.34 - 7.41 (m, 3 H, Ar-H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H, Ar-H), 8.12 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 22.3, 34.6, 75.3, 125.5, 127.1, 128.8, 129.8, 132.5, 136.0, 148.7 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 3026 (m), 2958 (vs), 2928 (s), 2871 (s), 1953 (w), 1879 (w), 1810 (w), 1749 (w), 1671 (m), 1464 (m), 1447 (m), 1372 (m), 1339 (m), 1211 (m), 1013 (vs), 969 (vs), 754 (s), 692 (s), 573 (w) cm⁻¹.

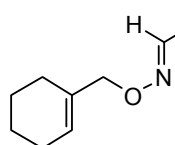
HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₈NO]⁺ 204.1383, found: 204.1392.

(E)-Benzaldehyde O-(3-methylbut-2-en-1-yl) oxime (126j)^[104]

(*E*-Benzaldehyde oxime (**125a**) (3.03 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and 1-bromo-3-methylbut-2-ene (3.73 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (6 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1 to 9:1) provided **126j** as light yellow liquid. **Yield**: 3.46 g (18.3 mmol, 73%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (s, 3 H, Me), 1.81 (s, 3 H, Me), 4.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH₂O), 5.49 - 5.55 (m, 1 H, C=CH), 7.33 - 7.41 (m, 3 H, Ar-H), 7.58 - 7.61 (m, 2 H, Ar-H), 8.10 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.3, 26.0, 70.9, 119.9, 127.1, 128.7, 129.7, 132.5, 138.6, 148.5 ppm.

(E)-Benzaldehyde O-cyclohex-1-en-1-ylmethyl oxime (126k)

2-(Cyclohex-1-en-1-ylmethoxy)isoindoline-1,3-dione (**109j**) (1.29 g, 5.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydrazine monohydrate (0.751 g, 15.0 mmol, 3.0 equiv) according to **GP9** (2.5 h reaction time). After workup the crude material was stirred with benzaldehyde (0.796 g, 7.50 mmol, 1.5 equiv) and Na₂SO₄ (7.10 g, 50.0 mmol, 10 equiv) for 17 h at rt. Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 40:1) provided **126k** as colorless liquid. **Yield**: 0.956 g (4.44 mmol, 89% over 2 steps).

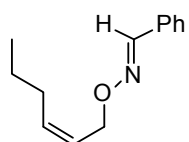
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 - 1.70 (m, 4 H, Cy-H), 2.04 - 2.13 (m, 4 H, Cy-H), 4.56 (s, 2 H, CH₂O), 5.80 (s, 1 H, C=C-H), 7.36 - 7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H, Ar-H), 8.01 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.2, 22.5, 25.1, 26.2, 79.2 (CH₂O), 126.2, 126.9, 128.6, 129.6, 132.4, 134.4, 148.3 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060 (m), 3027 (m), 2999 (m), 2926 (vs), 2858 (s), 2836 (s), 1951 (w), 1879 (w), 1811 (w), 1749 (w), 1671 (w), 1489 (m), 1446 (s), 1437 (s), 1357 (m), 1335 (m), 1309 (m), 1211 (m), 1138 (m), 1055 (s), 1019 (vs), 998 (vs), 946 (s), 923 (s), 850 (m), 830 (m), 755 (s), 692 (s), 569 (m), 509 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[C_{14}H_{17}NNaO]^+$ 238.1202, found: 238.1203.

(E)-Benzaldehyde O-[(Z)-hex-2-en-1-yl] oxime (126l)



(*E*)-Benzaldehyde oxime (**125a**) (3.03 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and (*Z*)-1-bromohex-2-ene (**119h**) (4.08 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (3.5 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 20:1) provided **126l** as light yellow liquid. **Yield**: 2.38 g (11.7 mmol, 47%).

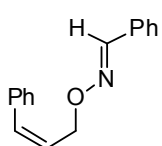
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, $H_3CCH_2CH_2$), 1.41 - 1.51 (m, 2 H, $H_3CCH_2CH_2$), 2.14 - 2.19 (m, 2 H, $H_3CCH_2CH_2$), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 2 H, CH_2O), 5.66 - 5.77 (m, 2 H, $HC=CH$), 7.35 - 7.40 (m, 3 H, Ar-H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H, Ar-H), 8.12 (s, 1 H, $HC=N$) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.8, 22.8, 29.8, 70.0, 125.1, 127.1, 128.7, 129.8, 132.5, 134.6, 148.7 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 2962 (m), 3025 (m), 2959 (vs), 2930 (vs), 2871 (s), 1952 (w), 1878 (w), 1811 (w), 1656 (w), 1463 (m), 1447 (s), 1331 (m), 1212 (m), 1016 (vs), 1014 (vs), 945 (s), 755 (s), 692 (s), 509 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[C_{13}H_{18}NO]^+$ 204.1383, found: 204.1384.

(E)-Benzaldehyde O-[(Z)-3-phenylallyl] oxime (126m)



(*Z*)-2-[(3-Phenylallyl)oxy]isoindoline-1,3-dione (**109b**) (0.350 g, 1.25 mmol, 1.0 equiv) was reacted with hydrazine monohydrate (0.188 g, 3.76 mmol, 3.0 equiv) according to **GP9** (15 h reaction time). After workup the crude material was stirred with benzaldehyde (0.199 g, 1.88 mmol, 1.5 equiv) and Na_2SO_4 (1.78 g, 12.5 mmol, 10 equiv) for 48 h at rt. Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 30:1) provided **126m** as colorless oil. **Yield**: 0.256 g (1.08 mmol, 86% over 2 steps).

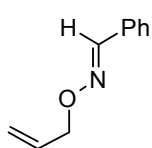
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.97 - 4.99 (m, 2 H, CH_2O), 5.95 - 6.02 (m, 1 H, $HC=CHCH_2$), 6.68 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, $HC=CHCH_2$), 7.26 - 7.41 (m, 8 H, Ar-H), 7.57 - 7.61 (m, 2 H, Ar-H), 8.13 (s, 1 H, $HC=N$) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 70.9 (CH₂O), 127.0, 127.3, 127.6, 128.2, 128.6, 128.8, 129.8, 132.2, 148.9 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059 (m), 3026 (m), 2961 (m), 2925 (m), 1732 (w), 1698 (w), 1647 (w), 1600 (w), 1541 (w), 1492 (m), 1447 (m), 1329 (m), 1261 (m), 1020 (vs), 944 (m), 913 (m), 851 (w), 800 (s), 773 (s), 756 (s), 692 (s), 620 (w), 577 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₅NNaO]⁺ 260.1046, found: 260.1047.

(E)-Benzaldehyde O-allyl oxime (126n)^[104]

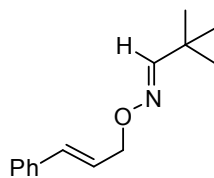


(*E*)-Benzaldehyde oxime (**125a**) (3.03 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (3.09 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv) and 3-bromoprop-1-ene (3.03 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (7 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) provided **126n** as colorless liquid. **Yield**: 3.09 g (19.2 mmol, 77%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, CH₂O), 5.25 - 5.31 (m, 1 H, H₂C=CHCH₂), 5.35 - 5.42 (m, 1 H, H₂C=CHCH₂), 6.04 - 6.14 (m, 1 H, H₂C=CHCH₂), 7.35 - 7.41 (m, 3 H, Ar-H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H, Ar-H), 8.15 (s, 1 H, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 75.3 (CH₂O), 118.0, 127.1, 128.8, 129.9, 132.4, 134.2, 148.9 (C=N) ppm.

(E)-Pivalaldehyde O-cinnamyl oxime (126o)^[112]



(*E*)-Pivalaldehyde oxime (**125o**) (0.700 g, 6.92 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (0.854 g, 7.61 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (1.35 g, 6.92 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (23 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) provided **126o** as colorless clear liquid. **Yield**: 1.13 g (5.19 mmol, 75%).

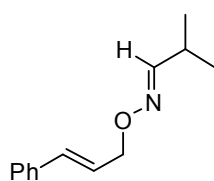
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 4.70 (dd, *J* = 1.1, 6.3 Hz, 2 H, CH₂O), 6.38 (dt, *J* = 6.3, 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.24 - 7.43 (m, 6 H, Ar-H and HC=N) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 33.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 74.0 (CH_2O), 125.2 ($\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 126.5, 127.7, 128.5, 133.1 ($\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CHCH}_2$), 136.7, 158.5 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3083 (m), 3061 (m), 3027 (m), 2962 (vs), 2866 (s), 2718 (w), 2358 (w), 2326 (w), 1945 (w), 1875 (w), 1799 (w), 1748 (w), 1653 (w), 1560 (m), 1578 (m), 1496 (m), 1474 (m), 1456 (m), 1394 (w), 1364 (s), 1327 (m), 1261 (m), 1205 (m), 1157 (w), 1095 (m), 1051 (s), 1021 (vs), 964 (s), 906 (m), 877 (m), 800 (m), 742 (m), 691 (s), 586 (m), 548 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}]^+$ 240.1359, found: 240.1358.

(E)-Isobutyraldehyde O-cinnamyl oxime (126p)^[112]



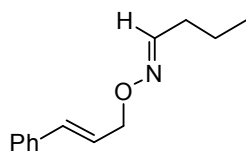
Isobutyraldehyde oxime (**125p**) (3.00 g, 34.4 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (4.25 g, 37.9 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (6.72 g, 34.4 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (4 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 8:2 to 7:3) provided **126p** as colorless clear liquid. **Yield**: 3.14 g (15.5 mmol, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (dd, J = 0.9, 6.9 Hz, 6 H, $\text{HC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 2.49 - 2.58 (m, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.69 - 4.71 (m, 2 H, CH_2O), 6.38 (dtd, J = 1.0, 6.3, 16.0 Hz, 1 H, $\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 6.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CHCH}_2$), 7.24 - 7.45 (m, 6 H, Ar-H and $\text{HC}=\text{N}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 29.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 74.0 (CH_2O), 125.2 ($\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 126.5, 127.6, 128.4, 133.1 ($\underline{\text{H}}\text{C}=\text{CHCH}_2$), 136.6, 156.1 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3083 (m), 3060 (m), 3027 (m), 2965 (vs), 2929 (s), 2871 (s), 2723 (w), 1947 (w), 1875 (w), 1802 (w), 1656 (w), 1599 (w), 1578 (w), 1496 (s), 1467 (s), 1449 (s), 1366 (s), 1325 (m), 1279 (m), 1243 (m), 1205 (m), 1096 (s), 1070 (s), 1029 (vs), 965 (vs), 909 (s), 884 (s), 847 (m), 824 (m), 745 (s), 692 (s) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$ 204.1383, found: 204.1381.

Butyraldehyde O-cinnamyl oxime (126q)

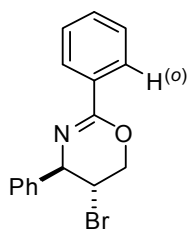
Butyraldehyde oxime^[182] (3.00 g, 34.4 mmol, 1.0 equiv) was reacted with potassium *tert*-butoxide (4.25 g, 37.9 mmol, 1.1 equiv) and cinnamyl bromide (6.72 g, 34.4 mmol, 1.0 equiv) according to **GP5** (3 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, *n*-pentane/Et₂O 40:1) provided **126q** as yellow liquid. **Yield:** 2.12 g (10.4 mmol, 30%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, H₃CCH₂CH₂), 1.50 - 1.58 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 2.18 - 2.22 (m, 2 H, H₃CCH₂CH₂), 4.70 (dd, *J* = 1.3, 6.2 Hz, 2 H, CH₂O), 6.38 (dt, *J* = 6.2, 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, HC=CHCH₂), 7.23 - 7.26 (m, 1 H, Ar-H), 7.31 - 7.34 (m, 2 H, Ar-H), 7.40 - 7.42 (m, 2 H, Ar-H), 7.46 (t, *J* = 6.3 Hz, HC=N) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.6 (H₃CCH₂CH₂), 20.1 (H₃CCH₂CH₂), 31.4 (H₃CCH₂CH₂), 73.9 (CH₂O), 125.3 (HC=CHCH₂), 126.5, 127.6, 128.4, 133.0 (HC=CHCH₂), 136.6, 151.2 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3083 (w), 3060 (w), 3027 (m), 2961 (s), 2932 (s), 2872 (s), 1947 (w), 1875 (w), 1801 (w), 1634 (w), 1598 (w), 1577 (w), 1495 (m), 1449 (s), 1434 (m), 1367 (s), 1330 (m), 1302 (m), 1278 (m), 1241 (m), 1205 (w), 1155 (w), 1094 (s), 1069 (s), 1054 (s), 1032 (vs), 966 (vs), 934 (m), 858 (m), 777 (w), 745 (s), 692 (s) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₇NNaO]⁺ 226.1202, found: 226.1208.

***trans*-5-Bromo-2,4-diphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127a)**

O-Allylic arylaldoxime (**126a**) (0.237 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.25 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1 to 9:1) provided **127a** as colorless solid. **Yield:** 0.290 g (0.917 mmol, 92%, dr > 98:2); **mp:** 78-79 °C.

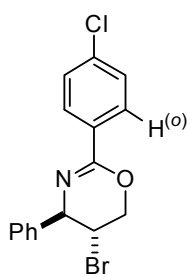
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.25 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 3.7 Hz, 1 H, CHBr), 4.40 (ddd, *J* = 11.3, 7.9, 1.0 Hz, 1 H, CHHO), 4.55 (dd, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1 H, CHHO), 4.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, PhCH), 7.35 - 7.54 (m, 8 H, Ar-H), 8.07 - 8.11 (m, 2 H, Ph-(o)-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 46.9 (CBr), 63.4 (PhCH), 67.1 (CH₂O), 127.6, 127.7 (Ph-(o)-C), 127.9, 128.2, 128.6, 131.1, 132.8, 141.1, 154.9 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3086 (w), 3061 (m), 3029 (m), 2986 (w), 2935 (w), 2887 (m), 1962 (w), 1903 (w), 1818 (w), 1654 (vs), 1602 (m), 1580 (m), 1493 (s), 1450 (s), 1342 (m), 1295 (s), 1128 (s), 1064 (m), 1028 (m), 910 (m), 844 (m), 768 (m), 697 (s), 579 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}]^+$ 338.0151, found: 338.0167.

***trans*-5-Bromo-2-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127b)**



O-Allylic arylaldoxime (**126b**) (0.272 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (1 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1) provided **127b** as yellow oil. **Yield**: 0.323 g (0.922 mmol, 92%, dr > 98:2).

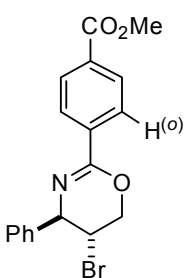
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.23 (ddd, J = 7.7, 6.8, 3.6 Hz, 1 H, CHBr), 4.31 (dd, J = 7.8, 11.4 Hz, 1 H, CHHO), 4.53 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1 H, CHHO), 4.97 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, PhCH), 7.35 - 7.44 (m, 7 H, Ar-H), 8.00 - 8.02 (m, 2 H, Ar-(o)-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 46.4 (CBr), 63.2 (PhCH), 67.0 (CH_2O), 127.4, 127.8, 128.2, 128.4, 128.8, 131.0, 137.1, 140.7, 153.8 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 3030 (m), 2988 (m), 2926 (m), 2888 (m), 1949 (w), 1921 (w), 1803 (w), 1723 (w), 1652 (vs), 1599 (s), 1571 (m), 1490 (s), 1454 (s), 1400 (m), 1373 (m); 1342 (m), 1296 (s), 1269 (s), 1235 (m), 1173 (m), 1131 (s), 1092 (s), 1015 (s), 909 (s), 841 (s), 777 (m), 755 (m), 732 (s), 700 (s); 629 (w), 579 (m), 532 (m), 506 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrClNO}]^+$ 349.9942, found: 349.9955.

Methyl 4-(*trans*-5-bromo-4-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-2-yl)benzoate (127c)



O-Allylic arylaldoxime (**126c**) (0.295 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.25 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1) provided **127c** as colorless solid. **Yield**: 0.317 g (0.847 mmol, 85%, dr > 98:2); **mp**: 137-138 $^\circ\text{C}$.

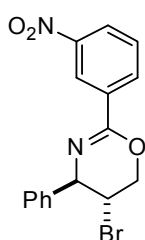
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (s, 3 H, Me), 4.22 - 4.26 (m, 1 H, CHBr), 4.41 (ddd, *J* = 11.4, 7.8, 1.0 Hz, 1 H, CHHO), 4.57 (ddd, *J* = 11.4, 3.6, 0.8 Hz, 1 H, CHHO), 4.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, PhCH), 7.31 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H), 8.06 - 8.11 (m, 4 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 46.3 (CBr), 52.3 (CO₂Me), 63.5 (PhCH), 67.2 (CH₂O), 127.5, 127.5, 128.0, 128.6, 129.4, 129.4, 132.2, 136.4, 140.7, 154.2 (C=N), 166.6 (CO₂Me) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3031 (w), 2997 (w), 2951 (m), 2889 (w), 2844 (w), 1946 (w), 1722 (vs), 1654 (vs), 1612 (w), 1573 (w), 1508 (w), 1453 (m), 1435 (m), 1407 (m), 1280 (vs), 1193 (m), 1129 (s), 1105 (s), 1019 (m), 911 (m), 868 (m), 846 (m), 827 (m), 713 (s), 700 (s), 578 (w), 532 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₈H₁₇BrNO₃]⁺ 374.0386, found: 374.0361.

***trans*-5-Bromo-2-(3-nitrophenyl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127d)**



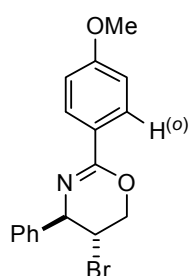
O-Allylic arylaldoxime (**126d**) (0.282 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.25 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) provided **127d** as colorless solid. **Yield**: 0.317 g (0.876 mmol, 88%, dr > 98:2); **mp**: 142-144 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.25 - 4.29 (m, 1 H, CHBr), 4.44 (dd, *J* = 11.5, 7.3 Hz, 1 H, CHHO), 4.59 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1 H, CHHO), 5.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, PhCH), 7.29 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H, Ar-H), 8.32 - 8.39 (m, 2 H, Ar-H), 8.86 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 45.9 (CBr), 63.3 (PhCH), 67.1 (CH₂O), 122.5, 125.5, 127.4, 128.0, 128.6, 129.2, 133.3, 134.5, 140.4, 148.2, 152.8 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3086 (m), 3063 (m), 3031 (m), 3004 (w), 2927 (w), 2888 (m), 1971 (w), 1811 (w), 1748 (w), 1659 (vs), 1618 (m), 1603 (w), 1518 (w), 1530 (vm), 1495 (m), 1482 (m), 1453 (m), 1349 (vs), 1302 (s), 1265 (s), 1215 (w), 1194 (w), 1139 (s), 1063 (m), 995 (m), 910 (s), 847 (m), 780 (m), 734 (s), 701 (vs), 651 (w), 532 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₁₃BrN₂NaO₃]⁺ 383.0002, found: 383.0012.

trans-5-Bromo-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (127e)

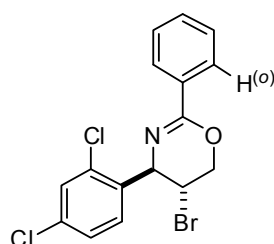
O-Allylic arylaldoxime (**126e**) (0.267 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.5 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 20:1 to 9:1) provided **127e** as colorless solid. **Yield**: 0.173 g (0.501 mmol, 50%, dr > 98:2); **mp**: 114-116 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.85 (s, 3 H, OMe), 4.20 - 4.23 (m, 1 H, CHBr), 4.37 (dd, J = 11.2, 8.1 Hz, 1 H, CHHO), 4.52 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1 H, CHHO), 4.94 (d, J = 6.7 Hz, 1 H, PhCH), 6.92 - 6.93 (m, 2 H, Ar-H), 7.32 - 7.41 (m, 5 H), 7.98 - 8.00 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 47.1 (CBr), 55.3 (OMe), 63.3 (PhCH), 67.0 (CH_2O), 113.4, 125.1, 127.5, 127.7, 128.4, 129.1, 141.2, 154.6, 161.9 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3288 (m), 3029 (m), 3004 (m), 2960 (m), 2934 (m), 2837 (m), 2563 (w), 2498 (w), 2247 (w), 2055 (w), 1971 (w), 1901 (w), 1811 (w), 1651 (vs), 1608 (vs), 1579 (m), 1512 (vs), 1494 (m), 1454 (s), 1417 (m), 1374 (m), 1342 (m), 1297 (s), 1255 (vs), 1115 (m), 1170 (vs), 1131 (s), 1110 (s), 1066 (m), 1030 (s), 910 (m), 841 (s), 803 (m), 737 (s), 700 (s), 531 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2]^+$ 346.0437, found: 346.0450.

trans-5-Bromo-4-(2,4-dichlorophenyl)-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (127f)

O-Allylic arylaldoxime (**126f**) (0.306 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (1 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , toluene) provided **127f** as pale yellow solid. **Yield**: 0.267 g (0.694 mmol, 69%, dr > 98:2); **mp**: 91-92 °C.

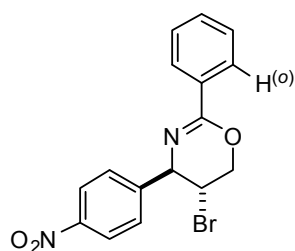
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.37 - 4.44 (m, 3 H, CHBr and CH_2O), 5.35 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, HCN), 7.12 - 7.14 (m, 1 H, Ar-H), 7.24 - 7.26 (m, 1 H, Ar-H), 7.39 - 7.50 (m, 4 H, Ar-H), 8.00 - 8.02 (m, 2 H, Ph-(o)-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 43.8 (CBr), 60.2 (PhCH), 66.3 (CH_2O), 127.5, 128.2, 129.7, 130.3, 131.2, 132.4, 134.3, 137.1, 155.7 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061 (m), 2987 (w), 2921 (w), 2872 (w), 1966 (w), 1907 (w), 1771 (w), 1716 (w), 1651 (vs), 1586 (m), 1560 (m), 1494 (m), 1467 (s), 1450 (m), 1382 (m), 1334 (m), 1294 (s), 1103 (m), 1066 (m), 1053 (m), 987 (w), 930 (w), 845 (m), 818 (m); 784 (m), 695 (vs), 566 (w), 548 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{NO}]^+$ 383.9552, found: 383.9563.

***trans*-5-Bromo-4-(4-nitrophenyl)-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (127g)**



O-Allylic arylaldoxime (**126g**) (0.282 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (23 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1) provided **127g** as colorless crystals. **Yield**: 0.191 g (0.528 mmol, 53%, dr > 98:2); **mp**: 110-111 $^\circ\text{C}$.

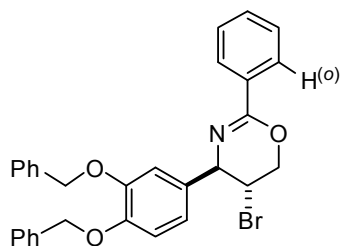
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.07 - 4.13 (m, 1 H, CHBr), 4.42 - 4.48 (m, 1 H, CHHO), 4.61 (ddd, J = 11.1, 4.3, 0.8 Hz, 1 H, CHHO), 4.98 (d, J = 0.8 Hz, 1 H, PhCH), 7.40 - 7.58 (m, 5 H, Ar-H), 7.98 - 8.00 (m, 2 H, Ar-H), 8.24 - 8.26 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 45.8 (CBr), 63.0 (PhCH), 67.8 (CH_2O), 123.6, 127.4, 128.2, 128.7, 131.4, 132.1, 147.5, 148.0, 155.7 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3107 (w), 3074 (m), 3032 (w), 2943 (w), 2891 (m), 1967 (w), 1923 (w), 1792 (w), 1652 (vs), 1601 (s), 1580 (m), 1519 (vs), 1493 (s), 1464 (m), 1449 (m), 1374 (s), 1348 (vs), 1313 (s), 1279 (vs), 1274 (s), 1215 (m), 1195 (m), 1129 (vs), 1109 (s), 1066 (s), 944 (w), 911 (s), 852 (s), 816 (m), 782 (m), 737 (s), 699 (s), 648 (m), 567 (w), 534 (m) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_3]^+$ 361.0182, found: 361.0186.

***trans*-4-[3,4-Bis(benzyloxy)phenyl]-5-bromo-2-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127h)**



O-Allylic arylaldoxime (**126h**) (0.450 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.25 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 30:1 to 9:1) provided **127h** as yellow sticky oil. **Yield:** 0.289 g (0.546 mmol, 55%, dr > 98:2).

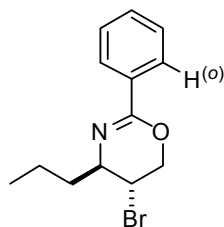
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.13 (ddd, J = 7.4, 6.3, 3.6 Hz, 1 H, CHBr), 4.42 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1 H, CHHO), 4.86 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, CHHO), 4.32 (dd, J = 11.4, 7.4 Hz, 1 H, HCN), 5.16 - 5.22 (m, 4 H, OCH_2Ph), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.87 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.35 - 7.54 (m, 8 H, Ar-H), 7.28 - 7.52 (m, 13 H, Ar-H), 8.00 - 8.02 (m, 2 H, Ph-(o)-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 46.9 (CBr), 62.8 (HCN), 66.8 (CH_2O), 71.2 (OCH_2Ph), 71.3 (OCH_2Ph), 114.7, 120.6, 127.2, 127.3, 127.4, 127.7, 127.7, 128.1, 128.4, 131.0, 132.6, 134.2, 137.1, 137.2, 148.5, 148.6, 154.7 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3087 (m), 3063 (m), 3032 (m), 2931 (m), 2875 (m), 1960 (w), 1869 (w), 1811 (w), 1717 (w), 1652 (vs), 1604 (m), 1582 (m), 1512 (s), 1454 (m), 1425 (m), 1375 (m), 1294 (s), 1262 (s), 1219 (s), 1159 (m), 1128 (s), 1066 (s), 1026 (s), 845 (m), 778 (m), 736 (s), 696 (vs), 544 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrNO}_3]^+$ 528.1169, found: 528.1176.

***trans*-5-Bromo-2-phenyl-4-propyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127i)**



O-Allylic arylaldoxime (**126i**) (0.203 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.5 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 20:1) provided **127i** as colorless oil. **Yield:** 0.112 g (0.395 mmol, 40%).

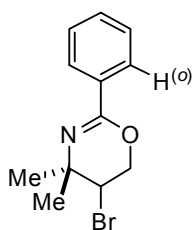
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 - 1.03 (m, 3 H, CH₃), 1.49 - 1.59 (m, 2 H, Pr), 1.67 - 1.77 (m, 1 H, Pr), 1.89 - 1.98 (m, 1 H, Pr), 3.71 (td, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1 H, HC-N), 4.06 (ddd, *J* = 9.8, 8.3, 4.2 Hz, 1 H, CHBr), 4.28 (dd, *J* = 10.8, 9.9 Hz, 1 H, CHHO), 4.53 (dd, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 1 H, CHHO), 7.35 - 7.46 (m, 3 H, Ar-H), 7.91 - 7.94 (m, 2 H, Ph-(o)-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (CH₃), 18.5, 36.9, 45.9, 59.5 (C-N), 68.1 (CH₂O), 127.4 (Ph-(o)-C), 128.2, 130.8, 133.1, 153.4 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3088 (w), 3060 (w), 3030 (m), 2958 (s), 2933 (s), 2871 (m), 1960 (w), 1903 (w), 1818 (w), 1657 (vs), 1582 (w), 1466 (m), 1449 (m), 1312 (m), 1294 (s), 1276 (m); 1096 (s), 1027 (m), 831 (m), 695 (vs), 510 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₇BrNO]⁺ 282.0488, found: 282.0498.

5-Bromo-4,4-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (127j)



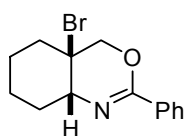
O-Allylic arylaldoxime (**126j**) (0.189 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.75 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 20:1) provided **127j** as colorless oil. **Yield**: 0.105 g (0.391 mmol, 39%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 3 H, Me), 1.45 (s, 3 H, Me), 4.21 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 1 H, CHHO), 4.35 - 4.40 (m, 1 H, CHBr), 4.49 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1 H, CHHO), 7.34 - 7.45 (m, 3 H, Ar-H), 7.88 - 7.92 (m, 2 H, Ph-(o)-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 26.2 (Me), 29.6 (Me), 52.6 (CBr), 53.5 (C-N), 66.2 (CH₂O), 127.5 (Ph-(o)-C), 128.2, 130.7, 133.3, 152.3 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3031 (w), 2976 (m), 2931 (w), 2897 (w), 1960 (w), 1903 (w), 1818 (w), 1651 (vs), 1580 (m), 1449 (m), 1384 (m), 1364 (m), 1289 (s), 1197 (m), 1144 (m), 1105 (m), 1085 (m), 908 (m), 781 (m), 697 (s) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₂H₁₅BrNO]⁺ 268.0332, found: 268.0347.

cis-4a-Bromo-2-phenyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-benzo[d][1,3]oxazine (127k)

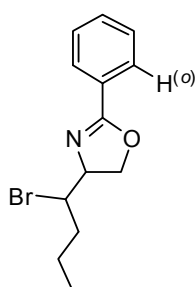
O-Allylic arylaldoxime (**126k**) (0.215 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (1.5 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 30:1 to 20:1) provided **127k** as pale yellow solid. **Yield:** 0.210 g (0.715 mmol, 72%, dr > 98:2); **mp:** 58-60 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 - 2.25 (m, 8 H, Cy-H), 3.95 (t, J = 3.9 Hz, 1 H, NCH), 4.37 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, CHHO), 4.46 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, CHHO), 7.36 - 7.46 (m, 3 H, Ph), 7.91 - 7.97 (m, 2 H, Ph-(o)-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.3, 22.1, 29.2, 33.4, 58.4 (HCN), 62.0 (CBr), 73.1 (CH_2O), 127.2, 128.0, 130.7, 132.8, 153.9 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 3030 (w), 2936 (s), 2887 (m), 2859 (m), 1961 (w), 1908 (w), 1817 (w), 1773 (w), 1724 (m), 1655 (vs), 1581 (m), 1494 (m), 1463 (m), 1448 (s), 1436 (m), 1371 (m), 1358 (m), 1318 (m), 1297 (s), 1273 (s), 1203 (m), 1175 (m), 1147 (m), 1110 (m), 1083 (s), 1028 (m), 970 (w), 918 (m), 883 (m), 841 (m), 781 (s), 723 (s), 694 (s) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}]^+$ 294.0488, found: 294.0478.

4-(1-Bromobutyl)-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (127l)

O-Allylic arylaldoxime (**126l**) (0.203 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (0.5 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 9:1) provided **127l** as colorless oil. **Yield:** 0.111 g (0.392 mmol, 39%).

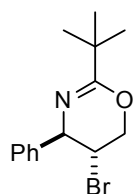
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH_3), 1.41 - 1.49 (m, 1 H, CHHCH_3), 1.64 - 1.92 (m, 3 H, CHHCH_3 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.25 (dt, J = 10.3, 3.6 Hz, 1 H, CHBr), 4.43 - 4.51 (m, 2 H, CH_2O), 4.71 (ddd, J = 9.7, 7.4, 3.6 Hz, 1 H, HCN), 7.40 - 7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H, Ar-H), 7.95 - 7.97 (m, 2 H, Ph-(o)-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 35.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 58.5 (CBr), 70.1 (CH_2O), 71.3 (HCN), 127.3, 128.3, 128.4, 131.6, 165.3 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3032 (w), 2960 (s), 2932 (m), 2873 (m), 1964 (w), 1905 (w), 1819 (w), 1646 (vs), 1579 (m), 1450 (m), 1362 (m), 1300 (m), 1253 (m), 1084 (s), 1064 (s), 1026 (m), 969 (s), 513 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}]^+$ 304.0307, found: 304.0307.

***trans*-5-Bromo-2-(*tert*-butyl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127o)**



O-Allylic alkylaldoxime (**126o**) (0.217 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (0.514 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) according to **GP10** (3 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 20:1) provided **127o** as colorless oil. **Yield**: 0.252 g (0.849 mmol, 85%, dr > 98:2).

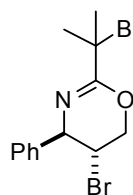
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.09 (ddd, J = 3.3, 5.8, 7.0 Hz, 1 H, CHBr), 4.15 (ddd, J = 1.3, 7.0, 11.3 Hz, 1 H, CHHO), 4.28 (dd, J = 3.3, 11.3 Hz, 1 H, CHHO), 4.75 - 4.78 (m, 1 H, PhCH), 7.22 - 7.38 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.3 (CBr), 62.5 (PhCH), 66.2 (CH_2O), 127.4, 127.7, 128.4, 141.3, 165.4 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3086 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2969 (s), 2929 (m), 2903 (m), 2871 (m), 1948 (w), 1875 (w), 1805 (w), 1732 (w), 1665 (vs), 1603 (w), 1494 (m), 1479 (m), 1455 (m), 1393 (m), 1363 (m), 1340 (w), 1293 (m), 1272 (m), 1233 (m), 1194 (m), 1174 (m), 1143 (vs), 1083 (m), 1031 (m), 1003 (w), 948 (w), 851 (m), 828 (w), 756 (m), 722 (w), 699 (s), 671 (w), 631 (w), 580 (m), 531 (w) cm^{-1} .

HRMS (pos. ESI-ToF): m/z calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNO}]^+$ 296.0645, found: 296.0655.

***trans*-5-Bromo-2-(2-bromopropan-2-yl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127p)**



O-Allylic alkylaldoxime (**126p**) (0.203 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ (1.03 g, 2.20 mmol, 2.2 equiv) according to **GP10** (3 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO_2 , hexanes/EtOAc 30:1) provided **127p** as colorless oil. **Yield**: 0.215 g (0.596 mmol, 60%, dr > 98:2).

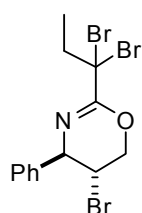
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (s, 3 H, BrC(CH₃)₂), 2.04 (s, 3 H, BrC(CH₃)₂), 4.14 (ddd, *J* = 3.3, 5.4, 6.6 Hz, 1 H, CHBr), 4.26 (ddd, *J* = 1.4, 6.6, 11.6 Hz, 1 H, CHHO), 4.40 (dd, *J* = 3.3, 11.6 Hz, 1 H, CHHO), 4.83 - 4.86 (m, 1 H, PhCH), 7.24 - 7.41 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 31.3 (BrC(CH₃)₂), 31.7 (BrC(CH₃)₂), 46.0 (BrC(CH₃)₂), 59.2 (CBr), 62.5 (PhCH), 66.6 (CH₂O), 127.3, 127.9, 128.5, 140.5, 160.1 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3086 (w), 3062 (w), 3030 (w), 3004 (w), 2974 (m), 2928 (m), 2890 (w), 1739 (vw), 1666 (vs), 1603 (w), 1494 (m), 1453 (s), 1386 (m), 1368 (m), 1342 (m), 1291 (s), 1267 (s), 1234 (m), 1190 (m), 1174 (m), 1151 (vs), 1109 (s), 1076 (m), 1031 (m), 952 (w), 930 (w), 906 (m), 848 (m), 799 (m), 778 (m), 756 (m), 700 (s), 671 (w), 644 (w), 631 (w), 608 (m), 578 (m), 554 (m), 532 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₅BrNNaO]⁺ 381.9413, found: 381.9415.

***trans*-5-bromo-2-(1,1-dibromopropyl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127q)**



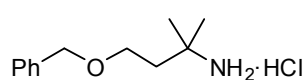
O-Allylic alkylaldoxime (**126q**) (0.203 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) was reacted with Br⁺(coll)₂PF₆⁻ (1.54 g, 3.30 mmol, 3.3 equiv) according to **GP10** (4 h reaction time). Purification by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 40:1) provided **127q** as colorless oil. **Yield**: 0.272 g (0.618 mmol, 62%, dr > 98:2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.65 - 2.77 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.16 (ddd, *J* = 3.3, 5.4, 6.5 Hz, 1 H, CHBr), 4.35 (ddd, *J* = 1.4, 6.5, 11.7 Hz, 1 H, CHHO), 4.49 (dd, *J* = 3.3, 11.7 Hz, 1 H, CHHO), 4.92 - 4.94 (m, 1 H, PhCH), 7.23 - 7.42 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.3 (CH₂CH₃), 40.6 (CH₂CH₃), 45.2 (CBr₂), 62.9 (CBr), 64.8 (PhCH), 67.3 (CH₂O), 127.2, 128.0, 128.6, 139.9, 156.1 (C=N) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3085 (w), 3062 (m), 3031 (m), 2979 (s), 2938 (s), 2879 (m), 1951 (w), 1878 (w), 1807 (w), 1661 (vs), 1494 (m), 1453 (s), 1373 (m), 1341 (m), 1284 (s), 1241 (s), 1208 (s), 1129 (m), 1106 (s), 1031 (m), 1004 (m), 910 (s), 855 (m), 815 (m), 755 (s), 735 (s), 700 (s), 647 (m), 602 (m), 551 (w), 531 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₄Br₃NNaO]⁺ 461.8498, found: 461.8511.

4-(Benzyloxy)-2-methylbutan-2-amine hydrochloride (138a)

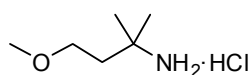
A modified procedure by CIGANEK^[141] was used: Anhydrous CeCl₃ (78.9 g, 320 mmol, 3.0 equiv) was suspended in THF (740 mL) and stirred for 16 h at rt. Subsequently, Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 200 mL, 320 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise at -60 °C. Stirring at that temperature was continued for 0.5 h, then 3-(benzyloxy)propanenitrile^[183] (17.2 g, 107 mmol, 1.0 equiv) was added slowly. After complete addition the deep yellow suspension was stirred at -60 °C for another 2 h before aqueous NH₄OH (25%, 214 mL) was added carefully. The reaction mixture was allowed to warm to rt. The solids were filtered off and the filter cake was rinsed with THF (1 x 400 mL) and CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was taken up in Et₂O (200 mL) and the solution was saturated with gaseous hydrochloric acid. All volatiles were removed *in vacuo* and the crude product was further purified by recrystallization from EtOAc (-18 °C) to provide **138a** as colorless, fine needles. **Yield:** 17.1 g (74.3 mmol, 69%); **mp:** 88-89 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 6 H, CH₃), 1.99 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, OCH₂CH₂), 3.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, OCH₂CH₂), 4.54 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.21 - 7.34 (m, 5 H, Ph), 8.37 (s_{br}, 3 H, NH₃Cl) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.7 (C(CH₃)₂), 38.8 (CH₂CH₂O), 54.6 (CN), 65.5 (CH₂CH₂O), 73.0 (CH₂Ph), 127.6, 127.8, 128.3, 137.6 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3400 (s_{br}), 3215 (m), 2974 (vs), 2919 (vs), 2877 (vs), 2595 (m), 2217 (w), 2059 (w), 1609 (m), 1518 (s), 1496 (s), 1454 (s), 1395 (s), 1377 (s), 1262 (m), 1207 (m), 1102 (s), 913 (m), 740 (s), 699 (m), 645 (w), 615 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₂H₂₀NO]⁺ 194.1539, found: 194.1546.

4-Methoxy-2-methylbutan-2-amine hydrochloride (138b)

A modified procedure by CIGANEK^[141] was used: Anhydrous CeCl₃ (96.1 g, 390 mmol, 3.0 equiv) was suspended in THF (900 mL) and stirred for 17 h at rt. Subsequently, Methyllithium (1.6 M in Et₂O, 244 mL, 390 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise at -60 °C. Stirring at that temperature was continued for 0.5 h, then 2-Amino-2-methyl-1-methoxypropane (**138c**)^[184] (11.1 g, 130 mmol, 1.0 equiv) was added slowly. After complete addition the deep yellow suspension was stirred at -60 °C for another 2 h before aqueous NH₄OH (25%, 260 mL) was added carefully. The reaction

mixture was allowed to warm to rt. The solids were filtered off and the filter cake was rinsed with THF (1 x 400 mL) and CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was taken up in a mixture of Et₂O (200 mL) and MeOH (200 mL) and the solution was saturated with gaseous hydrochloric acid. All volatiles were removed *in vacuo* and the crude product was further purified by recrystallization from EtOAc (-18 °C) to provide **138b** as brown solid. **Yield:** 10.1 g (65.7 mmol, 51%); **mp:** 42-43 °C.

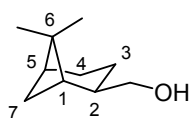
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 6 H, CH₃), 1.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, OCH₂CH₂), 3.27 (s, 3 H, OCH₃), 3.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H, OCH₂CH₂), 8.14 (s_{br}, 3 H, NH₃Cl) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.5 (C(CH₃)₂), 38.5 (CH₂CH₂O), 54.5 (CN), 58.7 (OCH₃), 68.3 (CH₂CH₂O) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3403 (s_{br}), 3221 (m), 2979 (vs), 2932 (vs), 2885 (vs), 2594 (s), 2512 (m), 2214 (m), 2062 (m), 1613 (s), 1518 (s), 1395 (s), 1379 (s), 1313 (w), 1262 (m), 1205 (m), 1172 (m), 1118 (s), 1034 (w), 966 (w), 921 (m), 866 (w), 737 (s), 645 (w), 583 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₆H₁₆NO]⁺ 118.1226, found: 118.1230.

{{(1S,2R,5S)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl}methanol (140)}^[142]



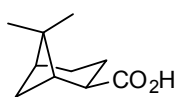
A scaled up procedure by BECKMANN^[142] was used: To a cooled (0 °C) solution of (-)-β-pinene (**139**) (100 g, 734 mmol, 1 equiv) in THF (1000 mL) was added dropwise BH₃·THF (1 M in THF, 367 mL, 367 mmol, 0.5 equiv). After complete addition the solution was stirred for 3 h at rt. Then reaction mixture was recooled to 0 °C and carefully diluted with water (150 mL). NaOH (29.4 g, 743 mmol, 1 equiv) and aqueous H₂O₂ (30%, 97.5 mL, 945 mmol, 1.3 equiv) were added and the obtained mixture was stirred at rt for 1 h. A solution of Na₂SO₃ (120 g, 954 mmol, 1.3 equiv.) in water (400 mL) was slowly added at 0 °C. Finally, the reaction mixture was diluted with Et₂O (1000 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 500 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 800 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by distillation *in vacuo* (bp. 75 °C, p = 100 mTorr) to afford the title compound **140** as colorless, viscous liquid. **Yield:** 90.6 g (587 mmol, 80%, dr > 95:5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 7-H), 1.18 (s, 3 H, Me), 0.97 (s, 3 H, Me), 1.38 - 1.50 (m, 2 H, 3-H, OH), 1.85 - 1.98 (m, 4 H, 3-H, 4-H, and 5-H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H, 1-H), 2.19 - 2.29 (m, 1 H, 2-H), 2.33 - 2.41 (m, 1 H, 7-H), 3.54 (dd, *J* = 7.7, 10.4 Hz, 1 H, CHHOH), 3.59 (dd, *J* = 7.7, 10.4 Hz, 1 H, CHHOH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (C-3), 23.3 (Me), 26.0 (C-4), 27.9 (Me), 33.1 (C-7), 38.6 (C-6), 41.4 (C-5), 42.8 (C-1), 44.4 (C-2), 67.7 (CH₂OH) ppm.

The assignment of peaks was done in accordance with the literature.^[206]

(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptane-2-carboxylic acid (141**)**^[145]

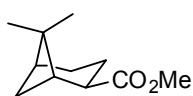


A scaled up procedure by COLLINS and MCKERVEY^[145] was used: To a rapidly stirred suspension of *cis*-Myrtanol (**140**) (30.0 g, 194 mmol, 1.0 equiv) and conc. H₂SO₄ (100 mL) in water (800 mL) was added portionwise KMnO₄ (42.0 g, 266 mmol, 1.4 equiv), while maintaining the temperature between 20°C - 30°C. The resulting brown / purple suspension was stirred at rt for 1.5 h before Na₂S₂O₅ (ca. 50 g) was added until decolorization occurred. The mixture was then extracted with Et₂O (3 x 400 mL) and the combined organic layers were extracted with aqueous NaOH-solution (20%, 3 x 300 mL). The combined aqueous extracts are neutralized with conc. hydrochloric acid and reextracted with Et₂O (3 x 400 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by recrystallization from acetic acid to give the title compound **141** as colorless, crystalline solid. **Yield:** 9.82 g (58.3 mmol, 30%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (s, 3 H, Me), 1.20 (s, 3 H, Me), 1.78 - 2.06 (m, 5 H), 2.21 - 2.62 (m, 3 H), 2.94 - 3.01 (m, 1 H, CHCO₂H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.1 (Me), 21.5 (Me), 24.6, 26.9, 29.0, 38.7, 40.3, 43.0, 43.7, 183.1 (CO₂H) ppm.

(1*S*,2*R*,5*S*)-Methyl 6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptane-2-carboxylate (142**)**^[207]



Three-step procedure starting from *cis*-myrtanol; SWERN-oxidation:^[143] To a solution of oxalylchloride (20.2 mL, 235 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (700 mL) was added dropwise DMSO (30.4 mL, 428 mmol, 2.0 equiv) at -60 °C over a time period of 15 min. After complete addition, stirring at that temperature was continued for another 15 min., before a solution of *cis*-myrtanol (**140**) (33.0 g, 214 mmol, 1.0

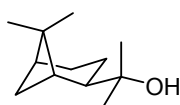
equiv) in CH_2Cl_2 (150 mL) was added slowly. After 45 min. Et_3N (150 mL, 1.07 mol, 5.0 equiv) and additional CH_2Cl_2 (150 mL) were added. Subsequently, the reaction mixture was allowed to warm up and was stirred at rt for 3.5 h. Then the reaction was quenched by careful addition of water (1000 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 400 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 800 mL) and the solvent was evaporated to give a yellow oil as crude product which was stored in a freezer (-18°C) and was directly used in the next step.

PINNICK-oxidation:^[144] The crude product was taken up in DMSO (500 mL) and diluted with a solution of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29.5 g, 214 mmol, 1.0 equiv) in water (200 mL). Then a solution of NaOCl_2 (77.4 g, 856 mmol, 4.0 equiv.) in water (300 mL) was added at 0°C and the reaction mixture was allowed to warm to rt over a time period of 3 h. Subsequently, aqueous hydrochloric acid (2 M, 500 mL) was added at 0°C and the reaction mixture was diluted with EtOAc (1000 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 500 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 400 mL) and dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation of the solvent the crude product was taken up in MeOH (500 mL). Then conc. H_2SO_4 (3.40 mL, 64.0 mmol, 0.3 equiv.) was added and the mixture was refluxed for 2 h. The solution was neutralized with K_2CO_3 and all volatiles were removed under reduced pressure. The residue was taken up in Et_2O (500 mL) and washed with brine (2 x 200 mL). After drying over Na_2SO_4 , filtration, and evaporation of the solvent the crude product was first filtered over silica gel (hexanes/EtOAc 9:1) and finally purified by distillation *in vacuo* (bp. 105°C , $p = 30$ mbar) to afford the title compound **142** as colorless liquid. **Yield:** 16.4 g (89.9 mmol, 42%, 3 steps).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73$ (s, 3 H, Me), 1.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 1.14 (s, 3 H, Me), 1.75 - 2.43 (m, 7 H), 2.84 - 2.88 (m, 1 H, CHCO_2Me), 3.61 (s, 3 H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3, 21.3, 24.6, 26.9, 28.8, 38.6, 40.3, 42.9, 43.7, 51.4, 176.8$ (CO_2Me) ppm.

2-**[(1S,2R,5S)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl]propan-2-ol (143)**



A modified procedure by IMAMOTO^[208] was used: $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (8.99 g, 24.1 mmol, 2.2 equiv) was heated to $135\text{-}140^\circ\text{C}$ *in vacuo* ($p = 30$ mTorr) with stirring for 2 h. After cooling, THF (64 mL) was added and the obtained suspension was stirred for 11 h at rt. Subsequently, MeMgCl (3.0 M in THF, 8.05 mL, 24.1 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise at 0°C . Stirring at that temperature was continued for 1.5 h, before ester **142** (2.00 g, 11.0 mmol, 1.0 equiv) was added. After complete addition the

suspension was stirred at 0 °C for another 4 h before a mixture of acetic acid (3.7 mL) and water (93 mL) was added carefully. The reaction mixture was allowed to warm to rt and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was further purified by flash column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 40:1 to 9:1) to provide **143** as colorless solid. **Yield:** 1.37 g (7.53 mmol, 69%); **mp:** 44-46 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, Cy), 1.03 (s, 3 H, Me), 1.13 (s, 3 H, Me), 1.16 (s, 3 H, Me), 1.21 (s, 3 H, Me), 1.27 (s_{br}, 1 H, OH), 1.71 - 2.03 (m, 6 H), 2.19 - 2.21 (m, 1 H, Cy), 2.47 - 2.52 (m, 1 H, Cy) ppm.

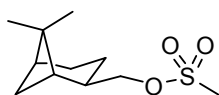
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.6, 25.1 (Me), 26.6, 27.2 (Me), 28.9 (Me), 29.0 (Me), 37.4, 38.1, 41.7, 43.3, 53.9, 72.8 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417 (s_{br}), 3012 (s), 2941 (vs), 2915 (vs), 2867 (vs), 1704 (m), 1622 (w), 1470 (s), 1384 (s), 1365 (s), 1164 (m), 1126 (m), 938 (m), 821 (m), 749 (w), 629 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₂H₂₂NNaO]⁺ 205.1563, found: 205.1559.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = +20.4$ (c = 1.0, CHCl₃).

{(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl}methyl methanesulfonate (145**)^[152]**

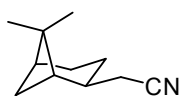


A scaled up procedure by TIETZE^[152] was used: To a stirred solution of *cis*-Myrtanol (**140**) (70.0 g, 454 mmol, 1.00 equiv) in CH₂Cl₂ (1500 mL) was added methanesulfonyl chloride (54.6 g, 476 mmol, 1.05 equiv) and Et₃N (55.1 g, 545 mmol, 1.20 equiv) at 0 °C. The resulting suspension was stirred at rt for 2 h before water (500 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted once with CH₂Cl₂ (300 mL). The combined organic phases were washed with brine (800 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by distillation *in vacuo* (bp. 110 °C, p = 55 mTorr) to afford the title compound **145** as pale yellow, viscous liquid. **Yield:** 98.4 g (424 mmol, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 0.96 (s, 3 H, Me), 1.17 (s, 3 H, Me), 1.42 - 1.51 (m, 1 H, Cy), 1.82 - 2.00 (m, 5 H, Cy), 2.33 - 2.39 (m, 1 H, Cy), 2.41 - 2.49 (m, 1 H, Cy), 2.96 (s, 3 H, SO₂CH₃), 4.11 (dd, *J* = 7.9, 15.1 Hz, 1 H, CHHO), 4.13 (dd, *J* = 7.9, 15.1 Hz, 1 H, CHHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9, 23.1, 25.4, 27.6, 32.5, 37.1, 38.3, 40.3, 40.9, 42.3, 73.8 (CH₂O) ppm.

2-((1S,2S,5S)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)acetonitrile (**146**)^[152]

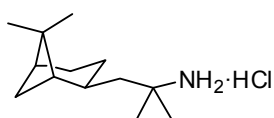


A scaled up procedure by TIETZE^[152] was used: To a stirred solution of methanesulfonate **145** (95.0 g, 409 mmol, 1.0 equiv) in DMSO (400 mL) was added NaCN (24.1 g, 491 mmol, 1.2 equiv) at rt. The resulting suspension was heated to 120 °C for 2 h before water (250 mL) and aqueous sat. NH₄Cl-solution (250 mL) were added carefully at 0 °C (HCN↑). The mixture was stirred for 0.5 h at rt and diluted again with aqueous sat. NH₄Cl-solution (500 mL). The mixture was extracted with Et₂O (3 x 500 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 x 500 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by distillation *in vacuo* (bp. 50 °C, p = 100 mTorr) to afford the title compound **146** as colorless, viscous liquid. **Yield:** 48.8 g (299 mmol, 73%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H, Cy), 0.99 (s, 3 H, Me), 1.20 (s, 3 H, Me), 1.41 - 1.53 (m, 1 H, Cy), 1.75 - 2.22 (m, 5 H, Cy), 2.29 - 2.45 (m, 4 H, Cy) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 22.8, 24.1, 25.7, 27.7, 32.9, 37.8, 38.5, 40.8, 45.0, 119.4 (CN) ppm.

1-((1S,2S,5S)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)-2-methylpropan-2-amine hydrochloride (**147**)



A modified procedure by CIGANEK^[141] was used: Anhydrous CeCl₃ (113.6 g, 461 mmol, 3.0 equiv) was suspended in THF (1060 mL) and stirred for 14 h at rt. Subsequently, Methylolithium (1.6 M in Et₂O, 287 mL, 459 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise at -60 °C. Stirring at that temperature was continued for 0.5 h, then nitrile **146** (25.0 g, 153 mmol, 1.0 equiv) was added slowly. After complete addition the deep yellow suspension was stirred at -60 °C for another 3 h before aqueous NH₄OH (25%, 260 mL) was added carefully. The reaction mixture was allowed to warm to rt. The solids were filtered off and the filter cake was rinsed with THF (1 x 500 mL) and CH₂Cl₂ (3 x 500 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was taken up in Et₂O (200 mL) and hydrochloric acid in MeOH (25%, 400 mL) was added slowly. The solution was stirred at rt for 0.5 h, then all volatiles were removed *in vacuo* and the crude product was

further purified by recrystallization from EtOAc/CH₂Cl₂ (-18 °C) to provide **147** as colorless solid. **Yield**: 27.8 g (120 mmol, 78%); **mp**: 211-212 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (s, 3 H, Me), 1.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 1.15 (s, 3 H, Me), 1.37 (s, 3 H, Me), 1.38 (s, 3 H, Me), 1.48 (ddd, *J* = 5.1, 10.5, 20.0 Hz, 1 H, Cy), 1.62 - 1.93 (m, 6 H, Cy), 2.12 - 2.32 (m, 3 H, Cy), 8.29 (s_{br}, 3 H, NH₃Cl) ppm.

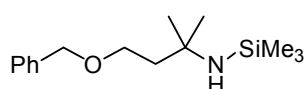
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.3, 24.6, 25.8, 26.1, 26.2, 27.7, 32.4, 35.9, 38.3, 40.7, 48.9, 50.4, 55.9 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3456 (w), 3213 (w), 2983 (vs), 2938 (vs), 2905 (vs), 2664 (m), 2573 (m), 2226 (m), 2049 (w), 1818 (w), 1617 (m), 1517 (vs), 1470 (s), 1396 (m), 1380 (s), 909 (s), 816 (w), 732 (vs), 648 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₃H₂₆N]⁺ 196.2026, found: 196.2062.

optical rotation: $[\alpha]_D^{25} = -4.2$ (c = 1.0, CHCl₃).

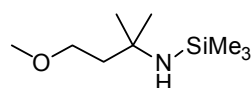
***N*-[4-(Benzyloxy)-2-methylbutan-2-yl]-1,1,1-trimethylsilanamine (148a)**



A modified procedure by SAUER and HASEK^[153] was employed: To a suspension of hydrochloride **138a** (9.00 g, 39.2 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (8.72 g, 86.2 mmol, 2.2 equiv) in Et₂O (80 mL) was slowly added TMSCl (4.68 g, 43.1 mmol, 1.1 equiv). The mixture was refluxed for 2 h and then filtered under an atmosphere of argon. The filter cake was carefully rinsed with Et₂O (2 x 30 mL) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was further purified by distillation *in vacuo* (bp. 110 °C, p = 150 mTorr) to afford the title compound as colorless, viscous liquid. **Yield**: 8.55 g (32.2 mmol, 82%).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.04 (s, 9 H, TMS), 0.65 (s_{br}, 1 H, NH), 1.04 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 1.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH₂CH₂O), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH₂CH₂O), 4.26 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.01 - 7.25 (m, 5 H, Ph) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 2.8 (TMS), 31.9 (C(CH₃)₂), 45.6 (CH₂CH₂O), 51.2 (C(CH₃)₂), 67.9 (CH₂CH₂O), 73.0 (CH₂Ph), 127.6, 127.7, 128.5, 139.4 ppm.

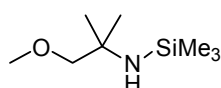
***N*-(4-Methoxy-2-methylbutan-2-yl)-1,1,1-trimethylsilanamine (148b)**

A suspension of KOH (3.44 g, 61.4 mmol, 2.0 equiv) and hydrochloride **138b** (4.72 g, 30.7 mmol, 1.0 equiv) in water (100 mL) was stirred at rt for 10 min. The resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product could be used in the next step without further purification.

Subsequently, a modified procedure by SAUER and HASEK^[153] was employed: To a solution of the crude product and Et₃N (3.42 g, 33.8 mmol, 1.1 equiv) in Et₂O (23 mL) was slowly added TMSCl (3.67 g, 33.8 mmol, 1.1 equiv). The mixture was refluxed for 2 h and then filtered under an atmosphere of argon. The filter cake was carefully rinsed with Et₂O (2 x 10 mL) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was further purified by distillation *in vacuo* (bp. 35 °C, p = 150 mTorr) to afford the title compound as colorless, viscous liquid. **Yield:** 4.08 g (21.6 mmol, 70%).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.08 (s, 9 H, TMS), 0.62 (s_{br}, 1 H, NH), 1.07 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 1.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH₂CH₂O), 3.11 (s, 3 H, OMe), 3.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH₂CH₂O) ppm.

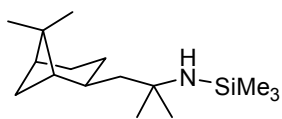
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 2.8 (TMS), 31.9 (C(CH₃)₂), 45.5 (CH₂CH₂O), 51.2 (C(CH₃)₂), 58.3 (OMe), 70.2 (CH₂CH₂O) ppm.

***N*-(1-Methoxy-2-methylpropan-2-yl)-1,1,1-trimethylsilanamine (148c)**

A modified procedure by SAUER and HASEK^[153] was employed: To a suspension of tertiary carbinamine **138c** (10.5 g, 102 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (11.3 g, 112 mmol, 1.1 equiv) in Et₂O (75 mL) was slowly added TMSCl (12.2 g, 112 mmol, 1.1 equiv). The mixture was refluxed for 2 h, stirred for another 11 h at rt and then filtered under an atmosphere of argon. The filter cake was carefully rinsed with Et₂O (2 x 30 mL) and the filtrate was fractionally distilled (bp. 75 °C, p = 100 mbar) to afford the title compound as colorless liquid. **Yield:** 7.41 g (42.3 mmol, 42%).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.11 (s, 9 H, TMS), 0.89 (s_{br}, 1 H, NH), 1.13 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 2.91 (s, 2 H, CH₂), 3.12 (s, 3 H, OMe) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 2.8 (TMS), 28.6 (C(CH₃)₂), 52.1 (C(CH₃)₂), 58.9 (OMe), 84.5 (CH₂) ppm.

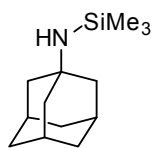
***N*-{1-[(1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl]-2-methylpropan-2-yl}-1,1,1-trimethylsilanamine (**148d**)**

A suspension of KOH (9.19 g, 164 mmol, 2.0 equiv) and hydrochloride **147** (19.0 g, 81.9 mmol, 1.0 equiv) in water (200 mL) was stirred at rt for 30 min. The resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product could be used in the next step without further purification.

Subsequently, a modified procedure by SAUER and HASEK^[153] was employed: To a solution of the crude product and Et₃N (9.12 g, 90.1 mmol, 1.1 equiv) in Et₂O (60 mL) was slowly added TMSCl (9.79 g, 90.1 mmol, 1.1 equiv). The mixture was refluxed for 2 h, stirred at rt for another 12 h and then filtered under an atmosphere of argon. The filter cake was carefully rinsed with Et₂O (2 x 30 mL) and the filtrate was fractionally distilled (bp. 76-80 °C, p = 60 mTorr) to afford the title compound **149d** as colorless, viscous liquid. **Yield:** 20.4 g (76.1 mmol, 93%).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.14 (s, 9 H, TMS), 0.81 (s_{br}, 1 H, NH), 0.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 1.02 (s, 3 H, Me), 1.07 (s, 3 H, Me), 1.08 (s, 3 H, Me), 1.19 (s, 3 H, Me), 1.35 - 1.55 (m, 3 H, Cy), 1.77 - 2.06 (m, 5 H, Cy), 2.11 - 2.19 (m, 1 H, Cy), 2.25 - 2.31 (m, 1 H, Cy) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 2.99 (TMS) 23.8, 25.8, 27.0, 28.3, 31.4, 32.0, 33.2, 37.5, 38.7, 41.5, 49.9, 52.7, 57.2 ppm.

***N*-(Adamant-1-yl)-1,1,1-trimethylsilanamine (**153**)^[209,210]**

A suspension of KOH (9.78 g, 174.3 mmol, 1.62 equiv) and 1-adamantylamin hydrochloride (**151**) (20.2 g, 107 mmol, 1.0 equiv) in water (300 mL) was stirred at rt for 30 min. The resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent 1-adamantylamin (**152**) is obtained as a colorless solid. **Yield:** 14.9 g (98.4 mmol, 92%).

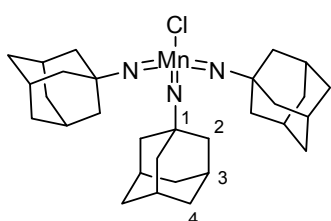
Subsequently, a modified procedure by SAUER and HASEK^[153] was employed: To a suspension of **152** (14.0 g, 92.6 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (10.3 g, 102 mmol, 1.1 equiv) in Et₂O (70 mL) was slowly added TMSCl (11.1 g, 102 mmol, 1.1 equiv). The mixture was refluxed for 2 h, stirred at rt for another 14 h and then filtered under an atmosphere of argon. The filter cake was carefully rinsed with Et₂O (2 x 30 mL) and the filtrate was fractionally

distilled (bp. 75-77 °C, p = 100 mTorr) to afford the title compound **153** as colorless, viscous liquid. **Yield:** 16.8 g (75.2 mmol, 81%).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.13 (s, 9 H, TMS), 0.41 (s_{br}, 1 H, NH), 1.51 - 1.57 (m, 6 H), 1.61 (s_{br}, 6 H), 1.94 (s_{br}, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = δ = 3.2 (TMS), 30.5, 36.8, 47.8, 49.7 ppm.

Tris(1-adamantylimido)chloromanganese(VII) (**154**)



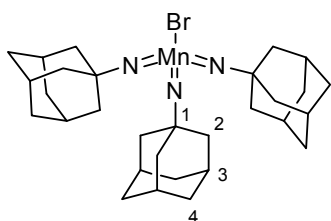
A modified procedure by WILKINSON^[134] was used: To a deep brown solution of manganeseoxoacetate (**135**) (4.12 g, 2.00 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (140 mL) was slowly added TMSCl (10.4 g, 96.0 mmol, 48 equiv) at -40 °C. The resulting mixture was allowed to warm to -20 °C during 1 h, meanwhile the color changed to deep red-purple indicating the successful formation of MnCl₃.^[135] After recooling to -40 °C silylamine **153** (21.5 g, 96.0 mmol, 48 equiv) was slowly added. Finally, the reaction mixture was allowed to warm to rt in the course of the next 15 h. Then, all volatiles were removed *in vacuo* and the brownish grey residue was taken up in a mixture of *n*-pentane (150 mL), CH₂Cl₂ (50 mL) and water (200 mL) and vigorously stirred for 5 min. The layers were separated and the organic layer was washed with water (3 x 150 mL) and brine (200 mL). After drying over Na₂SO₄ and evaporation of the solvent the crude product was redissolved in *n*-pentane (50 mL) and the product precipitated on the addition of Et₂O. The solvents were decanted and the solid residue was recrystallized from CH₂Cl₂ (-18 °C) to afford the title compound **154** as deep green to black, fine crystals. **Yield:** 1.69 g (3.13 mmol, 13% based on Mn); **mp:** 170-172 °C (decomp).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 1.39 - 2.27 (m, 45 H, Ad) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 30.3 (3-C), 36.3 (4-C), 43.3 (2-C), 81.0 (1-C) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2903 (vs), 2848 (s), 1450 (m), 1360 (w), 1341 (w), 1295 (m), 1247 (w), 1219 (w), 1177 (w), 1129 (m), 1093 (m), 1033 (w), 968 (w), 930 (w), 812 (m), 763 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₃₀H₄₆ClMnN₃]⁺ 538.2755, found: 538.2762.

Bromo-tris(1-adamantylimido)manganese(VII) (155)

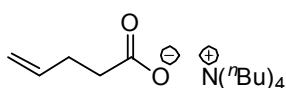
A modified procedure by WILKINSON^[134] was used: To a solution of **154** (0.807 g, 1.50 mmol, 1.0 equiv) in toluene (45 mL) was added TMSBr (0.689 g, 3.00 mmol, 3.0 equiv). The dark green solution was stirred at rt for 16 h, then all volatiles were removed *in vacuo*. The dark brown to green residue was taken up in a mixture of *n*-pentane (15 mL) and CH₂Cl₂ (10 mL). Filtration and evaporation of the solvent afforded the title compound **155** as dark green solid. **Yield:** 0.832 g (1.43 mmol, 95%); **mp:** 189-190 °C (decomp).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 1.35 - 2.16 (m, 45 H, Ad) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 30.3 (3-C), 36.3 (4-C), 43.7 (2-C), 81.3 (1-C) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2987 (w) 2904 (vs), 2849 (s), 1450 (m), 1359 (w), 1341 (w), 1294 (m), 1215 (w), 1129 (m), 1093 (m), 1033 (w), 970 (w), 928 (w), 811 (m), 754 (m), 664 (w) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₃₀H₄₆BrMnN₃]⁺ 584.2250, found: 584.2275.

Tetrabutylammonium pent-4-enoate (158)

A modified procedure by HOLMES^[158] was used: A suspension of NaOH (3.99 g, 99.9 mmol, 2.0 equiv) and pent-4-enoic acid (**157**) (5.00 g, 49.9 mmol, 1.0 equiv) in water (50 mL) was stirred at rt for 30 min. To the resulting clear solution (nBu)₄NHSO₄ (16.9 g, 49.9 mmol, 1.0 equiv) was added. After additional stirring for 30 min. at rt the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (4 x 100 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ (30 min.). Evaporation of the solvent and drying of the obtained sticky oil in high vacuum (p = 100 mTorr) at 50-60 °C for several hours afforded **158** as a colorless, crystalline solid. **Yield:** 10.5 g (30.6 mmol, 61%); **mp:** 37-38 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 12 H, CH₃), 1.29 - 1.38 (m, 8 H, CH₃CH₂), 1.52 - 1.60 (m, 8 H, CH₃CH₂CH₂), 2.23 - 2.27 (m, 4 H, CH₂CH₂CO₂), 3.18 - 3.29 (m, 8 H, NCH₂), 4.77 - 4.82 (m, 1 H, H₂C=CH), 4.87 - 4.95 (m, 1 H, H₂C=CH), 5.70 - 5.82 (m, 1 H, H₂C=CH) ppm.

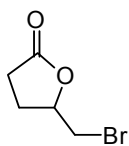
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.5 (CH₃), 19.5, 23.8, 30.0, 35.7, 58.6, 113.7 (H₂C=CH), 138.5 (H₂C=C_H), 177.2 (C=O₂) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3670 (m), 3406 (vs), 3078 (s), 2963 (vs), 2938 (vs), 2876 (vs), 1716 (s), 1640 (s), 1572 (s), 1487 (s), 1467 (s), 1383 (s), 1251 (m), 1153 (m), 1059 (m), 1001 (m), 909 (m), 885 (m), 741 (m), 636 (m) cm⁻¹.

HRMS (pos. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₁₆H₃₆N]⁺ 242.2842, found: 242.2843.

HRMS (neg. ESI-ToF): *m/z* calcd for [C₅H₇O₂]⁻ 99.0452, found: 99.0471.

5-(Bromomethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**159**)^[79a,211]



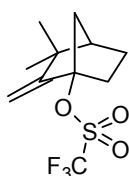
To a solution of NBS (0.196 g, 1.10 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added **158** (0.341 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) in the dark. The solution was stirred at rt for 26 h, then water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL).

After drying over Na₂SO₄, filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/hexanes 9:1) to provide **159** as colorless oil. **Yield:** 95.8 mg (0.535 mmol, 54%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.05 - 2.14 (m, 1 H, CH₂CH₂CO), 2.37 - 2.67 (m, 3 H, CH₂CH₂CO), 3.50 - 3.58 (m, 2 H, CHCH₂Br), 4.69 - 4.75 (m, 1 H, CHCH₂Br) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (CH₂CH₂CO), 28.3 (CH₂CH₂CO), 34.1 (CHCH₂Br), 77.8 (CHCH₂Br), 176.1 (C=O) ppm.

(1S,4R)-3,3-dimethyl-2-methylenebicyclo[2.2.1]heptan-1-yl trifluoromethanesulfonate (**161a**)^[159,212]



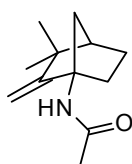
A modified procedure by HANACK und MARTÍNEZ^[212] was used: To a cooled (-78 °C) solution of (+)-Camphor (**160**) (38.1 g, 250 mmol, 1.00 equiv) and 2,4,6-trimethylpyridine (20.3 g, 168 mmol, 0.67 equiv) in CH₂Cl₂ (700 mL) was added a solution of Tf₂O (74.8 g, 265 mmol, 1.06 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL) over a time period of 30 min. After complete addition the deep yellow solution was stirred for additional 15 h, while it was allowed to warm to -30 °C. Then aqueous sat. NaHCO₃-solution (500 mL) is slowly added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (500 mL) and brine (500 mL). After drying over Na₂SO₄, filtration and evaporation of the

solvent the crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, *n*-pentane) to provide **161a** as colorless oil. **Yield:** 37.7 g (132 mmol, 53%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (s, 3 H, Me), 1.13 (s, 3 H, Me), 1.73 - 1.85 (m, 3 H, Cy), 1.90 - 1.96 (m, 1 H, Cy), 2.03 - 2.09 (m, 1 H, Cy), 2.14 - 2.24 (m, 1 H, Cy), 2.33 - 2.40 (m, 1 H, Cy), 4.83 (d, *J* = 0.5 Hz, 1 H, C=CH₂), 5.08 - 5.09 (m, 1 H, C=CH₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.9, 25.9, 22.3, 32.9, 39.9, 42.1, 43.2, 100.7, 101.5, 118.3 (q, *J* = 319 Hz, CF₃), 159.2 (C=CH₂) ppm.

***N*-{(1*S*,4*R*)-3,3-dimethyl-2-methylenebicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}acetamide (**162**)^[160]**



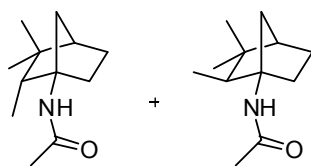
A modified procedure by MARTÍNEZ^[160] was used: A solution of **161** (19.9 g, 70 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (28.3 g, 280 mmol, 4.0 equiv) in MeCN (98 mL) and water (2 mL) was heated to 180-190 °C in an autoclave for 68 h. After cooling to rt the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (250 mL) and washed with aqueous sat. NaHCO₃-solution (300 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 150 mL) and the combined organic layers were washed again with brine (300 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product was purified by flash column chromatography (SiO₂, first CH₂Cl₂, then Et₂O) to provide **162** as colorless solid. **Yield:** 4.95 g (25.6 mmol, 37%).

Additionally, 5.78 g (20.3 mmol, 29%) of **161** were reisolated, as minor side product the corresponding bridgehead alcohol^[212] (0.17 g, 1.17 mmol, 2%) was obtained.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (s, 3 H, Me), 1.07 (s, 3 H, Me), 1.40 - 1.46 (m, 1 H, Cy), 1.58 - 1.65 (m, 1 H, Cy), 1.69 - 1.81 (m, 3 H, Cy), 1.98 (s, 3 H, COMe), 2.08 (dt, *J* = 3.9, 11.9 Hz, 1 H, Cy), 2.14 (ddd, *J* = 2.1, 4.2, 9.4 Hz, 1 H, Cy), 4.63 - 4.65 (m, 2 H, C=CH₂), 5.85 (s_{br}, 1 H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 24.2, 26.1, 29.4, 32.7, 40.6, 42.2, 45.1, 66.6, 97.7 (C=CH₂), 163.5 (C=CH₂), 169.5 (C=O) ppm.

***N*-{(1*S*,2*R*,4*R*)-2,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}acetamide (*endo*-**163**)^[160] and *N*-{(1*S*,2*S*,4*R*)-2,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}acetamide (*exo*-**163**)^[160]**



A modified procedure by MARTÍNEZ^[160] was used: A suspension of **162** (13.5 g, 69.8 mmol, 1.00 equiv) and palladium on charcoal (10% Pd, 3.71 g, 3.49 mmol, 0.05 equiv) in MeOH (250 mL) was stirred at -5 to -10 °C in an atmosphere of hydrogen (1 atm) for 7 h.

After completion, the reaction mixture was filtered twice over Celite[®] and through a syringe filter (PTFE, 0.45 μm). The resulting solution was concentrated to dryness to afford **163** as colorless solid. **Yield:** 13.4 g (68.4 mmol, 98%, *endo/exo* = 76:24).

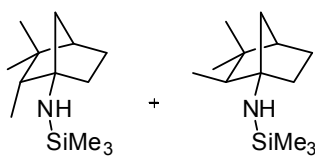
Characterized from the mixture (*endo*-**163**):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, *endo*-Me), 0.78 (s, 3 H, Me), 0.97 (s, 3 H, Me), 1.39 - 2.02 (m, 11 H), 5.50 (s_{br}, 1 H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.1, 21.7, 24.2, 24.4, 24.8, 32.0, 37.2, 40.0, 46.4, 46.4, 65.8, 169.7 (C=O) ppm.

Since no analytically pure sample of *exo*-**163** was available, NMR-data could not be obtained due to immense signal overlapping. The dr was determined by comparison of the ¹H-NMR-signals for *endo*-Me at 0.76 ppm (d, *J* = 7.32 Hz) and *exo*-Me at 0.72 (d, *J* = 7.37 Hz) ppm.

1,1,1-trimethyl-*N*-{(1*S*,2*R*,4*R*)-2,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}silanamine (*endo*-165**) and 1,1,1-trimethyl-*N*-{(1*S*,2*S*,4*R*)-2,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl}-silanamine (*exo*-**165**)**



A procedure by MARTÍNEZ^[160] was used for the first step: A suspension of **163** (11.0 g, 56.3 mmol, 1.0 equiv) and KOH (25.3 g, 450.6 mmol, 8.0 equiv) in diethyleneglycol (110 mL) was heated to 180 °C for 48 h. After cooling to rt the brown solution was diluted

with water (300 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). The combined organic extracts were extracted with aqueous HCl (10%, 3 x 150 mL) and the obtained aqueous extracts were washed with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The aqueous layer was basified with NaOH and again extracted with CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). The resulting organic layer was concentrated to dryness, and the residue was taken up in Et₂O (200 mL), followed by treatment with gaseous HCl. Recrystallization of the crude product from MeOH/ Et₂O (2-8 °C) provided hydrochloride **164**^[160] as a colorless solid which was directly used in the next step.

Yield: 6.93 g (36.5 mmol, 65%).

A suspension hydrochloride **164** and KOH (4.10 g, 73.0 mmol, 2.0 equiv) in water (180 mL) was stirred at rt for 30 min. The resulting solution was extracted with EtOAc (3 x 150 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent the crude product could be used in the next step without further purification.

Subsequently, a modified procedure by SAUER and HASEK^[153] was employed: To a solution of the crude product and Et₃N (4.07 g, 40.2 mmol, 1.1 equiv) in Et₂O (30 mL) was slowly added TMSCl (4.37 g, 40.2 mmol, 1.1 equiv). The mixture was refluxed for 2 h and then filtered under an atmosphere of argon. The filter cake was carefully rinsed with Et₂O (3 x 15 mL) and the filtrate was fractionally distilled (bp. 48-52 °C, p = 60 mTorr) to afford **165** as colorless, viscous liquid. **Yield:** 6.48 g (28.7 mmol, 51% over 4 steps, *endo/exo* = 80:20).

Characterized from the mixture (*endo*-**165**):

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.12 (s, 9 H, TMS), 0.51 (s_{br}, 1 H, NH), 0.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, *endo*-Me), 0.74 (s, 3 H, Me), 0.93 (s, 3 H, Me), 1.01 - 1.74 (m, 11 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 2.4 (TMS), 8.0, 22.2, 26.0, 28.1, 32.6, 37.5, 45.2, 46.7, 51.8, 66.7 ppm.

NMR-signals for the minor diastereomer (*exo*-**165**) could not be assigned due to signal overlapping. The dr was determined by comparison of the ¹H-NMR-signals for *endo*-TMS at 0.12 ppm (s) and *exo*-TMS at 0.11 (s) ppm or *endo*-Me at 0.93 ppm (s) and *exo*-Me at 0.92 ppm (s), respectively.

8 Literatur

- ¹ J. W. Reynolds, *Q. J. Chem. Soc.* **1851**, 3, 111.
- ² Für aktuelle Übersichtsartikel zur Halogenfunktionalisierung von Alkenen siehe: (a) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *Aldrichim. Acta* **2011**, 44, 27. (b) A. Castellanos, S. P. Fletcher, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5766. (c) U. Hennecke, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 456. (d) S. E. Denmark, W. E. Kuester, M. T. Burk, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 10938. (e) K. Murai, H. Fujioka, *Heterocycles* **2013**, 87, 763.
- ³ I. Roberts, G. E. Kimball, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 947.
- ⁴ C. K. Ingold, *Chem. Rev.* **1934**, 225.
- ⁵ (a) G. Belluci, C. Chiappe, R. Bianchini, D. Lenoir, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12001. (b) D. Lenoir, C. Chiappe, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1036.
- ⁶ (a) G. A. Olah, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4744. (b) G. A. Olah, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 947. (c) G. A. Olah, J. M. Bollinger, J. Brinich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2587.
- ⁷ J. Strating, J. H. Wieringa, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 907.
- ⁸ (a) A. J. Bennet, R. S. Brown, R. E. D. McClung, M. Klobukowski, G. H. M. Aarts, B. D. Santarsiero, G. Bellucci, R. Bianchini, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8532. (b) R. S. Brown, R. W. Nagorski, A. J. Bennet, R. E. D. McClung, G. H. M. Aarts, M. Klobukowski, R. McDonald, B. D. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2448.
- ⁹ (a) A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 962. (b) R. S. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 131.
- ¹⁰ S. E. Denmark, M. T. Burk, A. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1232.
- ¹¹ A. Podgorsek, M. Zupan, J. Iskra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8424.
- ¹² (a) F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3364. (b) A. Butler, M. Sandy, *Nature* **2009**, 460, 848. (c) G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, 81, 1441.
- ¹³ G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 141.
- ¹⁴ Für Übersichtsartikel zur diastereoselektiven Halocyclisierung siehe: (a) S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13681. (b) B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2937.
- ¹⁵ V. Markownikoff, *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, 153, 228.
- ¹⁶ A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275.
- ¹⁷ P. Kočovský, I. Stieborová, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1969.
- ¹⁸ L. Zámotná, *Masterarbeit* **2011**, Freie Universität Berlin.
- ¹⁹ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- ²⁰ M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 171.
- ²¹ (a) R. Fittig, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 216, 26. (b) R. Fittig, *Liebigs Ann. Chem.* **1884**, 226, 322. (c) R. Fittig, *Liebigs Ann. Chem.* **1898**, 303, 165. (c) R. Fittig, *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 331, 88.
- ²² (a) H. Stobbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 308, 67. (b) H. Stobbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 321, 83.

- ²³ (a) M. J. Bougault, *Compt. Rend.* **1904**, 139, 864. (b) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.* **1908**, 14, 145. (c) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.* **1908**, 15, 296. (d) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.* **1911**, 22, 125.
- ²⁴ R. P. Linstead, C. J. May, *J. Chem. Soc.* **1927**, 2565.
- ²⁵ D. S. Tarbell, P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 407.
- ²⁶ E. E. van Tamelen, M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2315.
- ²⁷ J. Klein, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3611.
- ²⁸ E. J. Corey, N. M. Weinschenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675.
- ²⁹ S. Danishefsky, P. F. Schuda, T. Kitahara, S. J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6066.
- ³⁰ (a) W. E. Barnett, W. H. Sohn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 472. (b) W. E. Barnett, W. H. Sohn, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1777.
- ³¹ C.-h. Cook, Y.-s. Cho, S.-s. Jew, Y.-g. Suh, E.-k. Kang, *Arch. Pharm. Res.* **1983**, 6, 45.
- ³² (a) B. Simonot, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4. (b) B. Simonot, G. Rousseau, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4527. (c) B. Simonot, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5912. (d) M.-C. Roux, R. Paugam, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4304. (e) G. Rousseau, T. Strzalko, M.-C. Roux, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4503.
- ³³ O. Kitagawa, T. Sato, T. Taguchi, *Chem. Lett.* **1991**, 177.
- ³⁴ S. E. Denmark, T. M. Burk, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, 107, 20655.
- ³⁵ D. G. Garratt, M. D. Rayn, P. L. Beaulieu, *J. Org. Chem.* **1980**, 2315.
- ³⁶ F. Homsí, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1999**, 45, 839.
- ³⁷ G. Berti, *Tetrahedron* **1958**, 4, 393.
- ³⁸ R. B. Woodward, G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5351.
- ³⁹ B. Damin, A. Forestiere, J. Garapon, B. Sillion, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3552.
- ⁴⁰ H. Abe, N. Fukazawa, T. Kobayashi, H. Ito, *Tetrahedron* **2013**, 69, 2519.
- ⁴¹ J. A. López-López, F. M. Guerra, F. J. Moreno-Dorado, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1749.
- ⁴² P. N. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 129.
- ⁴³ G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321.
- ⁴⁴ W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1390.
- ⁴⁵ T. Aida, R. Legault, D. Dugat, T. Durst, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4993.
- ⁴⁶ (a) S. Knapp, K. E. Rodrigues, A. T. Levorse, R. M. Ornaf, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1803. (b) S. Knapp, A. T. Levorse, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4006.
- ⁴⁷ A. J. Biloski, R. D. Wood, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3233.
- ⁴⁸ H. Li, R. A. Widenhofer, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4827.
- ⁴⁹ T. W. Balko, R. S. Brinkmeyer, N. H. Terando, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2045.
- ⁵⁰ (a) O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8371. (b) O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4842.
- ⁵¹ S. Robin, G. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3007.

- ⁵² Für einen aktuellen Übersichtsartikel zur katalytischen Haloaminierung von Alkenen und Alkinen siehe: S. R. Chemler, M. T. Bovino, *ACS Catal.* **2013**, 3, 1076.
- ⁵³ M. R. Manzoni, T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, *Organometallics* **2004**, 23, 5618.
- ⁵⁴ G. Yin, T. Wu, G. Liu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 451.
- ⁵⁵ F. E. Michael, P. A. Sibbald, B. M. Cochran, *Org. Lett.* **2008**, 10, 793.
- ⁵⁶ M. Zora, A. Kivrak, C. Yazici, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6726.
- ⁵⁷ R. Grigg, M. Hadjisoteriou, P. Kennewell, J. Markandua, M. Thornton-Pett, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1340.
- ⁵⁸ J. P. Waldo, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5203.
- ⁵⁹ (a) B. Janza, A. Studer, *Synthesis* **2002**, 2117. (b) K. Moriyama, Y. Izumisawa, H. Togo, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7249. (c) G. Rispoli, S. Licciulli, C. Trombini, D. D. Dhavale, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3789.
- ⁶⁰ G. E. Keck, T. T. Wager, S. F. McHardy, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11755.
- ⁶¹ S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3351.
- ⁶² R. Hanselmann, J. Zhou, P. Ma, P. N. Confalone, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8739.
- ⁶³ A. Piperno, U. Chiacchio, D. Iannazzo, S. V. Giofrè, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3958.
- ⁶⁴ (a) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, C. Santi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 1277. (b) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 235. (c) M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, S. Sternativo, C. Santi, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3053.
- ⁶⁵ P. S. Baran, T. J. Maimone, *Nature* **2007**, 445, 826.
- ⁶⁶ (a) R. B. Grossman, R. J. Trupp, *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 1233. (b) M. Wang, L. X. Gao, W. Yue, W. P. Mai, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1023. (c) J. Haas, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5777.
- ⁶⁷ X. L. Cui, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5653.
- ⁶⁸ J. Haas, S. Piguel, T. Wirth, *Org. Lett.* **2002**, 4, 297.
- ⁶⁹ J. M. Garnier, S. Robin, G. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281.
- ⁷⁰ O. Kitagawa, T. Hanano, K. Tanabe, M. Shiro, T. Taguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1005.
- ⁷¹ T. Inoue, O. Kitagawa, S. Kurumizawa, O. Ochiai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1479.
- ⁷² (DHQD)₂PHAL wird normalerweise als Ligand in der osmiumkatalysierten, katalytischen, asymmetrischen Dihydroxylierung und Aminohydroxylierung von Alkenen eingesetzt: (a) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 448. (b) G. Li, H. H. Hubert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 451.
- ⁷³ D. C. Whitehead, R. Yousefi, A. Jaganathan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3298.
- ⁷⁴ R. Yousefi, D. C. Whitehead, J. M. Mueller, R. J. Staples, B. Borhan, *Org. Lett.* **2011**, 13, 608.
- ⁷⁵ (a) A. Jaganathan, A. Garzan, D. C. Whitehead, R. J. Staples, B. Borhan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2593. (b) A. Jaganathan, R. J. Staples, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14806.

- ⁷⁶ M. Wilking, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, U. Hennecke, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8133.
- ⁷⁷ (a) K. Ikeuchi, S. Ido, S. Yoshimura, T. Asakawa, M. Inai, Y. Hamashima, T. Kan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6016. (b) K. Ikeuchi, M. Hayashi, T. Yamamoto, M. Inai, T. Asakawa, Y. Hamashima, T. Kan, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6789.
- ⁷⁸ K. C. Nicolaou, N. L. Simmons, Y. Ying, P. M. Heretsch, J. S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8134.
- ⁷⁹ (a) L. Zhou, C. K. Tan, X. Jiang, F. Chen, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15474. (b) L. Zhou, J. Chen, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9164.
- ⁸⁰ W. Zhang, S. Zheng, N. Liu, J. B. Werness, I. A. Guzei, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3664.
- ⁸¹ G. E. Veitch, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7332.
- ⁸² (a) K. Murai, T. Matsushita, A. Nakamura, S. Fukushima, M. Shimura, H. Fujioka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9174. (b) K. Murai, A. Nakamura, T. Matsushita, M. Shimura, H. Fujioka, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8448.
- ⁸³ (a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. (b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929. (c) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395. (d) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262. (e) J. Yu, F. Shi, L.-Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156.
- ⁸⁴ U. Hennecke, C. H. Müller, R. Fröhlich, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 860.
- ⁸⁵ D. Huang, H. Wang, F. Xue, H. Guan, L. Li, X. Peng, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350.
- ⁸⁶ S. E. Denmark, M. T. Burk, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 256.
- ⁸⁷ V. Rauniar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, *334*, 1681.
- ⁸⁸ Y.-M. Wang, J. Wu, C. Hoong, V. Rauniar, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928.
- ⁸⁹ M. T. Bovino, S. R. Chemler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3923.
- ⁹⁰ D. Huang, X. Liu, L. Li, Y. Cai, W. Liu, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8101.
- ⁹¹ O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679.
- ⁹² T. Ishikawa, M. Kawakami, M. Fukui, A. Yamashita, J. Urano, S. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7734.
- ⁹³ T. Biberger zeigte im Rahmen eines späteren Praktikums, dass Die *Bis*-tosylierung durch Verwendung von 2,4,6-Collidin als Base unterdrückt werden kann.
- ⁹⁴ L. J. Farrugia, *Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
- ⁹⁵ K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science* **1986**, *231*, 1108.
- ⁹⁶ M. Ito, K. Koyakumar, T. Ohta, H. Takaya, *Synthesis* **1994**, 376.
- ⁹⁷ X.-T. Zhou, Y.-R. Lin, L.-X. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 855.
- ⁹⁸ J. U. Jeong, B. Tao, I. Sagasser, H. Henniges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844.
- ⁹⁹ X. Wang, C. Weigl, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572.

- ¹⁰⁰ *Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*, 4th ed., P. G. M. Wuts, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., **2007**.
- ¹⁰¹ R. S. Ramón, J. Bosson, S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2010**, *77*, 1197.
- ¹⁰² J. P. Waldo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643.
- ¹⁰³ E. Buehler, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 261.
- ¹⁰⁴ S. G. Davies, S. Jones, M. A. Sanz, F. C. Teixeira, J. F. Fox, *Chem. Commun.* **1998**, 2235.
- ¹⁰⁵ M. Wolf, *Bachelorarbeit* **2013**, Freie Universität Berlin.
- ¹⁰⁶ G. Rousseau, S. Robin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8881.
- ¹⁰⁷ F. Casuscelli, U. Chiacchio, A. Rescifina, R. Romeo, G. Romeo, S. Tommasini, N. Uccella, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2979.
- ¹⁰⁸ F. Casuscelli, U. Chiacchio, M. R. Di Bella, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, N. Uccella, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8605.
- ¹⁰⁹ D. De Smaele, N. De Kimpe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2029.
- ¹¹⁰ F. M. Laskovics, E. M. Schulman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6672.
- ¹¹¹ S. Y. Pyun, B. R. Cho, *ARKIVOC* **2010**, *vii*, 118.
- ¹¹² A. Gründler, *Bachelorarbeit* **2013**, Freie Universität Berlin.
- ¹¹³ T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.
- ¹¹⁴ (a) W. Zeng, S. R. Chemler, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6045. (b) M. C. Paderes, J. B. Keister, S. R. Chemler, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 506.
- ¹¹⁵ S. D. Karyakarte, T. P. Smith, S. R. Chemler, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7755.
- ¹¹⁶ *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto, Springer **2000**.
- ¹¹⁷ Für einen Übersichtsartikel zu Metathesereaktionen in der Totalsynthese siehe: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.
- ¹¹⁸ Für einen aktuellen Übersichtsartikel zu Pd- und Cu-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen mit historischem Kontext siehe: C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- ¹¹⁹ W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
- ¹²⁰ R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345.
- ¹²¹ *Hollemann-Wiberg, Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 101. Auflage, Nils Wiberg, Walter de Gruyter, **1995**.
- ¹²² K. D. Donnelly, W. E. Fristad, B. J. Gellerman, J. R. Peterson, B. J. Selle, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 607.
- ¹²³ F. Bellesia, F. Ghelfi, U. M. Pagnoni, A. Pinetti, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 489.
- ¹²⁴ I. E. Markó, P. F. Richardson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1831.
- ¹²⁵ P. F. Richardson, I. E. Markó, *Synlett* **1991**, *10*, 733.
- ¹²⁶ I. E. Markó, P. F. Richardson, M. Bailey, A. R. Maguire, N. Coughlan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2339.
- ¹²⁷ B. G. Hazra, M. D. Chordia, B. B. Bahule, V. S. Pore, S. Basu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, *13*, 1667.

- ¹²⁸ B. G. Hazra, M. D. Chordia, S. Basu, B. B. Bahule, V. S. Pore, D. Naskar, *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 8.
- ¹²⁹ N. A. Law, T. E. Machonkin, J. P. McGorman, E. J. Larson, J. W. Kampf, V. L. Pecoraro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2015.
- ¹³⁰ W. Adam, C. Mock-Knoblach, C. R. Saha-Moller, M. Herderich, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9685.
- ¹³¹ G. Wagner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 1230.
- ¹³² (a) W. Levason, C. A. McAuliffe, *Coord. Chem. Rev.* **1972**, 7, 353. (b) T. J. Collins, R. D. Powell, C. Slebodnick, E. S. Uffelman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 899.
- ¹³³ A. A. Danopoulos, G. Wilkinson, T. Sweet, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 495.
- ¹³⁴ A. A. Danopoulos, G. Wilkinson, T. Sweet, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 7, 1037.
- ¹³⁵ S. P. Perlepes, A. G. Blackman, J. C. Huffman, G. Christou, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 1665.
- ¹³⁶ M.-A. Duhs, *Masterarbeit* **2008**, Freie Universität Berlin.
- ¹³⁷ R. Rüttinger, *Dissertation* **2011**, Freie Universität Berlin.
- ¹³⁸ M. Sparenberg, *Bachelorarbeit* **2009**, Freie Universität Berlin.
- ¹³⁹ R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407.
- ¹⁴⁰ J. Limanto, B. Dorner, P. N. Devine, *Synthesis* **2006**, 24, 4143.
- ¹⁴¹ E. Ciganek, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4521.
- ¹⁴² J. Beckmann, A. Duthie, M. Grassmann, A. Semisch, *Organometallics* **2008**, 27, 1495.
- ¹⁴³ K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651.
- ¹⁴⁴ B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.
- ¹⁴⁵ J. F. Collins, M. A. McKervey, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 4172.
- ¹⁴⁶ V. Grignard, *Compt. Rend.* **1900**, 130, 1322.
- ¹⁴⁷ *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH, **2001**.
- ¹⁴⁸ T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 38, 4233.
- ¹⁴⁹ T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904.
- ¹⁵⁰ A. Koziara, A. Zwierzak, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 28, 6513.
- ¹⁵¹ T. Sasaki, S. Eguchi, T. Katada, O. Hiroaki, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3741.
- ¹⁵² L. E. Tietze, K. Schiemann, C. Wegner, C. Wulff, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1164.
- ¹⁵³ (a) R. O. Sauer, R. H. Hasek, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 241. (b) R. M. Pike, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 232.
- ¹⁵⁴ M. M. Kremlev, A. I. Mushta, W. Tyrra, D. Naumann, H. T. M. Fischer, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1385.
- ¹⁵⁵ W. Tyrra, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 561.
- ¹⁵⁶ G. A. Olah, J. C. S. Lee, G. K. S. Prakash, R. M. Moriarty, S. C. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10728.

- ¹⁵⁷ W. H. Chick, S. H. Ong, *Chem. Commun.* **1969**, 216.
- ¹⁵⁸ S. J. Conway, J. W. Thuring, S. Andreu, B. T. Kvinlaug, H. L. Roderick, M. D. Bootman, A. B. Holmes, *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 887.
- ¹⁵⁹ H. Bentz, L. R. Subramanian, M. Hanack, A. G. Martínez, M. G. Marin, R. Perez-Ossorio, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *1*, 9.
- ¹⁶⁰ A. G. Martínez, E. T. Vilar, A. G. Fraile, S. de la Moya Cerero, M. E. Rodríguez Herrero, P. Martínez Ruiz, L. R. Subramanian, A. G. Gancedo, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4474.
- ¹⁶¹ (a) J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045. (b) J. J. Ritter, J. Kalish, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4048. (c) A. G. Martínez, R. M. Alvarez, E. Teso, A. García, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 581.
- ¹⁶² D. Nametkin, *Liebigs Ann. Chem.* **1923**, *432*, 207.
- ¹⁶³ A. G. Martínez, E. T. Vilar, M. G. Marín, C. R. Franco, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1282.
- ¹⁶⁴ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
- ¹⁶⁵ Für Übersichtsartikel zu katalytischer, asymmetrischer Hydrogenolyse siehe: (a) X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272. (b) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. (c) R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380.
- ¹⁶⁶ A. K. Cheung, R. Murelli, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5712.
- ¹⁶⁷ H. C. Brown, K. J. Murray, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5497.
- ¹⁶⁸ Y. Kima, D. George, A. M. Prior, K. Prasain, S. Hao, D. D. Le, D. H. Hua, K.-O. Chang, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 311.
- ¹⁶⁹ J. E. Tønder, J. B. Hansen, M. Begtrup, I. Pettersson, K. Rimvall, B. Christensen, U. Ehrbar, P. H. Olesen, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4970.
- ¹⁷⁰ E. P. Oliveto, C. Gerold, *Org. Synth.* **1951**, *31*, 17.
- ¹⁷¹ F. Homsí, S. Robin, G. Rousseau, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 206.
- ¹⁷² S. Galland, N. Mora, M. Abert-Vian, N. Rakotomanomana, O. Dangles, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7573.
- ¹⁷³ O. Grummitt, E. I. Becker, *Org. Synth.* **1950**, *30*, 75.
- ¹⁷⁴ R. J. Fox, G. Lalic, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14144.
- ¹⁷⁵ D. D. Kim, S. J. Lee, P. Beak, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5376.
- ¹⁷⁶ F. Y. Kwong, Y. M. Li, W. H. Lam, L. Qiu, H. W. Lee, C. H. Yeung, K. S. Chan, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3872
- ¹⁷⁷ G. Zhang, X. Wen, Y. Wang, W. Mo, C. Ding, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4665.
- ¹⁷⁸ H. K. Ulbrich, A. Luxenburger, P. Prech, E. E. Eriksson, O. Soehnlein, P. Rotzius, L. Lindbom, G. Dannhardt, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5988.
- ¹⁷⁹ N. Kise, K. Iwasaki, N. Tokieda, N. Ueda, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3241.
- ¹⁸⁰ M. Marzi, P. Minetti, G. Moretti, M. O. Tinti, F. De Angelis, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6766.
- ¹⁸¹ W. Oppolzer, O. Tamura, G. Sundarababu, M. Signer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5900.
- ¹⁸² J. K. Augustine, R. Kumar, A. Bombrun, A. B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1074.
- ¹⁸³ S. Peng, C. M. McGinley, W. A. van der Donk, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 349.

- ¹⁸⁴ K. Maeda, K. Morino, Y. Okamoto, T. Sato, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4329.
- ¹⁸⁵ R. Sessoli, H.-L. Tsai, A. R. Schaka, S. Wang, J. B. Vincent, K. Folting, D. Gatteschi, G. Christou, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1804.
- ¹⁸⁶ V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.
- ¹⁸⁷ S. B. Wan, D. Chen, Q. P. Dou, T. H. Chan, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3521.
- ¹⁸⁸ C. Zhong, S. Kunii, Y. Kosaka, M. Sawamura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440.
- ¹⁸⁹ I. S. Kim, G. R. Dong, Y. H. Jung, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5424.
- ¹⁹⁰ H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
- ¹⁹¹ H. Miyabe, K. Yoshida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2148.
- ¹⁹² S. Kim, T. A. Lee, Y. Song, *Synlett* **1998**, *5*, 471.
- ¹⁹³ H. Tecle, S. D. Barrett, D. J. Lauffer, C. Augelli-Szafran, M. R. Brann, M. J. Callahan, B. W. Caprathe, R. E. Davis, P. D. Doyle, D. Eubanks, W. Lipinski, T. Mirzadegan, W. H. Moos, D. W. Moreland, C. B. Nelson, M. R. Pavia, C. Raby, R. D. Schwarz, C. J. Spencer, A. J. Thomas, J. C. Jaen, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2524.
- ¹⁹⁴ P. Cao, C.-Y. Li, Y.-B. Kang, Z. Xie, X.-L. Sun, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6628.
- ¹⁹⁵ G. Cignarella, E. Occelli, E. Testa, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 326.
- ¹⁹⁶ V. Gudla, R. Balamurugan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9919.
- ¹⁹⁷ S. Morandi, F. Pellati, C. Ori, B. Adinolfi, P. Nieri, S. Benvenuti, F. Prati, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4333.
- ¹⁹⁸ H. Miyabe, K. Yoshida, V. K. Reddy, A. Matsumura, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5630.
- ¹⁹⁹ J. Kulisch, M. Nieger, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5564.
- ²⁰⁰ A. Porcheddu, L. De Luca, G. Giacomelli, *Synlett* **2009**, 2149.
- ²⁰¹ J. K. Augustine, R. Kumar, A. Bombrun, A. B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1074.
- ²⁰² C. J. Easton, C. M. Hughes, S. F. Lincoln, G. W. Simpson, G. J. Vuckovic, *ARKIVOC* **2001**, *8*, 35.
- ²⁰³ H. Miyabe, A. Matsumura, K. Yoshida, Y. Takemoto, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4464.
- ²⁰⁴ E. Tang, X.-J. Lin, X. Huang, *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 1192.
- ²⁰⁵ H. Miyabe, A. Matsumura, K. Moriyama, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4631.
- ²⁰⁶ K.-Y. Kim, S.-G. Lee, *Mag. Res. Chem.* **1997**, *35*, 451.
- ²⁰⁷ S. Torii, T. Inokuchi, T. Sugiura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 155.
- ²⁰⁸ T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763.
- ²⁰⁹ B. Wrackmeyer, C. Stader, H. Zhou, *Spectrochim. Acta, Part A* **1989**, *45*, 1101.
- ²¹⁰ W. A. Nugent, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 965.
- ²¹¹ R. T. Arnold, M. de Moura Campos, K. L. Lindsay, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1044.
- ²¹² A. G. Martínez, E. T. Vilar, A. G. Fraile, C. R. Franco, J. S. Salvador, L. R. Subramanian, M. Hanack, *Synthesis* **1987**, 321.

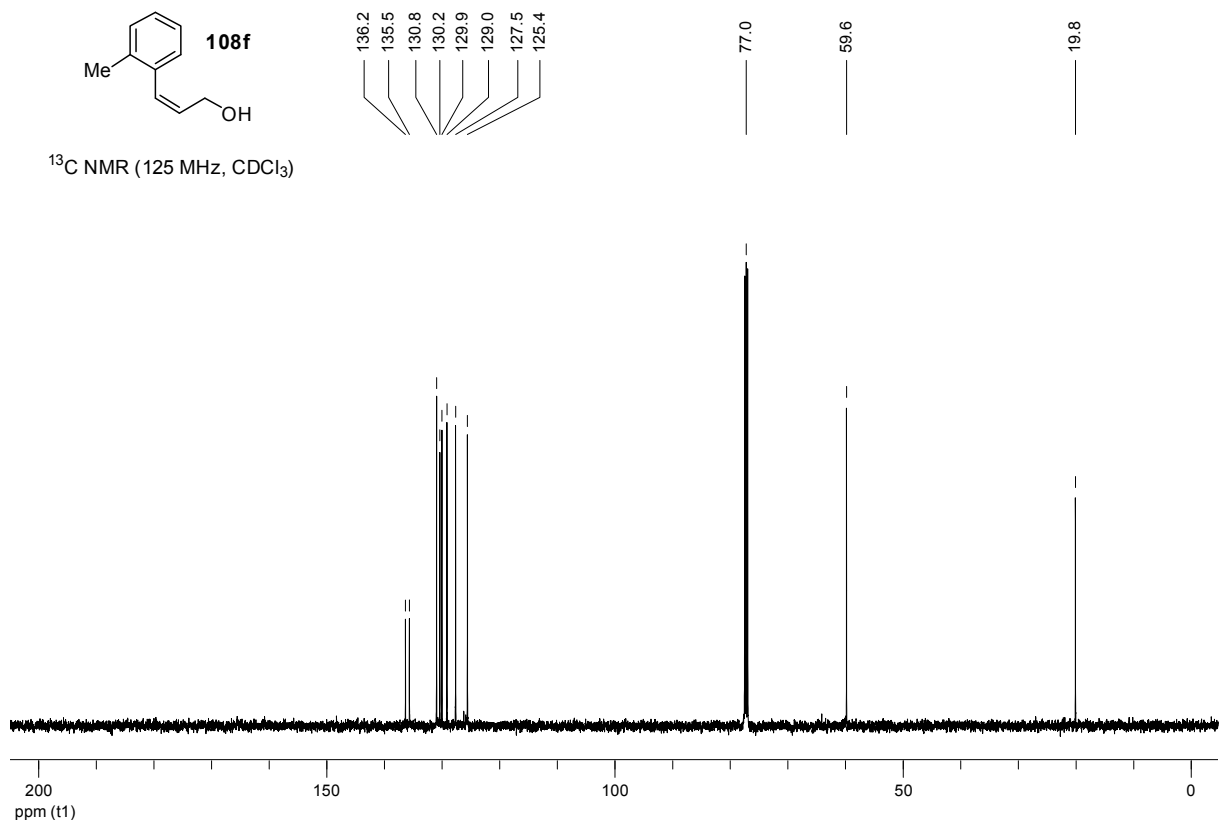
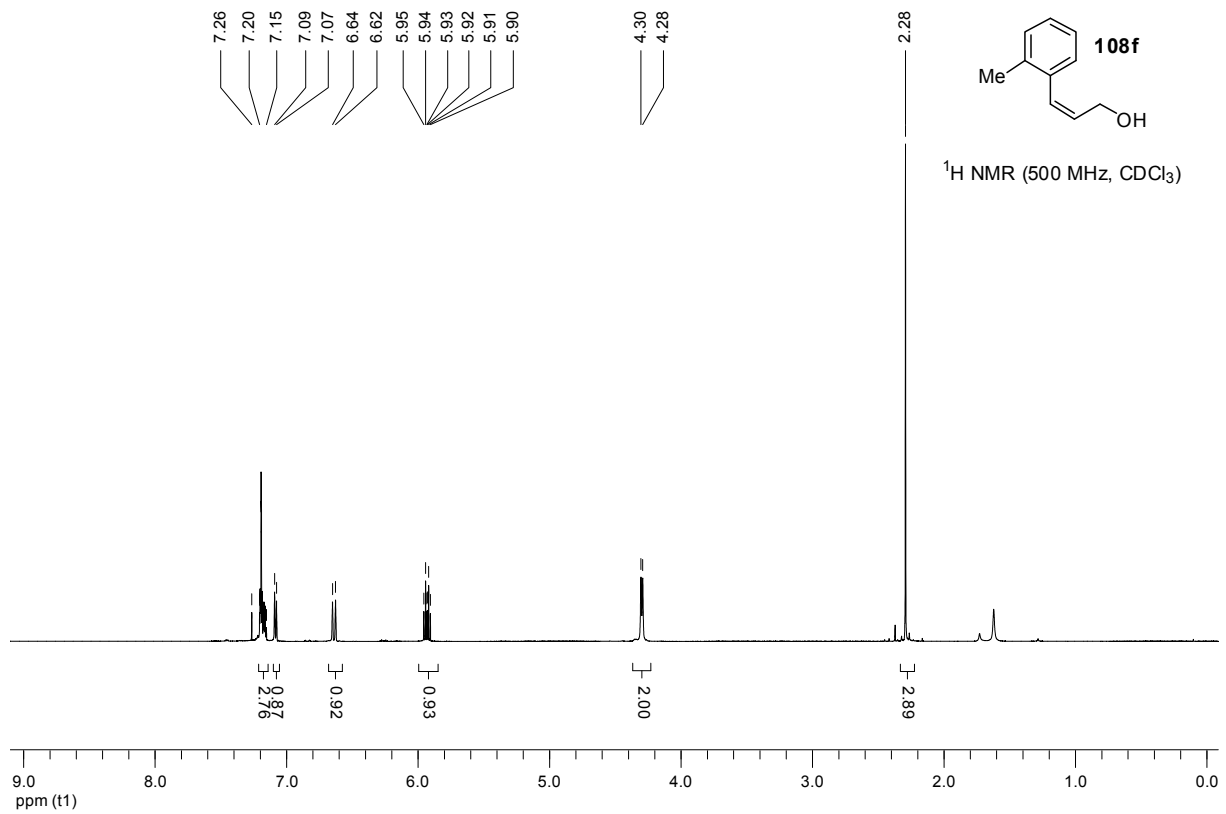
9 Abkürzungsverzeichnis

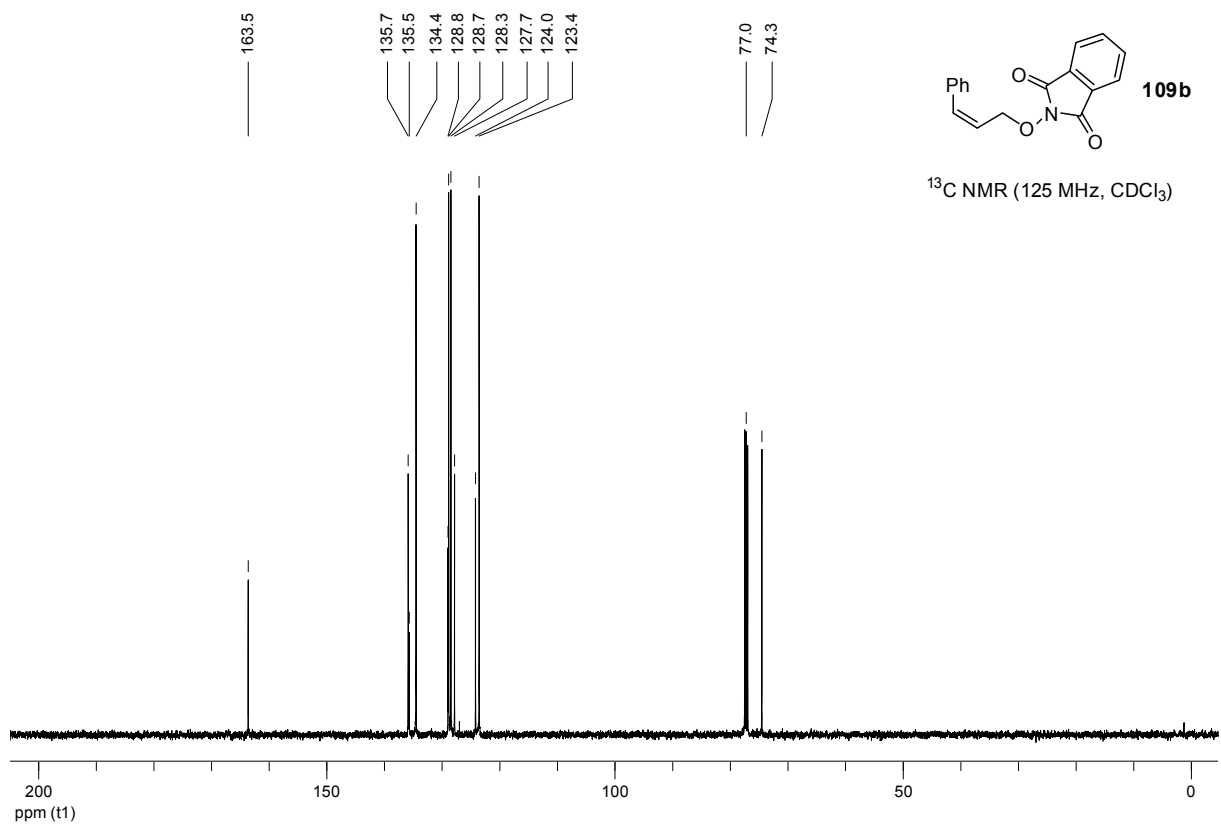
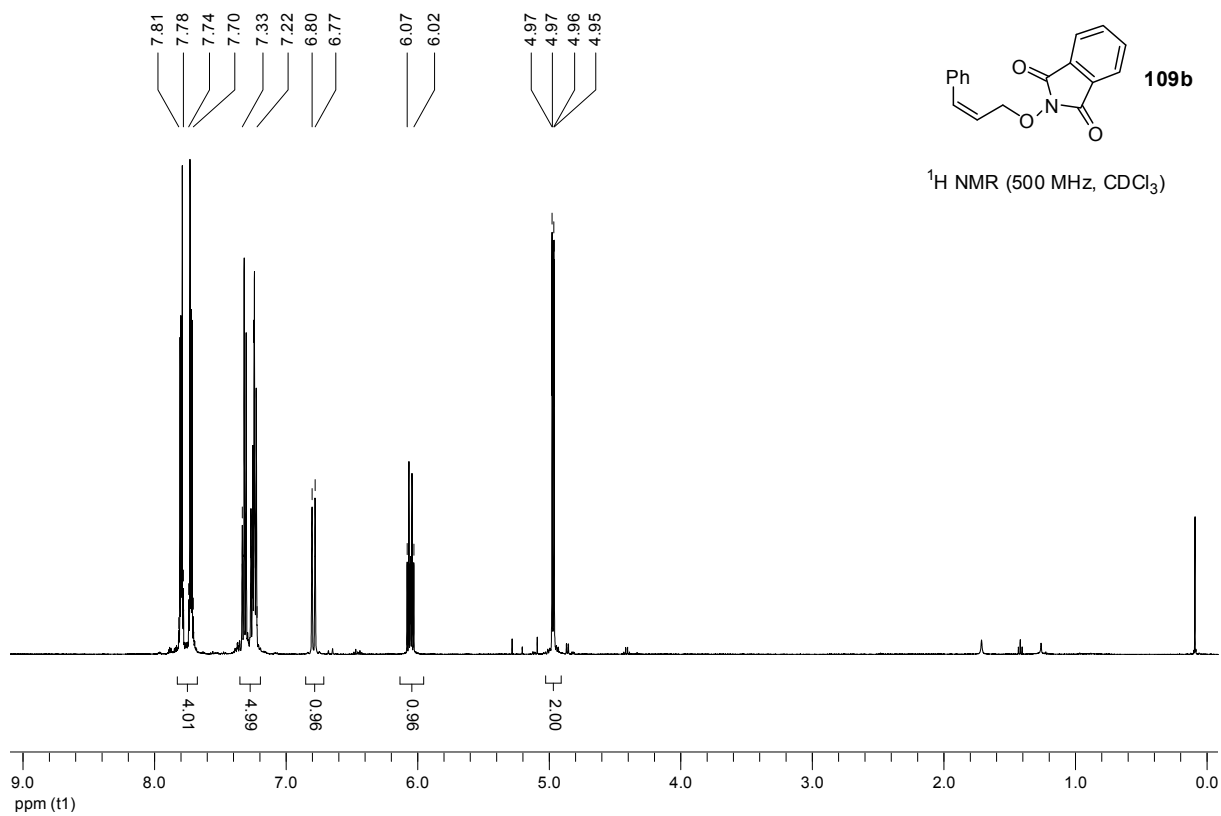
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
abs.	absoluiert
acac	Acetylaceton (2,4-Pentadion)
Ad	Adamantyl
Äq.	Äquivalente
atm	Atmosphäre(n)
aq.	aqueous (wässrig)
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen
Bn	Benzyl
Chloramin-T	Natrium <i>N</i> -Chlor- <i>p</i> -Toluolsulfonamidat
Cy	Cyclisches System
cod	1,5-Cyclooctadien
d	Tag(e)
DBDMH	1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin
DCDMH	1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin
DEAD	Diethylazodicarboxylat
decomp.	decomposition (Zersetzung)
DEG	Diethylenglycol
DIPT	Weinsäurediisopropylester
dr	Diastereomerenverhältnis
DSC	differential scanning calorimetry
DTBMP	2,6-Di-(^t Bu)-4-methylpyridin
ee	Enantiomerenüberschuss
fl.	flüssig
(<i>g</i>)	gasförmig
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HPLC	high pressure liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
IR	Infrarot

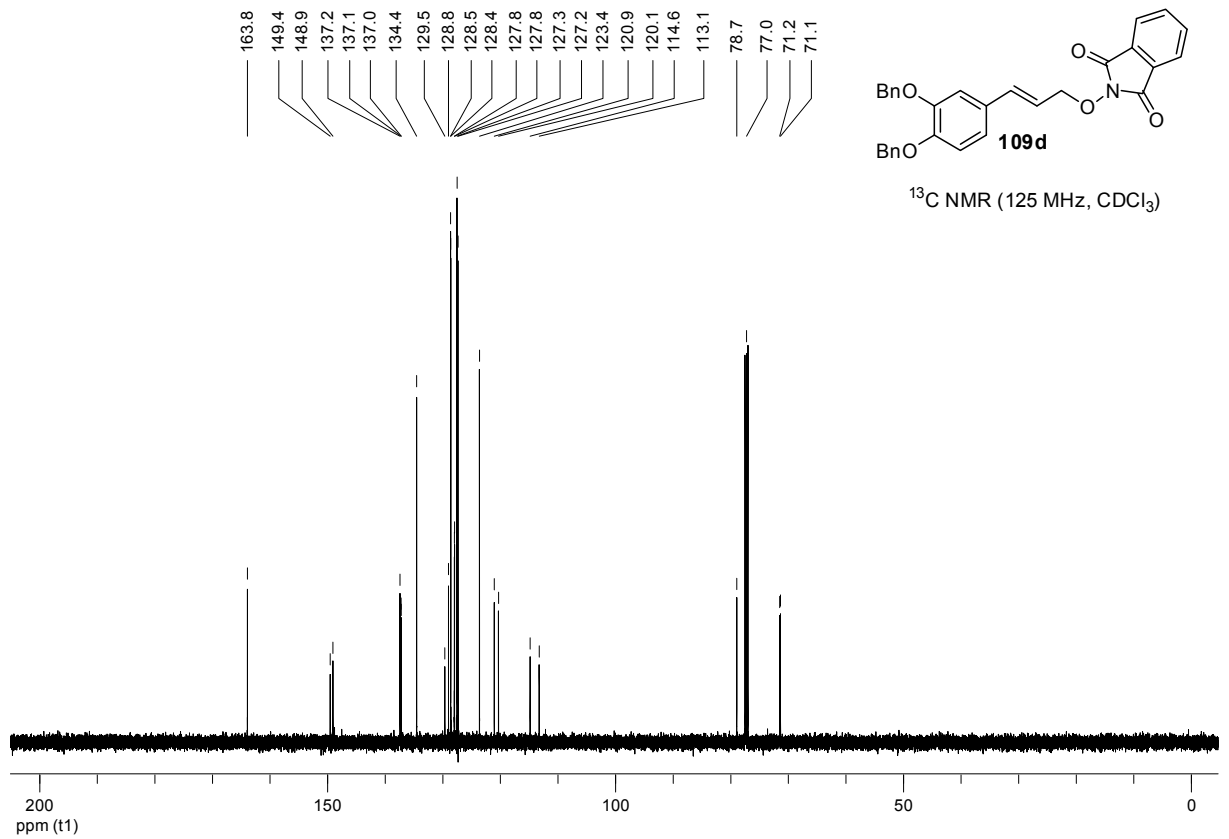
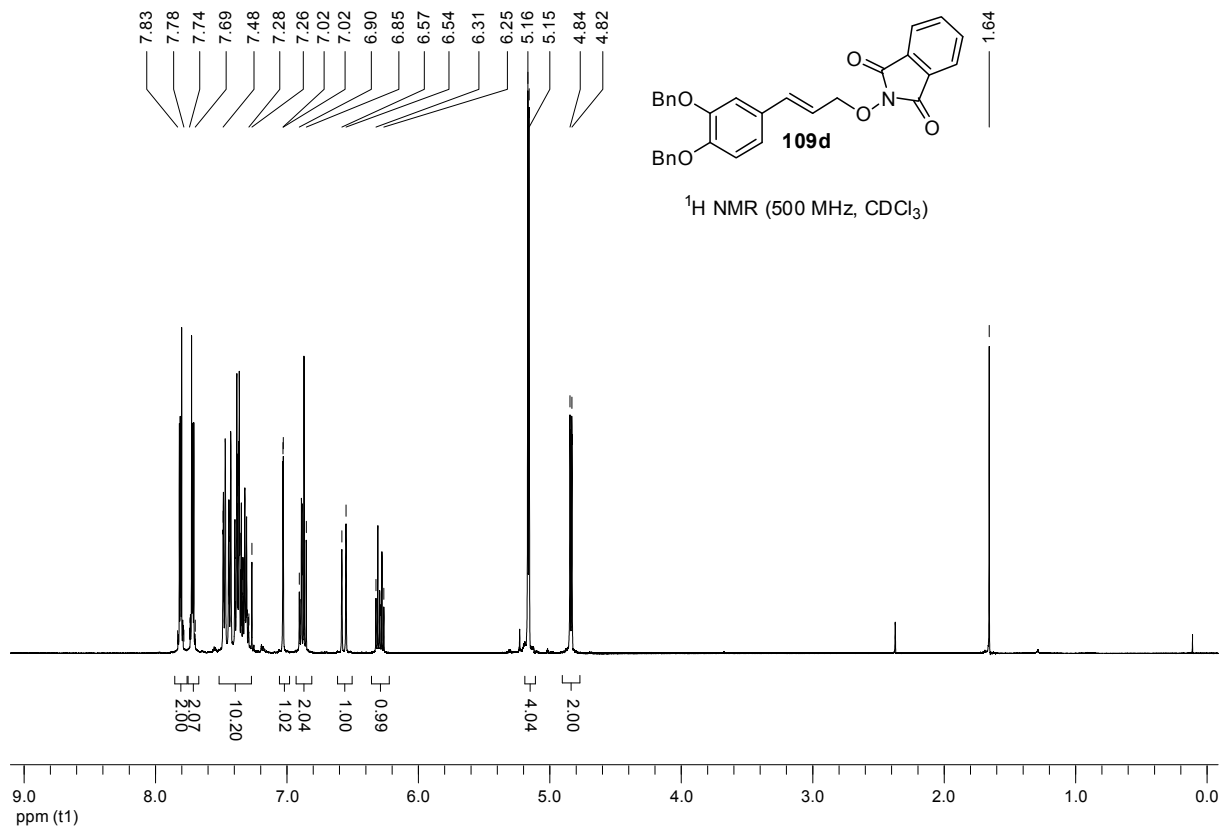
Kat.	Katalysator
kat.	Katalytisch
LB	LEWIS-Base
Lsg.	Lösung
min.	Minuten
mp	melting point (Schmelzpunkt)
Manganoxoacetat	$[\text{Mn}_{12}\text{O}_{12}(\text{O}_2\text{CMe})_{16}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{MeCO}_2\text{H} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
nb	nicht bestimmt
NBA	<i>N</i> -Bromacetamid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy
Nosyl	<i>para</i> -NO ₂ -Phenylsulfonyl
OTf	Trifluormethansulfonat
Pg	protecting group (Schutzgruppe)
pos.	positiv
ppm	parts per million
<i>p</i> -TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
rt	Raumtemperatur
s _{br}	breites Singulett
sat.	saturated (gesättigt)
Selectfluor [®]	1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan is (BF ₄ ⁻)
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TFA	2,2,2-Trifluoressigsäure
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
Tf ₂ O	Trifluormethansäureanhydrid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
TIPS	Triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography (Dünnschichtchromatographie)
TMS	Trimethylsilyl
ToF	time-of-flight
Trisyl	2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
VAPOL	2,2'-Diphenyl-(4-biphenanthrol)
vgl.	vergleiche
vs	versus

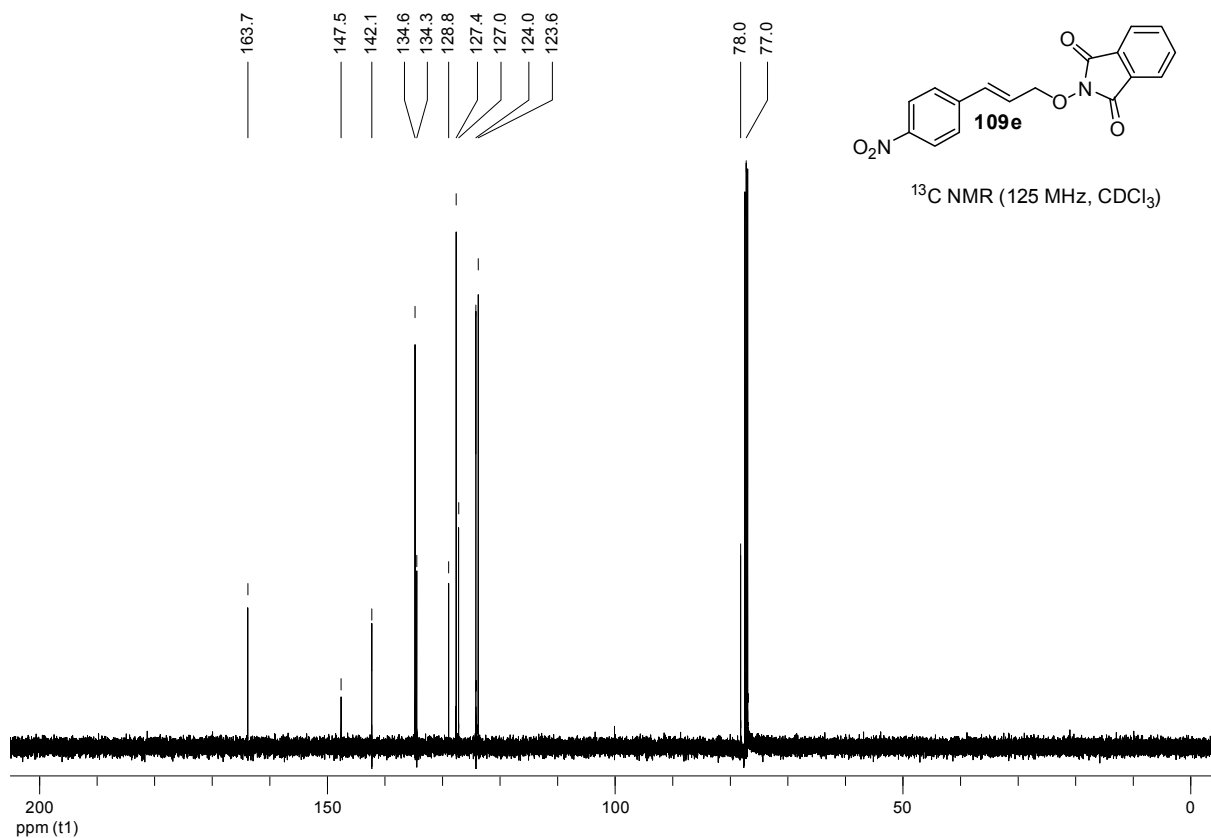
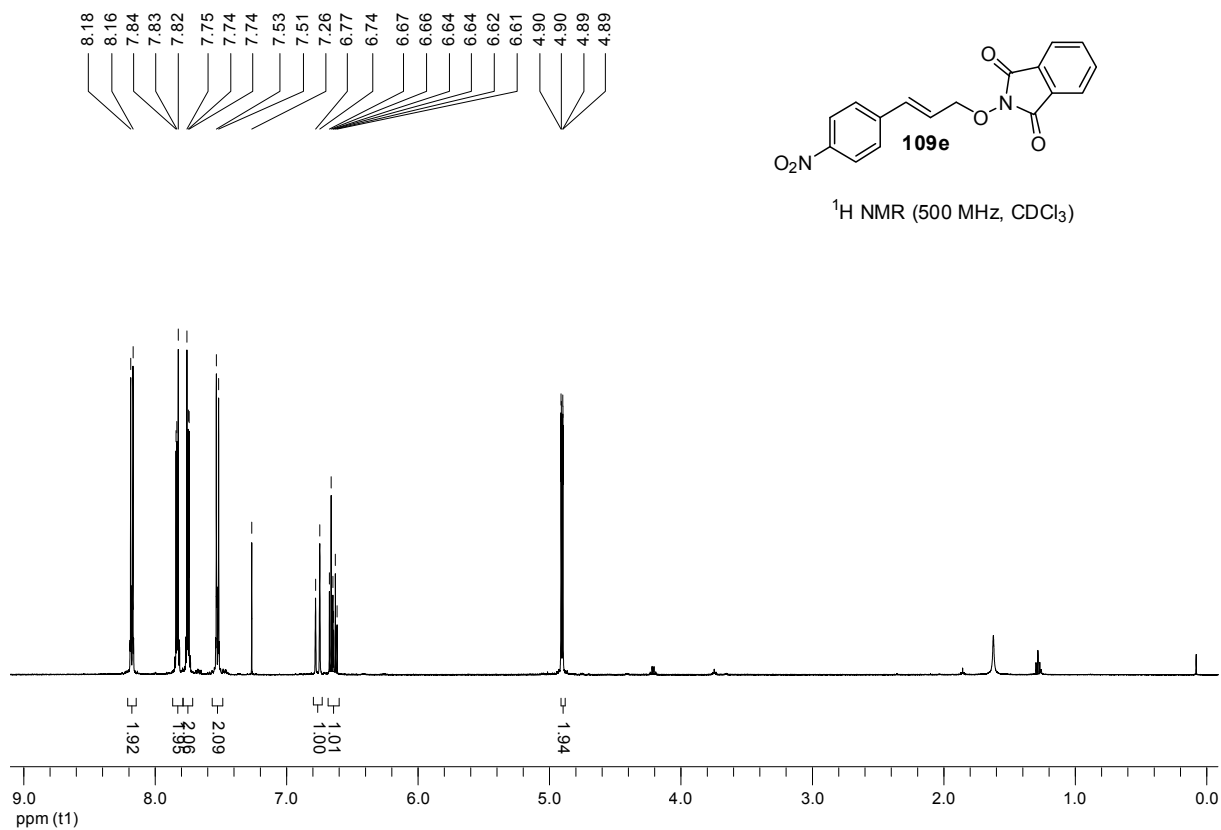
10 Spektrenanhang

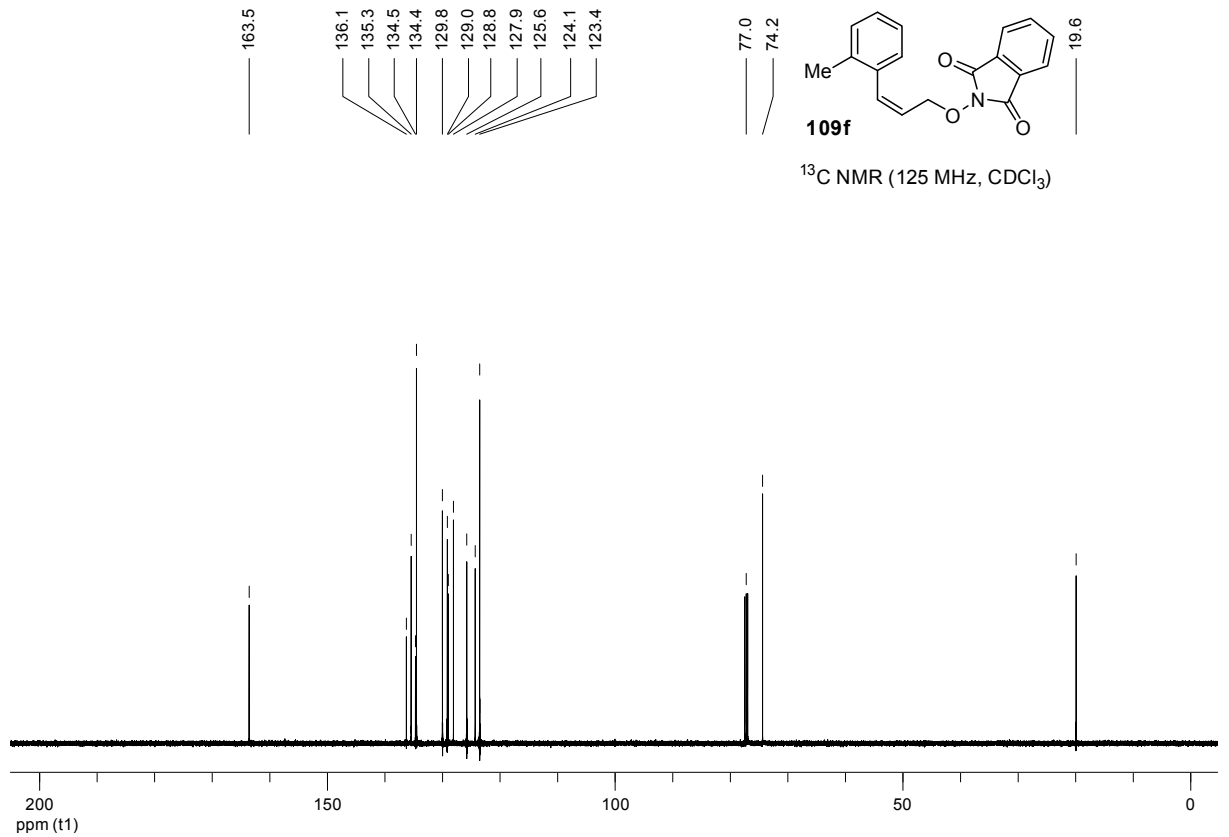
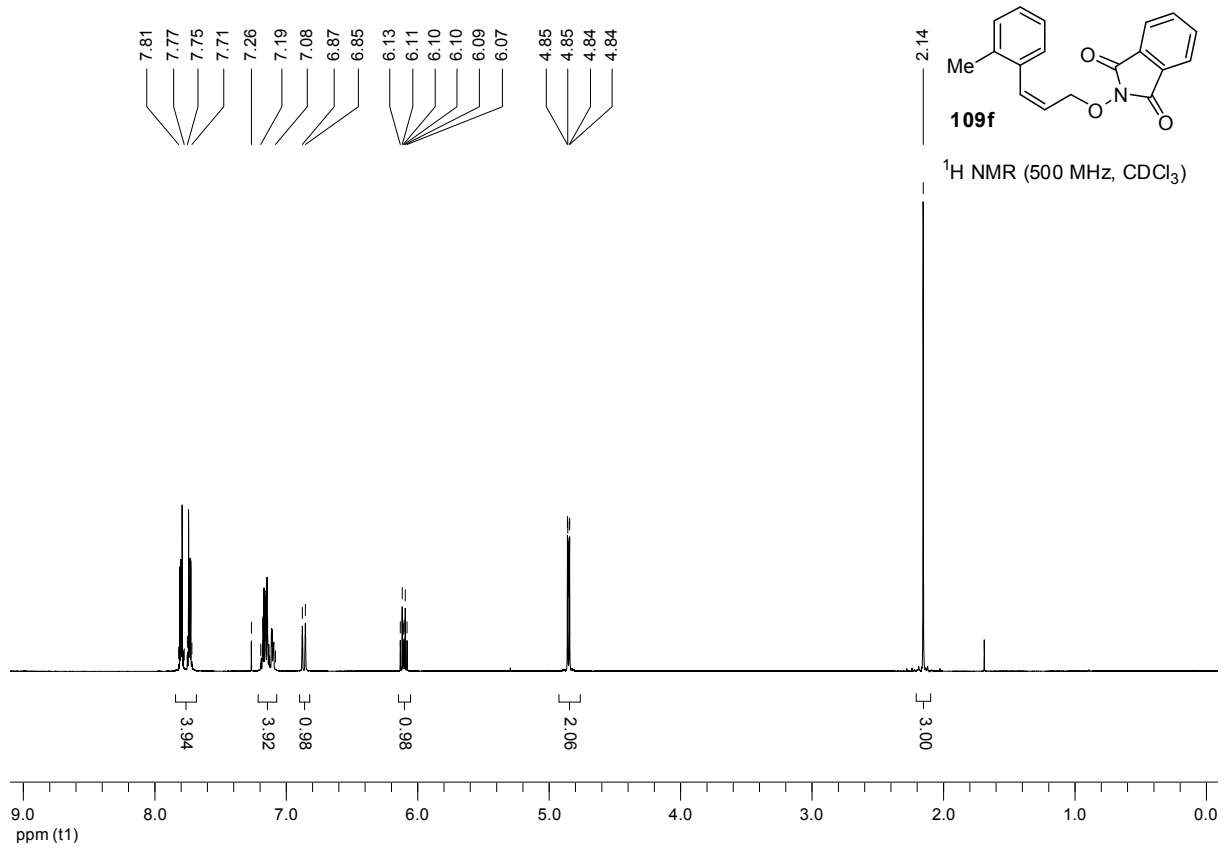
(Kopien der ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren von nicht literaturbekannten Verbindungen)

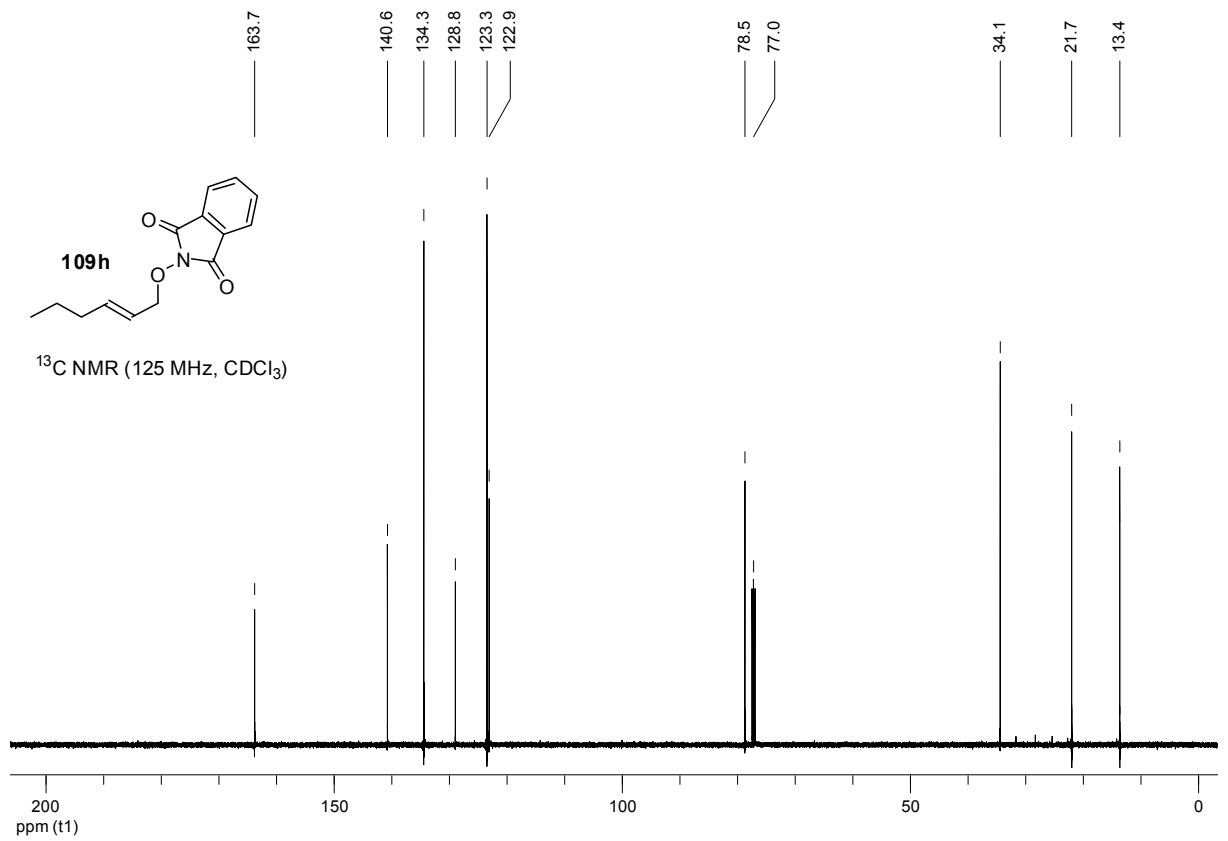
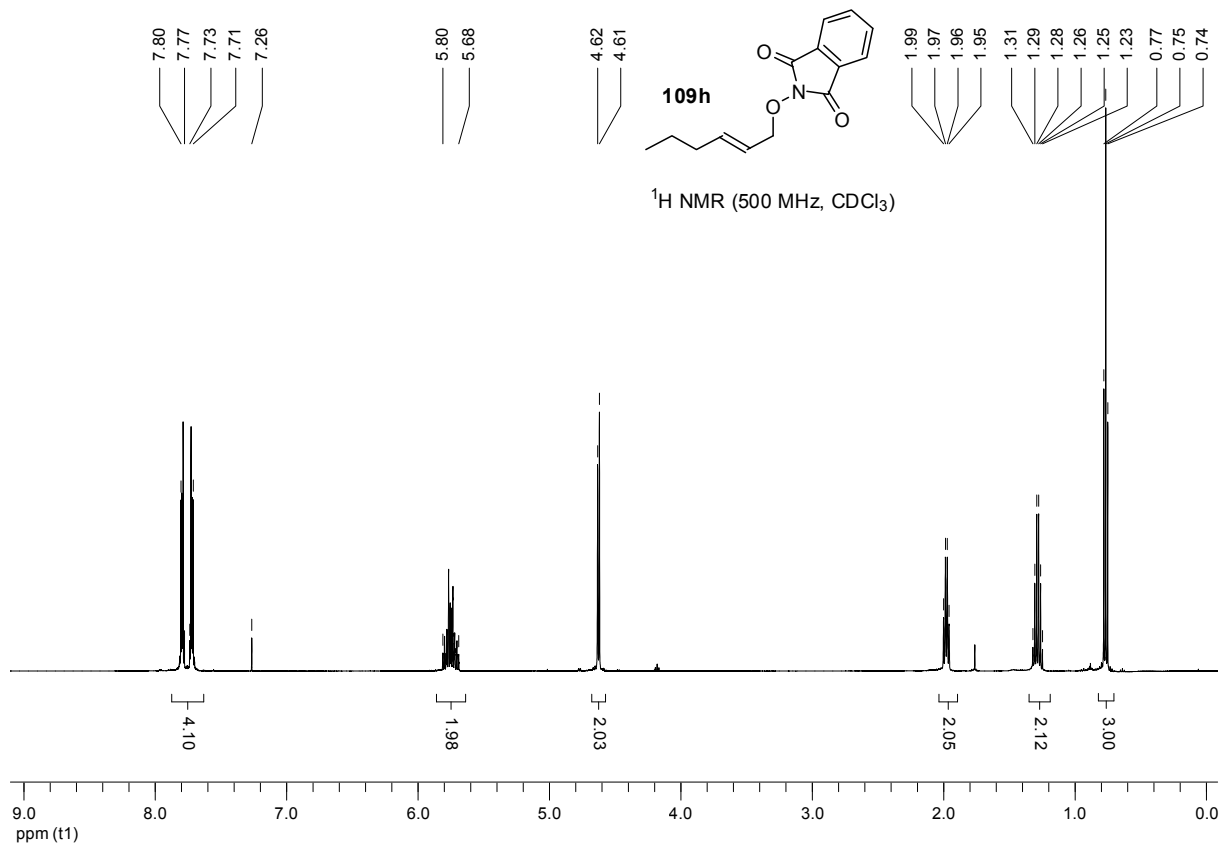


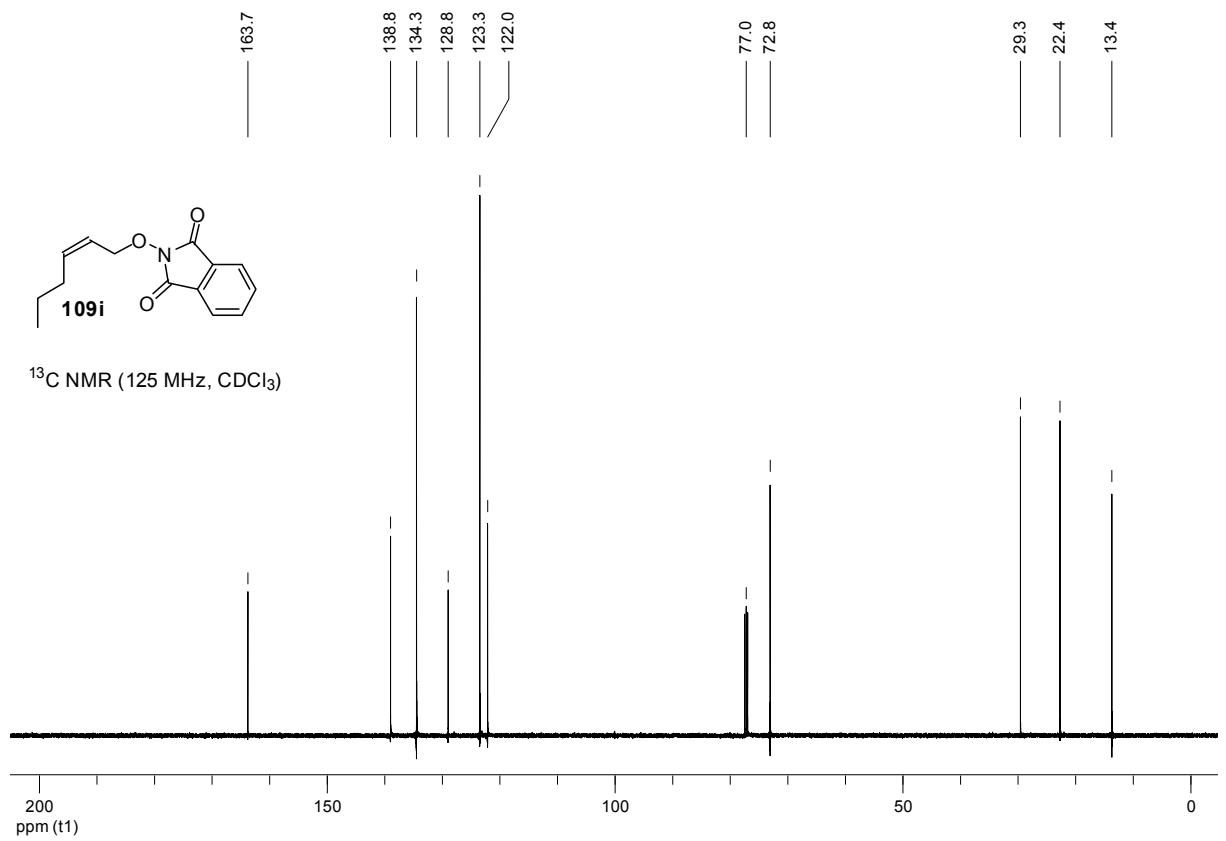
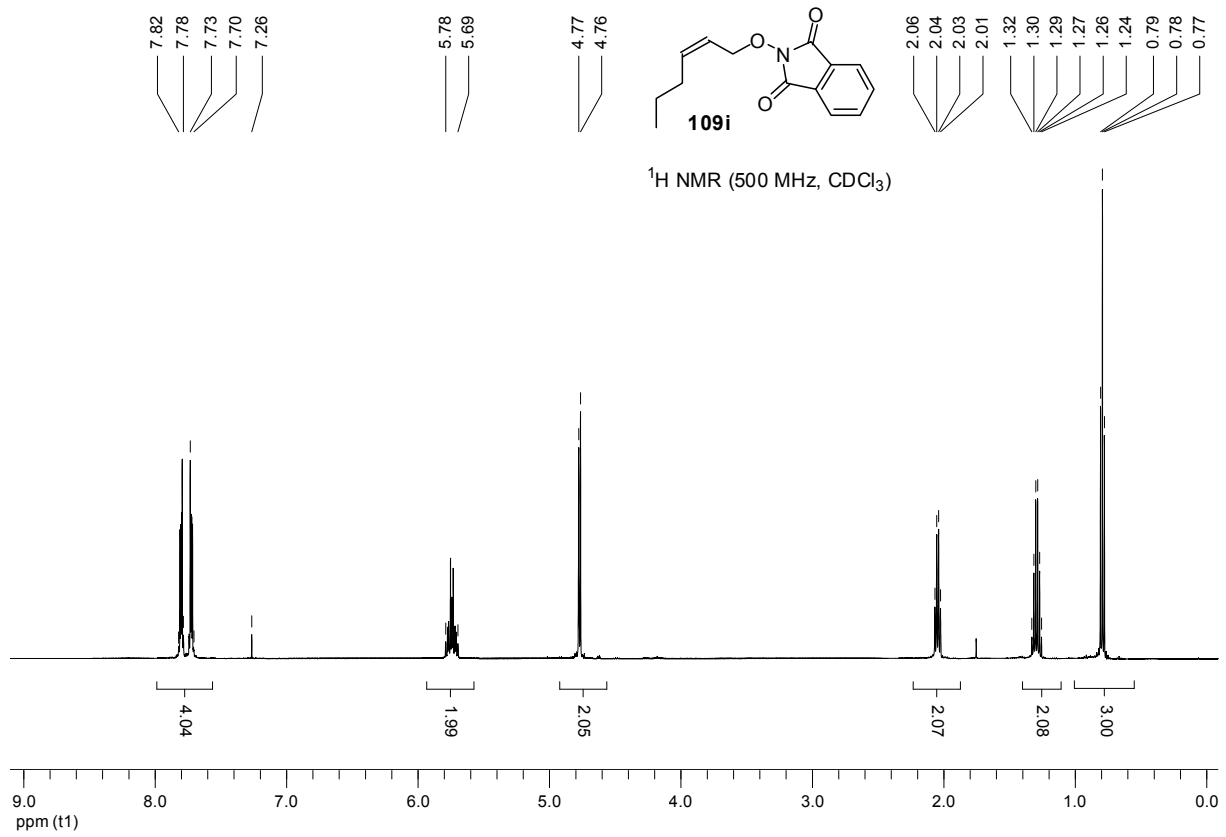


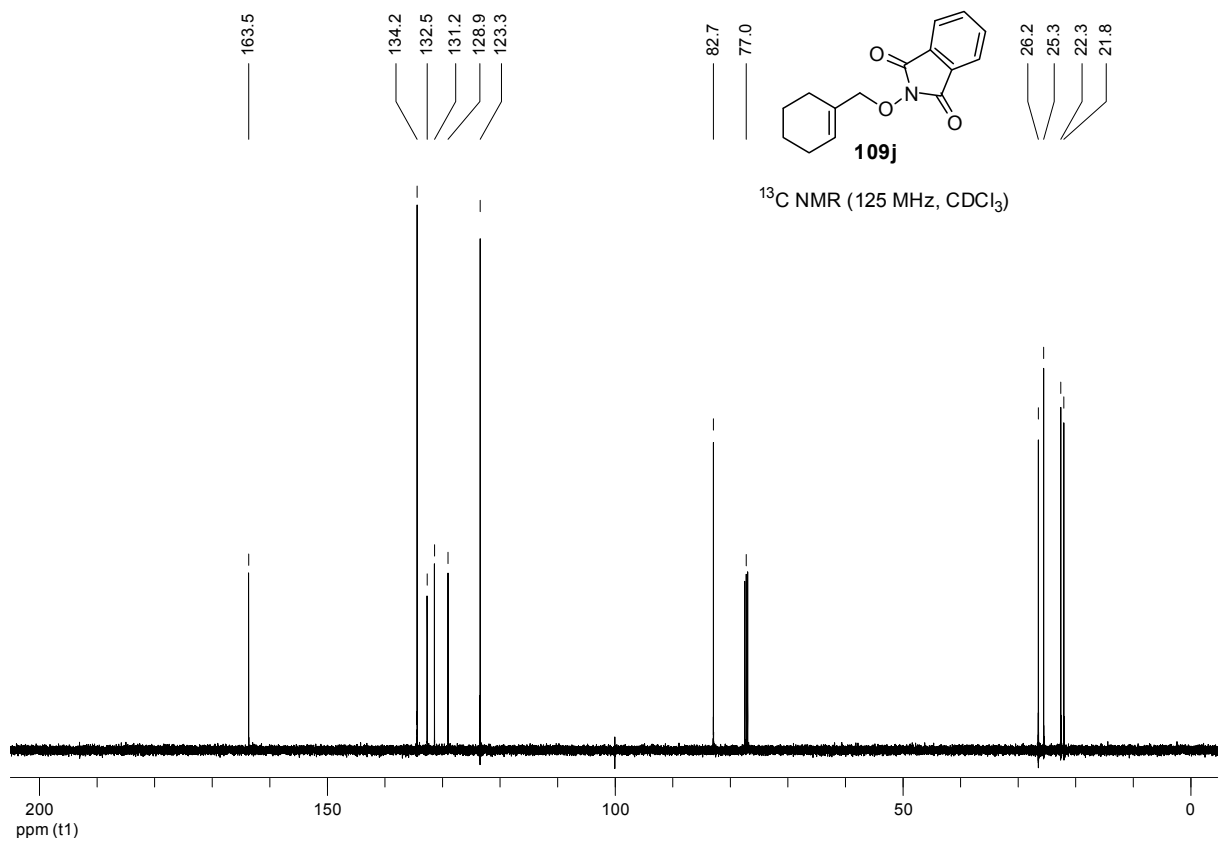
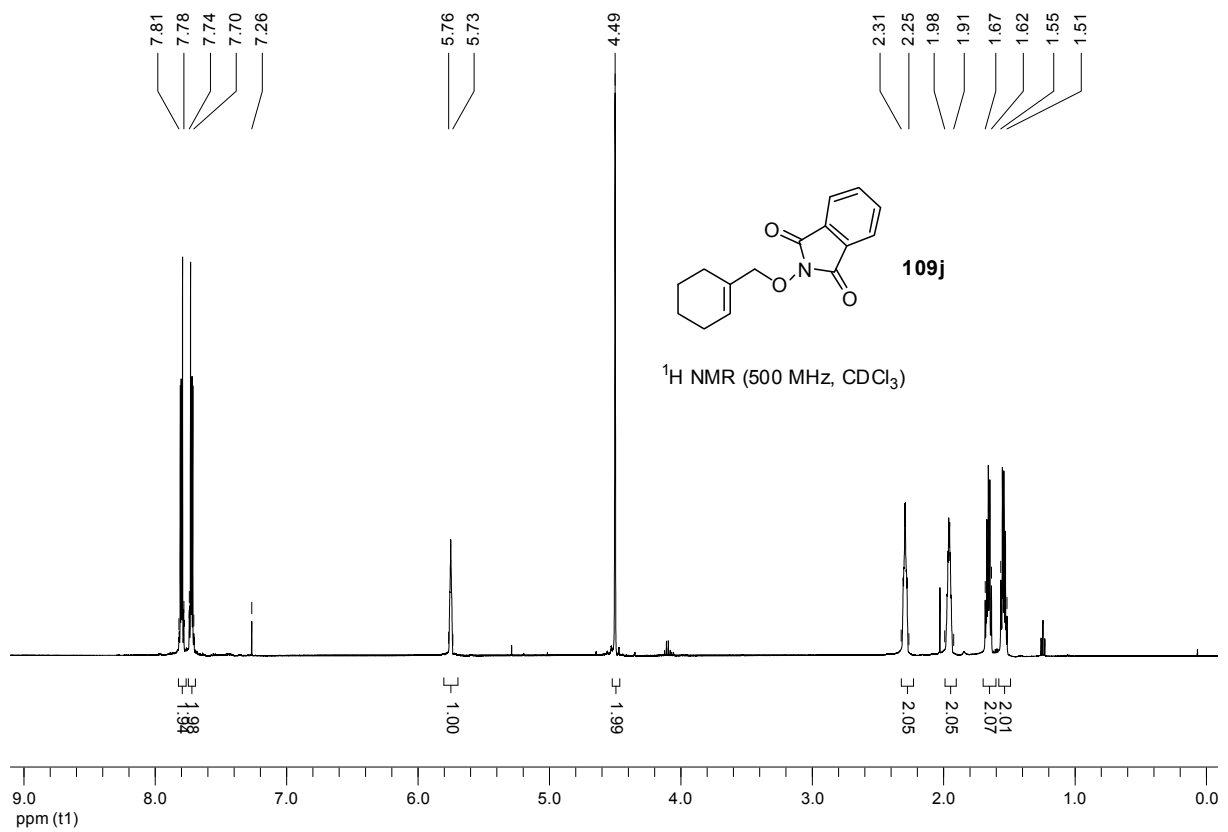


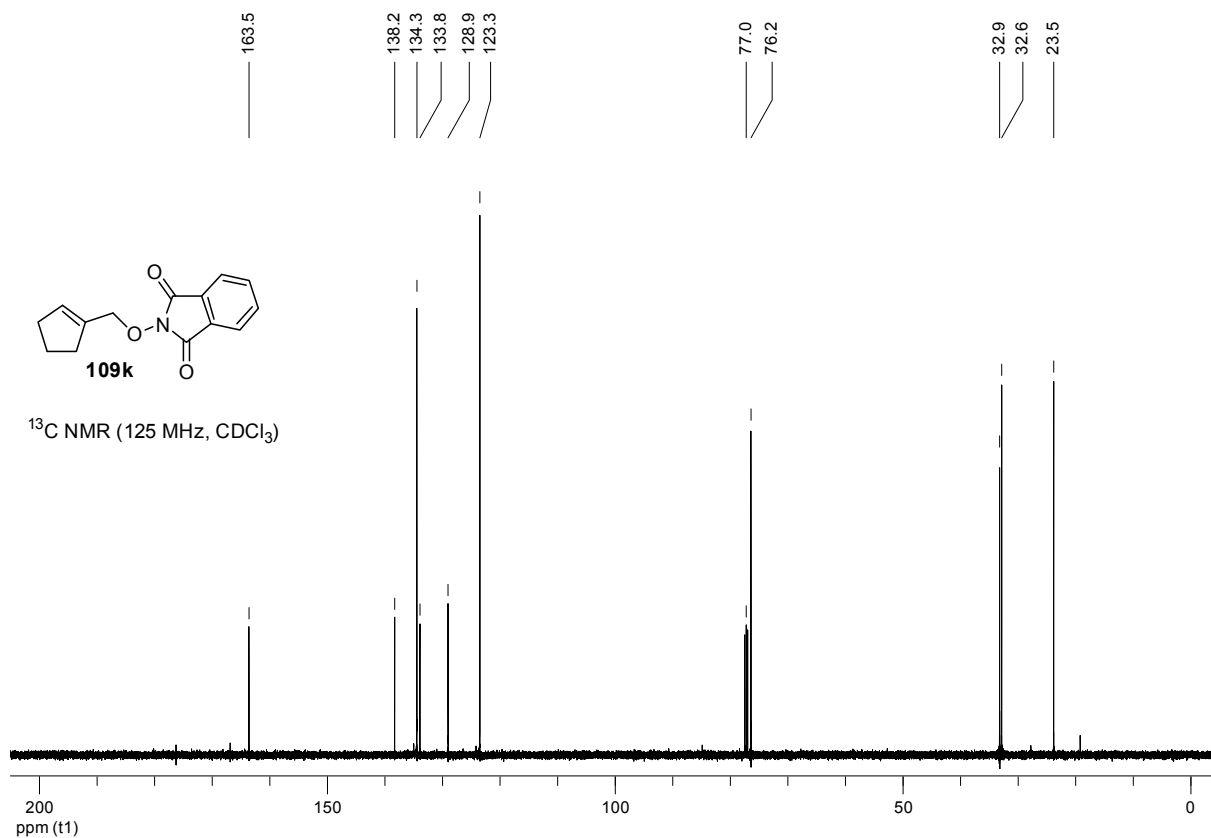
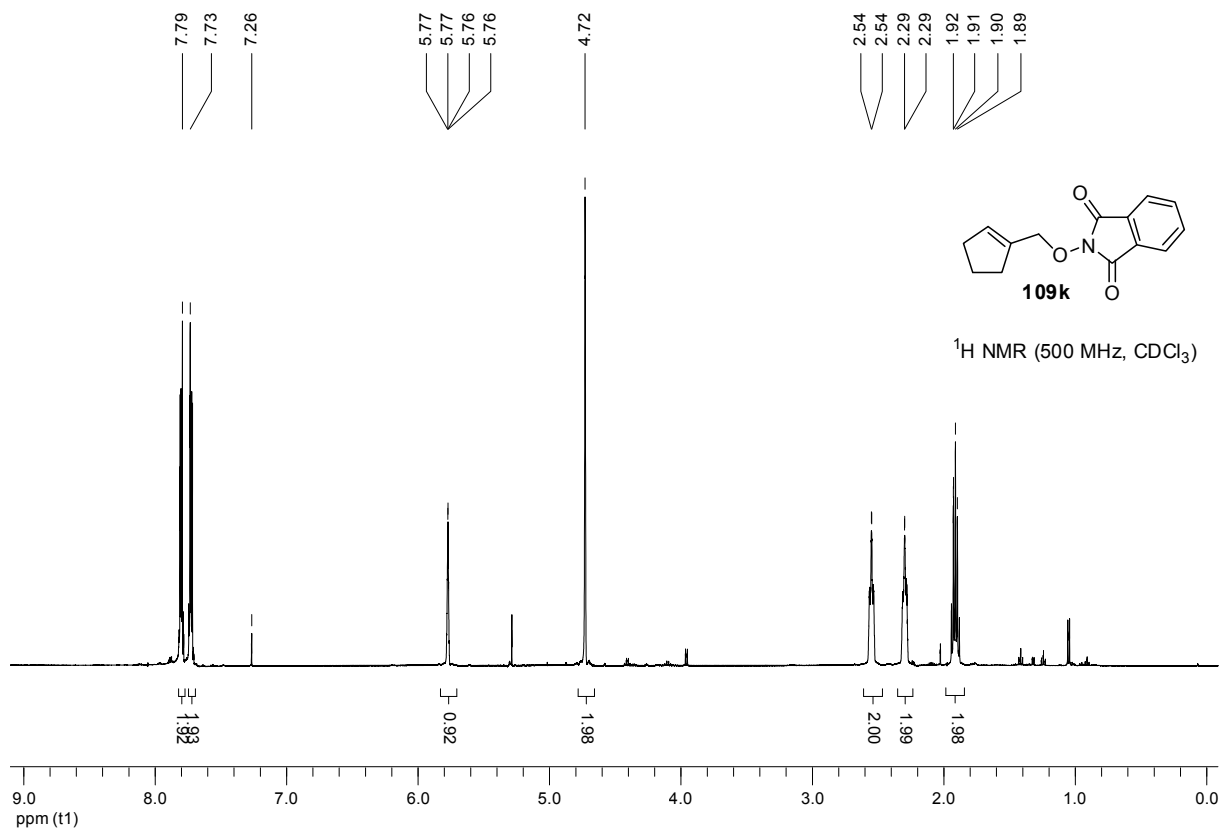


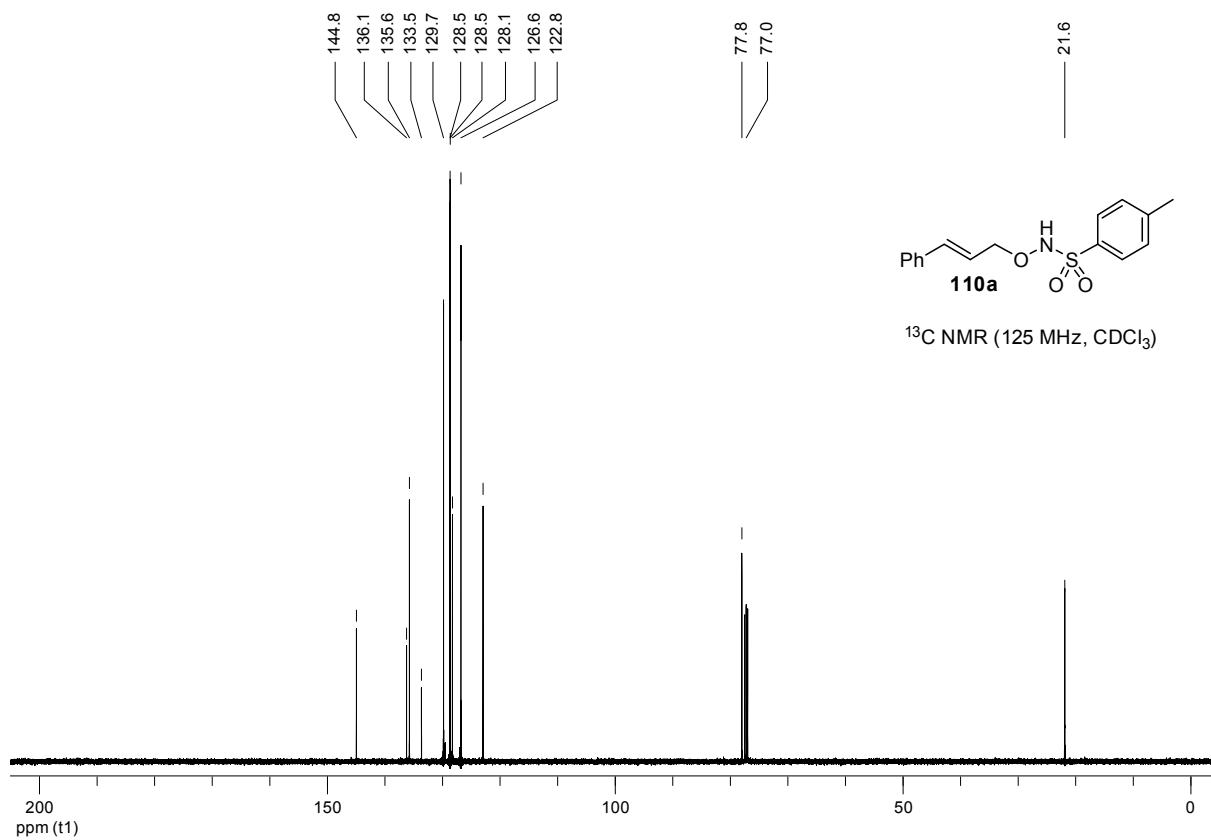
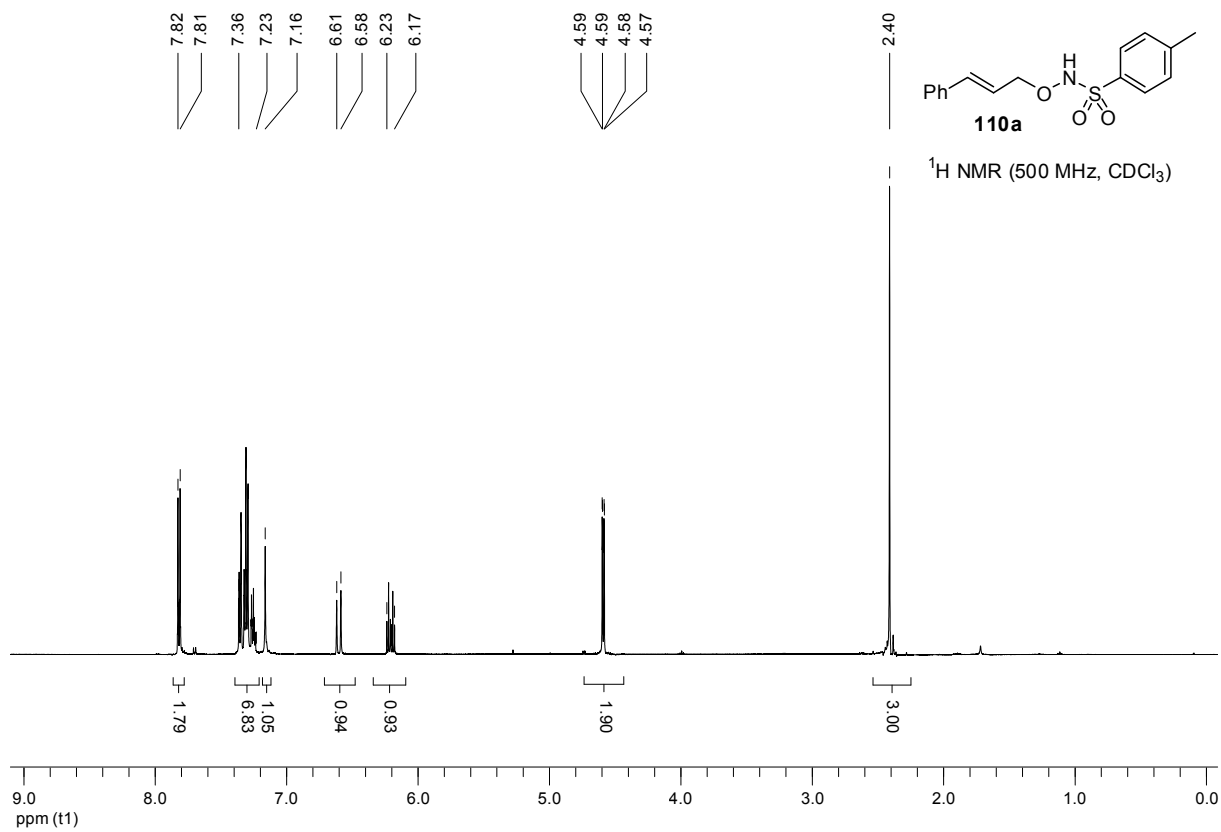


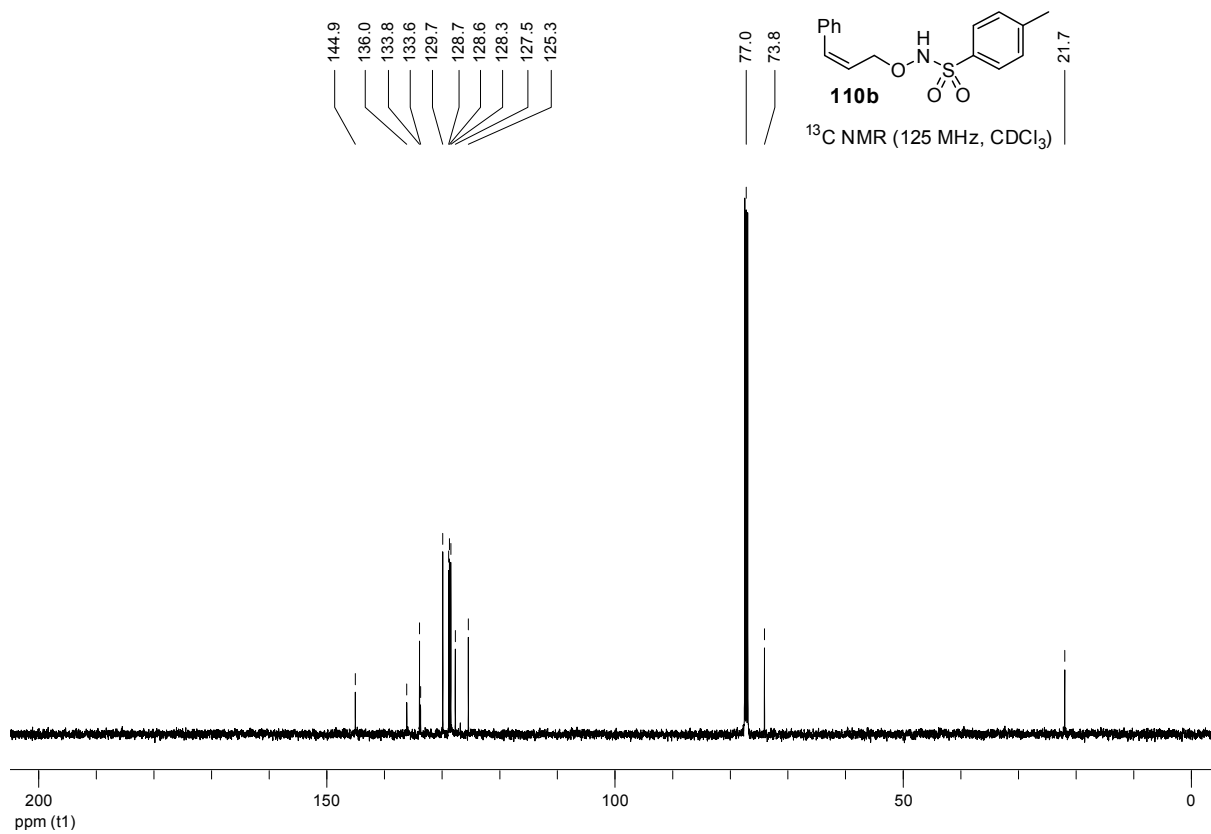
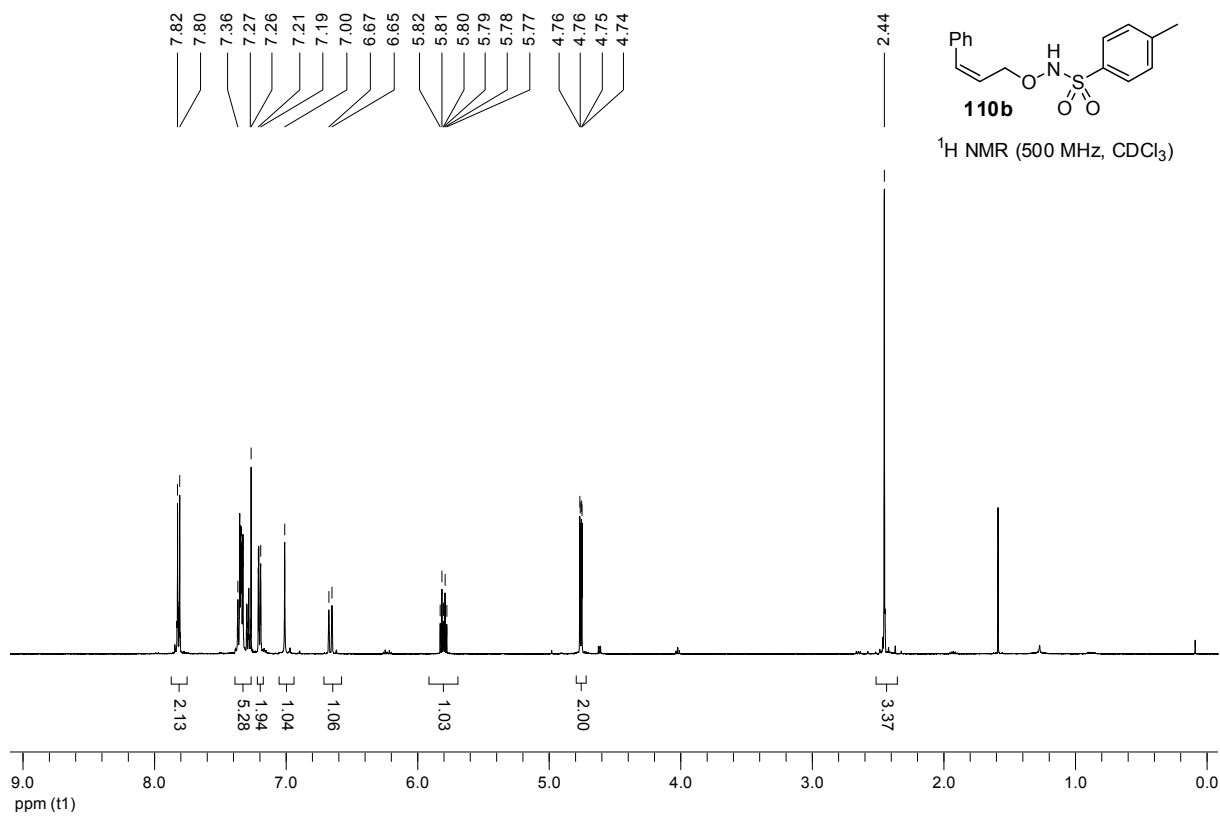


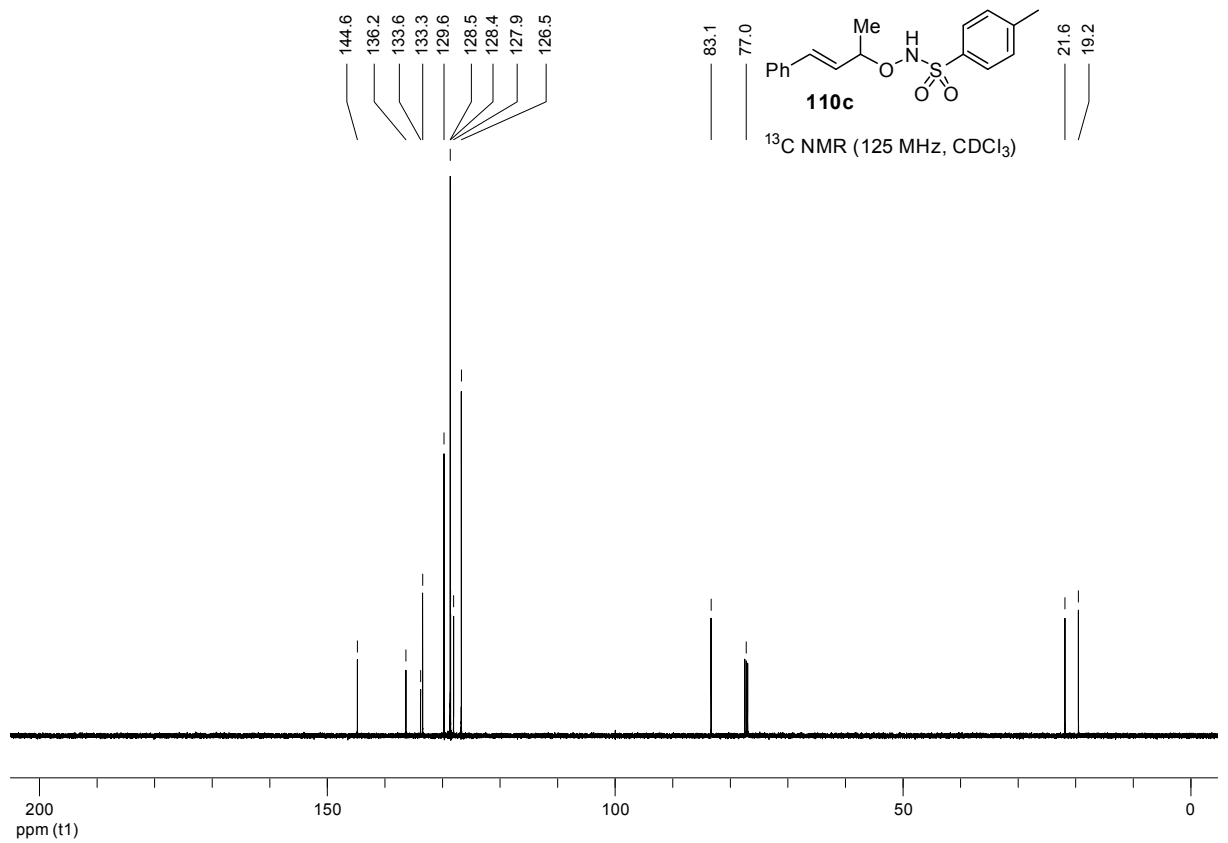
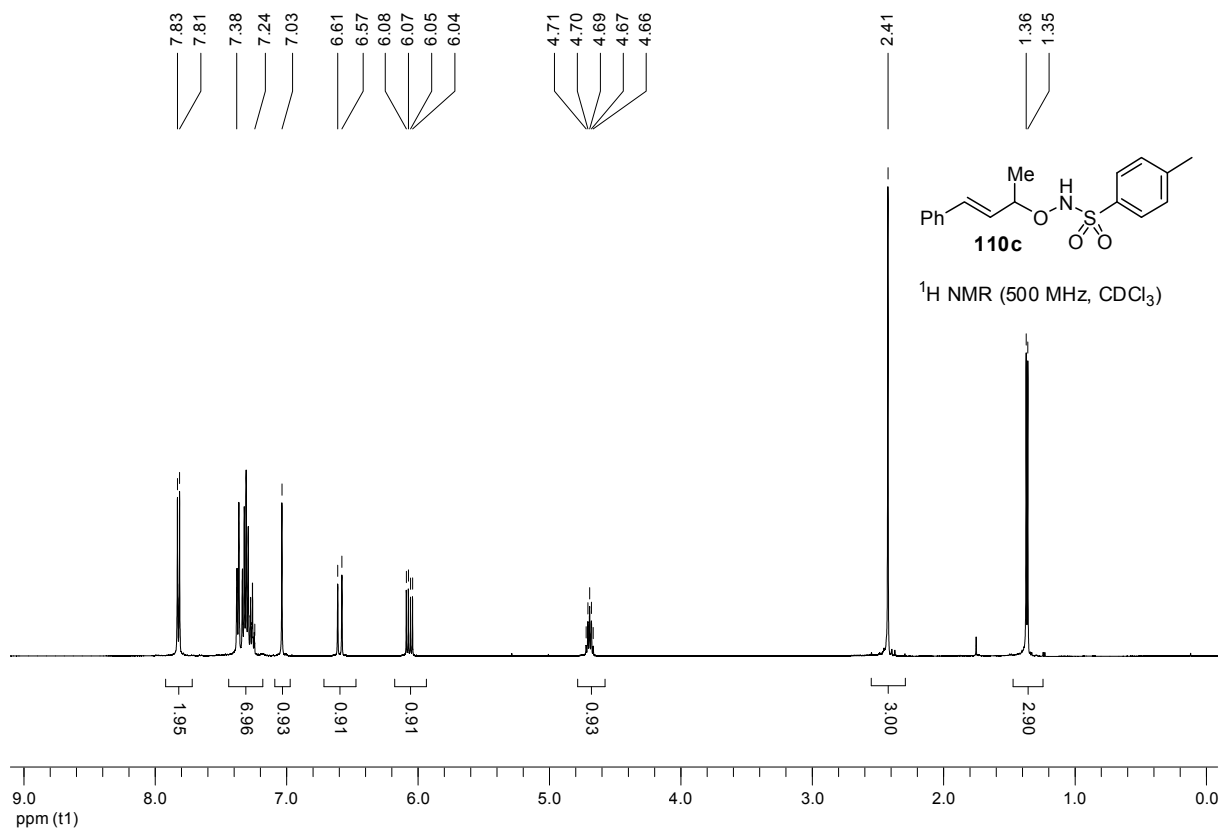


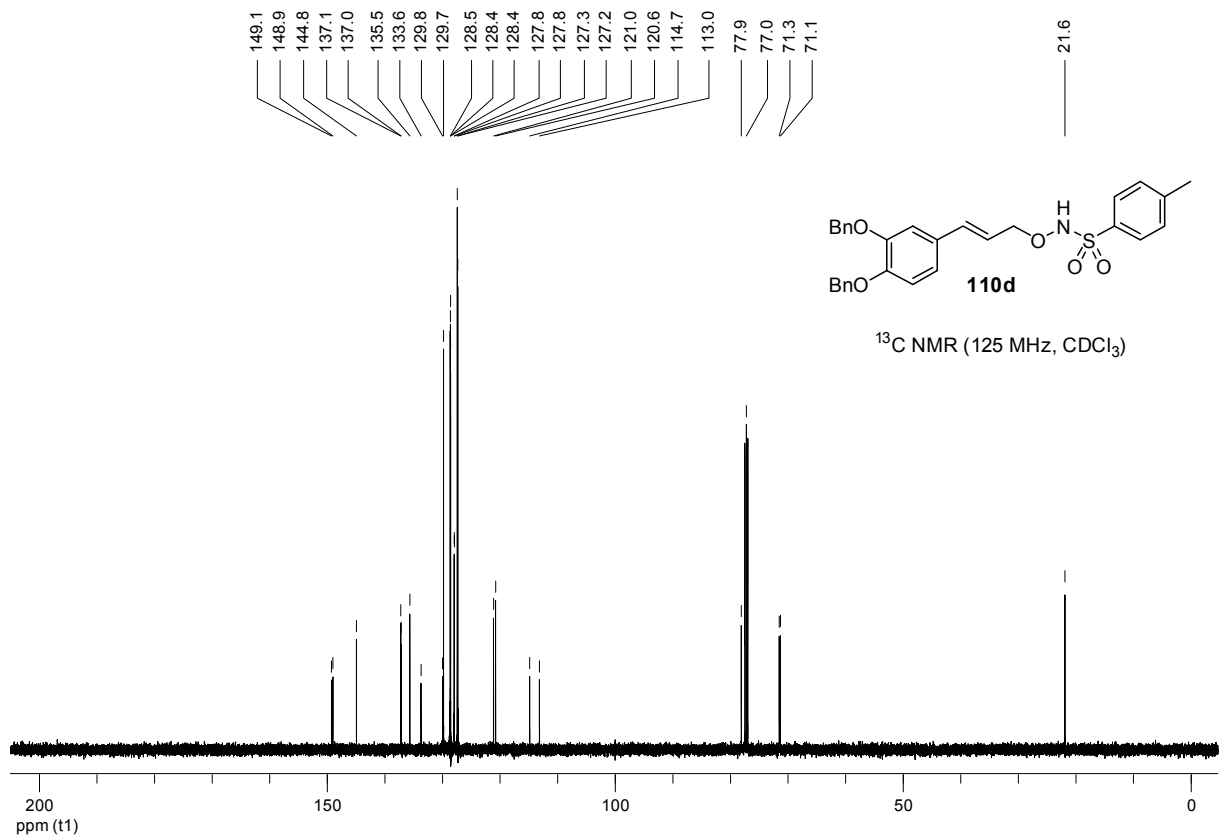
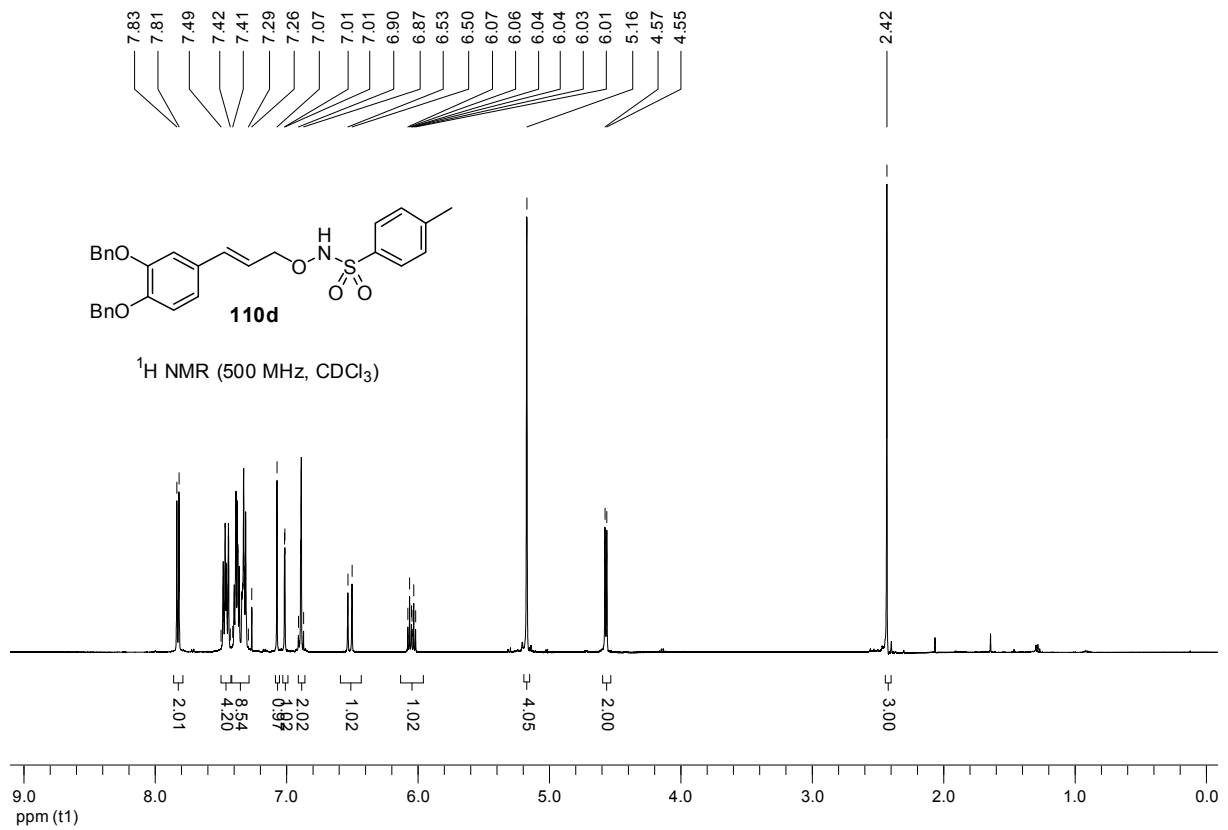


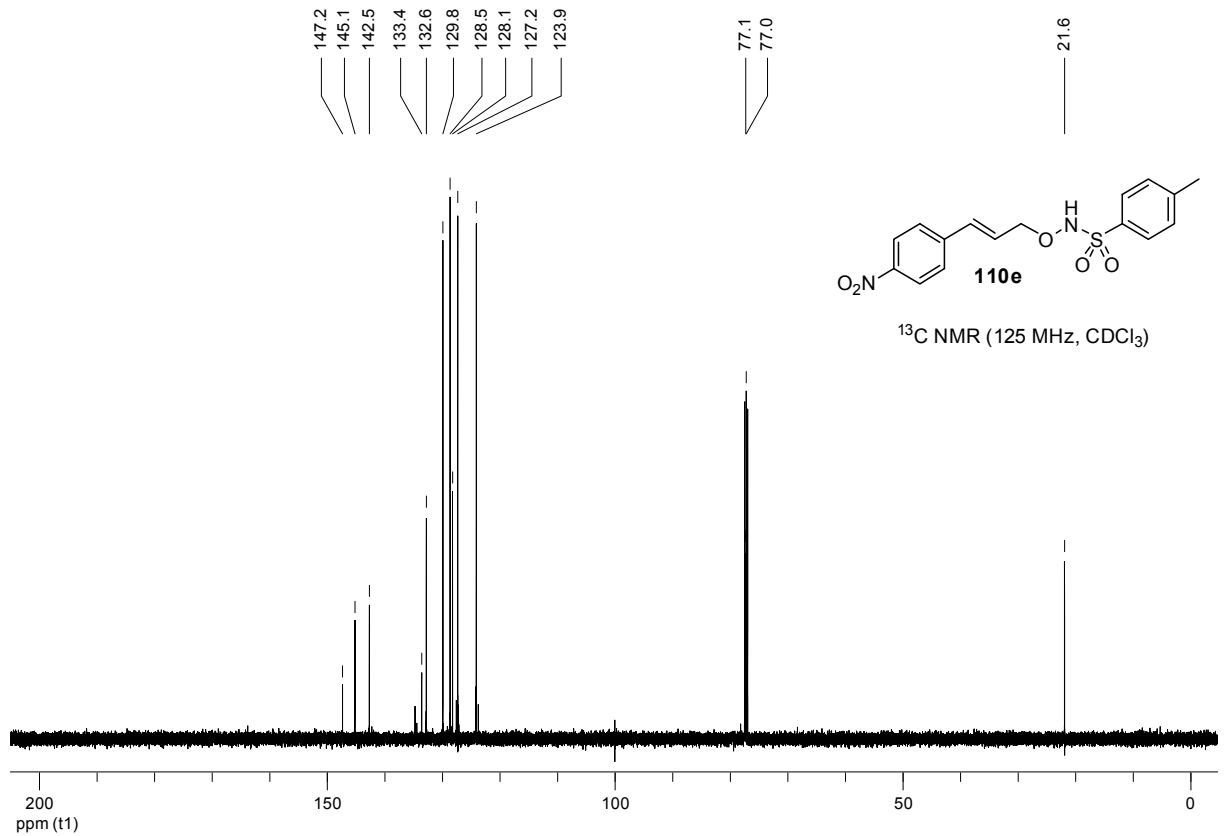
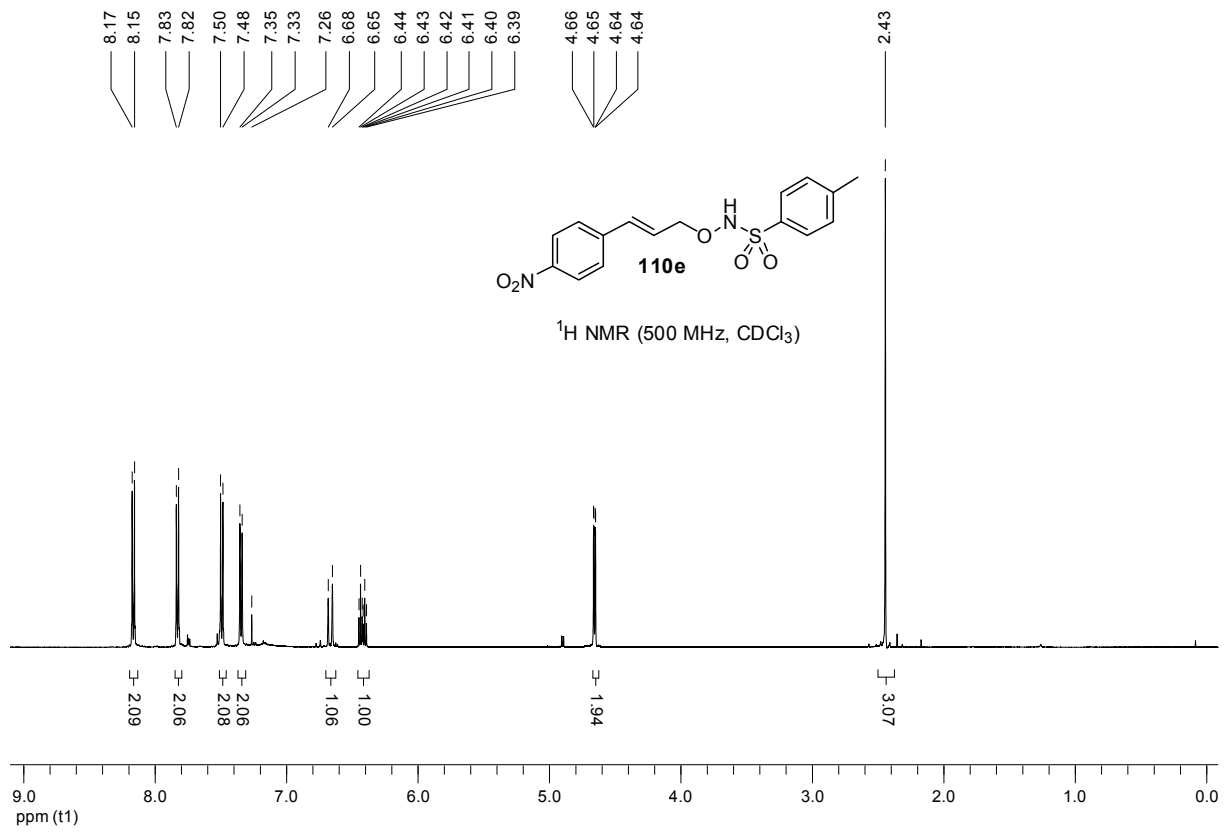


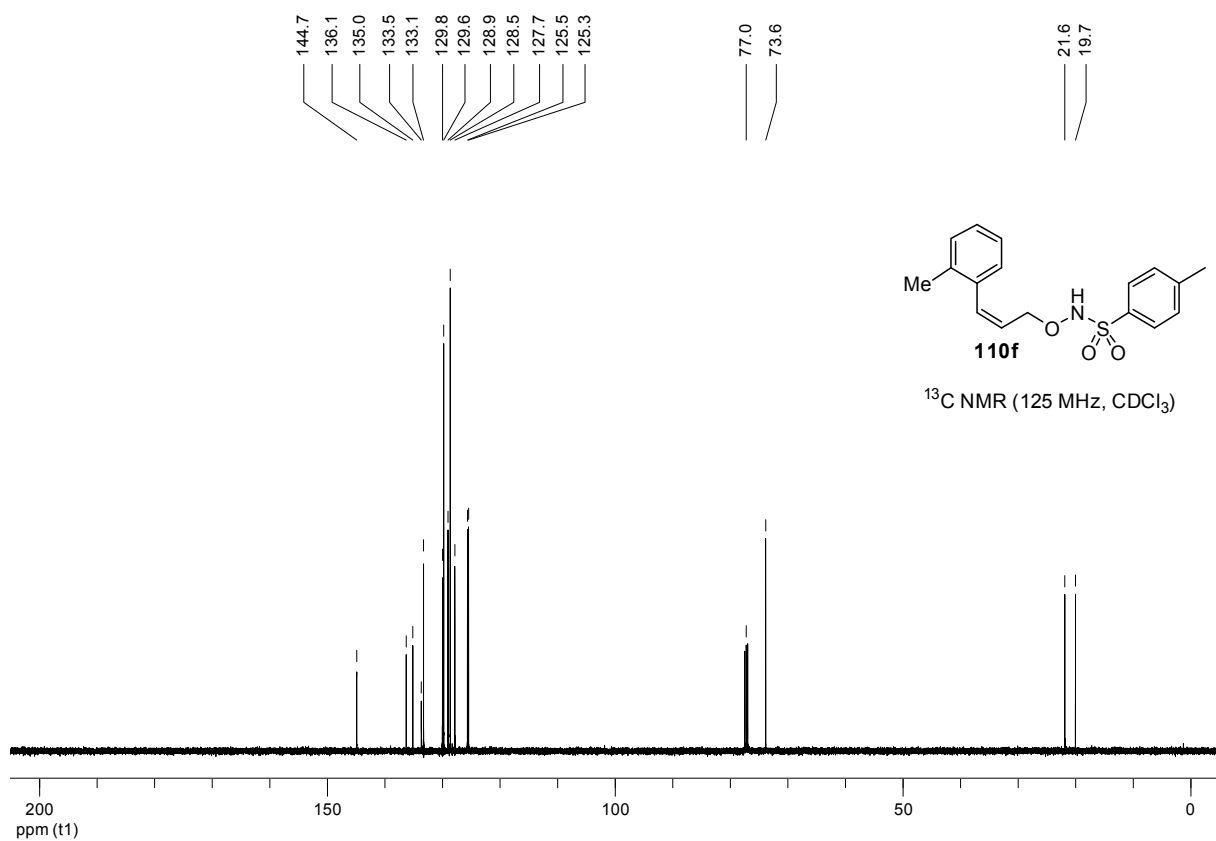
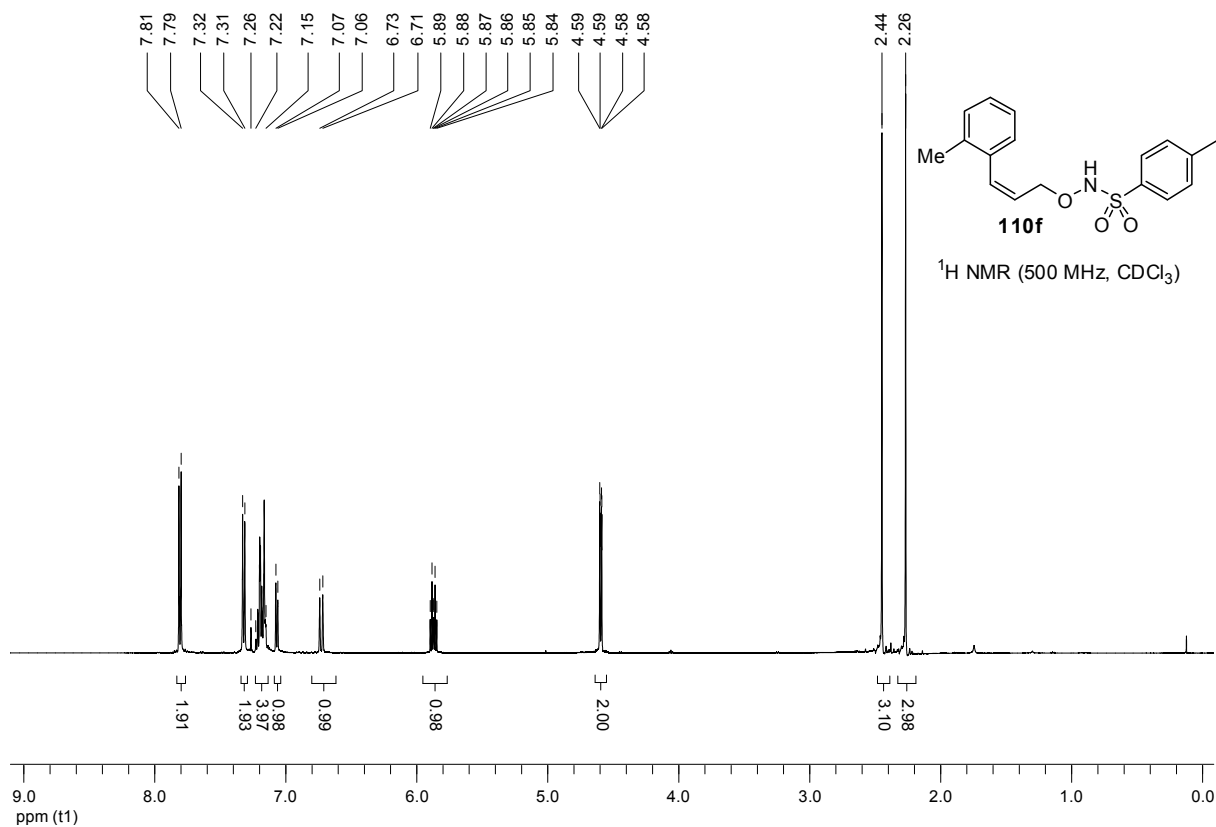


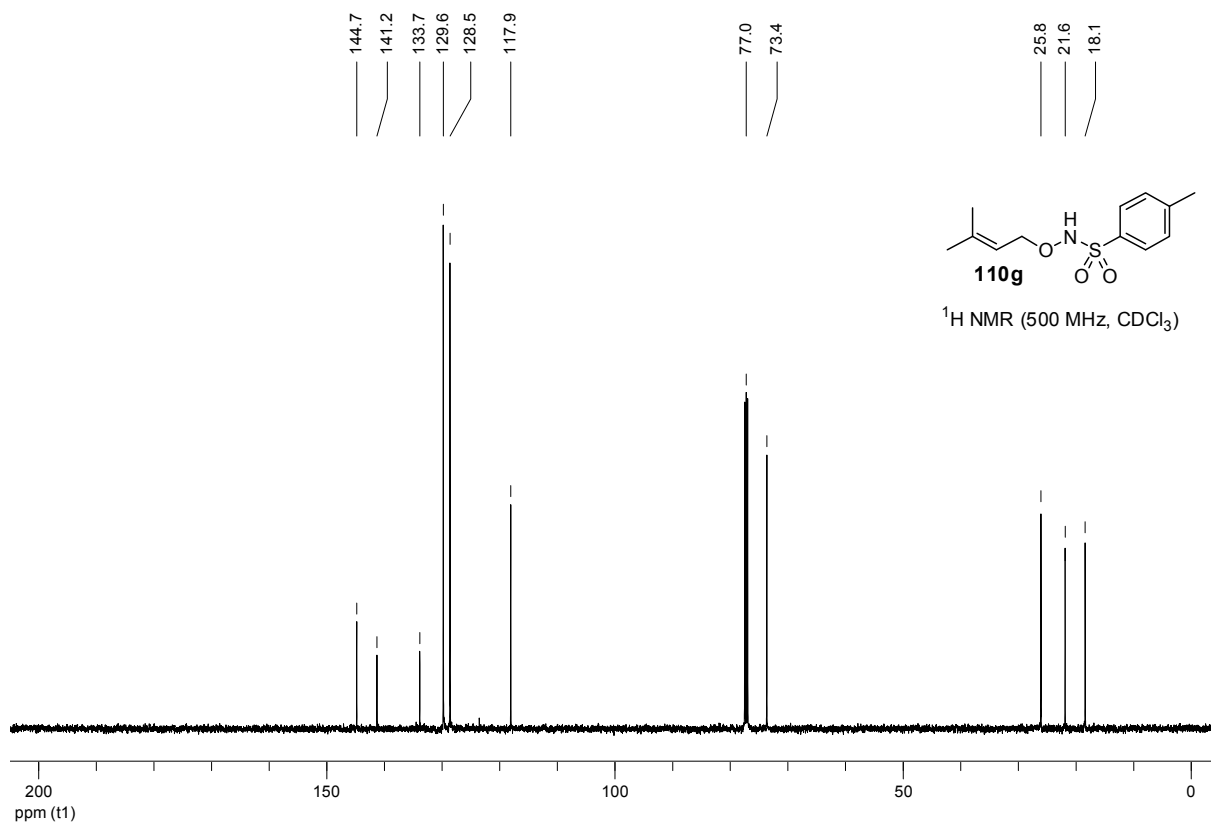
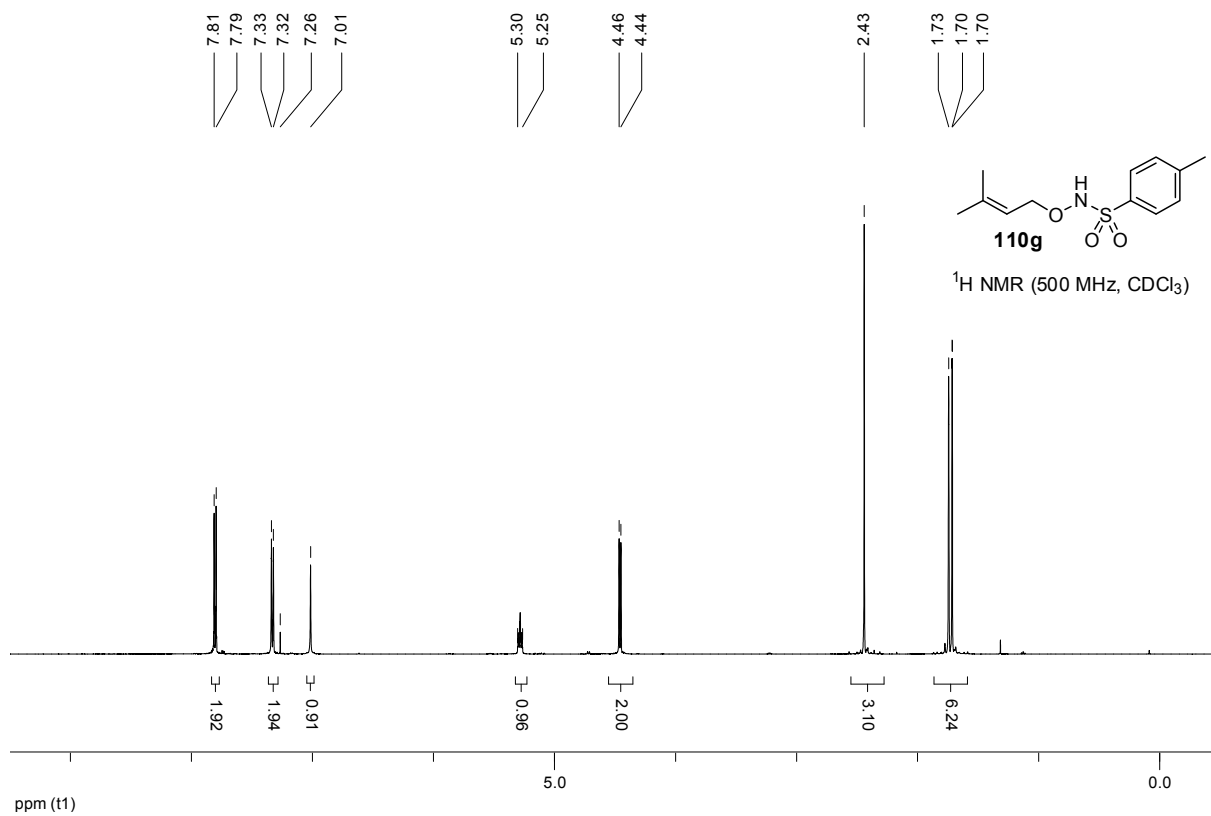


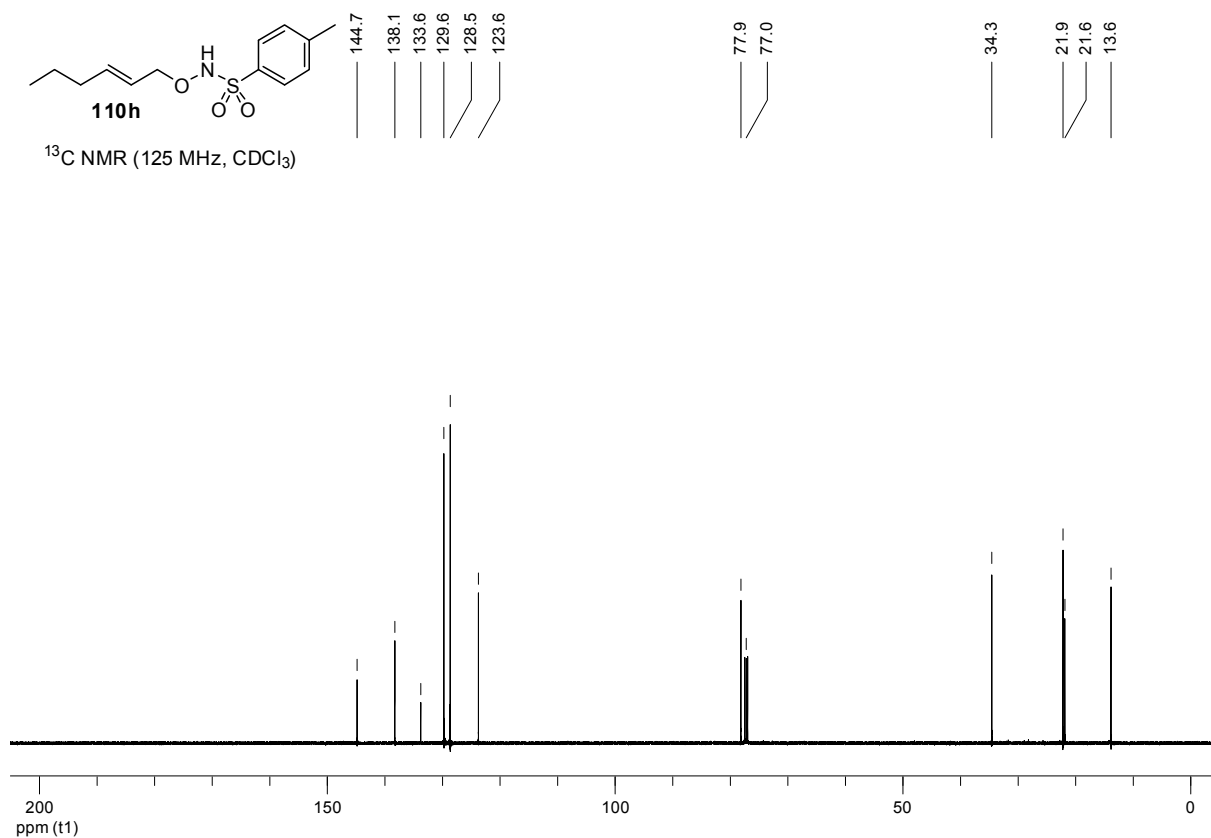
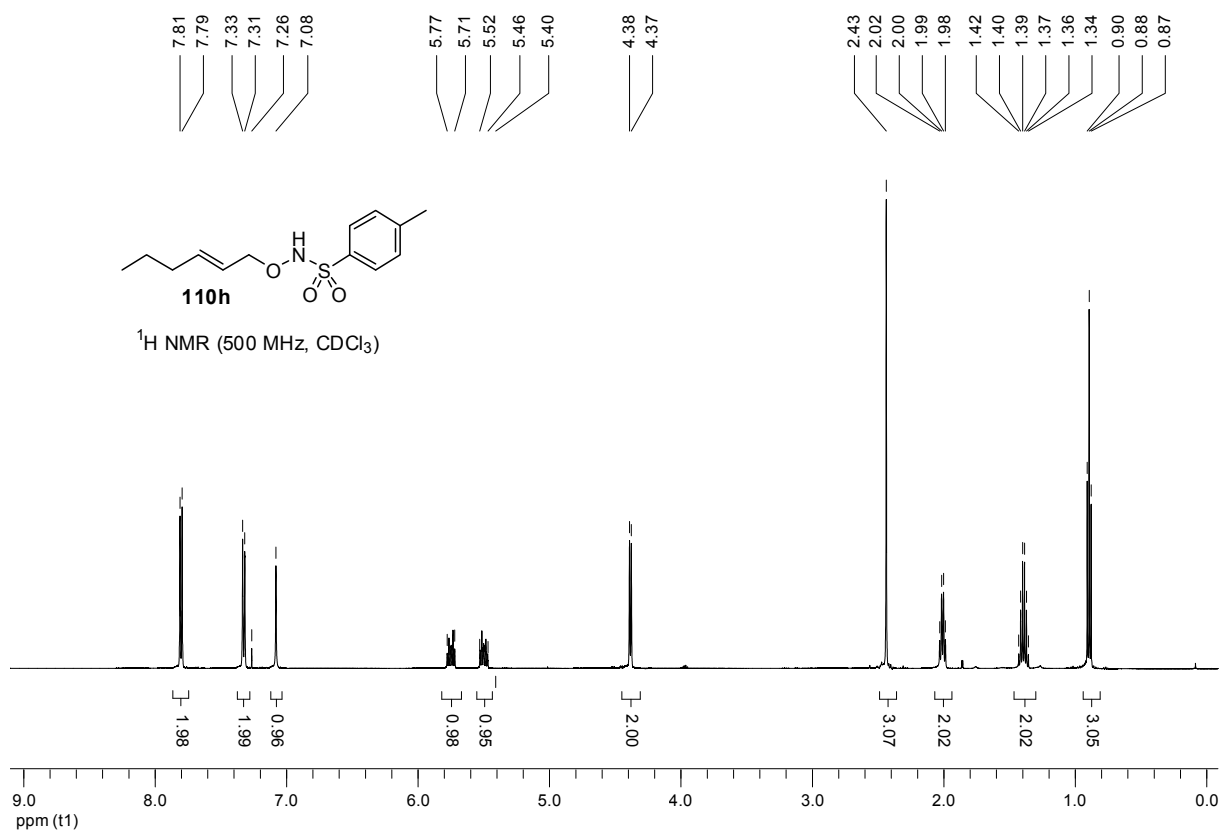


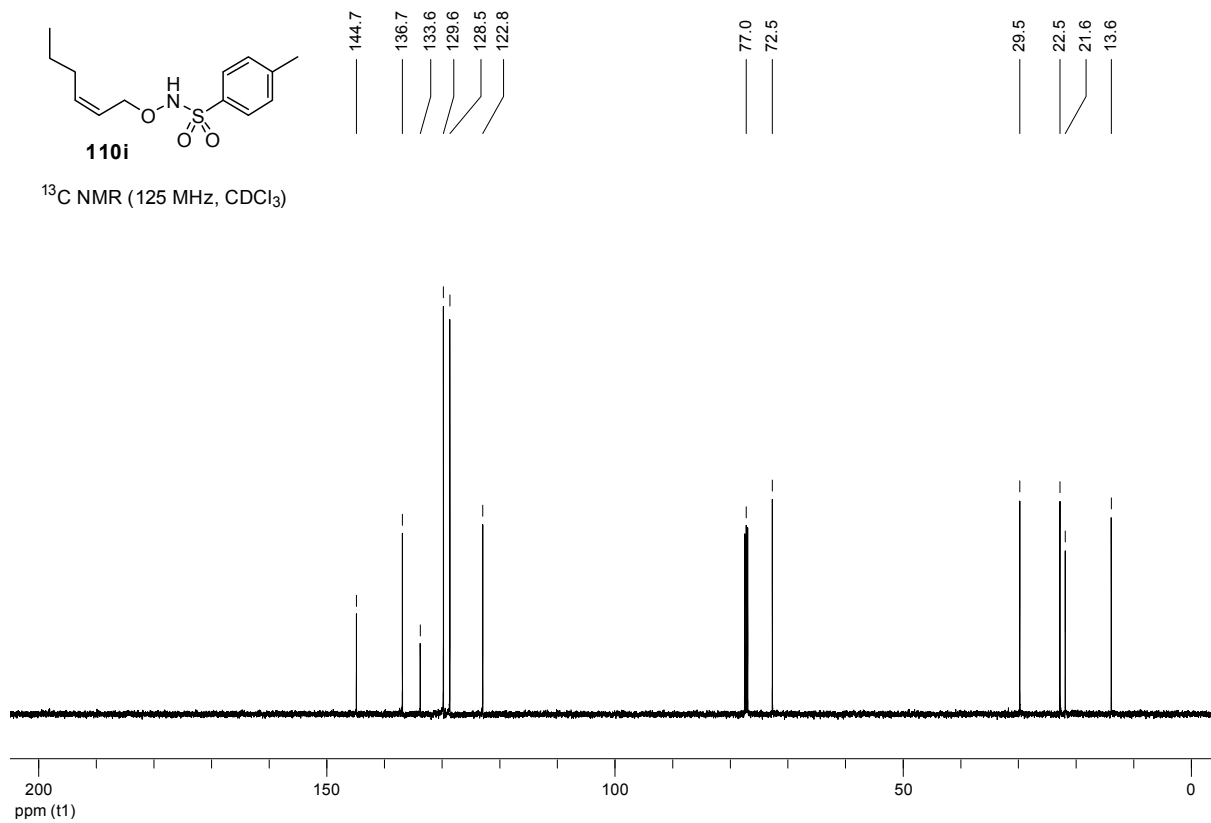
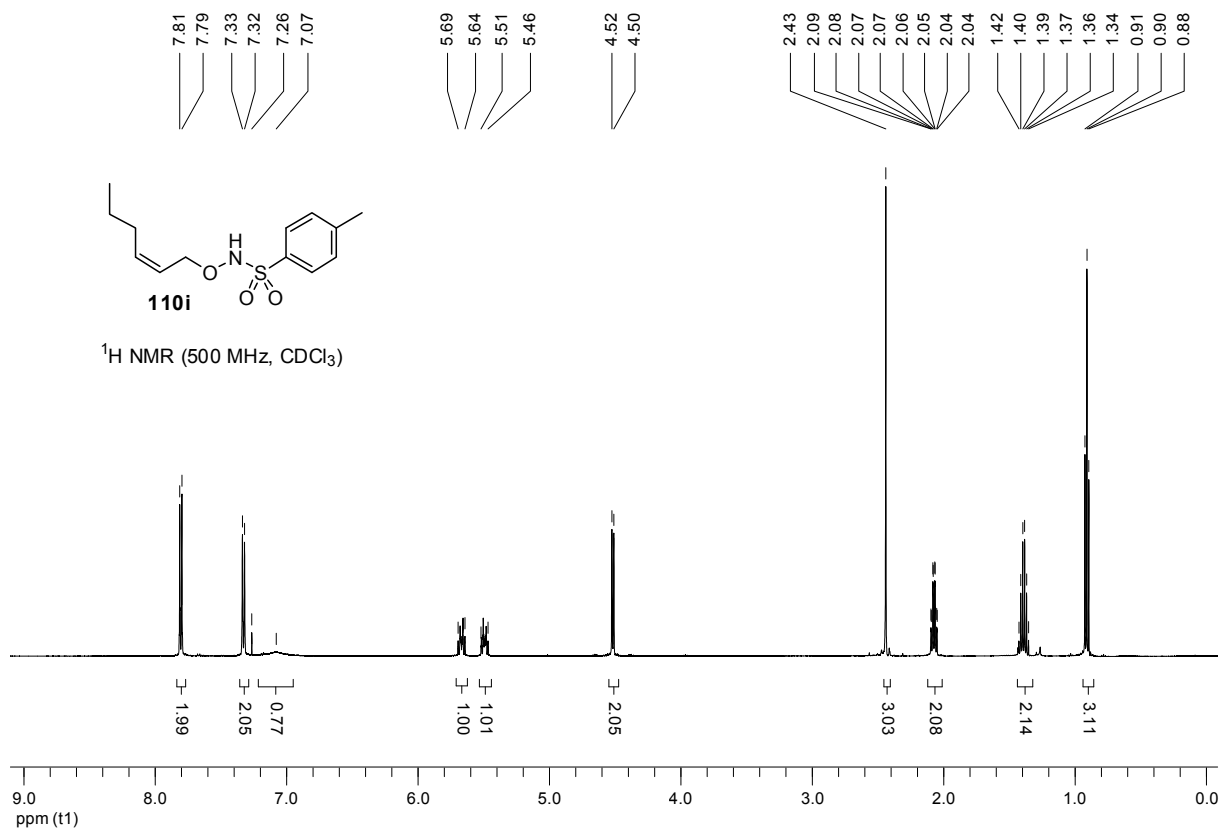


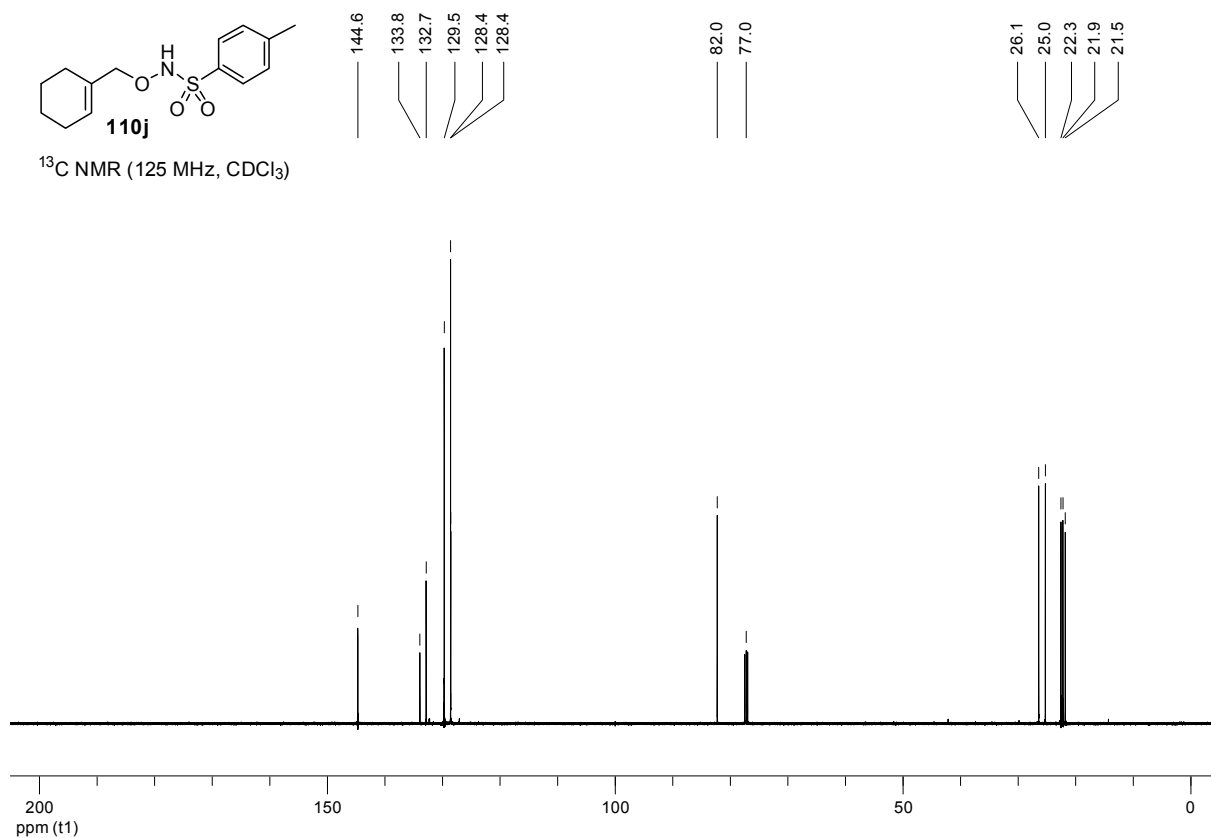
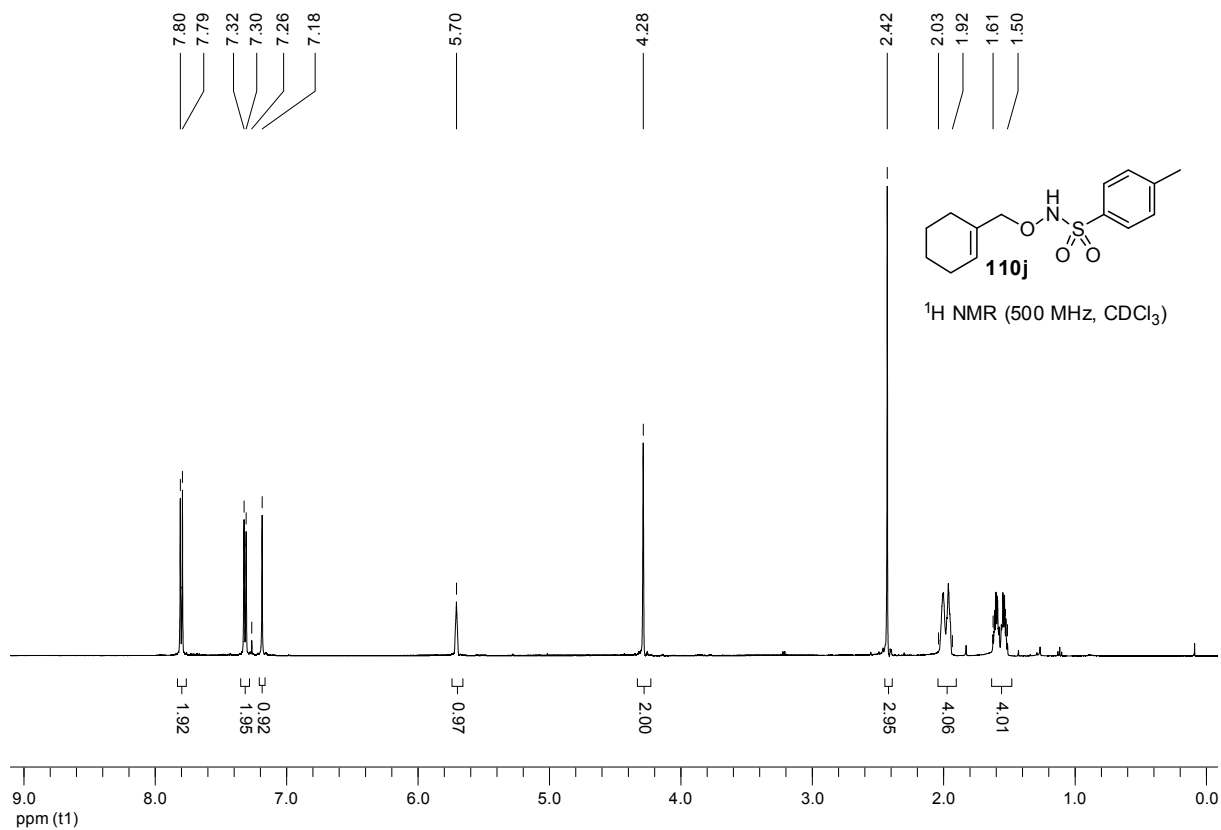


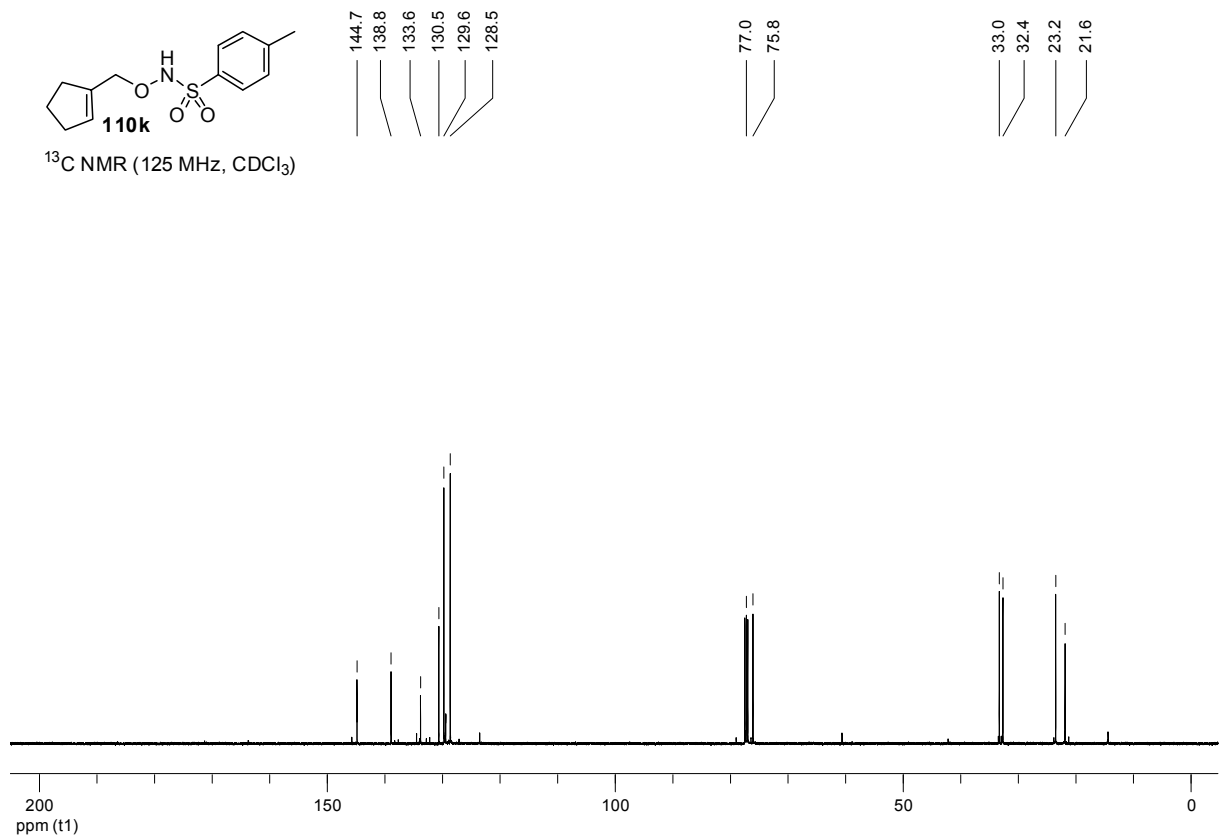
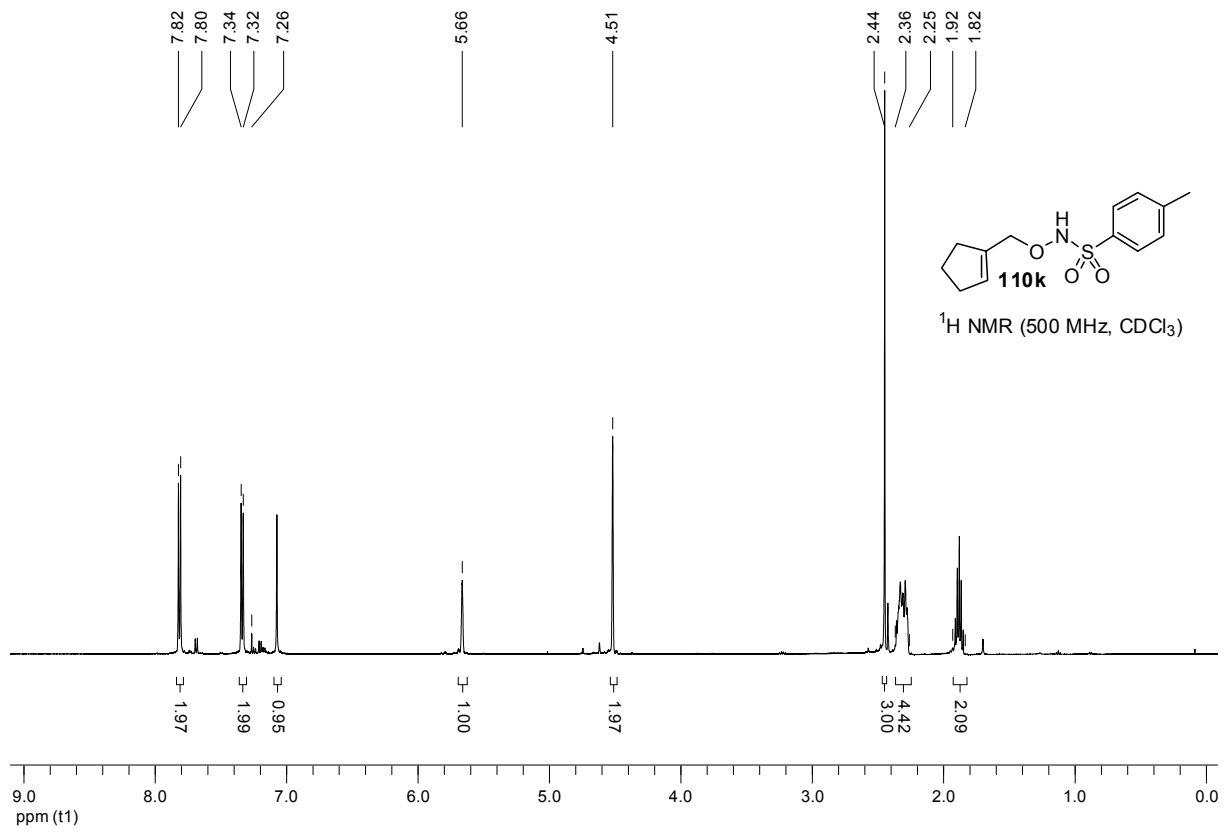


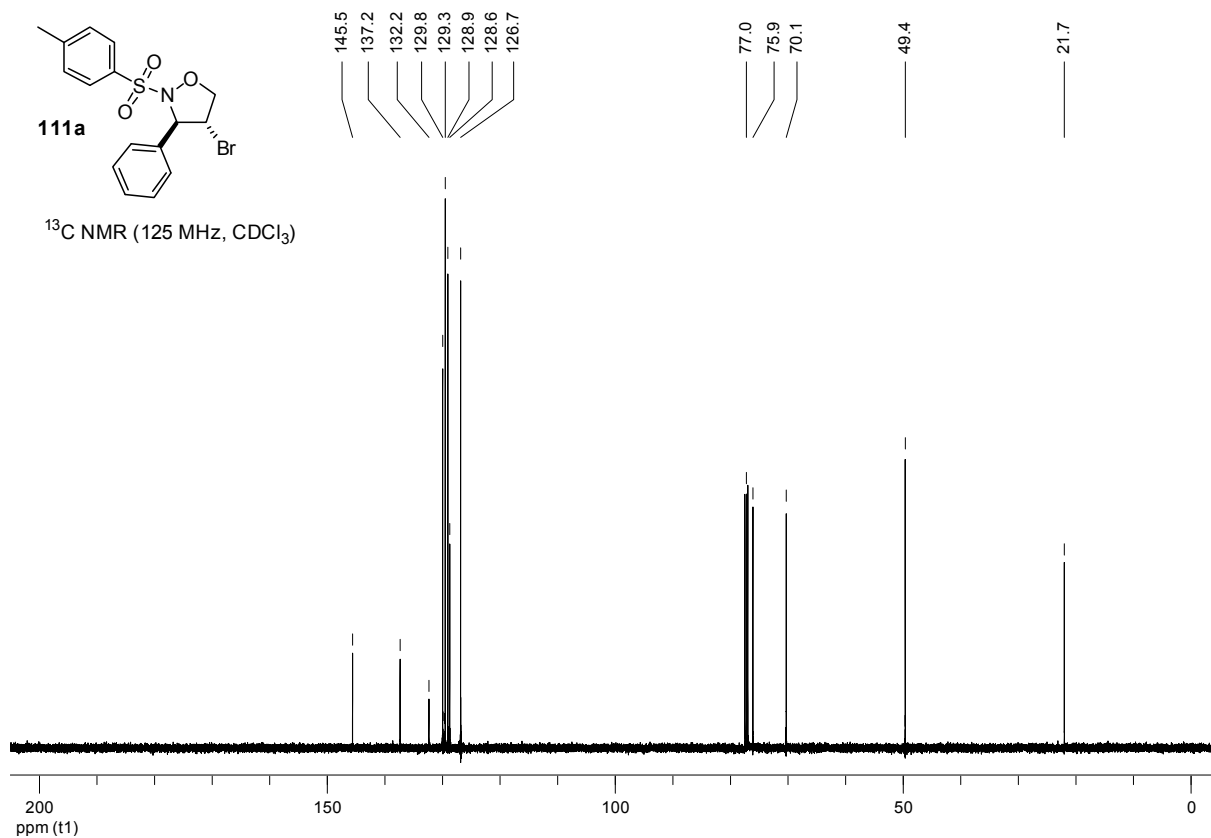
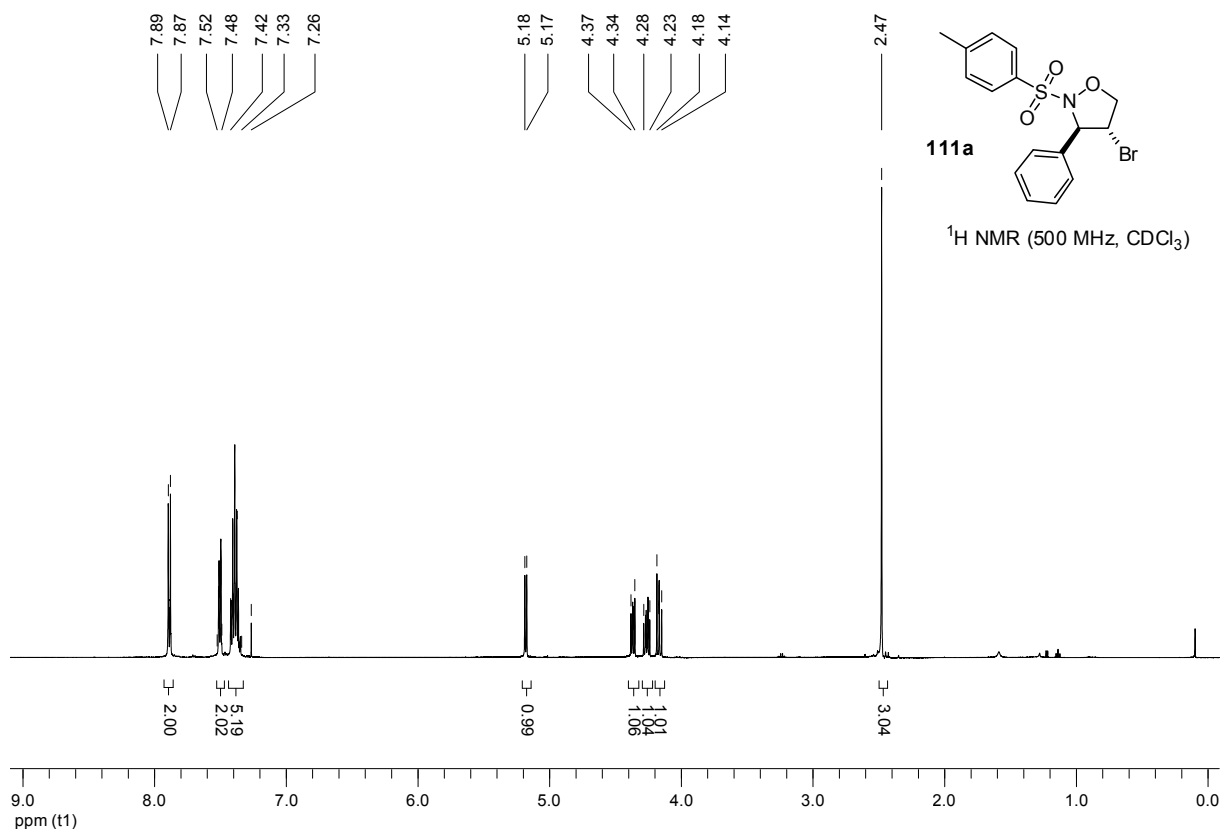


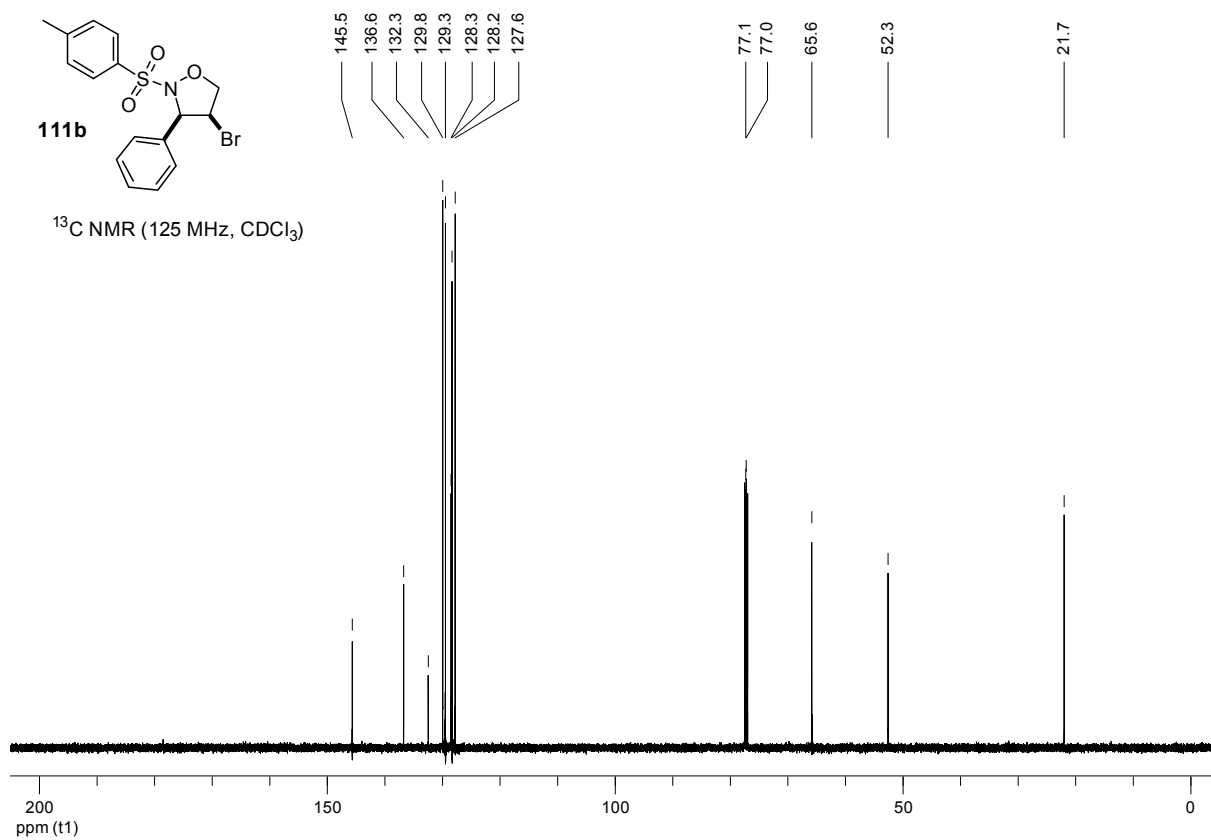
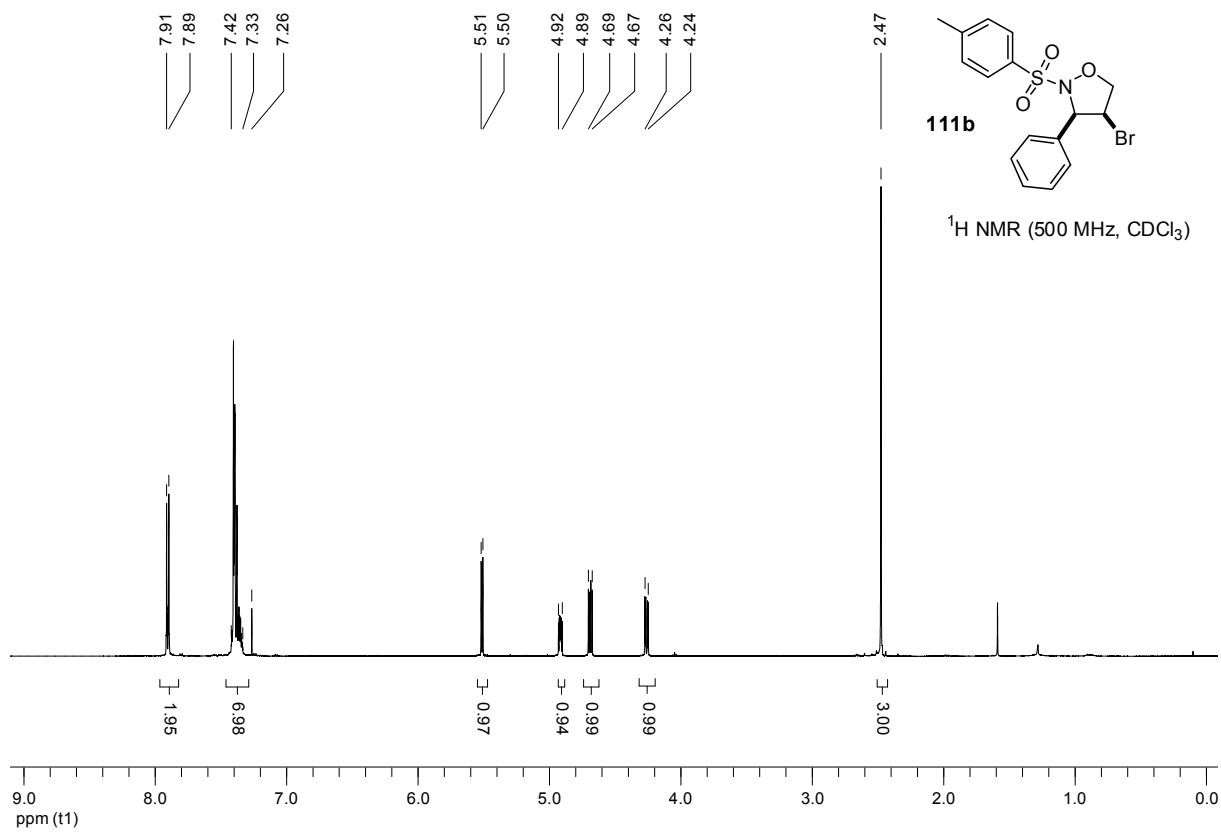


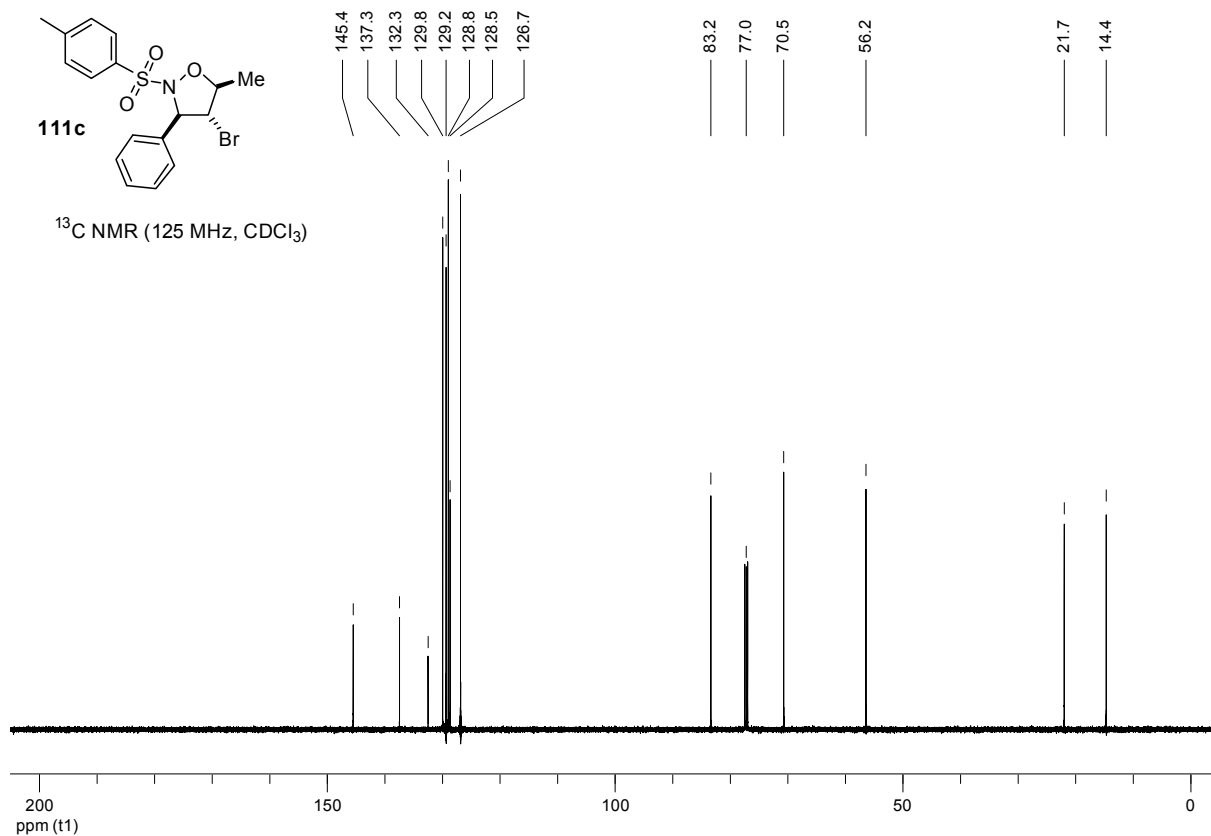
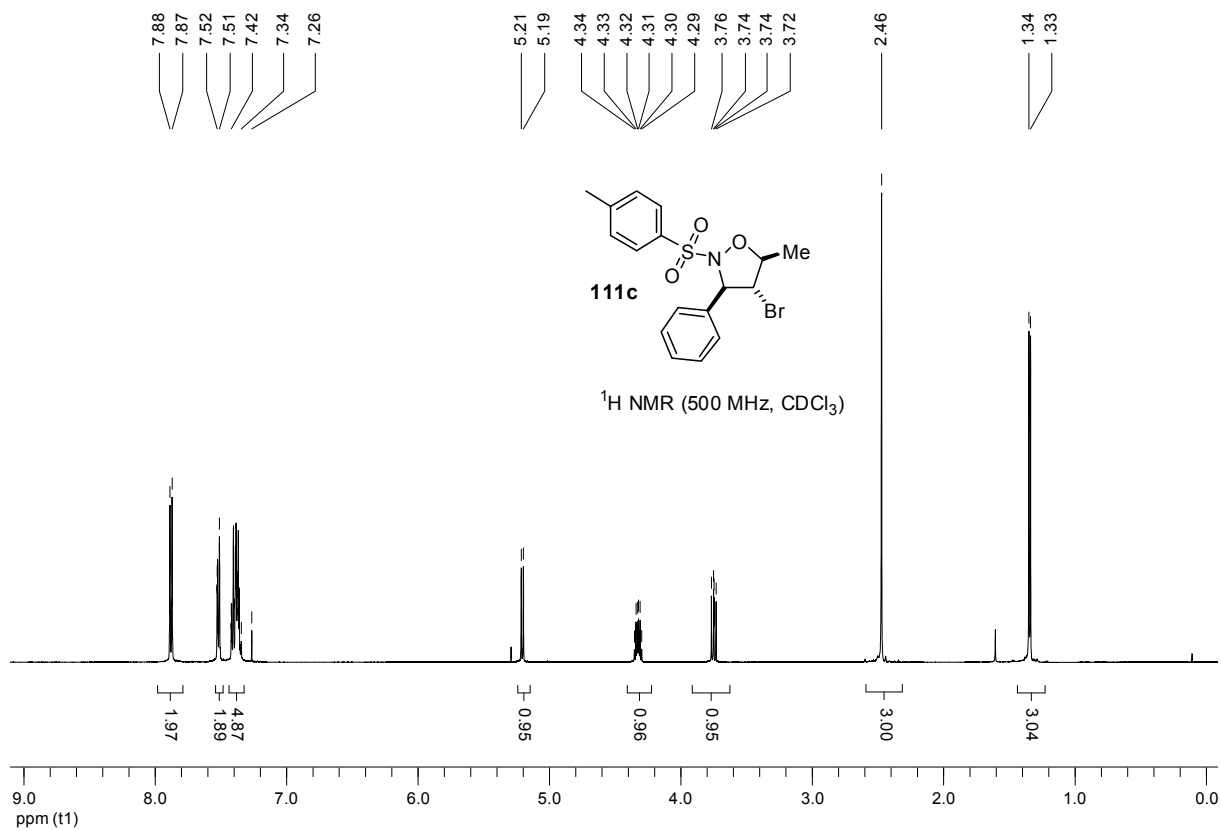


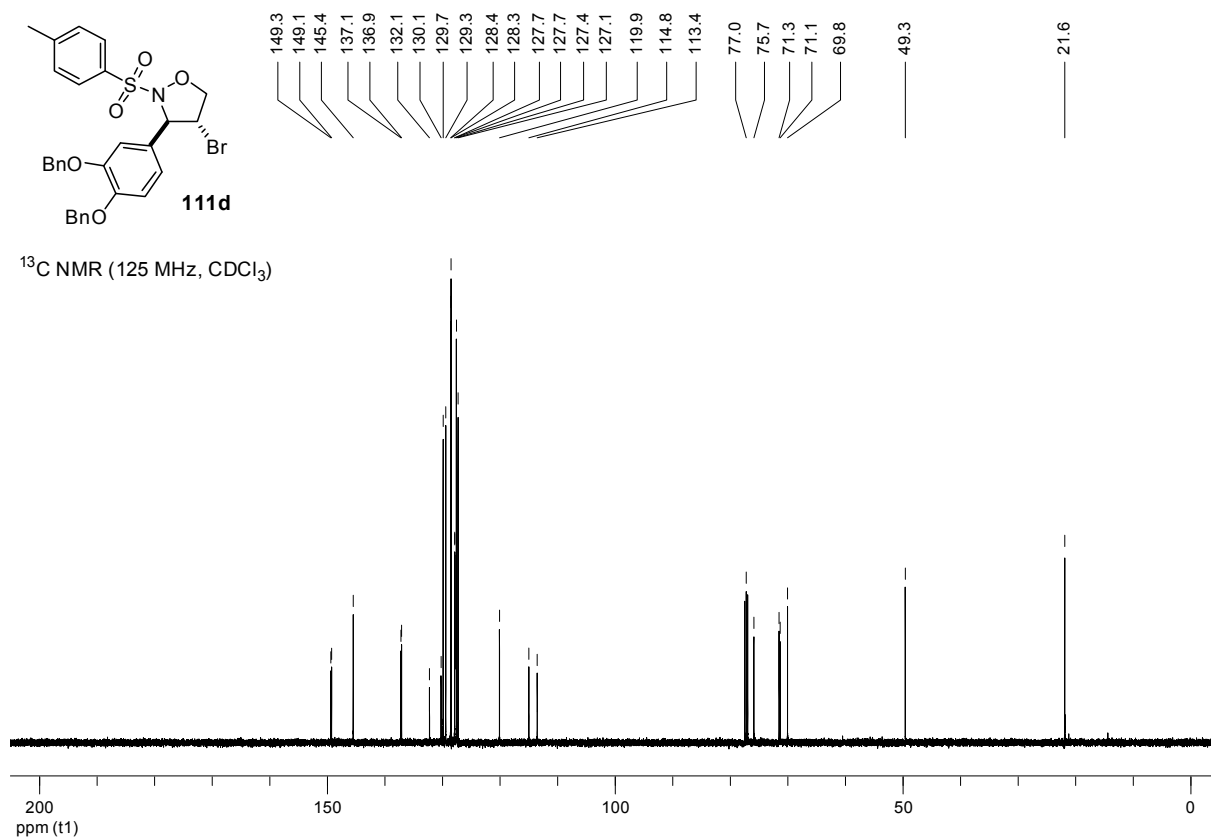
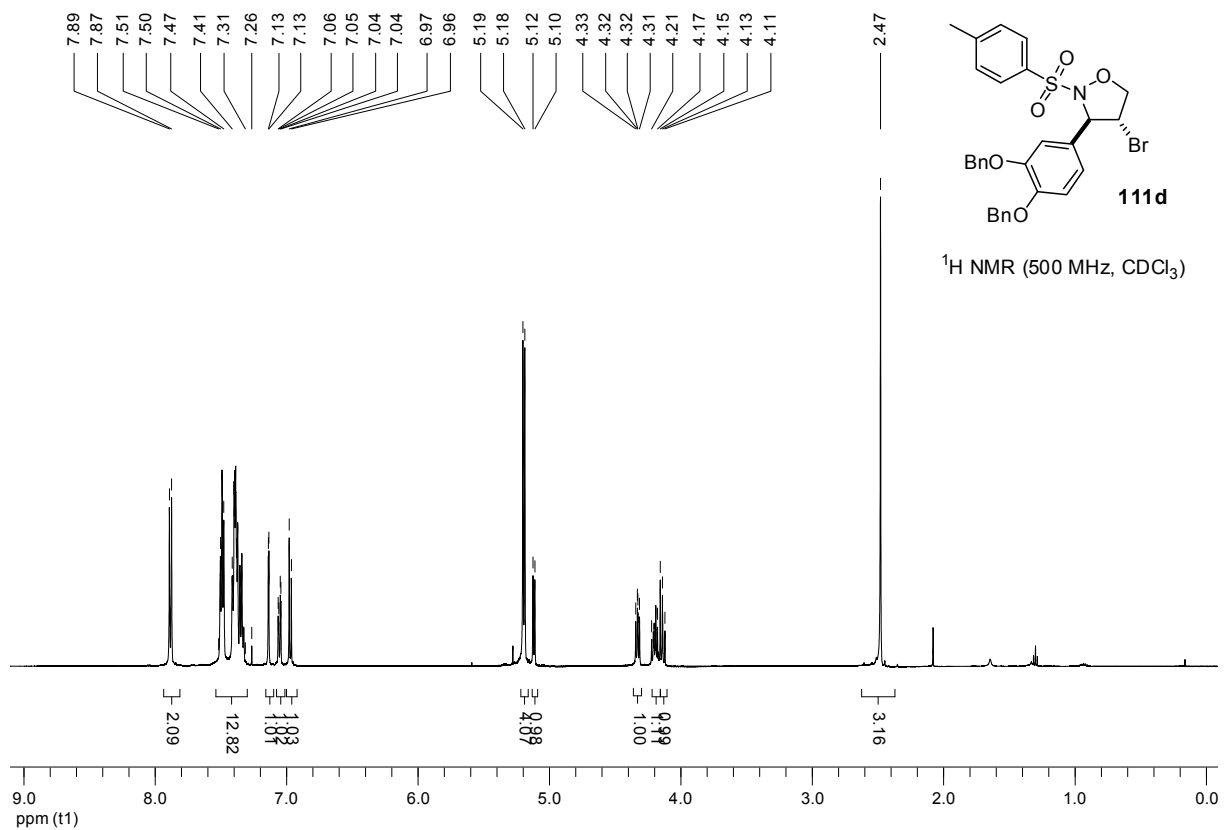


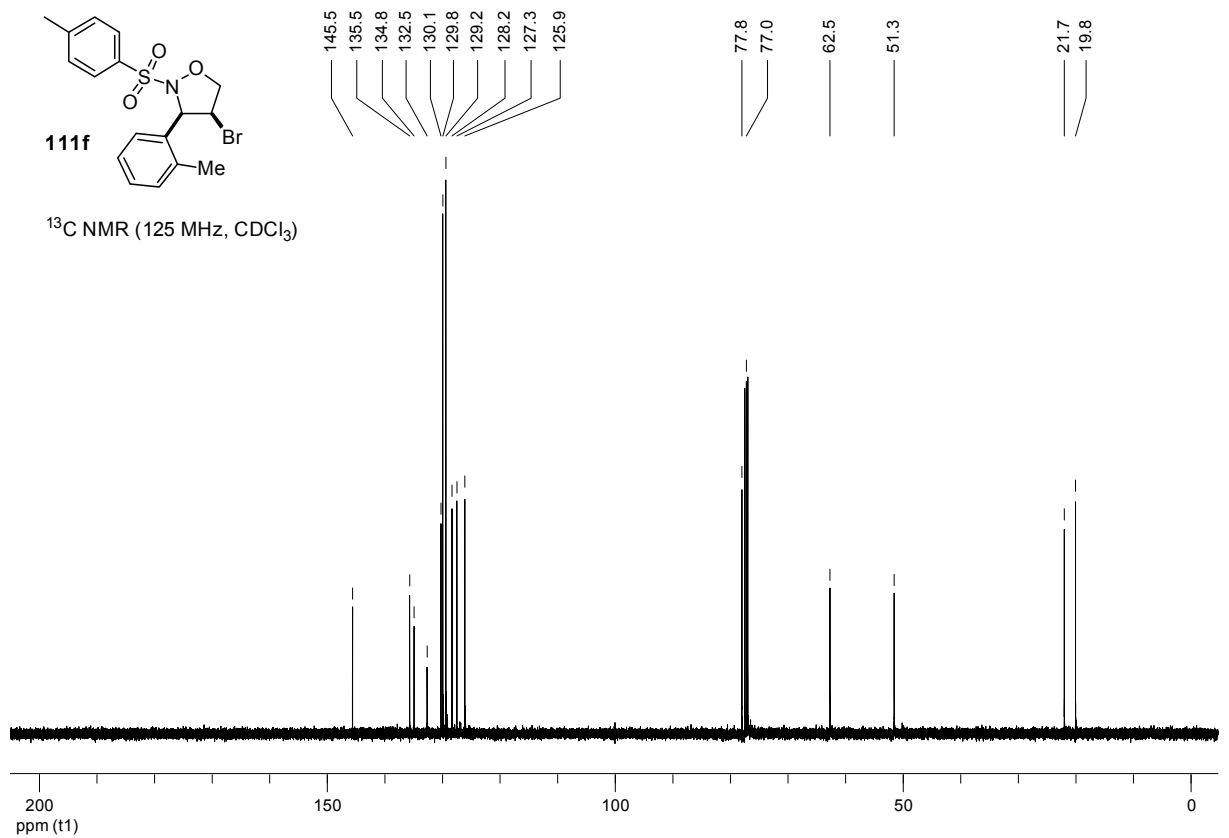
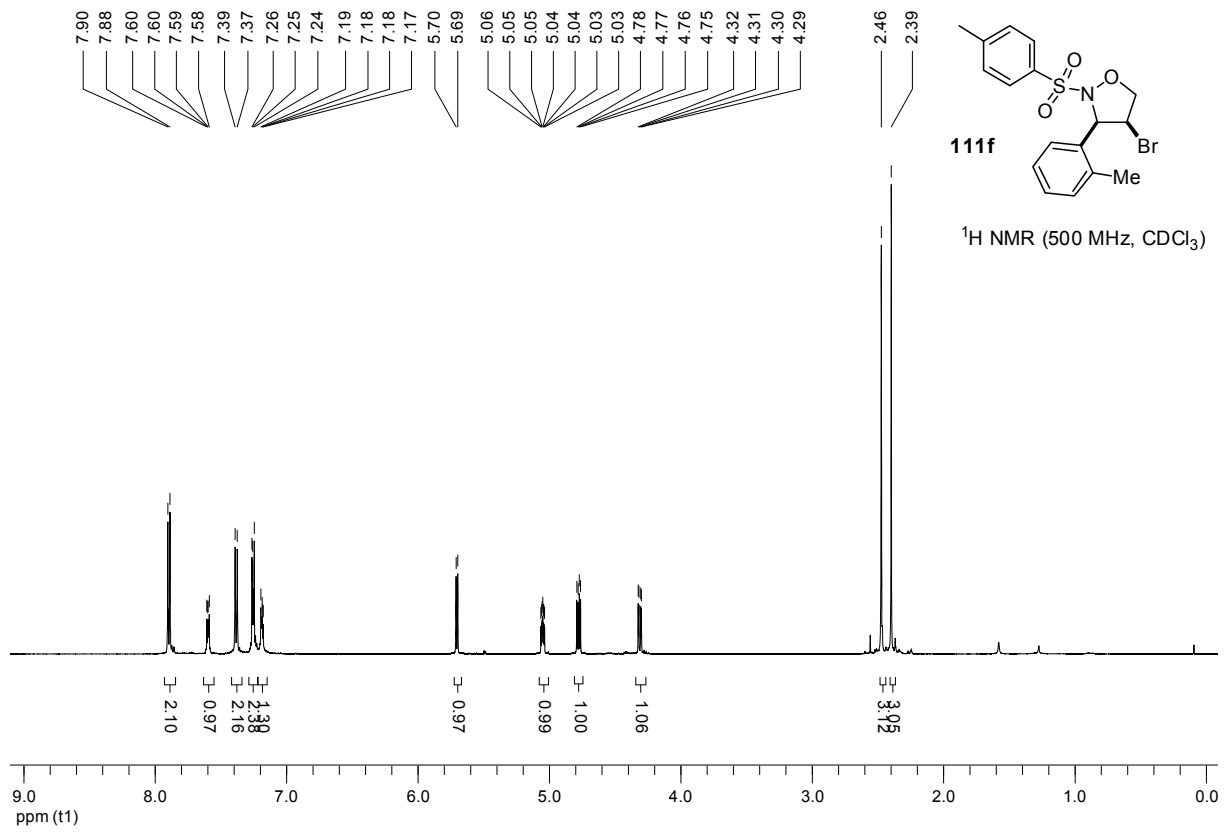


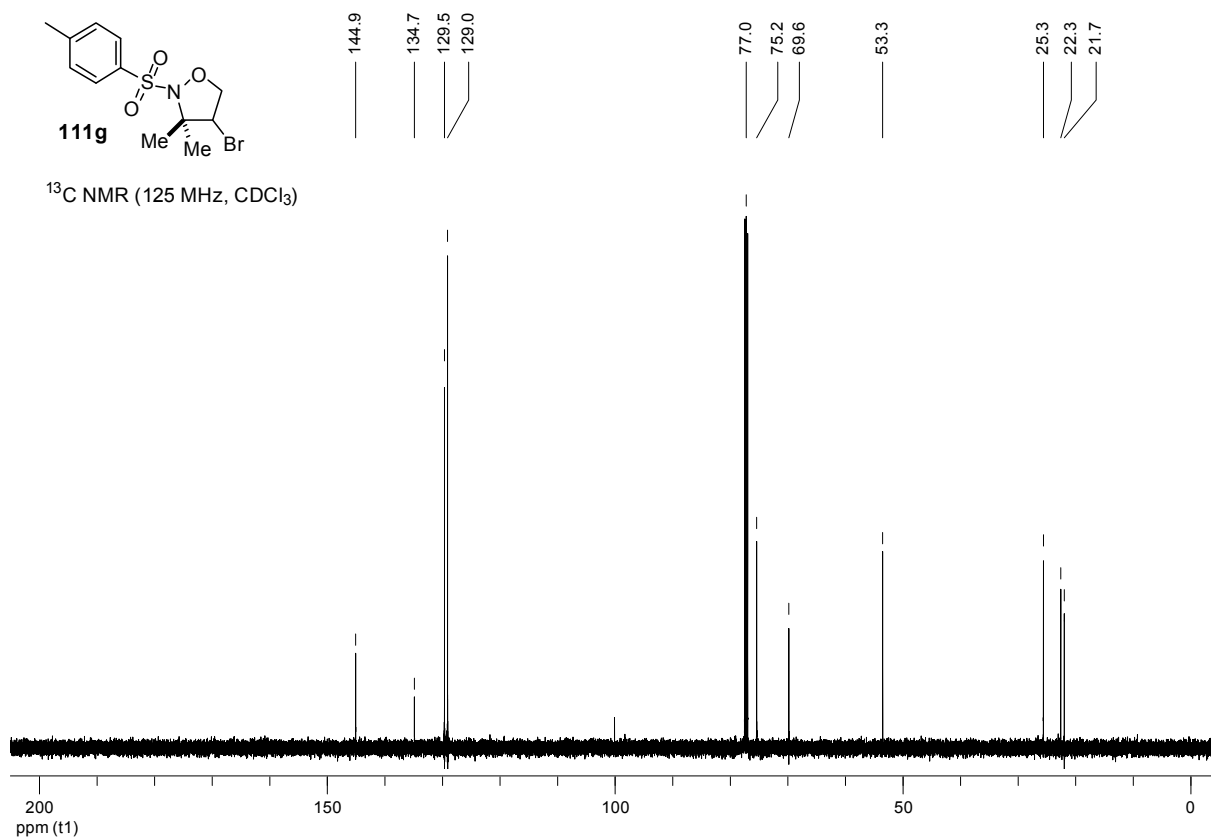
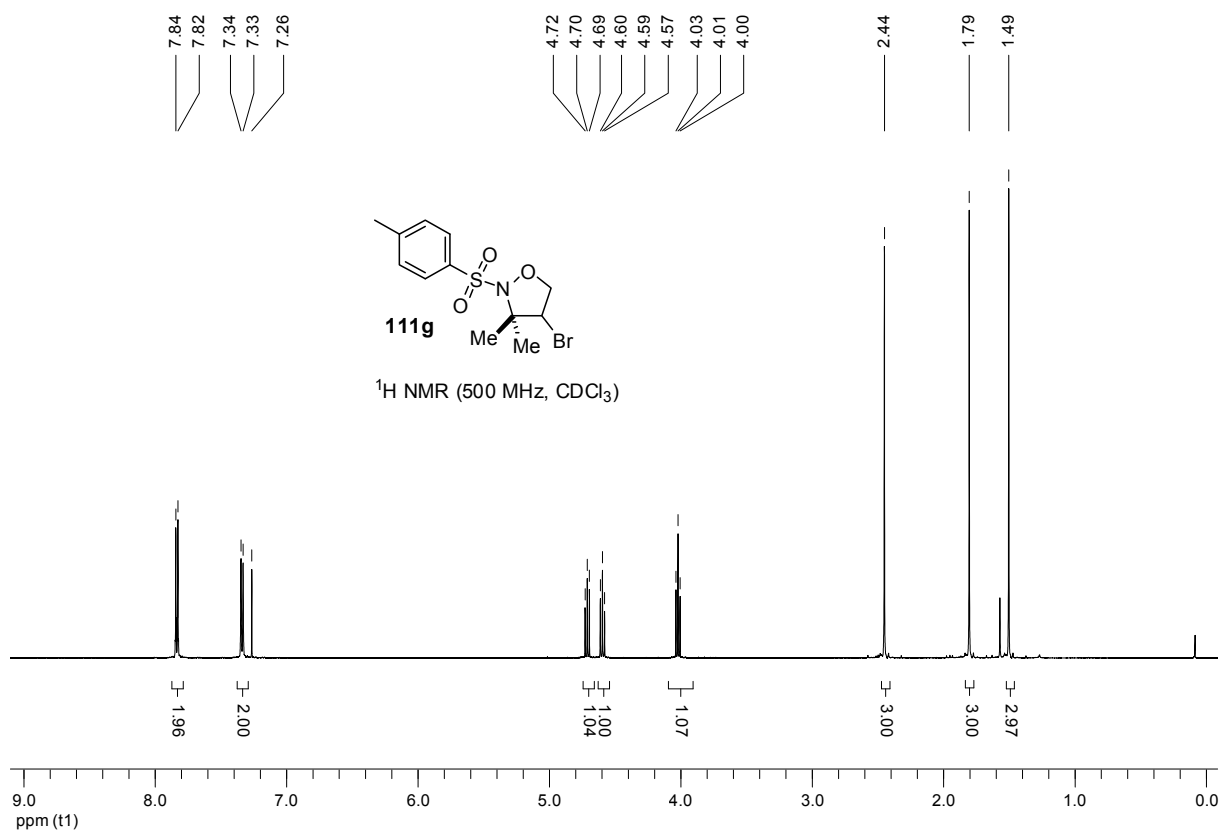


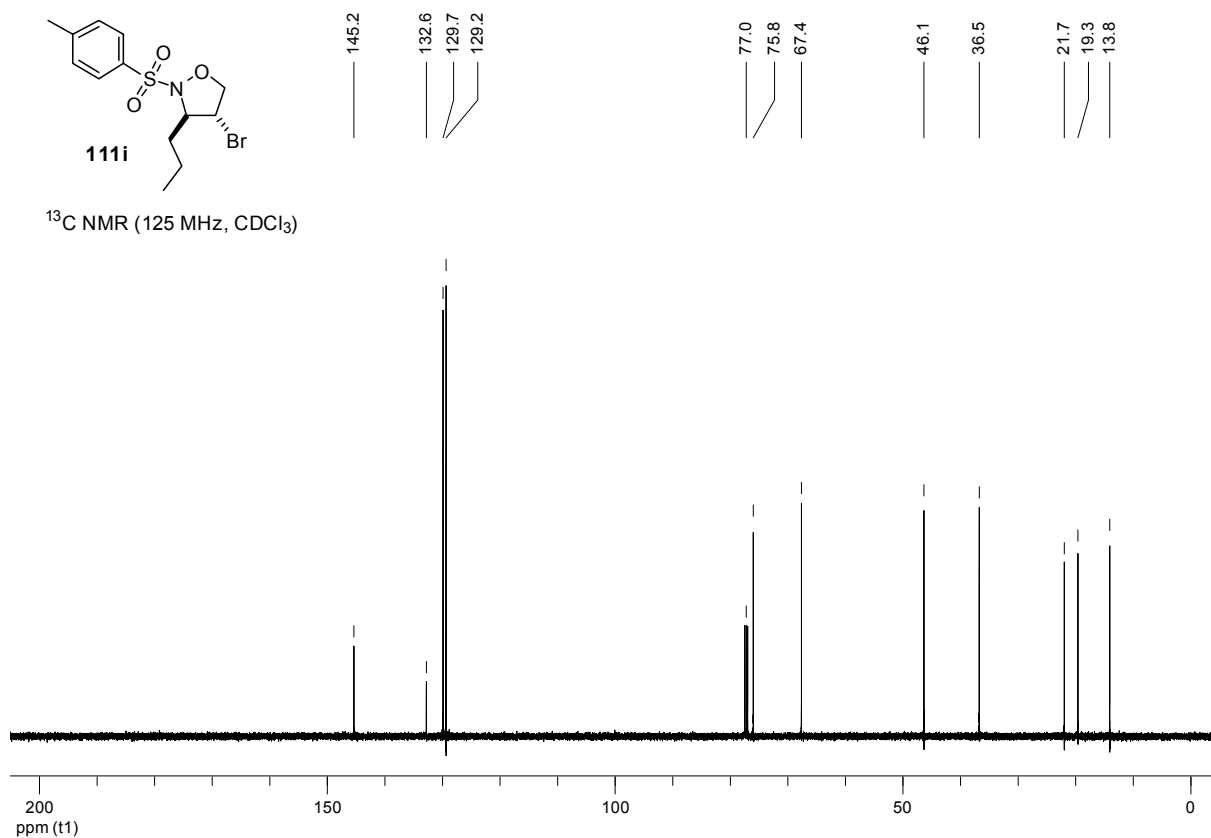
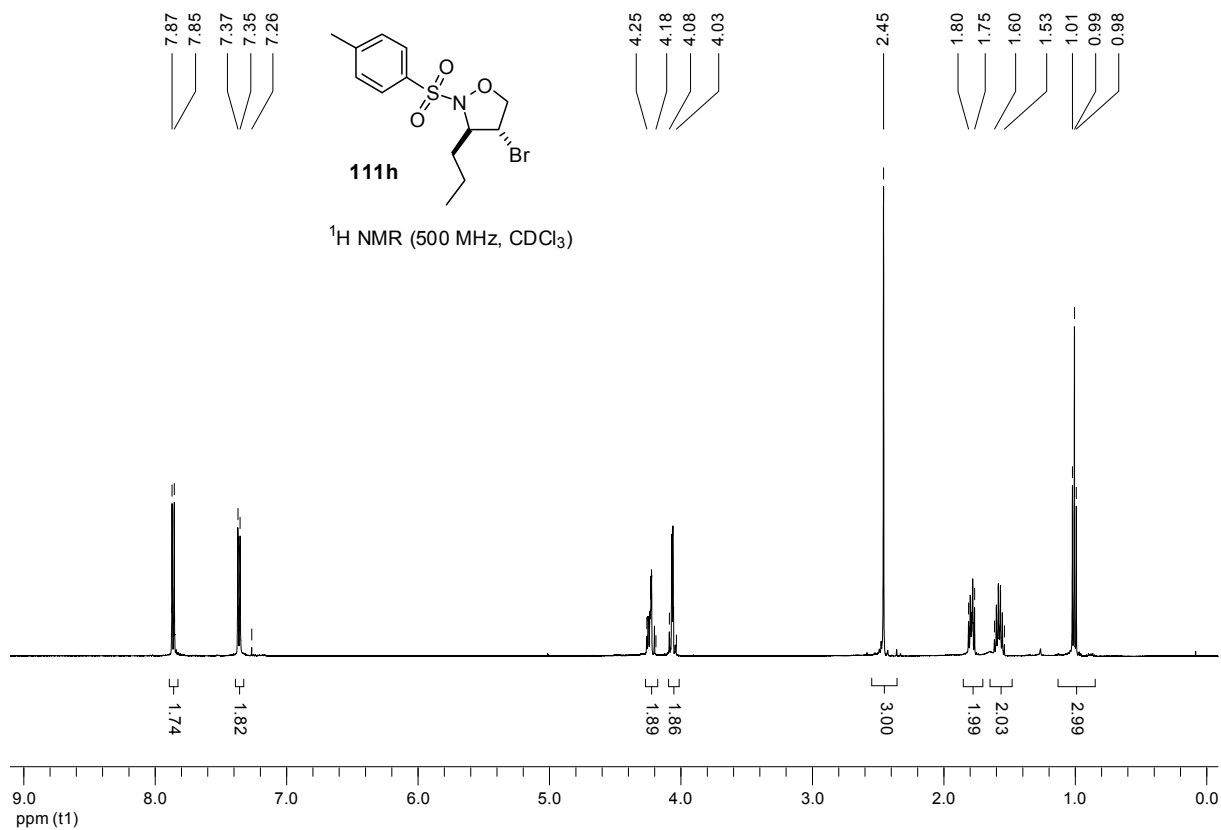


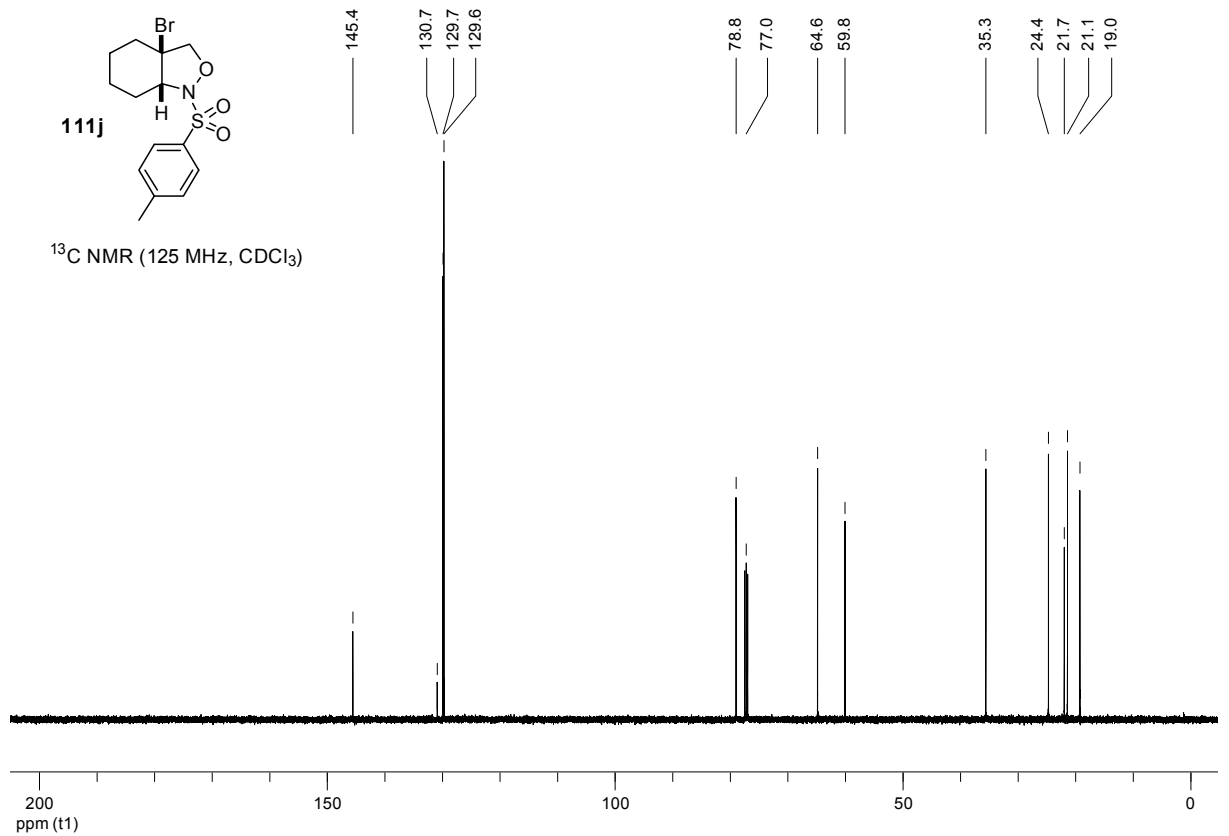
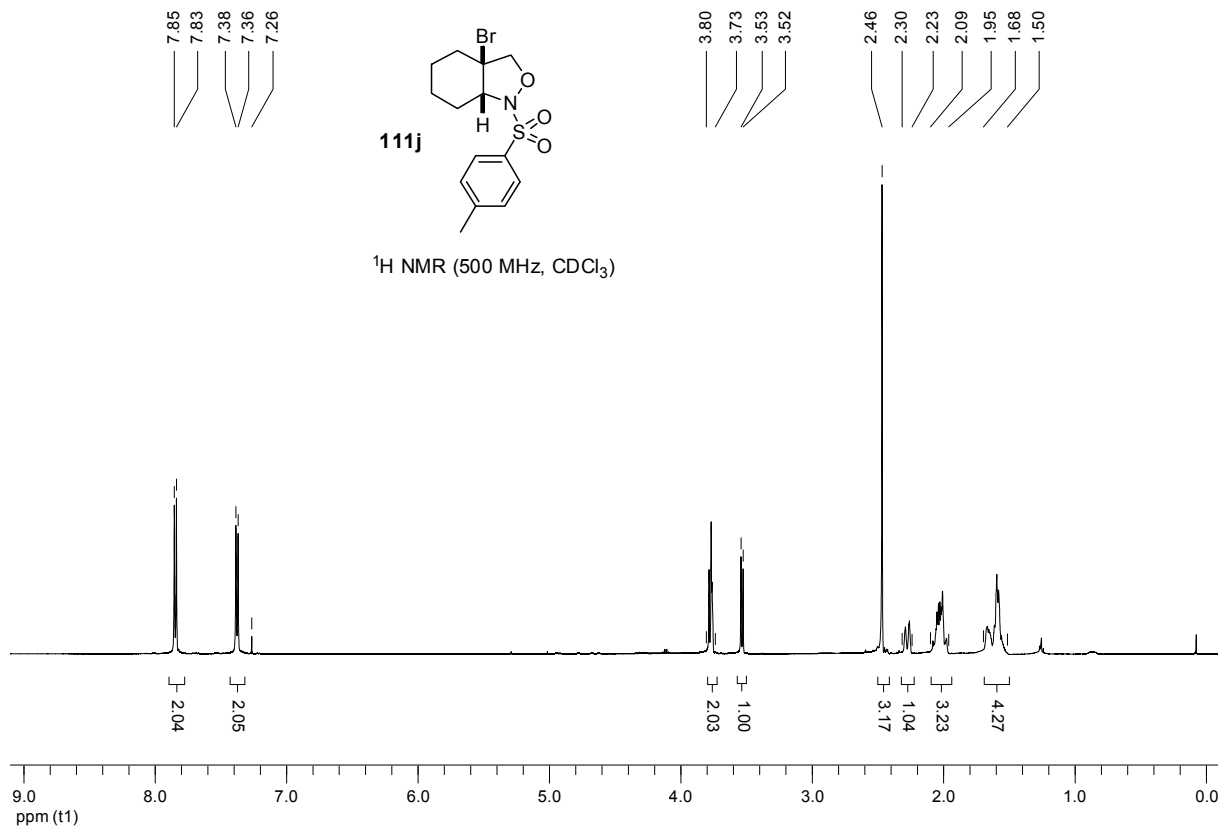


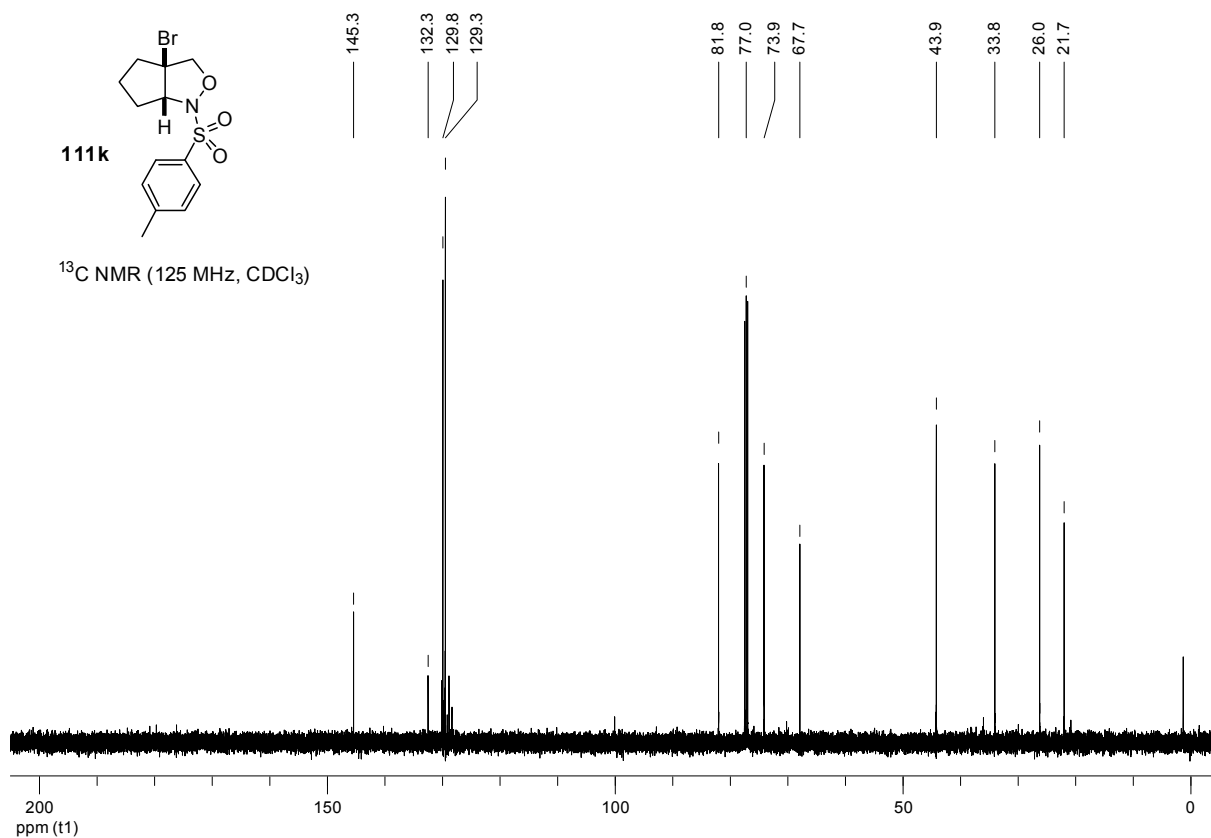
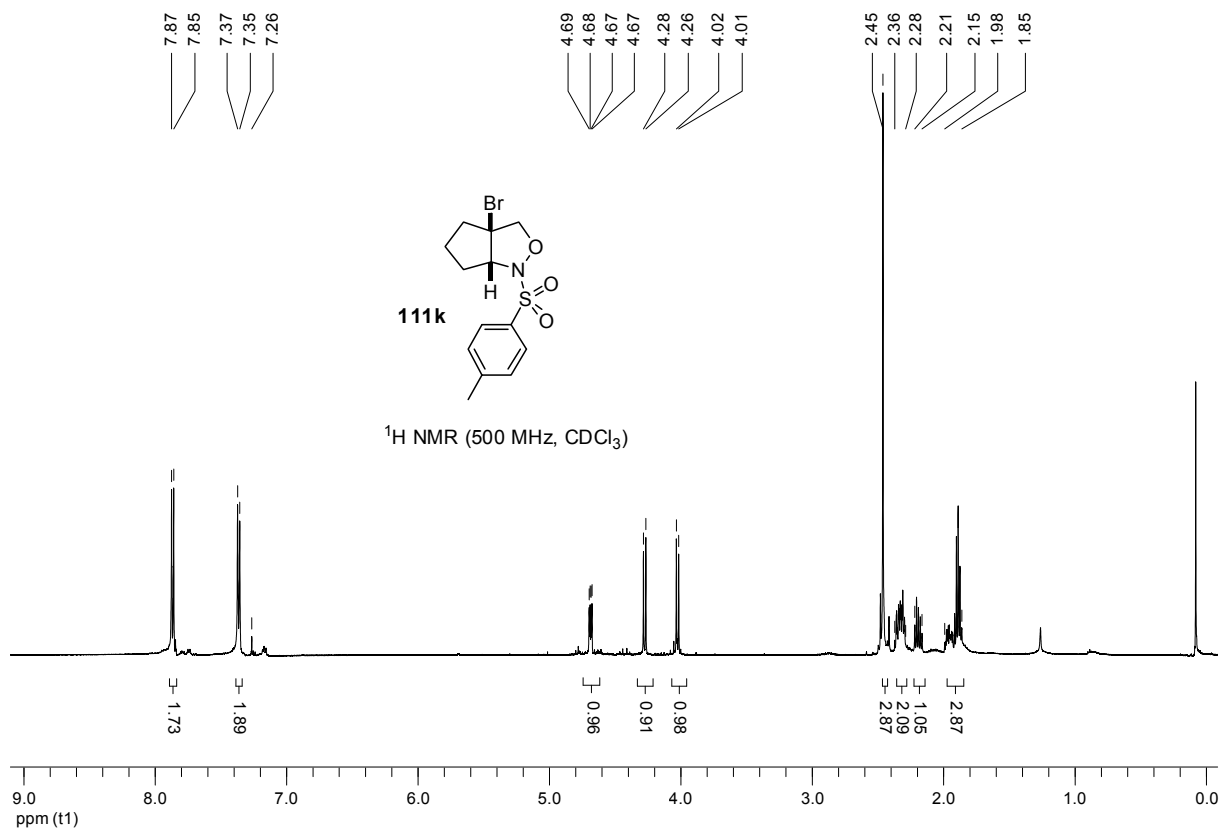


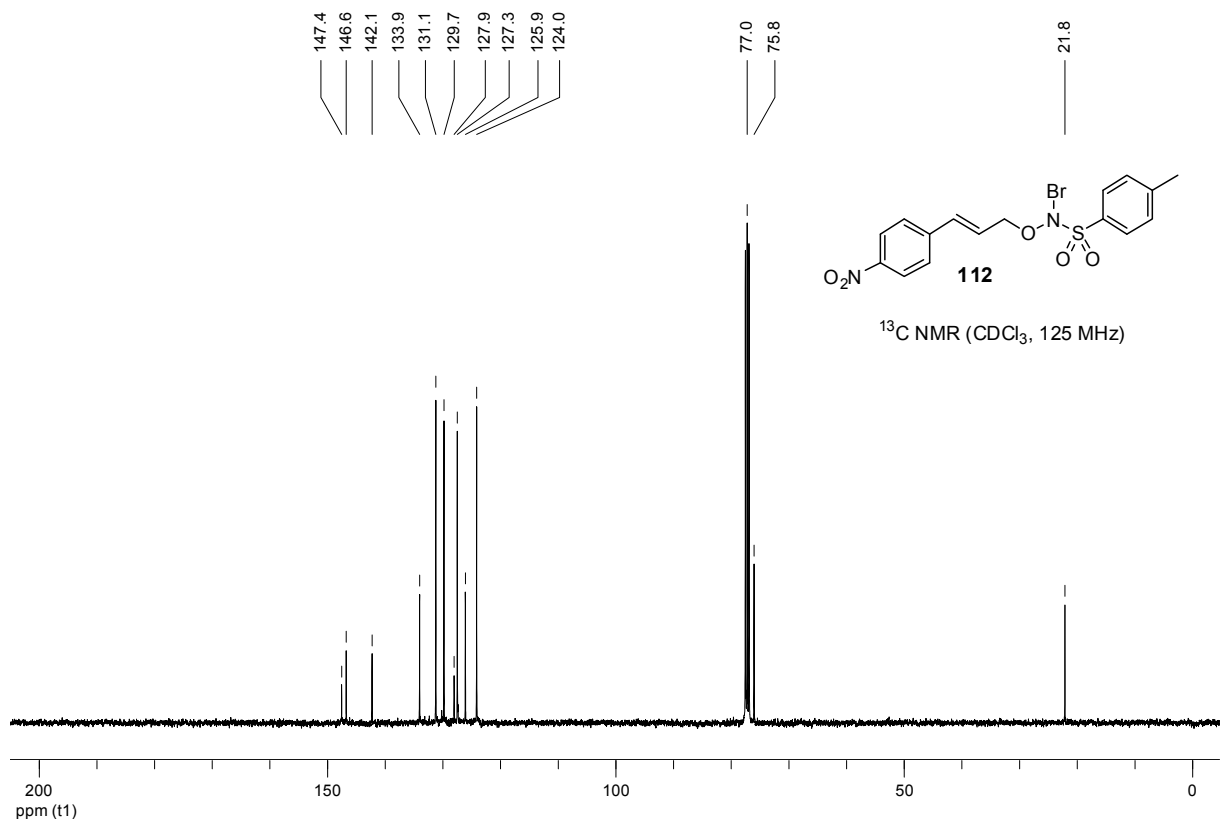
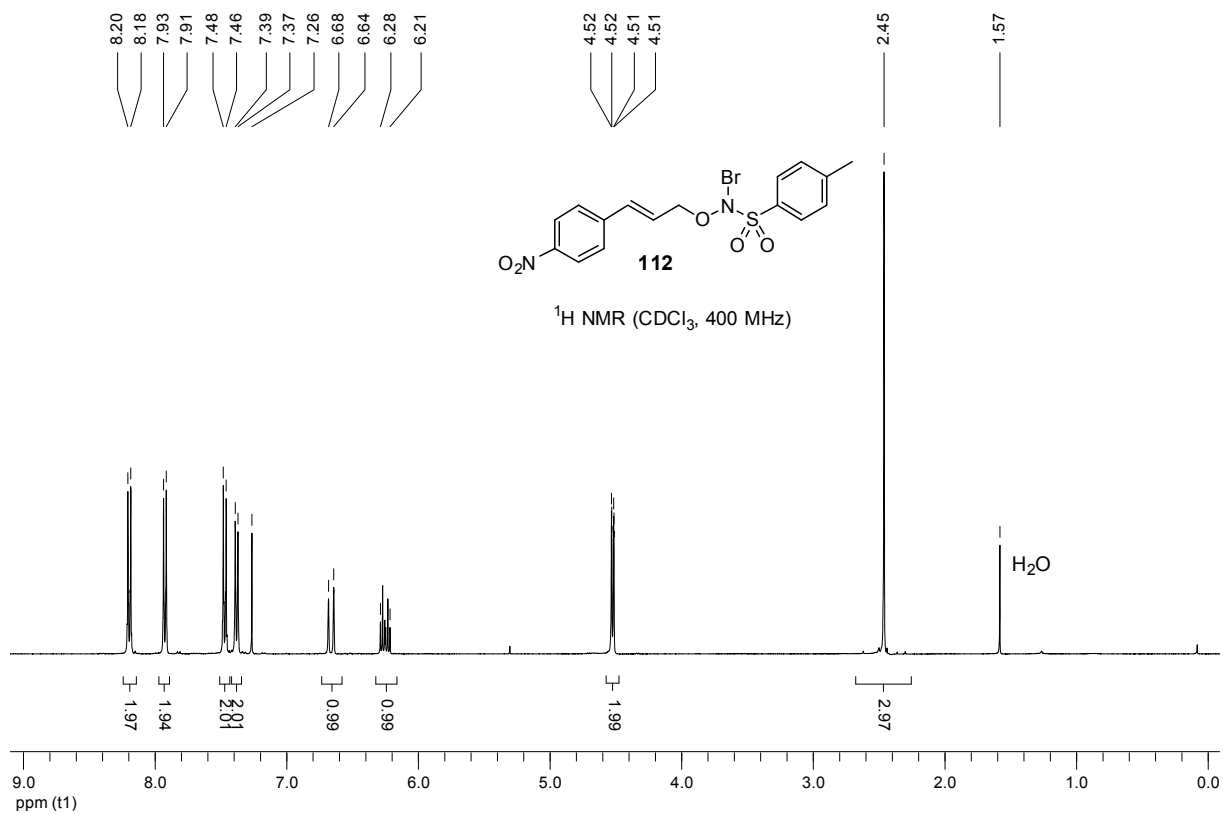


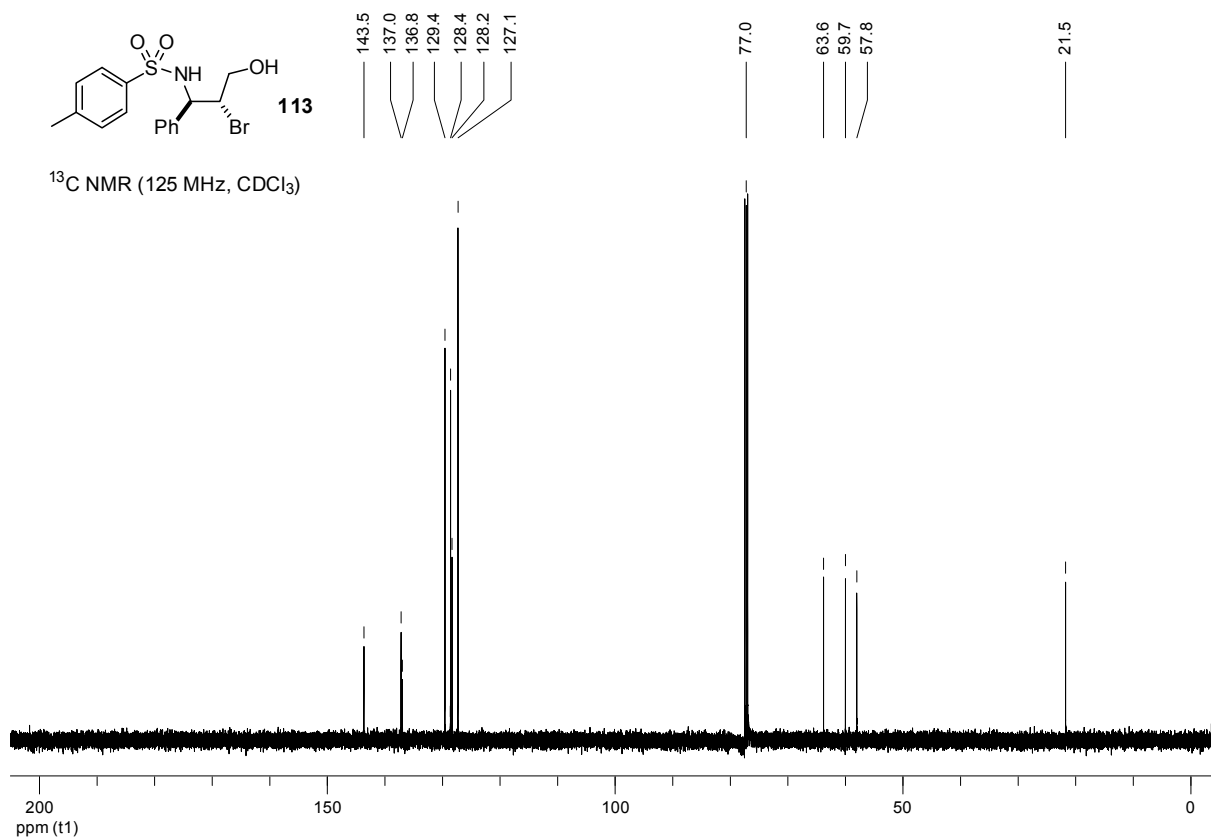
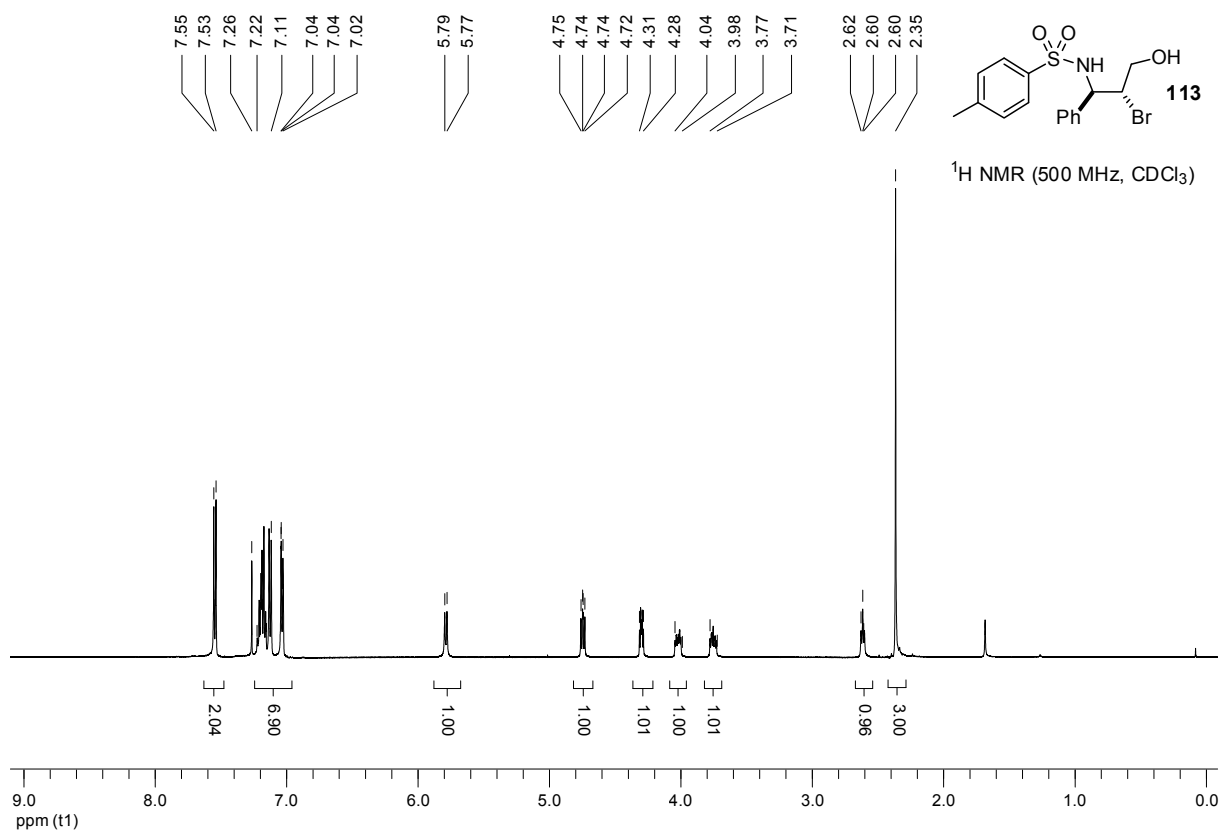


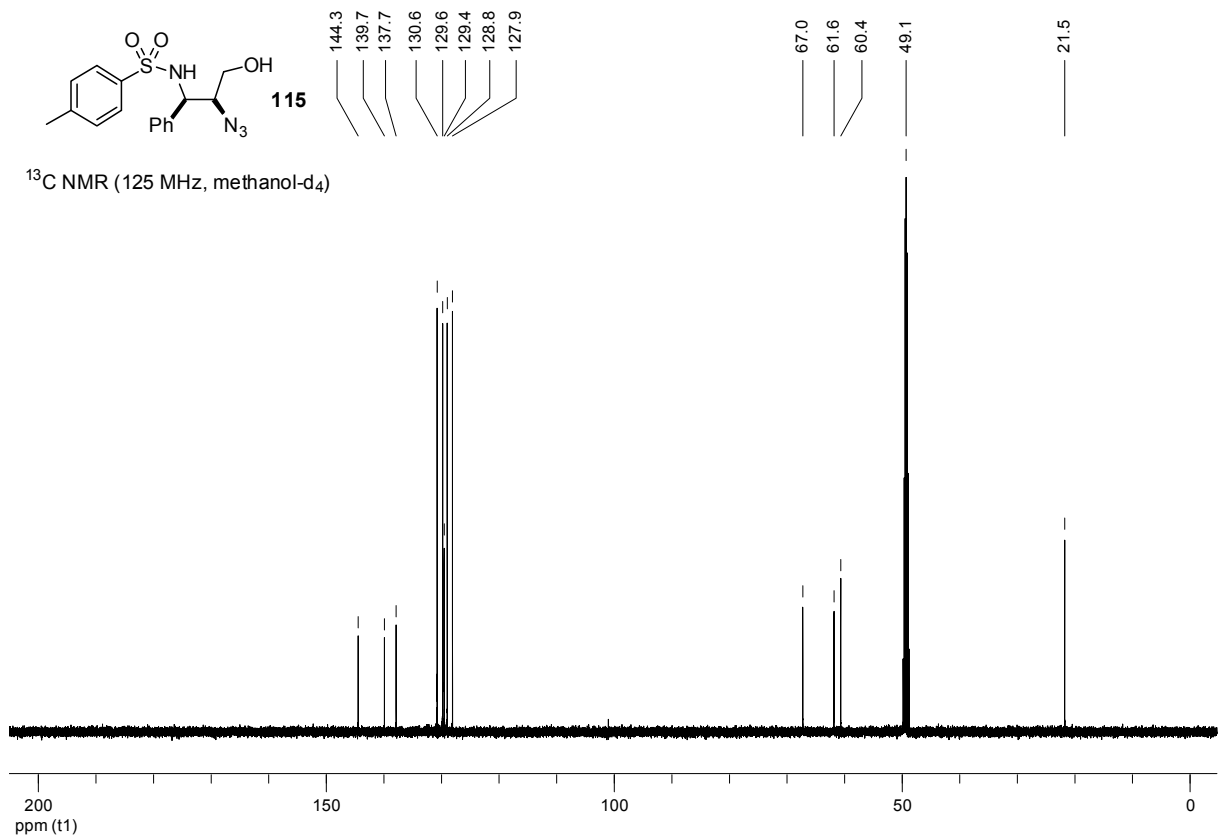
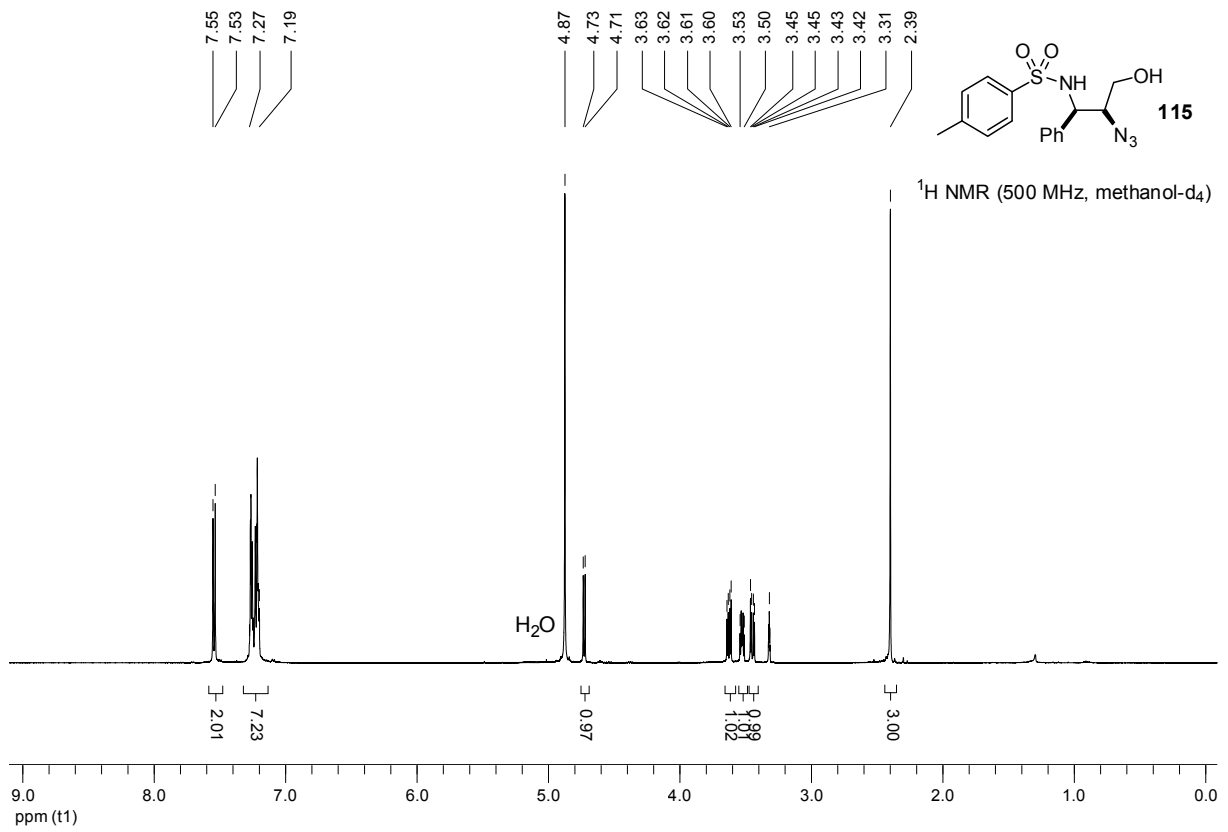


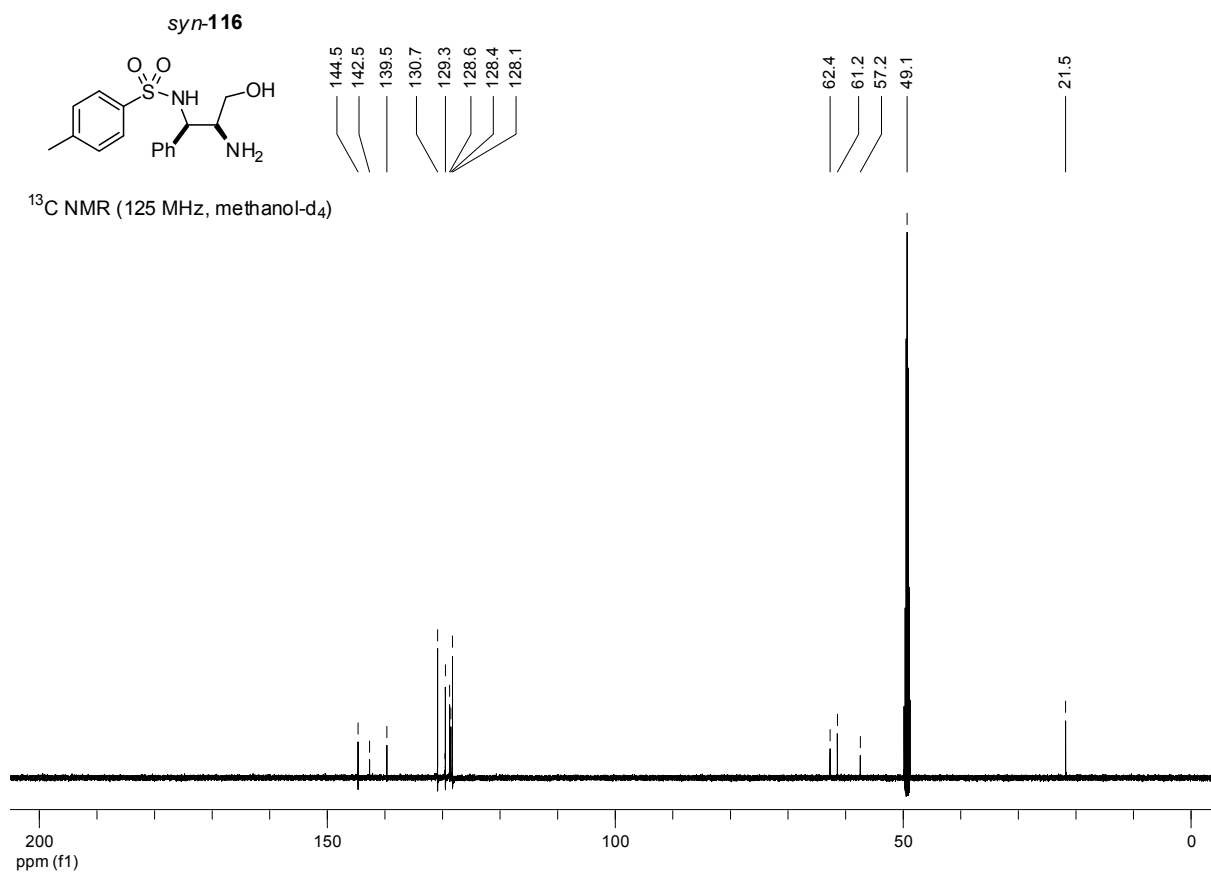
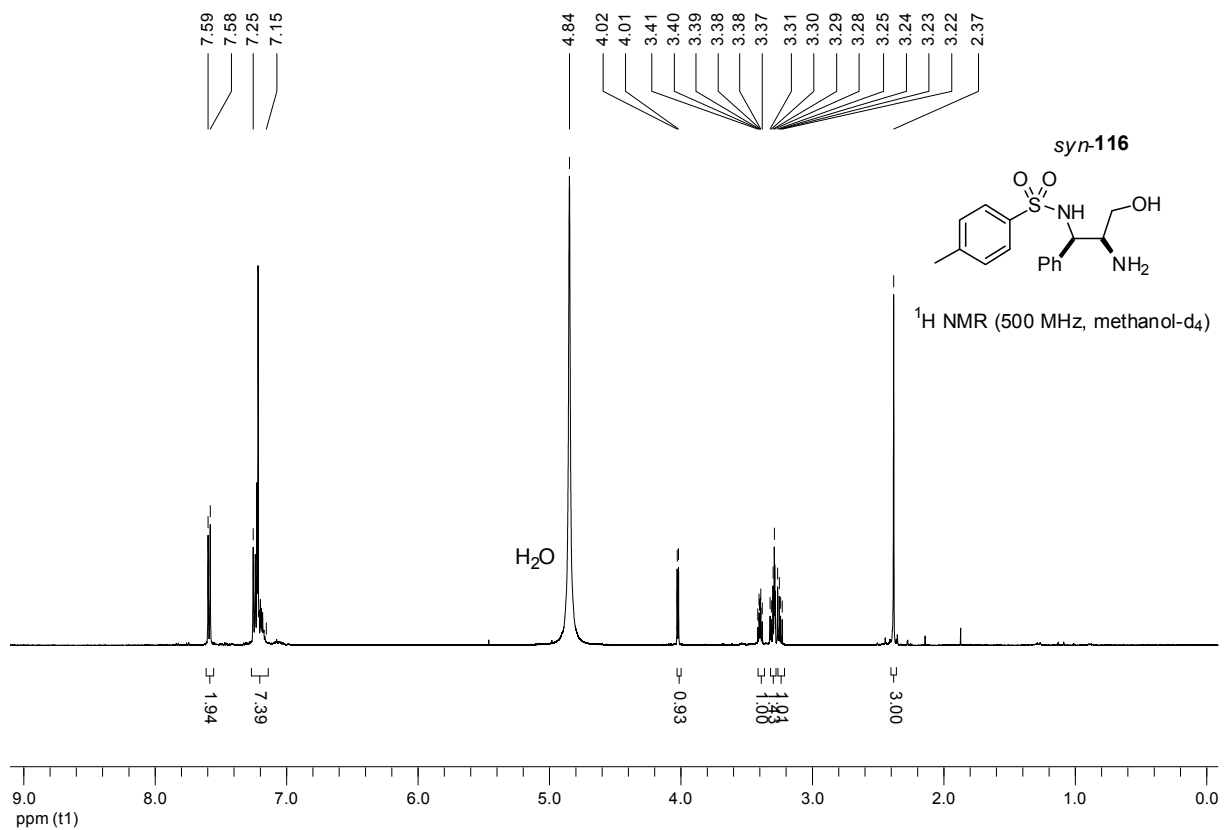


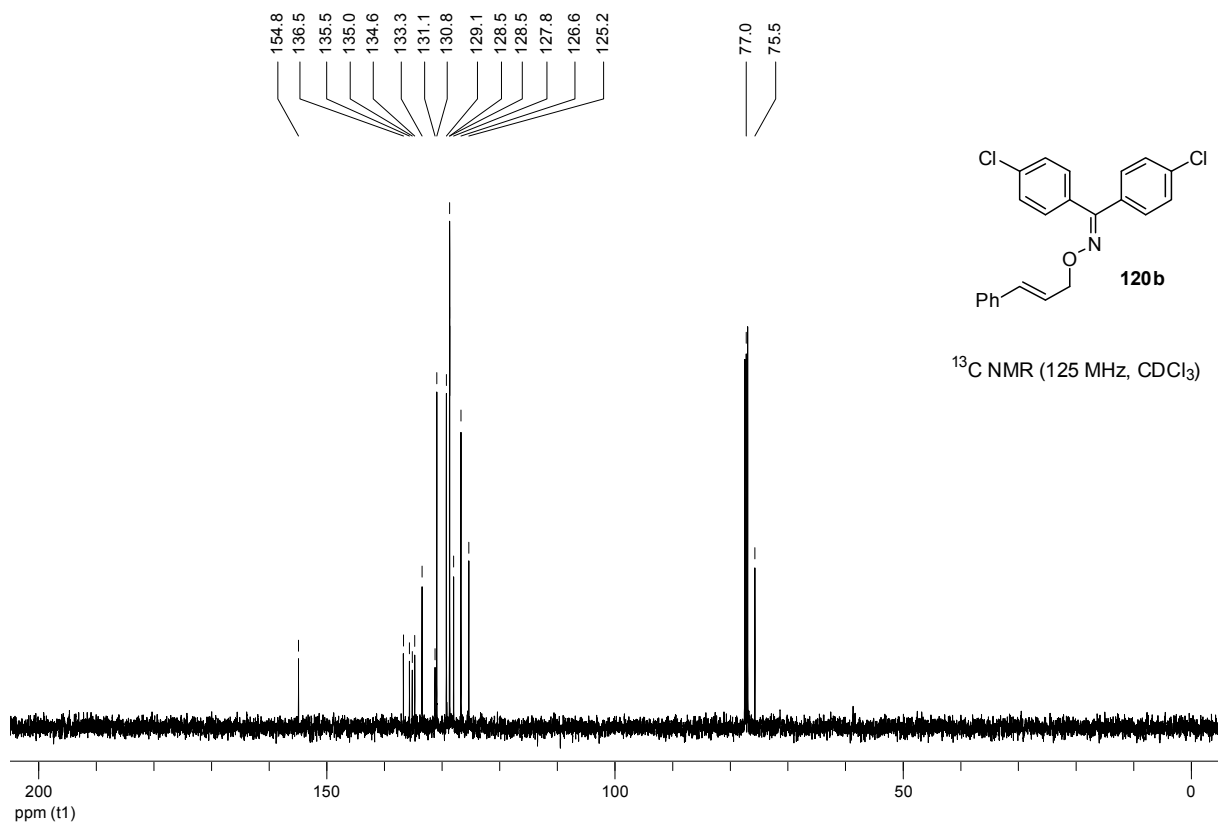
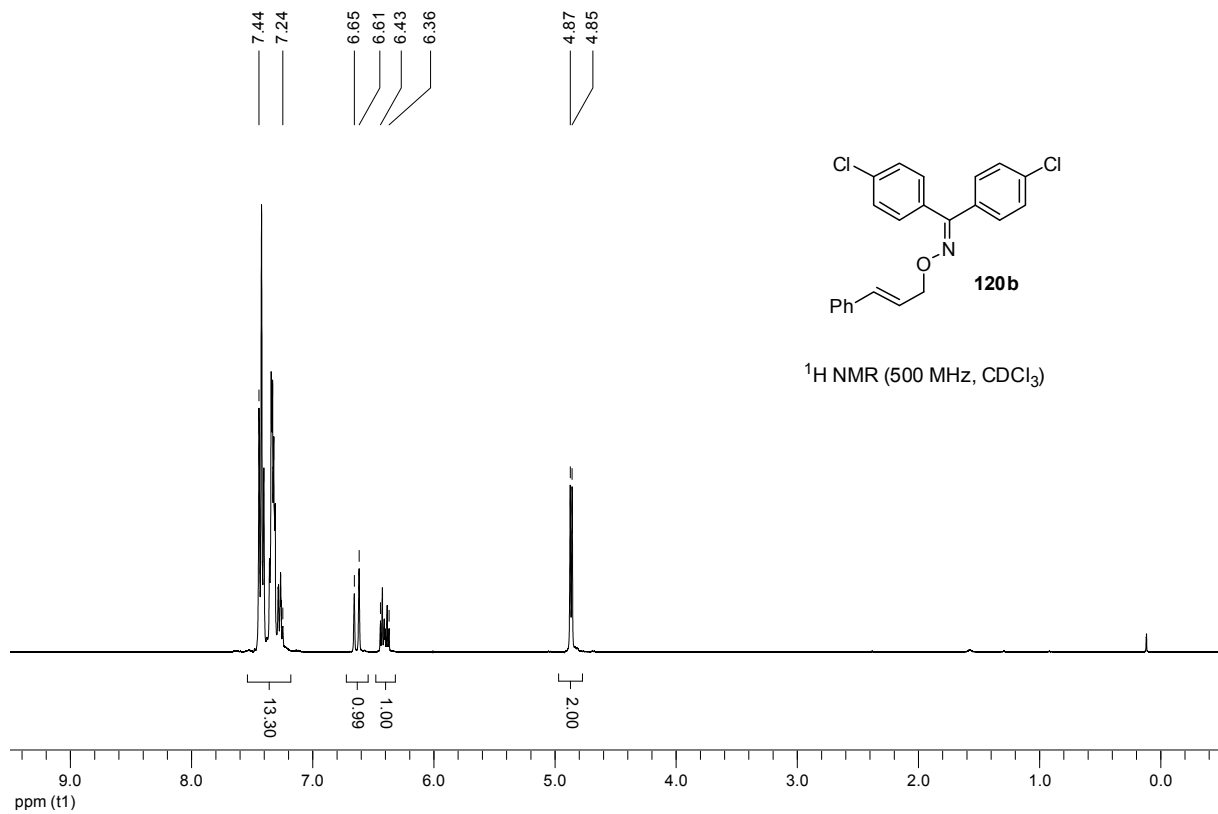


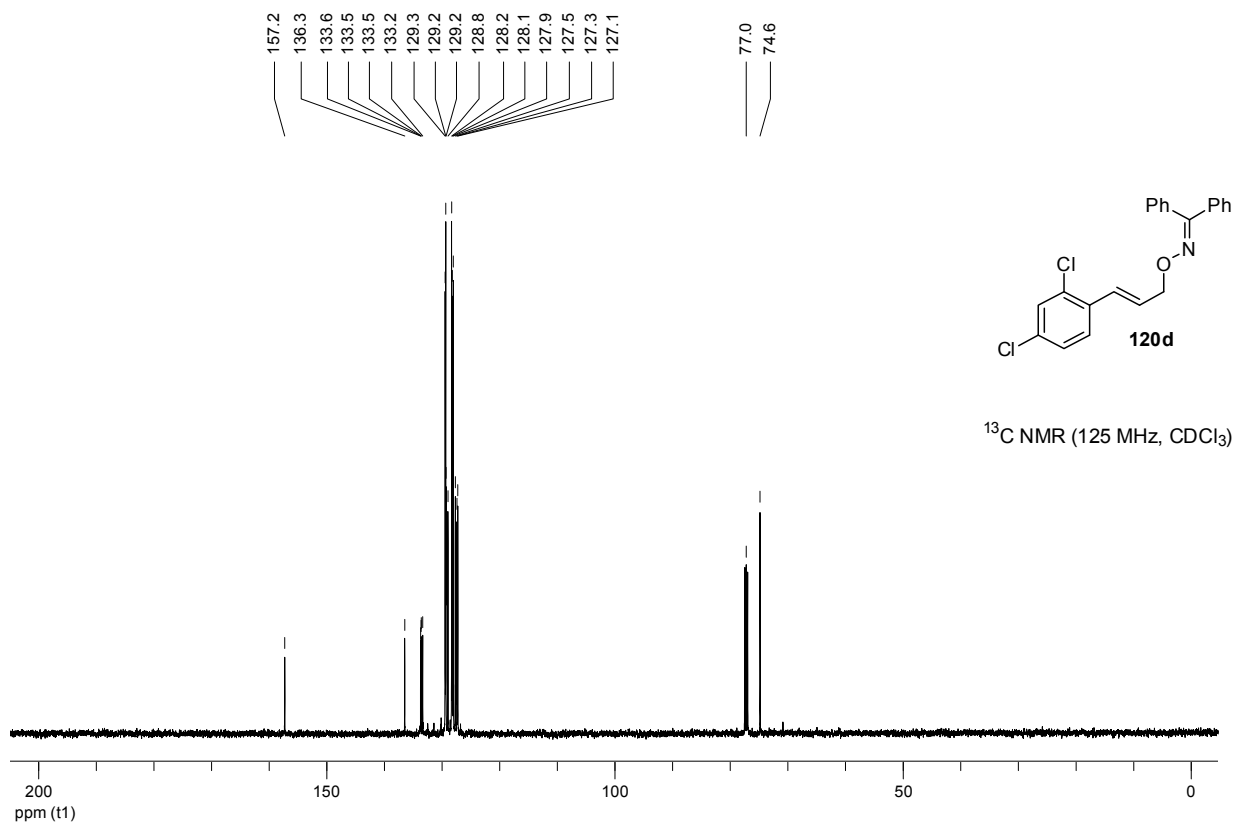
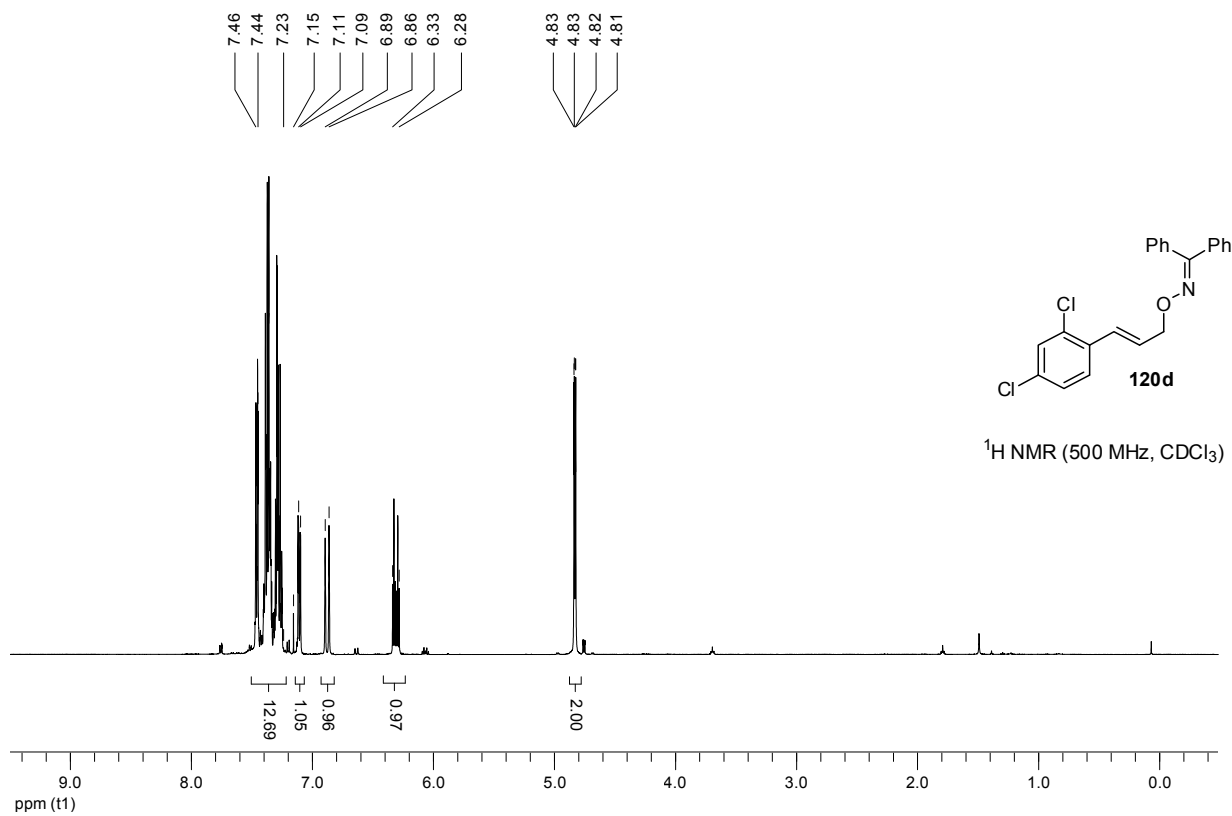


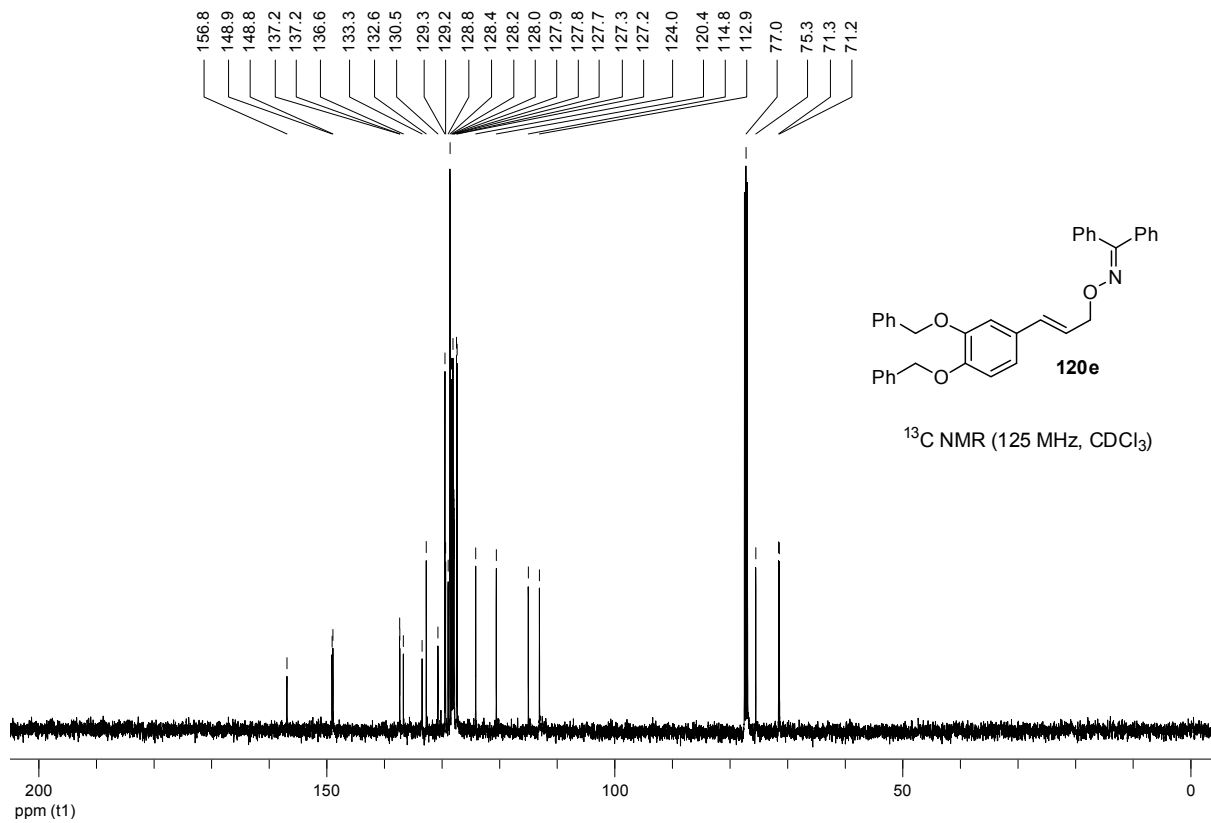
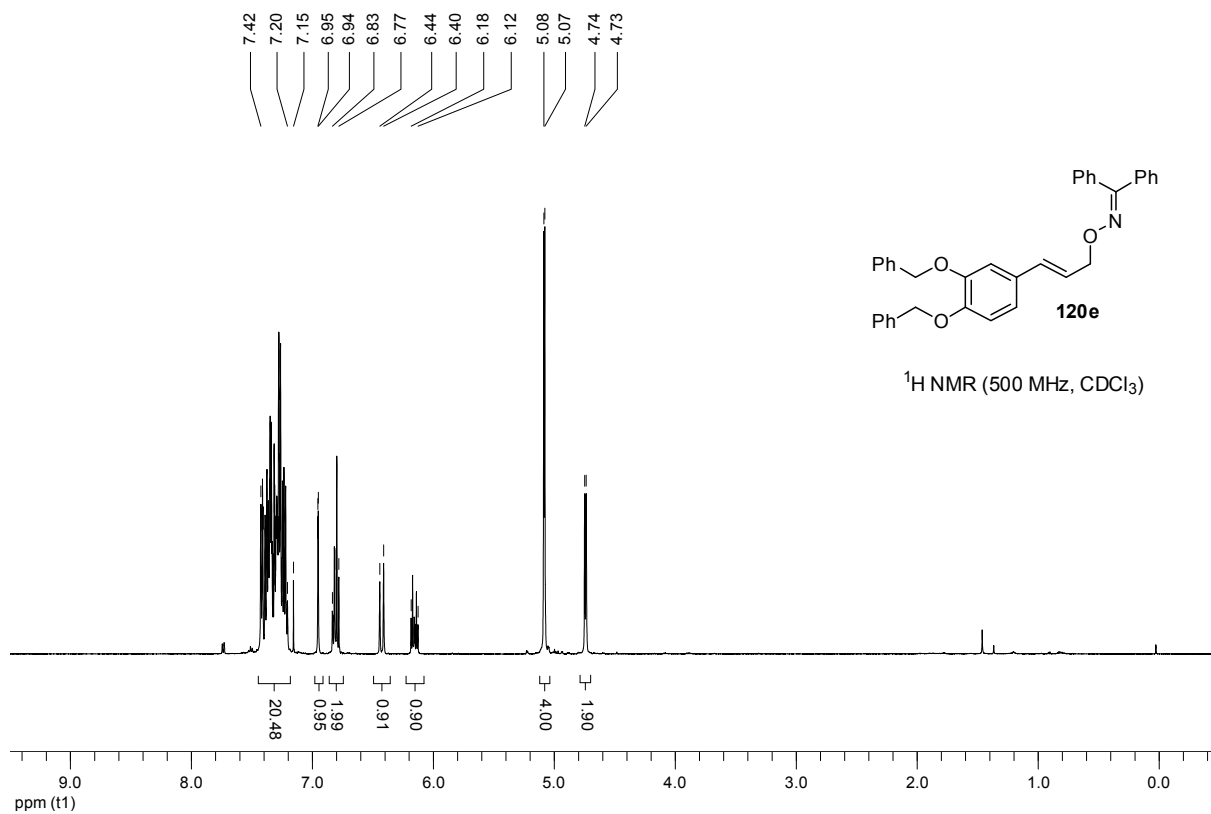


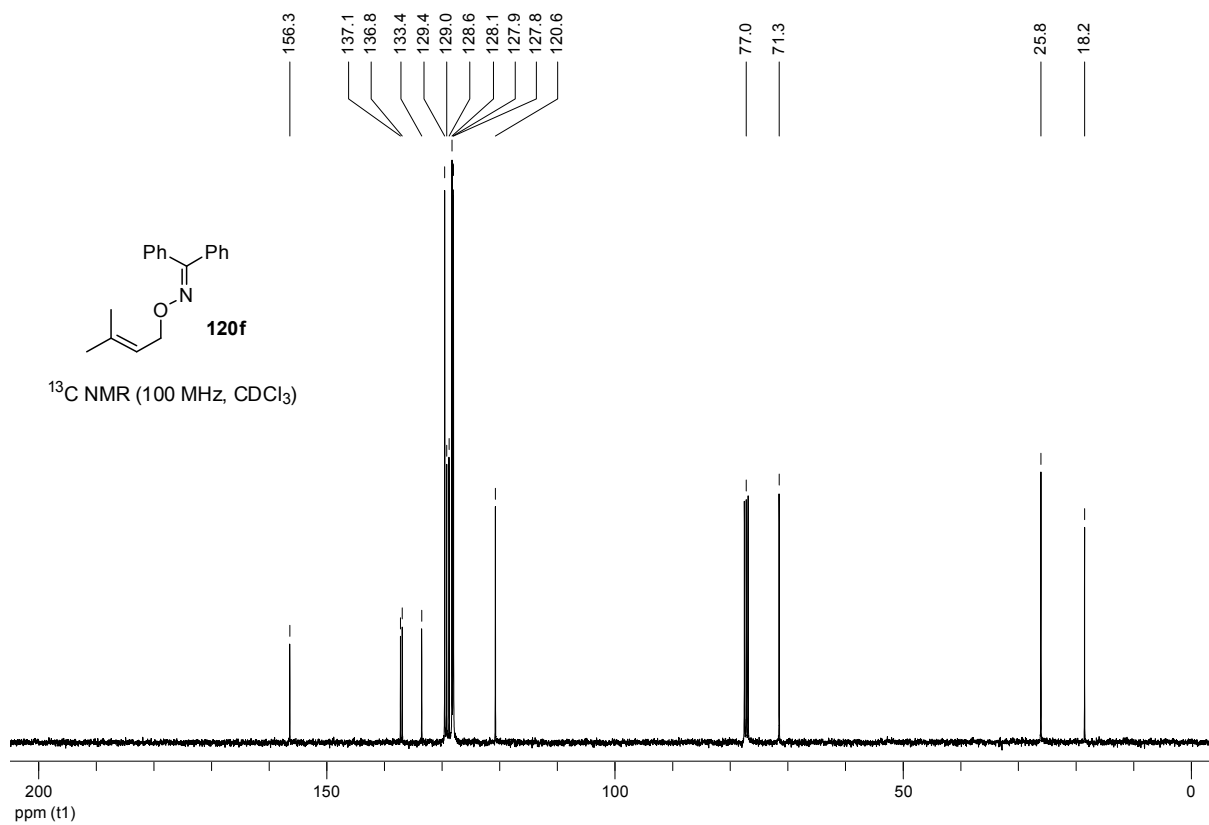
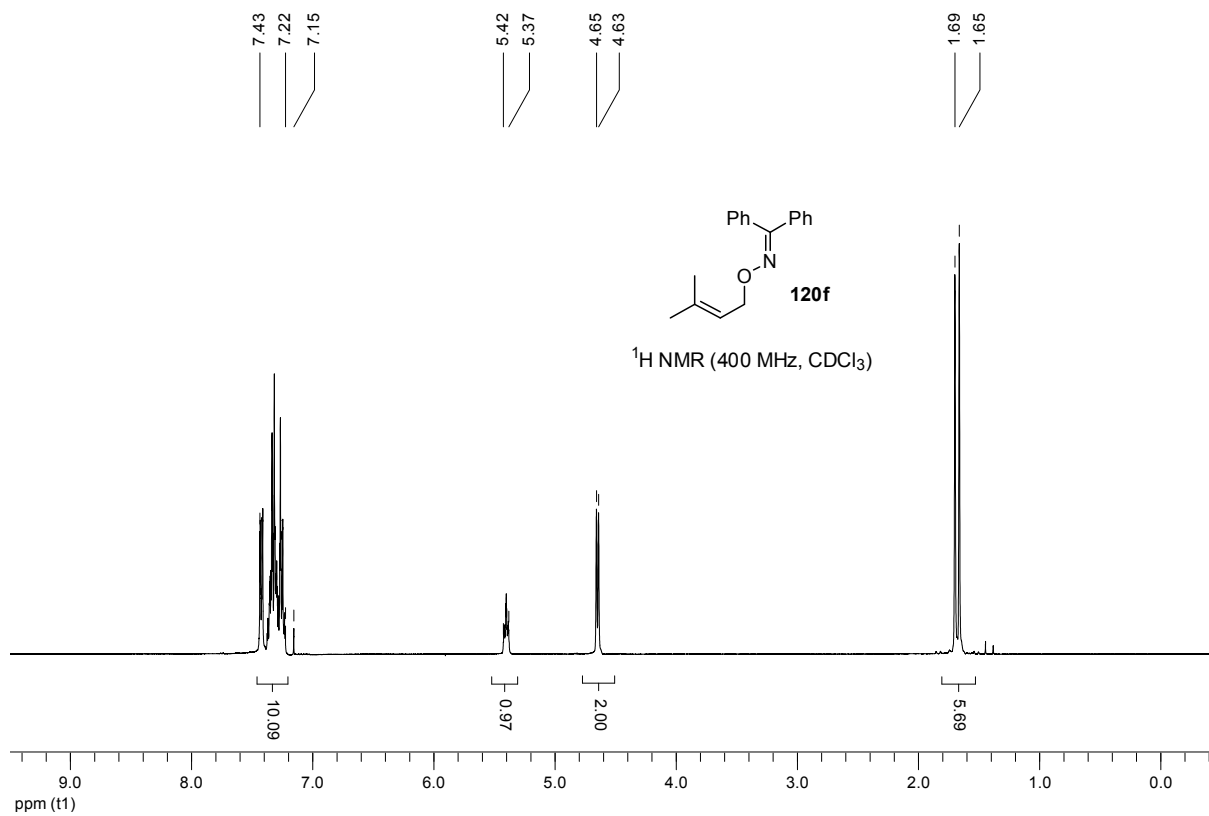


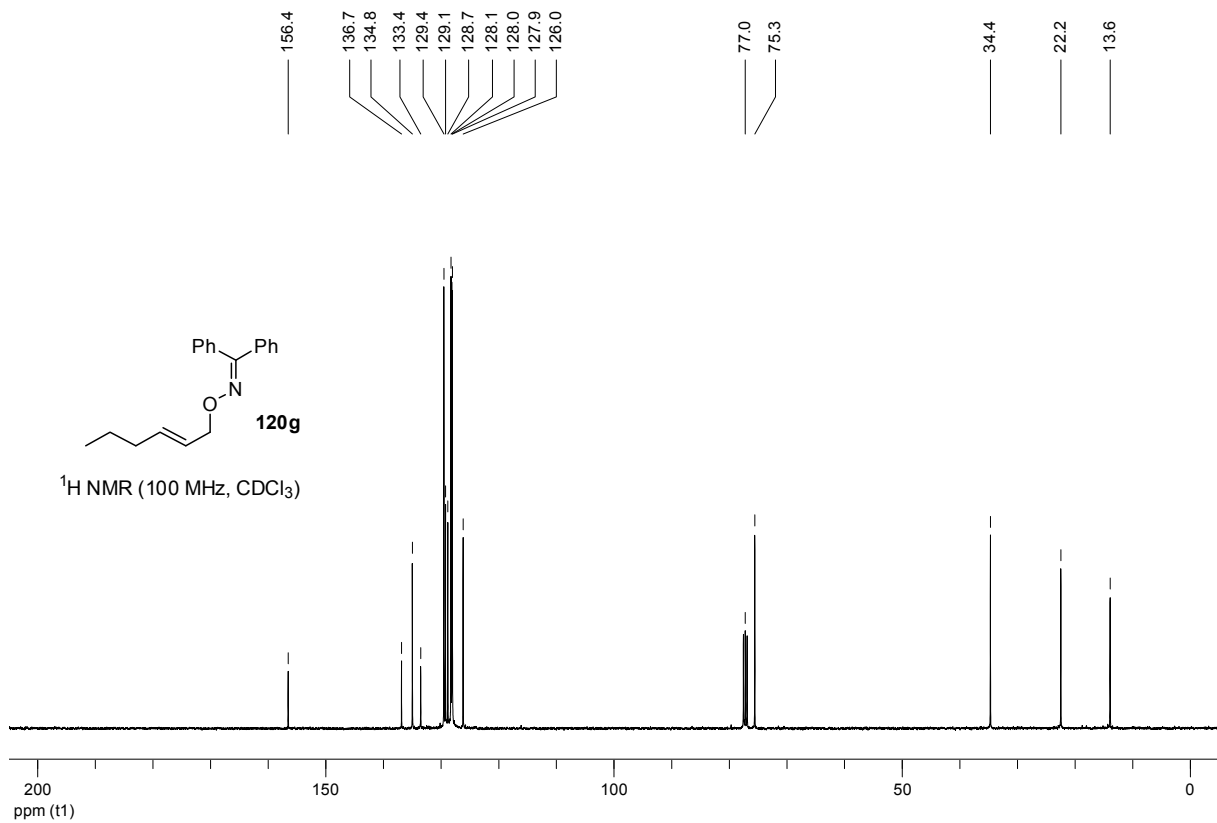
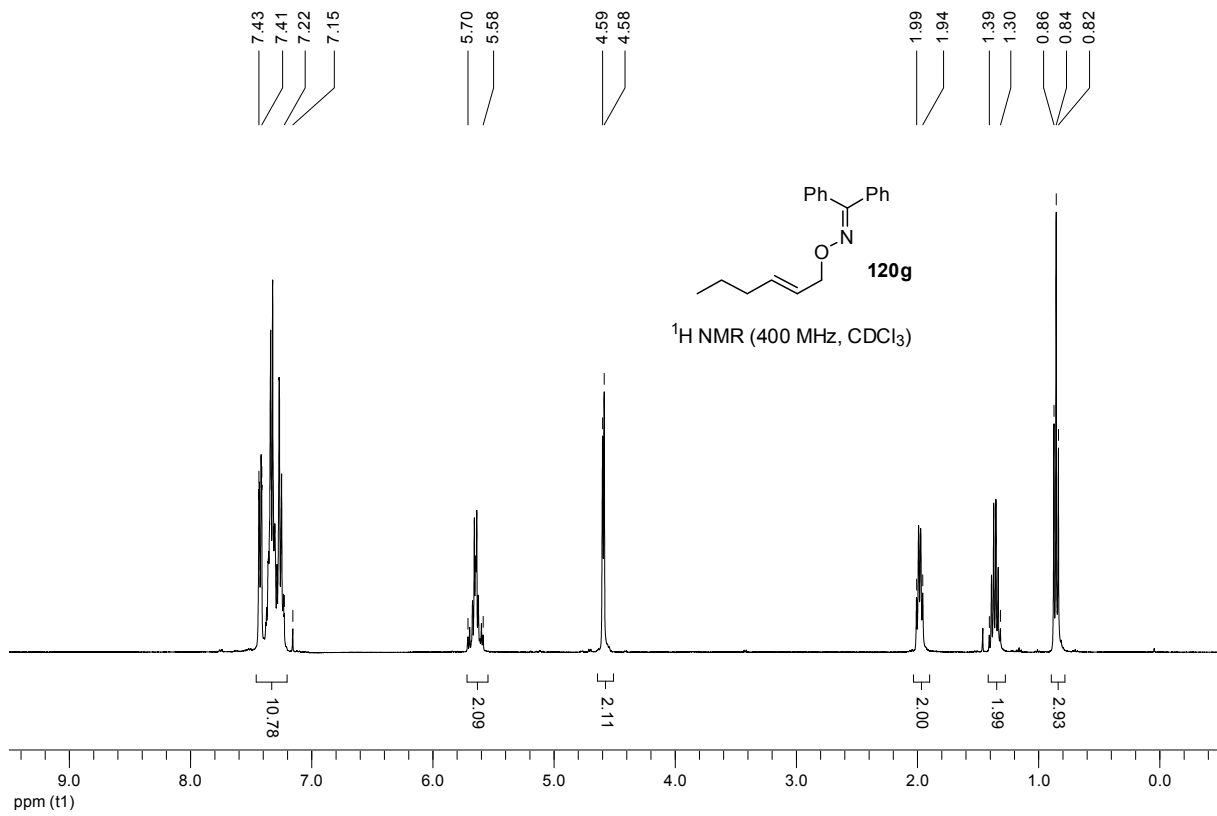


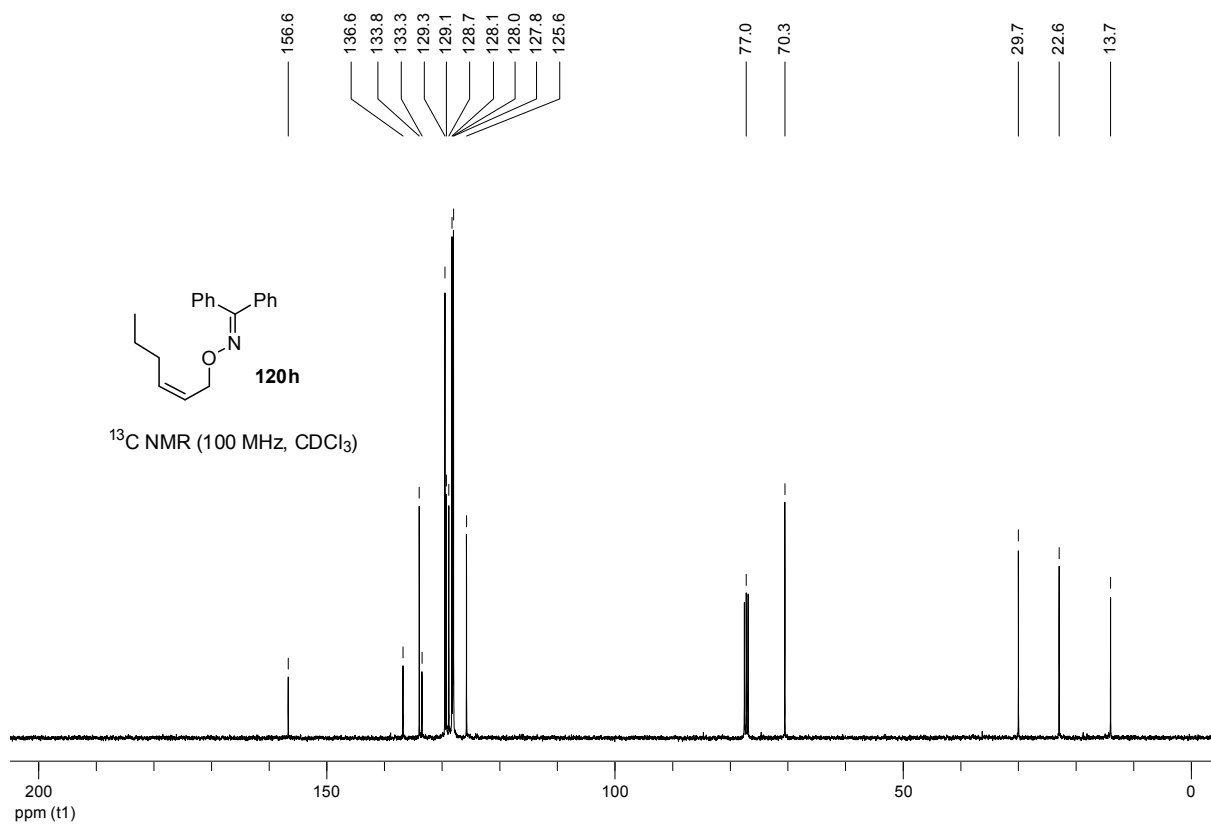
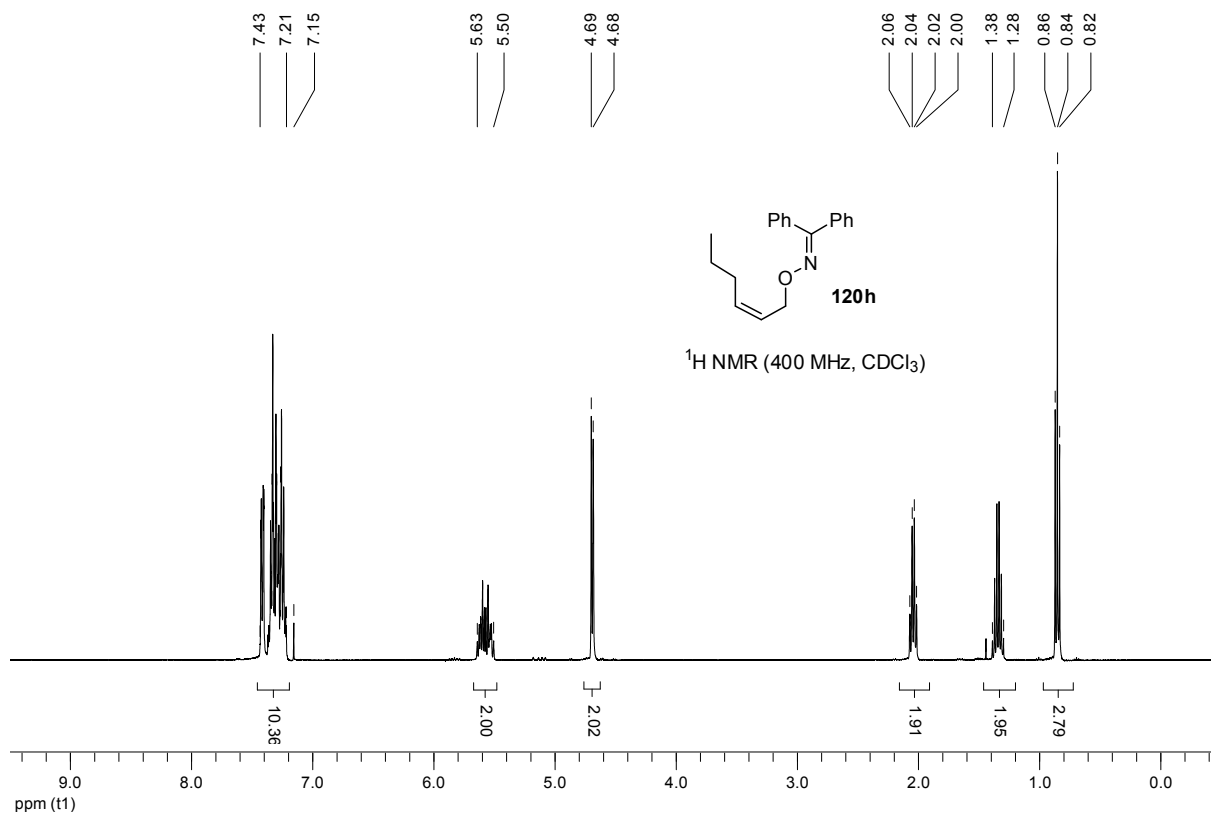


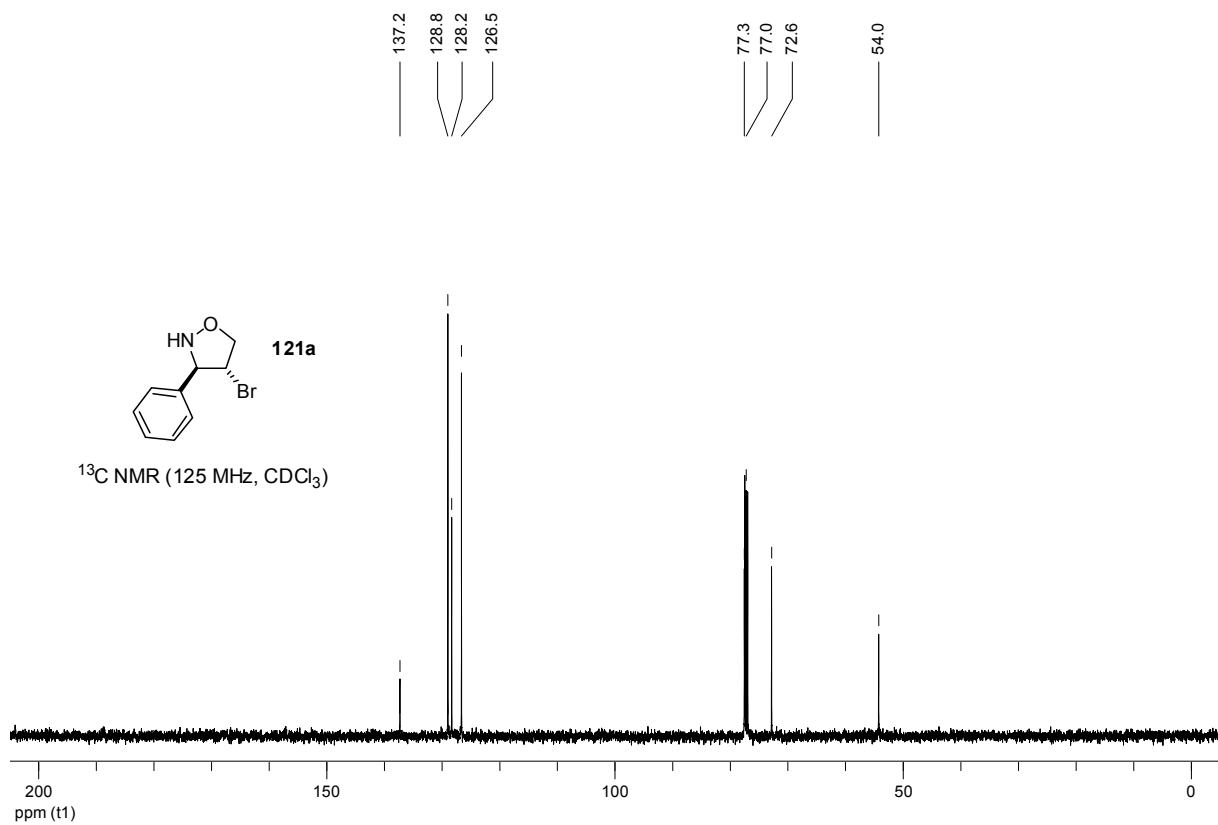
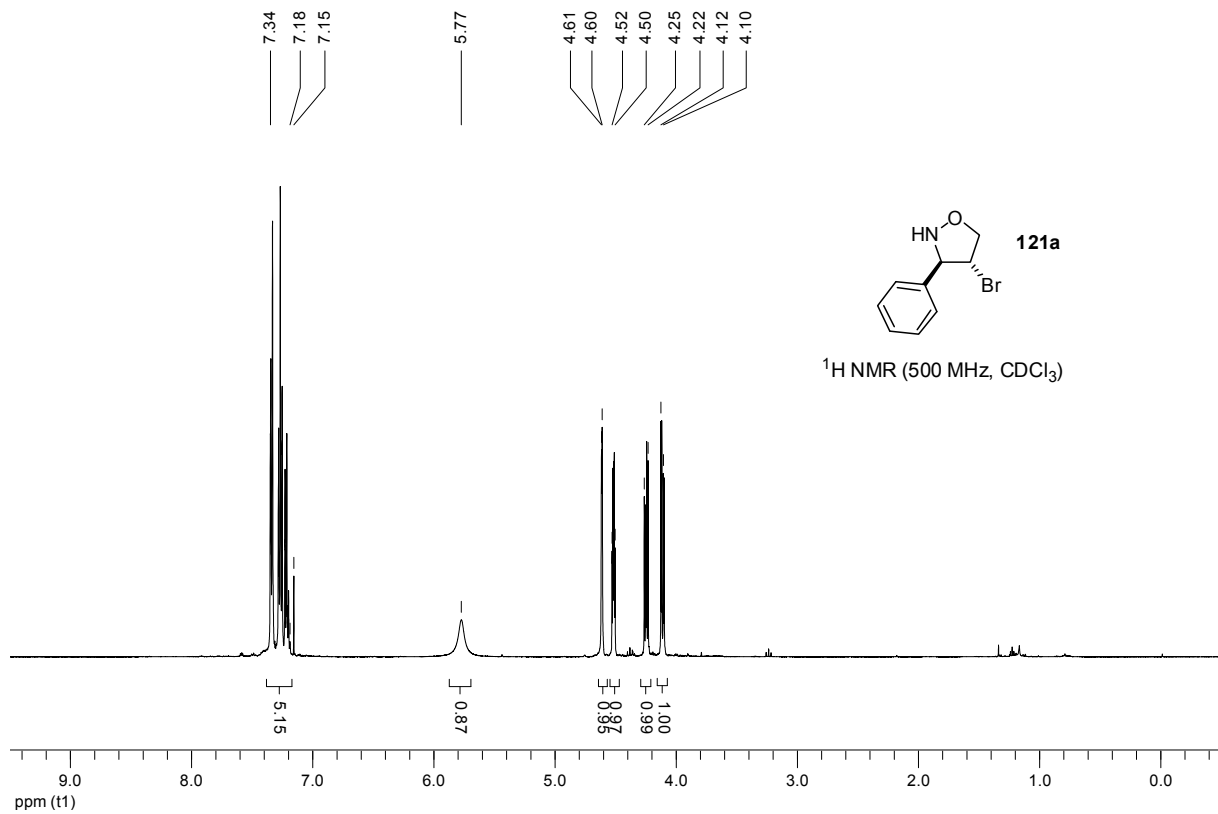


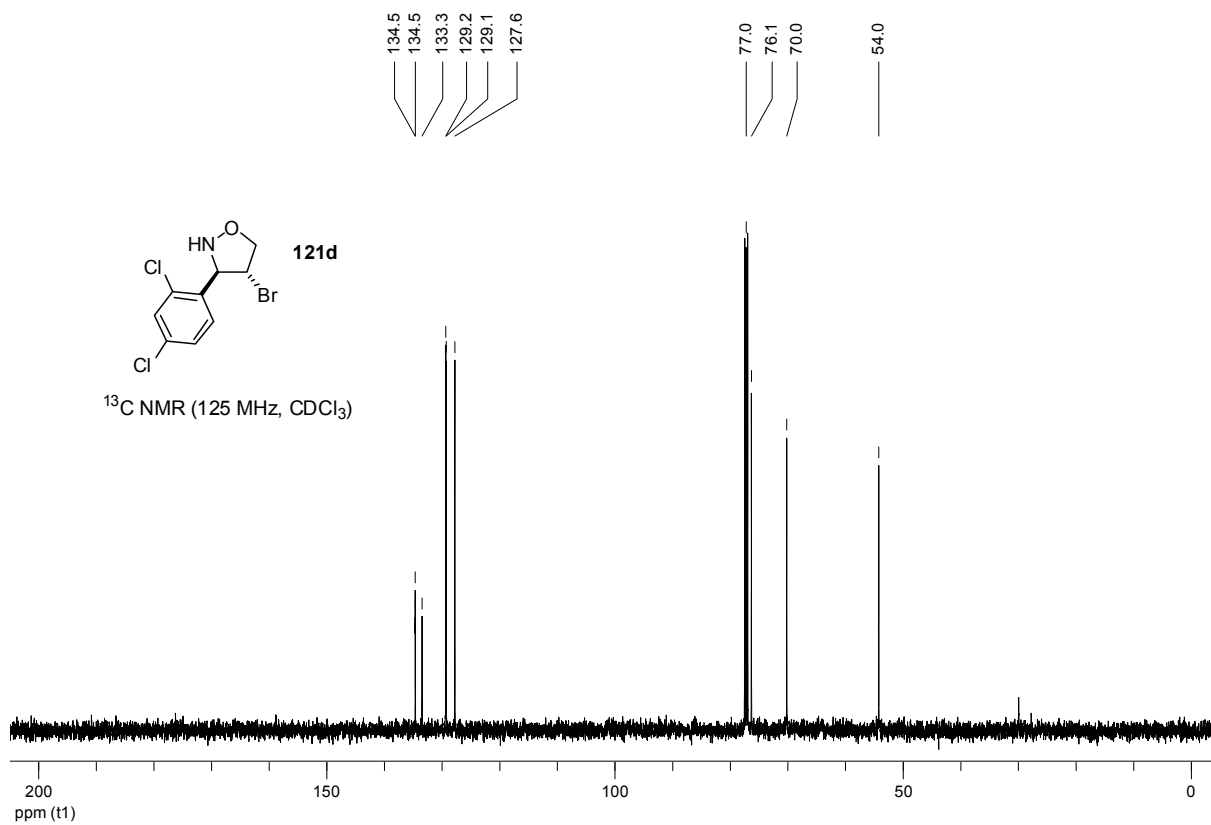
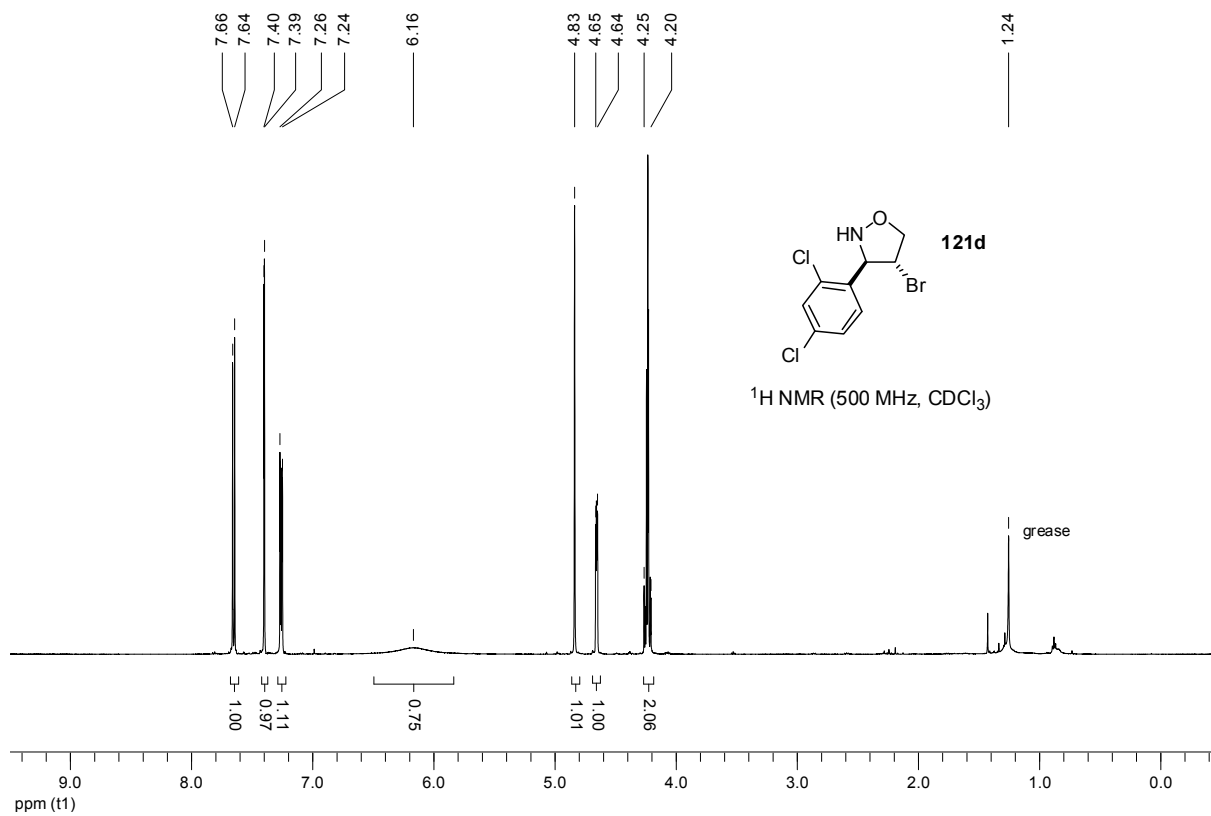


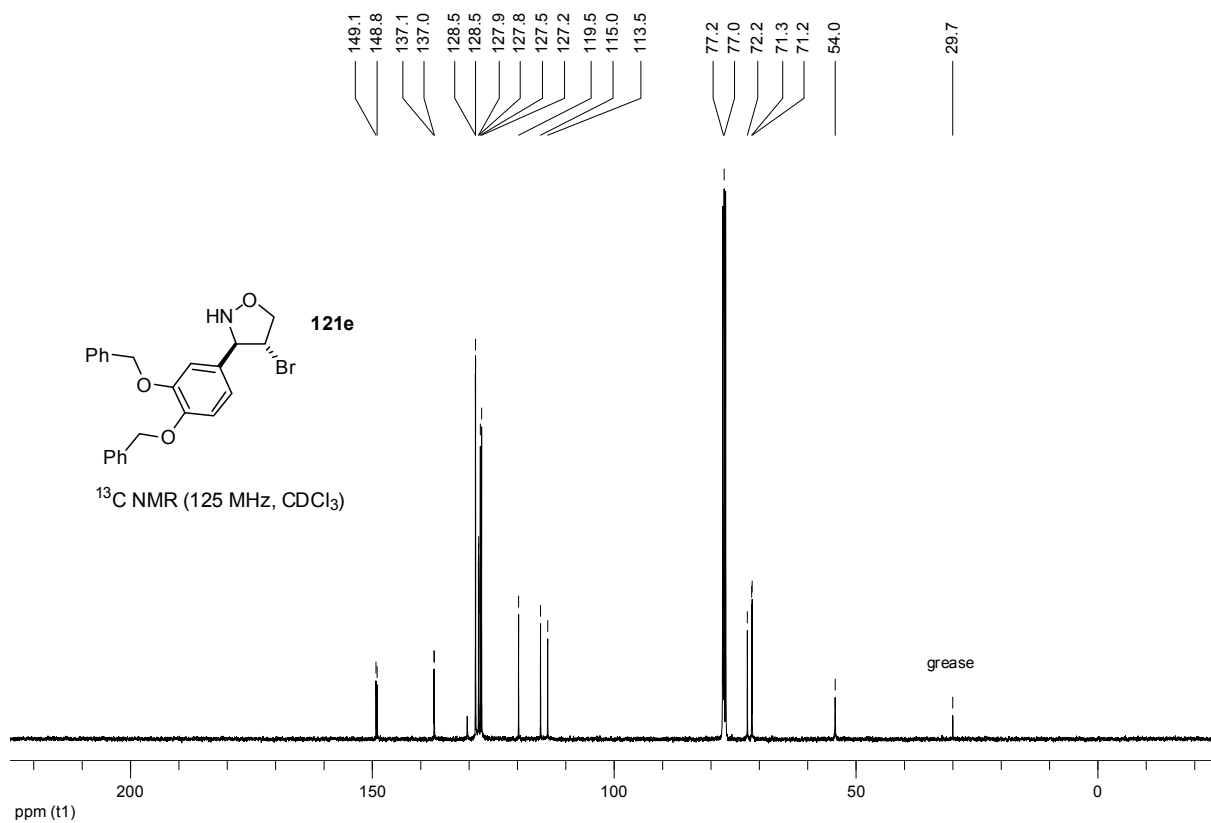
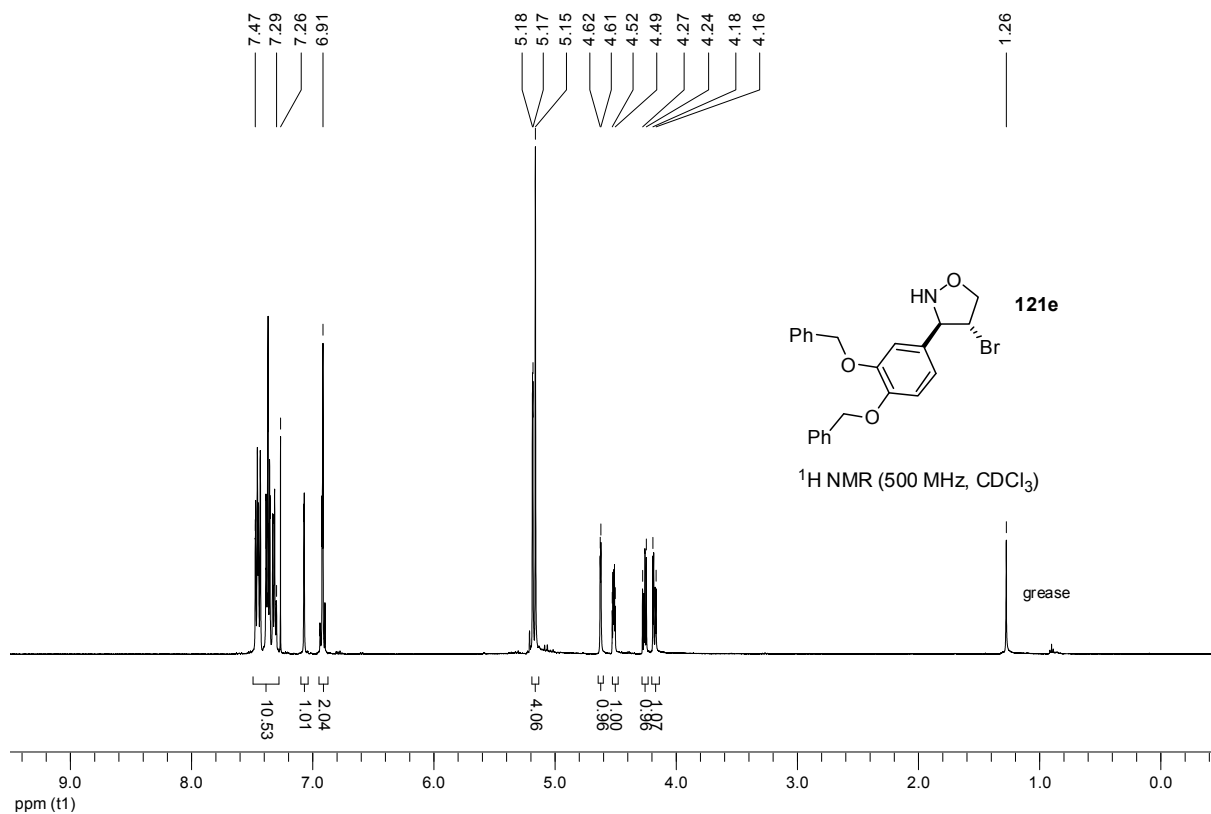


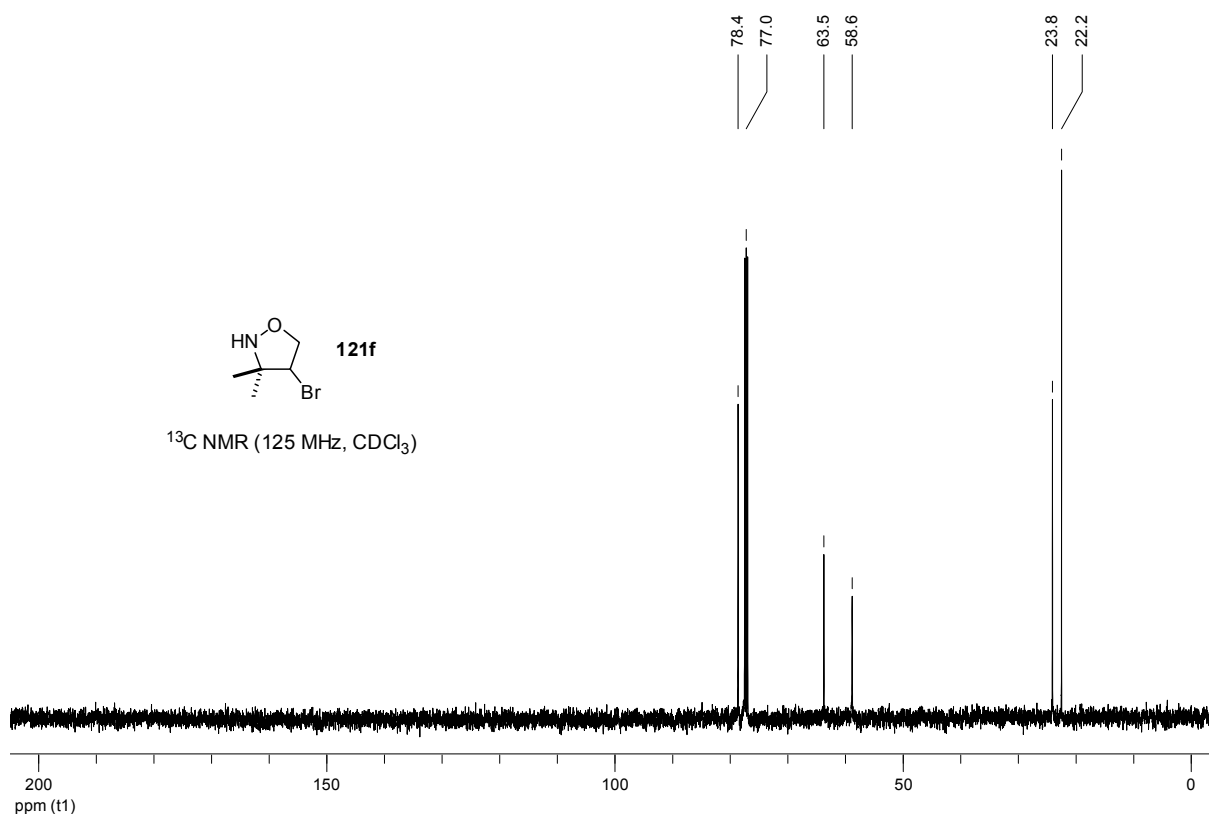
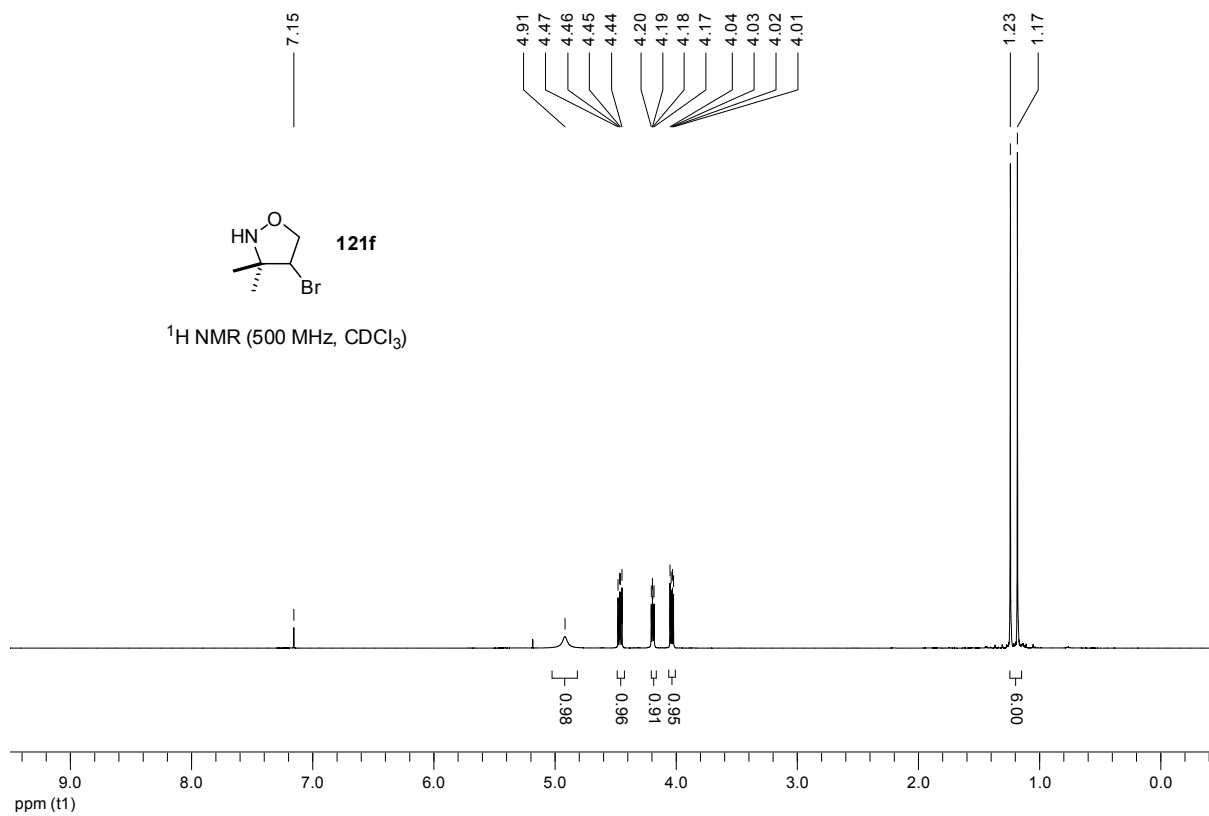


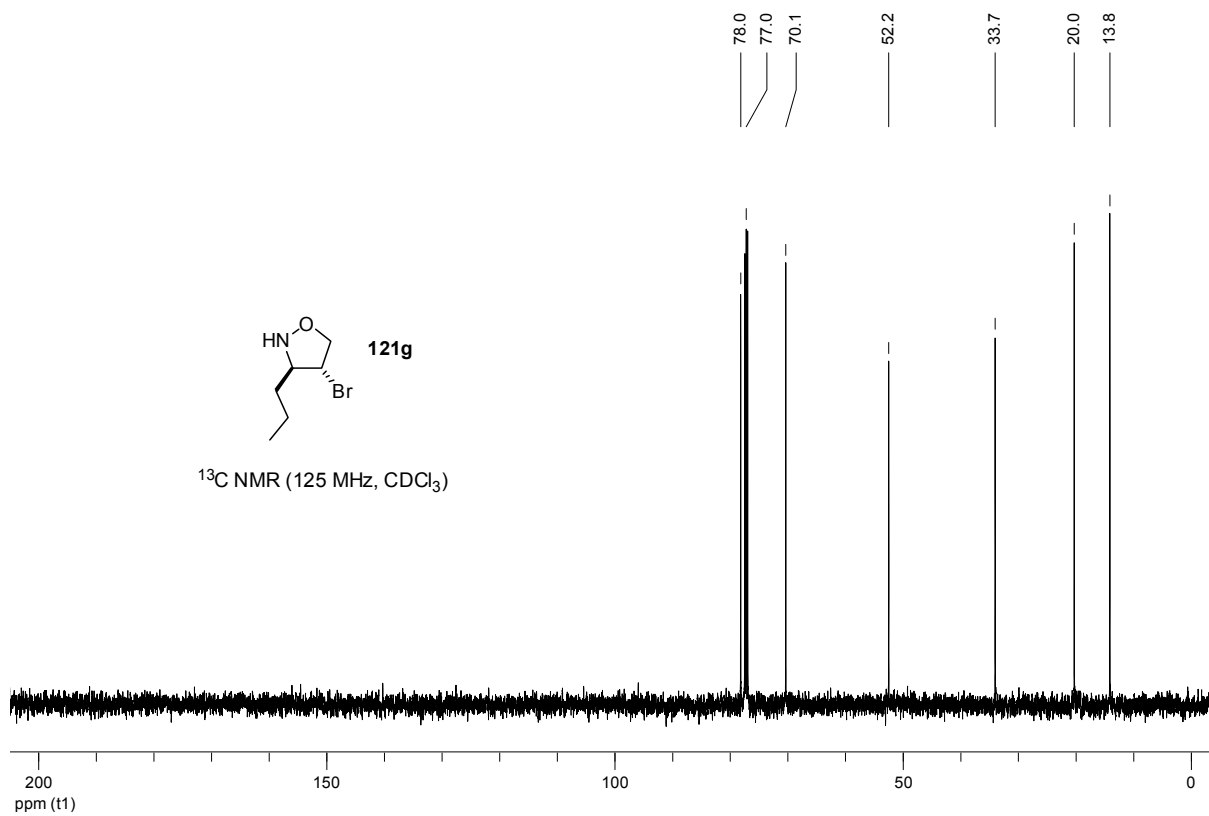
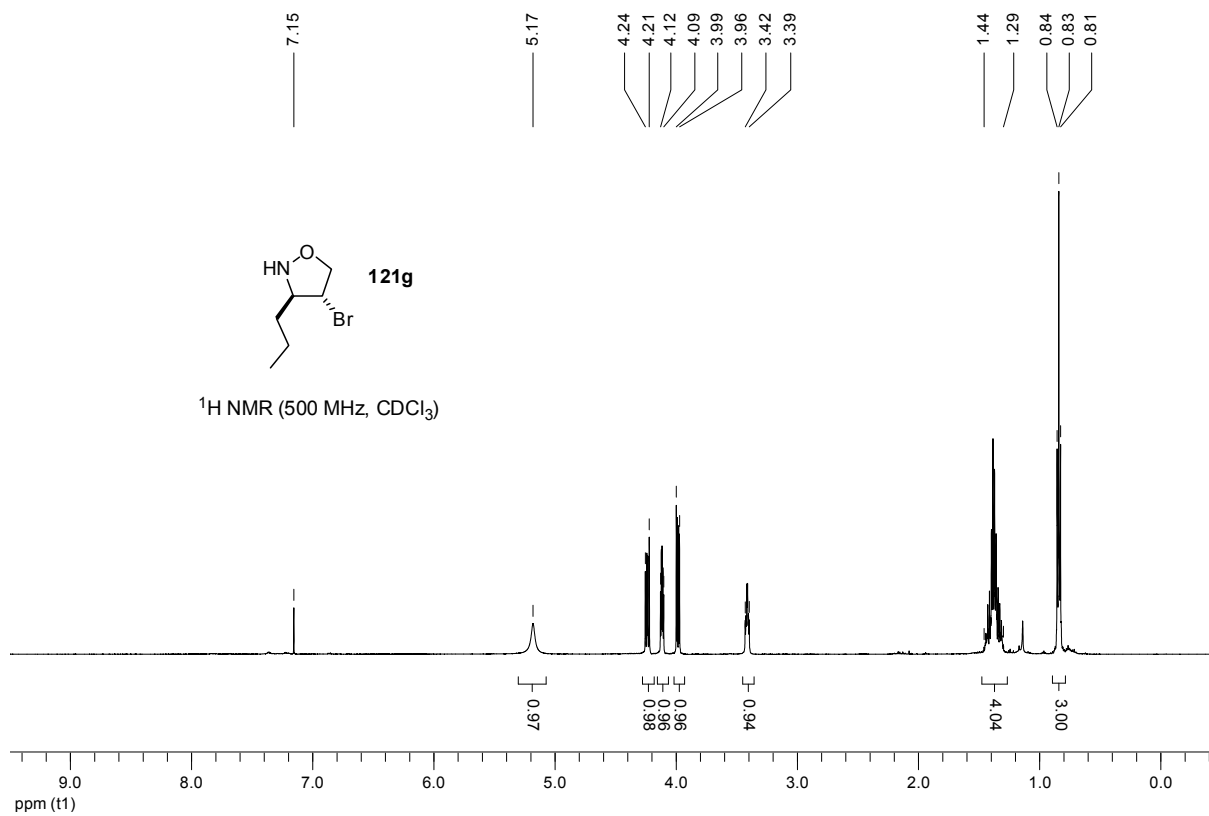


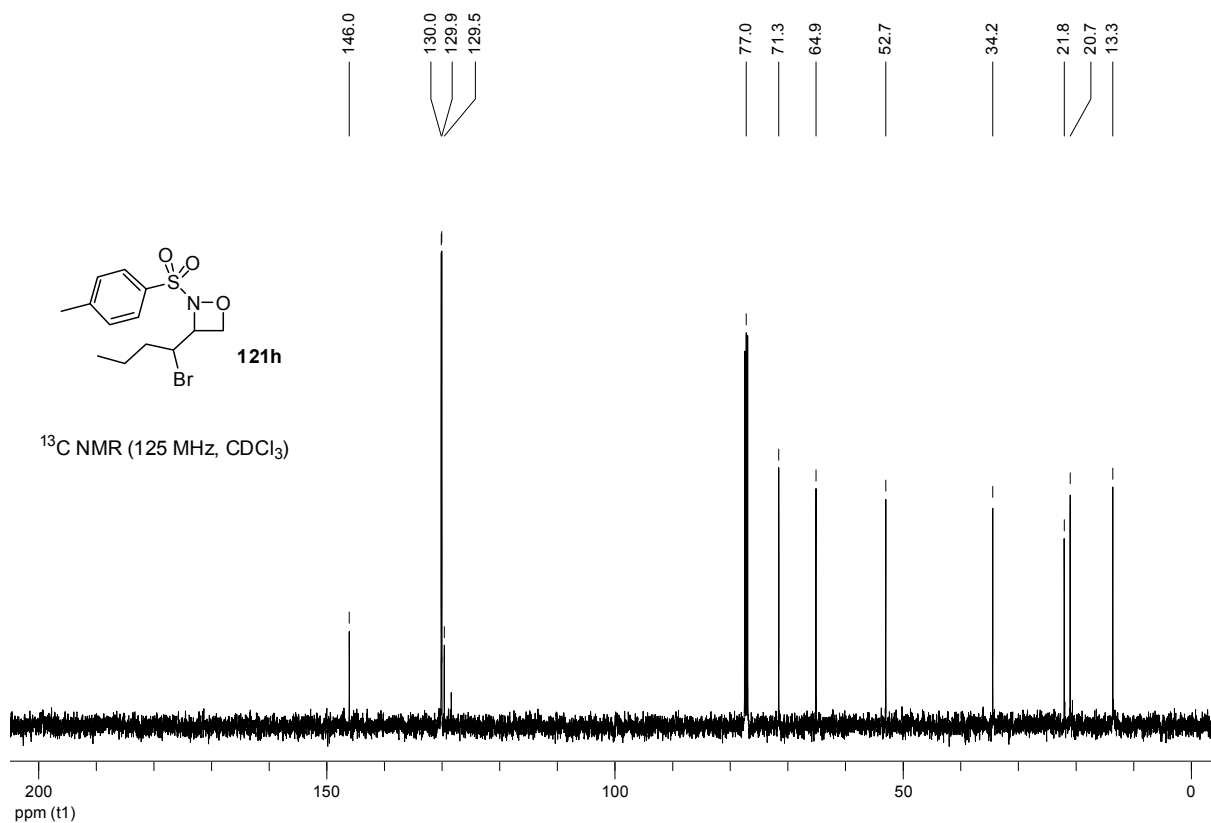
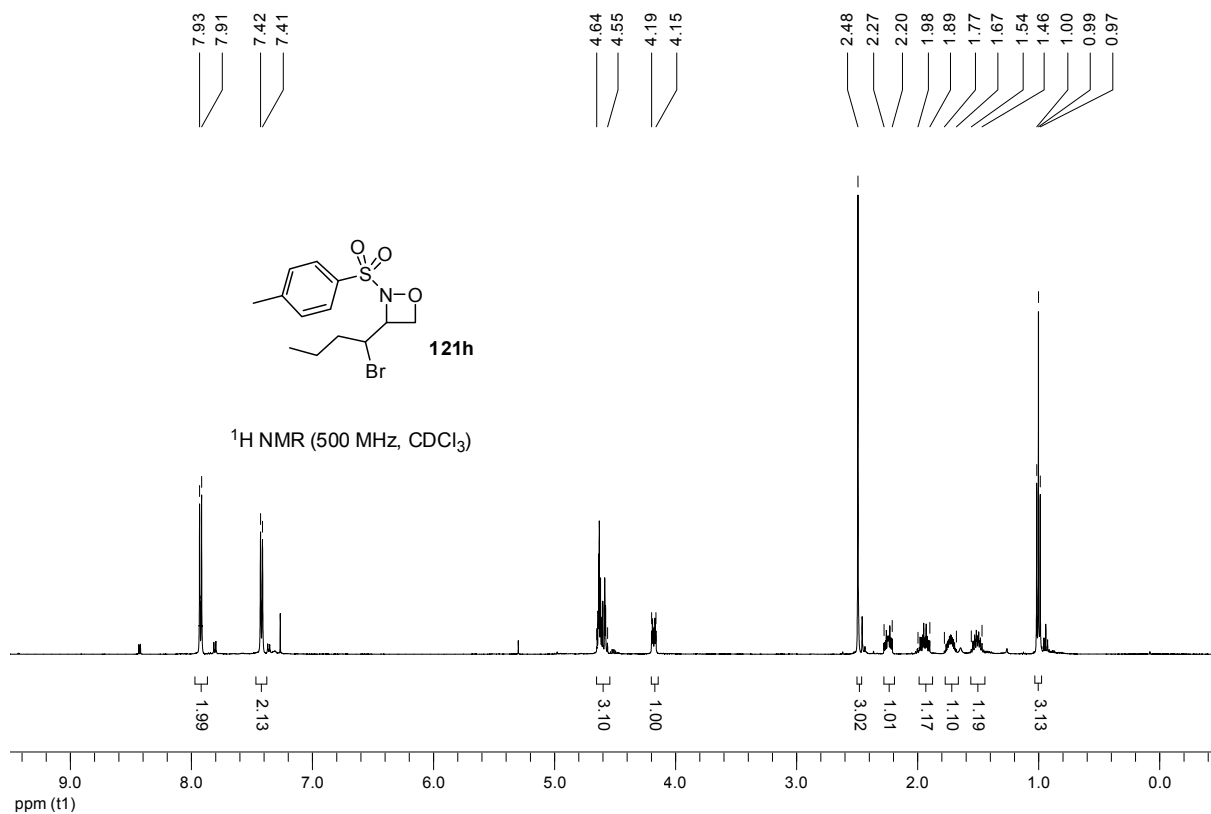


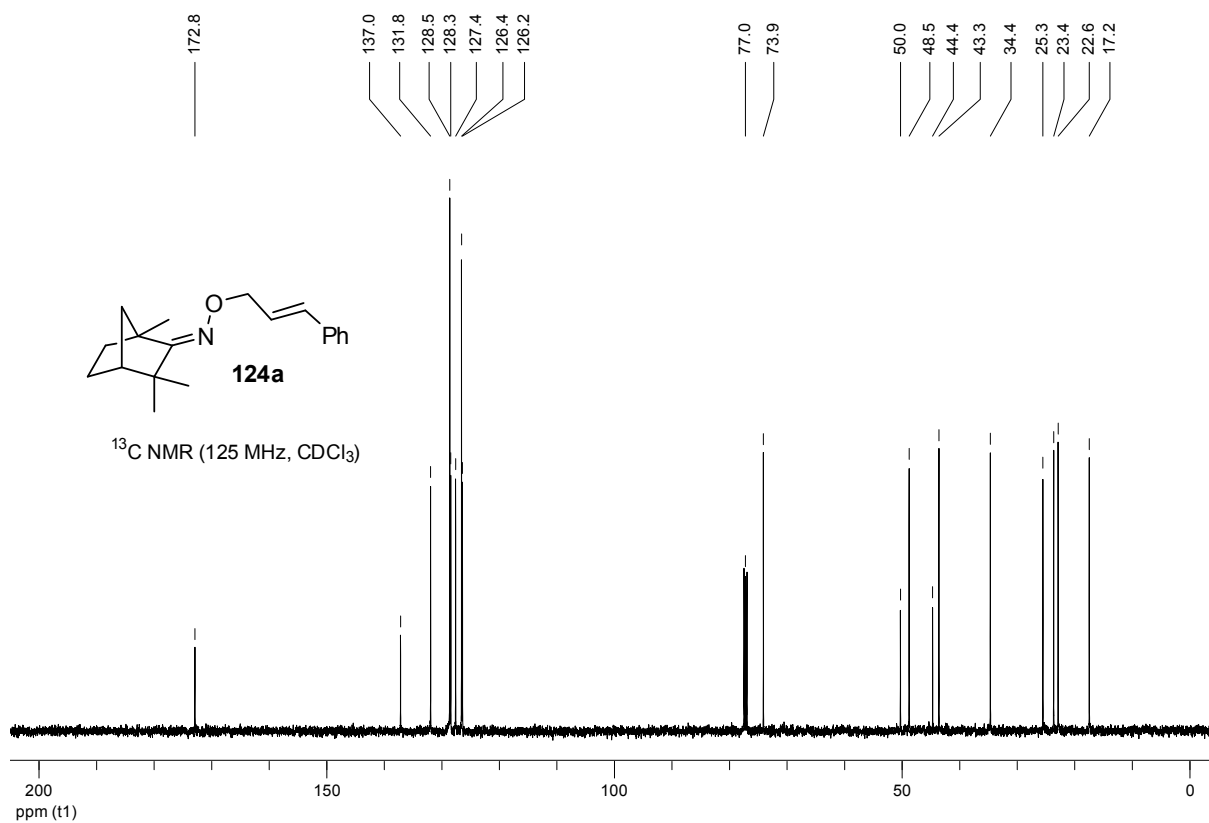
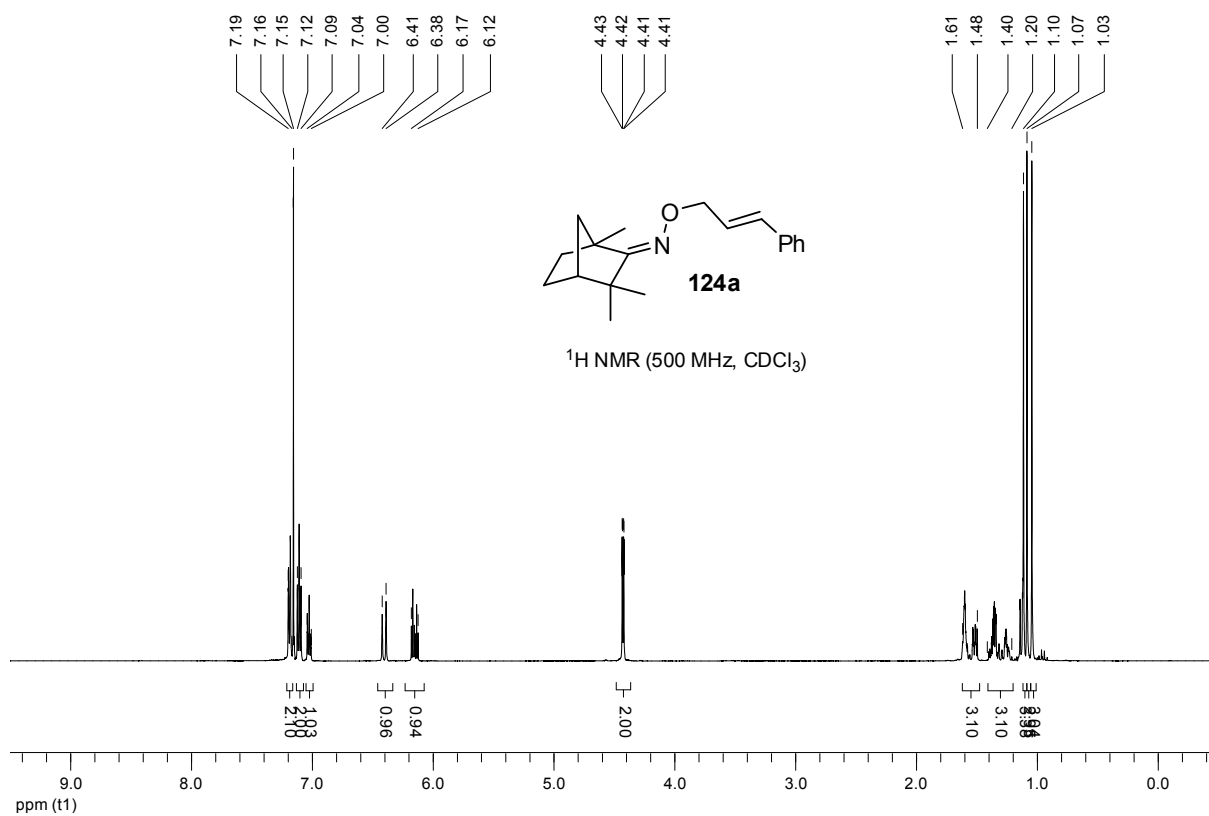


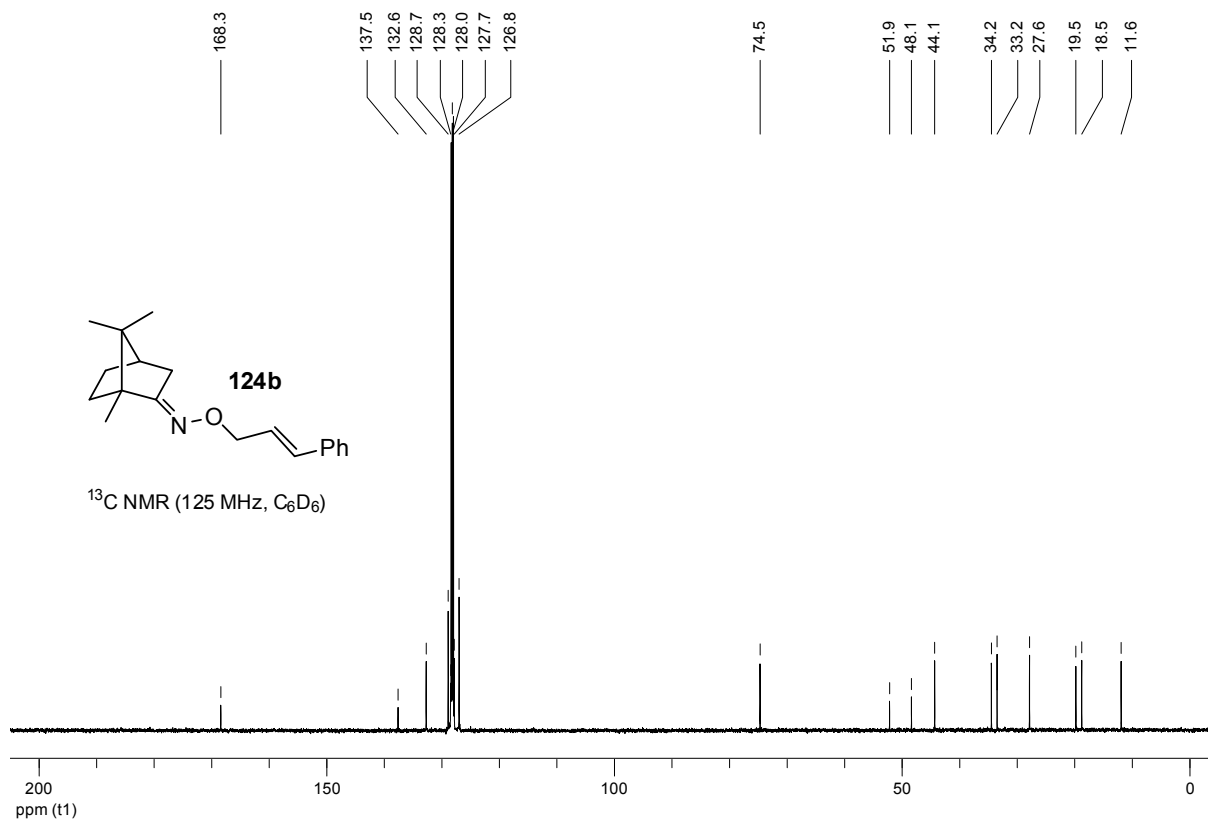
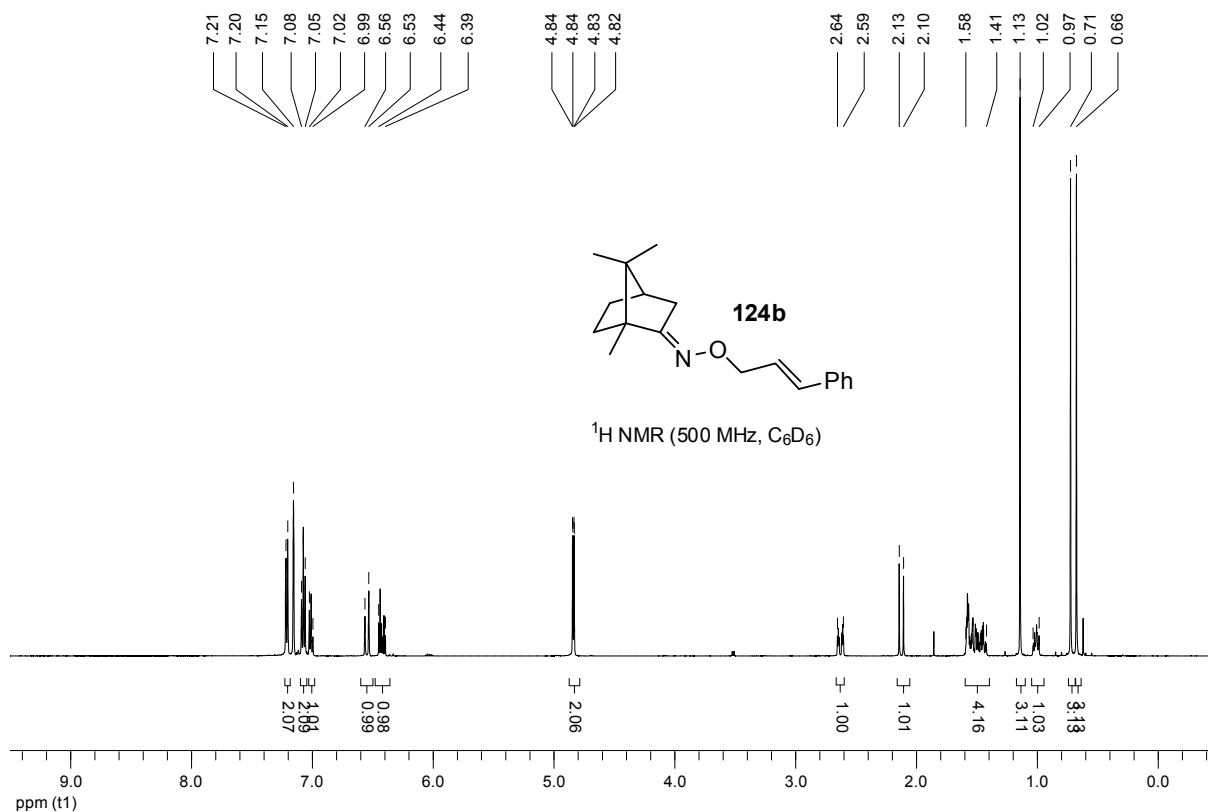


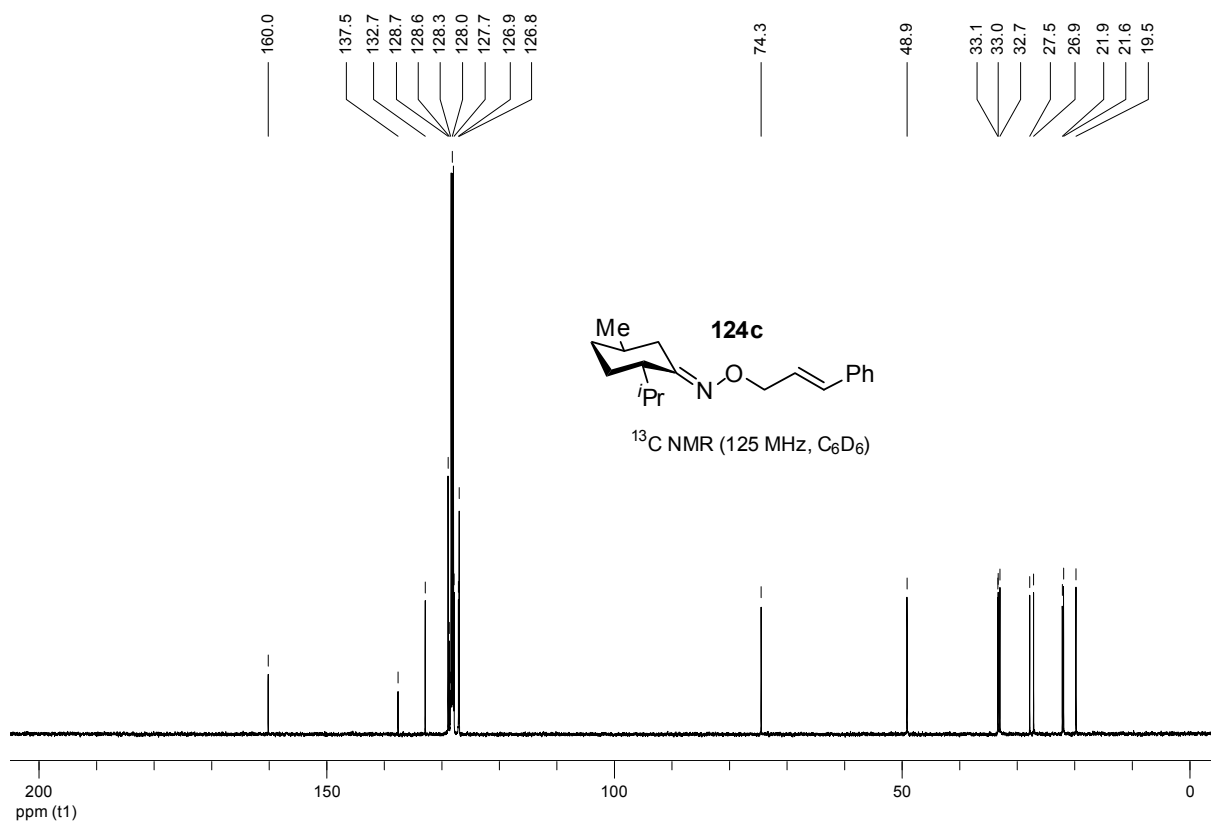
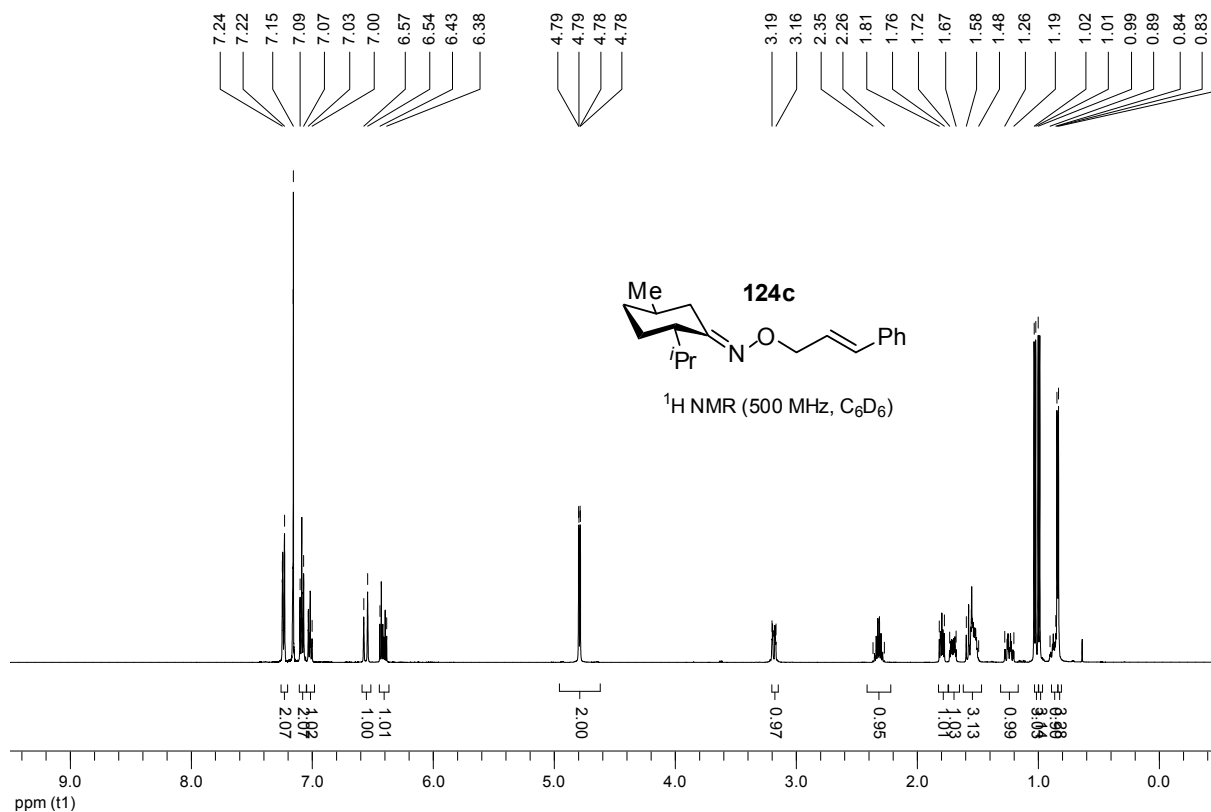


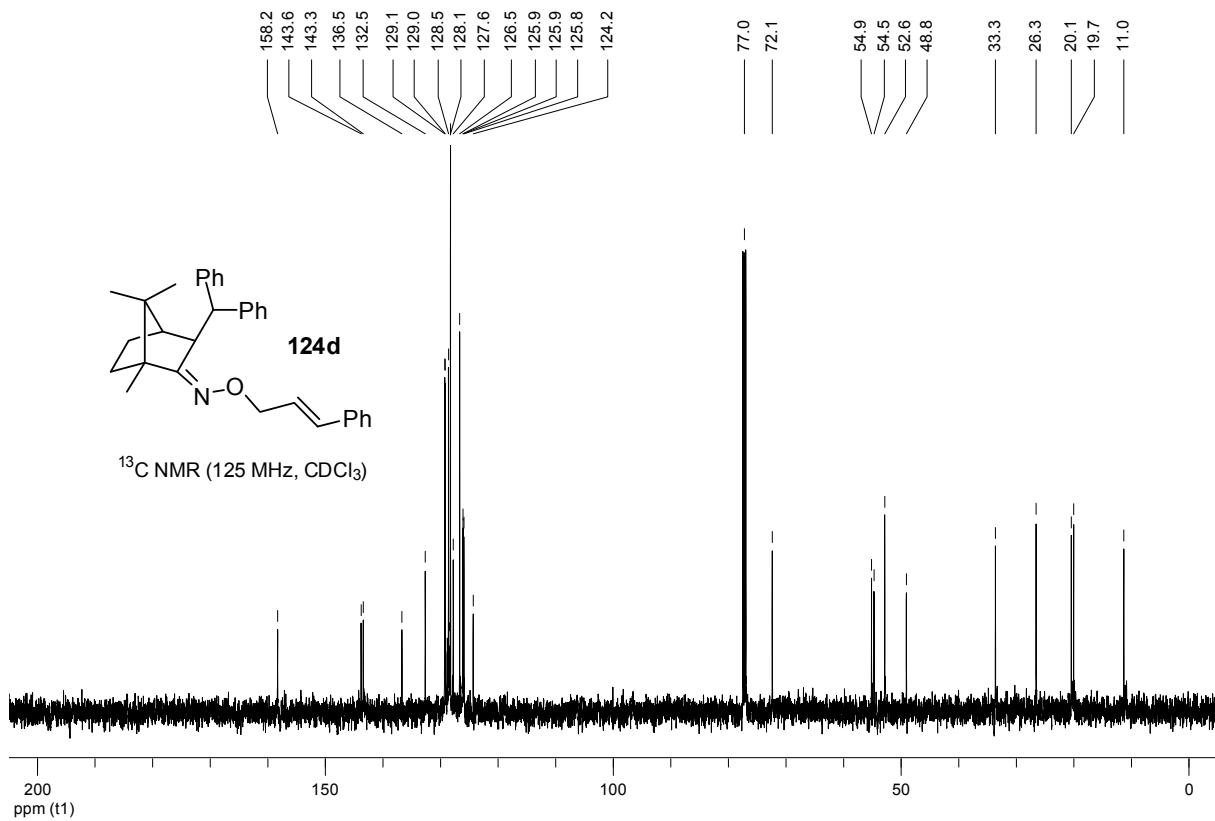
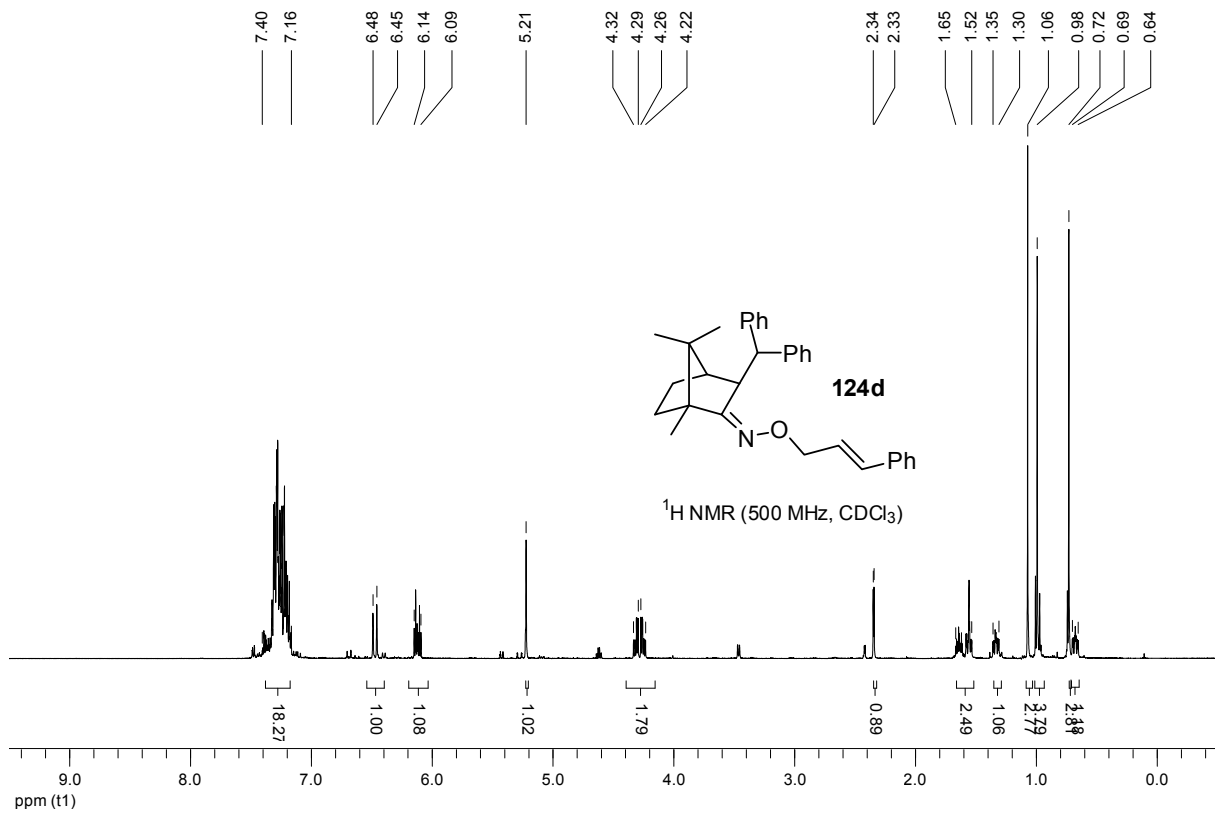


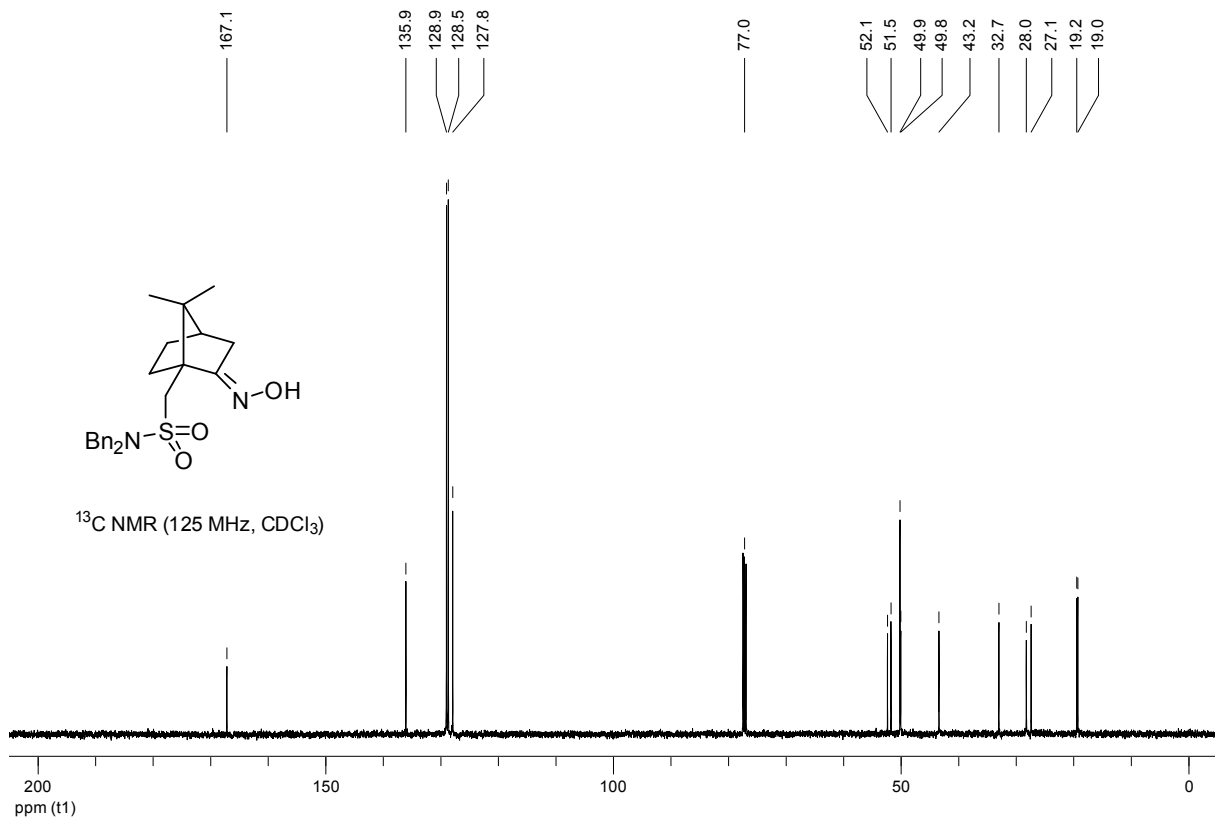
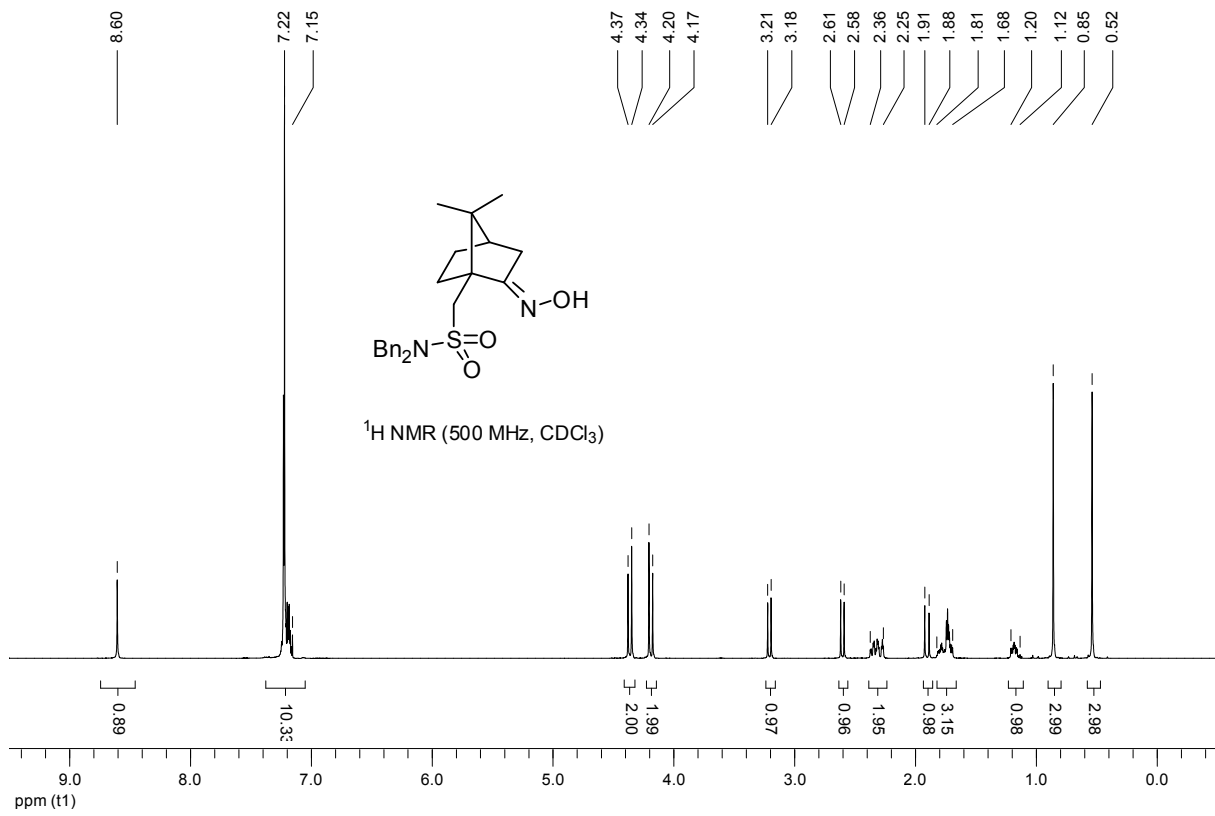


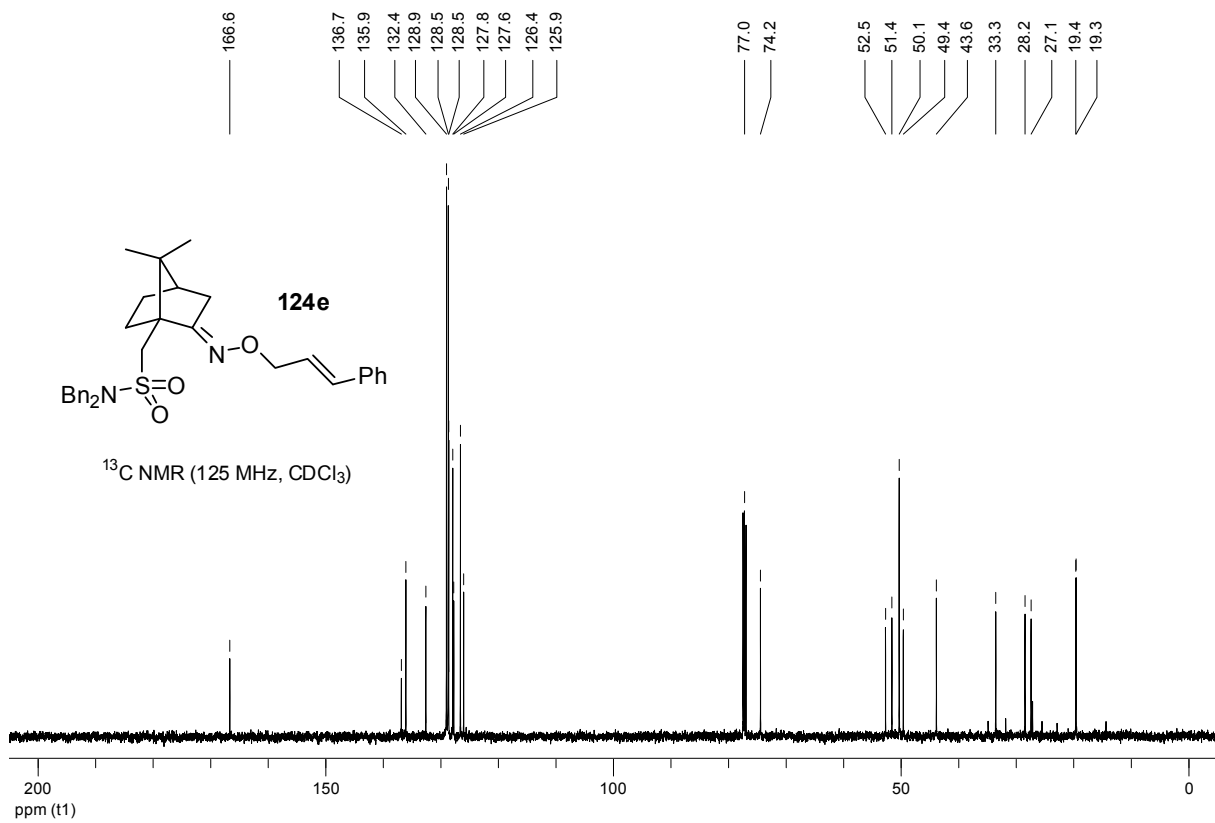
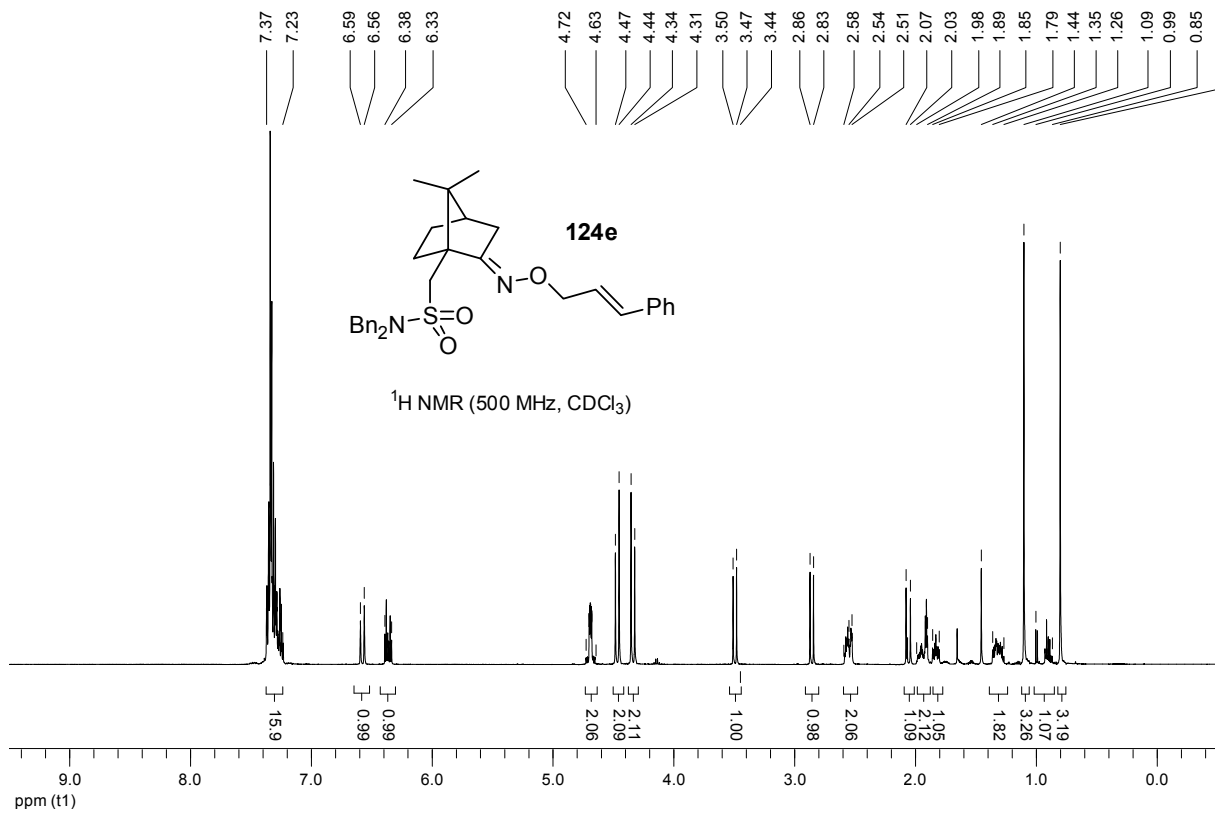


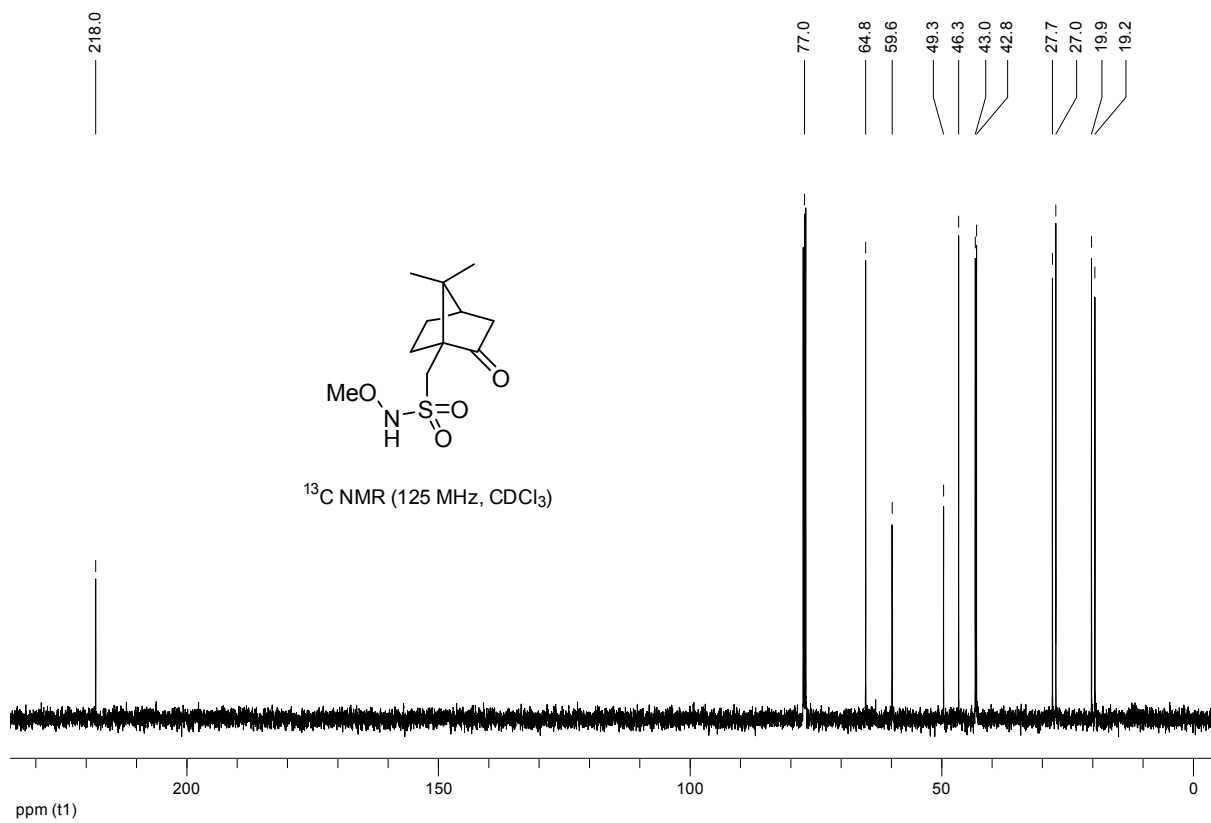
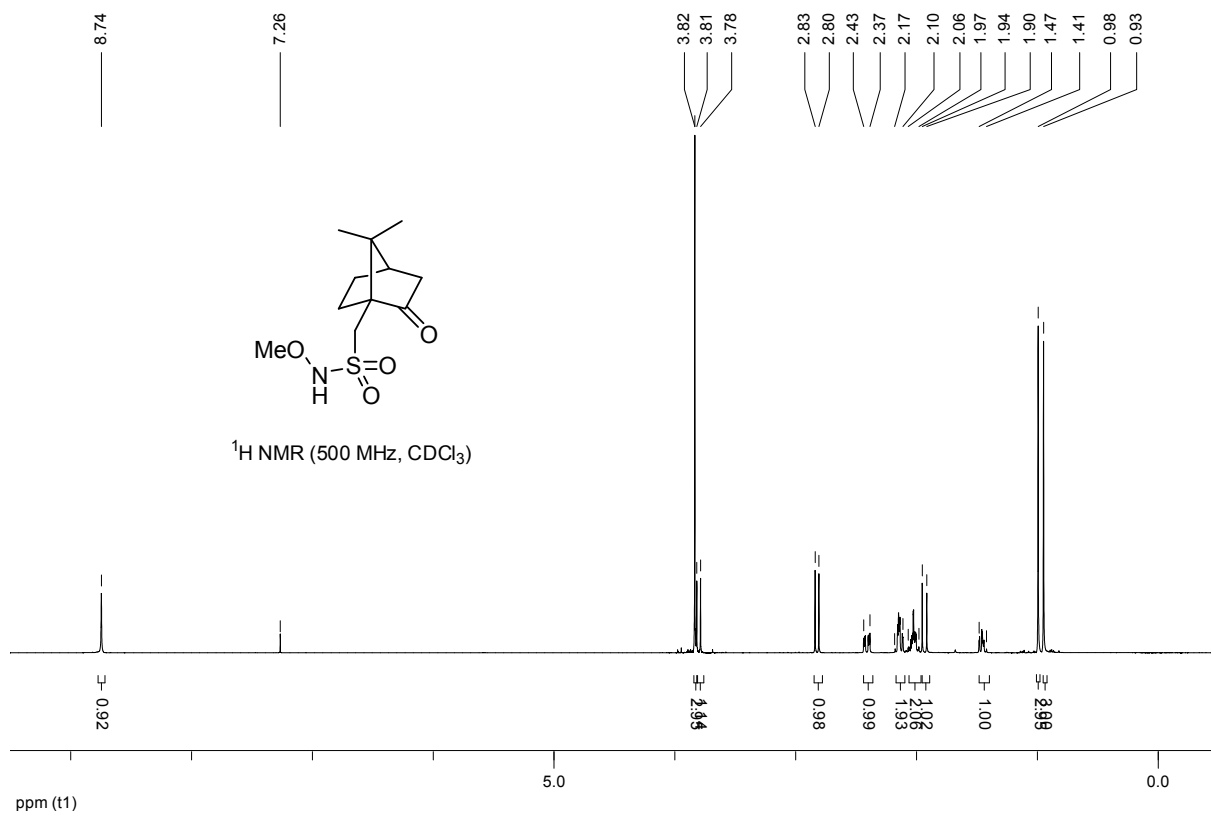


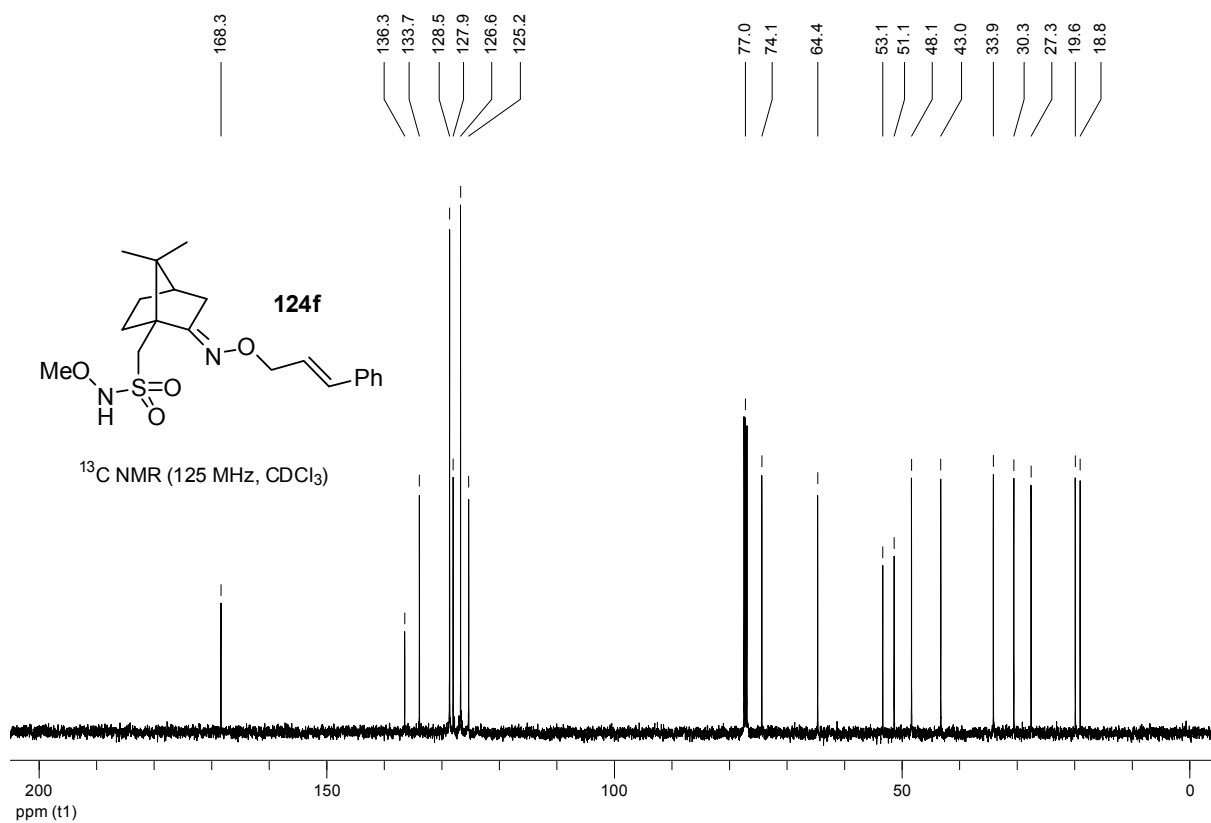
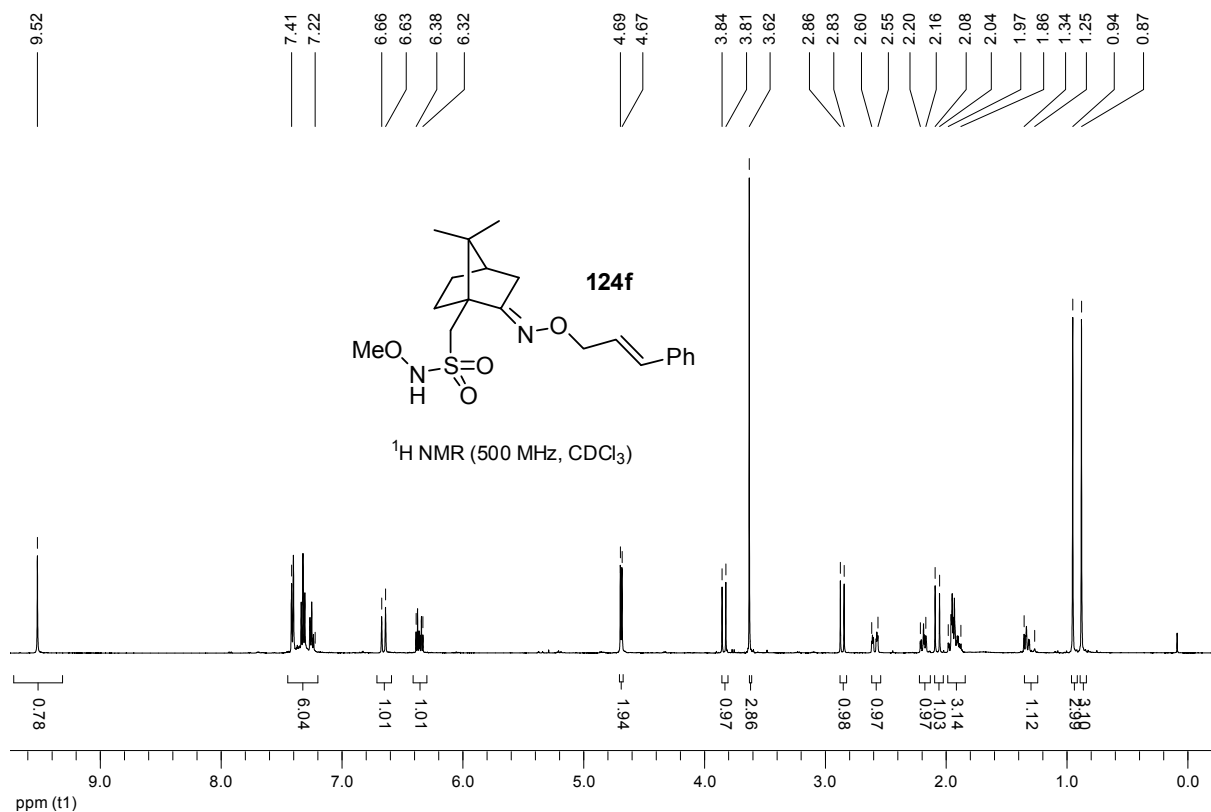


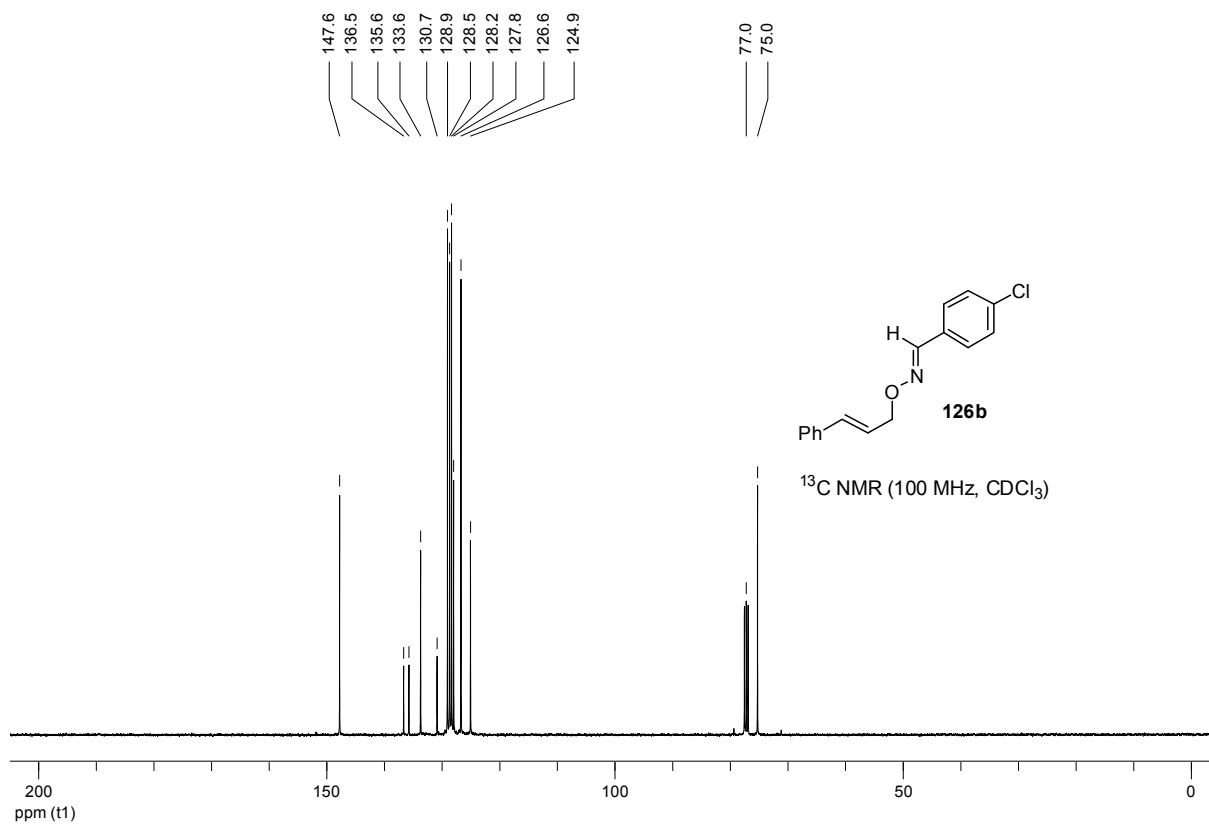
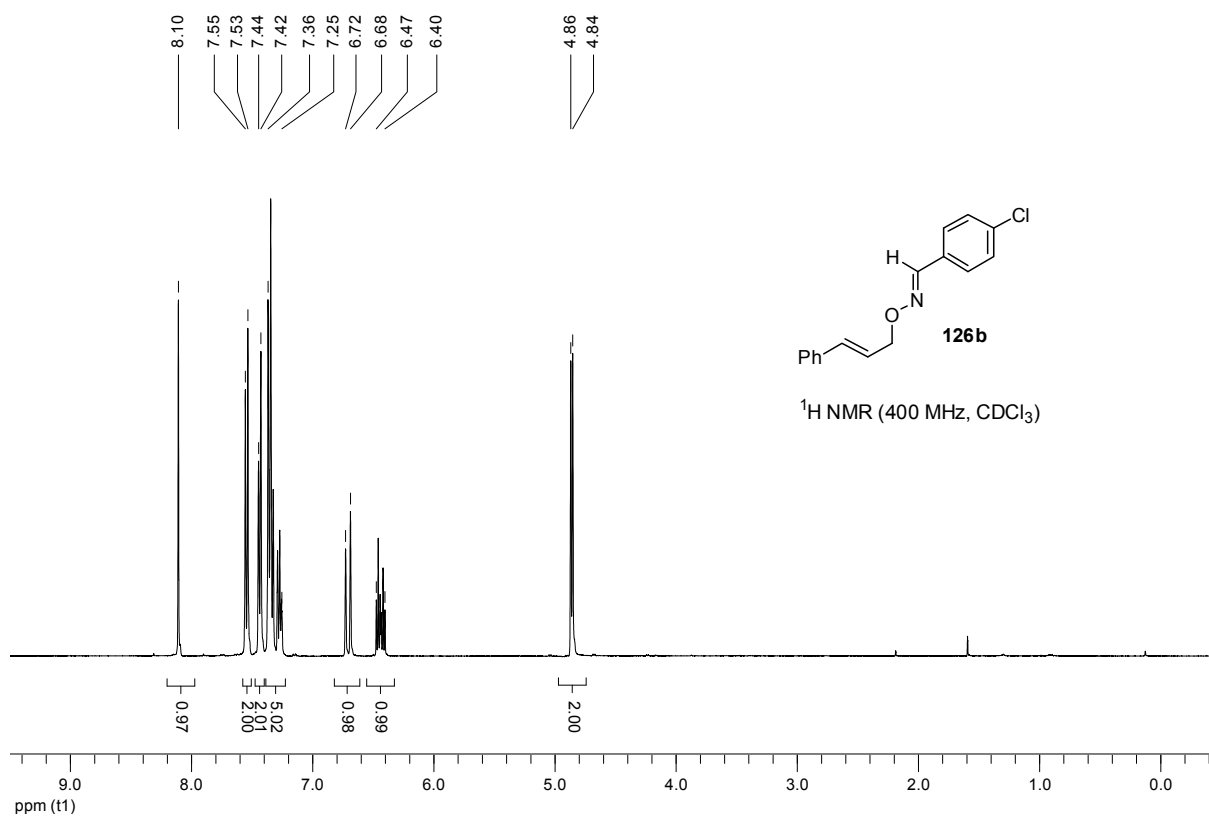


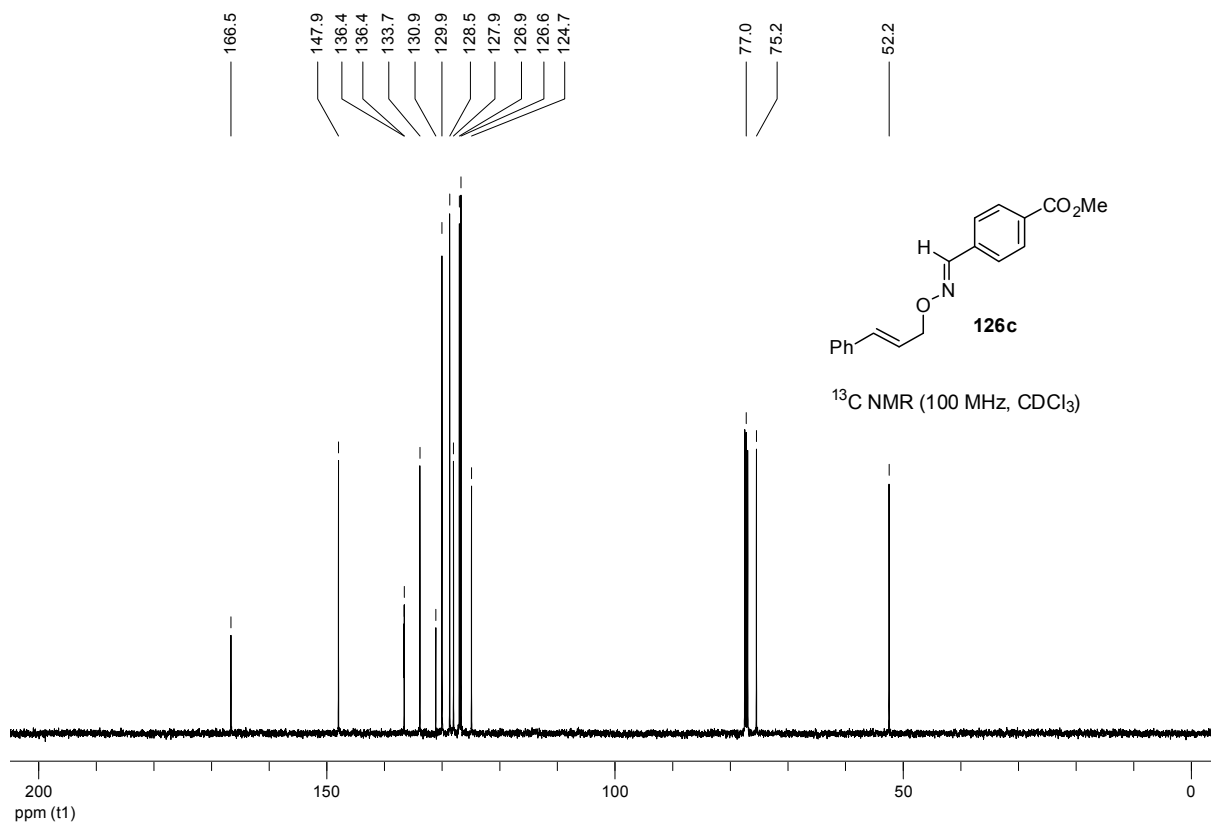
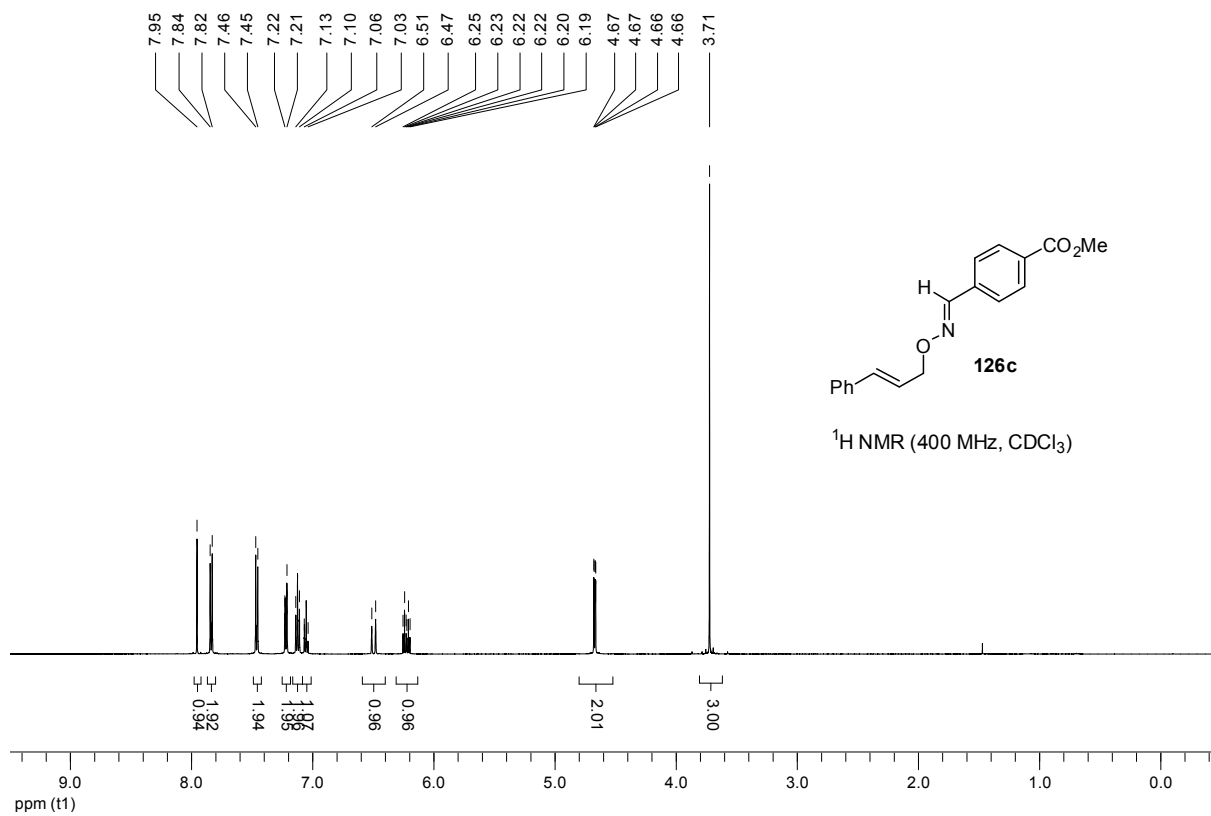


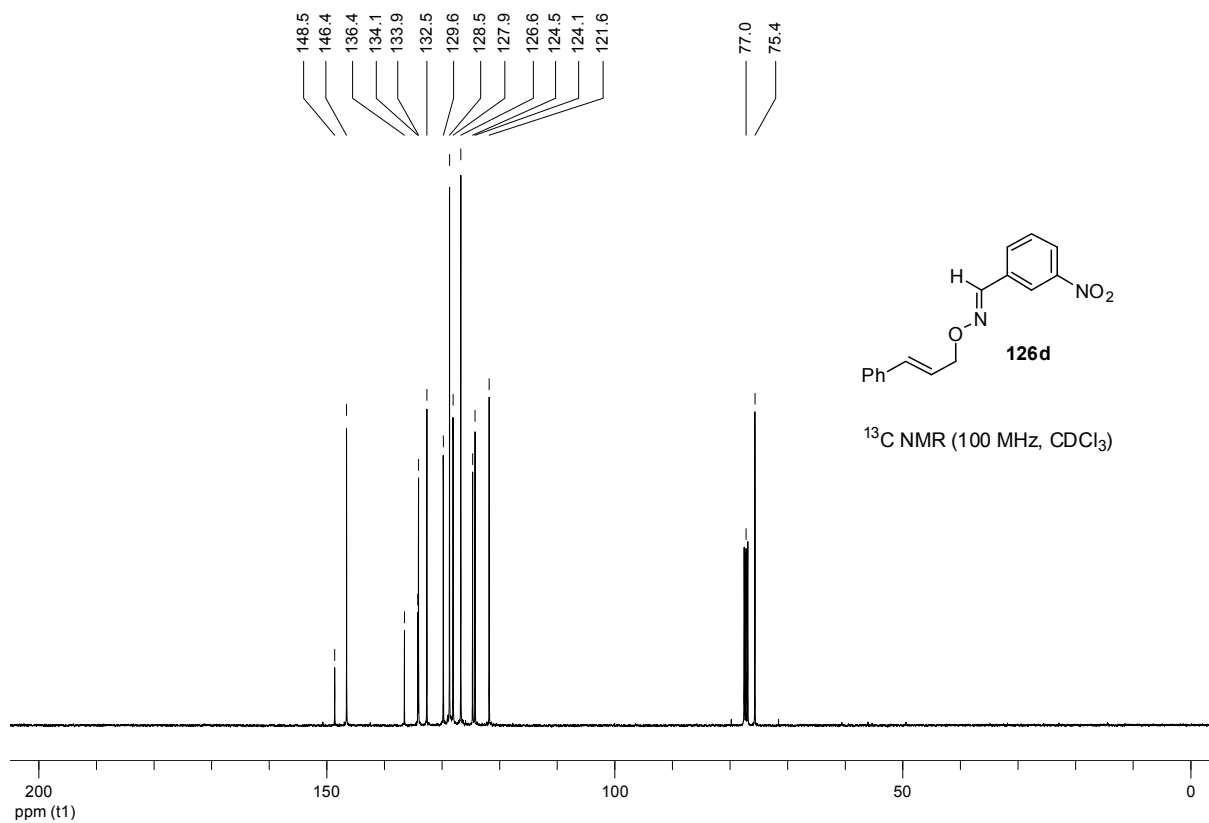
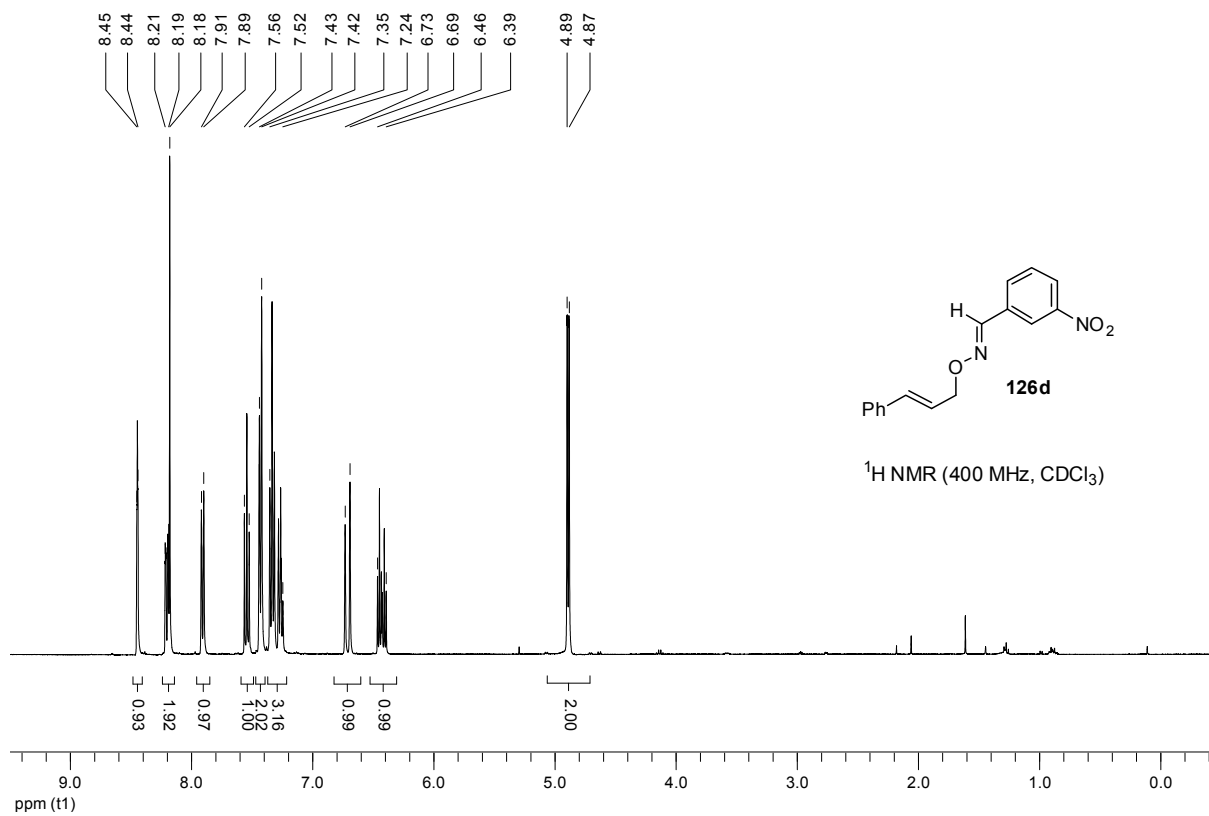


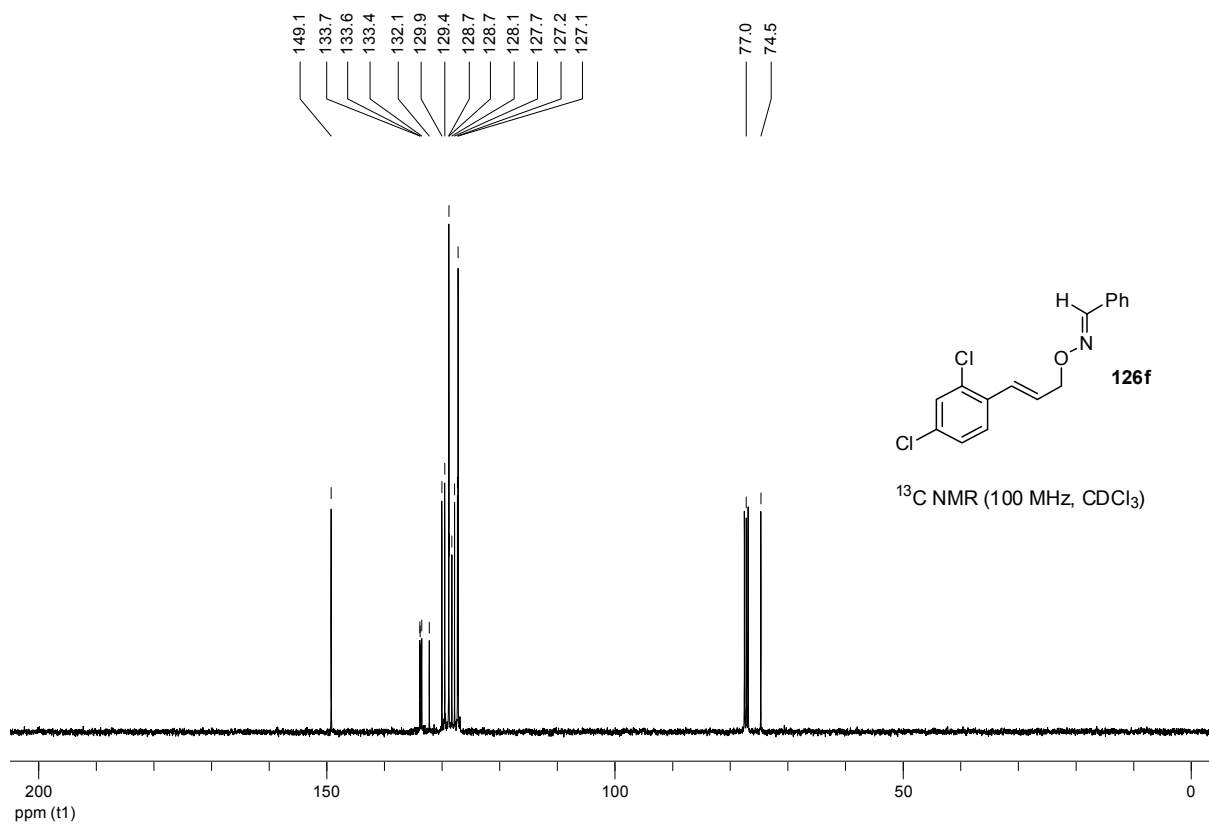
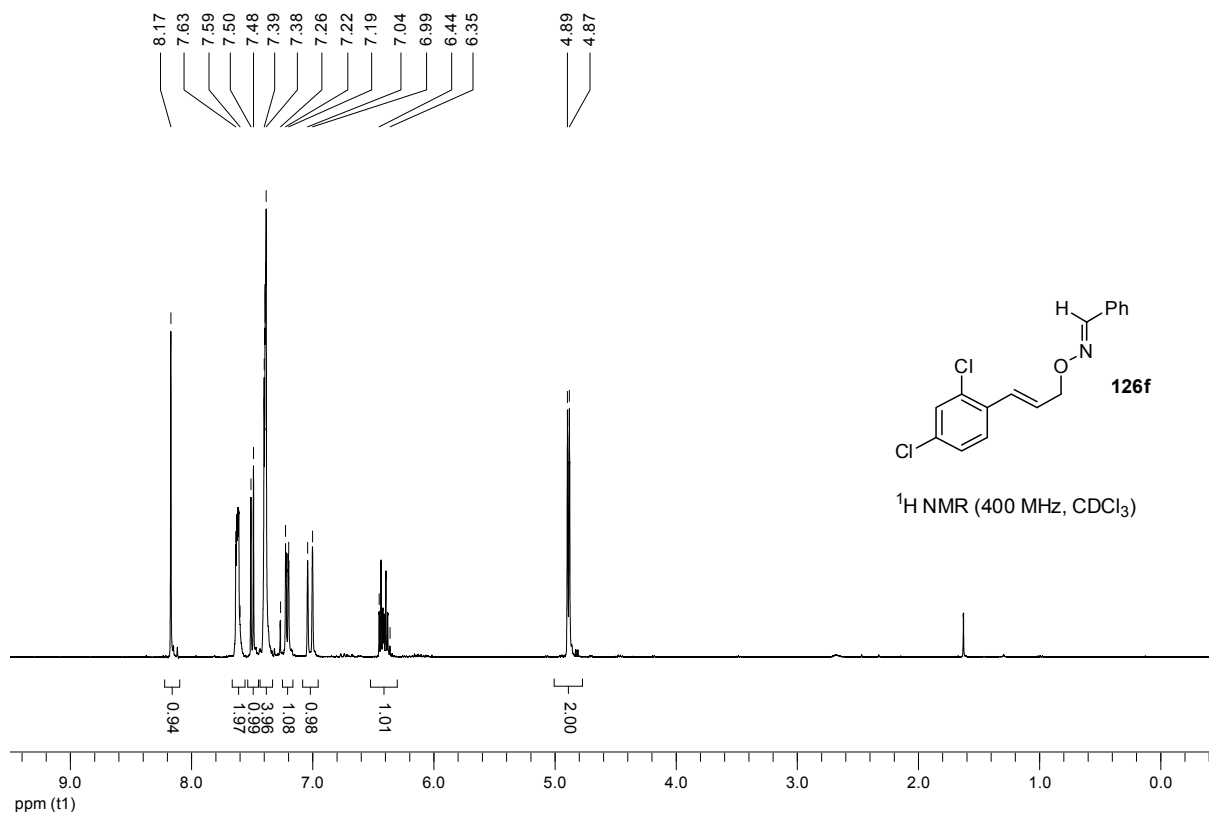


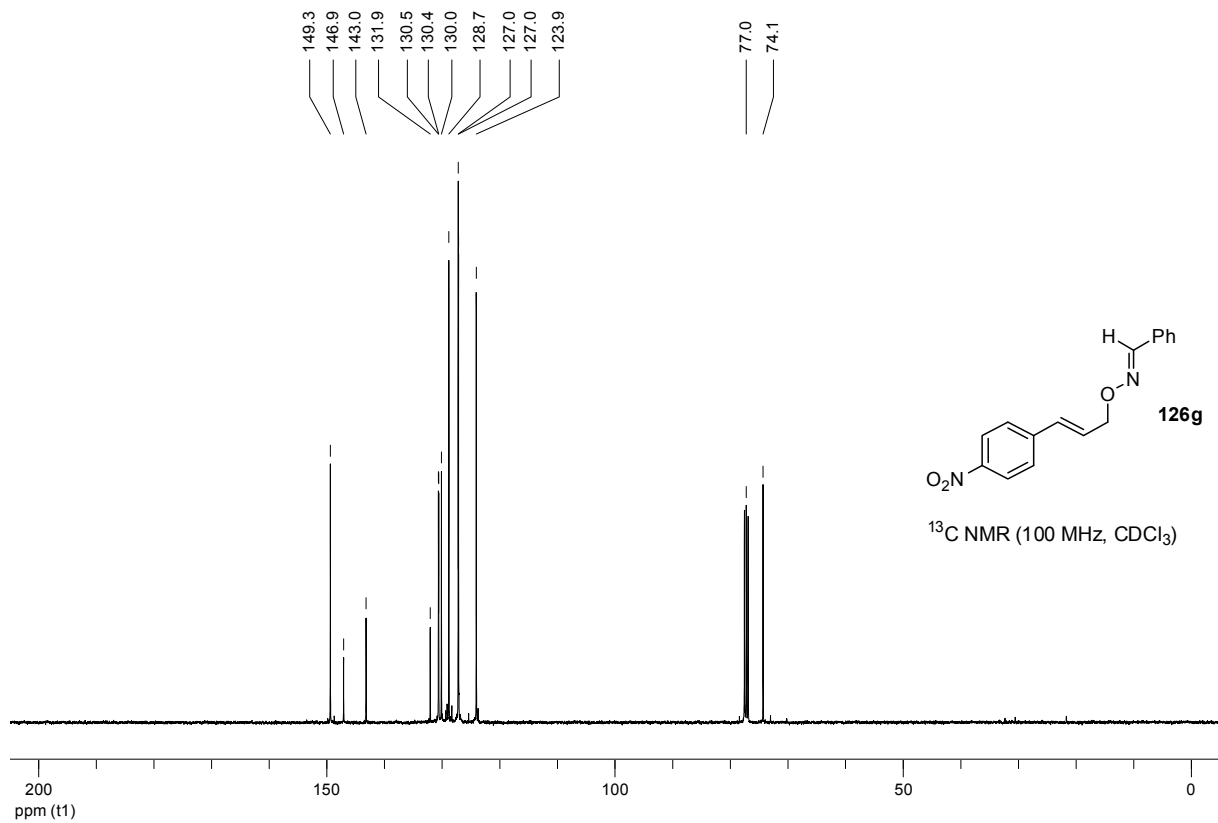
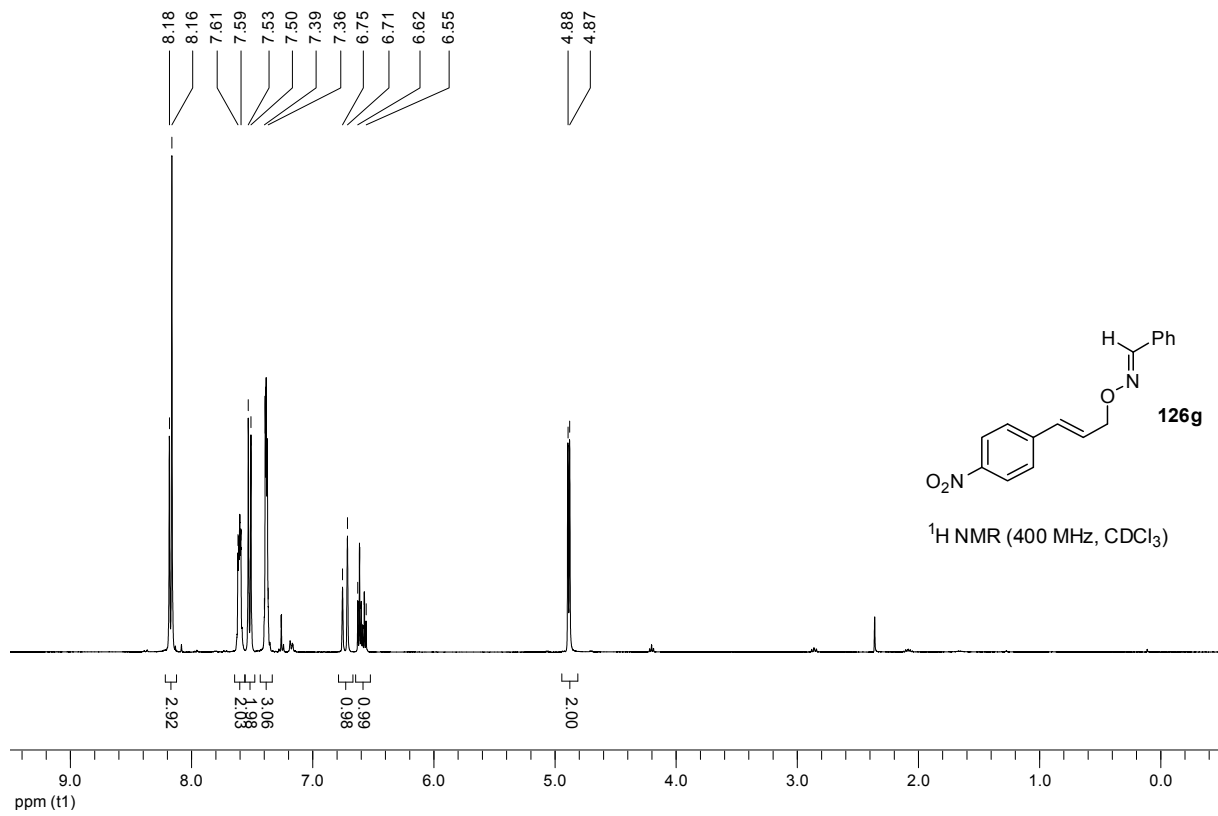


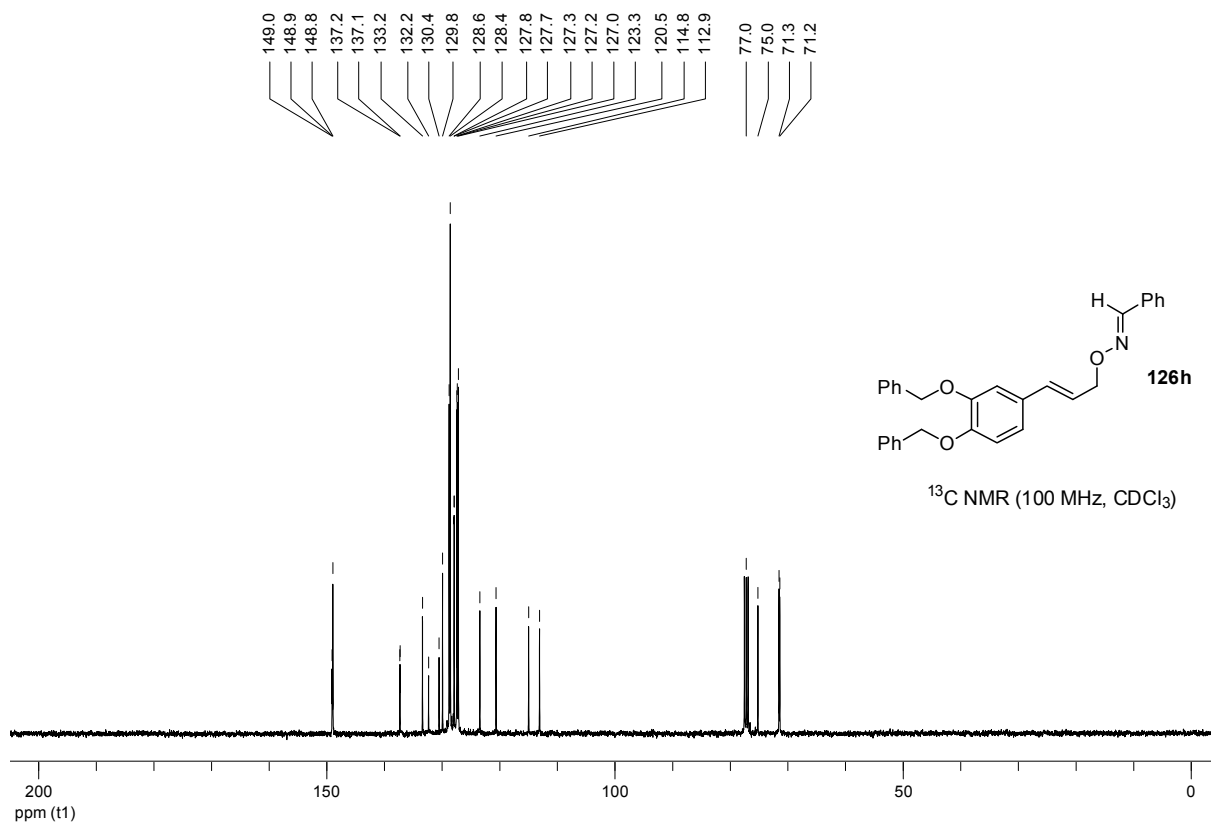
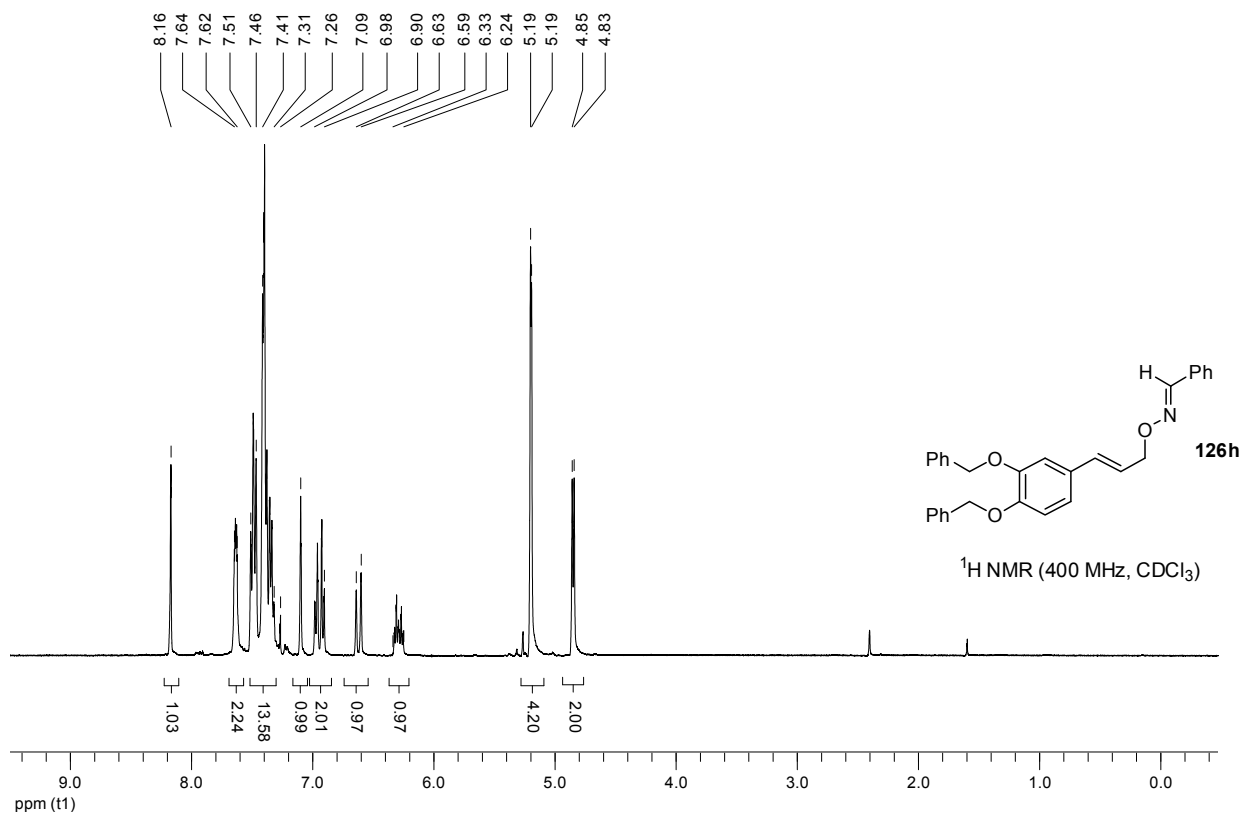


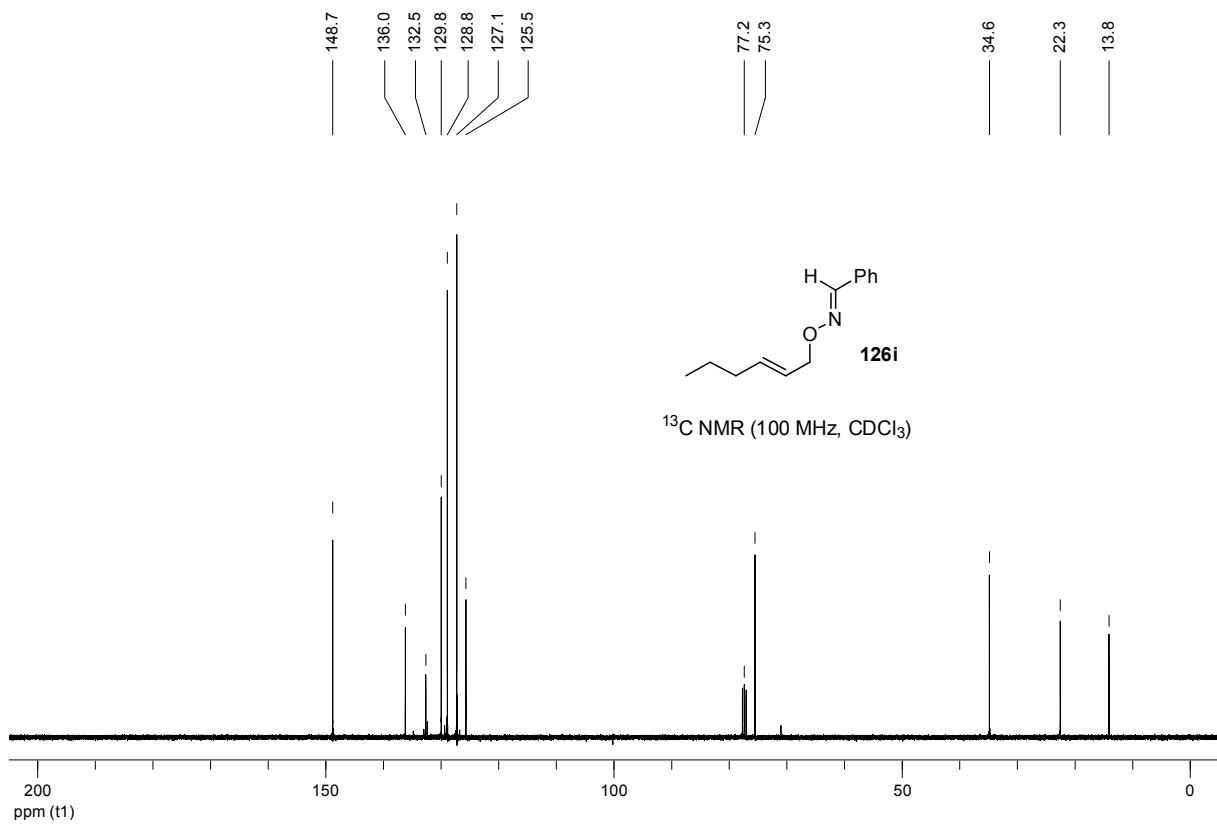
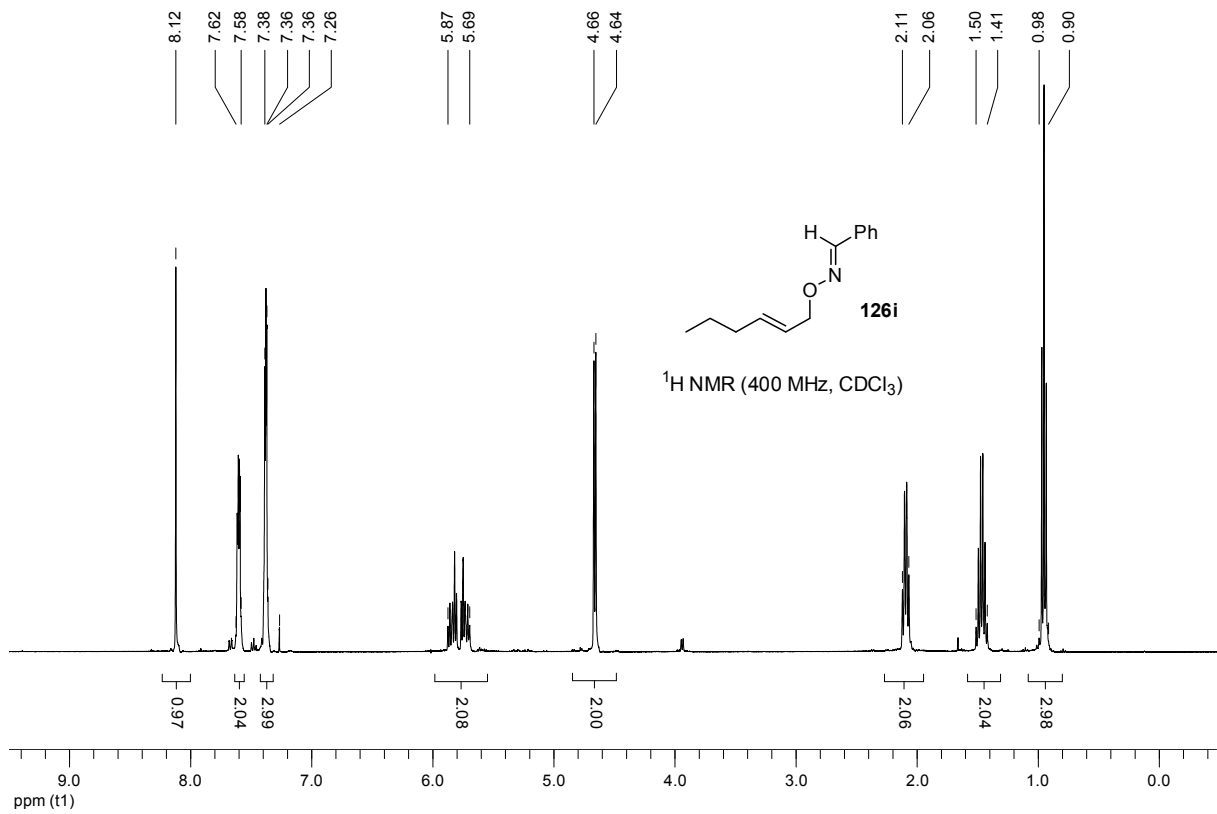


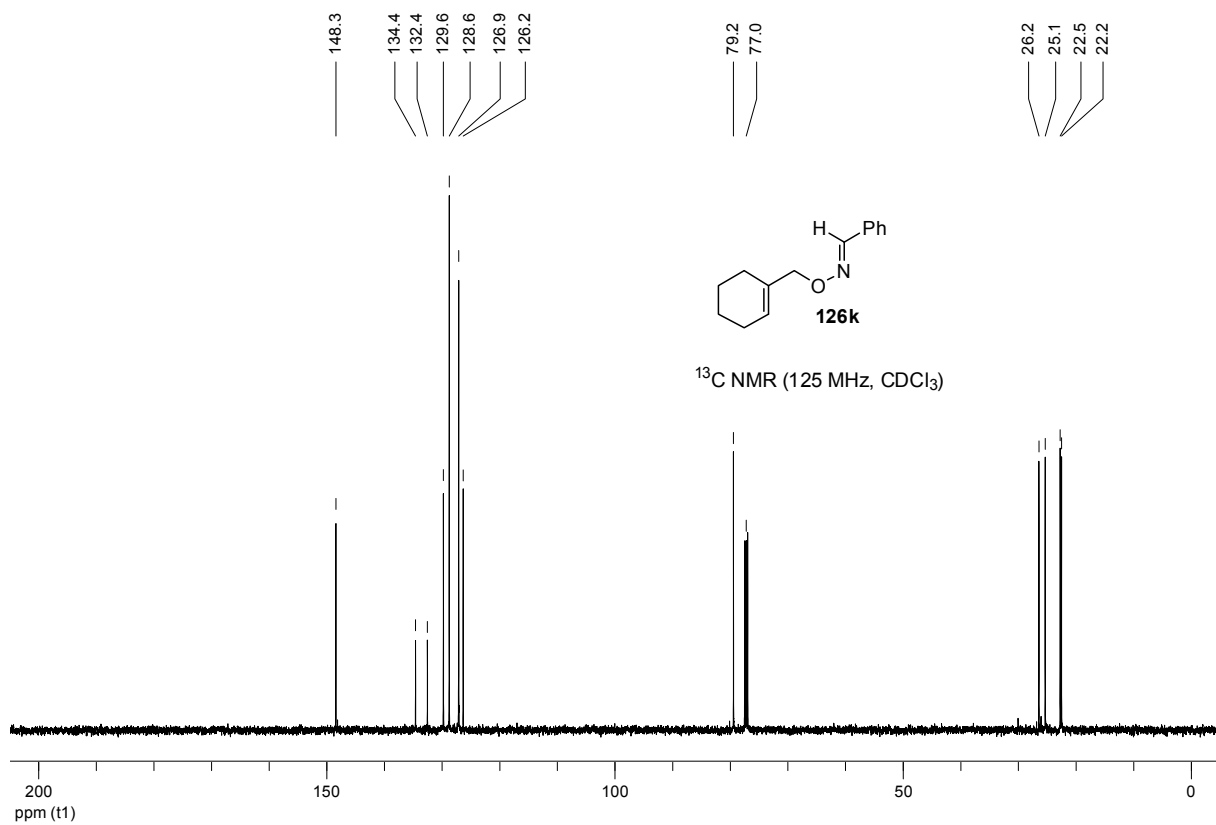
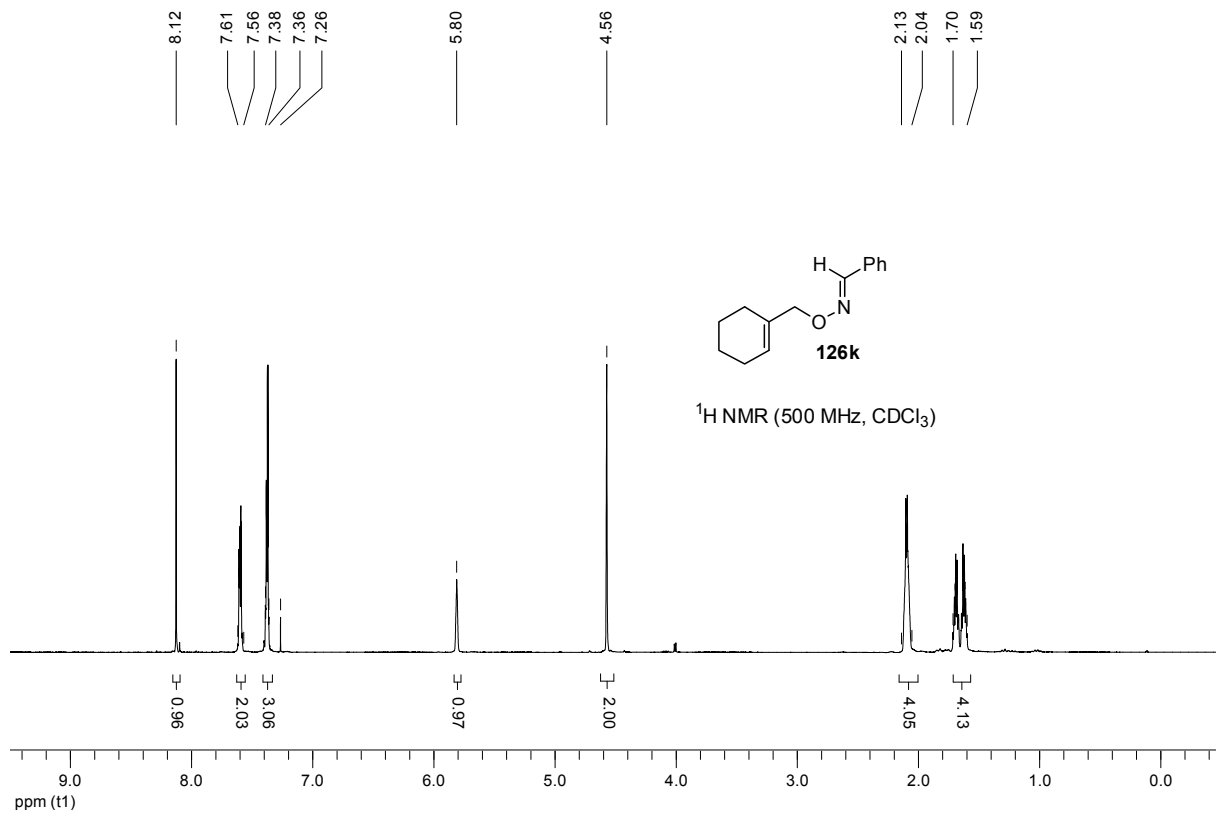


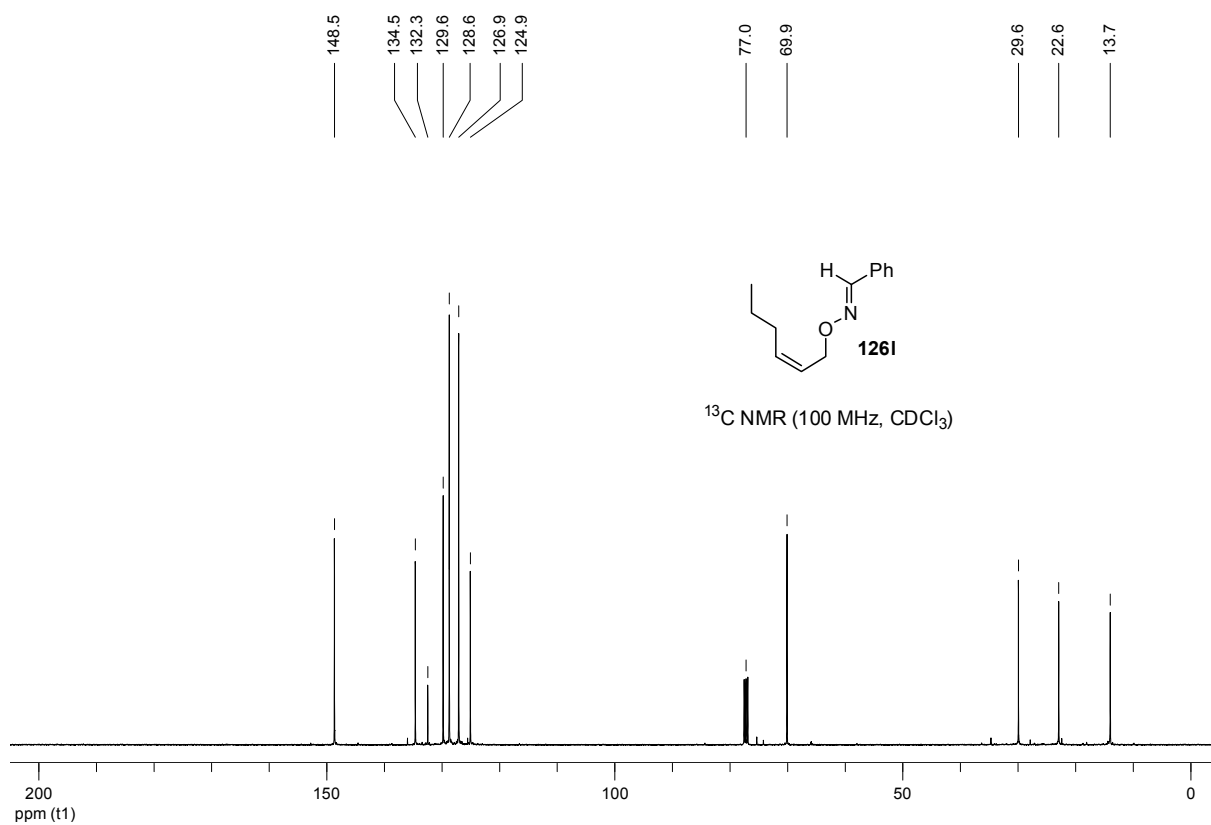
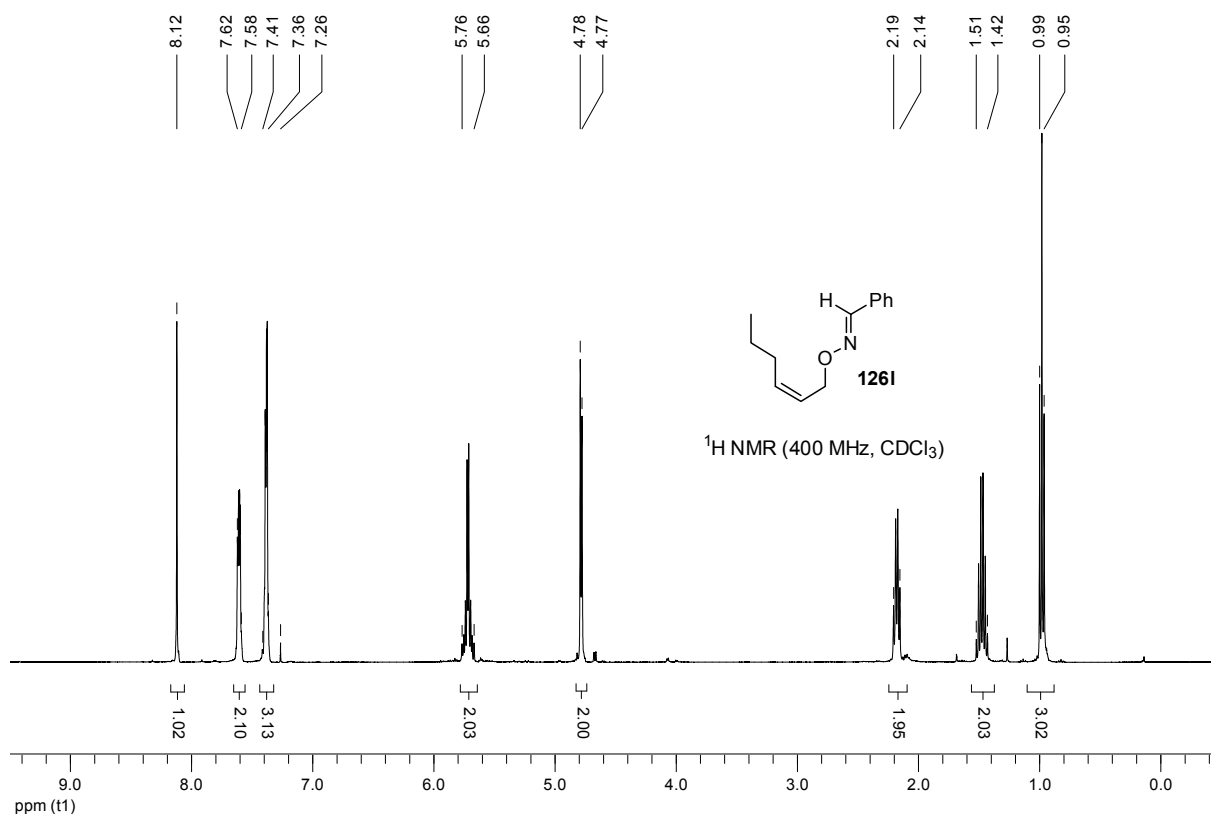


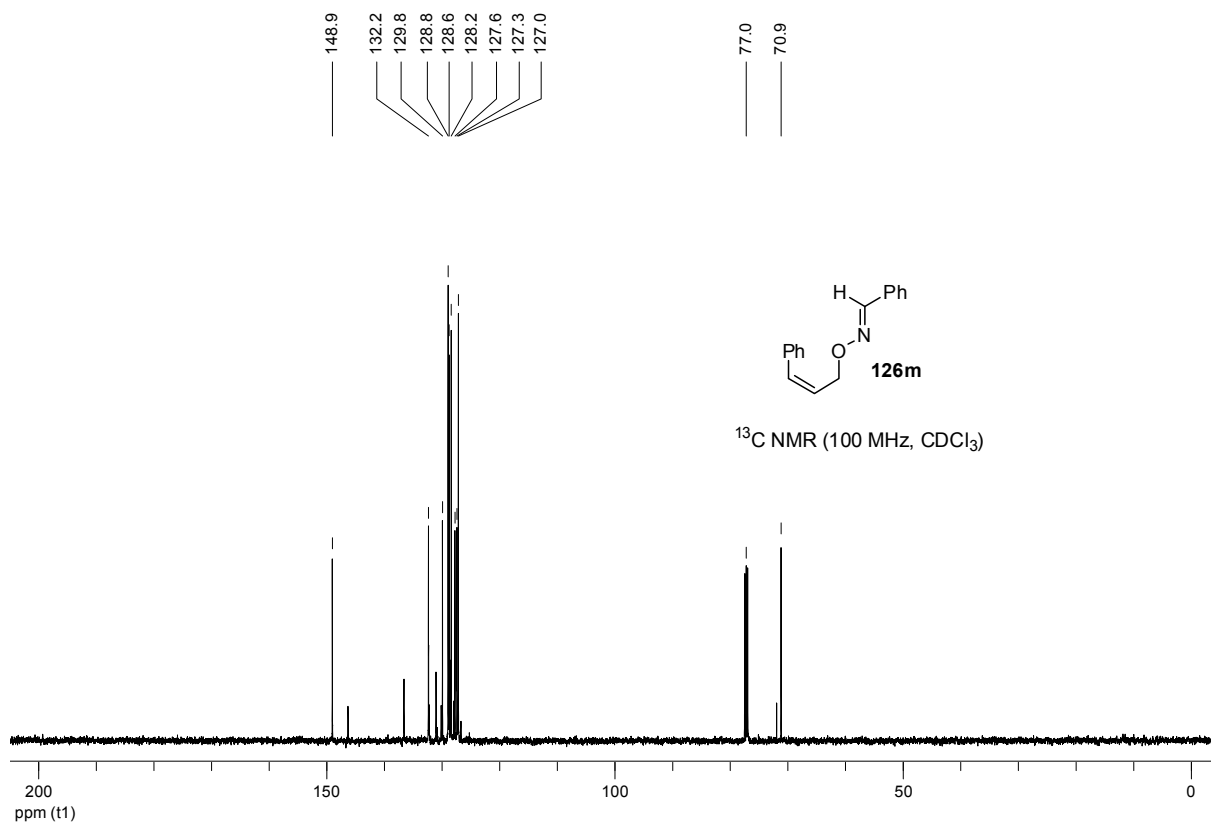
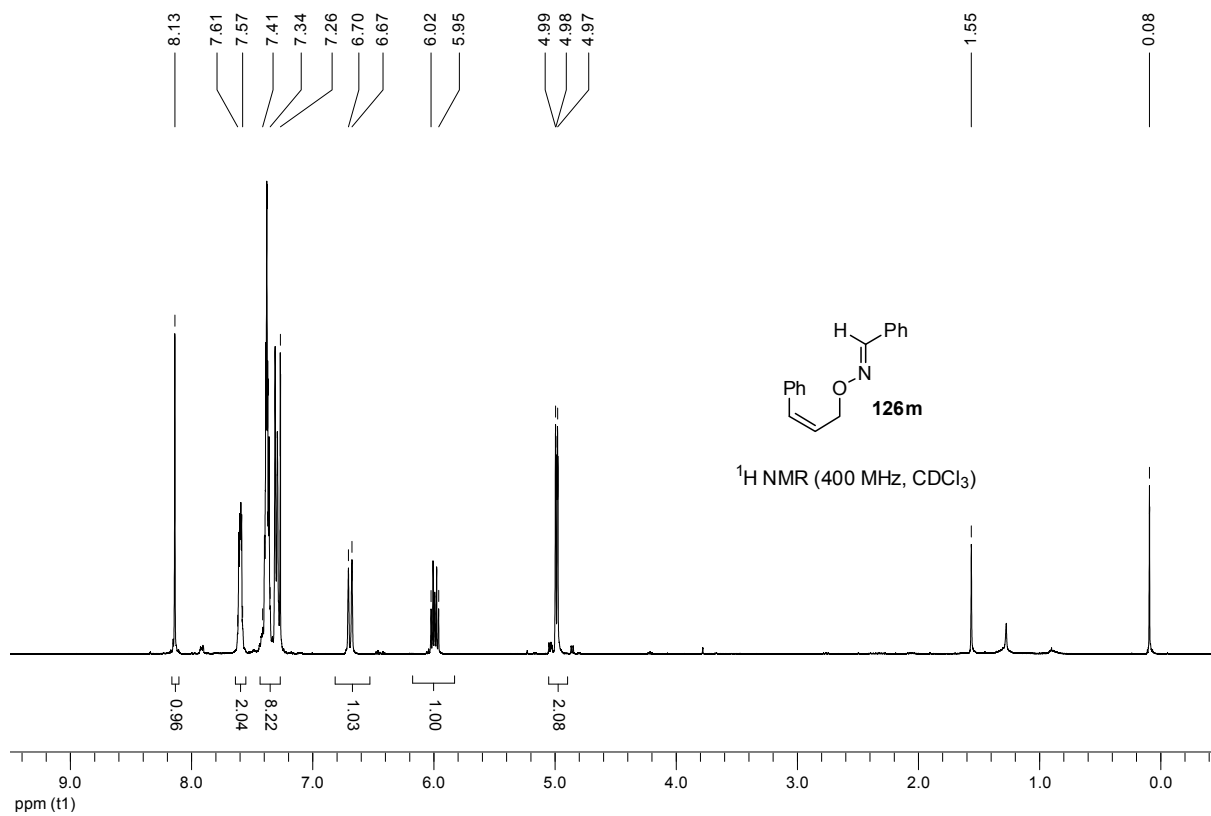


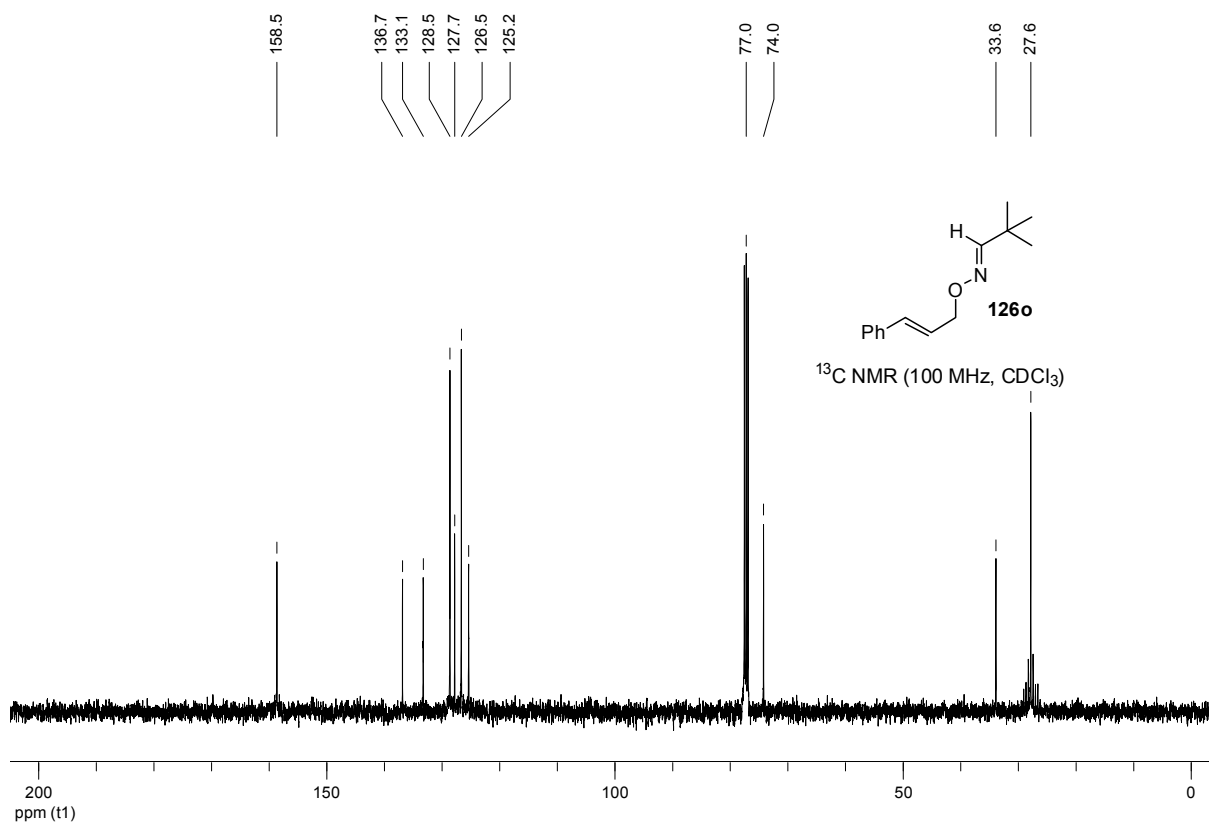
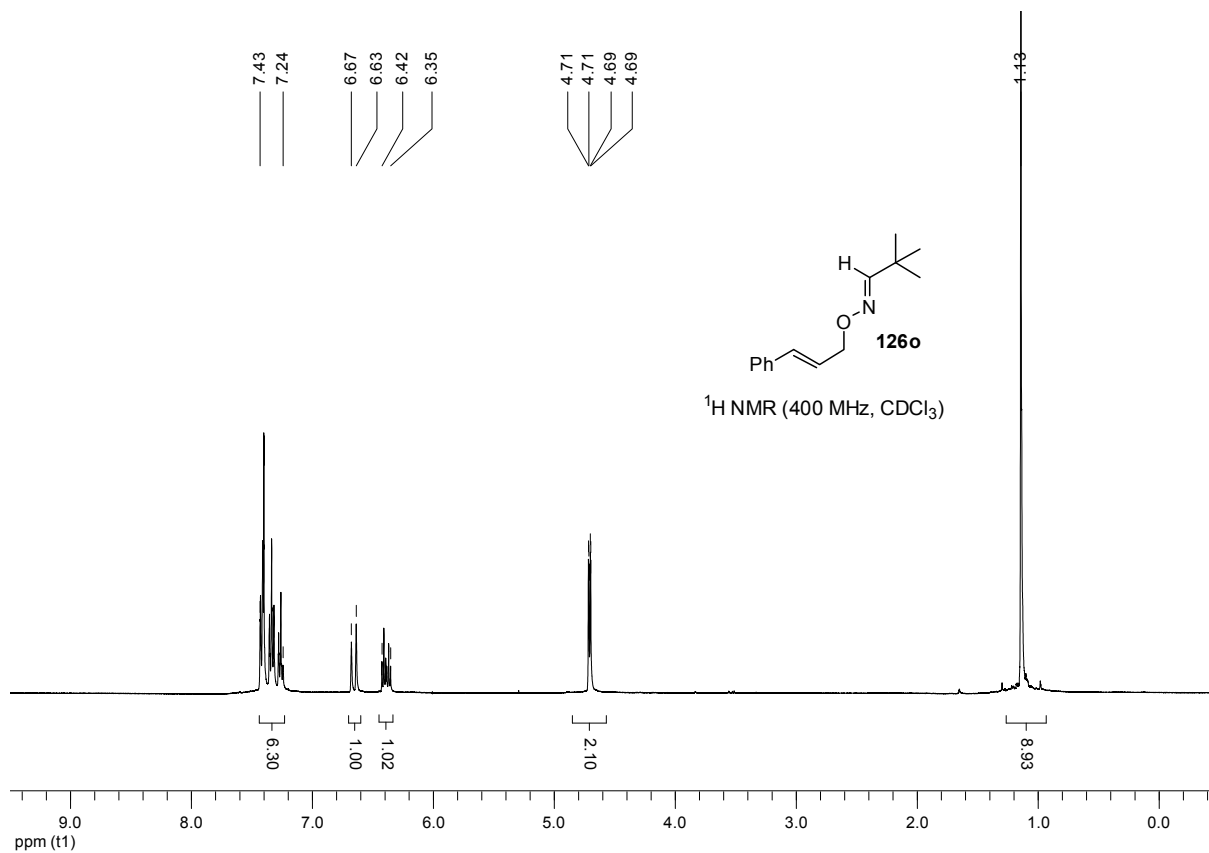


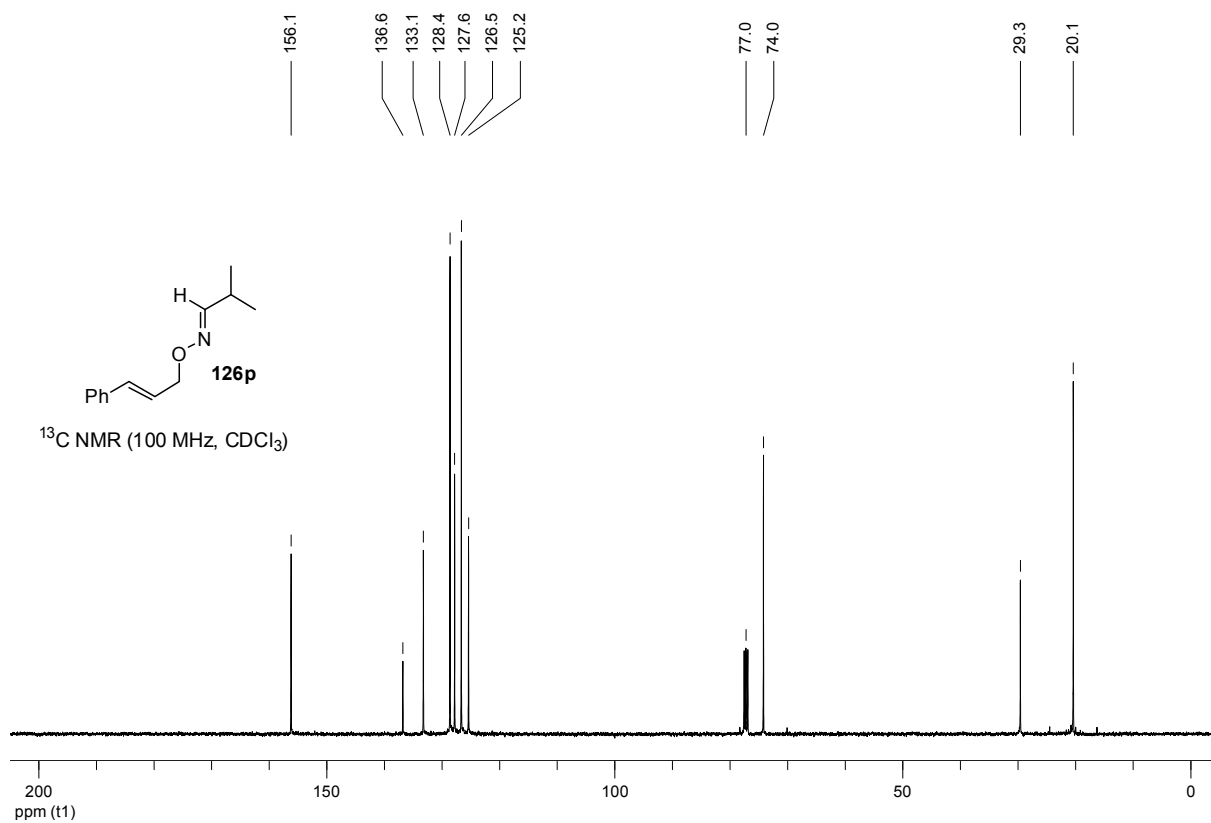
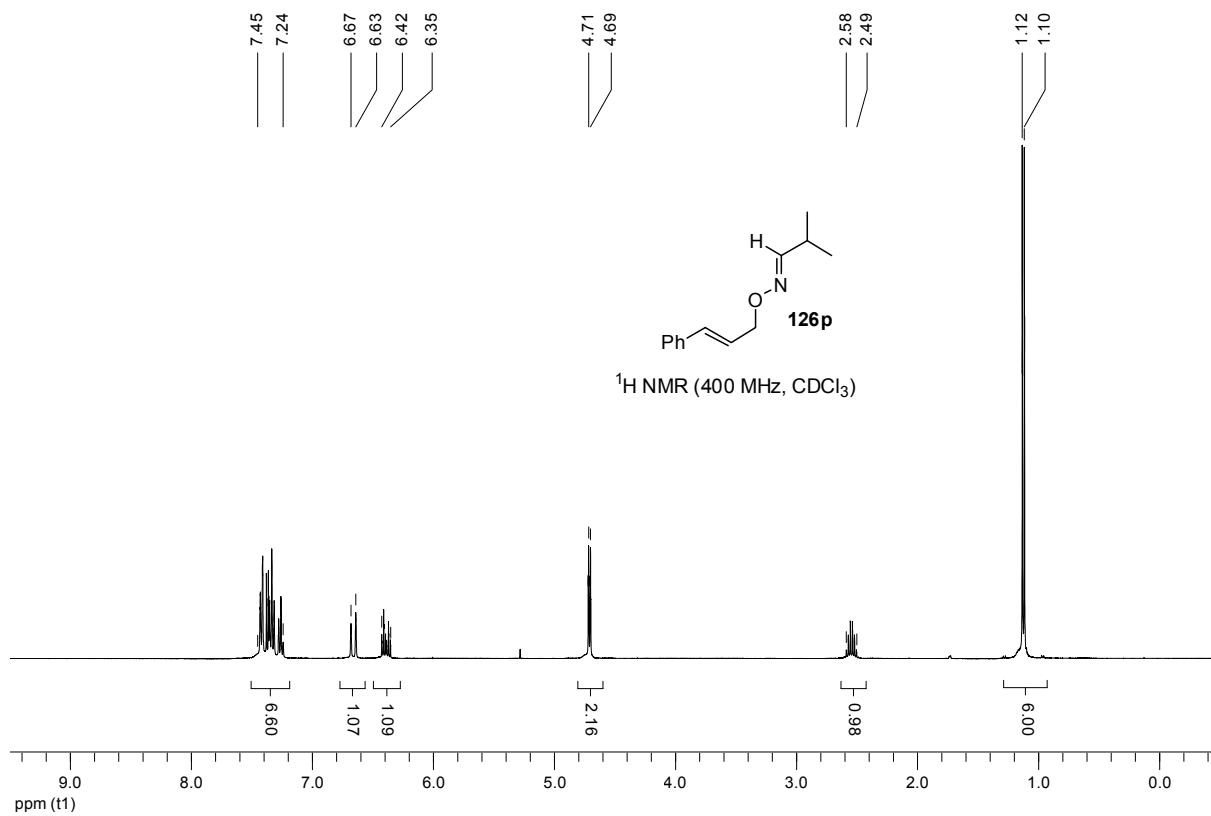


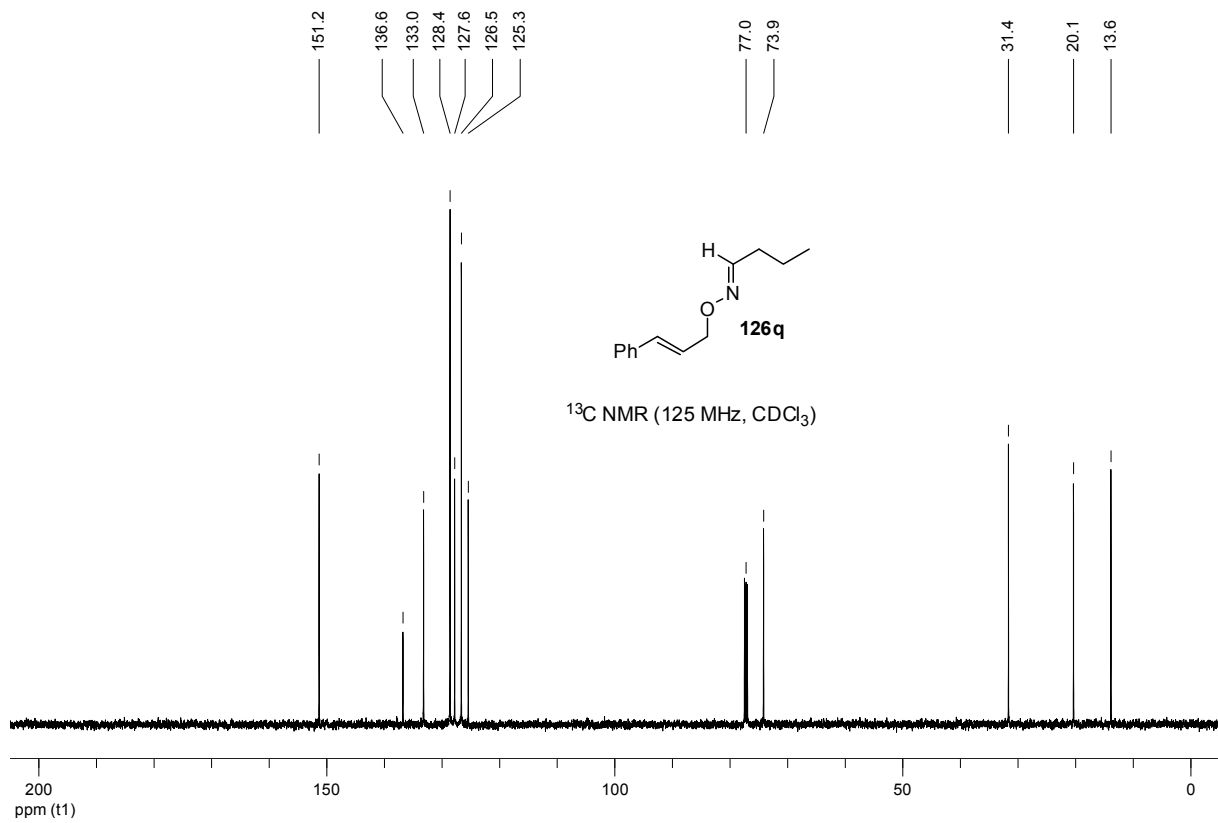
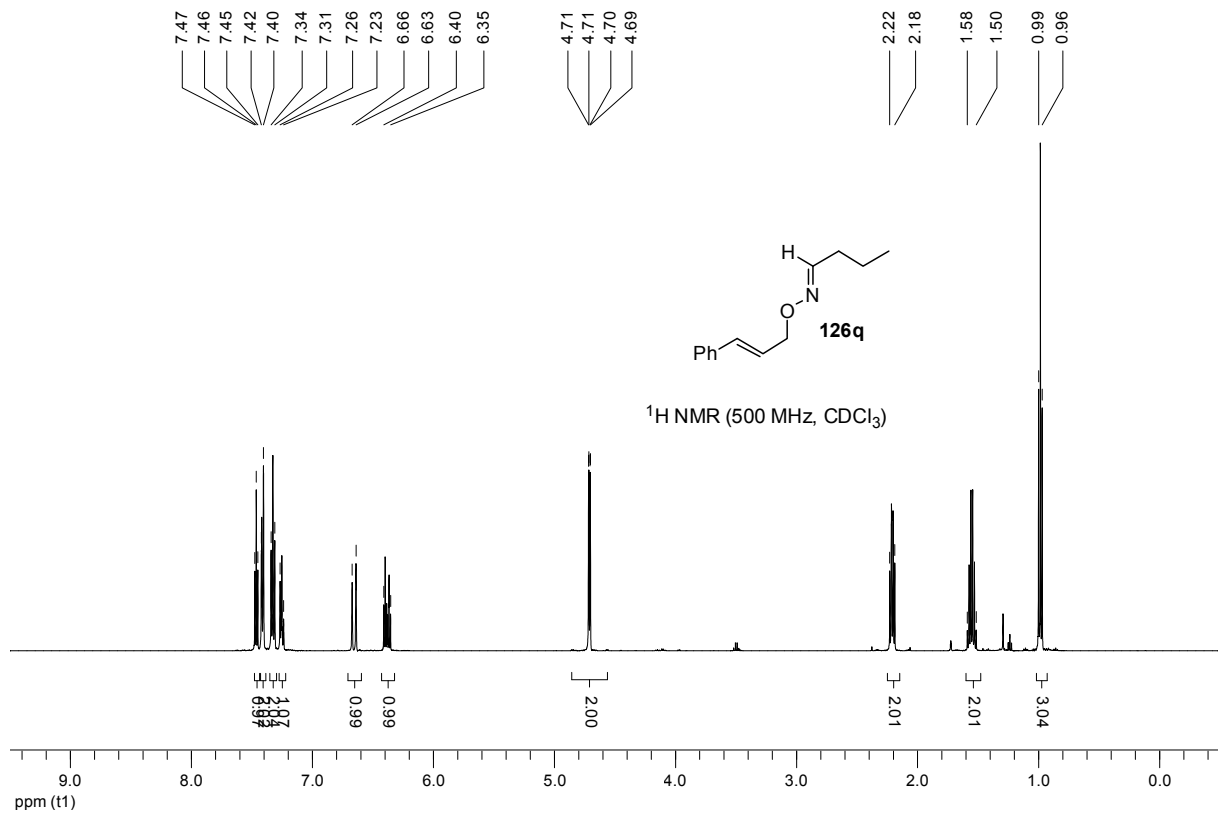


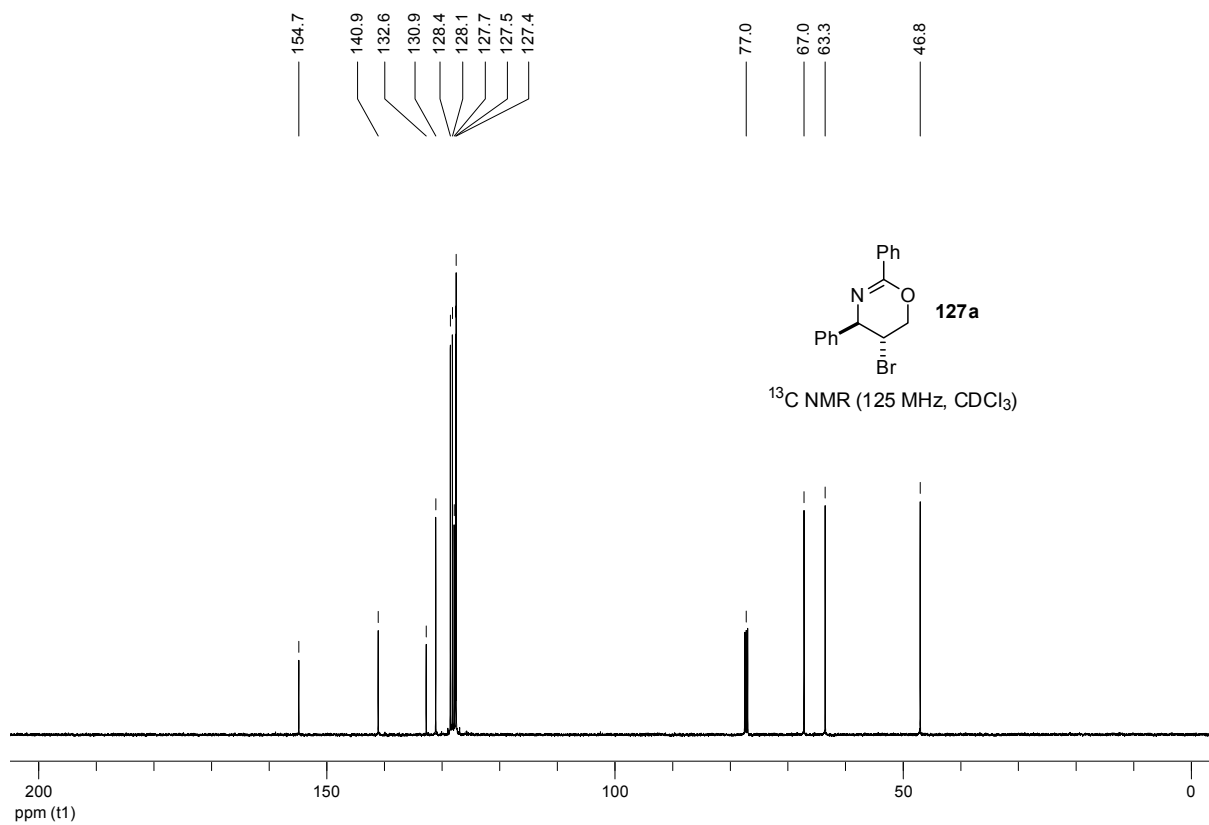
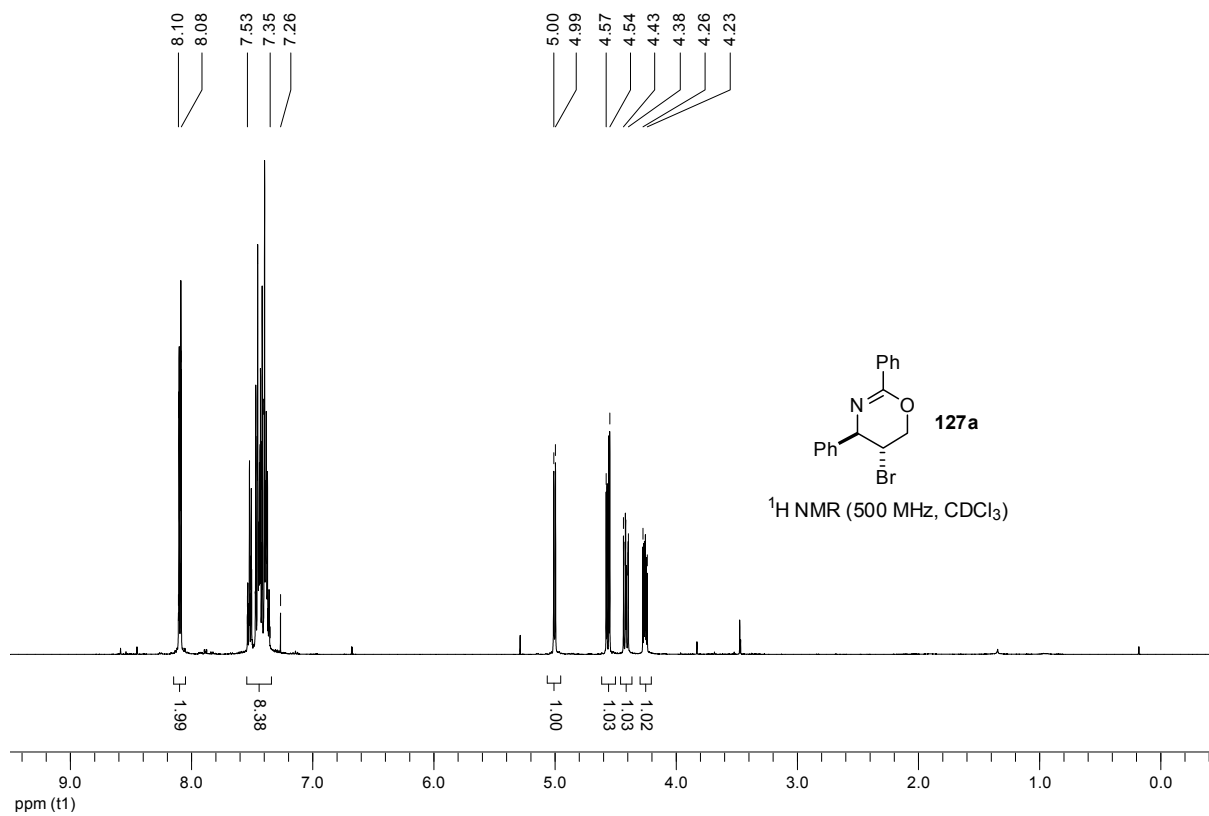


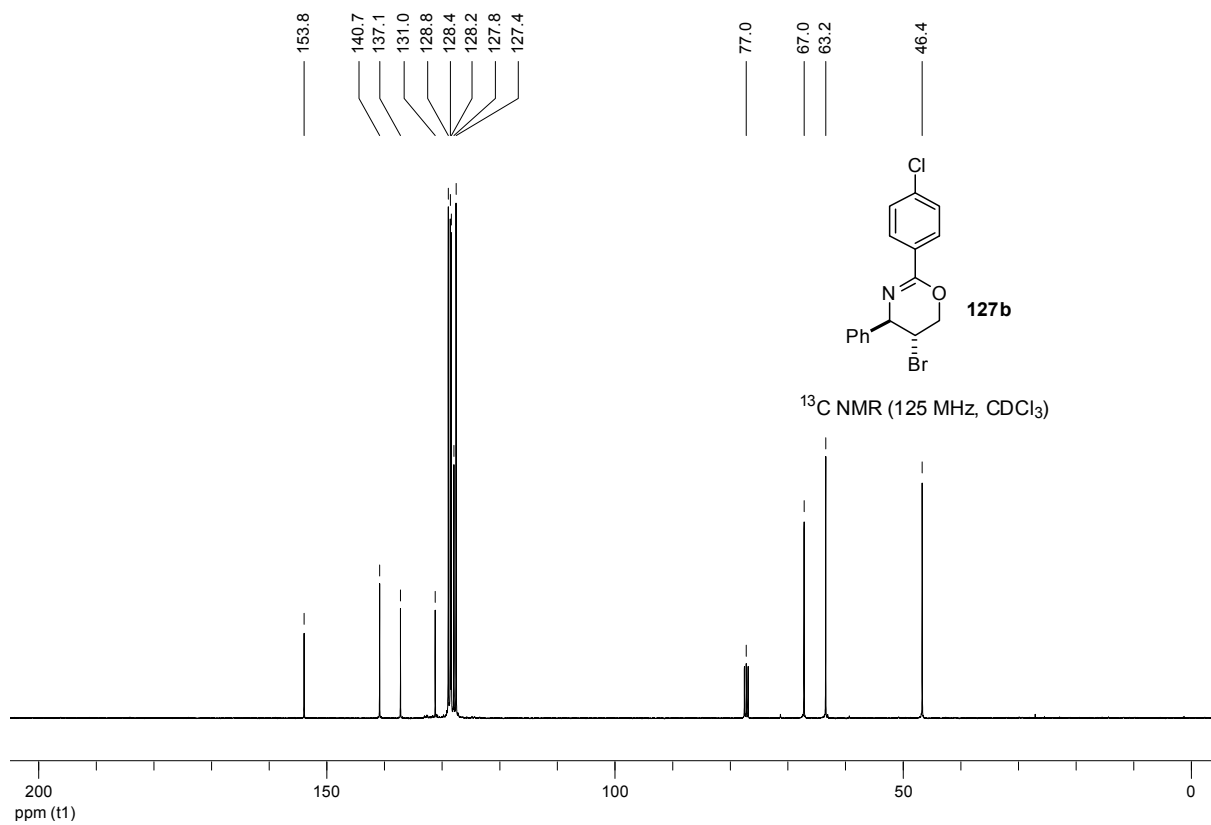
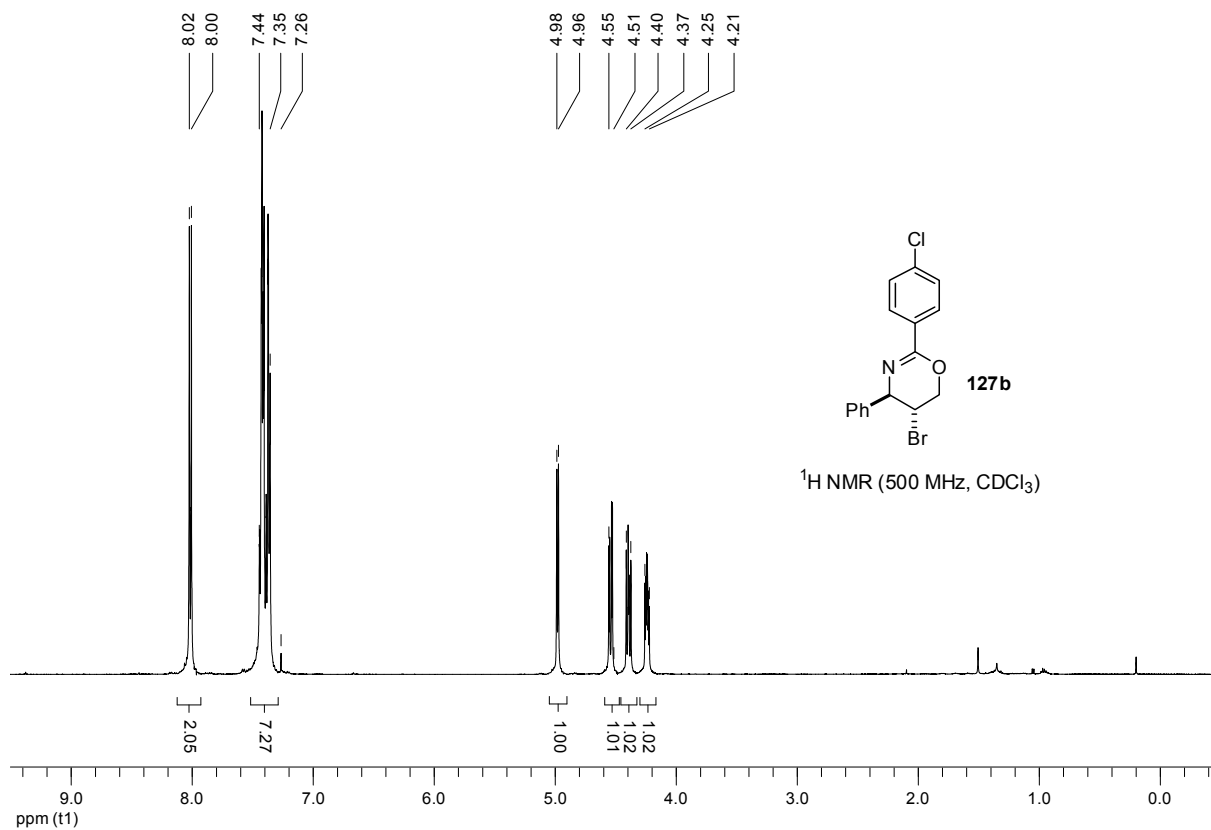


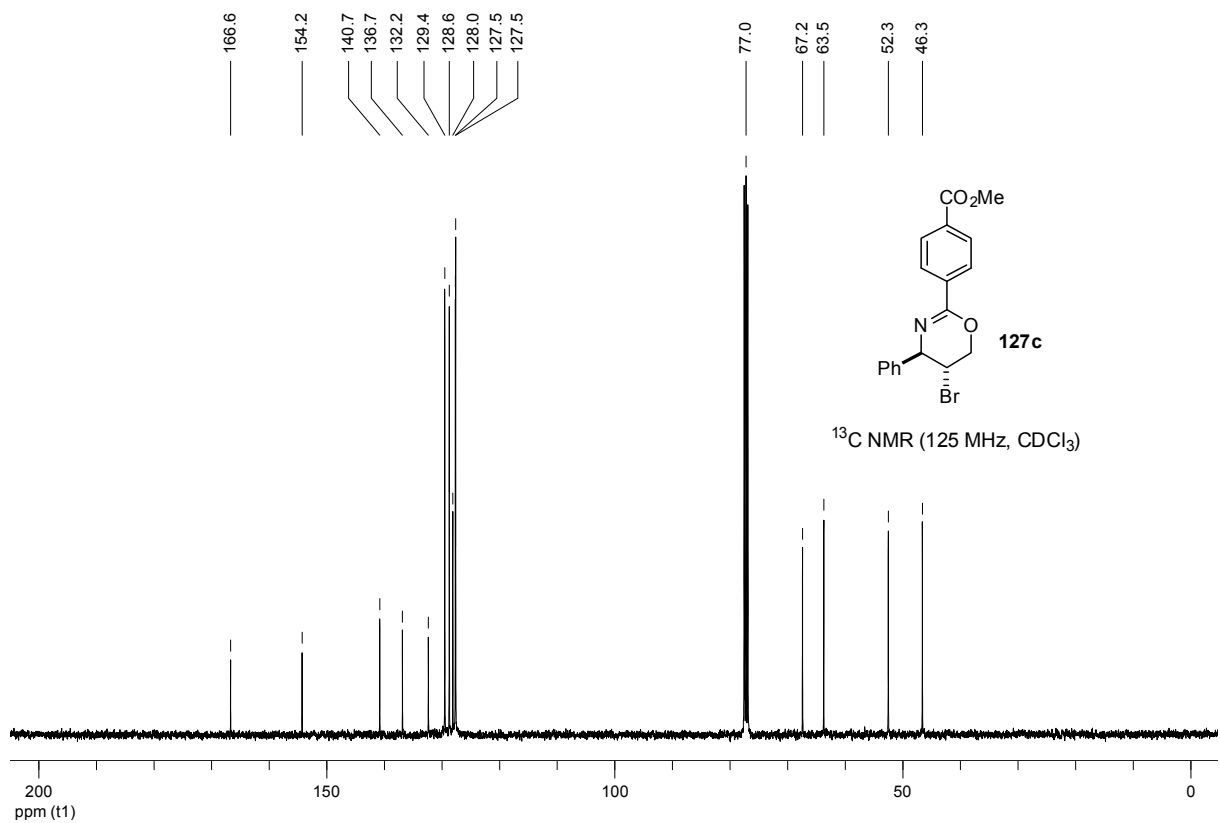
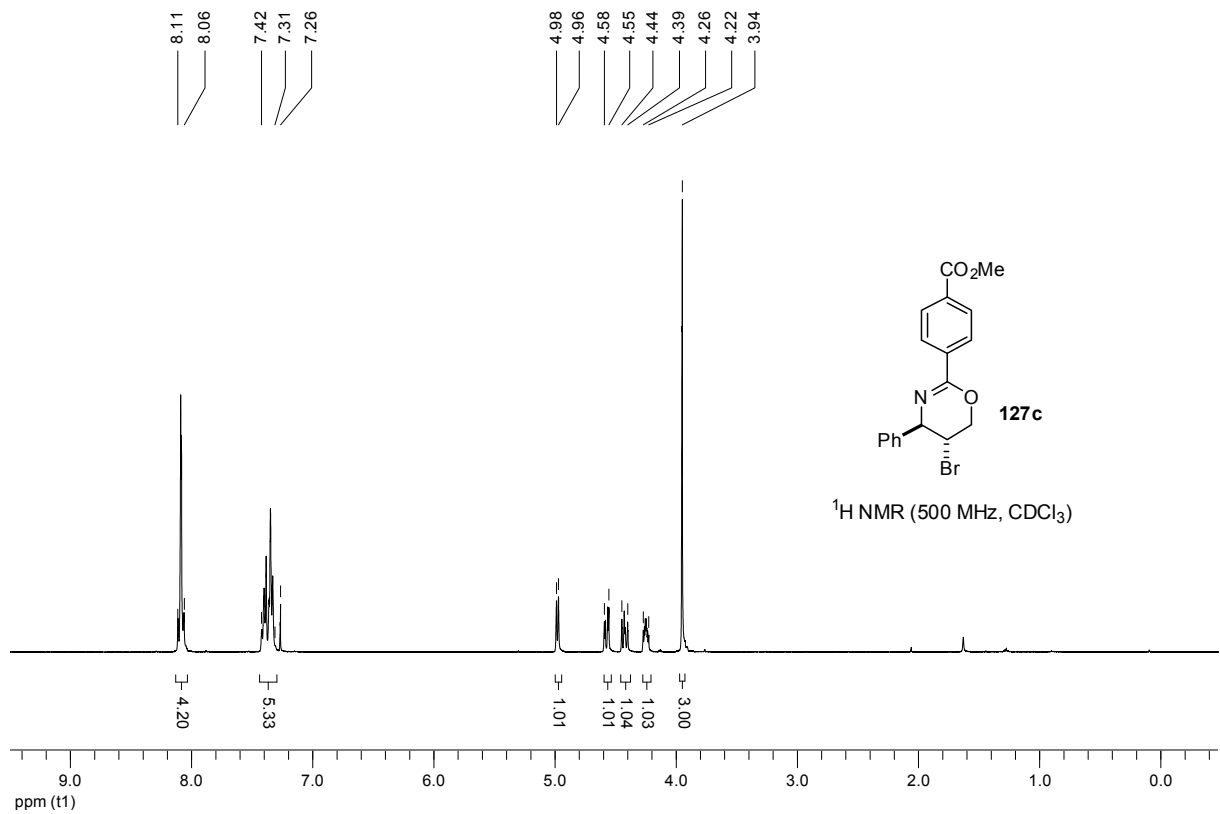


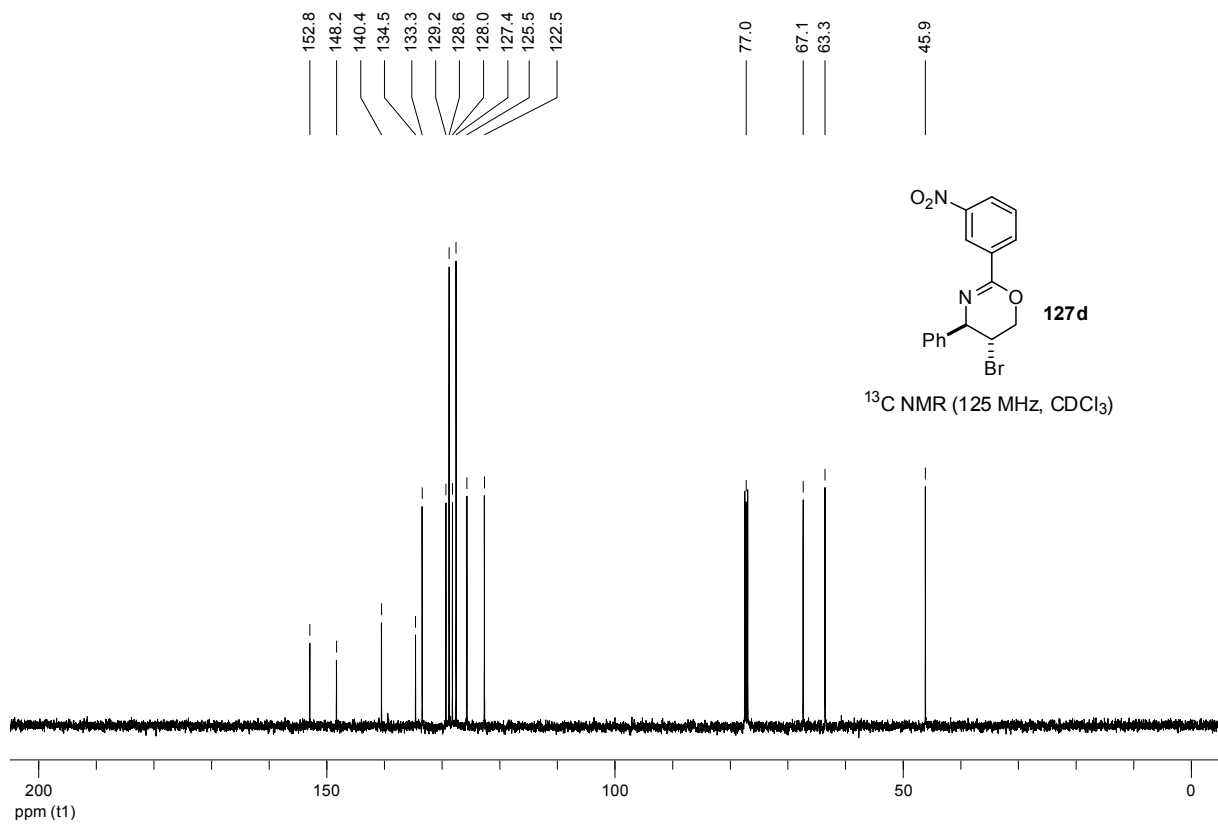
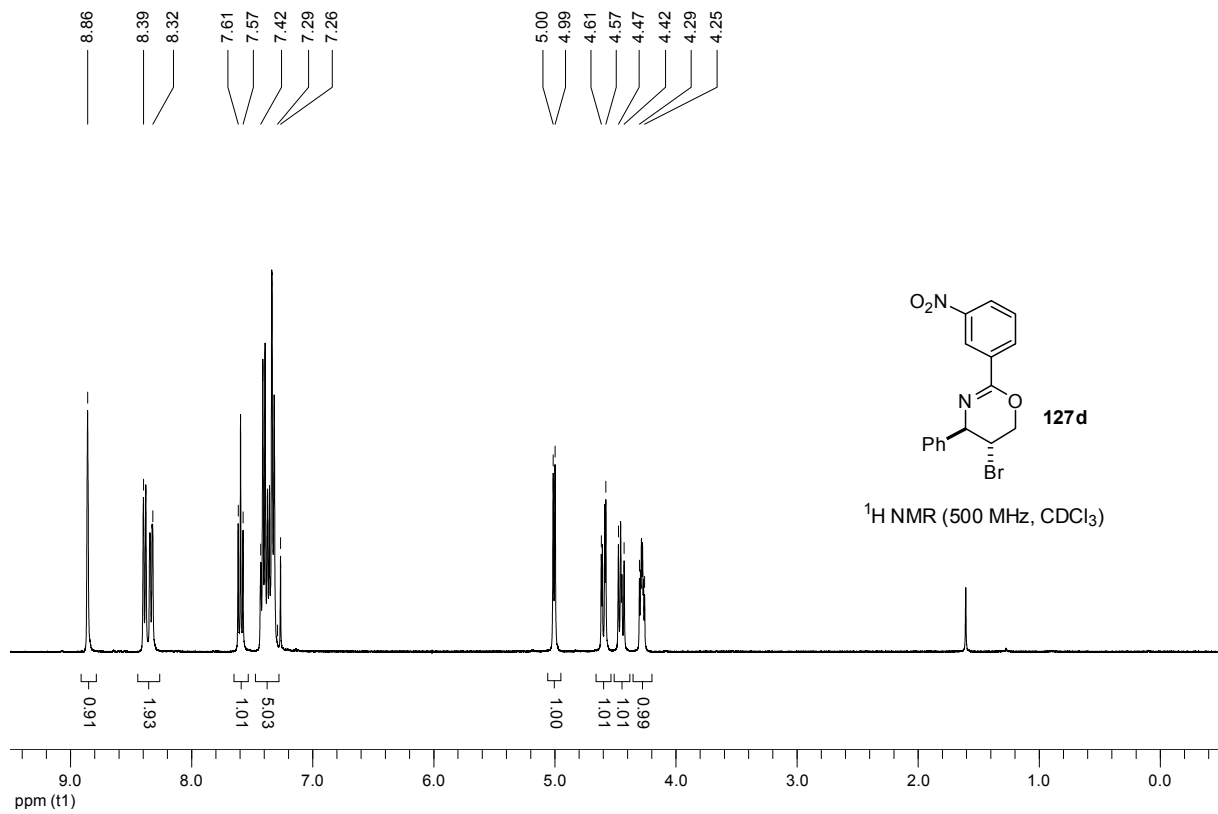


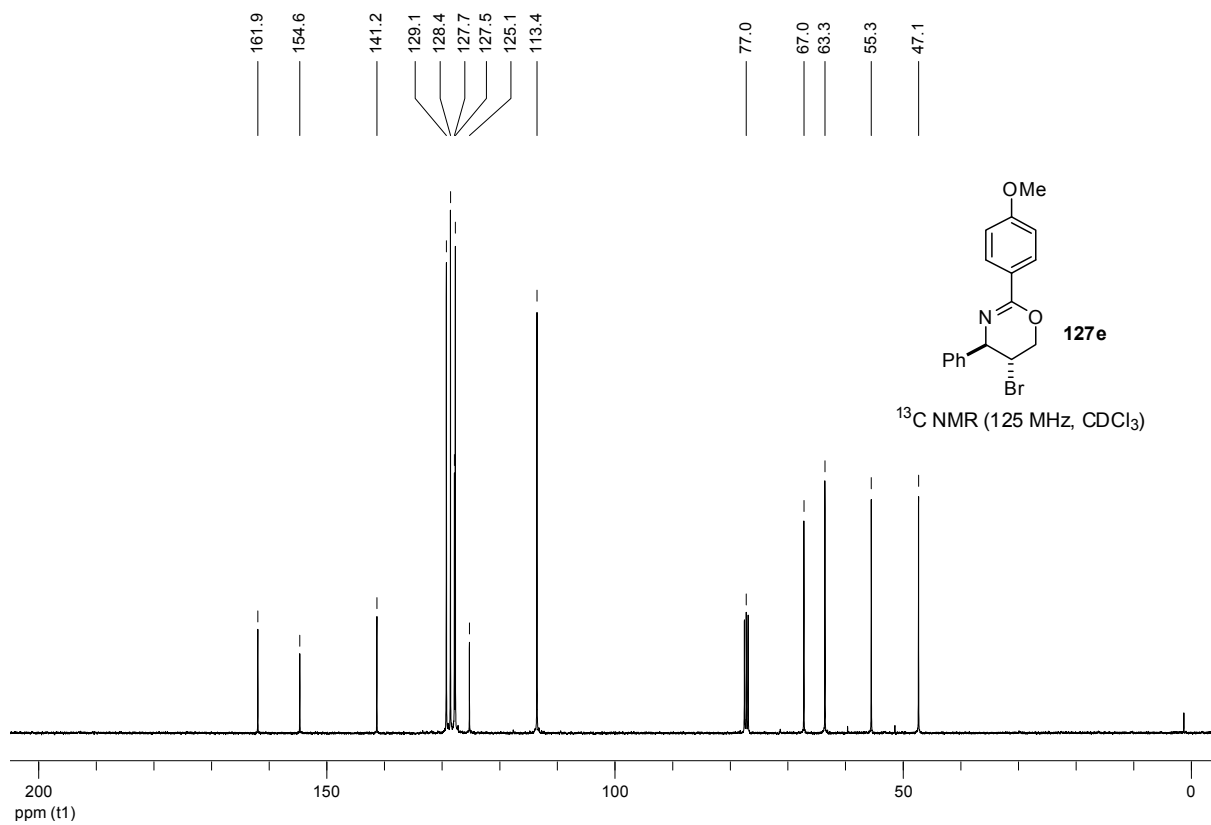
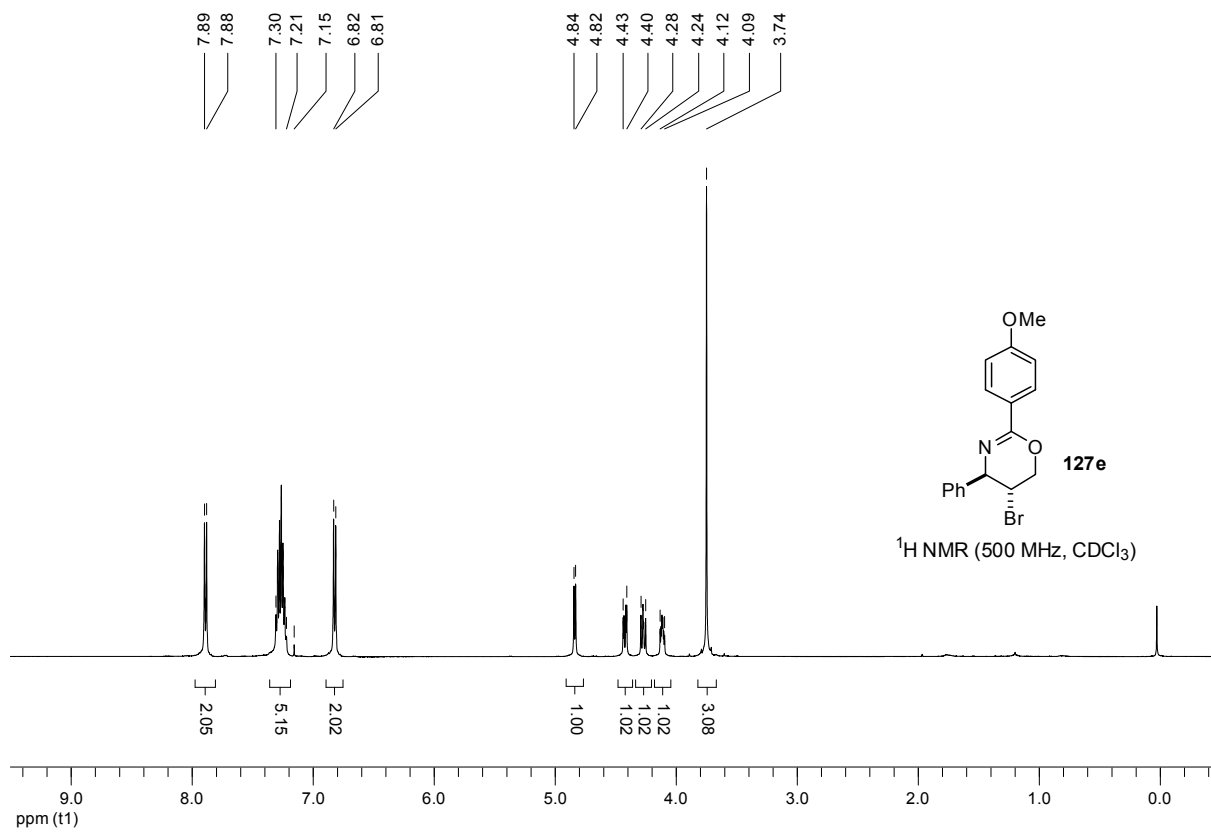


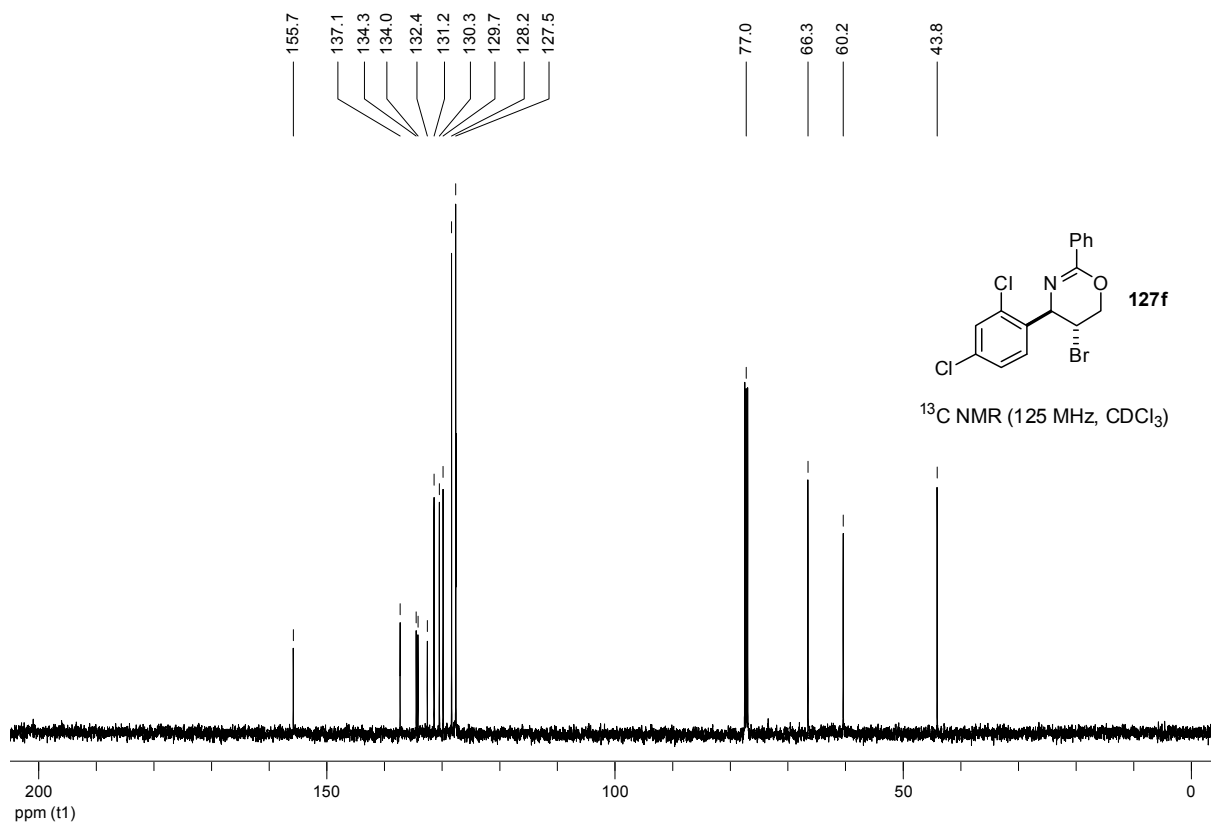
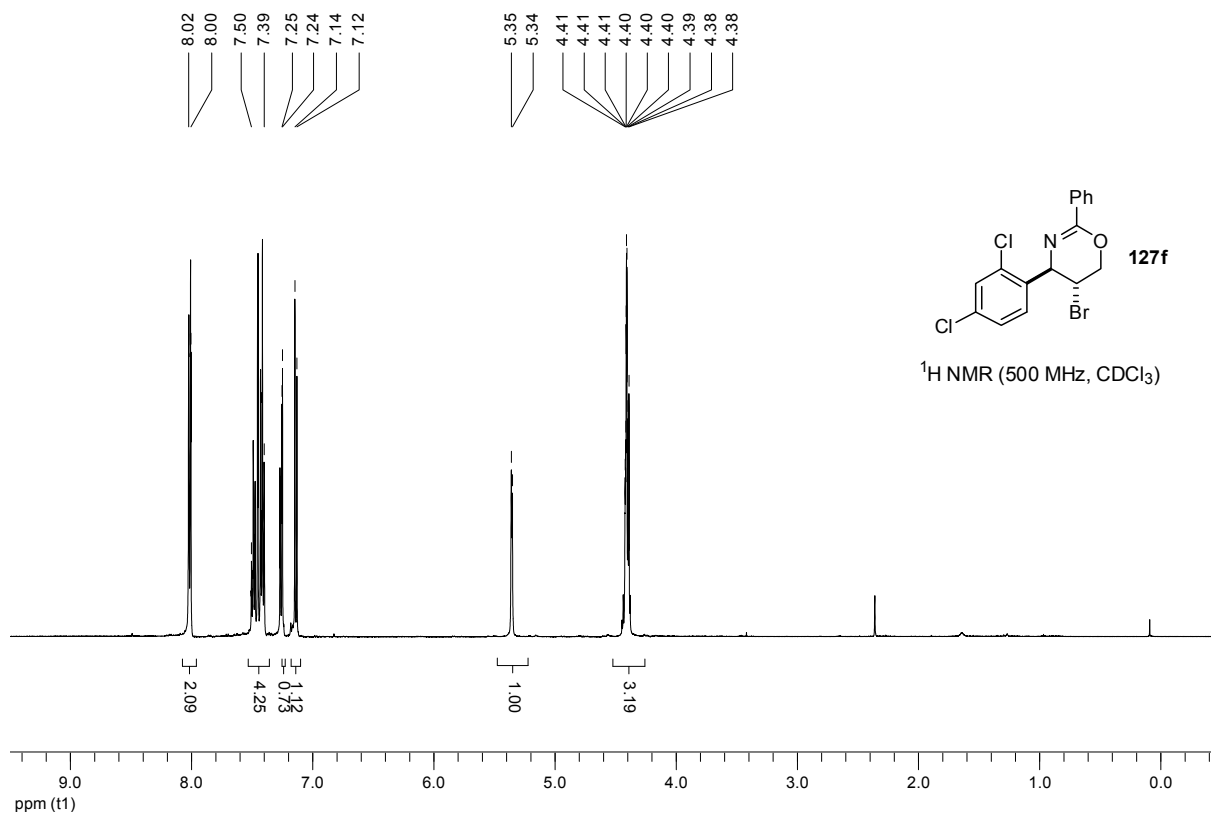


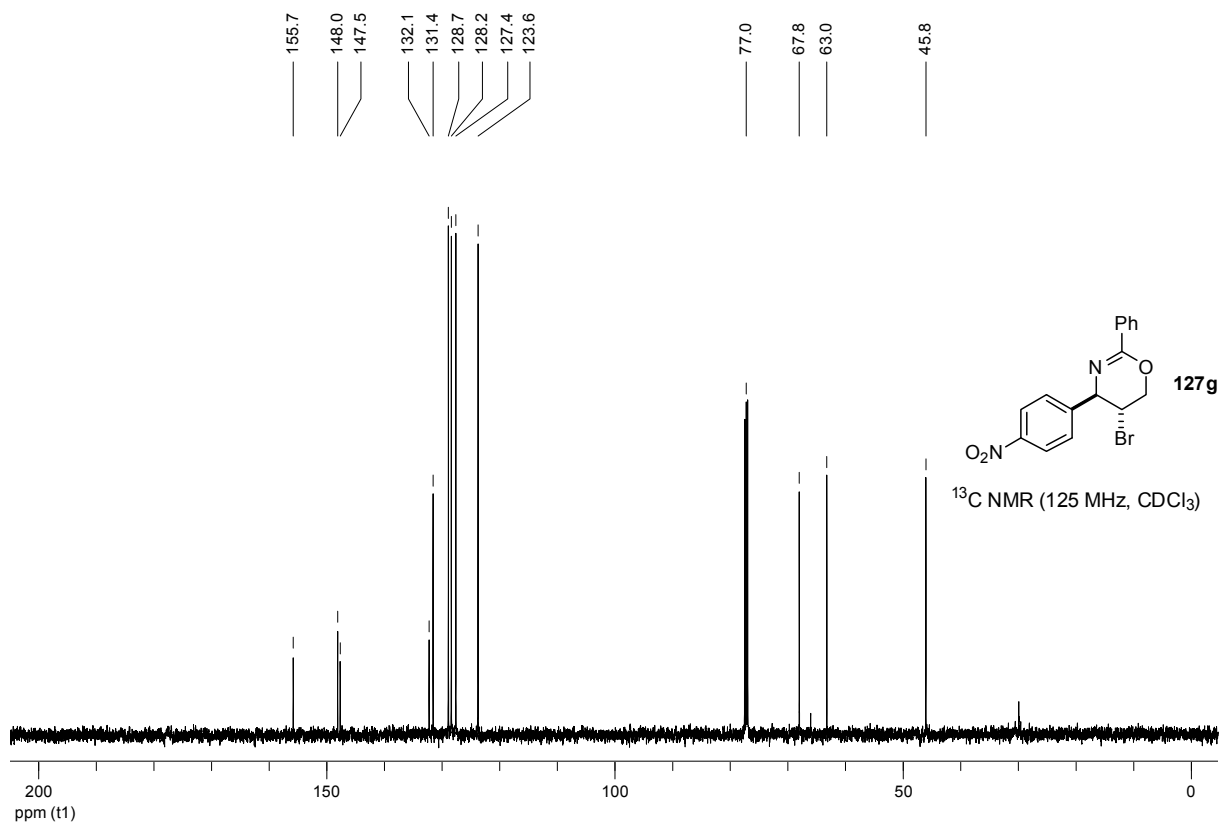
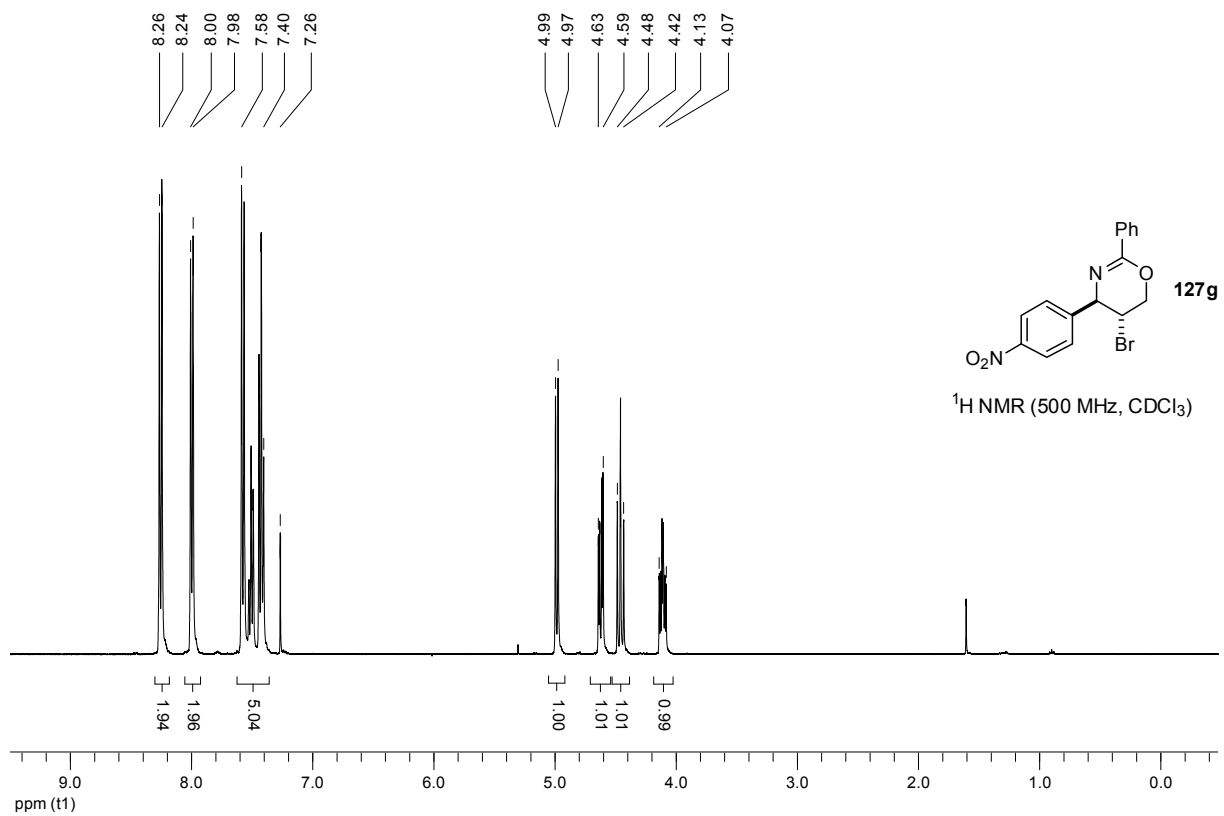


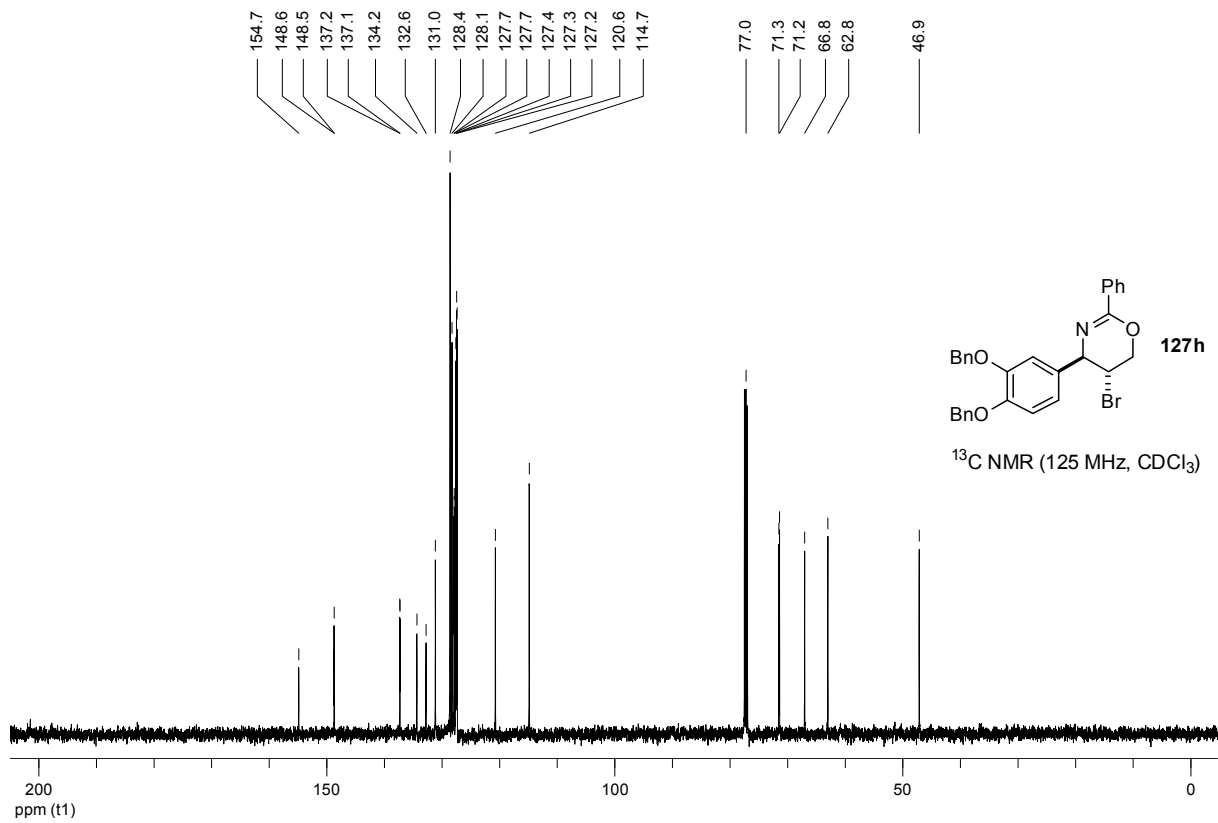
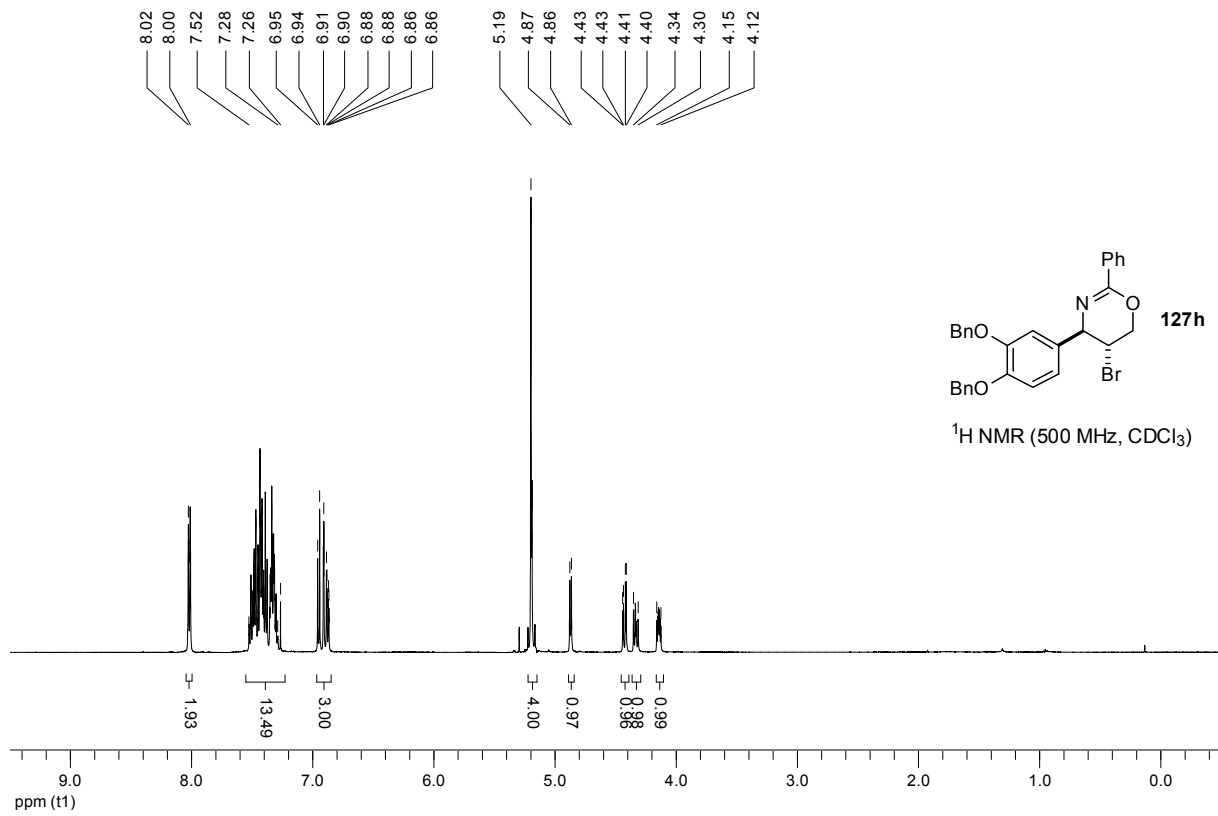


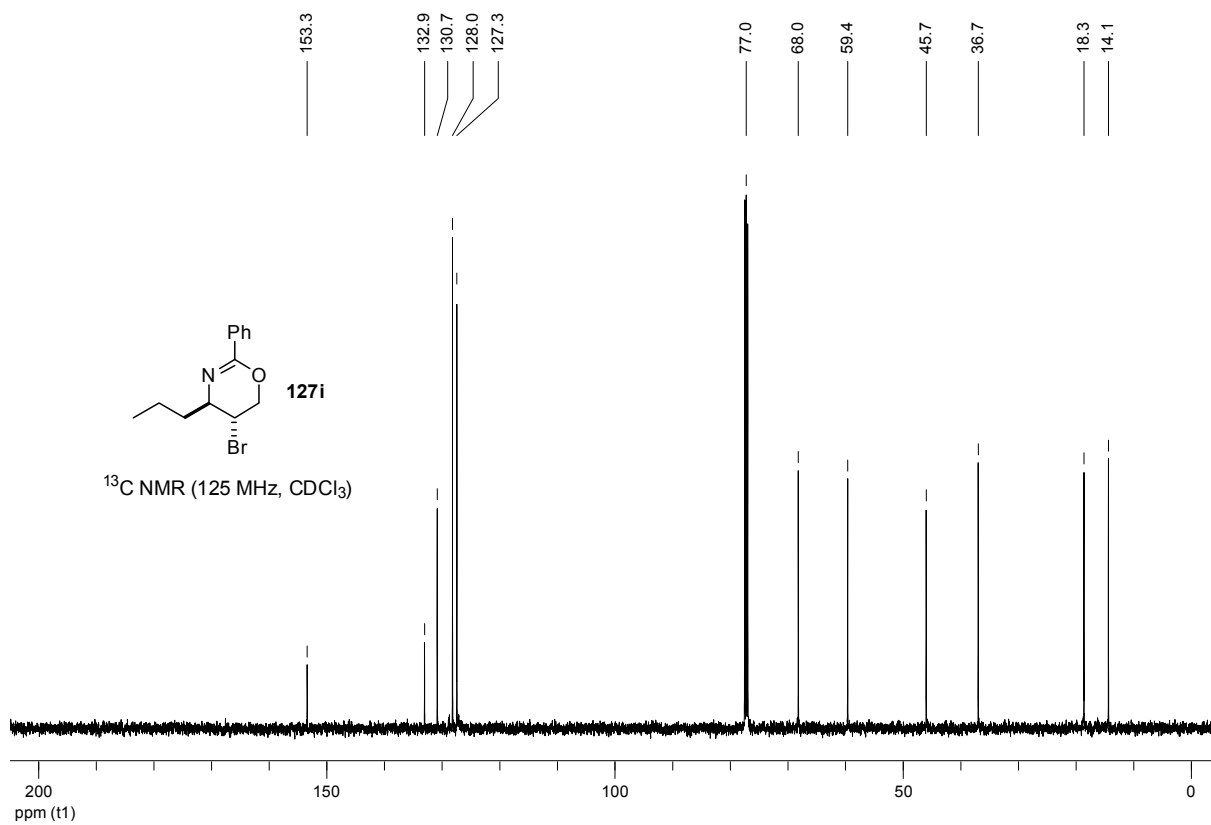
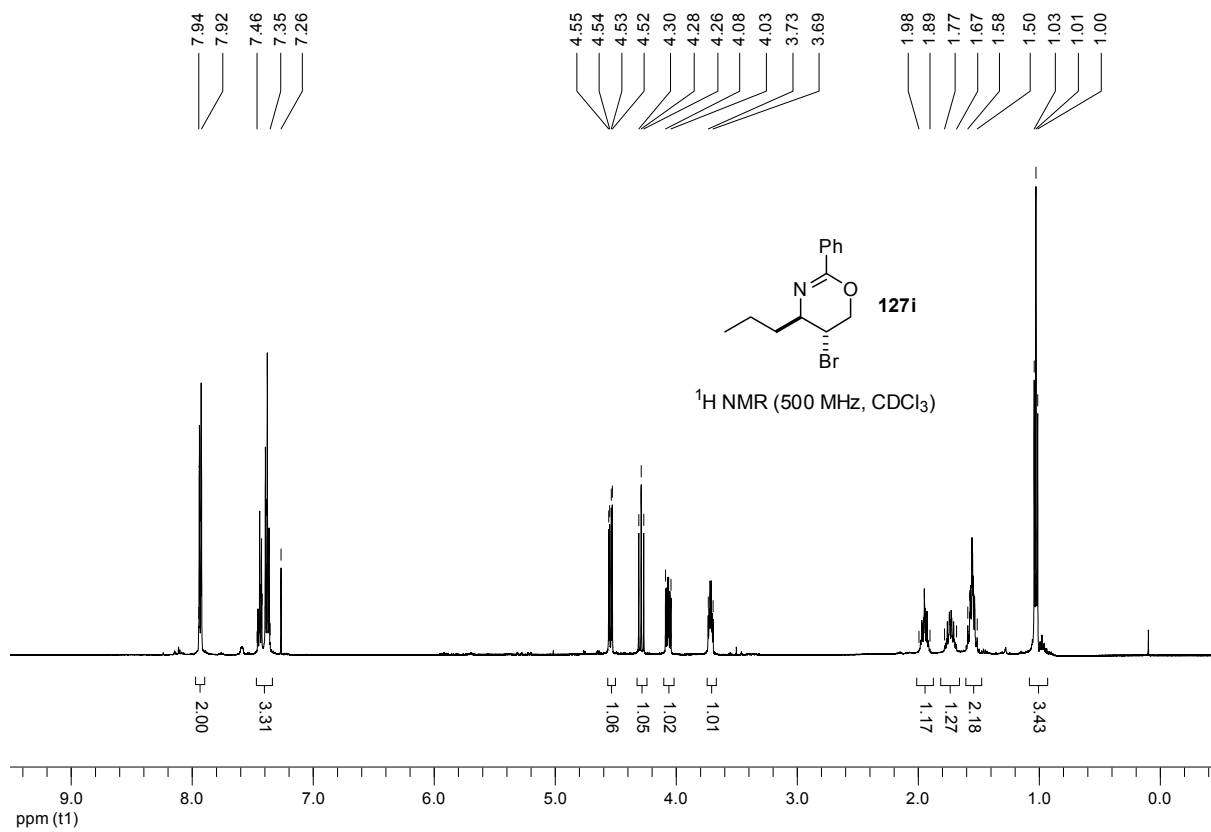


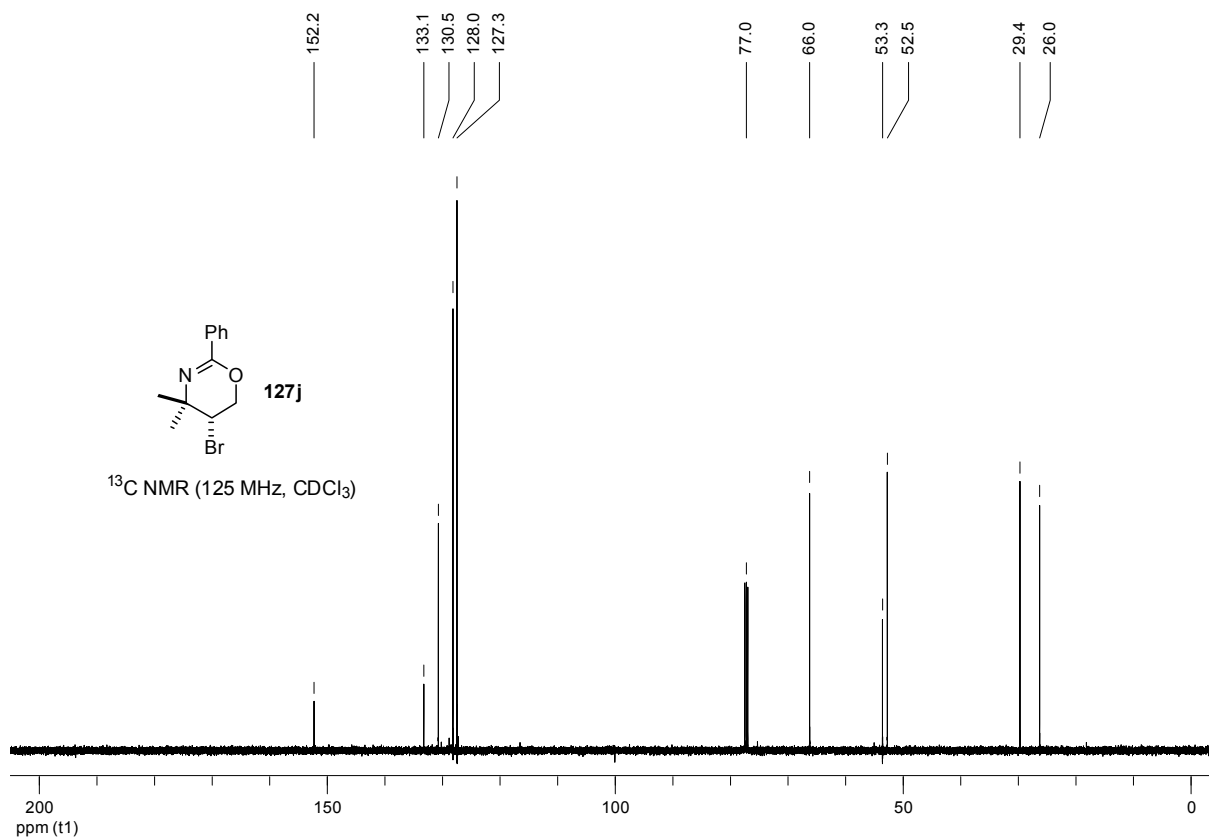
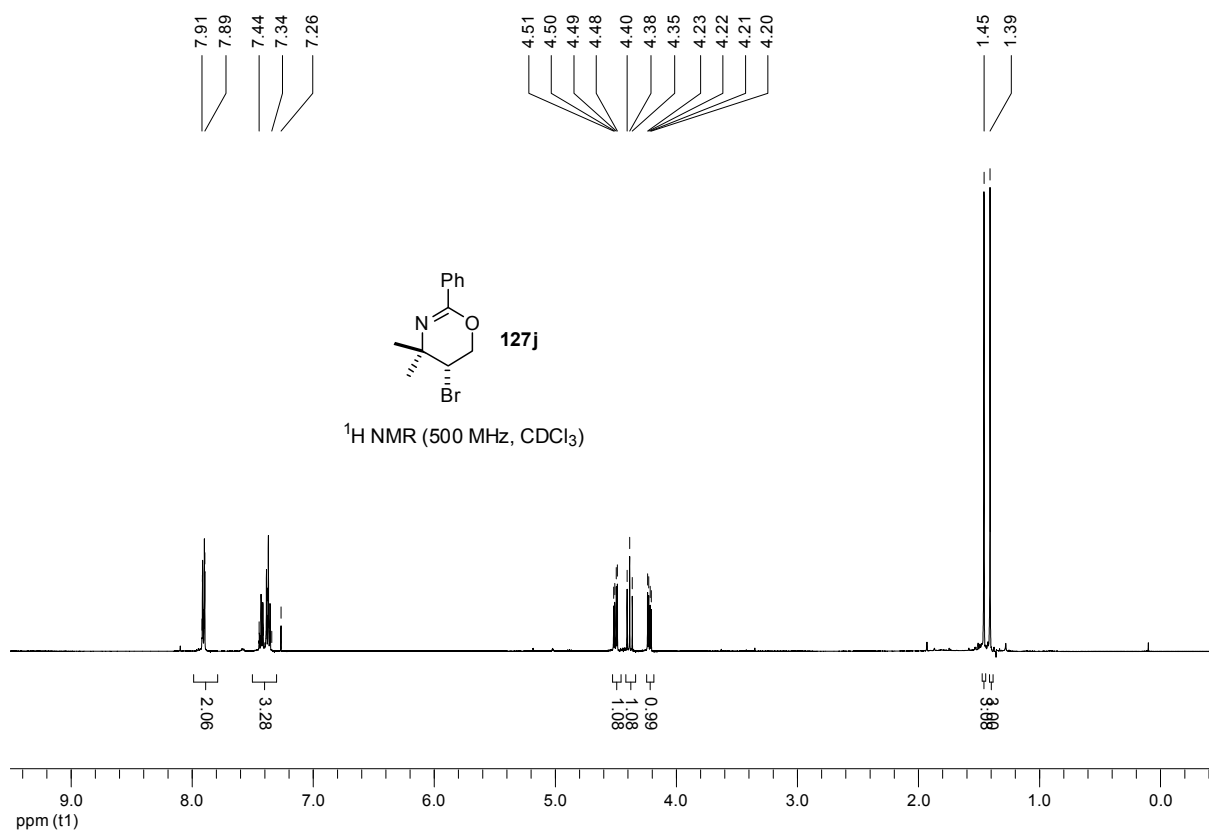


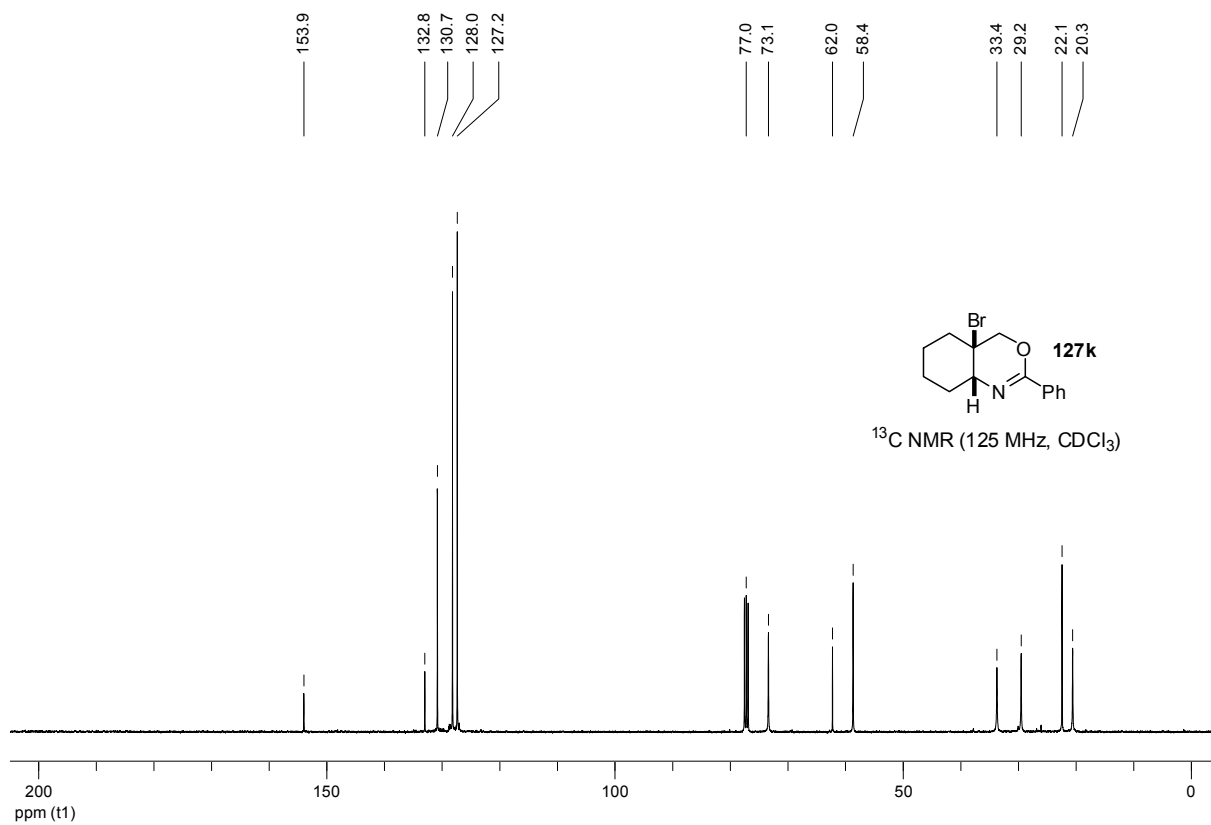
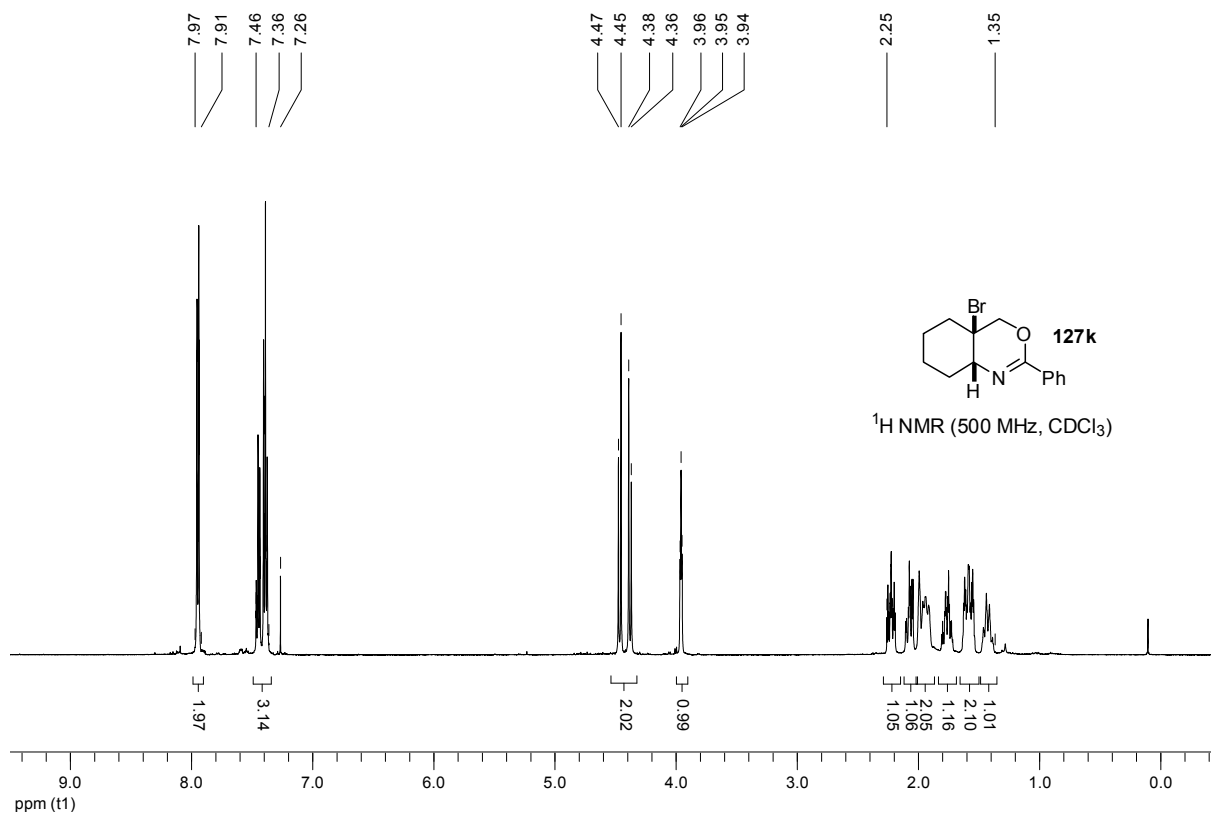


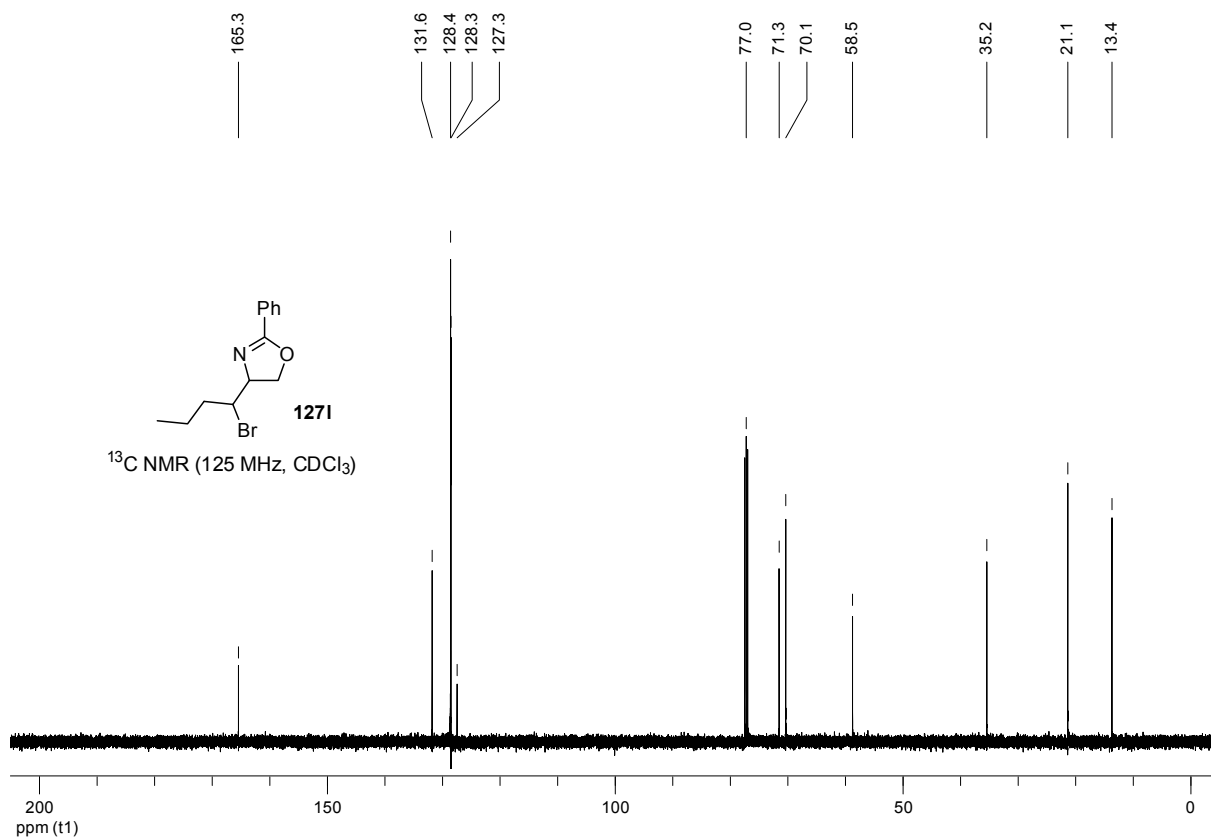
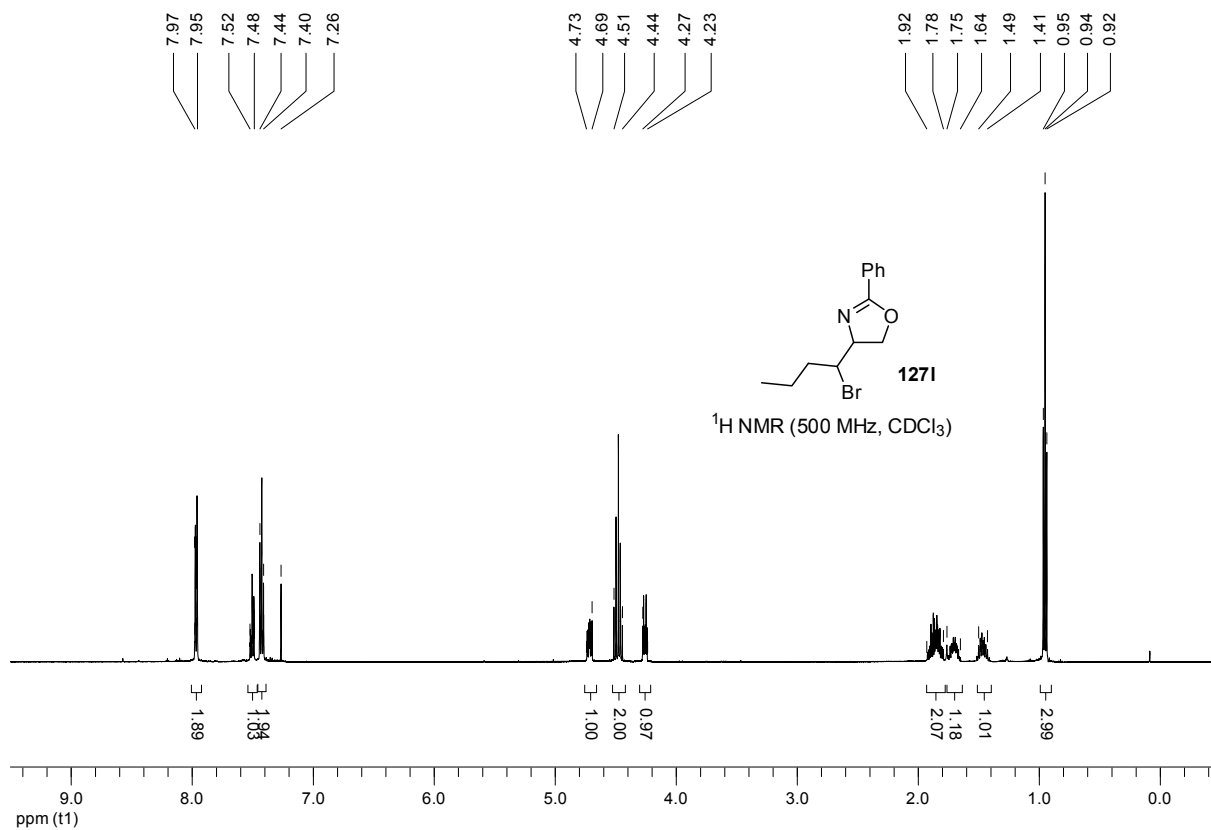


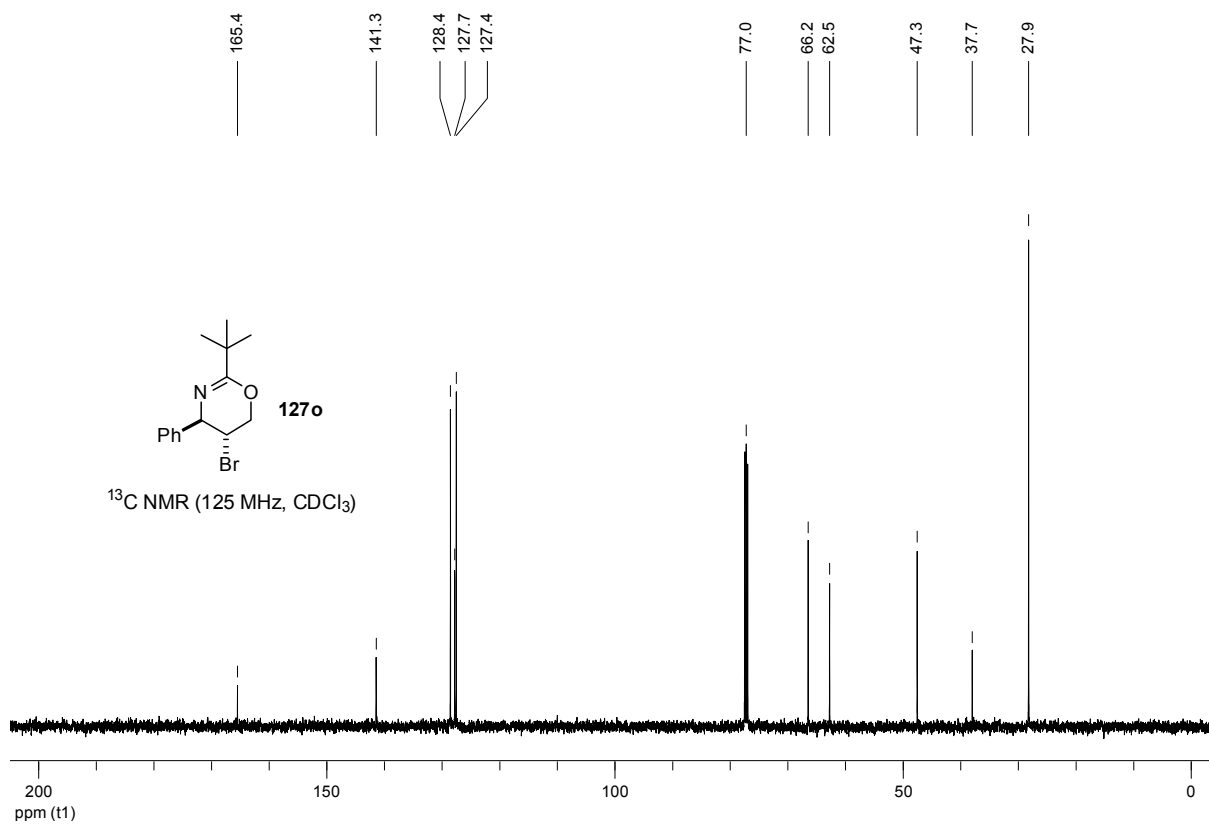
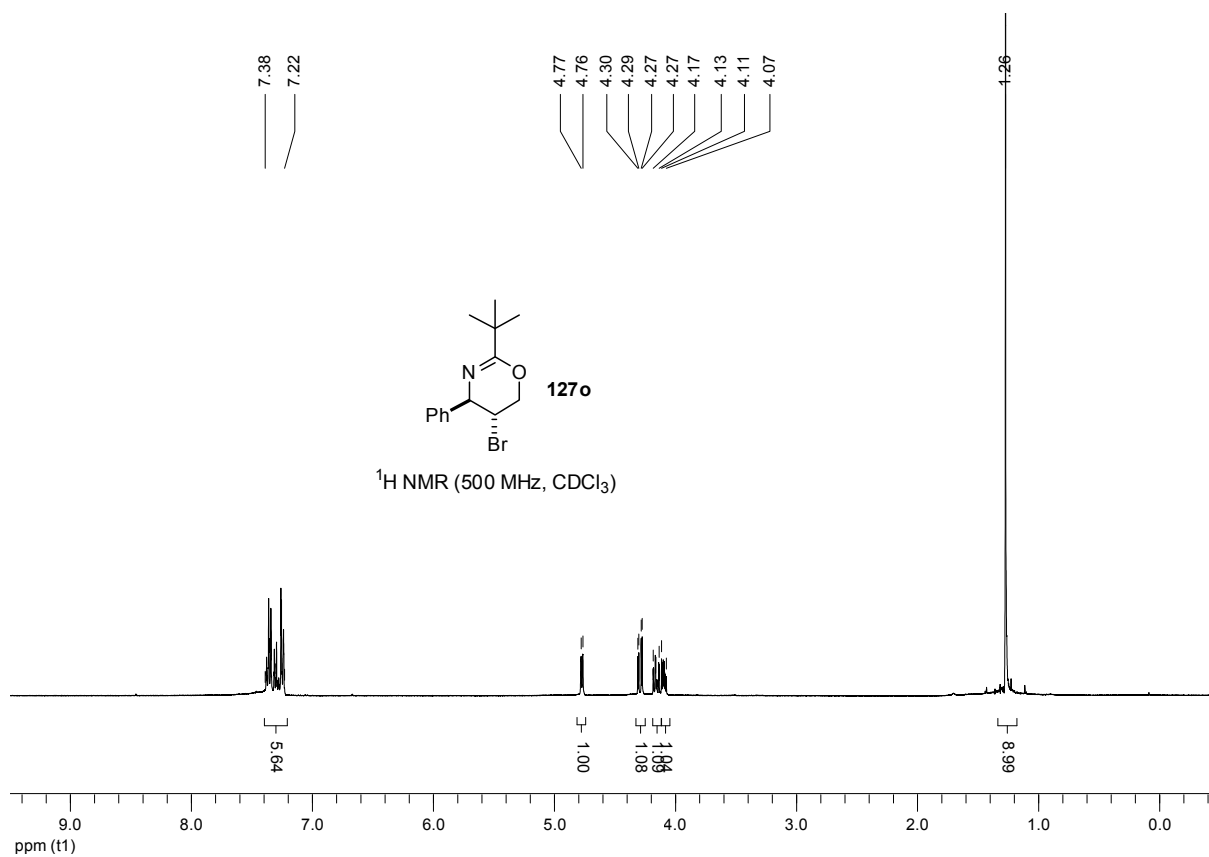


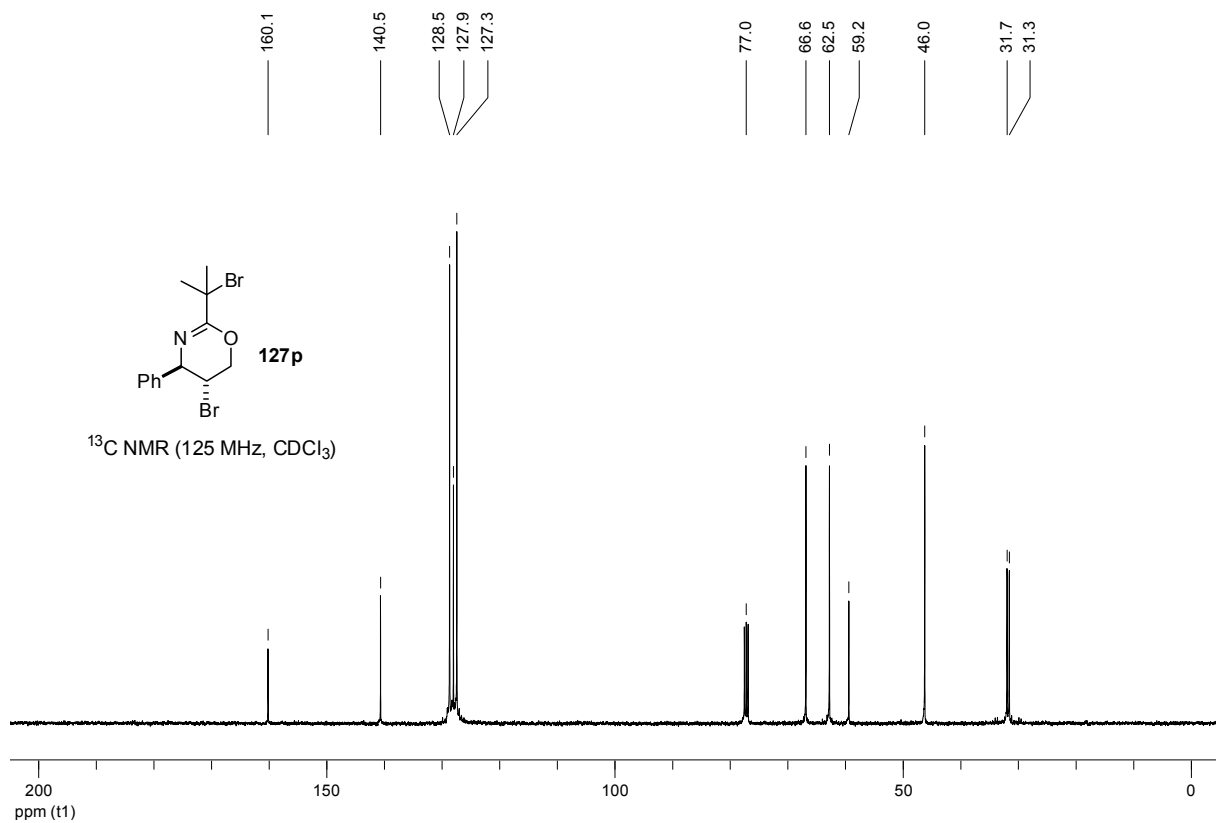
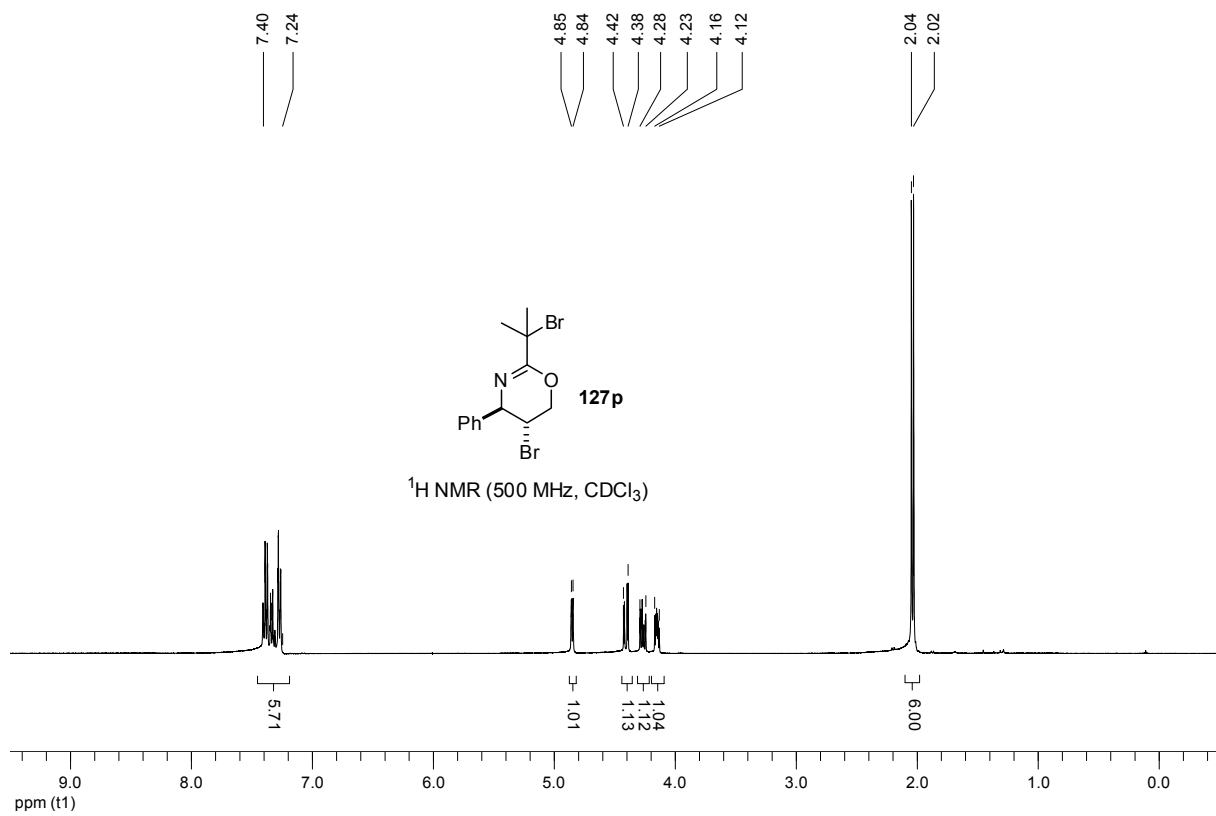


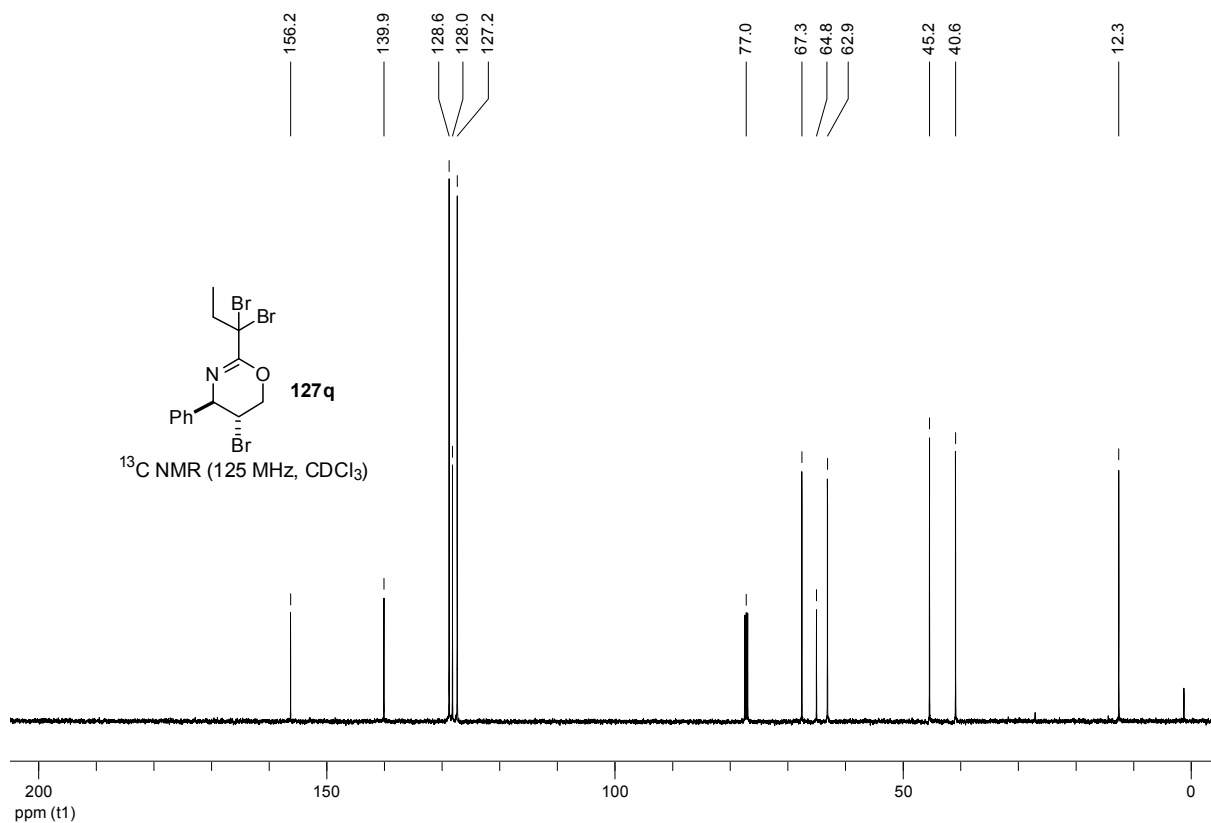
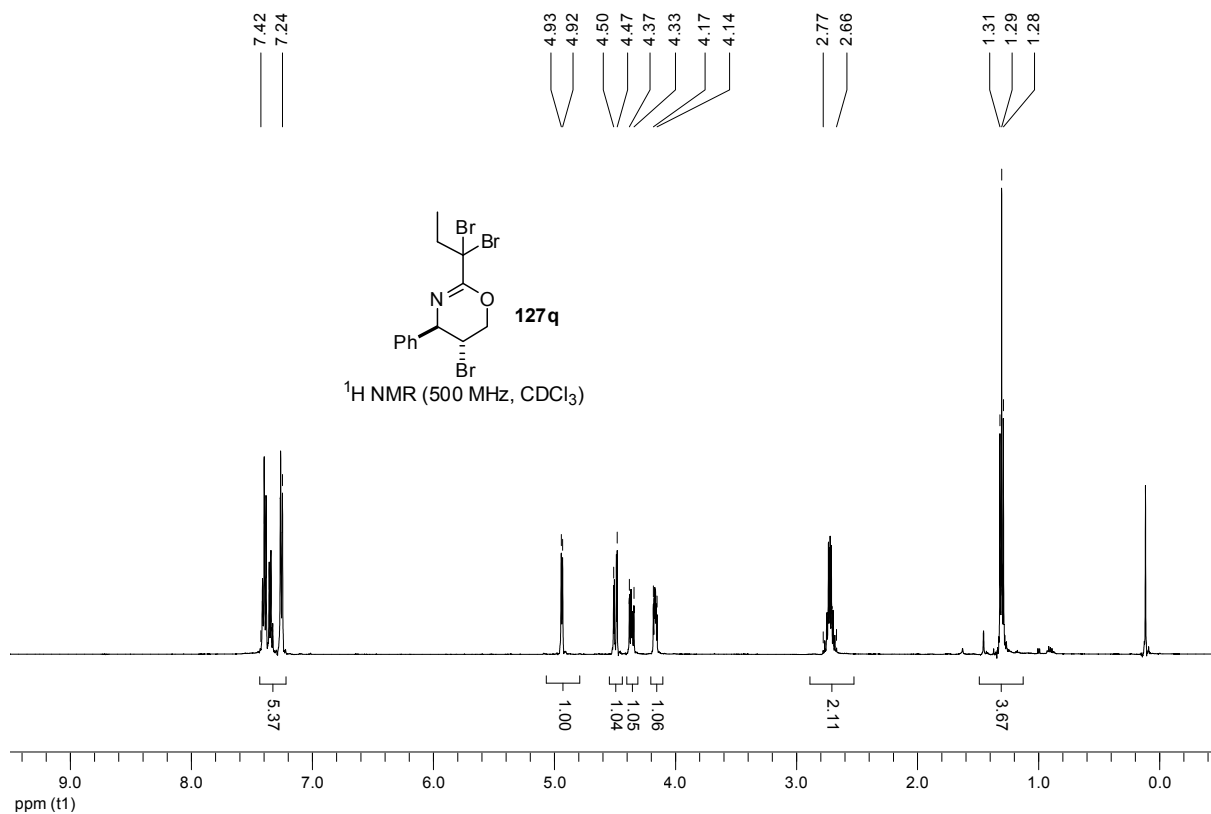


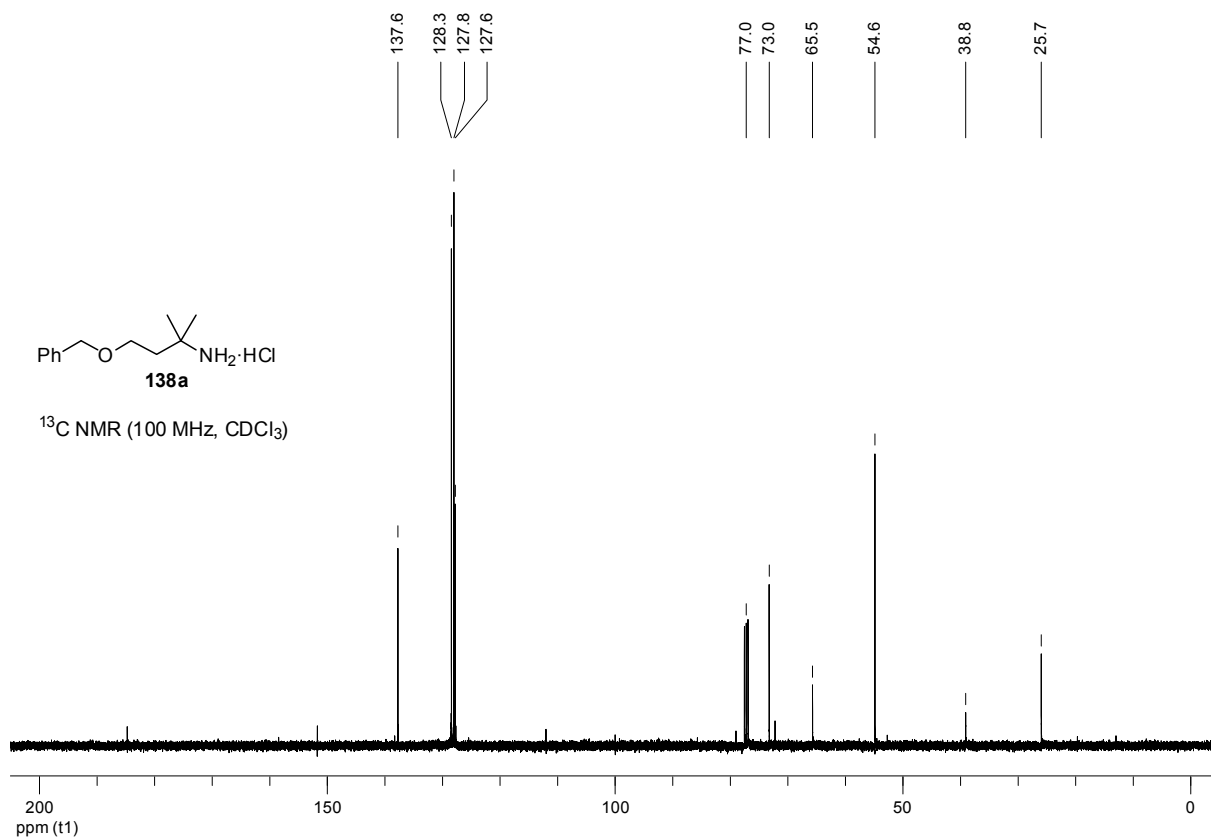
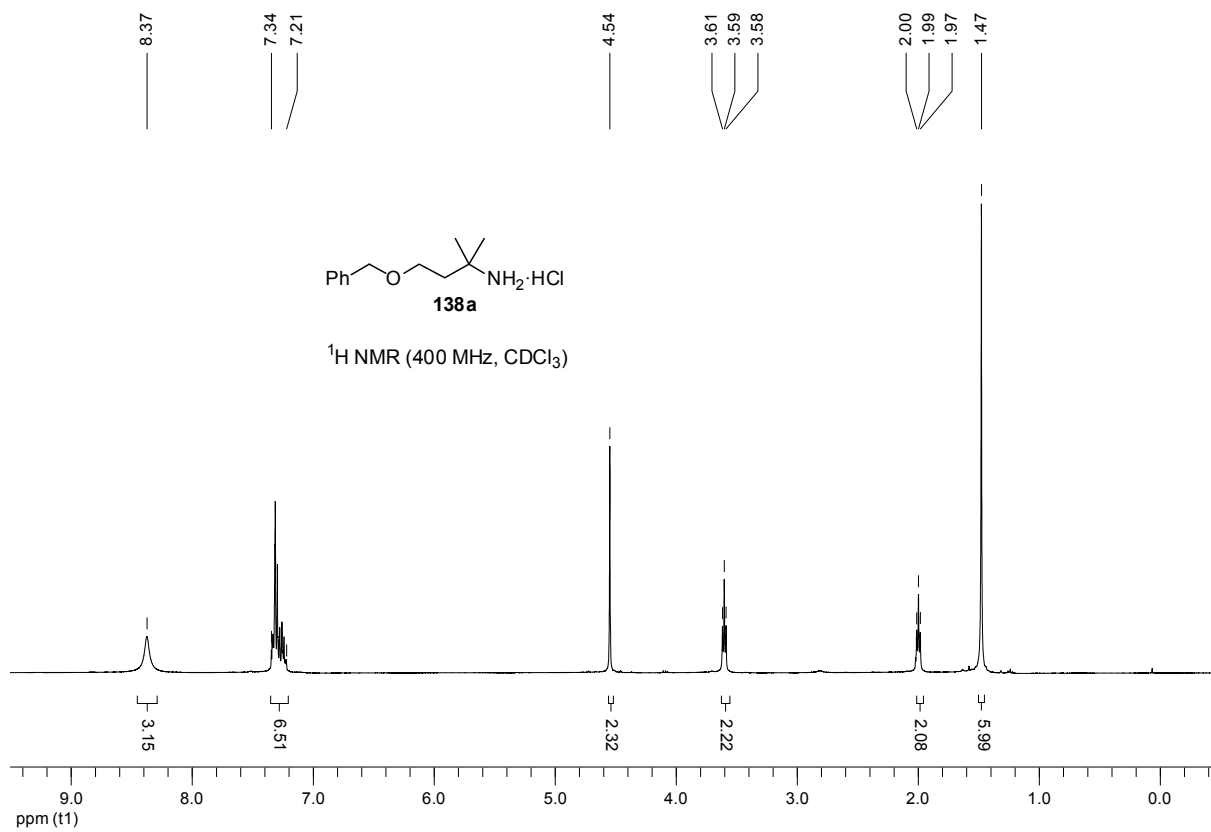


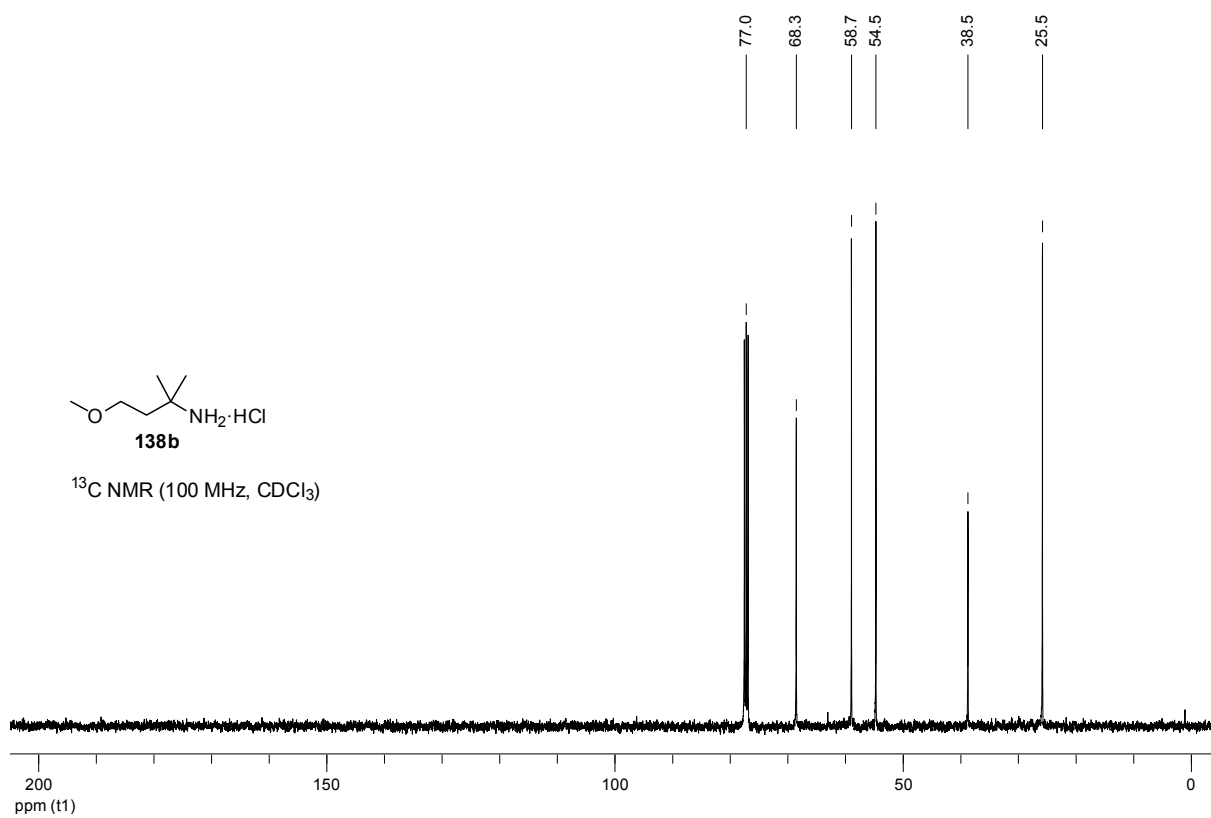
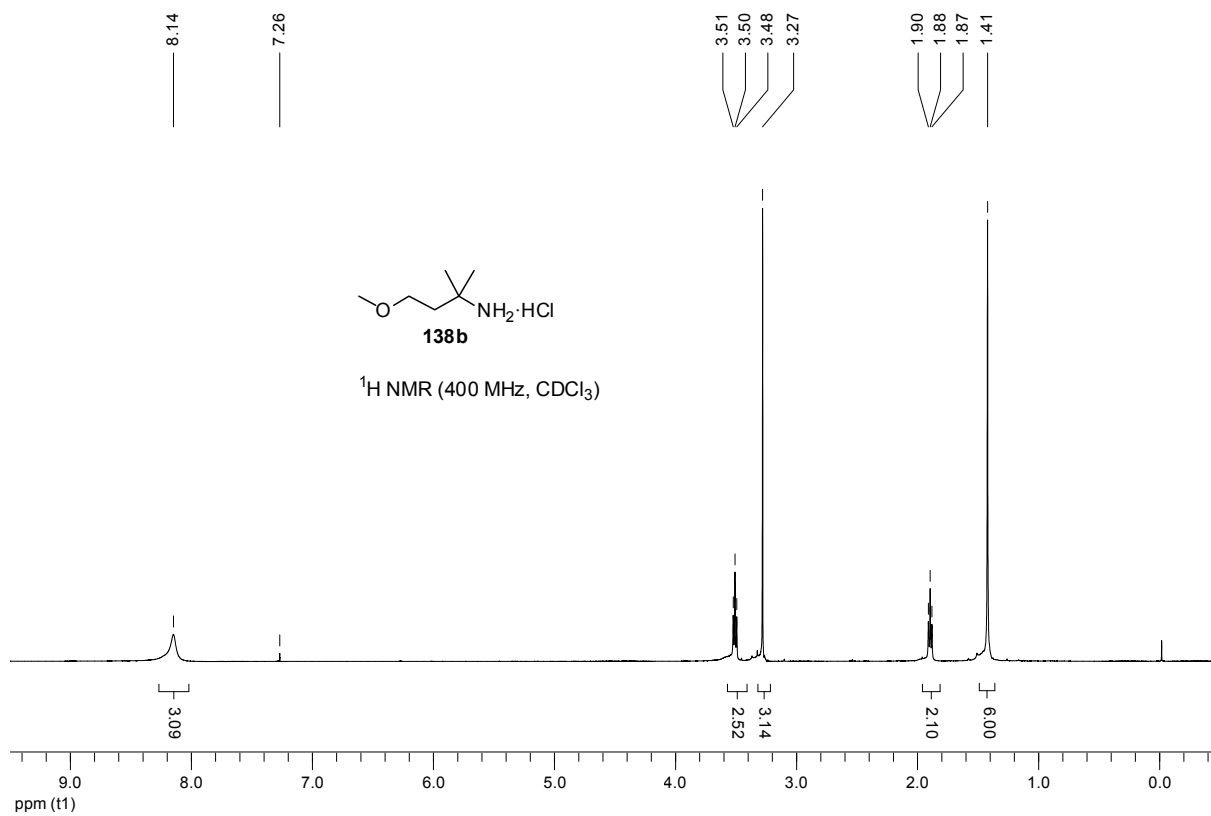


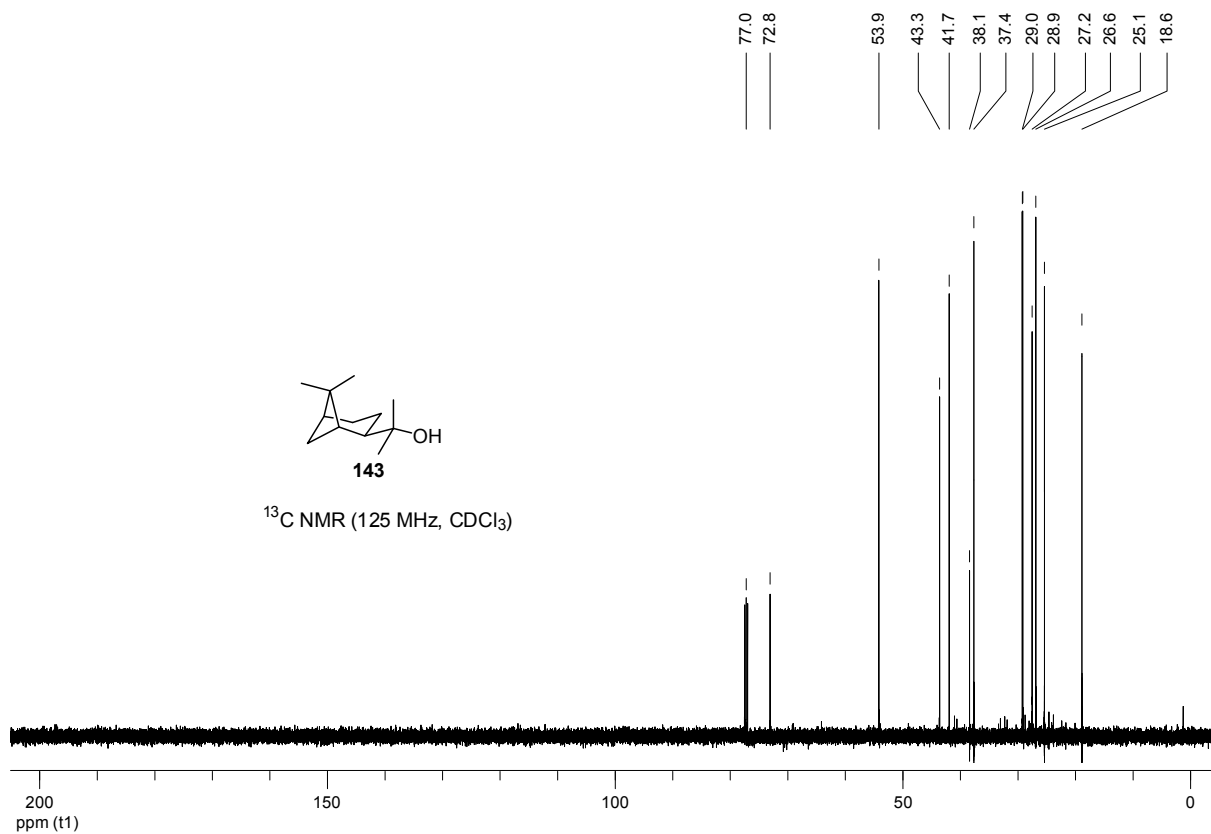
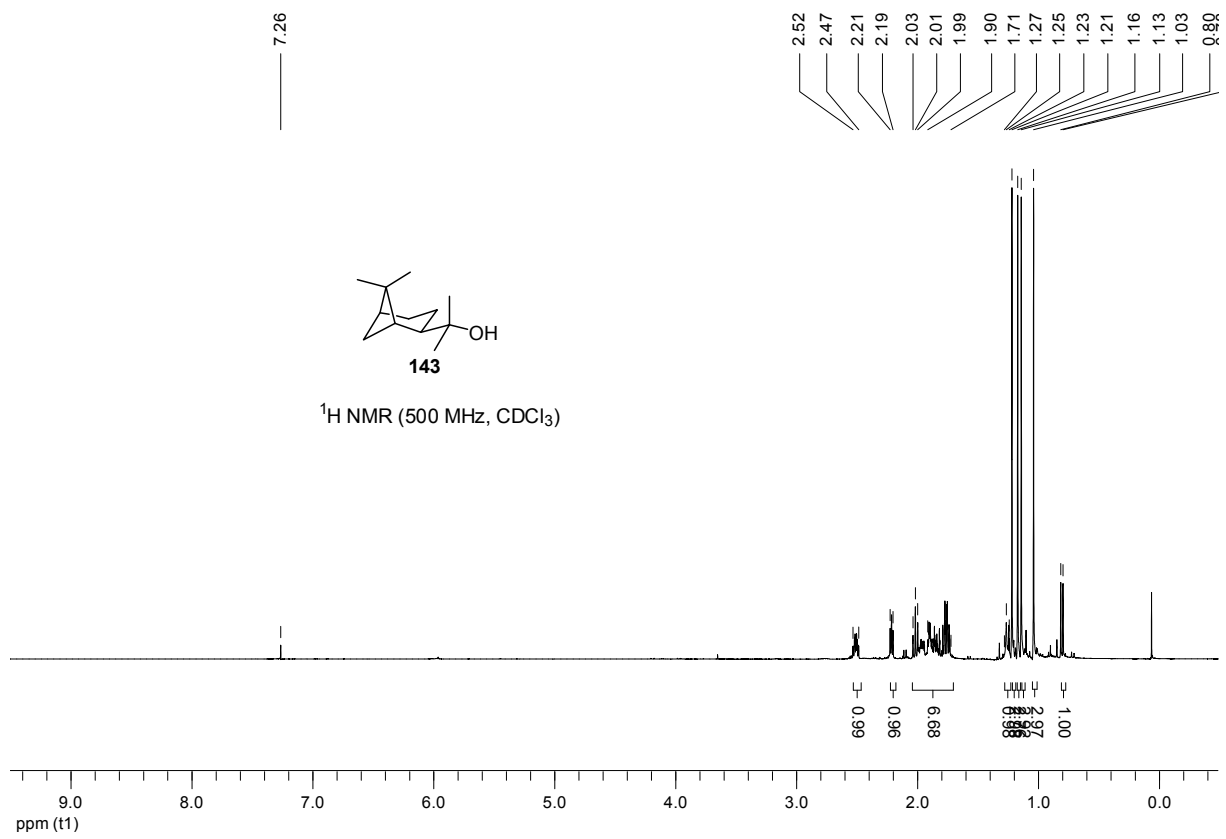


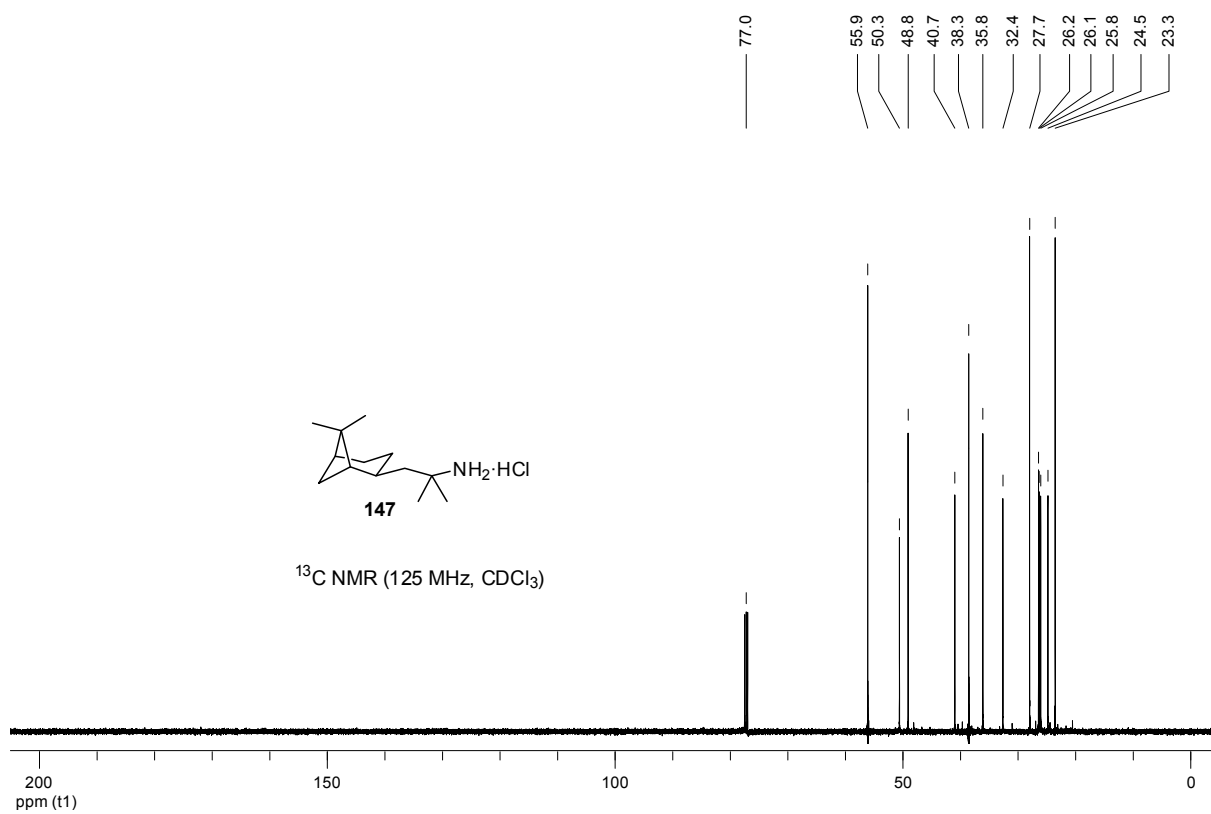
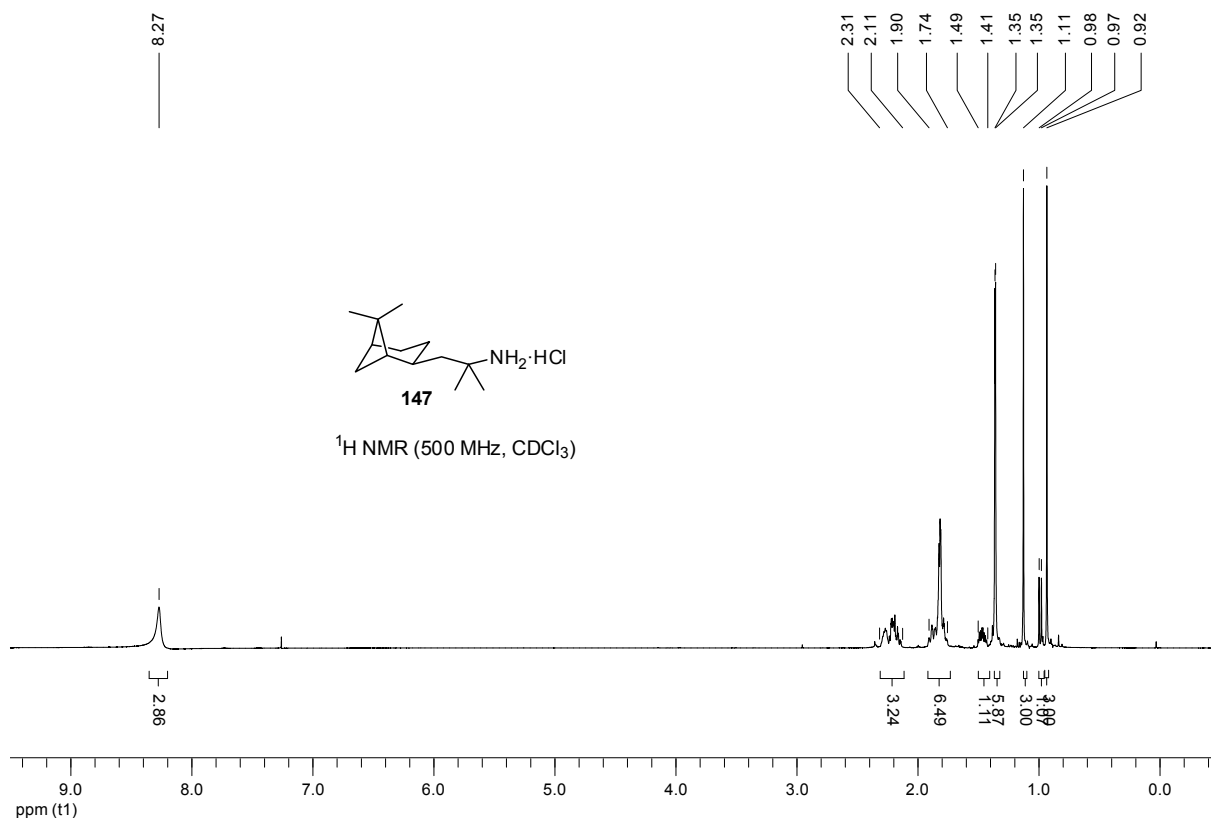


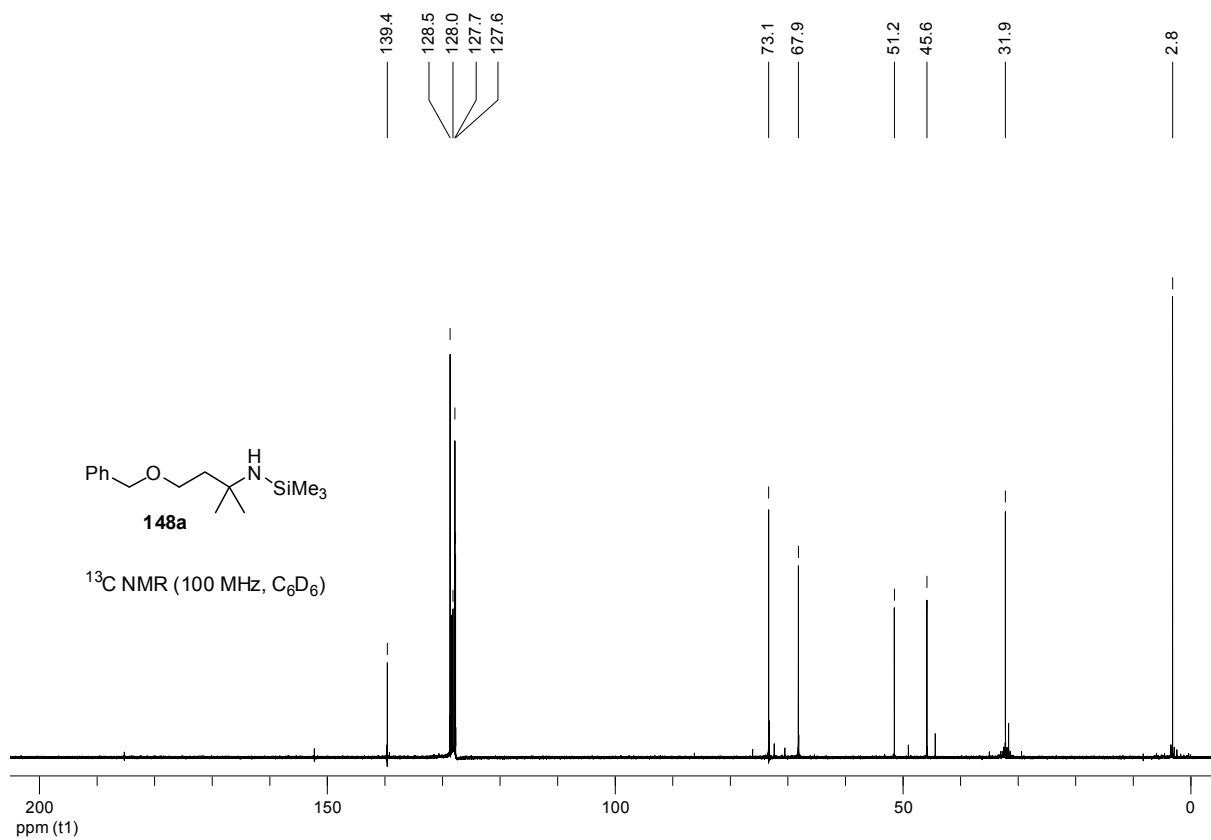
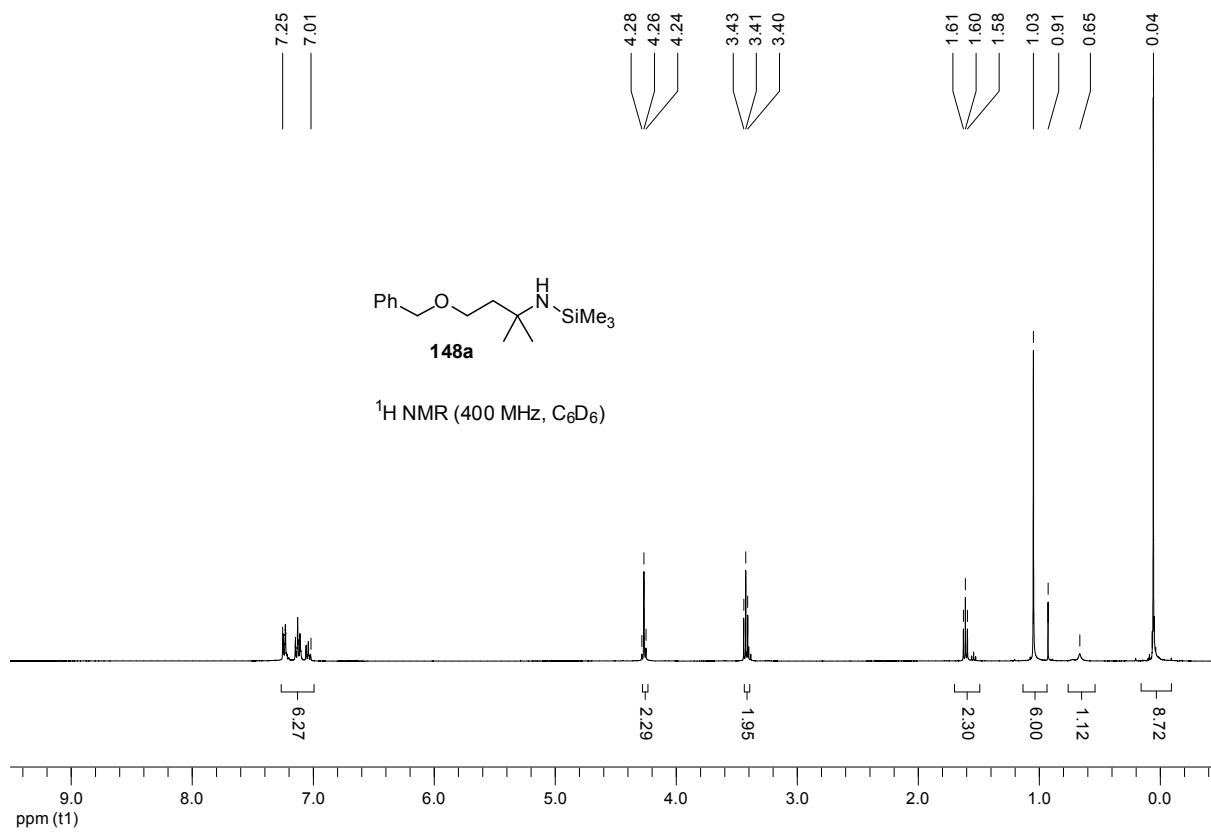


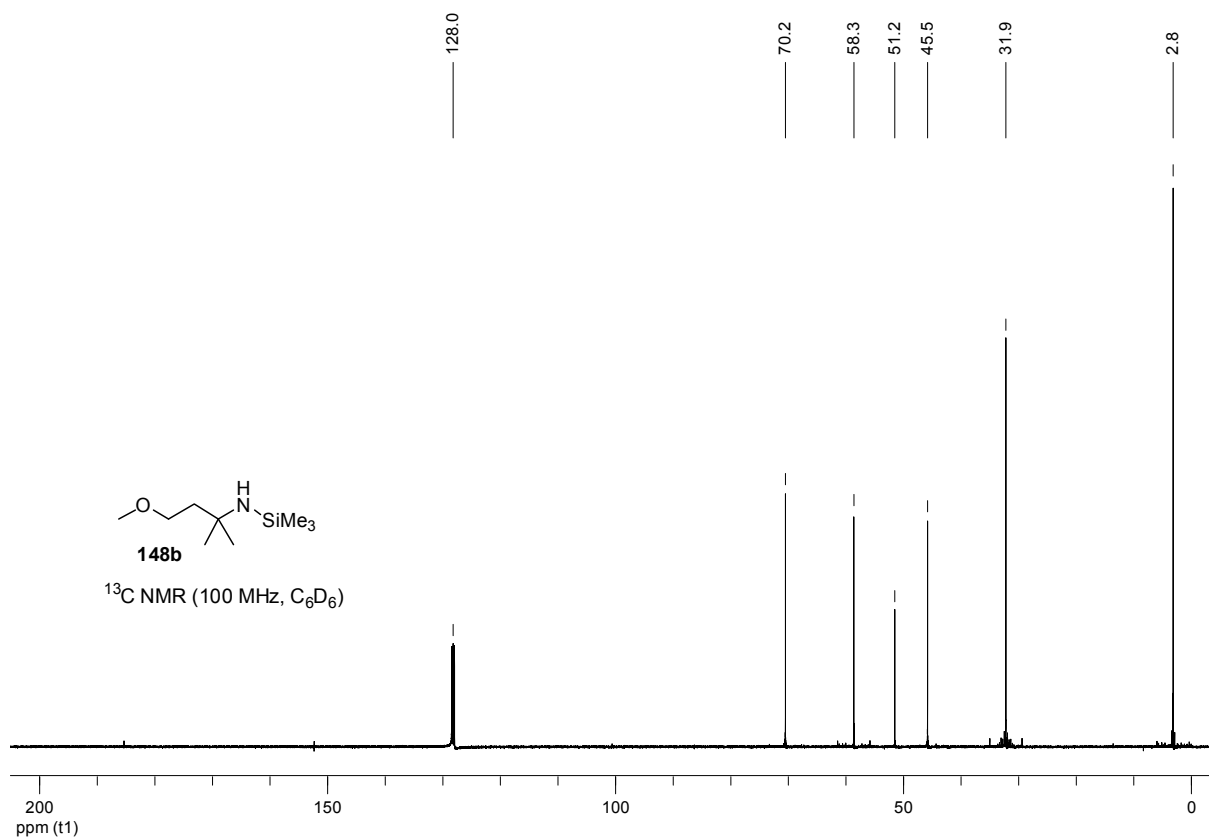
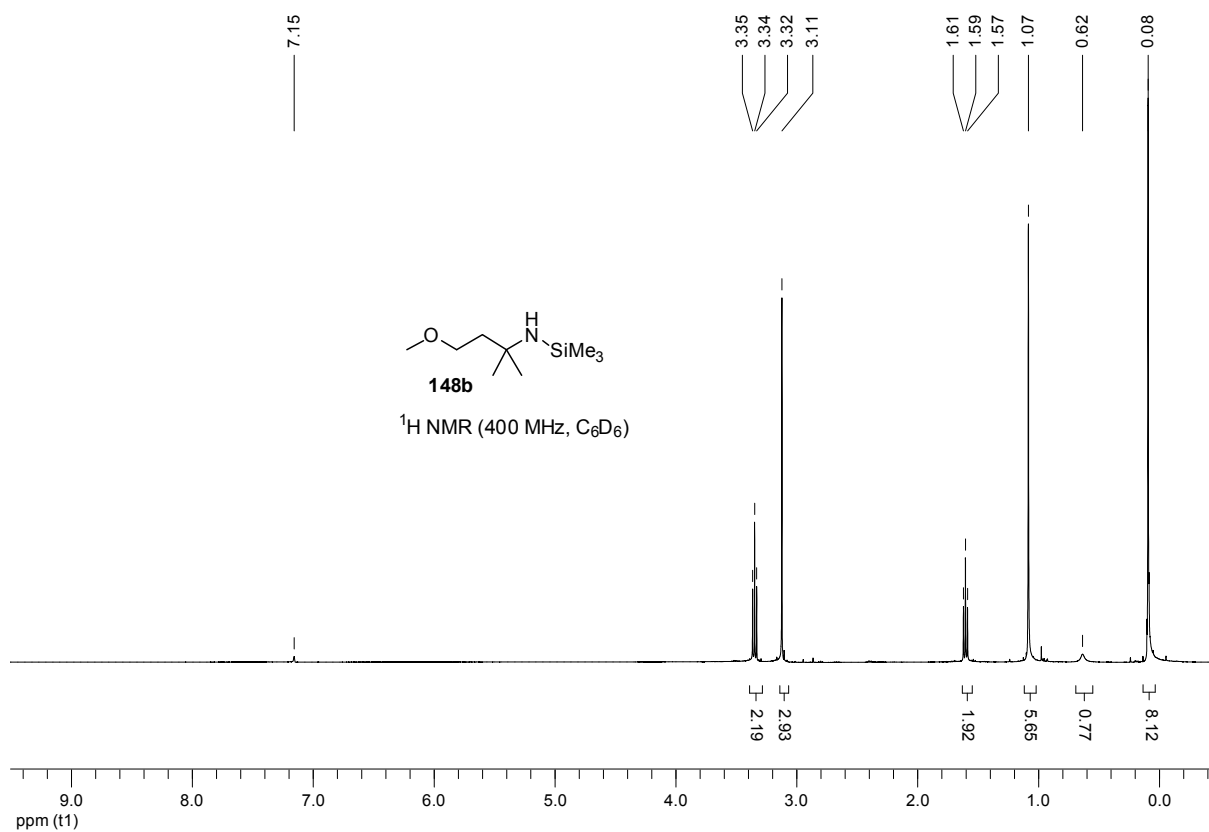


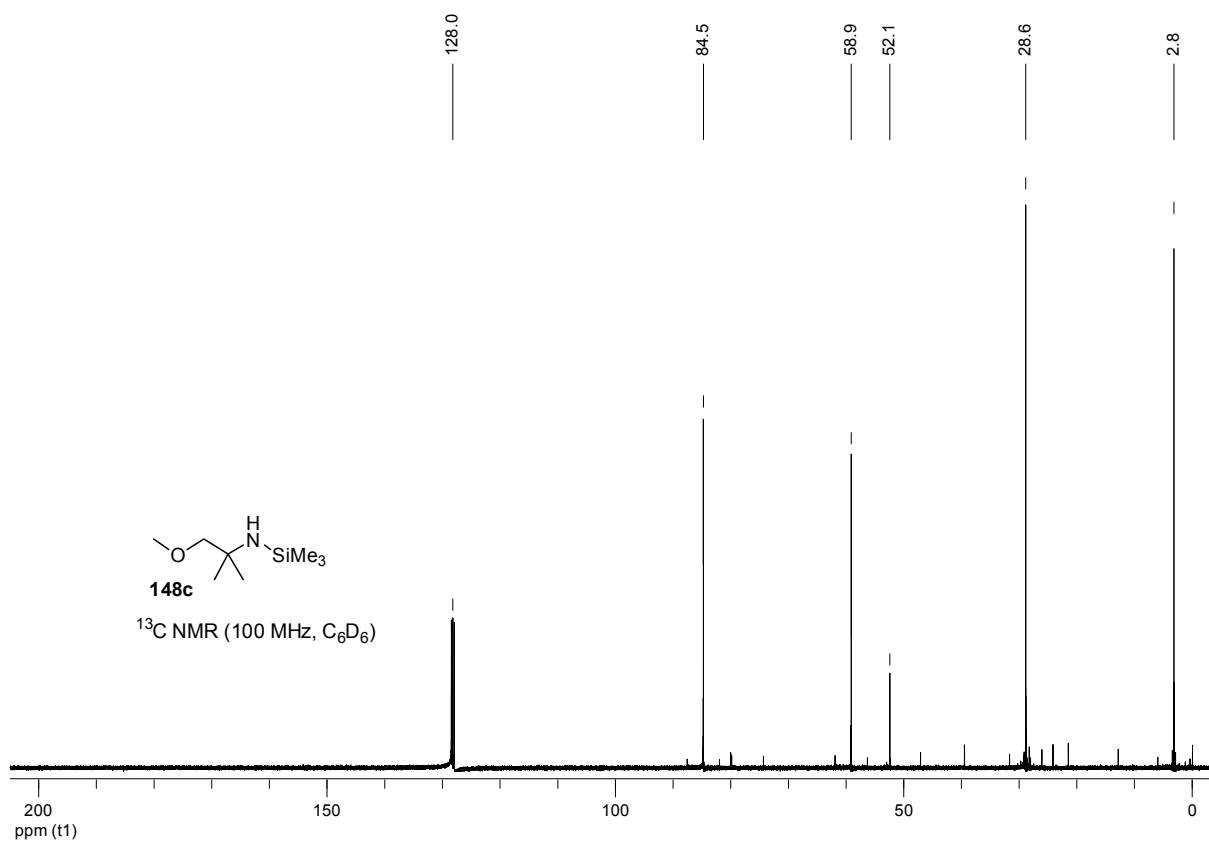
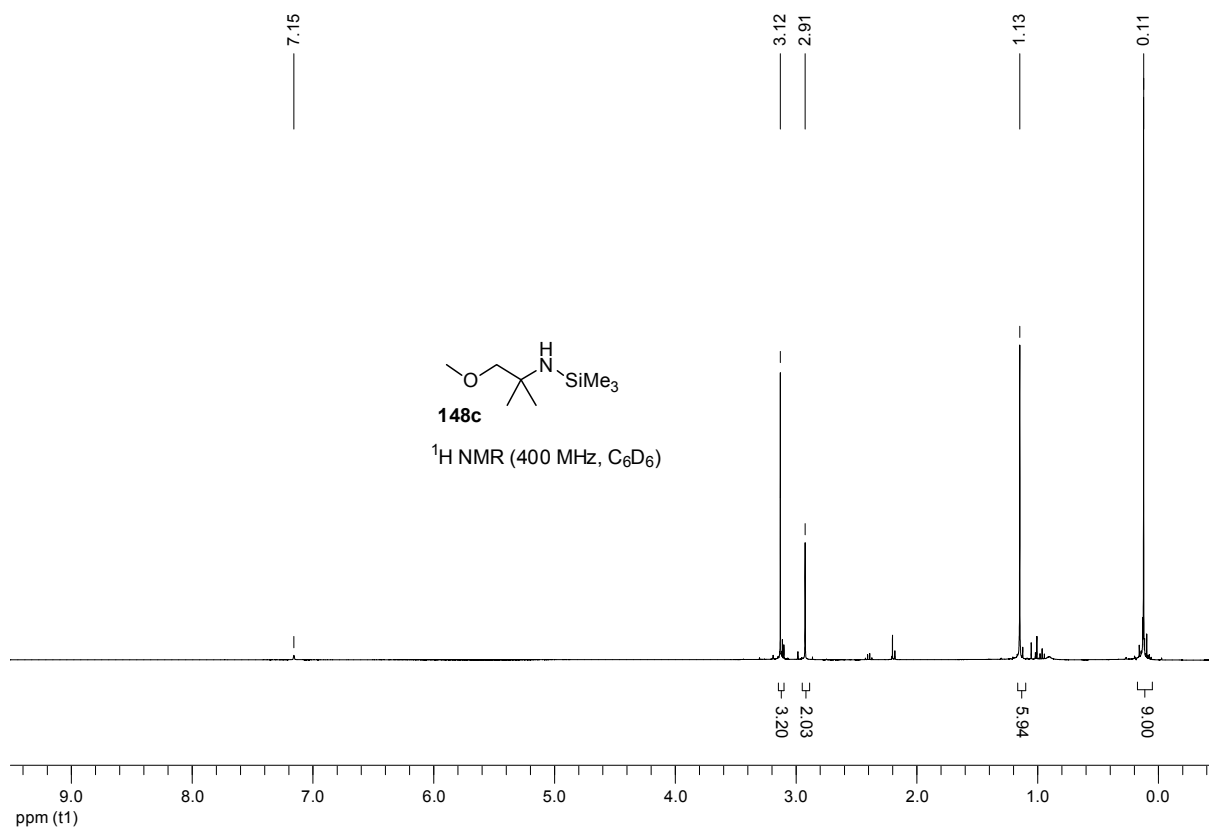


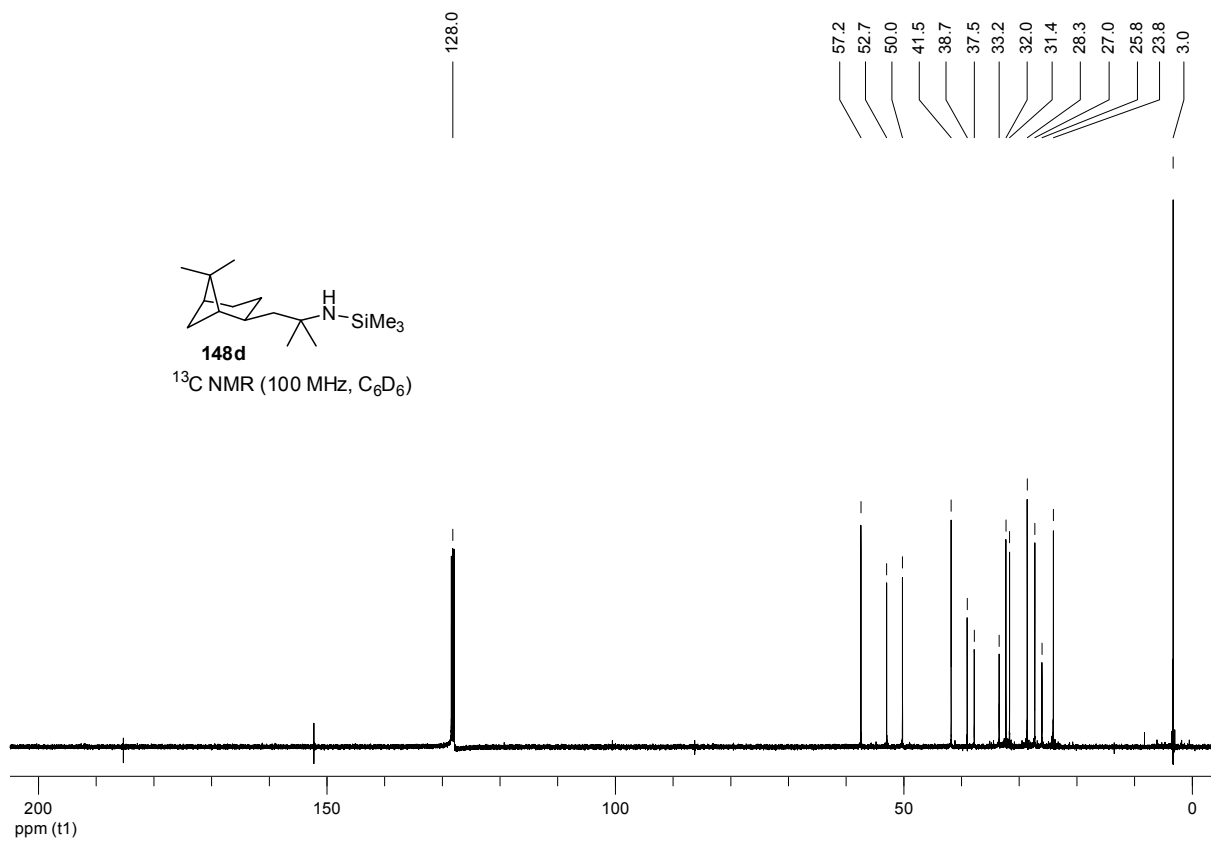
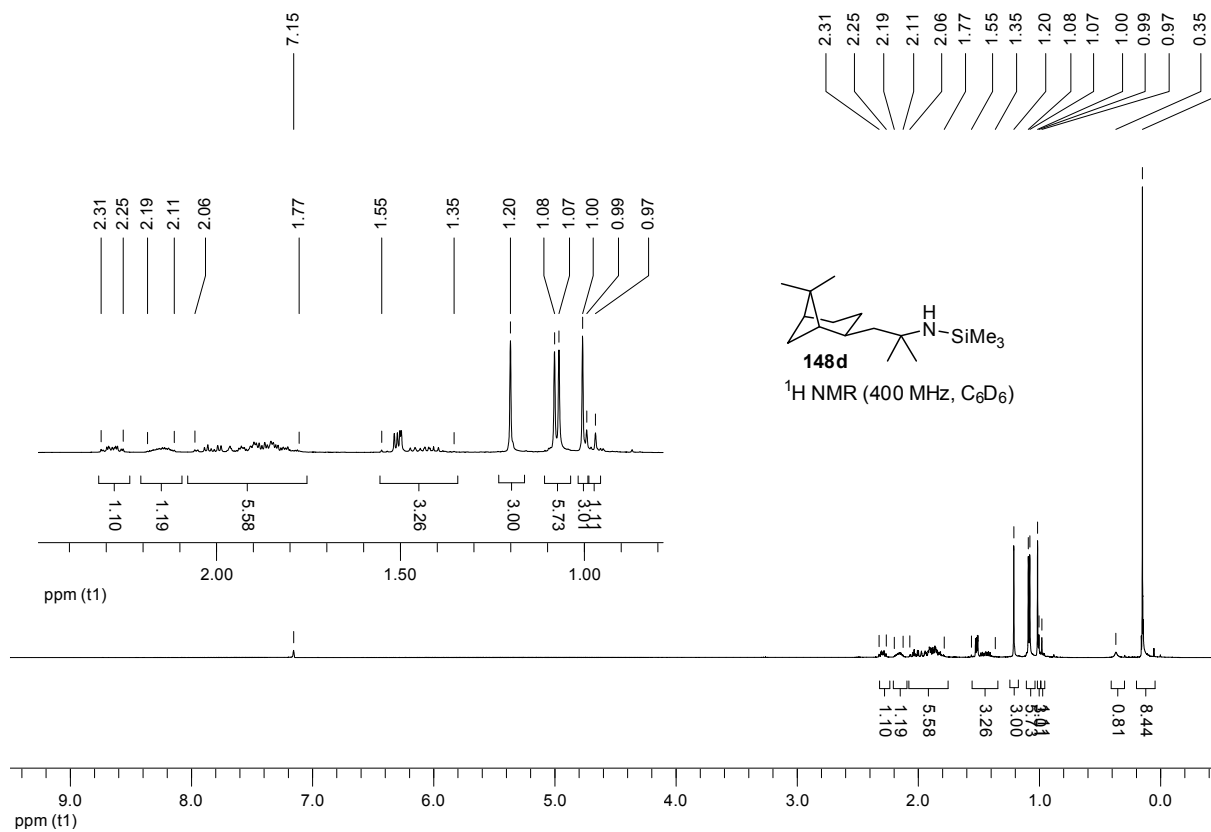


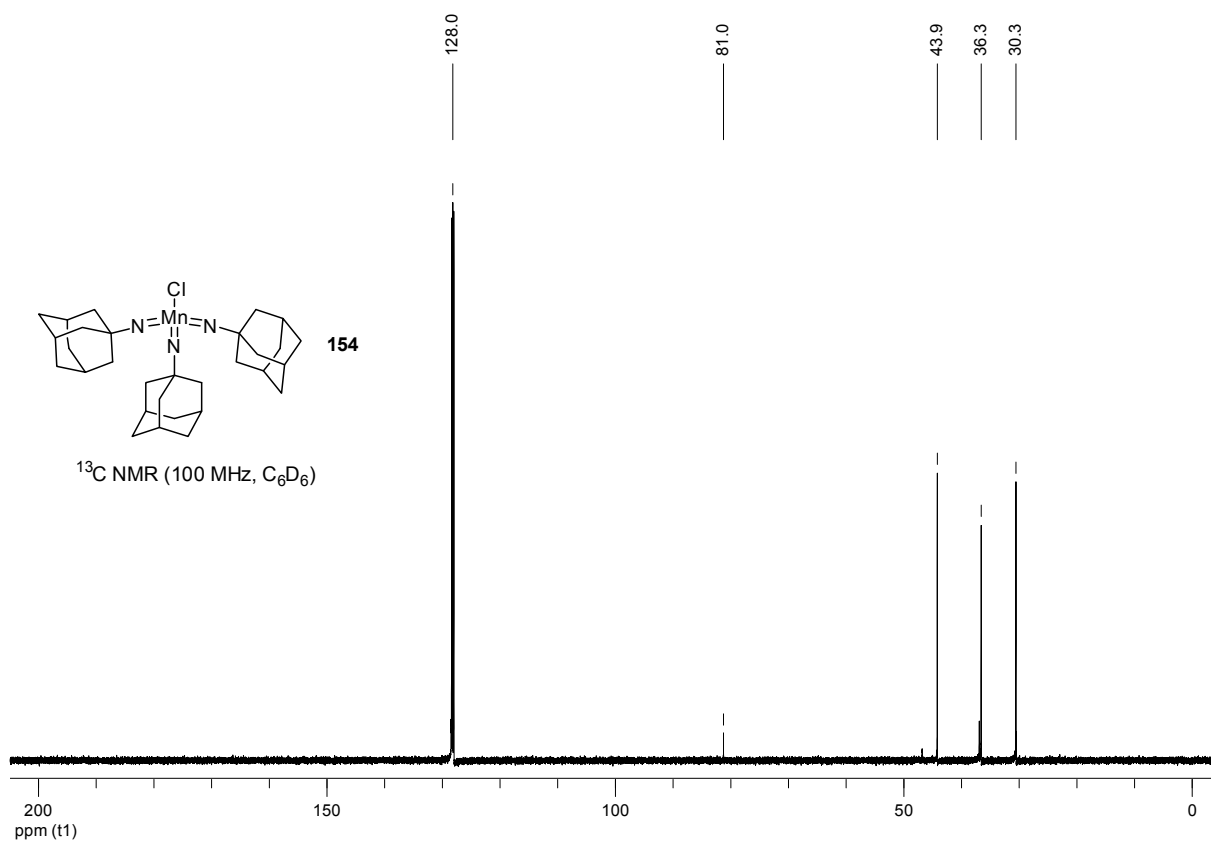
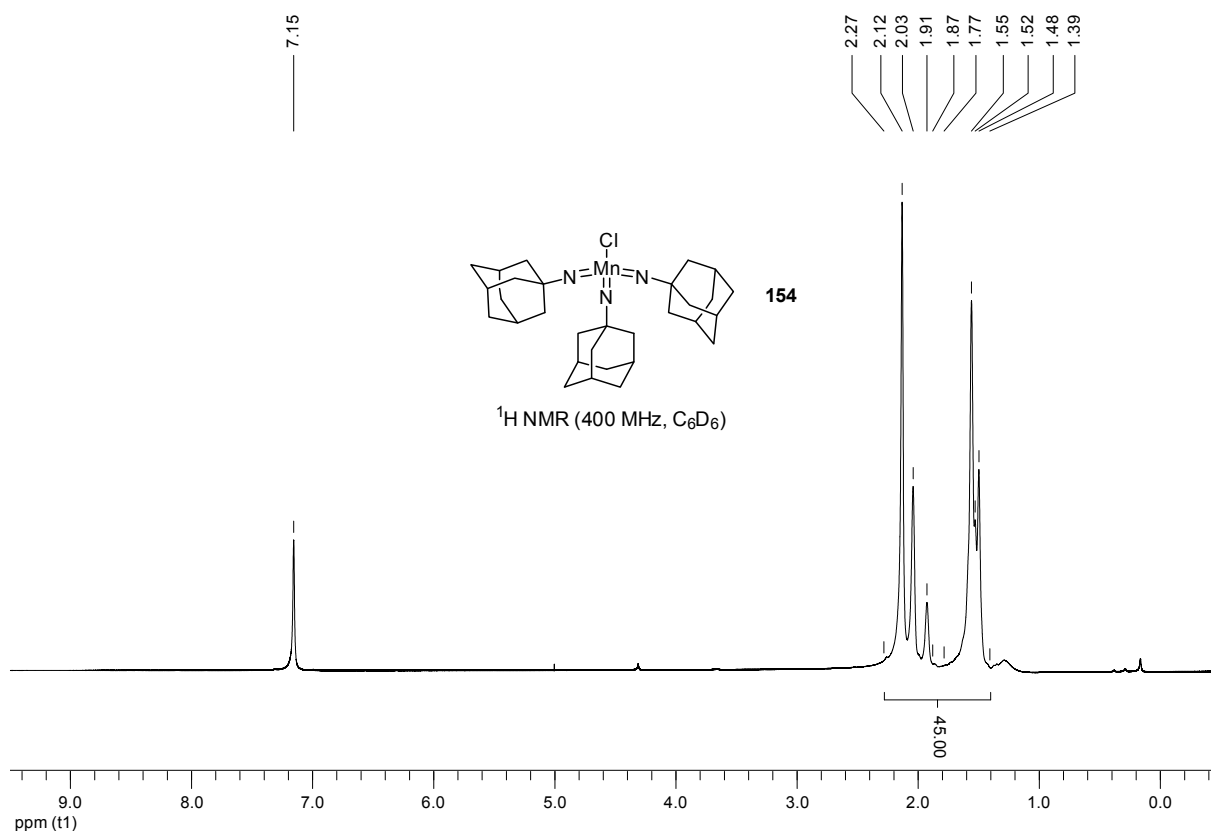


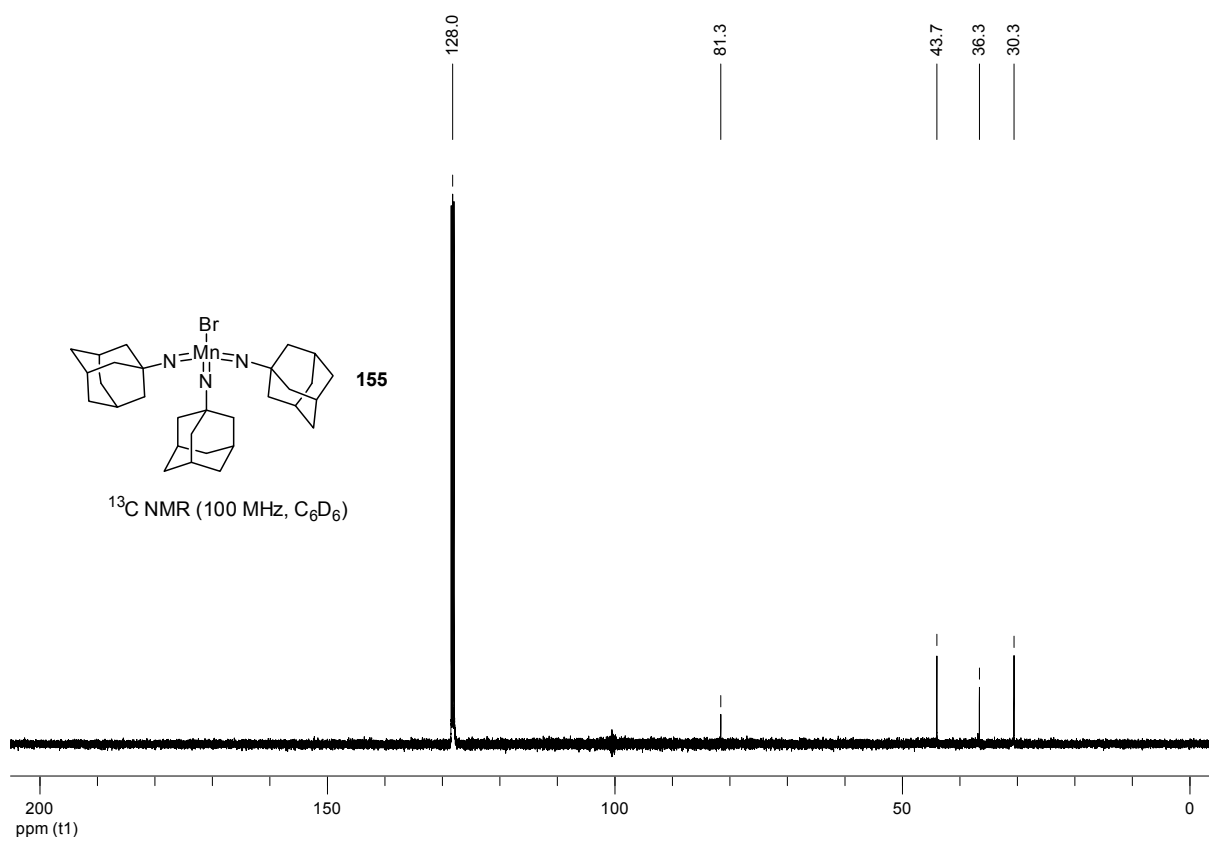
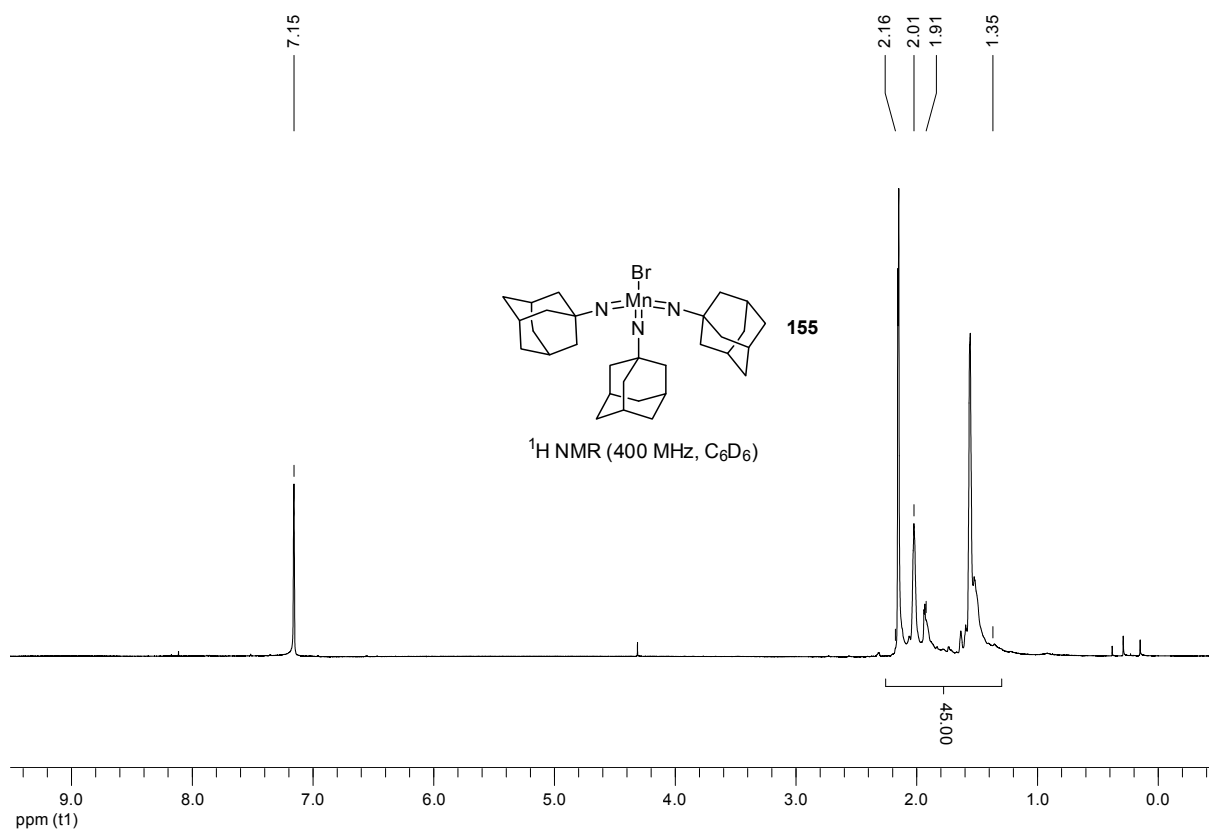


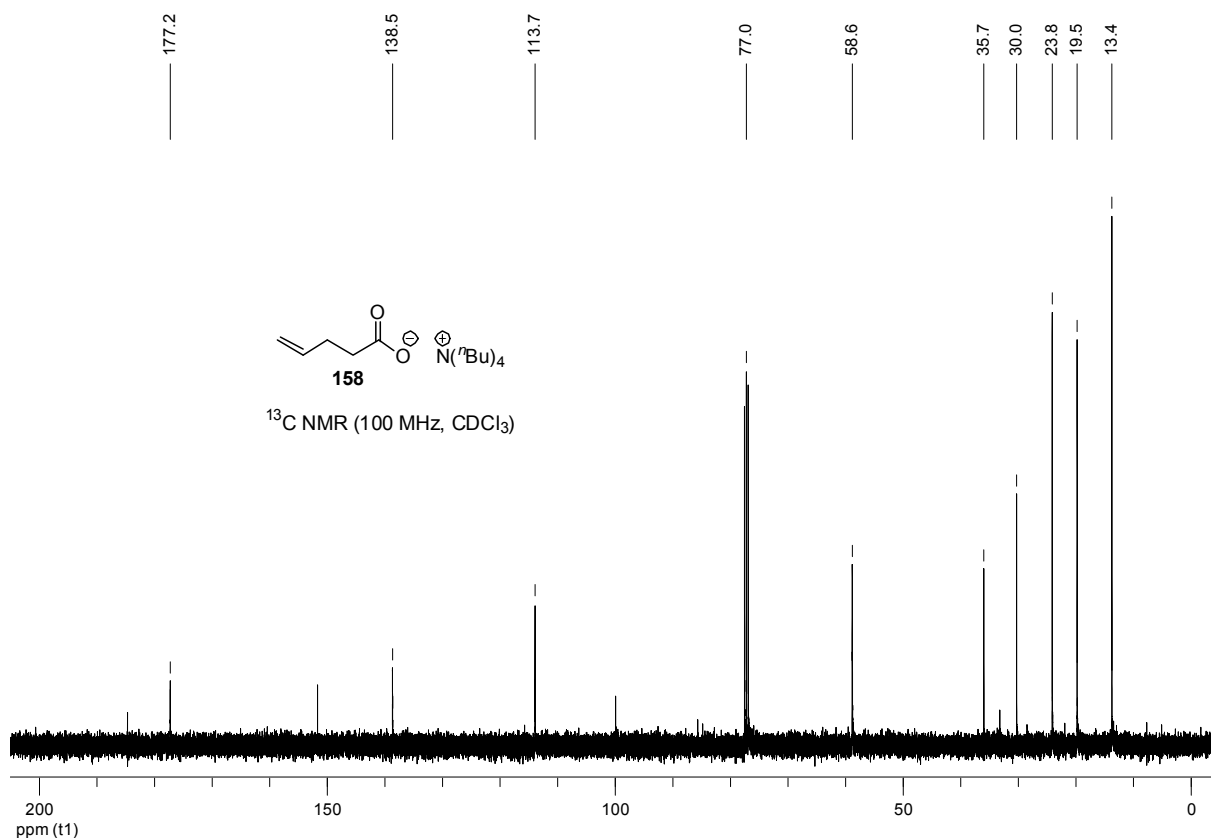
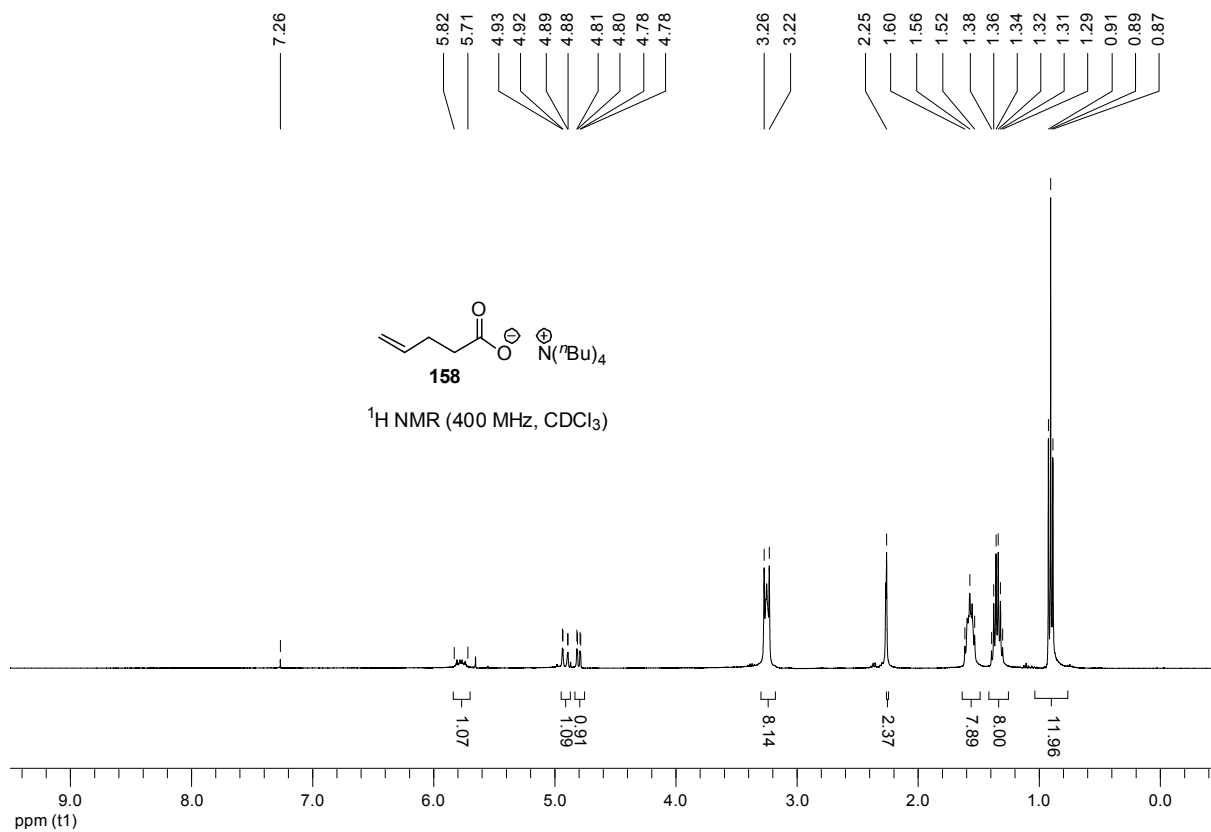




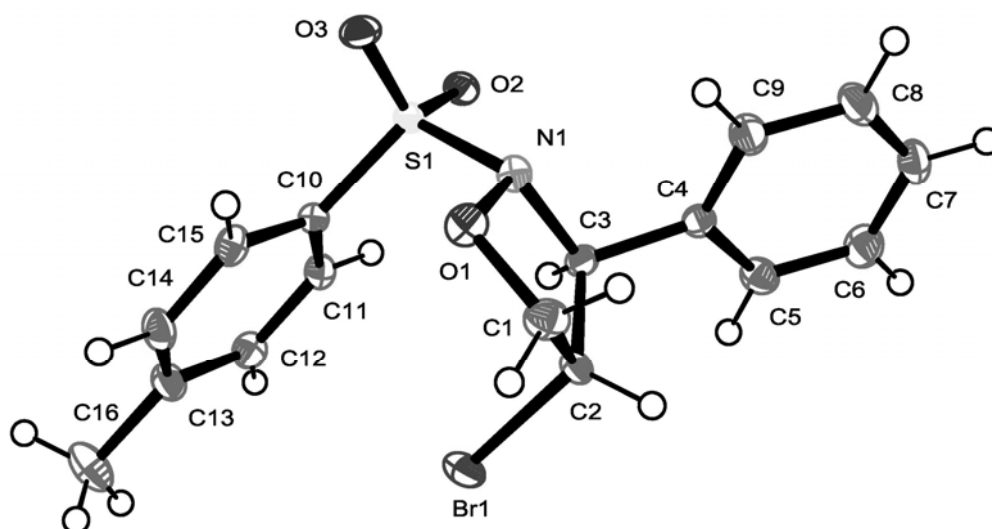








11 Kristallografischer Anhang

trans-4-Bromo-3-phenyl-2-(4-toluenesulfonyl)isoxazolidine (111a)**Crystal data**C₁₆H₁₆BrNO₃SM_r = 382.27Monoclinic, *P*2₁ / *c**a* = 7.412 (5) Å*b* = 11.143 (8) Å*c* = 18.737 (12) Å

β = 94.162 (15)°

V = 1543.3 (18) Å³*Z* = 4*F*(000) = 776*D*_x = 1.645 Mg m⁻³

Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å

Cell parameters from 949 reflections

θ = 2.9–26.3°

μ = 2.81 mm⁻¹*T* = 133 K

Platelett, colorless

0.40 × 0.19 × 0.05 mm

Data collection

BRUKER-AXS SMART CCD

diffractometer

Radiation source: sealed tube

Graphite monochromator

ω scan

Absorption correction: multi-scan

SADABS (Bruker-AXS)

*T*_{min} = 0.736, *T*_{max} = 0.862

13797 measured reflections

13797 independent reflections

11493 reflections with *I* > 2σ(*I*)*R*_{int} = 0.0000θ_{max} = 26.5°, θ_{min} = 2.1°*h* = -9 → 9*k* = -13 → 13*l* = -23 → 23

Refinement

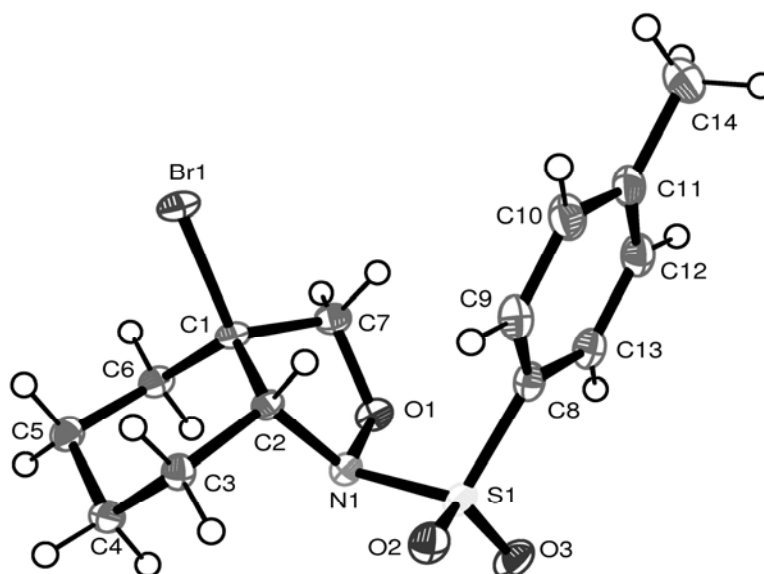
Refinement on F^2	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F^2) = 0.112$	H-atom parameters constrained
$S = 1.07$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0445P)^2 + 1.9489P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
13797 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$
201 parameters	$\Delta\rho_{\max} = 1.05 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\min} = -0.51 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Br1	0.51186 (3)	0.005665 (17)	0.308370 (9)	0.02469 (7)
C1	0.4831 (3)	0.14357 (16)	0.17801 (10)	0.0233 (4)
C2	0.4658 (2)	0.01667 (15)	0.20490 (9)	0.0186 (4)
C3	0.2696 (2)	-0.01308 (14)	0.18100 (9)	0.0161 (4)
C4	0.2573 (2)	-0.08187 (14)	0.11059 (9)	0.0160 (4)
C5	0.2948 (3)	-0.20413 (15)	0.11274 (10)	0.0219 (4)
C6	0.2906 (3)	-0.27038 (16)	0.05023 (10)	0.0260 (4)
C7	0.2500 (3)	-0.21572 (16)	-0.01508 (10)	0.0239 (4)
C8	0.2150 (3)	-0.09451 (17)	-0.01749 (10)	0.0269 (4)
C9	0.2189 (3)	-0.02733 (15)	0.04495 (10)	0.0228 (4)
C10	0.0688 (2)	0.14045 (14)	0.30891 (9)	0.0159 (4)
C11	0.0530 (2)	0.03941 (15)	0.35087 (9)	0.0179 (4)
C12	0.1168 (3)	0.04430 (15)	0.42204 (10)	0.0199 (4)
C13	0.1954 (3)	0.14837 (16)	0.45170 (9)	0.0223 (4)
C14	0.2089 (3)	0.24863 (15)	0.40753 (10)	0.0220 (4)
C15	0.1466 (2)	0.24610 (14)	0.33689 (10)	0.0189 (4)
C16	0.2614 (3)	0.15349 (18)	0.52951 (10)	0.0324 (5)
N1	0.18037 (19)	0.10743 (11)	0.17125 (7)	0.0165 (3)
O1	0.31517 (17)	0.19968 (10)	0.18989 (7)	0.0203 (3)
O2	-0.11356 (17)	0.03405 (10)	0.20271 (7)	0.0188 (3)
O3	-0.05994 (17)	0.25294 (10)	0.19575 (7)	0.0217 (3)
S1	0.00003 (6)	0.13612 (3)	0.21771 (2)	0.01494 (10)

Selected geometric parameters (Å, °)

Br1—C2	1.948 (2)	C10—C11	1.383 (2)
C1—O1	1.425 (2)	C10—C15	1.396 (2)
C1—C2	1.510 (3)	C10—S1	1.748 (2)
C2—C3	1.527 (3)	C11—C12	1.383 (3)
C3—N1	1.502 (2)	C12—C13	1.395 (3)
C3—C4	1.523 (2)	C13—C14	1.398 (3)
C4—C9	1.383 (3)	C13—C16	1.505 (3)
C4—C5	1.390 (3)	C14—C15	1.370 (3)
C5—C6	1.383 (3)	N1—O1	1.4581 (19)
C6—C7	1.380 (3)	N1—S1	1.6779 (17)
C7—C8	1.376 (3)	O2—S1	1.4308 (14)
C8—C9	1.387 (3)	O3—S1	1.4264 (14)
O1—C1—C2	105.23 (14)	C10—C11—C12	118.60 (16)
C1—C2—C3	101.97 (14)	C11—C12—C13	121.37 (16)
C1—C2—Br1	112.22 (12)	C12—C13—C14	118.31 (17)
C3—C2—Br1	111.88 (12)	C12—C13—C16	120.96 (16)
N1—C3—C4	110.29 (14)	C14—C13—C16	120.72 (16)
N1—C3—C2	104.07 (13)	C15—C14—C13	121.44 (16)
C4—C3—C2	111.04 (14)	C14—C15—C10	118.77 (16)
C9—C4—C5	118.96 (16)	O1—N1—C3	108.26 (13)
C9—C4—C3	123.01 (15)	O1—N1—S1	107.41 (10)
C5—C4—C3	117.97 (15)	C3—N1—S1	117.87 (11)
C6—C5—C4	120.42 (17)	C1—O1—N1	104.14 (12)
C7—C6—C5	120.35 (17)	O3—S1—O2	120.15 (9)
C8—C7—C6	119.39 (17)	O3—S1—N1	105.52 (7)
C7—C8—C9	120.65 (18)	O2—S1—N1	103.07 (8)
C4—C9—C8	120.21 (17)	O3—S1—C10	108.63 (8)
C11—C10—C15	121.51 (17)	O2—S1—C10	109.86 (8)
C11—C10—S1	120.16 (13)	N1—S1—C10	108.99 (9)
C15—C10—S1	118.27 (13)		

cis-3a-Bromo-1-(4-toluenesulfonyl)octahydrobenzo[*c*]isoxazole (111j)**Crystal data**

$C_{14}H_{18}BrNO_3S$	$Z = 2$
$M_r = 360.26 \text{ g mol}^{-1}$	$F(000) = 368$
Triclinic, P_1	$D_x = 1.612 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 7.5229 (11) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$b = 9.9379 (15) \text{ \AA}$	Cell parameters from 976 reflections
$c = 10.5460 (15) \text{ \AA}$	$\theta = 2.6\text{--}30.3^\circ$
$\alpha = 78.088 (3)^\circ$	$\mu = 2.92 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 88.577 (3)^\circ$	$T = 133 \text{ K}$
$\gamma = 74.232 (3)^\circ$	Prism, colourless
$V = 742.02 (19) \text{ \AA}^3$	$0.40 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}$

Data collection

Bruker-AXS SMART CCD diffractometer	4220 independent reflections
Radiation source: fine-focus sealed tube	3754 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.015$
ω scan	$\theta_{\text{max}} = 30.6^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.0^\circ$
Absorption correction: multi-scan	$h = -10 \rightarrow 10$
SADABS-Bruker-AXS	
$T_{\text{min}} = 0.623$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -13 \rightarrow 14$
9315 measured reflections	$l = -10 \rightarrow 14$

Refinement

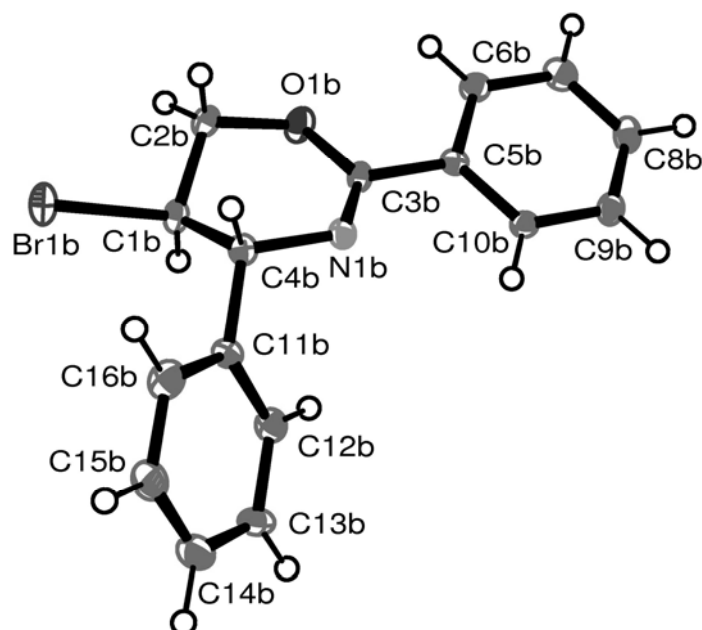
Refinement on F^2	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.024$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F^2) = 0.063$	H-atom parameters constrained
$S = 1.07$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.035P)^2 + 0.232P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
4220 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.003$
182 parameters	$\Delta\rho_{\max} = 0.56 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\min} = -0.36 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Br1	0.616037 (18)	0.215444 (16)	1.043625 (16)	0.02182 (5)
C1	0.35692 (18)	0.31447 (15)	0.99201 (15)	0.0159 (3)
C2	0.26166 (18)	0.20674 (15)	0.95728 (15)	0.0150 (3)
C3	0.1879 (2)	0.11860 (16)	1.07136 (15)	0.0178 (3)
C4	0.0882 (2)	0.20677 (17)	1.16755 (16)	0.0204 (3)
C5	0.2101 (2)	0.28868 (17)	1.21350 (16)	0.0206 (3)
C6	0.26154 (19)	0.39006 (16)	1.09738 (16)	0.0187 (3)
C7	0.34552 (19)	0.41543 (16)	0.86135 (16)	0.0195 (3)
C8	0.2596 (2)	0.23569 (16)	0.63878 (16)	0.0199 (3)
C9	0.4046 (2)	0.10993 (17)	0.66032 (17)	0.0233 (3)
C10	0.5643 (2)	0.10720 (19)	0.59042 (17)	0.0270 (3)
C11	0.5810 (2)	0.2265 (2)	0.49921 (17)	0.0263 (3)
C12	0.4327 (2)	0.34972 (19)	0.47827 (17)	0.0266 (3)
C13	0.2726 (2)	0.35593 (17)	0.54819 (17)	0.0232 (3)
C14	0.7544 (3)	0.2202 (2)	0.4232 (2)	0.0371 (4)
N1	0.10807 (16)	0.30489 (13)	0.86680 (13)	0.0162 (2)
O1	0.15647 (14)	0.43933 (11)	0.81882 (11)	0.0196 (2)
O2	0.04728 (16)	0.10386 (12)	0.78579 (12)	0.0245 (2)
O3	-0.08903 (16)	0.35442 (13)	0.66704 (13)	0.0284 (3)
S1	0.06362 (5)	0.24548 (4)	0.73472 (4)	0.01894 (8)

Selected geometric parameters (Å, °)

Br1—C1	1.9630 (14)	C8—C13	1.392 (2)
C1—C7	1.517 (2)	C8—C9	1.399 (2)
C1—C6	1.525 (2)	C8—S1	1.7594 (16)
C1—C2	1.5446 (19)	C9—C10	1.391 (2)
C2—N1	1.5017 (19)	C12—C13	1.390 (2)
C2—C3	1.523 (2)	O2—S1	1.4367 (12)
C3—C4	1.527 (2)	C7—C1—C2	100.44 (12)
C4—C5	1.526 (2)	C6—C1—C2	113.79 (11)
C5—C6	1.531 (2)	C7—C1—Br1	110.14 (9)
C7—O1	1.4438 (17)	C6—C1—Br1	110.34 (10)
C7—C1—C6	112.64 (12)	C2—C1—Br1	109.08 (9)
C2—C3—C4	113.13 (12)	N1—C2—C3	111.54 (11)
C9—C10—C11	121.27 (16)	N1—C2—C1	101.04 (11)
C10—C11—C12	118.64 (15)	C3—C2—C1	115.46 (12)
C10—C11—C14	120.29 (17)	C13—C8—C9	121.08 (15)
C12—C11—C14	121.05 (17)	C13—C8—S1	119.42 (12)
C13—C12—C11	121.22 (16)	C9—C8—S1	119.39 (12)
C5—C4—C3	111.16 (12)	C10—C9—C8	118.78 (15)
C12—C13—C8	119.00 (15)	C4—C5—C6	109.76 (13)
O1—N1—C2	108.08 (10)	O1—C7—C1	102.51 (11)
O1—N1—S1	106.76 (9)	O3—S1—C8	109.04 (8)
C2—N1—S1	116.12 (9)	O2—S1—C8	109.50 (7)
C7—O1—N1	106.50 (10)	N1—S1—C8	106.66 (7)
O3—S1—O2	120.71 (7)	C7—C1—C2—N1	-39.34 (12)
O3—S1—N1	105.47 (7)	C6—C1—C2—N1	81.25 (14)
O2—S1—N1	104.47 (7)	C13—C8—S1—O2	160.02 (12)
Br1—C1—C2—N1	-155.08 (9)	C9—C8—C13—C12	0.2 (2)
C7—C1—C2—C3	-159.82 (12)	S1—C8—C13—C12	176.24 (12)
C6—C1—C2—C3	-39.23 (17)	C3—C2—N1—O1	142.87 (11)
Br1—C1—C2—C3	84.44 (13)	C1—C2—N1—O1	19.64 (13)
N1—C2—C3—C4	-71.26 (15)	C3—C2—N1—S1	-97.27 (12)
C1—C2—C3—C4	43.32 (17)	C1—C2—N1—S1	139.51 (10)
C2—C3—C4—C5	-53.88 (17)	C1—C7—O1—N1	-34.53 (13)

***trans*-5-Bromo-2,4-diphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (127a)****Crystal data**

$C_{16}H_{14}BrNO$	$D_x = 1.532 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 316.19$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $Pca2_1$	Cell parameters from 993 reflections
$a = 11.775 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 3.6\text{--}30.3^\circ$
$b = 6.4912 (14) \text{ \AA}$	$\mu = 2.99 \text{ mm}^{-1}$
$c = 35.868 (8) \text{ \AA}$	$T = 143 \text{ K}$
$V = 2741.6 (10) \text{ \AA}^3$	Prism, colourless
$Z = 8$	$0.30 \times 0.26 \times 0.12 \text{ mm}$
$F(000) = 1280$	

Data collection

Bruker-AXS SMART CCD diffractometer	7906 independent reflections
Radiation source: sealed tube	6902 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.045$
ω scan	$\theta_{\text{max}} = 30.6^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.3^\circ$
Absorption correction: multi-scan	$h = -16 \rightarrow 16$
SADABS (Bruker-AXS)	
$T_{\text{min}} = 0.663$, $T_{\text{max}} = 0.746$	$k = -9 \rightarrow 8$
37214 measured reflections	$l = -51 \rightarrow 51$

Refinement

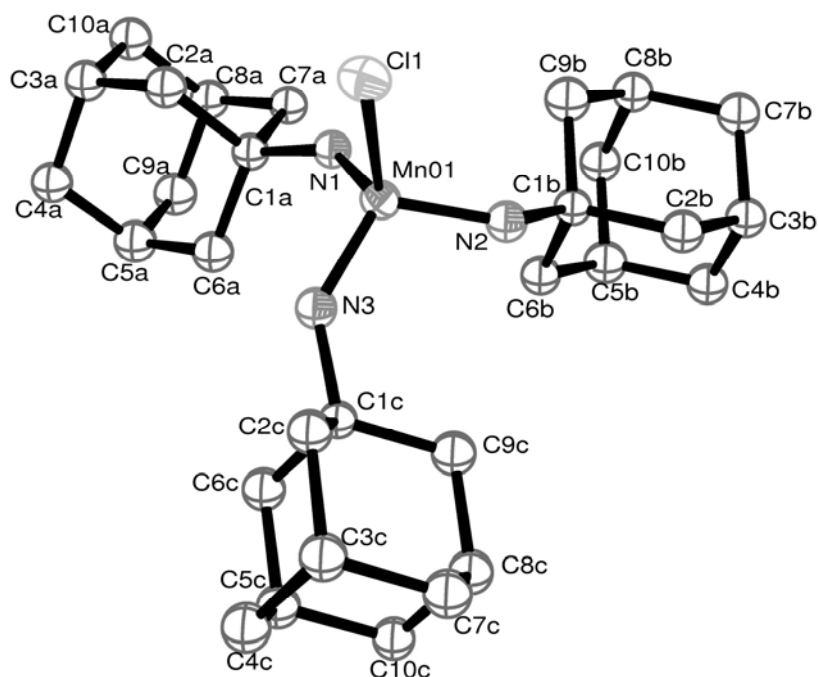
Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.127$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0782P)^2 + 1.4581P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.05$	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$
7906 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 3.32 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
343 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.80 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
1 restraint	Absolute structure: Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Absolute structure parameter: 0.083 (9)

Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Br1B	0.17031 (3)	-0.40190 (5)	0.651494 (10)	0.02501 (10)
C1B	0.2001 (3)	-0.1257 (5)	0.67095 (10)	0.0175 (6)
C2B	0.1393 (3)	-0.1134 (5)	0.70825 (11)	0.0193 (6)
C3B	0.2678 (3)	0.1600 (5)	0.72092 (9)	0.0141 (6)
C4B	0.3263 (3)	-0.0912 (5)	0.67678 (10)	0.0148 (6)
C5B	0.2863 (3)	0.3434 (5)	0.74501 (9)	0.0133 (5)
C6B	0.2147 (3)	0.3862 (5)	0.77485 (10)	0.0183 (6)
C7B	0.2344 (3)	0.5548 (6)	0.79774 (10)	0.0222 (7)
C8B	0.3260 (3)	0.6850 (5)	0.79067 (10)	0.0213 (7)
C9B	0.3983 (3)	0.6435 (5)	0.76112 (10)	0.0194 (6)
C10B	0.3793 (3)	0.4744 (5)	0.73819 (9)	0.0161 (6)
C11B	0.3930 (3)	-0.0732 (5)	0.64093 (9)	0.0154 (6)
C12B	0.4025 (3)	0.1152 (5)	0.62238 (11)	0.0194 (7)
C13B	0.4650 (3)	0.1283 (6)	0.58947 (10)	0.0214 (7)
C14B	0.5158 (4)	-0.0442 (7)	0.57446 (11)	0.0265 (8)
C15B	0.5072 (4)	-0.2317 (6)	0.59301 (11)	0.0274 (8)
C16B	0.4466 (3)	-0.2459 (5)	0.62597 (11)	0.0230 (7)
N1B	0.3457 (3)	0.0912 (4)	0.70040 (9)	0.0168 (5)
O1B	0.1602 (2)	0.0850 (4)	0.72521 (9)	0.0230 (6)

Selected geometric parameters (Å, °)

Br1B—C1B	1.956 (3)	C6B—C7B—C8B	120.0 (3)
C1B—C4B	1.517 (5)	C9B—C8B—C7B	119.8 (3)
C1B—C2B	1.519 (5)	C8B—C9B—C10B	120.5 (3)
C2B—O1B	1.446 (4)	C9B—C10B—C5B	119.9 (3)
C3B—O1B	1.366 (4)	C16B—C11B—C4B	120.0 (3)
C3B—C5B	1.487 (4)	C12B—C11B—C4B	121.0 (3)
C7B—C8B	1.394 (5)	C3B—N1B—C4B	120.6 (3)
C8B—C9B	1.386 (5)	C3B—O1B—C2B	115.3 (3)
C9B—C10B	1.390 (5)	C4B—C1B—C2B	109.4 (3)
C11B—C16B	1.394 (5)	C4B—C1B—Br1B	111.1 (2)
C11B—C12B	1.396 (5)	C2B—C1B—Br1B	106.1 (2)
C12B—C13B	1.394 (5)	O1B—C2B—C1B	109.7 (3)
C13B—C14B	1.380 (6)	N1B—C3B—O1B	128.0 (3)
C14B—C15B	1.391 (6)	N1B—C3B—C5B	121.1 (3)
C15B—C16B	1.384 (5)	O1B—C3B—C5B	110.9 (3)
C6B—C5B—C10B	119.0 (3)	N1B—C4B—C11B	110.3 (3)
C6B—C5B—C3B	121.2 (3)	N1B—C4B—C1B	110.4 (3)
C10B—C5B—C3B	119.8 (3)	C11B—C4B—C1B	113.8 (3)
C7B—C6B—C5B	120.8 (3)		

Tris(1-adamantylimido)chloromanganese(VII) (154)**Crystal data**

$C_{30}H_{45}ClMnN_3$	$F(000) = 1152$
$M_r = 538.08$	$D_x = 1.288 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo K α radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 18.050 (9) \text{ \AA}$	Cell parameters from 513 reflections
$b = 12.048 (7) \text{ \AA}$	$\theta = 2.5\text{--}20.3^\circ$
$c = 12.769 (7) \text{ \AA}$	$\mu = 0.60 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 91.542 (11)^\circ$	$T = 133 \text{ K}$
$V = 2776 (3) \text{ \AA}^3$	Needle
$Z = 4$	$0.25 \times 0.08 \times 0.07 \text{ mm}$

Data collection

Bruker-AXS SMART CCD diffractometer	2968 independent reflections
Radiation source: sealed tube	1788 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.178$
ω scan	$\theta_{\text{max}} = 21.1^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 1.1^\circ$
Absorption correction: multi-scan	$h = -18 \rightarrow 17$
SADABS (Bruker-AXS)	$k = -11 \rightarrow 12$
$T_{\text{min}} = 0.419$, $T_{\text{max}} = 0.745$	$l = -10 \rightarrow 12$
11640 measured reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.078$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F^2) = 0.206$	H-atom parameters constrained
$S = 1.02$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.087P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
2968 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
151 parameters	$\Delta\rho_{\max} = 0.54 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\min} = -0.49 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Mn01	0.25104 (7)	0.37850 (10)	0.27228 (10)	0.0251 (5)
Cl1	0.25869 (13)	0.44805 (18)	0.43550 (17)	0.0345 (7)
N1	0.2953 (4)	0.2570 (5)	0.2712 (5)	0.0249 (18)*
N2	0.1605 (4)	0.3568 (5)	0.2411 (5)	0.0279 (19)*
N3	0.2897 (4)	0.4743 (5)	0.1948 (5)	0.0265 (18)*
C1A	0.3629 (5)	0.1991 (7)	0.2384 (6)	0.025 (2)*
C2A	0.4242 (4)	0.2240 (7)	0.3233 (7)	0.031 (2)*
C3A	0.4954 (5)	0.1564 (7)	0.2987 (7)	0.032 (2)*
C4A	0.5213 (5)	0.1913 (7)	0.1893 (6)	0.032 (2)*
C5A	0.4605 (5)	0.1666 (7)	0.1058 (7)	0.036 (3)*
C6A	0.3902 (5)	0.2339 (7)	0.1303 (7)	0.032 (2)*
C7A	0.3448 (5)	0.0713 (7)	0.2383 (7)	0.028 (2)*
C8A	0.4159 (5)	0.0068 (7)	0.2144 (7)	0.031 (2)*
C9A	0.4427 (5)	0.0407 (7)	0.1059 (7)	0.039 (3)*
C10A	0.4761 (5)	0.0319 (7)	0.2982 (7)	0.035 (2)*
C1B	0.1136 (4)	0.2618 (7)	0.2138 (6)	0.024 (2)*
C2B	0.0319 (5)	0.3004 (7)	0.2082 (7)	0.031 (2)*
C3B	-0.0182 (5)	0.2003 (7)	0.1774 (6)	0.029 (2)*
C4B	0.0045 (5)	0.1576 (7)	0.0711 (7)	0.032 (2)*
C5B	0.0853 (5)	0.1178 (7)	0.0738 (7)	0.037 (2)*
C6B	0.1354 (5)	0.2179 (7)	0.1062 (6)	0.029 (2)*
C7B	-0.0096 (5)	0.1105 (7)	0.2606 (7)	0.033 (2)*
C8B	0.0721 (5)	0.0707 (7)	0.2661 (7)	0.031 (2)*
C9B	0.1223 (5)	0.1690 (7)	0.2980 (7)	0.037 (3)*

C10B	0.0939 (5)	0.0268 (7)	0.1583 (6)	0.033 (2)*
C1C	0.2674 (4)	0.5589 (7)	0.1157 (6)	0.022 (2)*
C2C	0.2777 (5)	0.6727 (6)	0.1701 (7)	0.028 (2)*
C3C	0.2612 (5)	0.7676 (7)	0.0915 (7)	0.031 (2)*
C4C	0.3138 (5)	0.7573 (7)	-0.0004 (7)	0.035 (2)*
C5C	0.3027 (5)	0.6437 (7)	-0.0555 (7)	0.030 (2)*
C6C	0.3212 (5)	0.5508 (7)	0.0238 (6)	0.030 (2)*
C7C	0.1801 (5)	0.7563 (7)	0.0490 (7)	0.033 (2)*
C8C	0.1687 (5)	0.6416 (7)	-0.0043 (6)	0.030 (2)*
C9C	0.1866 (5)	0.5472 (7)	0.0742 (7)	0.031 (2)*
C10C	0.2218 (4)	0.6310 (7)	-0.0971 (6)	0.028 (2)*

Selected geometric parameters (Å, °)

Mn01—N1	1.668 (7)	C2B—C3B	1.552 (11)
Mn01—N3	1.684 (7)	C3B—C4B	1.518 (11)
Mn01—N2	1.691 (7)	C3B—C7B	1.522 (11)
Mn01—Cl1	2.247 (3)	C4B—C5B	1.535 (12)
N1—C1A	1.476 (10)	C5B—C10B	1.544 (12)
N2—C1B	1.460 (10)	C5B—C6B	1.556 (12)
N3—C1C	1.483 (10)	C7B—C8B	1.550 (12)
C1A—C6A	1.536 (11)	C8B—C10B	1.535 (12)
C1A—C2A	1.556 (12)	C8B—C9B	1.539 (12)
C1A—C7A	1.574 (11)	C1C—C2C	1.545 (11)
N1—Mn01—N3	113.0 (3)	C1B—C2B—C3B	109.0 (7)
N1—Mn01—N2	108.8 (3)	C4B—C3B—C7B	111.0 (7)
N3—Mn01—N2	112.4 (3)	C4B—C3B—C2B	108.7 (7)
N1—Mn01—Cl1	108.5 (2)	C7B—C3B—C2B	109.2 (7)
C4A—C3A—C2A	108.2 (7)	C2C—C1C—C6C	109.1 (7)
C10A—C3A—C2A	108.7 (7)	N3—C1C—C9C	114.0 (6)
C5A—C4A—C3A	110.3 (7)	C2C—C1C—C9C	109.7 (7)
C4A—C5A—C6A	109.4 (7)	C6C—C1C—C9C	109.9 (7)
C4A—C5A—C9A	109.4 (7)	C3C—C2C—C1C	110.3 (7)
C6A—C5A—C9A	110.0 (7)	C4C—C3C—C2C	109.0 (7)
C1A—C6A—C5A	108.9 (7)	C4C—C3C—C7C	108.8 (7)
C8A—C7A—C1A	108.6 (7)	C2C—C3C—C7C	109.0 (7)
C10A—C8A—C9A	110.0 (8)	C3C—C4C—C5C	110.1 (7)
C10A—C8A—C7A	109.9 (7)	C6C—C5C—C10C	109.9 (7)
C9A—C8A—C7A	109.3 (7)	C6C—C5C—C4C	108.7 (7)
C8A—C9A—C5A	109.4 (7)	C10C—C5C—C4C	110.6 (7)

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Constantin Czekelius bedanken, der mir die Möglichkeit gab, in seiner jungen Arbeitsgruppe zu promovieren und jederzeit dazu bereit war Hilfestellung und Auftrieb zu geben, wenn es vonnöten war. Ich danke ihm überdies für den großen thematischen Freiraum, der mir auf der gemeinsam zurückgelegten Strecke dieser Arbeit gelassen wurde und das Verständnis, dass er mir nach der Geburt meines Kindes zuteil kommen ließ. Ich möchte mich zudem für die herausragende Ausstattung des Labors und die damit verbundenen Arbeitsbedingungen bedanken. Vielen Dank, Constantin!

Herrn Prof. Dr. H.-U. Reißig danke ich nicht nur für die Erstellung des Zweitgutachtens, sondern ebenfalls für die Offenheit und Freundlichkeit, mit der er mir stets begegnet ist.

Darüber hinaus danke ich allen früheren und verbliebenen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Czekelius, die mich auf dem Weg zu dieser Arbeit begleitet, unterstützt und das Labor zu einem Ort gemacht haben, an dem ich mich wohl gefühlt habe. Insbesondere bedanke ich mich bei Kristina Wilckens, Roman Rüttinger und Holger Erdbrink für die Unterstützung, auch in durchwachsenen Zeiten.

Asmaa, dir danke ich für die Freundschaft und Hilfsbereitschaft mit der du mir begegnet bist. Bei Katharina Kuse bedanke ich mich für die zumeist übergeordnetere und machmal auch spirituellere Sicht der Dinge. Dank gebührt auch Ilona Peuser und Marcel Duhs, die beide für mentale Ordnung gesorgt haben.

Christoph Bentz danke ich für die vorbehaltlose Korrektur des ersten Manuskripts und – in Kombination mit Kai Redies, Paul Hommes, Michael Wilsdorf, Christian Eidamshaus, Michael Sparenberg, Ilka Buchholz und Lada Zámostná – für die vielen gewinnbringenden Gespräche fachlicher und persönlicher Natur.

Bei Frau Carin Kietzmann bedanke ich mich für die immer zeitnahe organisatorische Unterstützung und ihr Talent, Dinge in positivem Licht zu sehen. Auch Herrn Dr. Reinhold Zimmer sei für die permanente Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft gedankt.

Meinen Bacheloranten und Praktikanten Henrik Hupatz, Michael Wolf, Anja Gründler und Tobias Biberger sei für die viele Arbeit gedankt, die sie geleistet haben.

Der Firma Diaglobal GmbH (Berlin) – namentlich Herrn Thakur und Frau Trappiel – danke ich für die Möglichkeit der Nutzung des Equipments für die zeit- und temperaturabhängige UV/Vis-Spektroskopie.

Herrn Prof. Dr. Lentz danke ich für die Aufnahme und das Lösen der Röntgenstrukturanalysen. Ebenso geht ein besonderer Dank an alle Mitarbeiter der Serviceeinrichtungen für die zügige Anfertigung der zahlreichen Analysen.

Ich möchte mich zudem bei meiner Frau Birgit bedanken, die mir selbstlos die Möglichkeit gegeben hat, dieser zeitintensiven Arbeit nachzugehen. Letztlich danke Ich auch meinem Sohn Benno, dass er die vielen Stunden meiner Abwesenheit verschmerzt und mir mit unerwarteter Wucht aufgezeigt hat, dass das Leben ausserhalb des Labors mindestens genauso aufregend und spannend ist.

Meinen Eltern Michaela, Reinhard und Andreas danke ich für die stete Unterstützung in allen Lebenssituationen und für die Möglichkeit der Aufnahme des Studiums.

Vielen Dank!