TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

$Department\ Chemie$

JUNIORPROFESSUR FÜR ORGANISCHE CHEMIE

Studien zu einer kurzen Synthese von (–)-Vinigrol und eine Suche nach neuen Fluorquinolon-Antibiotika durch eine Wasserstoffbrücken-vermittelte kombinatorische Bibliothek

Andreas Franz Bernd Räder

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. M. Groll
Prüfer der Dissertation: 1. Jun.-Prof. Dr. K. Tiefenbacher
2. Univ.-Prof. Dr. St. A. Sieber

Die Dissertation wurde am 18.02.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 11.03.2016 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2012 bis Februar 2016 unter der Leitung von Jun.-Prof. Dr. Konrad Tiefenbacher an der Juniorprofessur für Organische Chemie der Technischen Universität München angefertigt.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, im Falle nicht definierter Stereozentren (ob Racemate, oder Diastereomere) die Bindung durch einen einfach Strich darzustellen. Im Falle von einem Racemat wird die Verbindung mit *rac*- nummeriert, im Falle von Diastereomerengemischen, bei denen die Diastereomere eindeutig zugeordnet werden können werden zwei Nummern in den Schemata verwendet und im Falle von Diastereomeren, die nicht eindeutig zugeordnet werden können werden diese als *epi*- bezeichnet. Im Fließtext wird jeweils nur die erste Nummerierung genannt.



Ich möchte mich bei Jun.-Prof. Dr. Konrad Tiefenbacher dafür bedanken, dass ich als Teil seiner Arbeitsgruppe die Möglichkeit hatte mich mit inhaltlich sehr interessanten Themen auseinander zu setzen. Danke auch für die ständige Ansprechbarkeit und die unermüdlichen Korrekturen. Für seine weitere wissenschaftliche Laufbahn wünsche ich ihm das Beste!

Ich bedanke mich zudem bei allen Leuten, die entweder mit ihren Diskussionen oder durch praktische Laborarbeit zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank geht an meine Kollegen, die immer und zu jeder Diskussion bereit waren, weiterhin viel Erfolg!

Ich bedanke mich bei Frau Kerstin Voigt, die sich stets um alle Bürokratie kümmerte.

Jedem, der mich während dieser Zeit unterstützte, motivierte, aufbaute oder ablenkte möchte ich an dieser Stelle herzlichst danken. Danke!

Für meine Freunde Für meine Familie Für Verena

INHALT

I.	Theoret	ischer Teil	1
	1. Studie	en zu einer kurzen Synthese von (–)-Vinigrol	1
	1.1. Ein	lleitung	1
	1.1.1.	Eine kurze historische Betrachtung der Naturstoffsynthese	1
	1.1.2.	Die moderne Totalsynthese	2
	1.1.3.	Terpene und Terpenoide	5
	1.1.4.	Diels-Alder Reaktion in der Naturstoffsynthese	6
	1.1.5.	Vinigrol: Isolierung und Strukturaufklärung	9
	1.1.6.	Biologische Aktivität	10
	1.1.7.	Bisherige Versuche zur Synthese	11
	1.1.7	7.1. Matsudas Ansatz via einem SmI_2 vermittelten Ringschluss	11
	1.1.7	7.2. Paquettes Ansatz zur Vinigrol Synthese	12
	1.1.7	7.3. Hannas Ansatz zu epi-Dihydroinigrol	13
	1.1.7	7.4. Coreys Ansätze	14
	1.1.7	7.5. Barriaults Ansatz	17
	1.1.7	7.6. Barans Totalsynthese von rac-Vinigrol	18
	1.1.7	7.7. Njardarsons Totalsynthese von rac-Vinigrol	20
	1.2. Mo	otivation und Zielsetzung	22
	1.3. All	xen <i>Diels-Alder</i> Zugang	23
	1.3.1.	Syntheseplanung und retrosynthetische Analyse	23
	1.3.2.	Synthese des cyclischen Fragmentes	25
	1.3.2	2.1. Direkte Cyclisierung	25
	1.3.2	2.2. Neue Strategie – Redox-Kaskaden Strategie	
	1.3.3.	sp ³ -sp ³ -Kupplungsreaktionen mit EZG-substituierten acyclischen F	ragmenten
		33	
	1.3.3	3.1. Versuche zur direkten Zinkierung	
	1.3.3	<i>B.2.</i> Versuche zur sp^3 - sp^3 -Kupplung mit Boronsäuren	36
	1.3.3	<i>B.3.</i> Versuche zur sp^3 - sp^3 -Kupplung via direkter Zinkierung und ans	schließende
	dopp	pelte Oxidationsstrategie	
	1.3.4.	sp^3 - sp^3 -Kupplungsreaktionen mit unsubstituierten acyclischen Frag	ment und
	anschli	eßende Einführung der EZG	41
	1.3.4	4.1. Einführung des unsubstituierten acyclischen Fragments	41
	1.3.4	1.2. Einführung der EZG durch Kreuzmetathese	44

1.3.4.3. Einführung der EZG über Oxidative Spaltung und Wittig-Reakti	on 49
1.4. Alkin <i>Diels-Alder</i> Zugang	
1.4.1. Syntheseplanung und retrosynthetische Analyse	
1.4.2. sp ³ -sp ³ -Kupplung mit TMS-geschütztem, acyclischen Alkin-Fragme	ent 54
1.4.3. Entschützung und Einführung der EZG	
1.5. 2-Oxyfuranherstellung und <i>Diels-Alder</i> Versuche	61
1.5.1. 2-Oxyfuranherstellung	61
1.5.2. <i>Diels-Alder</i> Versuche	65
1.5.2.1. Thermische Bedingungen	65
1.5.2.2. Lewis-Säure Bedingungen	67
1.5.2.3. Hochdruck-Bedingungen für Diels-Alder Versuche	69
1.6. Zusammenfassung und Perspektiven	74
2. Suche nach neuen Fluorquinolonen durch eine Wasserstoffbri	ücken-
vermittelte kombinatorische Bibliothek	
2.1. Einleitung	
2.1.1. Antibiotika – Wirkungsweise und Resistenzmechanismen	
2.1.2. Fluorquinolone	
2.1.3. Topoisomerase IV und Gyrase	
2.1.4. Dynamisch kombinatorische Chemie	
2.2. Zielsetzung	
2.3. Rationales Design und Synthese der Fragmente	
2.3.1. Rationales Design der Bibliotheksfragmente	
2.3.2. Nordfragmente	
2.3.3. Südfragmente – große Bibliothek	89
2.3.3.1. Formamide	89
2.3.3.2. 7-Azaindole	
2.3.3.3. 2-Pyridinone	
2.3.4. Südfragmente – kleine Bibliothek	94
2.4. Assay – Durchführung und Ergebnisse	
2.5. Zusammenfassung	102
II. Experimenteller Teil	103
1. Allgemeine Methoden	103
1.1. Vorbemerkung	103
1.2. Lösungsmittel und Reagenzien	103

	1.3. An	alytische Methoden und verwendete Geräte	104
2.	Synth	esevorschriften und analytische Daten	106
	2.1. Stu	ıdien zu einer kurzen Synthese von (–)-Vinigrol	106
	2.1.1.	Cyclische Fragmente	106
	2.1.2.	Acyclische Fragmente	130
	2.1.3.	Gekuppelte Verbindungen	153
	2.1.4.	2-Oxyfurane	178
	2.2. Su	che nach neuen Fluorquinolonen durch eine Wasserstoffbrü-cken	
	vermitte	lte kombinatorische Bibliothek	192
	2.2.1.	Nordfragmente	192
	2.2.2.	Südfragmente – Formamide	200
	2.2.3.	Südfragmente – Azaindole	226
	2.2.4.	Südfragmente – Pyridinone	248
III.	Abküı	zungsverzeichnis	255
IV.	Litera	turverzeichnis	258

I. Theoretischer Teil

1. Studien zu einer kurzen Synthese von (–)-Vinigrol

1.1. Einleitung

1.1.1. Eine kurze historische Betrachtung der Naturstoffsynthese

Als 1828 *Friedrich Wöhler* mit seiner Herstellung des Harnstoffes die erste organische Verbindung darstellte, brach er damals ein Dogma in der Wissenschaft. So galt bis *dato* das Herstellen von natürlich vorkommenden Verbindungen, sog. Naturstoffe, als nicht möglich.^[1] *Hermann Kolbe* folgte ihm mit der Herstellung von Essigsäure im Jahre 1845. Er war es auch der das Wort "Synthese" einführte und somit den Grundstein für eine rationale Herangehensweise für die Herstellung natürlich vorkommender Verbindungen legte.^[2] Ein weiterer Meilenstein in der organischen Chemie war die künstliche Herstellung von Glucose (1) durch *E. Fischer* im Jahre 1890.^[3] Diese Verbindung war das erste chirale Zielmolekül.^[4] Diese Arbeiten wurden zudem sehr bald durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie im Jahr 1902 ausgezeichnet.^[5]



Abbildung 1 Strukturformeln der bekannten Naturstoffe (D)-Glucose (1), Reserpin (2) und Taxol (3).

Ein weiterer Nobelpreis auf diesem Gebiet wurde im Jahr 1965 an *R. B. Woodward* für seine "herausragenden Errungenschaften in der Kunst der organischen Chemie" verliehen.^[6] Ihm gelang es zu einer Zeit, in der die analytischen Methoden bei weitem nicht mit den heutigen verglichen werden können, Moleküle zu synthetisieren, die den heutigen Synthesezielen an Komplexität in nichts nachstehen. Beispielsweise wurden von ihm die Synthesen von Strychnin^[7] (1954) und Reserpin^[8] (2) (1956) vollendet, welche bei einigen als seine größte Leistung angesehen wird.^[4] *E. J. Corey* vollendete die bereits von *R. B. Woodward* angedeutete "retrosynthestische Analyse" als systematisches Konzept und brachte damit die Möglichkeit der Planbarkeit in das Gebiet der Totalsynthese.^[9] Auch ihm wurde dafür und für die Entwicklung neuer Methoden in der organischen Chemie der Nobelpreis im Jahr 1990 verliehen.^[10]

Einer der bekanntesten Naturstoffe ist das aus der pazifischen Eibe (*taxus brevifolia*) gewonnene Taxol (**3**).^[11] Die Verbindung wird seit 1992 als Tumorwachstumsinhibitor eingesetzt. Eine vollständige, künstliche Herstellung erfolgte aber erst im Jahr 1994.^[12] Nach zwei Jahrzehnten synthetischer Herausforderung wurden nahezu gleichzeitig zwei unterschiedliche Totalsynthesen beendet.^[4] In den letzten Jahren änderte sich das hohe Ansehen der Totalsynthese, was vor allem den langen und wenig bewegenden Synthesesequenzen verschuldet war.^[13] Meist wurde die Synthese um der Synthesewillen und nicht zur Herstellung brauchbarer Mengen hochkomplexer Verbindungen durchgeführt. In Teilen der chemischen Community wurde sie sogar als eine Verschwendung von Zeit, Ressourcen und Talenten angesehen.^[13]

1.1.2. Die moderne Totalsynthese

Die Ansprüche heutzutage an eine Totalsynthese bewegen sich mehr und mehr weg von der reinen Machbarkeit der Synthese hin zu einer effektiven Synthese. Dabei spielen vor allem die Atomökonomie,^[14] also die im Idealfall schutzgruppenfreie Synthese^[15] und eine möglichst geringe Anzahl an Synthesestufen^[16] eine große Rolle. Damit einher geht auch die Redoxökonomie,^[17] also das Vermeiden von Oxidations-Reduktions-Folgen an einem Kohlenstoffatom, bzw. einer funktionellen Sphäre. Vorbild für diese effektive Herangehensweise soll dabei die Natur mit deren Biosynthesewegen für die entsprechenden Naturstoffe, bzw. deren Klassen sein.^[18]

Die Biosynthese erfolgt bei Terpenen in der Regel nach folgendem Schema: Zuerst die Darstellung des Kohlenstoffgerüstes^[19] und anschließend die Oxidation zu dem entsprechenden Naturstoff. Übertragen auf die synthetische Herstellung lässt sich daraus eine grobe Unterteilung in zwei Phasen ableiten, die Cyclisierungsphase und die Oxidationsphase.^[20] Ist der Kohlenstoffcyclus aufgebaut, bedarf es für die Oxidationsphase geschickte Transformationen um die finalen Funktionalitäten einzuführen. Neben den altbekannten Transformationsmethoden, wie der Umwandlung von Doppelbindungen in die entsprechenden Epoxide, Alkohole, Diole oder allylische Alkohole, sind dafür auch neue Methoden notwendig. Ein entscheidendes Feld, das mit dieser Herangehensweise mehr und mehr an Bedeutung gewonnen hat, ist eine direkte C-H-Funktionalisierung, also die Umwandlung einer nicht weiter aktivierten Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung in die gewünschte Funktionalität.^[21]



Abbildung 2 Strukturformeln der Naturstoffe (+)-Ingenol (4) und (–)-Jiadifenolid (5) mit Markierung (orange) der in der Oxidationsphase eingeführten Funktionalitäten.

Eine hier beispielhafte Synthese ist die von *Baran et. al.* entwickelte Darstellung von (+)-Ingenol (4) (Abbildung 2).^[22] Die Verbindung 7 wurde dabei wie in Schema 1 gezeigt aus (+)-3-Caren, dem Allen 6 und Ethinmagnesiumbromid aufgebaut. Die beiden fehlenden Kohlenstoffatome wurden durch Kohlenstoffmonoxid in einer *Pausen-Khand*-Reaktion und mit Methylmagnesiumbromid in einer anschließenden *Grignard*-Reaktion eingeführt. Nach Dihydroxylierung der Doppelbindung im Siebenring mit Osmiumtetroxid erfolgt eine Umlagerung, welche das finale Kohlenstoffgerüst generiert. In der weiteren Oxidationsphase konnte auf die bewährte allylische Oxidation mit Selendioxid zurückgegriffen werden. Mit 14 linearen Schritten stellt diese Synthese in Anbetracht der Komplexität des Zielmoleküls eine besonders effektive Herstellung dar und veranschaulicht beispielhaft die theoretisch diskutierte Herangehensweise der modernen Synthese.



Schema 1 Darstellung der Verbindung 7 in der Cyclisierungsphase (blau) und Herstellung des (+)-Ingenols (4) in der Oxidationsphase mit Umlagerung.

Als ein weiteres Beispiel soll die kürzlich veröffentlichte Synthese von (–)-Jiadifenolid (5) aus der Gruppe um *R. A. Shenvi* dienen.^[23] Durch geschickte retrosynthetische Analyse konnte der Kohlenstoffcyclus 10 in die beiden Fragmente 8 und 9 zerlegt werden (Schema 2). Das Furanon 8 konnte aus dem natürlich vorkommenden (+)-Citronellal aufgebaut werden und führt ein einziges Stereozentrum in die Synthese ein, welches anschließend den gesamten Aufbau des optisch aktiven Materials 5 dirigiert. Nach Deprotonieren der Verbindung 8 mit Lithiumdi*iso*propylamid wurde bei –100 °C der *Michael*-Akzeptor 9 zugegeben. *In situ* konnte nach erneutem Deprotonieren mit einem Überschuss an Lithiumdi*iso*propylamid in Anweseheit von Titan(IV)*iso*propoxid an das wiederhergestellte *Michael*-System mit dem neu generierten Enolat addiert werden und der sechsgliedrige Kohlenstoffcyclus geschlossen werden. Ohne Zugabe des Titan(IV)-Salzes bildet sich der entsprechende cyclische Ether aus. In der Oxidationsphase wird nach einfacher Oxitation des Brückenkopfkohlenstoffes mit *meta*-Chlorperbenzoesäure das cyclische Keton von der gewünschten Seite reduziert. Das finale Halbacetal **5** bildet sich nach Oxidation der α -Position zu dem α -Carbonyllacton aus.



Schema 2 Herstellung des Dilactons 10 durch Verknüpfen der Verbindungen 8 und 9 in der Cyclisierungsphase und Darstellung des Naturstoffes (-)-5 in vier Schritten.

Die Synthese stellt vor allem heraus, wie durch geschickte retrosynthetische Überlegungen sehr kurze Syntheserouten entwickelt werden können. Außerdem ist sie ein Beispiel dafür, dass für die synthetische Herstellung von Naturstoffen weiterhin die klassische Herangehensweise der organischen Chemie die entscheidende Rolle spielt. Immerhin sind die Fragmente **8** und **9** bereits sehr hoch oxidiert. Die anschließende C-H-Funktionalisierung findet hier "nur" an bereits aktivierten Positionen statt. Die Synthese kommt gänzlich ohne Schutzgruppen aus und vermeidet Oxidations-Reduktions-Folgen. Mit der Synthese von (–)-Jiadifenolid (**5**) konnten *Shenvi et. at.* in acht Schritten über ein Gramm des neurotophen Naturstoffes **5** herstellen. Die beschriebene Synthese verdeutlicht klar den Vorteil einer künstlichen Herstellung des entsprechenden aktiven Naturstoffes im Vergleich zu der Isolierung aus seinem natürlichen Milieu. So wären für ein Gramm (–)-Jiadifenolid (**5**) rund 117 Kilogramm der Pflanze *Illicium jiadifengpi* notwendig.^[24]

Das bereits erwähnte Taxol (**3**), welches als Medikament zur Krebsbekämpfung eingesetzt wird und deswegen im Großmaßstab benötig wird, wird entweder partialsynthetisch aus einer im größeren Maßstab isolierbaren Verbindung oder biotechnologisch gewonnen.^[25] Zugegebener Maßen unterscheiden sich die beiden Verbindungen **3** und **5** in deren Komplexität, nichts desto trotz lässt sich daraus die Motivation der heutigen Totalsynthese erklären, mit

bereits bewährten, oder entsprechenden, neu entwickelten Synthesemethoden effektive Synthesen für biologisch relevante Naturstoffe zu finden.

1.1.3. Terpene und Terpenoide

Als Naturstoffe werden in der Regel Sekundärmetabolite bezeichnet, die nach deren Biosynthese in drei Hauptklassen unterteilt werden.^[26] Polyketide bauen ihre Struktur- und Funktionsvielfalt aus der kontrollierten Verknüpfung von biologisch aktiviertem Acetat und Propionat auf.^[27] Im Vergleich dazu können die Alkaloide auf eine unverhältnismäßig größere Strukturklasse von Vorläuferverbindungen zurückgreifen, den Aminosäuren.^[26] Die größte Klasse der natürlich vorkommenden Naturstoffe bilden jedoch die Terpene.^[28] Sie setzen sich aus der Oligomerisierung von Isopren (11), bzw. dessen biologisch aktivierte Formen, Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) (12) und Isopentenylpyrophosphat (IPP) (13) zusammen.^[29] Der Oligomerisationsgrad gibt auch den Unterklassen der Terpene seine Namen. So lassen sich die Terpene (C₃₀) und Tetraterpene (C₄₀) unterteilen.^[30] Terpen-Cyclasen, wie sie in der Natur vorkommen, sind in der Lage einfache, lineare Kohlenwasserstoffphosphate in diverse cyclische Strukturen umzuwandeln.^[19,31] Werden diese im Anschluss oxidiert oder lagern diese um, entsteht eine nahezu unvorstellbare Anzahl von Verbindungen.^[32]



Abbildung 3 Grundbaustein der Terpene, das Isopren 11, dessen biologische SyntheseÄquivalente 12 und 13 und weitere Beispiele für Naturstoffe aus der Klasse der Terpene, das Linosterol (14) und das β -Carotin (15).

Beispiele dieser Komplexität sind das bereits erwähnte Sesquiterpen (–)-Jiadifenolid (5) und das Diterpen (+)-Ingenol (4). Das Stereoid Linosterol (14) dient als Beispiel für ein Triterpen und β -Carotin (15) als Beispiel für ein Tetraterpen. Das in Kapitel 1.1.1 erwähnte Taxol (3) gehört ebenso zur Klasse der Diterpene die Zahl der Kohenstoffatome ist allerdings durch

seine Substituenten großer als die eigentlichen 20. Weiter modifizierte Terpene, wie das Taxol (3), werden auch als Terpenoide bezeichnet.

1.1.4. Diels-Alder Reaktion in der Naturstoffsynthese

In den Dreißiger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts waren die beiden Chemiker *O. Diels* und sein Schüler *K. Alder* in der Lage eine der bedeutendsten Reaktionen der organischen Chemie zu beschreiben. Dabei handelt es sich um eine [4+2]-Cycloaddition zwischen einem konjugierten Dien und einem Dienophil. Erstaunlicherweise waren die beiden bereits in der ersten Publikation der Reaktion in der Lage deren Potenzial zu prophezeien:^[33]

"Darüber hinaus werden aber die Resultate unserer Untersuchung […]wahrscheinlich auch in praktischer Hinsicht größere Bedeutung erlangen. Denn es erscheint uns die Möglichkeit der synthetischen Gewinnung selbst komplizierterer, mit Naturprodukten nahe verwandter oder damit identischer Stoffe, wie Terpene, Sesquiterpene, vielleicht auch Alkaloide, in nahe Aussicht gerückt."

Genauso erstaunlich ist, aus heutiger Sicht, dass die beiden im Konkurrenzdenken der damaligen Zeit ihren Vorteil zu wahren wussten:^[33a]

"Wir behalten uns die Anwendung der von uns gefundenen Reaktion zur Lösung derartiger Probleme ausdrücklich vor."

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion handelt es sich um eine [4+2]-Cylcloaddition, die Reaktion gehört somit zu Klasse der pericyclischen Reaktionen. Dabei reagiert stets ein HOMO (*highest occupied molecular orbital*) mit einem LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*). Bei der regulären *Diels-Alder*-Reaktion reagiert das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils.^[26,34] Dabei ist das Dien elektronenreich, d.h. Donor-substituiert und das Dienophil elektronenarm, d.h. Akzeptor-substituiert. Dadurch wird das HOMO energetisch angehoben und das LUMO entsprechend abgesenkt, so dass sich die Energiedifferenz der beiden Molekülorbitale verringert und die Reaktion über den nun überbrückbaren Übergangszustand stattfinden kann. Bei der inversen *Diels-Alder*-Reaktion verhält es sich mit den Eletronendichten der beiden Reaktanden genau *vice versa*.^[35]



Abbildung 4 Molekülorbitale des Diens und des Dienophils und deren grundsätzliche Reaktionsmöglichkeiten (links). Aktivierte Molekülorbitale (rechts) bei einer regulären *Diels-Alder*-Reaktion (oben) und bei einer inversen *Diels-Alder*-Reaktion (unten).

Obgleich die Erfinder der Reaktion deren Potenzial durchaus erkannten, so erfolgte der Einzug der Diels-Alder-Reaktion in die Naturstoffsynthese etwas zeitverzögert, die wissenschaftliche Gemeinschaft schien sich an die Aufforderung der beiden durchaus zu halten.^[36] Ein Beispiel für eine sehr frühe Totalsynthese mit einer Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt ist die bereits erwähnte Synthese des Reserpin (2) von R. B. Woodward.^[8] In dem Übergangszustand in Schema 3 ist eine endo-Selektivität der Diels-Alder-Reaktion zu sehen. Diese kann durch eine weitere Molekülorbital Wechselwirkung erklärt werden. Dabei wechselwirkt das nicht an der Reaktion beteiligte Orbital an 2-Position des HOMOs mit dem freien Molekülorbital eines Akzeptors (A = -CHO, -COOX, -CN, -NO₂, usw.). In Verbindung 18 ist zudem zu sehen, dass diese endo-Selektivität dazu führt, dass die beiden Substituenten des neu aufgebauten Sechsrings cis zueinander stehen. Das ist ebenfalls typisch für die Diels-Alder-Reaktion. Eine trans-Stellung der Substituenten ist somit nur durch einen exo-Übergangszustand, oder ein Z-substituertes Dien möglich. Bei diesem ist die reaktive Konformation allerdings thermodynamisch äußerst beungünstigt. In der Synthese von Reserpin (2) lässt sich sehr gut das Potenzial dieser Reaktion erkennen, denn drei der letztendlich sechs Stereozentren des Zielmoleküls werden bereits in diesem ersten Schritt aufgebaut (Schema 3, siehe auch Abbildung 1).^[8,36]



Schema 3 Bei dem ersten Schlüsselschritt der Reserpinsynthese werden durch eine Diels-Alder-Reaktion drei der letztendlich sechs Stereozentren aufgebaut. Die Reaktion ist *endo*-selektiv und führt zu dem *cis*-Produkt 18.^[36]

Auch in der Herstellung des Taxols (**3**) wurde von *Nicolaou et. al.* auf die *Diels-Alder*-Reaktion zurückgegriffen (Schema 4). So wurden beide Sechsringe des Zielmoleküls damit aufgebaut und anschließend in einer *Shapiro*-Reaktion^[37] zu dem Taxolvorläufer **27** miteinander verknüpft. Erste Versuche Ester **19** und Pyron **20** zur Reaktion zu bringen schlugen fehl. Erst die "Verankerung" der beiden Verbindungen durch Phenylborsäure lieferte das gewünschte Intermediat **21**, welches in wenigen Schritten zu Aldehyd **22** umgesetzt werden kann. Durch die sog. Verankerung handelt es sich hierbei um eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion. Nur die erzwungene räumliche Nähe des Diens und des Dienophils lieferten in diesem Fall das gewünschte Produkt.^[36]



Schema 4 Die beiden Sechsringe 22 und 26 des Taxolgrundgerüstes werden mittels *Diels-Alder*-Reaktion aufgebaut und über eine *Shapiro*-Reaktion zu dem Bicyclus 27 verknüpft.

Fragment 26 wurde ebenfalls mittels einer *Diels-Alder*-Reaktion aufgebaut. In der Reaktion zwischen den beiden Verbindungen 23 und 24 ist bemerkenswert, dass selbst die Anwesen-

heit so vieler Substituenten nicht den Übergangszustand verhindert hat und das erwartete Produkt **25** in 80% Ausbeute isoliert werden konnte. Auch in dem Fall von Taxol (**3**) wurden drei der neun Stereozentren der Zielverbindung durch die *Diels-Alder*-Reaktion aufgebaut und drei weitere daraus direkt beeinflusst.

In beiden *Diels-Alder*-Reaktionen in Schema 4 ist eine bevorzugte *ortho*-Selektivität der Reaktion festzustellen. Diese lässt sich ebenso mit der Molekülorbitaltheorie aus Abbildung 4 erklären. So liegt je nach Substitutionsmuster des Diens und des Dienophils eine unterschied-liche Dichteverteilung in den Molekülorbitalen vor, die eine klare *ortho*-Selektivität der Reaktion bevorzugt.^[26,35] Durch chirale Katalysatoren ist es zudem möglich diese Reaktion auch enantioselektiv durchzuführen.^[38] Auch für die inverse *Diels-Alder*-Reaktion gibt es Beispiele in der modernen Totalsynthese in jüngster Zeit.^[39]

Die in diesem Abschnitt vorgestellte [4+2]-Cycloadditionsreaktion hat es geschafft in den letzten beinahe 90 Jahren nicht an Bedeutung zu verlieren. Noch heute suchen Chemiker in deren retrosynthetischen Überlegungen nach geschickten Möglichkeiten diese Reaktion in der Totalsynthese von Naturstoffen anzuwenden. Weitere Beispiele sollen in den nächsten Kapiteln folgen.

1.1.5. Vinigrol: Isolierung und Strukturaufklärung

Im Jahr 1987 isolierte die Gruppe um *M. Hashimoto* eine bis *dato* unbekannte Diterpenstruktur.^[40] Sie gewannen die von ihnen als Vinigrol benannte Verbindung **27** aus dem Pilz *virgaria nigra* F-5408, welcher sein Vorkommen in Japan am Fuße des Vulkans Aso hat.^[41] Nach Kultivierung des Pilzes wurde die Verbindung nach Extraktion und säulenchromatographischer Aufreinigung als farblose Kristalle isoliert.^[41] Die Aufklärung der relativen Stereochemie erfolgte *via* NMR-Spektroskopie und Krsitallstrukturanalyse der zum Aldehyd oxidierten Verbindung.^[40] Das Tricyclische Decahydro-1,5-butanonaphtalin Grundgerüst beinhaltet ein *cis*–Decalinsystem, welches an den Positionen C1 und C5 über eine Butylbrücke, auch *Ansa*-Gürtel [*ansa* (lat.) = Griff, Henkel] genannt, verbunden ist.^[42] Zwar handelt es sich bei Vinigrol um ein relativ kleines Molekül, mit einer Molmasse von ca. 322 g/mol, aber durch die acht benachbarten Stereozentren und den extrem gespannten Achtring stellt es ein außergewöhnliches Syntheseproblem dar.^[43]



Abbildung 5 Unterschiedliche Darstellungsformen des Diterpens Vinigrol (27). In fett (oben rechts), das Decahydro-1,5-butanonaphthalin Grundgerüst und rot markiert, die acht benachbarten Stereozentren. Vinigrol (27) besitzt eine hydrophile und eine hydrophobe Partialsphäre (unten links) und kann Taxol-artig dargestellt werden (unten rechts).

Vinigrol (27) reiht sich mit seiner 6-6-8-Ringstruktur in die Reihe außergewöhnlicher polycyclischer Diterpensysteme ein, zu denen die Grundstrukturen der bereits besprochenen Verbindungen Ingenol (4), Taxol (3) sowie das Phomactin (Abbildung 6) gehört.^[43]



Abbildung 6 Vier Beispiele für historisch herausvordernde Diterpen Grundstrukturen.^[43] Darunter die Kohlenstoffgerüste der in Abbildung 1 und 2 erwähneten Naturstoffe Taxol (**3**) und Ingenol (**4**).

1.1.6. Biologische Aktivität

Neben der einmaligen Struktur besitzt Vinigrol (27) ebenso eine interessante Vielzahl an biologischen Aktivitäten. So wirkt es sowohl auf den systolischen wie auch auf den arteriellen Blutdruck konzentrationsabhängig senkend und es ist in der Lage die Aggregation von Blutplättchen zu hemmen.^[41,44] Außerdem ist Vinigrol ein potentieller Tumornekrosefaktor

(TNF) Antagonist und könnte deshalb für die Behandlung von Entzündungen nützlich sein. Als TNF Antagonist soll Vinigrol auch das Fortschreiten von AIDS verlangsamen.^[45] Im Jahr 1995 wurde von der Fujisawa Pharmaceutical Company Limited ein Patent veröffentlicht, dass Vinigrol für die Behandlung der Infektionskrankheit HIV vorschlägt.^[46]

1.1.7. Bisherige Versuche zur Synthese

Seit dessen Isolierung wurden zahlreiche Versuche unternommen Vinigrol (27) synthetisch herzustellen. Angetrieben wurden diese Bestrebungen von der einzigartigen Diterpenstruktur und der vielversprechenden biologischen Aktivität des Naturstoffes 27. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Herangehensweisen der jeweiligen Arbeitsgruppen besprochen. Die Auflistung ist nicht vollständig und folgt nur grob der eigentlichen Chronologie.

1.1.7.1. Matsudas Ansatz via einem Sml₂ vermittelten Ringschluss

In einer der ersten Veröffentlichungen auf dem Weg zu einer Totalsynthese von Vinigrol (27) verwendete die Gruppe von *F. Matsuda* eine *Barbier*-artige, SmI₂ vermittelte Reaktion um den gespannten Achtring in Anwesenheit eines Sechsrings zu schließen.^[47] Nach Generierung des kinetischen Enolats durch Deprotonieren des Ketons 28 wird der Aldehyd 29 addiert. Der sekundäre Alkohol 30 wird durch 2-Fluoro-1-methylpyridinium-*p*-triflat zu dem (*E*)- α -Enon 31 eliminiert. Nach 1,2-Addition mit Allylmagnesiumbromid und Schützung des Alkohols wird die Doppelbindung zu dem Aldehyd 32 umgesetzt. Der Ringschluss des Achtrings erfolgt bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran und Hexamethylphosphorsäuretriamid durch Samarium(II)iodid in exzellenten Ausbeuten.^[47-48]



Schema 5 *Matsudas* 'Ansatz zu einem SmI₂-vermittelten Ringschluss des Achtrings in Anwesenheit eines Sechsrings führt zu dem 6-8-Ringsystem in Verbindung **33**.

Der Gruppe war es zuvor bereits gelungen auch das *cis*-Decalin Gerüst des Naturstoffes 27 aufzubauen. Dazu wurde Verbindung 34 analog zu Verbindung 30, jedoch mit einer deutlich geringeren Ausbeute von 40% hergestellt. Nach Isomerisierung des Stereozentrums an C2-Position konnte der α , β -ungesättigte Ester 36 in sehr guten Ausbeuten bei Raumtemperatur mit Samarium(II)iodid zu dem gewünschten 6-Sechsringsystem 36 cyclisiert werden.^[49]



Schema 6 Matsudas' Ansatz zu einer SmI₂-vermittelten Herstellung des 6-6-Ringsystems in Verbindung 36.

Studien, welche die beiden Ringschlüsse kombinieren würden und damit eventuell das Kohlenstoffgerüst von Vinigrol (27) aufbauen wurden bis *dato* nicht veröffentlicht.

1.1.7.2. Paquettes Ansatz zur Vinigrol Synthese

Zahlreiche Studien zu einem Ringschluss des Achtrings in Anwesenheit des *cis*-Decalin-Systems wurden von *Paquette et. al.* durchgeführt.^[50] So sollte Verbindung **37** nach Deprotonieren eine S_N 2-Reaktion durchführen und den Achtrings durch Substitution des Iodides schließen.^[50a] Ein weiterer Versuch um den Achtring zu schließen sollte durch eine Ringschlussmetathese (RCM) erfolgen und (–)-Didehydrovinigrol generieren. Durch Ringschlussmetathese konnte der Achtring selbst in Abwesenheit des rechten Sechsrings nicht geschlossen werden, im Gegensatz zu dem SmI₂-Ansatz der *Matsuda*-Gruppe.^[50b] Auch Versuche den *cis*-Decalin-Ring durch eine Überbrückung mittels eines Lactons in eine Konformation zu zwingen, in der die Reste des potenziellen Achtrings in räumlicher Nähe stehen hat nicht zu einem Erfolg geführt. Das Lacton **39** sollte dabei durch ein vorher, durch reduktive Metallierung, generiertes Nukleophil geöffnet werden.^[50c] In einem weiteren Ansatz wurde versucht einen 9-gliedrigen Thioether zuschließen und diesen *via* einer *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion in den entsprechenden Achtring zu überführen.^[50d]



Abbildung 7 Zusammenfassung der *Paquette* Versuche den Achtring des Naturstoffes in Anwesenheit beider Sechsringe zu schließen.

Eine mögliche Begründung für das nicht Gelingens des Ringschlusses zeigten *Paquette et. al.* in einer Modelrechnung der Verbindung **40**. Hier ist das Konformationsgleichgewicht der reaktiven Konformation **40a**, in der beide Reste in axialer Position stehen, deutlich ($\Delta E \approx 12.5$ kcal/mol) beungünstigt.^[43,50a,51]



Schema 7 Modellrechnung zeigt eine deutliche Bevorzugung des Gleichgewichtes auf die Seite der equatorialen Substituenten, wie in der unreaktiven Konformation **40b** zu sehen ist.

1.1.7.3. Hannas Ansatz zu epi-Dihydroinigrol

Bereits 1993 war es *Hanna et. al.* möglich den Kohlenstoffcyclus des Vinigrols mittels einer [3,3]-sigmatropen Oxy-*Cope*-Umlagerung herzustellen.^[52] Verbindung **41** wurde dafür mittels einer *Diels-Alder*-Reaktion aus Benzoquinon und TMS-geschütztem Cyclohexenon hergestellt. Nach anschließender Modifikation wurde der Umlagerungsvorläufer **42** in sieben

Schritten erhalten. Dieser lagert in der pericyclischen Reakation um und bildet so den Achtring aus.



Schema 8 Mittels einer [3,3]-sigmatropen Oxy-Cope-Umlagerung gelang es Hanna et. al. bereits 1993 das weitestgehend unsubstituierte 6-6-8-Ringsystem 43 von Vinigrol (27) aufzubauen.

Über diese Oxy-*Cope*-Umlagerung konnte das 6-6-8-Ringsystem des Vinigrols (**27**) schon sehr bald nach dessen Isolierung generiert werden. Doch bei der Übertragung des nahezu unsubstituierten Testsystems auf das reale, für eine Totalsynthese relevante Molekül **44** sind einige Probleme aufgetreten. So war beispielsweise die Herstellung der richtigen Konfigurationen der Stereozentren des Achtrings problematisch.^[53] Des Weiteren konnte keine Möglichkeit gefunden werden, die bei der Umlagerung entstandene Doppelbindung in das *cis*-Methyl-Hydroxy-Motiv zu überführen, wie es im Naturstoff vorhanden ist.^[54] Trotz aller Bemühungen konnte über den [3,3]-sigmatropen Zugang zu dem Vinigrolkohlenstoffgerüst nicht der finale Naturstoff **27** hergestellt werden. Die Tatsache, dass sich die Doppelbindung am Brückenkopf des *cis*-Decalin-Rings von Verbindung **45** nicht wie gewünscht umsetzen lässt, wird in den folgenden Kapiteln erneut vorkommen.



Schema 9 Übertragung der Oxy-*Cope*-Umlagerung auf das reale, für die Totalsynthese relevante System 44 fürt zu der Darstellung des *epi*-Dihydrovinigrols (46).

1.1.7.4. Coreys Ansätze

E. J. Corey und *N. S. Goodman* arbeiteten an zwei völlig verschiedenen Ansätzen zu Vinigrol (**27**). Der erste Ansatz war ein biomimetischer, der sich auf eine von ihnen vorgeschlagene mögliche Biosynthese bezog. Nach deren Vorschlag erfolgt in der Biosynthese ausgehend von

Geranylgeranylpyrophosphat (**47**) nach Generierung einer kationischen Ladung an C1-Position eine Cyclisierung zu einem 10-gliedrigen Ring, wobei die positive Ladung sich nun an Position C11 befindet. Nach 1,3-Hydridshift kann durch transannulare Cyclisierung das Decalin-Grundgerüst von Verbindung **48** aufgebaut werden, das Kation ist nun in C7-Position. Nach 1,2-Hydridshift kann ein Proton eliminiert werden und nach weiterer Oxidation eine Aromatisierung stattfinden. Der Aromat wird an Position C2 zu dem Phenol **49** oxidiert, welches dann nach Einelektronentransfer ein Radikal in *para*-Position an C5-Position stabilisieren kann. Über dieses Radikal kann nun die Cyclisierung zu dem finalen Vinigrolgrundkörper **50** erfolgen. Dieser soll anschließend durch eine Serie enzymatisch kontrollierter Oxidationen in Vinigrol (**27**) überführt werden.^[55]



Schema 10 Von der *Corey* Gruppe vorgeschlagene Biosynthese von Vinigrol (27). Nach kationischer Cyclisierung von Geranylgeranyldiphosphat (47) erfolgt eine Oxidation zu Phenol 49, welches in einer transannularen radikalischen Cyclisierung das Vinigrol-Kohlenstoffgerüst 50 aufbauen soll.

Diese Überlegungen zur Biosynthese führten zu einem möglichen biomimetischen Ansatz den Achtring des Vinigrolgrundgerüstes zu schließen. *Corey et. al.* stellten Verbindung **52** ausgehend von (*S*)-Citronellal in 15 Syntheseschritten dar. Daraus konnte der Cyclisierungsvorläufer **53** in weiteren elf Schritten hergestellt werden. Im Gegensatz zu der vorgeschlagenen Biosynthese sollte keine radikalische, sondern eine ionische Cyclisierung durchgeführt werden. Geplant wurde eine intramolekulare, durch Lewis-Säure aktivierte vinyloge Aldoladdition, die zu einer Dearomatisierung des Phenolrings führen sollte. Trotz Erprobung einiger Lewis-Säuren konnte keine Cyclisierung des α , β -ungesättigten Aldehyds nachgewiesen werden.^[55] In dieser Strategie wurde versucht das Entantiomer des Vinigrols (*ent-27*) zu synthetisieren, was vermutlich auf die etwas missverständliche Angabe in der Strukturaufklärungsreferenz zurückzuführen ist.^[40,55a]



Schema 11 E. J. Coreys' biomimetischer Syntheseversuch nach deren vorgeschlagenen Biosynthese zu ent-Vinigrol (ent-27).

E. J. Corey und *N. S. Goodman* entwickelten daraufhin eine zweite, völlig unabhängige Synthesestrategie. Geplant wurde eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion (IMDA) zwischen den beiden Sechsringen von Verbindung **55**. Diese beiden Bindungen wurden bereits von *Hanna et. al. via* einer *Diels-Alder*-Reaktion aufgebaut, allerdings auf einem intermolekularen Weg.^[52] Verbindung **55** konnte aus (*R*)-Limonen (**54**) in acht Schritten hergestellt werden. Auch in diesem zweiten Ansatz gelang es der *Corey*-Gruppe nicht den entscheidenden Ring unter verschiedensten Bedingungen zu schließen. Einerseits scheint der sterische Anspruch der Trimethylsilylgruppen und die Rigidität des Cyclohexadiens in Verbindung **55** die notwendige Molekülorbitalüberlappung zu verhindern. Andererseits wurde hier sowohl ein elektronenreiches Dien, wie auch ein elektronenreiches Dienophil gewählt, was in der Regel eine *Diels-Alder*-Reaktion nicht begünstigt.



Schema 12 Coreys' intramolekularer elektronenreicher *Diels-Alder*-Ansatz zur Herstellung des Tetracyclus 56, welcher durch eine *Grob*-Fragmentierung in das Grundgerüst des Vinigrols (27) überführt werden sollte.

Das tetracyclische System **56** sollte anschließend mittels einer *Grob*-Fragmentierung in das tricyclische Kohlenstoffsystem des Naturstoffes fragmentiert werden. Diese retrosynthetische Überlegung wurde später von der *Baran*-Gruppe für die Vollendung der ersten Totalsynthese von Vinigrol aufgegriffen und wird an dieser Stelle genauer erläutert.^[43,51,56]

1.1.7.5. Barriaults Ansatz

Die Gruppe um *L. Barriault* verfolgte mehrere Ansätze zu einer Totalsynthese des Vinigrols. So wurden unter anderem Versuche unternommen, den achtgliedrigen Ring mittels einer *Claisen*-Reaktion und einer Ringschlussmetathese aufzubauen.^[57] Der für diese Arbeit interessanteste Versuch war jedoch eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion, mit der die Gruppe in der Lage war, ausgehend von dem Sechsringsystem **61**, das tricyclische 6-6-8-Ringsystem **62** direkt aufzubauen.^[58]



Schema 13 Barriault et. al. waren in der Lage Verbindung 60 mittels einer Claisen-Umlagerung aus Ketal 58 und Allylalkohol 57 herzustellen. Trien 61 wurde in einer Lewis-Säure katalysierten intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (IMDA) in den 6-6-8-Tricyclus des Vinigrols (27) überführt.

Der Allylalkohol **57** wurde mit dem Ketal **58** unter sauren Bedingungen kondensiert und für den Aufbau des Sechsringsystems *in situ* in einer thermischen *Claisen*-Umlagerung bei 135 °C ohne Lösungsmittel umgesetzt. Nach Einführung der weiteren Substituenten durch *Kumada*-Kreuzkupplung und *Grignard*-Addition konnte das Trien **61** in sechs Schritten hergestellt werden. Die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion (IMDA) wurde bei –78 °C unter Zugabe von einem leichten Überschuss (1.20 Äq.) Zinn(IV)chlorid durchgeführt.^[42] In einer analogen Reaktion, bei der die Methylgruppe am Dien und der Pivaloat-geschützte Alkohol nicht vorhanden waren, wurde zuvor bereits Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure für diese Reaktion verwendet.^[58] Nach der Herstellung des tricyclischen Systems **62** konnte allerdings nicht die gewünschte *cis*-Konfiguration der Methyl- und Hydroxygruppe, wie sie in der Zielverbindung **27** vorkommt eingeführt werden.^[42,46b] *Barriault* und seine Mitarbeiter waren am Ende trotzdem in der Lage eine Formalsynthese von Vinigrol (**27**) zu beenden, indem sie eine von *Baran et. al.* entwickelte [3+2]-Cycloaddition zur Einführung dieses Motives, an dem trisubstituerten Alken **63** durchgeführt haben.^[42]



Schema 14 Einführung des *cis*-Methyl-Hydroxy-Motivs mittels einer [3+2]-Cycloaddition an die in der *Diels-Alder*-Reaktion entstandene Doppelbindung von Verbindung 63.

Die genaue Synthesesequenz für die in Schema 14 gezeigte Einführung des *cis*-Methyl-Hydroxy-Motivs an Position C8 und C8a wird im folgenden Kapitel detailliert beschrieben. Insgesamt waren *Barriault et. al.* in der Lage racemisches Vinigrol (**27**) in 30 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 0.4% über die gesamte Synthesesequenz herzustellen.^[42]

1.1.7.6. Barans Totalsynthese von rac-Vinigrol

Die erste Totalsynthese des Naturstoffes **27** beendeten *Baran et. al.* in Jahr 2009.^[56] Die retrosynthetische Überlegung orientiert sich an den Überlegungen von *Corey et. al.* (siehe Schema 12). Das für die *Grob*-Fragmentierung nötige tetracyclische Substrat **70** wird dafür zu erst durch eine intermolekulare *Diels-Alder*-Reaktion von Dien **65** und dem α,β -ungesättigtem Ester **66** aufgebaut. Nach Generierung eines weiteren Diens durch *Stille*-Kreuzkupplung an ein Enoltriflat wird der Methylester von **67** zu einem Aldehyd reduziert und anschließend durch einen Allylgrignard das Dienophil eingeführt. Der zweite Sechsring kann direkt im Anschluss nach Addition des Allylrestes *in situ* durch eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion geschlossen.^[42,58] Bemerkenswert ist in diesem Fall, dass keine aktivierenden Substituenten für die pericyclische Reaktion notwendig sind. Die ungewöhnliche Reaktivität kann mit der räumlichen Nähe durch die Rigidität des [2.2.2]-Bicyclus in Verbindung **68** erklärt werden.^[59]



Schema 15 Die erste Totalsynthese von racemischen Vinigrol der Baran-Gruppe beinhaltet eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion der Verbindungen 65 und 66. Im Folgenden wird der Tetracyclus 69 aufgebaut, welcher analog zu Planungen von Corey et. al. in einer Grob-Fragmentierung das Kohlenstoffgerüst 71 des Naturstoffes aufbaut. Das cis-Methyl-Hydroxymotiv in Position 8 und 8a wurde durch eine Reaktionskaskade, basierend auf einer [3+2]-Cycloaddition an Verbindung 71 eingeführt.

Das Diels-Alder-Produkt 69 wurde anschließend in fünf Schritten zu dem Grob-Fragmentierungsvorläufer 70 umgewandelt, dessen Grundstruktur identisch ist mit Coreys' geplanter Verbindung 56. Dabei wurde nach Oxidation des sekundären Alkohols zu einem Keton durch α -Alkylierung die Methylgruppe stereoselktiv in den Tetracyclus eingeführt. Nach erneuter Reduktion des Ketons ist das Stereozentrum an diesem Kohlenstoffatom invertiert und hat damit die notwendigen antiperiplanare Anordnung für die Grob-Fragmentierung. Nach Mesylierung und Entschützung kann die Fragmentierung zur Herstellung des achtgliedrigen Rings unter stark basischen Bedingungen bei 0 °C in sehr hohen Ausbeuten durchgeführt werden.^[43,51] Die Einführung des *cis*-Methyl-Hydroxy-Motivs an der C8- und C8a-Position erfolgt, wie bei der Herangehensweise von Barriault et. al. schon angedeutet, über eine [3+2]-Cycloaddition zwischen der aus der Diels-Alder-Reaktion resultierten Doppelbindung und Bromnitriloxid. Nach Reduktion der Doppelbindung des achtgliedringen Rings mittels Crabtree-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre wurde die Ketofunktionalität reduziert, zu einem Xanthogenat umgewandelt und eliminiert. Im Folgenden wurde das 2-Isooxazolin 73 mit Lithiumaluminium(III)hydrid reduziert und das entstandene primäre Amin mit einer zweistufigen Saegusa-Deaminierung entfernt.^[60] Die letzte vorhandene Doppelbindung wurde mit Osmiumtetroxid dihydroxiliert und der freier zugängliche sekundäre Alkohol des Diols mit Natriumhypochlorit zu dem α-Hydroxyketon 75 in 81% Ausbeute über beide Schritte oxidiert. Die finale Modifikation zu der Zielverbindung (27) erfolgt über eine zweistufige *Shapiro*-Reaktion.^[37] Dazu wurde zuerst das Keton zu einem Trisylhydrazon umgewandelt und nach Behandlung mit einem Überschuss *n*-Butyllithium das Lithiumorganyl mit *para*-Formaldehyd abgefangen.^[56] Insgesamt waren *Baran* und Mitarbeiter in der Lage racemisches Vinigrol (27) in insgesamt 25 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 2.9% Ausbeute herzustellen.

1.1.7.7. Njardarsons Totalsynthese von rac-Vinigrol

Einen weiteren völlig unabhängigen Ansatz zu einer Totalsynthese von Vinigrol (27) verfolgten *Njardason et. al.*^[61] Zwar sind die Schlüsselreaktionen und deren Reihenfolge namentlich die gleichen, doch werden diese an unterschiedlichen Kohlenstoffatomen durchgeführt. Die in neun Schritten aufgebaute Verbindung 76 wird nach oxidativer Dearomatisierung in den *Diels-Alder*-Vorläufer 77 überführt, welcher *in situ* bei 60 °C den Tricyclus 78 bildet. Dieser wird anschließend in einer *Heck*-Cyclisierungskaskade in ein pentacyclisches System überführt, welches nach weiteren Transformationen in das Fragmentierungs-Edukt 79 umgewandelt wird. Die Fragmentierung erfolgt unter Zugabe einer Base bei Raumtemperatur und generiert das Kohlenstoffgrundgerüst von Vinigrol in sehr guten Ausbeuten. Verbindung 80 wird anschließend in 14 Schritten in den racemischen Naturstoff 27 überführt. Eine dabei entscheidende Synthesesequenz ist die Umwandlung der Ketofunktionalität in die *iso*-Propylgruppe. Insgesamt stellten *Njaradson* und Mitarbeiter das racemische Vinigrol in 41 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 0.2% dar.^[62]



Schema 16 *Njardarson* und Mitarbeiter waren in der Lage den Tetracyclus 78 nach oxidativer Dearomatisierung und anschließender intramolekularer *Diels-Alder*-Reaktion aufzubauen. Nach Herstellung des Fragmentierungsvorläufers 79 konnte der erhaltene Tricyclus 80 in weiteren 14 Schritten in den Naturstoff 27 überführt werden.

In diesem Kapitel wurden die verschiedenen, bekannten Herangehensweisen für eine Totalsynthese von Vinigrol (27) dargestellen. Diese Zusammenfassung ist entscheidend für Überlegungen zu einer neuen, kurzen und effizienten Syntheseroute für optisch aktives Material von 27. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle erfolgreichen Synthesen eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zur Herstellung des Polycyclus verwendet haben. Des Weiteren lässt sich feststellen, dass der Achtring nur an stark vereinfachten Substraten ohne pericyclische Reaktion geschlossen werden konnte. Zwar gab es bereits von *Corey et. al.* und *Matsuda et. al.* Versuche das natürlich vorkommende (–)-Vinigrol durch Verwendung optisch aktiver Startmaterialen enantiomerenrein herzustellen, diese Versuche konnten allerdings nicht beendet werden, so dass die Synthese des optisch aktiven Naturstoffes bis heute aussteht.

1.2. Motivation und Zielsetzung

Auf Grund seiner interessanten biologischen Aktivitäten und seiner außergewöhnlichen Struktur ist das Diterpen Vinigrol (27) das Ziel vieler Synthesegruppen geworden. Basierend auf deren Erkenntnissen, die in Kapitel 1.1.7 zusammengefasst wurden, soll eine moderne, d.h. kurze und effiziente Synthese von enantiomerenreinem (–)-Vinigrol (27) entwickelt und durchgeführt werden.

Der Schlüsselschritt der geplanten Synthese soll eine intramolekulare *Diels-Alder*-Cycloaddition sein, wie sie in allen bis heute vollendeten Totalsynthesen als Cyclisierung verwendet wurde. Um eine kurze Syntheseroute zu gewährleisten soll diese, im Vergleich zu den Synthesen von *Baran et. al.* und *Barriault et. al.* den anderen Sechsring des 6-6-8-Ringsystems aufbauen, wie in Schema 17 dargestellt.



Schema 17 Das Kohlenstoffgerüst von Vinigrol (27) soll in dieser Arbeit mittels einer intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion zwischen einem 2-Oxyfuran und einem Alken 81a, bzw. einem Alkin 81b hergestellt werden.
 Für eine enantioselektive Synthese soll (*R*)-Dihydrocarvon (83) als Edukt dienen.

Daraus ergeben sich zwei entscheidende Vorteile für die Syntheseplanung: Erstens kann ein Dien gewählt werden, bei dem sich der potenzielle Brückenkopfkohlenstoff bereits in der richtigen Oxidationsstufe befindet. In dieser Arbeit soll dafür, wie in Verbindung **81** gezeigt, ein 2-Oxyfuran verwendet werden, welches nach Öffnung des Ketals in Verbindung **82** direkt das *cis*-Methyl-Hydroxy-Motiv an Position C8 und C8a einführen soll. Zweitens ermöglicht dieser Zugang die Verwendung des (*R*)-Dihydrocarvons (**83**) aus dem *chiral pool* zur Herstellung des optisch aktiven Materials. Dadurch werden bereits zwei Stereozentren in die Verbindung eingeführt, die auch den Aufbau der restlichen beeinflussen sollen. Dies wurde bereits in den Syntheseversuchen von *Matsuda et. al.* und *Corey et. al.* analog geplant. Nach dem Ringsschluss des Achtrings gibt die geplante Synthese mehrere Möglichkeiten auf die Syntheserouten von *Baran* und *Barriault* zu treffen. Das gibt vor allem für die Modifikationen an dem Vinigrolgrundgerüst eine gewisse Absicherung.

1.3. Alken Diels-Alder Zugang

1.3.1. Syntheseplanung und retrosynthetische Analyse

Um eine kurze und effiziente Synthese von enantiomerenreinen (–)-Vinigrol (27) zu entwickeln, wurden die bereits durchgeführten Synthesen und Syntheseversuche des Naturstoffes 27 in Kapitel 1.1.7 ausführlich dargestellt. Die vollendeten Totalsynthesen bauen den Vinigrolgrundkörper stets mit einer *Diels-Alder*-Reaktion auf. Die führt dazu, dass sowohl *Baran et. al.* wie auch *Barriault et. al.* das Grundgerüst des Naturstoffes in erstaunlich wenigen Syntheseschritten darstellen können.^[42-43,51] Der Grund warum beide Synthesen am Ende deutlich über 20 Schritte lang sind, sind die Modifikationen nach dem Ringschluss an dem Kohlenstoffgerüst. Beide müssen dazu eine Brückenkopf-Doppelbindung in das *cis*-Methyl-Hydroxy-Motiv überführen. Beide verwenden dafür das gleiche, relativ schritt-intensive Verfahren, da andere Methoden nicht zu dem gewünschten Erfolg führten. Dieses Verfahren wurde genauer in Kapitel 1.1.7.6 in der Totalsynthese der *Baran*-Gruppe besprochen.

In dieser Arbeit soll eine Syntheseroute untersucht werden, die analog zu der Herangehensweise von *Barriault et. al.* ebenfalls den Achtring direkt schließt. Dabei soll allerdings nicht der linke Sechsring, sondern der rechte Sechsring des 6-6-8-Ringsystems, wie in Schema 18 zu sehen, geschlossen werden. Als Dien soll dabei das 2-Oxyfuran **81a** dienen. Dieses soll nach Deprotonierung aus dem Furanon **88** als Silylether erhalten werden. Der Vorteil dieser 2-Oxyfuran-*Diels-Alder*-Reaktion wäre, dass nach Öffnen des Ketals das *cis*-Methyl-Hydroxy-Motiv an den Positionen C8 und C8a in Verbindung **84** bereits *in situ* generiert werden würde. Dies würde die Schrittanzahl im Vergleich zu vorherigen Synthesen erheblich reduzieren.



Schema 18 Für den Alken Diels-Alder Zugang geplante Synthesestrategie. Ausgehend von 2-Oxyfuran 81a soll der Achtring des Naturstoffes zu dem Ketal 82a geschlossen werden. Dieses generiert nach Öffnung das cis-Methyl-Hydroxymotiv in Position C8 und C8a. Verbindung 84 soll in teils bereits bekannten Schritten in das Zielmolekül 27 umgewandelt werden.

Nach der Öffnung des Ketals 82a soll eine diastereoselektive Hydrierung die beiden noch im Molekül 84 vorhandenen Doppelbindungen reduzieren. Dabei sollten sowohl das Decalin wie auch die Methylgruppe mit der gewünschten Konfiguration gebildet werden. Die diastereoselektive Hydrierung der Methylengruppe wurde bereits von Barriault et. al. unter Verwendung von Platin(IV)oxid in einer Wasserstoffatmosphäre durchgeführt.^[42] Auch die Hydroxilierung in α -Position zu dem Keton (85 \rightarrow 86) wurde bereits von *Barriault et. al.* unter Verwendung des Davis-Oxaziridins durchgeführt, allerdings nicht in Anwesenheit des Methylesters an der zweiten α-Position des Ketons. Aus diesem Selektivitätsproblem lässt sich auch die von der Barriault-Gruppe erhaltene geringe Ausbeute von 40% (65% brsm) erklären. Durch die Anwesenheit des Methylesters in Verbindung 85 besteht die Annahme, dass diese Selektivität zu Gunsten des gewünschten α -Hydroxycarbonyls verschoben werden kann. Sollte sich allerdings die wesentlich acidere Position an der zweiten α -Position als reaktiver herausstellen, könnte durch eine Krapcho-Decarboxylierung direkt eine Formalsynthese beendet werden, ansonsten würde diese Reaktion im Anschluss eine Formalsynthese beenden (86 \rightarrow 87).^[42] Um die enantioselektive Synthese von (-)-Vinigrol (27) zu beenden ist, analog der Synthese von *Baran et. al.*, eine *Shapiro*-Reaktion geplant ($87 \rightarrow 27$), wobei das generierte vinylische Lithiumorganyl mit *p*-Formaldehyd das Methylenhydroxid einführen sollte.^[37,56]

Der Vorläufer für die geplante *Diels-Alder*-Reaktion, Furanon **88**, soll durch eine sp^3 - sp^3 -Kupplungreaktion aufgebaut werden. Diese Reaktion soll einen Zugang zu ausreichenden Mengen des Furanons **88** ermöglichen und stellt somit eine weitere Schlüsselreaktion in der
Syntheseplanung dar. Als Kupplungsfragmente soll das im Folgenden als cyclisches Fragment bezeichnete allylische Halogenid **89** und das im Folgenden als acyclisches Fragment bezeichnete homoallylische Halogenid **90** dienen. Aus retrosynthetischer Sicht wird von Fragment **89** zuerst die Kohlenstoff-Halogenbindung gebrochen, anschließend wird Verbindung **91** zu dem Ester **92** zerlegt. Dieser wird durch Abtrennung der Methylacetat-Seitenkette zu dem finalen (R)-Dihydrocarvon (**83**) zerlegt.



Schema 19 Retrosynthetische Zerlegung des *Diels-Alder*-Vorlaufers 88. Das cyclische Fragment 89 kann auf das Monoterpen 83 und das acyclische Fragment 90 auf den Aldehyd 94 zurückgeführt werden.

Das acyclische Fragment **90** kann durch Substitution aus dem Homoallylalkohol **93** aufgebaut werden. Dieser lässt sich retrosynthestisch durch Spaltung der Doppelbindung und Retroaldoladdition in den *Iso*valeraldehyd (**94**) zerlegen.

1.3.2. Synthese des cyclischen Fragmentes

1.3.2.1. Direkte Cyclisierung

In synthetischer Richtung wird für die Synthese des cyclischen Fragments (*R*)-Dihydrocarvon (**83**) mit Lithiumdi*iso*propylamid (LDA) bei –78 °C deprotoniert. Das erzeugte kinetische Enolat reagiert anschließend mit dem zugegebenen Methylbromoacetat unter C-Alkylierung.^[63] Da es sich bei dem Startmaterial **83** um ein Isomerengemisch bezüglich der Methylgruppe in α -Position handelt (d.r. = 4/1), konnten die Ausbeuten dieser Reaktion von hier gezeigten 36% auf 49% durch einen anschließenden Isomerisierungsschritt^[63d] und durch Auftauen der Reaktion auf Raumtemperatur erhöht werden. Diese Reaktionsfolge wird an späterer Stelle ausführlicher diskutiert. Obwohl das Stereozentrum an C1'-Position nur temporär in dem cyclischen Fragment vorhanden ist, so deuten jedoch die Kopplungskonstan-

ten mit 12.1–12.4 Hz, auf eine klare *trans*-Stellung der Protonen in C1'- und C6'-Position hin.^[64]



Schema 20 C-Alkylierung des (*R*)-Dihydrocarvons (83) mit Methylbromoacetat und anschließende Verseifung zu der Carbonsäure 95.

Der Methylester **92** wird durch Rühren bei Raumtemperatur mit Lithiumhydroxid-Monohydrat in einem Tetrahydrofuran-Wasser-Gemisch zu der Carbonsäure **95** in sehr guten Ausbeuten verseift. Sowohl der Ester **92**, wie auch die Säure **95**, diese ohne weitere Aufreinigung, können für Cyclisierungs-Reaktionen zu einem Lacton unter verschiedenen Bedingungen verwendet werden.

Prinzipiell ist die Ausbildung des Furanonrings unter basischen und unter sauren Bendingungen vorstellbar. Da die basische Cyclisierung in der Literatur weiter verbreitet ist, wird diese im Folgenden intensiver untersucht.^[63d,65] Neben der gewünschten Verbindung **96** konnte auch das Lacton **97** als Produkt der Cyclisierungsreaktion unter basischen Bedingungen isoliert und charakterisiert werden. Mit längerer Reaktionszeit und bei höheren Temperaturen liegt das Verhältnis sogar auf der Seite des nicht konjugierten Isomers **97**, wie aus Tabelle 1 zu erkennen ist. Auch bei einer Temperatur von 100 °C liegt das nicht erwünschte Isomer **97** zu größeren Anteilen vor, was für eine Zersetzung oder eine Isomerisierung des Produkts **96** bei höheren Temperaturen spricht. Verbindung **97** scheint sich bereits bei niedrigeren Temperaturen zu bilden und bei höheren Temperaturen stabiler zu sein wie Verbindung **96**. Eine mögliche Erklärung für die Instabilität von Verbindung **96** kann die 1,3-Allylspannung sein, wodurch der *iso*-Propenyl- und der Methylrest in deren axiale Position ausweichen müssen.^[48,66]

	H, H	н Соон о	Äq. NaOAc (Ac ₂ O), T , t	H, H,	0 + 00 +	H,	=0
#	t [h]	T [°C]	Äq.	95 [§]	96 §	97 [§]	i.r. (96/97)
1	8	160	5.0	8%	11%	81%	0.14
2	2	160	5.0	12%	28%	60%	0.47
3	0.5	160	5.0	38%	9%	53%	0.17
4	2	140	5.0	35%	17%	48%	0.35
5	4	140	0.5	14%	29%	57%	0.51
6	4	140	5.0	11%	31%	58%	0.53
7	2	100	5.0	34%	12%	54%	0.22

 Tabelle 1 Versuche der basischen Lactonisierung, ausgehend von Carbonsäure 95 unter Verwendung von

 Natriumacetat bei verschiedenen Reaktionszeiten, Temperaturen und Äquivalenten.

[§] Verhältnis der bekannten Verbindungen im ¹H-NMR des Rohprodukts, berücksichtigt keine unbekannten Nebenprodukte und keine Zersetzungsprodukte.

Das konjugierte Lacton **96** konnte nach Aufreinigung in 32%, jedoch als nicht 100% ig reine Fraktion, isoliert werden. Auch die nicht abtrennbaren Nebenprodukte sprechen für eine weitere Zersetzung der gewünschten Verbindung unter diesen relativ harschen Reaktionsbedingungen.



Schema 21 Unter optimierten Bedingungen konnte das Lacton 96 in aus der Carbonsäure 95 hergestellt werden. Trotz Aufreinigung konnte das Lacton allerdings nicht 100% ig rein erhalten werden.

Da diese Versuche der Lactonisierung nicht zu höheren Ausbeuten geführt haben und die Literaturausbeuten^[63d,65a-c] auch nicht wesentlich höher lagen, wurden weitere Cyclisierungsversuche unter sauren Bedingungen durchgeführt.^[67]

In der Literatur sind dazu Cyclisierungen mit Polyphosphorsäure^[67f] (PPA), Schwefelsäure^[67f] und mit *para*-Toluolsulfonsäure^[67a-e] bekannt. Bei den sauren Cyclisierungsversuchen konnte allerdings das gewünschte Furanon **96** nicht in den entsprechenden ¹H-NMR der Rohprodukte beobachtet werden. Mit Polyphosphorsäure und Schwefelsäure wurde hauptsächlich das

 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Lacton 98 beobachtet und bei der Cyclisierung mit para-Toluolsulfonsäure das nicht konjugierte Lacton 97. Auf Grund der geringen Erfolgsaussichten wurden keine weiteren Versuche zur sauren Cyclisierung des Lactons unternommen.

Tabelle 2 Saure Cyclisierungsverst	uche mit Ester 9	92 und Carbonsäu	re 95 unter verschieden	en Literaturbedin-
gungen zei	gen keine Bildu	ing des gewünsch	ten Lactons 96 . ^[67]	
H, H	Säure	H	H	

	9	COOR (LM), T [≥] O 2/95	; 2 h ►	98	+)
#	R	LM	T [°C]	Säure	Produkt	isoliert
1	Me	_	100	PPA	98	8%
2	Me	_	100	$\mathrm{H}_2\mathrm{SO}_4$	98 + <i>Isomere</i>	_
3	Н	_	100	PPA	98	_
4	Н	AcOH/Ac ₂ O	60	<i>p</i> -TsOH	97	60%
_	**		100		$00 \pm t$	

1.3.2.2. Neue Strategie – Redox-Kaskaden Strategie

Die nicht zufriedenstellenden Ausbeuten der direkten Cyclisierung unter basischen und, die gänzliche Nichtbeobachtung des gewünschten Furanons 96, unter sauren Bedingungen machten Überlegungen zu einer Alternativen Vorgehensweise zur Herstellung des cyclischen Fragmentes notwendig.

So sollte das Furanon 99 ausgehend von (R)-Carvon (102) in analoger Reaktionsfolge zugänglich sein. Nach 1,6-Reduktion sollte aus dieser Verbindung das gewünschte Furanon 96 erhalten werden. Ein weiterer Zugang zu 96 sollte durch eine Reduktions-Oxidations Kaskade möglich sein. Dabei soll der bereits isolierte Ester 92 mittels Reduktion und anschließender Lactonisierung in Verbindung 103 überführt werden. Dieses sollte durch eine Oxidation das gewünschte α,β -ungesättigte Lacton **96** ausbilden.



Schema 22 Retrosynthetische Analyse der Redox-Kaskaden Strategie. Furanon 96 soll dabei entweder in einer 1,6-Reduktion von Verbindung 99, oder in einer Oxidation von Verbindung 103 hergestellt werden.

Die α -Alkylierung des (*R*)-Carvons (**102**) wurde weitestgehend unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt wie die des (*R*)-Dihydrocarvons (**83**). Allerdings spricht die wesentlich höhere Ausbeute tatsächlich für weitere Nebenreaktionen bei der Herstellung des Esters **92**. Nach Hydrolyse des Esters **101** kann die Carbonsäure **100** unter den oben erwähnten basischen Bedingungen das $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigte Lacton **99** ausbilden.^[63d,65] In dem isolierten Produkt befinden sich die beiden Doppelbindungen bereits in Konjugation zu der Esterfunktionalität. Die Verbindung **99** kann analog einer Literaturvorschrift durch eine 1,6-Reduktion in Furanon **96** überführt werden.^[68] Zwar findet in diesem System die basische Cyclisierung selektiver statt, ein neues Selektivitätsproblem entsteht aber bei der Reduktion in Position C7, woraus sich auch die nicht zu vielversprechenden Ausbeuten erklären lassen. Zu dieser Reaktionsfolge wurden keine weiteren Versuche durchgeführt, vor allem deswegen, weil die im Folgenden beschriebene Herstellung sich als die effektivere Weise herausstellte, das Furanon in den gewünschten Mengen herzustellen.



Schema 23 Die Synthese des α,β,γ,δ-ungesättigten Lactons 99 erfolgt analog der Herstellung des α,βungesättigten Lactons 96 via einer C-Alkylierung und basicher Cyclisierung. Eine 1,6-Reduktion mit Natriumborhydrid ergibt das gewünschte Furanon 96 in mäsigen Ausbeuten.

Für die Reduktions-Oxidations-Kaskade wurde erneut der Ester **92** hergestellt, da dieser Weg letztendlich für die Synthese des cyclischen Fragmentes genutzt wurde, wurden die Ausbeuten dieser Reaktionsfolge optimiert. So wurde die Alkylierung in Schema 24 auf Raumtemperatur aufgetaut und das Rohprodukt dieser Reaktion wurde nach Entfernen des Dimethylpropylenharnstoffes (DMPU) *via* Extraktion einem Isomerisierungsschritt mit Natriummethanolat unterzogen.^[63d] Auf diese Weise konnten über die beiden Schritte letztendlich 49% des Esters **92** isoliert werden.



Schema 24 Optimierte Reaktionsbedingungen zur Herstellung des Esters 92. Wird dieser erst nach der Folgereaktion aufgereinigt kann die Ausbeute nochmals gesteigert werden (siehe Schema 25).

Um die Reaktivität der Carbonylfunktion des Esters **92** zu untersuchen wurde dieser mit Natriumborhydrid reduziert.^[69] Nach bereits 15 Minuten war kein Startmaterial mehr in der Reaktionskontrolle zu sehen. Die Analytik des Rohprodukts ergab eine Reduktion der Carbonylfunktion, allerdings als ein Gemisch aus Alkohol und Lacton und deren Isomeren. Mit der Verwendung des sterisch anspruchsvollen *L*-Selektrides^{*} konnte ein diastereoselektiver Angriff von der *si*-Seite der Carbonylverbindung erfolgen. Nach saurer Aufarbeitung konnte das Lacton **103** isoliert werden.^[70] Das DMPU wurde anfänglich mittels einer Waschsäule entfernt, diese konnte aber durch eine wässrige Extraktion ersetzt werden. Verbindung **103** kristallisiert aus dem Rohprodukt aus (siehe Experimenteller Teil), dies wirkte sich vor allem in größeren Ansätzen (> 20 g) positiv auf die Ausbeute aus. So konnte

das Lacton **103** in Ausbeuten zwischen 54% (20.0 mmol Ansatz) und 59% (120 mmol Ansatz) über drei Schritte erhalten werden.



Schema 25 Die Reduktion des Esters 92 mit Natriumborhydrid ergibt ein Gemisch aus Alkohol und Lacton und deren Isomeren. Mit L-Selectride^{*} kann das Lacton 103 unter optimierten Bedingungen über drei Schritte in zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten werden.

Für die Einführung der Doppelbindung wurden zwei unterschiedliche Methoden getestet. Zuerst wurde das Lacton **103** mit Lithiumdi*iso*propylamid deprotoniert. Das Anion substituiert anschließend das Bromid des zugegebenen Phenylselenylbromids.^[71] Das gebildete Selenid **104** wird durch Zugabe von Wasserstoffperoxid oxidiert und das *in situ* generierte Selenoxid eliminiert das Proton in *syn*-Position.^[72] Beide Reaktionen zeigen zwar die gewünschten Produkte, doch sind die Ausbeuten mit 34% und 14% sehr niedrig, so dass eine effektive Synthese des cyclischen Fragmentes nicht möglich erscheint.



Schema 26 Die Oxidation des γ-Lactons 104 zu dem ungesättigten Lacton 106 wurde auf zwei unterschiedliche Weisen untersucht. Die zweistufige Synthese über das Selenid 104 erfolgt in niedrigen Ausbeuten, die Verwendung des vorher hergestellten Reagenzes 105 kann in Ausbeuten bis 69% erfolgen.

Eine weitere Methode ist das von *Mukaiyama et. al.* entwickelte Reagenz *N-tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**105**).^[73] Dieses hat bereits mehrfach Anwendung in der Naturstoffsynthese gefunden.^[74] Es wird analog zu der Selenid-Herstellung nach Deprotonieren zu der Reaktionslösung gegeben. Nach der Addition erfolgt allerdings im Gegensatz zu dem Selenid **104** *in situ* eine *syn*-Eliminierung und das gewünschte Furanon **106** kann direkt isoliert werden. Um das Gelingen der Reaktion zu garantieren war es essentiell das Reagenz erst direkt vor dessen Verwendung unter Schutzgasatmosphäre herzustellen. Da diese Reaktion nicht immer reproduzierbar war wurden nur kleine bis mittlere Ansatzgrößen (≤ 2 g) durchgeführt.

Um das cyclische Fragment in den notwendigen Baustein für eine sp^3 - sp^3 -Kupplung zu konvertieren ist eine weitere Funktionalisierung an der primären, allylischen Position notwendig. Da eine direkte allylische Bromierungen (mit NBS^[75] und NBS + Yb(OTf)₃^[76]) nicht die gewünschte Selektivität aufwies, wurde zuerst eine allylische Chlorierung und anschließend ein Halogen-Austausch durchgeführt. Die erste Methode (Methode *a*) in Schema 27) mit Calcium(II)hypochlorit, bei der Kohlendioxid in Form von Trockeneis zugegeben wurde, erwies sich, wegen des Austrags des Lösungsmittels während der Reaktion, als nicht praktikabel.^[77] Eine zweite in der Literatur beschriebene Methode (Methode *b*) in Schema 27) verwendete Natriumhypochlorit und Cer(III)chlorid-Heptahydrat um das allylische Chlorid **107** herzustellen.^[78] Diese lieferte in mittlerer Ansatzgrößen auch in leicht höheren Ausbeuten (bis zu 64%). Generell konnte die Verbindung **107** allerdings nicht 100% ig mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden, sodass nicht abtrennbare Nebenprodukte ebenso in der Folgereaktion mit umgesetzt wurden.

Das allylische Chlorid **107** konnte anschließend in das allylische Bromid^[79] **108** und das allylische Iodid^[80] **109** überführt werden. Beide Produkte wurden ohne weitere Aufreinigung nach Analyse des NMRs in den Folgereaktionen verwendet.



Schema 27 Um die allylischen Halogenide 108 und 109 herzustellen, wurde zu erst das allylische Chlorid 107 hergestellt. Dazu wurden zwei unterschiedliche Methoden getestet.

1.3.3. sp³-sp³-Kupplungsreaktionen mit EZG-substituierten acyclischen Fragmenten

1.3.3.1. Versuche zur direkten Zinkierung

Auch wenn erste sp^3 - sp^3 -Kupplungsreaktionen mit Natrium bereits seit 1855 bekannt sind^[81] und heute als *Wurtz*-Reaktion^[34] bezeichnet werden, so führten diese Natriumorganyle mit vielen Nebenreaktionen in erster Linie zur Dimerisierung.^[34] Organozink-Verbindungen besitzen im Gegensatz dazu einen kovalenten Charakter und somit eine geringere Reaktivität.^[82] Diese Eigenschaft ermöglicht eine hohe Toleranz an funktionellen Gruppen und erreichte eine hohe Bekanntheit in der sog. *Negishi*-Kreuzkupplungsreaktion.^[34,83] Von *Fu et. al.* wurden Methoden zu sp^3 - sp^3 -Kupplung mit Palladium-^[84] und Nickel-Katalysatoren^[85] entwickelt. Diese Kupplungsreaktion findet in der Naturstoffsynthese bereits Beispiele und wurde auch als *Negishi-Fu*-Kupplung bezeichnet.^[86] Des Weiteren wurden von *Knochel et. al.* Methoden unter Verwendung von Kupfer(I)cyanid entwickelt, um Alkylhalogenide mit Zinkorganylen zu verbinden.^[87] Diese Bedingungen scheinen für die im Anschluss geplante Kupplungsreaktion als passend, da sowohl das cyclische, wie auch das acyclische Fragment mit einer Esterfunktionalität versehen sind und dementsprechend nur schwach nukleophile Reagenzien geeignet sind.

Für die vorgesehene sp^3 - sp^3 -Kupplung wurde die Herstellung des cyclischen Fragmentes **89** in Kapitel 1.3.2 bereits beschrieben. Die Synthese des acyclischen Fragmentes **90**, welches in ein Zinkorganyl überführt werden soll, wird im Folgenden erläutert.

Die Herstellung des acyclischen Fragmentes soll über eine organokatalysierte Aldolreaktion erfolgen. Eine von *Córdova* und Mitarbeitern 2004 beschriebene Aldolreaktion, die (*S*)-Prolin als Organokatalysator verwendete, konnte nicht reproduziert werden.^[88] *Miller et. al.* entwickelten darauf hin ein Protokoll, welches den α,α -Diphenylprolinoltrimehtylsilylether als Organokatalysator verwendet.^[89] Dieser Katalysator lenkt den nukleophilen Angriff auf den Formaldehyd durch seine sterisch anspruchsvolle Seitenkette. Somit reagiert er, im Vergleich zu einem koordinierenden Prolin-Katalysator *invers.* D. h., um das idente Enantiomer herszustellen muss die Stereoinformation des Katalysators ebenfalls *invers* gewählt werden, im Fall des Esters **93** muss also der entsprechende (*R*)-Katalysator verwendet werden. Isovaleraldehyd (**94**) wurde in einer enantioselektiven Aldolreaktion und anschlie-Bend *in situ* in einer *Wittig*-Reaktion zu dem α,β -ungesättigten Ester **93** umgesetzt. Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) wurde mittels chiraler Gaschromatographie ermittelt und betrug 80-85%.



Schema 28 Zweistufige Herstellung des Esters 93 mittels einer enantioselektiven Synthese unter Verwendung des (*R*)-Katalysators und einer anschließenden *Wittig*-Reaktion.

Da für die Herstellung des Zinkorganyls und die Etablierung der Kupplungsreaktion das Stereozentrum keine, bzw. eine nicht entscheidende Rolle spielen sollte, wurde dafür die Verbindung *rac-93* unter Verwendung von Pyrrolidin als Katalysator hergestellt. Die Ausbeute des Racemates erfolgte allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute. Mit Hilfe einer *Appel*-Reaktion konnte die Alkoholfunktionalität des Esters *rac-93* in das Bromid^[90] *rac-110*, bzw. das Iodid^[91] *rac-111* überführt werden.



Schema 29 Für die racemische Darstellung des Esters rac-93 wurde Pyrrolidin als Organokatalysator verwendet. Durch Substitution der Alkoholgruppe unter Appel-Bedingungen konnte das Bromid rac-110 und das Iodid^[91] rac-111 hergestellt werden.

Um das Zinkorganyl *rac-112* zu generieren, wurden drei unterschiedliche Methoden erprobt (siehe Tabelle 3). *Fu et. al.* verwendeten stets Dimethylacetamid (DMA) als Lösungsmittel und aktivierten den vorgelegten Zinkstaub mit Iod.^[84-85] Im Vergleich dazu verwendeten *Knochel* und Mitarbeiter Tetrahydrofuran (THF) als Lösungsmittel und aktivierten das Zink mit 1,2-Dibromethan und TMS-Chlorid, zudem beschrieben sie eine wesentlich schnellere Zinkorganylbildung bei Zusatz von Lithiumchlorid. Dabei soll Lithiumchlorid an das Zinkorganyl koordinieren, was die Löslichkeit der Verbindung in Tetrahydrofuran erheblich beeinflusst. Durch das Lösen soll das Organyl schneller von der Zinkoberfläche abgetragen werden, wodurch keine Deaktivierung des Metalls auftritt.^[92] Eine weitere in der Literatur gefundene Methode verwendete ein Zink-Kupfer-Paar zur Insertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung.^[93]

Der Reaktionsfortschritt wurde jeweils durch GC-MS nach wässriger Aufarbeitung verfolgt. Trotz einiger Modifikationen konnte allerdings die Ausbildung des gewünschten Zinkorganyls rac-112 nicht beobachtet werden. Die in Eintrag 1 beschriebene Reaktion zeigt das mit Abstand beste Resultat, wobei ein 1/1 Verhältnis zwischen der gewünschten, hydrolysierten Verbindung und einem ungewünschten Nebenprodukt in der GC-MS gefunden wurde. Die Reaktion in Dimethylacetamid (DMA) lies sich nicht mehr in dieser Weise wiederholen, was in Eintrag 2 zu sehen ist. So sind hier nach 15 Stunden bei 60 °C lediglich 27% des Edukts umgesetzt. Damit das Edukt vollständig umgesetzt wurde, musste die Reaktion für 88 Stunden bei dieser Temperatur gerührt werden. Sowohl das Verwenden des Iodids rac-111 wie auch eine höhere Reaktionstemperatur im Falle des Bromids rac-110 konnten den Umsatz des Edukts erhöhen, führten aber ausschließlich zur Ausbildung des unerwünschten Nebenprodukts NP. Das Verwenden von 1,2-Dibromethan und TMS-Chlorid zur Aktivierung des Zinks in Tetrahydrofuran führte ebenfalls nicht zur Ausbildung des gewünschten Zinkorganyls. Zinkorganylverbindungen werden als Lösung in Tetrahydrofuran als weniger stabil beschrieben, weshalb höhere Temperaturen in diesem Fall nicht in Frage kamen.^[82b] Auch die Verwendung des Zink-Kupfer-Paares führte sowohl bei dem Bromid rac-110, wie auch bei dem Iodid rac-111 nicht zur Ausbildung des gewünschten Metallorganyls rac-**112**.^[93]

Im ¹H-NMR der Zinkinsertionsversuche konnte ein Signal bei 0.41–0.25 ppm gefunden werden. Dieses Hochfeld-verschobene Signal deutet auf die Ausbildung eines Cyclopropanrings hin.^[64] Auch in der GC-MS findet sich ein Signal mit passendem Masse/Ladungsverhältnis, welches sich von dem gewünschten Produkt nach Hydrolyse mit gleichem Masse/Ladungsverhältnis in der Retentionszeit unterscheidet. Auch in der Literatur wurde diese Reaktion mit anderen α,β -ungesättigten 1,5-Halogencarboxylaten als eine radikalische *3-exo-trig* Cyclisierung beschrieben,^[94] was diese Vermutung zusätzlich unterstützt. Da die direkten Zinkinsertionsversuche nicht das gewünschte Zinkorganyl generieren konnten, wurde nach möglichen Alternativen für die *sp³-sp³*-Kupplung gesucht.

X		COOMe a c-111	Zn (Sr Beding	taub) ungen Zn)	COOMe		⊂COOMe I P
#	X	t [h]	Т	Additive	LM	Umsatz	rac-112/NP [§]
$1^{[85b,86]}$	Br	15	70 °C	3 mol% I ₂	DMA	vollst.	1/1
2a	Br	15	70 °C	3 mol% I ₂	DMA	27%	NP
2b	Br	88	70 °C	3 mol% I ₂	DMA	94%	NP
3	Br	3	125 °C	3 mol% I ₂	DMA	vollst.	NP
4	Ι	15	70 °C	3 mol% I ₂	DMA	vollst.	NP
5a ^[92]	Br	24	RT	LiCl, TMSCl, BrCH ₂ CH ₂ Br	THF	kein	_
5b	Br	48	RT	LiCl, TMSCl, BrCH ₂ CH ₂ Br	THF	kein	_
6	Ι	24	RT	LiCl, TMSCl, BrCH ₂ CH ₂ Br	THF	vollst.	NP
7 ^[93]	Br	2 26	60 °C RT	Zn/Cu (aldrich)	THF/DMA	Spuren	_
8	Ι	2 26	60 °C RT	Zn/Cu (aldrich)	THF/DMA	Spuren	_

Tabelle 3 Zusammenfassung der Versuche zur direkten Zinkierung der Halogenide rac-110 und rac-111.

[§] detektiert wurde nach wässriger Aufarbeitung die hydrolysierte Verbindung. Vorzeitige Hydrolyse im Reaktionsgefäß kann nicht ausgeschlossen werden.

1.3.3.2. Versuche zur sp³-sp³-Kupplung mit Boronsäuren

Eine weitere Möglichkeit eine sp^3 - sp^3 -Kupplung durchzuführen ist die Verwendung von Boronsäuren, wie es von *Fu et. al.* beschrieben wurde.^[95] Die für die Reaktion notwendige, entsprechende Boronsäure kann aus dem Boronsäureester generiert werden, welcher wiederum durch eine Kupplungsreaktion hergestellt werden kann.^[96] Da bei der oxidativen Addition des Palladiums in der Kupplungsreaktion kein Radikal generiert wird, sollte die oben beschriebene *3-exo-trig* Cyclisierung zu dem Cyclopropanring nicht stattfinden.

Ausgehend von dem α,β -ungesättigten Ester *rac*-110 wurde der Boronsäureester *rac*-114 hergestellt. Mit 25% war die Ausbeute der Reaktion nach säulenchromatographischer Reinigung allerdings nicht zufriedenstellend. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Ausbeute könnte die Anwesenheit der Doppelbindung in dem Substrat sein. In der dazugehörigen Literatur wird zwar die Toleranz gegenüber zahlreicher funktioneller Gruppen

beschrieben, Doppelbindungen befinden sich allerdings nicht in den Substraten.^[96a] Auch durch die Verwendung des racemischen Iodids *rac*-111 konnte die Ausbeute nicht verbessert werden. Eine weitere von *Fu et. al.* beschriebene Nickel-katalysierte Kupplung beschreibt zwar die Toleranz von Doppelbindungen, wurde aber nicht für dieses Substrat ausprobiert. Der erhaltene Boronsäureester *rac*-114 wurde sauer in Anwesenheit von Natriumperiodat hydrolysiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten allerdings lediglich 13% der Boronsäure isoliert werden. Die NMR-Analytik des Rohprodukts lässt allerdings auf ein Problem in der Aufreinigung schließen, da dieses bereits weitestgehnd eine saubere Produktbildung zeigt.



Schema 30 Reaktionsschema zeigt die Darstellung der Boronsäure rac-115 über den Boronsäureester rac-114.
Eine folgende Kupplungsreaktion unter den gezeigten Bedingungen erbrachte nicht das gewünschte Produkt als ein Diastereomerengemisch aus 88 und 116.

Sowohl der Boronsäureester *rac-*114, wie auch die Boronsäure *rac-*115 wurden unter den angegebenen Kupplungsbedingungen umgesetzt.^[95] In beiden Fällen konnte allerdings weder mit Dünnschichtchromatographie, wie auch mit GC-MS eine Produktbildung beobachtet werden. Bevor größere Mengen der Boronsäure *rac-*115 hergestellt wurden, wurde die Reaktion mit der kommerziell erhältlichen Butylboronsäure durchgeführt. Da auch in diesem Fall nur in Position C7a isomerisiertes *epi-*108 isoliert werden konnte, wurde nach weiteren Alternativen für die Kupplungsreaktion gesucht.

1.3.3.3. Versuche zur sp³-sp³-Kupplung via direkter Zinkierung und anschließende doppelte Oxidationsstrategie

Da bei der oben beschriebenen direkten Zinkierung alles auf eine Cyclopropanierung, wie sie auch in der Literatur^[94] beschrieben wurde, hindeutete, sollte das Zinkorganyl ohne die Doppelbindung durchaus zugänglich sein. Dazu wurde eine Synthesestrategie entwickelt, bei der sowohl im cyclischen-, wie auch im acyclischen Fragment die α , β -ungesättigte Doppelbindung nicht vorhanden ist. Nach der sp^3-sp^3 -Kupplung sollen beide Doppelbindungen mit der in Schema 26 beschriebenen, von *Mukayama et. al.* entwickelten Methode in das Molekül eingeführt werden.

Die ungesättigte Verbindung *rac-93* kann durch eine Palladium(0) katalysierte Hydrierung mit Wasserstoff in den gesättigten Ester *rac-117* überführt werden. Dieser wiederum kann, analog des ungesättigten Esters, in einer *Appel*-Reaktion in das Bromid^[90] *rac-118*, bzw. in das Iodid^[91] *rac-119* überführt werden. Der gesättigte Ester *rac-117* lactonisiert unter den leicht sauren Bedingungen des NMR-Lösungsmittels zu einem δ -Lacton. Da allerdings sowohl das Bromid, wie auch das Iodid erhalten wurde, kann davon ausgegangen werden, dass der Ester *rac-117* für diese Reaktionen als Edukt eingesetzt wurde.



Schema 31 Für die doppelte Oxidations Strategie wird der ungesättigte Ester *rac*-93 hydriert. Der gesättigte Ester *rac*-117 kann analog unter *Appel*-Bedingungen in die Halogenide *rac*-118 und *rac*-119 überführt werden.

Wegen der Erfahrungen mit der direkten Zinkierung des α , β -ungesättigten Esters *rac-90* (siehe Tabelle 3) wurde in diesem Fall lediglich die Methode getestet, welche Dimethylacetamid als Lösungsmittel und Iod zur Aktivierung des elementaren Zinks verwendet.^[85b,86] Wenn das Bromid *rac-118* in der Reaktion umgesetzt werden soll, ist eine erhöhte Temperatur von 125 °C notwendig. Im Falle des Iodids *rac-119* hingegen kann voller Umsatz des Edukts bei bereits 70 °C beobachtet werden. Die Äquivalente des verwendeten Zinks wurden, da eine Abtrennung nicht praktizierbar war, auf 1.2 Äquivalente reduziert. Dabei wurde aber beobachtet, dass sich die Reaktionsgeschwindigkeit unter den vermeintlich gleichen Bedingungen teils erheblich unterschied (siehe Eintrag 5-7).

	X rac-118; rac-119	COOMe X = Br ; X = I	xx Äq. 0.03 Äq (DMA),	Zn .I₂ T, t	ZnX rac-120; X = E rac-121; X = E	Me Pr
#	X	t [h]	T [°C]	Äq. Zn	Umsatz	GC-MS [§]
1 ^[85b,86]	Br	15	70	2.0	kein	-
2	Br	15	125	2.0	vollst.	<i>rac</i> -120
3	Br	2	125	2.0	vollst.	<i>rac</i> -120
4	Ι	2	70	2.0	vollst.	<i>rac</i> -121
5–7	Ι	2–19	70	1.2	vollst.	<i>rac</i> -121

 Tabelle 4 Verschiedene Reaktionsbedingungen für die direkte Zinkinstertion der Ester rac-118 und rac-119

 unter Verwendung verschiedener Temperaturen und Äquivalente.

§ detektiert wurde nach wässriger Aufarbeitung die hydrolysierte Verbindung. Vorzeitige Hydrolyse im Reaktionsgefäß kann nicht ausgeschlossen werden.

Da in Tabelle 4 gezeigt werden konnte, dass das Zinkorganyl im Fall des gesättigten Esters *rac-***119** hergestellt werden kann, wird im Anschluss die Synthese des allylischen Halogenids beschrieben. Analog zu der Synthese des allylischen Chlorids **107** wurde die Verbindung **122** hergestellt. Durch *Finkelstein*-Reaktionen waren sowohl das allylische Bromid **123** wie auch das allylische Iodid **124** zugänglich.



Schema 32 Herstellung der allylischen Halogenide 123 und 124 in den gezeigten *Finkelstein*-Reaktionen. Das allylische Chlorid 122 kann unter den gleichen Bedingungen wie das bereits gezeigte allylsichen Chlorid 107 hergestellt werden.

Für die *sp³-sp³*-Kupplungsreaktion wurden drei verschiedene Methoden erprobt. Analog *Fu et. al.* wurde das allylische Chlorid mit dem frisch hergestellten Zinkorganyl, einem Nickel(II)-Katalysator und Terpyridin in Anwesenheit von Natriumchlorid umgesetzt. In der Orginalliteratur wurde als Ligand ein chiraler Pybox-Ligand verwendet, da dort ein Stereozentrum mit einem sekundären allylischen Chlorid aufgebaut wurde.^[85b] Unter diesen Bedingungen wurde auch bei höheren Temperaturen kein Umsatz der Startmaterialien beobachtet. Die beiden weiteren Kupplungsmethoden verwendeten Kupfer(I)cyanid als Zusatz, wobei dieses in Eintrag 2 und Eintrag 4 katalytisch^[93] und in Eintrag 3 und Eintrag 5 in stöchiometrischen^[97] Mengen verwendet wurde. In allen vier gezeigten Reaktionen konnte keine Produktformierung, sowohl mit dem allylischen Chlorid **122**, wie auch mit dem allylischen Bromid **123**, festgestellt werden. In Eintrag 2 und Eintrag 4 wurde eine Zersetzung des allylischen Halogenids festgestellt, welches eine Reaktion mit dem Lösungsmittel Dimethylacetamid eingeht.

 Tabelle 5 Bei Erprobung verschiedener Kupplungsbedingungen für das frisch hergestellte Zinkorganyl rac-121

 konnte nicht das gewünschte Produkt 125, bzw. 126 isoliert werden.



#	Χ	Äq.	T [°C]	Additive	LM	t [h]	Umsatz
1	Cl	0.85	-10	0.1 Äq. NiCl ₂ *glyme 0.1 Äq. Terpyridin 4.0 Äq. NaCl	DMA/DMF	16 22 $\rightarrow RT; 18$	kein kein kein
2	Cl	0.75	-10	0.17 Äq. CuCN	DMA/THF	1d 7d	kein 122 zersetzt sich
3	Cl	0.75	RT	1.2 Äq. CuCN 2.4 Äq. LiCl	DMA/THF	1d 7d	kein kein
4	Br	0.75	RT	0.17 Äq. CuCN	DMA/THF	1d 3d	kein 123 zersetzt sich
5	Br	0.75	RT	1.2 Äq. CuCN 2.4 Äq. LiCl	DMA/THF	1d 3d	kein kein

1.3.4. *sp*³-*sp*³-Kupplungsreaktionen mit unsubstituierten acyclischen Fragment und anschließende Einführung der EZG

Da die Versuche die elektronenziehende Gruppe (EZG) mittels der sp^3 - sp^3 -Kupplung keinen Erfolg zeigten, wurde im Folgenden eine Strategie entwickelte, bei der diese Gruppe nicht mit der Kupplungsreaktion in die Verbindung eingeführt wird, sondern erst in einer Folgereaktion. Retrosynthetisch wird also die Bindung zu der EZG gebrochen, daraus ergibt sich das terminale Alken **127**. Dieses kann analog zu den Überlegungen aus dem vorherigen Kapitel mit einer sp^3 - sp^3 -Kupplung aufgebaut werden. Der entscheidende Vorteil dabei ist, dass das Zinkorganyl mittels einer Transmetallierung aus einem Lithiumorganyl aufgebaut werden kann. Dieses kann mittels Halogen-Metall-Austausch aus dem entsprechenden acyclischen Halogenid hergestellt werden.^[98] Ein solcher Halogen-Metall-Austausch zu einem Lithiumorganyl wird auf Grund der hohen Reaktivität der Verbindung als nicht kompatibel mit einer Esterfunktionalität eingeschätzt.



Schema 33 Retrosynthetische Betrachtung der Einführung des unsubstituierten acyclischen Fragmentes 128 mit anschließender Einführung der elektronenziehenden Gruppe.

1.3.4.1. Einführung des unsubstituierten acyclischen Fragments

Für erste Versuche wurde die acyclische Verbindung **128** als Racemat unter Verwendung von Pyrrolidin als Organokatalysator hergestellt. Der Alkohol *rac-128* wurde analog zu dem Ester *rac-93* in einer Aldoladdition und einer anschließenden *Wittig*-Reaktion hergestellt. Wie auch schon bei der Herstellung von Verbindung *rac-93*, bzw. **93** ist die Ausbeute bei Verwendung des substituierten Pyrrolidins ((*R*)-Kat.) wesentlich höher. Nach einer *Appel*-Reaktion zur Herstellung des Iodids^[91] *rac-129*, konnte der geplante Halogen-Metall-Austausch unter Verwendung von *tert*-Butyllithium in Diethylether durchgeführt werden. Nach Auftauen der Reaktionslösung auf 0 °C wurde dazu eine Lösung aus Zink(II)chlorid in Diethylether unter Schutzgasatmosphäre zugegeben. Diese Suspension wurde anschließend auf Raumtemperatur aufgetaut und für eine Stunde gerührt.^[98] Dadurch sollte die vollständige Transmetallierung zu dem Zinkorganyl gewährleistet werden. Das Zinkorganyl *rac-131* konnte anschließend mit

dem entsprechenden allylischen Chlorid **107** zur Reaktion gebracht werden.^[93] Nach Auftauen der Reaktionslösung über 15 Stunden konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **127/132** als ein Diastereomerengemisch (d.r. = 1/1) in zufriedenstellender Ausbeute von 57% isoliert werden.



Schema 34 Beschrieben wird die Herstellung des homoallylischen Iodids *rac*-129, der anschließende Halogen-Metall-Austausch und die Transmetallierung zu dem Zinkorganyl *rac*-131. Die *sp*³-*sp*³-Kupplung erfolgt unter Verwendung von katalytischen Mengen von Kupfer(I)cyanid.

Die Synthese des optisch aktiven acyclischen Fragmentes erfolgte ebenfalls analog der des Ester-substituerten Verbindung **93** unter Verwendung des (*R*)- α , α -Diphenylprolinoltrimehtylsilylether als Organokatalysator.^[89] Der Enantiomerenüberschuss konnte bei gleichbleibender Ausbeute mit Reduktion der Reaktionszeit von 16 Stunden auf sechs Stunden von 66% *ee* auf 84% *ee* erhöht werden. Weitere Versuche um höheren Entantiomerenüberschuss zu erhalten, wurden nicht durchgeführt.



Schema 35 Die Herstellung der chiralen Verbindung 129 erfolgte unter Verwendung des chiralen Organokatalysators, wie er in Schema 28 gezeigt wurde. Mit Verringerung der Reaktionszeit konnte der Enantiomerenüberschuss erhöht werden.

Auch der optisch aktive Alkohol **128** wurde in einer *Appel*-Reaktion in das primäre Iodid^[91] **129** überführt und anschließend unter den oben genannten Bedingungen mit einem allylischen Halogenid **107** oder **108** zur Reaktion gebracht.

Die Reaktion wurde mehrmals unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, welche in Tabelle 6 zusammengefasst sind. Zwischen der Verwendung des racemischen Iodids *rac-129* und des optisch aktiven **129** ist im Wesentlichen kein Unterschied zu erkennen. Generell ist die Ausbeute dieser Reaktion, wie in Tabelle 6 zu sehen ist, bei größeren Ansätzen höher. Unerwarteterweise ist die Ausbeute bei Verwendung des allylischen Bromids **108** niedriger, wie bei Verwendung des allylischen Chlorids **107**. Was an den stets größeren Ansatzgrößen liegen kann. In Fällen, bei denen diese Reaktion nicht gelungen ist, wurde als Nebenprodukt einmalig das allylische Iodid **109** isoliert. Das deutet auf eine mögliche *in situ Finkelstein*-Reaktion hin, womit der nicht vorhandene Unterschied der beiden allylischen Halogenide **107** und **108** erklärt werden könnte. Es wurden keine weiteren Untersuchungen zum Mechanismus dieser Reaktion unternommen, weshalb auch über die Rolle des Kupfer(I)cyanids nur Vermutungen angestellt werden können. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass das Kupfer(I) als Katalysator einer Kupfer-katalysierten Kreuzkupplung fungiert, oder *in situ* aus dem Zinkorganyl ein Cuprat gebildet wird, welches in einer S_N2-, oder S_N2'-Reaktion mit dem allylischen Halogenid reagiert.

Tabelle 6 Zusammenfassung der sp³-sp³-Kupplungsversuche unter Verwendung der Verbindungen rac-129 und129 in verschiedenen Ansatzgrößen unter Verwendung der allylischen Halogenide 107/108.



#	Edukt	Χ	Äq. RX	Ansatzgröße [mg]	Äq. CuCN	Ausbeute
1	rac-129	Br	0.5	48	0.17	47%
2	<i>rac</i> -129	Cl	0.5	160	0.17	50%
3	<i>rac</i> -129	Cl	0.5	270	0.30	57%
4	129	Br	0.8	45	0.17	47%
5	129	Cl	0.5	200	0.17	53%

Wurde die Reaktionlösung vor der Zugabe der Zink(II)chlorid-Lösung in Diethylether nicht auf 0 °C aufgetaut, so konnte in einigen Fällen das unerwünschte Nebenprodukt **133** isoliert werden. Zudem konnte in diesen Fällen auch das Iodid *rac-129* nach der Reaktion zu geringen Teilen wieder gewonnen werden. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass der Halogen-Metall-Austausch in diesem Fall eine höhere Temperatur als –78 °C benötigt.

Das terminale Alken **127** wurde mit der oben gezeigten Reaktion zugänglich gemacht und steht nun für die Einführung der EZG, welche für die *Diels-Alder*-Reaktion notwendig ist, zur Verfügung.

1.3.4.2. Einführung der EZG durch Kreuzmetathese

Wie in Kapitel 1.1.4 beschrieben, reagiert bei einer regulären *Diels-Alder*-Reaktion stets das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils. Damit das HOMO, eines aus Verbindung **127** genierierten 2-Oxyfurans, mit dem Alken der Seitenkette in einer *Diels-Alder*-Cycloaddition zur Reaktion gebracht werden kann, sollte dieses im Folgenden mit einem Akzeptor substituiert werden. Prinzipiell sind verschiedene Akzeptoren an dieser Position denkbar, da dieser allerdings nach dem geplanten Ringschluss wieder entfernt werden muss, wird hier nur die Einführung einer Esterfunktionalität untersucht.

Um Alkene zu einer α,β-ungesättigten Carboxylverbindung zu überführen ist die Kreuzmetathese eine gängige synthetische Vorgehensweise.^[99] In Tabelle 7 sind verschiedene Katalysatoren unter verschiedenen Reaktionsbedingungen aufgelistet, die eine Kreuzmetathese mit dem terminalen Alken **127**, bzw. dem Diastereomerengemisch aus **127** und **132** und dem angegebenen Acrylat zeigen. *Grubbs*-I-Katalysator ist in der Regel nicht in der Lage eine trisubstituierte Doppelbindung zu erzeugen,^[100] was in dem hier gezeigten Fall eine unerwünschte Reaktion wäre. Allerdings ist mit diesem Katalysator sowohl in Dichlormethan, wie auch in Toluol bei erhöhten Temperaturen keine Reaktion zu beobachten. Ebenso verhält es sich in Eintrag 3, dort wurde Methylacrylat als Lösungsmittel und Reaktant gewählt. Der Metathese-Katalysator *Grubbs*-II zeigt im Gegensatz dazu bereits bei Raumtemperatur in Dichlormethan eine Reaktivität. Diese zeigt allerdings, vor allem bei höheren Temperaturen in erster Linie die Ausbildung des Cyclopentens **134**, welches das Produkt einer Ringschlussmetathese (RCM) darstellt. Das höchste Verhältnis aus gewünschtem Produkt **88** und ungewünschtem Nebenprodukt **134** wurde unter Verwendung des *Hoveyda-Grubbs*-II-Katalysators erhalten. Da bei diesen Reaktionen neben dem Methylacrylat und dessen Dimer im Wesentlichen nur die in Tabelle 7 gezeigten Verbindungen im jeweiligen ¹H-NMR der Rohprodukte zu sehen waren, wurde das angegebene Verhältnis ohne Verwendung eines internen Standards angegeben. In der Literatur wurden verschiedene Additive zur Unterdrückung der Ringschlussmetathese gefunden, welche allerdings im hier gezeigten Fall keinen positiven Einfluss auf die Reaktion hatten (Eintrag 10-12).^[101] Durch die Verwendung des Butylacrylates konnte die Reaktion bei einer höheren Temperatur durchgeführt werden, was ebenfalls keinen weiteren Einfluss auf das Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis hatte. Genauso wie die Anwesenheit von Ethen in der Reaktionsatmosphäre, welches prinzipiell *in situ* zu einer Ringöffnung des Cyclopentens **134** führen könnte, wodurch das Gleichgewicht auf die Seite des gewünschten Esters **88** verschoben werden sollte. Letztendlich konnte das gewünschte Produkt **88** in einem größeren Ansatz in 16% Ausbeute erhalten werden. In diesen präparativen Ansätzen wurde die Reaktion stets mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert und sowohl Methylacrylat, wie auch Katalysator solange zur Reaktionslösung gegeben, bis das Edukt **127** weitestgehend verschwunden war (siehe Experimenteller Teil).

 Tabelle 7 Kreuzmetatheseversuche unter Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren, Lösungsmittel,

 Temperaturen und Additive. Eine Ringöffnungsmetathese des unerwünschten NebenProdukts 134 erfolgt sowohl

 mit Grubbs-II-Katalysator, wie auch mit Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator nicht.



Grubbs-II oder Grubbs-Hoveyda-II

#	Kat.	LM	Additive	Т	127 [§]	88 §	134 [§]	88/134 [§]
1	Grubbs I	CH_2Cl_2	_	RT	1	0	0	_
2	Grubbs I	Tol	_	80 °C	1	0	0	-
2	Grubbs I	Methylacrylat	_	50 °C	1	0	0	-
3	Grubbs II	CH_2Cl_2	_	RT	0.88	0.01	0.11	0.09
4	Grubbs II	CH_2Cl_2	_	Rückfl.	0.22	0.10	0.68	0.15
5	Grubbs II	Tol	_	80 °C	0	0.06	0.94	0.06
6	Grubbs II	Methylacrylat	_	50 °C	0.84	0.04	0.12	0.33
7	Hoveyda- Grubbs II	CH_2Cl_2	_	RT	0.22	0.13	0.65	0.20
8	Hoveyda- Grubbs II	Tol	_	80 °C	0	0	1 (74%)	0
9	Hoveyda- Grubbs II	Methylacrylat	_	50 °C	0.35	0.20 (16%)	0.45	0.44
10	Hoveyda- Grubbs II	Methylacrylat	<i>p</i> -Kresol	50 °C	0.45	0.16	0.39	0.41
11	Hoveyda- Grubbs II	Methylacrylat	<i>p</i> -Kresol, Ethen (1atm)	50 °C	0.25	0.19	0.56	0.34
12	Hoveyda- Grubbs II	Methylacrylat	<i>p</i> -Methoxylphenol Ethen (1atm)	50 °C	0.41	0.16	0.43	0.38
13	Hoveyda- Grubbs II	Butylacrylat		100 °C	0.19	0.12	0.74	0.16
14	Hoveyda- Grubbs II	Methylacrylat	<i>p</i> -Methoxylphenol	50 °C	19%	16% (19% brsm)	49% (60% brsm)	0.32

[§] Verhältnis der bekannten Verbindungen im ¹H-NMR des Rohprodukts, berücksichtigt keine unbekannten Nebenprodukte und keine Zersetzungsprodukte. Isolierte Ausbeute in Prozent angegeben.

Unter diesen Bedingungen konnte auch das Diastereomer **88** in Reinform isoliert werden. Durch die Isolierung des gewünschten Diastereomers konnten auch die NMR-Daten des Diastereomeren-Gemisches eindeutig den beiden Isomeren zugeordnet werden. Versuche, die das isolierte, unerwünschte Cyclopenten in einer Ringöffnungsmetathese in Ester **88** bzw. in das terminale Alken **127** überführen sollten, haben sowohl mit dem *Grubbs*-II-Katalysator, wie auch mit dem *Hoveyda-Grubbs*-II-Katalysator nicht funktioniert.



Schema 36 Kreuzmetathese zur Herstellung des Diasteromers 88, welches als 2-Oxyfuranvorläufer für die Synthese von (–)-Vinigrol verwendet werden kann.

Um die in Tabelle 7 und Schema 36 gezeigte Ringsschlussmetathese zu dem ungewünschten Cyclopenten **134** zu unterdrücken, wurde versucht unter sauren Bedingungen das disubstituierte Alken in den tertiären Alkohol **136** zu überführen. Dafür wurden verschiedene Säuren, wie in Tabelle 8 zu sehen ist, getestet. Unter Verwendung von Trifluoressigsäure^[102] konnte sowohl bei 0 °C, wie auch bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet werden. Selbst in dem ¹H-NMR des Rohprodukts nach Erhitzen der Reaktion auf 50 °C konnte die Doppelbindung beobachtet werden. Allerdings deuten die breiteren Signale auch auf eine Zersetzung der Verbindung unter diesen Bedingungen hin. Sowohl mit *para*-Toluolsulfonsäure,^[103] wie auch mit Salzsäure^[104] in Dioxan konnte mittels Dünnschichtchromatographie bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet werden. Nach Rühren bei 60 °C über Nacht deuteten die Reaktionskontrollen *via* NMR und DC, in beiden Fällen auf Zersetzung des Startmaterials hin. Eine selektive Herstellung des tertiären Alkohols zur Unterdrückung der Ringschlussmetathese konnte unter diesen Bedingungen nicht gefunden werden.



Tabelle 8 Testung verschiedener Säuren zur Einführung eines tertiären Alkohls, der die Ringschluss-

Nebenreaktion während der Kreuzmetathese verhindern soll.

In diesem Sinn wurden auch Versuche unternommen, bei denen die C-C-Verknüpfung durch eine *Grignard*-Reaktion hergestellt werden soll. Dazu war es notwendig das Keton **137** herzustellen. Nach der Ozonolyse^[105] des cyclischen Fragmentes **106** wurde dieses nach reduktiver Aufarbeitung in 73% erhalten, allerdings als ein Diastereomerengemisch (d.r. = 1/1). Bevor die *Grignard*-Verbindung **138** hergestellt wurde, wurden Testversuche unternommen, das Isomerengemisch des Ketons **137** unter diesen geplanten Bedingungen mit zwei unterschiedlichen, kommerziell erhältlichen *Grignard*-Verbindungen umzusetzen. In beiden Versuchen konnte weder mit dem Allyl-*Grignard*, noch mit dem Ethyl-*Grignard* Produktformation in der Reaktionskontrolle und in der GC-MS-Analytik beobachtet werden. Damit wurden die Versuche, die Ringschlussmetathese durch Einführung eines tertiären Alkohols an der disubstituierten Doppelbindung zu verhindern, nicht mehr weiter verfolgt. Der Reiz dieser Syntheseroute wäre gewesen, dass sowohl die Stereozentren des cyclischen Fragmentes **107**, wie auch diejenigen des acyclischen **138** auf das (*R*)-Carvon zurückgeführt werden können.



Schema 37 Die Herstellung des Ketons 137 ergibt ein Diastereomerengemisch (d.r. = 1/1). Bei Additionsversuchen an den Carbonylkohlenstoff kann keine Produktbildung beobachtet werden.

1.3.4.3. Einführung der EZG über Oxidative Spaltung und Wittig-Reaktion

Da die Ausbeuten der Kreuzmetathese sich trotz zahlreicher Versuche nicht wesentlich verbessern ließen, wurde nach alternativen Möglichkeiten gesucht, um die elektronenziehende Gruppe an das terminale Alken zu installieren. In der Literatur wurden einige Beispiele gefunden, die eine regioselektive Spaltung einer monosubstituierten terminalen Doppelbindung in Anwesenheit einer disubstituierten terminalen Doppelbindung beschreiben.^[106] In diesen Beispielen wurde Natriumperiodat sowohl zur Regeneration von Osmiumtetroxid, wie auch für eine anschließende oxidative Spaltung des *in situ* generierten Diols verwendet.

Anfängliche Versuche den Aldehyd **141** herzustellen zeigten in den NMRs des Rohprodukts, nach vollem Umsatz des Edukts, eine Produktbildung, diese war aber mit geschätzt weniger als 20% sehr niedrig. Versuche diesen zu isolieren ergaben eine Fraktion, die zwar eindeutig Aldehydsignale bei 9.65 ppm im ¹H-NMR und bei 205.3 ppm im ¹³C-NMR zeigte, allerdings bei einer Gesamtausbeute von ca. 13% auch weitere nicht abtrennbare Verunreinigungen enthielt. Um eine Zersetzung des Aldehyds **141** während der Aufreinigung auszuschließen wurden Versuche unternommen, das Rohprodukt der oxidativen Alkenspaltung direkt mit dem *Wittig*-Ylied (siehe Schema 38) umzusetzten. Dabei konnten 11% des Diastereomerengemisches des α , β -ungesättigten Esters **88** und **116** isoliert werden, was die geringe Ausbildung des Aldehyds **141** in der oxidativen Spaltung bestätigte.



Schema 38 Versuche zur oxidativen Spaltung der monosubstituierten terminalen Doppelbindung von 127/132. Der Aldehyd 141 kann nur als eine unsaubere Mischfraktion in geringen Ausbeuten isoliert werden. Nach im Anschluss durchgeführter *Wiitig*-Reaktion wurden 11% der Zielverbindung 88 isoliert.

Um auszuschließen, dass nach der Dihydroxylierung mit Natriumperiodat nicht das 1,2-Diol **142** in größeren Anteilen vorliegt und nicht weiter reagiert, wurden auch Versuche durchgeführt, das Diol **142** als Isomerengemisch zuerst herzustellen und zu isolieren. Es wurden dafür verschiedene Oxidationsmittel verwendet, wie sie in Schema 38 zu sehen sind.^[22,106b,107] Alle diese Versuche zeigten sowohl in der Reaktionkontrolle, wie auch im NMR der Rohprodukte keinen vollen Umsatz und zudem keine Regioselektivität bezüglich der Doppelbindungen. Da selbst bei einem Versuch mit equimolaren Mengen Osmiumtetroxid die Doppelbindung nicht selektiv zu dem 1,2-Diol **142** umgewandelt wurde, wurden keine weiteren Versuche zu dieser Herangehensweise durchgeführt.

Ein anderer Weg Aldehyd **141** zu generieren wäre eine Oxidation des entsprechenden primären Alkohols. Dieser könnte, analog zu dem acyclischen Fragment mit der terminalen Doppelbindung **129**, als geschützter Alkohol in einer sp^3 - sp^3 -Kupplung mit dem cyclischen Fragment **107** verbunden werden. Das für die entsprechende Kupplung benötigte acyclische Fragment *rac*-**146** kann aus Diethyl*iso*propylmalonat (**143**) hergestellt werden. Für diese Syntheseroute ist zudem eine Möglichkeit der Herstellung von optisch aktiven Material durch eine enzymatische Entschützung beschrieben.^[108]

Nach der Literatur wurde das Edukt **143** über drei Tage unter Rückfluss mit Lithiumaluminium(III)hydrid reduziert.^[108] Das erhaltene Diol **144** konnte ohne weitere Aufarbeitung unter Verwendung von jeweils einem Äquivalent Triethylamin und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zu dem monogeschützten Alkohol *rac*-**145** in 76% Aubeute umgesetzt werden. Das Iodid *rac*-146 konnte in analoger Weise zu dem oben erwähnten Iodid 129 in einer *Appel*-Reaktion mit 95% Ausbeute hergestellt werden.^[91]



Schema 39 Herstellung des Iodids rac-146 ausgehend von Diethylisopropylmalonat (143). Eine Kupplung des Iodids wurde unter verschiedenen Bedingungen versucht, eine Produktbildung konnte allerdings nicht festgestellt werden.

Für die Bedingungen der Kupplungsreaktion wurden zuerst jene verwendet, die bereits bei der Verwendung des terminalen Alkens **129** zur Produktbildung geführt haben. Unter diesen Bedingungen konnte hier allerdings nicht das gewünschte Produkt generiert werden. In der Literatur wurde bei gleichem Abstand des TBS-geschützten Alkohols zu der Position des Halogen-Metal-Austausches eine Retro-*Brook*-Umlagerung beschrieben.^[109] Durch vorherige Zugabe der Zink(II)chlorid-Lösung zu dem Iodid und anschließender Zugabe des *tert*-Butyllithiums konnte in der Literatur diese Reaktion verhindert werden.^[109] In dem hier beschriebenen Fall wurde unter diesen Bedingungen ebenso nicht das gewünschte Produkt **148** isoliert. Auch ein Versuch der direkten Zinkinsertion, wie sie in Kapitel 1.3.3 beschrieben wurde, führte hier nicht zu einem Erfolg.

1.4. Alkin Diels-Alder Zugang

1.4.1. Syntheseplanung und retrosynthetische Analyse

Neben dem in Kapitel 1.3 hergestellten Alken **88** könnte der gewünschte Achtring des Vinigrols (**27**) auch durch weitere Strategien hergestellt werden. Eine Möglichkeit wäre es, das Dienophil zu ersetzten. Neben dem bereits beschriebenen Alken kann prinzipiell auch ein Alkin mit einem Dien in einer Cycloaddition reagieren.^[36,110] Durch die Rotationssymmetrie des Alkins kann der *Diels-Alder*-Übergangszustand leichter als im Fall des Alkens ausgebildet werden. Im Gegensatz dazu besitzt das Alken nur zwei Konformationen um die Reaktion zu dem Achtring einzugehen. Dabei wird allerdings für den Fall des Vinigrols (**27**) angenommen, dass nur eine Konformation in der Lage ist, überhaupt die Reaktion einzugehen. Damit es zu einer erfolgreichen Reaktion kommen kann, ist es entscheidend, dass ein freies π -Orbitale des Alkins in einem Übergangszustand in der Lage ist das HOMO des Diens sterisch zu erreichen. Zudem darf der neu entstandene Achtring des Produkts **149** nicht zu stark gespannt sein, da ansonsten eine Retro-*Diels-Alder*-Reaktion im Gleichgewicht begünstigt wäre. Um diese beiden Bedingungen genauer zu betrachten, wurden einfache Untersuchungen anhand von Modellen und einfachen Energieminimierungen des Produkts mit Hilfe der Modellierungssoftware Spartan '14 unternommen.^[111]



Abbildung 8 Das *Diels-Alder*-Produkt 149 kann analog zu dem Alken-*Diels-Alder* zu dem Furanon retrosynthetisch zerlegt werden (links). Die tetracyclische Verbindung 149 ist in ihrer energieminimierten Form (rechts) dargestellt.

Die Modelluntersuchungen und die einfachen Rechnungen ergaben, dass das Alkin sich sehr gut zu eignen scheint, um eine möglichst große Überlappung der für die Reaktion entscheidenden Orbitale zu erhalten. Zudem scheint das Produkt der *Diels-Alder*-Reaktion, wie es in Abbildung 8 in energieminimierter Form dargestellt ist, weit weniger gespannt als ursprünglich angenommen. Die Darstellung zeigt eine Ansicht auf den linken Sechsring und den Achtring des geschlossenen Tetracyclus. Aus dieser Ansicht lässt sich gut erkennen, wie durch die vorhandene Oxo-Brücke die beiden *anti-Bredt*-Doppelbindungen des hinteren [2.2.1]-Bicyclus nach oben gedrückt werden, so dass die sp^2 -hybridisierten Brückenkopfatome annähernd keine Spannung erfahren, welche die Bindungen gegebenenfalls aus der Ebene drücken würde.



Schema 40 Retrosynthetische Analyse des Alkin-Diels-Alder Zugangs zu (-)-Vinigrol (27).

Die Syntheseplanung der Alkin-Herangehensweise erfolgt analog des Alken-Ansatzes. Das 2-Oxyfuran soll eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion mit dem Akzeptor substituierten Alkin eingehen. Das daraus entstandene Ketal **82b** kann, wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben, in wenigen Schritten zu einer Formalsynthese des (–)-Vinigrol (**27**) umgesetzt werden. Das 2-Oxyfuran **81b** soll aus dem Furanon **150** hergestellt werden. Ein weiterer Vorteil der Alkin-Strategie ist die Möglichkeit die elektronenziehende Gruppe auf einen anderen Weg einzuführen.



Schema 41 Retrosynthese des *Diels-Alder* Vorläufers 150. Dieser kann analog zu dem Alken-Vorläufer 88 aus dem cyclischen Fragment 107 und einem acyclischen Fragment aufgebaut werden. Verbindung 152 kann zu dem bereits beschriebenen Alkohol 145 zerlegt werden.

Das terminale Alkin kann mit einem pK_a -Wert von $25^{[26]}$ unter stark basischen Bedingungen deprotoniert werden und das terminale Anion mit einem Elektrophil abgefangen werden. Diese erhöhte Acidität macht es allerdings auch notwendig das Alkin für die Kupplungs-

Reaktion zu schützten. Die weitverbreitetste Schutzgruppe ist dafür die Trimehtylsilylgruppe. Für die Kupplungs-Reaktion wird die Herstellung des acyclischen Fragmentes **152** geplant, welches aus dem geschützten Homopropargylalkohol **153** hergestellt werden soll. Dieses soll aus dem bereits beschriebenen Alkohol **145** gewonnen werden.

1.4.2. sp³-sp³-Kupplung mit TMS-geschütztem, acyclischen Alkin-Fragment

Die Herstellung des racemischen monogeschützten Alkohols *rac*-145 wurde bereits in Schema 39 beschrieben. Ausgehend von dieser Verbindung kann der Aldehyd *rac*-154 in 73% mittels einer TEMPO-Oxidation^[112] hergestellt werden. Versuche diesen mit einem *Ohira-Bestann*-Reagenz^[113] zu dem terminalen Alkin *rac*-155 zu homologisieren zeigten zwar Produktbildung, allerderings in sehr niedrigen Ausbeuten.



Schema 42 Der primäre Alkohol rac-145 wurde mit einer TEMPO-Oxidation zu Aldehyd rac-154 überführt. Dieser wurde mittels Ohira-Bestmann-Reagenz in das terminale Alkin rac-155 homologisiert.

Um die Ausbeute bei der Einführung des Alkins zu erhöhen wurde in der Literatur mit der *Corey-Fuchs*-Reaktion eine weitere Möglichkeit gefunden.^[34,114] Bei dieser Reaktion besteht zudem die Möglichkeit, in dem zweiten synthetischen Schritt direkt die Schutzgruppe des Alkins einzuführen.^[114a,114b] Diese zweistufige Reaktionskaskade erfolgte sowohl in mittleren Ansatzgrößen (< 0.5 g), wie auch in größeren Ansätzen (≥ 2 g) in sehr guten Ausbeuten. Die TBS-Schutzgruppe kann unter sauren Bedingungen mit Salzsäure in Methanol bei Raumtemperatur abgespalten werden.^[115] Bei der anschließenden *Appel*-Reaktion^[91] konnten die Ausbeuten Iodids *rac*-152 auf 91% erhöht werden.



Schema 43 Das TMS-geschützte Alkin rac-153 kann über eine Corey-Fuchs-Reaktion hergestellt werden. Nach Überführung in das Iodid rac-152 kann dieses unter analogen Bedingungen, wie in Schema 34 gezeigt, an das cyclische Fragment 107 gekuppelt werden.

Die für das terminale Alken **129** (Schema 34) entwickelte Methode zur sp^3 - sp^3 -Kupplung durch Halogen-Metall-Austausch und anschließender Transmetallierung durch Zink(II)chlorid konnte auch mit dem Iodid *rac*-**152** durchgeführt werden.^[93,98] Die Ausbeute der Reaktion bewegt sich mit 54% ebenfalls im Rahmen der bereits gezeigten Reaktionen. Allerdings konnte sowohl das Iodid *rac*-**152** wie auch das cyclische, allylische Chlorid **107** nach der Aufreinigung in separierten Fraktionen identifiziert werden. Weshalb diese Reaktion weitere Optimierungsmöglichkeiten zulässt. Berechnet auf zurück gewonnenes Startmaterial (brsm) wurde eine Ausbeute des Diastereomerengemisches von **159** von 68% erhalten.

1.4.3. Entschützung und Einführung der EZG

Für die Entschützung der Trimethylsilylgruppe des Alkins **159** wurden mehrere Bedingungen getestet. Eine für TMS-geschützte Alkine geläufige Entschützungsmethode ist die Verwendung von Kaliumcarbonat in Methanol.^[109a,116] Diese Reaktion zeigt nach 1.5 Stunden in der Dünnschichtchromatographie vollen Umsatz des Edukts **159** zu einer leicht apolareren Verbindung. Diese wird nach Isolation allerdings nicht als das entschützte Alkin identifiziert, sondern als Ester **162**. Zudem wird eine Fraktion isoliert, die mittels ¹H-NMR der nicht entschützten Verbindung **163** zu geordnet wurde. Mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, die terminale TMS-Gruppe zu entfernen.^[117]

Die anfänglich sehr guten Ergebnisse aus Eintrag 2 konnten allerdings in etwas größeren Ansätzen nicht direkt wiederholt werden. Erst mit Aufkommen der Vermutung, das überschüssige Fluoridionen zur Zersetzung der Produktverbindung beitragen, wurden weitere Versuche mit einem Unterschuss an TBAF unternommen. Um den Unterschuss garantieren zu können, wurde dafür eine relativ neue TABF-Lösung verwendet. Unter diesen Voraussetzungen konnte final in einer mittleren Ansatzgröße (75 mg) eine Ausbeute von 70% des terminalen Alkins 160 und 161 als Isomerengemisch (siehe Eintrag 5) in Dichlormethan erhalten werden. Mit Verwendung von TBAF als Entschützungsreagenz erfolgt stets eine basenkatalysierte Isomerisierung des Kohlenstoffatoms in Position 7a der Verbindung 161. Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Isomerisierungsverhältnis und dem TBAF-Überschuss, bzw. der Reaktionszeit konnte nicht gefunden werden.

Tabelle 9 Entschützung der terminalen TMS-Gruppe des Alkins 159 unter verschiedenen Bedingungen.

	TMS TMS TMS TMS TMS TMS TMS	Reagenz Bedingunge	H,	H = H $7a = 0 + ($ H $160 und$ $epi-160$	7a 0 H 161 und epi-161	H = H + H + H + H + H + H + H + H + H +
#	Reagenz	Äq.	Größe [mg]	Bedingungen	LM	Ausbeute
1	K ₂ CO ₃	5.0	10	RT, 1.5 h	MeOH	50% 162 R = H 25% 163 R = TMS
2	TBAF	1.1 [§]	10	0 °C, 10 min	THF	90% 160 (<i>S</i>)
3	TBAF	1.1 [§]	25	0 °C, 10 min	THF	52% 160 + 161 (<i>S</i>)/(<i>R</i>) = 1/0.45
4	TABF	0.95	25	0 °C, 1.5 h	CH_2Cl_2	57% 160 + 161 (<i>S</i>)/(<i>R</i>) = 0.20/1
5	TABF	0.99	75	0 °C, 1.5 h	CH_2Cl_2	70% 160 + 161 (<i>S</i>)/(<i>R</i>) = 1/0.50
6	CsF	2.0 + 2.7	13	RT, 2.5 + 2.5 h	DMF	20% 160 + 161 (<i>S</i>)/(<i>R</i>) = 0.56/1
7	KF	1.5 + 6.6	11	RT, 1.75 + 18	DMF	63% 161 (<i>R</i>)
8	KF	3.0 + 3.0	24	RT, 19.5 + 1	DMF	29% 161 (<i>R</i>)

[§] ältere Lösung, deswegen wahrscheinlich abweichende Konzentration.

Diese Isomerisierung ist bei Verwendung von metallischen Gegenionen weit weniger ausgeprägt. So findet diese, trotz teils erheblich längerer Reaktionszeiten, bei der Verwendung von Cäsium(I)fluorid^[118] weit weniger und bei Verwendung von Kalium(I)fluorid^[119] stets nur in Spuren statt. Mit beiden Salzen ist die Reaktion zudem wesentlich langsamer, so dass ein Überschuss an Fluoridionen verwendet werden muss. Wie auch schon im Fall der TBAF-Entschützung lassen sich die anfänglich akzeptablen Ausbeuten von **161** nicht auf größere Reaktionen übertragen, wie in den Einträgen 7 und 8 zu sehen ist.

Da das Stereozentrum in Position 7a nach der geplanten Ausbildung des 2-Oxyfurans aufgehoben wird, wurde von Verbindung **160** und **161** in den Folgereaktionen das jeweils erhaltene Isomerengemisch eingesetzt. Die ursprünglich geplante Deprotonierung des terminalen Alkins **160** und **161** wurde mit einem Überschuss an LHMDS oder LDA durchgeführt. Das dadurch erhaltene Dianion sollte mit dem, ebenfalls im Überschuss eingesetzten Methylchloroformiat sowohl die elektronenziehende Gruppe an das Alkin einführen, wie auch das 2-Oxyfuran als Carbonat schützen. Aus vorherigen Studien war bereits bekannt, dass das Carbonat-geschützte 2-Oxyfuran nicht stabil ist. Nach wässsriger Aufarbeitung wurde erwartet, das thermodynamisch stabilere 7a-(*S*)-Isomer **164** zu erhalten. Diese Versuche ergaben allerdings in den NMRs der Rohprodukte stets Produktgemische, so dass nach alternativen Einführungsmethoden für die elektronenziehende Gruppe gesucht wurde.



Schema 44 Eine Einführung der elektronenziehenden Gruppe an das entschützte Alkin 160 erwies sich als unselektiv. Nach Isolierung des TBS-geschützten 2-Oxyfurans 165 konnte diese Reaktion durchgeführt werden, so dass keine weitere Aufreinigung des Rohprodukts mehr nötig war.

Eine Möglichkeit wurde in einer Schützung des 2-Oxyfurans als TBS-Ether, wie sie in Kapitel 1.5.1 beschrieben wird,^[120] gefunden. Verbindung **165** kann nun selektiv am terminalen Alkin deprotoniert werden und anschließend das Elektrophil eingeführt werden. Diese Reaktionskaskade führte stets zu einer weitestgehend sauberen Verbindung **166**, so dass eine Aufreinigung nicht nötig war. Zudem wurde diese Reaktionskaskade mit der TIPS-Schutzgruppe für das 2-Oxyfuran getestet. In Anwesenheit des terminalen Alkins konnte allerdings die TIPS-Schutzgruppe nicht vergleichbar selektiv in Verbindung **160** eingeführt werden. So dass auch nach Einführung des Elektrophils im zweiten Schritt stets ein Produktgemisch erhalten wurde, welches zwar klar die Anwesenheit des gewünschten TIPS-geschützten 2-Oxyfurans zeigte, dieses aber nicht aufgereinigt werden konnte.

Eine weitere Möglichkeit die eletronenziehende Gruppe an das Alkin zu installieren wurde in der Literatur gefunden und ist in Tabelle 10 gezeigt.^[118a] Dabei wird das mit Cäsium(I)fluorid gebildete Alkinylanion *in situ* durch Kohlendioxid abgefangen. Das generierte Carboxylat wird im Anschluss durch Zugabe von Methyliodid in den Methylester **150** überführt. Die Ergebnisse dieser Reaktion sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

In Eintrag 1 wurde, abweichend von der Literaturvorschrift, versucht das terminale Alkinylanion mit Chloromethylformiat abzufangen. Dabei wurden im ¹H-NMR des Rohproduktes allerdings nur Spuren des gewünschten Esters 150 identifiziert; diese wurden zu einem Verhältnis 150/161 von ca. 1/4.4 über das Integral abgeschätzt. Bei einem zweiten Versuch wurde Kohlendioxid durch die Reaktionslösung während der Entschützung mit Cäsium(I)fluorid für drei Stunden geleitet, die anschließende Veresterung des Carboxylates mit Methyliodid wurde in situ für 20 Stunden durchgeführt. Bei einer kleinen Ansatzgröße (25 mg) konnten für diese Reaktion bis zu 65% des gewünschten Produkts 150 isoliert werden. Diese Ausbeute konnte nicht auf größere Ansatzgrößen übertragen werden, so konnten in Eintrag 3 lediglich 40% des Esters 150 und 32% des terminalen Alkin 161 erhalten werden. Diese Reaktion bereitete Probleme bei der Reproduzierung, was an den Einträgen 4 und 5 zu erkennen ist. In diesen Einträgen wurden die vermeindlich gleichen Reaktionsbedingungen verwendet, wie in Eintrag 2. Eine mögliche Zersetzung des Produkts unter den Veresterungsbedingungen wurde in Eintrag 6 versucht zu unterdrücken. Dabei wurde allerdings circa die gleiche Ausbeute des Esters 150 erhalten wie bei längeren Reaktionszeiten. Eine Erhöhung der Äquivalente des Cäsium(I)fluorids zeigt schnelleren Eduktumsatz und erhöht anfänglich die Ausbeute, wie Eintrag 7 zeigt. Allerdings konnten auch mit diesen Bedingungen die Ausbeuten nicht reproduziert werden. Bei einer Verminderung der Äquivalente musste die Reaktionszeit des ersten Schrittes erhöht werden, wie in Eintrag 10 zu

sehen ist. Dabei erhöht sich auch die Gesamtausbeute der Reaktion, allerdings wird das terminale Alkin 161 bevorzugt gebildet. Bei einer Extraktion aus der sauer gestellten wässrigen Phase konnte die Carbonsäure, als ein mögliches Nebenprodukt, nicht isoliert werden. Zudem wurde festgestellt, dass die Ausbeute bei Reaktionen mit frisch hergestelltem Edukt stets höher waren.

Tabelle 10 In situ Entschützung der terminalen TMS-Gruppe unter Kohlenstoffdioxidatmosphäre bildet das Carboxylat, welches nach Zugabe von Methyliodid den Methylester 150 bildet. Als Nebenprodukt wird das entschützte, terminale Alkin 161 erhalten.



epi-	159

	Ö	+	н) (
150 und			



#	Äq.	Größe [mg]	t [h]	Additive	Ausbeute
1	1.9	25	3 + 20	ClCOOMe	$150/161 = 1/4.4^{\$}$
2	1.9	25	3 + 20	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	65% 150
3	1.9	150	3 + 20	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	40% 150 32% 161
4	1.9	107	3 + 16	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	50% 161
5	1.9	50	3 + 16	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	22% 150 21% 161
6	1.9	100	3 + 1	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	26% 150 38% 161
7	3.0	100	1.25 + 17	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	40% 150 10% 161
8	3.0	100	1.25 + 17	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	16% 150 16% 161
9	3.0	113	1.5 + 1.5	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	2% 1 50 7% 161
10	1.2	25	4.5 + 16	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	27% 150 60% 161
11	1.2 + 0.6	102	4.5 + 16	CO ₂ , 2.0 Äq. MeI	20% 150 33% 161

[§] Verhältnis aus ¹H-NMR des Rohprodukts ermittelt.

Bei der Einführung der elektronenziehenden Gruppe sind weitere Optimierungen notwendig. Unter diesen Bedingungen konnte allerdings eine für die Erprobung der Diels-Alder-Reaktion ausreichende Menge des Furanons **150** isoliert werden. Generell konnte mit der Alkin-Herangehensweise das Furanon, welches als Vorläufer für den Schlüsselschritt dient, effektiver hergestellt werden. Prinzipiell sollte über das Alkin durch Reduktion auch das Alken zugänglich sein. Dazu wurden keine weiteren Versuche unternommen.
1.5. 2-Oxyfuranherstellung und Diels-Alder Versuche

1.5.1. 2-Oxyfuranherstellung

In den Kapiteln 1.3 und 1.4 wurde die Herstellung der Furanone **88** und **150** beschrieben. Diese Furanone dienen als Vorläufer für eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion. Um das nötige Dien für diese Rekation zu generieren, wurde die Herstellung von unterschiedlichen 2-Oxyfuranen untersucht. Die Tabelle 11 fasst die anfänglichen Versuche zusammen, unterschiedliche Elektrophile an den Oxy-Substituenten des 2-Oxyfurans zu installieren.

Bei ersten Versuchen wurde analog zu Literaturbeispielen die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut, bzw. höher erwärmt und die Reaktion für längere Zeit bei dieser Temperatur gerührt.^[121] Nur bei Verwendung von Elektrophilen mit Triflat-Abgangsgruppe konnte ein Umsatz beobachtet werden. Trotz Umsatz in Eintrag 1, 2 und 8 konnte das Produkt nicht im NMR der Rohprodukte gefunden werden. Erst nach Befolgung einer weiteren Literaturvorschrift, bei der zuerst die Base und dann bei 0 °C das Elektrophil zu der Reaktionslösung gegeben wurde und die Reaktion bereits nach zehn Minuten durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumcarbonat-Lösung beendet wurde, konnte das 2-Oxyfuran isoliert werden.^[120] Das TBS-2-Oxyfuran war gegenüber einer Silicasäule nicht gänzlich stabil, weshalb in Eintrag 10 lediglich 64% des Produkts **167** isoliert wurden. Nach modifizierter Vorschrift, unter Verwendung von 1.10 Äquivalenten des Elektrophils wie es in Tabelle 12 beschrieben ist, konnte in den folgenden Versuchen bereits das Rohprodukt sauber und in quantitativen Ausbeuten erhalten.

Tabelle 11 Versuche unterschiedliche Elektrophile an das 2-Oxyfuran einzuführen. Ein Umsatz des Edukts warlediglich bei Verwendung von Elektrophilen mit Triflat-Abgangsgruppe zu beobachten. Bei Versuchen Pivaloyl-
, Acetyl- und Benzylreste zu instalieren konnte kein Umsatz beobachtet werden.



#	EX	Base	Bedingungen	Umsatz [†]	Ausbeute
1	TBSOTf	2,6-Lutidine	$0 \circ C \rightarrow RT, 1 d$	nicht vollst.	_
2	TBSOTf	NEt ₃	$0 \circ C \rightarrow RT, 1 d$	vollst.	Isomerisierung
3	Piv-Cl	NEt ₃	$RT \rightarrow 33 \ ^{\circ}C, 1 \ d$	kein	_
4	Piv-Cl [§]	NEt ₃	$RT \rightarrow 60 \ ^{\circ}C, 3 \ d$	kein	_
5	Ac ₂ O	NEt ₃	$RT \rightarrow 33 \text{ °C}, 1 \text{ d}$	kein	_
6	Ac-Cl [§]	NEt ₃	$RT \rightarrow 60 \ ^{\circ}C, 3 \ d$	kein	_
7	Bz-Cl	NEt ₃	$RT \rightarrow 33 \text{ °C}, 1 \text{ d}$	kein	_
8	MeOTf	NEt ₃	RT, 4 d	vollst.	Isomerisierung
9	MeOTf	DBU	$0 \circ C \rightarrow RT, 2 h$	kein	_
10	TBSOTf	NEt ₃	0 °C, 10 min; <i>dann</i> Na₂CO_{3 ag.}	vollst.	167 64%, (quant.)

[†]wurde mittels NMR des Rohprodukts ermittelt. [§]Reaktion wurde in MeCN durchgeführt.

Um eine säulenchromatographische Aufreinigung zu vermeiden, bei der das TBS-geschützte 2-Oxyfuran in Teilen zerfällt, wurden die in Eintrag 1 der Tabelle 12 gezeigten Äquivalente des Elektrophils in Eintrag 2 reduziert. Mit einem leichten Überschuss an Elektrophil kann durch wässrige Aufarbeitung, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, das Triethylammoniumtriflat entfernt werden und anschließend, nach Entfernen des Lösungsmittels und des Überschusses an Base unter Vakuum, das jeweilige 2-Oxyfuran sauber isoliert werden. Zur Herstellung des TIPS-geschützten 2-Oxyfurans muss nach zehn Minuten bei 0 °C die Reaktionslösung für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt werden.^[123] Wie bereits oben erwähnt, konnte das Substrat mit dem terminalen Alkin **161** nicht vollständig mit der TIPS-Gruppe geschützt werden.

Tabelle 12 Eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeit und eine Aufarbeitung bei 0 °C mit wässriger,gesättigter Natriumcarbonat-Lösung ermöglicht die Herstellung der TBS-2-Oxyfurane in Eintrag 1-5. Die TIPS-

2-Oxyfurane 171, 172 und 173 konnten nach Auftauen auf Raumtemperatur hergestellt werden.



[§] Die Verbindungen wurden sauber, ohne weitere Aufarbeitung erhalten und in den Folgereaktionen eingesetzt.

Um eine Variation an Substraten für die *Diels-Alder*-Reaktion zu generieren wurde ebenso versucht das Methyl-2-Oxyfuran herzustellen (Tabelle 13). Dafür wurde, analog der Einführung der TBS-, bzw. der TIPS-Gruppe, das Methyltriflat eingesetzt. Allerdings konnte nach vollständigem Umsatz des Edukts in Eintrag 1 und 4 nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. Nach Aufreinigung wurde in Eintrag 1 das Isomer **175** des Edukts erhalten, in Eintrag 4 zeigt das ¹H-NMR ein Produktgemisch. Unter Verwendung eines *Meerwein*-Salzes in Eintrag 5–7 konnte sowohl ohne, wie mit Base kein Umsatz beobachtet werden.^[124]

	H, H		MeX, (LM) Bedingungen, Base			e
#	MeX	Base	LM	Bedingungen	Umsatz	Ausbeute
1	MeOTf	NEt ₃		RT, 4 d	vollst.	H 175 26%
2	MeOTf	DBU	CH_2Cl_2	$0 \circ C \rightarrow RT, 2 h$	kein	_
3	MeOTf	NaH	THF	0 °C, 2 h	kein	_
4	MeOTf	LHMDS	THF	-78 °C, 10 min	vollst.	- (Zersetzung)
5	Me ₃ OBF ₄	_	CH_2Cl_2	RT, 24 h	kein	_
6	Me ₃ OBF ₄	_	THF	$0 \circ C \rightarrow RT, 68 h$	kein	_
7	Me ₃ OBF ₄	NaH	THF	0 °C, 2 h	kein	_

Tabelle 13 Versuche ein Methylsubstituenten an dem 2-Oxyfuran 106 zu installieren gelangen sowohl mit demMethyltriflat, wie auch mit dem Trimethyloxoniumtetrafluoroborat nicht.

Verbindung **106** konnte des Weiteren mit Diphenylphosphorylchlorid zu dem 2-Oxyfuran **176** umgesetzt werden.^[125] Das Rohprodukt war bereits sehr sauber, eine säulenchromatographische Aufreinigung führt zu erheblichen Einbußen der Ausbeute. Bei den Versuchen das Furanon **106** zu dem entsprechenden Furan **177** mit Di*iso*butylaluminium(III)hydrid^[126] zu reduzieren, traten nach anfänglich vielversprechenden Resultaten Selektivitätsprobleme mit einem überreduzierten Nebenprodukt auf. Das Furanon **106** sollte zudem durch Einführung eines Triflates^[127] weniger elektronenreich werden, woraus sich eine höhere Stabilität ergeben sollte. Zwar deutet die Dünnschichtchromatographie auf die Bildung des unpolaren Produkts **178** hin, nach wässriger Aufarbeitung **178** als Rohprodukt in einer Folgereaktion unter Palladiumkatalyse zu carboxylieren wurden nicht unternommen.^[127a]



Schema 45 Um weitere 2-Oxyfurane zu Verfügung zu haben, konnte das Phosphat 176 hergestellt werden. Das Furan 177 konnte nicht selektiv hergestellt werden und das Triflat 178 wird zwar gebildet, ist aber nicht stabil.

1.5.2. Diels-Alder Versuche

1.5.2.1. Thermische Bedingungen

Nach der Herstellung einiger 2-Oxyfurane konnten erste Versuche für die *Diels-Alder*-Reaktion unternommen werden. Da es sich bei *Diels-Alder*-Reaktion um eine thermisch erlaubte, disrotatorische Cycloaddition handelt, werden im Folgenden zuerst Versuche des Ringschlusses unter thermischen Bedingungen untersucht.^[26,128]

In Eintrag 1, 2 und 8 der Tabelle 14 wurde die Diels-Alder-Reaktion mit den TBS-geschützten 2-Oxyfuranen 168 und 166 bei Raumtemperatur in den entsprechenden Lösungsmitteln durchgeführt. Sowohl in Chloroform-d₁, wie auch in Dichlormethan wird lediglich eine Entschützung der 2-Oxyfurane beobachtet, diese führt zu den thermodynamisch stabileren Furanonen 179 und 181. Auch durch die Verwendung des leicht basischen Lösungsmittels Acetonitril-d₃ konnte die Stabilität des TBS-geschützten 2-Oxyfurans 168 nicht erhöht werden. Erst mit Einführung der TIPS-Schutzgruppe für das 2-Oxyfuran 173 konnte eine Erhöhung der Stabilität erreicht werden (Eintrag 13 und 14). Nach acht Tagen waren nur Spuren des entschützten Produkts 181 zu sehen, eine vollständige Entschützung war nach 30 Tagen erreicht. Baran et. al. und Njardarson et. al. verwendeten für deren Totalsynthesen von Vinigrol (27) ebenso eine thermische Diels-Alder-Reaktion mit Toluol als Lösungsmittel und bei erhöhten Temperaturen.^[43,51,62] Diese Bedingungen wurden ebenso erprobt und sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Bei 60 °C ist nach 16 Stunden keine Reaktion zu beobachten, bei 110 °C hingegen ist nach acht Stunden kein Edukt 168 mehr in der Reaktionslösung vorhanden (Einträge 3 und 4). Neben dem hauptsächlich entschützten Produkt 179 sind weitere Isomere im ¹H-NMR des Rohproduktes vorhanden, deren Struktur nicht weiter aufgeklärt werden konnte. Eine Bildung des gewünschten Produktes 82 ist allerdings nach dem ¹H-NMR auszuschließen. Im Fall des Alkin-Substrates **166** ist unter diesen Bedingungen zudem das enschützte Lacton **183** zu beobachten. Um eine vorzeitige Entschützung zu verhindern wurde in Eintrag 11 Triethylamin (10 Äq.) zu der Reaktionslösung gegeben. Tatsächlich erfolgt die Entschützung dadurch langsamer, allerdings kann auch in diesem Fall keine Produktbildung festgestellt werden. Auch im Fall der Versuche, die Mikrowellen als Heizquelle verwendeten (Eintrag 6, 10, 12) konnte durch Zugabe von Triehtylamin eine Entschützung für gewisse Zeit unterdrückt werden. In diesen Fällen war ebenso keine Produktbildung im ¹H-NMR der Rohprodukte zu beobachten.

In Eintrag 15 wurde versucht eine Cyclisierung ohne Verwendung einer Schutzgruppe durchzuführen, wie sie in einem intermolekularen Fall in der Literatur gefunden wurde.^[129] Auch in diesem Fall wurde lediglich das entschützte Produkt **183** und eine weitere unbekannte Verbindung isoliert, deren ¹H-NMR eine Cyclisierung ausschließt.

 Tabelle 14 Es werden unterschiedliche Bedingungen f
ür eine thermische Diels-Alder-Reaktion gezeigt. In den Versuchen bei Raumtemperatur wird die Stabilit
ät der 2-Oxyfurane untersucht. Des Weiteren werden neben einfachen thermischen Bedingungen auch Reaktionen unter Mikrowellen-Bestrahlung durchgef
ührt.



#	Edukt	R	Bedingungen	Produkt [§]	$82a/82b^{\dagger}$
1	168	TBS	CDCl ₃ , RT, 11 d	179	_
2	168	TBS	CH ₂ Cl ₂ , RT, 5 d	179	_
3	168	TBS	Tol, 60 °C, 16 h	168	_
4	168	TBS	Tol, 110 °C, 8 h	Mischung u. a. 179 + Isomere	_
5	168	TBS	MeCN-d ₃ , 50 °C, 15 h, (4 d)	179	_
6	168	TBS	Tol, 150 °C, MW, 30 min	168/179 = 1/0.45	-
7	168	TBS	-60 °C, 8 h	168	_
8	166	TBS	CDCl ₃ , RT, 6 d	181	_
9	166	TBS	Tol, Rückfl., 16 h	181/183/185 = 1/0.76/0.50	_
10	166	TBS	Tol, MW, 150 °C, 2 h	181/183/185 = 1/0.15/0.14 (181 35%; 183 + 7%)	_
11	166	TBS	Tol, Rückfl., 10 Äq. NEt3, Rückfl., 16 h	166/181 = 1/0.1	_
12	166	TBS	Tol, MW, 10 Äq. NEt3, 2 h	166/181 = 1/0.08	_
13	173	TIPS	CDCl ₃ , RT, 8 d CDCl ₃ , RT, 30 d	166 181	_
14	173	TIPS	Tol, MW, 150 °C, 2 h	166 + 181 + ?	_
15	150	Н	(THF), LHMDS, -78 °C, 2 h	183 (28%), ? (9%)	_

[§]Produkte mittels der Analyse der ¹H-NMR Spektren zugeordnet; in Klammern sind die isolierten Ausbeuten angegeben; [†]Im ¹H-NMR gibt es keinerlei Hinweise auf eine Produktbildung von **82**.

1.5.2.2. Lewis-Säure Bedingungen

Neben den thermischen Bedingungen ist auch die Verwendung von *Lewis*-Säuren eine gängige Methode den Übergangszustand der *Diels-Alder*-Reaktion zu überwinden. In der Literatur findet sich ein Beispiel, in dem ein Siebenring in einer intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion unter Verwendung eines TIPS-geschützten 2-Oxyfurans und Zink(II)iodid geschlossen wird.^[130] Diese Bedingungen wurden in Eintrag 1, 2 und 5 unter Verwendung von Acetonitril und Dichlormethan untersucht. Im Fall des TBS-geschützten 2-Oxyfurans **168** war unter diesen Bedingungen lediglich das entschützte Produkt **179** zu beobachten. Dieses bildet sich auch im Fall des TIPS-geschützten Alkin-Substrates **166** vorwiegend aus. Zu

geringeren Teilen ist in dem ¹H-NMR des Rohproduktes auch die unbekannte Verbindung 185 zu sehen, bei welcher es sich ebenfalls nicht um ein Ringschlussprodukt handelt.

Die beiden weiterhin verwendeten *Lewis*-Säuren wurden bereit von *Barriault et. al.* verwendet um den Achtring des Vinigrols (**27**) in einer intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion zu schließen.^[42,58] Unter diesen Bedingungen konnten allerdings in den ¹H-NMRs der Rohprodukte nur entschützte Produkte beobachtet werden. Im Fall des TBS-geschützten 2-Oxyfurans des Alken-Substrates **168** wurde mit Bortrifluorid-Etherat das α,β -ungesättigte Lacton **179** erhalten und mit Zinn(VI)chlorid das nicht konjugierte Furanon **183**. Dieses ist auch das Produkt der in Eintrag 6 gezeigten Versuchsbedingungen, in welchen das TIPS-geschützte 2-Oxyfuran **166** als Edukt verwendet wurde. Unter den *Lewis*-sauren Bedingungen scheint eine Entschützung und Protonierung der α -Position bevorzugt stattzufinden. Da die TBS-Schutzgruppe im Vergleich zu der TIPS-Gruppe wesentlich schneller entschützt wird,^[109a] könnte in Eintrag 3 die Bildung des konjugierten Produktes **179** mit einer Isomerisierung unter sauren Bedingungen erklärt werden.

Tabelle 15 Zusammengefasst werden die Versuche unter Verwendung einiger Lewis-Säuren. Die Nummern in
der Spalte "Produkt" beziehen sich auf das Schema der Tabelle 14.

Lewis-Säure

Bedingungen



168 und 169: Alken 173 und *epi*-173: Alkin



82a/82b

#	Edukt	R	Bedingungen	Produkt[§]	$82a/82b^{\dagger}$
1	168	TBS	ZnI ₂ , MeCN 14 h + 52 h, RT	179	-
2	168	TBS	ZnI ₂ , CH ₂ Cl ₂ 16 h + 72 h, RT	179	_
3	168	TBS	BF ₃ •OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ 30 min, -78 °C	179	_
4	168	TBS	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ 1 h, -78 °C	183 30%	_
5	173	TIPS	ZnI ₂ , MeCN 24.5 h, RT	181/185 = 1/0.33	_
6	173	TIPS	BF ₃ •OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ 30 min, -78 °C	181 15% 182 60%	_

[§]Produkte mittels der Analyse der ¹H-NMR Spektren zugeordnet; in Klammern sind die isolierten Ausbeuten angegeben; [†]Im ¹H-NMR gibt es keinerlei Hinweise auf eine Produktbildung von **82**.

1.5.2.3. Hochdruck-Bedingungen für Diels-Alder Versuche

Nach der Übergangszustands-Theorie ist die Reaktionsgeschwindigkeit einer Reaktion neben der Temperatur auch von dem Volumen des Übergangszustands abhängig. Das heißt, der Übergangszustand einer Reaktion kann auch durch die Verwendung von hohen Drücken (> 5-10 kbar) überwunden werden.^[131] Vor allem bei Reaktionen, die mit einer Volumenabnahme verbunden sind, dazu zählen auch Cycloadditionen, führen diese Drücke zu einer Absenkung der Reaktionsbarriere und einer Verschiebung des Gleichgewichtes zu Gunsten der Produkte.^[131b] In der Literatur finden sich einige Beispiele, die in Naturstoffsynthesen die Schlüsselcyclisierung, ob inter- oder intramolekular, unter Verwendung von sehr hohen Drücken vornehmen.^[131a,132] Für 3-Oxyfurane beispielsweise findet sich eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt für die Herstellung der Jatropholone A und B unter einem Druck von 5 kbar.^[133] Auch für 2-Oxyfurane finden sich Beispiele, allerdings nur für intermolekulare Cycloadditionen.^[134] In einem letzten hier erwähnten Beispiel erfolgt eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Schließen eines Siebenrings unter Verwendung eines Benzyl-geschützten 2-Thiofurans und 19 kbar. Unter diesen Bedingungen wurde der Grundkörper des Naturstoffes Phorbol hergestellt.^[135] Diese Hochdruck-Bedingungen scheinen auch für den hier beschriebenen Zugang zu einer Synthese des Vinigrols (27) als geeignet. Der hohe Druck soll dabei ein mögliches Gleichgewicht auf die Seite des geringeren Volumens, hier das Produkt, bringen. Die dazu durchgeführten Versuche werden im Folgenden diskutiert.

Entgegen der in Kapitel 1.1.4 theoretisch beschriebenen Theorie, wurden hier auch Versuche durchgeführt, bei denen auf eine elektronenziehende Gruppe an dem Dienophil verzichtet wurde. Da diese, wie in Kapitel 1.3.4.2 diskutiert, Probleme bereitete in die Verbindung eingeführt zu werden, bestand die Hoffnung, dass eventuell der hohe Druck den Übergangszustand so sehr begünstigt, dass eine Cycloaddition auch ohne Aktivierung stattfindet. *Baran et. al.* beschrieben für deren intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion zur Schließung der tetracyclischen Verbindung **69** (Schema 15) ebenfalls eine nicht aktivierte Cycloaddition, die lediglich wegen der räumlichen Nähe zustande kam.^[59] Dieser Ansatz wurde sowohl mit dem Alken **170** (Eintrag 1), wie auch mit dem Alkin **165** (Eintrag 5 und 6) durchgeführt. Nach Aufarbeitung der Reaktion mit TBAF-Lösung, bzw. mit Trifluoressigsäure konnten allerdings nur die jeweils entschützten Produkte **189** und **190** und weitere Isomere isoliert werden. Die unbekannten Isomere wurden nicht weiter identifiziert, da ausgeschlossen werden konnte, dass es sich dabei um Ringschlussprodukte handelte. Das Akzeptor-substituierte Alken-Substrat **168** wurde nach der Reaktion unter Hochdruck unter weiteren Aufarbeitungsbedin-

gungen, welche eine Retro-Diels-Alder-Reaktion verhindern sollten, getestet (Eintrag 2-4). Aber auch unter diesen Bedingungen konnte lediglich ein Gemisch aus entschützten Isomeren im ¹H-NMR der Rohprodukte beobachtet werden. Auch mit dem TBS-geschützten 2-Oxyfuran 166 wurde die Aufarbeitung mit TBAF- Lösung und Trifluoressigsäure untersucht (Eintrag 7 und 8). In diesen Fällen wurde ebenso wie unter Verwendung des Alken-Substrates **168** das entschützte Produkt **181** und die unbekannte Verbindung **185** in den ¹H-NMRs der Rohprodukte identifiziert. Eine Testreaktion, welche ohne Aufarbeitung das Rohprodukt zurückgewinnt, konnte zeigen, dass analog der Beobachtung unter thermischen Bedingungen, die Entschützung des 2-Oxyfurans bereits unter den Reaktionsbedingungen stattfindet. Diese Entschützung wurde eigentlich, wegen der Zunahme der Entropie, unter diesen hohen Drücken nicht erwartet. Um die Anwesenheit des Diens für die Diels-Alder-Reaktion zu gewährleisten, wurde Triethylamin zu der Reaktionslösung zugegeben, welches bereits bei den thermischen Bedingungen in Tabelle 14 eine Entschützung verlangsamte. Wie in Eintrag 10-12 zu sehen ist, führt die Zugabe in diesem Fall allerdings nicht dazu, dass das 2-Oxyfuran stabil bleibt. Stattdessen reagiert das Triethylamin bei einem Druck von 14 kbar mit Dichlormethan dem Lösungsmittel und bildet N-(Chloromethyl)-N,N,Ntriethylammoniumchlorid.^[136] Erst mit der Verwendung des TIPS-geschützten 2-Oxyfurans konnte das Edukt nach den Reaktionsbedingungen unter hohem Druck wieder in dem ¹H-NMR des Rohproduktes gefunden werden (Eintrag 13). Nach Aufarbeitung mit TBAF-Lösung konnte in Eintrag 14 aber auch nicht das gewünschte Produkt 188 isoliert werden. In Eintrag 15 wurde ein Versuch unternommen, bei dem die Äquivalente des Fluoridions minimiert wurden, da dieses, wie in Tabelle 9 gezeigt, zu einer möglichen Zersetzung des Furanons und somit möglicherweise auch des gewünschten Cycloadditionsproduktes beiträgt. Auch in diesem Fall waren keine Hinweise auf eine erfolgreiche Diels-Alder-Reaktion in dem ¹H-NMR zu finden. Neben dem entschützten Produkt **181** wurde die unbekannte Verbindung 185 isoliert.

 Tabelle 16 Die Reaktionsbedingungen unter hohem Druck werden zusammengefasst dargestellt. Sowohl ohne,

 wie auch mit elektronenziehender Gruppe an dem Dienophil konnte unter verschiedenen Entschützungsbedingungen keine Produktbildung beobachtet werden.



#	Edukt	R	R′	Bedingungen	Aufarbeitung	Produkt[§]	186/84/ 187/188 [†]
1	170	TBS	Н	Pen., 14 h	TBAF (30 Äq.)	19% 189 16% 184	_
2	168	TBS	COOMe	$\frac{\text{Pen./CH}_2\text{Cl}_2 = 2/1}{14 \text{ h}}$	TBAF (30 Äq.)	15% 179 23% 184	_
3	168	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $2/1$ 14 h	TFA (630 Äq.)	179 + 184	_
4	168	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $2/1$ 14 h	HF•py (30 Äq.)	179 + 184	_
5	165	TBS	Н	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 16 h	TBAF (30 Äq.)	190 + 185 + Isomere	_
6	165	TBS	Н	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 16 h	TFA (630 Äq.)	Isomerenge- misch	_
7	166	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 14 h	TBAF (30 Äq.)	181 + 185 + Isomere	_
8	166	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 14 h	TFA (630 Äq.)	181 + 185	_
9	166	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 14 h	-	181 + 185	_
10	166	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 14 h, 10 Äq. NEt ₃	TBAF (30 Äq.)	181 Et ₃ NCH ₂ ClCl	_
11	166	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 14 h, 10 Äq. NEt ₃	HF•py (30 Äq.)	181 Et ₃ NCH ₂ ClCl	_
12	166	TBS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 14 h, 10 Äq. NEt ₃	_	181 Et ₃ NCH ₂ ClCl	_
13	173	TIPS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 16 h	_	~50% 181 181 + 185	_
14	173	TIPS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 16 h	TBAF (30 Äq.)	Isomerenge- misch	_
15	173	TIPS	COOMe	Pen./CH ₂ Cl ₂ = $1/1$ 16 h	TBAF (1.00 Äq.)	16% 181 25% 185	_

[§]Produkte mittels der Analyse der ¹H-NMR Spektren zugeordnet; in Klammern sind die isolierten Ausbeuten angegeben; [†]Im ¹H-NMR gibt es keinerlei Hinweise auf eine Produktbildung von **82**.

Die Verbindungen **184** und **185**, deren Struktur nicht vollständig aufgeklärt werden konnte, zeigen in den ¹H-NMRs der aufgereinigten Diastereomerengemische stets die charakteristischen Doppelbindungssignale, wie sie auch in den Edukten vorhanden sind. Einzig das Signal für das Proton in Position 7a ist nicht in der Verbindung vorhanden, was auf eine Addition eines Elektrophils an dieser Stelle hindeutet. Eine breite Schwingung bei 3384 cm⁻¹ in dem IR-Spektrum spricht für eine O-H-Schwingung in diesem Molekül. Durchaus wäre vorstellbar, dass bei diesem Druck Sauerstoffmoleküle aus dem Lösungsmittel und dem Überstand des Teflonvials an die nukleophile Position 7a addieren. Für Peroxidschwingungen charakteristische Banden im Bereich von 1200–1000 cm⁻¹ und 1000–800 cm⁻¹ ist in dem IR- Spektrum nicht zu finden.^[64] Für die Hypothese, das sich an Position 7a eine Hydroxy- oder Perhydroxygruppe befindet, spricht zu dem das ¹H-NMR, welches für dieses Proton zwei Singuletts bei 4.03 und 3.70 ppm für die möglichen Diastereomere zeigt, die zusammen ein Integral von eins ergeben. Desweitern sind im ¹³C-NMR Signale vorhanden, die dem Alkin zugeordnet werden können.

Bei allen in diesem Kapitel gezeigten Reaktionen wurde stets das Rohprodukt mittels ¹H-NMR analysiert. Bei keinen Versuch konnten Anzeichen für die Ausbildung der gewünschten Cycloadditionsprodukte gefunden werden. Auch wurde kein Hinweis auf eine mögliche einfache Cyclisierung zwischen Position 7a und der β -Position der α , β -ungesättigten Seitenkette, was einer vinylogen *Michael*-Addition entspräche, gefunden.

Zusammenfassung und Perspektiven 1.6.

Das Gebiet der Totalsynthese hat sich in den letzten Jahren weg von der reinen Machbarkeit der Synthesen hin zu der Entwicklung effektiver und kurzer Syntheserouten entwickelt. Die Atomökonomie und das Vermeiden von Redox-Kaskaden spielt dabei eine entscheidende Rolle. Unter diesen Gesichtspunkten wurde eine kurze Retrosynthese für (-)-Vinigrol entwickelt. Dieses Diterpen besitzt eine einzigartige Struktur und war für Jahre das synthetische Ziel vieler Gruppen weltweit. Die drei bisherigen Synthesen des Naturstoffes, sowie andere Herangehensweisen zu einem Zugang zu Vinigrol wurden in dieser Arbeit ausführlich besprochen. Deren Erkenntnisse flossen in die Syntheseplanung zu einer kurzen Herstellung des Naturstoffes mit ein.

Als Schlüsselschritt für die Herangehensweise dieser Arbeit sollte eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen einem 2-Oxyfuran und einem elektronenarmen Dienophil dienen. Nach dem Ringschluss sollte das cis-Methyl-Hydroxy-Motiv an den Positionen C8 und C8a freigesetzt werden, wodurch ein wesentlich kürzerer Zugang zu Vinigrol machbar wäre. Eine mögliche Formalsynthese wäre anschließend in wenigen Schritten zugänglich. Der Diels-Alder-Vorläufer wurde durch eine sp³-sp³-Kupplungsreaktion zwischen einem cyclischen und einem acyclischen Fragment aufgebaut werden.

Zur Herstellung des cyclischen Fragmentes 106 wurden unterschiedliche Methoden erprobt. In einer direkten basischen Cyclisierung wurden lediglich 26% einer verunreinigten Fraktion isoliert. Über eine Redox-Kaskaden Strategie konnte die Verbindung **106** über vier Schritte in 41% Ausbeute isoliert werden. Dafür wurde, nach α -Alkylierung und Isomerisierung, das Keton reduziert und *in situ* zu einem Lacton cyclisiert. Für die Einführung der Doppelbindung zu dem Furanon 106 wurde das Reagenz N-tert-Butyl-phenylsulfinimidoylchlorid verwendet. Die Einführung des allylischen Chlorids erfolgt unter Verwendung von Natriumhypochlorit und Cer(III)chlorid (Schema 46 links).





Schema 46 Herstellung des cyclischen Fragments 107 und der acyclischen Fragmente 129 und 152.

Es wurden mehrere acyclische Fragmente für eine Kupplung mit dem allylischen Chlorid **107** hergestellt. Erfolgreich konnte diese Reaktion mit den Verbindungen **129** und *rac-***152** durchgeführt werden. Das Stereozentrum in Verbindung **129** wurde mittels eines Organokatalysators aufgebaut. Insgesamt wurde das Iodid **129** in 43% über zwei Schritte hergestellt. Verbindung **152** wurde als Racemat hergestellt und war in sieben Schritten zugänglich (Schema 46 rechts).

Eine Kupplungsreaktion mit dem elektronenziehenden Ester in dem acyclischen Fragment lieferte durch direkte Zinkierung nicht das gewünschte Produkt. Die unsubstituierte Verbindung **129** konnte mittels eines Halogen-Metall-Austausches und anschließender Transmetallierung in einer Kupfer(I)-katalysierten Reaktion mit dem allylischen Chlorid **107** gekupplet werden. Diese Reaktionsbedingungen konnten analog auf die Kupplung des racemischen Alkin-Fragmentes *rac-***152** übertragen werden (Schema 47).



Schema 47 Herstellung der Diels-Alder-Vorläufers 166, 168 und 173.

Um eine *Diels-Alder*-Reaktion mit einem elektronenarmen Alken oder Alkin durchzuführen wurde eine Ester-Gruppe an der terminalen Position installiert. Im Falle des Alkens **127** wurde diese mittels einer Kreuzmetathese mit Methylacrylat und *Hoveyda-Grubbs*-II-Katalysator eingeführt. Die Ringsschlussmetathese ist in diesen Fall allerdings bevorzugt, so dass lediglich 13% des gewünschten Produktes erhalten werden konnten. Methoden um die funktionelle Gruppe auf andere Weise in die Verbindung zu installieren zeigten ebenso stets Selektivitätsprobleme. Im Fall des TMS-geschützten Alkins **159** wurde eine Methode gefunden, bei der das *in situ* hergestellte Alkinylanion mit CO₂ reagiert. Nach Zugabe von Methyliodid konnte der gewünschte Ester in 65% Ausbeute erhalten werden. Die Herstellung des 2-Oxyfurans konnte unter Verwendung von Silyltriflaten nach basischer Aufarbeitung realisiert werden. Versuche weitere Gruppen an dieser Position in die Verbindung einzuführen waren nicht erfolgreich.

Mit den unterschiedlichen 2-Oxyfuranen **166**, **168** und **173** wurde die *Diels-Alder*-Schlüsselreaktion unter verschiedenen Bedingungen getestet. Unter thermischen Bedingungen erfolgte im Fall des TBS-geschützten 2-Oxyfurans die Entschützung zu dem Furanon. Mit Zugabe von Triethylamin konnte diese Entschützung verhindert werden. Allerdings konnten in allen Fällen keine Anzeichen auf die Bildung eines cyclisierten Produktes gefunden werden. Die TIPS-2-Oxyfurane zeigten bereits ohne Triethylamin eine höhere Stabilität, Produktbildung wurde aber auch in diesem Fall nicht beobachtet. Für die *Diels-Alder*-Reaktion wurden des Weiteren verschiedene *Lewis*-Säuren als Katalysatoren erprobt. Unter den getesteten Bedingungen wurde in erster Linie Entschützung festgestellt. Es wurde zudem eine unbekannte Verbindung isoliert, bei der allerdings eine Cyclisierung ausgeschlossen werden konnte.



Schema 48 Erprobung der Diels-Alder-Reaktion unter thermischen, Lewis-sauren und Hochdruck-Bedingungen.

Eine weitere Möglichkeit Reaktionen zu begünstigen, bei denen das Volumen des Produkts geringer ist als das des Edukts ist das Anlegen von Hochdruck. Die hergestellten 2-Oxyfurane wurden unter Bedingungen von 14 kbar über mehrere Stunden gehalten. Trotz Aufarbeitung, die eine Retro-Cycloaddition verhindern sollte, konnte nicht das gewünschte Diels-Alder-Produkt isoliert werden. Im Falle des TBS-geschützten 2-Oxyfurans wurde festgestellt, dass bereits ohne Entschützungsreagenz vollständige Entschützung unter diesen Reaktionsbedingungen stattgefunden hat. Im Falle des TIPS-geschützten 2-Oxyfurans konnte ohne Aufarbeitung nach der Reaktion wieder Edukt isoliert werden. Unter diesen Bedingungen konnte ein unbekanntes Gemisch isoliert werden, welches keine Anzeichen auf Produktbildung zeigt. Vielmehr deuten die analytischen Methoden auf eine Substitution durch eine Hydroxy- oder Perhydroxygruppe an Position 7a des Furanons hin. Zur exakten Strukturaufklärung dieser Verbindung müssten allerdings größere Mengen einer Diastereomeren-angereicherten Verbindung hergestellt werden. Dass ein Ringschluss an diesem System nicht erfolgt, kann verschiedene Gründe haben. Zum einen könnte der sterische Anspruch der TIPS-Schutzgruppe zu groß sein. Zum anderen könnten sowohl die iso-Propylgruppe, wie auch die Methylengruppe der Seitenkette eine nicht-reaktive Konformation begünstigen. Dies

wurde allerdings zu Beginn der Arbeit mittels Modelluntersuchungen und einfachen Rechnungen als unwahrscheinlich eingeschätzt.

Um weitere Untersuchungen der Ringsschlussreaktion zu unternehmen, müsste die Stabilität des Diens garantiert werden. Zudem müsste versucht werden, die Reste des Furans so klein zu wählen, dass von diesen keine sterische Hinderung ausgehen kann. Dazu würde sich beispielsweise ein 2-Carboxyfuran eignen. Allerdings müssten bei diesem Ansatz Modifikationen am geschlossenen Vinigrol-Grundkörper durchgeführt werden, welche sich in vorherigen Arbeiten als sehr problematisch herausstellten. Eine kurze und effektive Synthese wäre damit eventuell nicht mehr möglich. Des Weiteren könnte ein alternatives Dien gewählt werden. Dafür würde ein acyclisches System in Frage kommen oder für eine inverse *Diels-Alder*-Reaktion ein 2-Pyron.

2. Suche nach neuen Fluorquinolonen durch eine Wasserstoffbrücken-vermittelte kombinatorische Bibliothek

2.1. Einleitung

2.1.1. Antibiotika – Wirkungsweise und Resistenzmechanismen

Als 1935 bzw. 1940 die von D. Domagk und I. Fleming entwickelten bzw. entdeckten Antibiotika auf den Markt kamen, hatte dies einen immensen Einfluss auf die Lebensqualität der damaligen Bevölkerung und es veränderte die Welt bis heute.^[137] Zu den beiden Strukturklassen (Sulfonamide und β-Lactame) kamen bis in die Siebziger Jahre noch weitere sieben Klassen synthetischer und natürlich vorkommender Antibiotika hinzu.^[138] Diese Zeitspanne wird auch als das "goldene Zeitalter" in der Antibiotikaforschung bezeichnet.^{[138-} ^{139]} Es folgte eine Zeit in der die Suche nach neuen antibakteriellen Substanzen vernachlässigt wurde.^[138] Zum einen schienen die vorhanden Wirkstoffe als ausreichend, sodass sogar die Notwendigkeit neuer Antibiotika in Frage gestellt wurde.^[137] Zum anderen macht eine Therapie mit einem wirksamen Antibiotikum diese sehr schnell überflüssig, was die Antibiotikaforschung für Pharmaunternehmen zu einer kommerziell wenig interessanten Investition macht.^[138] Die pharmazeutische Industrie zog sich zu dieser Zeit mehr und mehr aus der Antibiotikaforschung zurück.^[139] Nach einer regelrechten Innovationslücke waren Anfang des einundzwanzigsten Jahrhunderts das Oxazolidinon Linolid^[140] und das Lipopeptid Daptomycin^[141] Vertreter neuer Strukturklassen von Antibiotika, die für eine Behandlung am Menschen zugelassen wurden.^[137] Die Gefahr schneller Resistenzbildung und die generell nicht auf Dauer ausgelegte Therapie verlagerten die Antibiotikaforschung weg von den großen kommerziellen Unternehmen hin in akademischen Labore und in kleine und mittlere Biotechnologiefirmen.^[138,142]

Antibiotika hemmen essentielle Funktionen oder Stoffwechselprozesse der Mikroorganismen, ohne dabei deren Wirtsorganismus (Mensch) zu beeinflussen.^[143] Die verschiedenen Klassen von Antibiotika wirken dabei auf unterschiedliche Weise: Sie können die Proteinsynthese oder den Folsäurestoffwechsel der Mikroorganismen hemmen. Des Weiteren können sie den Aufbau der Zellmembran verhindern, oder diese zerstören und die DNA-, bzw. die RNA-Synthese inhibieren.^[138] Als ein beispielhafter Wirkmechanismus dient hier die Inhibierung des Zellmembranaufbaus. Dieser wird durch die in Abbildung 9 gezeigten Antibiotika Penicillin G (**II-1**) und Vancomycin (**II-2**) inhibiert.^[143] Die bakterielle Zellmembran besteht, im Unterschied zu der eukaryotischen überwiegend aus Peptidoglykanen, dem sog. Murein.^[143] Auf Grund der Orthogonalität ist die Zellwandbiosynthese von Bakterien ein

ideales Target für Antibiotika. Die Bakterienmembran muss für dessen höhere Stabilität mittels Transpeptidasen quervernetzt werden. Für diese Quervernetzung wird die Peptidbindung des terminalen D-Ala-D-Ala-Restes durch das Enzym gespalten und mit der Aminogruppe einer Pentaglycinkette verbunden.^[143] Das Penicillin G imitiert diesen terminalen D-Ala-D-Ala-Rest und inhibiert dadurch die Transpeptidase. Die Zellmembran ist nicht mehr stabil und das Antibiotika wirkt somit bakterizid.^[138,143] Das Vancomycin (**II-2**) wirkt entgegengesetzt zu dem Penicillin und bindet das terminale D-Ala-D-Ala-Motiv, so dass dieses nicht mehr von den Transpeptidasen erkannt werden kann.^[144]



Abbildung 9 Die Antibiotika Penicillin G (II-1) und Vancomycin (II-2) inhibieren die Zellwandbiosynthese von Mikroorganismen und wirken deshalb bakterizid.

Durch die falsche Anwendung im humanmedizinischen Bereich und dem weitverbreiteten Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung bildeten sich bakterielle Resistenzen gegen Antibiotika aus.^[145] Diese entstehen durch den Evolutionsdruck auf die Mikrobenpopulation, wobei resistente Organismen selektiert werden.^[137] Die entsprechenden Bakterien waren in der Lage verschiedene Resistenzmechanismen gegen die unterschiedlichen Antibiotikaklassen zu entwickeln: Zum Beispiel durch Mutation des Wirkstofftargets, durch enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums, durch veränderte Aufnahme bzw. verstärkte Ausschleusung des Wirkstoffes.^[137,143] Im Fall von Vancymycin-resistenten Enterococcen (VRE) genügt beispielsweise eine Mutation des D-Ala-D-Ala-Restes des Substrates zu einem D-Ala-D-Lac-Rest, wodurch eine Wasserstoffbrücke durch eine abstoßende Wechselwirkung ersetzt wird und die Bindung zu Vancomycin verloren geht.^[144] Bei Bakterien mit mehreren Resistenzgenen wird im Allgemeinen von multiresistenten Bakterien gesprochen. Europaweit wird die Anzahl der Toten, die jährlich an Infektionen mit multiresistenten Bakterien sterben, auf 25.000 geschätzt. Für Deutschland liegt diese Zahl nach Schätzungen der europäischen Gesundheitsbehörde zwischen 7.500 und 15.000 jährlich. Die Zahl der Infektionen durch Antibiotika-resistente Erreger wird für Deutschland auf 400.000 bis 600.000 im Jahr

geschätzt.^[146] Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit der Suche nach weiteren antibiotisch wirksamen Stoffen, um einen Rückschritt in eine "präantibiotische Vorzeit" zu verhindern.^[137] Im Jahr 2015 wurde über diese Thematik beim G7-Treffen diskutiert und festgelegt sich uneingeschränkt dem globalen Aktionsplan der *world health organisation* (WHO) anzuschließen.^[147]

2.1.2. Fluorquinolone

Neben den bereits erwähnten Antibiotikaklassen der Sulfonamide und der Oxazolidinone gehören auch die Quinolone zu den synthetisch hergestellten Antibiotika.^[137,148] Seit den sechziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurden über 10.000 strukturverwandte Verbindungen dieser Klasse in Patenten und Veröffentlichungen beschrieben.^[149] Dies führte zu einer Zulassung von mehr als 25 Antibiotika dieser Klasse.^[150] Zu der Strukturklasse der antibiotischen Quinolone werden sowohl die eigentlichen Quinolone, in Abbildung 10 die Verbindungen II-4 und II-6, als auch die Naphthyridone, in Abbildung 10 die Verbindungen II-3 und II-5, zusammengefasst.^[149] Weitere Strukturmerkmale dieser Antibiotikaklasse sind die Carbonsäure in C3-Position, ein Substituent an dem Stickstoff in N1-Position und ab der zweiten Generation ein Fluor-Substituent an C6-Position des Heterocyclus. Dieser erhöht die Affinität für das antibakterielle Ziel und die Zellpenetration.^[151] Deswegen hat sich für diese Antibiotikaklasse auch der Name Fluorquinolone durchgesetzt. An Position C7 wurden im Laufe der Zeit immer komplexere Heterocyclen eingeführt, die die pharmakokinetischen Eigenschaften und die Wirksamkeit gegenüber Anaerobier und Gram-positive Bakterien verbesserten.^[150]



Abbildung 10 In der Regel wird die Entwicklung der Fluorquinolon-Antibiotika in Generationen unterteilt. Je ein Beispiel für eine Generation ist in dieser Abbildung dargestellt.

Die bekanntesten Vertreter der Fluorquinolone sind das 1987 zugelassene Ciprofloxacin^[152] (**II-4**) und das 1999 zugelassene Moxifloxacin^[153] (**II-6**). Trotz deren weiten Verbreitung sind die Wirkstoffe mit einigen Nebenwirkungen behaftet.^[154] Fluorquinolone inhibieren die DNA-Replikation und wirken somit bakteriostatisch, da sie das Bakterienwachstum hemmen.^[138] Der biologische Angriffspunkt der Fluorquinolone sind die Typ-II-Topoisomerasen Gyrase und Topoisomerase IV.^[155] In gramnegativen Bakterien, wie *Escherichia Coli* ist die Gyrase der primäre Angriffspunkt, die Topoisomerase IV wird nur inhibiert, wenn die Gyrase mutiert ist und somit kein Fluorquinolon bindet.^[155b] In grampositiven Bakterien wie *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* verhält sich das *vice versa*.^[156] Diese Enzyme sind in der Lage beide Stränge des DNA-Doppelstrangs zu trennen und den DNA-Doppelstrang durch diese Öffnung hindurch zuführen. Diese Mechanismen sind notwendig, um nach der Replikation in DNA Superhelixes einzuführen, dafür ist die Topoisomerase IV zuständig.^[143,156a,157] Für diesen Mechanismus wird Energie benötigt, weshalb diese Enzyme auch eine ATP-Bindungsstelle besitzen (Schema 49).^[156a]



Schema 49 Schematische Darstellung der Funktionsweisen der Typ-II-Topoisomerasen Gyrase und Topoisomerase IV.

Auch wenn bei Naturstoff-Antibiotika sich die Resistenzbildung durch Derivatisierung *in vivo* über Jahrtausende entwickeln konnte, so haben die Mikroorganismen für synthetische Antibiotikaklassen andere Möglichkeiten gefunden, deren Wirksamkeit zu verringern bzw. aufzuheben.^[138,143] Für die Klasse der Quinolone wurden drei unterschiedliche Resistenzmechanismen beschrieben.^[158] So finden zum einem Mutationen in den Genen statt, welche die Targetmoleküle des Antibiotikums codieren. Des Weiteren haben die Mikroorganismen eine Möglichkeit entwickelt, die den bakteriostatischen Wirkstoff entgegen dem Konzentrationsgradient wieder aus der Zelle entfernt. Diese sog. Efflux-Pumpen sind in der Lage unter Energieverbrauch das Antibiotikum aktiv aus der Zelle zu befördern. Außerdem wurde einmalig eine Plasmid-gebundene Resistenz beschrieben.^[158]

2.1.3. Topoisomerase IV und Gyrase

Um neue Wirkstoffe, basierend auf den bereits bekannten Fluorquinolonen zu entwickeln, bietet es sich an, die Interaktionen des Antibiotikums mit dessen Targetmolekül zu untersuchen. Daraus sollen sich mögliche Änderungsvariablen ergeben, die im Idealfall zu weiteren Interaktionen zwischen dem Wirkstoff und dem Enzym führen. Diese Herangehensweise wird mit dem Begriff *rational drug design* beschrieben. Notwendig dafür sind Daten, welche die Interaktion des Wirkstoffes mit dem Targetmolekül so genau wie möglich beschreiben. Prinzipiell bietet sich dafür die Krsitallstrukturanalyse eines Cokristalls aus Protein und Wirkstoff an, es ist aber auch mit modernen NMR-Methoden möglich die entscheidenden Interaktionen herauszustellen.^[159]

Sowohl die Topoisomerase IV, wie auch die Gyrase sind Heterotetramere. Die Topoisomerase IV besteht aus zwei ParC und zwei ParE Untereinheiten, die Gyrase aus zwei GyrA und zwei GyrB Untereinheiten.^[156a,160] Zur Strukturaufklärung dieser Untereinheiten und der gesamten Tetramere wurden bereits einige Arbeiten angefertigt.^[156b,160-161] Für die Untersuchung der Interaktionen zwischen dem Wirkstoff, dem Enzym und der DNA wird eine Cokristallstruktur herangezogen, die von Sanderson et. al. 2009 von der Topoisomerase IV des Streptococcus pneumoniae veröffentlicht wurde.^[160] Die Lage des Moxifloxacins ist in Abbildung 11 bildlich und schematisch dargestellt. Die aromatische Kernstruktur des Fluorquinolones wechselwirkt über π - π -Wechselwirkung mit den aromatischen Basen der DNA. Die Carboxyund die Ketogruppe des Wirkstoffes richten sich räumlich in die Nähe von Gly77 und die Seitenketten von Asp78 und Arg11 aus. Der Cyclopropylrest in Position N1 ist in räumlicher Nähe zu den Seitenketten der Aminosäuren Ser79 und Asp83. Der Sauerstoff der Methoxygruppe in C8-Postion weist einen geringen Abstand zu dem primären Amin des Adenosins des DNA-Fragmentes auf. Der große Rest in C7-Position wechselwirkt mit den aromatischen DNA-Basen und hat eine räumliche Nähe zu der Seitenkette der Aminosäure Arg456.^[160] Mit einer Auflösung von 4 Å sind genauere Aussagen über die Wechselwirkung des Wirkstoffes und des Enzyms, bzw. der DNA mit Vorsicht zu betrachten.^[162] In Modellen mit einer mutierten Gyrase^[161e] und in Cokristallstrukturen mit einem strukturverwandten Wirkstoff der Quinazolindionklasse,^[161c] sowie bei Verwendung der Topoisomerase IV des Organismus Acinetobacter baumannii^[161f] liegt der Wirkstoff um 180° gedreht in der Bindungstasche.^[163] Für die Herangehensweise, die in dieser Arbeit besprochen wird, ist die Tatsache, dass in allen Fällen eine Wechselwirkung mit dem aromatischen Teil der Fluorquinolone und den Substituenten in den Positionen N1, C7 und C8, bzw. N8 stattfindet, entscheidend. Zudem ist die immer wiederkehrende Aussage, dass die Topoisomerase IV und die Gyrase sehr ähnliche

Strukturen und Wirkmechanismen besitzen wichtig.^[156b] Außerdem ist die hohe Variabilität der Fluorquinolone in C7- und N1-Position von entscheidender Bedeutung.



Abbildung 11 Die Kristallstruktur der Topoisomerase IV von *Streptococcus pneumoniae* (links oben) bindet das Fluorquinolon Moxifloxacin; bildlich in der Bindungstasche, links dargestellt, und schematisch, rechts dargestellt.

2.1.4. Dynamisch kombinatorische Chemie

Neben dem mittlerweile klassischen *high throughput screening* (HTS), bei dem jede getestete Verbindung separat synthetisiert und isoliert wird, hat sich im letzten Jahrzehnt in der Wirkstoffforschung die Möglichkeit der dynamisch kombinatorischen Bibliothek (DCL für <u>dynamic combinatorial library</u>) etabliert.^[164] Bei dieser Herangehensweise muss nicht jede getestete Verbindung vorher synthetisiert und isoliert werden, sondern es werden nur Fragmente von möglichen Zielverbindungen hergestellt, welche über ein thermodynamisches Gleichgewicht interagieren können. Wird zu dieser sich im Gleichgewicht befindenden Bibliothek nun das Zielmolekül gegeben, so wird aus dem Gleichgewicht der stärkste Binder entfernt. Stellt sich nun das Gleichgewicht wieder ein, so findet eine Amplifikation des stärksten Binders statt (siehe Schema 50).^[164-165] Dieser Prozess der Selbstassemblierung kann sowohl für die Findung eines Gastes oder einer Wirtstruktur verwendet werden. Diese supramolekulare Herangehensweise findet sowohl im niedermolekularen Bereich wie auch im medizinalchemischen Bereich seine Anwendung.^[166]



Schema 50 Schematische Darstellung einer dynamischen kombinatorischen Bibliothek.

Die Kombination aus strukturbasiertem Design und kombinatorischer Chemie wurde jüngst von *Hirsch et. al.* zur Findung neuer Hemmstoffe für die Aspartylprotease Endothiapepsin angewendet. Aus kommerziell erhältlichen Aldehyden und einfach hergestellten Hydraziden lieferte die Acylhydrazonbibliothek Hemmstoffe mit IC₅₀-Werten im niederen mikromolaren Bereich.^[164] Des Weiteren wurden mit einer DCL, basierend auf Boronsäuren und Catecholen, potente Inhibitoren für Oxygenasen entwickelt.^[166c]

2.2. Zielsetzung

Um der steten Resistenzbildung gegen Antibiotika entgegen zu wirken ist es unabdinglich nach neuen Wirkstoffen zu forschen. Die zu Beginn des einundzwanzigsten Jahrhunderts zugelassenen neuen Wirkstoffklassen der Oxazolidinone und der Lipopeptide zeigten bereits nach wenigen Jahren erste Resistenzen. Dies hat die Notwendigkeit nach der Suche nach neuen Wirkstoffen verschärft, um nicht in eine "präantibiotische Vorzeit" zurückzufallen.

Synthetische Antibiotika, wie die Klasse der Fluorquinolone besitzen den Vorteil, dass sie resistent gegen biologische Metabolisierung in den Zellen sind. Sie bieten somit eine ideale Strukturklasse, um weitere Wirkstoffe mit diesem Grundkörper herzustellen. Mit Hilfe von Struktur-basiertem Design und einer DCL sollen für die Klasse der Fluorquinolone neue potente Wirkstoffe gefunden werden. Die Interaktion der Fragmente soll für diesen Fall über Wasserstoffbrückenbindungen stattfinden (Schema 51). Die Fluorquinolon-Antibiotika scheinen für diese Herangehensweise geradezu prädestiniert zu sein: Erstens besitzen bereits einige Vertreter eine Naphthyridon-Grundstruktur, welche im unsubstituierten Fall bereits einen Wasserstoffbrückenakzeptor und einen Wasserstoffbrückendonor enthält. Zweitens scheint eine große Variabilität an der N1-Position möglich, neben den in Abbildung 10 gezeigten Ethyl- und Cyclopropylresten sind auch aromatische Reste zu finden. Und drittens, dass hat die Entwicklung der Fluorquinolone über die Generationen gezeigt, ist die Änderung der Reste in Position C7 für die Affinität der Wirkstoffe von entscheidender Bedeutung. Diese Reste sind über die Zeit wesentlich größer und damit komplexer geworden. Mit einer solchen Wasserstoffbrücken-vermittelten Bibliothek könnte ein effektives Screening dieser Substituenten ermöglicht werden. Sollte die Bibliothek eine Inhibierung der Targetmoleküle zeigen, so könnte diese auch für die Suche nach Inhibitoren gegen resistente Bakterien verwendet werden.



Schema 51 Schematische Darstellung der in dieser Arbeit geplanten Wasserstoffbrücken-vermittelten dynamischen kombinatorischen Bibliothek.

2.3. Rationales Design und Synthese der Fragmente

2.3.1. Rationales Design der Bibliotheksfragmente

Um eine Wasserstoffbrücken-vermittelte dynamisch kombinatorische Bibliothek auf Basis von Fluorquinolon-Antibiotika zu etablieren, müssen geeignete Fragmente eingesetzt werden. Wie oben bereits erwähnt besitzt eine Unterklasse der Fluorquinolone, die Naphthyridone, bereits ein passendes Wasserstoffbrückenbindungsmotiv. Diese Fragmente werden im Folgenden als Nordfragmente bezeichnet. Die gesuchte Variabilität findet sich allerdings in den Heterocyclischen Substituenten an C7-Position wieder, welche durch die sogenannten Südfragmente in den Komplex eingeführt werden soll. Die Kernstruktur der Nordfragmente ist in den Fluorquinolonen bereits seit Jahrzehnten etabliert und soll auch hier nicht verändert werden. In erster Linie spielt hier die Beschaffenheit der Südfragmente eine entscheidende Rolle. Diese müssen zwangsläufig ebenfalls ein Wasserstoffbrückenbindungsmotiv besitzen. Um die sterischen Möglichkeiten der Verlinkung zwischen dem Bindungsmotiv und dem Heterocyclus abzuschätzen, wurden PM6-Rechnungen mit der Modelierungssoftware Spartan '14 durchgeführt.^[111] Dabei stellte sich heraus, dass diese Verlinkung, wie in Abbildung 12 zu sehen, sowenig Platz wie möglich in Anspruch nehmen sollte. Selbst mit der kleinstmöglichen Variante, dem Alkin-Linker, scheint es im gezeigten Fall, mit einem Formamid als Wasserstoffbrückenindungsmotiv nur sehr knapp möglich, die engste Stelle zwischen den beiden DNA-Basen zu überbrücken.



Abbildung 12 Rationales Design der für die DCL entwickelten Fragmente. Das Nordfragment basiert auf einer Naphthyridon-Grundstruktur, das Südfragment verlinkt das Wasserstoffbrückenbindungsmotiv mit einem Alkin den Heterocyclus.

Neben dem bereits erwähnten Formamid-Rest sind noch weitere Wasserstoffbrückenbindungsmotive denkbar. Hier werden im Folgenden außerdem die Synthese und die anschließende Erprobung von 7-Azaindolen und Pyridinonen als weitere Bindungsmotive beschrieben. Des Weiteren werden für die kleine Bibliothek in Kapitel 2.3.4. die Synthesen von Amiden, 2-Aminopyridine und 2-Aminothiazole beschrieben.

2.3.2. Nordfragmente

Die Synthese der Nordfragmente basiert weitestgehend auf etablierten Synthesen für Fluorquinolone. Der kommerziell erhältliche β -Ketoester **II-7** kann in drei Schritten zu dem Naphthyridon **II-8** mit 73% Ausbeute umgesetzt werden.^[167] Der aromatische Chlorsubstituent wurde im Folgenden mit Palladium(0) auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre reduziert und Ester **II-9** erhalten.^[168] Nach Verseifung des Esters **II-9** mit Lithiumhydroxid^[169] konnte die Dimethoxybenzylschutzgruppe an Position N1 mit Trifluoressigsäure^[167] entfernt werden. Die Carbonsäure **II-11** wurde mittels wässriger, basischer Extraktion aufgereinigt und nach Ansäuern der wässrigen Lösung wurde die freie Säure ohne weitere Aufreinigung als Produkt erhalten. Die chemische Verschiebung von 178.4 ppm des ¹³C-Signals der Position C4 zeigt in Dimethylsulfoxid-d₆ die gezeigte Ketoform der Verbindung **II-11**. Das entspricht auch Angaben aus der Literatur.^[170]



Schema 52 Die Herstellung der Nordfragmente II-11, II-13 und II-15.

Neben der in Position C7 unsubstituierten Verbindung **II-11** wurden zwei weitere Nordfragmente hergestellt. Die Einführung des primären Amins erfolgt unter Verwendung von *Hünig*-Base,^[167] der Pyrrolidyl-Rest konnte ohne Verwendung einer weiteren Base eingeführt werden.^[171] Nach Verseifung und Entschützung wurden beide Verbindungen analog zu **II-11** aufgearbeitet.

2.3.3. Südfragmente – große Bibliothek

2.3.3.1. Formamide

Die erste Klasse der Formamid-Südfragmente wurde ausgehend von Propargylamin (**II-16**) synthetisiert. Nach Formylierung^[172] wurde das Formamid **II-17** in einer Alkin-*Mannich*-Reaktion mit verschiedenen cyclischen und acyclischen sekundären Aminen unter Kupfer(I)-Katalyse umgesetzt.^[173] Mit dieser zweistufigen Synthese konnten sechs verschiedene Südfragmente mit dem Formamid-Wassertstoffbrückenbindungsmotiv in einer mittleren Ausbeute hergestellt werden.



Schema 53 Ausgehend von Propargylamin (II-16) wurden die Formamide II-18–II-23 in zwei Stufen hergestellt.

Um eine Variation des cyclischen Fragments zu erhalten wurde eine Addition des Propargylamins (**II-16**) an Cyclohexanon durchgeführt.^[174] Nach analoger Formylierung^[172] wurde der tertiäre Alkohol **II-25** nach mehrmaliger säulenchromatographischer Aufreinigung in einer geringen Ausbeute erhalten.



Schema 54 Nach Addition des Propargylamins an Cyclohexanon kann Verbindung II-25 hergestellt werden.

Da, wie in dem Model in Abbildung 12 zu sehen ist, eventuell der räumliche Anspruch der Südfragmente eine entscheidende Rolle spielt, wird im Anschluss die Synthese von Formamiden beschrieben, die auf eine Methylengruppe zwischen dem Alkin-Linker und dem Heterocyclus verzichtet. Die kommerziell erhältlichen Carbonsäuren *rac*-II-26–*rac*-II-28 wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu den primären Alkoholen *rac*-II-29–*rac*-II-31 reduziert.^[175] Nach Schützung der sekundären Amine mit der Boc-Schutzgruppe^[176] wurden die primären Alkohole zu den Aldehyden *rac*-II-35–*rac*-II-37 oxidiert.^[112] Diese wurden im Folgenden mit dem *Ohira-Bestmann*-Reagenz unter basischen Bedingungen in Methanol zu den terminalen Alkinen *rac*-II-38–*rac*-II-40 homologisiert.^[113] Die terminalen Alkine wurden für die folgende Formamidsynthese und für die in den folgenden Kapitel beschriebenen Synthesen der 7-Azaindole und der 2-Pyridinone verwendet.



Schema 55 Herstellung der terminalen Alkine *rac*-II-38–*rac*-II-40 ausgehend von den kommerziell erhältlichen Carbonsäuren *rac*-II-26–*rac*-II-28.

Die terminalen Alkine *rac*-II-38–*rac*-II-40 wurden mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit *para*-Formaldehyd die propargylischen Alkohole *rac*-II-41–*rac*-II-43 hergestellt. Nach Mesylierung wurden die Formamide in einer zweistufigen Synthese hergestellt.^[177] Nach Entschützung der Boc-Schutzgruppen konnte Verbindung *rac*-II-50 mittels Säulenchromatographie und die Verbindungnen *rac*-II-51 und *rac*-II-52 mittels präparativer RP-HPLC als TFA-Salz aufgereinigt werden. Die Reinverbindungen wurden stets als ein Rotationsisomerengemisch erhalten, wobei das nicht gezeigte *trans*-Isomer bevorzugt vorliegt.



Schema 56 Herstellung von drei Formamiden, bei denen im Vergleich zu den in Schema 53 gezeigten, keine Methylengruppe zwischen dem Alkin-Linker und dem Heterocyclus ist.

2.3.3.2. 7-Azaindole

Als ein weiteres Wasserstoffbrückenbindungsmotiv sollen 7-Azaindole verwendet werden. Deren Vorteil liegt darin, dass sie keine Rotationsisomere besitzen und die Herstellung über eine Kupplungsreaktion zwischen einem terminalen Alkin und einem aromatischen Halogenid erfolgen kann. Für die Südfragmente, bei denen eine Methylengruppe zwischen dem Alkin-Linker und dem Heterocyclus ist, wurden die in Schema 57 beschriebenen tertiären Amine hergestellt. Ausgehend von Propargylbromid wurden die Verbindungnen **II-54–II-59** mit zwei Äquvivalenten der entsprechenden Amine hergestellt.^[178]



Schema 57 Herstellung der mit einer Methylengruppe versehenen terminalen Alkine II-54–II-59.

Das aromatische Iodid **II-62** konnte angelehnt an einer Literatursynthese hergestellt werden.^[179] Dazu ebenfalls analog konnte die *Sonogashira*-Kupplung zwischen den terminalen Alkinen und dem Iodid **II-62** durchgeführt werden. Für diese Reaktion wurde Palladium(0) auf Kohle als Katalysator und Wasser als Lösungsmittel verwendet.^[179] Nach der Isolierung der gekuppelten Verbindungen **II-63–II-70** konnte die Phenylsulfonyl-Gruppe mit Kaliumcarbonat entfernt werden.^[180] Diejenigen Verbindungen, die ein sekundäres Amin mit einer Boc-Schutzgruppe beinhalten wurden anschließend mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan zur Freisetzung der sekundären Amine behandelt (siehe Schema 58).



Schema 58 Die Herstellung der unterschiedlichen 7-Azaindol-Fragmente erfolgt über eine *Sonogashira*-Kupplungsreaktion zwischen den terminalen Alkinen und dem Iodid II-62.

2.3.3.3. 2-Pyridinone

Analog zu der Herstellung der Azaindol-Südfragmente kann auch für die Synthese der Pyridinone eine Kupplungsreaktion verwendet werden. Mittels Substitution wurde in das 2,6-Dibrompyridin die Oxybenzyl-Gruppe eingeführt.^[181] Mit einer von *Buchwald et. al.* beschriebenen Methode wurde das Bromid **II-83** partiell in das Iodid **II-84** überführt.^[182] Die beiden Halogenide konnten nicht getrennt werden, aber das Verwenden des Gemisches erhöhte die Ausbeute in der Folgereaktion. Die Kupplungsreaktion wurde unter den analogen Bedingungen wie bei den Azaindolen durchgeführt.^[179] Die Benzyl-Entschützung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan setzte im Folgenden die Pyridinone frei.^[183] Gleichzeitig wurde auch bei den Fragmenten mit geschützten sekundären Aminen die Boc-Schutzgruppe entfernt.



Schema 59 Analog zu der Herstellung der 7-Azaindole (Schema 58) können die Pyridinone II-89–*rac*-II-92 hergestellt werden.

2.3.4. Südfragmente – kleine Bibliothek

Neben den in Kapitel 2.3.3 beschriebenen Südfragmenten, bei denen das Wasserstoffbrückenbindungsmotiv über einen Linker mit dem Heterocyclus verbunden ist, wurde auch eine Bibliothek entwickelt, bei welcher der Heterocyclus mit dem Nordfragment verbunden ist. Eine Variation kann dadurch nur in dem Bereich des Wasserstoffbrückenbindungsmotiv stattfinden, die Fragmente sind deutlich kleiner und können in einem Schritt hergestellt werden, oder sind direkt kommerziell erhältlich. Die Formamide und die Acetylamide besitzen zwei Möglichkeiten mit dem Wasserstoffbindungsmotiv des Nordfragments zu interagieren. Zudem sind sie in der Lage mit dem Nordfragment **II-13** drei Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Die Herstellung erfolgte über ein gemischtes Anhydrid analog zu der Literatur.^[184] Auch die Acetylamide^[185] **II-94** und **II-99** und die *N*-Methyl-2aminoheterocyclen **II-95**^[186] und **II-100**^[187] wurden analog zur Literatur hergestellt.



Schema 60 Die Fragmente der kleinen Bibliothek sind in einem Schritt herstelltbar oder können kommerziell erworben werden.

Die unsubstituierten Verbindungen 2-Pyridinon (**II-96**) und 7-Azaindol (**II-97**) waren kommerziell erhältlich und die Amide **II-101** und **II-102** konnten analog zur Literatur hergestellt werden.^[188] Ursprünglich wurde auch die Herstellung von 2-Aminopyridin- und 2-Aminothiazol-Bindungsmotiven für die große Bibliothek geplant. Diese Herstellung erwies sich aber als nicht durchführbar, zudem schien – in den Modellen – das Wasserstoffbrückenbindungsmotiv das Alkin zu nahe an das Nordfragmentes zu drücken.

2.4. Assay – Durchführung und Ergebnisse

Im eigentlichen Fall einer dynamisch kombinatorischen Bibliothek (DCL) liegt vor der Zugabe der Zielverbindung, hier ein Enzym, ein Gleichgewicht mit allen möglichen Kombinationen aus den Verbindungen vor. Das vereinfacht den Arbeitsaufwand für die Erprobung der Verbindungen und stellt einen entscheidenden Vorteil der DCLs dar. Ein Problem, das dabei allerdings entsteht ist die Identifizierung der potentesten Kombination. Die Analytik für solche Fragestellungen ist durchaus sehr komplex und wird in der Regel erst nach der Etablierung der Bibliothek entwickelt. Für die hier gezeigten Versuche wurden stets einfache Kombinationen aus einem Nord- und einem Südfragment getestet. Deshalb wird von hier an lediglich der Terminus "kombinatorische Bibliothek" verwendet.

Die in Kapitel 2.3 hergestellten Fragmente werden im Folgenden in unterschiedlichen Kombinationen auf deren inhibitorische Eigenschaften getestet. Die hier beschriebenen und durchgeführten Assays waren bereits etabliert^[189] und konnten kommerziell von der Firma Inspiralis Limited erworben werden. Insgesamt wurden zwei unterschiedliche Assays durchgeführt. Mit den Topoisomerasen IV von Escherichia coli und Staphylococcus aureus wurde ein sog. Entkettungsassay (eng.: decatenation assay) durchgeführt. Mit der Gyrase von Escherichia coli wurde ein sog. supercoiling assay durchgeführt. Beide Assays beruhen auf den bereits in Kapitel 2.1.3 beschriebenen Funktionen der Enzyme. Die Topoisomerase IV entkettet replizierte und damit verkettete Plasmide. Beide Formen der Plasmide verhalten sich in Agarosegelen unterschiedlich, so dass nach Einwirken der Enzyme auf die Substrate der Entkettungsgrad mittels Agarosegel veranschaulicht werden kann. In Abbildung 13 ist in Reihe II-4 eine klare Abnahme der entketteten Plasmid-DNA zu beobachten. Entgegengesetzt dazu ist eine deutliche Zunahme der verketteten DNA in den Taschen des Agarosegels ab 160 µM zu sehen. Wirkt also das Ciprofolxacin (II-4) auf das Enzym in Anwesenheit des Substrates ein, so wird die Enzymaktivität ab einer Konzentration von 20 µM des Antibiotikums geringer, die DNA wird weniger entkettet und ist somit zu groß um durch das Agarosegel geleitet zu werden. Diese Werte für Ciprofloxacin entsprechen in etwa den Werten aus der Literatur.^[189] Dieses Experiment wurde immer zu Beginn einer neuen Assayreihe als Kontrollexperiment durchgeführt. Die für die kombinatorische Bibliothek hergestellten Nordfragmente wurden in einer gleichen Konzentrationsreihe wie das Ciprofloxacin getestet. Alle drei Fragmente besitzen selbst bei einer Konzentration von 1280 µM noch eine klar ersichtliche Bande der entketteten Plasmid-DNA. Bei Verbindung **II-15** lässt sich allerdings eine Abnahme der Intensität vermuten. Die Tatsache, dass die Nordfragmente alleine keine, oder nur eine sehr geringe Inhibierung des Enzyms zeigen ist
eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung dieser kombinatorischen Bibliothek, da sonst der Einfluss der Südfragmente nicht klar ersichtlich wäre.



Abbildung 13 Die Agarosegele zeigen im Fall von Ciprofloxacin (II-4) eine Inhibition zwischen 20 und 40 μM.
 Diese Werte entsprechen den Literaturangaben.^[189] Der Versuch wird als Kontrollexperiment verwendet. Die Nordfragmente II-11, II-13 und II-15 zeigen dagegen keinen inhibitorischen Effekt.

Ein vergleichbarer Assay wurde für die Gyrase von *Escherichia coli* durchgeführt. Im Gegensatz zu der verketteten DNA des Topoisomerase IV Assays ist das Substrat des Gyrase Assays, die entwundene DNA, in der Lage in das Agarosegel zu gelangen. Die superhelikale DNA, welche das Produkt der Gyrase ist, ist kleiner bei gleicher Ladung und läuft somit weiter in dem Agarosegel, wie in Abbildung 14 zu sehen ist. Das Ciprofloxacin **II-4** besitzt gegenüber der Gyrase eine höhere Affinität, so dass bereits bei 5 µM weitestgehend keine superhelikale DNA mehr zu sehen ist. Dieser Wert entspricht ebenso in etwa Werten aus der Literatur.^[189] Die drei Nordfragmente wurden in diesem Assay nur bei höheren Konzentrationen getestet. Das vollständig unsubstituerte Nordfragment **II-11** zeigt bis zu einer Konzentration von 1280 µM keine Abnahme. Sowohl das Fragment **II-13**, wie auch das Fragment **II-15** zeigen bei höheren Konzentrationen einen leichten Rückgang der superhelikalen DNA. Für



die Assays in Anwesenheit der Südfragmente wurde stets eine Konzentration gewählt, die eine alleinige Inhibierung durch das jeweilige Nordfragment sicher ausschließen lässt.



Für die Untersuchung der Wasserstoffbrücken-vermittelten kombinatorischen Bibliothek wurden im Folgenden die Südfragmente mit den jeweils angegebenen Nordfragmenten in den Assays getestet. Die Konzentration der Südfragmente betrug dafür 1280 μ M, die Nordfragmentkonzentration war bei den Topoisomerase IV Assays ebenfalls 1280 μ M. Bei den Gyrase Assays wurde die Konzentration der Nordfragmente etwas angepasst. Für Fragment **II-11** wurde ebenfalls eine Konzentration von 1280 μ M eingesetzt, für Fragment **II-13** wurde eine Konzentration von 640 μ M und für Fragment **II-15** eine Konzentration von 160 μ M verwendet.

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Assays der großen Bibliothek zusammengefasst. Bei den getesteten Konzentrationen wurde in keinem Fall eine Änderung der Bandenstärken in den Agarosegelen festgestellt. Eine weitere Erhöhung der Konzentration des Nordfragments **II-11** ist nicht möglich, da bereits seine Löslichkeitsgrenze erreicht wurde. Eine Niederschlagsbildung während des Assays konnte mit bloßem Auge in keinem Fall festgestellt werden. Es konnte zudem kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Wasserstoffbrückenbindungsmotiven festgestellt werden. Außerdem wurde auch mit den Südfragmenten (**II-50–II-52**, **II-79–II-81** und **II-90–II-92**) ohne der, als zu sterisch anspruchsvoll eingeschätzten Methylengruppe zwischen dem Alkin-Linker und dem Heterocyclus keine Verbesserung festgestellt.

 Tabelle 17 Die Tabelle fasst alle getesteten Kombinationen der Wasserstoffbrücken-vermittelten Bibliothek der großen Südfragmente zusammen. Bei keinen der hier gezeigten Assays wurde eine Inhibierung der Enzyme festgestelt.

Enzym	E. Co Topo meras	o <i>li</i> iso- se IV	E. Co Gyras	oli se	S. au Topo some IV	<i>reus</i> pi- prase	Enzym	<i>E. Coli</i> Topoiso- merase IV		<i>E. Coli</i> Gyrase		<i>S. aureus</i> Topoiso- merase IV	
Fragment	ІІ- 11	II- 13	II- 11	II- 13	II- 11	II- 13	Fragment	II- 11	II- 13	II- 11	II- 13	П- 11	II- 13
	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	×	N II-72	X	X	X	X	X	X
O H-20 H	X	_	×	×	X	×		X	×	×	×	X	X
	X	X		X	X	X	N II-74	X	X	X	X	X	X
	X	_	X	_	X	X	N II-75	X	_	_	X	X	X
	X	_	X	-	X	X	NH H II-79	X	X	X	-	X	X
	×	X	×	×	×	×	HN HN N	×	×	×	×	×	×
H OH II-25 H	×	_	×	×	×	×	HN HI-81	×	×	×	×	X	×
HN HN H-51 H	X	X	×	×	×	×		×	×	-	X	X	×
	X	X	X	×	X	×	HN HN O II-91	×	X	X	X	X	×
	×	×	-	X	X	×	HN H H-92 H H-92 H	×	×	X	_	X	×

X keine Inhibierung bis 1280 μM

nicht getestet

Für die kleine Bibliothek wurden lediglich die Nordfragmente **II-13** und **II-15** getestet, da eine Aminfunktionalität in Position C7 als notwendig für eine gewisse Affinität der Nordfragmente zu dem Enzym angesehen wurde. Die Konzentrationen der Nordfragmente wurden analog zu der großen Bibliothek verwendet. Die Südfragmente wurden mit einer Konzentration von 1280 μ M in dem Assay eingesetzt. Analog zu der großen Bibliothek wurde auch hier, wie in Tabelle 18 zusammengefasst, keine Inhibierung der Enzyme beobachtet. Weder die neuen Wasserstoffbrückenbindungsmotive noch die kommerziell erhältlichen Fragmente zeigten eine Verminderung der Produkt-DNA Bande.

 Tabelle 18 Die Tabelle fasst die getesteten Kombinationen der Wasserstoffbrücken-vermittelten Bibliothek der

 kleinen Südfragmente zusammen. Bei keiner der gezeigten Kombinationen konnte eine Inhibierung der Enzyme

 festgestellt werden.

	E. Coli Topois se IV	omera-	E. Coli Gyrase		S. aureus Topoisomera- se IV			E. Coli Topoisomera- se IV		E. Coli Gyrase		S. aureus Topoisomera- se IV	
Fragment	II-13	II-15	II-13	II-15	II-13	II-15	Fragment	II-13	II-15	II-13	II-15	II-13	II-15
H H N O II-93	×	×	_	×	_	×	H H H H N S S S	×	×	_	×	_	×
H O II-94	×	×	_	_	_	_	H 0 II-99	×	×	_	_	_	×
H N II-95	×	X	_	_	_	×	H S II-100	×	×	_	_	_	×
H N II-96	×	×	_	_	_	×	H N II-97	×	×	_	×	_	×
H J II-101	×	×	_	×	_	×	H J II-102	×	×	_	_	_	_
 keine Inhibierung bis 1280 μM nicht getestet 													

Sowohl die große, wie auch die kleine Wasserstoffbrücken-vermittelte kombinatorische Bibliothek zeigten keine positiven Ergebnisse bezüglich der Inhibierung der Zielmoleküle. Mögliche Gründe, warum keine Inhibition stattgefunden hat, wurden nicht weiter untersucht, weshalb dazu nur Vermutungen angestellt werden können. Eine Desolvatisierung der Fragmente in wässriger Lösung, welche für die Interaktion notwendig ist, sollte auf jeden Fall entropisch begünstigt sein. Bilden sich die Kombinationen der Homodimere und des Heterodimers in Lösung aus, so wird eine Aufnahme in die Bindungstasche der Enzyme eventuell durch den zu großen räumlichen Anspruch der Inhibitoren verhindert. Neben den Fragmenten befinden sich auch weitere freie Wasserstoffbrückenbindungsmotive an der Außenseite der Plasmid-DNA, welche ebenso die Fragmente binden könnten. All dies könnten Gründe sein, warum die Wasserstoffbrücken-vermittelte kombinatorische Bibliothek sich für die Findung neuer Fluorquinolon-Antibiotika als nicht praktikabel herausstellte.

2.5. Zusammenfassung

Die immer schneller werdende Resistenzbildung gegen neue Antibiotika macht die Suche nach neuen Wirkstoffen unabdingbar. Allein in Deutschland wird die Zahl der Toten, welche an einer Infektion von multiresistenten Bakterien sterben, auf 7.500 bis 15.000 pro Jahr geschätzt. Dies hat dafür gesorgt, dass der Kampf gegen diese Keime selbst auf höchsten politischen Ebenen diskutiert wird.

Ein Ansatz, um neue Antibiotika zu finden ist die Weiterentwicklung bereits etablierter Strukturklassen. In dieser Arbeit ging es um die Entwicklung einer Wasserstoffbrückenvermittelten kombinatorischen Bibliothek auf der Basis der bereits etablierten Antibiotikaklasse der Fluorquinolone. Diese bilden für die, auf Struktur-basiertem Design entwickelte Herangehensweise den idealen Grundstock. Anhand von bereits bestehenden Cokristallstrukturen wurden die Fragmente für diese Bibliothek entwickelt.

Für die Synthese der Nordfragmente konnte auf die bereits etablierten Syntheserouten der Fluorquinolone zurückgegriffen werden. Bei den Südfragmenten wurden unterschiedliche Wasserstoffbrückenbindungsmotive über einen Alkin-Linker mit verschiedenen Heterocyclen verknüpft. Als Wasserstoffbrückenbindungsmotive wurden für die große Bibliothek Formamide, 7-Azaindole und 2-Pyridinone verwendet. Die Heterocyclen wurden sowohl über eine Methylengruppe, wie auch direkt mit dem Alkin-Linker verbunden. Für eine kleine Bibliothek wurden Nordfragmente mit einer Amin-Funktionalität in C7-Position des Naphthyridons hergestellt. Die kleinen Südfragmente konnten in einem Schritt nach bekannten Literaturvorschriften hergestellt werden, oder waren kommerziell erhältlich.

Um die geplante Wasserstoffbrücken-vermittelte kombinatorische Bibliothek auf deren inhibitorische Eigenschaften bezüglich der Zielmoleküle zu testen, konnte auf bereits etablierte Assays zurückgegriffen werden. Das Funktionieren des Assays wurde sowohl im Fall der Topoisomerse IV von *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*, wie auch im Fall der Gyrase von *Escherichia coli* mit Ciprofloxacin erfolgreich gezeigt. Die unterschiedlichen Kombinationen aus den Nordfragmenten und den Südfragmenten zeigten sowohl im Fall der großen, wie auch im Fall der kleinen Bibliothek keine Inhibition. Mögliche Gründe für diese Beobachtung wurden nicht weiter untersucht, so können dazu nur Vermutungen geäußert werden. Eventuell sind die Kombinationen aus Nord- und Südfragment sterisch zu anspruchsvoll um in die hydrophobe Bindetasche der Enzyme aufgenommen zu werden.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

1.1. Vorbemerkung

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt.

1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Dichlormethan und Diehtylether wurden durch eine Lösungsmittelreinigungsanlage SPS-800 (Solvent Purification System) der Firma *MBraun* gereinigt. Als Inertgas wurde Argon verwendet und zur Entfernung des Wassers wurden folgende Reinigungskolonen eingesetzt:

Dichlormethan:	$2 \times MB$ -KOL-A (Aluminiumoxid)
Diethylether:	1 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid), 1 × MB-KOL-M Typ 2
	(Molekularsieb 3 Å)

Tetrahydrofuran wurde für die Reaktionen durch Rühren unter Rückfluss über Natrium (als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon) getrocknet und vor Verwendung destilliert.

Diisopropylamin wurde über Calciumhydrid für mindestens 24 Stunden unter Rückfluss gerührt, anschließend destilliert und über Molekularsieb (4 Å) unter Argon gelagert.

Lösungsmittel für die Säulen- und Dünnschichtchromatographie, sowie für feuchtigkeitsunempfindliche Reaktionen [Pentan (P), Ethylacetat (EE), Diehtylehter (Et₂O), Dichlormethan (CH₂Cl₂), Chloroform (CHCl₃), Methanol (MeOH)] wurden nach einfacher Destillation verwendet. Alle anderen Lösungsmittel und kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Folgende Lösungsmittel wurden von den angegebenen Firmen in den entsprechenden Qualitätsstufen bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet:

Acetonitril (MeCN): Acros Organics, 99.9%. < 0.005% Wasser.

Benzol (PhH): Sigma Aldrich, puriss., < 0.005% Wasser.

N,N-Dimethylacetamid (DMA): Fluka, puriss., < 0.01% Wasser.

N,N-Dimethylformamid (DMF): Acros Organics, 99.8%, < 0.01% Wasser.

Methanol (MeOH): Acros Organics, 99.8%, < 0.005% Wasser.

Pyridin (py): Acros Organics, 99.8%, < 0.005% Wasser.

Toluol (Tol): Acros Organics, 99.8%, < 0.005% Wasser.

Triethylamin (NEt₃): VWR, 99%

Nicht explizit erwähnte Reagenzien wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1.3. Analytische Methoden und verwendete Geräte

Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Fertigplatten der Firma *Merck* (Glas, Kieselgel 60, F₂₅₄) aufgenommen. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion in UV-Licht (λ = 254 nm und λ = 366 nm [UV]) und durch Eintauchen in eine Lösung von 1.5 g Kaliumpermanganat, 10 g Kaliumcarbonat, und 1.25 mL 10%iger Natronlauge in 200 mL Wasser [KMnO₄] und anschließender Wärmebehandlung.

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (230 – 240 mesh ASTM, Korngröße 40-63 µm) der Firma *Merck* verwendet. Die jeweiligen Säulenbedingungen sind in folgender Form angegeben: [Kieselgel (KG), Volumen KG, Säulendurchmesser; Elutionsmittelverhältnis, Nachweismethode].

Gaschromatographie (GC)

Die massenspektroskopischen Daten wurden mit einer GC-MS-Kopplung der Firma Agilent [GC-System: Agilent 6890 mit einer HP-5MS Säule (Dimethylpolysiloxan. 30 μm), Trägergas Helium; Massendetektion: Agilent 5973 Network Mass Selective Detector (EI, 70 eV)] oder einem MAT 8200 der Firma *Finnigan* (EI, 70 eV) aufgenommen. Messungen an chiraler stationärer Phase wurden mit einer mit 2,3-Dimethyl-6-TBDMS-β-cyclodextrinmodifizierten Säule durchgeführt.

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Präparative RP-HPLC wurde mit einem Waters 2545 quaternary gradient module durchgeführt, bestückt mit einer Waters XBridge C18 Säule ($5.0 \mu m$, $30 \times 150 mm$, Flussrate = 50 mL/min) und einer YMC Triat C18 Säule ($3.5 \mu m$, $10 \times 250 mm$, Flussrate = 10 mL/min). Detektion und Fraktionierung wurden mit einem Waters 2998 PDA Detektor und mit einem Waters Fraction Collector III durchgeführt.

Kernresonanzspektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten AV-250, AV-300, AV-360, AV-400, AV500 und AV-500cr der Firma *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ-Werten (ppm) angegeben. Die Signale der ¹H-NMR-Spektren beziehen sich auf die Signale des Restprotonengehalts der verwendeten Lösungsmittel, in ¹³C-NMR-Spektren dienen die deuteriumgekoppelten Multipletts der Lösungsmittel als Referenz.^[190]

Bei der Zuordnung der Signale und für die Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, hept.– Heptett, m – Multiplett, b – breit, virt. – virtuell. Zur vollständigen Charakterisierung der Verbindungen wurden neben den Standart-NMR-Messungen auch DEPT-, HSQC-, HMBC-, ¹H-¹H-COSY und NOESY-Experimente durchgeführt.

Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem JASCO IR-4100 Spektrometer direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren ATR aufgenommen. Die Intensitäten wurden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark), b (breit).

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Daten wurden mit einer GC-MS-Kopplung der Firma *Agilent* [GC-System: Agilent 6890 mit einer HP-5MS Säule (Dimethylpolysiloxan, 30 m), Trägergas Helium; Massendetektion: Agilent 5973 Network Mass Selective Detector (EI, 70 eV)] oder einem MAT 8200 der Firma *Finnigan* (EI, 70 eV) aufgenommen.

Hochaufgelöste Massen (HRMS) wurden an einem MAT 8200 der Firma Finnigan bestimmt.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einer Apparatur nach *Kofler* ("Thermopan", Firma *Reichert*, Wien) gemessen und sind nicht korrigiert.

Ozonolysen

Ozon wurde mit einem Ozongenerator Typ 502 der Fa. FisherTechnology erzeugt.

Hochdruckreaktionen

Reaktionen unter Hochdruckbedingungen wurden mit einer 14 kbar-Anlage der Firma Hofer (Andreas Hofer Hochdrucktechnik GmbH, Mühlheim an der Ruhr) durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde dafür in einem Teflonvial in Öl gegeben und unter Druck gesetzt.

2. Synthesevorschriften und analytische Daten

2.1. Studien zu einer kurzen Synthese von (–)-Vinigrol

2.1.1. Cyclische Fragmente

Methyl 2-((1S,3R,6R)-3-methyl-2-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)acetat (90)



In einen ausgeheizten 1 L Schlenk-Kolben mit Rührfisch wurde unter Argon Tetrahydrofuran (263 mL, 0.5 M) mit einer Doppelkanüle transferiert. Nach der Zugabe von Diisopropylamin (25.0 mL, 26.9 g, 210 mmol, 1.60 Äq.) wurde die Lösung auf -78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von n-Butyllithium in Hexan (60.4 mL, 9.68 g, 151 mmol, 2.5 M, 1.15 Äg.) so zugegeben, sodass die Temperatur möglichst konstant blieb, dafür wurden alle 10 min 6 mL n-Butyllithium in Hexan auf einmal zugegeben. Nach den dafür benötigten 100 Minuten wurde für weitere 15 Minuten bei -78 °C und anschließend für 20 min bei 0 °C gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78 °C wurde (R)-Dihydrocarvon (83) (21.5 mL, 20.0 g, 131 mmol, 1.0 Äq.) als ein Gemisch von Isomeren (d.r. =4/1) über 1 Stunde zu der Reaktionslösung mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Nach Rühren für 2 Stunden bei dieser Temperatur wurde Methylbromoacetat (18.3 mL, 30.2 g, 197 mmol, 1.5 Äq.) zur Reaktionslösung zugegeben, die Reaktion auf Raumtemperatur aufgetaut und für 19 Stunden gerührt. Es wurde wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (140 mL) und Wasser (20 mL) zum Beenden der Reaktion zugegeben. Organische und wässrige Phase wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether $(3 \times 250 \text{ mL})$ und Dichlormethan $(2 \times 250 \text{ mL})$ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der aufkonzentrierte Rückstand wurde in Diethylether (200 mL) aufgenommen und mit Wasser (7 × 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (34.2 g) wurde als ein Gemisch von Isomeren isoliert und ohne weitere Aufreinigung in dem nächsten Schritt eingesetzt.

Das Isomerengemisch (29.5 g, 131 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (0.20 L, 0.66 M) gelöst, mit Natriummethanolat (3.55 g, 65.7 mmol, 0.50 Äq.) versetzt und für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die anfangs trübe Lösung klarte in dieser Zeit auf. Es wurde wässrige Salzsäure (80 mL, 1 M) zugegeben und das Methanol unter Vakuum entfernt. Das Produkt wurde mit Diethylether (3 × 200 mL) und Dichlormethan (200 mL) aus der wässrigen Phase extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ein Teil des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie [KG, 100 mL, \emptyset 3 cm; P/EE = 20:1 \rightarrow 15:1] aufgereinigt und der Ester **90** (718 mg, 3.20 mmol, 49%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.35$ (P/EE = 10/1), 0.54 (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 4.80$ (*virt.* p, J = 1.5 Hz, 1H, C1^{''}-*H*H), 4.76 – 4.75 (m, 1H, C1^{''}-HH), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 2.90 (dddd, ³J = 12.4, 9.9, 3.3, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, C1^{'-}H), 2.57 (dd, ²J = 16.9, ³J = 9.9 Hz, 1H, C2-*H*H), 2.50 (dddd, ³J = 13.1, 6.7, 5.7, 1.3 Hz, 1H, C3[']-H), 2.24 – 2.15 (m, 2H, C2-HH, C6[']-H), 2.11 (dddd, , ³J = 13.3, 5.7, 3.7, 2.9 Hz, 1H, C4[']-HH), 1.88 (*virt.* tdd, J = 13.1, 11.9, 3.7 Hz, 1H, C5[']-HH), 1.79 (*virt.* dtd, J = 13.5, 3.8, 2.9 Hz, 1H, C5[']-HH), 1.71 (dd, ⁴J = 1.5, 0.8 Hz, 3H, C3^{''}-H), 1.37 (*virt.* qd, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H, C4[']-HH), 1.03 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, C3[']-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 212.1 (C2′), 173.7 (C1), 145.6 (C2′′), 113.2 (C1′′), 53.4 (C6′), 51.8 (COOCH₃), 49.5 (C1′), 45.1 (C3′), 35.4 (C4′), 32.0 (C2), 31.2 (C5′), 18.3 (C3′′), 14.6 (C3-*C*H₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2937 (m), 2869 (w), 1736 (vs), 1709 (vs), 1645 (w), 1436 (s), 1254 (m), 1191 (s), 1173 (s), 1157 (s), 1110 (w), 1015 (w), 893 (m).

HRMS (EI) ($C_{13}H_{20}O_3$) ber.: $[(M)^+] = 224.1407$

$$gef.: [(M)^+] = 224.1409$$

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[191]



2-((1S,3R,6R)-3-Methyl-2-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)essigsäure (95)

Zu einer Lösung aus Ester **92** (140 mg, 624 μ mol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (4.2 mL) wurde Wasser (1.8 mL) und Lithiumhydroxidmonohydrat (33.6 mg, 936 μ mol, 1.50 Äq.) zugegeben. Die Emulsion wurde für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach erfolgreicher Reaktionskontrolle das Tetrahydrofuran unter Vakuum (bis 140 mbar) entfernt. Die wässrige Phase wird mit Wasser (5 mL) verdünnt, mit wässriger Salzsäure (1 M) ein pH-Wert von 2 eingestellt und der entstandene trübe Niederschlag mit Ethylacetat (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Die Carbonsäure **95** (129 mg, 611 μ mol, 98%) wurde als klares Öl erhalten, analysiert und das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung für die Folgereaktionen eingesetzt. In einem größeren Ansatz (1.02 g) wurde die Carbonsäure **95** als weißer Feststoff erhalten.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4.83 (*virt.* t, *J* = 1.6 Hz, 1H, C1^{''}-*H*H), 4.77 (bs, 1H, C1^{''}-HH), 2.91 – 2.82 (m, 1H, C1[']-H), 2.61 (dd, ²*J* = 17.1, ³*J* = 9.8 Hz, 1H, C2-*H*H), 2.53 – 2.46 (m, 1H, C3[']-H), 2.27 (dd, ²*J* = 17.1, ³*J* = 3.2 Hz, 1H, C2-HH), 2.19 (*virt.* td, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H, C6[']-H), 2.16 – 2.07 (m, 1H, C4[']-*H*H), 1.92 – 1.83 (m, 1H, C5[']-*H*H), 1.83 – 1.77 (m, 1H, C5[']-HH), 1.71 (s, 3H, C3^{''}-H), 1.38 (qd, *J* = 13.1, 3.9 Hz, 1H, C4[']-HH), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C3^{''}-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 211.9 (C2')$, 178.7 (C1), 145.4 (C2''), 113.5 (C1''), 53.3 (C6'), 49.3 (C1'), 45.1 (C3'), 35.3 (C4'), 32.0 (C2), 31.2 (C5'), 18.2 (C3''), 14.6 (C3-*C*H₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2930 (m), 2866 (w), 1699 (vs), 1645 (w), 1438 (m), 1210 (w), 1168 (w), 900 (s).

HRMS (EI) $(C_{12}H_{18}O_3)$ ber.: $[(M)^+] = 210.1250$ gef.: $[(M)^+] = 210.1241$



(4*S*,7*R*,7*aS*)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-5,6,7,7*a*-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (96)

a) Die Carbonsäure **95** (25.0 mg, 119 μ mol, 1.00 Äq.) wurde in Essigsäureanhydrid (1 mL) gelöst und in ein Überdruckrohr überführt. Nach Zugabe von Natriumacetat (48.8 mg, 0.59 mmol, 5.00 Äq.) wurde das Gefäß dicht verschlossen und für 2 Stunden bei 160 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (5 mL) und Diethylether (10 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 4 mL, \emptyset 1 cm; P/EE = 20:1] aufgetrennt und das Furanon **96** (8.1 mg, 42.1 μ mol, 32%) als Hauptbestandteil eines Produktgemisches mit gleichem Retentionsfaktor identifiziert.

b) Zu einer gerührten Lösung aus Kaliumcarbonat (92.6 mg, 670 µmol, 5.10 Åq) und Natriumborhydrid (20.9 mg, 552 µmol, 4.20 Äq.) in einem Gemisch aus Wasser (0.7 mL) und Methanol (0.2 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung aus (*S*)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-5,6-dihydrobenzofuran-2(4*H*)-on (**99**) in 1,2-Dimethoxyethan (0.4 mL) zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde zum Beenden der Reaktion das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und Salzsäure (0.3 mL, 1 M) zugegeben. Es wurde mit Dichlormethan (2 × 5 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt

wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 10 mL, \emptyset 1 cm; P/EE = 20:1 \rightarrow 10/1] aufgereinigt. Das α,β -ungesättigte Lacton **96** (8.6 mg, 44.7 µmol, 34%, 50% brsm) wurde als Hauptprodukt, das eingesetzte Edukt **95** (7.9 mg, 41.5 µmol, 32%) und ein unerwünschtes Diastereomer (5.0 mg, 26.0 µmol, 20%, 29% brsm) als Nebenprodukte nach der Säulechromatographie erhalten.

c) Das Phosphat-geschützte 2-Oxyfuran **176** (221 mg, 520 µmol) wurde bei dessen Herstellung säulenchromatographisch [KG, 50 mL, \emptyset 2.5 cm; P/EE = 8:1 \rightarrow 5/1] aufgereinigt. Da das 2-Oxyfuran **176** bezüglich der Kieselgelsäule nicht gänzlich stabil war, wurde das α,β -ungesättigte Lacton **96** (53 mg, 276 µmol, 53%) als entschütztes Produkt erhalten. Der kristalline Feststoff diente wegen seiner hohen Reinheit hier zur Vollcharakterisierung.

d) Das als ein Nebenprodukt isolierte (4*S*,7*R*)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-4,5,6,7tetrahydrobenzofuran-2(3*H*)-on (239 mg, 1.24 mmol, 1.00 Äq.) wurde als aufgereinigte Verbindung 6 Monate im Kühlschrank bei 5 °C gelagert. Bei erneuten Messen des ¹H-NMRs wurde die Isomerisierung zu dem α,β -ungesättigte Lacton **96** festgestellt. Da die Isomerisierung nicht selektiv erfolgte wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch [KG, 40 mL, \emptyset 2.5 cm; P/EE = 8:1 \rightarrow 6/1 \rightarrow 5/1] aufgereinigt und das Produkt **96** (60.8 mg, 31.6 µmol, 26%) als kristalliener Feststoff erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.41$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.58$ (*virt.* t, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, C3-H), 5.02 (*virt.* p, *J* = 1.5 Hz, 1H, C1'-*H*H), 4.88 (bs, 1H, C1'-H*H*), 4.31 (dd, ³*J* = 10.4, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, C7a-H), 2.95 (ddd, ³*J* = 12.6, 5.4, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, C4-H), 1.97 (*virt.* ddt, *J* = 13.0, 5.2, 3.1 Hz, 1H, C5-*H*H), 1.88 (*virt.* dq, *J* = 13.9, 3.3 Hz, 1H, C6-*H*H), 1.81 (dd, ⁴*J* = 1.5, 0.9 Hz, 3H, C2'-Me), 1.56 - 1.45 (m, 2H, C5-H*H*, C7-H), 1.36 - 1.25 (m, 1H, C6-H*H*), 1.22 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.4$ (C2), 143.2 (C3a), 113.5 (C1'), 112.2 (C3), 100.1 (C2'), 87.5 C7a), 46.9 (C4), 41.8 (C7), 31.4 (C5), 31.1 (C6), 21.5 (C3'), 19.2 (C7-C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 29340(m), 2875 (w), 1735 (vs), 1633 (m), 1454 (w), 1167 (w), 1034 (m), 926 (m), 910 (w), 855 (m).

HRMS (EI) $(C_{12}H_{16}O_2)$

ber.: $[(M)^+] = 192.1145$ gef.: $[(M)^+] = 192.1148$ (4*R*,7*R*,7a*S*)-4-(3-Chloroprop-1-en-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)on



Das Furanon **96** (14.6 mg, 75.9 µmol, 1.00 Äq.) wurde in einer Emulsion aus Dichlormethan/Wasser (6 mL, 1:1) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und Cer(III)chlorid-heptahydrat (32.5 mg, 87.3 µmol, 1.15 Äq.) zugegeben. Unter starkem Rühren wurde eine mit Wasser (192 µL) verdünnte NaOCl-Lösung (64 µL, 125 µmol, 13 Gew.% in H₂O, 1.65 Äq.) zugetropft und die Emulsion über 2 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Im Anschluss wurde die organische Phase abgetrennt, mit wässriger, gesättigter Natriumsulfit-Lösung (1.5 mL) und wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (1.5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde als farbloses Öl erhalten und die Ausbeute des allylischen Chlorids (5.7 mg, 25.3 µmol, 33%) mittels ¹H-NMR bestimmt. Das Verhältnis Produkt zu Edukt **96** wurde anhand des Protons in Position C7a-H ermittelt und betrug 0.50:1.0.

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.56 - 5.57$ (m, 1H, C3-H), 5.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H, C1'-*H*H), 5.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H, C1'-H*H*), 4.35 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H, C7a-H), 4.09 - 4.12 (m, 2H, C3'-H), 3.19 (dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 1H, C4-H), 1.93 - 2.00 (m, 1H, C6-*H*H), 1.84 - 1.91 (m, 1H, C5-*H*H), 1.26 - 1.38 (m, 2H, C5-H*H*, C6-H*H*), 1.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C7-H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (C2), 117.7 (C3), 112.5 (C1'), 87.3 (C7a), 48.0 (C4), 42.5 (C3'), 42.0 (C7), 32.7 (C5), 31.1 (C6), 19.2 (C7-*C*). *C2' fehlt, da Konzentration zu gering.*



(4*R*)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-3a,4,5,6-tetrahydrobenzofuran-2(3*H*)-on (97)

Die Carbonsäure **95** (100 mg, 476 µmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Essigsäure (1.28 mL) und Essigsäureanhydrid (1.28 mL) gelöst und *p*-Toluolsulfonsäure (12.3 mg, 71.3 µmol, 0.15 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2.5 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittelgemisch unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 30 mL, \emptyset 2.0 cm; P/EE = 30:1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 12/1] aufgereinigt und das Lacton **97** (54.6 mg, 285 µmol, 60%) als klares, farbloses Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.35$ (P/EE = 20/1), 0.22 (P/EE = 30/1) [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4.77 (*virt.* p, *J* = 1.6 Hz, 1H, C1'-*H*H), 4.74 – 4.71 (m, 1H, C1'-*HH*), 2.94 – 2.83 (m, 1H, C4-H), 2.59 (dd, ³*J* = 17.2, 8.7 Hz, 1H, C3-*H*H), 2.19 (dd, ³*J* = 17.2, 11.7 Hz, 1H, C3-H*H*), 2.16 – 2.10 (m, 2H, C6-H), 2.06 (ddd, ³*J* = 12.8, 10.2, 2.6 Hz, 1H, C3a-H), 1.81 (*virt.* dtd, *J* = 13.6, 4.4, 3.9, 2.8 Hz, 1H, C5-*H*H), 1.73 – 1.68 (m, 3H, C7-CH₃), 1.68 – 1.63 (m, 3H, C3'-H), 1.60 – 1.47 (m, 1H, C5-H*H*).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.4 (C2), 146.5 (C7a), 145.0 (C2'), 111.1 (C1'), 108.3 (C7), 48.4 (C3a), 39.3 (C4), 34.6 (C3), 29.5 (C6), 28.1 (C5), 19.9 (C7-C), 15.0 (C3').

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2917 (m), 2861 (w), 1803 (vs), 1728 (vs), 1447 (w), 1130 (s), 1099 (vs), 921 (s), 894 (s).

HRMS (EI) (C₁₂H₁₆O₂) ber.: $[(M)^+] = 192.1145$

gef.:
$$[(M)^+] = 192.1141$$



(S)-4-Isopropyl-7-methyl-5,6-dihydrobenzofuran-2(4H)-on (98)

Zu dem Carbonsäureester **92** (25.0 mg, 111 µmol, 1.00 Äq.) wurde Polyphosphorsäure (0.2 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 Stunden auf 100 °C aufgeheizt. Das hoch viskose Reaktionsgemisch begann erst ab einer Temperatur von 90 °C zu rühren. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde zu dem nun rot gefärbten Reaktionsgemisch Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) gegeben, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 6 mL, \emptyset 1.0 cm; P/EE = 10:1] aufgereinigt und das $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Furanon **98** (1.8 mg, 9.36 µmol, 8%) als Hauptprodukt isoliert.

DC: $R_{\rm f} = 0.28$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.79 - 5.62$ (m, 1H, C3-H), 2.52 (dtd, ³*J* = 10.9, 4.7, 1.7 Hz, 1H, C4-H), 2.34 - 2.27 (m, 2H, C6-H), 2.09 (*virt.* pd, *J* = 6.9, 4.9 Hz, 1H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.95 (*virt.* t, ⁴*J* = 1.3 Hz, 3H, C7-CH₃), 1.84 (dq, ³*J* = 13.3, 4.8 Hz, 1H, C5-*H*H), 1.67 (dddd, ³*J* = 13.7, 10.5, 9.0, 5.3 Hz, 1H, C5-HH), 1.02 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.93 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.8$ (C2), 159.0 (C3a), 146.4 (C7), 123.0 (C7a), 109.3 (C3), 41.6 (C4), 29.4 (C6), 29.0 (CH(CH₃)(CH₃)), 23.5 (C5), 20.7 (CH(CH₃)(CH₃)), 18.3 (CH(CH₃)(CH₃)), 17.0 (C5-*C*).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[192] überein.



Methyl 2-((1S,6R)-3-methyl-2-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-en-1-yl)acetat (101)

Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (2.06 mL, 14.7 mmol, 1.10 Äg.) in Tetrahydrofuran (40 mL, 0.33 M) wurde bei -78 °C eine Lösung von n-Buthyllithium (5.59 mL, 895 mg, 14.0 mmol, 2.5 M, 1.05 Äq.) in Hexan so zugetropft, dass die Temperatur konstant blieb. Anschließend wurde für 1 Stunde bei -78 °C gerührt, für 15 Minuten auf 0 °C aufgetaut und erneut auf -78 °C abgekühlt. (R)-Carvon (102) (2.08 mL, 2.00 g, 0.96 mmol, 1.00 Äq.) wurde langsam zu der vorbereiteten leicht gelblichen LDA-Lösung zugetropft und für 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, dabei färbt sich die Reaktionslösung intensiver zu gelb. Eine Lösung von Methylbromoacetat (1.85 mL, 2.04 g, 20.0 mmol, 1.50 Äq.) in Tetrahydrofuran (4.0 mL) und Dietyhlpropylenharnstoff (4 mL) wurde zu der Reaktionslösung über 10 Minuten zugetropft. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und insgesamt für 19 Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde eine wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (16 mL), Wasser (10 mL) und Diethylether (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und anschließend mit Diethylether $(3 \times 75 \text{ mL})$ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch [KG, 600 g, Ø 5 cm, $P/EE = 15:1 \rightarrow 10/1$] aufgereinigt. Der Methylester 101 (2.52, 11.4 mmol, 85%) wurde als gelbliche ölige Flüssigkeit erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.36$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.71$ (ddq, ³J = 5.3, 2.7, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, C4'-H), 4.84 (*virt.* p, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, C2-*H*H), 4.82 (dq, ⁴J = 1.7, 0.8 Hz, 1H, C2-H*H*), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 2.89 (ddd, ³J = 13.3, 6.8, 4.9 Hz, 1H, C1'-H), 2.73 (ddd, ³J = 13.4, 11.3, 4.6 Hz, 1H, C6'H), 2.54 – 2.42 (m, 3H, C2-H, C5'-*H*H), 2.34 – 2.26 (m, 1H, C5'-H*H*), 1.77 (dt, ⁴J = 2.7, 1.4 Hz, 3H, C3'-CH₃), 1.71 (dd, ⁴J = 1.5, 0.8 Hz, 3H, C3''-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 200.0 (C2′), 173.5 (C1), 145.0 (2′′), 143.9 (4′), 134.9 (C3′), 114.5 (C1′′), 51.8 (COOCH₃), 48.4 (C6′), 46.5 (C1′), 32.2 (C2), 31.4 (C5′), 18.3 (C3′′), 16.1 (C3′-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2951 (w), 2922 (w), 1735 (vs), 1669 (vs), 1434 (m), 1359 (m), 1227 (s), 1173 (s), 1154 (s), 1093 (m), 995 (m), 897 (s), 853 (m).

HRMS (EI) ($C_{13}H_{18}O_3$) ber.: $[(M)^+] = 222.1251$ gef.: $[(M)^+] = 222.1251$

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[191,193]

2-((1S,6R)-3-Methyl-2-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-en-1-yl)essigsäure (100)



Der γ -Oxoester **101** (2.49 g 11.2 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran (50 mL) gelöst und Wasser (22 mL) zugegeben. Mit der Zugabe von Lithiumhydroxid-Monohydrat (705 mg, 16.8 mmol, 1.50 Äq.) bildet sich ein Zweiphasengemisch aus, dieses wurde für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Tetrahydrofuran wurde unter Vakuum aus dem Reaktionsgemisch entfernt, zu dem Rückstand Wasser (20 mL) hinzugegeben und mit wässriger HCl-Lösung (2 M) ein pH-Wert von 2 eingestellt. Der dabei gebildete weiße Niederschlag wurde durch Zugabe von Ethylacetat (20 mL) gelöst, die Phasen getrennt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Die Carbonsäure **100** (2.35 g, 11.3 mmol, 100%) wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktionen verwendet.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.46 (s, 1H, COOH), 6.79 – 6.72 (m, 1H, C4-H), 4.90 (*virt.* p, *J* = 1.5 Hz, 1H, C1^{''}-*H*H), 4.88 – 4.84 (m, 1H, C1^{''}-H*H*), 2.88 (*virt.* dt, ³*J* = 13.5, 5.8 Hz, 1H, C1^{''}-H), 2.75 (ddd, ³*J* = 13.3, 11.0, 4.5 Hz, 1H, C6[']-H), 2.57 – 2.45 (m, 3H, C2-H,

C5'-*H*H), 2.38 – 2.28 (m, 1H, C5-H*H*), 1.82 – 1.79 (m, 3H, C3'-CH₃), 1.76 – 1.71 (m, 3H, C3''-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.0 (C2')$, 178.4 (C1), 144.8 (C2''), 144.2 (C4'), 134.9 (C3'), 114.8 (C1''), 48.4 (C6'), 46.4 C1'), 32.4 (C2), 31.4 (C5'), 18.3 (C3''), 16.1 (C3'-C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2973 (w), 2919 (w), 1704 (vs), 1660 (vs), 1430 (m), 1372 (m), 1227 (m), 1180 (m), 1093 (w), 899 (s), 850 (w).

HRMS (EI) (
$$C_{12}H_{16}O_3$$
) ber.: $[(M)^+] = 208.1099$

gef.: $[(M)^+] = 208.1078$

(S)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-5,6-dihydrobenzofuran-2(4H)-on (99)



Die γ -Oxocarbonäure **100** (500 mg, 2.40 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem ausgeheizten und unter Argon gefluteten Überdruckrohr in Essigsäureanhydrid (20 mL) gelöst und mit Natriumacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in dem verschlossenen Gefäß für 2 Stunden bei 150 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde Essigsäureanhydrid unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether (20 mL) und Wasser (10 mL) aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylehter (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das so erhaltene gelbbraune Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 100 g, \emptyset 3 cm, P/EE = 20:1 + 1% DCM] aufgereinigt. Das ungesättigte Lacton **99** (194 mg, 1.02 mmol, 42%) wurde als farbloser kristalliner Feststoff erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.57$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 5.65 (s, 1H, C2-H)), 4.96 (*virt.* p, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, C1'-*H*H), 4.86 (bs, 1H, C1'-H*H*), 3.33 (ddd, ³*J* = 8.8, 6.5, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H, C4-H), 2.44 – 2.24 (m, 2H, C5-H), 1.97 (s, 3H, C7-CH₃), 1.92 – 1.83 (m, 2H, C6-H), 1.75 (s, 3H, C3'-H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.4$ (C2), 157.6 (C3a), 146.2 (C7a), 143.6 (C2'), 122.8 (C7), 114.2 (C1'), 110.1 (C3), 43.8 (C4), 29.5 (C5), 28.2 (C6), 19.7 (C3'), 17.0 (C7-C).

HRMS (EI) ($C_{12}H_{14}O_2$) ber.: $[(M)^+] = 190.0988$

gef.:
$$[(M)^+] = 190.0988$$

(3aS,4R,7R,7aR)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)hexahydrobenzofuran-2(3H)-on (103)



Das Rohprodukt der Herstellung des Methylesters 92 (27.0 g, 120 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem unter Schutzgasatmosphäre gesetzten 1 L Kolben in Tetrahydrofuran (365 mL, 0.33 M) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und L-Selectride[®] als Lösung in Tetrahydrofuran (126 mL, 24.0 g, 126 mmol, 1.0 M, 1.05 Äq.) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für weitere 60 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurde die noch kalte Lösung auf ein stark gerührtes Zweiphasengemisch aus Ethylacetat (200 mL) und wässriger Salzsäure (200 mL, 1 M) geschüttet und die Emulsion unter Rühren auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat $(2 \times 350 \text{ mL})$ und Dichlormethan (350 mL)extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde über Nacht bei -20 °C gelagert, dabei bildete sich ein weißer Feststoff, der durch Filtration und vorsichtiges Waschen mit kaltem Pentan separiert wurde. Der weiße Feststoff wurde unter Hochvakuum getrocknet (4.76 g) und erneut das Lösungsmittel von dem Filtrat unter Vakuum entfernt. Dieser Vorgang wurde zwei weitere Male analog durchgeführt, dabei wurde das Produkt 103 als weißer Feststoff isoliert (3.42 g, insgesamt: 8.18 g, 35%). Das restliche Filtrat

wurde im Vakuum aufkonzentriert und das so erhaltene Öl mittels Säulenchromatographie [KG, 500 mL, \emptyset 6 cm; P/EE = 8:1] aufgereinigt. Die leicht verunreinigte Produktfraktion konnte erneut *via* Auskristallisieren und Filtration des Produkts (4.30 g, 18%) aufgereinigt werden. Das Filtrat wurde nach Aufkonzentration unter Vakuum final *via* Säulenchromatographie [KG, 100 mL, \emptyset 3 cm; P/EE = 8:1] aufgereinigt und das Lacton **103** (900 mg, 4%) als weißer Feststoff erhalten. Insgesamt wurden 13.7 g des Produktes **103** (70.5 mmol, 59%) nach drei Schritten isoliert und analysiert.

Smp.: 77 °C ± 1 °C

DC: $R_{\rm f} = 0.39$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 4.82$ (*virt.* p, J = 1.6 Hz, 1H, C1'-*H*H), 4.76 – 4.74 (m, 1H, C1'-H*H*), 4.43 (*virt.* t, ³J = 3.7 Hz, 1H, C7a-H), 2.55 (dd, ³J = 17.0, 6.6 Hz, 1H, C3-*H*H), 2.37 (d, ³J = 17.0 Hz, 1H, C3-H*H*), 2.26 (ddd, ³J = 11.0, 6.6, 4.1 Hz, 1H, C3a-H), 1.81 (*virt.* td, ³J = 11.7, 3.5 Hz, 1H, C4-H), 1.74 – 1.68 (m, 2H, C5-*H*H, C7-H), 1.66 (s, 3H, C3'-H), 1.62 – 1.57 (m, 1H, C6-*H*H), 1.39 – 1.24 (m, 2H, C5-H*H*, C6-H*H*), 1.14 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (C2), 145.9 (C2'), 112.8 (C1'), 83.8 (C7a), 45.9 (C4), 38.6 (C3a), 36.9 (C3), 34.2 (C7), 29.9 (C5), 28.1 (C6), 19.3 (C3'), 18.4 (C7-CH₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3076 (w), 2963 (m), 2948 (m), 2929 (s), 2875 (m), 2860 (m), 1772 (vs), 1644 (m), 1455 (m), 1153 (s).

HRMS (EI) ($C_{12}H_{18}O_2$) ber.: $[(M)^+] = 194.1301$ gef.: $[(M)^+] = 194.1298$

Das Enantiomer der Verbindung ist literaturbekannt.^[194]

(3a*S*,4*R*,7*R*,7a*R*)-7-Methyl-3-(phenylselanyl)-4-(prop-1-en-2-yl)hexahydrobenzo-furan-2(3*H*)-on (104)



Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (130 µL, 93.8 mg, 927 µmol, 1.80 Äg.) in Tetrahydrofuran (5.2 mL, 0.10 M) wurde bei -78 °C eine Lösung von *n*-Buthyllithium (350 µL, 58.1 mg, 875 μmol, 2.50 M, 1.70 Äq.) in *n*-Hexan getropft und diese für 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C aufgetaut und für 15 Minuten gerührt. Nachdem die Reaktionslösung erneut auf -78 °C abgekühlt wurde, wurde eine Lösung von Lacton 103 (100 mg, 514 µmol, 1.00 Äg.) in Tetrahydrofuran (1 mL) langsam zugetropft. Nach Rühren für 1 Stunde bei dieser Temperatur wurde zu der nun leicht gelblichen Lösung eine Lösung von Phenylselenylbromid (146 mg, 618 µmol, 1.20 Äq.) in Tetrahydrofuran (2 mL) zugegeben und die Reaktionslösung über 16 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Mit Zugabe von wässriger HCl-Lösung (4 mL, 1 M) wurde die Reaktion beendet, Diethylether (5 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 40 mL, \emptyset 2.5 cm; P/EE = 40:1 \rightarrow 15/1 + 1% DCM] aufgereinigt und das Selenid 104 (60.5 mg, 173 µmol, 34%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.37$ (P/EE = 40/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.62 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, *m*-Ph), 7.38 – 7.27 (m, 3H, *o*-Ph, *p*-Ph), 4.75 (s, 1H, C1'-*H*H), 4.71 (*virt.* t, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, C7a-H), 4.65 (s, 1H, C1'-H*H*), 3.85 (s, 1H, C3-H), 2.16 (dd, ³*J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H, C3a-H), 1.81 (*virt.* td, ³*J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H, C4-H), 1.71 – 1.64 (m, 2H, C5-*H*H, C3-H), 1.60 – 1.53 (m, 1H, C6-*H*H), 1.43 (s, 3H, C3'-H), 1.37 – 1.17 (m, 2H, C5-H*H*, C6-H*H*), 1.14 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 175.6 (C2), 145.2 (C2'), 135.4 (*o*-Ph), 129.5 (*m*-Ph), 128.9 (*p*-Ph), 127.5 (*i*-Ph), 113.2 (C1'), 81.8 (7a), 46.5 (C3), 45.8 (C4), 44.2 (C3a), 34.0 (C7), 29.9 (C5), 28.1 (C6), 18.9 (C3'), 18.3 (C7-C).



(4*S*,7*R*,7a*R*)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (106)

a) Das Selenid **104** (60.0 mg, 172 µmol, 1.00 Äq.) wurde in Tetrahydronfuran (5.2 mL, 33 mM) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Essigsäure (0.17 mL, 162 mg, 2.70 mmol, 15.7 Äq.) und Wasserstoffperoxid (0.44 mL, 91.0 mg, 2.68 mmol, 15.6 Äq.) zu der Reaktionslösung gegeben. Nach Rühren bei 0 °C für 15 Minuten wurde die Reaktion auf Raumtemperatur aufgetaut und dort für weitere 60 Minuten gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde die Lösung auf Wasser (5 mL) gegossen, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch [KG, 10 g, \emptyset 1 cm, P/EE = 20:1 \rightarrow 10:1] aufgereinigt. Das Furanon **106** (4.6 mg, 23.9 µmol, 14%) wurde als klares Öl erhalten.

b) Herstellung von Reagenz 105: S-Phenylthioacetat (2.25 mL, 2.51 g, 16.5 mmol, 1.60 Äq.) und N,N-Dichlor-tert-butylamin (3.45 g, 80%ig, 19.4 mmol, 1.89 Äq.) wurden in Benzol (16.5 mL, 1 M) gelöst und für 1 Stunde unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf 40 °C wurde der Rückflusskühler durch eine Destillationsbrücke im Argongegenstrom ersetzt und das Lösungsmittel bei dieser Temperatur unter Rühren im Vakuum entfernt. Das orange Öl wurde auf Raumtemperatur abgekühlt unter Argon und das N-tert-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (105) im direkten Anschluss als Lösung in Tetrahydrofuran verwendet.

Parallel dazu wurde Di*iso*propylamin (2.17 mL, 1.56 g, 15.4 mmol, 1.50 Äq.) in Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C abgekühlt. *n*-Butyllithium als Lösung in Hexan (6.22 mL, 14.9 mmol, 2.4 M, 1.45 Äq.) wurde bei dieser Temperatur zugetropft und für 1 Stunde bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde für 15 Minuten auf 0 °C aufgetaut und anschließend erneut auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung des Lactons **103** (2.00 g, 10.3 mmol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (8 mL) wurde innerhalb von 20 Minuten zu der Reaktionslösung zugetropft und diese anschließend für 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die frisch hergestellte Lösung von *N-tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**105**) (3.55 g, 16.5 mmol, 1.60 Äq.) in Tetrahydrofuran (15 mL) wurde innerhalb von 5 Minuten zugegeben und die Reaktion über 16 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (80 mL) und Wasser (100 mL) zugegeben und die organische Phase mit Diethylether (150 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 100 mL) und Dichlormethan (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 250 g, Ø 5 cm, P/EE = 10:1 \rightarrow 8:1] aufgereinigt. Das Furanon **106** (1.36 g, 7.08 mmol, 69%) wurde als gelbes, klares Öl erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.46$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.87 (d, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, C3-H), 5.04 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, C7a-H), 4.99 (s, 1H, C3'-*H*H), 4.75 (s, 1H, C1'-H*H*), 3.49 (d, ³*J* = 4.6 Hz, 1H, C4-H), 2.64 (ddq, ³*J* = 10.5, 7.1, 3.7 Hz, 1H, C7-H), 2.02 – 1.97 (m, 1H, C5-*H*H), 1.89 – 1.77 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.76 (s, 3H, C3'-H), 1.58 – 1.52 (m, 1H, C6-H*H*), 0.78 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (C2), 170.5 (C3a), 143.1 (C2'), 116.1 (C3), 113.2 (C1'), 81.9 (C7a), 43.7 (C4), 34.3 (C7), 25.5 (C6), 22.7 (C5), 22.1 (C3'), 9.9 (C7-CH₃).

IR (ATR) v (cm⁻¹) = 3074 (w), 2966 (m), 2926 (s), 2874 (m) 1748 (vs), 1638 (m), 1455 (m), 1139 (s).

HRMS (EI) ($C_{12}H_{16}O_2$) ber.: $[(M^+)] = 192.1150$ gef.: $[(M^+)] = 192.1145$



(4*R*,7*R*,7a*R*)-4-(3-Chloroprop-1-en-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)on (107)

a) Zu einer Suspension aus Calciumhypochlorit (59.5 mg, 416 µmol, 70%ig, 0.80 Äq.) in Wasser (156 µL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Furanons **106** (100 mg, 520 µmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (1.58 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde stark gerührt und dazu portionsweise zerstoßenes Trockeneis gegeben. Nach 1 Stunde Rühren wurde weiteres Dichlormethan (1.58 mL) zugegeben und für eine weitere Stunden gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurde zum Beenden der Reaktion Wasser (15 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie [KG, 25 mL, \emptyset 2 cm, P/EE = 3:1] aufgereinigt und das allylische Chlorid **107** (47.2 mg, 208 µmol, 40%) als klares Öl erhalten.

b) Zu einer Lösung aus Furanon **106** (2.00 g, 10.4 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (60 mL, 0.17 M) wurde bei 0 °C unter starkem Rühren eine Lösung aus Cer(III)chlorid-Heptahydrat (11.6 g, 31.2 mmol, 3.00 Äq.) in Wasser (55 mL) gegeben. Bei 0 °C wurde zu der Emulsion unter starkem Rühren eine wässrige Natriumhypochlorit-Lösung (14.0 mL, 2.19 g, 29.5 mmol, 13%ig, 2.83 Äq.) innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Die Reaktion wurde für 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Da mittels DC kein vollständiger Umsatz beobachtet wurde, wurde nach 2 und nach 2.5 Stunden jeweils wässrige Natriumhypochlorit-Lösung (1.4 mL, 0.22 g, 29.5 mmol, 13%ig, 0.28 Äq.) bei 0 °C zugegeben. Nach 3 Stunden wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 60 mL) extrahiert. Der während der Reaktion entstandene Feststoff wurde dabei, so gut wie möglich, in die organische Phase gebracht. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet

und das Trockenmittel mit samt dem Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt *via* Säulenchromatographie [KG, 400 g, \emptyset 5 cm, P/EE = 3:1] aufgereinigt. Das allylische Chlorid **107** (1.38 g, 6.09 mmol, 58%) wurde als gelbes Öl erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.25$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.99$ (bs, 1H, C3-H), 5.42 (bs, 1H, C1'-*H*H), 5.09 (d, ${}^{4}J = 2.0$ Hz, 1H, C1'-HH), 4.98 (d, ${}^{3}J = 6.6$ Hz, 1H, C7a-H), 4.10 (d, ${}^{2}J = 11.9$ Hz, 1H, C3'-*H*H), 4.02 (d, ${}^{2}J = 11.9$ Hz, 1H, C3-HH), 3.92 (bs, 1H, C4-H), 2.73 – 2.63 (m, 1H, C7-H), 2.08 – 1.93 (m, 1H, C5-*H*H), 1.89 – 1.82 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.64 – 1.59 (m, 1H, C6-HH), 0.80 (d, ${}^{3}J = 7.1$ Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.2$ (C2), 168.6 (C3a), 142.9 (C2'), 117.7 (C1'), 117.0 (C3), 81.7 (C7a), 47.1 (C3'), 39.3 (C4), 34.3 (C7), 25.6 (C6), 22.1 (C5), 9.9 (C7-CH₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3101 (w), 2966 (s), 2929 (s), 2877 (m), 1746 (vs), 1637 (m), 1443 (m), 1161 (m), 1134 (s), 743 (m).

HRMS (EI) $(C_{12}H_{15}O_2^{35}Cl)$ ber.: $[(M)^+] = 226.0761$

gef.: $[(M)^+] = 226.0758$

(4*R*,7*R*,7a*R*)-4-(3-Bromoprop-1-en-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)on (108)



Zu einer Lösung aus allylischen Chlorid **107** (85.3 mg, 376 µmol, 1.00 Äq.) in trockenem Aceton (3.5 mL, 0.1 M) wurde Natriumbromid (360 mg, 3.50 mmol, 10.0 Äq.) und Lithiumbromid (85.3 mg, 376 µmol, 1.00 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 15 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Diethylether (20 mL) und Wasser (10 mL) zu der Suspension gegeben. Die Phasen wurden getrennt und

die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 20 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abfiltriert und unter Vakuum entfernt. Da das allylische Bromid **108** (85.3 mg, 315 µmol, 90%) als nicht stabil bezüglich Kieselgel eingeschätzt wurde, wurde auf eine chromatographische Aufreinigung verzichtet und das Rohprodukt direkt für die Folgereaktionen eingesetzt, bzw. analysiert.

Eine beschriebene Aufreinigung, bei der nach Abkühlen auf Raumtemperatur die Chlorid-Salze mit Diethylether ausgefällt werden sollen war nicht praktikabel.

Die C-Atome wurden analog zu der strukturverwandten Verbindung 107 zugeordnet.

DC: $R_{\rm f} = 0.25$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.02$ (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, C3-H), 5.47 (d, ²J = 1.9 Hz 1H, C1-*H*H), 5.10 (d, ²J = 1.9 Hz, 1H, C'1-H*H*), 4.97 (d, ³J = 6.8 Hz, 1H, C7a-H), 4.02 (d, ²J = 10.4 Hz, 1H, C3-*H*H), 4.00 – 3.98 (m, 1H, C4-H), 3.92 (d, ²J = 10.4 Hz 1H, C3-H*H*), 2.70 – 2.63 (m, 1H, C7-H), 2.06 - 1.95 (m, 1H, C5-*H*H), 1.90 - 1.81 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.63 - 1.58 (m, 1H, C6-H*H*), 0.80 (d, ³J = 7.1 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.3$ (C2), 168.7 (C3a), 142.9 (C2), 118.0 (C1'), 117.1 (C3), 81.7 (C7a), 39.4 (C4), 35.1 (C3'), 34.3 (C7), 25.6 (C6), 22.1 (C5), 9.9 (C7-CH₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3097(w), 2967 (s), 2927 (s), 2878 (m), 1747 (vs), 1637 (m), 1440 (m), 1138 (s).

HRMS (ESI) $(C_{12}H_{15}O_2^{79}Br)$ ber.: $[(M)^+] = 270.0250$ gef.: $[(M)^+] = 270.0250$

(4*R*,7*R*,7a*R*)-4-(3-Iodoprop-1-en-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (109)



Zu einer Lösung aus allylischen Chlorid **107** (150 mg, 662 µmol, 1.00 Äq.) in trockenem Aceton (6.6 mL, 0.1 M) wurde Natriumiodid (992 mg, 4.41 mmol, 10.0 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde Diethylether (10 mL) zugegeben und für weitere 10 Mintuen gerührt. Der dadurch ausgefällte Niederschlag wurde durch zweimalige Filtration über Celite[®] abgetrennt und jeweils mit Diethylether (100 mL) gespült. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das allylische Iodid **109** (201 mg, 631 µmol, 95%) als braunes Öl erhalten. Da bereits das Rohprodukt eine hohe Reinheit hatte und das allylische Iodid als nicht stabil bezüglich Kieselgel eingeschätzt wurde, wurde auf eine weitere Aufreinigung verzichtet.

DC: $R_{\rm f} = 0.52$ (P/EE = 2/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ** = 6.05 (d, ${}^{4}J$ = 1.8 Hz, 1H, C3-H), 5.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C1'-*H*H), 5.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C1'-H*H*), 4.97 (ddd, ${}^{4}J$ = 1.8, 0.9 Hz, ${}^{3}J$ = 6.6 Hz, 1H, C7a-H), 4.07 (bs, 1H, C4-H), 3.97 (d, ${}^{2}J$ = 9.7 Hz, 1H, C3'-*H*H), 3.86 (d, ${}^{2}J$ = 9.7 Hz, 1H, C3'-H*H*), 2.68 – 2.63 (m, 1H, C7-H), 2.02 – 1.93 (m, 1H, C5-*H*H), 1.87 – 1.75 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.65 – 1.59 (m, 1H, C6-H*H*), 0.80 (d, ${}^{3}J$ = 7.1 Hz, 3H, C7-*C*H₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.2$ (C2), 168.8 (C3a), 143.7 (C2'), 117.0 (C3), 116.4 (C1'), 81.8 (C7a), 40.1 (C4), 34.3 (C7), 25.7 (C6), 22.3 (C5), 9.9 (C7-CH₃), 8.2 (C3').

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3097 (w), 2967 (m), 2931 (m), 2875 (m), 2360 (w), 2332 (w), 1743 (vs), 1644 (m), 1456 (m), 1311 (m), 1159 (s), 1142 (s), 1038 (vs), 910 (s), 861 (s), 813 (m), 732 (m).

(3a*S*,4*R*,7*R*,7a*R*)-4-(3-Chloroprop-1-en-2-yl)-7-methylhexahydrobenzofuran-2(3*H*)-on (122)



Zu einer Lösung von Lacton **103** (250 mg, 1.29 mmol, 1.00 Äq.) in einer Dichlormethan-Wasser-Emulsion (70 mL, 1:1) wurde bei 0 °C Cer(III)chlorid-Heptahydrat (1.16 g, 3.14 mmol, 2.40 Äq.) und mit Wasser (3.3 mL) verdünnte Natriumhypochlorit-Lösung (0.99 mL, 155 mg, 2.08 mmol, 13%ig, 1.61 Äq.) zugetropft und auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach 3.5 Stunden wurde *via* Reaktionskontrolle ein nicht vollständiger Umsatz festgestellt und bei 0 °C weitere mit Wasser (1.7 mL) verdünnte Natriumhypochlorit-Lösung (0.5 mL, 78.3 mg, 1.05 mmol, 13%ig, 0.81 Äq.) zugegeben. Nach insgesamt 5 Stunden wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (35 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 35 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie [KG, 60 g, Ø 2.5 cm, P/EE = $10:1 \rightarrow 6/1 \rightarrow 5/1$] aufgereinigt und das allylische Chlorid **122** (187 mg, 82.6 mmol, 64%) als klares Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.14$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.29$ (s, 1H, C1'-*H*H), 5.05 (s, 1H, C1'-H*H*), 4.45 (*virt.* t, *J* = 3.7 Hz, 1H, C7a-H), 4.03 (*virt.* dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 2H, C3'-H), 2.61 (dd, *J* = 17.0, 6.5 Hz, 1H, C3-*H*H), 2.45 (ddd, *J* = 11.6, 6.5, 4.1 Hz, 1H, C3a-H), 2.38 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, C3-H*H*), 2.01 (*virt.* td, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H, C4-H), 1.87 – 1.79 (m, 1H, C5-*H*H oder C7-H), 1.79 – 1.69 (m, 1HC5-*H*H oder C7-H), 1.66 – 1.58 (m, 1H, C6-*H*H), 1.43 – 1.22 (m, 2H, C5-H, C6-H*H*), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 177.0 (C2), 146.6 (C2'), 116.6 (C1'), 83.6 (C7a), 46.8 (C3'), 42.3 (C4), 39.7 (C3a), 37.1 (C3), 34.1 (C7), 31.3 (C5), 28.3 (C6), 18.2 (C7-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2962 (w), 2945 (m), 1771 (vs), 1645 (w), 1455 (w), 1199 (m), 1154 (vs), 966 (s), 940 (s), 901 (s), 749 (m), 691 (m).

HRMS (EI) $(C_{12}H_{17}O_2^{35}Cl)$ ber.: $[(M)^+] = 228.0912$

gef.: $[(M)^+] = 228.0911$





Zu einer Lösung aus Lacton **103** (100 mg, 437 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem Aceton (4.4 mL, 0.1 M) wurde Lithiumbromid (190 mg, 2.19 mmol, 5.00 Äq.) und Natriumbromid (500 mg, 4.37 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 63 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension nach nicht erfolgreicher Filtration über Celite[®] unter Vakuum eingeengt, Wasser (5 mL) und Diethylether (10 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das allylische Bromid **123** (115 mg, 422 μ mol, 97%) wurde als weißer Feststoff erhalten, analysiert und ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktion verwendet.

DC: $R_{\rm f} = 0.52$ (P/EE = 3/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.32$ (s, 1H, C1'-*H*H), 5.04 (s, 1H, C1-H*H*), 4.46 (*virt.* t, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, C7a-H), 3.96 (d, ³*J* = 2.9 Hz, 2H, C3'-H), 2.61 (dd, ⁴*J* = 16.9, ³*J* = 6.4 Hz, 1H, C3-*H*H), 2.47 (ddd, *J* = 11.0, 6.5, 4.1 Hz, 1H, C3a-H), 2.41 (d, ⁴*J* = 17.0 Hz, 1H, C3-H*H*), 2.04 (*virt.* td, ³*J* = 11.8, 3.4 Hz, 1H, C4-H), 1.90 – 1.81 (m, 1H, C5-*H*H oder C7-H), 1.79 – 1.69 (m, 1H, C5-*H*H oder C7-H), 1.68 – 1.57 (m, 1H, C6-*H*H), 1.44 – 1.23 (m, 2H, C5-H*H*, C6-H*H*), 1.15 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.0$ (C2), 146.9 (C2'), 117.0 (C1'), 83.6 (C7a), 42.5 (C4), 39.7 (C3a), 37.0 (C3), 34.8 (C3'), 34.1 (C7), 31.6 (C5), 28.3 (C6), 18.2 (C7-C).

IR (ATR) v (cm⁻¹) = 2962 (w), 2926 (m), 1771 (vs), 1452 (w), 1200 (m), 1154 (vs), 965 (s), 940 (s), 927 (m), 903 (s), 692 (w), 655 (w).

HRMS (EI) $(C_{12}H_{17}O_3^{79}Br)$ ber.: $[(M)^+] = 272.0406$ gef.: $[(M)^+] = 272.0408$



(3a*S*,4*R*,7*R*,7a*R*)-4-(3-Iodoprop-1-en-2-yl)-7-methylhexahydrobenzofuran-2(3*H*)-on (124)

Zu einer Lösung aus Lacton **103** (88.4 mg, 386 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem Aceton (4.4 mL, 88 mM) wurde Natriumiodid (655 mg, 4.37 mmol, 11.3 Äq.) gegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag ausbildet. Nach nicht erfolgreicher Filtration über Celite[®] wurde das Lösungsmittel unter Vakuum eingeengt, Wasser (5 mL) und Dietheylether (10 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Das allylische Iodid (118 mg, 367 µmol, 95%) wurde als brauner Feststoff erhalten und nicht weiter aufgereinigt.

Von dem allylische Iodid **124** konnte nach Filtration des Lösungsmittels über Alox nur ein ¹H-NMR erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.35$ (s, 1H, C1'-*H*H), 4.97 (s, 1H, C1'-H*H*), 4.46 (*virt.* t, *J* = 3.8 Hz, 1H, C7a-H), 3.92 (s, 2H, C3'-H), 2.62 (dd, *J* = 17.0, 6.5 Hz, 1H, C3-*H*H), 2.48 (ddd, *J* = 11.0, 6.5, 4.1 Hz, 1H, C3a-H), 2.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, C3-H*H*), 2.05 (*virt.* td, *J* = 12.0, 3.4 Hz, 1H, C4-H), 1.88 (*virt.* dt, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H, C5-*H*H oder C7-H), 1.74 (ddt, *J* = 15.3, 7.8, 3.9 Hz, 1H, C5-*H*H oder C7-H), 1.62 (dd, *J* = 13.4, 3.8 Hz, 1H, C6-*H*H), 1.43 – 1.32 (m, 1H, C5-H*H* oder C6-H*H*), 1.32 – 1.24 (m, 1H, C5-H*H* oder C6-H*H*), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C7-CH₃).

(7*R*,7a*R*)-4-acetyl-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-one (137)



Eine Lösung von Furanon **106** (100 mg, 520 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (7.2 mL) und Methanol (2.9 mL) wurde auf -78 °C abgekühlt. Durch ein Gaseinleitungsrohr wurde frisch generiertes Ozon für 10 Minuten durch die Lösung geleitet, bis diese eine blau-graue Farbe hatte. Mittels Durchleiten von Sauerstoff für 10 Minuten und Argon für 5 Minuten wurde das nicht abreagierte Ozon aus der Lösung entfernt. Zu der nun farblosen Lösung wurde bei -78 °C Dimethylsulfid (248 μ L, 210 mg, 3.38 mmol 6.50 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand anschließend in Diethylether (20 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 10 mL) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 20 g, \emptyset 2 cm, P/EE = 1:1] aufgereinigt. Das Produkt wurde als nicht trennbares Diastereomerengemsich aus **137** und *epi*-**137** (73 mg, 376 µmol, 73%) als gelbliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.10 (P/EE = 3/1), 0.54, 0.66 (P/EE = 1/3) [KMnO_4].$

Diasteromer 137:

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 5.92 (dd, ⁴*J* = 1.9, 0.6 Hz, 1H, C3-H), 5.15 (ddd, ⁴*J* = 1.8, 0.8 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, C7a-H), 3.94 (d, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, C4-H), 2.71 – 2.63 (m, 1H, C7-H), 2.23 (s, 3H, C2'-H), 2.10 – 2.07 (m, 1H, C5-*H*H), 1.83 – 1.76 (m, 2H, C6-*H*H, C5-H*H*), 1.64 – 1.59 (m, 1H, C6-H*H*), 0.75 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 204.5$ (C1'), 173.0 (C2), 165.5 (C3a), 116.8 (C3), 82.5 (C7a), 51.4 (C4), 33.7 (C7), 28.6 (C2'), 25.9 (C6), 22.2 (C5), 9.7 (C7-C).

Diastereomer epi-137:

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 5.93 (dd, ⁴*J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H, C3-H), 4.90 (ddd, ⁴*J* = 1.8, 0.8 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, C7a-H), 3.42 – 3.37 (m, 1H, C4-H), 2.71 – 2.63 (m, 1H, C7-H), 2.29 (s, 3H, C2'-H), 1.95 – 1.93 (m, 1H, C5-*H*H), 1.83 – 1.76 (m, 3H, C6-H, C5-H*H*), 0.77 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 205.1 (C1'), 173.0 (C2), 164.6 (C3a), 114.8 (C3), 83.6 (C7a), 51.6 (C4), 33.9 (C7), 29.6 (C2'), 28.1 (C6), 23.4 (C5), 9.8 (C7-C).

2.1.2. Acyclische Fragmente

rac-Methyl-(E)-4-(hydroxymethyl)-5-methylhex-2-enoat (rac-93)



Zu einer Lösung von Pyrrolidin (286 μ L, 248 mg, 3.48 mmol, 0.30 Äq.) in trockenem Toluol (23 mL) wurde Natriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat (419 mg, 1.17 mmol, 0.10 Äq.), Kaliumdihydrogenphosphat (170 mg, 1.25 mmol, 0.11 Äq.) und Formaldehyd-Lösung (2.59 mL, 1.05 g, 34.8 mmol, 37 %ig in H₂O, pH = 7, mit NaOAc eingestellt, 3.00 Äq.) gegeben und stark gerührt. Nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde Isovaleraldehyd (94) (1.27 mL, 1.00 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Emulsion für 13 Stunden bei dieser Temperatur stark gerührt. Die wässrige Phase wurde mit einer Pipette entfernt, die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und mit trockenem Toluol nachgespült. Das Rohprodukt wurde direkt als Toluollösung ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Eine Lösung von Methyl-2-(triphenylphosphoranyliden)acetat (7.78 g, 23.3 mmol, 2.0 Åq.) in trockenem Dichlormethan (15 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und die im ersten Schritt hergestellte Toluol-Lösung zugegeben. Nach 30 Minuten bei 0 °C wurde die Suspension auf Raumtemperatur aufgetaut und für weitere 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung [KG, 500 mL, \emptyset 4 cm; P \rightarrow P/Et₂O = 1/1] wurde der racemische Methylester *rac-93* (1.00 g, 5.83 mmol, 32%) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.56$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 6.84 (dd, ³*J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H, C3-H), 5.91 (dd, ³*J* = 15.7 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1H, C2-H), 3.74 (dd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, C4-C*H*H), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.61 (dd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, C4-CH*H*), 2.27 – 2.13 (m, 1H, C4-H), 1.81 (dq, ³*J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H, C5-H), 1.63 (bs, 1H, OH), 0.94 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C6-H), 0.88 (d, ${}^{3}J$ = 6.8 Hz, 3H, C5-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (C1), 149.0 (C3), 123.7 (C2), 63.8 (C4-*C*), 52.0 (C4), 51.7 (COOCH₃), 28.7 (C5), 20.9 (C6), 19.6 (C5-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3425 (br), 2957 (m), 2875 (m), 1721 (vs), 1654 (m), 1453 (m), 1174 (s).

Methyl-(*R*,*E*)-4-(hydroxymethyl)-5-methylhex-2-enoat (93)



Zu einer Lösung von (*R*)-(+)- α , α -Diphenyl-2-pyrrolidinemethanoltrimethylsilyether ((*R*)-Kat.) (227 mg, 697 µmol, 0.30 Äq.) in Toluol (4.7 mL, 50 mM) wurde Natriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat (84.8 mg, 236 µmol, 0.10 Äq.), Kaliumdihydrogenphosphat (33.0 mg, 243 µmol, 0.10 Äq.) und Formaldehyd-Lösung (0.52 mL, 209 mg, 6.97 mmol, 37 %ig in H₂O, pH = 7, mit NaOAc eingestellt, 3.00 Äq.) gegeben und stark bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Emulsion wurde nach 5 Minuten Isovaleraldyhyd (253 µL, 200 mg, 2.32 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktion stark für 16.5 Stunden gerührt. Die wässrige Phase wurde mit einer Pipette entfernt und die Reaktionslösung über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Trockenmittel mit trockenem Toluol (5 mL) nachgespült und die Toluol-Lösung direkt für die nächste Reaktion eingesetzt. Zu einer Lösung von Methyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat (1.55 g, 4.64 mmol, 2.00 Äq.) in Toluol (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) wurde bei 0 °C die im ersten Schritt hergestellte Toluol-Lösung zugetropft, auf Raumtemperatur aufgetaut und die Reaktion für 6 Stunden bei dieser gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (25 mL) aufgenommen und mit wässriger HCl-Lösung (2 × 20 mL, 0.5 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde fKG, 100 mL, \emptyset 3 cm; P \rightarrow P/Et₂O = 1/1] aufgereinigt und der primäre Homoallylalkohol (**93**) (280 mg, 1.63 mmol, 70%, 80-85% ee) als klare Flüssigkeit erhalten.

Die Analytik der enantiomerenangereichteren Verbindung ist bei der racemisch Verbindung rac-93 zu finden.

rac-Methyl-(E)-4-(bromomethyl)-5-methylhex-2-enoat (rac-110)



Zu einer Lösung aus dem Homoallylalkohol *rac-93* (890 mg, 5.17 mmol, 1.0 Äq.), Triphenylphosphan (1.69 g, 6.46 mmol, 1.3 Äq.) und Triethylamin (1.51 mL, 1.10 g, 10.9 mmol, 2.1 Äq.) in Dichlormethan (28 mL) wurde bei Raumtemperatur Tetrabrommethan (2.33 g, 7.03 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben und für 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle mittels DC wurde zu der braunen Suspension Wasser (20 mL) und wässrige, gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4 × 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt [KG, 250 mL, \emptyset 4 cm, P/Et₂O = 20/1]. Das Bromid *rac-*110 (802 mg, 3.41 mmol, 66%) wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten.
Enantiomerenangereichtes Bromid kann analog hergestellt werden.

DC: $R_{\rm f} = 0.32$ (P/EE = 50/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.79$ (dd, ³J = 15.7, 9.5 Hz, 1H, C3-H), 5.89 (dd, ³J = 15.6, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, C2-H), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.49 (dd, ²J = 10.2, ³J = 5.0 Hz, 1H, C4-CHH), 3.41 (dd, ²J = 10.2, ³J = 7.5 Hz, 1H, C4-CHH), 2.43 – 2.30 (m, 1H, C4-H), 1.93 (dq, ³J = 13.4, 6.7 Hz, 1H, C5-H), 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C6-H), 0.89 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C5-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (C1), 147.9 (C3), 123.9 (C2), 51.7 (COOCH₃), 50.9 (C4), 34.8 (C4-*C*), 30.6 (C5), 20.6 (C6), 19.0 (C5-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3074 (w), 2960 (m), 2873 (m), 1720 (vs), 1657 (m), 1435 (m), 1197 (s).

HRMS (EI) (C₉H₁₅O₂Br) ber.: $[(M - Br)^+] = 155.1072$ gef.: $[(M - Br)^+] = 155.1067$

rac-Methyl-(*E*)-4-(iodomethyl)-5-methylhex-2-enoat (*rac*-111)



Es wurden Triphenylphosphan (183 mg, 697 µmol, 1.2 Äq.), Imidazol (94.9 mg, 1.39 mmol, 2.4 Äq.) und Iod (177 mg, 697 µmol, 1.2 Äq.) bei 0 °C unter Rühren in Dichlormethan (5.3 mL) zugegeben. Zu der entstandenen intensiv gelben Suspension wurde der Homoallylalkohol *rac-93* (100 mg, 581 µmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wurde für weitere 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit wässriger, gesättigter Na₂S₂O₃/NaCl-Lösung (10 mL, 2/1) gewaschen und anschließend die vereinten wässrigen Phasen mit Dichlormethan (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt [KG, 35 mL, \emptyset 2.5 cm, P \rightarrow P/Et₂O = 20/1 \rightarrow P/Et₂O = 10/1]. Das primäre Iodid *rac*-111 (112 mg, 396 µmol, 68%) wurde als klare Flüssigkeit erhalten, welche meist direkt für die Folgereaktionen verwendet wurde.

DC: $R_{\rm f} = 0.60 \, (P/EE = 5/1), \, [KMnO_4].$

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 6.73 (dd, ³*J* = 15.6, 9.5 Hz, 1H, C3-H), 5.86 (dd, ³*J* = 15.7, 0.8 Hz, 1H, C2-H), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.29 (dd, ²*J* = 10.0, ³*J* = 5.0 Hz, 1H, C4-*CH*H), 3.18 (dd, ²*J* = 9.9, ³*J* = 7.7 Hz, 1H, C4-CH*H*), 2.24 – 2.13 (m, 1H, C4-H), 1.87 (dq, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, C5-H), 0.94 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C6-H), 0.89 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C5-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (C1), 148.7 (C3), 123.6 (C2), 51.7 (COOCH₃), 50.8 (C4), 32.1 (C5), 20.6 (C6), 18.8 (C5-*C*), 9.0 (C4-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3076 (w), 2962 (m), 2948 (m), 2929 (m), 2875 (m), 2860 (m), 1772 (vs), 1641 (m), 1455 (m), 1153 (s).

HRMS (EI) $(C_9H_{15}O_2^{127}I)$ ber.: $[(M - OMe)^+] = 250.9933$ gef.: $[(M - OMe)^+] = 250.9927$

rac-Methyl-(*E*)-5-methyl-4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)hex-2enoat (*rac*-114)



Es wurden Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (970 µg, 1.06 µmol, 0.01 Äq.), Di-*tert*butylmethylphosphoniumtetrafluorborat (15.8 mg, 63.8 µmol, 0.03 Äq.), Kaliumphosphat (903 mg, 4.25 mmol, 2.0 Äq.) und Bispinacolatodiboron (648 mg, 2.55 mmol, 1.2 Äq.) in einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr gegeben und eine Argon-Atmosphäre durch dreimaliges evakuieren und belüften hergestellt. Das Gemisch wurde in ein entgastes Lösungsmittelgemisch aus *tert*-Butanol (6.4 mL) und Wasser (0.5 mL) suspendiert, das Bromid *rac*-110 (500 mg, 2.13 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 20 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (10 mL) und Et₂O (10 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [KG, 150 mL, \emptyset 3.0 cm, P/EE = 50/1] wurde der Boronsäureester *rac*-114 (149 mg, 527 µmol, 25%) in Form eines gelben Öls erhalten.

Eine vollständige Zuordnung der C-Atome durch 2D-NMR wurde nicht unternommen.

DC: $R_{\rm f} = 0.32$ (P/EE = 50/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 6.87 (dd, ³*J* = 15.7, 9.0 Hz, 1 H, C3-H), 5.79 (dd, ³*J* = 15.7 Hz, ⁴*J*=0.8 Hz, 1H, C2-H), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 2.36-2.25 (m, 1H, C4-H), 1.66 (dq, ³*J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H, C5-H), 1.21 (s, 6H, (C(CH₃)(CH₃))₂), 1.20 (s, 6H, (C(CH₃)(CH₃))₂), 1.00 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, C4-CHH), 0.96 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, C4-CHH), 0.88 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C6-H), 0.84 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C5-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.3$ (C1), 153.4 (C3), 120.6 (C2), 83.3 (OC(CH₃)₂), 51.5 (COOCH₃), 44.7, 33.2, 25.1 ((OC(CH₃)(CH₃))₂), 24.9 ((OC(CH₃)(CH₃))₂), 20.4 (C6), 19.4 (C5-*C*).

¹¹**B-NMR** (116 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 36.6 (s).

IR (ATR) v (cm⁻¹) = 2978 (m), 2960 (m), 1725 (s), 1654 (m), 1439 (m), 1142 (vs).

rac-(E)-(2-isopropyl-5-methoxy-5-oxopent-3-en-1-yl)boronsäure (rac-115)



Es wurde der Boronsäureester *rac*-114 (80.0 mg, 284 μ mol, 1.0 Äq.) und Natriumperiodat (182 mg, 851 μ mol, 3.0 Äq.) in Wasser (0.47 mL) und Tetrahydrofuran (1.9 mL) gegeben und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine 2 M HCl-Lösung (46.8 μ L, 0.33 Äq.) hinzugetropft und die Lösung wurde für weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurde die Reaktionslösung mit

Ethylacetat $(3 \times 5 \text{ mL})$ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 12 mL, \emptyset 1.0 cm, P/EE = 1/1] aufgereinigt und das Produkt **rac-115** (7.30 mg, 36.5µmol, 13%) in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Eine vollständige Zuordnung der C-Atome durch 2D-NMR wurde nicht unternommen.

DC: $R_{\rm f} = 0.11$ (P/EE = 3/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.89$ (dd, ³*J* = 15.7, 9.1 Hz, 1 H, C3-H), 5.83 (d, ³*J* = 15.7 Hz, 1 H, C4-H), 3.73 (s, 3 H, COOCH₃), 2.27 (m, 1 H, C2-H), 1.68 (dq, ³*J* = 13.3, 6.8 Hz, 1 H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.06 (dd, ²*J* = 16.5 Hz , ³*J* = 4.7 Hz, 1 H, C1-*H*H), 0.98 (dd, ²*J* = 16.5 Hz , ³*J* = 6.6 Hz, 1 H, C1-H*H*), 0.90 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.86 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 167.3 (C5), 153.4 (C3), 120.9 (C4), 51.7 (COOCH₃), 44.9, 33.4, 20.4 (C4-CH((CH₃)(CH₃)), 19.3 (C4-CH((CH₃)(CH₃))).

¹¹**B-NMR** (116 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 36.1.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3202 (vs), 2957 (m), 2929 (m), 1724 (s), 1457 (s), 1436 (s), 1194 (s).

rac-Methyl-4-(hydroxymethyl)-5-methylhexanoat (rac-117)



Der Methylester *rac-93* (580 mg, 3.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (8.42 mL, 0.4 M) gelöst und Palladium auf Kohle (35.8 mg, 33.7 µmol, 10%ig, 0.01 Äq.) zugegeben. Die Argon-Atmosphäre wurde durch eine Wasserstoff-Atmosphäre durch dreimaliges Vakuum anlegen und Wasserstoff fluten ausgetauscht. Es wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre stark gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite^{*} filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchroma-

tographie [KG, 100 mL, \emptyset 3 cm, P/EE = 5/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 2/1] aufgereinigt und der gesättigte Methylester *rac*-117 (0.52 g, 2.98 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Nach wiederholtem Messen des ¹H-NMRs wurde festgestellt, dass das Methoxy-Signal weitestgehend verschwunden ist. Da aber kein Unterschied der R_f-Werte zwischen Edukt und Produkt besteht und auch die Folgereaktionen wie gewünscht funktionierten, ist davon auszugehen, dass eine Cyclisierung zum Lacton rac-4-Isopropyltetrahydro-2H-pyran-2-on erst unter den leicht sauren Bedingungen im NMR-Lösungsmittel stattfindet.

DC: $R_{\rm f} = 0.55$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

Analysiert als rac-4-Isopropyltetrahydro-2H-pyran-2-on



¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4.37 (ddd, ²*J* = 11.2 Hz, ³*J* = 4.6, 1.9 Hz, 1H, C6-*H*H), 4.06 (dd, ²*J* = 11.1 Hz, ³*J* = 9.9 Hz, 1H, C6-H*H*), 2.62 (ddd, ²*J* = 17.4 Hz, ³*J* = 6.9, 4.9 Hz, 1H, C3-*H*H), 2.53 – 2.42 (m, 1H, C3-H*H*), 2.02 – 1.92 (m, 1H, C5-*H*H), 1.74 – 1.63 (m, 1H, C4-*CH*(CH₃)₂), 1.65 – 1.54 (m, 2H, C5-H*H*, C4-*CH*(CH₃)₂), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, C4-CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (C2), 72.3 (C6), 39.3 (C4), 29.5 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 29.4 (C3), 22.9 (C5), 20.2 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.9 (C4-CH(CH₃)(CH₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2958 (M), 2876 (w), 1732 (vs), 1463 (w), 1244 (m), 1168 (s), 1092 (m), 1048 (w), 1038 (w).

HRMS (EI) ($C_8H_{14}O_2$) ber.: $[(M)^+] = 142.0988$

gef.: $[(M)^+] = 142.0987$

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[195]

rac-Methyl-4-(bromomethyl)-5-methylhexanoat (rac-118)



Analog zu der Herstellung des ungesättigten Bromids *rac*-110 wurde zu einer Lösung aus Triphenylphosphan (376 mg, 2.43 mmol, 1.25 Äq.), Triethylamin (336 µL, 244 mg, 2.42 mmol, 2.10 Äq.) und Methylester *rac*-117 (200 mg, 1.15 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (6.2 mL, 0.19 M) bei Raumtemperatur Tetrabrommethan (518 mg, 1.56 mmol, 1.36 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dabei verfärbte sich diese über gelb zu dunkel braun. Zum Beenden der Reaktion wurde Wasser (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit wässriger, gesättigter Na₂S₂O₃/NaCl-Lösung (20 mL, 2/1) gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen mit Dichlormethan (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 60 mL, \emptyset 2.5 cm, P \rightarrow P/EE = 10/1 \rightarrow 5/1] aufgereinigt. Das gesättigte Bromid *rac*-118 (206 mg, 869 µmol, 76%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.84$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 3.45 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 2H, C4-H₂), 2.41 (ddd, ²*J* = = 15.4, ³*J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H, C2-*H*H), 2.30 (ddd, ²*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H, C2-H*H*), 1.92 – 1.76 (m, 2H, C3-*H*H, C5-H), 1.73 – 1.60 (m, 1H, C3-H*H*), 1.49 – 1.39 (m, 1H, C4-H), 0.94 (d, J = 2.4 Hz, 3H, C6-H₃), 0.92 (d, J = 2.5 Hz, 3H, C5-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.9$ (C1), 51.8(COOCH₃), 45.5 (C4), 36.6 C4-*C*), 32.2 (C2), 29.6 (C5), 25.1 (C3), 19.8 (C6), 19.4 C5-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2959 (s), 2874 (m), 1738 (vs), 1436 (m), 1369 (w), 1258 (w), 1195 (m), 1174 (m).

HRMS (EI) $(C_8H_{14}O_1^{81}Br)$ ber.: $[(M - OMe)^+] = 207.0199$ gef.: $[(M - OMe)^+] = 207.0202$

HO COOMe $\frac{PPh_{3}, I_{2}, Imidazol}{(CH_{2}CI_{2}), 0 \ ^{\circ}C \rightarrow RT, 3 h}$

rac-Methyl-4-(iodomethyl)-5-methylhexanoat (*rac*-119)

Analog zu der Herstellung des ungesättigten Iodids *rac*-111 wurde Triphenylphosphan (180 mg, 689 µmol, 1.20 Äq.), Imidazol (93.8 mg, 1.38 µmol, 2.40 Äq.) und Iod (175 mg, 689 µmol, 1.20 Äq.) in Dichlormethan (5.3 mL, 0.11 M) bei 0 °C gelöst und für 5 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Der primäre Alkohol *rac*-117 (100 mg, 574 µmol, 1.00 Äq.) wurde bei 0 °C zugegeben und die Reaktion bei dieser Temperatur für 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur aufgetaut und für weitere 1.5 Stunden gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Na₂S₂O₃/NaCl-Lösung (20 mL, 2/1) und mit wässriger, gesättigter NaCl- Lösung (20 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ wurde das Trockenmittel abfiltriert und die Lösung unter Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 35 mL, Ø 2.5 cm, P \rightarrow P/Et₂O = 40/1 \rightarrow 20/1] aufgereinigt und analysiert. Das primäre Iodid (*rac*-119) (241 mg, 574 µmol, 68 %ig, 100%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten und kühl und unter Lichtausschluss gelagert.

DC: $R_{\rm f} = 0.20$ (P/EE = 30/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 3.25 (d, ³*J* = 4.7 Hz, 2H, C4-H₂), 2.38 (ddd, ³*J* = 15.4, 9.4, 5.8 Hz, 1H, C2-*H*H), 2.27 (ddd, ³*J* = 15.8, 9.2, 6.8 Hz, 1H, C2-H*H*), 1.86 (dddd, ²*J* = 14.2 Hz, ³*J* = 9.4, 6.8, 4.8 Hz, 1H, C3-*H*H), 1.70 (dq, ³*J* = 6.8 Hz, 1H, C4-H), 1.56 (dddd, ²*J* = 14.4 Hz, ³*J* = 8.8, 8.8, 5.8 Hz, 1H, C3-H*H*), 1.09 – 1.01 (m, 1H, C4-H), 0.93 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C6-H), 0.90 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C5-CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (C1), 51.8 (COOCH₃), 45.1 (C4), 32.1 (C2), 31.0 (C5), 26.7 (C3), 19.9 (C6), 19.4 (C5-*C*), 12.6 (C4-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2958 (s), 2873 (w), 1735 (vs), 1435 (m), 1387 (w), 1369 (w), 1264 (m), 1194 (s), 1174 (s), 1145 (m), 737 (w).

HRMS (EI) (C₉H₁₇O₂¹²⁷I) ber.:
$$[(M)^+] = 284.0127$$

gef.: $[(M)^+] = 284.0279$

rac-2-isopropylbut-3-en-1-ol (rac-128)



Analog zu der Herstellung des Methylesters *rac-93* wurde zu einer Lösung von Methyltriphenylphosphoniumbromid (8.31 g, 23.3 mmol, 2.00 Äq.) in Toluol (30 mL) bei 0 °C Kalium-*tert*-butanolat (2.61 g, 23.3 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und die Suspension für 30 Minuten bei 0 °C und nach Auftauen auf Raumtemperatur für 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch färbt sich in dieser Zeit zu einer kräftig gelben Suspension. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde das im ersten Schritt hergestellte Zwischenprodukt als Toluol-Lösung zu der Suspension hinzugegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung für 16 Stunden gerührt, diese verfärbt sich dabei zu einer weißen Suspension. Das Lösungsmittel wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 400 mL, Ø 5.0 cm, P \rightarrow P/Et₂O = 3/1] entfernt und das Produkt dadurch gleichzeitig aufgereinigt. Der primäre Alkohol *rac*-128 (377 mg, 3.30 mmol, 28%) wurde als Lösung in Diethylether (56 %ig) als klare Flüssigkeit erhalten.

Da das Lösungsmittel wegen der Flüchtigkeit des Produktes maximal bis zu einem Druck von 550 mbar entfernt wurde, wurde das Produkt als Lösung in Diethylether erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.31$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 5.63 (ddd, ³*J* = 17.1, 10.4, 9.3 Hz, 1H, C3-H), 5.21 (dd, ²*J* = 2.1 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, 1H, C4-*H*H), 5.14 (ddd, ²*J* = 2.1 Hz, ³*J* = 17.1 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H, C4-*HH*), 3.68 (dd, ²*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, C1-*H*H), 3.54 – 3.38 (m, 1H, C1-H*H*), 2.09 – 1.95 (m, 1H, C2-H), 1.67 (dq, ³*J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.45 (bs, 1H, C1-OH), 0.92 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.87 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.3 (C3), 118.5 (C4), 64.0 (C1), 53.9 (C2), 28.7 (*C*(CH₃)(CH₃)), 20.9(C(*C*H₃)(CH₃)), 19.7 (C(CH₃)(*C*H₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3351 (br), 2958 (s), 2873 (m), 1641 (w), 1465 (m), 1418 (m), 1386 (m), 1367 (m), 1043 (s), 997 (s), 913 (vs), 673 (m).

HRMS (EI) $(C_7H_{14}O)$

ber.: $[(M)^+] = 114.1045$

gef.: $[(M)^+]$ = zerfällt bei EI⁺.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[196]

(*R*)-2-isopropylbut-3-en-1-ol (128)



Analog zu der Herstellung des Methylesters 93 wurde der (*R*)-Katalysator mit der restlichen Reaktionslösung in Toluol für verschiedene Zeiten bei Raumtemperatur gerührt.

Die so erhaltene Toluol-Lösung wurde **analog zu** der Herstellung des racemischen, primären Alkohols *rac-128* mit Methyltriphenylphosphoniumbromid linear zu der entsprechenden Ansatzgröße durchgeführt.

 Tabelle 19 Mit geringerer Reaktionszeit kann der Enantiomerenüberschuss des gewünschten (R)-Enantiomers

 bei gleichbleibender Ausbeute erhöht werden.

#	t	ee	Ausbeute
1	16	66%	61%
2	6	84%	61%

Die Analytik der enantiomerenangereicherten Verbindung ist bei dem racemischen Alkohol rac-128 zu finden.

HRMS (EI) (C₇H₁₄O) ber.:
$$[(M)^+] = 114.1045$$

gef.: $[(M)^+] = zerfällt$ bei EI.

rac-3-(Bromomethyl)-4-methylpent-1-en



Die Reaktion wurde **analog zu** der Herstellung des Bromids *rac*-110 durchgeführt. Als Edukt wurde der racemische primäre Alkohol *rac*-128 (192 mg, 1.69 mmol, 1.00 Äq.) verwendet. Nach analoger Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel bis zu einem Druck von 200 mbar entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie [KG, 60 mL, \emptyset 2.5 cm, P/Et₂O = 40/1] aufgereinigt und das Bromid (140 mg, 791 µmol, 47%) als klare Flüssigkeit erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 1.0$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 5.64 (ddd, ³*J* = 17.1, 10.3, 8.9 Hz, 1H, C3-H), 5.16 (dd, ²*J* = 1.9 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, 1H, C4-*H*H) 5.09 (ddd, ²*J* = 1.8 Hz, ³*J* = 17.1, 0.9 Hz, 1H), 3.53 – 3.35 (m, 2H, C1-H₂), 2.17 (s, 1H, C2-H), 1.93 – 1.78 (m, 1H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 0.93 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.86 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 137.7 (C3), 117.9 (C4), 52.3 (C2), 37.0 (C1), 30.0 (C(CH₃)(CH₃)), 20.7 (C(CH₃)(CH₃)), 18.6 (C(CH₃)(CH₃)).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[197] überein.

rac-3-(Iodomethyl)-4-methylpent-1-en (rac-129)



Die Reaktion wurde **analog zu** der Herstellung des Iodids *rac*-111 durchgeführt. Als Edukt diente dabei der primäre Alkohol *rac*-128 (1.05 g, 9.20 mmol, 69 %ig, 1.00 Äq.). Nach analoger Aufarbeitung wie bei Iodid *rac*-111 wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch [KG, 100 mL, \emptyset 3 cm, P] aufgereinigt. Das erhaltene primäre Iodid *rac*-129 (977 mg, 4.36 mmol, 47%) wurde kühl und unter Lichtausschluss gelagert und in der Regel am nächsten Tag verarbeitet.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 5.58 (ddd, J = 17.0, 10.3, 9.0 Hz, 1H, C3-H), 5.16 (ddd, J = 10.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H, C4-*H*H), 5.06 (ddd, J = 17.0, 1.8, 0.8 Hz, 1H, C4-H*H*), 3.28 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz, 1H, C1-*H*H), 3.20 (dd, J = 9.7, 7.2 Hz, 1H, C1-H*H*), 2.01 – 1.92 (m, 1H, C2-H), 1.79 (dq, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C2-CH(C*H*₃)(CH₃)), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(C*H*₃)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.7 (C3), 117.6 (C4), 52.2 (C2), 31.5 (*C*H(CH₃)(CH₃), 20.7 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 18.6 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 12.3 (C1).

HRMS (EI) $(C_7H_{13}I)$

ber.: $[(M)^+] = 224.0062$

gef.: $[(M)^+]$ = nicht stabil bei EI^+ .

Die Verbindung wird in der Literatur erwähnt.^[198]

(*R*)-3-(Iodomethyl)-4-methylpent-1-en (129)



Das (*R*)-Entantiomer des primären Iodids wurde **analog zu** der racemischen Verbindung *rac*-129 hergestellt.

Die Analytik ist bei der racemischen Verbindung 3-(Iodomethyl)-4-methylpent-1-en (**rac-129**) zu finden.

2-isopropylpropane-1,3-diol (144)

EtO
$$\downarrow$$
 OEt OEt OEt OEt OEt OEt $OC \rightarrow Rückfl., 3 d$ $OC \rightarrow Rückfl., 3 d$ $OC_{0} HO_{1}^{2} OH$ $C_{6}H_{14}O_{2}$ $M = 118.18 g/mol$

In einen ausgeheizten Kolben wurde unter Argonatmosphäre Lithiumaluminiumtetrahydrid (4.22 g, 111 mmol, 1.50 Äq.) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Es wurde Tetrahydrofuran (74 mL) zugegeben und die Suspension zum Abkühlen für 10 min bei 0 °C gerührt. Diethylisopropylmalonat (143) (15.0 g, 74.2 mmol, 1.00 Äq.) wurde als Lösung in Tetrahydrofuran (37 mL) über einen Zeitraum von einer Stunde zu der Suspension zugetropft, so dass die Temperatur konstant bleibt. Nach beendeter Zugabe wurde für 1 Stunde bei gleichbleibender Temperatur gerührt, anschließend auf Raumtemperatur aufgetaut und nach 1 Stunde für 3 Tage unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionssuspension auf Raumtemperatur und erfolgreicher Reaktionskontrolle wurden bei 0 °C vorsichtig in dieser Reihenfolge Wasser (4.22 mL), 15% ige NaOH-Lösung (4.22 mL) und Wasser (12.7 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Zugabe von MgSO₄ wurde der Niederschlag durch eine Glasfritte entfernt und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Das Diol 144 wurde in quantitativer Ausbeute (9.74 g, quant., 90% ig) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion verwendet.

DC: $R_{\rm f} = 0.31$ (EE), [KMnO₄].

¹**H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 3.91 – 3.83 (m, 2H, C1-*H*H, C3-*H*H), 3.79 (dd, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 2H, C1-HH, C3-HH), 2.21 (s, 2H, C1-OH, C3-OH), 1.75 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, C2-CH(CH₃)₂), 1.64 – 1.47 (m, 1H, C2-H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, C2-CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 65.2 (C1, C3), 48.0 (C2), 26.5 (C2-*C*H(CH₃)₂, 20.4 (C2-CH(CH₃)₂).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3320 (bs), 2957 (vs), 2875 (s), 1467 (m), 1387 (m), 1368 (m), 1017 (s), 977 (m).

HRMS (EI) (C₆H₁₄O₂) ber.: $[(M)^+] = 118.0994$ gef.: $[(M)^+] = 118.0988$

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[108b] überein.

rac-2-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-methylbutan-1-ol (rac-145)



Zu einer Lösung des Diols **144** (4.38 g, 37.1 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (111 mL, 0.33 M) wurde der Reihe nach Triethylamin (5.17 mL, 3.75 g, 37.1 mmol, 1.00 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.59 g, 37.1 mmol, 1.00 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte NaHCO₃-Lösung (90 mL), Wasser (90 mL) und Dichlormethan (90 mL) gegeben, die Phasen getrennt und mit Diehtylether (2 × 180 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 1.0 L, \emptyset 8 cm, P/EE = 20/1 \rightarrow 18/1 \rightarrow 15/1 \rightarrow 12/1 \rightarrow 10/1] aufgereinigt. *rac-2-*(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-methylbutan-1-ol (*rac-*145) (6.59 g, 28.4 mmol, 76%) wurde als klares Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.32$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 3.87 - 3.72$ (m, 4H, C1-H₂, C2-C-H₂), 2.95 (s, br, 1H, OH), 1.74 (*virt.* pd, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, C3-H), 1.50 (dtt, ³*J* = 10.7, 7.3, 3.8 Hz, 1H, C2-H), 0.93 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, C4-H₃), 0.92 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C3-CH₃), 0.90 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, OSi(CH₃)₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 66.3$ (C1/C2-C), 65.5 (C1/C2-C), 48.0 (C2), 26.4 (C3), 26.0 (OSiC(CH₃)₃), 20.5 (C4), 20.4 (C3-C), 18.3 (OSiC(CH₃)₃), -5.4 (OSi(CH₃)₂).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3383 (w, br, COH), 2955 (m), 2928 (m), 2883 (m), 2857 (m), 1470 (m), 1253 (s), 1081 (s), 1020 (s), 834 (vs), 774 (vs), 666 (m).

HRMS (EI) (C₉H₁₆O₃) ber.: $[(M - {}^{t}Bu)^{+}] = 175.1154$ gef.: $[(M - {}^{t}Bu)^{+}] = 175.1149$

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[199]

rac-tert-butyl(2-(iodomethyl)-3-methylbutoxy)dimethylsilane (rac-146)



Die Reaktion wurde **analog zu** der Herstellung des Iodids *rac*-111 durchgeführt. Als Edukt wurde dafür der racemische, primäre Alkohol *rac*-145 (350 mg, 1.51 mmol, 1.00 Äq.) verwendet. Nach Rühren für 14 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet und nach Trennung der Phasen die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch [KG, 75 g, \emptyset 3 cm, P] aufgereinigt. Das primäre Iodid *rac*-146 (489 mg, 1.43 mmol, 95%) wurde als klares Öl erhalten und kühl und unter Lichtausschluss gelagert und i.d.R. am nächsten Tag verarbeitet.

DC: $R_{\rm f} = 0.44$ (P), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 3.73$ (dd, ³J = 4.4 Hz, ²J = 10.1 Hz, 1H, C1-*H*H), 3.51 – 3.48 (m, 2H, C1-H*H*, C2-C*H*H), 3.31 (dd, ³J = 6.3 Hz, ²J = 9.6 Hz, 1H, C2-CH*H*), 1.68 (dq, ³J = 6.9, 6.9 Hz, 1H, C3-H), 1.16 (*virt.* qt, ³J = 6.8, 4.2 Hz, 1H, C2-H), 0.94 (d, ³J = 2.9 Hz, 3H, C4-H₃), 0.93 (d, ³J = 3.1 Hz, 3H, C3-CH₃), 0.90 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, OSi(CH₃)(CH₃)), 0.07 (s, 3H, OSi(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 63.2$ (C1), 48.5 (C2), 29.1 (C3), 26.1 (OSiC(CH₃)₃), 20.5 (C4), 20.1 (C3-*C*), 18.4 (OSi*C*(CH₃)₃), 11.3 (C2-*C*), -5.2 (OSi(CH₃)₂).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2954 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1470 (m), 1253 (s), 1196 (m), 1101 (s), 1082 (vs), 1.006 (m), 833 (vs), 774 (vs), 667 (m).

HRMS (EI) (C₈H₁₈O¹²⁷ISi) ber.: $[(M - {}^{t}Bu)^{+}] = 285.0162$ gef.: $[(M - {}^{t}Bu)^{+}] = 285.0166$

rac-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-methylbutanal (rac-154)



Zu einer Lösung des primären Alkohols *rac*-145 (3.00 g, 12.9 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (12.9 mL, 1.0 M) wurde bei Raumtemperatur TEMPO (605 mg, 3.87 mmol, 0.30 Äq.) und Di(acetoxy)iodobenzol (5.40 g, 16.8 mmol, 1.30 Äq.) gegeben und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle wird eine wässrige, gesättigte Lösung Na₂S₂O₃ (25 mL), Wasser (25 mL) und Dichlormethan (25 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 600 mL, \emptyset 6 cm; P \rightarrow P/EE = 80/1 \rightarrow 40/1 \rightarrow 20/1] aufgereinigt. Der Aldehyd *rac*-154 wurde als klares farbloses Öl (2.27 g, 9.85 mmol, 73%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.56$ (P/EE = 20/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 9.71$ (d, ³*J* = 3.2 Hz, 1H, C1-H), 3.94 (dd, ³*J* = 10.3, 7.1 Hz, 1H, C2-C*H*H), 3.83 (dd, ³*J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H, C2-CH*H*), 2.19 (*virt.* tdd, ³*J* = 7.1, 4.6, 3.2 Hz, 1H, C2-H), 2.11 (dq, ³*J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H, C3-H), 0.99 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C4-H₃), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C3-(CH₃)), 0.87 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, OSi(CH₃)(CH₃)), 0.04 (s, 3H, OSi(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 205.6 (C1), 60.8 (C2-*C*), 60.6 (C2), 25.9 (OSiC(*C*H₃)₃), 25.8 (C3), 20.6 (C4), 20.2 (C3-(*C*H₃)), 18.3 (OSi*C*(*C*H₃)₃), -5.3 (OSi(*C*H₃)(*C*H₃), -5.4 (OSi(*C*H₃)(*C*H₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2957 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1725 (s), 1471 (m), 1464 (m), 1390 (w), 1362 (w), 1253 (s), 1105 (s), 1078 (s), 1005 (w), 939 (w), 823 (vs), 775 (vs), 667 (m).

HRMS (EI) (C₉H₁₆O₃) ber.: $[(M)^+] = 230.1702$

gef.: $[(M)^+] = 230.1697$

rac-tert-butyl((2-isopropylbut-3-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane (rac-155)



Zu einer Lösung des racemischen Aldehyds *rac*-154 (993 mg, 4.31 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (14.4 mL) und Dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (1.25 g, 6.51 mmol, 1.50 Äq.) wurde frisch gemörsertes K₂CO₃ (1.19 g, 8.62 mmol, 2.00 Äq.) bei 0 °C zugegeben. Es wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur aufgetaut und nach 2 Stunden die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (4 mL) beendet. Methanol wurde im Vakuum entfernt (bis 60 mbar), Wasser (4 mL) und EtOAc (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und mit EtOAc (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 250 mL, \emptyset 5 cm; P/EE = 40/1 \rightarrow 20/1] aufgereinigt. Das terminale Alkin *rac*-155 wurde als klares farbloses Öl (153 mg, 675 µmol, 16%) erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.93$ (P/EE = 20/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.70 (dd, ³*J* = 9.9, 6.0 Hz, 1H, C1-*H*H), 3.60 (dd, ³*J* = 9.9, 8.0 Hz, 1H, C1-H*H*), 2.51 – 2.43 (m, 1H, C2-H), 2.03 (d, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, C4-H), 1.96 (pd, ³*J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H, C2-C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.01 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 0.93 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 0.89 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, OSi(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 83.7$ (C3), 71.0 (C4), 64.1 (C1), 41.6 (C2), 27.0 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 26.0 (OSiC(CH₃)₃), 21.5 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 18.5 (OSiC(CH₃)₃), 17.4 (C2-C(CH₃)(CH₃)), -5.2 (OSi(CH₃)(CH₃), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3313 (w), 2956 (m), 2927 (s), 2858 (m), 1739 (w), 1466 (m), 1254 (m), 1103 (s), 836 (vs), 775 (s), 627 (m).

HRMS (EI) $(C_{13}H_{25}O_1Si_1)$ ber.: $[(M)^+] = 226.1747$ gef.: $[(M)^+] = 226.1691$

rac-tert-butyl((4,4-dibromo-2-isopropylbut-3-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (rac-156)



Eine Lösung aus Tetrabrommethan (6.33 g, 19.1 mmol, 2.20 Äq.) und Triphenylphosphan (10.0 g, 38.2 mmol, 4.40 Äq.) in Dichlormethan (24 mL) wurde 10 min bei 0 °C gerührt. Der racemische Alkohol *rac*-154 (2.00 g, 8.68 mmol, 1.00 Äq.) und 2,6-Lutidine (2.21 mL, 2.05 g, 19.1 mmol, 2.20 Äq.) wurden als Lösung in Dichlormethan (24 mL, gesamt: 0.18 M) zu der Reaktionslösung zugegeben und bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde nach erfolgreicher Reaktionskontrolle nach 5.5 Stunden durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet. Nach Zugabe von Wasser (50 mL) und Dichlormethan (50 mL) wurden die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch [KG, 600 mL, \emptyset 8 cm; P \rightarrow P/EE = 80/1] aufgereinigt. Das geminale Dibromid *rac*-156 wurde als klares Öl (2.52 g, 6.52 mmol, 75%) erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.87$ (P/EE = 80/1), 0.30 (P), [KMnO₄].

¹**H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.30 (d, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, C3-H), 3.61 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 2H, C1-H), 2.41 – 2.26 (m, 1H, C2-H), 1.87 (dq, ³*J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 0.94

(d, ${}^{3}J = 6.8$ Hz, 3H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 0.89 (d, ${}^{3}J = 6.8$ Hz, 3H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 0.89 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, OSi(CH₃)₂)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 139.8 (C3), 89.1 (4), 63.1 (C1), 52.7 (C2), 28.2 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 26.0 (OSiC(CH₃)₃), 20.8 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 19.5 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 18.4 (OSiC(CH₃)₃), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃)), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃))), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃)), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃))), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃))), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃))), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃))), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃))), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃)))), -5.3 (OSi(CH₃)(CH₃))))

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2955 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1470 (m), 1462 (m), 1387 (w), 1253 (s), 1101 (vs), 1003 (w), 996 (w), 940 (w), 911 (w), 832 (vs), 812 (s), 773 (vs), 741 (m), 669 (s).

HRMS (EI) (C₉H₁₇OSi⁷⁹Br⁸¹Br) ber.: $[(M - {}^{t}Bu)^{+}] = 328.9415$ gef.: $[(M - {}^{t}Bu)^{+}] = 328.9389$

rac-tert-butyl((2-isopropyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane (rac-153)



In einem im Vakuum ausgeheizten und mit Argon befluteten Kolben wurde das geminale Dibromid *rac*-156 (1.70 g, 4.40 mmol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (15 mL, 0.3 M) gelöst und auf –78 °C abgekühlt. Eine *n*-Buthyllithium Lösung (4.40 mL, 705 mg, 11.0 mmol, 2.5 M in Hexan, 2.50 Äq.) wurde zu der Reaktionslösung über 10 Minuten zugetropft und für 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die nun gelbliche Lösung wurde anschließend auf -20 °C aufgetaut und für 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Bei -78 °C wird Trimethylsilylchlorid (1.68 mL, 1.43 g, 13.2 mmol, 3.00 Äq.) zu der Reaktionslösung gegeben und nach 2 Stunden Rühren bei -78 °C wurde diese auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen, gesättigten NH₄Cl-Lösung (20 mL) beendet. Es wurde soviel Wasser zugegeben, dass sich das ausgefallene NH₄Cl wieder löste und die Lösung mit Diethylether verdünnt (20 mL). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Es wurde das TMS-geschützte Alkin *rac*-153 als farbloses Öl (1.21 g, 4.05 mmol, 92%) erhalten, welches nach Analysieren der NMRs des Rohproduktes keiner weiteren Aufreinigung unterzogen wurde.

DC: $R_{\rm f} = 0.73$ (P/EE = 80/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 3.67 (dd, {}^{3}J = 9.8, 6.1 Hz, 1H, C1-$ *H* $H), 3.57 (dd, {}^{3}J = 9.8, 7.8 Hz, 1H, C1-HH), 2.47 (ddd, {}^{3}J = 7.8, 6.1, 4.5 Hz, 1H, C2-H), 1.92 (pd, {}^{3}J = 6.8, 4.6 Hz, 1H, C2-CH(CH_3)(CH_3)), 0.99 (d, {}^{3}J = 6.8 Hz, 3H, C2-CH(CH_3)(CH_3)), 0.91 (d, {}^{3}J = 6.8 Hz, 3H, C2-CH(CH_3)(CH_3)), 0.06 (s, 6H, OSi(CH_3)_2)).$

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 106.6$ (C4), 87.2 (C3), 64.1 (C1), 42.7 (C2), 27.2 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 26.0 (OSiC(CH₃)₃), 21.5 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 18.5 (OSiC(CH₃)₃), 17.5 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 0.4 (C4-Si(CH₃)₃), -5.1 (OSi(CH₃)(CH₃)), -5.2 (OSi(CH₃)(CH₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 29-58 (m), 2858 (w), 2171 (w), 1466 (w), 1250 (s), 1103 (s), 835 (vs), 774 (s), 759 (m).

HRMS (EI) ($C_{15}H_{31}OSi_2$)	ber.: $[(M - Me)^+] = 283.1905$
	gef.: $[(M - Me)^+] = 283.1908$

rac-2-isopropyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (rac-157)



Zu dem TBS-geschützten Alkohol *rac*-157 (1.21 g, 4.05 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur HCl als Lösung in Methanol (5.51 mL, 6.89 mmol, ~1.25 M, 1.70 Äq.) zugegeben und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde Wasser (50 mL) und Diethylether (50 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und mit Diethylether (2 × 50 mL) extrahiert Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 140 mL, \emptyset 3 cm; P/EE = 10/1] aufgereinigt und der primäre Alkohol *rac*-157 als klares Öl (713 mg, 3.87 mmol, 95%) erhalten. Versuche den primären Alkohol ohne Aufreinigung weiter zu verwenden ergaben in der Folgereaktion geringere Ausbeuten.

DC: $R_{\rm f} = 0.29$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 3.66 - 3.54$ (m, 2H, C1-H)), 2.47 (dt, ³*J* = 7.4, 5.9 Hz, 1H, C2-H), 1.86 - 1.74 (m, 1H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 1.75 (bs, 1H, OH), 0.99 (d, ³*J* = 0.8 Hz, 3H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 0.97 (d, ³*J* = 0.8 Hz, 3H, C2-CH(CH₃)(CH₃)), 0.16 (s, 9H, C4-Si(CH₃)₃)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 106.1 (C4), 88.9 (C3), 63.8 (C1), 43.6 (C2), 28.7 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 21.2 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 19.2 (C2-C(CH₃)(CH₃)), 0.3 (C4-Si(CH₃)₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3338 (br), 2960 (m), 2171 (w), 1463 (w), 1249 (s), 1060 (m), 1011 (m), 892 (m), 838 (vs), 759 (s), 697 (m).

HRMS (EI) ($C_{10}H_{20}OSi$) ber.: $[(M)^+] = 182.1284$ gef.: $[(M)^+] = 182.1278$

Die Verbindung wird in der Literatur erwähnt.^[200]

rac-(3-(iodomethyl)-4-methylpent-1-yn-1-yl)trimethylsilane (*rac-*152)



Es wurden Triphenylphosphan (341 mg, 1.30 mmol, 4.40 Äq.), Imidazol (177 mg, 2.60 mmol, 2.40 Äq.) und Iod (330 mg, 1.30 mg, 2.20 Äq.) in Dichlormethan (4.5 mL, 0.22 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Der primäre Alkohol *rac-*157 (200 mg, 1.08 mmol, 1.00 Äq.) wurde zu der gelben Suspension getropft und für weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wurde zu der Lösung nach 5 Stunden Rühren, Wasser (25 mL) und Dichlormethan (20 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und anschließend mit Dichlormethan (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum

entfernt. Das Rohprodukt wurde in sehr wenig Dichlormethan aufgenommen und säulenchromatographisch [KG, 90 mL, \emptyset 3 cm; P] aufgereinigt. Das primäre Iodid *rac-*152 wurde als klare Flüssigkeit (290 mg, 986 µmol, 91%) erhalten und in der Regel für die Folgereaktion verwendet.

Ohne Aufreinigung des Edukts **rac-157** wurden in dieser Reaktion Ausbeuten zwischen 57 – 70% erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.94$ (P/EE = 20/1), 0.58 (P), [KMnO₄].

¹**H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 3.31 (dd, ³*J* = 9.8, 6.7 Hz, 1H, C3-*H*H), 3.20 (dd, ³*J* = 9.8, 7.2 Hz, 1H, C3-H*H*), 2.50 (*virt.* td, *J* = 7.0, 5.0 Hz, 1H, C3-H), 1.91 (pd, ³*J* = 6.7, 5.0 Hz, 1H, C4-H), 1.00 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, C5-H), 0.94 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, C4-CH₃), 0.16 (s, 9H, C1-Si(CH₃)₃)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 105.8 (C1), 88.7 (C2), 42.4 (C3), 31.4 (C4), 21.2 (C5), 17.4 (C4-CH₃), 8.7 (C2-CH₂I), 0.2 (C1-Si(CH₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2959 (m), 2168 (w), 1463 (w), 1249 (s), 1158 (w), 1000 (m), 839 (vs), 759 (s), 698 (w), 670 (w), 612 (w).

HRMS (EI) (C₁₀H₁₉Si) ber.: $[(M - I)^+] = 167.1256$ gef.: $[(M - I)^+] = 167.1251$

2.1.3. Gekuppelte Verbindungen

(4*S*,7*R*,7a*R*)-4-((*R*)-5-Isopropylhepta-1,6-dien-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7atetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (127)



Das allylische Chlorid **129** (394 mg, 1.76 mmol, 73 %ig in Et₂O, 1.00 Äq.) wurde in Diethylether (4.4 mL) aufgenommen und in ein vorher ausgeheiztes *Schlenk*-Rohr unter Argon vorgelegt. Die Lösung wurde auf –78 °C abgekühlt und innerhalb von 5 Minuten eine Lösung von *t*-Buthyllithium (1.85 mL, 225 mg, 3.85 µmol, 1.9 M in Pentan, 2.00 Äq.) zugetropft, dabei bildet sich ein weißer Niederschlag aus. Die Reaktionslösung wird für 15 Minuten bei –78 °C gerührt und anschließend innerhalb von 30 Minuten auf 0 °C aufgetaut. Während des Auftauens löst sich der weiße Niederschlag bei ungefähr –25 °C auf und es entsteht eine klare, gelbliche Lösung. Nach Rühren bei 0 °C für 30 Minuten wurde *via* einer Doppelkanüle eine vorher vorbereitete Lösung aus Zink(II)chlorid (288 mg, 2.11 mmol, 1.20 Äq.) in Diethylether (4.4 mL) zugegeben und die Lösung für 30 Minuten bei 0 °C und anschließend für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der mit der Zink(II)chlorid Zugabe entstandene Niederschlag löste sich während des Rührens bei Raumtemperatur wieder auf und es entstand eine klare, farblose Lösung.

Die oben vorbereitete Zinkorganyl-Lösung (509 mg, 1.76 mmol, 0.17 M, 1.00 Äq.) in einem Diethylether-Pentan-Gemisch (11 mL, Et₂O/P = 4.8/1) wurde auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde *via* einer Doppelkanüle zu einer vorbereiteten Suspension aus dem allylischen Chlorid **107** (200 g, 882 µmol, 0.50 Äq.), Kupfer(I)cyanid (13.4 mg, 150 µmol, 0.09 Äq.) und Tetrahydrofuran (1.8 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und für 15 Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (30 mL) und Diethylether (50 mL) zugeben. Die Phasen wurden getrennt und mit Diethylether (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 60 g, Ø 2.5 cm, P/EE = 20:1] aufgereinigt und das Produkt **127** (135 mg, 467 µmol, 53%) als klares Öl als ein Diastereomerengemisch (d.r. = 91/9) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.82$ (P/EE = 3/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.86$ (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, C3-H), 5.52 (ddd, ³J = 17.1, 10.2, 9.2 Hz, 1H, C6'-H), 5.07 – 4.98 (m, 3H, C7a-H, C1'-*H*H, C7'-*H*H), 4.93 (dd, ³J = 17.2, ²J = 2.0 Hz, 1H, C7'-HH), 4.82 (d, ²J = 1.9 Hz, 1H, C1'-HH), 3.53 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, C4-H), 2.64 (ddq, ³J = 10.1, 6.6, 3.1 Hz, 1H, C7-H), 2.08 – 1.94 (m, 2H, C5-*H*H, C3'-*H*H), 1.92 – 1.82 (m, 2H C6-*H*H, C3'-HH), 1.81 – 1.71 (m, 2H, C5-HH, C5'-H), 1.61 – 1.50 (m, 3H, C6-HH, C4'-*H*H, C5'-*CH*(CH₃)(CH₃)), 1.34 (dtd, ³J = 13.3, 10.4, 4.8 Hz, 1H, C4'-*H*H), 0.88

(d, ${}^{3}J = 6.8$ Hz, 3H, (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 0.83 (d, ${}^{3}J = 6.8$ Hz, 3H, (C5'-CH(CH₃)(CH₃))), 0.77 (d, ${}^{3}J = 7.1$ Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.7$ (C2), 170.6 (C3a), 147.3 (C2'), 140.5 (C6'), 116.1 (C3'), 116.0 (C7'), 111.7 (C1'), 82.0 (C7a), 50.5 (C5'), 42.4 (C4), 34.4 (C7), 33.1 (C3'), 31.9 (C5'-C), 30.3 (C4'), 25.6 (C6), 22.6 (C5), 20.8 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 19.1 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 10.0 (C7-C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2955 (m), 2930 (m), 2871 (w), 1751 (vs), 1636 (m), 1457 (w), 1385 (w), 1367 (w), 1310 (w), 1163 (m), 1138 (m), 1040(s), 999 (w), 907 (s), 888 (m), 860 (m), 731 (w), 677 (w).

HRMS (EI) ($C_{19}H_{28}O_2$) ber.: $[(M)^+] = 288.2084$

gef.: $[(M)^+] = 288.2087$

(4*S*,7*R*,7a*R*)-4-((*R*)-5-Isopropylhepta-1,6-dien-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7atetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (127) und (4*S*,7*R*,7a*R*)-4-((*S*)-5-Isopropylhepta-1,6-dien-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (132)



Analog zu der Herstellung des Diastereomeren angereicherten Produktgemisches von 127 wurde für die Synthese des unangereicherten Gemisches das Racemat 3-(Iodomethyl)-4methylpent-1-en (*rac*-129) (886 mg, 3.95 mmol, 83 %ig, 1.00 Äq.) eingesetzt. Die Herstellung der Zinkorganyl-Lösung und des anschließenden Kupplungsschrittes erfolgte linear der Ansatzgröße analog. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 150 g, Ø 3.5 cm, P/EE = 20:1 \rightarrow 15/1] aufgereinigt. Das Produkt (380 mg, 1.32 mmol, 50%) wurde als ein Diastereomerengemisch (d.r. = 50/50) aus 127 und 132 (380 mg, 1.32 mmol, d.r. = 1/1, 50%) als klares Öl erhalten. Bei Reaktionen in denen der Transmetallierungsschritt nicht auf Raumtemperatur aufgetaut wurde, wurde Verbindung **133** als nicht separierbares Nebenprodukt erhalten. Dieses konnte bei der Herstellung des terminalen TMS-geschützten Alkins **159** isoliert und vollständig charakterisiert werden.

DC: $R_{\rm f} = 0.70$ (P/EE = 3/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.86$ (s, 1H, C3-H), 5.52 (dddd, J = 17.1, 10.2, 9.3, 0.8 Hz, 1H, C6'-H), 5.07 – 5.00 (m, 2H, C7a-H, C7'-HH), 4.99 (s, 1H, C1'-HH), 4.94 (ddd, J = 17.1, 2.3, 0.7 Hz, 0.5H, C7'-HH, **DIA 1**), 4.93 (ddd, J = 17.0, 2.2, 0.7 Hz, 0.5H, C7'-HH, **DIA 2**), 4.82 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H, C1'-HH, **DIA 1**), 4.76 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H, C1'-HH, **DIA 2**), 3.55 – 3.53 (m, 1H, C-4), 2.68 – 2.60 (m, 1H, C7-H), 2.11 – 1.81 (m, 4H, C5-HH, C6-HH, C3'-H), 1.81 – 1.68 (m, 2H, C5-HH, C5'-H), 1.57 – 1.50 (m, 3H, C6-HH, C4'-HH, C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 1.38 – 1.29 (m, 1H, C4'-HH), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H, C5'-CH(CH₃)(CH₃) DIA 2), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H, C5'-CH(CH₃)(CH₃) DIA 1), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H, C5'-CH(CH₃)(CH₃) DIA 1), 0.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H, C7-CH₃).

(R)-Diastereomer (DIA 1, 127):



¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.6$ (C2), 170.6 (C3a), 147.1 (C2'), 140.3 (C6'), 116.0 (C3'), 115.9 (C7'), 111.6 (C1'), 81.8 (C7a), 50.4 (C5'), 42.2 (C4), 34.2 (C7), 32.9 (C3'), 31.7 (C5'-C), 30.1 (C4'), 25.4 (C3), 22.4 (C5'), 20.6 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 18.9 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 9.8 (C7-C).

(S)-Diastereomer (DIA 1, 132):



¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.6$ (C2), 170.6 (C3a), 147.2 (C2'), 140.3 (C6'), 116.1 (C3'), 115.9 (C7'), 112.0 (C1'), 81.9 (C7a), 50.4 (C5'), 42.1 (C4), 34.2 (C7), 32.9 (C3'), 31.7 (C5'-C), 30.0 (C4'), 25.3 (C6), 22.4 (C5'), 20.6 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 19.0 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 9.8 (C7-C).

(4*S*,7*R*,7a*S*)-4-((*R*)-5-Isopropylhepta-1,6-dien-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7atetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (189)



Das TBS-geschützte 2-Oxyfuran **170** (14.0 mg, 34.7 µmol, 1.00 Äq.) wurde in *n*-Pentan (2 mL) gelöst und in ein Teflongefäß überführt. Nach dem Verschließen des Teflongefäßes wurde dieses in einer Hochdruckapparatur für 14 Stunden unter 14 kbar gehalten. Nach Entfernen des Druckes wurde das Teflongefäß geöffnet und zu der Reaktionslösung Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (104 µL, 27.2 mg, 104 µmol, 1.0 M in THF, 3.00 Äq.) gegeben und für 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (2 mL) und *n*-Hexan (5 mL) wurden die Phasen getrennt und mit Wasser (1 × 2 mL) gewaschen, die vereinten wässrigen Phasen mit *n*-Hexan (2 × 5 mL) und Ethylacetat (1 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch [KG, 4 mL, \emptyset 0.3 cm, P/EE = 10:1 \rightarrow 8/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow 0/1] aufgereinigt und das entschützte Furanon **189** (1.9 mg, 6.59 µmol, 19%) als Hauptfraktion identifiziert.

Das gezeigte Produkt wurde als unerwünschtes Nebenprodukt isoliert, es wurden keine 2D-NMR-Spektren gemessen, weshalb eine vollständige Zuordnung der Signale nicht möglich ist.

DC: $R_{\rm f} = 0.55$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.58 - 5.46$ (m, 2H C3-H, C6'-H), 5.08 - 5.01 (m, 2H, C1'-*H*H, C7'-*H*H), 4.93 (ddd, J = 17.3, 2.3, 0.9 Hz, 1H, C7'-H*H*), 4.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H,

C1'-H*H*), 4.30 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H, C7a-H), 2.88 (ddd, J = 12.6, 5.1, 1.9 Hz, 1H, C4-H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.88 (dq, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H, (C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.64 – 1.47 (m, 4H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C7-CH₃), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.1 (C2), 173.5 (C3a), 148.0 (C2'), 140.5 (C6'), 116.2 (C3), 112.3 (C7'), 111.7 (C1'), 87.5 (C7a), 50.6 (C5'), 45.8 (C4), 41.9 (C7), 34.0, 32.2, 31.9, 31.3, 30.5, 20.8 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 19.3, 19.1 (CH(CH₃)(*C*H₃)).

 Methyl
 (R,E)-4-isopropyl-7-((4S,7R,7aR)-7-methyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a

 hexahydrobenzofuran-4-yl)octa-2,7-dienoat
 (88)
 und
 (4S,7R,7aR)-4-((R)-3

 Isopropylcyclopent-1-en-1-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4H)-on (134)



Methylacrylat (1.17 mL, 1.11 g, 12.9 mmol, 60.0 Äq.), *p*-Methoxyphenol (0.6 mg, 5.38 µmol, 0.03 Äq.) und *Hoveyda-Grubbs*-II-Katalysator (26.7 mg, 43.1 µmol, 0.20 Äq.) wurden in ein Überdruckrohr gegeben und für 2 Minuten bei bei 50 °C gerührt. Das terminale Alken **127** (62.1 mg, 215 µmol, 1.00 Äq.) wurde in Dichlormethan (1.2 mL) gelöst und zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde für 23 Stunden bei 50 °C gerührt. Wegen unvollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde weiterer *Hoveyda-Grubbs*-II-Katalysator (13.5 mg, 21.5 µmol, 0.10 Äq.) und weiteres Methylacrylat (200 µL, 185 mg, 10.0 Äq.) zugegeben und für weitere 20 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgefäßes wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (5 mL) in einen Rundkolben überführt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 30 g, Ø 2.5 cm, P/EE = $20:1 \rightarrow 15/1$

→ 10/1 → 5/1] aufgereinigt. Das gewünschte lineare Kreuzmetathese-Produkt **88** (9.4 mg, 27.1 µmol, 13%) wurde als klares Öl erhalten. Das ungewünschte Ringschlussmetathese-Nebenprodukt **134** wurde als klares Öl mit einer leichten Isomerenverunreinigung (27.5 mg, ~90%ig, 24.8 mg, 95.1 µmol, 44%) isoliert. Beide erhaltenen Verbindungen wurden nach der Aufreinigung analysiert.

Kreuzmetatheseprodukt (88):



DC: $R_{\rm f} = 0.37$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 6.75 (dd, *J* = 15.7, 9.9 Hz, 1H, C3-H), 5.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, C3'-H), 5.78 (dd, *J* = 15.6, 0.7 Hz, 1H, C2-H), 5.04 – 4.96 (m, 2H, C8-*H*H, C7a'-H), 4.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C8-H*H*), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, C4'-H), 2.64 (*virt.* qt, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 1H, C7'-H), 2.02 – 1.90 (m, 3H, C4-H, C6-*H*H, C5'-*H*H), 1.90 – 1.74 (m, 3H, C6-H*H*, C5'-H*H*, C6'-*H*H), 1.74 – 1.59 (m, 2H, C5-*H*H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.58 – 1.51 (m, 1H, C6'-H*H*), 1.45 (dtd, *J* = 13.4, 10.1, 5.1 Hz, 1H, C5-H*H*), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C2′), 170.3 (3a′), 166.9 (C1), 151.4 (C3), 146.6 (C7), 122.4 (C2), 116.2 (C3′), 112.2 (C8), 81.9 (C7a′), 51.7 (COOCH₃), 48.9 (C4), 42.4 (C4′), 34.3 (C7′), 32.9 (C6), 31.9 (CH(CH₃)(CH₃)), 29.7 (C5), 25.5 (C6′), 22.6 (C5′), 20.8 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (CH(CH₃)(CH₃)), 9.9 (C7′-C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2955 (m), 2930 (m), 2872 (w), 1750 (vs), 1720 (vs), 1650 (w), 1436 (w), 1311 (m), 1268 (m), 1197 (m), 1158 (s), 1038 (s), 990 (m), 908 (s), 861 (m), 730 (w).

GC-MS: EI^+ , STD, t_R (88) = 19.69 min; m/z = 346 (8).

HRMS (EI) ($C_{21}H_{30}O_4$) ber.: $[(M^+)] = 346.2139$

gef.: $[(M^+)] = 346.2142$

Ringschlussmetatheseprodukt (134):



DC: $R_{\rm f} = 0.48$ (P/EE = 3/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, C3-H), 5.38 (*virt.* p, *J* = 1.8 Hz, 1H, C2'-H), 5.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, C7a-H), 3.57 (bs, 1H, C4-H), 2.67 – 2.59 (m, 1H, C7-H), 2.53 – 2.45 (m, 1H, C3'-H), 2.32 – 2.22 (m, 1H, C5'-*H*H), 2.16 (ddddd, *J* = 14.5, 9.4, 4.1, 2.7, 1.3 Hz, 1H, C5'-HH), 1.99 (dtd, *J* = 12.8, 8.7, 4.1 Hz, 1H, C4'-*H*H), 1.95 – 1.90 (m, 1H, C5-*H*H), 1.86 – 1.76 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.60 – 1.44 (m, 3H, C6-H*H*, C4'-H*H*, C*H*(CH₃)(CH₃)), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.9$ (C2), 170.9 (C3a), 142.7 (C1'), 129.9 (C2'), 115.0 (C3), 82.0 (C7a), 53.0 (C3'), 39.6 (C4), 34.3 (C7), 34.1 (C5'), 32.9 C3'-*C*), 27.5 (C4'), 25.6 (C6), 23.5 (C5), 20.7 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 20.4 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 9.9 (C7-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2958 (m), 2937 (m), 2872 (w), 1734 (vs), 1641 (m), 1455 (m), 1174 (s), 1038 (s), 909 (m), 860 (m), 735 (m).

HRMS (EI) ($C_{17}H_{24}O_2$) ber.: $[(M^+)] = 260.1771$ gef.: $[(M^+)] = 260.1782$

Methyl (R,E)-4-isopropyl-7-((4*S*,7*R*,7a*R*)-7-methyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-4-yl)octa-2,7-dienoat (88) und Methyl (S,E)-4-isopropyl-7-((4*S*,7*R*,7a*R*)-7-methyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-4-yl)octa-2,7-dienoat (116) und (4S,7R,7aR)-4-((*R*)-3-Isopropylcyclopent-1-en-1-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (134) und (4*S*,7*R*,7a*R*)-4-((*S*)-3-Isopropylcyclopent-1-en-1-yl)-7-methyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (135)



Analog zu der Herstellung des diastereomerenangereichten Kreuzmetatheseproduktes 88 wurde das nicht angereicherte Diastereomerengemisch hergestellt. Methylacrylat (6.18 mL, 5.87 g, 68.2 mmol, 60.0 Äq.), p-Methoxyphenol (3.53 mg, 28.4 µmol, 0.03 Äq.) und Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator (35.6 mg, 56.9 µmol, 0.05 Äq.) wurden in einem Überdruckrohr vorgelegt und das Edukt als ein Gemisch aus 127 und 132 (328 mg, 1.14 mmol, d.r. = 50/50, 1.00 Äq.) zugegeben und bei 50 °C gerührt. Wegen unvollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde nach 15, nach 23 und nach 65 Stunden jeweils Methylacrylat (1.00 mL, 0.95 g, 11.0 mmol, 9.68 Äq.) und Hoveyda-Grubbs-II-Katalysator (35.6 mg, 56.9 µmol, 0.05 Äq.) zugegeben. Nach insgesamt 3 Tagen bei 50 °C wurde das Reaktionsgemisch in einen Rundkolben überführt, das Lösungsmittel und restliches Methylacrylat unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 80 g, \emptyset 3 cm, P/EE = $20:1 \rightarrow 15/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 5/1$] aufgereinigt. Das gewünschte Kreuzmetatheseproduktgemisch aus 88 und 116 (55.3 mg, 160 µmol, 14%, 21% brsm) wurde als klares Öl erhalten. Das Ringschlussmetathesenebenproduktgemisch aus 134 und 135 (118 mg, 455 µmol, 40%, 59% brsm) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Eduktgemisch (105.1 mg, 364 µmol, 32%) konnte in zwei Mischfraktionen zurückgewonnen werden, die Ausbeute konnte dafür nur mittels NMR ermittelt werden.

Kreuzmetatheseprodukte:

DC: $R_{\rm f} = 0.28$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.76$ (dd, J = 15.7, 10.0 Hz, 1H, C3-H), 5.86 (s, 1H, C3'-H), 5.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H, C2-H), 5.07 – 4.96 (m, 2H, C8-*H*H, C7a'-H), 4.84 (d, J = 1.9 Hz, 0.6H, C8-H*H*, DIA 1), 4.79 (d, J = 1.9 Hz, 0.4H, C8-H*H*, DIA 2), 3.75 (s, 1.64H, COOCH₃, DIA 2), 3.75 (s, 1.36H, COOCH₃, DIA 2), 3.55 – 3.48 (m, 1H, C4'-H), 2.69 – 2.59 (m, 1H, C7'-H), 2.05 – 1.60 (m, 9H, C4-H, C5-H, C6-H, C5'-H, C6'-*H*H, C*H*(CH₃)₂), 1.50 – 1.37 (m, 1H, C6'-H*H*), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH(C*H*₃)(CH₃)), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH(C*H*₃)(CH₃)), 0.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C7'-CH₃).

(R)-Diastereomer (DIA 1, 88):



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.5 (C2')$, 170.3 (C3a'), 166.9 (C1), 151.3 (C3), 146.6 C7), 122.4 (C2), 116.2 (C3'), 112.2 (C8), 81.9 (C7a'), 51.7 (COOCH₃), 48.9 (C4), 42.4 (C4'), 34.3 (C7'), 32.9 (C6), 31.9 (CH(CH₃)(CH₃)), 29.8 (C5), 25.6 (C6'), 22.6 (C5'), 20.7 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.2 (CH(CH₃)(CH₃)), 9.9 (C7'-C).

(S)-Diastereomer (DIA 2, 116):



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C2′), 170.3 (C3a′), 166.9 (C1), 151.3 (C3), 146.8 (C7), 122.4 (C2), 116.2 (C3′), 112.6 (C8), 81.9 (C7a′), 51.6 (COOCH₃), 48.9 (C4), 42.3 (C4′), 34.3 (C7′), 32.9 (C6), 31.9 (CH(CH₃)(CH₃)), 29.7 (C5), 25.5 (C6′), 22.6 (C5′), 20.7 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (CH(CH₃)(CH₃)), 9.9 (C7′-C).

HRMS (EI) $(C_{21}H_{30}O_4)$

ber.: $[(M^+)] = 346.2139$ gef.: $[(M^+)] = 346.2143$ Ringmetatheseprodukte:

DC: $R_{\rm f} = 0.49$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, C3-H), 5.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.5H, DIA 1), 5.35 – 5.33 (m, 0.5H, DIA 2), 5.04 (*virt.* dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H, C7a-H), 3.57 (bs, 1H, C4-H), 2.63 (*virt.* t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C7-H), 2.49 (bs, 1H, C3'-H), 2.37 – 2.21 (m, 1H, C5'-HH), 2.20 – 2.07 (m, 1H, C5'-HH), 2.03 – 1.93 (m, 1H, C4'-HH), 1.92 (dd, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H, C5-*H*H), 1.84 – 1.73 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.60 – 1.45 (m, 3H, C6-H*H*, C4'-H*H*, C*H*(CH₃)(CH₃)), 0.89 – 0.80 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

(R)-Diastereomer (DIA 1, 134):



¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.9$ (C2), 170.9 (C3a), 142.6 (C1'), 129.9 (C2'), 114.9 (C3), 82.0 (C7a), 53.0 (C3'), 39.6 (C4), 34.3 (C7), 34.1 (C5'), 32.9 (C3'-*C*), 27.5 (C4'), 25.6 (C6), 23.5 (C5), 20.7 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 20.4 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 9.9 (C7-*C*).

(S)-Diastereomer (DIA 2, 135):



¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (C2), 171.0 (C3a), 142.7 (C1'), 130.0 (C2'), 115.0 (C3), 82.0 (C7a), 52.9 (C3'), 39.6 (C4), 34.3 (C7), 34.0 (C5'), 32.8 (C3'-*C*), 27.2 (C4'), 25.6 (C6), 23.3 (C5), 20.6 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 20.3 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 9.9 (C5-*C*).

Methyl (*R,E*)-4-isopropyl-7-((4*S*,7*R*,7a*S*)-7-methyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7ahexahydrobenzofuran-4-yl)octa-2,7-dienoat (179)



Das TBS-geschützte 2-Oxyfuran **168** (6.8 mg, 13.6 µmol, 1.00 Äq.) wurde für dessen NMR-Analytik in Chloroform-d₁ (0.5 mL) gelöst. Nach 6 Tagen wurde die vollständige TBS-Entschützung *via* ¹H-NMR festgestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch [KG, 2 mL, \emptyset 0.3 cm, P/EE = 5:1 \rightarrow 3/1] aufgereinigt und das Furanon **179** (1.7 mg, 3.38 µmol, 25%) als klares Öl erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.50 \, (P/EE = 3/1), \, [UV, \, KMnO_4].$

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.75$ (dd, ³*J* = 15.6, 10.0 Hz, 1H, C3-H), 5.78 (dd, ³*J* = 15.6, 0.8 Hz, 1H, C2-H), 5.53 (*virt.* t, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, C3'-H), 5.05 (bs, 1H, C8-*H*H), 4.92 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C8-H*H*), 4.30 (dd, ³*J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H, C3'-H), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 2.88 – 2.80 (m, 1H, C4'-H), 2.01 – 1.92 (m, 4H, C4-H, C6-H, C6'-*H*H), 1.88 (*virt.* dq, *J* = 14.0, 3.4 Hz, 1H, C5-*H*H), 1.74 – 1.67 (m, 1H, C4-C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.67 – 1.60 (m, 1H, C5'-*H*H), 1.52 – 1.42 (m, 2H, C5'-H*H*, C7'-H), 1.34 – 1.27 (m, 2H, C5-H*H*, C6'-H*H*), 1.22 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3H, C7'-CH₃), 0.91 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C4-CH(CH₃)(CH₃)), 0.87 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C4-CH(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.0 (C1′), 173.4 (C3a′), 167.0 (C1), 151.4 (C3), 147.4 (C7), 122.5 (C2), 112.3 (C3′), 112.1 (C8), 87.5 (C7a′), 51.7 (COOCH₃), 49.1 (C4), 45.6 (C4′), 42.0 (C7′), 34.2 (C6), 32.2 (C6′), 31.9 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 31.2 (C5), 30.1 (C5′), 20.8 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7′-*C*, C4-CH(CH₃)(CH₃)).

HRMS (ESI) $(C_{21}H_{30}O_4)$ ber.: [(M)] = 346.2139gef.: [(M)] = 346.2145


Das TBS-geschützte 2-Oxyfurangemisch aus **168** und **169** (6.65 mg, 14.4 µmol, 1.00Äq.) wurde zur Analyse in Chloroform-d₁ (0.5 mL) gelöst und in ein NMR-Röhrchen abgefüllt. Die Entschützung konnte bei Raumtemperatur mittels NMR verfolgt werden. Nach 11 Tagen bei Raumtemperatur war nur noch das entschützte Furanon als Gemisch aus **179** und **180** in den NMR-Spektren zu sehen. Die Verbindung wurde direkt analysiert und zusammen mit analogen Rohprodukten (25.3 mg) säulenchromatographisch [KG, 10 mL, \emptyset 1 cm, P/EE = 5:1 \rightarrow 4/1] aufgereinigt und das Produkt (8.2 mg, 23.7 µmol, d.r. = 47/53) als Diastereomerengemisch aus **179** und **180** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.52$ (P/EE = 3/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.75$ (*virt.* ddd, J = 15.5, 10.0, 4.7 Hz, 1H, C3-H), 5.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H, C2-H), 5.55 – 5.50 (m, 1H, C3'-H), 5.04 (s, 1H, C8-HH), 4.92 (s, 1H, C8-HH), 4.30 (dd, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H, C7a'-H), 3.74 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.74 (s, 1.4H, DIA 2), 3.74 (s, 1.6H, COOCH₃, DIA 1), 2.94 – 2.78 (m, 1H, C4'-H), 2.02 – 1.81 (m, 5H, C4-H, C5-HH, C6-H, C5'-HH), 1.73 – 1.40 (m, 5H, C5'-HH, C6'-H, C7'-H, CH(CH₃)(CH₃)), 1.35 –

1.24 (m, 1H, C5-H*H*), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C7'-CH₃), 0.91 (*virt.* dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.87 (*virt.* dd, *J* = 6.9, 2.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)).

(R)-Diastereomer (DIA 1, 179):



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.9 (C2')$, 173.3 (C3a'), 166.9 (C1), 151.3 (C3), 147.5 (C7), 122.5 (C2), 112.3 (C3'), 112.1 (C8), 87.5 (C7a'), 51.6 (COOCH₃), 49.1 (C4), 45.6 (C4'), 42.0 (C7'), 34.2 (C6), 32.3 (CH(CH₃)(CH₃)), 31.9 (C5'), 31.2 (C5), 30.1 (C6'), 20.8 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7'-*C*), 19.3 (CH(CH₃)(CH₃)).

(S)-Diastereomer (DIA 2, 180):



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.8 (C2')$, 173.3 (C3a'), 166.9 (C1), 151.3 (C3), 147.5 (C7), 122.4 (C2), 112.4 (C3'), 112.3 (C8), 87.5 (C7a'), 51.6 (COOCH₃), 49.2 (C4), 45.9 (C4'), 41.9 (C7'), 34.1 (C6), 32.4 (CH(CH₃)(CH₃)), 31.8 (C5'), 31.2 (C5), 30.3 (C6'), 20.8 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7-*C*), 19.2 (CH(CH₃)(CH₃)).

HRMS (EI) (C₂₁H₃₀O₄)

ber.: $[(M + H)^+] = 346.2139$ gef.: $[(M + H)^+] = 346.2143$ (4*S*,7*R*,7a*R*)-4-(5-Isopropyl-7-(trimethylsilyl)hept-1-en-6-yn-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7atetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (159 und *epi*-159)



Das racemische Iodid *rac-*152 (1.54 g, 5.24 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Diethylether (13 mL) gelöst und in ein ausgeheiztes und mit Argon beflutetes *Schlenk*-Rohr überführt. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur *t*-Butyllithium (6.06 mL, 672 mg, 10.5 mmol, 1.73 M in Pentan, 2.00 Äq.) innerhalb von 10 Minuten vorsichtig in die Lösung getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend innerhalb von 50 Minuten auf 0 °C aufgetaut. Nach 35 Minuten bei 0 °C wurde eine vorher vorbereitete Lösung aus Zink(II)chlorid (858 mg, 6.29 mmol, 1.20 Äq.) in Diethylether (13 mL) *via* einer Doppelkanüle zu der gelblichen, leicht trüben Reaktionslösung zugegeben. Nach Rühren für 15 Minuten bei 0 °C wurde die Lösung aufgetaut und für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die oben vorbereitete Zinkorganyl-Lösung (1.89 g, 5.24 mmol, 0.16 M, 1.00 Äq.) in einem Diethylether-Pentan-Gemisch (32 mL, Et₂O/P = 4.3/1) wurde auf 0 °C abgekühlt. Zu einer Suspension aus dem allylischen Chlorid **107** (1.19 g, 5.26 mmol, 1.00 Äq.), Kupfer(I)cyanid (235 mg, 2.63 mmol, 0.5 Äq.) und Tetrahydrofuran (10.5 mL) wurde bei 0 °C die Zinkorganyl-Lösung *via* Doppelkanüle transferiert. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und anschließend für 15.5 Stunden bei dieser gerührt. Mit Zugabe von wässriger, gesättigter NH₄Cl-Lösung (80 mL) wurde die Reaktion beendet und mit Diethylether (80 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 380 mL, \emptyset 4 cm, P/EE = 15:1 \rightarrow 12/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 8/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 2/1] aufgereinigt. Das Produkt **159** und *epi-***159** (1.02 g, 2.84 mmol, 54%, 60% brsm) wurde als klares Harz erhalten und konnte in drei Fraktionen unterteilt leicht diastereomerenangereichert (d.r. = 0.57/0.43 - 0.45/0.55) erhalten werden. Neben dem gewünschten Produkt konnte das primäre Iodid *rac-***152** (150 mg, 0.51 mmol, 10%) isoliert werden.

Bei Reaktionen in denen der Transmetallieringsschritt nicht bei Raumtemperatur gerührt wurde, konnte unter anderem das Nebenprodukt **133** isoliert werden. Es wurden jeweils einmalig auch das allylische Iodid **109** und der primäre Alkohol **rac-157** als Nebenprodukte erhalten.

DC: $R_f = 0.74$ (P/EE = 3/1), $R_f = 0.6+1$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 5.88 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H, C3-H), 5.10 – 4.97 (m, 2H, C7a-H, C1'-*H*H), 4.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.48H, C1'-H*H*, ND), 4.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.53H, C1'-H*H*, HD), 3.64 – 3.50 (m, 1H, C4-H), 2.70 – 2.58 (m, 1H, C7-H), 2.38 – 1.94 (m, 4H, C5-*H*H, C3'-H, C5'-H), 1.92 – 1.73 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.73 – 1.62 (m, 1H, C*H*(CH₃)₂), 1.62 – 1.47 (m, 3H, C6-H*H*, C4'-H), 0.96 (*virt.* t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃), 0.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 9H, Si(CH₃)₃)).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (C2), 170.5 (C3a), 146.9 (C2'), 116.2 (C3), 112.6 (C1'), 108.7 (C7'), 87.2 (C6'), 81.9 (C7a), 42.2 (C4), 39.6 (C5'), 34.3 (C7), 33.2 (C3'), 31.7 (C5'-C), 30.9 (C4'), 25.5 (C6), 22.6 (C5), 21.1 (CH(CH₃)(CH₃)), 18.7 (CH(CH₃)(CH₃)), 10.0, (C7-C), 0.4 (Si(CH₃)₃.

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (C2), 170.4 (C3a), 146.9 (C2'), 116.2 (C3), 112.6 (C1'), 108.7 (C7'), 87.2 (C6'), 81.9 (C7a), 42.5 (C4), 39.6 (C5'), 34.4 (C7), 33.0 (C3'), 31.6 (C5'-C), 31.0 (C4'), 25.6 (C6), 22.6 (C5), 21.1 (CH(CH₃)(CH₃)), 18.7 (CH(CH₃)(CH₃)), 10.0 (C7-C), 0.4 (Si(CH₃)₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2962 (m), 2164 (w), 1748 (s), 1638 (w), 1455 (m), 1249 (w), 1169 (w), 1039 (m), 908 (m), 841 (vs), 759 (s).

HRMS (EI) $(C_{21}H_{31}O_2^{28}Si_1)$ ber.: $[(M - CH_3)^+] = 343.2088$ gef.: $[(M - CH_3)^+] = 343.2086$




Die Verbindung (4S,7R,7aR)-4-(4,4-Dimethylpent-1-en-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7atetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (133) wurde als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Herstellung der gekuppelten Verbindung 127 und 159 erhalten. In beiden Fällen wurde dabei nach Zugabe der Zink(II)chlorid-Lösung in Diethlether die Reaktionslösung nicht auf Raumtemperatur aufgetaut, sondern für 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Im Fall des terminalen Alkens 127 wurde Verbindung 133 als chromatographisch nicht trennbares Gemisch mit dem Produkt erhalten, im Fall des terminal TMS-geschützten Alkins 159 konnte die Verbindung 133 (65.8 mg, 265 µmol, 78%) als Fraktion isoliert und analysiert werden.

DC: $R_{\rm f} = 0.62$ (P/EE = 3/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.86 - 5.83$ (m, 1H, C3-H), 5.05 (*virt.* dt, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H, C7a-H), 4.97 (s, 1H, C1'-*H*H), 4.97 - 4.95 (m, 1H, C1'-H*H*), 3.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H, C4-H), 2.64 (ddq, J = 10.6, 7.2, 3.7 Hz, 1H, C7-H), 2.00 (d, J = 13.5 Hz, 1H, C3'-*H*H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H, C3'-H*H*), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 0.93 (s, 9H, C4'-(CH₃)₃), 0.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (C2), 170.9 (C3a), 145.2 (C2'), 116.2 (C3), 115.8 (C1'), 82.0 (C7a), 47.6 (C3'), 43.4 (C4), 34.4 (C7), 31.9 (C4'), 30.1 (C4'-C), 25.4 (C6), 23.1 (C5), 10.0 (C7-C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2952 (m), 2869 (w), 1736 (vs), 1634 (w), 1463 (w), 1362 (m), 1250 (m), 1175 (m), 1038 (s), 908 (m), 845 (vs), 760 (m).

HRMS (EI) ($C_{16}H_{24}O_2$) ber.: $[(M^+)] = 248.1771$ gef.: $[(M^+)] = 248.1771$ (4*S*,7*R*,7a*S*)-4-(5-Isopropylhept-1-en-6-yn-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7atetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (160 und *epi*-160)



Zu einer Lösung aus terminal TMS-geschütztem Alkin **159** und *epi-***159** (10.0 mg, 27.9 µmol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.1 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung aus Tetrabutylammonium-fluorid (30.7 µL, 8.02 mg, 30.7 µmol, 1.0 M in THF, 1.10 Äq.) zugetropft. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle nach 10 Minuten wurde Wasser (1 mL) und Diethylether (5 mL) zugegeben. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 4 mL, \emptyset 0.3 cm, P/EE = 20/1] aufgereinigt. Das terminale Alkin **160** und *epi-***160** (7.2 mg, 25.1 µmol, 90%) wurde als färbloses Öl erhalten und analysiert.

Die anfänglich zufriedenstellende Ausbeute konnte in größeren Ansätzen nicht wiederholt werden. So wurden in zwei größeren Ansätzen (25 mg; 38 mg) Ausbeuten (34%; 53%) erhalten, die eine effektive Synthese nicht zuließen. Zudem wurde in diesen Ansätzen stets eine Isomerisierung in Position 7a erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.36$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 5.58$ (s, 1H, C3-H), 5.10 – 5.05 (m, 1H, C1'-*H*H), 4.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H, C1'-HH), 4.34 – 4.29 (m, 1H, C7a-H), 2.98 – 2.86 (m, 1H, C7-H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H, C7'-H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.88 (ddt, J = 14.9, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 1.70 (pd, J = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 1.63 – 1.47 (m, 5H), 1.36 – 1.24 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 6H).

¹³**C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ** = 173.9, 173.4, 147.4, 112.4, 112.2, 87.5, 85.8, 71.0, 46.2, 41.9, 38.5, 33.8, 32.1, 31.6, 31.2, 31.1, 21.1, 19.3, 18.6.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3309 (w), 2959 (s), 2930 (s), 2872 (m), 1750 (vs), 1636 (w), 1457 (w), 1168 (w), 1045 (w), 910 (w).s

HRMS (EI) ($C_{19}H_{26}O_2$) ber.: $[(M)^+] = 286.1927$ gef.: $[(M)^+] = 286.1927$

(4*S*,7*R*,7a*R*)-4-(5-Isopropylhept-1-en-6-yn-2-yl)-7-methyl-5,6,7,7atetrahydrobenzofuran-2(4*H*)-on (161 und *epi*-161)



Zu einer Lösung aus dem terminalen TMS-geschützte Alkin **159** und *epi*-**159** (11.1 mg, 31.0 µmol, 1.00 Äq.) in einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch (308 µL, DMF/H₂O = 10/1) wurde Kaliumfluorid (2.7 mg, 46.4 µmol, 1.50 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Wegen unvollständigem Umsatz wurde nach 1.5 Stunden weiteres Kaliumfluorid (12.0 mg, 207 µmol, 6.67 Äq.) zugegeben und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (2 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie [KG, 4 mL, \emptyset 0.3 cm, P/EE = 12/1] aufgereinigt, das Produkt **161** und *epi*-**161** (5.6 mg, 19.6 µmol, d.r. = 52/48, 63%) als farbloses Öl erhalten und analysiert.

DC: $R_{\rm f} = 0.60 \, (P/EE = 5/1), \, [KMnO_4].$

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.89 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H, C3-H), 5.12 – 5.00 (m, 2H, C7a-H, C1'-*H*H), 4.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.52H C1'-H*H*, HD), 4.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.48H, C1'-H*H*, ND), 3.57 (bs, 1H, C4-H), 2.65 (ddq, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H, C7-H), 2.36 – 2.24 (m, 1H, C3'-*H*H), 2.24 – 2.18 (m, 1H, C5'-H), 2.14 – 2.08 (m, 1H, C3'-H*H*), 2.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C7'-H), 2.04 – 1.97 (m, 1H, C5-*H*H), 1.93 – 1.74 (m, 2H, C5-H*H*, C6-*H*H), 1.70 (dq, *J* = 12.7, 6.7 Hz, 1H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.63 – 1.51 (m, 3H, C6-H*H*, C4'-H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(C*H*₃)(CH₃)), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C7-CH₃).

Hauptdiastereomer (HD):

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (C2), 170.6 (C3a), 147.1 (C2'), 116.6 (C3), 112.9 C1'), 86.1 (C6'), 82.3 (C7a), 71.2 (C7'), 42.6 (C4), 38.8 (C5'), 34.7 (C7), 33.4 (C3'), 31.9 (C5'-C), 31.3 (C4'), 25.8 (C6), 22.9 (C5), 21.4 (CH(CH₃)(CH₃)), 18.9 (CH(CH₃)(CH₃)), 10.3 (C7-C).

Nebendiastereomer (ND):

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (C2), 170.7 (C3a), 146.9 (C2'), 116.5 (C3), 112.4 (C1'), 86.0 (C6'), 82.3 (C7a), 71.3 (C7'), 42.7 (C4), 38.8 (C5'), 34.7 (C7), 33.3 (C3'), 31.9 (C5'-C), 31.3 (C4'), 25.8 (C6), 22.9 (C5), 21.4 (CH(CH₃)(CH₃)), 18.9 (CH(CH₃)(CH₃)), 10.3 (C7-C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3300 (w), 2959 (s), 2929 (s), 2872 (m), 1752 (vs), 1636 (w), 1457 (w), 1040 (w), 910 (w).

HRMS (EI) (C₁₉H₂₆O₂) ber.: $[(M)^+] = 286.1927$

gef.: $[(M)^+] = 286.1926$

Methyl 2-((1*S*,3*R*,6*R*)-6-(5-isopropylhept-1-en-6-yn-2-yl)-3-methyl-2-oxocyclohexyl)acetat (162 und *epi*-162)



Das terminal TMS-geschützte Alkin **159** und *epi-***159** (10.0 mg, 27.9 μ mol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (280 μ L, 0.1 M) gelöst und bei Raumtemperatur Kaliumcarbonat (19.3 mg, 139 μ mol, 5.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach erfolgreicher Reaktionskontrolle durch Zugabe von wässriger, gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 mL) beendet. Es wurde Wasser (1 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie [KG, 4 mL, \emptyset 0.3 cm, P/EE = 20/1] aufgereinigt und analysiert. Der nicht erwünschte Methylester **162** und *epi-***162** (4.00 mg, 12.6 μ mol, 50%) wurde nach Interpretation der Spektren identifiziert.

Aufgrund des Diastereomerengemisches und der nicht ausreichenden Auflösung des HSQC konnten nicht alle ¹³C-Signale zugeordnet werden.

DC: $R_{\rm f} = 0.67$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.88$ (s, 1H, C1^{''}-*H*H), 4.87 (s, 1H, C1^{''}-H*H*), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 3.01 – 2.92 (m, 1H, C6[']-H), 2.60 – 2.49 (m, 2H, C2-*H*H, C3[']-H), 2.25 (dddd, J = 14.8, 7.7, 6.0, 3.4 Hz, 3H, C2-H*H*, C1[']-H, C5^{''}-H), 2.19 – 2.00 (m, 3H, C5[']-*H*H, C3^{''}-*H*H, C4^{''}-*H*H), 2.07 (dd, J = 2.4, 1.4 Hz, 1H, C7^{''}-H), 1.91 – 1.81 (m, 2H, C5[']-H*H*, C3^{''}-*HH*), 1.75 – 1.67 (m, 1H, C*H*(CH₃)₂), 1.63 – 1.51 (m, 2H, C4^{''}-H*H*), 1.41 – 1.31 (m, 1H, C4[']-H*H*), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C3[']-CH₃), 1.01 – 0.96 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 212.3 (C2′), 173.6 (C1), 150.1 (C2′′), 111.0 (C1′′), 85.9 (C6′′), 70.9 (C7′′), 51.8 (COOCH₃), 50.1 (C6′), 45.1 (C3′), 38.5 (C5′′), 35.5 (C4′), 32.5,

32.0, 31.5 (*C*H(CH₃)(CH₃)), 31.1 (C4^{''}), 30.9, 21.1 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 18.6 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 14.6 (C3[']-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3300 (w), 2960 (vs), 2930 (vs), 2871 (s), 2358 (m), 1739 (vs), 1713 (vs), 1457 (m), 1436 (m), 1368 (w), 1218 (w), 1163 (w).

HRMS (EI) $(C_{20}H_{30}O_3)$ ber.: $[(M)^+] = 318.2189$ gef.: $[(M)^+] = 318.2229$

Methyl 4-isopropyl-7-((4*S*,7*R*,7a*R*)-7-methyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-4yl)oct-7-en-2-ynoat (150 und *epi*-150)



In einen ausgeheizten Rundkolben wurde Cäsiumfluorid (12.7 mg, 83.7 µmol, 1.20 Äq.) unter Argon vorgelegt und dieses unter Hochvakuum mit der *heatgun* bei hohen Temperaturen zweimal getrocknet. Die Atmosphäre des nun abgekühlten, vorgelegten Salzes wurde durch eine CO₂-Atmosphäre ausgetauscht und anschließend eine Lösung aus dem TMS-geschützten Alkin **159** und *epi*-**159** (25.0 mg, 69.2 µmol, 1.00 Äq.) in Dimethylsulfoxid (174 µL, 0.4 M) zugegeben. Durch die Reaktionslösung wurde unter starkem Rühren bei Raumtemperatur CO₂-Gas geleitet. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wurde nach 3 Stunden Methyliodid (9.0 µL, 20.4 mg, 144 µmol, 2.06 Äq.) zugegeben und die Reaktion unter CO₂-Atmosphäre für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (2 mL) zugegeben, der dabei entstandene Niederschlag durch Zugabe von Wasser (1 mL) aufgelöst und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie [KG, 7 mL, \emptyset 1.0 cm, P/EE = 5/1] aufgereinigt und das Methylester-substituierte Alkin **150** und *epi*-**150** (15.5 mg, 45.0 μ mol, d.r. = 0.46/0.54, 65%) als klares Öl erhalten und analysiert.

Wie sich nachfolgend herausstellte waren diese Reaktionsbedingungen nicht auf größere Ansätze (50 – 100 mg) anwendbar. Während der Reaktion findet auch eine Isomerisierung der Position C7a statt, so dass stets Isomerengemische erhalten werden. Ebenso gab es Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Reaktion.

DC: $R_{\rm f} = 0.26$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.54H, C3'-H, HD, 5.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.46H, ND), 5.06 – 4.99 (m, 2H, C8-*H*H, C7a'-H), 4.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.54H, C8-H, HD), 4.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.46H, C8-H*H*, ND), 3.77 (s, 1.62H, COOCH₃, HD), 3.77 (s, 1.38H, COOCH₃, ND), 3.55 (bs, 1H, C4'-H), 2.64 (*virt.* ddt, *J* = 10.5, 7.2, 3.4 Hz, 1H, C7'-H), 2.39 – 2.33 (m, 1H, C4-H), 2.32 – 2.22 (m, 1H, C-6-*H*H), 2.16 – 2.05 (m, 1H, C6-H*H*), 2.02 – 1.96 (m, 1H, C5'-*H*H), 1.89 – 1.74 (m, 3H, C5'-H*H*, C6'-*H*H, C*H*(CH₃)₂), 1.70 – 1.52 (m, 3H, C5-H, C6-H*H*), 1.00 (*virt.* t, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C7'-H).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C2′), 170.2 (C3a′), 154.3 (C1), 146.2 (C7), 116.3 (C3′), 112.9 (C8), 90.8 (C3), 81.9 (C7a′), 75.7 (C2), 52.8 (COOCH₃), 42.3 (C4′), 38.7 (C4), 34.3 (C7′), 32.8 (C6), 31.5 (C5′-*C*), 30.1 (C5), 25.5 (C6′), 22.6 (C5′), 21.1 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 18.9 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 10.0 (C7′-*C*).

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.5 (C2')$, 170.1 (C3a'), 154.3 (C1), 146.1 (C7), 116.4 (C3'), 112.5 (C8), 90.8 (C3), 81.9 (C7a'), 75.7 (C2), 52.8 (COOCH₃), 42.3 (C4'), 38.7 (C4), 34.3 (C7'), 32.9 (C6), 31.5 (C5'-*C*), 30.2 (C5), 25.6 (C6'), 22.6 (C5'), 21.1 (CH(*C*H₃)(CH₃)), 18.8 (CH(CH₃)(*C*H₃)), 10.0 (C7'-*C*).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2960 (m), 2874 (w), 2229 (w), 1747 (s), 1713 (vs), 1637 (w), 1435 (m), 1253 (vs), 1172 (m), 1038 (m), 909 (m), 862 (w), 752 (m), 735 (m), 702 (w).

HRMS (EI) (C₂₀H₂₅O₄) ber.: $[(M - CH_3)^+] = 329.1747$ gef.: $[(M - CH_3)^+] = 329.1739$ Methyl 4-isopropyl-7-((4*S*,7*R*,7a*S*)-7-methyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-4yl)oct-7-en-2-ynoat (166 und *epi*-166)



Eine Lösung von TBS-geschütztem 2-Oxyfuran **166** und *epi*-**166** (13.8 mg, 30.1 µmol, 1.00 Äq.) in Toluol (602 µL, 0.5 M) wurde für 2 Stunden in einer Mikrowelle auf 150 °C erhitzt. Nachdem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Aus dem Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 4 mL, \emptyset 0.3 cm, P/EE = 10/1 \rightarrow 8/1 \rightarrow 6/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 3/1] das entschützte Furanon **181** und *epi*-**181** (4.8 mg, 10.5 µmol, 35%) als unerwünschtes Produkt isoliert und analysiert.

Die gezeigte Verbindung 181 und epi-181 entsteht auch in Teilen bei der Herstellung der Verbindung 150 und epi-150.

DC: $R_{\rm f} = 0.44$ (P/EE = 5/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.56 (*virt.* t, *J* = 1.7 Hz, 1H, C3'-H), 5.07 (bs, 1H, C8'-*H*H), 4.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, C8'-HH), 4.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, C7a'-H), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 2.91 (dddd, *J* = 11.9, 9.7, 5.0, 2.0 Hz, 1H, C4'-H), 2.43 – 2.24 (m, 2H, C4-H, C6-*H*H), 2.10 (*virt.* dt, *J* = 15.6, 7.9 Hz, 1H, C6-HH), 2.03 – 1.94 (m, 1H, C5'-HH), 1.88 (*virt.* dt, *J* = 14.1, 3.4 Hz, 1H, C6'-HH), 1.83 – 1.75 (m, 1H, CH(CH₃)(CH₃)), 1.71 – 1.62 (m, 2H, C5-H), 1.57 – 1.46 (m, 2H, C5'-HH, C7'-H), 1.36 – 1.25 (m, 1H, C6'-HH), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C7'-CH₃), 1.04 – 0.96 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.7 (C2')$, 173.3 (C3a'), 154.3 (C1), 146.9 (C7), 112.4 (C8), 112.4 (C3'), 90.9 (C3), 87.5 (C7a'), 77.4 (C2), 52.8 (COOCH₃), 46.0 (C4'), 41.9 (C7'), 38.8 (C4), 33.8 (C6), 32.2 (C5'), 31.4 (CH(CH₃)(CH₃)), 31.2 (C6'), 30.3 (C5), 21.2 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7'-C), 18.8 (CH(CH₃)(CH₃)).

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.7 (C2')$, 173.3 (C3a'), 154.3 (C1), 146.9 (C7), 112.4 (C3'), 112.4 (C8), 90.8 (C3), 87.5 (C7a'), 77.4 (C2), 52.8 (COOCH₃), 45.7 (C4'), 42.0 (C7'), 38.8 (C4), 33.9 (C6), 32.3 (C5'), 31.6 (CH(CH₃)(CH₃)), 31.2 (C6'), 30.5 (C5), 21.2 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7'-*C*), 18.8 (CH(CH₃)(CH₃)).

HRMS (EI) (C₂₁H₂₈O₄) ber.: $[(M)^+] = 344.1982$

$$gef.: [(M)^+] = 344.1994$$

 Methyl
 4-isopropyl-7-((4S,7R)-7-methyl-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzofuran-4yl)oct-7-en-2-ynoat (183 und *epi*-183)



Zu einer Lösung von 2-Oxyfuran **173** und *epi*-**173** (8.5 mg, 17.0 µmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (1.7 mL, 10 mM) wurde bei -78 °C eine Lösung von Bortrifluorid-Etherat (20.4 µL, 2.9 mg, 20.4 µmol, 1.0 M in THF, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde zum Beenden der Reaktion eine wässrige, gesättigte Lösung von Na₂CO₃ (0.5 mL) zugegeben und die Emulsion auf Raumtemperatur aufgetaut. Es wurde mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie [KG, 4 mL, \emptyset 0.3 cm, P/EE = 20/1 \rightarrow 15/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 8/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 3/1] aufgereinigt und das nicht konjugierte, ungesättigte Lacton **183** und *epi*-**183** (3.5 mg, 10.1 µmol, 60%) als unerwünschtes Hauptprodukt identifiziert.

DC:
$$R_{\rm f} = 0.41$$
 (P/EE = 8/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 4.88 - 4.85$ (m, 1H, C8'-*H*H), 4.73 (*virt.* d, J = 6.9 Hz, 1H, C8'-HH), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 3.09 (*virt.* ddt, ²J = 23.5, ⁴J = 4.0, 1.4 Hz, 1H, C3'-*H*H), 2.96 (dddd, ²J = 23.5, ⁴J = 8.0, 2.7, 1.6 Hz, 1H, C3'-HH), 2.86 (*virt.* q, ³J = 6.2 Hz, 1H, C4'-H), 2.59 - 2.45 (m, 1H, C7'-H), 2.41 - 2.33 (m, 1H, C4-H), 2.22 (*virt.* ddt, J = 14.9, 9.9, 5.1 Hz, 1H, C6-*H*H), 2.12 - 1.99 (m, 1H, C6-HH), 1.97 (dddd, J = 15.5, 8.1, 5.3, 2.6 Hz, 1H, C6'-*H*H), 1.94 - 1.83 (m, 1H, C5'-*H*H), 1.84 - 1.73 (m, 1H, C4-*CH*(CH₃)₂), 1.72 - 1.59 (m, 2H, C5-H), 1.56 - 1.47 (m, 1H, C5'-HH), 1.36 (dddd, J = 14.1, 10.0, 6.9, 3.0 Hz, 1H, C6'-HH), 1.12 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, C7'-CH₃), 1.01 (*virt.* t, ³J = 6.2 Hz, 6H, C4-CH(CH₃)₂).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 176.7 (C2′), 155.8 (C7a′), 154.4 (C1), 149.5 (C7), 112.1 (C3a′), 111.5 (C8), 91.1 (C3), 75.6 (C2), 52.8 (COOCH₃), 40.9 (C4′), 38.8 (C4), 34.9 (C3′), 32.4 (C6), 31.6 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 30.1 (C5), 29.0 (C6′), 27.8 (C7′), 26.9 (C5′), 21.2 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 18.8 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 17.7 (C7′-C).

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 176.7 (C2′), 155.6 (C7a′), 154.4 (C1), 149.2 (C7), 111.9 (C3a), 111.4 (C8), 91.1 (C3), 75.6 (C2), 52.8 (COOCH₃), 41.4 (C4′), 38.6 (C4), 34.9 (C3′), 32.3 (C6), 31.4 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 30.4 (C5), 28.8 (C6′), 27.9 (C7′), 26.5 (C5′), 21.2 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 18.9 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 17.7 (C7′-C).

HRMS (EI) ($C_{21}H_{28}O_4$) ber.: $[(M)^+] = 344.1982$ gef.: $[(M)^+] = 344.1988$

2.1.4. 2-Oxyfurane

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Herstellung TBS-geschützter 2-Oxyfurane (AAV1)

Zu einer Lösung aus Furanon (1.00 Äq.) in Dichlormethan (0.1 M) wurde bei 0 °C in dieser Reihenfolge Triehtylamin (5.10 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluoromethan-sulfonat (TBSOTf) (1.10 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde eine wässrige, gesättigte Na₂CO₃-Lösung (ca. 2 mL je 25 μ mol) zugegeben. Nach Zugabe von Wasser (ca. 2 mL je 25 μ mol) und Dichlormethan (ca. 2 mL je 25 μ mol) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 2 mL je 25 μ mol) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Die Rohprodukte wurden in der Regel direkt für die Folgereaktion eingesetzt.

Die Produkte sind gegenüber dem NMR-Lösungsmittel Chloroform- d_1 nicht lange stabil, weshalb die NMR-Messungen stets priorisiert gemessen werden mussten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Herstellung TIPS-geschützter 2-Oxyfurane (AAV2)

Zu einer Lösung aus Furanon (1.00 Äq.) in Dichlormethan (0.1 M) wurde bei 0 °C in dieser Reihenfolge Triethylamin (5.10 Äq.) und Tri*iso*propylsilyltrifluoromethan-sulfonat (TIPSOTf) (1.10 Äq.) zugegeben. Es wurde für 10 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend für 20 Minuten auf Raumtemperatur aufgetaut. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte Na₂CO₃-Lösung (ca. 2 mL je 25 µmol) zugegeben. Nach Zugabe von Wasser (ca. 2 mL je 25 µmol) und Dichlormethan (ca. 2 mL je 25 µmol) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 2 mL je 25 µmol) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels NMR analysiert und meist ohne weitere Aufreinigung direkt für die nächste Reaktion verwendet.

Im Vergleich zu den TBS-geschützten 2-Oxyfuranen sind die TIPS-geschützten wesentlich stabiler. Diese können, wenn notwendig, mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden.

tert-Butyldimethyl(((4*S*,7*R*)-7-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)oxy)silan (167)



Nach **AAV1** wurde das Furanon **106** (100 mg, 520 μ mol) in Dichlormethan (5.2 mL) mit Triethylamin (291 μ L, 268 mg, 2.65 mmol) und TBSOTf (132 μ L, 151 mg, 572 μ mol) bei 0 °C umgesetzt. Zum Beenden der Reaktion wurde Na₂CO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (5 mL) zugegeben und mit Dichlormethan $(3 \times 20 \text{ mL})$ extrahiert. Das Rohprodukt von **167** konnte ohne Aufarbeitung sauber isoliert werden.

DC: $R_f = 0.83$ (P/EE = 40/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.84 (s, 1H, C3-H), 4.80 – 4.74 (m, 2H, C1'-H), 3.20 (ddd, *J* = 9.2, 5.4, 2.7 Hz, 1H, C4-H), 2.78 – 2.63 (m, 1H, C7-H), 2.03 – 1.91 (m, 1H, C6-HH), 1.89 – 1.77 (m, 1H, C5-HH), 1.64 (t, *J* = 1.1 Hz, 3H, C3'-H), 1.61 – 1.47 (m, 1H, C5-HH), 1.32 (dddd, *J* = 12.9, 11.6, 8.9, 2.6 Hz, 1H, C6-HH), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C7-CH₃), 0.96 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.22 (s, 6H, OSi(CH₃)(CH₃)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C2), 148.3 (C7a), 144.7 (C2'), 119.4 (C3a), 111.5 (C1'), 83.8 (C3), 42.9 (C4), 31.7 (C6), 28.8 (C7), 28.5 (C5), 25.7 (OSiC(CH₃)₃), 19.6 (C3'), 19.2 (C7-*C*), 18.3 (OSi*C*(CH₃)₃), -4.6 (OSi(CH₃)(CH₃)), -4.7 (OSi(CH₃)(CH₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2957 (w), 2930 (m), 2858 (w), 2634 (w), 1593 (s), 1472 (w), 1267 (s), 1253 (s), 1152 (w), 1121 (w), 981 (w), 888 (m), 877 (m), 844 (vs), 788 (vs), 742 (w), 685 (w).

HRMS (EI) ($C_{18}H_{30}O_2^{28}Si$) ber.: $[(M)^+] = 306.2010$

gef.: $[(M)^+] = 306.2009$

Triisopropyl(((4*S*,7*R*)-7-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)oxy)silan (171)



Nach **AAV2** wurde das Furanon **106** (100 mg, 520 μ mol) in Dichlormethan (5.2 mL) mit Triethylamin (291 μ L, 268 mg, 2.65 mmol) und TIPSOTf (152 μ L, 175 mg, 572 μ mol) umgesetzt. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Zugabe Na₂CO₃-Lösung (10 mL) beendet, Wasser (5 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Das Rohprodukt des 2-Oxyfurans **171** konnte ohne Aufarbeitung sauber isoliert werden. ¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4.86 (s, 1H, C3-H), 4.78 – 4.75 (m, 2H, C1'-H), 3.20 (ddd, J = 8.7, 5.5, 2.7 Hz, 1H, C4-H), 2.70 (dtt, J = 12.5, 9.2, 4.6 Hz, 1H, C7-H), 1.97 (dtd, J = 13.0, 5.8, 2.7 Hz, 1H, C6-*H*H), 1.83 (dtd, J = 13.8, 5.7, 2.6 Hz, 1H, C5-*H*H), 1.64 (t, J = 1.1 Hz, 3H, C3'-H), 1.58 – 1.48 (m, 1H, C5-H*H*), 1.32 (dddd, J = 12.9, 11.7, 9.0, 2.5 Hz, 1H, C6-HH), 1.24 (ddd, J = 14.8, 8.3, 6.7 Hz, 3H, OSi(C*H*(CH₃)₂)₃), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C7-CH₃), 1.09 (d, J = 7.4 Hz, 18H, OSi(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C2), 148.4 (C7a), 144.4 (C2'), 119.4 (C3a), 111.4 (C1'), 83.8 (C3), 42.8 (C4), 31.7 (C6), 28.8 (C7), 28.5 (C5), 19.6 (C3'), 19.3 (C7-*C*), 17.7 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 12.3 (OSi(CH(CH₃)₂)₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2941 (s), 2866 (s), 1743 (m), 1634 (w), 1597 (vs), 1462 (m), 1268 (m), 982 (w), 882 (vs), 839 (vs), 670 (vs).

HRMS (EI) $(C_{21}H_{36}O_2^{28}Si)$ ber.: $[(M)^+] = 348.2479$ gef.: $[(M)^+] = 348.2480$

(4*S*,7*R*)-7-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl diphenyl phosphat (176)



Zu einer Lösung aus Furanon **106** (100 mg, 520 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (2.6 mL, 0.2 M) wurde bei -78 °C NaHMDS (303 μ L, 111 mg, 572 μ mol, 2 M in Pentan, 1.10 Äq.) zugegeben und für 15 Minuten gerührt. Es wurde Diphenylphosphorylchlorid (118 μ L, 154 mg, 1.10 Äq.) zugegeben und für 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL) und Diethylether (5 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das 2-Oxyfuran **176** wurde bereits ohne Aufreinigung als weitestgehend reines Produkt (233 mg, 95% ig, 520 µmol, 100%) erhalten. Bei der Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 50 g, \emptyset 2.5 cm, P/EE = 8:1 \rightarrow 5/1] zersetzte sich die Verbindung teilsweise und es wurde neben dem 2-Oxyfuran (22.4 mg, 52.8 µmol, 10%) das entschützte Furanon **96** (53.0 mg, 276 µmol, 53%) erhalten.

Die Signale der diastereotopen Phenylgruppen konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.

DC: $R_{\rm f} = 0.67$ (P/EE = 3/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.40 - 7.33$ (m, 4H, C3^{''}-H), 7.28 - 7.21 (m, 6H, C2^{''}-H, C4^{''}-H), 5.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H, C3-H), 4.78 (dt, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H, C1[']-HH), 4.76 - 4.73 (m, 1H, C1[']-HH), 3.21 (ddd, J = 8.7, 5.4, 2.7 Hz, 1H, C4-H), 2.78 - 2.67 (m, 1H, C7-H), 2.05 - 1.96 (m, 1H, C6-HH), 1.91 - 1.80 (m, 1H, C5-HH), 1.63 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H, C3[']-H), 1.56 (dddd, J = 13.1, 11.8, 9.2, 2.6 Hz, 1H, C5-HH), 1.35 (dddd, J = 13.0, 11.6, 8.9, 2.5 Hz, 1H, C6-HH), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C7-CH₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2931 (w), 2857 (w), 1749 (m), 1587 (m), 1487 (s), 1271 (w), 1188 (s), 1163 (m), 1023 (m), 950 (vs), 903 (m), 771 (m), 688 (m).

HRMS (EI) ($C_{24}H_{25}O_5P$) ber.: $[(M)^+] = 424.1434$ gef.: $[(M)^+] = 424.1435$

Methyl (*R,E*)-7-((4*S*,7*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-4,5,6,7tetrahydrobenzofuran-4-yl)-4-isopropylocta-2,7-dienoat (168)



Das Furanon **88** (4.7 mg, 13.6 μ mol) wurde analog zu **AAV1** mit Triethylamin (9.6 μ L, 7.0 mg, 69.2 μ mol) und TBSOTf (4.0 μ L, 7.0 mg, 14.9 μ mol) in Dichlormethan (136 μ L) umgesetzt. Nach Zugabe von Na₂CO₃-Lösung (2 mL) und Wasser (2 mL) wurde mit

Dichlormethan $(3 \times 3 \text{ mL})$ extrahiert und das Rohprodukt **168** ohne weitere Aufarbeitung analysiert und umgesetzt.

¹³C-NMR zeigt wegen Entschützung mehr Signale als zugeordnet. Mittels HSQC und vorhandenen Erfahrungswerten konnten die Signale zugeordnet werden.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ** = 6.78 (dd, ³*J*=15.7, 9.9 Hz, 1H, C3-H), 5.77 (dd, ³*J*=15.7, ⁴*J*= 0.8 Hz, 1H, C2-H), 4.79 (s, 1H, C3'-H), 4.79 – 4.74 (m, 2H, C8-H), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.13 (ddd, *J* = 8.3, 5.4, 2.6 Hz, 1H, C4'-H), 2.74 – 2.65 (m, 1H, C7'-H), 2.03 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.33 – 1.20 (m, 2H), 1.14 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C7'-CH₃), 0.95 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.93 – 0.91 (m, 2H), 0.90 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, C4-CH(CH₃)(CH₃)), 0.87 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 3H, C4-CH(CH₃)(CH₃)), 0.21 (s, 6H, OSi(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.1$ (C1), 155.2 (C2'), 152.1 (C7a'), 152.0 (C3), 144.8 (C7), 122.0 (C2), 119.4 (C3a'), 110.4 (C8), 83.8 (C3'), 51.5 (COOCH₃), 49.1 (C4), 42.0 (C4'), 31.7 (C6), 31.6 (C6'), 31.3 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 30.4 (C5), 28.9 (C7'), 28.7 (C5'), 25.7 (OSiC(CH₃)₃), 20.9 (C4-C(CH₃)(CH₃)), 19.2 (C7-C), 19.1 (C4-C(CH₃)(CH₃)), 18.3 (OSiC(CH₃)₃), -4.6 (OSi(CH₃)(CH₃)), -4.7 (OSi(CH₃)(CH₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2930 (s), 2869 (m), 1751 (vs), 1724 (vs), 1653 (w), 1457 (w), 1255 (s), 1198 (m), 1169 (m), 1043 (m), 841 (m), 793 (w).

Methyl (R,E)-7-((4S,7R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-4-yl)-4-isopropylocta-2,7-dienoat (168) und Methyl (S,E)-7-((4S,7R)-2-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-4-yl)-4-isopropylocta-2,7-dienoat (169)



Das Furanon **88** und **116** wurde als Diastereromerengemisch (5.0 mg, 14.4 μ mol) analog zu **AAV1** mit Triethylamin (8.1 μ L, 7.4 mg, 73.6 μ mol) und TBSOTf (8.5 μ L, 9.7 mg, 36.8 μ mol) umgesetzt. Nach Zugabe von gesättigter Na₂CO₃-Lösung (2 mL) und Wasser (2 mL) wurde mit Dichlormethan (3 × 3 mL) extrahiert. Das Rohprodukt **168** und **169** konnte ohne weitere Aufarbeitung für die Folgereaktion verwendet werden.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.78$ (ddd, J = 15.5, 9.9, 5.5 Hz, 1H, C3-H), 5.77 (dd, J = 15.6, 0.8 Hz, 1H, C2-H), 4.79 (s, 1H, C3'-H), 4.79 – 4.75 (m, 2H, C8-H), 3.74 (s, 1.35H, COOCH₃, DIA2), 3.73 (s, 1.65H, COOCH₃, DIA1), 3.13 (*virt.* ddt, J = 8.3, 5.5, 2.7 Hz, 1H, C4'-H), 2.74 – 2.66 (m, 1H, C7'-H), 2.03 – 1.91 (m, 3H, C6-H, C6'-HH), 1.90 – 1.82 (m, 2H, C4-H, C5'-HH), 1.75 – 1.64 (m, 2H, C5-HH, C4-CH(CH₃)(CH₃)), 1.53 – 1.43 (m, 2H, C5-H, C5'-HH), 1.35 – 1.28 (m, 1H, C6'-HH), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C7'-CH₃), 0.95 (s, 4.1H, OSi-C(CH₃)₃, DIA2), 0.95 (s, 4.9H, OSi-C(CH₃)₃, DIA1), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.86 (*virt.* dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 3H, CH(CH₃)(CH₃)), 0.22 (s, 2H, OSi-(CH₃)₂, DIA2), 0.21 (s, 4H, OSi-(CH₃)₂, DIA1).

(R)-Diastereomer (DIA1, 168):

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.1$ (C1), 155.2 (C2'), 152.1 (C7a'), 152.0 (C3), 144.8 (C7), 122.0 (C2), 119.4 (C3a'), 110.4 (C8), 83.8 (C3'), 51.5 (COOCH₃), 49.1 (C4), 42.0 (C4'), 31.7 (C6), 31.6 (C6'), 31.3 (C4-CH(CH₃)(CH₃), 30.4 (C5), 28.9 (C7'), 28.7 (C5'), 25.7 (OSiC(CH₃)₃), 20.9 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.2 (C7'-C), 19.1 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 18.3 (OSiC(CH₃)₃), -4.6 (OSi(CH₃)(CH₃)), -4.7 (OSi(CH₃)(CH₃)).

(S)-Diastereomer (DIA2, 169):

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.1$ (C1), 155.2 (C2'), 152.0 (C7a'), 152.0 (C3), 144.9 (C7), 122.1 (C2), 119.4 (C3a'), 110.4 (C8), 83.8 (C3'), 51.5 (COOCH₃), 49.1 (C4), 41.7 (C4'), 31.9 (C6), 31.6 (C6'), 31.2 (C4-CH(CH₃)(CH₃), 30.1 (C5), 28.8 (C7'), 28.6 (C5'), 25.7 (OSiC(CH₃)₃), 20.8 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7'-C), 19.1 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 18.3 (OSiC(CH₃)₃), -4.6 (OSi(CH₃)(CH₃)), -4.7 (OSi(CH₃)(CH₃)).

tert-Butyl(((4*S*,7*R*)-4-((*R*)-5-isopropylhepta-1,6-dien-2-yl)-7-methyl-4,5,6,7tetrahydrobenzofuran-2-yl)oxy)dimethylsilan (170)



Entsprechend **AAV1** wurde das Furanon **127** (10.0 mg, 34.7 μ mol) mit Triethylamin (19.4 μ L, 17.9 mg, 177 μ mol) und TBSOTf (20.3 μ L, 23.4 mg, 88.4 μ mol, 2.55 Äq.) umgesetzt. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte Na₂CO₃-Lösung (2 mL) und Wasser (2 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert. Das Rohprodukt **170** wurde ohne weitere Aufarbeitung für die Folgereaktion eingesetzt.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.55 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 9.2 Hz, 1H, C6'-H), 5.00 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1H, C7'-*H*H), 4.92 (ddd, *J* = 17.1, 2.2, 0.8 Hz, 1H, C7-H*H*), 4.82 (s, 1H, C3-

H), 4.79 (*virt.* q, J = 1.6 Hz, 1H, C1'-*H*H), 4.77 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H, C1'-H*H*), 3.16 (ddd, J = 8.4, 5.4, 2.7 Hz, 1H, C4-H), 2.75 – 2.67 (m, 1H, C7-H), 2.07 – 1.99 (m, 1H, C3'-*H*H), 1.99 – 1.92 (m, 1H, C6-*H*H), 1.90 – 1.72 (m, 3H, C5-*H*H, C3'-H*H*, C5'-H), 1.64 – 1.57 (m, 2H, C4'-*H*H, C*H*(CH₃)(CH₃)), 1.49 (dddd, J = 13.1, 11.3, 8.7, 2.5 Hz, 1H, C4'-H*H*), 1.42 – 1.27 (m, 2H, C6-H*H*, C4'-H*H*), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C7-CH₃), 0.96 (s, 9H, OSi-C(CH₃)₃), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH(C*H*₃)(CH₃)), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)(C*H*₃)), 0.22 (s, 6H, OSi-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.1 (C2), 152.9 (C7a), 144.8 (C2'), 140.9 (C6'), 119.6 (C3a), 115.6 (C1'), 109.9 (C7'), 83.9 (C3), 50.6 (C5'), 42.2 (C4), 31.7 (C3'/CH(CH₃)(CH₃)), 31.7 (C3'/CH(CH₃)(CH₃)), 31.4 (C6), 30.8 (C4'), 29.0 (C5), 28.7 (C7), 25.7 (OSiC(CH₃)₃), 20.9 (CH(CH₃)(CH₃)), 19.2 (C7), 19.0 (CH(CH₃)(CH₃)), 18.3 (OSiC(CH₃)₃), -4.6 (OSi(CH₃)(CH₃)), -4.7 (OSi(CH₃)(CH₃)).

tert-Butyl(((4*S*,7*R*)-4-(5-isopropylhept-1-en-6-yn-2-yl)-7-methyl-4,5,6,7tetrahydrobenzofuran-2-yl)oxy)dimethylsilan (165 und *epi*-165)



Das Furanon **161** (10.0 mg, 34.9 μ mol) wurde analog zu **AAV1** mit Triethylamin (19.5 μ L, 18.0 mg, 178 μ mol) und TBSOTf (8.8 μ L, 10.1 mg, 38.4 μ mol) in Dichlormethan (350 μ L) umgesetzt. Nach Zugabe von Na₂CO₃-Lösung (3 mL) und Wasser (3 mL) wurde mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert und das Rohprodukt **165** und *epi*-**165** ohne weitere Aufarbeitung analysiert und umgesetzt.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.84 – 4.77 (m, 3H, C3-H, C1'-H), 3.18 (dtd, *J* = 7.7, 5.1, 2.4 Hz, 1H, C4-H), 2.72 (tdd, *J* = 8.4, 5.3, 2.4 Hz, 1H, C7-H), 2.29 – 2.17 (m, 2H, C3'-*H*H, C5'-H), 2.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.52H, C7'-H), 2.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.48H, C7'-H), 2.09 – 1.92

(m, 2H, C6-*H*H, C3'-H*H*), 1.92 - 1.86 (m, 1H, C5-*H*H), 1.71 (ddd, J = 13.5, 6.8, 5.0 Hz, 1H, C*H*(CH₃)₂), 1.65 - 1.45 (m, 3H, C5-H*H*, C4'-H), 1.37 - 1.26 (m, 1H, C6-H*H*), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C7-CH₃), 1.00 - 0.96 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.95 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.22 (s, 6H, OSi(CH₃)₂).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.2$ (C2), 152.0 (C7a), 144.8 (C2'), 119.5 (C3a), 110.3 (C1'), 86.3 (C6'), 83.8 (C3), 70.5 (C7'), 42.2 (C4), 38.6 (C5'), 31.6 (C3'), 31.6 (C6), 31.4 (C4'), 31.3 (C5'-CH(CH_3)(CH_3)), 28.9 (C5), 28.7 (C7), 25.7 (OSiC(CH_3)_3), 21.2 (C5'-CH(CH_3)(CH_3)), 19.2 (C7-C), 18.4 (C5'-CH(CH_3)(CH_3)), 18.3 (OSiC(CH_3)_3), -4.6 (OSi(CH_3)(CH_3)), -4.7 (OSi(CH_3)(CH_3)).

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.2$ (C2), 152.1 (C7a), 144.9 (C2'), 119.4 (C3a), 110.4 (C1'), 86.3 (C6'), 83.8 (C3), 70.5 (C7'), 41.8 (C4), 38.6 (C5'), 31.7 (C3'), 31.6 (C6), 31.4 (C4'), 31.3 (C5'-CH(CH_3)(CH_3)), 28.8 (C5), 28.7 (C7), 25.7 (OSiC(CH_3)_3), 21.2 (C5'-CH(CH_3)(CH_3)), 19.2 (C7-C), 18.5 (C5'-CH(CH_3)(CH_3)), 18.3 (OSiC(CH_3)_3), -4.6 (OSi(CH_3)(CH_3)), -4.7 (OSi(CH_3)(CH_3)).

HRMS (EI) $(C_{25}H_{40}O_2^{28}Si)$ ber.: $[(M)^+] = 400.2792$ gef.: $[(M)^+] = 400.2760$

Triisopropyl((((4*S*,7*R*)-4-(5-isopropyl-7-(trimethylsilyl)hept-1-en-6-yn-2-yl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)oxy)silan (172 und 172)



Analog zu AAV2 wurde das Furanon 159 und *epi*-159 (100 mg, 279 μ mol) in Dichlormethan (2.8 mL) mit Triethylamin (198 μ L, 144 mg, 1.42 mmol) und TIPSOTF (82.5 μ L, 94.0 mg, 307 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Na₂CO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (5 mL) wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Das so erhaltene 2-Oxyfuran 172 und *epi*-172 konnte direkt für die Folgereaktion verwendet werden.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4.85 (s, 0.5H, C3-H, HD), 4.83 (s, 0.5H, C3-H, ND), 4.81 – 4.73 (m, 2H, C1'-H), 3.18 (dtd, *J* = 8.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H, C4-H), 2.75 – 2.66 (m, 1H, C7-H), 2.28 – 2.16 (m, 2H, C3'-HH, C5'-H), 2.07 – 1.93 (m, 2H, C6-*H*H, C3'-H*H*), 1.93 – 1.84 (m, 1H, C5-*H*H), 1.70 – 1.64 (m, 1H, C5'-*CH*(CH₃)₂), 1.62 – 1.46 (m, 3H, C5-H*H*, C4'-H), 1.35 – 1.29 (m, 1H, C6-H*H*), 1.28 – 1.19 (m, 3H, OSi(*CH*(CH₃)₂)₃), 1.14 (dd, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 3H, C7-CH₃), 1.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, OSi(*CH*(*CH*₃)₂)₃), 0.96 (*virt.* ddd, *J* = 9.4, 6.6, 2.7 Hz, 6H, C5'-CH(CH₃)₂), 0.14 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃, HD), 0.14 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃, ND).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C2), 152.3 (C7a), 144.6 (C2'), 119.5 (C3a), 110.3 (C1'), 109.4 (C7'), 86.6 (C5'), 83.9 (C3), 42.1 (C4), 39.7 (C5'), 31.8 (C3'), 31.6 (C6), 31.4 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 31.3 (C4'), 28.8 (C5), 28.7 (C7), 21.2 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7-C), 18.7 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 17.7 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 12.4 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 0.4 (Si(CH₃)₃).

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C2), 152.3 (C7a), 144.5 (C2'), 119.6 (C3a), 110.2 (C1'), 109.4 (C7'), 86.6 (C6'), 83.9 (C3), 41.7 (C4), 39.8 (C5'), 31.8 (C3'), 31.6 (C6), 31.4 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 31.3 (C4'), 28.9 (C5), 28.7 (C5), 21.2 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 19.3, 18.6 (C5'-CH(CH₃)(CH₃)), 17.7 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 12.4 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 0.5 (Si(CH₃)₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2976 (m), 2869 (m), 2164 (w), 1597 (s), 1466 (m), 1269 (m), 1249 (s), 983 (m), 883 (m), 839 (vs), 759 (m), 667 (s).

HRMS (EI) $(C_{31}H_{54}O_2^{28}Si_2)$ ber.: $[(M)^+] = 514.3657$

gef.: $[(M)^+] = 514.3660$





a) Analog zu **AAV1** wurde das Furanon **150** und *epi-***150** (9.6 mg, 27.8 µmol) in Dichlormethan (279 µL) mit Triethylamin (15.6 µL, 14.4 mg, 142 µmol) und TBSOTf (7.1 µL, 8.1 mg, 30.7 µmol, 1.10 Äq.) umgesetzt. Nach Zugabe von Na₂CO₃-Lösung (4 mL) und Wasser (2 mL) wurde mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert und das erhaltene 2-Oxyfuran **173** und *epi-***173** als Rohprodukt für die Folgereaktion eingesetzt.

b) Das TBS-geschützte 2-Oxyfuran **165** und *epi*-**165** (28.0 mg, 69.8 μ mol, 1.00 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran (700 μ L, 0.1 M) gelöst und Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (76.8 μ L, 12.9 mg, 76.8 μ mol, 1.0 M in THF, 1.10 Äq.) bei -78 C zu der Lösung gegeben. Nach Rühren für 1 Stunde bei dieser Temperatur wurde Methylchloroformiat (6.8 μ L, 8.3 mg, 87.3 μ mol, 1.25 Äq.) zugegeben und die Reaktion über 3 Stunden von -78 °C auf -5 °C aufgetaut. Zum Beenden der Reaktion wurde wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (5 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 × 5 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. In der Analytik des Rohproduktes wurde das Methylcarboxy-substituierte Alkin **173** und *epi*-**173** identifiziert und konnte ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.83 – 4.77 (m, 3H, C8-H, C3'-H), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.17 (dtd, *J* = 8.0, 5.2, 2.3 Hz, 1H, C4'-H), 2.76 – 2.66 (m, 1H, C7'-H), 2.42 – 2.33 (m, 1H,

C4-H), 2.24 - 2.15 (m, 1H, C6-*H*H), 2.08 - 1.93 (m, 2H, C6-H*H*, C6'-*H*H), 1.93 - 1.85 (m, 1H, C5'-*H*H), 1.77 (tdd, J = 8.5, 4.2, 1.8 Hz, 1H, C4-C*H*(CH₃)₂), 1.67 (qd, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H, C5-*H*H), 1.49 (ddt, J = 13.4, 7.8, 2.7 Hz, 1H, C5'-H*H*), 1.35 - 1.27 (m, 2H, C5-H*H*, C6'-H*H*), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C7'-CH₃), 0.99 (ddt, J = 10.2, 6.3, 3.3 Hz, 6H, C4-CH(CH₃)₂), 0.95 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.22 (s, 6H, OSi(CH₃)₂).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.2 (C2')$, 154.5 (C1), 151.4 (C7a'), 145.0 (C7), 119.3 (C3a'), 110.8 (C8), 91.6 (C3), 83.7 (C3'), 75.3 (C2), 52.7 (COOCH₃), 41.8 (C4'), 38.8 (C4), 31.5 (C6), 31.4 (C6'), 31.1 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 30.5 (C5), 28.8 (C5'), 28.6 (C7'), 25.7 (OSiC(CH₃)₃), 21.2 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.2 (C7'-C), 18.8 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 18.3 (OSiC(CH₃)₃), -4.6 (OSi(CH₃)(CH₃)), -4.7 (OSi(CH₃)(CH₃)).

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.2 (C2')$, 154.5 (C1), 151.5 (C7a'), 144.8 (C7), 119.3 (C3a'), 110.8 (C8), 91.6 (C3), 83.8 (C3'), 75.3 (C2), 52.7 (COOCH₃), 42.1 (C4'), 38.7 (C4), 31.6 (C6), 31.5 (C6'), 31.3 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 30.7 (C5), 28.9 (C5'), 28.7 (C7'), 25.7 (OSiC(CH₃)₃), 21.2 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.2 (C7'-C), 18.7 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 18.3 (OSiC(CH₃)₃), -4.6 (OSi(CH₃)(CH₃)), -4.7 (OSi(CH₃)(CH₃)).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2958 (m), 2930 (m), 2859 (w), 2230 (w), 1717 (s), 1597 (s), 1461 (w), 1467 (w), 1253 (vs), 983 (w), 844 (s), 789 (m), 752 (w).

Methyl4-isopropyl-7-((4S,7R)-7-methyl-2-((triisopropylsilyl)oxy)-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-4-yl)oct-7-en-2-ynoate (173 und *epi*-173)



Das Furanon **150** und *epi*-**150** (11.2 mg, 32.5 μ mol) wurde analog zu **AAV2** in Dichlormethan (325 μ L) mit Triethylamin (23.1 μ L, 16.8 mg, 166 μ mol) und TIPSOTF (9.6 μ L, 11.0 mg, 35.8 mmol) umgesetzt. Nach Zugabe von Na₂CO₃-Lösung (2 mL) und Wasser (2 mL) wurde mit Dichlormethan (3 × 3 mL) extrahiert und das so erhaltene 2-Oxyfuran **173** und *epi*-**173** direkt für die Folgereaktion eingesetzt.

DC: $R_f = 0.71$ (P/EE = 10/1), [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.85 - 4.76$ (m, 3H, C8-H, C3'-H), 3.76 (d, J = 1.1 Hz, 3H, COOCH₃), 3.17 (ddt, J = 8.4, 5.5, 3.0 Hz, 1H, C4'-H), 2.71 (*virt.* tt, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H, C7'-H), 2.44 - 2.32 (m, 1H, C4-H), 2.21 (*virt.* dq, J = 15.4, 8.0 Hz, 1H, C6-*H*H), 2.09 - 1.91 (m, 2H, C6-H*H*, C6'-*H*H), 1.89 (dqd, J = 12.2, 6.2, 2.3 Hz, 1H, C5'-*H*H), 1.82 - 1.59 (m, 3H, C5-H, C4-C*H*(CH₃)₂), 1.49 (ddddd, J = 13.2, 11.2, 9.0, 6.9, 2.5 Hz, 1H, C5'-H*H*), 1.36 - 1.27 (m, 1H, C6-H*H*), 1.29 - 1.19 (m, 3H, OSi(C*H*(CH₃)₂)₃), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C7'-CH₃), 1.08 (d, J = 7.4 Hz, 18H, OSi(CH(CH₃)₂)₃), 0.99 (*virt.* ddd, J = 8.7, 6.6, 3.6 Hz, 6H, C4-CH(CH₃)₂).

Hauptdiastereomer:

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.2 (C2')$, 154.5 (C1), 151.5 (C7a'), 144.5 (C7), 119.3 (C3a'), 110.7 (C8), 91.7 (C3), 83.7 (C3'), 75.2 (C2), 52.7 (COOCH₃), 42.0 (C4'), 38.7 (C4), 31.5 (C6), 31.3 (C6'), 31.1 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 30.6 (C5), 28.9 (C5'), 28.6 (C7'), 21.3 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7'-C), 18.6 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 17.7 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 12.3 (OSi(CH(CH₃)₂)₃).

Nebendiastereomer:

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.2 (C2')$, 154.5 (C1), 151.5 (C7a'), 144.7 (C7), 119.3 (C3a'), 110.7 (C8), 91.6 (C3), 83.7 (C3'), 75.3 (C2), 52.7 (COOCH₃), 41.7 (C4'), 38.8 (C4), 31.5 (C6), 31.2 (C6'), 31.1 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 30.5 (C5), 28.8 (C5'), 28.6 (C7'), 21.2 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 19.3 (C7'-C), 18.7 (C4-CH(CH₃)(CH₃)), 17.7 (OSi(CH(CH₃)₂)₃), 12.3 (OSi(CH(CH₃)₂)₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2929 (m), 2868 (w), 2225 (w), 1717 (vs), 1252 (vs).

2.2. Suche nach neuen Fluorquinolonen durch eine Wasserstoffbrücken vermittelte kombinatorische Bibliothek

2.2.1. Nordfragmente

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DMP-Entschützung (AAV3)

Die entsprechende Carbonsäure (1.00 Äq.) wurde in Trifluoressigsäure (50 μ M) gelöst und für 3 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Entfernen der Trifluoressigsäure unter Vakuum wurde das Rohprodukt in Wasser aufgenommen und mit Lithiumhydroxid (1 M in H₂O) ein pH-Wert von pH = 12 eingestellt. Nach Filtration der Suspension über einen Spritzenfilter wurde die Lösung mit Salzsäure (1 M in H₂O) neutralisiert und ein pH-Wert von pH = 7–8 eingestellt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Die entsprechende Carbonsäure wurde als Feststoff erhalten und für die biologischen Versuche verwendet.

Ethyl-7-chloro-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3carboxylat (II-8)



Analog zu der Literatur^[167] wurde der β -Ketoester **II-7** (500 mg, 1.79 mmol, 1.00 Äq.) mit Triethylorthoformiat (336 μ L, 299 mg, 2.02 mmol, 1.13 Äq.) in Essigsäureanhydrid (1.3 mL) für 14 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das erhaltene braune Öl in Dichlormethan (6.3 mL) gelöst und bei 0 °C 2,4-Dimethoxybenzylamin (274 μ L, 304 mg, 1.82 mmol, 1.02 Äq.) zugegeben und nach Auftauen für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach einem Lösungsmittelwechsel zu Acetonitril (3.1 mL) wurde Kaliumcarbonat (498 mg, 3.61 mmol, 2.02 Äq.) zugegeben und für 3.5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser (10 mL) und Zitronensäure (10 mL, 10%ig) gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurde mit Ethylacetat (3 × 25 mL) extrahiert und alle vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 70 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 2/3] aufgereinigt. Das Produkt **II-8** (0.55 g, 1.31 mmol, 73%) wurde als leicht beiger Feststoff erhalten. **DC:** $R_f = 0.25$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆):** δ = 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 172.6, 164.1, 161.3, 159.1, 153.4, 150.8, 144.9, 140.9, 131.9, 124.0 (d, <math>J = 2.5$ Hz), 115.5, 111.2, 105.2, 99.0, 60.5, 56.0, 55.7, 50.5, 14.6. (¹³C-NMR wurde nicht Fluor-entkoppelt aufgenommen, deswegen fehlt ein C-Atom.)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[167] überein.

Ethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3carboxylat (II-9)



Der Ester **II-8** (100 mg, 238 µmol, 1.00 Äq.) wurde in Ethanol (7.3 mL, 32.6 µM) gelöst, Natriumcarbonat (24.2 mg, 228 µmol, 0.96 Äq.) und Palladium auf Kohle (121 mg, 114 µmol, 10%ig., 0.10 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm.) bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach vollständigem Umsatz (¹H-NMR) wurde das Reaktionsgemisch nach 4 Stunden über Celite* filtriert, der Rückstand mit Ethanol gespült und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Produkt **II-9** (93.5 mg, 238 µmol, 98%ig, quant.) konnte ohne Aufreinigung sauber isoliert werden. **DC:** $R_{\rm f} = 0.38$ (P/EE = 2/3), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆):** $\delta = 8.90$ (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.31 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 172.8, 163.9, 160.7, 158.4, 150.2, 145.6, 141.8 (d, *J* = 25.7 Hz), 130.8, 123.7 (d, *J* = 3.7 Hz), 115.6, 110.0, 104.8, 60.0, 55.3, 55.2, 49.5, 14.2. (¹³C-NMR wurde nicht Fluor-entkoppelt aufgenommen, deswegen fehlen drei C-Atome.)

1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (II-10)



Zu einer Lösung aus Ester **II-9** (229 mg, 593 μ mol, 1.00 Äq.) in Ethanol (12 mL) wurde Lithiumhydroxid-Lösung (3.56 mL, 83.2 mg, 3.56 mmol, 1 M in H₂O, 6.00 Äq.) gegeben und die Rekationslösung für 13 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der pH-Wert mit Salzsäure (1 M in H₂O) auf pH = 6 vorsichtig eingestellt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Die erhaltene Carbonsäure **II-10** (543 mg, 593 μ mol, 39%ig, quant.) wurde ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.14$ (EE), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆):** δ = 14.44 (bs, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).



6-Fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (II-11)

Die Carbonsäure **II-10** (212 mg, 592 μ mol, 1.00 Äq.) wurde mit Trifluoressigsäure (11.8 mL, 50 μ M) analog **AAV3** umgesetzt. Die Carbonsäure **II-11** (136 mg, 592 μ mol, 90%ig, quant.) wurde als weißer Feststoff erhalten und für die biologischen Versuche verwendet.

Bei einem pH-Wert von pH = 1-2 löst sich der Niederschlag erneut auf. Der weiße Feststoff ist nur sehr schwer bei hohen Temperaturen in DMSO löslich.

¹**H-NMR (360 MHz, DMSO-d6):** δ = 14.62 (bs, 1H), 14.03 (bs, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d6): δ = 178.4 (d, *J* = 2.6 Hz), 165.6, 156.8 (d, *J* = 254.5 Hz), 146.7, 146.5, 145.1 (d, *J* = 28.1 Hz), 120.6 (d, *J* = 4.7 Hz), 119.7 (d, *J* = 19.7 Hz), 108.3. Die Verbindung ist literaturbekannt.^[201]

Ethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-6-fluoro-4-oxo-1,4dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (II-12)



Zu einer Suspension aus Chlorid **II-8** (250 mg, 594 μ mol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (5.9 mL, 0.1 M) wurde bei Raumtemperatur Di*iso*propylethylamin (333 μ L, 253 mg, 1.96 mmol, 3.30 Äq.) und Dimethoxybenzylamin (105 μ L, 119 mg, 713 μ mol, 1.20 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 5.5 Stunden bei 50 °C und für 63 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde nach vollstämdigem Umsatz (DC-Kontrolle) unter Vakuum entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 60 mL, Ø 2.0 cm; EE] aufgereinigt und das Produkt **II-12** (317 mg, 575 μ mol, 97%) als Feststoff erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.10 \, (P/EE = 2/3), \, [KMnO_4].$

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.65 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 2H), 6.48 (dd, *J* = 5.4, 2.3 Hz, 2H), 6.34 (ddd, *J* = 15.7, 8.3, 2.4 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 0.9 Hz, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 174.0, 166.1, 161.2, 160.8, 158.8, 149.7, 149.6, 148.4, 145.9, 145.6 (d, J = 253.6 Hz), 131.1, 130.2, 118.4, 117.7, 117.6, 116.3, 115.2, 111.3, 104.3, 104.0, 98.7 (d, J = 15.6 Hz), 60.8, 55.6, 55.5, 55.5, 55.5, 49.7, 40.7, 14.6.

1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



Zu einer Lösung des Ester **II-12** (317 mg, 575 μ mol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (11 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lithiumhydroxid-Lösung (2.88 mL, 2.88 mmol, 1 M in H₂O, 5.00 Äq.) gegeben und für 5 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Methanol (1.2 mL) wurde die Reaktionslösung für 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde der pH-Wert vorsichtig mit Salzsäure (1 M in H₂O) auf pH = 6 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Das erhaltene

Rohprodukt (310 mg, 575 μ mol, 97% ig, quant.) wurde direkt für die Folgereaktion verwendet.

7-Amino-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carbonsäure (II-13)



Analog **AAV3** wurde die Carbonsäure (301 mg, 575 μ mol, 1.00 Äq.) mit Trifluoressigsäure (11.5 mL) umgesetzt. Nach Entfernen der Trifluoressigsäure im Luftstrom wurde Acetonitril (14 mL) und Wasser (12 mL) zugegeben und der Rückstand nach starkem Schütteln abzentrifugiert. Der Rückstand wurde in Natriumhydroxid-Lösung (2 M, in H₂O) gelöst, filtriert und das Filtrat mit Salzsäure-Lösung (6 M in H₂O) neutralisiert. Der dabei entstandene Rückstand wurde abzentrifugiert, der Überstand abdekantiert und der Rückstand unter Vakuum getrocknet. Das Produkt **II-13** (135 mg, 575 μ mol, 95%ig, quant.) wurde analysiert und für die biologischen Versuche verwendet.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.57 (s, 1H), 13.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H).

¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 176.9$ (d, J = 2.8 Hz), 166.3, 153.3 (d, J = 16.1 Hz), 147.3 (d, J = 1.6 Hz), 145.5 (d, J = 257.4 Hz), 143.2, 115.4 (d, J = 17.3 Hz), 110.4 (d, J = 3.1 Hz), 107.5.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[202]





Zu einer Suspension aus Ester **II-8** (250 mg, 594 μ mol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (7.0 mL, 84 mM) wurde bei Raumtemperatur Pyrrolidin (870 μ L, 1.00 g, 1.78 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (25 mL) aufgenommen, mit wässriger Salzsäure-Lösung (3 × 20 mL, 1 M) und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Das Produkt **II-14** (220 mg, 483 μ mol, 81%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktion verwendet.

¹**H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆):** δ = 8.68 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 – 6.38 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (bs, 4H), 1.93 (bs, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[171] überein.

1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-fluoro-4-oxo-7-(pyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8naphthyridine-3-carbonsäure



Zu einer Lösung des Ester **II-14** (220 mg, 480 mmol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (11 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lithiumhydroxid-Lösung (2.41 mL, 2.41 mmol 1 M in H₂O, 5.00 Äq.) gegeben und für 5 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Methanol (1.0 mL) wurde die Reaktionslösung für 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde der pH-Wert vorsichtig mit Salzsäure (1 M in H₂O) auf pH = 6 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (130 mg, 248 µmol, 64%) wurde als weißer Feststoff erhalten und direkt für die Folgereaktion verwendet.

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 15.33 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 – 6.37 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 2.09 – 1.95 (m, 4H).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[167]

6-Fluoro-4-oxo-7-(pyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carbonsäure (II-15)



Analog **AAV3** wurde die Carbonsäure (200 mg, 470 μ mol, 1.00 Äq.) mit Trifluoressigsäure (9.8 mL) umgesetzt. Nach Entfernen der Trifluoressigsäure im Luftstrom wurde Acetonitril (10 mL) und Wasser (10 mL) zugegeben und der Rückstand nach starkem Schütteln abzentrifugiert. Der Rückstand wurde in Natriumhydroxid- Lösung (2 M, in H₂O) gelöst, filtriert und das Filtrat mit Salzsäure-Lösung (6 M in H₂O) neutralisiert. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abzentrifugiert, der Überstand abdekantiert und der Rückstand unter Vakuum getrocknet. Das Produkt **II-15** (26.7 mg, 118 μ mol, 25%) wurde analysiert und für die biologischen Versuche verwendet.

¹**H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆):** δ = 15.55 (s, 1H), 13.17 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.74 (bs, 4H), 1.95 (*virt.* t, *J* = 6.4 Hz, 4H).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[167]

2.2.2. Südfragmente – Formamide

Allgemeine Arbeitsvorschrift Alkin-Mannich-Reaktion (AAV4):



Zu einer Lösung des entsprechenden sekundären Amins (722 μ mol, 1.20 Äq.) in Dioxan (1.0 mL) wurde Kupfer(I)chlorid (3.0 mg, 30.1 μ mol, 0.05 Äq.), Essigsäure (11.0 μ L, 10.6 mg, 0.32 Äq.) und Paraformaldehyd (19.9 mg, 632 μ mol, 1.05 Äq.) gegeben. Zu diesem Reaktionsgemisch wurde eine Lösung von Propargylformamid **II-17** (50.0 mg, 602 μ mol, 1.00 Äq.) in Dioxan (0.75 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch für die angegebene Zeit bei 50 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel

unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und die entsprechenden Formamide in den biologischen Versuchen eingesetzt.

Übersicht über die Herstellung der terminalen Alkine ohne Methylengruppe zwischen Alkin und Heterocyclus



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (AAV5):

Zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (2.14 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (0.19 M) wurde bei 0 °C die entsprechende Aminosäure (1.00 Äq.) portionsweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgetaut und für die angegebene Zeit gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig Wasser (0.7 mL/g LAH), wässrige NaOH-Lösung (2 M, 1.4 mL/g LAH) und Wasser (1.4 mL/g) zugegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Die vereinten Filtrate wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der jeweilige Aminoalkohol konnte ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktion verwendet werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Boc-Schützung (AAV6):

Der entsprechende racemische Aminoalkohol (1.00 Äq.) wurde in Dichlormethan (0.2 – 0.3 M) gelöst und Triethylamin (3.90 Äq. je Amin) zugegeben. Das Di-*tert*-butyldicarbonat (1.20 Äq. je Amin) wurde bei Raumtemperatur zu der Lösung gegeben und für die angegebene Zeit gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan extrahiert. Das

Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und anschließend die Ausbeute über zwei Stufen bestimmt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation mit TEMPO (AAV7):

Zu einer Lösung des entsprechenden primären Alkohols (1.00 Äq.) in Dichlormethan (1.0 M) wurde bei Raumtemperatur 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (0.30 Äq.) und Diacetoxyiodobenzol (1.10 Äq.) gegeben und für die angegebene Zeit gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde gesättigte, wässrige Natriumthiosulfatlösung (1.7 mL pro mmol) und Wasser (1.05 mL pro mmol) zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde mit Dichlormethan (3 × 4.6 mL pro mmol) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 mL pro mmol) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Homologisierung mit *Ohira-Bestmann*-Reagenz (AAV8):

Zu einer Lösung des entsprechenden Aldehyds (1.00 Äq.) in Methanol (0.3 M) wurde das *Ohria-Bestmann*-Reagenz (1.51 Äq.) gegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Kaliumcarbonat (2.00 Äq.) zugegeben und für 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach Auftauen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde für die angegebene Zeit gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung (~ 1.0 mL pro mmol) zugegeben, das Methanol unter Vakuum entfernt und Wasser (2.7 mL pro mmol) zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

Übersicht über die Herstellung der Formamide ohne Methylengruppe zwischen Alkin und Heterocyclus



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Propargylalkohol-Herstellung (AAV9):

Das entsprechende terminale Alkin (1.00 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran (0.69 mM) gelöst und die Lösung auf –78 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von *n*-Butyllithium (1.05 Äq. 2.5 M in Pentan) gegeben und für 30 Minuten bei –78 °C und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Paraformaldehyd (3.00 Äq.) zugegeben, für 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der jeweils angegebenen Zeit wurde die Reaktion durch Zugabe von HCl (0.61 mL/1 mmol, 1 M) und Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Mesylat-Einführung (AAV10):

Der entsprechende Propargylalkohol (1.00 Äq.) wurde in Dichlormethan (0.96 mL) gelöst, Triethylamin (1.20 Äq) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde langsam Mesylchlorid (1.12 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der jeweils angegebenen Zeit wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) beendet, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (2 × 10 mL) extrahiert. die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das jeweils erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Formamid-Herstellung (AAV11):

Der entsprechende mesylierte Propargylalkohol (1.00 Äq.) wurde in trockenem Acetonitril (0.23 - 0.30 M) gelöst und Natriumdiformylamid (1.20 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für die entsprechende Zeit unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und bei dieser Temperatur Kaliumcarbonat (0.20 Äq.) und Methanol (1.00 Äq.) zugegeben und für die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurden die flüchtigen Bestandteile unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt *via* Säulenchromatographie aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Boc- bzw. Boc- und Benzyl-Entschützung (AAV12):



Das entsprechende Boc-geschützte sekundäre Amin wurde in dem jeweils angegebenen Dichlormethan-Trifluoressigsäure-Gemisch aufgenommen und bei Raumtemperatur für die entsprechende Zeit gerührt. Nach erfolgreicher Reaktionskontrolle wurden die flüchtigen
Substanzen im Luftstrom und anschließend im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde *via* Säulenchromatographie aufgereinigt und das jeweilige entschützte, sekundäre Amin erhalten.

N-(Prop-2-yn-1-yl)formamid (II-17)



Unter Rühren wurde bei 0 °C zu Essigsäureanhydrid (737 µL, 796 mg, 2.60 Äq.) Ameisensäure (362 µL, 442 mg, 3.20 Äq.) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung für 2 Stunden bei 55 °C gerührt und anschließend auf –20 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Tetrahydrofuran (0.6 mL) und eine Lösung von Propargylamin (**II-16**) (192 µL, 165 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (1.2 mL) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung auf 0 °C aufgetaut und für 1.5 Stunden gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde *via* Säulchenchro-matographie [KG, 50 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 1/4] aufgereinigt und das Formamid **II-17** (273 mg, 91%ig, quantitativ) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.25$ (P/EE = 1/4), 0.40 (EE), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.19 (s, 0.9H), 8.13 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.1H), 5.87 (s, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 5.4, 2.6, 0.8 Hz, 1.8H), 4.01 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 0.2H), 2.34 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.1H), 2.25 (t, *J* = 2.6 Hz, 0.9H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[177] überein.

N-(4-(Pyrrolidin-1-yl)but-2-yn-1-yl)formamid (II-18)



Analog zu AAV4 wurde Pyrrolidin (59.3 μ L, 51.4 mg) in Dioxan und den anderen Komponenten vorgelegt. Nach Zugabe der Lösung des Formamids II-17 in Dioxan wurde für 40 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach nicht erfolgreicher Aufreinigung des Rohproduktes *via* saurer Extraktion und *via* präparativer Dünnschichtchromatographie wurde das Formamid II-18 (28.3 mg, 170 μ mol, 28%) nach mehreren Säulenchromatographien [KG, 10 mL, Ø 1 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/0/1 \rightarrow 100/2/1] als ein Rotamerengemisch (trans/cis = 7/1) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.36$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/10/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.17$ (s, 0.87H, *trans*-Rotamer), 8.13 (d, J = 11.9 Hz, 0.13H, *cis*-Rotamer), 5.78 (s, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1.74H, *trans*-Rotamer), 4.04 – 4.02 (m, 0.26H, *cis*-Rotamer), 3.39 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 4H), 1.86 – 1.77 (m, 4H). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.4$, 79.7, 79.1, 52.8, 43.4, 28.2, 23.7.

N-(4-(Piperidin-1-yl)but-2-yn-1-yl)formamid (II-19)



Analog zu **AAV4** wurde Piperidin (71.5 μ L, 61.5 mg) in Dioxan und den anderen Komponenten vorgelegt. Nach Zugabe der Lösung des Formamids **II-17** in Dioxan wurde für 4 Stunden bei 50 °C und für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Substanzen unter Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 20 mL, Ø 2.5 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/5/1] aufgereinigt und das Formamid **II-19** als Rotamerengemisch (trans/cis = 7.3/1) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.21$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/5/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (s, 0.87H, *trans*-Rotamer), 8.13 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.13H, *cis*-Rotamer), 5.75 (s, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1.74H), 4.03 (dd, *J* = 5.9, 2.0 Hz, 0.26H), 3.22 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.47 (bs, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.37 (m, 2H). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 160.6, 79.7, 77.4, 53.7, 48.0, 28.4, 26.0, 24.0. N-(4-Morpholinobut-2-yn-1-yl)formamid (II-20)



Analog zu **AAV4** wurde Morpholin (62.9 μ L, 62.9 mg) in Dioxan und den anderen Komponenten vorgelegt. Nach Zugabe der Lösung des Formamids **II-17** in Dioxan wurde für 4 Stunden bei 50 °C und nach Abkühlen für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Substanzen unter Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 20 mL, Ø 2.5 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/5/1] aufgereinigt und das Formamid **II-20** (49.2 mg, 270 μ mol, 45%) als Rotamerengemisch (*trans/cis* = 9.1/1) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.29$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.16 (s, 0.89H), 8.12 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.11H), 5.83 (s, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1.74H), 4.07 - 4.01 (m, 0.36H), 3.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 6H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 7H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 160.6, 80.4, 78.7, 66.9, 52.6, 47.6, 28.2.

N-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)but-2-yn-1-yl)formamid (II-21)



Analog zu AAV4 wurde *N*-Methylpiperazin (72.3 µL, 72.3 mg) in Dioxan und den anderen Komponenten vorgelegt. Nach Zugabe der Lösung des Formamids II-17 in Dioxan wurde für 5 Stunden bei 50 °C und nach Abkühlen für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Substanzen unter Vakuum wurde das Rohprodukt mittels zweimaliger Säulenchromatographie [KG, 30 mL, Ø 2.5 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/1/1 \rightarrow 100/2/1] und [KG, 13 mL, Ø 1 cm; CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 100/2/1] aufgereinigt und das Formamid **II-21** (47.3 mg, 242 μ mol, 40%) als Rotamerengemisch (*trans/cis* = 5.2/1) erhalten.

Die Säulenchromatographie konnte nicht mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden, stattdessen musste die Trennung via ¹H-NMR verfolgt werden.

DC: $R_{\rm f} = 0.00$ (EE/NEt₃ = 100/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.17$ (s, 0.81H, *trans*-Rotamer), 8.12 (d, J = 11.9 Hz, 0.19H, *cis*-Rotamer), 5.85 (s, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1.62H, *trans*-Rotamer), 4.08 – 3.94 (m, 0.38H, *cis*-Rotamer), 3.29 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 8H), 2.31 (s, 3H).

N-(4-(Diisopropylamino)but-2-yn-1-yl)formamid (II-22)



Analog zu **AAV4** wurde Di*iso*propylamin (101 μ L, 73.1 mg) in Dioxan und den anderen Komponenten vorgelegt. Nach Zugabe der Lösung des Formamids **II-17** in Dioxan wurde für 4 Stunden bei 50 °C und nach Abkühlen für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Substanzen unter Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 35 mL, Ø 2.5 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/5/1] aufgereinigt und das Formamid **II-22** (68.2 mg, 270 µmol, 68%) als Rotamerengemisch (*trans/cis* = 6.9/1) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.51$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/10/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.18 - 8.14$ (m, 0.87H, *trans*-Rotamer), 8.12 (d, J = 11.9 Hz, 0.13H, *cis*-Rotamer), 5.77 (s, 1H), 4.09 (dtd, J = 5.3, 2.1, 0.9 Hz, 1.75H, *trans*-Rotamer), 4.00 (dt, J = 6.0, 2.0 Hz, 0.25H, *cis*-Rotamer), 3.41 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.21 (hept, J = 6.5 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 1.5H, *cis*-Rotamer), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 10.5H, *trans*-Rotamer).

N-(4-(Dibutylamino)but-2-yn-1-yl)formamid (II-23)



Analog zu **AAV4** wurde Dibutylamin (123 μ L, 93.3 mg) in Dioxan und den anderen Komponenten vorgelegt. Nach Zugabe der Lösung des Formamids **II-17** in Dioxan wurde für 4 Stunden bei 50 °C und nach Abkühlen für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Substanzen unter Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 30 mL, Ø 2 cm; EE] aufgereinigt und das Formamid **II-23** (86.3 mg, 385 μ mol, 64%) als Rotamerengemisch (*trans/cis* = 8.1/1) erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (EE/NEt₃ = 100/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.14$ (s, 0.89H, *trans*-Rotamer), 8.10 (d, J = 12.3 Hz, 0.11H, *cis*-Rotamer), 6.05 (s, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1.78H, *trans*-Rotamer), 4.03 – 3.98 (m, 0.23H, *cis*-Rotamer), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 5H), 1.48 – 1.33 (m, 4H), 1.33 – 1.21 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.3$ (*cis*-Rotamer), 160.7 (*trans*-Rotamer), 80.3 (*cis*-Rotamer), 79.5 (*trans*-Rotamer), 79.4 (*cis*-Rotamer), 79.1 (*trans*-Rotamer), 53.6, 42.2, 31.8 (*cis*-Rotamer), 29.7, 28.3 (*trans*-Rotamer), 20.7, 14.1.

1-(3-Aminoprop-1-yn-1-yl)cyclohexan-1-ol (II-24)



Zu vorgelegtem Cäsiumhydroxid-Monohydrat wurde in ein *Schlenk*-Rohr das Lösungsmittelgemisch (THF/DMSO = 1/1, 3.7 mL) und Propargylamin (**II-16**) (142 µL, 165 mg, 3.00 mmol) gegeben und stark gerührt. Es wurde eine Lösung von Cyclohexanon (155 µL, 147 mg, 1.50 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch (THF/DMSO = 1/1, 0.75 mL) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Diethylether (50 mL) zugegeben, mit Wasser (2 × 50 mL) gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen mit Diethylether (70 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der tertiäre Alkohol **II-24** (140 mg, 60%) wurde ohne weitere Aufreinigung für die nächste Reaktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.09$ (EE), [KMnO₄, Anisanldehyd-Stain (blau)].

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[174]

N-(3-(1-Hydroxycyclohexyl)prop-2-yn-1-yl)formamid (II-25)



Unter Rühren wurde bei 0 °C zu Essigsäureanhydrid (224 μ L, 242 mg, 2.60 Äq.) Ameisensäure (110 μ L, 134 mg, 3.20 Äq.) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion für 2 Stunden bei 55 °C gerührt, anschließend auf –20 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Tetrahydrofuran (180 μ L) und eine Lösung des tertiären Alkohols **II-24** (140 mg, 912 μ mol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (360 μ L) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 1.5 Stunden bei –20 °C gerührt, anschließend auf 0 °C aufgetaut und für weitere 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels zweimaliger Säulenchromatographie [KG, 35 mL, Ø 2.5 cm; EE] und [KG, 15 mL, Ø 1 cm; P/EE = 1/2] aufgereinigt. Das Formamid **II-25** (27.8 mg, 153 μ mol, 17%) wurde als Rotamerengemisch (r.r. = 9/1) erhalten und konnte in den biologischen Versuchen eingesetzt werden.

DC: $R_{\rm f} = 0.19$ (EE), [KMnO₄, Anisaldehyd-Stain].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.17$ (s, 0.89H, *trans*-Rotamer), 8.13 (d, J = 11.9 Hz, 0.11H, *cis*-Rotamer), 5.97 (bs, 1H), 4.13 (dd, J = 5.4, 0.8 Hz, 1.78H, *trans*-Rotamer), 4.06 (d,

J = 5.9 Hz, 0.22H, *cis*-Rotamer), 2.32 (bs, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 5H), 1.30 – 1.21 (m, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.5 (*cis*-Rotamer), 160.9 (*trans*-Rotamer), 87.6, 79.1, 68.7, 39.9 (*trans*-Rotamer), 39.8 (*cis*-Rotamer), 31.9 (*cis*-Rotamer), 28.3 (*trans*-Rotamer), 25.2, 23.3.

rac-Piperidin-2-ylmethanol (rac-II-29)



Entsprechend der **AAV5** wurde *rac*-Pipecolinsäure (2.00 g, 15.5 mmol) mit Lithiumaluminiumhydrid (1.26 g) für 40 Stunden bei Raumtemperatur und für 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde der Aminoalkohol *rac*-**II-29** (2.35 g, 76%ig) erhalten und ohne weitere Aufreinigung für den Folgeversuch eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.18$ (CHCl₃/MeOH/NH₃ = 80/18/2), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 3.56 (dd, ²*J* = 10.7, ³*J* = 3.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, ²*J* = 10.7, ³*J* = 7.9 Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (bs, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 2H), 1.19 - 1.05 (m, 1H) Die Verbindung ist literaturbekannt.^[203]

rac-Piperidin-3-ylmethanol (rac-II-30)



Entsprechend der **AAV5** wurde *rac*-Piperidin-3-carbonsäure (1.00 g, 7.74 mmol) mit Lithiumaluminiumhydrid (639 mg) für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde der Aminoalkohol *rac*-**II-30** (848 mg) erhalten und ohne weitere Aufreinigung für den Folgeversuch eingesetzt.

¹**H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆):** δ = 4.34 (bs, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 2.93 (dd, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 2H), 2.36 (td, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 11.7, 10.1 Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 1H), 0.96 (*virt.* qd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 64.6, 50.0, 46.7, 28.0, 25.8. C3 überlagert mit DMSO.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[204]

rac-Piperazin-2-ylmethanol (rac-II-31)

 $C_{5}H_{12}N_{2}O$ 2 M = 116.16 a/mol

Entsprechend der **AAV5** wurde *rac*-Piperazin-2-carbonsäure (2.00 g, 15.4 mmol) mit Lithiumaluminiumhydrid (1.25 g) für 40 Stunden bei Raumtemperatur und für 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde der Aminoalkohol *rac*-II-31 (2.85 g, 63%ig) erhalten und ohne weitere Aufreinigung für den Folgeversuch eingesetzt.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[205]

rac-tert-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylat (rac-II-32)



Nach **AAV6** wurde der Aminoalkohol *rac*-**II-29** (892 mg, 7.74 mmol) in Dichlormethan (39 mL, 0.2 M) gelöst, Triethylamin (4.19 mL, 3.06 g, 3.90 Äq.) und Boc-anhydrid (2.03 g, 9.29 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 1.5 Stunden wurde Wasser (45 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 120 mL, Ø

3 cm; P/EE = 1/1] wurde der primäre Alkohol *rac*-II-32 (1.05 g, 4.87 mmol, 63% über 2 Stufen) isoliert.

DC: $R_{\rm f} = 0.41$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 4.38 – 4.23 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.61 (*virt.* dt, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 2.88 (bt, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.97 (bs, 1H), 1.73 – 1.54 (m, 4H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[206]

rac-tert-Butyl-3-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylat (rac-II-33)



Nach **AAV6** wurde der Aminoalkohol *rac*-**II-30** (1.78 mg, 15.5 mmol) in Dichlormethan (52 mL) gelöst, Triethylamin (8.36 mL, 6.10 g, 3.90 Äq.) und Boc-anhydrid (4.05 g, 18.6 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 18 Stunden wurde Wasser (8 mL) zugegeben, die Phasen getrennt, mit Wasser (20 mL) gewaschen und mit Dichlormethan (2 × 25 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 300 mL, Ø 4 cm; P/EE = 1/1] wurde der primäre Alkohol *rac*-**II-33** (1.04 g, 4.83 mmol, 31% über 2 Stufen) isoliert.

DC: $R_{\rm f} = (P/EE =), [KMnO_4].$

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 3.74 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.78 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H). Die Verbindung ist literaturbekannt.^[207]

rac-Di-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)piperazine-1,4-dicarboxylat (rac-II-34)

 $\begin{array}{c} 1 \\ NBoc \\ BocN \\ 4 \\ 2 \\ OH \end{array} \begin{array}{c} C_{15}H_{28}N_2O_5 \\ M = 316.40 \text{ g/mol} \end{array}$

Nach **AAV6** wurde der Aminoalkohol *rac*-II-31 (1.79 mg, 15.4 mmol) in Dichlormethan (62 mL, 2.5 M) gelöst, Triethylamin (16.7 mL, 12.2 g, 7.80 Äq.) und Boc-anhydrid (8.07 g, 37.0 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 3 Stunden wurde Wasser (85 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan (2 × 85 mL) und Diethylether (2 × 85 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ wurde das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 300 mL, Ø 5 cm; P/EE = $2/1 \rightarrow 1/1$] wurde der primäre Alkohol *rac*-II-34 (1.6 g, 5.04 mmol, 33% über 2 Stufen) isoliert.

DC: $R_{\rm f} = 0.43$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 4.29 – 3.75 (bm, 4H), 3.60 (*virt.* bs, 2H), 2.95 (*virt.* bs, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[208]

rac-tert-Butyl-2-formylpiperidine-1-carboxylat (rac-II-35)



Analog **AAV7** wurde der primäre Alkohol *rac*-**II-32** (1.02 g, 4.75 mmol) mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (223 mg, 1.42 mmol) und Diacetoxyiodobenzol (1.68 g, 5.22 mmol) in Dichlormethan (4.8 mL) für 70 Stunden umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 200 mL, Ø 4 cm; P/EE = 15/1] aufgereinigt und der Aldehyd *rac*-**II-35** (944 mg, 4.43 mmol, 94%) als klares Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.86$ (P/EE = 1/2), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ** = 9.59 (s, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.16 – 3.73 (bm, 1H), 2.92 (bs, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 201.5, 154.5, 80.6, 61.4, 43.1, 28.5, 24.9, 23.8, 21.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[176] überein.

rac-tert-Butyl-3-formylpiperidine-1-carboxylat (rac-II-36)



Analog AAV7 wurde der primäre Alkohol *rac*-II-33 (592 mg, 2.75 mmol) mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (129 mg, 825 mmol) und Diacetoxyiodobenzol (974 mg, 3.02 mmol) in Dichlormethan (2.8 mL) für 4 Stunden umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 100 mL, Ø 3 cm; P/EE = $10/1 \rightarrow 6/1$] aufgereinigt und der Aldehyd *rac*-II-36 (410 mg, 1.92 mmol, 70%) als klares Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.68$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 9.69 (s, 1H), 3.93 (bd, J = 11.6 Hz, 1H), 3.64 (bd, J = 13.1 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[209] überein.

rac-Di-tert-butyl 2-formylpiperazine-1,4-dicarboxylat (rac-II-37)



Analog **AAV7** wurde der primäre Alkohol *rac*-II-34 (1.59 g, 5.04 mmol) mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (236 mg, 1.51 mmol) und Diacetoxyiodobenzol (1.79 g, 5.55 mmol) in Dichlormethan (5.0 mL) für 67 Stunden umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 200 mL, Ø 3 cm; P/EE = $20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 4/1$] aufgereinigt und der Aldehyd *rac*-II-37 (1.16 g, 3.69 mmol, 74%) erhalten. **DC:** $R_{\rm f} = 0.68$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 9.59 (s, 1H), 4.74 – 4.30 (bm, 2H), 4.02 – 3.71 (bm, 2H), 3.22 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (*virt.* bs, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 18H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literaturangabe^[208] überein.

rac-tert-Butyl-2-ethynylpiperidine-1-carboxylat (rac-II-38)



Nach **AAV8** wurde der Aldehyd *rac*-**II-35** (800 mg, 3.75 mmol) mit dem *Ohira-Bestmann*-Reagenz (1.09 g, 5.66 mmol) und Kaliumcarbonat (1.04 g, 7.50 mmol) in Methanol (12.5 mL) umgesetzt. Nach Rühren für 16 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion wie angegeben aufgearbeitet. Es wurde mit Ethylacetat (4 × 15 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch [KG, 60 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 15/1] aufgereinigt und das terminale Alkin *rac*-**II-38** (479 mg, 2.29 mmol, 61%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.37$ (P/EE = 15/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.08 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.42 – 1.32 (m, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[210] überein.

rac-tert-Butyl 3-ethynylpiperidine-1-carboxylat (rac-II-39)

BocN¹ C₁₂H₁₉NO₂ M =209.29 g/mol

Nach **AAV8** wurde der Aldehyd *rac*-**II-36** (350 mg, 1.64 mmol) mit dem *Ohira-Bestmann*-Reagenz (476 mg, 2.48 mmol) und Kaliumcarbonat (454 mg, 3.28 mmol) in Methanol

(5.5 mL) umgesetzt. Nach Rühren für 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion wie angegeben aufgearbeitet. Es wurde mit Ethylacetat (4 × 20 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch [KG, 70 mL, Ø 3 cm; P/EE = 25/1] aufgereinigt und das terminale Alkin *rac*-II-39 (259 mg, 1.24 mmol, 76%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.87$ (P/EE = 2/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 3.88 (s, 1H), 3.73 (dt, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 3.18 – 2.80 (m, 2H), 2.43 (ddt, J = 13.2, 6.3, 3.8 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44 – 1.36 (m, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 154.7, 85.2, 79.8, 69.6, 48.1 (HSQC), 42.6 (HSQC), 31.0, 28.6, 28.4, 23.4 (HSQC).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literaturangabe^[209] überein.

rac-Di-tert-butyl 2-ethynylpiperazine-1,4-dicarboxylat (rac-II-40)



Nach **AAV8** wurde der Aldehyd *rac*-**II-37** (500 mg, 1.59 mmol) mit dem *Ohira-Bestmann*-Reagenz (461 mg, 2.40 mmol) und Kaliumcarbonat (440 mg, 3.18 mmol) in Methanol (5.3 mL) umgesetzt. Nach Rühren für 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion wie angegeben aufgearbeitet. Es wurde mit Ethylacetat (4 × 20 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch [KG, 75 mL, Ø 3 cm; P/EE = 10/1] aufgereinigt und das terminale Alkin *rac*-**II-40** (397 mg, 1.28 mmol, 80%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.76$ (P/EE = 2/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 4.88 (bs, 1H), 4.34 – 3.94 (bm, 2H), 3.80 (d, ³*J* = 12.3 Hz, 1H), 3.18 (t, ³*J* = 11.8 Hz, 1H), 3.09 – 2.88 (bm, 1H), 2.88 – 2.62 (bm, 1H), 2.22 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.47 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 154.8, 154.4, 80.9, 80.2, 80.1, 72.4, 47.3 (HSQC), 43.4 (HSQC), 42.1 (HSQC), 39.1 (HSQC), 28.4.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[211]

rac-tert-Butyl-2-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylat (rac-II-41)



Analog zu **AAV9** wurde das terminale Alkin *rac*-**II-38** (250 mg, 1.19 mmol) in Tetrahydrofuran (1.7 mL) mit *n*-Butyllithium (502 μ L, 80.3 mg, 1.25 mmol) und Paraformaldehyd (108 mg, 3.58 mmol) wie angegeben umgesetzt. Nach 5.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (0.73 mL) beendet und wie angegeben aufgearbeitet. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie [KG, 55 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 6/1 \rightarrow 4/1] wurde der Propargylalkohol *rac*-**II-41** (187 mg, 653 μ mol, 65%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.38$ (P/EE = 4/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 5.11 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 2H), 1.62 (dddd, *J* = 12.6, 8.5, 3.3, 1.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.41 – 1.32 (m, 1H).

¹³**C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ** = 154.7, 84.1, 82.1, 80.1, 51.4, 44.0, 40.5, 30.6, 28.6, 25.4, 20.1.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[212]

rac-tert-Butyl-3-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylat (*rac*-II-42)



Analog zu **AAV9** wurde das terminale Alkin *rac*-II-39 (241 mg, 1.15 mmol) in Tetrahydrofuran (1.7 mL) mit *n*-Butyllithium (483 μ L, 77.3 mg, 1.21 mmol) und Paraformaldehyd (104 mg, 3.45 mmol) wie angegeben umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (0.70 mL) beendet und wie angegeben aufgearbeitet. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie [KG, 40 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 4/1] wurde der Propargylalkohol *rac*-II-42 (217 mg, 906 µmol, 79%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.24$ (P/EE = 4/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.80 – 3.58 (m, 1H), 2.99 (dd, *J* = 13.1, 9.1 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 1.94 (dt, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.69 (tdd, *J* = 8.8, 5.1, 2.7 Hz, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 – 1.38 (m, 1H).

¹³**C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ** = 154.8, 87.0, 79.8, 77.4, 51.4, 48.8, 44.2, 31.0, 28.6, 28.6, 24.1.

rac-Di-tert-butyl-2-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)piperazine-1,4-dicarboxylat (rac-II-43)



Analog zu **AAV9** wurde das terminale Alkin *rac*-II-40 (397 mg, 1.28 mmol) in Tetrahydrofuran (1.9 mL) mit *n*-Butyllithium (537 μ L, 86.0 mg, 1.34 mmol) und Paraformaldehyd (115 mg, 3.84 mmol) wie angegeben umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (0.78 mL) beendet und wie angegeben aufgearbeitet. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie [KG, 50 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 4/1 \rightarrow 1/1] wurde der Propargylalkohol *rac*-II-43 (341 mg, 1.00 mmol, 78%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.49$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4.93 (s, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 2H), 4.19 – 3.95 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.09 – 2.89 (m, 1H), 2.89 – 2.65 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.47 (s, 18H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 155.1, 154.4, 82.0, 81.0, 80.4, 77.4, 51.1, 48.3, 47.5, 44.2, 42.7, 28.5, 28.5.

rac-tert-Butyl-2-(3-((methylsulfonyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylat (*rac*-II-44)



Nach **AAV10** wurde der Propargylalkohol *rac*-II-41 (100 mg, 418 μ mol) in Dichlormethan (436 μ L) mit Triethylamin (70.0 μ L, 50.7 mg, 501 μ mol) und Mesylchlorid (36.4 μ L, 53.9 mg, 470 μ mol) für 1 Stunde umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde der mesylierte Propargylalkohol *rac*-II-44 (124 mg, 389 μ mol, 93%) als Rohprodukt erhalten und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.73$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 5.14 (bs, 1H), 4.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.93 (bd, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.94 (bt, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.83 – 1.58 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 0.96 – 0.75 (m, 1H).

rac-tert-Butyl 3-(3-((methylsulfonyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylat (*rac*-II-45)



Nach **AAV10** wurde der Propargylalkohol *rac*-**II-42** (231 mg, 964 μ mol) in Dichlormethan (1.00 mL) mit Triethylamin (161 μ L, 117 mg, 1.16 mmol) und Mesylchlorid (84.0 μ L, 124 mg, 1.08 mmol) für 1 Stunde umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde der mesylierte Propargylalkohol *rac*-**II-45** (274 mg, 863 μ mol, 90%) als Rohprodukt erhalten und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.70 \, (P/EE = 1/1), \, [KMnO_4].$

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 4.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.83 (bd, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.74 – 3.59 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.54 (bt, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.41 – 1.34 (m, 1H).

rac-Di-*tert*-butyl 2-(3-((methylsulfonyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)piperazine-1,4-dicarboxylat (*rac*-II-46)



Nach **AAV10** wurde der Propargylalkohol *rac*-**II-43** (341 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (1.04 mL) mit Triethylamin (168 μ L, 122 mg, 1.20 mmol) und Mesylchlorid (87.3 μ L, 129 mg, 1.13 mmol) für 3 Stunden umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung wurde der mesylierte Propargylalkohol *rac*-**II-43** (396 mg, 945 μ mol, 95%) als Rohprodukt erhalten und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.61$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 4.98 (bs, 1H), 4.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.31 – 3.96 (m, 2H), 3.83 (bd, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (bs, 1H), 2.80 (bs, 1H), 1.47 (s, 18H).

rac-tert-Butyl-2-(3-formamidoprop-1-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylat (rac-II-47)



Analog AAV11 wurde der mesylierte Propargylalkohol *rac*-II-44 (57.1 mg, 180 µmol) in Acetonitril (750 µL, 0.24 M) gelöst, Natriumdiformiat (20.5 mg, 216 µmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 17 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf

Raumtemperatur wurde Kaliumcarbonat (8.0 mg, 0.32 Äq.) und Methanol (40.0 μ L, 31.7 mg, 989 μ mol, 5.50 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; P/EE = 4/1 \rightarrow 0/1] aufgereinigt und das Formamid *rac*-II-47 (35.0 mg, 131 μ mol, 73%) nach Entfernen des Lösungsmittels als Rotamerengemisch (trans/cis = 8.9/1.1) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.28$ (P/EE = 1/1), 0.18 (P/EE = 4/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.16 (s, 0.89H), 8.13 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.11H), 6.19 – 5.58 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1.78H), 4.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.22H), 3.96 – 3.81 (m, 1H), 2.96 (bt, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (*virt.* q, *J* = 12.3, 11.1 Hz, 1H).

¹³**C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ** = 160.7, 154.7, 80.3, 80.2, 77.4, 44.0, 40.6, 30.6, 28.5, 25.4, 20.1.

rac-tert-Butyl 3-(3-formamidoprop-1-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylat (rac-II-48)



Analog **AAV11** wurde der mesylierte Propargylalkohol *rac*-II-45 (274 mg, 862 µmol) in Acetonitril (3.2 µL, 0.27 M) gelöst, Natriumdiformiat (98.3 mg, 1.03 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 17 Stunden in einem geschlossenem Gefäß unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Kaliumcarbonat (23.8 mg, 0.20 Äq.) und Methanol (67.6 µL, 27.6 mg, 862 µmol, 1.00 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 40 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 4/1 \rightarrow 1/1] aufgereinigt und das Formamid *rac*-II-48 (86.2 mg, 324 µmol, 38%) nach Entfernen des Lösungsmittels als Rotamerengemisch (trans/cis = 8.8/1.2) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.24$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.15 (s, 0.88H), 8.11 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.12H), 5.79 (bs, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1.76H), 3.98 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 0.22H), 3.79 (ddt, *J* = 13.2, 3.8, 1.1 Hz, 1H), 3.67 (bs, 1H), 3.28 – 2.87 (m, 2H), 2.44 (bs, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.2, 160.6, 85.1, 79.8, 76.4, 49.1, 44.9, 31.9, 30.9, 28.6, 28.5, 23.9.

Di-tert-butyl 2-(3-formamidoprop-1-yn-1-yl)piperazine-1,4-dicarboxylat (rac-II-49)



Analog **AAV11** wurde der mesylierte Propargylalkohol *rac*-II-46 (396 mg, 945 µmol) in Acetonitril (3.2 mL, 0.30 M) gelöst, Natriumdiformiat (108 mg, 1.13 µmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 22.5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Kaliumcarbonat (26.1 mg, 0.20 Äq.) und Methanol (74.2 µL, 30.3 mg, 945 µmol, 1.00 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 6510 mL, Ø 3.0 cm; P/EE = 1/11 \rightarrow 1/5] aufgereinigt und das Formamid *rac*-II-49 (135 mg, 368 µmol, 40%) nach Entfernen des Lösungsmittels als Rotamerengemisch (trans/cis = 9.0/1.0) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.22$ (P/EE = 1/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.13 (s, 0.90H), 8.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.10H), 6.15 – 5.55 (m, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.30 – 3.93 (m, 4H), 3.80 (bd, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.11 (bt, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.80 (bs, 1H), 1.47 (s, 18H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 160.6, 160.6, 154.4, 81.1, 80.4, 77.4, 48.3, 47.6, 44.3, 42.6, 28.5, 28.5.

N-(3-(Piperidin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)formamide (rac-II-50)



Das Formamid *rac*-II-47 wurde in Dichlormethan (3.5 mL) gelöst, Trifluoressigsäure (0.5 mL) bei Raumtemperatur zugegeben und die Reaktion für 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollstämdigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurden die flüchtigen Substanzen unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Wasser (5 mL) aufgenommen und mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung (10%ig) ein pH-Wert von 10-12 eingestellt. Es wurde mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG mit 1% NEt₃ im LM deaktiviert, 8 mL, Ø 1.0 cm; EE/MeOH = 9/1] aufgereinigt und das Formamid *rac*-II-50 als ein Rotamerengemisch (trans/cis = 7.3/1.0) erhalten.

cis/trans-Isomere wurden via HSQC zugeordnet.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.17 - 8.15$ (m, 0.88H, *trans*-Rotamer), 8.12 (d, J = 11.8 Hz, 0.12H, *cis*-Rotamer), 6.04 (s, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1.76H, *trans*-Rotamer), 4.02 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 0.24H, *cis*-Rotamer), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.68 (ddd, J = 12.0, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 2.48 (bs, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.38 (m, 4H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.3 (*cis*-Rotamer), 160.7 (*trans*-Rotamer), 84.8, 78.3, 47.4, 44.9, 32.2, 31.9 (*cis*-Rotamer), 28.3 (*trans*-Rotamer), 25.6, 23.0.

N-(3-(Piperidin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)formamid (*rac*-II-51)

HN
$$3'' H C_9 H_{14} N_2 O$$

1' N O M = 166.22 g/mol

Analog AAV12 wurde das Formamid *rac*-II-48 20.0 mg, 75.1 μ mol) in einem Dichlormethan/Trifluoressigsäure-Gemisch (4.0 mL, CH₂Cl₂/TFA = 7/1) aufgenommen und für 2.25 Stunden gerührt. Nach angegebener Aufarbeitung wurde ein Teil des Rohproduktes (68%) mittels präparativer RP-HPLC aufgereinigt. Die vereinten Produktfraktionen wurden in Flüssigstickstoff eingefroren und das Lösungsmittel im Hochvakuum über Nacht entfernt. Das Produkt *rac*-II-51 wurde als weißer Feststoff und als TFA-Salz (13.6 mg, 48.6 μ mol, 96%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.50$ (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 0.16H, *cis*-Rotamer), 3.91 (ddd, J = 5.8, 2.0, 0.8 Hz, 1.84H, *trans*-Rotamer), 3.28 (dd, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.44 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ = 160.8, 80.9, 79.3, 46.6, 43.0, 28.2, 26.6, 25.4, 21.0.

N-(3-(Piperazin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)formamid (*rac*-II-52)



Analog **AAV12** wurde das Formamid *rac*-II-49 (67.7 mg, 184 μ mol) in einem Dichlormethan/Trifluoressigsäure-Gemisch (4.5 mL, CH₂Cl₂/TFA = 8/1) aufgenommen und für 2.25 Stunden gerührt. Nach angegebener Aufarbeitung wurde ein Teil des Rohproduktes (73%) mittels präparativer RP-HPLC aufgereinigt. Die vereinten Produktfraktionen wurden in Flüssigstickstoff eingefroren und das Lösungsmittel im Hochvakuum über Nacht entfernt. Das Produkt *rac*-II-49 wurde als weißer Feststoff und als TFA-Salz (39.4 mg, 99.7 μ mol, 74%) erhalten.

Die Ausbeute bezieht sich auf das doppelte TFA-Salz, welches aber nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Das erhaltene Gewicht spricht aber für diese Annahme. In der Literatur sind allerdings beide Varianten zu finden.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.25$ (bs, 2H), 8.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 0.22H, *cis*-Rotamer), 4.02 (dd, J = 5.7, 1.8

Hz, 1.78H, *trans*-Rotamer), 3.54 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.44 – 3.29 (m, 2H), 3.22 – 3.04 (m, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d6): δ = 161.1, 158.6 (q, ²J = 32.3 Hz), 116.9 (d, ¹J = 297.8 Hz), 85.9, 73.5, 44.4, 43.0, 39.7 (unter DMSO, aus HSQC), 39.3 (unter DMSO, aus HSQC), 26.5.

2.2.3. Südfragmente – Azaindole

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der tertiären Amine (AAV13):



Das entsprechende sekundäre Amin (2.00 – 2.50 Äq.) wurde in Diethylether (6.7 – 3.4 M) gegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Langsam wurde bei dieser Temperatur das Propargylbromid (1.00 Äq., 80 Gew.% in Tol.) so zugetropft, das die Temperatur der Reaktionslösung konstant blieb. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung aufgetaut und für die angegebene Zeit bei der entsprechenden Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch, im Falle einer Emulsion, nach Zugabe von Wasser mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum (bis 500 mbar) entfernt. Oder das Gemischen und das Lösungsmittel unter Vakuum (bis 500 mbar) entfernt. Zur Aufreinigung wurde eine Kugelrohrdestillation durchgeführt.



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sonogashira-Reaktion (AAV14):

Zu einer Suspension aus dem dem entsprechenden Halogenid (1.00 Äq.), Triphenylphosphin (0.30 Äq.), Kupfer(I)iodid (0.10 Äq.) und Palladium(0) auf Kohle (0.10 Äq. 10%ig) in Wasser (88.0 μ M) wurde Triethylamin (5.00 Äq.) gegeben und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des entsprechenden terminalen Alkins (1.00 – 3.00 Äq.) wurde für die angegebene Zeit bei 80 °C gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (10 mL) wurde über Celite^{*} filtriert, mit Ethylacetat und Wasser nachgespült und anschließend die Phasen des Filtrates getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 10 mL) extrahiert, über MgSO₄ bzw. über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sulfonyl-Entschützung (AAV15):



Das entsprechende Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol (1.00 Äq.) wurde in einem Methanol/Wasser-Gemisch (3/1, $44 - 60 \mu$ M) gelöst, Kaliumcarbonat (5.00 Äq.) zugegeben und die Suspension für die angegebene Zeit unter Rückfluss gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das Methanol unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (5 - 10 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (10 - 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ oder Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel abfiltriert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

1-(Prop-2-yn-1-yl)pyrrolidin (II-54)



Gemäß **AAV13** wurde Pyrrolidin (1.38 mL, 1.20 g, 16.8 mmol, 2.00 Äq.) in Diethylether (1.40 mL) mit Propargylbromid (0.940 mL, 1.00 g, 8.41 mmol, 80 Gew. % in Tol.) zur Reaktion gebracht. Nach Rühren unter Rückfluss für 7 Stunden wurde die Reaktionsemulsion auf Raumtemperatur abgekühlt, Wasser (10 mL) zugegeben und mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert. Eine Kugelrohrdestillation liefert bei 130 – 140 °C das tertiäre Amin **II-54** (0.615 g, 67%) als eine klare, stark riechende Flüssigkeit.

DC: $R_{\rm f} = 0.31$ (EE), [KMnO₄].

Sdp.: 130 – 140 °C.

¹**H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 4H), 2.20 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 4H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 79.7, 72.4, 52.6, 43.0, 23.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[213] überein.

1-(Prop-2-yn-1-yl)piperidin (II-55)



Gemäß **AAV13** wurde Piperidin (8.04 mL, 6.91 g, 81.2 mmol, 2.00 Äq.) in Diethylether (20 mL) mit Propargylbromid (4.37 mL, 4.83 g, 40.6 mmol, 80% in Tol.) für 2 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die Suspension wurde wie erwähnt aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Bei einem Druck von 140 mbar und einer Temperatur von 98 °C wurde das tertiäre Amin **II-55** (3.13 g, 63%) als klare, stark riechende Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.29$ (P/EE = 2/3), [KMnO₄].

Sdp.: 98 °C (140 mbar).

¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 3.26 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 2H), 2.59 – 2.42 (m, 4H), 2.21 (t, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H), 1.61 (virt. p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.49 – 1.34 (m, 2H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl3): δ = 79.4, 72.9, 53.3, 47.8, 26.1, 24.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[213] überein.

4-(Prop-2-yn-1-yl)morpholin (II-56)



Gemäß **AAV13** wurde Morpholin (1.46 mL, 1.46 g, 16.8 mmol, 2.50 Äq.) in Diethylether (2.8 mL) mit Propargylbromid (0.750 mL, 800 mg, 6.72 mmol, 80% in Tol.) für 15 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die Suspension wurde wie erwähnt aufgearbeitet. Eine Kugelrohrdestillation liefert bei 25 mbar und 105 °C das tertiäre Amin **II-55** (334 mg, 40%) als eine klare, stark riechende Flüssigkeit.

DC: $R_{\rm f} = 0.27$ (P/EE = 2/3), [KMnO₄].

Sdp.: 105 °C (25 mbar).

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 3.82 – 3.69 (m, 4H), 3.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.63 – 2.51 (m, 4H), 2.27 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 78.6, 73.5, 67.0, 52.4, 47.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[214] überein.

1-Methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)piperazin (II-57)



Gemäß **AAV13** wurde *N*-Methylpiperidin (1.86 mL, 1.68 g, 16.8 mmol, 2.50 Äq.) in Diethylether (4.0 mL) mit Propargylbromid (0.750 mL, 800 mg, 6.72 mmol, 80% in Tol.) für 16 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die Suspension wurde wie erwähnt aufgearbeitet. Eine Kugelrohrdestillation liefert bei 35 mbar und 120 °C das tertiäre Diamin **II-55** (453 mg, 49%) als eine klare, stark riechende Flüssigkeit.

DC: $R_{\rm f} = 0.25$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100/10/1), [KMnO₄].

Sdp.: 120 °C (35 mbar).

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 3.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.72 – 2.32 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 78.9, 73.3, 55.1, 52.0, 47.0, 46.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[215] überein.

N,N-Diisopropylprop-2-yn-1-amin (II-58)



Gemäß **AAV13** wurde Di-*iso*-propylamin (1.67 mL, 1.20 g, 16.8 mmol, 2.50 Äq) in Diethylether (1.4 mL) mit Propargylbromid (0.750 mL, 800 mg, 6.72 mmol, 80% in Tol.) für 14 Stunden unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde die Suspension wie erwähnt aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 100 mL, Ø 3 cm; P/EE = 10/1] aufgereinigt. Das Produkt **II-58** wird als gelbliche Flüssigkeit (0.483 g, 52%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.23$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.20 (hept., *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 12H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 77.4, 71.4, 48.6, 34.1, 21.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[216] überein.

N-Butyl-N-(prop-2-yn-1-yl)butan-1-amin (II-59)



Gemäß **AAV13** wurde Dibutylamin (1.58 mL, 1.20 g, 16.8 mmol, 2.50 Äq) in Diethylether (1.4 mL) mit Propargylbromid (0.750 mL, 800 mg, 6.72 mmol, 80% in Tol.) für 14 Stunden unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde die Suspension wie erwähnt aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 140 mL, Ø 4 cm; P/EE = 25/1] aufgereinigt. Das Produkt **II-59** wird als gelbliche Flüssigkeit (0.513 g, 45%) erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.40$ (P/EE = 20/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 3.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.51 – 2.38 (m, 4H), 2.15 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 4H), 1.37 – 1.28 (m, 4H), 0.92 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 79.0, 72.6, 53.6, 41.9, 29.8, 20.8, 14.2.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[217]

1-(Phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (II-61)



Zu einer Lösung aus 7-Azaindol (**II-60**) (150 mg, 1.27 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Aceton (5.86 mL) wurde Kaliumcarbonat (439 mg, 3.17 mmol, 2.50 Äq.) gegeben und bei 0 °C Phenylsulfonsäurechlorid (244 μ L, 336 mg, 1.90 mmol, 1.50 Äq.) zugetropft. Nach Rühren für 1 Stunde bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch filtriert, der Rückstand mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (5 mL) aufgenommen, mit Wasser (10 mL) und wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 45 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 5/1] aufgereinigt und das geschützte 7-Azaindol **II-61** (206 mg, 796 µmol, 63%) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_{\rm f} = 0.33$ (P/EE = 6/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.43 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 147.4, 145.1, 138.6, 134.1, 129.7, 129.1, 128.1, 126.6, 123.0, 119.1, 105.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[218] überein.



2-Iodo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (II-62)

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (408 µL, 294 mg, 2.90 mmol, 1.50 Äg.) in Tetrahydrofuran (6.25 mL) wurde bei -78 °C eine Lösung von n-Butyllithium (1.23 mL, 186 mg, 2.90 mmol, 2.36 M in Pentan, 1.50 Äq.) zugetropft und für 1 Stunde gerührt. Nach Auftauen der Reaktionslösung auf 0 °C für 1 Stunde wurde bei -78 °C eine Lösung aus dem Sulfonylgeschützte 7-Azaindol II-61 (500 mg, 1.94 mmol, 1.00 Äg.) und Tetramethylethylendiamin (290 µL, 225 mg, 1.94 mmol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (5 mL) zugetropft. Nach Auftauen der Reaktionslösung auf 0 °C für 1 Stunde wurde bei -78 °C eine Lösung aus Iod (983 mg, 3.87 mmol, 2.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (5 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch über 21 Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (25 mL) beendet, das organische Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (4×25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 140 mL, Ø 4.0 cm; P/EE = $5/1 \rightarrow$ 4/1] aufgereinigt. Das Produkt II-62 (595 mg, 1.55 mmol, 80%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.39 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.23 – 8.20 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 149.7, 144.8, 138.8, 134.3, 129.2, 128.2, 127.9, 124.0, 120.4, 119.5, 76.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit dem Literaturangaben^[219] überein.

1-(Phenylsulfonyl)-2-(3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (II-63)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (50.0 mg, 130 µmol), Triphenylphosphin (10.2 mg, 39.0 µmol), Kupfer(I)iodid (2.5 mg, 13.0 µmol), Palladium(0) auf Kohle (13.9 mg, 13.0 mmol, 10%ig) und Triethylamin (142 µL, 65.9 mg, 651 µmol) in Wasser (2.31 mL, 56 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des termialen Alkins **II-54** (21.3 mg, 195 µmol, 1.30 Äq.) wurde die Suspension für 6.5 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels zweifacher Säulenchromatographie [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; P/EE = 6/1] und [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; P/EE = 2.5/1 + 1% NEt₃ $\rightarrow 1/1 + 1\%$ NEt₃] aufgereinigt und das Produkt **II-63** (15.2 mg, 41.5 µmol, 32%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.15$ (P/EE = 6/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (*virt.* t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 1.91 – 1.87 (m, 4H).

1-(Phenylsulfonyl)-2-(3-(piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (II-64)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (50.0 mg, 130 µmol), Triphenylphosphin (10.2 mg, 39.0 µmol), Kupfer(I)iodid (2.5 mg, 13.0 µmol), Palladium(0) auf Kohle (13.9 mg, 13.0 mmol, 10%ig) und Triethylamin (142 µL, 65.9 mg, 651 µmol) in Wasser (2.31 mL, 56 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des terminalen Alkins **II-55** (48.0 mg, 390 µmol, 3.00 Äq.) wurde die Suspension für 19 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 11 mL, Ø 1.0 cm; P/EE = 4/1 + 1% NEt₃ \rightarrow 1/1 + 1% NEt₃] aufgereinigt und das Produkt **II-64** (23.5 mg, 61.9 µmol, 48%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.34$ (P/EE = 3/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.47 (*virt.* t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.84 - 2.55 (m, 4H), 1.68 (*virt* p, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 2H).

4-(3-(1-(Phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)morpholin (II-65)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (50.0 mg, 130 µmol), Triphenylphosphin (10.2 mg, 39.0 µmol), Kupfer(I)iodid (2.5 mg, 13.0 µmol), Palladium(0) auf Kohle (13.9 mg, 13.0 mmol, 10%ig) und Triethylamin (142 µL, 65.9 mg, 651 µmol) in Wasser (2.31 mL, 56 µM) suspendiert und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des teriminalen Alkins **II-56** (24.4 mg, 196 µmol, 1.50 Äq.) wurde die Suspension für 6.5 Stunden bei 80 °C und für 13.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 18 mL, Ø 2.0 cm; P/EE = 2/1 + 1% NEt₃ $\rightarrow 1/1 + 1\%$ NEt₃ $\rightarrow 1/2 + 1\%$ NEt₃] aufgereinigt und das Produkt **II-65** (42.8 mg, 112 µmol, 82%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.11$ (P/EE = 1/1 + 1% NEt₃), [UV. I₂, KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.48 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (*virt.* t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (*virt.* t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.80 (*virt.* t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.74 (*virt.* t, *J* = 4.7 Hz, 4H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 148.2, 146.2, 139.1, 134.1, 129.2, 129.1, 128.0, 121.3, 121.3, 119.7, 113.8, 93.8, 76.2, 67.1, 52.6, 48.5.

2-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3*b*]pyridin (II-66)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (50.0 mg, 130 µmol), Triphenylphosphin (10.2 mg, 39.0 µmol), Kupfer(I)iodid (2.5 mg, 13.0 µmol), Palladium(0) auf Kohle (13.9 mg, 13.0 mmol, 10%ig) und Triethylamin (142 µL, 65.9 mg, 651 µmol) in Wasser (2.31 mL, 56 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des terminalen Alkins **II-57** (52.0 mg, 376 µmol, 2.89 Äq.) wurde die Suspension für 6.5 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 17 mL, Ø 1.0 cm; P/EE = 5/1 + 1% NEt₃ $\rightarrow 4/1 + 1\%$ NEt₃ $\rightarrow 1/1 + 1\%$ NEt₃] aufgereinigt und das Produkt **II-66** (21.7 mg, 55.0 µmol, 42%) für die Folgeraktion eingesetzt.

Die NMRs zeigen neben dem Produkt auch deutliche Spuren von Ethylacetat und Triethylamin.

DC: $R_f = 0.70 (P/EE = 1/1 + 1\% \text{ NEt}_3), [UV, I_2, KMnO_4].$

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.52 - 8.44 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (*virt.* t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (*virt.* t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (bs, 4H), 2.66 (bs, 4H).

N-Butyl-*N*-(3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)butan-1amin (II-67)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (40.0 mg, 104 µmol), Triphenylphosphin (8.2 mg, 31.2 µmol), Kupfer(I)iodid (2.0 mg, 10.4 µmol), Palladium(0) auf Kohle (11.1 mg, 10.4 mmol, 10%ig) und Triethylamin (72.2 µL, 52.7 mg, 521 µmol) in Wasser (1.85 mL, 55 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des terminale Alkins **II-59** (52.2 mg, 312 µmol, 3.00 Äq.) wurde die Suspension für 7 Stunden bei 80 °C und für 15.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels zweifacher Säulenchromatographie [KG, 20 mL, Ø 2.0 cm; P/EE = 7/1 + 1% NEt₃] und [KG, 20 mL, Ø 2.0 cm; P/EE = 1/0 + 1% NEt₃ $\rightarrow 20/1 + 1\%$ NEt₃ $\rightarrow 10/1 + 1\%$ NEt₃] aufgereinigt und das Produkt **II-67** (9.7 mg, 22.9 µmol, 22%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.20 \, (P/EE = 5/1 + NEt_3), \, [UV, \, KMnO_4].$

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 4H), 1.59 – 1.49 (m, 4H), 1.44 – 1.33 (m, 4H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 5H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 148.2, 146.0, 139.3, 134.0, 129.1, 129.0, 127.9, 121.4, 119.6, 113.5, 77.4, 54.0, 43.2, 30.0, 20.8, 14.3. (Im ¹³C-NMR sind nicht alle quartären C-Atome zu sehen.)

rac-tert-Butyl-2-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ethynyl)piperidin-1carboxylat (*rac*-II-68)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (150 mg, 390 µmol), Triphenylphosphin (30.7 mg, 117 µmol), Kupfer(I)iodid (7.4 mg, 39.0 µmol), Palladium(0) auf Kohle (41.6 mg, 39.0 mmol, 10%ig) und Triethylamin (271 µL, 198 mg, 1.95 mmol) in Wasser (4.44 mL, 88 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des racemischen, terminalen Alkins *rac*-**II-38** (76.4 mg, 390 µmol, 1.00 Äq.) wurde die Suspension für 18 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 36 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 4/1 \rightarrow 3/1] aufgereinigt und das Produkt *rac*-**II-68** (117 mg, 250 µmol, 64%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.69$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (*virt.* t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 4.02 (bd, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.24 (bs, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.49 – 1.42 (m, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 154.9, 148.2, 146.1, 139.2, 134.0, 129.1, 129.1, 127.9, 121.4, 121.3, 119.6, 113.5, 97.2, 80.3, 74.7, 30.6, 28.6, 25.5, 20.4. (Im ¹³C-NMR fehlen die Signale für C2 und C6.)

tert-Butyl-3-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ethynyl)piperidin-1carboxylat (*rac*-II-69)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (150 mg, 390 μ mol), Triphenylphosphin (30.7 mg, 117 μ mol), Kupfer(I)iodid (7.4 mg, 39.0 μ mol), Palladium(0) auf Kohle (41.6 mg, 39.0 mmol, 10%ig) und Triethylamin (271 μ L, 198 mg, 1.95 mmol) in Wasser (4.44 mL, 88 μ M) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des racemischen, terminalen Alkins *rac*-**II-39** (81.7 mg, 390 μ mol, 1.00 Äq.) wurde die Suspension für 18 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 36 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 4/1] aufgereinigt und das Produkt *rac*-**II-69** (139 mg, 299 μ mol, 76%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.63$ (P/EE = 5/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.46 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.21 – 8.10 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (*virt.* t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.79 (dt, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 1H), 3.21 (bs, 1H), 3.07 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.81 (tt, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 154.8, 148.2, 145.9, 139.2, 134.0, 129.1, 128.9, 127.9, 121.8, 121.4, 119.6, 113.0, 99.7, 79.9, 72.7, 30.7, 29.7, 28.6, 24.2. (Im ¹³C-NMR fehlen die Signale für C2 und C6.)

Di-*tert*-butyl-2-((1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ethynyl)piperazin-1,4dicarboxylat (*rac*-II-70)



Nach **AAV14** wurde das geschützte 2-Iodoazaindol **II-62** (100 mg, 260 µmol), Triphenylphosphin (20.5 mg, 78.1 µmol), Kupfer(I)iodid (5.0 mg, 26.0 µmol), Palladium(0) auf Kohle (27.7 mg, 26.0 mmol, 10%ig) und Triethylamin (180 µL, 132 mg, 1.30 mmol) in Wasser (2.96 mL, 88 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des racemischen, terminalen Alkins *rac*-**II-40** (80.8 mg, 260 µmol, 1.00 Äq.) wurde die Suspension für 16 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 40 mL, Ø 2.0 cm; P/EE = 4/1 \rightarrow 3/1] aufgereinigt und das Produkt *rac*-**II-70** (55.4 mg, 96.0 µmol, 38%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.85$ (P/EE = 3/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (*virt.* t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (*virt.* t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.53 – 4.28 (m, 1H), 4.27 – 3.98 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.41 (bs, 1H), 3.22 – 2.99 (m, 1H), 2.96 – 2.76 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

tert-Butyl-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)ethynyl)piperidin-1-carboxylat (rac-II-76)
Analog zu AAV15 wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol *rac*-II-68 (77.4 mg, 166 μ mol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (2.8 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (115 mg, 831 μ mol, 5.00 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden unter Rückfluss gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt *rac*-II-76 (40.6 mg, 125 μ mol, 75%) wurde nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 25 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 3/1 \rightarrow 2/1] erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.67$ (EE), [KMnO₄].

¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 11.05 (bs, 1H), 8.38 – 8.30 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.40 (bs, 1H), 4.01 (bd, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.3, 11.5 Hz, 1H), 2.01 – 1.62 (m, 6H), 1.50 (s, 9H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 154.7, 148.3, 143.8, 129.1, 120.6, 119.7, 116.6, 106.4, 92.3, 80.3, 76.5, 45.0 (bs), 40.8 (bs), 34.3, 30.7, 28.6, 25.5.

tert-Butyl-3-((1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ethynyl)piperidin-1-carboxylat (*rac*-II-77)



Analog zu AAV15 wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol *rac*-II-69 (120 mg, 257 µmol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (4.4 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (178 mg, 1.28 µmol, 5.00 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden unter Rückfluss gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt *rac*-II-77 (48.0 mg, 148 µmol, 57%) wurde nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 30 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = $3/1 \rightarrow 2/1$] erhalten.

¹**H-NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 11.65 (bs, 1H), 8.34 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.81 (dt, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 3.26 - 2.95 (m, 2H), 2.76 (tt, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 1.74 (ddt, *J* = 13.5, 6.7, 4.1 Hz, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Di-*tert*-butyl-2-((1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ethynyl)piperazin-1,4-dicarboxylat (*rac*-II-78)



Analog zu **AAV15** wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol *rac*-**II-70** (54.4 mg, 96.0 µmol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (3.0 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (37.1 mg, 268 µmol, 2.80 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 23 Stunden bei Raumtemperatur und für 7 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt *rac*-**II-78** (35.2 mg, 82.5 µmol, 87%) wurde ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktion verwendet.

DC: $R_{\rm f} = 0.38$ (EE), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 9.42 (bs, 1H), 8.33 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.49 - 4.00 (m, 2H), 3.88 (bd, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.26 (bs, 1H), 3.19 - 2.73 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

2-(3-(Pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (II-71)



Analog zu **AAV15** wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol **II-63** (14.6 mg, 40.0 μ mol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (0.68 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (27.6 mg, 200 μ mol, 5.00 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 17.5 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt **II-71** (6.6 mg, 29.3 μ mol, 73%) wurde nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 5 mL, Ø 1.0 cm; CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 96/3/1] erhalten.

Im NMR sind Spuren von Lösungsmittel enthalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.24$ (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 94/5/1), 0.16 (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 97/2/1) [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 8.98 (bs, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.78 – 2.68 (m, 4H), 1.91 – 1.82 (m, 4H).

2-(3-(Piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (II-72)



Analog zu **AAV15** wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol **II-64** (16.4 mg, 43.2 μ mol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (0.70 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (29.9 mg, 216 μ mol, 5.00 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15.25 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt **II-72** (5.5 mg, 23.0 μ mol, 53%) wurde nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 98/1/1] erhalten.

Im ¹H-NMR sind neben dem Produkt auch Ethylacetat und Triethylamin zu sehen. Das C-4^{$\prime\prime\prime$}- H_2 -Signal überlagert mit diesen Signalen.

DC: $R_{\rm f} = 0.15$ (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 96/3/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 10.41 (bs, 1H), 8.32 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.74 – 2.52 (m, 4H), 1.68 (dt, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 4H), 1.40 (s, 2H, überlagert mit NEt₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 148.2, 144.0, 129.1, 120.5, 119.6, 116.6, 106.5, 89.4, 77.4, 53.1, 48.6, 25.9, 23.8.

4-(3-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)morpholin (II-73)



Analog zu AAV15 wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol II-65 (41.2 mg, 108 μ mol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (1.84 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (74.6 mg, 540 μ mol, 5.00 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15.5 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt II-73 (12.8 mg, 53.0 μ mol, 49%) wurde nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 8 mL, Ø 1.0 cm; CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ = 98/1/1] erhalten.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 11.02 (bs, 1H), 8.36 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.75 – 2.60 (m, 4H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 148.3, 143.9, 129.2, 120.6, 119.6, 116.6, 106.5, 88.8, 78.0, 67.0, 52.6, 48.3.

2-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (II-74)



Analog zu **AAV15** wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol **II-66** (21.7 mg, 55.0 μmol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (1.2 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (38.0 mg, 275 μmol, 5.00 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15.5 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt **II-74** (5.9 mg, 23.2 μmol, 42%) wurde nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 10 mL,

Ø 1.0 cm; $CH_2Cl_2/NEt_3 = 99/1 \rightarrow CH_2Cl_2/MeOH/NEt_3 = 98/1/1 \rightarrow CH_2Cl_2/MeOH/NEt_3 = 96/3/1$] erhalten.

Im NMR sind Spuren von Lösungsmittel enthalten.

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 10.31 (bs, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 6.97 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.78 (bs, 4H), 2.63 (bs, 4H), 2.38 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 148.2, 144.2, 129.0, 120.3, 119.4, 116.6, 106.5, 89.0, 77.9, 63.6, 54.9, 51.7, 47.8, 45.9.

N-(3-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-*N*-butylbutan-1-amin (II-75)



Analog zu **AAV15** wurde das Sulfonyl-geschützte 7-Azaindol **II-67** (9.2 mg, 21.7 μ mol, 1.00 Äq.) in einem Methanol/Wasser-Gemisch (0.6 mL, 3/1) gelöst und Kaliumcarbonat (15.0 mg, 109 μ mol, 5.00 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 23 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend wie angegeben aufgearbeitet. Das Produkt **II-75** (2.2 mg, 7.76 μ mol, 36%) wurde nach Aufreinigung *via* Säulenchromatographie [KG, 7 mL, Ø 1.0 cm; P/EE = 2/1 + 1% NEt₃] erhalten.

DC: $R_f = 0.62$ (EE + 1% NEt₃), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 10.22 (bs, 1H), 8.34 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 4H), 1.56 - 1.44 (m, 6H), 1.40 - 1.32 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 5H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 148.2, 144.1, 129.0, 120.5, 119.8, 116.7, 106.4, 89.9, 77.4, 53.8, 43.0, 29.9, 20.8, 14.3.

2-(Piperidin-2-ylethynyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (*rac*-II-79)



Analog **AAV12** wurde das 7-Azaindol *rac*-II-76 (37.6 mg, 116 μ mol) in einem Dichlormethan/Trifluoressigsäure-Gemisch (0.3 mL, CH₂Cl₂/TFA = 1/2) aufgenommen und für 2 Stunden gerührt. Nach angegebener Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 90/9/1] aufgereinigt, das erhaltene Produkt *rac*-II-79 (18.9 mg, 83.9 μ mol, 72%) in den biologischen Versuchen getestet.

DC: $R_f = 0.47$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/18/2), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 11.37$ (bs, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 148.4$, 143.6, 129.0, 120.7, 120.0, 116.5, 106.1, 95.2, 75.8, 48.0, 44.8, 32.2, 26.0, 22.9.

2-(Piperidin-3-ylethynyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (*rac*-II-80)



Analog **AAV12** wurde das 7-Azaindol *rac*-II-77 (48.0 mg, 116 μ mol) in einem Dichlormethan/Trifluoressigsäure-Gemisch (0.3 mL, CH₂Cl₂/TFA = 1/2) aufgenommen und für 3.75 Stunden gerührt. Nach angegebener Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/18/2] aufgereinigt, das erhaltene Produkt *rac*-II-80 (16.2 mg, 71.9 μ mol, 49%) in den biologischen Versuchen getestet. **DC:** $R_{\rm f} = 0.23$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/18/2), [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.63 (bs, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.24 (dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 12.4, 8.2 Hz, 1H), 2.80 (td, J = 8.7, 4.1 Hz, 2H), 2.27 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 1H). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 148.3, 143.8, 128.8, 120.6, 120.2, 116.5, 105.8, 96.2, 74.2, 51.5, 46.3, 30.9, 30.2, 25.2.

2-(Piperazin-2-ylethynyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (*rac*-II-81)



Analog **AAV12** wurde das 7-Azaindol *rac*-**II-78** (41.0 mg, 96.0 µmol) in einem Dichlormethan/Trifluoressigsäure-Gemisch (0.3 mL, $CH_2Cl_2/TFA = 1/2$) aufgenommen und bei Raumtemperatur gerührt. Nach angegebener Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels zweimaliger Säulenchromatographie [KG, 12 mL, Ø 1.0 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/18/2] und [KG, 3 mL, Ø 0.3 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 90/9/1] aufgereinigt und das erhaltene das Produkt *rac*-**II-81** (4.9 mg, 21.7 µmol, 23%) in den biologischen Versuchen getestet.

DC: $R_{\rm f} = 0.09$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/18/2), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 10.70 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 1.97 (s, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 148.3, 144.2, 129.1, 120.4, 119.4, 116.7, 110.1, 106.6, 93.4, 76.6, 51.2, 48.1, 46.1.

2.2.4. Südfragmente – Pyridinone

2-(Benzyloxy)-6-bromopyridin (II-83)



Zu einer Lösung von Benzylalkohol (439 μ L, 456 mg, 4.22 mmol, 1.00 Äq.) in Dimethylformamid (25 mL, 170 μ M) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (203 mg, 5.07 mmol, 60% ig in Parafinöl, 1.20 Äq.) zugegeben und für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 2,6-Dibromopyridin (**H-82**) (1.00 g, 4.22 mmol, 1.00 Äq.) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut und anschließend für 17 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (45 mL) beendet und mit Diethylether (6 × 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaCl-Lösung (45 mL) gewaschen, über NaSO4 getrocknet und das Lösungsmittel abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch [KG, 150 mL, Ø 3.5 cm; P/EE = 120/1] aufgereinigt und das Produkt **H-83** (511 mg, 1.93 mmol, 42%) isoliert.

DC: $R_{\rm f} = 0.83$ (P/EE = 20/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 7.56 – 7.30 (m, 6H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben^[181] überein.

2-(Benzyloxy)-6-iodopyridin (II-84)



Zu einer Lösung von Bromid **II-83** (462 mg, 1.75 µmol, 1.00 Äq.) in Dioxan (1.75 mL, 1.0 M) wurde Natriumiodid (525 mg, 3.50 mmol, 2.00 Äq.), Kupfer(I)iodid (16.7 mg, 87.6 µmol, 0.05 Äq.) und 1,3-Diaminopropan (14.6 µL, 13.0 mg, 175 µmol, 0.10 Äq.) gegeben und die Reaktion für 17.5 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde eine Ammoniak-Lösung (7.0 mL, 25%ig in Wasser) zugegeben, das Reaktionsgemisch auf Wasser (30 mL) gegossen und mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 80 mL, Ø 3.0 cm; P/EE = 80/1] aufgereinigt. Die erhaltene Fraktion wurde als ein Gemisch (1.25/1.00) (466 mg, 1.67 mmol, 93%) aus Edukt **II-83** und Produkt **II-84** (225 mg, 723 µmol, 48%ig, 41%) erhalten und als dieses in den Folgereaktionen eingesetzt.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 – 7.28 (m, 6H), 7.19 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H).

2-(Benzyloxy)-6-(3-(piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)pyridin (II-85)



Nach **AAV14** wurde das Gemisch aus geschütztem Bromid **II-83** und Iodid **II-84** (164 mg, 577 µmol, Br/I = 1.06/1.00. 1.00 Äq.), Triphenylphosphin (49.0 mg, 187 µmol, 0.32 Äq.), Kupfer(I)iodid (11.9 mg, 62.2 µmol, 0.11 Äq.), Palladium(0) auf Kohle (66.2 mg, 62.2 mmol, 10%ig, 0.11 Äq.) und Triethylamin (431 µL, 315 mg, 3.11 mmol, 5.40 Äq.) in Wasser (3.5 mL, 165 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des terminalen Alkins **II-55** (230 mg, 1.87 µmol, 3.24 Äq.) wurde die Suspension für 15 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 40 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 4/1 →3/1] aufgereinigt und das Produkt **II-85** (154 mg, 503 µmol, 87%) für die Folgeraktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.23$ (P/EE = 2/1), [UV, KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 7.57 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.3, 0.8 Hz, 0H), 6.74 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 0H), 5.38 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.60 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.66 (p, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.47 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 163.4, 140.3, 138.7, 137.3, 128.6, 128.4, 128.0, 121.0, 111.3, 84.9, 77.4, 68.0, 53.7, 48.6, 26.1, 24.1.

tert-Butyl 2-((6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)ethynyl)piperidin-1-carboxylat (rac-II-86)



Nach **AAV14** wurde das Gemisch aus geschütztem Bromid **II-83** und Iodid **II-84** (75 mg, 263 μ mol, Br/I = 1.06/1.00. 1.00 Äq.), Triphenylphosphin (19.0 mg, 72.3 μ mol, 0.27 Äq.), Kupfer(I)iodid (4.6 mg, 24.1 μ mol, 0.09 Äq.), Palladium(0) auf Kohle (25.7 mg, 24.1 mmol, 10%ig, 0.09 Äq.) und Triethylamin (167 μ L, 122 mg, 1.21 mmol, 4.55 Äq.) in Wasser (2.74 mL, 88 μ M) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des racemischen, terminalen Alkins (*rac*-**II-38**) (50.5 mg, 241 μ mol, 0.91 Äq.) wurde die Suspension für insgesamt 14 Stunden bei 80 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 40 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 15/1] aufgereinigt und das Produkt *rac*-**II-86** (29.8 mg, 241 μ mol, 32%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.25$ (P/EE = 10/1), [UV, KMnO₄].

Das Produkt wurde erst auf der nächsten Stufe charakterisiert.

tert-Butyl-3-((6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)ethynyl)piperidin-1-carboxylat (rac-II-87)

 $C_{24}H_{28}N_2O_3$ M = 392.50 g/mol Nach **AAV14** wurde das Gemisch aus geschütztem Bromid **II-83** und Iodid **II-84** (75 mg, 263 µmol, Br/I = 1.06/1.00. 1.00 Äq.), Triphenylphosphin (19.0 mg, 72.3 µmol, 0.27 Äq.), Kupfer(I)iodid (4.6 mg, 24.1 µmol, 0.09 Äq.), Palladium(0) auf Kohle (25.7 mg, 24.1 mmol, 10%ig, 0.09 Äq.) und Triethylamin (167 µL, 122 mg, 1.21 mmol, 4.55 Äq.) in Wasser (2.74 mL, 88 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des racemischen, terminalen Alkins *rac*-**II-39** (50.5 mg, 241 µmol, 0.91 Äq.) wurde die Suspension für insgesamt 9 Stunden bei 80 °C und für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 40 mL, Ø 2.5 cm; P/EE = 10/1] aufgereinigt und das Produkt *rac*-**II-87** (82.3 mg, 210 µmol, 87%) als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_{\rm f} = 0.28$ (P/EE = 10/1), [KMnO₄].

Das Produkt wurde erst auf der nächsten Stufe charakterisiert.

Di-*tert*-butyl 2-((6-(benzyloxy)pyridin-2-yl)ethynyl)piperazin-1,4-dicarboxylat (*rac*-II-88)



Nach **AAV14** wurde das Gemisch aus geschütztem Bromid **II-83** und Iodid **II-84** (75 mg, 263 µmol, Br/I = 1.06/1.00. 1.00 Äq.), Triphenylphosphin (19.0 mg, 72.3 µmol, 0.27 Äq.), Kupfer(I)iodid (4.6 mg, 24.1 µmol, 0.09 Äq.), Palladium(0) auf Kohle (25.7 mg, 24.1 mmol, 10 Gew.%ig, 0.09 Äq.) und Triethylamin (167 µL, 122 mg, 1.21 mmol, 4.55 Äq.) in Wasser (2.74 mL, 88 µM) suspendiert und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des racemischen, terminalen Alkins *rac*-**II-40** (80.9 mg, 241 µmol, 0.99 Äq.) wurde die Suspension für insgesamt 20 Stunden bei 100 °C gerührt und wie angegeben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [KG, 30 mL, Ø 2.0 cm; P/EE = 5/1] aufgereinigt und das Produkt *rac*-**II-88** (80.0 mg, 162 µmol, 62%) für die Folgereaktion eingesetzt.

DC: $R_{\rm f} = 0.64$ (P/EE = 2/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.16 (bs, 1H), 4.44 – 3.96 (m, 2H), 3.88 (bd, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 1H), 3.18 – 2.64 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 163.3, 154.8, 154.3, 139.7, 138.6, 137.1, 128.6, 128.3, 128.0, 121.3, 111.7, 85.1, 83.9, 81.1, 80.3, 68.0, 48.3, 47.2, 44.1, 42.8, 28.5, 28.5.

6-(3-(Piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)pyridin-2(1H)-on (II-89)



Analog **AAV12** wurde das geschützte 2-Oxypyridin *rac*-**II-85** (76.0 mg, 248 μ mol) in Trifluoressigsäure (4.7 mL) aufgenommen und für 3 Stunden gerührt. Nach Abdampfen der Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; CHCl₃/MeOH/NEt₃ = 93/6/1] aufgereinigt und das erhaltene Produkt *rac*-**II-89** (51.0 mg, 206 μ mol, 95%) in den biologischen Versuchen getestet.

DC: $R_f = 0.42$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/19/1), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 12.22 (bs, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.65 – 2.50 (m, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.37 (m, 2H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 164.7, 140.8, 129.3, 121.1, 111.3, 91.2, 78.4, 53.5, 48.4, 26.0, 23.9.

6-(Piperidin-2-ylethynyl)pyridin-2(1H)-on (rac-II-90)



Analog **AAV12** wurde das geschützte 2-Oxypyridin *rac*-**II-86** (28.8 mg, 73.4 μ mol) in Trifluoressigsäure (1.4 mL) aufgenommen und für 4.5 Stunden gerührt. Nach Abdampfen der Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 10 mL, Ø 1.0 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 90/9/1] aufgereinigt, das erhaltene Produkt *rac*-**II-90** (12.2 mg, 60.3 μ mol, 82%) in den biologischen Versuchen getestet.

Die N-H Protonen sind nicht im ¹H-NMR zu finden.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.37 - 7.29$ (m, 1H), 6.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 12.6, 6.7 Hz, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 1H).

¹³**C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ** = 164.2, 140.9, 129.5, 121.0, 110.5, 98.1, 75.5, 51.0, 46.4, 30.2, 29.6, 24.6.

6-(Piperidin-3-ylethynyl)pyridin-2(1*H*)-on (*rac*-II-91)



Analog **AAV12** wurde das geschützte 2-Oxypyridin *rac*-**II-87** (82.3 mg, 210 μ mol) in Trifluoressigsäure (4.0 mL) aufgenommen und für 4.5 Stunden gerührt. Nach Abdampfen der Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 17 mL, Ø 1.0 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 90/9/1] aufgereinigt und das erhaltene Produkt *rac*-**II-91** (25.7 mg, 127 μ mol, 61%) in den biologischen Versuchen getestet.

¹**H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.37 – 7.30 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 2.77 (dt, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.67 – 1.45 (m, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 164.0, 140.9, 129.1, 121.4, 111.1, 96.5, 77.4, 47.5, 44.5, 31.5, 25.7, 22.6.

6-(Piperazin-2-ylethynyl)pyridin-2(1H)-on (rac-II-92)



Analog **AAV12** wurde das geschützte 2-Oxypyridin *rac*-**II-88** (80.0 mg, 162 μ mol) in Trifluoressigsäure (3.1 mL) aufgenommen und für 3.5 Stunden gerührt. Nach Abdampfen der Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie [KG, 15 mL, Ø 1.0 cm; CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/18/2] aufgereinigt und das Produkt *rac*-**II-92** (24.1 mg, 119 μ mol, 73%) wurde mit einer leichten Verunreinigung getestet.

DC: $R_{\rm f} = 0.16$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80/18/2), [KMnO₄].

¹**H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ = 7.37 (dd, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 9.2, 1.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 3.09 – 2.84 (m, 3H), 2.81 – 2.67 (m, 1H).

III. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ala	Alanin
Äq.	Äquivalente
Arg	Arginin
Asp	Aspartat
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
ber.	berechnet
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
brsm	based on recovered starting material
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCL	dynamisch kombinatorische Bibliothek
DIA	Diastereomer
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMA	N,N-Dimetylacetamid
DMF	N,N-Dimetylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d.r.	Diastereomerenverhältnis
ee, e.r.	Enantiomerenüberschuss, Enantiomerenverhältnis
E	Enzym
EE	Essigsäureethylester
EI	Electron Ionization

Et	Ethyl
gef.	gefunden
Gly	Glycin
h	Stunden
Hex.	Hexan
НОМО	highest occupied molecular orbital
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond-Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum-Coherence
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HTS	high throughput screening
IR	Infrarotspektrum
Kat., kat.	Katalysator, katalytisch
KG	Kieselgel
Lac	Lactat
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithium-bis(trimehtylsilyl)amid
LUMO	lowest occupied molecular orbital
Me	Methyl
min	Minuten
Ms	Mesyl
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy
OTf	Triflat
Pen., P.	Pentan
<i>i</i> -Pr	iso-Propyl
ру	Pyridin

quant.	Quantitative Ausbeute
$R_{ m f}$	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleoinsäure
RT	Raumtemperatur
r.r.	Regioisomerenverhältnis
Schmp, Sdp	Schmelzpunkt, Siedepunkt
Ser	Serin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
ТЕМРО	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyl-N-oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Toluol
TIPS	Tri <i>iso</i> propylsilyl
UV, VIS	ultraviolett, sichtbar
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

IV. Literaturverzeichnis

- [1] F. Wöhler, Ann. Phys. Chem. 1828, 88, 253–256.
- [2] H. Kolbe, Ann. Chem. Pharm. 1845, 54, 145–188.
- [3] E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1890, 23, 799–805.
- [4] K. C. Nicolau, D. Vourloumin, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* 2000, *112*, 46–126.
- [5] E. Fischer, *Nobel Lectures: Chemistry 1901–1921*, Elesevier Publishing Company, Amsterdam, **1966**.
- [6] R. B. Woodward, Nobel Lectures: Chemistry 1963–1970, Elesevier Publishing Company, Amsterdam, 1972.
- [7] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, J. Am. Chem. Soc. 1954, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Dafniker, K. Schenker, Tetrahedron 1963, 19, 247–288.
- [8] a) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 2023–2025; b) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 2657; c) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, Tetrahedron 1958, 2, 1–57.
- [9] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1989**.
- [10] E. J. Corey, *Nobel Lectures : Chemistry 1981–1990*, World Scientific Publishing Co., Singapore, **1992**.
- [11] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2325–2327.
- [12] a) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B.-. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 1597–1598; b)
 R. A. Holton, e. al., *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 1599–1600; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nanterment, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* 1994, *367*, 630–634.
- [13] J. Mulzer, Nat. Prod. Rep. 2014, 31, 595–603.
- [14] a) B. M. Trost, Science 1990, 254, 1471–1477; b) B. M. Trost, Angew. Chem. 1995, 107, 285–307.
- [15] I. S. Young, P. S. Baran, Nat. Chem. 2009, 1, 193–205.
- [16] P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* 2006, 62, 7505–7511.

- [17] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, Angew. Chem. 2009, 121, 2896–2910.
- [18] a) T. Gaich, P. S. Baran, J. Org. Chem. 2010, 75, 4657–4673; b) J. B. Hendrickson, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 5784–5800.
- [19] D. J. Miller, R. K. Allemann, Nat. Prod. Rep. 2012, 29, 60–71.
- [20] a) B. Maimone; b) A. Mendoza, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nat. Chem.* 2011, *4*, 21–25.
- [21] J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, Angew. Chem. 2012, 124, 9092–9142.
- [22] L. Jørgensen, S. J. MaKerrall, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, J. Felding, P. S. Baran, Science 2013, 341, 878–882.
- [23] H.-H. Lu, M. D. Martinez, R. A. Shenvi, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 604–607.
- [24] M. Kubo, C. Okada, J.-M. Huang, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, Org. Lett.
 2009, 11, 5190–5193.
- [25] B. A. Boghigian, M. Myint, J. Wu, B. A. Pfeifer, J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2011, 38, 1809-1820.
- [26] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2001.
- [27] C. Hertweck, Angew. Chem. 2009, 121, 4782–4811.
- [28] J. Gershenzon;, N. Dudareva, Nat. Chem. Biol. 2007, 3, 408–414.
- [29] F. Lynen, Nobel Lectures: Pysiology or Medicine 1963–1970, Elesevier Publishing Company, Amsterdam, 1972.
- [30] L. Ruzicka, Pure Appl. Chem. 1963, 6, 493–523.
- [31] a) D. W. Christianson, *Chem. Rev.* 2006, *106*, 3412–3442; b) D. E. Cane, *Chem. Rev.* 1990, *90*, 1089–1103.
- [32] T. J. Maimone, P. S. Baran, Nat. Chem. Biol. 2007, 3, 396–407.
- [33] a) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* 1928, 460, 98–122; b) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1929, 62, 2087–2090.
- [34] L. Kürti, B. Czakó, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier Inc., London, 2005.
- [35] K. H. Houk, Acc. Chem. Res. 1975, 8, 361–369.
- [36] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* 2002, *114*, 1742–1773.
- [37] R. H. Shapiro, M. J. Heath, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 5734–5735.
- [38] E. J. Corey, Angew. Chem. 2002, 114, 1724–1741.
- [39] Y.-M. Zhao, T. J. Maimone, Angew. Chem. 2015, 127, 1239–1242.

- [40] I. Uchida, T. Ando, N. Fukami, K. Yoshida, M. Hashimoto, T. Tada, S. Koda, Y. Morimoto, J. Org. Chem. 1987, 52, 5292-5293.
- [41] T. Ando, Y. Tsurumi, N. Ohata, I. Uchida, K. Yoshida, M. Okuhara, J. Antibiot. 1988, 41, 25-30.
- [42] J. Poulin, C. M. Grise-Bard, L. Barriault, Angew. Chem. 2012, 124, 2153–2156.
- [43] T. J. Maimone, A.-F. Voica, P. S. Baran, *Angew. Chem.* 2008, *120*, 3097-3099.
- [44] T. Ando, K. Yoshida, M. Okuhara, J. Antibiot. 1988, 41, 31-35.
- [45] a) D. B. Norris, P. Depledge, A. P. Jackson, (Xenova Ldt.), WO 91/07953, 1991; b) A.
 D. Huters, N. K. Garg, *Chem. Eur. J.* 2010, *16*, 8586-8595.
- [46] a) H. Nakajima, N. Yamamoto, T. Kaizu, T. Kino, Tokkyo, Koho, JP, 07206668, *Chem. Abstr.* 1995, 123; b) C. Grisé-Bard, PhD thesis, University Ottawa 2009.
- [47] M. Kito, T. Sakai, H. Shirahama, M. Miyashita, F. Matsuda, *Synlett* 1997, 1997, 219-220.
- [48] F. Matsuda, M. Kito, T. Sakai, N. Okada, M. Miyashita, H. Shirahama, *Tetrahedron* 1999, 55, 14369-14380.
- [49] M. Kito, T. Sakai, N. Haruta, H. Shirahama, F. Matsuda, Synlett 1996, 1996, 1057-1060.
- [50] a) L. A. Paquette, R. Guevel, S. Sakamoto, I. H. Kim, J. Crawford, J. Org. Chem.
 2003, 68, 6096-6107; b) L. A. Paquette, I. Efremov, Z. Liu, J. Org. Chem. 2005, 70, 505-509; c) L. A. Paquette, I. Efremov, J. Org. Chem. 2005, 70, 510–513; d) L. A. Paquette, Z. Liu, I. Efremov, J. Org. Chem. 2005, 70, 514–518.
- [51] T. J. Maimone, A. F. Voica, P. S. Baran, Angew. Chem. 2008, 120, 3097–3099.
- [52] J.-F. Devaux, I. Hanna, J.-Y. Lallemand, J. Org. Chem. 1993, 58, 2349–2350.
- [53] a) L. Gentric, I. Hanna, L. Ricard, Org. Lett. 2003, 5, 1139-1142; b) L. Gentric, I. Hanna, A. Huboux, R. Zaghdoudi, Org. Lett. 2003, 5, 3631-3634.
- [54] L. Gentric, X. Le Goff, L. Ricard, I. Hanna, J. Org. Chem. 2009, 74, 9337-9344.
- [55] a) B. C. Milgram, PhD thesis, Harvard University 2013; b) N. S. Goodman, PhD thesis, Harvard University 2000.
- [56] T. J. Maimone, J. Shi, S. Ashida, P. S. Baran, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 17066-17067.
- [57] L. Morency, L. Barriault, J. Org. Chem. 2005, 70, 8841-8853.
- [58] C. M. Grise, G. Tessier, L. Barriault, Org. Lett. 2007, 9, 1545-1548.
- [59] E. H. Krenske, E. W. Perry, S. W. Perry, S. V. Jerome, T. J. Maimone, P. S. Baran, K. N. Houk, *Org. Lett.* 2012, *14*, 3016–3019.

- [60] T. Saegusa, Y. Ito, N. Yasuda, Polym. J. 1970, 1, 591–596.
- [61] a) J. G. Morton, C. Draghici, L. D. Kwon, J. T. Njardarson, Org. Lett. 2009, 11, 4492-4495; b) J. G. M. Morton, L. D. Kwon, J. D. Freeman, J. T. Njardarson, Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1684-1686.
- [62] Q. Yang, J. T. Njardarson, C. Draghici, F. Li, Angew. Chem. 2013, 125, 8810-8813.
- [63] a) R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1461–1464; b) D.
 A. Carache, Y. S. Cho, Z. Hua, Y. Tian, Y.-M. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *128*; c) R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* 1988, 7, 883–892; d) D. Friedrich, F. Bohlmann, *Tetrahedron* 1988, 44, 1369–1392.
- [64] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*,
 7. ed., Thieme, Stuttgart, 2005.
- [65] a) S. K. Bagal, R. M. Adlingtion, R. Marquez, A. R. Cowly, J. E. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4993–4996; b) S. K. Bagal, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, R. Marquez, J. Org. Chem. 2004, 69, 9100–9108; c) K. Mori, H. Takikawa, M. Kido, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1993, 169–179; d) S. K. Bagal, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, R. Marquez, A. Cowly, Org. Lett. 2003, 5, 3049–3052.
- [66] F. Johnson, Chem. Rev. 1968, 68, 375-413.
- [67] a) H.-J.-Liu, J.-L.-. Zhu, I.-C. Chen, R. Jankowska, Y. Han, K.-S. Shia, *Angew. Chem.* 2003, *115*, 1895–1897; b) T. Uyehara, Y. Kabasawa, T. Kato, T. Furuta, *Tetrahedron Lett.* 1985, *26*, 2343–2346; c) G. Yue, L. Yang, C. Yuan, B. Du, B. Liu, *Tetrahedron* 2012, *68*, 9624–9637; d) I.-C. Chen, Y.-K. Wu, H.-J.-Liu, J.-L. Zhu, *Chem. Commun.* 2008, 4720–4722; e) Y. Wu, R. P. Singh, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 12458–12461; f) G. Metz, *Synthesis* 1980, 394–397.
- [68] F. Kido, Y. Noda, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5467–5474.
- [69] a) G. L. Lange, M. G. Organ, J. Org. Chem. 1996, 61, 5358–5361; b) M. M. Baag, V. G. Puranik, N. P. Argade, J. Org. Chem. 2006, 72, 1009–1012.
- [70] A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas, J. Am. Chem. Soc.
 2002, 124, 1842–1843.
- [71] a) H.-J. Ha, K.-N. Yoon, S.-Y. Lee, Y.-S. Park, M.-S. Lim, Y.-G. Yim, J. Org. Chem.
 1998, 63, 8062–8066; b) G. Audran, K. Mori, Eur. J. Org. Chem. 1998, 1998, 57–62.
- [72] K. Blaszczyk, H. Koenig, Z. Paryzek, Eur. J. Org. Chem. 2005, 2005, 749–754.
- [73] a) T. Mukaiyama, J. I. Matsuo, M. Yanagisawa, *Chem. Lett.* 2000, 1072–1073; b) T.
 Mukaiyama, J.-I. Matsuo, H. Kitagawa, *Chem. Lett.* 2000, 1250–1252.

- [74] a) N. Huwyler, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* 2012, *124*, 13243–13246; b) H.
 Miyatake-Ondozabal, L. M. Bannwart, K. Gademann, *Chem. Commun.* 2013, *49*, 1921–1923.
- [75] a) O. V. Ardashov, A. V. Pavlova, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, T. G. Tolstikova,
 N. F. Salakhutdinov, *Bioorg. Med. Chem.* 2013, *21*, 1082–1087; b) A. Srikrishna, K.
 Anebouselvy, *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 7102–7106.
- [76] a) A. G. Chittiboyina, G. M. Kumar, P. B. Carvalho, Y. Liu, Y.-D. Zhou, D. G. Nagle,
 M. A. Avery, *J. Med. Chem.* 2007, *50*, 6299–6302; b) M. Yamanaka, M. Arisawa, A.
 Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 2403–2406.
- [77] M. Xuan, I. Paterson, S. M. Dalby, Org. Lett. 2012, 14, 5492–5495.
- [78] a) F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, F. L. Manzano, F. J. Aladro, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6691–6693; b) A. Gris, N. Cabedo, I. Navarro, I. d. Alfonso, C. Agulló, A. Abad-Somovilla, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 5664–5680.
- [79] T. O. Paintner, P. D. Thornton, M. Orestano, C. Santini, M. G. Organ, J. Aubé, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 9595–9598.
- [80] J. Huang, J. R. Yang, J. Zhang, J. Yang, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 8806–8809.
- [81] A. Wurtz, *Liebigs Ann. Chem.* **1855**, *3*, 364–375.
- [82] a) P. Knochel, N. Jeong, M. J. Rozema, M. C. P. Yeh, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6474–6476; b) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, Chem. Rev. 2011, 111, 1417–1492.
- [83] S. Baba, E. Negishi, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 6729–6731.
- [84] J. Zhou, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12527–12530.
- [85] a) J. Zhou, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 14726–14727; b) S. Son, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2756–2757.
- [86] T. Schmidt, A. Kirschning, Angew. Chem. 2012, 124, 1087–1091.
- [87] P. Knochel, T.-S. Chou, H. G. Chen, M. C. P. Yeh, M. J. Rozema, J. Org. Chem. 1989, 54, 5202–5204.
- [88] J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6117–6119.
- [89] a) R. K. B. Jr., J. R. Miller, *Org. Lett.* 2009, *11*, 4544–4547; b) R. K. Boeckman, Jr.,
 K. F. Biegasiewicz, D. J. Tusch, J. R. Miller, *J. Org. Chem.* 2015, *80*, 4030–4045.
- [90] Y. Pang, C. Fang, M. J. Twiner, C. O. Miles, C. J. Forsyth, Angew. Chem. 2011, 123, 7773–7777.
- [91] B. S. Underwood, J. Tanuwidjaja, S.-S. Ng, T. F. Jamison, *Tetrahedron* 2013, 69, 5205–5220.

- [92] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* 2006, *118*, 6186–6190.
- [93] P. Chiu, B. Chen, K. F. Cheng, Org. Lett. 2001, 3, 1721–1724.
- [94] a) D. Sakuma, H. Togo, Synlett 2004, 14, 2501–2504; b) D. Sakuma, H. Togo, Tetrahedron 2005, 61, 10138–10145; c) H. Quast, M. Witzel, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. v. Schenring, Liebigs Ann. 1995, 1995, 725–738.
- [95] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13662–13663.
- [96] a) A. Joshi-Pangu, X. Ma, M. Diane, S. Iqbal, R. J. Kribs, R. Huang, C.-Y. Wang, M. R. Biscoe, J. Org. Chem. 2012, 77, 6629–6633; b) A. S. Dudnik, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 10693–10697.
- [97] A. Sidduri, M. J. Rozema, P. Knochel, J. Org. Chem. 1993, 58, 2694–2713.
- [98] T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, Angew. Chem. 2009, 121, 6148–6152.
- [99] a) M. Lautens, J.-F. Paquin, S. Piguel, J. Org. Chem. 2002, 67, 3972-3974; b) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11360-11370; c) M. Seto, J. L. Roizen, B. M. Stoltz, Angew. Chem. 2008, 120, 6979–6982; d) S. J. Connon, S. Blechert, Angew. Chem. 2003, 115, 1944-1968.
- [100] a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18-29; b) A. K. Chatterjee,
 R. H. Grubbs, Org. Lett. 1999, 1, 1751-1753.
- [101] a) P. S. Tanis, J. R. Infantine, J. L. Leighton, Org. Lett. 2013, 15, 5464-5467; b) G. S. Forman, R. P. Tooze, J. Organomet. Chem. 2005, 690, 5863-5866.
- [102] K. Tiefenbacher, A. Gollner, J. Mulzer, Chem. Eur. J. 2010, 16, 9616-9622.
- [103] M. Penny, C. L. Willis, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1993, 541-545.
- [104] K. Mori, S. Aki, Liebigs Ann. Chem. 1993, 1993, 97-98.
- [105] M. A. Maestro, L. Castedo, A. Mourino, J. Org. Chem. 1992, 57, 5208-5213.
- [106] a) K. Takahashi, M. Masayuki, T. Honda, Angew. Chem. 2008, 120, 137–139; b) P. Brémond, G. Audran, H. Monti, J. Org. Chem. 2008, 73, 6033-6036; c) S. H. Kang, H.-S. Jun, J.-H.-. Youn, Synlett 1998, 10, 1045-1046.
- [107] a) D. A. Candito, D. Dobrovolsky, M. Lautens, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 15572–15580; b) J. Eames, H. J. Mitchell, A. Nelson, P. O'Brien, S. Warren, P. Wyatt, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 1, 1095–1103.

- [108] a) S. Mirilashvili, N. Chasid-Rubinstein, A.-. Albeck, Eur. J. Org. Chem. 2008, 3461–3464; b) S. Mirilashvili, N. Chasid-Rubinstein, A. Albeck, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4671–4686.
- [109] a) P. G. M. Wutz, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis, Vol.*4, John Wily & Sons, Inc., New Jersey, 2007; b) A. B. Smith, Y. Qiu, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 12011–12012.
- [110] a) B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* 2001, *113*, 864–894; b) E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 7297-7300; c) P. A. Jacobi, D. G. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, *103*, 4611-4613; d) P. A. Jacobi, K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 4295-4303.
- [111] Wavefunction Inc., Irvine, CA, 2014, Version 1.1.8.
- [112] D. Minato, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, Angew. Chem. 2008, 120, 9600– 9603.
- [113] D. Bélanger, X. Tong, S. Soumaré, Y. L. Dory, Y. Zhao, Chem. Eur. J. 2009, 15, 4428-4436.
- [114] a) A. Arefolov, J. S. Panek, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5596-5603; b) M. C. McIntosh, S. M. Weinreb, J. Org. Chem. 1991, 56, 5010-5012; c) C. Kesenheimer, U. Groth, Org. Lett. 2006, 8, 2507-2510.
- [115] E. Negishi, L. D. Boardman, H. Sawada, V. Bagheri, A. T. Stoll, J. M. Tour, C. L. Rand, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5383-5396.
- [116] a) W. Chaładaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem.* 2012, *124*, 7035–7039; b) V.
 R. Krishnamurthy, A. Dougherty, C. A. Haller, E. L. Chaikof, *J. Org. Chem.* 2011, *76*, 5433-5437.
- [117] a) H. Fujioka, Y. Ohba, H. Hirose, K. Nakahara, K. Murai, Y. Kita, *Tetrahedron* 2008, 64, 4233-4245; b) Y. Iwaki, M. Kaneko, H. Akita, *Tetrahedron: Asymmetry* 2009, 20, 298-304.
- [118] a) M. Yonemoto-Kobayashi, K. Inamoto, Y. Tanaka, Y. Kondo, Org. Biomol. Chem.
 2013, 11, 3773-3775; b) I. Azcune, E. Balentová, M. Sagartzazu-Aizpurua, J. Ignacio Santos, J. I. Miranda, R. M. Fratila, J. M. Aizpurua, Eur. J. Org. Chem. 2013, 2013, 2434-2444.
- [119] R. Goto, K. Okura, H. Sakazaki, T. Sugawara, S. Matsuoka, M. Inoue, *Tetrahedron* 2011, 67, 6659-6672.
- [120] G. Bélanger, M. Dupuis, R. Larouche-Gauthier, J. Org. Chem. 2012, 77, 3215-3221.

- [121] a) S. K. Bagal, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, R. Marquez, J. Org. Chem. 2004, 69, 9100-9108; b) J. Chen, P. Gao, F. Yu, Y. Yang, S. Zhu, H. Zhai, Angew. Chem. 2012, 124, 5999–6001.
- [122] a) E. D. Goddard-Borger, E. L. Ghisalberti, R. V. Stick, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2007, 3925-3934; b) O. E. O. Hormi, J. H. Nasman, *Synth. Commun.* 1986, 16, 69–77.
- [123] a) G. B. Rosso, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 185-188; b) S. F. Martin, K. J. Barr, D. W. Smith, S. K. Bur, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6990-6997.
- [124] a) R. J. Duffy, K. A. Morris, R. Vallakati, W. Zhang, D. Romo, J. Org. Chem. 2009, 74, 4722–4781; b) D. E. Fuerst, B. M. Stoltz, J. L. Wood, Org. Lett. 2000, 2, 3521-3523; c) T. Kapferer, R. Brückner, A. Herzig, W. A. König, Chem. Eur. J. 2005, 11, 2154-2162.
- [125] B. Schmidt, D. Geissler, Eur. J. Org. Chem. 2011, 2011, 7140–7147.
- [126] a) G. Vassilikogiannakis, I. Margaros, T. Montagnon, M. Stratakis, *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 5899-5907; b) J. Fournier, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chem.* 2012, 124, 7680–7684.
- [127] a) S. Song, S.-F. Zhu, L.-Y. Pu, Q.-L. Zhou, Angew. Chem. 2013, 125, 6188–6191; b)
 K. Nogi, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, J. Org. Chem. 2015, 80, 11618-11623; c) D.
 L. J. Clive, Minaruzzaman, H. Yang, J. Org. Chem. 2008, 73, 6743-6752; d) D. L. J.
 Clive, Minaruzzaman, Org. Lett. 2007, 9, 5315-5317.
- [128] R. B. Woodward, R. Hoffmann, Angew. Chem. 1969, 81, 797-869.
- [129] C. L. Hugelshofer, T. Magauer, Angew. Chem. 2014, 126, 11533-11537.
- [130] J. A. Brailsford, R. Lauchli, K. J. Shea, Org. Lett. 2009, 11, 5330-5333.
- [131] a) C. L. Hugelshofer, T. Magauer, *Synthesis* 2014, 46, 1279–1296; b) F.-G. Klärner, *Chem. unserer Zeit* 1989, 23, 53-63.
- [132] K. Matsumoto, H. Hamana, H. Iida, Helv. Chim. Acta 2005, 88, 2033-2234.
- [133] A. B. Smith, N. J. Liverton, N. J. Hrib, H. Sivaramakrishnan, K. Winzenberg, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3040-3048.
- [134] a) L. Trembleau, L. Patiny, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 6377-6381; b) A.
 M. Franey, N. D. Serratore, N. A. Setterholm, S. K. Bur, *Tetrahedron Lett.* 2012, *53*, 179-181.
- [135] A. C. Brickwood, M. G. B. Drew, L. M. Harwood, T. Ishikawa, P. Marais, V. Morisson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 913-922.

- [136] a) B. Almarzoqi, A. V. George, N. S. Isaacs, *Tetrahedron* 1986, 42, 601-607; b) Y.
 Zhao, X. Chen, T. Chen, Y. Zhou, S.-F. Yin, L.-B. Han, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 62-69.
- [137] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* 2006, 118, 5194-5254.
- [138] K. M. G. O'Connell, J. T. Hodgkinson, H. F. Sore, M. Welch, G. P. C. Salmond, D. R. Spring, Angew. Chem. 2013, 125, 10904-10932.
- [139] J. Davies, Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2006, 17, 287-290.
- [140] M. R. Barbachyn, C. W. Ford, Angew. Chem. 2003, 115, 2056-2070.
- [141] A. Raja, J. LaBonte, J. Lebbos, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, *2*, 943-944.
- [142] R. C. Moellering Jr., Int. J. Antimicrob. Agents 2011, 37, 2-9.
- [143] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H. J. Roth, *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2010.
- [144] D. H. Williams, B. Bardsley, Angew. Chem. 1999, 111, 1264-1286.
- [145] E. Larson, Annu. Rev. Public Health 2007, 28, 435-447.
- [146] Akademie der Wissenschaften (Hamburg), Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven, De Gruyter, Berlin, **2013**.
- [147] a) G7, Abschlusserklärung G7-Gipfel, Schloss Elmau, 2015; b)
 World Health Organisation, Global Action Plan On Antimicrobial Resistance, Genf, 2015.
- [148] G. Y. Lesher, E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey, R. P. Brundage, J. Med. Pharm. Chem. 1962, 5, 1063-1065.
- [149] V. T. Andriole, *The Quinolones*, 3. ed., Academic Press, San Diego, 2000.
- [150] P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, Angew. Chem. 2014, 126, 8984-9014.
- [151] a) J. M. Domagala, L. D. Hanna, C. L. Heifetz, M. P. Hutt, T. F. Mich, J. P. Sanchez, M. Solomon, *J. Med. Chem.* 1986, 29, 394-404; b) M. I. Andersson, A. P. MacGowan, *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 51, 1-11.
- [152] K. D. Grohe, H. J. D. Zeiler, K. G. D. Metzger, (Bayer AG), EP 0078362 A2, 1983.
- [153] U. Petersen, T. Schenke, A. Krebs, K. Grohe, M. Schriewer, I. Haller, K. G. Metzger,
 R. Endermann, H. J. Zeiler, (Bayer AG), US4990517 A, 1991.
- [154] a) J. Pépin, N. Saheb, M.-A. Coulombe, M.-E. Alary, M.-P. Corriveau, S. Authier, M. Leblanc, G. Rivard, M. Bettez, V. Primeau, M. Nguyen, C.-É. Jacob, L. Lanthier, *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41, 1254-1260; b) M. Etminan, F. Forooghian, J. M. Brophy,

S. T. Bird, D. Maberley, J. Am. Med. Assoc. 2012, 307, 1414-1419; c) H. Vyas, G. Krishnaswamy, N. Engl. J. Med. 2007, 357, 2067-2067.

- [155] a) M. Gellert, K. Mizuuchi, M. H. O'Dea, T. Itoh, J.-I. Tomizawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1977, 74, 4772-4776; b) A. B. Khodursky, E. L. Zechiedrich, N. R. Cozzarelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92, 11801-11805.
- [156] a) K. Drlica, X. Zhao, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997, *61*, 377-392; b) I. Laponogov,
 D. A. Veselkov, M. K. Sohi, X.-S. Pan, A. Achari, C. Yang, J. D. Ferrara, L. M. Fisher, M. R. Sanderson, *PLoS ONE* 2007, *2*, e301.
- [157] M. Nöllmann, N. J. Crisona, P. B. Arimondo, *Biochimie* 2007, 89, 490-499.
- [158] O. Sköld, Antibiotics and Antibiotic Resistance, Wiley, Hoboken, N.J., 2011.
- [159] H. Jhoti, A. R. Leach, Structure-based drug discovery, Springer, Dordrecht, 2007.
- [160] I. Laponogov, M. K. Sohi, D. A. Veselkov, X.-S. Pan, R. Sawhney, A. W. Thompson,
 K. E. McAuley, L. M. Fisher, M. R. Sanderson, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2009, 16, 667-669.
- [161] a) D. B. Wigley, G. J. Davies, E. J. Dodson, A. Maxwell, G. Dodson, *Nature* 1991, *351*, 624-629; b) S. Bellon, J. D. Parsons, Y. Wei, K. Hayakawa, L. L. Swenson, P. S. Charifson, J. A. Lippke, R. Aldape, C. H. Gross, *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004, *48*, 1856-1864; c) I. Laponogov, X.-S. Pan, D. A. Veselkov, K. E. McAuley, L. M. Fisher, M. R. Sanderson, *PLoS ONE* 2010, *5*, e11338; d) J. H. M. Cabral, A. P. Jackson, C. V. Smith, N. Shikotra, A. Maxwell, R. C. Liddington, *Nature* 1997, *388*, 903-906; e) J. Piton, S. Petrella, M. Delarue, G. André-Leroux, V. Jarlier, A. Aubry, C. Mayer, *PLoS ONE* 2010, *5*, e12245; f) A. Wohlkonig, P. F. Chan, A. P. Fosberry, P. Homes, J. Huang, M. Kranz, V. R. Leydon, T. J. Miles, N. D. Pearson, R. L. Perera, A. J. Shillings, M. N. Gwynn, B. D. Bax, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010, *17*, 1152-1153.
- [162] D. Blow, Outline of Crystallography for Biologists, Oxford University Press, New York, 2010.
- [163] A. Mustaev, M. Malik, X. Zhao, N. Kurepina, G. Luan, L. M. Oppegard, H. Hiasa, K. R. Marks, R. J. Kerns, J. M. Berger, K. Drlica, *J. Biol. Chem.* 2014, 289, 12300-12312.
- [164] M. Mondal, N. Radeva, H. Köster, A. Park, C. Potamitis, M. Zervou, G. Klebe, A. K. H. Hirsch, *Angew. Chem.* 2014, *126*, 3324-3328.
- [165] V. Wittmann, Nachr. Chem. 2002, 50, 724-727.
- [166] a) O. Ramström, J.-M. Lehn, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002, *1*, 26-36; b) J. N. H. Reek,
 S. Otto, *Dynamic Combinatorial Chemistry*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.

KGaA, Weinheim, **2010**; c) M. Demetriades, I. K. H. Leung, R. Chowdhury, M. C. Chan, M. A. McDonough, K. K. Yeoh, Y.-M. Tian, T. D. W. Claridge, P. J. Ratcliffe, E. C. Y. Woon, C. J. Schofield, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6776-6779.

- [167] M. M. Hinman, T. A. Rosenberg, D. Balli, C. Black-Schaefer, L. E. Chovan, D. Kalvin, P. J. Merta, A. M. Nilius, S. D. Pratt, N. B. Soni, F. L. Wagenaar, M. Weitzberg, R. Wagner, B. A. Beutel, *J. Med. Chem.* 2006, 49, 4842-4856.
- [168] A. Cappelli, C. Nannicini, A. Gallelli, G. Giuliani, S. Valenti, G. I. P. Mohr, M. Anzini, L. Mennuni, F. Ferrari, G. Caselli, A. Giordani, W. Peris, F. Makovec, G. Giorgi, S. Vomero, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 2137-2146.
- [169] M. P. Wentland, G. Y. Lesher, M. Reuman, M. D. Gruett, B. Singh, S. C. Aldous, P. H. Dorff, J. B. Rake, S. A. Coughlin, *J. Med. Chem.* 1993, *36*, 2801-2809.
- [170] A. de la Cruz, J. Elguero, P. Goya, A. Martínez, W. Pfleiderer, *Tetrahedron* 1992, 48, 6135-6150.
- [171] W. J. Sanders, X. Zhang, R. Wagner, Org. Lett. 2004, 6, 4527-4530.
- [172] S. Krishnamurthy, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3315-3318.
- [173] B. M. Nilsson, H. M. Vargas, U. Hacksell, J. Med. Chem. 1992, 35, 3270-3279.
- [174] D. Tzalis, P. Knochel, Angew. Chem. 1999, 111, 1547-1549.
- [175] A. Monsees, S. Laschat, S. Kotila, T. Fox, E.-U. Würthwein, *Liebigs Ann. Recl.* 1997, 1997, 533-540.
- [176] G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Tetrahedron* 2005, *61*, 2631-2643.
- [177] F. W. Hartner, Y. Hsiao, K. K. Eng, N. R. Rivera, M. Palucki, L. Tan, N. Yasuda, D. L. Hughes, S. Weissman, D. Zewge, T. King, D. Tschaen, R. P. Volante, J. Org. Chem. 2004, 69, 8723-8730.
- [178] J. H. Biel, F. DiPierro, J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 4609-4614.
- [179] M. Layek, V. Gajare, D. Kalita, A. Islam, K. Mukkanti, M. Pal, *Tetrahedron* 2009, 65, 4814-4819.
- [180] A. Baeza, J. Mendiola, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5607-5618.
- [181] A. G. Fang, J. V. Mello, N. S. Finney, Org. Lett. 2003, 5, 967-970.
- [182] A. Klapars, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 14844-14845.
- [183] F. Persico, J. D. Wuest, J. Org. Chem. 1993, 58, 95-99.
- [184] S. Ko, H. Han, S. Chang, Org. Lett. 2003, 5, 2687-2690.
- [185] P. R. Sultane, T. B. Mete, R. G. Bhat, Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 261-264.
- [186] L. C. Anderson, N. V. Seeger, J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 340-342.

- [187] Y. Ducharme, M. Blouin, C. Brideau, A. Châteauneuf, Y. Gareau, E. L. Grimm, H. Juteau, S. Laliberté, B. MacKay, F. Massé, M. Ouellet, M. Salem, A. Styhler, R. W. Friesen, ACS Med. Chem. Lett. 2010, 1, 170-174.
- [188] L. E. Fikes, H. Shechter, J. Org. Chem. 1979, 44, 741-744.
- [189] S. K. Morgan-Linnell, H. Hiasa, L. Zechiedrich, J. L. Nitiss, in Curr. Protoc. Pharmacol., John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [190] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, J. Org. Chem. 1997, 62, 7512-7515.
- [191] C. K. Whan, S. Raucher, Bull. Korean Chem. Soc. 1989, 10, 465–466.
- [192] D. F. Schneider, M. S. Viljoen, Synth. Commun. 1997, 27, 3349–3360.
- [193] A. Srikrishna, P. Ravi Kumar, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6867-6870.
- [194] S. Raucher, J. E. Burks, K.-J. Hwang, D. P. Svedberg, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 1853-1855.
- [195] G. Saucy, R. Borer, D. P. Trullinger, J. B. Jones, K. P. Lok, J. Org. Chem. 1977, 42, 3206-3208.
- [196] L. V. Desai, M. S. Sanford, Angew. Chem. 2007, 119, 5839–5842.
- [197] S. Sen, S. Singh, S. M. Sieburth, J. Org. Chem. 2009, 74, 2884-2886.
- [198] A. G. Schultz, W. Geiss, R. K. Kullnig, J. Org. Chem. 1989, 54, 3158-3160.
- [199] M. Ihara, M. Takahashi, N. Taniguchi, K. Fukumoto, T. Kametani, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 619-620.
- [200] N. Bernard, F. Chemla, F. Ferreira, N. Mostefai, J.-F. Normant, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 3139-3147.
- [201] T. Kodaira, M. Kato, D. Kasai, 2009.
- [202] H. B. W. Broughton, Ian A., J. Mol. Graphics Modell. 2004, 23, 51-58.
- [203] A. Lemire, A. B. Charette, J. Org. Chem. 2010, 75, 2077-2080.
- [204] A. Balsamo, I. Giorgi, A. Lapucci, A. Lucacchini, B. Macchia, F. Macchia, C. Martini, A. Rossi, J. Med. Chem. 1987, 30, 222-225.
- [205] C. P. Butts, M. Jazdzyk, Chem. Commun. 2003, 1530-1531.
- [206] A. W. Hensbergen, V. R. Mills, I. Collins, A. M. Jones, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 6478-6483.
- [207] S. A. Jackson, S. Sahni, L. Lee, Y. Luo, T. R. Nieduzak, G. Liang, Y. Chiang, N. Collar, D. Fink, W. He, A. Laoui, J. Merrill, R. Boffey, P. Crackett, B. Rees, M. Wong, J.-P. Guilloteau, M. Mathieu, S. S. Rebello, *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 2723-2739.
- [208] R. B. Clark, D. Elbaum, Tetrahedron 2007, 63, 3057-3065.

- [209] S. Bourrain, P. A. Hunt, I. T. Huscroft, J. J. Kulagowski, C. London, E. M. Naylor, P. A. Raubo, E. M. Seward, 2004.
- [210] W. Ying, J. W. Herndon, Eur. J. Org. Chem. 2013, 2013, 3112-3122.
- [211] K. Ashton, M. D. Bartberger, Y. Bo, M. C. Bryan, M. Croghan, C. H. Fotsch, C. H. Hale, R. K. Kunz, L. Liu, N. Nishimura, M. H. Norman, L. D. Pennington, S. F. Poon, M. M. Stec, D. J. St. Jean, Jr.; , N. A. Tamayo, C. M. Tegley, K. C. Yang, WO 2012027261, 2012.
- [212] D. S. Garvey, J. T. Wasicak, J. Y. L. Chung, Y. K. Shue, G. M. Carrera, P. D. May,
 M. M. McKinney, D. Anderson, E. Cadman, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1550-1557.
- [213] A. Viola, J. J. Collins, N. Filipp, J. S. Locke, J. Org. Chem. 1993, 58, 5067-5075.
- [214] J. J. Hirner, D. J. Faizi, S. A. Blum, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 4740-4745.
- [215] M. Wijtmans, C. de Graaf, G. de Kloe, E. P. Istyastono, J. Smit, H. Lim, R. Boonnak,
 S. Nijmeijer, R. A. Smits, A. Jongejan, O. Zuiderveld, I. J. P. de Esch, R. Leurs, J. Med. Chem. 2011, 54, 1693-1703.
- [216] T. Sugiishi, A. Kimura, H. Nakamura, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 5332-5333.
- [217] R. Parcell, C. Pollard, J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 3312-3313.
- [218] A. Plas, C. Martin, N. Joubert, M.-C. Viaud-Massuard, Org. Lett. 2015, 17, 4710-4713.
- [219] B. t. Joseph, H. Da Costa, J.-Y. Mérour, S. Léonce, *Tetrahedron* 2000, 56, 3189-3196.