

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DEPARTMENT CHEMIE
ARBEITSKREIS FÜR BIOMIMETISCHE KATALYSE

Methoden zur Darstellung von *N,O*-haltigen Heterozyklen und deren Anwendung in der Synthese des Naturstoffes HB-372 peak 8

Stefanie Valentina Kohlhepp

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Hubert A. Gasteiger
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Tanja Gulder
2. apl. Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich

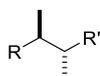
Die Dissertation wurde am 28.11.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 01.02.2019 angenommen.

Für meine Liebsten

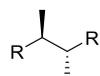
Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 2013 bis Mai 2014 an der RWTH Aachen und von Juni 2014 bis November 2018 unter Leitung von Frau Prof. Dr. Tanja Gulder an der Technischen Universität München angefertigt.

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren bereits Gegenstand von Posterpräsentationen.

In dieser Arbeit werden Relativkonfigurationen von Racematen durch Balken (fett und gestrichelt), Absolut- und Relativkonfigurationen enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) dargestellt.



Relativkonfiguration von Racematen



Absolut- und Relativkonfiguration von enantiomerenangereicherten Verbindungen

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Tanja Gulder für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, das entgegengebrachte Vertrauen und die Unterstützung bedanken. Die Erfahrungen die ich über die Jahre in den verschiedenen Projekten sammeln konnte, sind unbezahlbar und waren die Mühen wert.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich Herrn Prof. Wolfgang Eisenreich danken.

Ich möchte allen Mitgliedern des AK Gulderts meinen Dank aussprechen, die sowohl in Aachen als auch in München meinen Arbeitsalltag bereichert, mir geholfen und mich unterstützt haben. Einige sind über die Zeit auch zu Freunden geworden und ich hoffe, wir werden auch in Zukunft voneinander hören.

Einigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Tobias Gulder möchte ich an dieser Stelle ebenfalls danken. Insbesondere Hülya Aldemir, Fritzi Schäfers und Anna Glöckle danke ich für die aufmunternden Worte, die Hilfe und die netten Gespräche.

Meinen Forschungsstudenten aus Aachen sowie aus München möchte ich natürlich auch für ihre gute Arbeit danken.

Besonders möchte ich mich bei Christoph Patzelt für die Unterstützung, die Gespräche, die ehrlichen Worte sowie für seine Freundschaft bedanken. Christoph Brunner möchte ich ebenso danken. Dafür, dass immer schon der beste Kaffee fertig war, wenn ich morgens in den Kaffeeraum kam und für die lustige Zeit. Dank euch waren auch die schwierigen Zeiten erträglich und ich vermisse unsere Kaffeerunden sowie das sporadische Feierabendbier.

Ein großer Dank gilt auch Jaroslaw Marciniszyn für die gemeinsame Zeit, das Bearbeiten von Projekten und seine Hilfe, Unterstützung und die Freundschaft.

Wan-ying Wang möchte ich ebenfalls für die schöne Zeit danken, ich hoffe wir verlieren uns nicht aus den Augen. Auch Qingqi Zhao gilt mein Dank für ihre Hilfe und ihre Unterstützung und das offene Ohr. Gabriel Kiefl möchte ich vor allem für seine Geduld und seine Gutmütigkeit danken, die mir auch den dunkelsten Tag erhellen konnte. Natürlich möchte ich mich auch bei Catharina, Julia und Andi für die gemeinsame Zeit bedanken.

Für die Korrektur meiner Arbeit sei Kenneth Scholten, Marlene Kohlhepp, Anna Kohlhepp und Cornelia Roth sehr herzlich gedankt.

Meiner Familie und insbesondere meinen Eltern Cornelia Roth und Bernd Kohlhepp danke ich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung. Meinen Geschwistern möchte ich zudem für den uneingeschränkten Zusammenhalt und die Unterstützung die ich über die letzten Jahre erfahren habe danken. Vielen Dank, ich habe die besten Geschwister der Welt.

Für den moralischen Beistand sowie die viele Hilfe möchte ich Kenneth Scholten danken, der mich über die letzten Jahre uneingeschränkt unterstützt und mit einer bewundernswerten Geduld ertragen hat.

Inhaltsverzeichnis

I. Theoretischer Teil	1
1. Einleitung	1
2. Motivation und Zielsetzung	9
3. Selektive Halogenierung in der Naturstoffsynthese	13
4. Studien zur Synthese des Naturstoffs HB-372 peak 8 (29)	23
4.1 Retrosynthetische Analyse von HB-372 (29) und Vorarbeiten	24
4.2 Synthesepfad A: Studien zur Halozyklisierung	27
4.3 Konstruktion der Oxazolinstruktur durch C,H-Oxidation	34
4.3.1 Synthese des Dihydro-Naturstoff Analogs	35
4.3.2 Versuche zur Oxidation des Dihydroanalogs durch C,H-Aktivierung	41
4.3.3 Oxidation der Ketonverbindung	42
4.4 Versuche zur Einführung der Doppelbindung durch eine Abgangsgruppe	44
4.5 Versuche zur Synthese des Naturstoffs HB-372 (29) über Pfad B	49
4.5.1 Synthese des bicyklischen Alkoholintermediats 169	50
4.5.2 Synthese des Schlüsselintermediats 167 durch Selenzyklisierung	56
4.6 Pfad C - Route zu Intermediat 167 durch Zyklusomerisierung	60
5. Bromzyklisierungen von Zimtsäureimiden (31)	65
5.1 Optimierung der Bedingungen für den Ringschluss von Imiden 31 zu Oxazinonen 32	69
5.2 Überprüfung der Substratbreite der Iod(III)-vermittelten Oxazinonsynthese	71
5.3 Einfluss der Substituenten auf die Regioselektivität im System 209/NBS/Ammoniumchlorid	74
5.4 Synthese von Oxazinanen 243 ausgehend von Zimtsäureimiden 31 in einer Eintopfreaktion	76
5.5 Versuche zur enantioselektiven Bromzyklisierung von Zimtsäureamiden 31b	77
5.6 Versuche zur Chlor- und Fluorzyklisierung von Imid 31b	79
6. Zusammenfassung	81
7. Conclusions	87
II. Experimenteller Teil	93
1. Allgemeine Methoden	93
1.1 Lösungsmittel	93
1.2 Analytische Methoden und Messgeräte	94
2. Synthese des Naturstoffs HB-372 (29)	97
2.1 Allgemeine Versuchsvorschriften (AVV)	97

2.2 Synthesepfad A: Studien zur Halozyklisierung	98
2.3 Synthesepfad B: Synthese des Schlüsselintermediats 167	118
2.3.1 Syntheseroute zu 167 über die Halozyklisierung von Imidazolen	118
2.3.2 Darstellung von 167b über eine Selenzyklisierung	132
2.4 Synthesepfad C: Darstellung von 167 über Zyklisierungsreaktionen	138
3. Bromzyklisierungen der Zimtsäurederivate 31	143
3.1 Bromzyklisierung von Zimtsäureimiden 31	143
3.2 Synthese von Oxazinanen 243 in einer Eintopfreaktion	167
3.3 Versuchsvorschrift zur asymmetrischen Bromzyklisierung	171
3.4 Versuche zur Chlorzyklisierung von Zimtsäureimid 31b	172
3.5. Kristallstrukturdaten der Verbindung 243f	173
Abkürzungsverzeichnis	175
Literaturverzeichnis	178

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Halogenverbindungen sind in unserem modernen Leben allgegenwärtig. Sie begegnen uns in nahezu allen Bereichen des Lebens, sei es durch Beschichtungen von Funktionskleidung oder Haushaltsgeräten mit fluorierten Polymeren wie Polytetrafluorethylen (PTFE) oder Werkstoffen und Gebrauchsgegenständen aus dem chlorierten Polymer Polyvinylchlorid (PVC) oder in Flammenschutzmitteln, wo ebenfalls halogenierte Verbindungen eingesetzt werden.^[1] Ebenso finden sie sich im Bereich der medizinischen Diagnostik, wo iodierte Verbindungen wie **1** als Kontrastmittel in der Computertomographie (CT),^[2] oder ¹⁸F-markierte Verbindungen wie F-DOPA (**2**, Abb. 1)^[3] in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt werden.^[4] Des Weiteren werden sie als Wirkstoffe genutzt, beispielsweise als Narkosemittel wie Isofluran (**3**),^[5] als Desinfektionsmittel wie Triclosan (**4**)^[6] oder als Medikamente^[7] (Abb. 1). Sie finden aber auch in der Landwirtschaft, wo ein großer Anteil der Agrochemikalien aus halogenierten Verbindungen besteht, als Pestizide Anwendung, wie das Fungizid **5**.^[8] Abseits ihrer unbestritten positiven Eigenschaften sind Halogenverbindungen in der Vergangenheit jedoch auch wiederholt als Schadstoffe aufgefallen. Neben dem schädigenden Effekt von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW), die bis in die 1990er Jahren als Kühl- und Lösungsmittel verwendet wurden, auf die schützende Ozonschicht in der Stratosphäre,^[9] haben auch die giftigen polychlorierten Furane und Dioxine, zu denen das sogenannte „Seveso-Gift“ (**6**, Abb. 1) gehört,^[10] zu einem schlechten Ruf der Halogenverbindungen beigetragen.

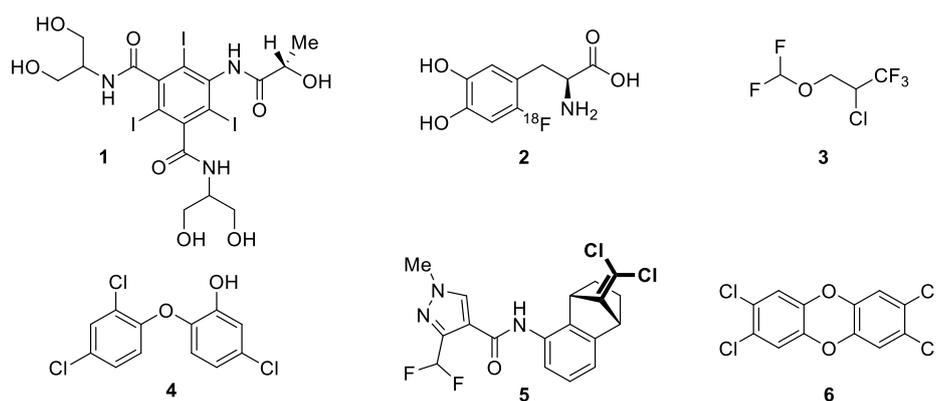


Abb. 1. Halogenierte Verbindungen aus den Bereichen der Medizin, wie Iopamidol (**1**), FDOPA (**2**), Isofluran (**3**) und Triclosan (**4**), sowie das Pestizid Benzovindiflupyr (**5**), und der Schadstoff Dioxin **6**.

Auch wenn ihnen zum Teil ein negatives Bild auferlegt wurde, sind sie ein wesentlicher Bestandteil der natürlichen Umwelt. Die Halogene Fluor, Chlor, Brom und Iod kommen hauptsächlich in der Erdkruste in Form von anorganischen Salzen vor, sind aber auch in organischen Molekülen zu finden, die von Pflanzen, Mikroorganismen und Tieren als Sekundärmetabolite produziert werden.^[11] Als solche werden Produkte aus dem Sekundärstoffwechsel bezeichnet, die, anders als Primärmetabolite, für den

Organismus nicht direkt lebensnotwendig sind. Sie übernehmen Aufgaben wie die Abwehr gegenüber konkurrierenden Lebensformen oder Fraßfeinden, oder dienen als Sexuallockstoffe der Reproduktion.^[12] Für einen Großteil der bis heute isolierten halogenierten Naturstoffe, die aus terrestrischen Lebensräumen, sowie aus mariner Umgebung stammen, wurden vielversprechende, biologische Aktivitäten gefunden, was sie zu einer interessanten Naturstoffklasse macht. Ein prominenter Vertreter der halogenierten Wirkstoffe aus terrestrischen Lebensräumen ist Vancomycin (**7**, Abb. 2), ein antibiotisch aktives, chloriertes Glycopeptid, das 1953 von Edmund Kornfeld aus dem Bodenbakterium *Amycolaptosis orientalis* isoliert wurde.^[13]

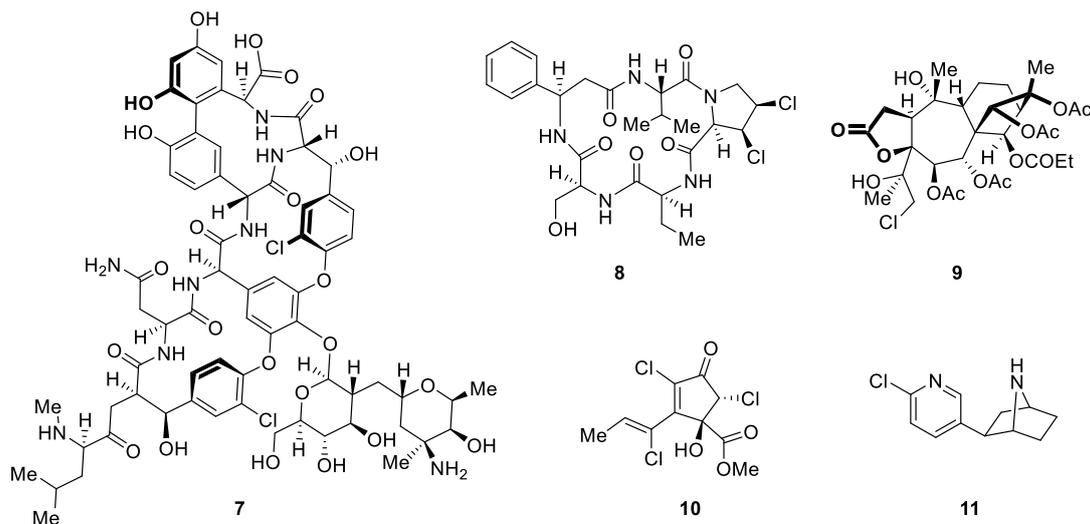


Abb. 2. Beispiele für halogenierte Naturstoffe aus dem terrestrischen Biotop: Vancomycin (**7**) aus Bodenbakterien, Astin C (**8**) und Neopierisoid B (**9**) aus Pflanzen, und Palmaenon A (**10**) aus endophytischen Pilzen sowie Epibatidin (**11**) aus dem Hautsekret des Pfeilgiftfrosches.

Neben Bakterien sind auch verschiedene Pflanzen Produzenten von halogenierten Sekundärmetaboliten, wie z.B. Astin C (**8**), einem Naturstoff, der aus der Wurzel der Pflanze *Aster tataricus* isoliert wurde und cytotoxische Aktivität gegen menschliche Darmkrebszellen aufweist,^[14] oder Neopierisoid B (**9**) aus der Blüte der japanischen Lavendelheide (*Pieris japonica*), das mit seiner Toxizität die Pflanze vor Fressfeinden schützt (Abb. 2).^[15] Ebenso können halogenierte Verbindungen in Pilzen gefunden werden: In *Lachnum palmae*, einem endophytischem Pilz, wurde der chlorierte Sekundärmetabolit Palmaenon A (**10**, Abb. 2) gefunden.^[16] Auch Insekten und Tiere wurden als Quelle halogener Substanzen ausgemacht, wie der Pfeilgiftfrosch *Epipedobates tricolor*, der zur Abwehr von Fressfeinden ein giftiges Sekret über Drüsen in seiner Haut ausscheidet. Der aktive, halogenierte Wirkstoff Epibatidin (**11**, Abb. 2) wird jedoch vermutlich nicht von der Froschart selbst produziert, sondern über die Nahrung aufgenommen und in den Drüsen des Frosches angereichert.^[17] Terrestrische Naturstoffe sind als Wirkstoffe oder Heilmittel zum Teil schon seit den Anfängen menschlicher Zivilisation bekannt,^[18] die Ozeane hingegen sind als Quelle für neue Wirkstoffe erst in den letzten Jahrzehnten in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Durch Fortschritte in der Unterwasser- und Tauchtechnik mit der Entwicklung von SCUBA (Self-Contained Underwater Breathing Apparatus) und ROV (Remotely Operated Vehicle)

konnten neue Bereiche in den Ozeanen erschlossen werden, was in der Isolierung von tausenden neuen Verbindungen resultierte,^[19] unter denen viele halogenierte Strukturen mit interessanten biologischen Aktivitäten gefunden wurden.^[20] In diesem Zusammenhang wurden auch eine Vielzahl der untersuchten Organismen aus dem marinen Biotop als Produzenten halogenierter Naturstoffe identifiziert. Dabei wurden besonders viele Algen gefunden, die halogenierte Substanzen herstellen.^[21] Insbesondere Rotalgen wurden als Quelle zahlreicher polyhalogenierten Substanzen identifiziert,^[22] zu welchen beispielsweise die Naturstoffe Laurencin (**12**) oder Kumausallen (**13**) aus Rotalgen der Gattung *Laurencia* gehören,^[23] oder Halomon (**14**) aus der Alge *Portieria hornemannii*^[24] (Abb. 3). Neben Algen produzieren auch eine Reihe von Wirbellosen (Invertebrates) halogenierte Sekundärmetaboliten, wie z.B. den Synoxazolidinonen A und B (**15** und **16**), die aus Extrakten der Seescheide *Synoicum pulmonaria* gewonnen wurden (Abb. 3).^[25] Eine weitere, reiche Quelle für bioaktive, halogenhaltige Naturstoffe sind Schwämme und Mikroorganismen.^[26]

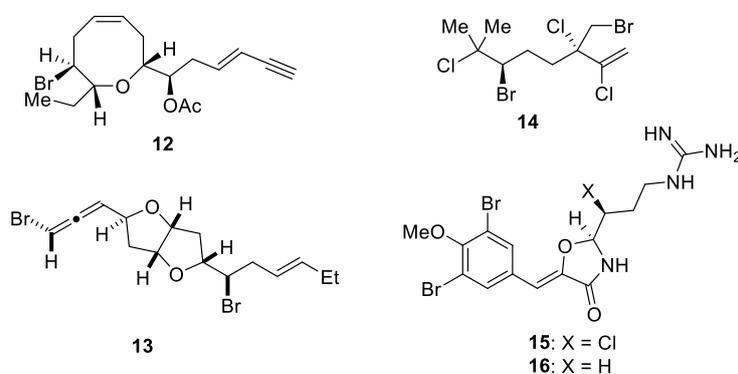


Abb. 3. Halogenierte Naturstoffe aus dem marinen Biotop, wie Laurencin (**12**), Kumausallen (**13**) und Halomon (**14**) aus Rotalgen, sowie Vertreter der Synoxazolidinone (**15** und **16**) aus der Seescheide *Synoicum pulmonaria*.

Viele der gefundenen halogenierten Naturstoffe weisen potente, biologische Aktivitäten auf, für die das eingebaute Halogen entscheidend ist. So kann durch den Einbau eines Halogens die Lipophilie und damit die Membrandurchlässigkeit einer Verbindung erhöht werden, was zu einer besseren Bioverfügbarkeit führt.^[27] Zudem können Halogenbindungen für die Substratbindung in den aktiven Zentren eine entscheidende Rolle spielen.^[28] Der Einfluss eines Halogensubstituenten verdeutlicht sich unter anderem am Beispiel der Neomangicole, einer Klasse halogenierter Sesquiterpene, deren halogenierte Vertreter Neomangicol A (**17**) und B (**18**) zytotoxische Aktivität auf die Krebszelllinie HCT-116 (HCT human colon cell) des menschlichen Darmkrebs aufwiesen, welche bei Neomangicol C (**19**), dem unhalogenierten Analog, nicht gefunden wurde (Abb. 4).^[29] Ebenso kann die Wirksamkeit von Naturstoffen, die ursprünglich kein Halogen enthalten, durch eine synthetische Einführung eines Halogens erhöht werden: Der Arzneistoff Clindamycin (**20**) ist ein Breitband-Antibiotikum, das durch Substitution einer Alkoholgruppe mit einem Chlorid aus dem Naturstoff Lincomycin (**21**) erhalten werden kann.^[30] Im Vergleich zu seinem unhalogenierten Vorläufer hat Clindamycin (**20**) eine signifikant höhere antibiotische Aktivität, wobei gleichzeitig die Toxizität verringert wird (Abb. 4).^[31] Die Möglichkeit, Eigenschaften von Molekülen durch den Einbau von Halogenen zu beeinflussen, wird

deshalb in der Pharmazie und Wirkstoffforschung oft ausgenutzt,^[32] wobei in synthetischen Wirkstoffen Fluor aufgrund seiner einzigartigen Eigenschaften eine besondere Stellung einnimmt.^[33]

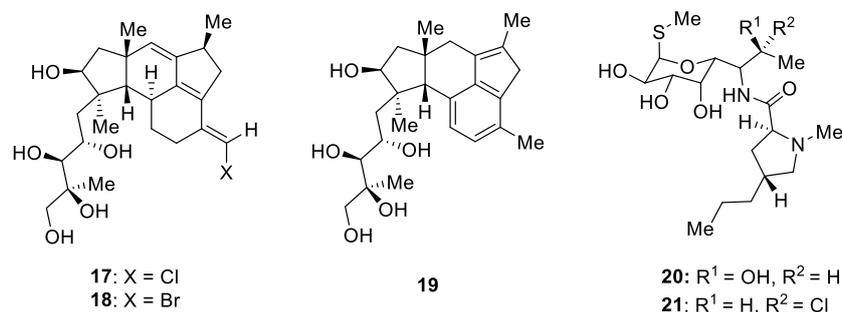


Abb. 4. Beispiele für Wirkstoffe, bei denen das Halogenid entscheidend für die Aktivität ist.

In der Natur hingegen ist der Anteil der fluorierten Naturstoffe sehr gering. Die geringe Häufigkeit und Diversität von fluorierten Naturstoffen im Vergleich zu bromierten oder chlorierten Metaboliten lässt sich auf die Eigenschaften von Fluor als elektronegativstes Element und die Hydratationswärme der Fluoridanionen zurückführen, wodurch das Fluorid in Lösung von einer Solvathülle umgeben und die Nukleophilie stark herabgesetzt wird.^[34] Dies schränkt die Teilnahme von Fluor an biochemischen Prozessen stark ein und verhindert die Anwendung der generellen Strategien, welche die Natur entwickelt hat, um enzymatisch Halogene in organische Moleküle einzubauen. Enzyme, die diese Rolle übernehmen, werden Halogenasen genannt und machen sich drei unterschiedliche Oxidationsstufen der Halogene zu Nutzen: Das Haloniumion X^+ , das Halogenradikal X^\cdot und das negativ geladene Halogenid X^- . Die meisten Enzymklassen nutzen oxidative Mechanismen zur Halogenierung von Substraten. Haloperoxidasen (HPO) etwa gehören zu den Enzymen die durch Oxidation ein X^+ in Form eines Hypohalits XO^- erzeugen, das vor allem mit elektronenreichen, häufig aromatischen Substraten reagiert. HPOs werden nach dem elektronegativsten Halogen, das sie metabolisieren können, benannt und sind generell in der Lage, alle elektropositiveren Halogenide zu oxidieren. Dies bedeutet, dass Chlorperoxidasen auch in der Lage sind, Bromid und Iodid als Cosubstrat umzusetzen, Bromperoxidasen jedoch nicht chlorieren können. Das erste Halogenierungsenzym, das gefunden wurde, war eine Häm-Fe-abhängige Chlorperoxidase (CPO) aus dem Pilz *Caldariomyces fumago*, welches mit der Biosynthese des chlorierten Sekundärmetaboliten Caldariomycin (**22**) in Verbindung gebracht wurde (Abb. 5).^[35] Neben HPOs nutzen auch Flavin-abhängige Halogenasen (FDHs) Halogenide X^- zur Halogenierung. Sie katalysieren ebenso die Oxidation der Halogenide zu Hypohaliten, verwenden dabei aber Sauerstoff als Oxidationsmittel und FAD (Flavin Adenin Dinukleotid) als redoxaktiven Cofaktor. Der Mechanismus verläuft in Abhängigkeit von einer Flavinreduktase, die den oxidierten Cofaktor Fl_{ox} in die reduzierte Form Fl_{red} überführt, welcher dann zum aktiven Zentrum der Halogenase diffundiert. Dort wird er mit O_2 oxidiert und reagiert mit einem Halogenid zum Hypohalit. Dieses wird dem Substrat regiospezifisch durch die Bildung einer Haloamin-Spezies mit der Amingruppe eines konservierten Lysinrestes bereitgestellt.^[36] FDHs sind hauptsächlich in der Halogenierung von aromatischen, elektronenreichen Substraten involviert, wie Rebeccamycin

(nicht abgebildet)^[37] oder auch Marinopyrrol (**23**, Abb. 5).^[38] Eine weitere Art von Enzymen, die ebenfalls Halogenide oxidieren, sind Vanadium-abhängige Haloperoxidasen (V-HPOs).^[39] Diese Unterklasse von Haloperoxidasen benötigt ein Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid (H₂O₂) um ein Halogenid zu dem entsprechenden Haloniumion zu oxidieren. Dieses Haloniumion liegt wie bei den Peroxidasen im wässrigen Medium als reaktives Hypohalit vor. V-HPOs werden ebenfalls nach dem elektronegativsten Halogenid, das sie oxidieren können benannt, und sind in der Lage, die weniger elektronegativen Halogene ebenfalls umzusetzen. Die erste V-HPO wurde im Jahre 1984 in einem Extrakt der marinen Braunalge *Ascophyllum nodosum* entdeckt und das Vorhandensein eines Vanadat Cofaktors vermutet,^[40] welcher 1986 durch Elektronenspinresonanz (ESR) in dem Enzym nachgewiesen wurde.^[41] V-BPOs sind in der Bromierung von verschiedenen Naturstoffen wie Snyderol (**24**, Abb. 5)^[42] oder bromierten Vertretern aus der *Laurencia* Familie involviert.^[43] V-CPOs kommen in Pilzen und Bakterien marinen Ursprungs vor, wo sie unter anderem in der Biosynthese von meroterpenoiden Naturstoffen wie Napyradiomycin (**25**, Abb. 5) beteiligt sind,^[44] einer Naturstoffklasse, die aus Polyketid- und Terpenanteilen besteht.

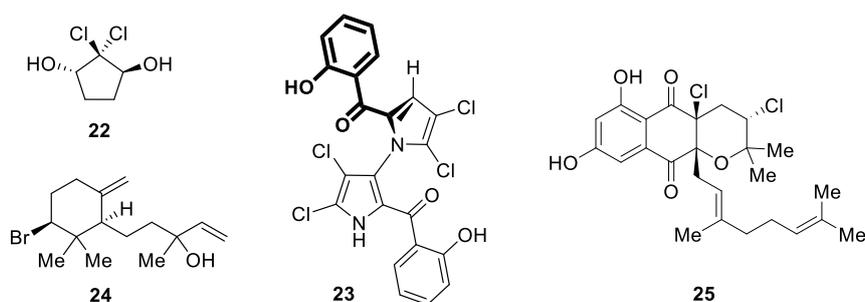


Abb. 5. Vertreter von Naturstoffen, welche über ein Hypohalit von verschiedenen Halogenasen halogeniert werden.

Die Halogenierung von unaktivierten, aliphatischen Substraten gelingt Organismen durch eine andere Strategie. Die Nicht-Häm-Eisen-abhängige Halogenasen (NHFe-Halogenasen) nutzen, ähnlich wie die entsprechenden NHFe-Oxidasen, Sauerstoff als Oxidationsmittel und 2-Oxoglutarat als Cosubstrat und erzeugen so ein Substratradikal, das mit einem Halogen in der Koordinationssphäre des Eisens reagiert.^[45] NHFe-Halogenasen werden in der Biosynthese von Sekundärmetaboliten hauptsächlich mit Chlorierungen in Verbindung gebracht. Für wenige Enzyme wurde zwar auch die Fähigkeit Bromid einzubauen nachgewiesen, dafür war jedoch eine hohe Konzentration an Bromid im Nährmedium notwendig.^[46] NHFe-Halogenasen sind auch in der Biosynthese von Naturstoffen beteiligt, die nicht halogeniert sind, deren Struktur aber durch einen Halogenierungsschritt und folgender Eliminierung des Halogens aufgebaut wurde.^[47] Diese kryptische Halogenierung ist z.B. an der Bildung des Cyclopropylrings in Curacin A beteiligt.^[48] Die meisten Halogenasen nutzen also Strategien, die auf der Oxidation eines Halogenids zu einer reaktiven Spezies beruhen, welche dann mit einem Substrat reagieren kann. Diese Vorgehensweise lässt sich jedoch nicht auf das Halogen Fluor übertragen, das aufgrund seines Oxidationspotenzials (-2.87 eV) nicht von den oben genannten Halogenasen oxidiert

werden kann. Die wenigen fluorierten Naturstoffe, die bisher entdeckt wurden, werden von Enzymen synthetisiert, die nukleophile Substitution als Strategie zur Halogenierung einsetzen. *S*-Adenosyl-L-Methionin-abhängige Halogenasen wie die 5'-Halo-5'-deoxyadenosin Synthasen und Halogenid-Methyltransferasen nutzen *S*-Adenosyl-L-Methionin (SAM) und Halogenanionen als Cosubstrate. Zu den SAM-abhängigen Halogenasen gehört die Fluorinase 5'-Fluoro-5'-deoxyadenosin Synthase (FIA), die 2004 in dem Bodenbakterium *Streptomyces cattleya* entdeckt wurde und die Biosynthese von Fluorthreonin (**26**) und Fluoracetat (**27**) katalysiert (Abb. 6).^[49] Diese Strategie wird auch zur Chlorierung genutzt. Die SAM-abhängige Chlorinase SalL ist ein Enzym, das an der Biosynthese von Salinosporamid A (**28**, Abb. 6) beteiligt ist.^[50]

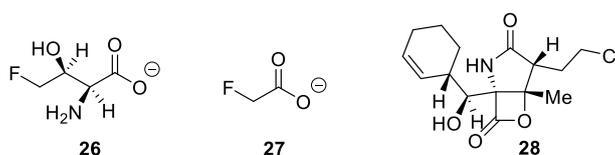


Abb. 6. Beispiele von Naturstoffen die durch SAM-abhängige Halogenasen hergestellt werden: Fluorthreonin (**26**) und Fluoracetat (**27**), sowie Salinosporamid A (**28**).

Die Natur hat es perfektioniert, die Eigenschaften von Halogenen für ihre Zwecke zu nutzen und dabei sogar einen Weg gefunden Fluoride einzubauen und damit eine Fülle von Strukturen erschaffen, die in ihrem biologischen Kontext wichtige Funktionen erfüllen. Überdies haben Naturstoffe auch außerhalb ihrer natürlichen Umgebung als Arzneimittel oder Wirkstoffe einen wichtigen Platz inne. Diese Naturstoffe werden von ihren Produzenten zwar enzymatisch hochselektiv hergestellt, jedoch nur in geringen Mengen erzeugt, wodurch ein synthetischer Zugang zu diesen Strukturen große Bedeutung hat. Gerade für klinische Studien vor der Zulassung von neuen Wirkstoffen werden große Mengen des jeweiligen Naturstoffs benötigt, was in vielen Fällen nicht durch die Isolierung der Substanz aus seiner natürlichen Umgebung gedeckt werden kann. So wurde in den frühen 1990er Jahren das polyhalogenierte Monoterpenoid Halomon (**14**, Abb. 3) als wirksamer Antitumorwirkstoff identifiziert.^[24, 51] Trotz vielversprechenden biologischen Aktivitäten^[52] wurde diese Verbindung jedoch aus Mangel an den benötigten Mengen Substanz nicht in klinischen Studien getestet. Tatsächlich gelang die enantioselektive synthetische Herstellung von **14** der Arbeitsgruppe Burns erst Jahrzehnte später im Zuge der Methodenentwicklung zur selektiven Halogenierung.^[53] Dies verdeutlicht den Nutzen der Naturstoffsynthese in Zusammenspiel mit der Entwicklung neuer synthetischer Methoden und die wichtige Rolle, die die Naturstoffsynthese auf der Suche nach neuen Wirkstoffen innehat. Darüber hinaus sind selektive Halogenierungsreaktionen nicht nur zur Synthese von halogenierten Naturstoffen wichtig, halogenierte Verbindungen sind zudem äußerst nützliche Intermediate in der organischen Chemie, die eine Fülle von Transformationen zur Derivatisierung der Grundstrukturen erlauben. Insbesondere im Zusammenhang mit dem Aufbau von ungewöhnlichen heterozyklischen Gerüsten besteht nach wie vor ein großer Bedarf an milden und selektiven Methoden zur Erzeugung dieser vielseitigen Funktionalitäten. In der Arbeitsgruppe Gulder wird an Möglichkeiten geforscht,

halogenierte Strukturen in Verbindung mit der Konstruktion ungewöhnlicher heterozyklischer Struktur motive zu synthetisieren,^[54] und so einen Zugang zu vielversprechenden neuartigen Verbindungsklassen zu gestalten. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb an der Entwicklung von halogenvermittelten Zyklisierungsreaktionen zu *N,O*-haltigen Verbindungen sowie die Anwendung der entwickelten Methoden in der Totalsynthese eines bisher noch unveröffentlichten Naturstoffes angestrebt.

2. Motivation und Zielsetzung

Während die Enzyme hochselektive Strategien zur Halogenierung von unterschiedlichen Substraten hervorgebracht haben, sind Methoden der synthetischen Chemie zur selektiven Halogenierung insbesondere in der Naturstoffsynthese noch rar. Durch die selektive Installation von Halogensubstituenten können nicht nur die physikalischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eines Moleküls beeinflusst werden, halogenierte Verbindungen stellen auch wichtige Intermediate in der synthetischen Chemie dar, die einen vielseitigen Ausgangspunkt für Folgereaktionen stellen. Zudem ermöglicht die elektrophile Halogenierung von Alkenen durch Halogenzyklisierungsreaktionen die Konstruktion von heterozyklischen Strukturen aus linearen, einfach zugänglichen Vorläufern.

Vor diesem Hintergrund sollten in der vorliegenden Arbeit Methoden zur Anwendung von Halogenierungsreaktionen in Verbindung mit der Synthese von Naturstoffen erarbeitet werden, wobei der Schwerpunkt auf halogenvermittelte Ringschlüsse zum Aufbau von ungewöhnlichen Heterozyklen gelegt wurde. Eine solche Struktur wurde für den marinen Naturstoff HB-372-peak 8 vorgeschlagen (**29**, Abb. 7), einem Sekundärmetabolit aus dem Streptomyceten Stamm *Streptomyces HB*, welcher vergesellschaftet mit einem Schwamm der Gattung *Halichondria panicea* in 8 m Tiefe der Ostsee durch die Arbeitsgruppe von Prof. Imhoff vom Kieler Wirkstoffzentrum (KiWiZ) gefunden wurde.

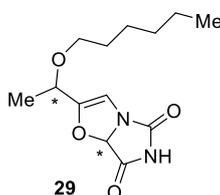


Abb. 7. Strukturvorschlag des neuartigen Naturstoffs HB-372-peak 8 (**29**).

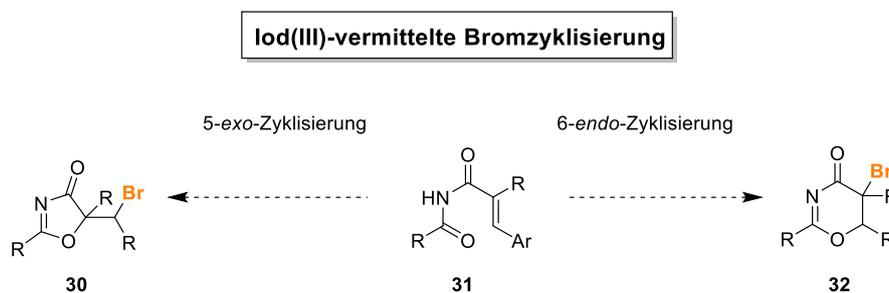
Die Strukturaufklärung mittels NMR-spektroskopischer Methoden lieferte Verbindung **29**, die eine neuartige bityklische Kernstruktur besitzt, welche aus zwei fusionierten heterozyklischen Einheiten besteht. Eine zweifelsfreie Zuordnung war jedoch aufgrund des hohen Heteroatomanteils in der bityklischen Struktur nicht möglich (Abb. 7). Zur Belegung der vorgeschlagenen Struktur sollte das bityklische Grundgerüst deshalb in einer Totalsynthese durch den schrittweisen Aufbau nachvollzogen werden.

Für den ersten Teil der Arbeit wurden somit folgende Ziele formuliert:

- Entwicklung von Zyklisierungsreaktionen zum Aufbau der bityklischen Struktur in Naturstoff HB-372 peak 8 (**29**).
- Synthese der putativen Naturstoffstruktur **29** und damit verbunden die Evaluierung des Strukturvorschlags.

Die Totalsynthese von Naturstoffen dient nicht nur der Strukturaufklärung von neuen Verbindungen oder bietet Ansatzpunkte zur synthetischen Herstellung von größeren Mengen an Wirkstoffen, sie fasziniert seit jeher synthetische Chemiker und motiviert zur Austestung bekannter Synthesestrategien, inspiriert zur Weiterentwicklung vorhandener Methoden und animiert die Erforschung neuer Reaktivitäten für die Synthese der vielfältigen, komplexen und ausgeklügelten Strukturen, die von der Natur präzise für ihre Funktionen entwickelt wurden. Die Entwicklung von Methoden liefert dabei einen wichtigen Beitrag durch die Bereitstellung von neuen Werkzeugen zur Transformation von Molekülen. Neben der Totalsynthese von Naturstoffen zur Aufklärung der Struktur stellt somit die Entwicklung von neuen, synthetischen Methoden einen wichtigen Bereich in der synthetischen Chemie dar.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Methodenentwicklung zur Synthese von heterozyklischen Verbindungen über Halogenzyklisierungsreaktionen. Oxazolone **30** und Oxazinone **32** (Schema 1) sind außergewöhnliche Strukturen in Naturstoffen sowie privilegierte Motive in Wirkstoffen. Da wenige Synthesen solcher Strukturen berichtet wurden,^[55] besteht eine große Nachfrage an milden, generalisierten Synthesen aus einfachen Ausgangssubstanzen. Die Verwendung von hypervalenten Iodverbindungen als umweltfreundliche, einfach zu handhabende und milde Reagenzien zum Aufbau von heterozyklischen Strukturen wurde im Arbeitskreis Gulder bereits mehrfach demonstriert^[54a-d, 54f] und sollte in der vorliegenden Arbeit als Grundlage zum selektiven Aufbau der heterozyklischen Fünf- und Sechsringe dienen. Als Ausgangsstoffe wurden dabei Derivate der Zimtsäure **31** genutzt, die durch Stabilität, Zugänglichkeit und die Möglichkeit zur einfachen Variation der Substituenten bestehen (Schema 1).



Schema 1. Zyklisierung von Zimtsäureimiden **31** zur Synthese von Oxazinonen **32** oder Oxazolone-Gerüsten **30**.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Entwicklung von Bedingungen zur Kontrolle der Regioselektivität gelegt. Zimtsäurederivate können aufgrund ihrer styrolähnlichen Struktur Carbokationen in benzylicher Position stabilisieren und damit zu Oxazinonen **32** führen, während die Iod(III)-vermittelte Zyklisierungsreaktion über einen *exo-tet*-Zyklisierungsmodus die Bildung eines Fünfringes **30** begünstigt. Es galt somit Bedingungen zu finden, unter welchen nur eines der möglichen Regioisomere gebildet wird, und die selektive Synthese dieser Verbindungen zu ermöglichen.

Damit ergaben sich für den zweiten Teil der vorliegenden Arbeit folgende Ziele:

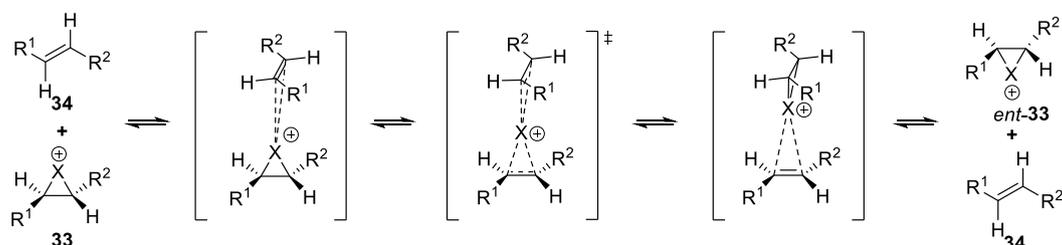
- Entwicklung einer Methode zur regioselektiven Synthese von Oxazinonen **32** ausgehend von Zimtsäureimiden **31**.
- Evaluierung der Substratbreite der Methode anhand von verschiedenen Variationen an **31**.
- Überprüfung der Möglichkeiten zur Steuerung der Regioselektivität.

3. Selektive Halogenierung in der Naturstoffsynthese

Obwohl in der Natur viele halogenierte Verbindungen mit komplexer Stereochemie enantiomerenrein vorkommen,^[25, 56] existieren in der synthetischen Chemie bislang nur wenige selektive Halogenierungsmethoden zur stereo- oder enantioselektiven Synthese dieser Naturstoffe. Während Organismen mit Hilfe von Enzymen in der Lage sind, komplexe Stereozentren hochselektiv in Halogenierungsreaktionen aufzubauen, werden diese Stereozentren in der Naturstoffsynthese nur in seltenen Fällen durch eine Halogenierung erzeugt. Generell haben die Forschungen zu asymmetrischen Halogenierungsmethoden an Alkenen im Vergleich zu den entwickelten Systemen zur enantioselektiven Oxygenierung, Aminierung oder Alkylierung erst in dem letzten Jahrzehnt an Fahrt aufgenommen.^[57] Dieser Umstand lässt sich teilweise auf die Eigenschaften der Halogenverbindungen sowie der zur Verfügung stehenden Halogenierungsreagenzien zurückführen. Halogene können radikalisch, durch homolytische Spaltung eines Halogenreagenzes mit einem geeigneten Radikalstarter, nukleophil durch den Einsatz von Halogeniden (X^-) an einem Nucleophil, sowie elektrophil an elektronenreichen Systemen eingeführt werden. Obwohl bereits Methoden zur asymmetrischen nukleophilen Halogenierung an einfachen *meso*-Epoxiden^[58] und elektrophilen Halogenierung in α -Position von Carbonylverbindungen^[59] entwickelt wurden, spielten sie in der Naturstoffsynthese bisher noch keine größere Rolle. Aus diesem Grund soll in dem folgenden Kapitel vermehrt auf die elektrophile, enantioselektive Halogenierung und Halogenfunktionalisierung von Alkenen in der Synthese von Naturstoffen eingegangen werden.

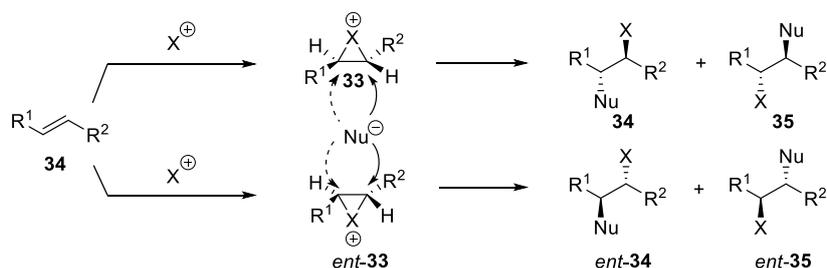
Die Ansprüche an ein System zur enantioselektiven Halogenierung wurden von Scott E. Denmark in Bezug auf die Alkenhalogenierung formuliert:^[60] Reaktionen mit den vier elementaren Halogenen Fluor, Chlor, Brom und Iod sind zwar schon lange etabliert, aufgrund ihrer hohen Reaktivität gehen sie aber oft mit geringer Selektivität einher. Für katalytische, enantioselektive Reaktionen müssen also Halogenierungsreagenzien verwendet werden, die eher unreaktiv sind und erst durch einen asymmetrischen Katalysator aktiviert werden, um Hintergrundreaktionen zu minimieren. Dies könnte durch den Einsatz von Brønsted-Säuren, Lewis-Säuren oder Lewis-Basen Katalyse geschehen, wobei entweder das Halogen von dem Halogenierungsreagenz auf den Katalysator übertragen werden kann (Brønsted-Säuren oder Lewis-Basen), oder eine Koordinierung und Aktivierung des Halogenierungsreagenzes durch den Katalysator, einer Lewis-Säure, vorliegt.^[60b] Bei der asymmetrischen Halogenierung von Alkenen müssen zudem folgende Hürden genommen werden: Durch die Reaktion mit einem elektrophilen Halogenierungsreagenz wird im ersten Schritt ein positiv geladenes Haloniumion X^+ übertragen, wodurch ein reaktives Haloniumion **33** als Intermediat entsteht, welches in einem Folgeschritt in einem Rückseitenangriff von einem Nucleophil (oft X^-) geöffnet wird. Dieser Mechanismus der Alkenhalogenierung mit Bildung der positiv geladenen Zwischenstufe wurde bereits Anfang des 19. Jahrhunderts von I. Roberts und G. E. Kimball postuliert^[61] und konnte von Olah

et al. in Tieftemperatur-NMR-Studien nachgewiesen werden^[62] und ist heutzutage von der breiten Fachöffentlichkeit akzeptiert. In einer asymmetrischen Halogenierung kann an diesem Haliranium-Intermediat jedoch eine Racemisierung durch einen Alken-zu-Alken-Transfer eintreten, bei der das positiv geladene Haliraniumion **33** mit einem weiteren Substratmolekül **34** reagiert und dabei das Haleniumion ohne Enantiokontrolle überträgt (Schema 2).^[60b, 63]



Schema 2. Racemisierung durch Alken-zu-Alken Übertragung von Haleniumionen.

Zusätzlich ergibt sich das Problem der Regioselektivität, wenn das Haliraniumion **33** im weiteren Reaktionsverlauf in einem konsekutiven Schritt von einem Nukleophil (z.B. X^-) geöffnet wird. In einer unselektiven Reaktion würde dies zu vier (bzw. zwei, wenn $Nu = X$) verschiedenen Produkten führen (Schema 3).

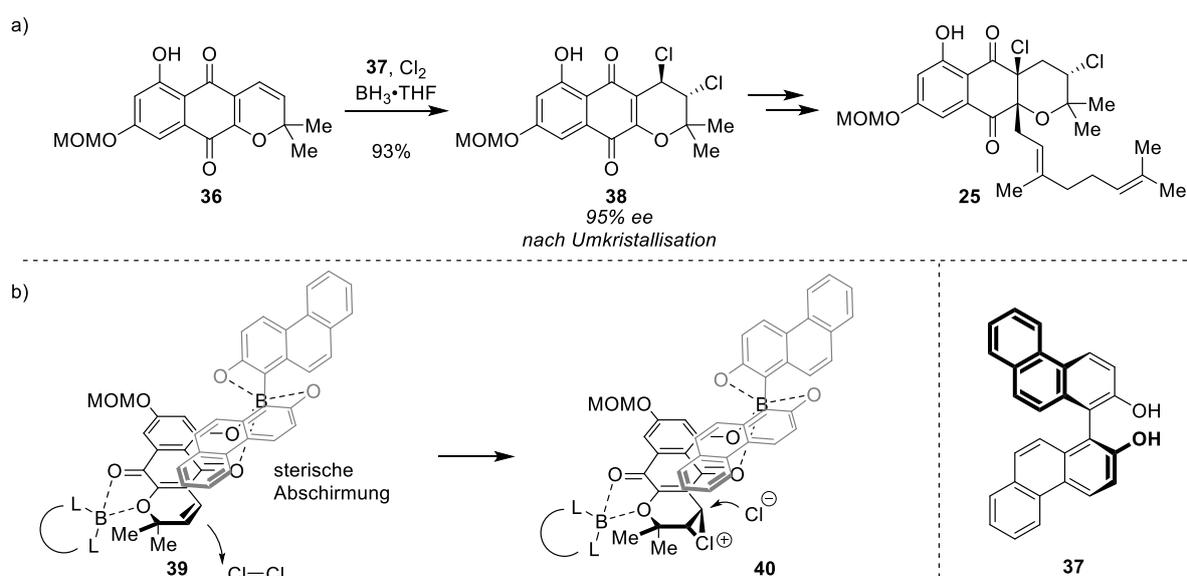


Schema 3. Mögliche Stereoisomere bei der Halogenierung von Alkenen.

Dies führt zu weiteren Ansprüchen an einen Katalysator oder einen chiralen Induktor. Neben der chiralen Information bei der Übertragung des Haleniumions auf die Doppelbindung muss die regioselektive Öffnung des entstandenen Haliraniumions **33** durch ein Nukleophil gesteuert werden. Was in der Methodenentwicklung durch die Verwendung von stereochemisch günstigen Substraten gelöst werden kann, lässt sich in der Naturstoffsynthese nicht einfach umgehen, da die Substituenten einer Doppelbindung hier natürlich von der Struktur des Naturstoffs abhängen und nicht beliebig verändert werden können. Zur Überwindung dieser Herausforderungen wurden von mehreren Arbeitsgruppen verschiedene Konzepte erarbeitet, von denen sich einige bereits in der Naturstoffsynthese bewährt haben.^[64]

In der enantioselektiven Synthese des Meroterpenoids Napyradiomycin A1 (**25**) nach Snyder wurde die Chiralität durch eine asymmetrische Dichlorierung von **36** induziert (Schema 4a).^[65] Angelehnt an ein System, das zur asymmetrischen Diels-Alder Reaktion von Hydroxychinonen entwickelt wurde und welches die asymmetrische Induktion durch Abschirmung mit einem sterisch anspruchsvollen

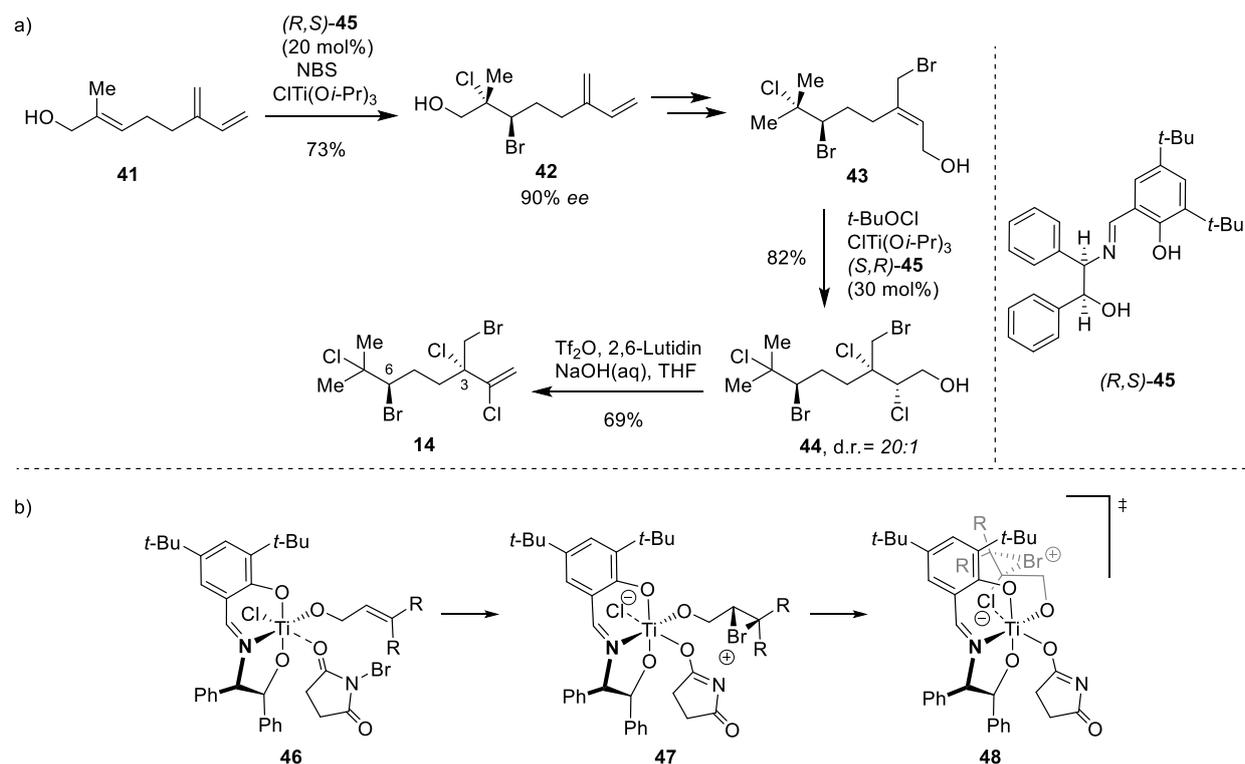
Binaphtol-System über die Verknüpfung mit dem Substrat über ein Boratom erreichte,^[66] sollte in diesem Fall das Prinzip der sterischen Hinderung eine selektive Chlorierung mit elementarem Chlor ermöglichen. Dies gelang durch den Einsatz von 4.0 Äquivalenten Biphenantrendiol **37** in Verbindung mit Boran-Tetrahydrofuran, die mit Substrat **36** zu einem Komplex **39** reagierten, indem die freie Hydroxygruppe und Carbonylgruppen über zwei Boratome koordiniert wurden. Die Autoren postulieren eine Orientierung der Liganden durch π -Stacking der aromatischen Systeme (nicht gezeigt), die in der sterischen Abschirmung der Doppelbindung und dem Angriff an das Chlor von der ungehinderten Seite resultiert (Schema 4b).



Schema 4. a) Asymmetrische Chlorierung in der Synthese von (-)-Napyradiomycin A1 (**25**);^[65] b) Stereoinduktion durch Abschirmung mit **37**.

Mit diesem Protokoll konnte in der Dichlorierung von **36** ein Enantiomerenüberschuss von 95% nach Umkristallisation erreicht werden. Im weiteren Syntheseverlauf wurde die Seitenkette in einer säurekatalysierten Claisen-Umlagerung stereoselektiv installiert und das zweite Chlorid durch eine stereoselektive α -Funktionalisierung eingeführt. Auf diese Weise wurde das unnatürliche Enantiomer (-)-Napyradiomycin A1 (**25**) in 15 linearen Schritten hergestellt.^[65]

Neben der Stereoinduktion durch Abschirmung wurden in den letzten Jahren noch weitere Systeme entwickelt und in der asymmetrischen Synthese halogener Naturstoffe angewendet. Die Arbeitsgruppe Burns entwickelte eine Methode, mit der Allylalkohole stereoselektiv dihalogeniert werden können.^[67] Das Prinzip beruht, ähnlich der enantioselectiven Epoxidierung nach Sharpless,^[68] auf der Bildung eines chiralen Übergangsmetallkomplexes mit einem oxophilen Metall, in diesem Fall Titan, an einer allylischen Hydroxygruppe.

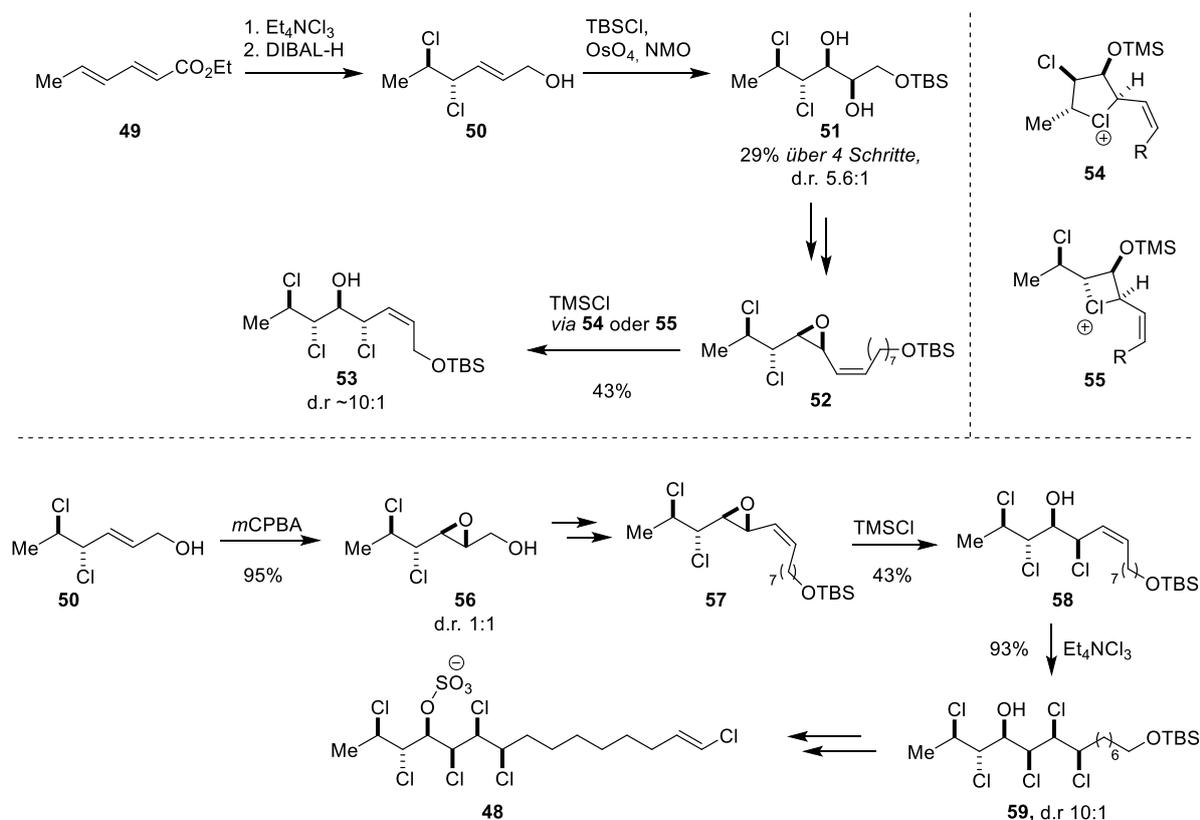


Schema 5. a) Enantioselective Synthese von Halomon (**14**) nach Burns;^[53] b) Postulierte aktive Spezies mit angedeuteter Stereoinduktion.^[64b]

Nachdem die Methode zunächst mit einem TADDOL-Liganden entwickelt wurde,^[69] zeigte sich die Verwendung der tridentaten Schiff'schen Base **45** als Ligand in Verbindung mit einer Titan(IV)-Verbindung als optimale Bedingung und wurde neben Dibromierungen^[69] und Dichlorierungen^[70] auch erfolgreich in Chlorbromierungen^[67] eingesetzt. In der Totalsynthese von Halomon (**14**), einem hochpotenten polyhalogenierten Wirkstoff aus der Rotalge *Portieria Hornemannii*, der außergewöhnliche selektive Zytotoxizitäten aufweist,^[24, 71] wurden die zwei Chiralitätszentren an C3 und C6 durch eine Bromchlorierung und eine Dichlorierung unter Verwendung von $\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ in Verbindung mit NBS oder $t\text{-BuOCl}$ und dem passenden Enantiomeren des chiralen Liganden **45** selektiv aufgebaut (Schema 5a).^[53] Dieser Naturstoff wurde trotz vielversprechender selektiver biologischer Aktivitäten gegen Krebszelllinien, die schon vor mehr als zwei Jahrzehnten erkannt wurden, nicht in klinischen Studien getestet, hauptsächlich aufgrund des Mangels an Material.^[24]

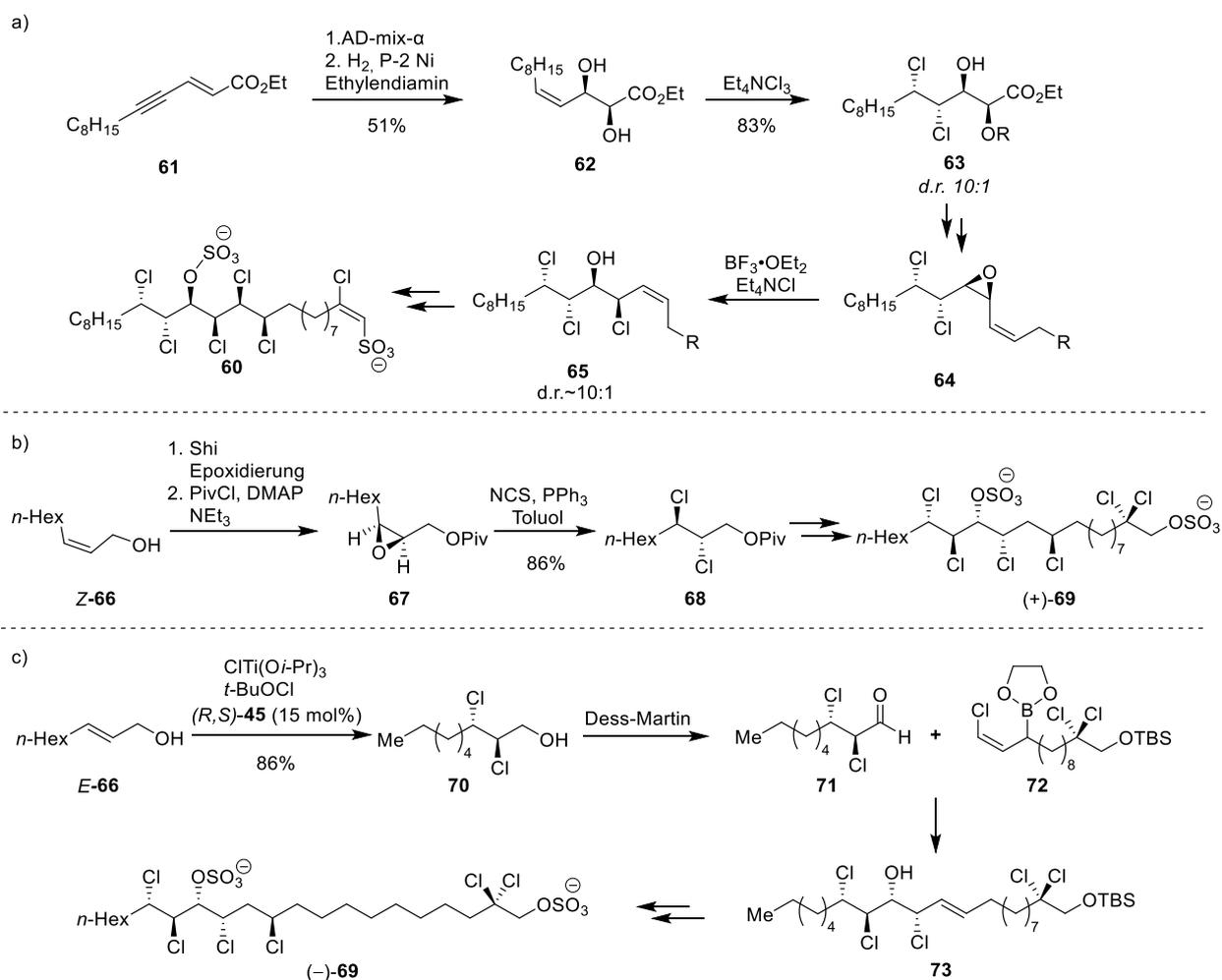
In Hinblick auf den Mechanismus schlagen die Autoren einen oktaedrisch koordinierten Titankomplex **46** vor, an dem das Substrat in räumlicher Nähe zum aktivierten Halogenierungsreagenz NBS über die allylische Hydroxyverbindung gebunden ist (Schema 5b). Nach der enantioselectiven Übertragung des Halogens könnte Zwitterion **47** entstehen und die Regiokontrolle durch die Haliraniumöffnung mit dem zuvor am Titan gebundenen X^- über einen möglichen Übergangszustand **48** erklärt werden.^[64b] Da die Titan-Spezies neben der Stereoinduktion auch die Funktion hat, das zweite Halogenmolekül zu übertragen, muss sie jedoch als Reagenz mindestens stöchiometrisch eingesetzt werden – nur der Ligand kann in katalytischen Mengen verwendet werden. Eine weitere, entscheidende Limitierung dieser

Methode ist die Beschränkung auf Allylalkohole und somit das Vorhandensein einer dirigierenden Gruppe. Trotzdem konnten nach diesem Prinzip mehrere polyhalogenierte Naturstoffe enantioselektiv hergestellt werden, darunter auch Vertreter der Chlorosulfolipide. Die Herangehensweise durch enantioselektive Chlorierung von Burns und Mitarbeitern stellt den vorerstigen Abschluss einer langen Reihe von Strategien zur selektiven Synthese dieser Verbindungen dar, die in den 1960ern zum ersten Mal aus Extrakten der Süßwasseralge *Ochromonas danica* isoliert wurden.^[72] Im Folgenden soll kurz auf die Geschichte der selektiven Chlorosulfolipid-Synthesen eingegangen werden: Die Naturstoffklasse der Chlorosulfolipide umfasst eine Reihe von linearen Lipidstrukturen, die einzigartige, hoch komplexe Chlorierungsmuster aufweisen, und hat in der Gemeinschaft der Synthesechemiker schon viel Aufmerksamkeit genossen. Mehrere Arbeitsgruppen, darunter Vanderwal und Carreira, versuchten sich an der Synthese dieser linearen Sekundärmetaboliten und entwickelten in diesem Zuge unterschiedliche Strategien zum Aufbau der chlorierten Stereozentren. Eine besondere Herausforderung stellte dabei die selektive *syn*-Chlorierung von Alkenen dar. Die erste Totalsynthese eines Chlorosulfolipids wurde 2009 von Carreira veröffentlicht.^[73] In der racemischen Synthese von (\pm)-Hexachlorosulfolipid (**48**) wurde eine Dichlorierungs- und Dihydroxylierungssequenz ausgehend von Ethylsorbat (**49**) unter Verwendung von Mioskowski's Reagenz Et_4NCl_3 zum Aufbau der relativen Stereozentren in **48** eingesetzt (Schema 6a).



Schema 6. Synthese von (\pm)-Hexachlorosulfolipid (**48**) mit unerwarteter Stereochemie durch Nachbargruppenbeteiligung nach Carreira *et al.*^[73]

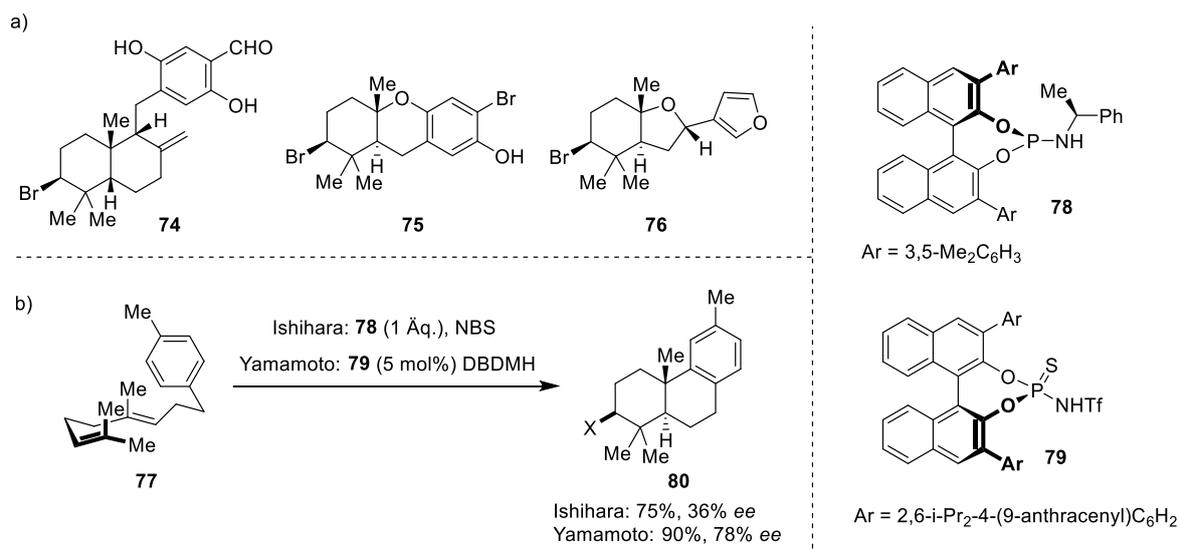
Überraschenderweise führte die Öffnung des Epoxids **52** mit TMSCl nicht wie erwartet zu einem *syn*-Chlorhydrin **56**, sondern durch den anchimeren Effekt unter Beteiligung eines benachbarten Chlorids über einen viergliedrigen Ring **55** mit Retention der Stereochemie zu dem unerwünschten *anti*-Chlorhydrin **53** (Schema 6a). Durch Änderung der relativen Konfiguration des Epoxids in **57** wurde dieser Nachbargruppeneffekt genutzt, um das Stereohepad von (\pm)-Hexachlorosulfolipid (**48**) stereoselektiv aufzubauen und die Synthese in wenigen weiteren Schritten zu vervollständigen (Schema 6b). Kurz darauf publizierten Vanderwal und Mitarbeiter ebenfalls Totalsynthesen einiger Vertreter dieser Naturstoffklasse. Neben einer racemischen Synthese von (\pm)-Danicalipin A (**69**) und (\pm)-Malhamensilipin A (**60**) vervollständigten sie 2010 die erste enantioselektive Synthese des Chlorosulfolipids **60**. Die Chiralität wurde durch die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless an Ester **61** eingeführt, gefolgt von einer Hydrierung mit P-2 Ni/Ethylendiamin zur selektiven Erzeugung des *Z*-Alkens **62** (Schema 7a).



Schema 7. Strategien von Vanderwal und Yoshimitsu zur enantioselektiven Synthese der Chlorosulfolipide a) Malhamensilipin (**60**) und b) (+)-Danicalipin (**69**); c) Asymmetrische Dichlorierung in die Synthese von (-)-Danicalipin (**69**) nach Burns.

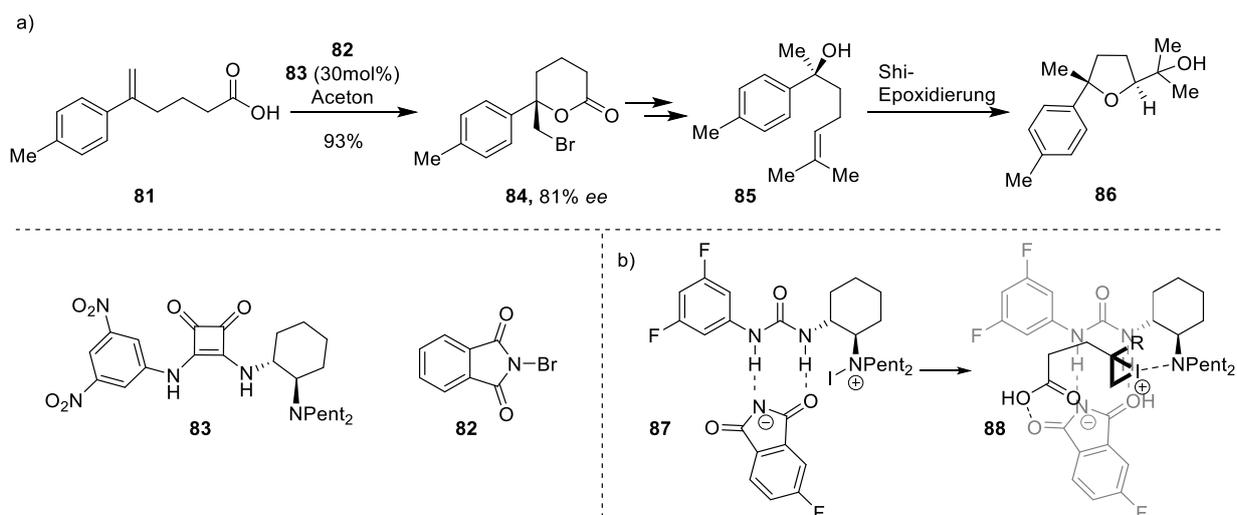
Dies ermöglichte den Aufbau des *syn*-Dichlormusters mit Et_4NCl_3 , die übrigen Stereozentren des Stereohexads **60** wurden auf ähnliche Weise aufgebaut (Schema 7a). Yoshimitsu und Mitarbeiter kombinierten enantioselektive Epoxidierungen nach Sharpless oder Shi mit einer stereospezifischen Deoxydichlorierung unter Verwendung eines Appel-artigen Systems aus NCS und Triphenylphosphin für den Aufbau des vicinal dichlorierten Abschnitts, wobei die *syn*- oder *anti*-Konfiguration der Chloride durch die Verwendung von *E*- oder *Z*-Alkenen eingestellt wurde. Nach diesem Prinzip vervollständigten sie so die asymmetrische Synthesen von **69** und **48**.^[74] In den folgenden Jahren wurden weitere enantioselektive Totalsynthesen veröffentlicht, die sich jedoch hauptsächlich auf asymmetrische C-O-Bindungsknüpfungen mit darauffolgenden stereoselektiven Chlorierungsschritten verließen.^[75] Die asymmetrischen Synthesen von Burns hingegen verkürzten die Synthesen deutlich, indem die vicinalen Dichlormuster elegant direkt mit dem System $\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, **45** und *t*-BuOCl enantioselektiv an den Edukten eingeführt werden konnten. In der Synthese des unnatürlichen Enantiomers (–)-Danicalipin (**69**) demonstrierten Burns und Mitarbeiter die Nützlichkeit ihrer zuvor entwickelten Methode, indem sie **69** in acht linearen Schritten als einzelnes Isomer herstellten (Schema 7c). Anhand dieser Beispiele wird nochmals deutlich, wie die Entwicklung von neuen Konzepten zur asymmetrischen Halogenierung nicht nur den Zugang zu neuen enantioselektiven Synthesen von bis dato synthetisch nicht zugänglichen Naturstoffen wie Halomon (**14**) ermöglichte, sondern auch die Routen zu bereits synthetisierten Naturstoffen stark vereinfachten und stufenökonomischer gestaltete.

Neben vicinal dihalogenierten Verbindungen sind zyklische Strukturen ein weit verbreitetes Strukturmotiv in der Klasse der halogenierten Naturstoffe.^[76] Eine Vielzahl an halogenierten Vertretern aus der Familie der Terpene, wie Verbindungen **74-76** (Schema 8), besitzt ein bromiertes, carbozyklisches Gerüst, welches in der Natur enzymatisch durch Übertragung einer elektrophilen Bromspezies in einer Kation- π -Zyklisierung enantioselektiv aus linearen Terpenen aufgebaut wird. Was der Natur so mühelos gelingt, ist in der synthetischen Chemie noch immer Objekt stetiger Forschung. Die Halozyklisierung von Polyenen ist nicht nur in Hinblick auf asymmetrische Methoden eine Herausforderung, allein schon für die racemischen Varianten müssen einige Hürden überwunden werden, wie niedrige Ausbeuten und unselektive Reaktionen durch Eliminierungen oder Additionsreaktionen.^[77] Das Problem der Chemoselektivität wurde auch in der Arbeitsgruppe Gulder adressiert, wenngleich bisher noch racemisch, und von Arnold und Gulder Bedingungen zur Brom-Chlor- und Iodzyklisierung in exzellenten Ausbeuten entwickelt.^[54e] Ishihara veröffentlichte die erste enantioselektive Polyen-Zyklisierung unter Verwendung stöchiometrischer Mengen eines Phosphoramidits **78**. Während in Iodzyklisierungen mit NIS bis zu 99% *ee* erreicht wurden, konnte mit NBS bei der Umsetzung von **77** nicht annähernd so gute Ergebnisse (36% *ee*) erzielt werden (Schema 8b).^[78]



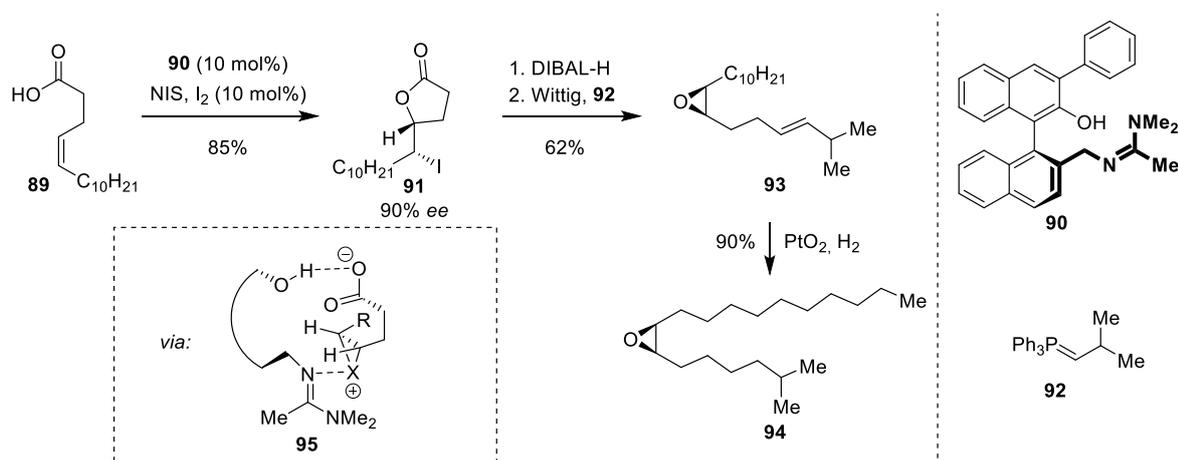
Schema 8. a) Halogenhaltige zyklische Terpenoide; b) Enantioselective Bromzyklisierungen nach Ishihara^[78] und Yamamoto^[79].

Mit Yamamotos Terpenzyklisierung,^[79] die katalytisch das BINOL-Thiophosphoramid **79** in Verbindung mit Dibromdimethylhydantoin (DBDMH) durch kombinierte Brønsted-Säure- und Lewis-Basenaktivierung einsetzt, wurde die erste katalytische, enantioselective Methode zur Terpenzyklisierung veröffentlicht. Substrat **77** konnte mit dem katalytischen System mit guter Selektivität (78% *ee*) zyklisiert werden. Eine Reihe an weiteren Geranyl- und Homogeranylverbindungen wurde unter diesen Bedingungen mit hoher Enantioselectivität von bis zu 98% *ee* umgesetzt. Wie an diesen Beispielen veranschaulicht wurde, eröffnen selektive Halozyklisierungen Zugang zu einer Großzahl an nützlichen Strukturen, die nicht nur Naturstoffe darstellen sondern auch vielseitige Intermediate in der organischen Chemie sind und in vielen Transformationen zur weiteren Funktionalisierung genutzt werden können.



Schema 9. a) Enantioselective Bromlaktonisierung in der Synthese von Sesquiterpenoide (–)-Gossoronol (**85**) und (–)-Boivinianin B (**86**); b) Postulierter Mechanismus mit Stereoinduktion in der enantioselectiven Halolaktonisierung mit Harnstoffkatalysatoren nach Jacobsen.^[80]

Es liegt deshalb nahe, dass selektive Halogenierungsreaktionen auch zur Erzeugung von Stereozentren in Intermediaten von Naturstoffsynthesen eingesetzt wurden, bei denen das Zielmolekül kein Halogen enthält. Ähnlich zu einer Methode zur asymmetrischen Halolaktonisierung nach Jacobsen^[80] wurde von Aursnes *et al.* eine asymmetrische Bromlaktonisierung zum Aufbau des Stereozentrums im zyklischen Lakton-Intermediat **84** in der asymmetrischen Totalsynthese der Sesquiterpenoide (-)-Gossoronol (**85**) und (-)-Boivinianin B (**86**) eingesetzt (Schema 9a).^[81] Durch den Einsatz von Quadratsäureamid **83** wurde das quarternäre Stereozentrum mit einem Enantiomerenüberschuss von 81% aufgebaut. Der Mechanismus wurde von den Autoren zwar nicht diskutiert, Jacobsen und Mitarbeiter postulieren jedoch in einem ähnlichen System mit einem Harnstoff einen Mechanismus, bei dem das Halogenierungsreagenz (in diesem Fall *N*-Iodphthalimid) durch Wasserstoffbrückenbindung aktiviert, und das Halogen auf das tertiäre Amin übertragen wird. Dies ist nun die aktive Spezies **87**, die auf ein koordiniertes Substratmolekül enantiokontrolliert das Haleniumion überträgt, welches durch Angriff der Carbonsäure abgefangen wird (Schema 9b).



Schema 10. Enantioselective Iodlaktonisierung zum Aufbau der Stereozentren im Epoxid von (+)-Disparlure (**94**) nach Klokowski *et al.*^[82]

In der Synthese von (+)-Disparlure (**94**) von Klokowski und Martin^[82] wurde eine enantioselective Iodlaktonisierung zum Aufbau der Stereozentren im Naturstoff **94** angewendet.^[46] (+)-Disparlure (**94**) ist ein Pheromon des Nachtfalters *Lymantria dispar* und wird zur Eindämmung der Populationen des Fraß-Schädlings eingesetzt. Es ist aus einer langen, linearen Alkankette aufgebaut mit einem Epoxid als einzige funktionelle Gruppe. Die enantioselective Synthese des Epoxids stellte somit aufgrund fehlender dirigierender Gruppen eine anspruchsvolle Aufgabe dar. Nach einer Methode zur asymmetrischen Halolaktonisierung, die bereits wenige Jahre vorher von der Arbeitsgruppe Martin entwickelt wurde,^[83] nutzen Klokowski und Martin die enantioselective Iodlaktonisierung zur Erzeugung des Stereozentrums durch die Umsetzung von *Z*-Alken **89** mit NIS und I₂ in Gegenwart von 10 mol% des Katalysators **90**. Das Lakton **91** wurde durch eine Eintopf-Reaktion durch Reduktion gefolgt von einer Wittig Olefinierung in Epoxid **93** überführt, und nach Hydrierung der Doppelbindung das Zielmolekül **94** dargestellt (Schema 10).^[82, 84] Auch in diesem Fall konnte mit Hilfe der asymmetrischen

Halofunktionalisierung der entscheidende synthetische Schritt vollzogen werden. Trotzdem in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht wurden, ist die Halogenchemie immer noch ein spannendes, innovatives Forschungsfeld. In Hinblick auf die Fülle an halogenierten Naturstoffen mit hochkomplexen Strukturen besteht aber nach wie vor Bedarf an Strategien zur selektiven Halogenierung sowie an neuen Reaktionen, Reagenzien und Methoden. Die Forschung in der Methodenentwicklung, kombiniert mit der Naturstoffsynthese, führt zu dem Austesten von Grenzen, der Entwicklung neuer Ideen und bringt somit letztendlich eine Fülle an neuen Methoden, Strategien und Konzepten.

4. Studien zur Synthese des Naturstoffs HB-372 peak 8 (29)

Moderne Analytik mit hochauflösender Massenspektrometrie und spektroskopischen Methoden wie NMR (nuclear magnetic resonance) haben die Strukturaufklärung von neuen Naturstoffen erheblich erleichtert. Nichtsdestotrotz ist die Totalsynthese von Naturstoffen zur Ermittlung insbesondere der Konfigurationen von Stereozentren immer noch ein wichtiges Werkzeug zur zweifelsfreien Bestimmung von neuartigen Strukturen.^[85] Ein solcher Fall ist der Naturstoff HB-372 peak 8 (**29**) – ein mariner Sekundärmetabolit eines neuen Streptomyccetenstamms, der in einem Schwamm der Gattung *Halichondria panicea* in etwa 6 m Tiefe in der Ostsee gefunden wurde. Der bisher noch unbenannte Naturstoff **29**, mit der Bezeichnung HB-372 peak 8 (Abb. 8a), wurde mit Zellkulturen auf Bioaktivität getestet, wobei eine Aktivität gegen das gram-positive Bakterium *B. subtilis* festgestellt wurde. Die Kultivierung des Bakterienstamms, Isolierung und vorläufige Strukturbelegung erfolgte durch die Arbeitsgruppe Imhoff,ⁱ die mit den verfügbaren analytischen Methoden (2D-NMR, Massenspektrometrie) einen bizyklischen Kern mit einer Hydantoin-Einheit, die mit einem Oxazolin-Ring fusioniert ist, postulierten. Ferner wurde eine Hexylseitenkette identifiziert, die über einen Ether mit dem Grundgerüst verbunden ist. Aufgrund seines hohen Heteroatom- und geringen Wasserstoffanteils konnte der isolierten Substanz jedoch nicht zweifelsfrei einer Struktur zugewiesen werden.

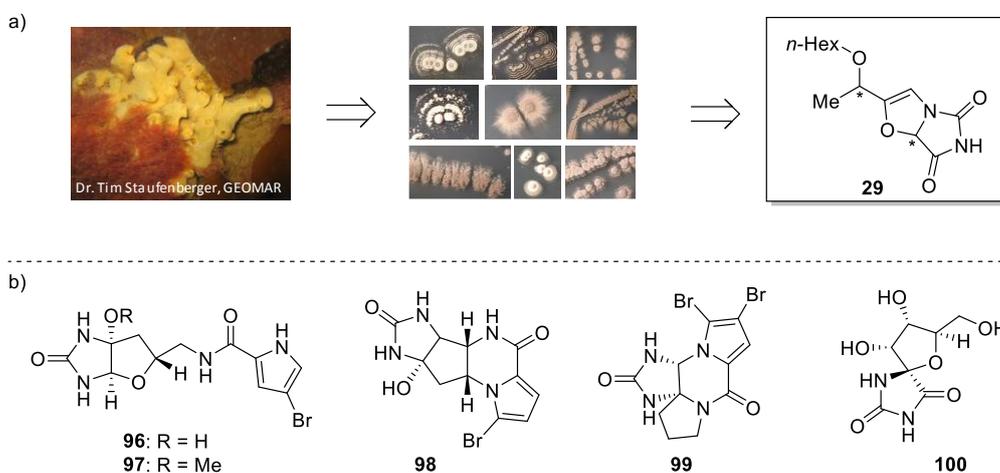


Abb. 8. a) Probe des Brotkrumenschwamms *Halichondria panicea* (Foto: Dr. Tim Staufenberger, GEOMAR), Bakterienkulturen, die mit *Halichondria panicea* vergesellschaftet sind und putative Struktur des isolierten Naturstoffs HB-372 peak 8 (**29**); b) Vertreter der Pyrrol-2-aminoimidazol Alkaloide.

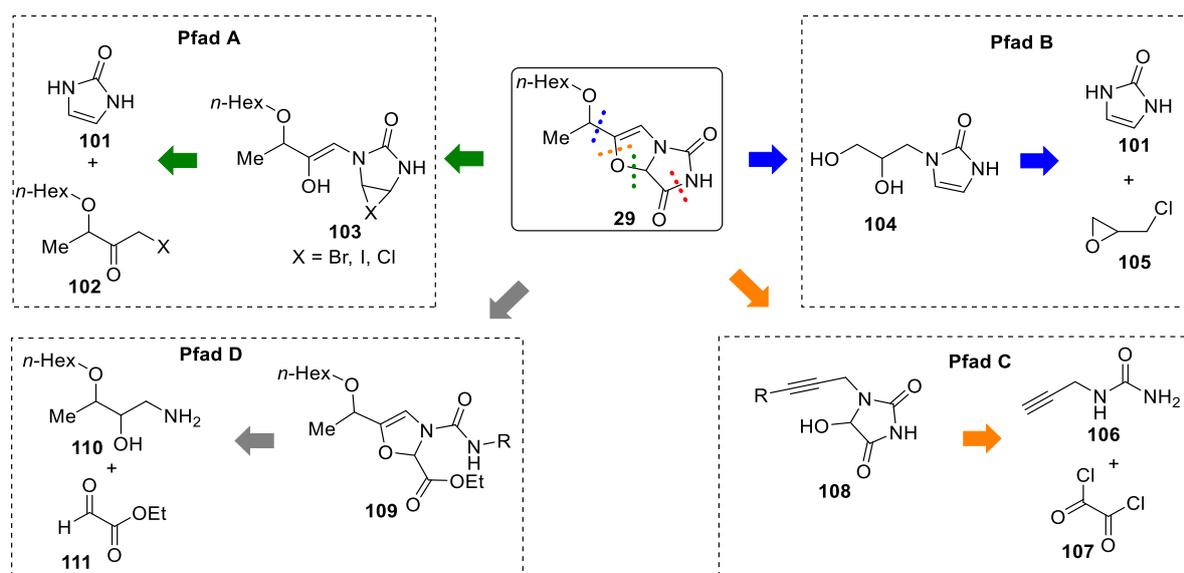
Diese putative Struktur, insbesondere die Verknüpfung der beiden Heterozyklen über den Stickstoff, ist in dieser Form bislang noch gänzlich unbekannt. So existieren zwar Naturstoffe mit entfernt ähnlichen Strukturelementen, zum Beispiel Vertreter der Pyrrol-2-aminoimidazol-Alkaloide wie die bioaktiven Naturstoffe Slagenine A und B (**96** und **97**) und Agelastatin (**98**), die aus Schwämmen der Gattung

ⁱ Prof. J. Imhoff und Julia Wiese vom Kieler Wirkstoffzentrum (KiWiZ) und GEOMAR

Agelas isoliert wurden, sowie Dibromphakellstatin (**99**), das aus *Phakellia mauritiana* isoliert wurde,^[86] oder Hydantoicidin (**100**), ein spirozyklischer Naturstoff mit herbiciden Eigenschaften, der von Streptomyceten produziert wird.^[87] Die Doppelbindung im Oxazolinfragment sowie die ungewöhnliche Fusion der zwei 5-gliedrigen Heterozyklen unterscheiden das Grundgerüst der Verbindung HB-372 (**29**) jedoch deutlich von den bekannten hydantoin-haltigen Naturstoffen, weshalb der Strukturvorschlag auch nicht durch den Vergleich mit diesen ähnlichen Systemen belegt werden konnte. Zusätzlich ließ sich aus den zur Verfügung stehenden Methoden keine Aussage über relative und absolute Konfiguration der zwei Stereozentren (in Abb. 8 durch Sternchen markiert) treffen. Aus diesem Grund sollte die Struktur in einer Totalsynthese durch den schrittweisen, nachvollziehbaren Aufbau des vorgeschlagenen Molekülgerüsts evaluiert und damit die relative sowie absolute Konformation bestimmt werden.

4.1 Retrosynthetische Analyse von HB-372 (**29**) und Vorarbeiten

Bei Betrachtung des bicyklischen Gerüsts von **29**, das aus einer Hydantoin- und einer Oxazolin-Einheit besteht, welche über einen Stickstoff und eine C,O-Bindung miteinander verknüpft sind, ergeben sich drei generelle Herangehensweisen zur retrosynthetischen Zerlegung der Struktur: Zum einen kann der erste Schnitt an der Verbindung von Oxazolinring und Hydantoin, am Aminal, angesetzt werden (Schema 11, Pfad A und B). Dies könnte einerseits ausgehend von einem Substrat **102** mit bereits installierter, intakter Seitenkette geschehen und die Doppelbindung des Oxazolinrings über die Bildung eines Enolats **103** aufgebaut werden (Pfad A). Dieser eleganten Variante steht andererseits die Möglichkeit gegenüber, zunächst den bicyklischen Kern durch eine Halozyklisierung des Alkohols **104** aufzubauen, und die Seitenkette im letzten Schritt einzufügen (Pfad B).

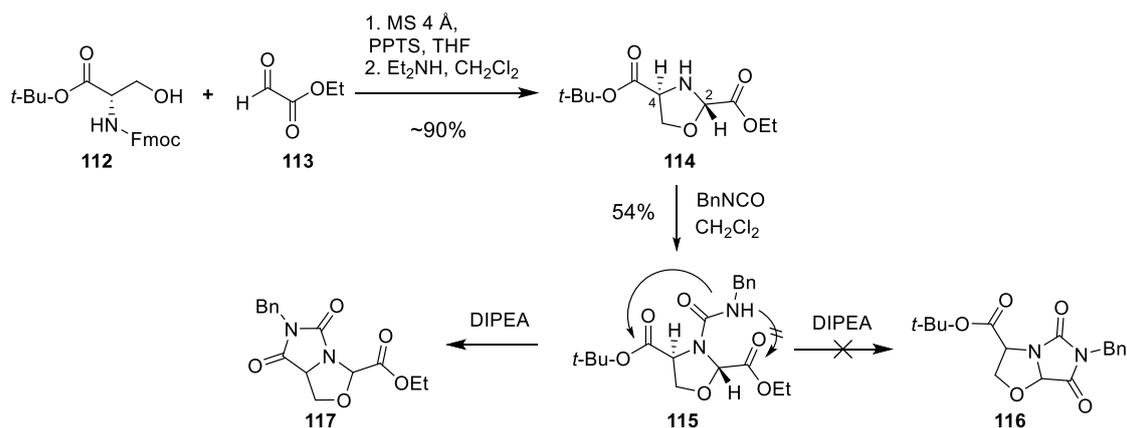


Schema 11. Retrosynthetische Ansätze zur Synthese der bicyklischen Grundstruktur des putativen Naturstoffs HB-372 peak 8 (**29**).

Eine weitere Möglichkeit (Pfad C) besteht darin, die Schnittstelle am zyklischen Allylether anzusetzen, folglich von einem Hydroxy-Hydantoin **108** auszugehen, und den Bizyklus beispielsweise durch die Zyklusomerisierung einer Alkinverbindung zu konstruieren. Zudem kann der Schnitt an der Imidfunktion des Hydantoinrings erfolgen (Pfad D) und somit der Bizyklus über die Konstruktion eines Oxazolinrings aufgebaut werden. Dies wurde im Arbeitskreis Gulder bereits versucht und führte zu keinem Erfolg.^[88] Ausgehend von dieser Überlegung sollten drei verschiedene Herangehensweisen zum Aufbau des Grundgerüsts von **29** durchgeführt werden:

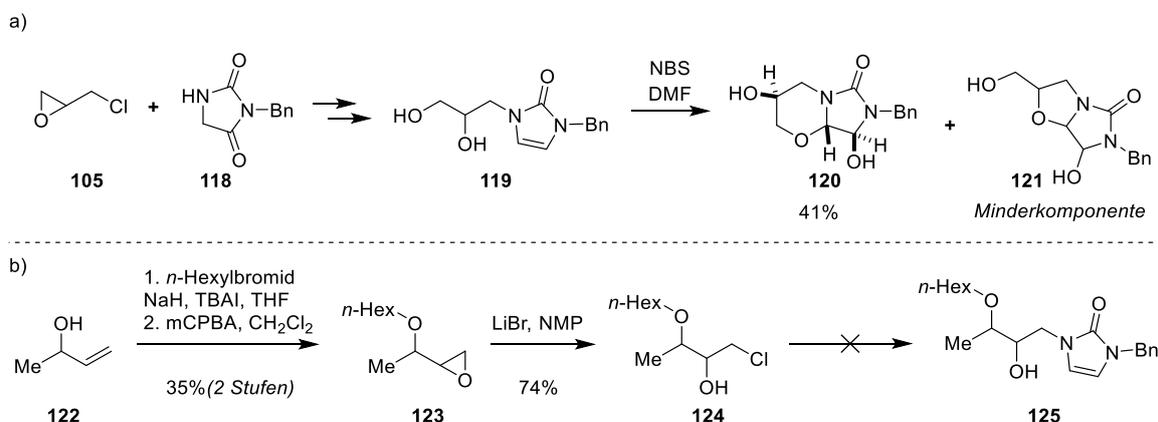
- Pfad A verfolgt eine weitestgehend lineare Syntheseroute, bei der die Hexylseitenkette bereits am Anfang an **102** installiert wird. Der Schlüsselschritt zum Aufbau des bicyklischen Grundgerüsts stellt ein halonium-induzierter Ringschluss mit vorhergehender Enolbildung dar (Schema 1, Pfad A), der durch eine anschließende Oxidation zum Zielmolekül **29** führen sollte.
- Ein zweiter Ansatz zur Synthese ist der Aufbau der bicyklischen Grundstruktur mit anschließender Funktionalisierung zum Aufbau der Seitenkette (Pfad B). Auch hier soll der Oxazolin-Heterozyklus durch einen halonium-induzierten Ringschluss aufgebaut werden, die Doppelbindung im Oxazolinfragment jedoch in einem zweiten Schlüsselschritt, einer Isomerisierung, eingeführt werden.
- Pfad C verfolgt eine Strategie, in deren Folge der retrosynthetische Schnitt zum Aufbau der bicyklischen Struktur an der Enoletherbindung ansetzt – ausgehend von einem Hydroxyhydantoin **108**, das intramolekular an einer aktivierten, elektrophilen Mehrfachbindung angreifen soll.

Im Vorfeld zu der hier vorgestellten Arbeit wurden im Arbeitskreis Gulder bereits einige Versuche unternommen, den Naturstoff **29** zu synthetisieren.^[88] Die vorhergehenden Arbeiten konzentrierten sich dabei hauptsächlich auf den Aufbau des Oxazolinrings (Pfad D), wie beispielhaft an einer Syntheseroute ausgehend von Serin gezeigt werden soll: Bei dieser Route sollte zunächst die Zykluskondensation von einem Aminoalkohol **112** und Oxalsäurederivat **113** zu einem Oxazolidinring **114** führen, der anschließend mit Benzylisocyanat zur Einführung des Urea-Motivs umgesetzt werden sollte (Schema 12). Da die Aminoalkohole aus chiralen Vorstufen hergestellt wurden, war hier von vorneherein die Möglichkeit einer enantioselektiven Synthese und damit die Ermittlung der absoluten Konfiguration der Stereozentren in **29** gegeben. Während der Arbeiten wurde jedoch klar, dass die Oxazolidin-Intermediate schwer zu isolieren und zu handhaben waren. Insbesondere die schlechte Reproduzierbarkeit stellte einen wesentlichen Schwachpunkt der Synthesestrategie dar. Ein weiterer Rückschlag wurde bei der Zyklisierung des Hydantoinrings im gezeigten Beispiel erlitten: Nachdem **115** erfolgreich synthetisiert werden konnte, zyklisierte die Struktur im nächsten Schritt durch den nukleophilen Angriff des Amids am *tert*-Butylester zum falschen Bizyklus **117** anstatt zu **116** (Schema 12). Aufgrund dieser Reaktivität sowie der eingeschränkten Reproduzierbarkeit der Umsetzungen zu den Oxazolidinen **114** wurde diese Route nicht weiter verfolgt.



Schema 12. Beispiel eines Syntheseansatzes über die Darstellung des Oxazolinrings (Syntheseroute D).^[88c]

Auch für Pfad A wurden im Vorfeld bereits Versuche durchgeführt. Zur Ermittlung geeigneter Bedingungen für den halonium-induzierten Ringschluss wurde Modellsubstrat **26** verwendet, welches zügig aus leicht verfügbaren Edukten Epichlorhydrin (**105**) und *N*-Benzylhydantoin (**118**) hergestellt werden konnte (Schema 13). Im nächsten Schritt wurde das Diol **119** verschiedenen Zyklisierungsbedingungen ausgesetzt. In diesen Arbeiten wurde für die Bromzyklisierung an Imidazolone **119** eine starke Lösungsmittelabhängigkeit festgestellt. Die Verwendung von Lewis-basischen, aprotischen Lösungsmitteln wie DMF aber auch NMP war für einen erfolgreichen Ringschluss essentiell.^[89]

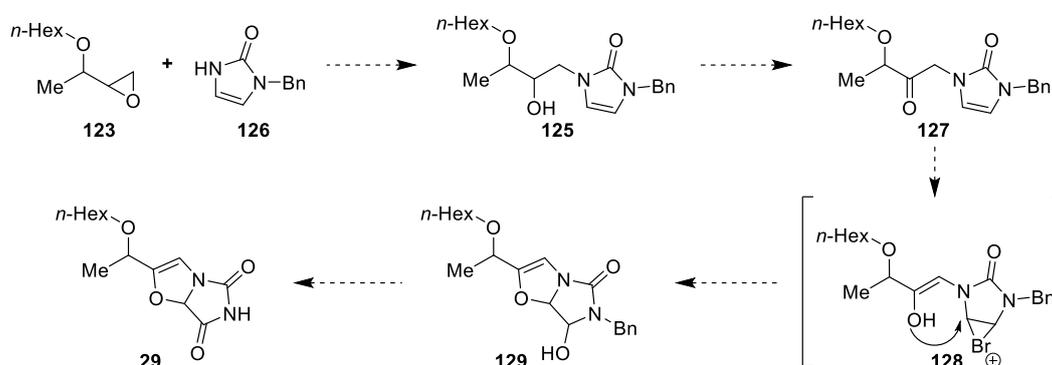


Schema 13. a) Arbeiten zur Bromzyklisierung des Imidazolonsubstrats **119**; b) Versuche zur Synthese des authentischen Ringschlusssubstrats **125**.

Allerdings wurde nicht die Zyklisierung zum erwünschten 5,5-bicyklischen System **121** bevorzugt beobachtet, sondern hauptsächlich Produkt **120** als Hauptkomponente isoliert (Schema 13a). Ebenso wurde die Synthese des authentischen Ringschlusssubstrats begonnen und mit der Darstellung des Epoxids **123** ein Ansatzpunkt für weitere Arbeiten gesetzt (Schema 13b). Vorläufige Versuche, das Chlorhydrin **123** mit Hydantoin **118** zu kuppeln waren zwar nicht erfolgreich, insgesamt dienen die erhaltenen Ergebnisse zur Zyklisierung der vorliegenden Arbeit jedoch als Ausgangspunkt zu weiteren Studien in der Totalsynthese des Naturstoffs HB-372 peak 8 (**29**).

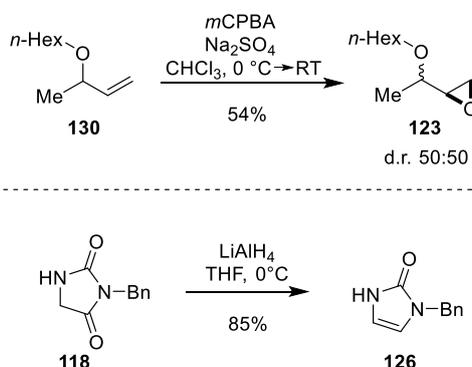
4.2 Synthesepfad A: Studien zur Halozyklisierung

Aufbauend auf gezeigten Vorarbeiten zur Totalsynthese des Naturstoffs HB-372 (**29**) ist in der Synthese nach Pfad A der Aufbau des Bicyklusses über einen halonium-induzierten Ringschluss aus einem Imidazolonderivat **127** vorgesehen, bei der die Doppelbindung des Imidazolons mit einem elektrophilen Halogenierungsreagenz für einen nukleophilen Angriff aktiviert wird. Der Angriff des Carbonylsauerstoffs sollte über die Enolform **128** erfolgen und so die bicyklische Oxazolin-Hydantoinstruktur **129** konstruiert werden. Schlüsselintermediat **127** enthält bereits die intakte Hexylseitenkette, wodurch ein konkurrierender Angriff der Hydroxy-Funktion und damit die 6-Rings (vgl. Schema 13a) vermieden wird (Schema 14).



Schema 14. Geplante Syntheseroute zum putativen Naturstoff **29** über eine Bromzyklisierung der Enolform von Schlüsselintermediat **127**.

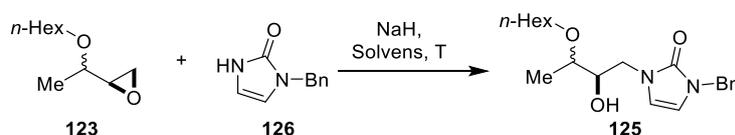
Zur Synthese des Schlüsselintermediats **125** wurde, entsprechend einer Vorschrift aus vorherigen Arbeiten, Buten-2-ol (**122**, Schema 13) zunächst zu **130** verethert und anschließend die Doppelbindung mit *m*CPBA in einer Priletschajew-Reaktion zu Epoxid **123** oxidiert, letzteres wurde mit 54% Ausbeute in einem Diastereomerenverhältnis von 50:50 erhalten (Schema 15, oben). Die Darstellung des Imidazolonderivats **126** erfolgte nach einer Vorschrift von Cortes *et al.*^[90] ausgehend von *N*-Benzyldantoin (**118**) in bis zu 85% Ausbeuten (Schema 15, unten).



Schema 15. Synthese des Epoxids **123** und Imidazolons **126** als Vorstufen für das Ringschlusssubstrat.

Die Verknüpfung des Seitenkettenfragments **123** mit dem Imidazolionfragment **126** stellte jedoch eine erste Herausforderung dar. Beispiele von nukleophilen Reaktionen mit Imidazolion **126** in der Literatur legten die Verwendung von NaH als starke, nicht nukleophile Base nahe,^[91] die Umsetzung bei Raumtemperatur mit NaH (1.5 Äq.) in THF zeigte jedoch keine Produktbildung (Tabelle 1, Eintrag 1). Die Reaktionstemperatur wurde deshalb auf 40 °C erhöht, und Imidazolion **126** leicht überstöchiometrisch eingesetzt (1.5 Äq.), wodurch die Bildung von Produkt **125**, wenn auch nur in Spuren, beobachtet werden konnte (Tabelle 1, Eintrag 2). Entsprechend dem angedeuteten Trend wurden nun Reaktionstemperatur (Tabelle 1, Eintrag 3) und Äquivalente an **126** sowie Base erhöht (Tabelle 1, Eintrag 4), wodurch die Ausbeute an **125** weiter auf 17% bzw. 61% gesteigert werden konnte. Durch eine Änderung in der Reaktionsführung, und zwar der Zugabe des Epoxids **123** bei 60 °C, nachdem das Imidazolion **126** für eine Stunde mit NaH bei dieser Temperatur deprotoniert wurde, konnte die Ausbeute auf 72% verbessert werden (Tabelle 1, Eintrag 5). Insgesamt wurden in THF die besten Ergebnisse erzielt, während in Toluol, sogar bei höheren Temperaturen von 100 °C, niedrigere Ausbeuten von nur 29-59% erhalten wurden (Tabelle 1, Eintrag 6 und 7). Das polare aprotische Lösungsmittel DMF hingegen zeigte sich als ungeeignet mit nur geringen bis moderaten Ausbeuten (Tabelle 1, Eintrag 8 und 9).

Tabelle 1. Auszug aus den getesteten Reaktionsbedingungen zur Epoxidöffnung mit Imidazolion **126**.

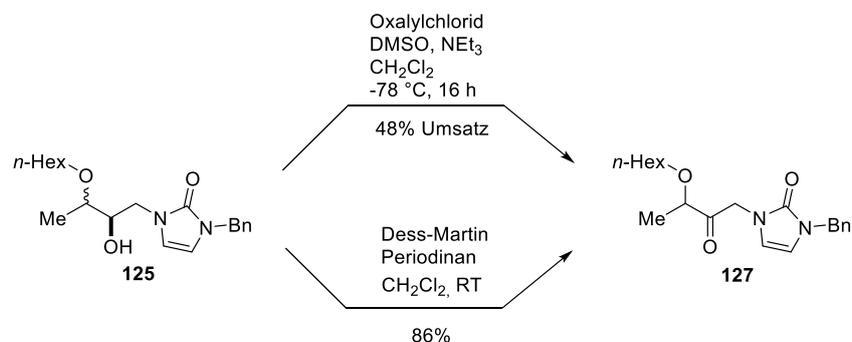


Eintrag	126 [Äq.]	NaH [Äq.]	Solvens (M)	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	1.0	1.5	THF (1.0)	RT	24	-
2	1.5	2.0	THF (0.5)	40	96	Spuren
3	1.5	2.0	THF (1.0)	60	48	17
4	2.5	2.5	THF (1.0)	60	48	61
5 ^a	2.5	2.6	THF (0.5)	60	24	72
6	2.5	2.6	Toluol (0.5)	60	24	59
7	1.5	1.75	Toluol (0.3)	100	48	29
8	1.5	1.75	DMF (0.3)	40	48	-
9	2.5	2.6	DMF (0.5)	60	25	41

a) **126** wurde bei 60 °C in THF mit NaH versetzt und 1 h gerührt, dann erfolgte die Zugabe von Epoxid **123**.

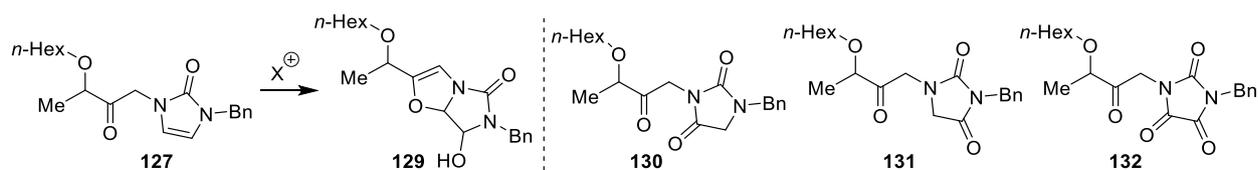
Das nun zugängliche Imidazolion **125** wurde im nächsten Schritt einer Oxidation des sekundären Alkohols zu Keton **127** unterzogen (Schema 16). Bei der Wahl des Oxidationsmittels musste darauf geachtet werden, dass die Doppelbindung des Imidazolionrings unter den Oxidationsbedingungen

unberührt bleibt. Ein geeignetes System für solche Umsetzungen ist Oxalylchlorid mit DMSO und Triethylamin bei tiefen Temperaturen, bekannt als Swern-Oxidation^[92] – eine milde Methode, sekundäre Alkohole zum entsprechenden Keton zu oxidieren. Der Umsatz mit diesem Oxidationsprotokoll im vorliegenden System war jedoch auch bei verlängerter Reaktionszeit stets unvollständig (Schema 16, oben).



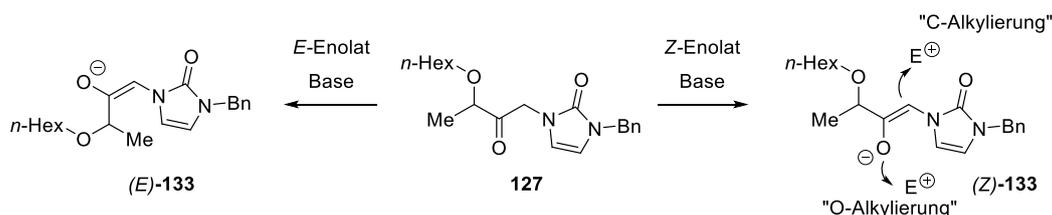
Schema 16. Oxidation des Alkohols **125** zu Keton **127** durch Swern-Oxidation und mit Dess-Martin Periodinan.

Die Verwendung von Dess-Martin Periodinan^[93] hingegen führte bereits nach drei Stunden Reaktionszeit in hoher Ausbeute (86%) zu dem gewünschten Intermediat **127** (Schema 16, unten). Nachdem das Ringschlusssubstrat **127** hergestellt werden konnte, sollte nun der Schlüsselschritt, die Halozyklisierung zu **129**, durchgeführt werden. Studien zur Zyklisierung von Imidazolone-Systemen aus vorhergehenden Arbeiten hatten gezeigt, dass ein Lewis-basisches, aprotisches Lösungsmittel für die Zyklisierung notwendig ist (vgl. Abschnitt 4.1), weshalb Keton **127** zunächst unter diesen Standardbedingungen mit NBS in DMF umgesetzt wurde (Tabelle 2, Eintrag 1). Eine Reaktionskontrolle mit Dünnschicht-Chromatographie (DC) zeigte bereits nach einer Stunde kompletten Umsatz, die isolierten Produkte wurden jedoch als offenkettige Oxidationsprodukte **130** und **131** identifiziert. Die Verwendung von Selectfluor zur Erzeugung einer reaktiven Spezies führte nur zu Zersetzung (Tabelle 2, Eintrag 2). Die Zugabe von NEt₃ zur Reaktion von **127** mit NBS führte ebenfalls nur zu den Oxidationsprodukten **130** und **131** (Tabelle 2, Eintrag 3). Auch die Verwendung von elementarem Brom führte zu keiner Zyklisierung, stattdessen fand ebenfalls eine Oxidation der Imidazolone-Struktur statt (Tabelle 2, Eintrag 4). Die Erzeugung eines Enolats aus dem Keton **127** ist essentiell für einen erfolgreichen Ringschluss, da sich gezeigt hatte, dass der Carbonylsauerstoff nicht Nukleophil genug für einen Angriff an dem aktivierten Imidazolone-Fragment ist. Obwohl Ketone im Gleichgewicht mit ihrer Enolform vorliegen können (Keto-Enol-Tautomerie), zeigten die Resultate der Umsetzungen mit NBS und Brom in DMF, dass das Gleichgewicht hauptsächlich auf der Seite des Ketons liegen muss und deshalb nur Produkte aus der Reaktion der Doppelbindung mit einem externen Nukleophil erhalten wurden (Tabelle 2, Eintrag 1, 3 und 4).

Tabelle 2. Versuche zum Ringschluss von **127** über eine halonium-induzierte Zyklisierung.

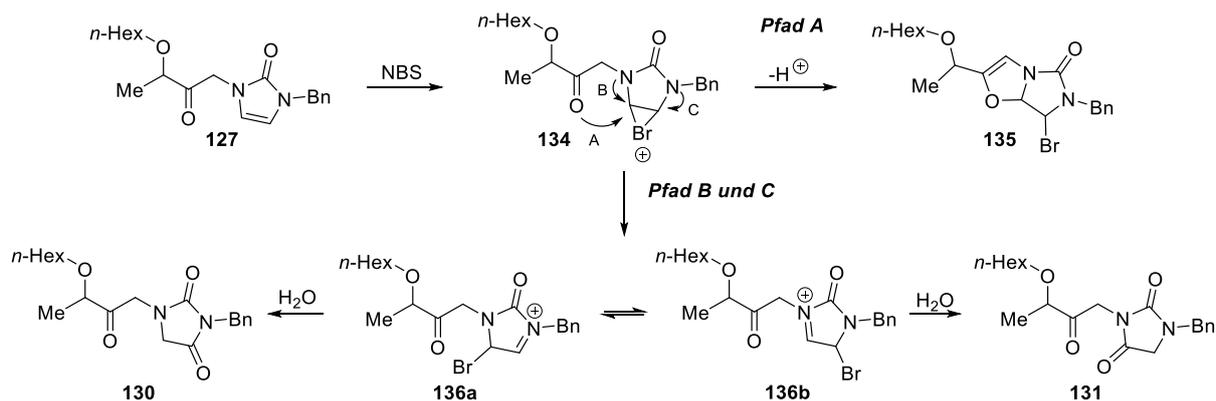
Eintrag	X ⁺ -Quelle	Base	Solvens	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1	NBS	-	DMF	RT	1	130, 131 , Zersetzung
2	Selectfluor	-	DMF	RT	3	Zersetzung
3	NBS	NEt ₃	DMF	RT	3	130, 131 (50:50)
4	Br ₂	NEt ₃	DMF	-78 → 0	2	130, 131, 132 (46:36:18)
5	NBS	NaH	DMF	RT	48	unselektive Reaktion
6	NBS	KHMDS	DMF	RT	24	Zersetzung
7	NBS	KHMDS	DMF	60	16	Zersetzung
8	NBS	LDA	DMF	0	16	unselektive Reaktion
9	NBS	DIPEA	Dioxan	RT	2	Zersetzung

Das acide Proton in α -Position zu der Carbonylgruppe kann durch Verwendung einer geeigneten Base deprotoniert und so ein Enolat erzeugt werden. Je nach verwendeten Bedingungen ist die Enolatbildung, sowie die darauffolgende Reaktion, regio- und stereoselektiven Tendenzen unterworfen. Die Herausforderung bei der geplanten Umsetzung bestand nun in der selektiven Erzeugung eines *Z*-Enolats **133**, damit der nukleophile Sauerstoff des Alkoxids in räumlicher Nähe zu der Doppelbindung des Imidazolringes steht. Darüber hinaus wurden Bedingungen benötigt, die eine *O*-Alkylierung vor einer *C*-Alkylierung bevorzugen (Schema 17).

**Schema 17.** Herausforderungen bei der Enolatbildung im Schlüsselschritt zum Aufbau des Bicyklusses.

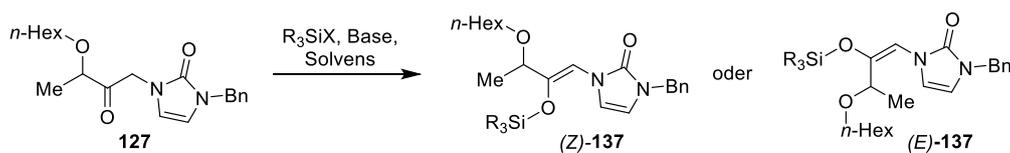
Die benötigten Bedingungen wurden qualitativ nach dem HSAB-Prinzip^[94] formuliert: Während Basen mit kleinen, an Sauerstoff koordinierenden Metallionen wie Lithium bevorzugt *E*-Enolate bilden, und bei einer Reaktion mit Elektrophilen eher das *C*-Alkylierungsprodukt gebildet wird, sollten Basen mit großen, nicht-koordinierenden Metallionen die erwünschte *Z*-Enolatbildung und *O*-Alkylierung begünstigen. Um die Bildung des *Z*-Enolats zu bevorzugen wurde **127** also zunächst mit NaH oder KHMDS umgesetzt, was jedoch nur zu Zersetzung und damit zu unidentifizierbaren Gemischen führte (Tabelle 2, Eintrag 5-7). Dies änderte sich auch nicht durch Verwendung der sterisch anspruchsvollen

Base Lithiumdiisopropylamin (LDA, Tabelle 2, Eintrag 8). Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass nach der Reaktion der Doppelbindung kein intramolekularer Angriff des Carbonylsauerstoffs erfolgte, sondern die Oxidationsprodukte in einer Konkurrenzreaktion entstanden waren. Mögliche Reaktionswege zu den erhaltenen Oxidationsprodukten **130** und **131** führen über die Bildung einer Iminiumspezies **136a** oder **136b**, durch Öffnung des Bromiraniumions **134** ausgehend von den benachbarten Stickstoffen (Schema 18, Pfad B und C) als Konkurrenzreaktion zum nukleophilen Angriff des Sauerstoffs (Schema 18, Pfad A).



Schema 18. Mechanistische Überlegungen zu möglichen konkurrierenden Reaktionspfaden der Umsetzung von **127** mit NBS.

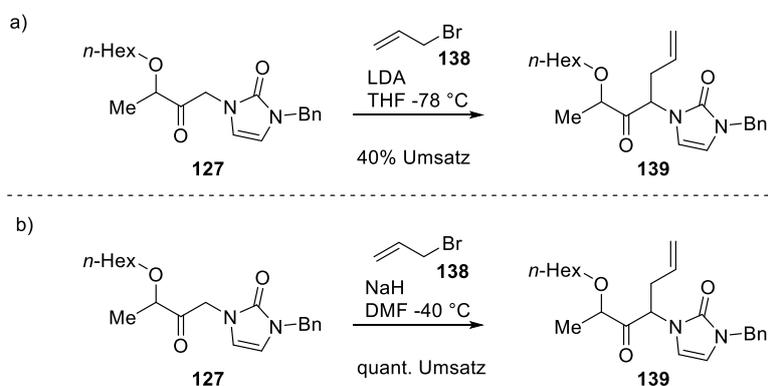
Um mehr Klarheit über die Möglichkeit zur Bildung des Enolats zu gewinnen, sollte versucht werden, das Enolat **133** über die Bildung eines Silylethers **137** abzufangen (Tabelle 3). Da Silylenolether, insbesondere TMS-Ether, empfindliche Verbindungen sind, wurde zur Reaktionskontrolle neben DC auch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie aus einem Aliquot des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Selektivität der *E*- oder *Z*-Enolatbildung unterliegt einer Lösungsmittelabhängigkeit, wobei polare, aprotische Lösungsmittel wie DMF die Bildung eines *Z*-Enolats begünstigen können.^[95] Aus diesem Grund wurde **127** zunächst mit NaH mit unterschiedlichen Silylierungsreagenzien in DMF getestet (Tabelle 3, Eintrag 1-4). Unter diesen Bedingungen wurde jedoch keine Reaktion von **127** beobachtet, weshalb das Lösungsmittel zu Dichlormethan gewechselt wurde. Auch hier wurde keine Produktbildung beobachtet, weder unter Verwendung von Triethylamin noch mit KHMDS als Base (Tabelle 3, Eintrag 5 und 6). Schließlich wurden Standardbedingungen – LDA in THF mit TBSCl oder TMSTf bei tiefen Temperaturen von $-50\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $-78\text{ }^\circ\text{C}$ – eingesetzt, aber auch hier wurde keinerlei Produktbildung beobachtet (Tabelle 3, Eintrag 7 und 8).

Tabelle 3. Getestete Bedingungen zum Abfangen des Enolats als Silylether.

Eintrag	Base	Silylreagenz	Solvens	T [°C]	Ergebnis ^a
1	NaH	TBSTf	DMF	-50	Kein Umsatz
2	NaH	TMSTf	DMF	-50	Kein Umsatz
3	NaH	TBSCl	DMF	-15	Kein Umsatz
4	NaH	TESCl	DMF	-15	Kein Umsatz
5	NEt ₃	TMSTf	CH ₂ Cl ₂	0°C	Kein Umsatz
6	KHMDS	TMSTf	CH ₂ Cl ₂	0°C	Kein Umsatz
7	LDA	TBSCl	THF	-50 → 25	Kein Umsatz
8	LDA	TMSTf	THF	-78	Kein Umsatz

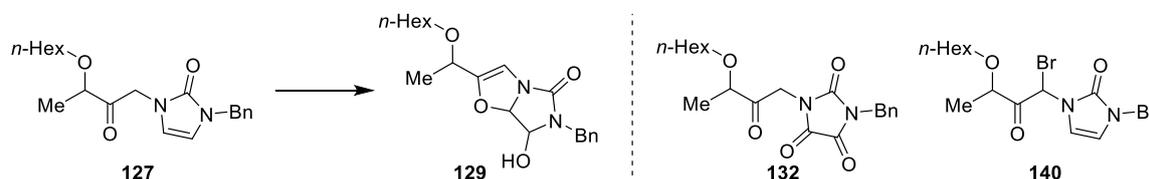
a) Umsatz durch DC-Chromatographie und durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ermittelt.

Diese Ergebnisse warfen die Frage auf, ob die verwendeten Basen überhaupt geeignet sind, in α -Position zum Keton zu deprotonieren, oder ob die Bildung eines Enolats vorliegt, dieses aber nicht mit den Silylreagenzien reagiert. Um dieser Frage auf den Grund zu gehen, wurde mit Allylbromid (**138**) ein robusteres Elektrophil eingesetzt, um das Enolat **133** abzufangen. Somit sollte ein stabiles isolierbares Produkt **139** erhalten werden, da mit **138**, anders als mit den Silylreagenzien, eine C-Alkylierung erwartet wurde. Mit LDA in THF wurde bei tiefen Temperaturen tatsächlich die Bildung des alkylierten Produktes **139** beobachtet, wenn auch mit nur unvollständigem Umsatz von **127** (Schema 9a). Nachdem gezeigt werden konnte, dass eine α -Alkylierung von **127** möglich ist, wurde nun dazu übergegangen, die Durchführbarkeit dieser Reaktion mit der nicht-koordinierenden Base NaH in DMF zu überprüfen, was bei tiefen Temperaturen von -40 °C mit vollständigem Umsatz bewerkstelligt werden konnte (Schema 19b).

**Schema 19.** Alkylierung in α -Position mit Allylbromid (**138**) unter Verwendung von LDA und NaH.

Basierend auf den Resultaten der Allylierung sollte nun in einer Reaktionsfolge zunächst das Enolat gebildet und durch anschließende Erzeugung der Haloniumspezies der Ringschluss vollzogen werden. Hierfür wurde zunächst Keton **127** bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit NaH deprotoniert und nach 15 min bei gleicher Temperatur NBS hinzugegeben. Diese Bedingungen führten jedoch nicht zu dem gewünschten Ringschlussprodukt, sondern zu der α -Bromierten Spezies **140** in 73% Ausbeute (Tabelle 4, Eintrag 1). Durch Zugabe der Reagenzien in umgekehrter Reihenfolge, um zunächst das Bromoniumion **134** zu generieren und anschließend ein Enolat zu erzeugen, wurde bei tiefen Temperaturen von -40 , bzw. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wiederum nur Zersetzung, bei der Bromierung bei Raumtemperatur und Zugabe von NaH bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hingegen ausschließlich das oxidierte Produkt **132** erhalten (Tabelle 4, Eintrag 2 und 3). In THF konnte nur Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 4, Eintrag 4).

Tabelle 4. Auszug aus den Reaktionen zur Zyklisierung: α -Bromierung vs. Reaktion der Doppelbindung



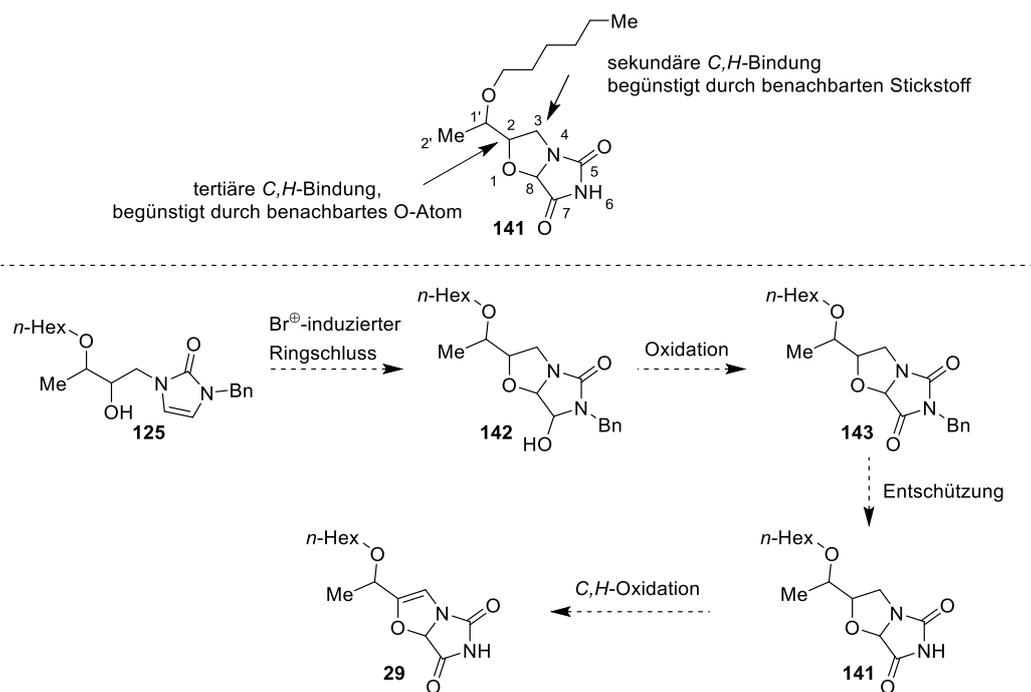
Eintrag	Schritt 1	Schritt 2	Solvens	Ergebnis	Ausbeute
1	NaH, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$	NBS $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$	DMF	140 , d.r. = 50:50	73% ^a
2	NBS, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	NaH, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	DMF	Zersetzung	-
3	NBS, RT	NaH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$	DMF	132	94%
4	NBS, RT	NaH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$	THF	Zersetzung	-

a) Ansatzgröße: 0.08 mmol, die Ausbeute sank bei größeren Ansätzen auf 35%.

Die erhaltenen Ergebnisse deuteten darauf hin, dass zwar die Bildung eines Enolats **133** mit starken Basen erfolgen kann, aber der intramolekulare Angriff des Enolats am aktivierten Imidazolone möglicherweise aufgrund stereoelektronischer Faktoren nicht stattfinden kann. Die Bildung des *E*-Enolats sowie die *C*-Alkylierung sind unter den gewählten Bedingungen vermutlich immer noch zu stark begünstigt und somit der intramolekulare Angriff des Enolatsauerstoffs nicht möglich. Die Funktionalisierung in α -Position zum Keton in Substrat **127** konnte aber mit guten Ausbeuten mit dem geeigneten Elektrophil erreicht werden. Es wurde beschlossen einen anderen Syntheseweg über den Ringschluss des Alkohol-Substrats **125** zu verfolgen, in dessen Verlauf die Oxidationsstufe im Oxazolinfragment des bicyklischen Gerüsts erst im letzten Schritt durch eine *C,H*-Oxidation eingestellt werden sollte.

4.3 Konstruktion der Oxazolinstruktur durch *C,H*-Oxidation

Die gezielte Funktionalisierung der eigentlich reaktionsträgen, aliphatischen Kohlenwasserstoffbindung (*C,H*-Oxidation) ist ein eleganter Weg, die Effizienz von Synthesen zu steigern.^[96] Kann eine bestimmte Funktionalität zu einem späten Zeitpunkt im Syntheseverlauf selektiv eingeführt werden, entfallen aufwändige Manipulationen zur Schützung von dieser Funktionalität sowie eventuelle Modifikationen der Oxidationsstufen, um die Reaktivität im Molekül zu beeinflussen, was sich positiv auf die Syntheseökonomie auswirken kann. Das punktgenaue Installieren funktioneller Gruppen in ein strukturell komplexes Molekülgerüst durch die Oxidation einer bestimmten, einzelnen *C,H*-Gruppe ist bisher jedoch noch einigen Faktoren unterworfen, die substratspezifisch sind und bei der Syntheseplanung berücksichtigt werden müssen. Eine Herangehensweise, diese substratspezifischen Einschränkungen zu umgehen, ist die Nutzung von dirigierenden Gruppen. Sind solche nicht im Molekül vorhanden, hängt die Position, an der die *C,H*-Bindung oxidiert wird, von induktiven und sterischen Effekten ab. Generell wird die elektronenreichste *C,H*-Bindung bevorzugt oxidiert, wie z.B. solche, die sich in einer tertiären oder benzyllischen Positionen befinden. Sterische Faktoren kommen dann zum Tragen, wenn die elektronenreichste *C,H*-Bindung durch raumfüllende Nachbargruppen abgeschirmt wird, und deshalb keine Reaktion eingehen kann. Sind jedoch Heteroatome im Molekül vorhanden, kommt noch ein weiterer Faktor hinzu. So können *C,H*-Bindungen durch Konjugation oder Hyperkonjugation durch benachbarte Sauerstoffatome für Oxidationen aktiviert werden. Die nichtbindenden Elektronen des Sauerstoffs können, sofern die Orbitale richtig angeordnet sind, durch Hyperkonjugation zur Elektronendichte der benachbarten *C,H*-Bindung beitragen.^[97] Dies führt dazu, dass auch *C,H*-Bindungen neben einem Sauerstoff eine bevorzugte Position für *C,H*-Funktionalisierungen darstellen, wie an Tetrahydrofuranderivaten gezeigt wurde.^[98] Ebenso wurde über die Oxidation von sekundären und tertiären *C,H*-Bindungen in Nachbarschaft zu Stickstoffen berichtet.^[99] Übertragen auf die Herausforderung in der Synthese des Naturstoffs **29**, nämlich dem Aufbau der Doppelbindung im intakten Oxazolinfragment des bityklischen Gerüsts, ergab sich vor diesem Hintergrund eine neue Synthesestrategie: Zur Konstruktion der Doppelbindung im putativen bityklischen Skelett des Naturstoffs HB-372 peak 8 (**29**) sollte das Dihydroanalogon **141** hergestellt werden und im letzten Syntheseschritt am Oxazolidinring eine *C,H*-Oxidation durchgeführt werden (Schema 20a).



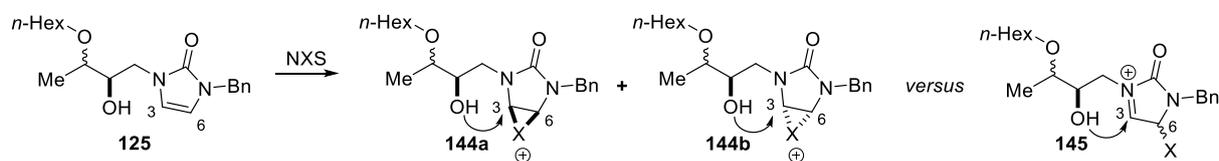
Schema 20. a) Positionen, die in einer C,H -Oxidation begünstigt sein könnten; b) Geplanter Synthesepfad zu Naturstoff **29** über die C,H -Oxidation des Dihydroanalogs **141**.

Begünstigte Positionen im Bicyclus **141** für diese Umsetzung sind die tertiäre C,H -Bindung an C-2 durch Hyperkonjugation des benachbarten Sauerstoffs, sowie C-3 durch Überlappung des Stickstoffs. Ferner könnte auch die dritte Position, die C,H -Bindung an C-1', reagieren. Aufgrund der hohen Ringspannung sowie der elektronenziehenden Carbonylgruppe in Nachbarschaft ist diese Position jedoch vermutlich weniger begünstigt (Schema 20a). Zur Synthese des Dihydroanalogs **141** war ein halonium-induzierter Ringschluss ausgehend von Imidazolone **125** geplant, der zu dem bicyclischen Alkohol **142** reagieren sollte, welcher durch Oxidation in das N -geschützte Dihydroanalogon **143** überführt und anschließend hydrogenolytisch entschützt werden sollte (Schema 20b).

4.3.1 Synthese des Dihydro-Naturstoff Analogs

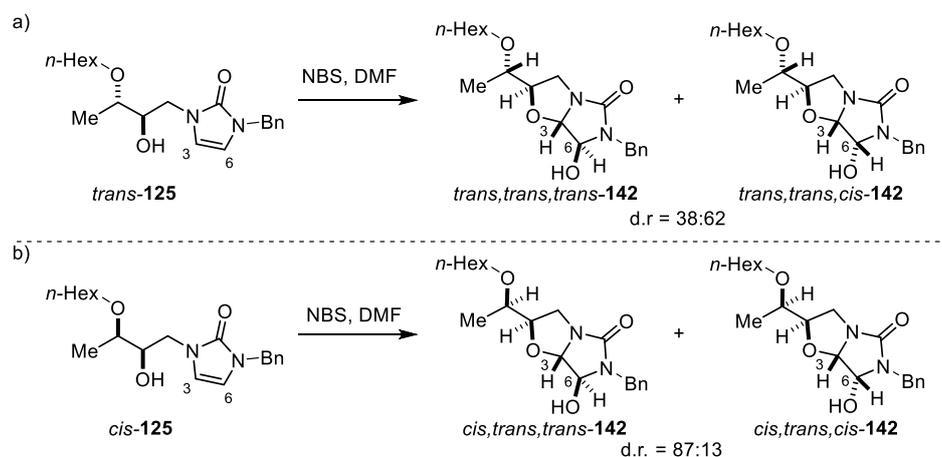
Aufbauend auf früheren Studien zum halonium-induzierten Ringschluss an Modellsubstrat **119** (vgl. Abschnitt 4.1, Schema 13) sollte das Dihydroanalog **141** von HB-372 peak 8 (**29**), das sich von der Struktur des Naturstoffs **29** nur in der Oxidationsstufe des Oxazolinrings unterscheidet, ausgehend von Imidazolone **125** durch den intramolekularen Angriff der Alkoholfunktion an der aktivierten Doppelbindung aufgebaut werden. Dafür sollte **125** mit einem elektrophilen Halogenierungsreagenz NXS umgesetzt werden und zu einem Bromiraniumion **144** reagieren (Schema 21). Diese aktive Spezies hat eine tetraedrische Geometrie, die gemäß der Baldwin-Regeln zu Zyklisierungen in einem 5-*exo-tet*-Modus bevorzugt zur Bildung von 5-Ringen führen sollte.^[100] Experimente mit Diolsubstrat **119** hatten jedoch gezeigt, dass unter den Ringschlussbedingungen bevorzugt der 6-Ring entstanden war (vgl.

Abschnitt 4.1). Dies kann auf die Bildung einer Iminiumspezies zurückzuführen sein, die als Folge einer Öffnung des tetraedrischen Bromiraniumions **144** durch den benachbarten Stickstoff entsteht und nach den Baldwin-Regeln bevorzugt einen 6-*endo-trig*-Ringschluss eingehen sollte. Im vorliegenden Ringschlusssubstrat war zwar nur eine nukleophile Funktion, der sekundäre Alkohol, im Molekül vorhanden – und somit nur die Bildung des 5,5-Bizyklus **142** möglich, der Zyklisierungsmodus kann aber einen Einfluss auf die Diastereoselektivität haben. Während die Zyklisierung über die Haliraniumionen **144a** oder **144b** immer durch einem Rückseitenangriff erfolgen wird und somit die Konfiguration an C-6 abhängig von C-3 festgelegt ist (*anti*-Addition), erfolgt der intramolekulare Angriff des Alkohols in **145** an einem planaren Iminiumkohlenstoff und kann somit entweder in Stereozentrum C-3 das stabilste Isomer bilden, oder zu einer gänzlich unselektiven Mischung aus allen vier möglichen Diastereomeren führen (Schema 21).



Schema 21. Überlegungen zum Ringschlussmodus des Imidazolons **127** über das Haliraniumion **144** oder Iminiumion **145**.

Für die Zyklisierung der Imidazole **125** wurden also zwei Hauptdiastereomere von **142** erwartet, die sich im Stereozentrum C-7 und C-8 unterscheiden, falls der Ringschluss über ein Haliraniumion **144** verläuft, oder Diastereomere die sich nur an C-8 unterscheiden, was bei einer Reaktion über ein Iminiumintermediat **145** der Fall sein sollte, da sich am planaren Iminiumintermediat **145** bevorzugt der energetisch begünstigte Bizyklus bilden kann. Für den Ringschluss wurden die Diastereomere des Imidazolons **125** zunächst separat unter Zyklisierungsbedingungen mit NBS in DMF umgesetzt (Schema 22).

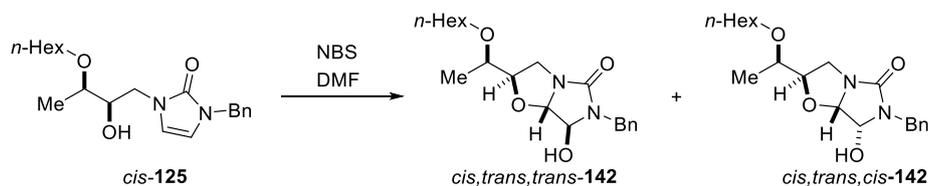


Schema 22. Zyklisierung des a) *trans*-Isomers **125** und b) des *cis*-Isomers **125**.

Nach wässriger Aufarbeitung wurden die Ringschlussprodukte ausschließlich als Alkohole isoliert, die aus einem Halogen-Wasseraustausch resultierten. Während die Bromzyklisierung von *trans*-**125** zu zwei Hauptdiastereomeren *trans-trans-trans*-**142** und *trans-trans-cis*-**142** in einem Verhältnis von 38:62

fürte (Schema 22a), resultierten aus der Zyklisierung von *cis*-**125** ein Diastereomerenverhältnis der Hauptdiastereomere *cis-trans-trans*-**142** und *cis-trans-cis*-**142** von 87:13 (Schema 22b, Tabelle 5, Eintrag 2). Die Produkte aus *trans*-**125** waren jedoch in Lösung instabil und zersetzten sich innerhalb weniger Stunden. Zur Untersuchung der Diastereoselektivität in Abhängigkeit der Halogenquelle wurde deshalb das *cis*-Imidazolone **125** mit verschiedenen Halogenierungsreagenzien umgesetzt (Tabelle 5).

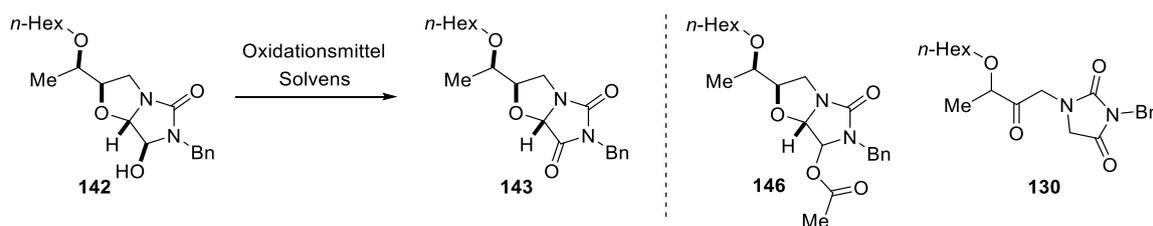
Tabelle 5. Diastereoselektivität der Ringschluss-Reaktion in Abhängigkeit des verwendeten Halogens.



Eintrag	Halogenquelle	t [h]	d.r.	Ausbeute [%] ^a
1	NIS	5.5	56:44	82
2	NBS	16.0	87:13	78
3	NCS	5.5	-	- ^{b)}
4	Selectfluor	24	100:0	20

Bedingungen: NXS (1.3 Äq.) in DMF (0.3 M); a) isolierte Gesamtausbeute; b) nur geöffnete Produkte wurden isoliert.

Hierfür wurden die elektrophilen Halogenierungsmittel mit **125** in DMF bei Raumtemperatur gerührt. *N*-Iodsuccinimid (NIS) führte dabei zur Bildung des bicyclischen Produkts **142** in hohen Ausbeuten (82%) mit einem Diastereomerenverhältnis von 56:44 (Tabelle 5, Eintrag 1). *N*-Iodsuccinimid bildet ein Iodiraniumion, das aufgrund der Größe und der leichten Polarisierbarkeit von Iod mit einer hohen Wahrscheinlichkeit über ein Iminiumion **145** reagiert, wodurch eine Stereokontrolle durch den Rückseitenangriff des Nucleophils nicht mehr vorhanden ist. *N*-Chlorsuccinimid (NCS) hingegen führte zu keinem Ringschluss, während mit Selectfluor hauptsächlich ein Diastereomer in sehr niedriger Ausbeute (20%) erhalten wurde (Tabelle 5, Eintrag 3 und 4). Da Fluor aufgrund seiner hohen Elektronegativität, anders als die Halogene Chlor, Brom und Iod, nicht als positiv geladenes Haloniumion übertragen wird und kein Haliranium bildet, muss die Reaktion über ein kationisches Intermediat ablaufen. Zusammenfassend konnte der Ringschluss mit unterschiedlichen Selektivitäten abhängig von dem verwendeten Reagenz durchgeführt werden. Die Resultate geben einen Hinweis auf einen bevorzugten Reaktionsweg über die Iminiumspezies **145**, wobei mit abnehmender Polarisierbarkeit des Halogens der Anteil an Produkten, die eher über das Haloniumintermediat gebildet wurden, zunimmt.

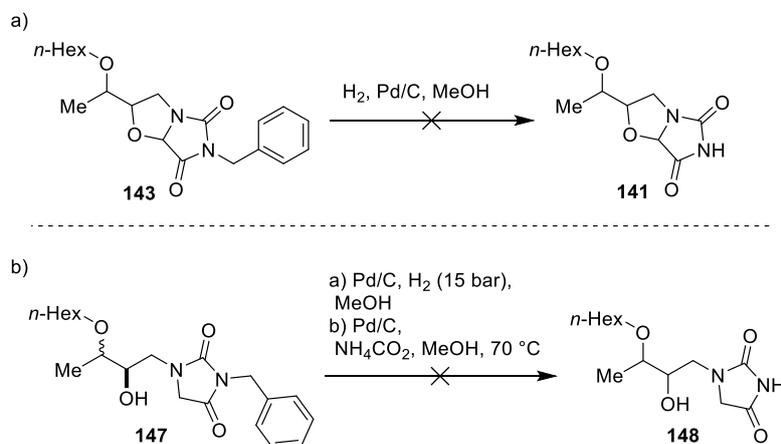
Tabelle 6. Ermittlung der Bedingungen zur Oxidation des sekundären Alkohols **142**.

Eintrag	Oxidant	Solvens	T [°C]	143 [%]	146 [%]	130 [%]
1	Dess-Martin Periodinan	CH ₂ Cl ₂	0	-	62	-
2	Swern-Oxidation	CH ₂ Cl ₂	-78 → RT	<i>Keine Reaktion</i>		
3	PCC	CH ₂ Cl ₂	40	94	-	-
4	BiPh ₃ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	18	-	-
5	Oxone, Tempo, TBAB	CH ₂ Cl ₂	RT	-	-	80
6	H ₂ O ₂ , NaOH	CH ₂ Cl ₂	RT	-	-	53
7	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃	THF	RT	-	-	42

Nach der geglückten Umsetzung des Imidazols **125** zur bicyclischen Struktur **142** sollte nun die Oxidation des neu gebildeten, sekundären Alkohols folgen. Für die Oxidation des sekundären Alkohols musste berücksichtigt werden, dass es sich um eine Halbaminalstruktur handelt, die gegenüber aciden, wässrigen Bedingungen empfindlich ist. Entsprechend wurde zunächst Dess-Martin-Periodinan als mildes Oxidationsmittel verwendet, was jedoch nur zu einer Acetylierung des Alkohols führte (Tabelle 6, Eintrag 1, →**146**). Unter den milden Bedingungen einer Swern-Oxidation wurde hingegen keine Reaktion beobachtet (Tabelle 6, Eintrag 2). Das Corey-Suggs Reagenz^[101] Pyridiniumchlorochromat (PCC) wurde als leicht saures Oxidationsmittel in Dichlormethan eingesetzt, und lieferte bei leicht erhöhter Temperatur das gewünschte Produkt in exzellenten Ausbeuten von 94% (Tabelle 6, Eintrag 3). Die Oxidation mit Bismuthorganyl BiPh₃CO₃ führte ebenfalls zu dem erwünschten Produkt, allerdings in geringerer Ausbeute von nur 18% (Tabelle 6, Eintrag 4). Wässrige Oxidationssysteme wie H₂O₂/NaOH oder Oxone/TEMPO/Tetrabutylammoniumbromid^[102] führten zur Öffnung der bicyclischen Struktur und zu Spezies **130** (Tabelle 6, Eintrag 5 und 6). Das gleiche Ergebnis wurde mit dem Palladium-basierten System Pd(OAc)₂ und Triphenylphosphin beobachtet (Tabelle 6, Eintrag 7).

Da Benzylschutzgruppen im Allgemeinen unter hydrogenolytischen Bedingungen abgespalten werden, welche auch zur Hydrierung von Doppelbindungen führen können, war die Entfernung der Schutzgruppe vor dem Aufbau der Doppelbindung notwendig. Dies wurde zunächst mit **143** unter milden Bedingungen in EtOAc mit Pd/C und H₂ versucht, es wurde jedoch keine Reaktion beobachtet (Schema 23a). Es stellte sich heraus, dass die Abspaltung von *N*-Benzylgruppen an Hydantoinstrukturen eine große Herausforderung ist, so wurde an Testsystem **147** auch unter 15 bar Wasserstoffdruck im

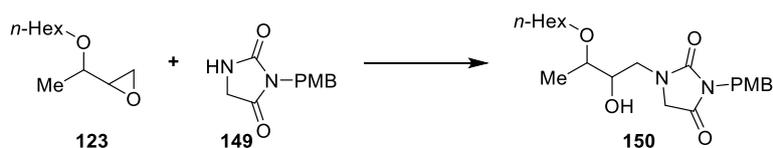
Reaktor oder mit Ammoniumformiat in siedendem Methanol keinerlei Abspaltung der Benzylgruppe beobachtet (Schema 23b). Da eine Abspaltung der Schutzgruppe unter moderaten Bedingungen nicht zu realisieren war, musste an diesem Punkt die Syntheseroute mit einer anderen Schutzgruppe wiederholt werden.



Schema 23. Versuche zur Abspaltung der *N*-Benzylschutzgruppe von a) Bicyklus **143**, b) Testsystem **147**.

Eine Schutzgruppe, die ähnlich zur Benzylschutzgruppe unter den basischen und sauren Bedingungen der Syntheseroute stabil ist, ist die *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe (PMB). Die *para*-Methoxygruppe macht die Benzylgruppe jedoch anfällig gegenüber oxidativen Bedingungen und ermöglicht deren Abspaltung auch von Imidstrukturen unter moderaten oxidativen Bedingungen.^[103] Die Syntheseroute für die Substrate mit der *N*-PMB-Schutzgruppe wurde leicht geändert, und die Öffnung des Epoxids mit *N*-PMB-Hydantoin **149** durchgeführt (Tabelle 7).

Tabelle 7. Ermittlung der Bedingungen zur Öffnung von Epoxid **123** mit PMB-Hydantoin **149**.

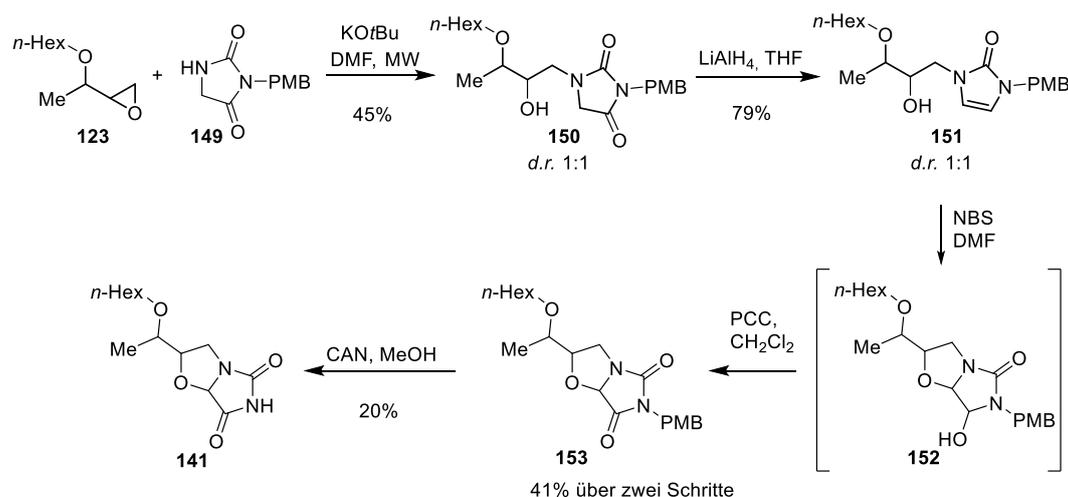


Eintrag	Base	Solvens	T [°C]	t	Ausbeute [%]
1	NaH	Toluol	60	2 d	Spuren
2	KOtBu	DMSO	60	2 d	21
3	KOtBu	DMSO	100	24 h	29
4	KOtBu	DMSO	120 (MW)	30 min	14-38
5	KOtBu	DMF	120 (MW)	30 min	45

Mit NaH in Toluol bei 60 °C wurde Produkt **150** jedoch auch nach zwei Tagen nur in Spuren gebildet, während das unverbrauchte Edukt **149** reisoliert wurde (Tabelle 7, Eintrag 1). Durch Verwendung eines superbasischen Mediums mit Kalium-*tert*-Butanolat (KOtBu) in DMSO^[104] konnte die Ausbeute leicht

gesteigert werden (21%), wenngleich die Reaktionszeit bei mehr als zwei Tagen lag (Tabelle 7, Eintrag 2). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C verringerte die Reaktionszeit in dem Maße, dass nach 24 h bereits 29% Ausbeute erhalten wurde (Tabelle 7, Eintrag 3). Um die Reaktionszeit noch weiter zu verkürzen wurde die Reaktion in der Mikrowelle durchgeführt, wodurch höhere Temperaturen und Reaktionen unter Druck möglich waren. Tatsächlich zeigte sich bereits nach 30 min eine Steigerung der Ausbeute auf 38%. Unter diesen Bedingungen trat jedoch in einigen Fällen eine Zersetzung des Lösungsmittels DMSO ein, was nicht nur die Reaktionsführung unberechenbar, sondern auch die Ausbeute unzuverlässig machte (Tabelle 7, Eintrag 4). Diesem Problem wurde durch Verwendung von DMF anstelle des DMSO begegnet, womit **150** in gleichbleibender moderater Ausbeute von 45% zugänglich war (Tabelle 7, Eintrag 5).

Ausgehend von Produkt **150** erfolgte die Reduktion zu Imidazolone **151** mit LiAlH_4 in THF mit anschließender sauren Aufarbeitung in 79% Ausbeute, gefolgt von dem Ringschluss zu **152** mit NBS in DMF, wobei **152** ohne Aufreinigung als Rohprodukt direkt weiter mit PCC umgesetzt wurde und so **153** mit 41% Ausbeute über zwei Schritte isoliert werden konnte (Schema 24). Alle Schritte wurden ohne Trennung der Diastereomere durchgeführt, um am Ende der Synthesesequenz die vier möglichen Diastereomere von **141** zu erhalten.



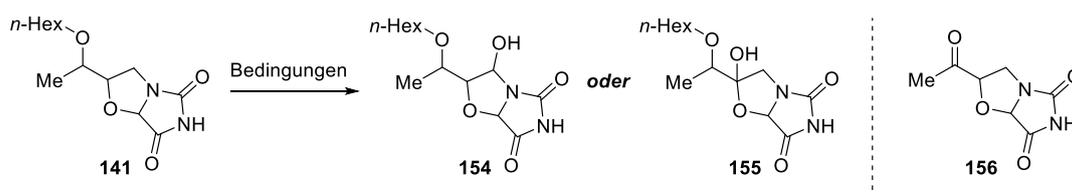
Schema 24. Überarbeitete Synthese des Dihydroanalogs **141** unter Verwendung einer *N*-PMB Schutzgruppe.

Die Abspaltung der *N*-PMB-Schutzgruppe wurde nach einer Literaturvorschrift oxidativ durch Verwendung von Cerammoniumnitrat (CAN) in MeOH^[103b] in 20% Ausbeute bewerkstelligt. Mit dem mildereren DDQ hingegen erfolgte keine Reaktion. Die geringe Ausbeute ist dem Produktverlust während der Aufarbeitung aber auch dem hohen Anteil an Salzen in der Reaktionslösung geschuldet, wodurch ein nicht erheblicher Teil des Produkts **141** verloren wurde. Trotzdem wurde auf diese Weise ein erster Meilenstein, die Darstellung der Dihydrostruktur **141** des putativen Naturstoffs, erreicht.

4.3.2 Versuche zur Oxidation des Dihydroanalog durch C,H-Aktivierung

Nach erfolgreicher Synthese des Dihydroanalog **141** wurde nun der zweite Schlüsselschritt, die *late-stage* C,H-Funktionalisierung in Angriff genommen. Hierfür wurden Methoden ausprobiert, welche an ähnlichen Systemen erfolgreich waren oder Oxidation an Positionen in Nachbarschaft zu Heteroatomen begünstigen. Oxidationssysteme, die eine dirigierende Gruppe (Directing Group) benötigen, wie einige palladium- oder eisenkatalysierte Oxidationsmethoden, wurden nicht angewendet. Für die Reaktion wurden Systeme aus einer Übergangsmetallverbindung und einem starken Oxidationsmittel kombiniert, wie CrO₃ oder RuCl₃ mit NaIO₄ (Tabelle 8, Eintrag 1 und 2), wobei möglicherweise aufgrund der schlechten Löslichkeit von NaIO₄ in organischen Lösungsmitteln kein Umsatz oder nur Zersetzung beobachtet wurde. Der Wechsel zu *m*CPBA als Oxidationsmittel brachte keine Verbesserung (Tabelle 8, Eintrag 3).

Tabelle 8. C,H-Oxidation an Dihydroanalog **141**.



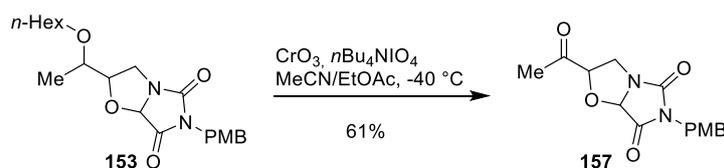
Eintrag	Oxidationsmittel	Solvens	T [°C]	Ergebnis
1	CrO ₃ , NaIO ₄	EtOAc/MeCN/H ₂ O	-40	Kein Umsatz
2	RuCl ₃ , NaIO ₄	EtOAc (abs.)	-40	Zersetzung
3	RuCl ₃ , <i>m</i> CPBA	MeCN/EtOAc	-40	Zersetzung
4	RuCl ₃ , <i>n</i> Bu ₄ NIO ₄	EtOAc/MeCN/H ₂ O	-40	Spuren 156
5	CrO ₃ , <i>n</i> Bu ₄ NIO ₄	MeCN/EtOAc	-40	156 (50%)
6	Ag(II)picolinate	H ₂ O/TFA	RT	Kein Umsatz
7	Pd(OAc) ₂ , PhI(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	Kein Umsatz
8	DMDO	CH ₂ Cl ₂	RT	Kein Umsatz

Verwendung von Tetrabutylammoniumperiodat *n*Bu₄NIO₄, das eine bessere Löslichkeit aufwies, führte sowohl mit CrO₃ als auch mit RuCl₃ zur Bildung eines Oxidationsprodukts, das jedoch als Keton **156** identifiziert wurde (Tabelle 8, Eintrag 4 und 5). Während mit dem Oxidationssystem RuCl₃/*n*Bu₄NIO₄ nur Spuren des Produkts per DC zu beobachten waren, konnte mit CrO₃/*n*Bu₄NIO₄, angelehnt an eine Vorschrift von Lee *et al.*,^[98a] Keton **156** in 50% Ausbeute isoliert werden. Wichtig war dabei, von einer wässrigen Aufarbeitung abzusehen und die Reaktionsmischung direkt über Kieselgel zu filtrieren, da nach Zugabe von Wasser zu dem Reaktionsgemisch kein Produkt isoliert werden konnte. Mildere

Systeme wie Silberpicolinat, das unter anderem in der Totalsynthese von Massadin von der Arbeitsgruppe von Baran zur selektiven *C,H*-Oxidation von Imidazolidinstrukturen eingesetzt wurde^[99a] (Tabelle 8, Eintrag 6), oder Palladiumacetat in Verbindung mit Phenyliod(III)diacetat (PIDA, Tabelle 8, Eintrag 7) zeigten keinen Umsatz, ebenso wurde mit DMDO keine Reaktion verzeichnet (Tabelle 8, Eintrag 8). Die Bildung des Ketons **156** könnte durch Oxidation des sekundären Kohlenstoffs in der Seitenkette entstanden sein, was zunächst zur Bildung eines Halbacetals führen und bei Aufarbeitung unter Abspaltung von Hexanol zu dem beobachteten Keton **156** reagieren kann. Da die *C,H*-Oxidationen substratspezifisch an der elektronenreichsten Stelle erfolgt und keine dirigierende Gruppen im Molekül vorhanden sind, die eventuell zur Überwindung der Selektivität genutzt werden könnten, wurden keine weiteren Bedingungen getestet.

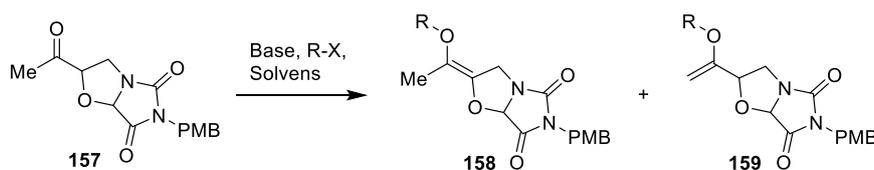
4.3.3 Oxidation der Ketonverbindung

Die *C,H*-Oxidation hatte nur zur Bildung des Ketons **156** geführt, welches nun im weiteren Syntheseverlauf genutzt werden sollte, um über ein Enolat die innerzyklische Doppelbindung einzuführen. Dies sollte unter Verwendung von starken Basen zur Deprotonierung in α -Position zur Carbonylgruppe mit anschließender TMS-Schützung und Isomerisierung mit einem Palladiumkatalysator in einer Saegusa-Ito-Oxidation möglich sein. Für diese Versuche wurde das PMB-geschützte Keton **157** durch Oxidation des geschützten Bicyklus **153** mit $\text{CrO}_3/n\text{Bu}_4\text{NIO}_4$ hergestellt, da die Abspaltung der Schutzgruppe nur sehr schlechte Ausbeuten lieferte (vgl. Schema 24). Dies gelang, ohne dass eine Oxidation der Schutzgruppe aufgetreten war, mit 61% Ausbeute (Schema 25).



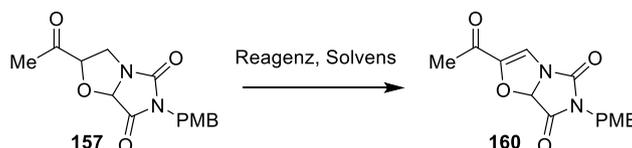
Schema 25. Oxidation des *N*-PMB-Bicyklus **153** zur Erzeugung der Ketofunktion in **157**.

Keton **157** sollte unter thermodynamischen Bedingungen zu Enolat **158** umgesetzt werden, weshalb zunächst versucht wurde, Bedingungen für die selektive Enolatbildung zu finden. Zur Erzeugung der thermodynamischen Kontrolle wurde zunächst bei Raumtemperatur in DMF **157** mit LDA deprotoniert und TIPSCl zum Abfangen des Enolats hinzugegeben (Tabelle 9, Eintrag 1). Unter diesen Bedingungen wurde jedoch nur Zersetzung der bicyklischen Struktur beobachtet. Unter mildereren Bedingungen mit Triethylamin und TBSCl bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ wurde kein Umsatz beobachtet (Tabelle 9, Eintrag 2), ebenso wenig wie mit TMSN_3 in THF bei Raumtemperatur (Tabelle 9, Eintrag 3). Auch mit Comins-Reagenz, das zur Triflierung von Enolaten eingesetzt wird,^[105] wurde kein Umsatz beobachtet (Tabelle 9, Eintrag 4).

Tabelle 9. Versuche zur Bildung des thermodynamisch bevorzugten Enolats **158**.

Eintrag	Base, R-X	Solvens	T [°C]	Ergebnis
1	LDA, TIPSCl	DMF	RT	Zersetzung
2	Et ₃ N, TBSCl	DMF	60	Kein Umsatz
3	TMSN ₃	THF	RT	Kein Umsatz
4	KHMDS, Comins Reagenz	THF	0	Kein Umsatz

Nachdem die Isolierung der Silylspezies **158** nicht erfolgreich war, wurde versucht, die Oxidation von **157** zur innerzyklischen Doppelbindung in einer Reaktionskaskade durch Zugabe eines Palladiumkomplexes in einer Saegusa-Oxidation zu erzeugen (Tabelle 10). Dafür wurde zunächst Keton **157** mit LHMDS in THF bei Raumtemperatur umgesetzt und TMSCl zum Abfangen des Enolats als TMS-Ether hinzugefügt. Nach 30 min wurde Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (Pd₂(dba)₃, 10 mol%) hinzugefügt und bei gleicher Temperatur gerührt. Es wurde jedoch auch nach 16 h Reaktionszeit nur Edukt **157** reisoliert (Tabelle 10, Eintrag 1).

Tabelle 10. Versuche zur Einführung der Doppelbindung an Keton **157**.

Eintrag	Schritt 1	Schritt 2	Solvens	T [°C]	Ergebnis
1 ^a	LHMDS, TMSCl	[Pd ₂ (dba) ₃]	THF	RT	Edukt reisoliert
2 ^a	LDA, TMSCl	[Pd ₂ (dba) ₃], Diallylcarbonat	THF/MeCN	RT	Zersetzung
3 ^a	LDA, TMSCl	[Pd ₂ (dba) ₃], Diallylcarbonat	DMF	RT	Zersetzung
4	LHMDS, PhSeCl,	H ₂ O ₂	THF	0	Zersetzung
5	DDQ	-	MeCN	RT	Edukt reisoliert
6	AIBN, NBS	-	CH ₃ Cl	60	Zersetzung
7 ^a	-	Pd(TFA) ₂ , O ₂ , AcOH	DMSO	55	Edukt reisoliert

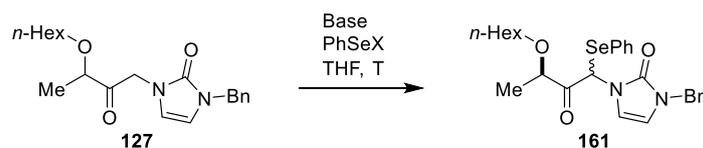
a) Es wurden katalytische Mengen (10 mol%) Pd-Spezies eingesetzt.

Da LDA bereits erfolgreich bei der Bildung von Enolat **133** (vgl. Abschnitt 4.1) eingesetzt wurde, wurde nun frisch hergestelltes LDA zur Deprotonierung von **157** verwendet. Umsetzung von **157** mit TMSCl

und Pd₂(dba)₃ mit Zusatz von Diallylcarbonat führte in THF jedoch nur zu Zersetzung, ebenso wie in DMF (Tabelle 10, Eintrag 2 und 3). Auch der Versuch, die Doppelbindung durch Einbau einer Selenylgruppe mit anschließender Eliminierung durch Oxidation mit H₂O₂ zu erzeugen, schlug fehl (Tabelle 10, Eintrag 4). Weitere Versuche, über Keton **157** die Doppelbindung in einem Schritt im Oxazolidinring zu installieren, wie die Verwendung von DDQ oder durch radikalische Bromierung mit AIBN/NBS, schlugen ebenfalls fehl (Tabelle 10, Eintrag 5 und 6). Ebenso wurden Versuche zur aeroben Dehydrogenierung von **157** mit dem System Pd(TFA)₂ und AcOH in DMSO unter Sauerstoffatmosphäre, eine Methode zur Dehydratisierung von Cyclohexenonen,^[106] durchgeführt, die aber auch nach verlängerter Reaktionszeit von sieben Tagen keinerlei Produktbildung zeigten (Tabelle 10, Eintrag 7). Mit der Herstellung des Dihydroanalogs **141** wurde erfolgreich das Grundgerüst der putativen Naturstoffstruktur **29** aufgebaut, der letzte Schritt, die Einführung der Doppelbindung im bicyklischen System, konnte jedoch nicht verwirklicht werden. Die Versuche zur *C,H*-Oxidation zeigten eine unerwartete Reaktivität der Seitenkette, wodurch statt der erwünschten Oxidation im Bicyklus Keton **156** erhalten wurde. Die Anläufe, dieses Resultat zu nutzen, und **157** in ein α,β -ungesättigtes Keton **160** zu überführen schlugen jedoch fehl. Aufgrund des langen Synthesewegs zu **157**, der in einigen Stufen und besonders bei dem Aufbau der Hexylseitenkette unter niedrigen Ausbeuten und schlechten Selektivitäten zu leiden hatte, sollte im nächsten Schritt eine Abgangsgruppe in Alkohol **125** installiert werden, welche nach dem halonium-induzierten Ringschluss unter Ausbildung einer Doppelbindung eliminiert werden sollte.

4.4 Versuche zur Einführung der Doppelbindung durch eine Abgangsgruppe

Da die *C,H*-Oxidation an Dihydroanaolg **141** nicht geglückt war, sollte nun zur Konstruktion der Doppelbindung im Oxazolinring eine Abgangsgruppe installiert und nach dem Zyklisierungsschritt unter Ausbildung eines Alkens eliminiert werden. Die Wahl fiel auf Selenylverbindungen, die als elektrophiles PhSeX unter Verwendung einer starken Base in α -Position zu Carbonylgruppen in **127** installiert werden können. Die resultierenden Selenylether **161** sind stabil, können aber unter oxidativen Bedingungen einfach in Selenyloxide überführt werden, die leicht unter Ausbildung einer Doppelbindung eliminieren.^[107] Da Phenylselenylhalogenide als Elektrophile auch mit Doppelbindungen reagieren können, was im vorliegenden Fall zu einer unerwünschten Nebenreaktion führen würde, wurde zuerst das Keton **127** mit der starken, sterisch anspruchsvollen Base LDA deprotoniert und erst nach einer Stunde Reaktionszeit das Selenylhalogenid PhSeBr hinzugegeben (Tabelle 11, Eintrag 1).

Tabelle 11. Ermittlung der Bedingungen zur Einführung der Phenylselenenylgruppe an Keton **127**.

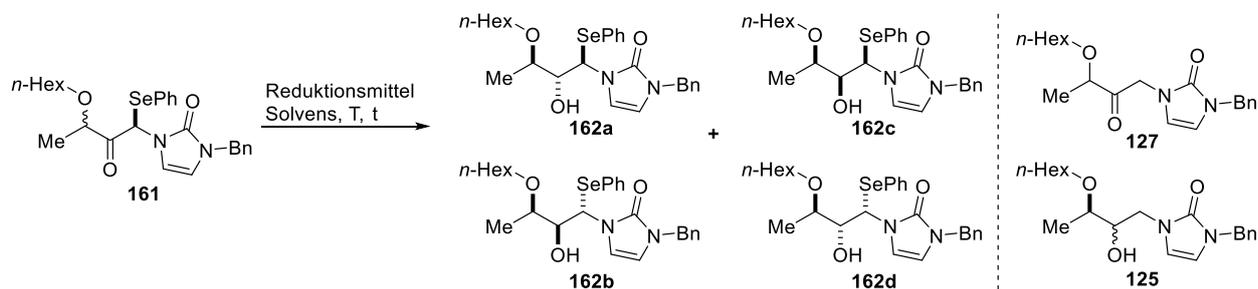
Eintrag	PhSeX	Base (Äq.)	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]
1	PhSeBr ^{a)}	LDA (1.0)	-78	1	70	61 ^{b)}
2	PhSeBr	LDA (1.0)	-78 → 0	2	100	37 ^{b)}
3	PhSeCl	LDA (1.0)	-78	3	80	<10 ^{b)}
4	PhSeCl	LHMDS (2.1)	-78	1	n.d.	47
5	PhSeCl ^{a)}	LHMDS (2.1)	-78	0.7	n.d.	71
6	PhSeCl ^{a)}	NaHMDS (2.1)	-78	1	n.d.	40
7	PhSeCl ^{a)}	KHMDS (2.1)	-78	1	n.d.	42

a) Umkristallisiert aus CHCl₃; b) Reaktion an der Doppelbindung als Nebenprodukt.

Durch DC-Kontrolle wurde festgestellt, dass unter diesen Bedingungen nach etwa einer Stunde Reaktionszeit Zersetzungs- oder Nebenprodukte gebildet wurden. Die Reaktion wurde deshalb trotz unvollständiger Umsetzung nach dieser Zeit abgebrochen und das Produkt in 61% Ausbeute isoliert (Tabelle 11, Eintrag 1). Eine Verlängerung der Reaktionszeit sowie langsames Erwärmen auf 0 °C konnte zwar dem Umsatz steigern, gleichzeitig wurde jedoch der Anteil an Zersetzungs- und Nebenprodukten größer, sodass die Ausbeute dramatisch sank (Tabelle 11, Eintrag 2). Es wurde daraufhin PhSeCl als elektrophile Spezies eingesetzt, mit LDA als Base war jedoch keine Verbesserung zu erkennen (Tabelle 11, Eintrag 3). Es zeigte sich, dass durch Verwendung von Phenylselenenylchlorid in Verbindung mit LHMDS die Reaktionszeit erheblich verkürzt werden konnte, wenngleich die Ausbeute mit 47% immer noch gering war (Tabelle 11, Eintrag 4). Durch Verwendung von umkristallisiertem PhSeCl wurde die Ausbeute auf ~70% optimiert (Tabelle 11, Eintrag 5). Die Kombination aus PhSeCl mit anderen Basen, wie NaHMDS oder KHMDS hingegen führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute (Tabelle 11, Eintrag 6 und 7). Die α -funktionalisierte Verbindung **161** wurde als Diastereomergemisch im Verhältnis von etwa 50:50 erhalten. Die Diastereomere von **161** ließen sich nicht durch gängige Methoden wie Säulenchromatographie trennen, weshalb die folgenden Reduktionen mit dem Diastereomergemisch von **161** durchgeführt wurden, was zu vier möglichen Diastereomeren von **162** führen kann (Tabelle 12). Tatsächlich zeigte sich, dass Standardreduktionsbedingungen wie NaBH₄ in MeOH oder LiAlH₄ in Ethern zu unselektiv waren und zu einem Gemisch aus vier Diastereomeren von **162** sowie zu Produkten **125** und **127** unter Abspaltung der Selenylgruppe führten (Tabelle 12, Eintrag 1-3). Die Zuordnung der relativen Konfigurationen der Diastereomere **162a-162d** erfolgte über die ³J-Kopplungskonstanten der vicinalen Protonen in Abgleich mit bekannten, ähnlichen Strukturmotiven aus der Literatur.^[108] LiAlH₄ führte zu einer Überreduktion, wodurch der Alkohol **125** als Hauptkomponente erhalten wurde (Tabelle 12, Eintrag 2 und 3). Um die

Selektivität zu erhöhen wurde DIBAL-H in Toluol getestet, diese Bedingungen führten jedoch nur zu Zersetzung (Tabelle 12, Eintrag 4).

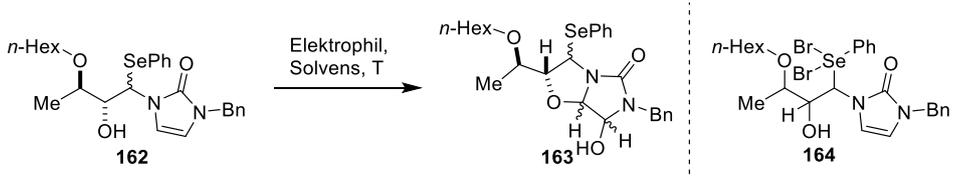
Tabelle 12. Ermittlung der optimalen Reduktionsbedingungen zur selektiven Reduktion von α -Selenylketon **161**.



Eintrag	Bedingungen	T [°C]	t [min]	162a	162b	162c	162d	127	125	Ausbeute
1	NaBH ₄ , MeOH	0	120	9	5	11	4	70	-	15%
2	LiAlH ₄ , THF	-78	15	1	1	2	0	6	61	n.d.
3	LiAlH ₄ , Et ₂ O	-78	30	3	7	11	5	19	55	n.d.
4	DIBAL-H, Toluol	-78	45	-	-	-	-	-	-	-
5	CeCl ₃ ^a , NaBH ₄ , MeOH	-10	15	22	4	7	22	44	0	30%
6	CeCl ₃ ^a , NaBH ₄ , MeOH	-78	15	45	5	5	45	0	0	63%

a) Es wurde das Pentahydrat CeCl₃·5H₂O verwendet.

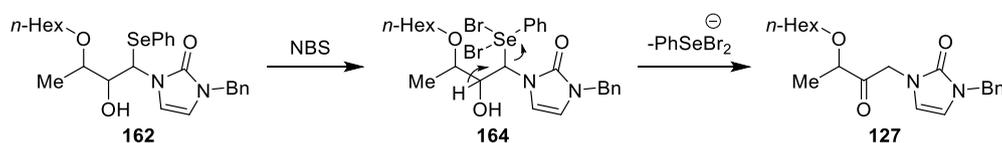
Durch die Reduktion unter Luche-Bedingungen,^[109] bei welcher durch Zugabe von Certrichlorid die Carbonylgruppe aktiviert wurde, konnte die Selektivität jedoch erheblich gesteigert werden (Tabelle 6, Eintrag 5). Bei tieferer Temperatur von -78 °C wurde schließlich ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt, bei dem die Bildung von **127** verringert, und somit die Ausbeute auf 63% erhöht werden konnte (Tabelle 12, Eintrag 6). Obwohl die Diastereomere von **162** getrennt werden konnten, wurden die nachfolgenden Zyklisierungsreaktionen mit dem Gemisch der zwei Hauptisomere im Verhältnis 50:50 durchgeführt.

Tabelle 13. Umsetzung von Selenylalkohol **162** unter Zyklisierungsbedingungen.


The reaction scheme shows the conversion of selenyl alcohol **162** to cyclic products **163** and **164** under various conditions. The starting material **162** is a selenyl alcohol with an *n*-hexyloxy group, a methyl group, and a hydroxyl group on a chiral carbon, and a phenylselenenyl group on the adjacent carbon. The reaction is catalyzed by an electrophile in a solvent at temperature *T*. Product **163** is a cyclic selenenolane derivative, and product **164** is a cyclic dibromoselenenolane derivative.

Eintrag	Elektrophil [Äq.]	Solvens	T [°C]	t	Resultat
1	NBS (1.1)	DMF	0	10 min	Zersetzung
2	NBS (1.1)	DMF	-50	30 min	Umsatz unvollständig, 164
3	NBS (2.2)	DMF	-50	35 h	164
4	NBS (3.3)	DMF	-50	20 h	Zersetzung
5	NCS (1.3)	MeOH	-78 → 0	18 h	Zersetzung
6	PhSeCl (1.1)	Toluol	RT	1 h	Zersetzung

Zunächst wurde **162** nach Standardbedingungen in DMF mit 1.1 Äq. NBS und bei 0 °C umgesetzt. Das Edukt **162** war bereits nach 10 min vollständig abreagiert. Es wurde jedoch nur Zersetzung beobachtet (Tabelle 13, Eintrag 1). Die Reaktionstemperatur wurde daraufhin auf -50 °C gesenkt und die Reaktion nach 30 min aufgearbeitet, um eine Zersetzung zu vermeiden. Obwohl der Umsatz nicht vollständig war, wurde im ¹H-NMR-Spektrum des Rohgemisches die Bildung eines Produkts beobachtet (Tabelle 13, Eintrag 2). Die Erhöhung der Äquivalente an NBS um das Zweifache führte nun zu einem vollständigen Umsatz des Edukts zu einem Produkt, welches jedoch noch die Doppelbindungssignale des Imidazolons aufwies. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Produktgemisches wurde jedoch nur Keton **127** isoliert. Die Zersetzung des Produkts zu **162** gibt einen Hinweis darauf, dass unter den oxidativen Bedingungen mit NBS die Bildung einer Dibromselenylspezies **164** eingetreten sein könnte, welche in Reinform instabil ist und sich deshalb bei der Isolierung in das Keton **127** unter Abspaltung von Dibromselenid zersetzt (Schema 26). Diese Reaktivität ist bekannt für Selenylverbindungen, die mit Brom zu einer Dibromselen Spezies reagieren können.^[110]

**Schema 26.** Möglicher Reaktionsweg zu Keton **127** über die Dibromierung der Selenylspezies **164**.

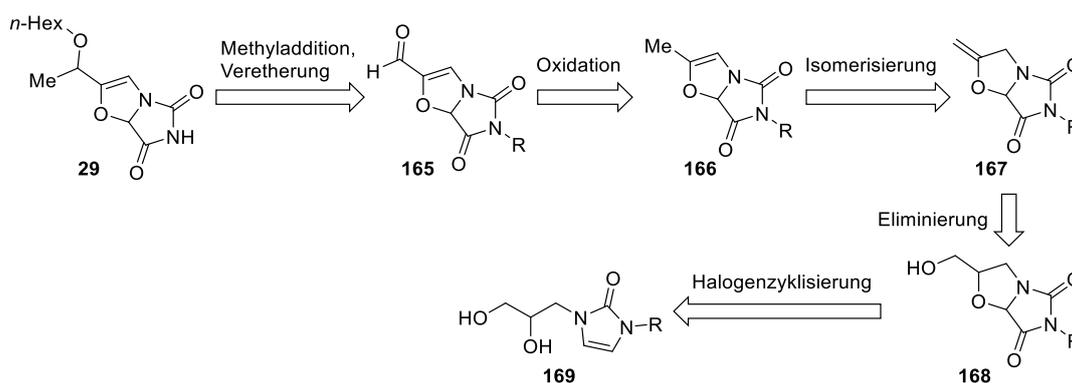
Dadurch, dass die Umsetzung mit NBS bevorzugt eine Oxidation des Se-Atoms bewirkt, wurden die zugegebenen zwei Äquivalente an NBS in der Bromierung zu Dibromselenid **164** verbraucht und eine Reaktion an der Doppelbindung fand nicht statt. Dieser Reaktivität sollte durch die Verwendung von drei Äquivalenten NBS begegnet werden, sodass nach vollständiger Bromierung der Selenylgruppe mit dem dritten Äquivalent die Reaktion am Imidazol erfolgen kann (Tabelle 13, Eintrag 4). Jedoch wurde

auch hier nach Aufarbeitung nur Zersetzung beobachtet. Ebenso wurde die Zyklisierung mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) in Methanol versucht, entsprechend einer Vorschrift, die in der Synthese der Hydantoinhaltigen Naturstoffe Slagenin A und B (**96** und **97**) nach Horne^[111] zur Reaktion eines Imidazolons zum Ringschluss verwendet wurden. Diese Bedingungen führten aber im vorliegenden System ebenso wenig zum Erfolg (Tabelle 13, Eintrag 5). Schließlich wurde versucht, in Anlehnung an die Bedingungen von Zhang *et al.* PhSeCl zur Erzeugung einer Seleniraniumspezies zu verwenden,^[112] um die Oxidation der schon vorhandenen Phenylselenylgruppe zu umgehen (Tabelle 13, Eintrag 6), aber auch unter diesen Bedingungen wurde nur Zersetzung beobachtet. Obwohl die Installation der Selenylgruppe im Ringschlusssubstrat **125** über eine α -Funktionalisierung mit anschließender Reduktion geglückt war, konnte der nachfolgende Ringschluss nicht verwirklicht werden.

Aufgrund der Hürden die sich in Syntheseroute A abzeichneten wurde beschlossen, eine andere Herangehensweise zu verfolgen, und gemäß den retrosynthetischen Überlegungen zu Route B zunächst den Fokus auf den Aufbau der oxidierten, bicyklischen Grundstruktur zu setzen.

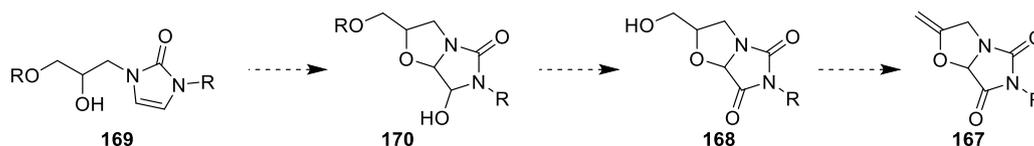
4.5 Versuche zur Synthese des Naturstoffs HB-372 (29) über Pfad B

Wie in den vorherigen Abschnitten gezeigt wurde, ist bei der Synthese des Naturstoffs **29** die Installation der innerzyklischen Doppelbindung des Oxazolinringes eine besondere Herausforderung. Dies ist auf die stereoelektronischen Eigenschaften der Substrate zurückzuführen, durch welche die Konstruktion des Oxazolinfragments über die Halozyklisierung eines Enolats und die *late-stage* Oxidation des Dihydro-Analogs von Naturstoff **29** fehlschlug. Die Einführung der Hexylether-Seitenkette zu Anfang der Synthesesequenz schränkte zudem die Möglichkeiten zur Manipulation des Oxazolinfragments ein (vgl. Abschnitt 4.2 und 4.3). Um diese Schwierigkeit zu umgehen, sollten in Route B zunächst die richtigen Oxidationsstufen in Bicyklus **166** eingerichtet werden. Entsprechend sollte die Hexylkette im letzten Schritt durch Methyladdition an Aldehyd **165** und Abfangen des Alkoholats mit z.B. Hexylbromid installiert werden. Aldehyd **165** war durch Oxidation in Allylstellung an Bicyklus **166** herzustellen, welcher durch Isomerisierung der exozyklischen Doppelbindung des Schlüsselintermediats **167** erhalten werden sollte. Schlüsselintermediat **167** sollte durch Eliminierung der primären Alkoholfunktion des bicyklischen Substrats **168** erhalten werden, das ausgehend von Substrat **169** mittels Halozyklisierung zugänglich gemacht werden sollte (Schema 27).



Schema 27. Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von **29** über Schlüsselintermediat **167**.

Die bromiranium-induzierte Zyklisierung von Imidazol-Diolen war bereits in Vorarbeiten untersucht, und dabei eine starke Lösungsmittelabhängigkeit festgestellt worden, nach welcher ein Ringschlussprodukt ausschließlich aus Reaktionen in Lewis-basischen Lösungsmitteln wie DMF oder NMP erhalten wurde. Im Zuge dieser Arbeiten war statt der Bildung eines 5,5-bicyklischen Systems **121**, wie es gemäß der Baldwin-Regeln in der Zyklisierung an dem tetraedrischen Kohlenstoff des Bromiraniumions zu erwarten wäre,^[100, 113] hauptsächlich das 6,5-bicyklische Produkt **120** erhalten worden (vgl. Abschn. 4.1, Schema 13). Dieses Ergebnis ist ein Hinweis auf einen Reaktionsmechanismus über ein Iminiumion, welches einen Ringschluss über einen *endo-trig*-Modus durchläuft, was die Bildung des 6-Ringes begünstigt (vgl. Abschn. 4.3, Schema 21).

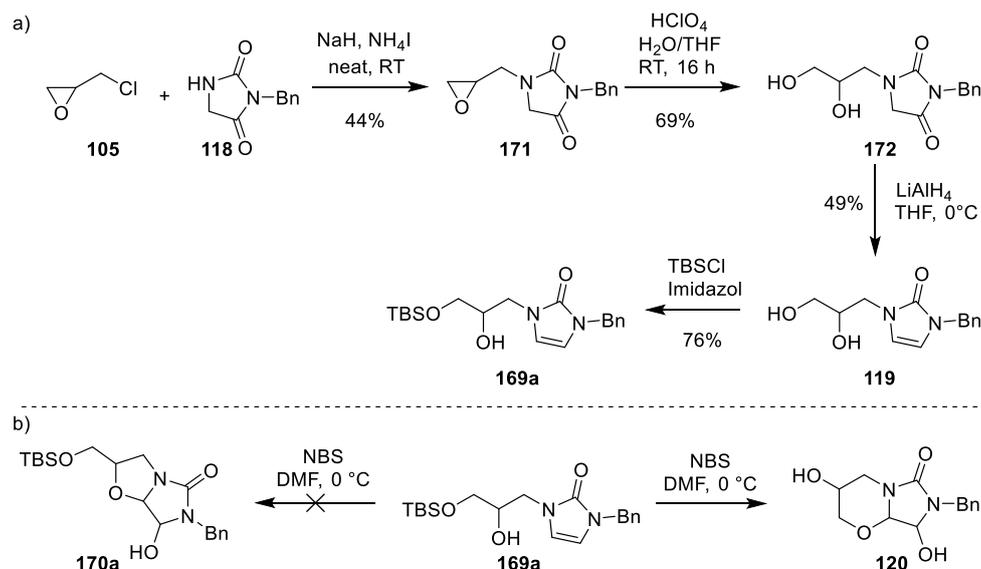


Schema 28. Geplante Syntheseroute zu Schlüsselintermediat **167**.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Syntheseroute ausgehend von Imidazol **169** geplant, dessen 1,2-Diolstruktur an der primären Alkoholfunktion geschützt ist. Die Oxidation des Halbaminals **168** sollte unter den in Abschnitt 4.3 ermittelten Bedingungen erfolgen und nach Entschützung der primären Alkoholfunktion die Eliminierung zu Schlüsselintermediat **167** durchgeführt werden (Schema 28).

4.5.1 Synthese des bicyklischen Alkoholintermediats **169**

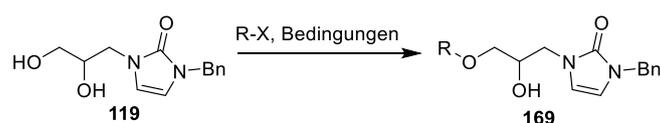
Die Herangehensweise, mittels einer Eliminierung der primären Alkoholfunktion in **169** die exozyklische Doppelbindung des Schlüsselintermediats **167** zu erzeugen, sollte auf früheren Arbeiten zur Zyklisierung von Diol **119** aufbauen. In diesen Studien zur Halozyklisierung von Imidazolsystemen mit Diol **119** wurde herausgefunden, dass der Ringschluss bevorzugt zu einem 6,5-bicyklischen System führt. Um diesen unerwünschten Reaktionsweg zum Sechsring auszuschließen, sollte die primäre Alkoholfunktion in Diol **119**, das ausgehend von Epichlorhydrin (**105**) und Hydantoin **118** in wenigen Schritten hergestellt wurde (Schema 29a), mit einer geeigneten Schutzgruppe blockiert werden. Zur Ermittlung der Bedingungen wurden zunächst die Synthesen ausgehend von *N*-Bn-Hydantoin **118** begonnen und sollten nach Etablierung einer Syntheseroute mit einer *N*-PMB-Schutzgruppe wiederholt werden, da diese leichter abzuspalten ist (vgl. Abschn. 4.3). Die Anforderung an die Schutzgruppe beinhaltete sowohl eine gute Beständigkeit gegenüber oxidativen Bedingungen für den Zyklisierungsschritt und die anschließende Oxidation des Alkohols im Hydantoinring, als auch die Möglichkeit einer milden und selektiven Abspaltung nach diesen beiden Schritten. Deshalb fiel die erste Wahl auf die Silylschutzgruppe TBS (*tert*-Butylsilyl), die sich durch Reaktion von **119** mit TBSCl und Imidazol in guter Ausbeute von 76% einführen ließ (Tabelle 14, Eintrag 1; Schema 29a). Die Umsetzung von **169a** in DMF resultierte jedoch nur in der Bildung des 6,5-bicyklischen Systems **120**, anstatt der 5,5-bicyklischen Zielstruktur **170a** (Schema 29b).



Schema 29. a) Schützung des primären Alkohols als TBS-Ether **169a**; b) Ringschluss unter Standardbedingungen.

Dieses Ergebnis kann durch Abspaltung der TBS-Schutzgruppe während der Reaktion entstanden sein, wodurch der begünstigte 6-gliedrige Ring **120** gebildet wurde. Daraufhin wurde die robustere Silylschutzgruppe TIPS, sowie Benzoyl- und Benzylschutzgruppen durch Derivatisierung der primären Alkoholfunktion in **119** installiert (Tabelle 14). Während sich das TIPS-Derivat **169b** und das Benzoylderivat **169c** bei tiefen Temperaturen in Anwesenheit von Triethylamin oder Imidazol in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten von 52% und 62% darstellen ließen (Tabelle 14, Eintrag 2 und 3), war die Ausbeute der Benzylschützung aufgrund von Substitution an der sekundären Alkoholfunktion und Difunktionalisierung mit nur 15% gering (Tabelle 14, Eintrag 4).

Tabelle 14. Derivatisierung des primären Alkohols in Imidazolons **119**.

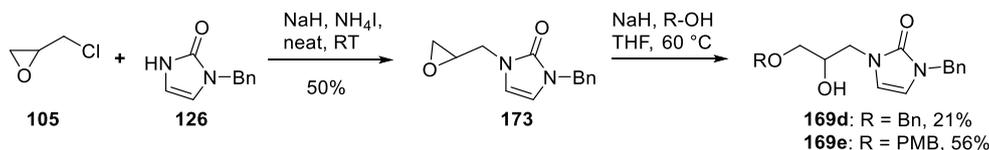


Eintrag	R-X	Bedingungen	1° vs. 2° (Disubst.) ^a	Produkt	Ausbeute [%] ^b
1	TBSCl	Imidazol, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	94:0:(6)	169a	76
2	TIPSCl	Imidazol, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	96:0: (4)	169b	62
3	PhCOCl	NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	72:7: 21	169c	52
4	BnBr	NaH, THF, -78 °C	39:33:28	169d	15

a) Die Verhältnisse der Substitution an der primären Alkoholfunktion (1°) zur sekundären Alkoholfunktion (2°) und auftretende Disubstitution wurden aus dem ¹H-NMR Spektrum des Roh-Gemischs bestimmt; b) isolierte Ausbeute an **119**.

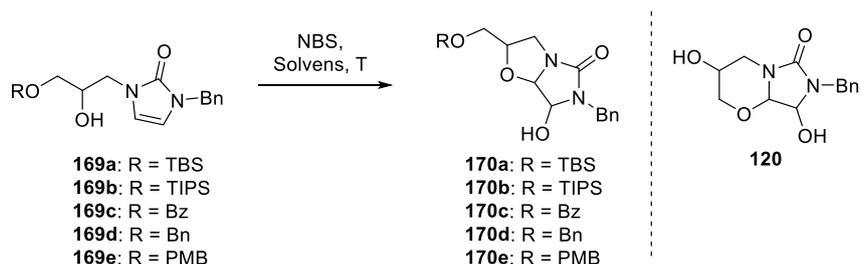
Die Nebenreaktionen, wie die Derivatisierung des sekundären Alkohols und die Zweifachsubstitution, welche bei zu schneller Zugabe des Reagenzes eintreten können, ließen sich durch eine Modifikation der Substratdarstellung vermeiden. Hierfür wurde Epoxid **173**, das durch die Reaktion von Imidazolone

126 mit Epichlorhydrin (**105**) zugänglich war, mit einem Alkohol unter basischen Bedingungen regioselektiv geöffnet, wodurch ausschließlich Imidazolone **169d** oder **169e** gebildet wurde (Schema 30). Für die Öffnung des Epoxids in guten Ausbeuten war ein Überschuss an Alkohol ROH, NaH sowie erhöhte Temperaturen nötig. Auf diese Weise wurde nicht nur das *O*-Bn geschützte Ringschlusssubstrat **169d** hergestellt, sondern auch *O*-PMB geschütztes Imidazolone **169e** in Ausbeuten von 21% und 56% (Schema 30).



Schema 30. Synthese der primär geschützten Dirole **169d** und **169e** über Öffnung des Epoxids **173**.

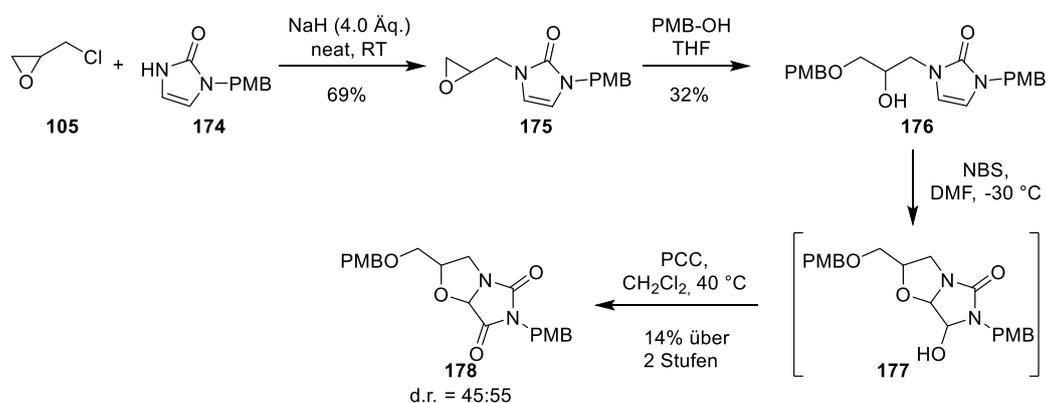
Die so hergestellten Alkohole **169** wurden nun unter den bekannten Zyklisierungsbedingungen mit NBS in DMF oder NMP umgesetzt (Tabelle 15). Jedoch resultierte wie bei **169a** die Umsetzung der TIPS-Verbindung **169b** ebenfalls in der Bildung des 6,5-Ringssystems **120**, wobei die Reaktion in DMF nach 14 Stunden neben **120** auch viel Zersetzung aufwies, während in NMP nach drei Stunden hauptsächlich das entschützte Produkt **120** isoliert wurde (Tabelle 15, Eintrag 1-3). Auch wenn die Entstehung des 6,5-Bizyklus **120** von einer Wanderung der Silylgruppen herrühren könnte, scheint es wahrscheinlicher, dass auch der TIPS-Ether unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist, da nach säulenchromatographischer Aufreinigung nur das ungeschützte Produkt **120** isoliert wurde. Die Schutzgruppe von Edukt **169d** wurde zwar unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht abgespalten, die Reaktion in NMP bei 0 °C führte jedoch zu einer unselektiven Reaktion, bei der Zersetzung und Nebenreaktionen auftraten (Tabelle 15, Eintrag 6). Das benzoylgeschützte Imidazolone **169c** hingegen zeigte bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C in DMF die Bildung des gewünschten 5,5-Bizyklus **170c**. Die Reaktionszeit war mit 16 Stunden jedoch relativ lang, so dass nach vollständigem Umsatz von **169c** bereits die Zersetzung des instabilen, bizyklischen Produkts **170c** eingesetzt hatte, wodurch eine Isolierung aus dem Rohgemisch nicht möglich war (Tabelle 15, Eintrag 4). Die Umsetzung von **169c** in NMP führte ebenfalls zu Produktbildung und lieferte nach 16 Stunden Reaktionszeit 15% eines Diastereomers von **170c**, welches sich jedoch in Lösung innerhalb kurzer Zeit zersetzte (Tabelle 15, Eintrag 5). Die lange Reaktionszeit gepaart mit der Labilität der Produkte **170c** machten den Einsatz von Substrat **169c** ungeeignet. Durch Installation des elektronenreichen PMB-Ethers wurde die Reaktionszeit mit Substrat **169e** in NMP bei 0 °C auf zwei Stunden verkürzt, wenngleich die Reaktion unselektiv verlief und Produkt **170e** nur in geringen Mengen im ¹H-NMR-Spektrum des Roh-Produkts zu sehen war (Tabelle 15, Eintrag 7).

Tabelle 15. Bromonium-induzierter Ringschluss der hergestellten Imidazolone **169a-169e**.

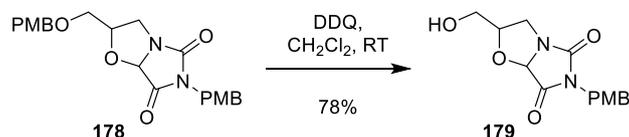
Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ergebnis
1	169a	DMF	0 → RT	14	120
2	169b	DMF	0 → RT	14	Zersetzung, 120
3	169b	NMP	0	3	120
4	169c	DMF	0 → RT	16	Spuren 170c
5	169c	NMP	0 → RT	16	170c (15%)
6	169d	NMP	0	6	Zersetzung
7	169e	NMP	0	2	Spuren 170e
8	169e	DMF	-35	4	170e (~60%) ^a

a) Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit NHS als interner Standard.

Die Durchführung der Reaktion bei deutlich tieferen Temperaturen von -35 °C erlaubte es schließlich, die Nebenreaktionen zu minimieren, wodurch **170e** in ca. 60% als Rohgemisch erhalten wurde (Tabelle 15, Eintrag 8). Die Instabilität der Produkte **170** und die geringe Selektivität der Reaktion dieser Substrate stehen im starken Kontrast zu den Ergebnissen der Umsetzung mit dem authentischen Substrat **142** (vgl. Abschnitt 4.3). Deshalb wurden bei der Wiederholung der Synthesesequenz mit dem *N*-PMB-Substrat **176** die Ringschlussprodukte **177** der Bromzyklisierung nicht isoliert, sondern das Rohprodukt nach erfolgtem Ringschluss durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) in CH₂Cl₂ direkt zu **178** umgesetzt (Schema 31).

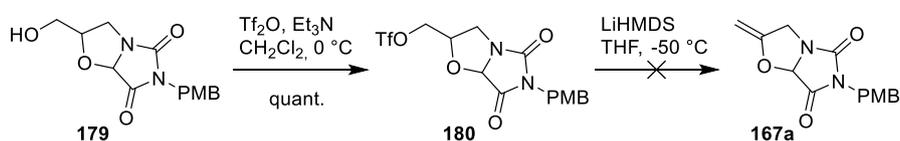
**Schema 31.** Synthese des primären Alkohols **177** durch Ringschluss des *N*-PMB-Imidazols **176** mit anschließender Oxidation zu **178**.

Die Abspaltung der *O*-PMB-Schutzgruppe von **178** erfolgte oxidativ mit DDQ bei Raumtemperatur, wodurch nach 16 Stunden Alkohol **179** in 78% Ausbeute erhalten wurde (Schema 32). Da für die oxidative Spaltung der *N*-PMB-Gruppe weitaus härtere Bedingungen nötig sind (vgl. Abschnitt 4.3), konnten diese Bedingungen verwendet werden, ohne dass eine Abspaltung der *N*-PMB-Gruppe eintrat.



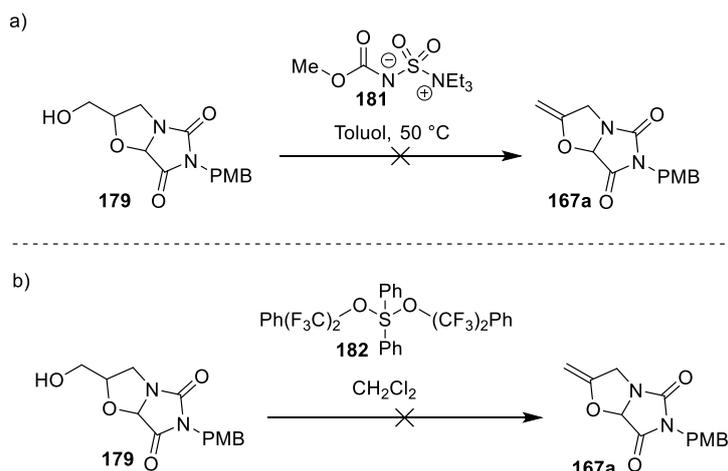
Schema 32. Chemoselektive Entschützung der *O*-PMB-Gruppe mit DDQ.

Mit der Isolierung von Alkohol **179** wurde nun der nächste Schlüsselschritt in Angriff genommen. Für die Eliminierung der Alkoholfunktion in **179** musste nun zunächst die primäre Hydroxygruppe durch Derivatisierung in eine gute Abgangsgruppe überführt werden. Protokolle zur Dehydratisierung umfassen die Verwendung von Säuren wie H_2SO_4 , Sulfoxiden, wie Tosyl- oder Triflylderivatisierungen, Selenylverbindungen, sowie schwefelbasierten Reagenzien wie das Burgess-Reagenz^[114] (**181**) oder Martins Sulfuran^[115] (**182**). Da Verbindung **179** eine säurelabile Aminalstruktur besitzt, wurde von der Verwendung säurevermittelter Dehydratisierungen abgesehen. Stattdessen wurde Alkohol **179** zunächst mit Triflatanhydrid zu **180** umgesetzt. Der Triflat-geschützte Bicyklus **180** war auf Kieselgel instabil und wurde deshalb als Rohprodukt weiter umgesetzt. Versuche zur Eliminierung der Triflatgruppe durch Zugabe von LiHMDS führten jedoch nur zu Zersetzung (Schema 33).



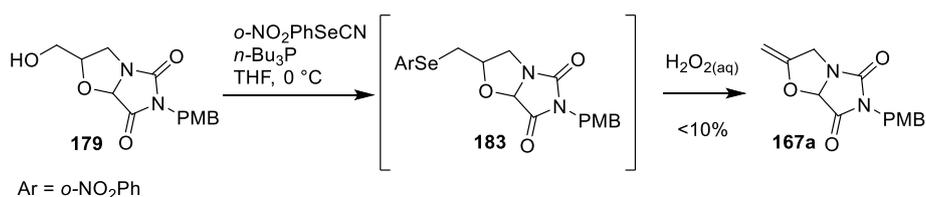
Schema 33. Versuche zur Erzeugung des Olefins **167a** über die Derivatisierung von **179** zu Triflat **180**.

Als Nächstes wurden literaturbekannte Reaktionsbedingungen getestet, welche eine Derivatisierung direkt mit der Eliminierung kombinieren. Ein mildes Reagenz für eine solche Dehydratisierung ist das Burgess-Reagenz (**181**).^[114] Die Verwendung dieses Reagenzes erlaubt die Dehydratisierung von vornehmlich sekundären oder tertiären Alkoholen durch Derivatisierung des Alkohols mit Sulfonylcarbamatsalz **181**, das in einer *syn*-Eliminierung zur Bildung einer Doppelbindung reagiert. Mit dem primären Alkohol **179** wurde jedoch in Toluol bei 50 °C keine Bildung des Alkens **167a** beobachtet (Schema 34a). Es konnten stattdessen Spuren eines Produktes ausgemacht werden, das vermutlich auf die Bildung einer Carbamat-Spezies zurückzuführen ist (nicht gezeigt), wie es für die Umsetzung von **181** mit primären Alkoholen beschrieben wurde.^[116]



Schema 34. a) Eliminierungsbedingungen mit Burgess-Reagenz **181**; ^[114] b) Dehydratisierung nach Martin. ^[115]

Ein weiteres mildes Dehydratisierungsreagenz ist das Sulfoxylat Martins Sulfuran (**182**), das mit Alkoholen unter Ausbildung einer Doppelbindung reagiert. ^[115] Mit **182** wurde in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur jedoch keine Reaktion beobachtet und nur das Startmaterial **179** isoliert (Schema 34b). Eine Erhöhung der Temperatur blieb ebenfalls ohne Effekt. Auch dieses Reagenz ist für primäre Alkoholfunktionen nur bedingt einsetzbar, da es zur Bildung von Ethern führen kann. Die Eliminierung von Alkoholen nach Grieco-Bedingungen hingegen erlaubt die Überführung eines primären Alkohols in einen stabilen Selenether **183** durch die Verwendung von Selenylcyanid und Tributylphosphin (Schema 8). ^[117] Durch Oxidation der Selenfunktionalität zum Selenoxid wird in einem zweiten Schritt eine gute Abgangsgruppe erzeugt, welche unter Ausbildung einer Doppelbindung eliminiert werden kann.



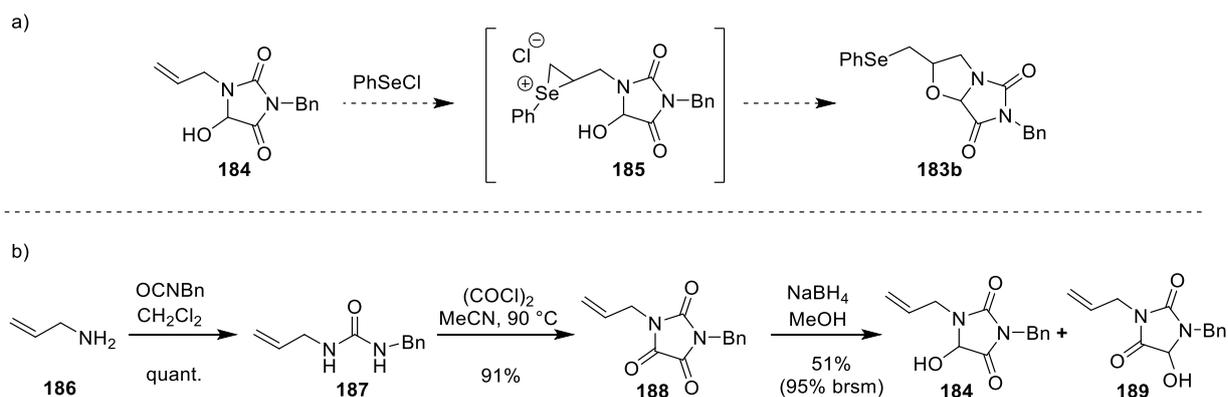
Schema 35. Versuch zur Eliminierung des primären Alkohols **179** unter Bedingungen nach Grieco. ^[117]

Dementsprechend wurde Alkohol **179** mit *o*-Nitro-Phenylselenenylcyanid und Tributylphosphin in THF umgesetzt und die Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz von **179** wurde zur Oxidation der Selengruppe eine wässr. Lösung von Wasserstoffperoxid hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wurden jedoch nur Spuren eines möglichen Produktes **167a**, sowie Alkohol **179** isoliert (Schema 35). Aufgrund der Schwierigkeiten, die sich durch die Instabilität der halbaminalischen Zwischenprodukte **170** und **177** und nicht zuletzt bei der Funktionalisierung des primären Alkohols in **179** ergaben, wurde dieser Ansatz jedoch nicht weiter verfolgt, sondern nach Möglichkeiten gesucht, die genannten Hindernisse zu umgehen. Ein weiterer Zugang zu Zwischenstufe **183** stellt die Synthese der bicyklischen Struktur durch eine Selenzyklisierung

dar. Als Nächstes wurde daher versucht, Intermediat **183** direkt über eine Selenzyklisierung zu synthetisieren, wodurch die Problematik eines instabilen Halbaminale-Intermediats umgangen, und gleichzeitig die zur Eliminierung benötigte Selenidgruppe installiert werden sollte.

4.5.2 Synthese des Schlüsselintermediats **167** durch Selenzyklisierung

Neben den halogeninduzierten Zyklisierungen sind auch Selenzyklisierungen ein probates Mittel, um in der Synthese von Naturstoffen heterozyklische Strukturen aufzubauen.^[118] Die Selenylgruppe kann durch Oxidation in eine gute Abgangsgruppe überführt werden, wodurch weitere Transformationen möglich sind, wie die Eliminierung zu einem Alken oder auch Substitutionen mit anderen Nucleophilen. Des Weiteren ist auch eine radikalische Deselenylierung möglich.^[119] Neben der unselektiven Variante wurden auch schon einige Methoden zur asymmetrischen Selenzyklisierung entwickelt.^[120] Im vorliegenden Fall wurde für die Selenzyklisierung zu **183b** ein Ringschlusssubstrat **184** benötigt, welches eine Hydroxyhydantoinstruktur mit einem Allylsubstituenten besitzt. Durch Reaktion der Doppelbindung mit PhSeCl sollte ein Seleniraniumion **185** gebildet werden, welches durch den intramolekularen Angriff der Hydroxyfunktion zu Bicyklus **183b** führt (Schema 36a). Die Synthese dieses Allylsubstrats **184** erfolgte über das Harnstoffderivat **187**, ausgehend von Allylamin (**186**) und Benzylisocyanat, welches mit Oxalylchlorid in der Hitze zu Allylparabansäure **188** kondensiert wurde (Schema 36b). Die Reduktion der Allylparabansäure **188**, angelehnt an eine Literaturvorschrift,^[121] führte jedoch zu einem 50:50 Gemisch aus Regioisomeren **184** und **189** (Schema 36b).

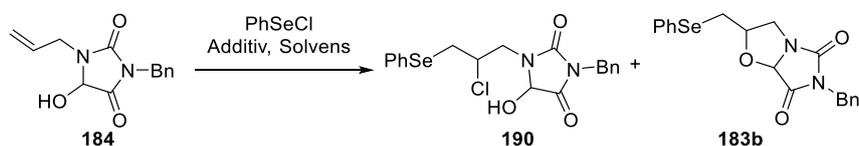


Schema 36. a) Synthesepfad des Selenobicyklus **183b** ausgehend von Allylhydroxyhydantoin **184**; b) Synthese des Allylhydroxyhydantoin **184**.

Da eine Auftrennung der Regioisomere **184** und **189** nicht gelang, wurden sie in den weiteren Transformationen als Gemisch eingesetzt. Zur Selenzyklisierung wurde das Eduktgemisch mit Phenylselenenylchlorid (PhSeCl) nach einer Vorschrift von Nicolaou *et al.* in MeOH umgesetzt^[122] (Tabelle 16, Eintrag 1). Diese Bedingungen führten jedoch nur zu Additionsprodukten **190**, die aus der Öffnung des Seleniraniumions **185** durch das Chlorid entstanden sind. Eine solche Reaktivität wurde

bereits von Šmit *et al.* für die Selenzyklisierung von Alkenylhydantoinen beschrieben,^[123] auch wenn eine Zyklisierung eigentlich bevorzugt sein sollte.^[124]

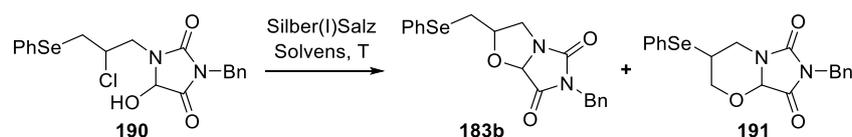
Tabelle 16. Bedingungen zur Zyklisierung von **184** mit Phenylselenenylchlorid.



Eintrag	Additiv	Solvens	T [°C]	t [h]	Umsatz ^a	Ergebnis
1	-	MeOH	-78	2	95%	190
2	DMPU	Toluol	-60	2	>99%	190
3	-	Toluol	-60	2	95%	190
4	-	CH ₂ Cl ₂	0	3	92%	190
5	-	DMF	0	24	83%	190, Zersetzung

a) Der Umsatz wurde aus den ¹H-NMR-Spektren des Rohproduktgemisches bestimmt.

Das gleiche Ergebnis wurde auch unter anderen Bedingungen erhalten. Sowohl in Toluol mit Zugabe von DMPU, welches in Anlehnung an eine Methode von Zhang *et al.*^[125] zur Zyklisierung der Phenylselenenylchlorid-Addukte **190** führen sollte, als auch ohne Additiv in Toluol wurden nur die Addukte **190** erhalten (Tabelle 16, Eintrag 2 und 3). Ebenso führte die Umsetzung von **184** mit PhSeCl in CH₂Cl₂ nur zu Additionsprodukt **190** (Tabelle 16, Eintrag 4). Die Verwendung von DMF als polares Lösungsmittel zur Ladungstrennung im Seleniraniumion **185** führte ebenfalls nicht zu dem gewünschten Ringschlussprodukt, sondern nur zu dem Additionsprodukt **190**, sowie Zersetzung (Tabelle 16, Eintrag 5). Die Additionsprodukte **190**, die nun aus einer Mischung an Stereo- und Regioisomeren bestanden, ließen sich erneut nicht auftrennen, weshalb sie im nächsten Schritt wiederum als Isomerengemisch eingesetzt wurden. Um den Ringschluss durch den intramolekularen Angriff des Alkohols im Hydroxyhydantoin zu ermöglichen, wurde nun **190** mit verschiedenen Silbersalzen behandelt. Hierbei sollte durch Abscheiden des Chlorids in Form von Silberchlorid erneut ein Seleniraniumion und damit der elektrophile Angriffspunkt für den Alkohol erzeugt werden (Tabelle 17). Da die Bildung von Seleniraniumionen von S. Denmark *et al.* durch Behandlung von Selenchloriden mit nicht nukleophilen Silbersalzen durch NMR-Spektroskopie nachgewiesen wurde,^[126] erfolgte die Reaktion zunächst unter ähnlichen Bedingungen in Dichlormethan.

Tabelle 17. Silberinduzierter Ringschluss aus 1,2-Selenchloridverbindung **190**.

Eintrag	Silber(I)Salz	Solvens	T [°C]	t [h]	Ergebnis ^{a,b}
1	AgBF ₄ ·xH ₂ O	CH ₂ Cl ₂	0	16	183b (64%, d.r. = 50:50), Spuren 191
2	AgBF _{4(s)}	CH ₂ Cl ₂	0	16	191 (30%), Spuren 183b
3	AgBF _{4(aq)}	CH ₂ Cl ₂	RT	16	191 , Zersetzung
4	AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	RT	16	Zersetzung
5	Ag ₂ O	CH ₂ Cl ₂	RT	16	Zersetzung
6	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	0	16	191
7	AgPF ₆	CH ₂ Cl ₂	0	16	191

a) Isolierte Ausbeute bezogen auf Anteil an Isomer **184** im Edukt; b) d.r. aus ¹H-NMR des Rohgemischs bestimmt.

Tatsächlich konnte nach Zugabe von AgBF₄ zu dem Gemisch aus **190** in CH₂Cl₂ unter Lichtausschluss nach 16 Stunden das Produkt **183b** als Diastereomengemisch in 64% Ausbeute (d.r. = 50:50; Ausbeute bezogen auf Stoffmenge an eingesetztem Regioisomer **184**) isoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 1). Bei Wiederholung der Reaktion stellte sich jedoch heraus, dass auch diese Zyklisierungsreaktion empfindlich gegenüber geringen Veränderungen der Parameter ist. Während die Reaktion mit einer alten Charge von AgBF₄, welche aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften des Silbersalzes bereits viel Wasser enthielt, zu den Stereoisomeren der 5,5-bicyklischen Selenylverbindung **183b** führte, wurde mit einer neuen Charge trockenen Silbersalzes hauptsächlich das 6,5-bicyklische Produkt **191** erhalten (Tabelle 17, Eintrag 2). Die Reaktion wurde deshalb mit AgBF₄ wiederholt, welches vorher mit einem Tropfen Wasser versetzt wurde, und in einem Lösungsmittelgemisch aus dest. Wasser und Dichlormethan (H₂O/CH₂Cl₂ = 1:9) durchgeführt, wodurch jedoch nur die Bildung des 6,5-zyklischen Produktes **191**, sowie Zersetzung erzielt wurde (Tabelle 17, Eintrag 3 und 4). Da AgBF₄ in Anwesenheit von Wasser zu Ag(OH) und Ag₂O reagiert, wurde der Ringschluss ebenfalls mit Ag₂O durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurde jedoch nur Zersetzung beobachtet (Tabelle 17, Eintrag 5). Auch die Verwendung von weiteren nicht nukleophilen Silbersalzen AgPF₆ und AgSbF₆ führte nur zur Bildung des Regioisomers **191** (Tabelle 17, Eintrag 6 und 7). Die Regioselektivität der Selenzyklisierung weist also eine starke Abhängigkeit von dem Anion des verwendeten Silbersalzes auf, wobei das unerwünschte Nebenprodukt **191** immer als einzelnes Diastereomer erhalten wurde, während die Bildung des 5,5-bicyklischen Produktes **183b** unselektiv zur Bildung von zwei Diastereomeren führte. Per 2D-NMR Spektroskopie wurden **191** über NOESY-Wechselwirkungen die relativen Konfigurationen der Stereozentren zugeordnet (Abb. 9).

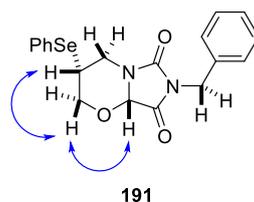
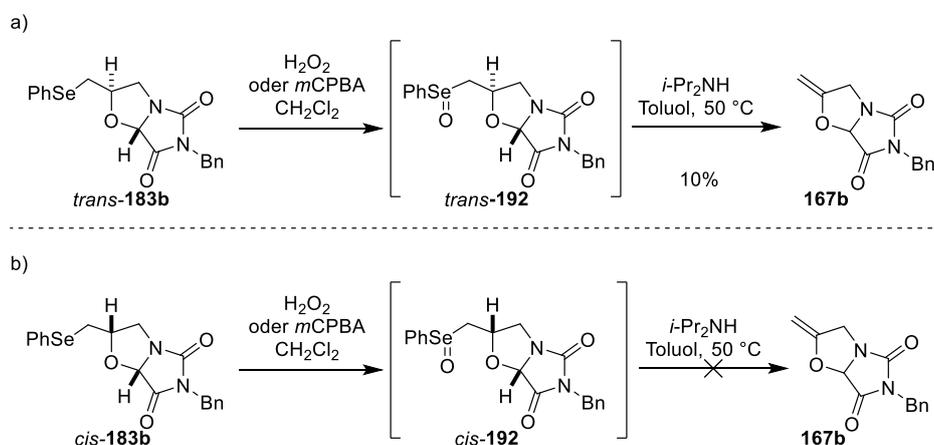


Abb. 9. Entscheidende NOESY-Wechselwirkungen für die Zuordnung der relativen Stereozentren in **191**.

Die erhaltenen 5,5-bicyklischen Diastereomere *trans*-**183b** und *cis*-**183b** wurden säulenchromatographisch aufgetrennt und in den weiteren Reaktionen separat eingesetzt. Zur Erzeugung der Doppelbindung sollte nun die Selenylgruppe von Bicyklus **183b** oxidiert werden. Dies wurde sowohl mit *m*CPBA, als auch mit Wasserstoffperoxid in CH₂Cl₂ mit quantitativem Umsatz durchgeführt (Schema 37).

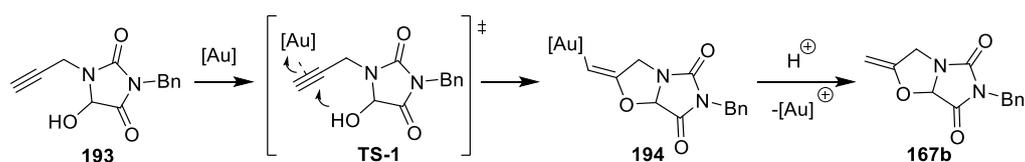


Schema 37. Stereospezifische Eliminierung der Selengruppe durch Oxidation an a) *trans*-**183b** und b) *cis*-**183b**.

Nach Aufarbeitung der Reaktionen stellte sich jedoch heraus, dass keine Eliminierung stattgefunden hatte, sondern nur Selenoxid **192** gebildet worden war. Für eine erfolgreiche Eliminierung der Selenoxidgruppe war ein zweiter Schritt notwendig. Angelehnt an Literaturbedingungen^[127] wurde **192** in Toluol unter Zugabe eines Überschusses an Diisopropylamin bei 50 °C umgesetzt, wodurch eine erfolgreiche Synthese des Intermediats **167b** möglich war (Schema 37a). Obwohl Bicyklus **167b** gemäß der Auswertung von ¹H-NMR-Spektren eine Hauptkomponente im Roh-Produkt darstellte, wurden nach Säulenchromatographie lediglich 10% Produkt isoliert. Interessanterweise war eine Eliminierung nur mit *trans*-**183b** möglich, während mit *cis*-**183b** ausschließlich Zersetzung beobachtet wurde (Schema 37b). Den geringen Ausbeuten durch Nebenreaktionen bei der Eliminierung und der Tatsache, dass nur eines von zwei gebildeten Diastereomeren zum gewünschten Eliminierungsprodukt **167b** führte, sowie nicht zuletzt den Problemen, die sich bei der Reproduzierbarkeit der Selenzyklisierung auftraten, geschuldet, wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurden nach den Überlegungen zur Retrosynthese (Pfad C) versucht, den Ringschluss mittels Zyklusisomerisierung mit dem Aufbau der exozyklischen Doppelbindung in einem Schritt zu realisieren.

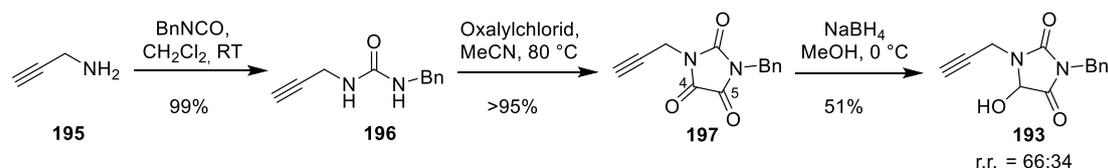
4.6 Pfad C - Route zu Intermediat 167 durch Zyklusomerisierung

Die Zyklusomerisierung von Alkinen ermöglicht einen schnellen Aufbau von Heterozyklen mit exozyklischer oder endozyklischer Doppelbindung.^[128] Die Zyklusomerisierung kann sowohl baseninduziert, über die Zwischenstufe eines Allens,^[129] als auch säurevermittelt^[130] durchgeführt werden. Der Einsatz von π -aciden Metallsalzen ermöglicht es jedoch, durch Aktivierung der Dreifachbindung carbo- und heterozyklische Verbindungen unter milden Bedingungen aufzubauen. Die Fähigkeit, Alkine für den Angriff von Nucleophilen zu aktivieren, wurde für eine Vielzahl von Metallen und Metallverbindungen nachgewiesen, wie beispielsweise Quecksilber,^[131] Eisen,^[132] Platin oder Palladium,^[133] aber auch für Lanthanoide.^[134] Unter den Übergangsmetallen nehmen die Metalle Silber und Gold eine besondere Stellung ein, insbesondere in Hinblick auf die Synthese des Naturstoffs **29**: So wurde eine Vielzahl von einfachen Oxazolstrukturen aus Propargylamiden durch den Einsatz von Au(I)- und Au(III)-Salzen und -Komplexen aufgebaut.^[135] Ebenso wurden auch Silber-katalysierte Zyklusierungen von Alkinen mit Alkoholen zur Synthese von funktionalisierten 2-Methylen-Oxolanen beschrieben.^[136] Sowohl gold- als auch silberinduzierte Zyklusomerisierungen fanden bereits in der Totalsynthese von anderen heterozyklischen Naturstoffen wie z.B. Strictamin (nicht gezeigt) Anwendung.^[137] Die Aktivierung der Alkine erfolgt im Allgemeinen durch die Koordination der Dreifachbindung zu einem π -aciden Metallzentrum, wodurch der Angriff eines Nucleophils an der Dreifachbindung erfolgen kann. Durch Protodemetallierung (im Falle von Gold Protodeaurierung) erfolgt ein Austausch von einem Proton mit dem Metallkomplex, was zur Bildung eines Alkens führt. Für den Mechanismus wurden dabei sowohl Belege für eine *anti*-Addition bei der Umsetzung von Alkinen mit AuCl₃ nach Hashmi,^[138] als auch für eine *syn*-Addition nach Hayes *et al.* mit Gold(I)-Verbindungen gefunden.^[139]



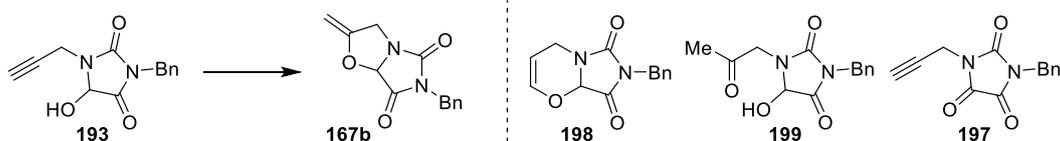
Schema 38. Goldvermittelte Zyklusomerisierung am Beispiel des Hydroxyhydantoins **193**.

Für die Synthese des Schlüsselintermediats **167**, welches in wenigen Folgeschritten zu Naturstoff HB-372 (**29**) führen sollte (vgl. Abschn. 4.5, Schema 27), wurde als Ausgangsverbindung Propargyl-Hydroxyhydantoin **193** gewählt, das mit einer π -aciden Goldverbindung in einem 5-*exo-dig* Ringschlussmodus über Aurat **194** durch Protodeaurierung zu *exo*-Produkt **167b** reagieren sollte (Schema 38). Die Synthese des Ringschlusssubstrats **193** erfolgte nach einer Vorschrift von Urbanaitė *et al.*^[140] ausgehend von Propargylamin (**195**) und Benzylisocyanat zum Aufbau des Harnstoffderivats **196**, das im nächsten Schritt mit Oxalylchlorid zu Parabansäure **197** kondensiert wurde (Schema 39). Das Ringschlusssubstrat **193** war durch anschließende Reduktion von **197** zugänglich.



Schema 39. Synthese des Ringschlusssubstrats **193** über das Parabansäurederivat **197**.

Da sich die Carbonylgruppen des 1,2-Diketons nur geringfügig in ihrer unmittelbaren Umgebung unterscheiden und es leicht zu einer zweifachen Reduktion kommen kann, wurden eine äquimolare Menge an Hydrid und **197** in hoher Verdünnung eingesetzt. Die Reduktion der Carbonylgruppe (C-4) erfolgte mit NaBH₄ in MeOH, wobei das Edukt **197** zunächst für zehn Minuten gerührt wurde, um es komplett zu lösen und eine Überreduktion und damit einen unvollständigen Umsatz sowie Ausbeuteverlust durch eine Weiterreaktion des Produkts zu vermeiden. Während sich die Ausbeute durch oben genannte Faktoren gut beeinflussen ließ, war kein Effekt auf die Regioselektivität der Reaktion zu beobachten, welche gleichbleibend zu einem Isomergemisch im Verhältnis 66:34 führte (Schema 39). Die Regioisomere ließen sich säulenchromatographisch nicht auftrennen und wurden deshalb als Gemisch in der Zyklusomerisierung weiter umgesetzt (Tabelle 18). Zunächst wurden stöchiometrische Mengen an Goldsäure H₂AuCl₄ in verschiedenen Lösungsmitteln getestet. Die Reaktion wies eine starke Lösungsmittelabhängigkeit auf: So wurde in Toluol bei 100 °C nach 24 Stunden ein Ringschluss beobachtet, jedoch ausschließlich zum 6,5-Bizyklus **198** (Tabelle 18, Eintrag 1). In HFIP fand keine Reaktion statt, während in DMF nur Spuren von **198** gebildet wurden (Tabelle 18, Eintrag 2 und 3). Da H₂AuCl₄ acide ist, wurde die Reaktion unter Zugabe von Kaliumcarbonat bei 60 °C in Toluol wiederholt, um so eventuell die Regioselektivität zu beeinflussen. Hierbei wurde jedoch auch nach verlängerter Reaktionszeit nur ein geringer Umsatz zu **198** (10%) erreicht (Tabelle 18, Eintrag 4). Neben Toluol ist auch Dichlormethan ein gängiges Lösungsmittel für Zyklusomerisierungen, weshalb **193** mit NaAuCl₄ bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ umgesetzt wurde. Unter diesen Bedingungen wurde jedoch keine Reaktion beobachtet (Tabelle 18, Eintrag 5). Ebenso wie das Lösungsmittel ist auch das Additiv oder Gegenion entscheidend: Bei Verwendung eines PPh₃AuCl Komplexes, welcher mit Silbertosylat (AgOTs) *in situ* eine aktive Spezies bildet, wurden in der Zyklusomerisierung von einfachen Oxazolen gute Ergebnisse erzielt.^[135c] Unter diesen Reaktionsbedingungen fand mit **193** jedoch keine Reaktion statt und auch die Durchführung bei erhöhter Temperatur in MeCN führte zu keiner Reaktion (Tabelle 18, Eintrag 6 und 7).

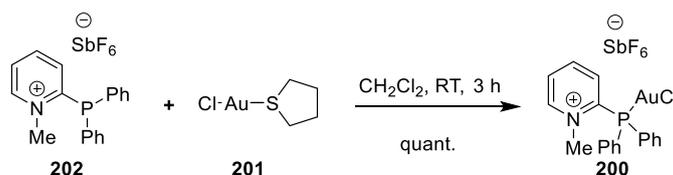
Tabelle 18. Auszug aus den getesteten Bedingungen zur Zyklusomerisierung von **193**.

Eintrag	Reagenz	Solvens	T [°C]	Additiv	t	Umsatz	Ergebnis
1	HAuCl ₄	Toluol	100	-	24 h	>99%	198
2	HAuCl ₄	HFIP	60	-	24 h	-	-
3	HAuCl ₄	DMF	60	-	24 h	<10%	198
4	HAuCl ₄	Toluol	60	K ₂ CO ₃	3 d	10%	198
5	NaAuCl ₄	CH ₂ Cl ₂	RT	-	2 d	-	-
6 ^a	PPh ₃ AuCl	CH ₂ Cl ₂	RT	AgOTs	4 d	-	-
7 ^a	PPh ₃ AuCl	MeCN	50	AgOTs	4 d	-	-
8 ^a	PPh ₃ AuCl	CH ₂ Cl ₂	RT	AgNTf ₂	4 d	>99%	198 + 199
9 ^a	PPh ₃ AuCl	CH ₂ Cl ₂	RT	AgBF ₄	4 d	-	-
10 ^a	200	CH ₂ Cl ₂	RT	AgBF ₄	7 h	>99%	198 + 199
11	Au(tht)Cl (201)	MeCN	60	-	48 h	-	-
12	TFA	Toluol	RT	-	3 d	-	-
13	Pd(OAc) ₂	Toluol	100	-	3 d	>99%	Zersetzung
14	K ₂ PtCl ₄	Toluol	60	-	3 d	-	-
15	LuCl ₃	Benzol	60	-	4 d	-	-
16	Ag(II)picolinat	Toluol	100	-	3 d	>99%	Zersetzung
17	AgBF ₄	TFE	RT	-	12 d	-	-
18	Ag ₂ CO ₃	Benzol	60	-	4 d	>99%	197, 198, 167b (26:26:48)
19	Ag ₂ CO ₃	Toluol	60	-	4 d	>99%	197, 198, 167b (36:16:47)
20	AgOAc	Toluol	100	-	3 d	>99%	197, 167b (87:13)
21	K ₂ CO ₃	Benzol	60	-	4 d	-	-
22	NBS	CH ₂ Cl ₂	RT	-	7 d	-	-
23	PhI, <i>m</i> CPBA	MeCN	RT	TsOH	2 d	-	-
24	<i>o</i> -MeOPhI, <i>m</i> CPBA	MeCN	RT	TsOH	4 d	-	-

Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol **193**, mit 1.1 Äq. Reagenz in 1 mL Lösungsmittel (0.1 M); a) 10 mol% Reagenz und Additiv eingesetzt.

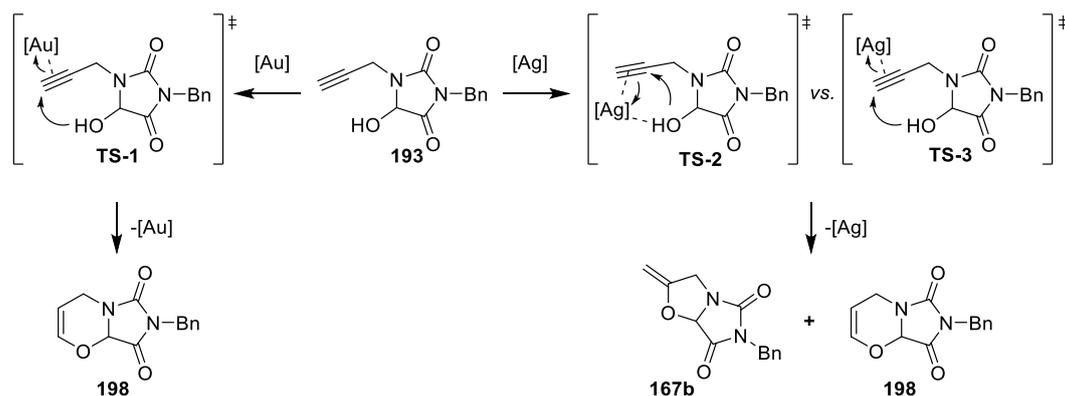
Wurde stattdessen das Silbersalz AgNTf₂ verwendet, konnte nach vier Tagen kompletter Umsatz von **193** verzeichnet werden – jedoch nur zum 6,5-bicyklischen System **198**, zusammen mit

Nebenprodukten, die als Regioisomere von Keton **199** identifiziert wurden (Tabelle 18, Eintrag 8). Die Zugabe von AgBF_4 hingegen führte zu keiner Reaktion (Tabelle 18, Eintrag 9). Um die Regioselektivität zum 6-Ring zu umgehen, wurde nun versucht, die 5-*exo-dig* Zyklisierung durch Verwendung eines kationischen Pyridiniumphosphino-Goldkomplexes^[141] **200** zu favorisieren. Die Synthese des Goldkomplexes **200** erfolgte durch Reaktion des Au(I)-precursors **201** mit Phosphinligand **202**, welcher freundlicherweise von der Arbeitsgruppe von Prof. M. Alcarazo zur Verfügung gestellt wurde (Schema 40).



Schema 40. Herstellung des Gold(I)komplexes **200** aus Pyridiniumphosphinligand **202** und Au(tht) (**201**).

Mit katalytischen Mengen an Goldkomplex **200** (10 mol%) in CH_2Cl_2 mit AgBF_4 verkürzte sich zwar die Reaktionszeit auf nur sieben Stunden, die Regioselektivität änderte sich jedoch nicht und es wurde nur der Ringschluss zu **198** beobachtet (Tabelle 18, Eintrag 10). Die Verwendung der Gold(I)-Spezies **201** alleine führte hingegen zu keiner Reaktion (Tabelle 18, Eintrag 11). Da Isomerisierungen auch säurevermittelt möglich sind, wurde Alkin **193** ebenfalls mit TFA umgesetzt, es konnte aber kein Umsatz verzeichnet werden (Tabelle 18, Eintrag 12). Neben Goldverbindungen wurden nun auch andere Metallsalze für die Zyklisomerisierung getestet. Pd(II)komplexe wurden erfolgreich zur Synthese von Methyloxazolen eingesetzt,^[133, 142] mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Toluol wurde jedoch nur Zersetzung beobachtet (Tabelle 18, Eintrag 13). Mit K_2PtCl_4 hingegen wurde keine Reaktion beobachtet, ebenso wie mit dem Lanthanoidsalz LuCl_3 (Tabelle 18, Eintrag 14 und 15). Silbersalze koordinieren ebenfalls an Dreifachbindungen und können diese für Zyklisomerisierungen aktivieren. Sie sind zudem oxophil, wodurch sie durch Koordination an Carbonylgruppen eine andere Reaktivität aufweisen können, und so vielleicht eine 5-*exo-dig* Zyklisierung über eine 6-*endo-dig* Zyklisierung bevorzugen könnten (Schema 41). Tatsächlich wurden silberkatalysierte Zyklisomerisierungen auch schon erfolgreich in einigen strukturell anspruchsvollen Naturstoffsynthesen zum Aufbau von zyklischen Enolethern eingesetzt.^[17c] Deshalb wurde zunächst Alkin **193** mit Silberpicolinat in Toluol umgesetzt, hierbei wurde jedoch nur Zersetzung beobachtet (Tabelle 18, Eintrag 16). Andere Silbersalze führten hingegen zu besseren Ergebnissen: Während mit AgBF_4 in TFE, eine Bedingung, die in der Synthese von Arboridinin nach Snyder zu guten Ergebnissen geführt hatte,^[137c] keine Reaktion zu verzeichnen war, führte Silbercarbonat in Benzol zur Bildung von dem gewünschten Produkt **167b**, wenngleich auch die Entstehung von 6,5-Bizyklus **198** als Nebenprodukt, sowie die Bildung von **197** beobachtet wurde (Tabelle 18, Eintrag 17 und 18). Eine Substitutionsprüfung mit Toluol ergab ebenfalls Produkt **167b**, die Regioselektivität verschlechterte sich jedoch auf 36:16:47 (Tabelle 18, Eintrag 19).



Schema 41. Mögliche Reaktionswege für die unterschiedlichen Regioselektivitäten von gold- und silbervermittelten Zyklusisomerisierungen.

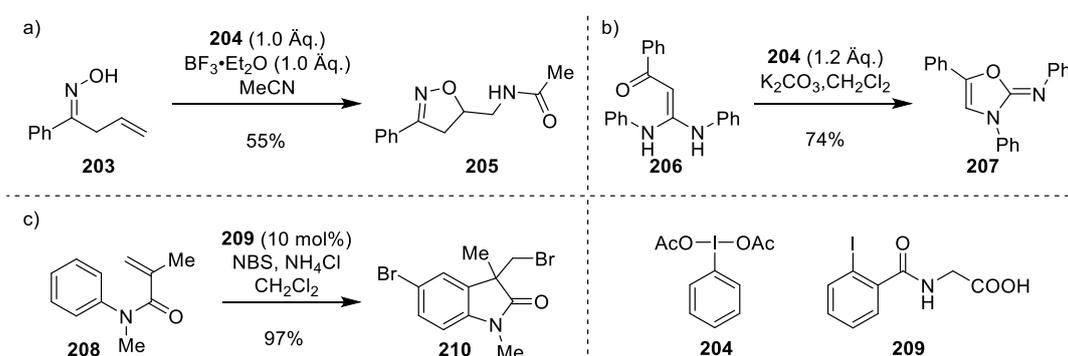
Mit Silberacetat wurde ebenfalls der Ringschluss zu **167b** beobachtet, allerdings nur als Minderkomponente (Tabelle 18, Eintrag 20), wobei **197** die Hauptkomponente in der Reaktion darstellte. Da Silber auch oxidative Eigenschaften hat, könnte **197** durch Oxidation der Alkoholfunktion des Regioisomers von **193**, sowie in einer Konkurrenzreaktion aus Hauptregioisomer **193** entstanden sein.

Die Regioselektivität der silbervermittelten Zyklusisomerisierung im Vergleich zur goldkatalysierten Verbindung ist außergewöhnlich, da mit den verwendeten Goldkatalysatoren die Bildung des *exo*-Produkts **167b** nicht einmal in Spuren verzeichnet wurde. Dies könnte, besonders unter den basischen Bedingungen des Silbercarbonats, einen Hinweis auf einen Reaktionsweg über ein Allen sein, wie es bereits von Schmid *et al.* für Reaktionen von Silbersalzen mit Alkinen berichtet wurde^[143] – dagegen spricht, dass die Bildung des *endo*-Ringschlussprodukts **198** auch in den Silberkatalysierten Zyklisierungsreaktionen auftrat (vgl. Tabelle 18, Eintrag 18 und 19). Zudem wurde bei Verwendung von K_2CO_3 als Base unter den gleichen Bedingungen kein Umsatz erreicht (Tabelle 18, Eintrag 21). Das oxophilere Silber könnte also durch Koordination an den Sauerstoff des Substrats über **TS-2** die Bildung des *exo*-Produkts **167b** begünstigen, während mit Goldkatalysatoren ausschließlich **TS-1** durchlaufen wird (Schema 41). An diesem Punkt können jedoch nur Mutmaßungen zu dem Mechanismus aufgestellt werden. Zusätzlich wurde noch überprüft, ob sich der Ringschluss auch mit Halogenierungsreagenzien wie NBS oder mit hypervalenten Iodverbindungen durchführen lässt (Tabelle 18, Eintrag 22-24), welche erfolgreich von A. Urbanaitė *et al.* in der Zyklusisomerisierung von verschiedenen Propargylamiden eingesetzt wurden.^[140] Hierbei wurde jedoch kein Umsatz erreicht.

Mit der zuverlässigen Darstellung des Schlüsselintermediats **167b** wurde ein wichtiges Etappenziel der Totalsynthese von **29** erreicht. Weitere Schritte, welche die Installation der Doppelbindung beinhalten, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht mehr durchgeführt.

5. Bromzyklisierungen von Zimtsäureimiden (31)

Heterozyklische Strukturen sind in Naturstoffen, aber auch in synthetischen Wirkstoffen häufig zu finden. Folglich ist nicht nur für die Naturstoffsynthese, sondern auch für die Arzneimittelforschung, die Entwicklung selektiver Methoden zum Aufbau von verschiedenen Heterozyklen von großer Bedeutung.^[144] Obwohl schon viele Methoden zur Synthese von verschiedensten heterozyklischen Systemen entwickelt wurden,^[145] besteht immer noch ein großer Bedarf an neuen, generellen Methoden zur Konstruktion sowohl von bekannten Strukturen als auch von neuartigen Systemen.^[146] Einen solchen Zugang zu heterozyklischen Strukturen verbunden mit ungewöhnlichen Reaktivitäten unter milden Bedingungen bietet der Einsatz von hypervalenten Iod-Reagenzien.^[147] Unter den hypervalenten Iod-Reagenzien haben vor allem die hypervalenten Iodane ihren vielseitigen Nutzen als milde, selektive und stabile Reagenzien unter Beweis gestellt. So wurden durch den Einsatz von Iod(III)-Verbindungen bereits eine Vielzahl an heterozyklischen Verbindungen hergestellt,^[148] unter anderem Oxazole, welche ausgehend von Ketonen durch die Verwendung von λ^3 -Iodanen unter Beteiligung des Lösungsmittels MeCN synthetisiert wurden,^[149] Isoxazole wie **205** (Schema 42a),^[150] Oxazoline **207** ausgehend von α -Oxo-Keten-*N,N*-diacetalen **206** (Schema 42b),^[151] sowie diverse Benzofurane^[152] und Benzoxazole^[153], Indole,^[154] oder Oxindole **210** (Schema 42c).^[54a, 155]



Schema 42. Beispiele für Synthese von Heterozyklen durch die Verwendung von hypervalenten Iod-Reagenzien; a) Synthese von Isoxazolen **205**; b) Oxazolinen **207**; c) Oxindolen **210**.

Diese Iod(III)-Reagenzien weisen Reaktivitäten auf, die denen der Schwermetalle wie Pd, Pb oder Hg ähneln, sind dabei aber umweltfreundlicher und wesentlich weniger toxisch. Die Reaktivität kann nach dem Modell der Hypervalenz durch die Eigenschaften der Struktur sowie der Bindungen der λ^3 -Iodane erklärt werden: Das Iod in diesen Verbindungen hat zehn Valenzelektronen, welche in einer trigonal bipyramidalen Struktur angeordnet sind, wobei zwei elektronegativere Liganden X axial in einer linearen hypervalenten 3-Zentren-4-Elektronen Bindung (3c-4e) positioniert sind, während ein elektropositiver Ligand R sowie zwei freie Elektronenpaare die äquatorialen Positionen besetzen (Abb. 10).

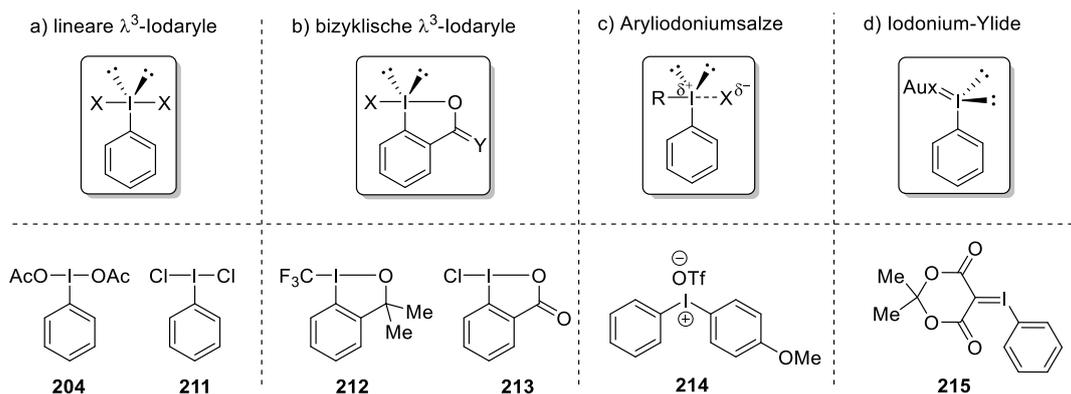
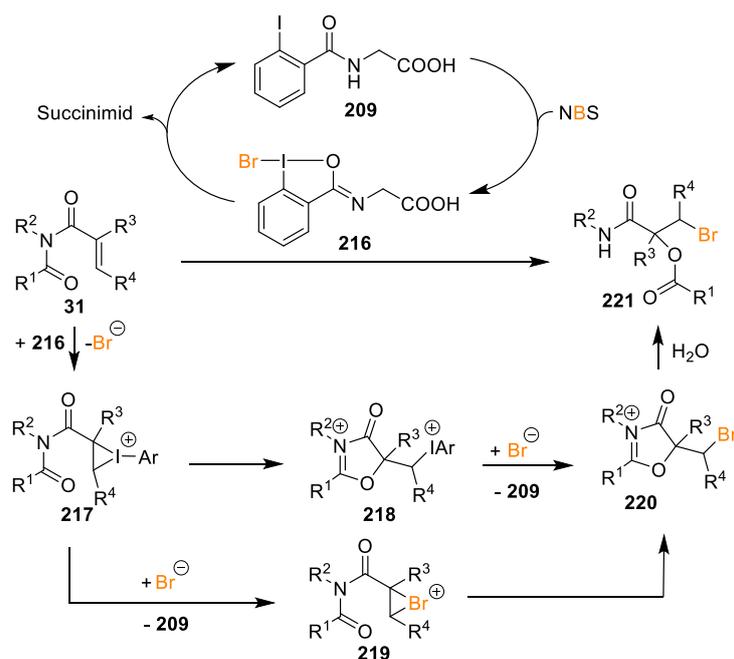


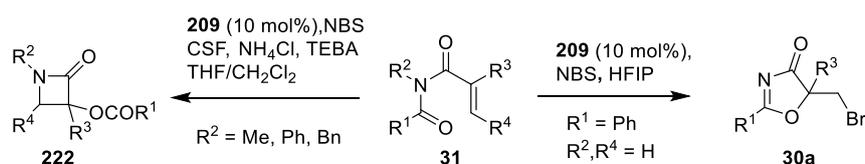
Abb. 10. Strukturen von Iod(III)-Reagenzien und Beispiele deren Vertreter, wie PIDA (**204**), Willgeroths-Reagenz (**211**), Togni-Reagenz (**212**) und Chlorbenziodoxolon **213**, das Aryliodoniumsalz **214** und das Ylid **215**.

Die elektronegativeren Liganden X sind mit dem Iod einem Winkel von 180° angeordnet, wobei die X-I-Bindungen verlängert sind, wodurch die hypervalente Bindung geschwächt und polarisiert wird und der elektrophile Charakter erzeugt wird. Zudem weisen die bicyklischen Iod(III)-Verbindungen einen starken *trans*-Effekt der Liganden X auf, welcher einen großen Einfluss auf die Stabilität und Reaktivität der Verbindungen hat.^[156] Berechnungen der Bindungen dieser Reagenzien in der Gas- und kondensierten Phase weisen jedoch darauf hin, dass keine Hypervalenz der Iod(III)-Verbindungen vorliegen könnte, sondern sie in ihrer Valenz der Oktett-Regel folgen.^[157] Iod(III)-Verbindungen haben sich zudem als ausgezeichnete Halogenierungsreagenzien bewiesen, die zum Aufbau von C-Br, C-Cl sowie C-F Bindungen unter milden Bedingungen eingesetzt werden konnten. Methoden zur Iod(III)-katalysierten Heterozyklisierung von Imiden **31** mit *in situ* gebildeten Benziodazol **216**, wurden im Arbeitskreis Gulder entwickelt. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus ist verkürzt in Schema 43 abgebildet:^[54b]



Schema 43. Vereinfachte Darstellung der Bildung der aktiven Spezies Benziodazol **216** aus Iodbenzoesäureamid **209**.^[54b]

Die aktive Spezies **216** wird dabei durch die Oxidation des Precursors Iodbenzoesäureamid **209** mit NBS in der Reaktion hergestellt und reagiert dann als Iod(III)-Reagenz **216** mit einem elektronenreichen Substrat **31** unter Ausbildung einer Iodiraniumspezies **217**, die entweder durch den intramolekularen Angriff des Carbonylsauerstoffs geöffnet wird (\rightarrow **218**) oder zunächst durch Angriff des Bromids über ein Bromiraniumion **219** weiter zu Zyklus **220** reagiert (Schema 43). Mit *N*-substituierten Acrylsäureimiden **31** wurden so durch Hydrolyse des Iminiums **220** das Amid **221** erhalten, welches unter anderem zur Konstruktion von Lactamen **222** in einer Kaskadenreaktion eingesetzt wurde (Schema 44, links).^[54c]



Schema 44. Iod(III)-vermittelte Halozyklisierung von Imiden **31** zu heterozyklischen Strukturen nach Gulder *et al.*^[54b, c]

Wurde jedoch ein Imid **31a**, welches anstelle einer Alkylgruppe am Stickstoff ein Proton trägt ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, R^2 und $\text{R}^4 = \text{H}$) eingesetzt, konnte das zyklische Oxazolone **30a** isoliert werden (Schema 44).^[54b] Die Bildung des Oxazolons **30a** war im Hinblick auf neue Methoden für Naturstoffsynthesen besonders interessant, da dieses durch Reduktion in ein Oxazolidinon überführt werden kann, eine privilegierte Struktur, die in der Naturstoffklasse der Synoxazolidinone **15**, **16** und **223** und in Wirkstoffen wie Linezolid (**224**)^[158] vorkommt (Abb. 11).

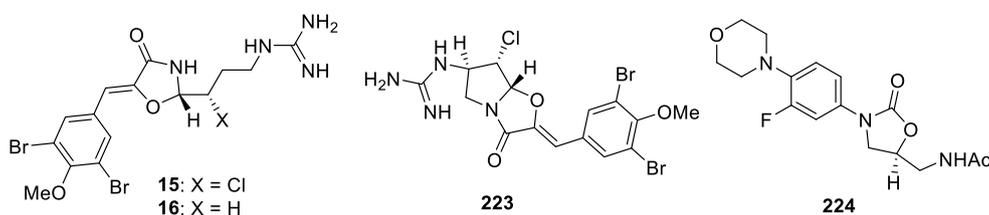
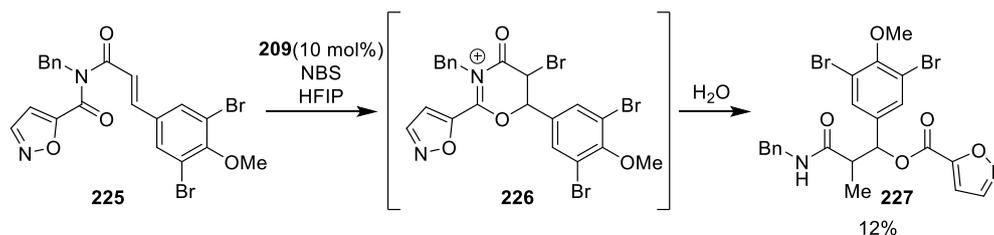


Abb. 11. Bioaktive Verbindungen mit Oxazolidinonstrukturen: Synoxazolidinon A (**15**), B (**16**), sowie C (**223**) und Linezolid (**224**).

Die Bildung des Oxazolons **30a** bei der Umsetzung von **31a** inspirierte somit zur Erforschung weiterer Anwendungsmöglichkeiten der Iod(III)-vermittelten Zyklisierung mit dem Ziel, die entwickelte Methode in der Totalsynthese von Synoxazolidinon B (**16**) einsetzen zu können. Versuche, die Grundstruktur des Naturstoffs Synoxazolidinon B (**16**) durch eine Halozyklisierung ausgehend von Imid **226** zu synthetisieren, offenbarten jedoch, dass Anstelle der erwarteten *5-exo-tet* Zyklisierung ein *6-exo-tet* Ringschluss eingetreten sein musste, da nur Amid **227** in geringer Ausbeute von 12% isoliert wurde, welches vermutlich über die Zwischenstufe eines Oxazinons **226** gebildet wurde (Schema 45).



Schema 45. Versuche zur Zyklisierung des Zimtsäurederivats **225** führten zu Amid **227** über ein Oxazinon-Intermediat **226**.^[159]

Während zur Darstellung von Oxazolidinonen schon mehrere Prozeduren bekannt sind,^[55f, g] ist der entsprechende 6-Ring, das Oxazinon, seltener in der Literatur vertreten. Zu den wenigen Repräsentanten dieser Klasse von Heterozyklen gehören unter anderem das Herbizid Oxaziclomefone (**228**),^[160] sowie Ketazolam (**229**), ein Benzodiazepinderivat, welches als Psychopharmakon gegen Angstzustände eingesetzt wird.^[161] Die Oxazinon-Struktur wurde zudem in dem Naturstoff Clausoxamine (**230**), der aus den Samen der Pflanze *Clausena lansium* isoliert wurde, nachgewiesen (Abb. 12).^[162]

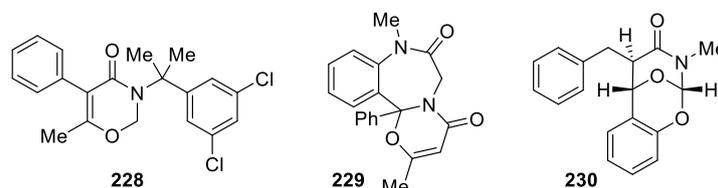
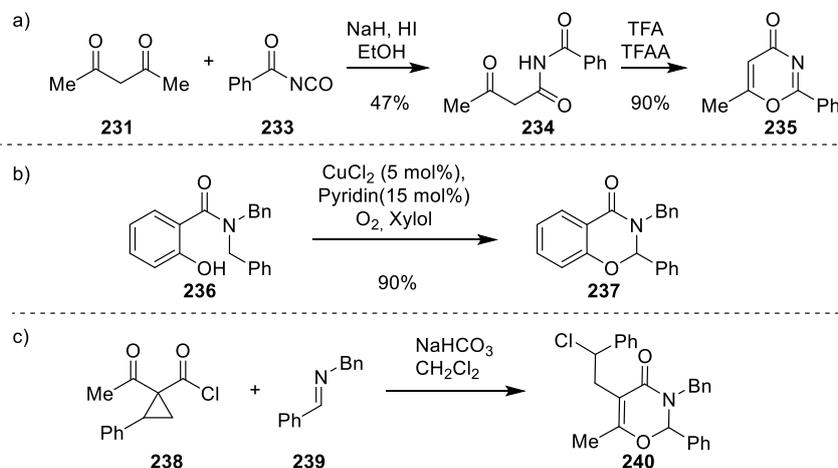


Abb. 12. Oxazinonstrukturen in Wirkstoffen **228** und **229** und in Naturstoff **230**.

Bekannte Synthesewege zu den Oxazinonen beinhalten hauptsächlich die Reaktion von Isocyanaten mit 1,3-Dicarbonylverbindungen (Schema 46a), es sind aber auch Darstellungen durch Cycloadditionen von Acylisocyanaten mit Alkenen bekannt, sowie Ringerweiterungen mit Isocyanaten und Kondensationen mit Enaminen.^[55a-c] Neuere Synthesen von Dihydro-Oxazinonen **237** beruhen auf der Cu-katalysierten Erzeugung eines Iminiums in *ortho*-Hydroxy-Benzoesäureamiden mit anschließendem Ringschluss (Schema 46b),^[55d] oder der Co-katalysierten CO-Insertion in der Reaktion von Epoxiden mit Imiden zur Erzeugung von Oxazinanen.^[163]

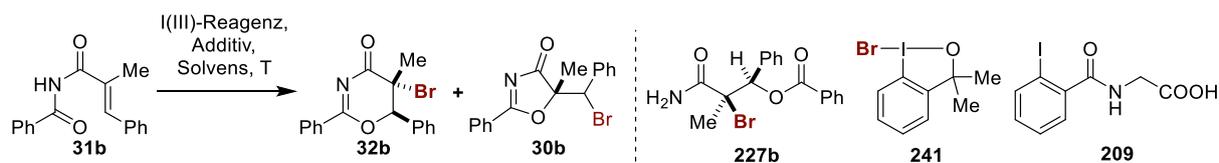


Schema 46. Ausgewählte Beispiele für Methoden zur Synthese von Oxazinonen.

Des Weiteren wurde von Craig *et al.* eine Methode zum Aufbau der Oxazinonstruktur durch Verwendung von Zylopropanverbindungen **238** entwickelt, die in der Reaktion mit Iminen **239** zu Oxazinonen **240** reagieren (Schema 46c).^[55h] Eine regioselektive Iod(III)-vermittelte Methode ausgehend von einfach zugänglichen und stabilen Substraten zum Aufbau der Oxazinon-Struktur könnte also einen wertvollen Beitrag zum synthetischen Zugang dieser heterozyklischen Strukturen liefern. Aufbauend auf die Resultate der Zyklisierung von **225** sollte deshalb nach Bedingungen gesucht werden, um die Oxazinonstruktur selektiv und in guten Ausbeuten darzustellen.

5.1 Optimierung der Bedingungen für den Ringschluss von Imiden **31** zu Oxazinonen **32**

In der Zyklisierungsreaktion von **225**, welche eigentlich zu einer Oxazolonstruktur führen sollte, konnten nur geringe Mengen an azyklischem Amid **227** isoliert werden, dem Hydrolyseprodukt aus einer Oxazinonzwischenstufe **226**, welche jedoch nicht isoliert werden konnte (Schema 45). Es galt also zunächst, mit einem einfachen Substrat Bedingungen zu finden, unter welchen der Oxazinonring stabil ist und in guten Ausbeuten gebildet wird. Hierfür wurde α -Zimtsäureimid **31b** verwendet, welches zügig aus einfach zugänglichen Edukten Benzylamin und Zimtsäurechlorid hergestellt werden konnte. Die Reaktion von Imid **31b** mit NBS und dem Katalysator **209**, welcher *in situ* zu Benziodazol **216** gebildet wird, hatte sich schon bei der Iod(III)-vermittelten Umlagerung von Imiden zu α -Hydroxycarboxylamiden **221** bewährt (vgl. Schema 43).^[54b] und wurde zunächst in CH₂Cl₂ durchgeführt. Es wurde zudem ein Tropfen ges. Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt, um die Reaktion zu beschleunigen (Tabelle 19, Eintrag 1). Obwohl die Reaktion innerhalb von zwei Stunden vollzogen war, wurde kein Oxazinon **32b** isoliert, stattdessen Oxazolon **30b** sowie Amid **227b**, das Hydrolyseprodukt von **32b**, im Verhältnis von 21:79 (Tabelle 19, Eintrag 1). Da mit der Ammoniumchlorid-Lösung Wasser in die Reaktionsmischung eingetragen wurde, welches für die Hydrolyse von **32b** verantwortlich ist, wurde daraufhin Brom-Benziodoxol **241**, ein stabileres hypervalentes Iodreagenz, ohne Zusatz von Additiven in CH₂Cl₂ verwendet. Auf diese Weise konnte das gewünschte Oxazinon **32b** zwar nachgewiesen werden, die Reaktion war jedoch bei Raumtemperatur äußerst langsam: Nach fünf Tagen waren nur 29% Umsatz zu verzeichnen, die gebildeten Produkte waren zudem ein Regioisomerengemisch aus **32b** und **30b** im Verhältnis von 41:59 (Tabelle 19, Eintrag 2). Die Verwendung von HFIP als Lösungsmittel hatte sich bereits in anderen Zyklisierungsreaktionen bewährt^[54b] und führte auch in diesem Fall zu einer Beschleunigung der Reaktion von **31b** mit **241**, so dass der Umsatz nach 72 Stunden bereits auf 72% gesteigert werden konnte. Zudem enthielt das Reaktionsgemisch nun das Oxazinon **32b** als Hauptkomponente, neben **30b** und Hydrolyseprodukt **227b**, welches jedoch nur in 54% Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 19, Eintrag 3).

Tabelle 19. Ermittlung der Reaktionsbedingungen zur Iod(III)-vermittelten Halozyklisierung von **31b** zu Oxazinon **32b**.

Eintrag	Br ⁺	Additiv	Solvens	T [°C]	t	32b:30b:227b	Umsatz
1	209 +NBS	NH ₄ Cl ^a	CH ₂ Cl ₂	RT	2 h	0 : 21 : 79	>99% (12% 30 , 59% 227) ^b
2	241 ^c	-	CH ₂ Cl ₂	RT	5 d	41 : 59 : -	29%
3	241 ^c	-	HFIP	RT	72 h	88 : 3 : 9	72% (54% 32b) ^b
4	209 +NBS	-	Toluol	RT	24 h	61 : 39 : -	43%
5	209 +NBS	-	MeCN	RT	24 h	58 : 42 : -	>99%
6	209 +NBS	-	EtOAc	RT	24 h	63 : 37 : -	>99%
7	209 +NBS	-	Et ₂ O	RT	24 h	28 : 27 : 45	80%
8	209 +NBS	MS 3 Å	HFIP	RT	23 h	99 : 1 : -	>99% (75% 32b) ^b
9	209 +NBS	MS 3 Å	HFIP	50	3 h	99 : 1 : -	>99% (88% 32b) ^b
10	209 +NBS	MS 3 Å	HFIP	0	5 d	93 : 7 : -	>99%
11	209 +NBS	NH ₄ Cl ^a	HFIP	RT	7 h	80 : 3 : 17	>99% (41% 32b) ^d
12	NBS	MS 3 Å	HFIP	RT	23 h	93 : 7 : -	70% (38% a) ^d
13	NBS	MS 3 Å	HFIP	50	3 h	93 : 7 : -	80% (54% a) ^d

Reaktionsbedingungen: 0.15 mmol **32b**, NBS (1.2 Äq.), **209** (10 mol%) in 0.5 mL Solvens (0.3 M); a) Es wurde ein Tropfen wässr. ges. NH₄Cl-Lösung zur Reaktionslösung gegeben; b) Isolierte Ausbeute; c) **241** (1.2 Äq.) als Bromierungsreagenz eingesetzt; d) unselektive Reaktion, isoliertes Produkt verunreinigt mit Nebenprodukten.

Ein wesentliches Problem der Reaktion des Reagenzes **241** stellte die Zersetzung in HFIP dar. So war ein vollständiger Umsatz nur nach erneuter Zugabe von Reagenz **241** nach zwei Tagen möglich. Es wurde deshalb wieder zu dem System aus **209** und NBS zurückgegriffen, welches eine höhere Reaktivität als **241** aufweist. Eine Überprüfung verschiedener Lösungsmittel ergab, dass der Einsatz von **209** mit NBS auch ohne das Additiv Ammoniumchlorid funktioniert, wengleich die Reaktionen sehr viel langsamer waren. In Toluol wurden nach 24 Stunden nur 43% Umsatz erreicht, eine Öffnung des Sechsrings **32b**, der zusammen mit dem Regioisomer **30b** gebildet wurde (r.r. = 61:39) fand unter diesen Bedingungen nicht statt (Tabelle 19, Eintrag 4). Die Reaktionen in MeCN und EtOAc waren etwas schneller, in beiden Fällen war nach 24 h kompletter Umsatz zu beobachten, die Regioisomerenverhältnisse waren jedoch in beiden Fällen unselektiv, ebenso wie eine Umsetzung in Diethylether, bei welcher jedoch der Umsatz nach 24 Stunden nur bei 80% lag und eine Öffnung des Sechsrings **32b** eintrat (Tabelle 19, Eintrag 5-7). Es zeigte sich, dass HFIP als Lösungsmittel nicht nur

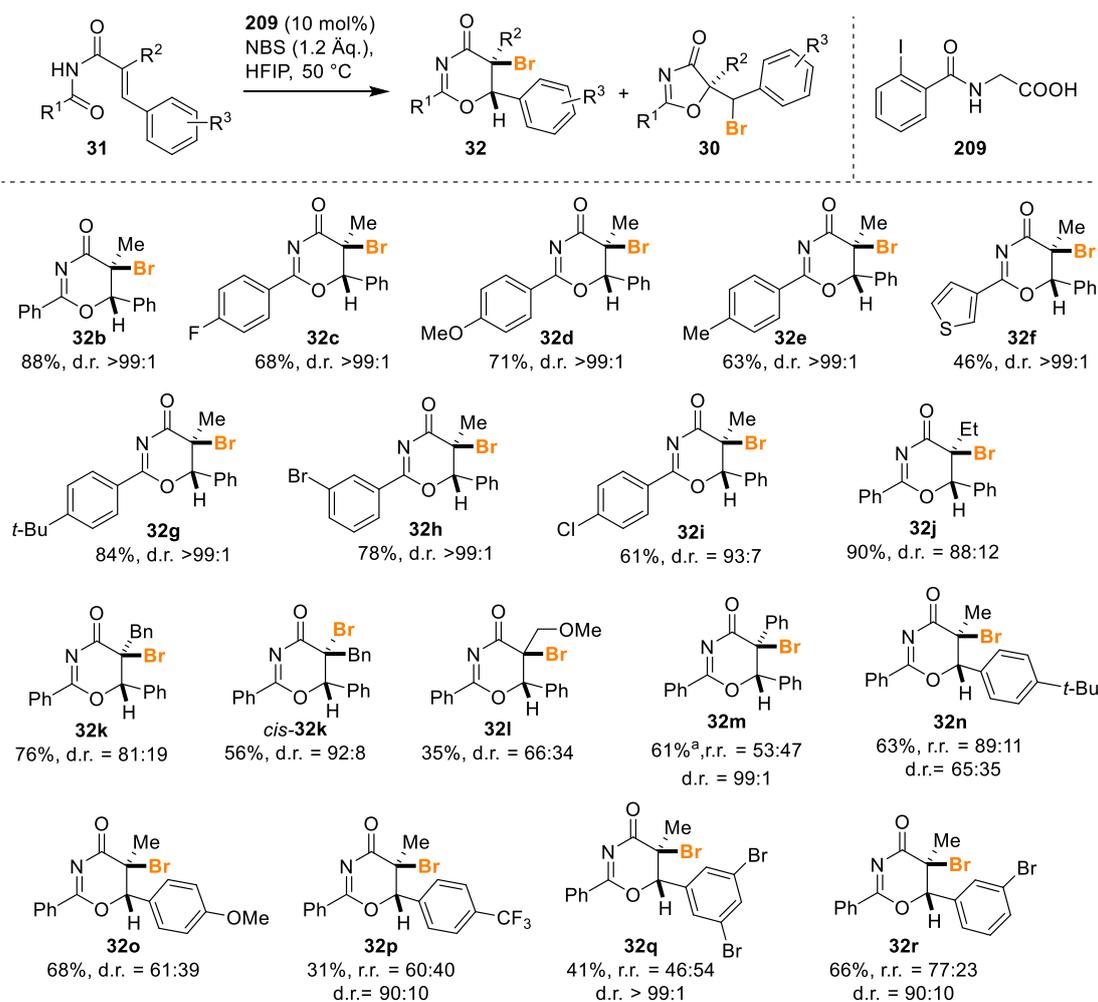
zu einer Beschleunigung der Reaktion beitragen kann, sondern auch einen großen Einfluss auf die Selektivität einer Reaktion ausübt. Zu den Umsetzungen wurde etwas Molsieb hinzugefügt, um eine Öffnung des Oxazinons während der Reaktion zu minimieren. Der Umsatz von Imid **31b** mit dem katalytischen System **209** (10 mol%)/NBS führte in HFIP bei Raumtemperatur nach 23 Stunden zu einem vollständigen Umsatz zu Oxazinon **32b**, welches in 75% Ausbeute isoliert wurde (Tabelle 19, Eintrag 8). Durch Erhöhung der Temperatur auf 50 °C konnte die Reaktionszeit auf nur drei Stunden reduziert werden, wobei die isolierte Ausbeute auf 88% gesteigert wurde (Tabelle 19, Eintrag 9). Interessanterweise führte die Verringerung der Temperatur auf 0 °C zu einer Abnahme der Regioselektivität zu r.r. = 93:7. Es zeigte sich, dass in HFIP nicht nur die Regioselektivität beeinflusst wird, sondern auch die Hydrolyse des Oxazinons **32b** ein Stück weit verhindert werden kann. Bei Zugabe von Ammoniumchlorid zu **31b** in HFIP bei Raumtemperatur wurde ein kompletter Umsatz bereits nach sieben Stunden erreicht, wobei nur ein geringer Teil des Sechsrings **32b** zu Amid **227b** geöffnet wurde (Tabelle 19, Eintrag 10). Versuche, die Reaktion nur mit NBS ohne Iod(III)-Katalyse durchzuführen, zeigten zudem, dass die Reaktion zwar auch mit NBS alleine funktioniert, wenngleich auch längere Reaktionszeiten benötigt wurden. Neben einer Abnahme der Regioselektivität wurde dabei auch eine Abnahme der Chemoselektivität beobachtet und außer den Ringschlussprodukten **32b** und **30b** wurde die Bildung von unidentifizierbaren Nebenprodukten und Zersetzung beobachtet (Tabelle 19, Eintrag 11-12). Für die Darstellung von Oxazinonen wurden so für Standardsubstrat **31b** Bedingungen gefunden (**209**/NBS in HFIP bei 50 °C, Tabelle 19, Eintrag 9), unter denen die Reaktion schnell, selektiv und mit hohen Ausbeuten durchführbar ist.

5.2 Überprüfung der Substratbreite der Iod(III)-vermittelten Oxazinonsynthese

Nachdem Bedingungen zur selektiven Bildung des Oxazinons **32b** ermittelt wurden, sollte nun die generelle Anwendbarkeit der Methode evaluiert werden (Schema 47). Edukte **31**, deren Substituent an R¹ variiert wurde, ließen sich allesamt problemlos unter den gewählten Standardbedingungen zu **32** zyklisieren, wobei sowohl Imide mit elektronenziehenden (→ **31c**) als auch elektronenschiebenden (→ **31d-e** und **g**) Substituenten mit hohen Regioselektivitäten umgesetzt wurden. Ebenso konnte das heteroarylsubstituierte 2-Thiophenimid **31f** umgesetzt werden, wobei die isolierte Ausbeute an **32f** aufgrund von einsetzender Hydrolyse des Oxazinons **32f** zu dem azyklischen Amid **227f** mit nur 46% gering war (Schema 47). Neben *p*-F (→ **32c**) wurden auch andere Halogensubstituenten an R¹ gut toleriert (→ **32h**, **32i**, 78% und 61% Ausbeute).

Substituenten an R² wie Ethyl- oder Benzylgruppen, wurden ebenso akzeptiert und führten zu überwiegend guten Regio- und Diastereomerenverhältnissen von 81:19 bis zu 88:12. Die etwas niedrigeren Diastereoselektivitäten sind in diesem Fall jedoch auf das *E/Z*-Verhältnis der Edukte zurückzuführen. Edukt **31j** wurde mit einem *E/Z*-Verhältnis von 87:13 eingesetzt, was sich im

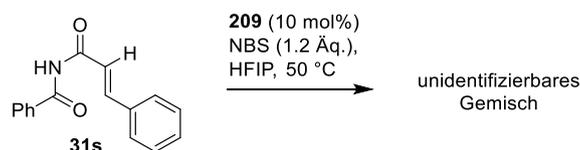
Diastereomerenverhältnis des Produkts widerspiegelt (**32j**, d.r. = 88:12). Wurde statt dem *E*-Zimtsäurederivat *E*-**31k** das *Z*-Isomer *Z*-**31k** verwendet, konnte das entsprechende *cis*-Produkt *cis*-**32k** in hoher Diastereoselektivität erhalten werden, was auf einen ionischen Mechanismus mit *anti*-Addition hinweist. Die Reaktion von Zimtsäureimid **31s** ($R^2 = H$) hingegen führte zu einer unselektiven und unsauberen Reaktion mit vielen unidentifizierbaren Nebenprodukten (Schema 48). Die Verwendung einer Methylmethoxygruppe als R^2 führte überraschenderweise zu einem Diastereomergemisch in niedrigen Ausbeuten (\rightarrow **32l**, d.r. = 66:34, 35%, Schema 47).



Schema 47. Substratbreite der Bromzyklisierungsreaktion. a) Reaktion bei RT durchgeführt; b) Gesamtausbeute, Regioisomere nicht trennbar.

Wie zu erwarten, zeigten Substituenten an R^3 , die sich direkt in Konjugation zur reaktiven Doppelbindung befinden, den größten Einfluss auf die Regioselektivität der Reaktion: Während elektronenschiebende Substituenten am Aromaten, wie 4-*t*-Bu, oder 4-OMe, zwar zu hoher Regioselektivität und guter Ausbeute führte, wurde eine Abnahme der Diastereoselektivität beobachtet, welche nun nur noch 65:35 (**32n**) und 61:39 (**32o**) betrug (Schema 47). Elektronenziehende Substituenten wie 4-CF₃- oder 3,5-Dibrom-Gruppen hingegen führten zwar zu besserer Diastereoselektivität, dafür sank jedoch die Regioselektivität auf 60:40 und 46:54 (\rightarrow **32p** und **32q**, Schema 47). 3-Bromphenylzimtsäureimid **31r** führte zu einem minimal besseren

Regioisomerenverhältnis von 77:23 und einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 90:10 (Schema 47, → **32r**). Um zu überprüfen, ob die geringe Selektivität aufgrund eines radikalischer Reaktionswegs vorliegt, wurde **31p** in HFIP unter Addition des Radikalfängers TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl) umgesetzt und das Isomerenverhältnis mittels ¹H-NMR bestimmt. Da sich das Isomerenverhältnis von 60:40 durch Zugabe des Radikalfängers nicht änderte, kann von einem ionischen Reaktionsmechanismus ausgegangen werden (vgl. **32p**, Schema 47).



Schema 48. Umsetzung von Zimtsäureimid **31s**.

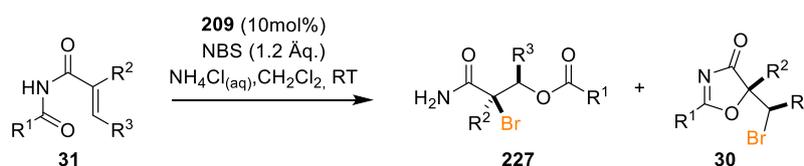
Die erhaltenen Ergebnisse spiegeln den großen Einfluss der elektronischen Faktoren im System wider, bei dem durch eine bevorzugte Stabilisierung der positiven Ladung in benzylicher Position die Bildung der eigentlich kinetisch bevorzugte 5-*exo-tet* Zyklisierung umgangen wird. Der Einsatz von HFIP sorgt für eine Stabilisierung der positiven Ladung in dieser Position, wodurch die Regioselektivität in dem Maße beeinflusst wird, dass hauptsächlich die Bildung des Oxazinons **32** beobachtet werden kann. Wird der induktive Effekt der Elektronendichte aus dem Aromaten jedoch zu gering, etwa durch elektronenziehende Gruppen R³ im Aromaten, kommt es wieder zu einer Konkurrenzreaktion des bevorzugten 5-*exo-tet* Ringschlusses. Interessanterweise kann eine Stabilisierung der positiven Ladung mit elektronenschiebenden Substituenten im konjugierten Aromaten zur Bildung und Stabilisierung eines planaren Übergangszustands führen, wie mit den Substraten **31n** und **31o** beobachtet, in dessen Folge eine unselektive Bildung von *cis*- und *trans*-Diastereomeren zu beobachten ist (**32n** und **32o**). Diesen Überlegungen folgend sollte ein α -Phenylzimtsäureimid **31m**, welches zwei benzyliche Positionen besitzt, zu einem Regioisomeregemisch führen. Tatsächlich wurde ein solches Gemisch aus Fünf- und Sechsringen erhalten (r.r. = 53:47), wobei das Oxazinon **32m** als einzelnes Diastereomer gebildet wurde (Schema 47).

Insgesamt konnten jedoch durch die Verwendung von HFIP mehrere Oxazinone selektiv hergestellt werden. Eine Herausforderung ist sicherlich die Anfälligkeit des sechsgliedrigen Heterozyklusses **32** gegenüber Hydrolyse, welche zwar auch bei längerer Reaktionszeit in HFIP kaum zu beobachten war, aber während der Aufarbeitung und Reinigung an Kieselgel einsetzte. Bei Lagerung unter Feuchtigkeitsausschluss zeigten die Oxazinone **32** aber insgesamt eine gute Stabilität.

5.3 Einfluss der Substituenten auf die Regioselektivität im System 209/NBS/Ammoniumchlorid

Um den Einfluss des Lösungsmittels HFIP auf die Selektivität der Reaktion zu untersuchen, wurden ausgewählte Substrate ebenfalls in CH₂Cl₂ mit dem katalytischen System **209**/NBS unter Zugabe von einen Tropfen Ammoniumchlorid umgesetzt (Tabelle 20). Hier zeigte sich ein ähnlicher Einfluss der Substituenten wie im HFIP-System, wobei die Regioselektivität jeweils geringer war. Mit Substraten, welche einen elektronenreichen Aromaten an R¹ besitzen, wie 4-OMe-Ph (**31d**) und 4-*t*-Bu-Ph (**31g**) wurde eine Abnahme der Regioselektivität beobachtet (r.r = 69:31 und r.r. = 75:25; Tabelle 20, Eintrag 3 und 4). Wurde jedoch 3-Br-Ph, oder 4-Me-Ph als R¹ eingesetzt, konnten Regioselektivitäten von 96:4, bzw. 89:11 erreicht werden (Tabelle 20, Eintrag 4 und 6). Ein Fluorsubstituent in *para*-Position führte hingegen zu einem Gemisch aus Amid **227c** und Oxazolon **30c** im Verhältnis 81:19 (Tabelle 20, Eintrag 2).

Tabelle 20. Umsetzung ausgewählter Substrate in CH₂Cl₂ zu Amid **227** und Oxazolon **30**.

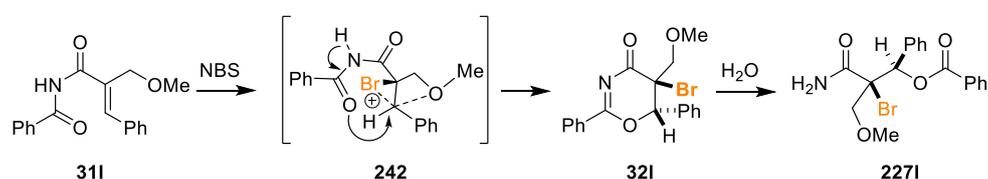


Eintrag	Substrat	R ¹ /R ² /R ³	227:30	227 d.r.	30 d.r.	Ausbeute 227/30
1	31b	Ph/Me/Ph	79:21	>99:1	>99:1	59% / 12%
2	31c	4-F-Ph/Me/Ph	81:19	>99:1	n.d.	75% / -
3	31d	4-OMe-Ph/Me/Ph	69:31	>99:1	>99:1	74% / 24%
4	31e	4-Me-Ph/Me/Ph	96:4	>99:1	n.d.	66% / -
5	31g	4- <i>t</i> Bu-Ph/Me/Ph	75:25	>99:1	>99:1	70% / 18%
6	31h	3-Br-Ph/Me/Ph	89:11	>99:1	>99:1	65% / 10%
7	31k	Ph/Bn/Ph	88:12	77:23	81:19	83% / -
8	31m	Ph/Ph/Ph	30:70	>99:1	90:10	9% / 45%
9	31l	Ph/CH ₂ OMe/Ph	96:4	>99:1	79:21	48% / -
10	31o	Ph/Me/4-OMe-Ph	92:8	74:26	81:19	45% / -
11	31q	Ph/Me/3,5-DiBr-Ph	15:85	>99:1	95:5	15% / 69%

32k aus Produkt *E/Z* = 87:13

Reaktionen von Imiden mit variierenden Substituenten in Position R² zeigten unter diesen Bedingungen jedoch einen überraschenden Einfluss auf die Regioselektivität. Zwar wurde mit α -Phenylsubstrat **31m**, wie erwartet, hauptsächlich der Fünfring gebildet (Tabelle 20, Eintrag 8), mit einen α -

Benzylsubstituenten **31k** wurden jedoch die Produkte in einem Regioisomerenverhältnis von 88:12 erhalten, wobei die Diastereoselektivität etwas sank (d.r. = 77:23, Tabelle 20, Eintrag 7). Die Umsetzung von α -CH₂OMe-Zimtsäure **31l**, welche in HFIP zu einem Diastereomerenmischung von d.r. = 66:34 geführt hatte (vgl. Schema 47), lieferte in CH₂Cl₂ jedoch das Hydrolyseprodukt des Sechsrings **32l**, das Amid **227l**, als Hauptprodukt (r.r. = 96:4), welches als einzelnes Diastereomer (d.r. >99:1) in 48% Ausbeute erhalten wurde (Tabelle 20, Eintrag 9). Dieses Ergebnis lässt sich durch eine Beteiligung der Methoxygruppe während der Reaktion erklären, bei der durch einen anchimeren Effekt eine Stabilisierung der positiven Partialladung in benzylicher Position erreicht wird (Schema 49). Dieser Effekt ist in HFIP durch die starken Wechselwirkungen des Lösungsmittels mit dem positiv geladenen Intermediat **242** weniger ausgeprägt.

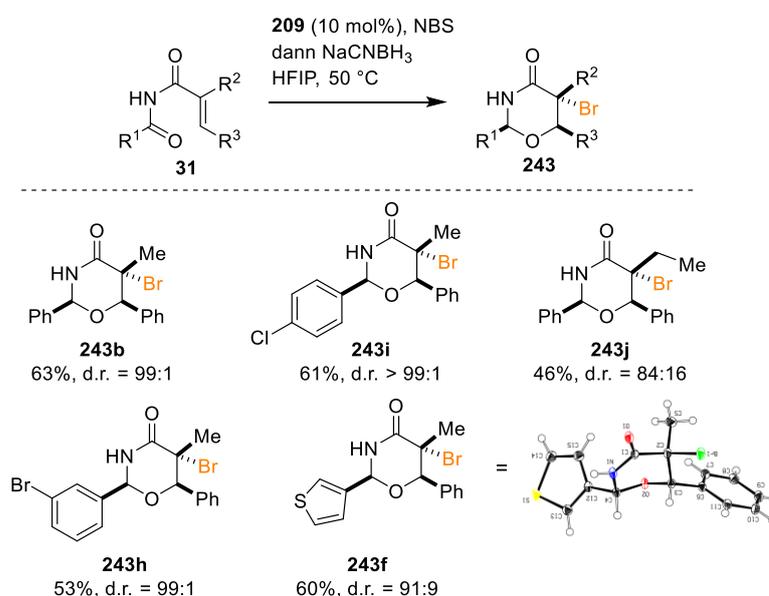


Schema 49. Selektiver Ringschluss über eine 6-*endo-tet* Zyklisierung durch Nachbargruppenbeteiligung.

Im Gegensatz zur Reaktion in HFIP führten jedoch elektronenreiche Substituenten R³ nicht im gleichen Maße zu niedrigen Diastereoselektivitäten: So wurde mit Substrat **31o** (R³ = 4-OMe-Ph) hauptsächlich Amid **32o** (r.r. = 92:8) in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 74:26 erhalten (in HFIP: d.r. = 61:39, vgl. Schema 47), während elektronenziehende Substituenten zu der bevorzugten Bildung von Oxazolonen **30** führten (Tabelle 20, Eintrag 10 und 11). Die Umsetzung von 3,5-Dibromphenyl-Zimtsäureimid **31q** lieferte mit einem Regioisomerenverhältnis von r.r. = 15:85 Amid **227q** als Minderkomponente, während das Oxazolonen **30q** in 69% Ausbeute isoliert wurde (Tabelle 20, Eintrag 11). Auch wenn die Reaktion in HFIP durch seine solvolytischen Eigenschaften zur Koordination und Stabilisierung von positiven Ladungen beiträgt und so die Bildung von Sechsringen klar bevorzugt, zeigten sich eben diese Eigenschaften bei Substraten mit elektronenreichen Substituenten am Aromaten R³ in Hinblick auf die Diastereoselektivität als problematisch. Für solche Substrate könnte die Reaktion in CH₂Cl₂ eine bessere Variante darstellen. Zudem wurde ein Nachbargruppeneffekt des Methylethersubstituenten in R² beobachtet. Dies wurde zwar im Rahmen der Arbeit nicht weiter untersucht, könnte aber einen nützlichen Zugang zur Synthese von Oxazinonen **32** aus Substraten darstellen, die aufgrund ihrer Substituenten unerwünschte Reaktivitäten aufweisen.

5.4 Synthese von Oxazinanen **243** ausgehend von Zimtsäureimiden **31** in einer Eintopfreaktion

Durch Reduktion können die Oxazinone **32** in die entsprechenden Oxazinane **243** transformiert werden, welche ebenso vielseitige Strukturen darstellen.^[164] Da die Oxazinone **32** während der Aufarbeitung und Reinigung leicht hydrolysieren, wurde nach Bedingungen gesucht, um die Reduktion in einer Eintopfreaktion zu vollziehen. Weil milde Reduktionsmittel wie NaBH₄ oder NaCNBH₃ auch in wässrigen Lösungsmitteln bzw. Alkoholen eingesetzt werden können, wurden diese zunächst an Standardsubstrat **5** eingesetzt. Während die Reaktion mit NaBH₄ nicht zu einem vollständigen Umsatz führte, zeigten sich mit NaCNBH₃ bessere Ergebnisse. Durch Zugabe von NaCNBH₃ in einem leichten Überschuss zur Reaktion nach vollständig abgelaufener Ringschlussreaktion konnte **31** erfolgreich in Oxazinan **243** überführt werden (Schema 50). Hierfür war weder ein Lösungsmittelwechsel notwendig, noch die Zugabe von anderen Additiven zur Aktivierung des Imins.



Schema 50. Eintopfreaktion mit Zyklisierungs- und Reduktionsschritten zur Synthese von Oxazinanen **243**.

Es war jedoch eine erhöhte Reaktionstemperatur von 50 °C vonnöten, um die Reaktion innerhalb von 24 Stunden zur Vollständigkeit zu bringen. Die Reaktion des Imids **31b** verlief diastereoselektiv mit 63% Ausbeute (\rightarrow **243b**, Schema 50). Neben Phenyl- α -Methylzimtsäureimid (**31b**) konnten auch die 4-Chlorphenyl- und 3-Bromphenyl-derivate **31i** und **31h** erfolgreich in die entsprechenden Oxazinane **243i** und **243h** in 61% und 53% mit hoher Diastereoselektivität transformiert werden (Schema 50). Ebenso wurde das α -Ethylsubstrat **31j** erfolgreich umgesetzt, wenngleich auch mit niedrigerer Ausbeute von 46% (\rightarrow **243j**, Schema 50). Das etwas niedrigere Diastereomerenverhältnis lässt sich auf das Isomerenverhältnis des Edukts, das als *E/Z*-Gemisch (ca. 70:30) eingesetzt wurde, und das Diastereomerenverhältnis der Zwischenstufe **32j** (d.r. = 88:12, vgl. Schema 47) zurückführen. Die Umsetzung des Thiophensubstrats **31f** ließ sich ebenfalls mit 60% Ausbeute realisieren, wobei hier die

Diastereoselektivität (d.r. = 91:9) etwas geringer war (\rightarrow **243f**, Schema 50). Auf diese Weise gelang die Darstellung von Oxazinanen **243** in guten bis exzellenten Diastereoselektivitäten und in moderaten bis guten Ausbeuten. Durch NOESY-NMR Experimente wurde die relative Konfiguration der Hauptdiastereomere anhand von **243b** (*cis*, *trans*) bestimmt, welche durch die Messung einer Kristallstruktur von **243f** bestätigt wurde.

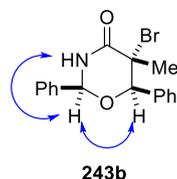
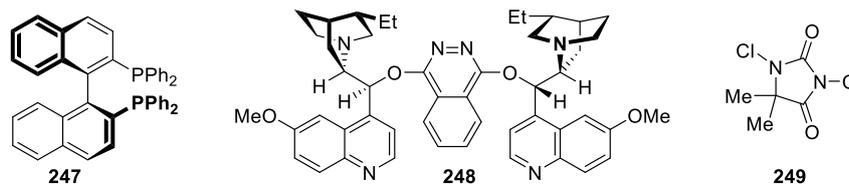
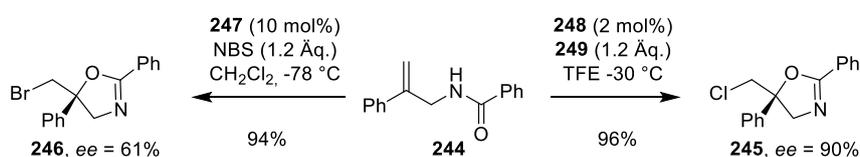


Abb. 13. Entscheidende NOESY-Wechselwirkungen zur Bestimmung der relativen Konfiguration an Oxazinan **243b**.

5.5 Versuche zur enantioselectiven Bromzyklisierung von Zimtsäureamiden **31b**

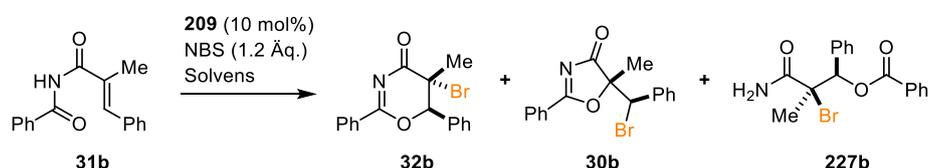
Nachdem die Überprüfung der Methodik mit der Anwendung an einer Reihe von Substraten abgeschlossen war, wurde nun begonnen, die Möglichkeiten einer asymmetrischen Bromzyklisierung zu testen. Zwar gibt es schon mehrere Publikationen zur enantioselectiven Halozyklisierung von Allylamiden zu Dihydrooxazolen oder Oxazinen, welche auf Lewisbasen-Interaktionen mit z.B. chiralen Diphosphinbinaphthylen (BINAP)^[165] beruhen, diese Bedingungen sind auf die Imide aber nur bedingt übertragbar, da die Doppelbindung in den Substraten **31** aufgrund der elektronenziehenden Carbonylgruppe in Nachbarschaft weniger reaktiv ist. Zudem erwies sich der Einsatz von HFIP als Lösungsmittel für eine regioselective Reaktion als essenziell (vgl. Abschn. 5.1), welches jedoch durch seine solvolytischen Eigenschaften als H-Brückendonor und Brønstedsäure eine Koordination von chiralen Induktoren erschweren könnte.



Schema 51. Asymmetrische Halogenzyklisierung von Amid **244** nach Hamashima *et al.*^[165a] mit (*S*)-BINAP (**247**) (links) und Jaganathan *et al.*^[166] mit (DHQD)₂PHAL (**248**) (rechts).

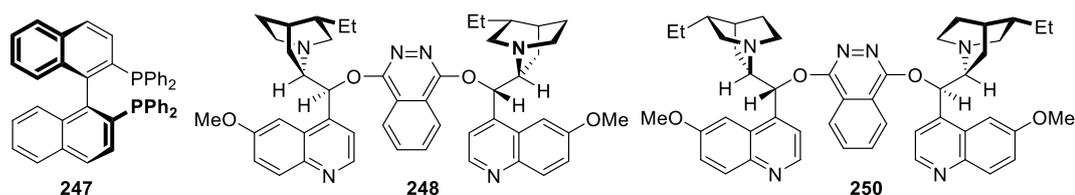
Tatsächlich wurde mit (*S*)-BINAP (**247**), angelehnt an die Bromzyklisierung von Allylamiden nach Hamashima (Schema 51, links),^[165a] keine asymmetrische Induktion beobachtet (Tabelle 21, Eintrag 1 und 2). Acetonitril als aprotisches Lösungsmittel hatte zwar in Testreaktionen einen positiven Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit (vgl. Tabelle 19, Eintrag 5), hier war jedoch wieder die Regioselektivität problematisch. Entsprechend wurde bei der Umsetzung von **31b** mit (*S*)-BINAP (**247**) in Acetonitril mit Iod(III)-Reagenz **241** ein Gemisch aus Regioisomeren gebildet, welche jeweils ebenfalls als Racemate vorlagen (Tabelle 21, Eintrag 3). Ein anderes System zur chiralen Induktion wurde von Jaganathan *et al.* Anhand der Chlorzyklisierung von Allylamiden demonstriert: Die Verwendung von katalytischen Mengen (DHQD)₂PHAL (**248**, 2 mol%) in HFIP oder TFE führte zur Bildung von **245** mit Enantiomerenüberschüssen von 90% (Schema 51, rechts).^[75g, 166]

Tabelle 21. Versuche zur asymmetrischen Synthese von Oxazinonen **32b**.



Eintrag	Br ⁺	Additiv	Solvens	T [°C]	t [d]	Umsatz [%]	32b/30b /227b	ee [%]	
								32b	30b
1	209 /NBS	(<i>S</i>)-BINAP	HFIP	RT	1	>99 (71) ^a	97:3:-	-	-
2 ^b	241	(<i>S</i>)-BINAP	HFIP	RT	7	20	99:0:1	-	-
3 ^b	241	(<i>S</i>)-BINAP	MeCN	RT	7	59	38:33:29	-	-
4	209 /NBS	(DHQD) ₂ PHAL	HFIP	4	3	n.d.	68:32:0	-	11
5	NBS	(DHQD) ₂ PHAL	HFIP	4	3	n.d.	65:35:0	6	-
6	209 /NBS	(DHQD) ₂ PHAL	TFE	4	3	~80	26:65:9	-4	-12
7	209 /NBS	(DHQD) ₂ PHAL	HFIP	0	5	n.d.	67:33:0	5	5
8	209 /NBS	(DHQ) ₂ PHAL	HFIP	0	5	n.d.	65:35:0	6	8
9	209 /NBS	(DHQ) ₂ PHAL	TFE	0	5	~60	42:58:0	-9	13
10 ^c	209 /NBS	(DHQD) ₂ PHAL	TFE	0	5	<50	8:92:0	-	-35

a) isolierte Ausbeute **32b**; b) es wurde 1.1 Äq. Reagenz **241** eingesetzt; c) 50mol% Additiv eingesetzt.



Angewendet auf die Bromzyklisierung von Substrat **31b** in HFIP konnten jedoch keine nennenswerten Enantioselektivitäten beobachtet werden. Vielmehr führte der Zusatz von 10 mol% an (DHQD)₂PHAL (**248**) in HFIP zu einer Abnahme der Regioselektivität und zur Bildung eines Gemischs aus **32b** und

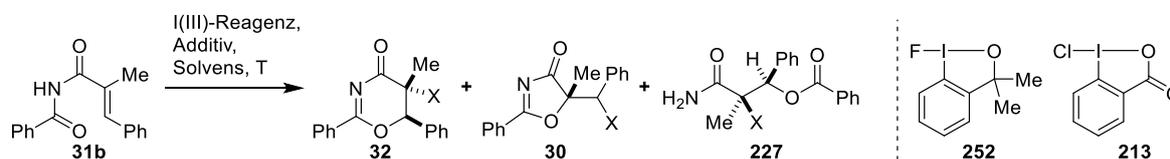
30b, wobei letzteres mit 11% *ee* isoliert wurde (r.r. = 68:32, Tabelle 21, Eintrag 4). Bemerkenswerterweise wurde ein Lösungsmittel- sowie Reagenzeffekt festgestellt: Wurde nur NBS ohne den Iodkatalysator **209** eingesetzt, wurde **32b** als in der Umsetzung mit **248** als Racemat erhalten, während **30b** einen minimalen *ee* von 6% zeigte (Tabelle 21, Eintrag 5), wurde die Reaktion mit **209**/NBS und (DHQD)₂PHAL (**248**, 10 mol%) in TFE durchgeführt, wurde die bevorzugte Bildung des Enantiomers *ent*-**30b** (mit *ee* = -12%), beobachtet. Der Einfluss beschränkte sich nicht nur auf den Enantiomerenüberschuss, es wurde auch eine Umkehr der Regioselektivität zu dem Fünfring **30b** als Hauptisomer verzeichnet (Tabelle 21, Eintrag 6). Die Reaktionen wurden daraufhin nicht nur bei tieferen Temperaturen von 0 °C durchgeführt, was jedoch in HFIP zu keiner Verbesserung führte (Tabelle 21, Eintrag 7), es wurde auch das Pseudo-Enantiomer von Dihydroquinidin, das Dihydrochininphthalazin (DHQ)₂PHAL (**250**) in HFIP und TFE eingesetzt. Auch mit **250** war die Reaktion in HFIP unselektiv und die Enantiomerenüberschüsse gering (Tabelle 21, Eintrag 8). Ebenso wurde mit (DHQ)₂PHAL (**250**) in TFE außer einem Vorzeichenwechsel der im Überschuss gebildeten Enantiomeren von **32b**, keine Verbesserung erzielt (Tabelle 21, Eintrag 9). Durch den Einsatz von 50 mol% (DHQD)₂PHAL (**248**) in TFE gelang schließlich ein Enantiomerenüberschuss von -35%, wobei fast ausschließlich der Fünfring Oxazolone **30b** gebildet wurde (r.r. = 8:92, Tabelle 21, Eintrag 10). Die enantioselektive Bromierung konnte im Rahmen der Dissertation aus Zeitgründen nicht weiter untersucht werden. Dieses Ergebnis kann nicht nur den Ausgangspunkt für zukünftige Versuche zur enantioselektiven Bromzyklisierung darstellen, sondern auch zur Untersuchung der vorliegenden Mechanismen zur Stereoinduktion inspirieren.

5.6 Versuche zur Chlor- und Fluorzyklisierung von Imid **31b**

Die beobachtete Beschleunigung der Reaktion des Imids **31b** mit dem Iod(III)-Katalysator **209** in HFIP warf die Frage auf, ob die Zyklisierungen auch durch Verwendung anderer Halogenierungsmittel zu erzeugen sind (Tabelle 22). Imid **31b** wurde deshalb zunächst mit NCS und katalytischen Mengen **209** (10 mol%) in HFIP umgesetzt, mit dem Ziel, die chlorierte Spezies **32t** zu erzeugen. Diese Bedingungen führten jedoch auch bei erhöhter Temperatur und einer langen Reaktionszeit von zehn Tagen nur zu einem geringen Umsatz von 20%, wobei die möglichen chlorierten Produkte **32t**, **30t** und **227t** nur in Spuren gebildet wurden (Tabelle 22, Eintrag 1). Die Verwendung des stabileren Iodreagenzes **213** hingegen führte zu keinerlei Reaktion (Tabelle 22, Eintrag 2). Da **213** eher reaktionsträge ist, wurde versucht durch Zugabe von Lewis-sauren Additiven eine Aktivierung des Reagenzes zu erreichen. Der Einsatz von AgBF₄ verhalf jedoch weder bei Raumtemperatur, noch bei höheren Temperaturen von 50 °C zu einer Reaktion (Tabelle 22, Eintrag 3 und 4). Auch die Verwendung des Kupferkomplexes [Cu(MeCN)₄]BF₄ führte zu keinerlei Umsatz (Tabelle 22, Eintrag 5 und 6). Mit Pd(MeCN)₂(BF₄)₂ hingegen konnten nach zwei Tagen bei Raumtemperatur Spuren von chlorierten Produkten gesehen werden. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C lieferte nach zwei Tagen die chlorierten

Produkte **32t**, **30t** und **227t**, wengleich auch in geringer Ausbeute von 21% und unselektiv als Gemisch im Verhältnis 14:54:31 (Tabelle 22, Eintrag 7 und 8).

Tabelle 22. Umsetzungen von Imid **31b** mit verschiedenen Iod(III)-Halogenierungsreagenzien.



Eintrag	Reagenz	Additiv	Solvens	T [°C]	t	Umsatz	32:30:227	Ausbeute
1	209 +NCS	-	HFIP	50	10 d	20%	Spuren	-
2	213	-	HFIP	RT	24 h	-	-	-
3	213	AgBF ₄	HFIP	RT	2 d	-	-	-
4	213	AgBF ₄	HFIP	50	2 d	-	-	-
5	213	[Cu(MeCN) ₄]BF ₄	HFIP	RT	2 d	-	-	-
6	213	[Cu(MeCN) ₄]BF ₄	HFIP	50	2 d	-	-	-
7	213	Pd(MeCN) ₂ (BF ₄) ₄	HFIP	RT	2 d	Spuren	-	-
8	213	Pd(MeCN) ₂ (BF ₄) ₄	HFIP	50	2 d	77%	14:54:31	21%
9	252	AgBF ₄	HFIP	50	5 d	-	-	-
10	252	[Cu(MeCN) ₄]BF ₄	HFIP	50	5 d	-	-	-
11	252	Pd(MeCN) ₂ (BF ₄) ₄	HFIP	50	5 d	Zers.	-	-
12	252	BF ₃ ·OEt ₂	HFIP	RT	4 d	Zers.	-	-
13	252	BF ₃ ·OEt ₂	HFIP	50	6 d	Zers.	-	-
14 ^a	241	CuO ₂ , 2,2'-bipy	DMF	80	6 d	-	-	-
15 ^a	213	CuO ₂ , 2,2'-bipy	DMF	80	5 d	-	-	-
16 ^a	252	CuO ₂ , 2,2'-bipy	DMF	80	5 d	-	-	-

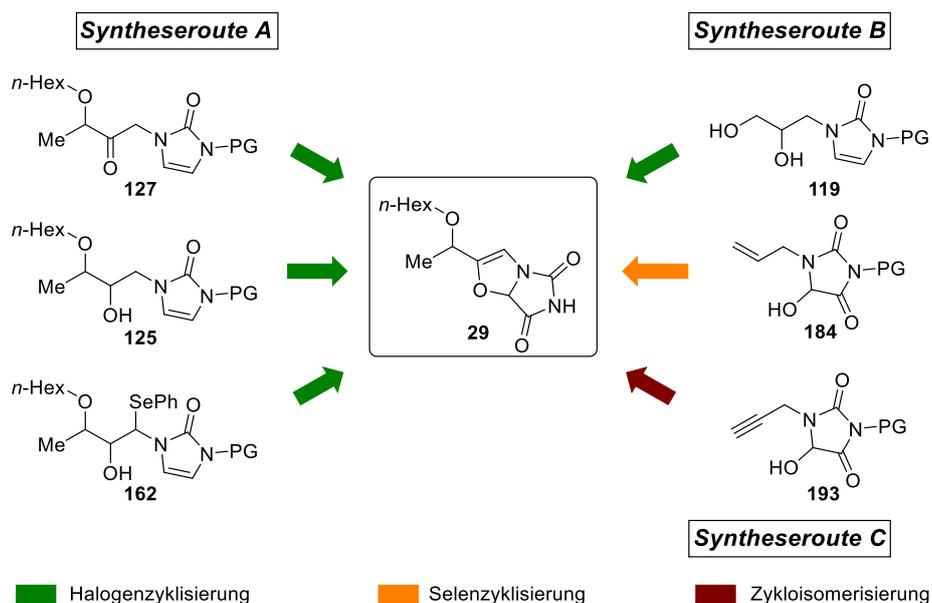
Bedingungen: **31b** (0.25 mmol, 1.0 Äq.), Additiv (20 mol%), Solvens (0.3 M), a) CuO₂ (40 mol%), 2,2'-bipy (40 mol%) in DMF (0.1 M) als Additiv verwendet.

Fluorbenziodoxol **252** wurde ebenfalls mit Imid **31b** umgesetzt. Trotz Zugabe von verschiedenen Additiven zur Aktivierung des Reagenzes konnte jedoch kein fluoriertes Produkt gebildet werden. Während mit AgBF₄ und [Cu(MeCN)₄]BF₄ keine Reaktion stattfand, führte die Zugabe von Pd(MeCN)₂(BF₄)₄ oder BF₃·OEt₂ nur zu Zersetzung (Tabelle 22, Eintrag 9-13). Es wurden zudem Bedingungen zur radikalischen Halogenierung in Anlehnung an die Umsetzungen von Nevado^[167] in DMF getestet, welche jedoch mit Substrat **31b** zu keiner Reaktion führte (Tabelle 2, Eintrag 14-16). Es liegt die Vermutung nahe, dass die Doppelbindung in Nachbarschaft zur Imidfunktion trotz des Phenylsubstituenten für diese weniger reaktiven Halogenierungsreagenzien nicht ausreichend aktiviert ist. Eine Produktbildung wurde lediglich mit Chlorierungsreagenz **213** unter Zugabe eines Pd-Additivs zur Aktivierung des Iod(III)-Reagenzes beobachtet.

6. Zusammenfassung

Die Totalsynthese stellt unter anderem ein wichtiges Werkzeug zur Strukturaufklärung von neuartigen Naturstoffen dar, insbesondere bei Verbindungen, die aufgrund ihrer Beschaffenheit auch durch moderne spektroskopische Methoden nicht eindeutig identifiziert werden können. Gerade bei Verbindungen, die einen hohen Anteil an Heteroatomen aufweisen, kann die Bestimmung der Konfiguration oder sogar der Konstitution durch spektroskopische Methoden problematisch werden. Der kleine, bicyklische Sekundärmetabolit HB-372 peak 8 (**29**), der aus einem marinen Streptomycesstamm gewonnen wurde, besitzt ein bisher unbekanntes Molekülgerüst, welches durch den hohen Heteroatomanteil sowie das niedrige Wasserstoff/Kohlenstoff-Verhältnis in der Grundstruktur mittels analytischer Methoden nicht zweifelsfrei bestimmt werden konnte. Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit die schrittweise, nachvollziehbare Synthese von **29** zur Belegung der vorgeschlagenen Struktur erfolgen.

Hierfür wurden verschiedene Konzepte erarbeitet, die in Syntheseroute A und Syntheseroute B oder C unterteilt wurden (Schema 52). Bei Syntheseroute A wurde der Ringschluss ausgehend von Schlüsselsubstraten **127**, **125** und **162** mit einer vorinstallierten Seitenkette durchgeführt und die Oxidation der bicyklischen Struktur als letzte Stufe geplant. Durch die Einstellung der Funktionalitäten im Vorfeld zum Ringschluss sollte eine kurze, übersichtliche und stufenökonomische Synthesesequenz erreicht werden. Über Syntheserouten B und C wurde mit einfachen Ausgangsverbindungen **119**, **184** und **193** zunächst das bicyklische Grundgerüst aufgebaut. Durch die Abwesenheit der Seitenkette wurde eine höhere Flexibilität in der Syntheseplanung erreicht, wodurch verschiedene Methoden zum Ringschluss untersucht werden konnten.

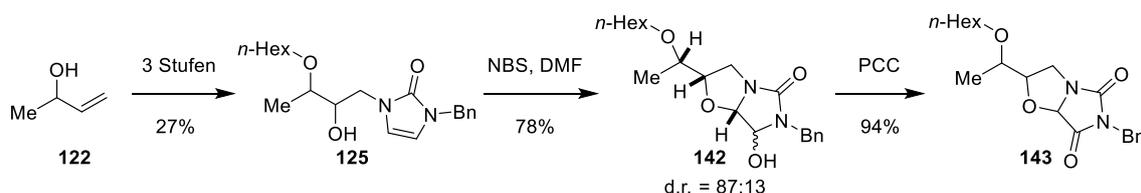


Schema 52. Getestete Syntheserouten A, B und C zu **29** ausgehend von unterschiedlichen Substraten mit verschiedenen Zyklisierungsstrategien.

Mit allen Herangehensweisen wurde die Synthese von Verbindungen erzielt, die nur wenige Stufen von der Zielstruktur entfernt sind, wenngleich die Totalsynthese von **29** in dieser Arbeit nicht vervollständigt werden konnte.

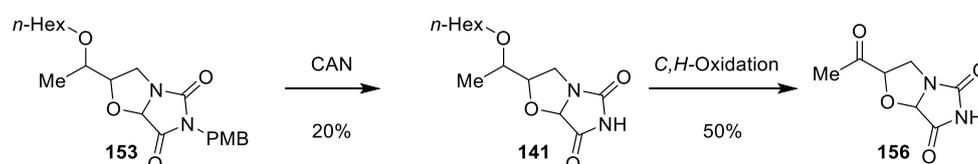
Im Einzelnen wurden in der Synthese des Naturstoffes HB-372 (**29**) folgende Ziele erreicht:

- Über den Schlüsselschritt einer Halogenzyklisierung wurde ausgehend von Butenol **122** über Imidazolone **125** erfolgreich die Konstruktion des bicyklischen Gerüsts durchgeführt. Des Weiteren wurden Bedingungen zur Oxidation der labilen Halbaminalstrukturen **142** optimiert, welche die Überführung von **142** in das Dihydroanalog **143** in hohen Ausbeuten von bis zu 94% erlaubte (Schema 53).



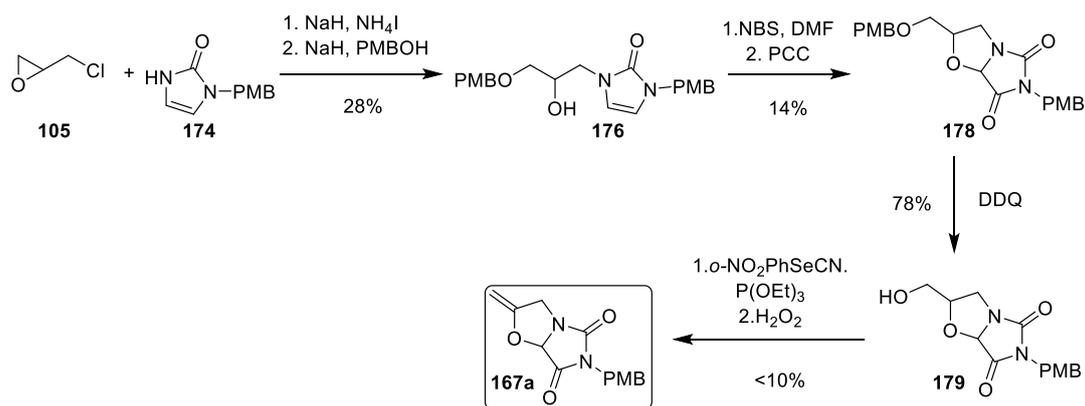
Schema 53. Studien zur Bromzyklisierung von Imidazolone **125** zum Aufbau des bicyklischen Gerüsts.

- Durch Abspalten der PMB-Schutzgruppe von **153** gelang die Isolierung des Dihydroanalog **141**, welches sich lediglich in der Oxidationsstufe des Oxazolrings von der Zielstruktur **29** unterscheidet. Bei dem Versuch, die Doppelbindung über eine *C,H*-Oxidation an Dihydroanalog **141** einzuführen, wurde eine bevorzugte Reaktivität an der Seitenkette festgestellt, welche zur Bildung von Keton **156** führte (Schema 54).



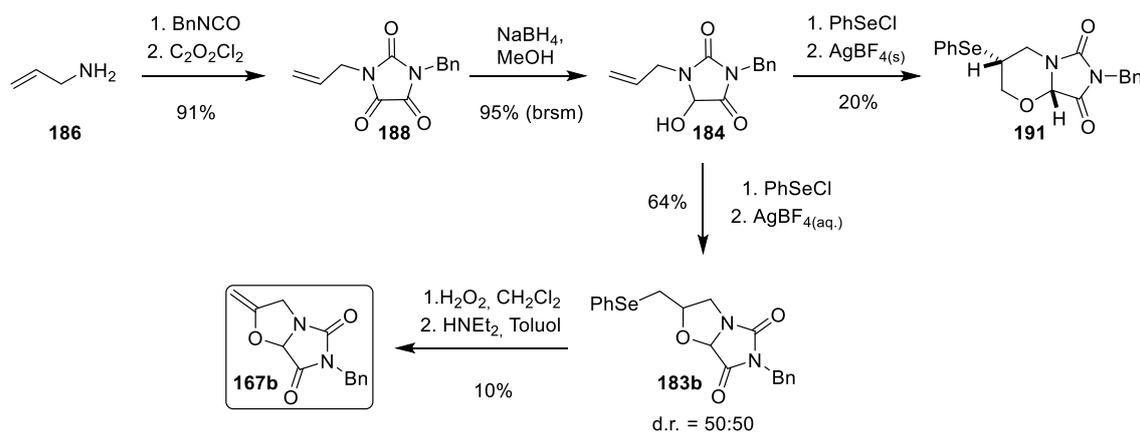
Schema 54. Entschützung zu Dihydroanalog **141** mit folgender *C,H*-Oxidation führte zu Keton **156**.

- Die gewonnenen Erkenntnisse des Synthesewegs A zu **143** und **153** wurden in der Syntheseroute B angewendet, bei der die Synthese des Schlüsselintermediats **167**, das eine exozyklische Doppelbindung aufweist, als Etappenziel festgelegt wurde. Ausgehend von den preiswerten und leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen **105** und **174** wurde das geschützte Diolsubstrat **176** synthetisiert, welches in einer Bromzyklisierung und einer nachfolgenden Oxidation zu Bicyklus **178** führte. Durch Derivatisierung mittels einer Grieco-Eliminierung von **179**, welches nach Entfernung der Schutzgruppe erhalten wurde, wurde die Bildung des Schlüsselintermediats **167a** in Spuren beobachtet (Schema 55).



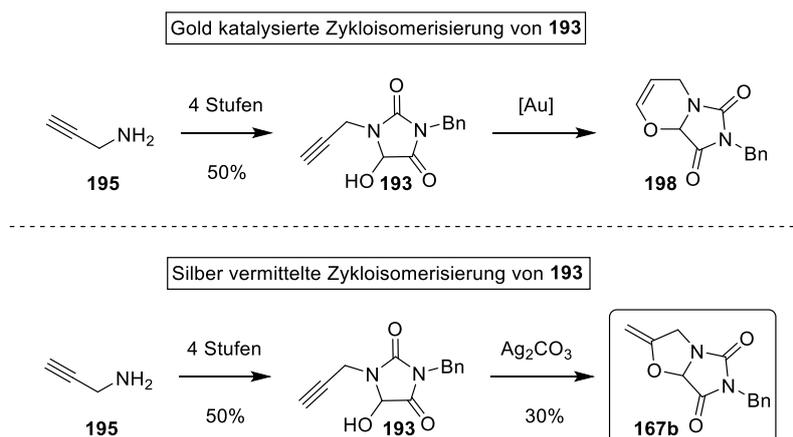
Schema 55. Syntheseweg zur Konstruktion von Schlüsselintermediat **167a** über eine Halogenzyklisierung, gefolgt von einer Grieco-Eliminierung an Alkohol **179**.

- Ein weiterer Syntheseanatz über eine Selenzyklisierung führte in wenigen Schritten ebenfalls zu Verbindung **167**, welche in 10% Ausbeute isoliert werden konnte. Im Zuge dieser Experimente wurde eine ungewöhnliche Reaktivität der Selenzyklisierung festgestellt, durch die es in einer Nebenreaktion zur Bildung eines Sechsrings **191** als einzelnes Diastereomer in Abhängigkeit von dem verwendeten Silbersalz kam (Schema 56).



Schema 56. Synthese des Schlüsselintermediats **167b** über eine Selenzyklisierungs-Eliminierungs-Sequenz.

- Über die Zykloisomerisierung von Alkin **193** wurde über Syntheseroute C ein weiterer Zugang zu **167** erarbeitet. Hierbei wurde ein starker Einfluss des Metallreagenzes auf die Regioselektivität beobachtet. Während Goldkatalysatoren die Bildung des 6-*endo-dig*-Produktes **198** bevorzugten, konnte mit Silbersalzen wie Ag_2CO_3 schließlich ein verlässlicher und reproduzierbarer Zugang zu Schlüsselintermediat **167** in wenigen Schritten realisiert werden (Schema 57).



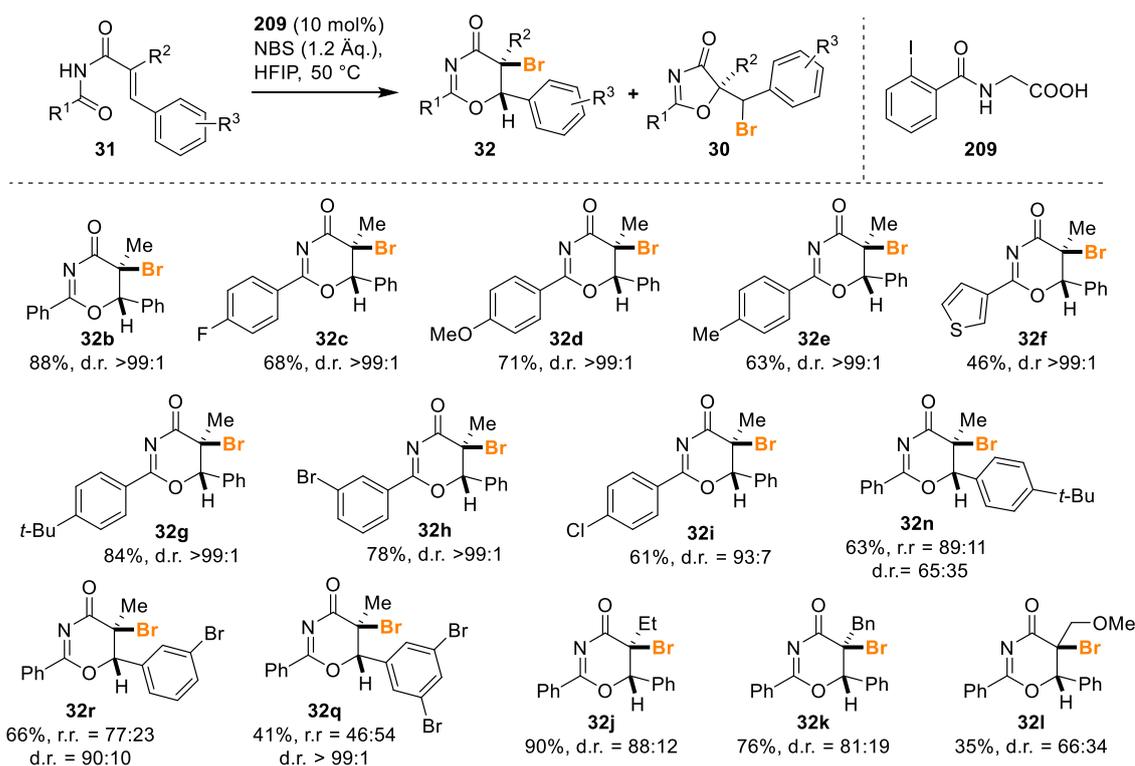
Schema 57. Zyklusomerisierung zur Darstellung von Schlüsselintermediat **167b**.

Mit diesen Ergebnissen wurden die Weichen für zukünftige Arbeiten zur Vervollständigung der Synthese gestellt und mit der Synthese von **167b** ein wichtiger Schlüsselschritt in der Totalsynthese des Naturstoffs HB-372 (**29**) verwirklicht.

Die Synthese von Naturstoffen oder bioaktiven Verbindungen mit *N*- und *O*-haltigen, zyklischen Strukturen stellt aufgrund der Reaktivitäten der Heteroatome eine besondere Herausforderung an die Auswahl der angewendeten Methoden dar. Besonders zur Synthese von ungewöhnlichen heterozyklischen Strukturen bedarf es immer noch einer Erweiterung der synthetischen Werkzeuge. Im zweiten Teil der Dissertation wurde deshalb eine milde und selektive Methode unter Verwendung von hypervalenten Iod-Reagenzien wie zur Zyklisierung von Zimtsäurederivaten **31** zu Oxazinonen **32** untersucht.

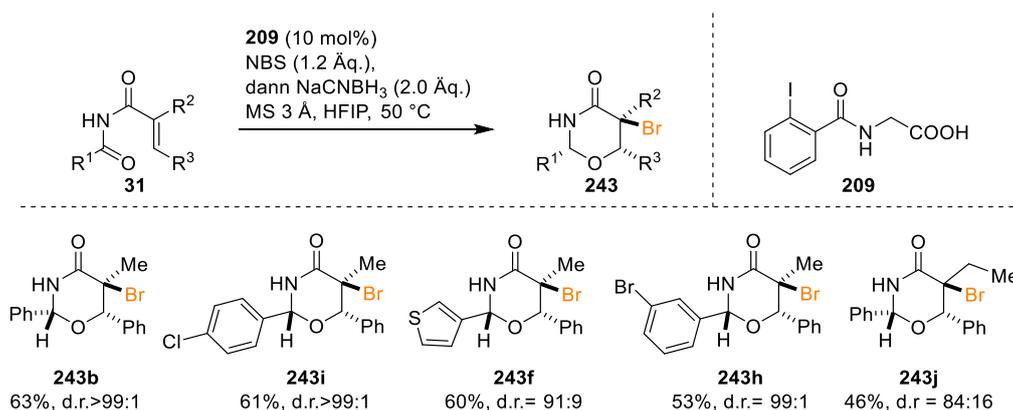
In diesem Zusammenhang wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Es wurden Bedingungen ermittelt, welche die Herstellung der Oxazinone **32** in Ausbeuten von 35% bis 90% mit Regioselektivitäten bis zu >99:1 und Diastereoselektivitäten von 65:35 bis >99:1 erlaubten. Dabei wurde eine ausgeprägte Abhängigkeit der Regioselektivität von dem verwendeten Lösungsmittel beobachtet, nach welcher in HFIP die Bildung des Oxazinons deutlich begünstigt wurde. Andere Lösungsmittel hingegen führten zu Regioisomerengemischen von fünf- und sechsgliedrigen Ringschlussprodukten. Der Einsatz von HFIP erzeugte gleichzeitig einen starken Einfluss der Substituenten in **31** auf die Diastereoselektivität. Die beobachteten Einflüsse der Substituenten R^3 lassen dabei auf eine Stabilisierung einer positiven Ladung in Benzylstellung durch das Lösungsmittel schließen, welche bei elektronenschiebenden Substituenten R^3 verstärkt wird, wodurch die Diastereoselektivität sinkt. Elektronenziehende Gruppen an R^3 hingegen führten zur Bevorzugung einer *5-exo-tet*-Zyklisierung und damit zu einer Abnahme der Regioselektivität (Schema 58).



Schema 58. Entwickelte Methodik zur Synthese von Oxazinonen **32** in einer Bromzyklisierung ausgehend von Zimtsäureimiden **31**.

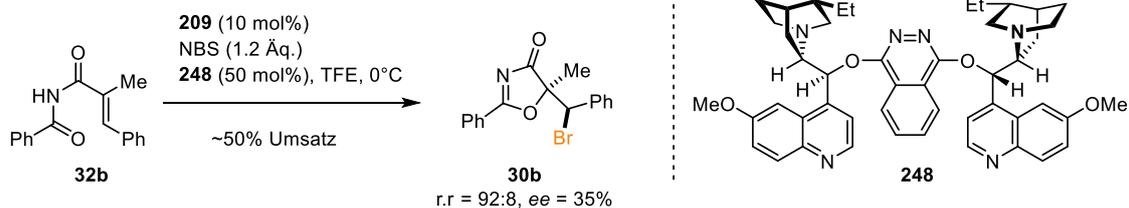
- Eine entwickelte Eintopf-Reaktion zur Reduktion der wasserempfindlichen Oxazinone **32** ermöglichte die direkte Überführung der Sechsringe in die stabileren Oxazinane **243** in Ausbeuten von 46% - 63% und Diastereoselektivitäten von 84:16 bis >99:1 (Schema 59).



Schema 59. Eintopfreaktion zur Herstellung der Oxazinane **243** ausgehend von Zimtsäureimiden **31**.

- In vorläufigen Untersuchungen zur enantioselektiven Bromzyklisierungen von Zimtsäureimid **31** in fluorierten Lösungsmitteln wurde mit (DHQD)₂PHAL (**248**) in TFE ein System gefunden, welches nicht nur eine Umkehr der bevorzugten Regioselektivität hin zur Bildung des Oxazolons **30b** mit einer Regioselektivität von 98:2 ermöglichte, sondern auch das Produkt **30b** mit einem signifikanten Enantiomerenüberschuss von 35% bildete, während in HFIP eine Verschlechterung des

Diastereomerenverhältnisses, sowie nur geringfügige Enantiomerenüberschüsse des Oxazinons **32b** erreicht wurden (Schema 60).



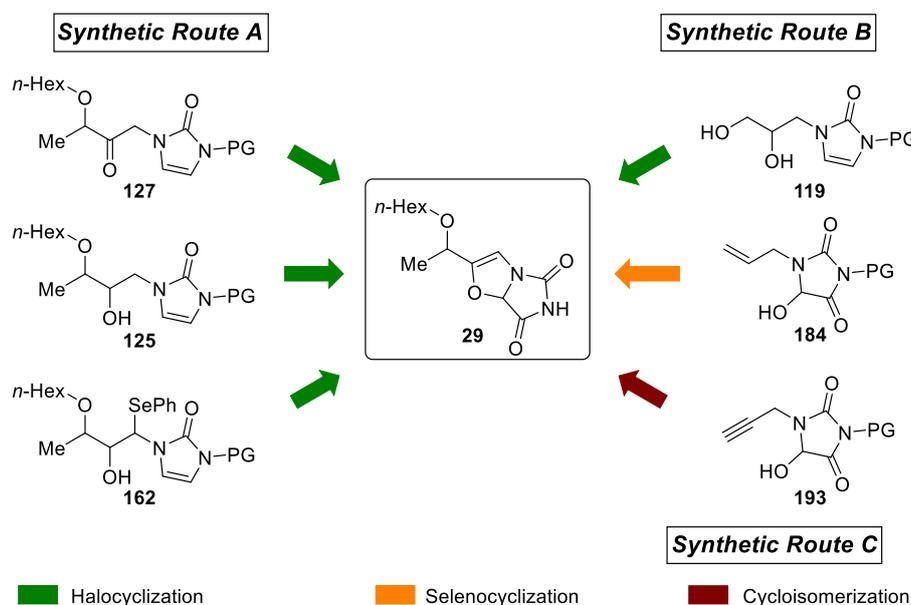
Schema 60. Vorläufige Versuche zur enantioselektiven Bromzyklisierung mit einem chiralen Induktor **248**.

Zusammenfassend wurde eine Methodik zur Bromzyklisierung von Zimtsäureimiden **31** zu den Sechsringen **32** erarbeitet sowie eine Eintopfreaktion ausgehend von **31** zu **243** entwickelt. Des Weiteren wurde ein Ansatzpunkt zur enantioselektiven Zyklisierung, sowie zur Umgehung der inhärenten Reaktivität der Zimtsäurederivate gefunden.

7. Conclusions

Total synthesis constitutes i.a. an important tool for the structure elucidation of unprecedented natural products. This applies in particular to compounds that are inaccessible for modern spectroscopic methods due to their chemical constitution. Especially in the case of frameworks with a high heteroatom content the verification of configuration or even chemical constitution by the means of spectroscopy may be insufficient. The small, bicyclic secondary metabolite HB 372 peak 8 (**29**) that was extracted from a marine streptomycetes strain, exhibits an unprecedented molecular framework, which could not be unambiguously assigned by modern analytical methods because of its high heteroatom content as well as the low proton/carbon ratio. Therefore, a step-by-step synthesis of **29** became necessary to confirm the proposed structure.

To reach this goal, several approaches were formulated and categorized into synthetic routes A, B and C (Scheme 1). Synthetic route A focused on achieving the ring-closing reaction by halocyclization using substrates **127**, **125** and **162** that all bear a pre-installed, intact side chain, followed by oxidation of the bicyclic framework in the final step. These structures containing all the functionalities were applied to ensure a short, concise and step economic synthesis sequence. In synthetic routes B and C the order of events was changed. Here, we started by using simple substrates **119**, **184** and **193** and formed the basic bicyclic structure prior to installation of the authentic side chain. This ensured more flexibility in synthesis planning due to the absence of the side chain, which allowed for multiple ring-closing methods to be investigated.

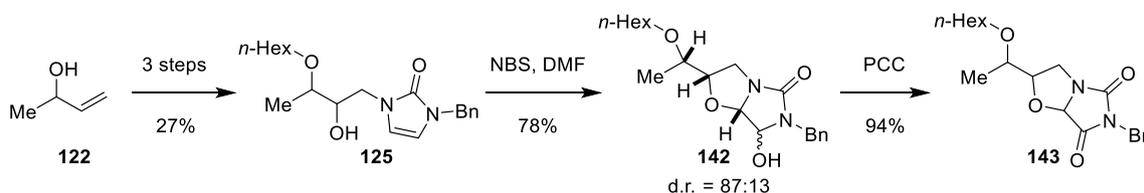


Scheme 1. Synthetic routes A and B towards the synthesis of **29** using several substrates and ring-closing strategies.

Though all pathways led to the synthesis of scaffolds that are very close to the target structure, the total synthesis of **29** could not be completed in this doctoral thesis.

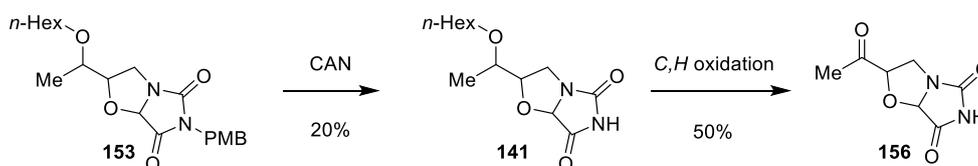
The following goals were achieved towards the total synthesis of natural product HB-372 (**29**):

- The bicyclic skeleton was successfully synthesized starting from butenol **122** via imidazolone **125** using a halogen-mediated ring-closing reaction as the key step. Furthermore, the optimum reaction conditions for the oxidation of the unstable hemiaminal structures **142** were identified, which allowed the reaction from **142** to the dihydro analog **143** to proceed in high yields of 94% (Scheme 2).



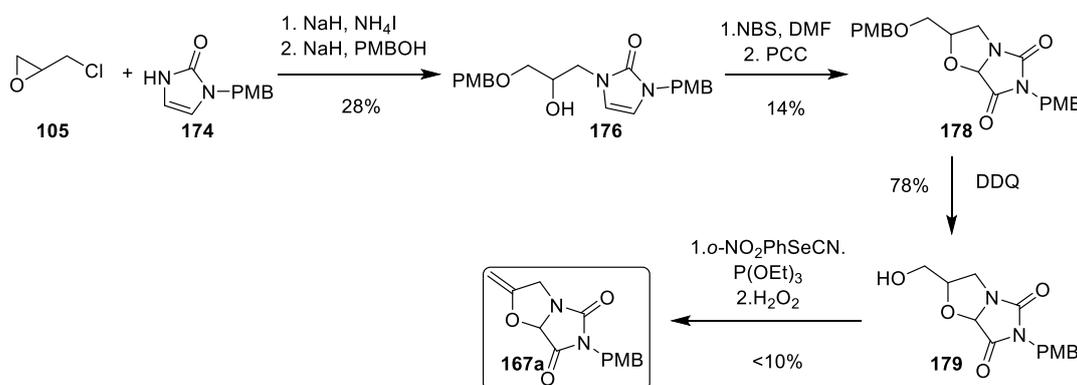
Scheme 2. Studies on the bromocyclization of imidazolone **125** towards the formation of the bicyclic framework.

- The isolation of the dihydro analog **141** that only differs from the target structure in the oxidation state of the oxazole ring, was achieved by eliminating the PMB protecting group. During several attempts to introduce the endocyclic double bond into the dihydro analog **141** by *C,H* oxidation, a favored reactivity in the side chain was observed, resulting in the formation of ketone **156** instead of the target compound **29** (Scheme 3).



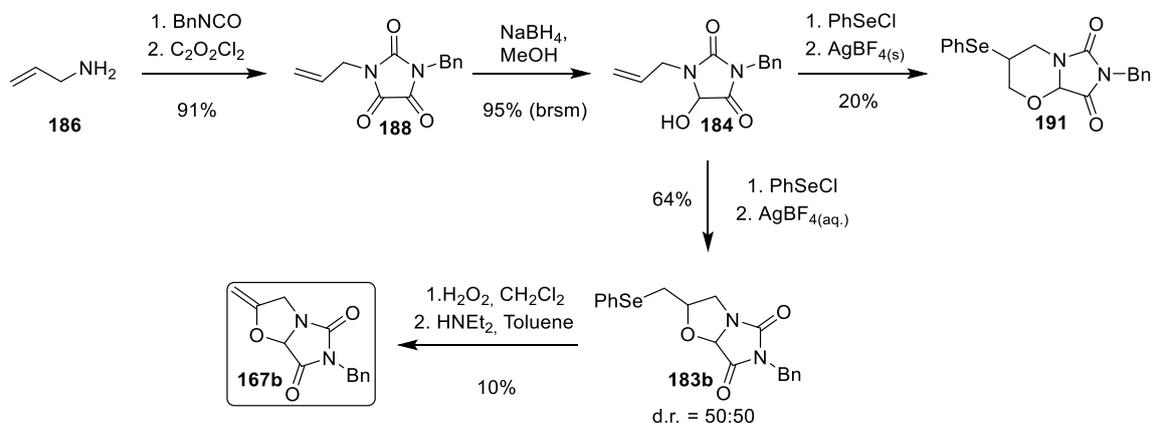
Scheme 3. Deprotection to dihydro analog **141** with subsequent *C,H* oxidation to ketone **156**.

- The experience gained during the synthesis of **143** and **153** was applied to synthetic route B, whereas the synthesis of key intermediate **167** possessing an exocyclic double bond was formulated as the main objective. The haliranium-induced ring closure of the protected diol substrate **176**, which was available from inexpensive and easily accessible starting materials **105** and **174**, led to the formation of the bicyclic compound **178**. After cleavage of the protecting group, derivatization of **179** using a Grieco elimination gave the key intermediate **167a**, however, only in trace amounts (Scheme 4).



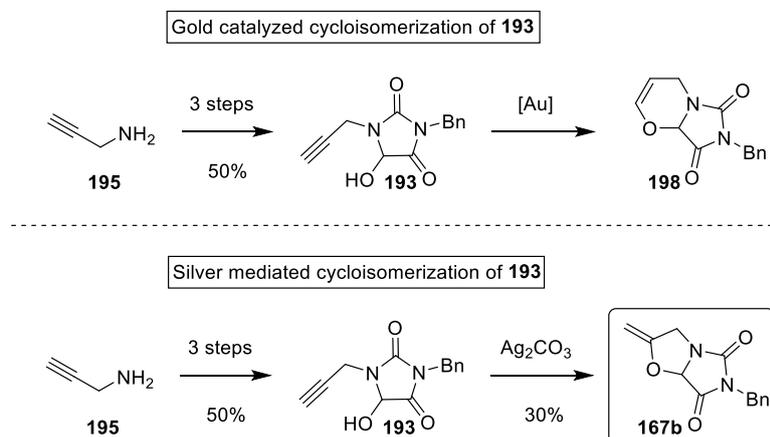
Scheme 4. Synthesis towards key intermediate **167a** via halogen-mediated ring closure and subsequent Grieco elimination in alcohol **179**.

- Key intermediate **167** was also obtained in a few steps using a selenocyclization pathway, allowing the desired compound **167b** to be isolated in 10% yield. These experiments showed unexpected reactivity depending on the used silver salt, which led to the formation of six-membered cycle **191** as a side product (Scheme 5).



Scheme 5. Synthesis of key intermediate **167b** using a selenocyclization-elimination sequence.

- Following synthetic route C, another synthetic approach towards **167b** was entered now employing cycloisomerization of alkyne **193**. This reaction showed a strong influence of the metal reagent on the regioselectivity, with gold catalysts favoring the formation of the 6-*endo-dig* product **198**, whereas silver salts, like Ag_2CO_3 , provided reliable and reproducible access to key intermediate **167b** in only a few steps (Scheme 6).



Scheme 6. Cycloisomerization towards the formation of key intermediate **167b**.

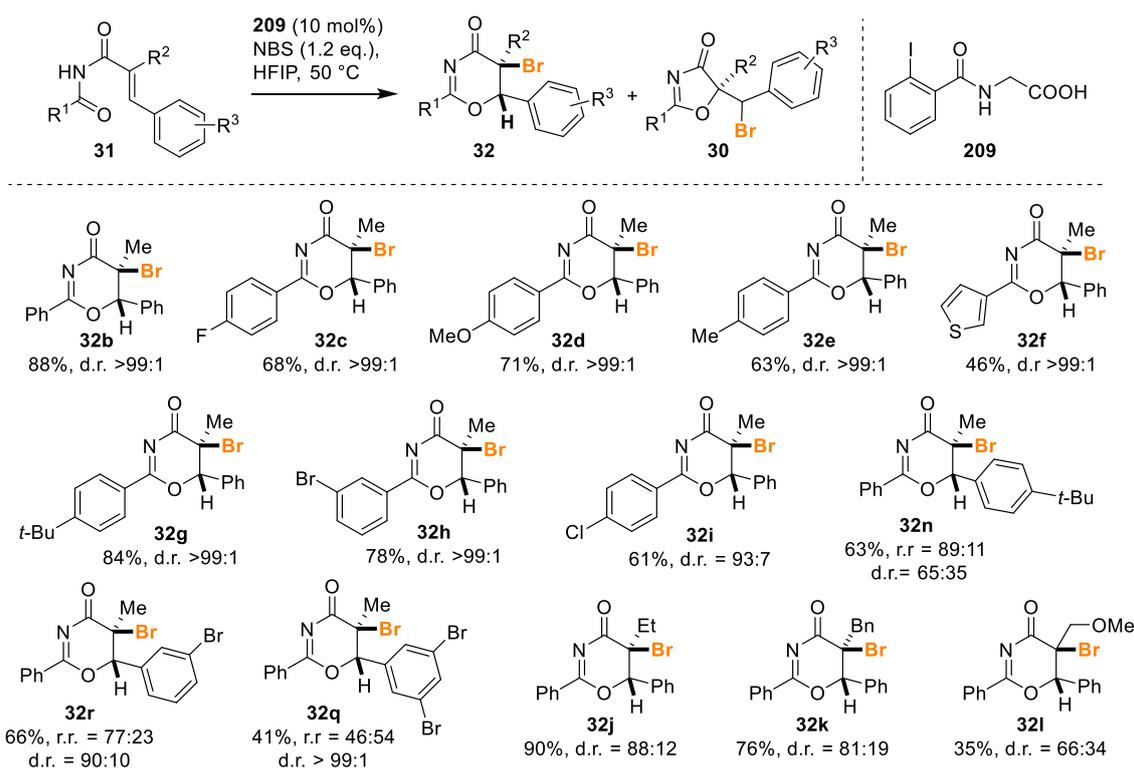
The obtained results not only give insights into the reactivity of the heterocyclic structure of HB-372 (**29**), achieving the synthesis of key intermediate **167b** also provides the basis for future investigations towards the total synthesis of this natural product.

The synthesis of natural products or bioactive compounds with *N*- and *O*-containing cyclic structures pose a particular challenge due to the reactivities of the heteroatoms. In particular, for the synthesis of unusual heterocyclic structures, an extension of the synthetic tools is still necessary. Therefore, the

second section of this dissertation focused on developing a mild and selective method for the cyclization of cinnamic acid derivatives **31** to form oxazinones **32** using hypervalent iodine reagents.

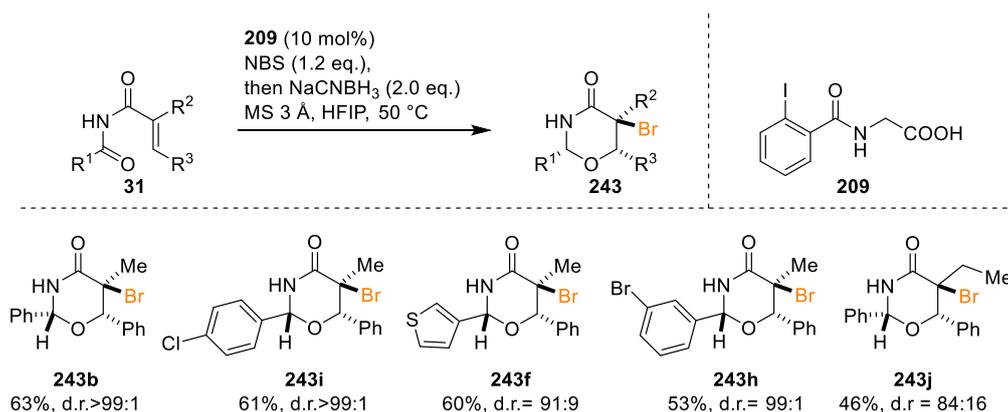
The following goals were achieved:

- Reaction conditions were elaborated allowing for the formation of oxazinones **32** in yields ranging from 35% to 90% and with regioselectivities of up to >99:1, and diastereoselectivities ranging between 65:35 and >99:1. A very distinct dependency on the used solvent was observed, with HFIP clearly favoring the formation of oxazinones. Using other solvents, such as CH₂Cl₂, a regioisomeric mixture of five- and six-membered ring closing products **30** and **32** were detectable. When HFIP was applied as solvent a strong effect of the electronic properties of the substituents of substrates **31** on the diastereoselectivity was evident. The observed effects of the substituents R³ suggest a stabilization of the positive charge in benzyl position by the solvent, which is enhanced by electron-donating substituents R³, causing a decrease in diastereoselectivity. Electron-withdrawing substituents R³, on the other hand, favored a 5-*exo-tet* cyclization and thus caused a decrease in regioselectivity (Scheme 7).



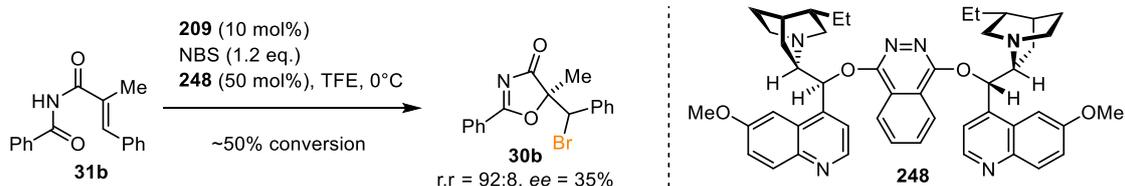
Scheme 7. Developed methodology towards the synthesis of oxazinones **32** using a bromocyclization starting from cinnamic acid imides **31**.

- In order to extend the scope of the developed cyclization a one-pot reaction including an in situ reduction of the water-sensitive oxazinones **32** was established that gave the chemically more stable oxazinanes **243** in yields ranging between 46% and 63% and with diastereoselectivities of 84:16 to > 99:1 (Scheme 8).



Scheme 8. One-pot reaction to oxazinanes **243** starting from cinnamic acid imides **31**.

- Preliminary studies towards the enantioselective bromine-induced cyclizations of cinnamic acid imides **31b** in fluorinated solvents provided a system of (DHQD)₂PHAL (**248**) in TFE, which did not only reverse the favored regioselectivity to form oxazolone **30b** with a regioselectivity of 98:2, but also yielded the product **30** with a significant enantiomeric excess of 35%, whereas the same conditions using HFIP as solvent led to an regioisomeric mixture of **32b** and **30b** with only minor enantiomeric excess of 5% of **32** (Scheme 9).



Scheme 9. Preliminary experiments towards the enantioselective bromine cyclization of **31b** using a chiral inductor **248**.

In summary, a methodology for the hypervalent bromo iodane induced cyclization of cinnamic acid imides **31** to the corresponding six-membered frameworks **32**, as well as a one-pot reaction from **31** to **243** was developed. Furthermore, a starting point towards the enantioselective cyclization as well as a bypass for the inherent reactivity of the cinnamic acid derivatives were found.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

Die Durchführung von luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen erfolgte in trockenen, im Hochvakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Verwendung von Standard-Schlenktechnik mit Argon als Inertgas. Die Zugabe von Feststoffen wurde im Argon-Gegenstrom durchgeführt. Die Überführung von flüssigen Reagenzien oder trockenen Lösungsmitteln erfolgte mittels einer mit Argon gespülten Einmalspritze mit Kanüle, oder durch die Verwendung von Transfer-Kanülen, über ein Naturkautschuk- oder Silikon-Septum. Ein positiver Argondruck während der Reaktionen wurde durch das Aufstecken von Argon-Ballons aufrechterhalten. Die verwendeten Chemikalien wurden kommerziell von den Zulieferern *abcr*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *Carbolution*, *Fisher*, *Merck*, *Sigma Aldrich* und *TCI* in höchstmöglicher Reinheit bezogen. Wenn nötig, erfolgte eine Aufreinigung durch Destillation (TMSCl, DIPEA und Benzaldehyd), oder eine Umkristallisation (NBS aus Wasser, PhSeBr und PhSeCl aus CHCl_3) kurz vor der Verwendung. Die aufgereinigten Chemikalien wurden anschließend für den weiteren Einsatz unter Lichtausschluss gelagert. Natriumhydrid wurde als Suspension in Mineralöl (60 w%) verwendet und wenn nicht anders gekennzeichnet, ohne vorheriges Waschen eingesetzt. Die angegebenen Mengen beziehen sich auf reines Natriumhydrid.

1.1 Lösungsmittel

Die Lösungsmittel Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran (THF) wurden für den Einsatz unter trockenen Bedingungen durch eine Lösungsmittelreinigungsanlage (SPS-800) der Fa. *M. Braun GmbH* über folgende Phasen gereinigt und getrocknet:

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

Die Lösungsmittel Dimethylformamid (DMF), Ethanol (EtOH), Hexafluoroisopropanol (HFIP), Methanol (MeOH), Toluol und Acetonitril (MeCN) wurden entsprechend einer Vorschrift über aktiviertem Molsieb getrocknet und unter Argon gelagert.^[168]

Lösungsmittel für den Einsatz in der präparativen Säulenchromatographie und Dünnschichtchromatographie (DC), sowie für den Einsatz in Reaktionen, die feuchtigkeits- und luftunempfindlich waren, wurden durch einfache Destillation gereinigt, mit Ausnahme von EtOAc, welches von der Fa. *Fisher* in analytical grade bezogen wurde. Lösungsmittelgemische werden als Volumen/Volumen angegeben.

1.2 Analytische Methoden und Messgeräte

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC) zur qualitativen Reaktionskontrolle wurde mit Aluminium-Fertigplatten der Firmen *Merck* oder *Macherey Nagel* (0.25 mm Kieselgel 60, F₂₅₄) durchgeführt. Substanzen wurden durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht mit den Wellenlängen $\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm sichtbar gemacht, oder durch Derivatisierung je nach vorhandenen funktionellen Gruppen mit Tauchlösungen angefärbt:

Cerammoniummolybdat-Lösung (CAM):	2.00 g Ce(SO ₄) ₂ , 5.00 g (NH ₄) ₂ MoO ₄ , 12.0 mL konz. H ₂ SO ₄ , 188 mL dest. H ₂ O
Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO ₄):	4.00 g KMnO ₄ und 2.00 g NaHCO ₃ in 200 mL dest. H ₂ O
Ninhydrin-Lösung:	500 mg Ninhydrin, 3.0 mL AcOH in 97 mL EtOH

Die Entwicklung der Färbelösungen erfolgte durch Erwärmen mit einem Heißluftfön.

Präparative Säulenchromatographie wurde an Kieselgel Si 60 (230-240 mesh, Korngröße 40-63 μ m) der Fa. *Merck* durchgeführt. Füllhöhe und Durchmesser der verwendeten Säule wurden in Anlehnung an eine Vorschrift gewählt, und jeweils individuell dem Trennproblem angepasst. Laufmittelgemische wurden isokratisch oder als Gradient eingesetzt und sind in den Versuchsvorschriften gesondert angegeben.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) zur analytischen Trennung wurde an einem CHROMASTER-System der Fa. *Hitachi* bestehend aus folgenden Bauteilen durchgeführt: Autosampler 5210 (Injektionsvolumen 10-25 μ L), Pumpsystem 5110, Diodenarraydetektor 5430 und Säulenofen 5310. Steuerung des Systems sowie Auswertung der Messungen erfolgte mit der Software EZCHROM ELITE. Die verwendeten mobilen Phasen Acetonitril, Wasser, Isopropanol und *n*-Hexan wurden jeweils in HPLC-grade mit saurem Additiv (0.01% Trifluoressigsäure) verwendet.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Kernresonanzspektren wurden an den Geräten MERCURY 300, INOVA 400 und VNMRs 600 der Fa. *Varian*, sowie an den Geräten AV 250, AV 360, AV 500, AV 500cr, AVHD 300, AVHD 400 und AVHD 500 der Fa. *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und wurden im ^1H -Spektrum relativ zu den Restprotonensignalen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel angegeben: Aceton-*d*6, $\delta = 2.05$ ppm, CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, DMSO-*d*6, $\delta = 2.50$ ppm, D_2O , $\delta = 4.79$ ppm, Methanol-*d*4, $\delta = 3.31$ ppm, Toluol-*d*8, $\delta = 2.909$ ppm. Für die ^{13}C -Spektren beziehen sich die Angaben zur chemischen Verschiebung auf die deuterium-gekoppelten Multipletts des verwendeten Lösungsmittels. Aceton-*d*6, $\delta = 29.84$ ppm, CDCl_3 , $\delta = 77.16$ ppm, DMSO-*d*6, $\delta = 39.52$ ppm, Methanol-*d*4, $\delta = 49.00$ ppm. Multiplizitäten der Signale wurden mit folgenden Abkürzungen und deren Kombinationen angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, p = Pentett, sex = Sextett, hept = Heptett, m = Multiplett, br = breites Signal. Die angegebenen Kopplungskonstanten J entsprechen den Mittelwerten der experimentell gefundenen Werte in Hertz (Hz). ^{13}C -NMR Spektren wurden protonenentkoppelt aufgenommen, ^{31}P - und ^{19}F -NMR Spektren wurden ebenfalls entkoppelt gemessen. Zur Charakterisierung von neuen Verbindungen wurden HSQC- und HMBC- sowie COSY- und zur Bestimmung von relativen Konfigurationen NOESY-Experimente durchgeführt.

Massenspektrometrie

Die ESI-MS Messungen (Elektronenspray-Ionisation, positive und negative Messung) erfolgten entweder an einem Massenspektrometer LTQ-ORBITRAP XL oder an einem LCQ FLEET Massenspektrometer beide Fa. *Thermo Fisher Scientific*.

EI-MS (Elektronenstoßionisation, 70 eV) erfolgte durch einen massenselektiven Detektor MSD 5973 mit vorgeschaltetem Gaschromatographen (GC) 6890 der Fa. *Agilent Technologies*. Die Trennung im GC erfolgte auf der Säule HP5 (30 m, 95% Dimethylpolysiloxan, 5% Diphenylpolysiloxan, Schichtdicke 25-30 μm) und dem Trägergas Helium mit der Standardmethode (60 °C 3 min, 15 °C/min \rightarrow 250 °C, 250 °C 5 min) oder der Hochtemperaturstandardmethode (60 °C 3 min, 15 °C/min \rightarrow 300 °C 300 °C 5 min). Die Intensität der Fragmente wird in Prozent relativ zum Basispeak ($I = 100\%$) wiedergegeben.

Hochauflösende Massenspektren wurden am LTQ-ORBITRAP XL Spektrometer aufgenommen. Für die Auswertung wurde zunächst der theoretisch berechnete Wert, gefolgt von dem tatsächlich gemessenen Wert angegeben.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren von Reinsubstanzen wurden mit dem Gerät IR-4100 der Fa. *Jasco* direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren ATR oder als Film in einer Durchlichtproben-Messung aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist mit der Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben, wobei nur die stärksten Banden angegeben sind.

Röntgenstrukturanalyse

Die Messungen und Auswertungen der Röntgenbeugungsanalyse wurden von Dr. Alex Pöthig und Dr. Christian Jandl vom Catalysis Research Center (CRC) SC-XRD Laboratory durchgeführt. Die Messungen der Reflexintensitäten erfolgte mit einem Kappa APEX II CCD System der Fa. *Bruker* mit MoK_α -Strahlung und einem Monochromator unter Verwendung des APEX 2 Softwarepakets. Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SHELXL-2014 und SHELXLE) und gegen alle Daten verfeinert (SHELXL-97 Modell).

Schmelzpunkte

Die Messung der Schmelzpunkte von Feststoffen erfolgte an einem KOPFLER-Heiztisch-Mikroskop ('Thermopan') der Fa. *Reichert*. Die Lösungsmittel, aus denen der Feststoff kristallisierte, sind in Klammern angegeben, der gemessene Wert ist nicht korrigiert.

2. Synthese des Naturstoffs HB-372 (29)

2.1 Allgemeine Versuchsvorschriften (AVV)

AVV 1: Reduktion von Hydantoinen zu Imidazolen

Substituiertes Hydantoin (1 Äq.) wurde in einem ausgeheizten Schlenk Kolben vorgelegt und in abs. THF (0.1 M) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und über eine Transferkanüle LiAlH_4 in THF (1.0 Äq., 0.5 M) zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und für 2-4 h gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von dest. H_2O bei Eiskühlung abgebrochen, und nachdem die Gasentwicklung abgeklungen war, mit konz. HCl angesäuert. Die Mischung wurde für weitere 10 min bei RT gerührt, anschließend die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3x). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand bei Bedarf mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

AVV 2: Epoxidöffnung mit Alkoholen

Der jeweilige Alkohol (2.3 Äq.) wurde in einem ausgeheizten Schlenk Kolben in abs. THF gelöst und bei 0 °C mit NaH (2.5 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde für eine Stunde gerührt und dabei langsam auf RT erwärmt. Epoxid (1.0 Äq.) wurde in abs. THF gelöst und bei 0 °C zum Alkohol getropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 50 - 55 °C erwärmt und für 16-20 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. H_2O abgebrochen, mit 1 M HCl-Lösung neutralisiert und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch am Kieselgel gereinigt.

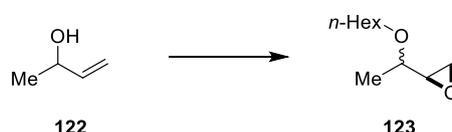
AVV 3: Bromzyklisierung von Imidazolen

Das jeweilige Imidazol (1.0 Äq.) wurde in trockenem DMF (0.1 M) gelöst und unter Schutzgas auf 0 °C bis -50 °C gekühlt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NBS (1.3 Äq.) gestartet und für 4-16 h gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Nach vollem Umsatz des Edukts wurde die Reaktionslösung durch Zugabe von ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt, mit dest. H_2O und EtOAc

verdünnt und für 5 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (4 x) und die organischen Phasen vereinigt, mit dest. H₂O und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen (je 3x). Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel säulenchromatographisch aufgereinigt.

2.2 Synthesepfad A: Studien zur Halozyklisierung

2-(1-(Hexyloxy)ethyl)oxirane (**123**)



Butenol **122** (6.20 mL, 5.17 g, 71.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon-Atmosphäre abs. THF (70 mL, 1.0 M) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und NaH (3.30 g, 82.4 mmol, 1.15 Äq.) hinzugefügt. Es wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend Hexylbromid (11.5 mL, 13.6 g, 82.4 mmol, 1.15 Äq.), welches zuvor über ein MgSO₄-Pad filtriert worden war, zu der Lösung getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde TBAI (*n*-Bu₄NI, 2.60 g, 7.16 mmol, 0.10 Äq.) hinzugefügt, die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und für 36 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. H₂O (30 mL) abgebrochen, mit Et₂O (25 mL) verdünnt, und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O extrahiert (3 x 25 mL), alle organischen Phasen vereinigt und mit dest. H₂O (10 mL) und ges. wässr. NaCl-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen. Die Lösung wurde bei vermindertem Druck eingeeengt, und der Rückstand an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O = 9:1, R_f = 0.8, *n*-Hexan/EtOAc = 9:1) von unreaktiertem **122** abgetrennt. Nach vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das erhaltene, leicht flüchtige Produktgemisch in CHCl₃ (125 mL, 0.6 M) gelöst, Na₂SO₄ (2.0 g) hinzugefügt und auf 0 °C abgekühlt. Zu dem Gemisch wurde *m*CPBA (70%ig, 18.2 g, 71.6 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in CHCl₃ (50 mL), getropft und die Reaktion langsam auf RT erwärmt. Es wurde 16 h bei RT gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (75 mL) und ges. wässr. Na₂S₂O₃-Lösung (75 mL) abgebrochen. Die wässr. Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 50 mL), die organischen Phasen vereinigt, mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (3 x 50 mL) und ges. wässr. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan + 5% Et₂O) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (5.43 g, 31.5 mmol, 44%, d.r. = 50:50).

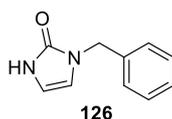
R_f = 0.38, 0.33 (*n*-Hexan + 5% AcOEt)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 3.46 (ddt, J = 15.8, 9.1, 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.29 – 3.19 (m, 1H, CH), 2.87 (ddd, J = 5.4, 3.9, 2.7 Hz, 1H, CH), 2.78 (dd, J = 5.2, 3.9 Hz, 1H, CH₂), 2.69 (dd, J = 5.2, 2.7 Hz, 1H, CH₂), 1.60 – 1.47 (m, 2H, CH₂), 1.35 – 1.27 (m, 6H, CH₂), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H, Me), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, Me) ppm;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 3.56 (ddt, J = 5.3, 9.3, 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.12 (p, J = 6.5 Hz, 1H, CH), 2.94 (ddd, J = 6.6, 4.2, 2.8 Hz, 1H, CH), 2.73 (ddd, J = 4.9, 4.2, 2.9 Hz, 1H, CH₂), 2.47 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H, CH₂), 1.62 – 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.35 – 1.27 (m, 6H, CH₂), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H, Me), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H, Me) ppm.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[89]

1-(4-Methoxybenzyl)-1H-imidazol-2(3H)-on (126)



Gemäß AVV 1 wurde *N*-Benzylhydantoin (**118**, 3.00 g, 15.8 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (160 mL, 0.1 M) gelöst und bei 0 °C mit LiAlH₄ (0.60 g, 15.8 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von dest. H₂O nach drei Stunden abgebrochen und mit konz. HCl auf pH 2 angesäuert. Die Reaktionsmischung wurde mit dest. H₂O (50 mL) und CH₂Cl₂ (50 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Mit den organischen Phasen wurde gemäß AVV 1 verfahren und das Produkt **126** nach Entfernen des Lösungsmittels als gelblicher Feststoff erhalten (2.60 g, 14.9 mmol, 95%).

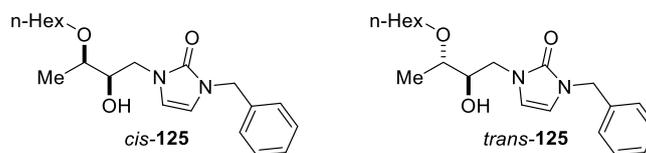
R_f = 0.23 (EtOAc);

Schmp. 115 °C (CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.61 (br. s, 1H, NH), 7.29 – 7.20 (m, 5H, C_{Ar}-H), 6.37 (s, 1H, CH), 6.19 (s, 1H, CH), 4.82 (s, 2H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 155.1 (C=O), 137.0 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 127.7 (C_{Ar}-H), 111.4 (CH), 108.8 (CH), 46.81 (CH₂) ppm;

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[90]

1-Benzyl-3-(3-(hexyloxy)-2-hydroxybutyl)-1H-imidazol-2(3H)-on (125)

Unter Schutzgas wurde Benzyl-Imidazolone **126** (756 mg, 4.35 mmol, 2.5 Äq.) in abs. THF (3.5 mL, 0.5 M) gelöst und vorsichtig bei 0 °C NaH (180.0 mg, 11.31 mmol, 2.6 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 55 °C gebracht und für 1 h gerührt. Zu dieser Lösung wurde nun in der Hitze Epoxid **123** (300.0 mg, 1.74 mmol, 1.0 Äq, d.r. = 50:50) getropft und für weitere 20 h bei gleichbleibender Temperatur von 55 °C gerührt. Die Reaktion wurde nach Abkühlung auf Raumtemperatur durch Zugabe von dest. H₂O (10 mL) abgebrochen, und mit EtOAc (5 mL) verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässr. Phase mit EtOAc (3 x 6 mL) extrahiert, alle organischen Phasen vereinigt, und nach Waschen mit ges. wässr. NaCl-Lösung (2 mL) über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5). Das Produkt **125** wurde als gelbliches Öl erhalten (436.0 mg, 1.26 mmol, 72%, d.r. = 50:50).

$R_f = 0.30, 0.28$ (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5);

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, *trans*-**125**) $\delta = 7.35 - 7.31$ (m, 2H, C_{Ar}-H), $7.31 - 7.27$ (m, 1H, C_{Ar}-H), $7.26 - 7.23$ (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, C=CH), 6.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, C=CH), 4.79 (q, $J = 15.1$ Hz, 2H, CH₂), $4.00 - 3.93$ (m, 1H, CH₂), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂), $3.73 - 3.70$ (m, 1H, CH), 3.54 (dt, $J = 8.9, 6.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.31 (td, $J = 7.9, 6.3, 3.9$ Hz, 1H, CH), 3.27 (dt, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H, CH₂), $1.59 - 1.50$ (m, 2H, CH₂), $1.36 - 1.26$ (m, 6H, 3 x CH₂), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Me), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me) ppm;

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, *cis*-**125**) $\delta = 7.36 - 7.31$ (m, 2H, C_{Ar}-H), $7.31 - 7.23$ (m, 3H, C_{Ar}-H), 6.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, C=CH), 6.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, C=CH), $4.85 - 4.75$ (m, 2H, CH₂), $3.83 - 3.75$ (m, 2H, CH₂), $3.79 - 3.74$ (m, 1H, CH), 3.58 (dt, $J = 8.9, 6.6$ Hz, 1H, CH₂), $3.38 - 3.33$ (m, 1H, CH), 3.32 (dt, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H, CH₂), $1.59 - 1.51$ (m, 2H, CH₂), $1.35 - 1.24$ (m, 6H, CH₂), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, Me), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me) ppm;

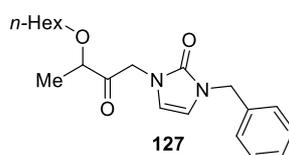
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *trans*-**125**) $\delta = 154.4$ (C=O), 136.8 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.0 (C_{Ar}-H), 112.7 (CH), 110.1 (CH), 76.24 (CH), 74.64 (CH), 68.93 (CH₂), 48.06 (CH₂), 47.48 (CH₂), 31.81 (CH₂), 30.21 (CH₂), 26.06 (CH₂), 22.74 (CH₂), 15.51 (Me), 14.18 (Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *cis*-**125**) δ = 153.8 (C=O), 137.0 (C_q), 128.9 (C_{Ar}H), 128.0 (C_{Ar}H), 127.9 (C_{Ar}H), 112.5 (CH), 109.9 (CH), 75.94 (CH), 74.35 (CH), 69.29 (CH₂), 47.42 (CH₂), 46.73 (CH₂), 31.79 (CH₂), 30.10 (CH₂), 26.01 (CH₂), 22.74 (CH₂), 15.39 (Me), 14.18 (Me) ppm;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 369 (100) [M+Na]⁺, 347 (30) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₀H₃₁N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 347.2329, gefunden 347.2330.

1-Benzyl-3-(3-(hexyloxy)-2-oxobutyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one (127)



Zu einer Lösung aus Alkohol **125** (0.15 mg, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (1.40 mL, 0.3 M) wurde Dess-Martin Periodinan (DMP) (202 mg, 0.48 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Es wurde 3 h bei RT gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (4 mL) und ges. wässr. Na₂S₂O₃-Lösung (4 mL) abgebrochen. Die wässr. Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 7 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit dest. H₂O und ges. wässr. NaCl-Lösung (je 5 mL) gewaschen, und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und **127** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3) als farbloses Öl erhalten (127 mg, 0.37 mmol, 86%).

R_f = 0.40 (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.29 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.29 – 7.23 (m, 3H, C_{Ar}-H), 6.16 – 6.15 (m, 2H, CH), 4.80 (s, 2H, CH₂), 4.72 (s, 2H, CH₂), 3.96 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 3.55 (dt, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 3.47 (dt, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 1.61 (dq, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 2H, CH₂), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.33 – 1.24 (m, 8H, CH₂), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me) ppm;

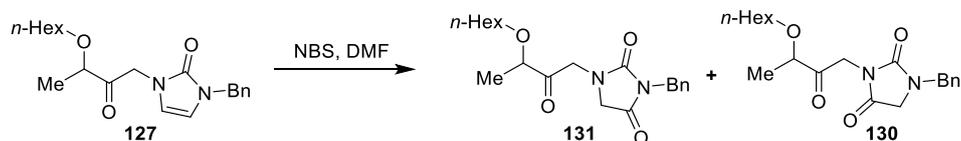
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 206.6 (C=O), 153.4 (C=O), 136.9 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 111.6 (CH), 110.5 (CH), 80.63 (CH), 70.59 (CH₂), 49.25 (CH₂), 47.41 (CH₂), 31.76 (CH₂), 29.99 (CH₂), 29.82 (CH₂), 25.93 (CH₂), 22.70 (CH₂), 17.05 (Me), 14.17 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 2929, 1678, 1452, 1239, 1105, 739, 704 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%) = 345.4 (100) [M+H]⁺, 344.4 (46) [M]⁺;

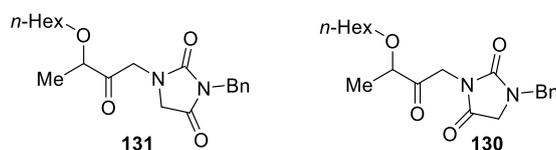
HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₀H₂₈N₂O₃Na⁺ [M+Na]⁺ 367.1992, gefunden 367.1991.

Analytische Daten der Produkte aus den Ringschlussversuchen mit Keton **127**.



In ein Reaktionsgefäß wurden Keton **127** (30.0 mg, 87.0 μmol , 1.0 Äq.) eingewogen und in DMF (0.3 mL, 0.3 M) gelöst. Gemäß AVV 3 erfolgte die Zugabe von NBS (17.1 mg, 0.10 mmol, 1.1 Äq.) bei 0 °C. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und nach 1 h durch Zugabe von ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen. Nach Aufarbeitung gemäß AVV 3 und Aufreinigung des Rohgemischs an Kieselgel ($n\text{-Hex}/\text{EtOAc} = 7:3$) wurden die Oxidationsprodukte **131** und **130** als farbloses Öl im Verhältnis 50:50 erhalten.

3-Benzyl-1-(3-(hexyloxy)-2-oxobutyl)imidazolidine-2,4-dion (**131**) und 1-Benzyl-3-(3-(hexyloxy)-2-oxobutyl)imidazolidine-2,4-dion (**130**)



$R_f = 0.68, 0.64$ ($n\text{-Hexan}/\text{EtOAc} = 6:4$);

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , **130**) $\delta = 7.39 - 7.35$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.35 – 7.28 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.28 – 7.25 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 4.63 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH_2), 4.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.54 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 3.82 (s, 2H, CH_2), 3.55 (dt, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.49 (dt, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.68 – 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.34 – 1.26 (m, 6H, CH_2), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , **130**) $\delta = 205.0$ (C=O), 169.8 (C=O), 156.4 (C=O), 135.4 (C_q), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 80.70 (C-H), 70.59 (CH_2), 49.38 (CH_2), 46.86 (CH_2), 44.46 (CH_2), 31.79 (CH_2), 30.01 (CH_2), 25.95 (CH_2), 22.74 (CH_2), 17.29 (Me), 14.20 (Me) ppm;

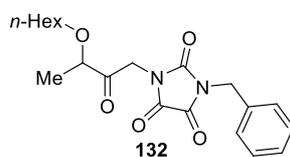
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , **131**) $\delta = 7.42 - 7.27$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 4.63 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH_2), 4.59 (m, 2H, CH_2), 4.54 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 3.82 (s, 2H, CH_2), 3.55 (dt, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.49 (dt, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.66 – 1.59 (m, 2H, CH_2), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.37 – 1.21 (m, 6H, CH_2), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm;

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, **131**) δ = 205.0 (C=O), 169.8 (C=O), 156.4 (C=O), 135.4 (C_q), 129.2 (C_{Ar}-H), 128.4 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 80.70 (CH), 70.59 (CH₂), 49.38 (CH₂), 46.86 (CH₂), 44.46 (CH₂), 31.79 (CH₂), 30.01 (CH₂), 25.95 (CH₂), 22.74 (CH₂), 17.29 (Me), 14.20 (Me) ppm;

MS (EI) m/z (%) = 363 (22), 361 (100) [M]⁺, 259 (16), 232 (49), 129 (25), 91 (18);

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₀H₂₉N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 361.2122, gefunden 361.2122.

1-benzyl-3-(3-(hexyloxy)-2-oxobutyl)imidazolidine-2,4,5-trione (132)



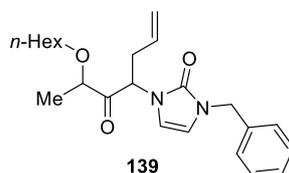
R_f = 0.71 (*n*-Hexan/EtOAc = 6:4)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.42 – 7.31 (m, 5H, C_{Ar}-H), 4.82 (s, 2H, CH₂), 4.75 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, CH₂), 4.64 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, CH₂), 3.97 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 3.57 (dt, *J* = 9.1, 6.4 Hz, 1H, CH₂), 3.45 (dt, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 1.65 – 1.59 (m, 2H, CH₂), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me), 1.33 – 1.27 (m, 6H, CH₂), 0.92 – 0.88 (m, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 203.6 (C=O), 156.5 (C=O), 153.3 (C=O), 134.4 (C_q), 129.1 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 80.51 (CH), 70.58 (CH₂), 44.68 (CH₂), 43.16 (CH₂), 31.74 (CH₂), 29.95 (CH₂), 25.95 (CH₂), 22.73 (CH₂), 17.12 (Me), 14.19 (Me) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 399 (100) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₀H₂₇N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 375.1914, gefunden 375.1915.

1-Benzyl-3-(6-(hexyloxy)-5-oxohept-1-en-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (139)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde Keton **127** (20 mg, 60 μ mol, 1.0 Äq.) in DMF (0.8 mL, 0.1 M) gelöst und auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wurde NaH (5.0 mg, 0.1 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und für 40 min bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Es erfolgte die Zugabe von Allylbromid (**138**, 10.0 μ L, 0.12 mmol, 2.0 Äq.) bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, anschließend wurde die Reaktion über 2 h langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und durch Zugabe von dest. H_2O (2 mL) abgebrochen. Die Lösung wurde mit EtOAc (2.0 mL) verdünnt, die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 1.0 mL) und die organischen Phasen vereinigt. Die organischen Phasen wurden mit dest. H_2O und ges. wässr. NaCl-Lösung (je 2 x 1.0 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **139** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/EtOAc = 5:1) als farbloses Öl erhalten (12 mg, 32 μ mol, 53 %, d.r. = 61:39).

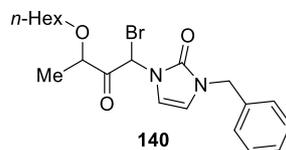
$R_f = 0.41$ (*n*-Hexan-EtOAc = 5:5);

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , Gemisch aus Diastereomeren) $\delta = 7.34 - 7.16$ (m, 8.75 H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 6.42 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.75 H, CH), 6.31 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, CH), 6.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, CH), 6.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.75 H, CH), 5.78 – 5.64 (m, 1.75 H, CH), 5.39 (dd, $J = 5.0, 9.9$ Hz, 0.75 H, CH), 5.33 (dd, $J = 3.4, 6.0$ Hz, 1H, CH), 5.14 (m, 3.5 H, 2x CH_2), 5.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 1.5 H, CH_2), 4.82 – 4.76 (m, 1.5 H, CH_2), 4.06 – 3.96 (m, 1.75 H, 2x CH), 3.52 (td, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1.75 H, 2x CH_2), 3.39 – 3.30 (m, 1.75 H, 2x CH_2), 2.91 – 2.67 (m, 1.75 H, CH_2), 2.55 – 2.35 (m, 1.75 H, CH_2), 1.67 – 1.48 (m, 3.5 H, CH_2), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me) 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.3 H, Me), 1.32 – 1.23 (m, 10.5 H, 6 x CH_2), 0.93 – 0.83 (m, 5.3 H, 2x Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) $\delta = 208.6$ (C=O) 207.8 (C=O), 153.2 (C=O), 137.0 (C_q), 134.2 (C_q) 132.9 (CH), 132.8 (CH), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 119.0 (CH_2), 118.9 (CH_2), 110.8 (CH), 110.5 (CH), 109.4 (CH), 108.8 (CH), 80.29 (CH), 79.51 (CH), 71.07 (CH_2), 70.06 (CH_2), 56.61 (CH_2), 55.91 (CH_2), 47.38 (CH_2), 47.31 (CH_2), 34.93 (CH_2), 34.47 (CH_2), 31.82 (CH_2), 31.79 (CH_2), 30.04 (CH_2), 29.92 (CH_2), 25.94 (CH_2), 22.73 (Me), 16.82 (Me), 16.66 (Me), 14.17 (Me) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 407 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 385 (28) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.2486, gefunden 385.2486.

1-Benzyl-3-(1-brom-3-(hexyloxy)-2-oxobutyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (140)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde Keton **127** (20 mg, 60 μmol , 1.0 Äq.) in DMF (0.8 mL, 0.1 M) gelöst und im Trockeneisbad auf eine Temperatur von $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht. Es wurde NaH (4.4 mg, 0.1 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und für 1.5 h bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Nach Zugabe von NBS (16.2 mg, 0.09 mmol, 1.5 Äq.) wurde die Reaktion über 2 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und durch Zugabe von dest. H_2O (2 mL) abgebrochen. Die Lösung wurde mit EtOAc (2.0 mL) verdünnt, die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 1.0 mL) und die organischen Phasen vereinigt. Die organischen Phasen wurden mit dest. H_2O und ges. wässr. NaCl-Lösung (je 2 x 1.0 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **140** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/EtOAc = 8:2) als farbloses Öl erhalten (18.5 mg, 43.5 μmol , 73%, d.r. = 50:50).

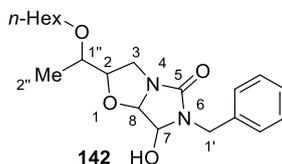
$R_f = 0.23$ (*n*-Hex/EtOAc = 5:5);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36 - 7.27$ (m, 10H), 6.97 (s, 2H, 2x CH), 6.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH), 6.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, CH), 6.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.0 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH) 4.83 – 4.72 (m, 4H, CH_2), 4.06 (dq, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 2H, CH), 3.42 (dt, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.33 (dtd, $J = 8.8, 6.5, 4.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.55 – 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, Me), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.31 – 1.22 (m, 12H, CH_2), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.6$ (C=O), 200.4 (C=O), 152.8 (C=O), 152.7 (C=O), 136.5 (C_q), 136.5 (C_q), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 111.2 (CH), 111.0 (CH), 110.9 (CH), 110.8 (CH), 80.05 (CH), 78.71 (CH), 70.92 (CH_2), 70.06 (CH_2), 61.04 (CH), 60.48 (CH), 47.53 (CH_2), 47.49 (CH_2), 29.74 (CH_2), 29.71 (CH_2), 28.37 (CH_2), 28.33 (CH_2), 25.79 (CH_2), 25.77 (CH_2), 22.78 (CH_2), 22.74 (CH_2), 16.43 (Me), 16.39 (Me), 14.21 (Me) 14.20 (Me) ppm.

MS (EI) m/z (%) = 352 (11), 214 (15) $[\text{M}-\text{Br}-\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}]^+$, 147 (29), 129 (100) $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}]^+$, 112 (17), 57 (39).

Die Molekülmasse ließ sich weder durch EI-MS noch durch ESI-MS belegen, da das Produkt **140** sehr schnell fragmentierte.

6-Benzyl-2-(1-(hexyloxy)ethyl)-7-hydroxytetrahydroimidazo[5,1-b]oxazol-5(6H)-one (**142**)

Gemäß AVV 3 wurden 40 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **125** in ein Reaktionsgefäß eingewogen, und in DMF (0.3 mL, 0.4 M) gelöst. Die Zugabe von NBS (26.7 mg, 0.15 mmol, 1.3 Äq.) erfolgte bei 0 °C. Die Reaktion wurde über einen Zeitraum von 16 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt und gemäß AVV3 aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5) wurde das Produkt als farbloses Öl (35.2 mg, 0.09 mmol, 78%, d.r. = 87:13) erhalten.

Aus *cis*-**125**:

$R_f = 0.62$ (*n*-Hexan/EtOAc = 2:8);

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , *Hauptisomer*) $\delta = 7.35 - 7.28$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), $7.28 - 7.23$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 4.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH), 4.90 (s, 1H, CH), 4.66 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH_2), 4.33 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.02 (dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.89 (td, $J = 7.3, 4.3$ Hz, 1H, CH), 3.54 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.37 – 3.31 (m, 2H, CH und CH_2), 3.06 (dd, $J = 11.7, 7.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.55 (br. d, $J = 8.8$ Hz, 1H, OH), 1.56 – 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.35 – 1.22 (m, 6H, 3x CH_2), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, Me), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me) ppm;

Tabelle 23. COSY und NOESY-Korrelationen von *Hauptisomer cis,trans,trans*-**142**

Nr	$^1\text{H-NMR}$ (δ , m, J)	COSY	NOESY
2	3.89 (td, $J = 7.3, 4.3$ Hz, 1H)	3a, 3b, 2	1'', 3a
3a	4.02, dd, ($J = 11.7, 7.1$ Hz, 1H)	2, 3b	2, 3b
3b	3.07, dd ($J = 11.7, 7.4$ Hz, 1H)	2, 3a	3a
7	4.91, br. s, 1H)	-	-
8	4.90, (s, 1H)	-	-
1''	3.35, (m, 1H, überlagert)	2'', 2	2''
2''	1.14, (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)	1''	1''

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , *Hauptisomer*) $\delta = 162.6$ (C=O), 136.5 (C_q), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 94.71 (CH), 82.21 (CH), 79.88 (CH), 76.24 (CH), 69.75 (CH_2), 47.07 (CH_2), 44.76 (CH_2), 31.78 (CH_2), 30.12 (CH_2), 25.95 (CH_2), 22.74 (CH_2), 15.92 (Me), 14.19 (Me) ppm.

Aus *trans*-**125** (als Diastereomerenmisch 72:38 isoliert):

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, *Hauptisomer*) δ = 7.34 – 7.27 (m, 5H, C_{Ar}-H), 4.90 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H, CH), 4.79 (s, 1H, CH), 4.73 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH₂), 4.27 (dd, *J* = 15.1, 1.5 Hz, 1H, CH₂), 3.91 – 3.84 (m, 2H, CH, CH₂), 3.48 (dt, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H, CH₂), 3.35 – 3.23 (m, 2H, CH₂), 3.06 (pd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H, CH), 1.57 – 1.48 (m, 2H, CH₂), 1.35 – 1.20 (m, 6H, CH₂), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, Me), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me) ppm;

Tabelle 24. COSY und NOESY-Korrelationen von *Hauptisomer trans,trans,cis-142*

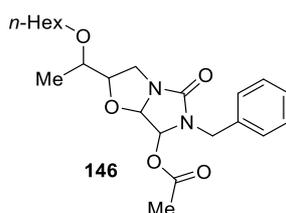
Nr	¹ H-NMR (δ, m, J)	COSY	NOESY
2	3.91 – 3.84 (m, 1H überlagert)	3b, 1'	3a, 1'
3a	3.91 – 3.84 (m, 1H, überlagert)	3b, 2	2, 3b
3b	3.35 – 3.23 (m, 1H, überlagert)	3a, 2	3a
7	4.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.9 Hz, 1H)	-	-
8	4.79 (s, 1H)	-	2, 3b
1''	3.06 (pd, <i>J</i> = 6.6, 3.3 Hz, 1H)	2'', 2	2, 3a, 2''
2''	1.14, (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)	1''	1''

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 162.7 (C=O), 136.4 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.4 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 94.88 (CH), 81.60 (CH), 80.41 (CH), 76.43 (CH), 69.63 (CH₂), 47.57 (CH₂), 44.59 (CH₂), 31.83 (CH₂), 30.08 (CH₂), 29.86 (CH₂), 25.93 (CH₂), 22.77 (CH₂), 15.75 (Me), 14.21 (Me) ppm;

MS (EI) *m/z* (%) = 364.4 (19), 363.4 (87) [M+H]⁺, 362.4 (64) [M]⁺, 345.3 (40), 262.2 (21), 234.2 (27), 233.2 (26), 217 (14), 216 (14), 200.2 (59), 191.1 (41), 155.1 (23), 129.2 (33), 91.1 (100), 85.2 (74), 72.2 (11), 71.2 (38), 70.2 (13), 57.3 (24), 55.3 (12), 46.4 (11), 45.4 (12);

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₀H₃₀O₄N₂Na [M+Na]⁺ 385.2098, gefunden 385.2100.

6-Benzyl-2-(1-(hexyloxy)ethyl)-5-oxohexahydroimidazo[5,1-b]oxazol-7-yl acetat (146)



Alkohol **142** (40.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.4 mL, 0.3 M) gelöst und bei 0 °C mit Dess-Martin Periodinan (70.2 mg, 0.17 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wurde bei RT für 20 min gerührt,

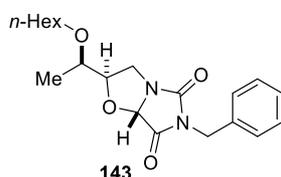
die Reaktion durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.4 mL) abgebrochen und mit CH_2Cl_2 (1.0 mL) und dest. H_2O (1.5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 1 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (n -Hexan/EtOAc = 6:4) und **146** als farbloses Öl erhalten (19.1 mg, 0.047 mmol, 43%).

$R_f = 0.30$ (n -Hexan/EtOAc = 6:4);

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35 - 7.20$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.09 (s, 1H, CH), 4.90 (s, 1H, CH), 4.52 – 4.41 (m, 2H, CH_2), 4.04 (dd, $J = 11.7, 7.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.92 (td, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1H, CH), 3.55 (dt, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.39 – 3.29 (m, 2H, CH, CH_2), 3.12 (dd, $J = 11.7, 7.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.85 (s, 3H, Me), 1.58 – 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.36 – 1.23 (m, 6H, CH_2), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, Me), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.2$ (C=O), 163.1 (C=O), 136.6 (C_q), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 92.61 (CH), 82.01 (CH), 80.05 (CH), 76.14 (CH), 69.79 (CH_2), 47.13 (CH_2), 45.93 (CH_2), 31.77 (CH_2), 30.10 (CH_2), 25.94 (CH_2), 22.73 (CH_2), 20.70 (Me), 15.94 (Me), 14.18 (Me) ppm.

6-Benzyl-2-(1-(hexyloxy)ethyl)dihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dione (143)



Alkohol **142** (13.0 mg, 36.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.40 mL, 0.1 M) gelöst und mit PCC (11.6 mg, 54.0 μmol , 1.5 Äq.) versetzt. Die Temperatur wurde auf 40 °C erhöht und die Reaktion bei dieser Temperatur für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, eine Spatelspitze SiO_2 hinzugefügt um die Chromsalze zu binden, und nach wenigen Minuten über ein kurzes Silica-Pad filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohgemisch an Kieselgel (n -Hex/EtOAc = 8:2) aufgereinigt und lieferte das Produkt als farbloses Öl (12.2 mg, 33.8 μmol , 94%).

$R_f = 0.62$ (n -Hexan/EtOAc = 6:4);

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39 - 7.35$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.34 – 7.27 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.21 (s, 1H, CH), 4.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.17 – 4.09 (m, 1H, CH), 4.01 (dd, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.56 (dt, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.40 (qd, $J = 6.4, 3.3$ Hz, 1H, CH), 3.34 – 3.28 (m, 1H, CH_2), 3.22 (dd, $J = 11.3, 6.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.55 – 1.49 (m, 2H, CH_2), 1.33 – 1.24 (m, 6H, CH_2), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm;

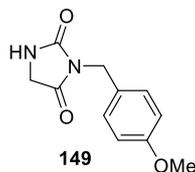
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ = 168.9 (C=O), 160.8 (C=O), 135.4 (C_q), 128.9 (C_{ArH}), 128.7 (C_{ArH}), 128.2 (C_{ArH}), 87.92 (CH), 82.82 (CH), 76.17 (CH), 69.83 (CH_2), 46.43 (CH_2), 42.88 (CH_2), 31.76 (CH_2), 30.12 (CH_2), 29.86 (CH_2), 25.97 (CH_2), 22.73 (CH_2), 15.74 (Me), 14.19 (Me) ppm;

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2927, 2858, 2107, 1793, 1728, 1435, 1408, 1356, 1200, 1148, 1092, 1016, 977, 757, 700 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) = 360.5 [M] $^+$ (3), 259.4 (9.8), 231.7 (24.6), 230.1 (44.3), 128.7 (100), 91.2 (77), 85.3 (91), 57.6 (15);

HRMS (ESI^+) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 361.2122, gefunden 361.2124.

3-(4-Methoxybenzyl)imidazolidine-2,4-dion (**149**)



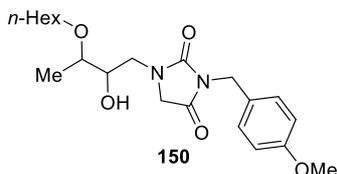
Hydantoin (8.00 g, 79.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DMSO (70 mL, 1.2 M) gelöst. Zu der Lösung wurde $\text{KO}t\text{-Bu}$ (9.86 g, 87.9 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde PMBCl (10.8 mL, 12.4 g, 79.4 mmol, 1.0 Äq.) zutropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für 5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Eis (200 mL) geschüttet und der ausgefallene Feststoff auf einem Büchnertrichter gesammelt. Der Filterkuchen wurde mit etwas Diethylether und dest. H_2O gewaschen, und an Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus MeOH umkristallisiert und **149** als beige Nadeln erhalten (11.0 g, 50.0 mmol, 63%).

Schmp. 170 – 173 °C (MeOH);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.08 (s, 1H, NH), 7.38 – 7.19 (m, 2H, C_{ArH}), 6.95 – 6.75 (m, 2H, C_{ArH}), 4.44 (s, 2H, CH_2), 3.94 (d, J = 1.1 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, Me) ppm.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur gefundenen Werten überein.^[169]

1-(3-(Hexyloxy)-2-hydroxybutyl)-3-(4-methoxybenzyl)imidazolidine-2,4-dion (150)



In ein ofengetrocknetes Mikrowellengefäß wurde PMB-Hydantoin **149** (799 mg, 3.60 mmol, 1.3 Äq.) und KO*t*-Bu (456 mg, 4.10 mmol, 1.4 Äq.) eingewogen und mit trockenem DMF (5.0 mL, 0.6 M) unter Rühren bei geschlossenem Deckel gelöst. Nachdem eine homogene Mischung vorlag, wurde Epoxid **123** (500 mg, 2.90 mmol, 1.0 Äq., d.r. = 50:50) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch in der Mikrowelle für 30 min bei 120 °C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis (10.0 mL) geschüttet, das Reaktionsgefäß mit etwas dest. H₂O und EtOAc nachgespült, mit wässr., verd. HCl-Lösung (1.0 M) neutralisiert und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10.0 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit dest. H₂O und ges. wässr. NaCl-Lösung (je 5.0 mL) gewaschen, und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten (512 mg, 1.31 mmol, 45%, d.r. = 50:50).

$R_f = 0.54, 0.41$ (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) $\delta = 7.35$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, C_{Ar}-H), 6.87 – 6.80 (m, 2H, C_{Ar}-H), 4.59 (s, 2H, CH₂), 4.12 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, CH₂), 3.92 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, CH₂), 3.77 (m, 4H, CH, OMe), 3.66 (dd, $J = 14.5, 2.5$ Hz, 1H, CH₂), 3.52 (dt, $J = 9.1, 6.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.47 – 3.37 (m, 1H, CH), 3.32 (dt, $J = 9.2, 6.7$ Hz, 1H, CH₂), 3.22 (dd, $J = 14.5, 8.8$ Hz, 1H, CH₂), 1.57 – 1.48 (m, 2H, CH₂), 1.35 – 1.22 (m, 6H, CH₂), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, Me), 0.91 – 0.86 (m, 3H, Me) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*): $\delta = 7.36$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, C_{Ar}-H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, C_{Ar}-H), 4.64 – 4.55 (m, 2H, CH₂), 4.16 – 3.89 (m, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.70 – 3.55 (m, 1H, CH), 3.50 (dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.43 (dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.35 – 3.17 (m, H, CH), 1.59 – 1.49 (m, 2H, CH₂), 1.38 – 1.24 (m, 6H, CH₂), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, Me), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me) ppm;

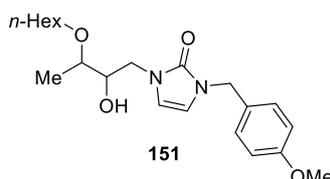
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) $\delta = 170.2$ (C=O), 159.4 (C=O), 157.4 (C_q), 130.4 (C_{Ar}-H), 128.5 (C_q), 114.1 (C_{Ar}-H), 76.38 (CH), 73.10 (CH), 69.20 (CH₂), 55.39 (OMe), 51.77 (CH₂), 45.45 (CH₂), 42.16 (CH₂), 31.77 (CH₂), 30.08 (CH₂), 25.97 (CH₂), 22.72 (CH₂), 14.71 (Me), 14.16 (Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) $\delta = 170.4$ (C=O), 159.4 (C=O), 157.4 (C_q), 130.4 (C_q), 128.6 (C_{Ar}-H), 114.1 (C_{Ar}-H), 76.4 (CH), 73.1 (CH), 69.2 (CH₂), 55.4 (OMe), 51.8 (CH₂), 45.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 15.7 (Me), 14.2 (Me) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 425.4 (100) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₁H₃₃N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 393.2384, gefunden 393.2378.

1-(3-(Hexyloxy)-2-hydroxybutyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (151)



Gemäß AVV 1 wurde das Hydantoinderivat **150** (450 mg, 1.15 mmol, 1.0 Äq.) unter Schutzgas in abs. THF (10.0 mL, 0.10 M) innerhalb von 16 h umgesetzt. Nach Aufarbeitung gemäß AVV 1 wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3 → 5:5) und **151** als farbloses Öl erhalten (342 mg, 0.91 mmol, 79%, d.r. = 50:50).

R_f = 0.21, 0.20 (*n*-Hexan/EtOAc = 6:4);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 7.24 – 7.18 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.91 – 6.83 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H, CH), 6.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H, CH), 4.82 – 4.70 (m, 2H, CH₂), 4.03 (dd, J = 14.3, 2.3 Hz, 1H, CH₂), 3.85 – 3.78 (m, 1H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.72 (td, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H, CH), 3.55 (dt, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 3.38 – 3.31 (m, 1H, CH), 3.28 (dt, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H, CH₂), 1.57 – 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.36 – 1.26 (m, 6H, CH₂), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H, Me), 0.92 – 0.84 (m, 3H, Me) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 6.89 – 6.80 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H, CH), 6.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H, CH), 4.75 – 4.66 (m, 2H, CH₂), 3.81 – 3.76 (m, 4H, OMe, CH₂), 3.76 – 3.68 (m, 2H, CH₂), 3.62 – 3.52 (m, 1H, CH), 3.38 – 3.28 (m, 2H, CH₂, CH), 1.60 – 1.46 (m, 2H, CH₂), 1.34 – 1.24 (m, 6H, CH₂), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H, Me), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, Me) ppm;

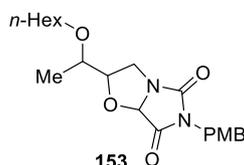
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 159.4 (C=O), 154.3 (C_q), 129.5 (C_{Ar}-H), 114.3 (C_{Ar}-H), 112.6 (CH), 110.0 (CH), 76.20 (CH), 74.64 (CH), 68.92 (CH₂), 55.40 (OMe), 48.04 (CH₂), 46.97 (CH₂), 31.80 (CH₂), 30.19 (CH₂), 26.05 (CH₂), 22.74 (CH₂), 15.52 (Me), 14.19 (Me) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 159.3 (C=O), 153.6 (C_q), 128.8 (C_{Ar}-H), 114.2 (C_{Ar}-H), 112.4 (CH), 109.8 (CH), 75.91 (CH), 74.28 (CH), 69.27 (CH₂), 55.40 (OMe), 46.87 (CH₂), 46.65 (CH₂), 31.78 (CH₂), 30.07 (CH₂), 25.99 (CH₂), 22.74 (CH₂), 15.35 (Me), 14.19 (Me) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 399 (100) [M+Na]⁺, 377 (50) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺) berechnet für C₂₁H₃₃N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 377.2435, gefunden 377.2434.

2-(1-(Hexyloxy)ethyl)-6-(4-methoxybenzyl)dihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dion (**153**)



Imidazol **151** (200 mg, 0.53 mmol, d.r = 1:1, 1.0 Äq.) wurde in Anlehnung an AVV 3 mit NBS (104 mg, 0.58 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (3.0 mL, 0.2 M) bei -35°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in CH₂Cl₂ (3.0 mL, 0.2 M) aufgenommen, und durch Zugabe von Pyridiniumchlorochromat (171 mg, 0.80 mmol, 1.5 Äq.) bei 40 °C weiter umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion nach 8 h wurde etwas SiO₂ zugegeben, und die Reaktionslösung anschließend auf eine kurze SiO₂ Säule gegeben und mit CH₂Cl₂ eluiert. Das Rohgemisch wurde nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan + 10% EtOAc) und **153** als farbloses Öl erhalten (86.0 mg, 0.22 mmol, 41%, d.r. = 55:45 der Hauptisomere)

R_f = 0.52, 0.63 (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 7.35 – 7.31 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.88 – 6.77 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.08 (s, 1H, CH), 4.61 – 4.50 (m, 2H, CH₂), 4.09 (ddd, *J* = 7.4, 5.1, 3.8 Hz, 1H, CH), 4.01 (dd, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.35 (dt, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 1H, CH₂), 3.29 (dd, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H, CH₂), 3.21 – 3.14 (m, 1H, CH), 3.11 (dt, *J* = 9.3, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 1.43 – 1.33 (m, 2H, CH₂), 1.33 – 1.18 (m, 6H, CH₂), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, Me), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 7.32 – 7.29 (m, 2H), 6.86 – 6.81 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.14 (s, 1H, CH), 4.57 (s, 2H, CH₂), 4.05 (dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H, CH₂), 3.97 (tt, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.61 (td, *J* = 6.4, 4.4 Hz, 1H, CH), 3.55 (dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 3.37 (dt, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 3.30 (dd, *J* = 11.4, 7.1 Hz, 1H, CH₂), 1.55 – 1.48 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me) ppm;

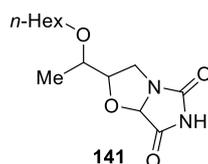
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 169.2 (C=O), 160.7 (C=O), 159.5 (C_q), 130.4 (C_{Ar}-H), 127.8 (C_q), 114.1 (C_{Ar}-H), 87.85 (CH), 83.56 (CH), 75.49 (CH), 69.67 (CH₂), 55.37 (OMe), 45.66 (CH₂), 42.27 (CH₂), 31.80 (CH₂), 29.86 (CH₂), 25.74 (CH₂), 22.76 (CH₂), 16.24 (Me), 14.21 (Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 169.1 (C=O), 160.5 (C=O), 155.9 (C_q), 133.9 (C_{Ar}-H), 129.3 (C_q), 111.91 (C_{Ar}-H), 87.87 (CH), 83.63 (CH), 75.57 (CH), 69.71 (CH₂), 56.40 (OMe), 45.73 (CH₂), 41.71 (CH₂), 31.81 (CH₂), 29.89 (CH₂), 25.76 (CH₂), 22.77 (CH₂), 16.25 (Me), 14.20 (Me) ppm;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 429.1 (20) [M+K]⁺, 413.3 (100) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₁H₃₁N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 391.2227, gefunden 391.2223.

2-(1-(Hexyloxy)ethyl)dihydroimidazo[5,1-*b*]oxazole-5,7(6*H*,7*aH*)-dion (**141**)



Bizyklus **153** (65.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde als Diastereomerenmischung in MeOH (1.7 mL, 0.1 M) gelöst und CAN ((NH₄)₄Ce(SO₄)₄·2H₂O, 454 mg, 0.83 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 24 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 8:2) gereinigt. Das Produkt **141** wurde als farbloses Öl erhalten (9.2 mg, 34 μmol, d.r. = 55:45).

R_f = 0.11, 0.18 (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 7.50 (br. s, NH), 5.18 (s, 1H), 4.26 (dt, *J* = 7.5, 3.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.38 (tt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 1.53 – 1.49 (m, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 15H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91 – 0.85 (m, 5H) ppm;

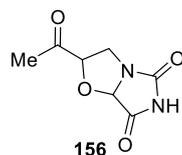
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 7.50 (br. s, 1H, NH), 5.16 (s, 1H, CH), 4.19 – 4.14 (m, 1H, CH), 4.05 (dd, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1H, CH₂), 3.52 – 3.44 (m, 2H, CH, CH₂), 3.34 – 3.21 (m, 2H, CH₂), 1.54 – 1.42 (m, 2H, CH₂), 1.33 – 1.24 (m, 6H, CH₂), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 169.7 (C=O), 159.7 (C=O), 89.23 (CH), 83.14 (CH), 75.71 (CH), 69.79 (CH₂), 47.09 (CH₂), 31.82 (CH₂), 29.78 (CH₂), 25.80 (CH₂), 22.79 (CH₂), 15.36 (Me), 14.20 (Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 169.6 (C=O), 159.6 (C=O), 88.95 (CH), 83.63 (CH), 75.82 (CH), 69.90 (CH₂), 45.06 (CH₂), 31.81 (CH₂), 29.89 (CH₂), 25.80 (CH₂), 22.77 (CH₂), 16.06 (Me), 14.20 (Me) ppm;

MS (ESI⁻) *m/z* (%) = 269 (100) [M-1]⁻;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₃H₂₃N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 271.1652, gefunden 271.1652.

2-Acetyldihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dion (156)

Zu einer Lösung von CrO_3 (11.0 mg, 0.11 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem MeCN (0.2 mL 0.7 M) wurde bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ **141** (10 mg, 37 μmol , 1.0 Äq., d.r. = 55:45) in trockenem EtOAc (0.3 mL, 0.3 M) hinzugefügt. Anschließend wurde eine Lösung aus *n*-Bu₄NIO₄ (48 mg, 0.11 mmol, 3.0 Äq.) in MeCN (0.2 mL, 0.7 M) zugetropft. Es wurde für 1.5 h bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann die Lösung direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben und das Produkt eluiert (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5). Das Produkt **156** wurde als farbloses Öl isoliert (3.40 mg, 18.5 μmol , 50%, d.r. = 55:45).

R_f = 0.25, 0.13 (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Hauptisomer*) δ = 5.22 (s, 1H, CH), 4.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 4.30 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H, CH₂), 3.34 (dd, J = 12.1, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 2.32 (s, 3H, Me) ppm;

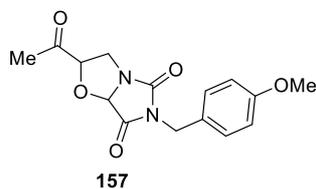
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Nebenisomer*) δ = 5.27 (s, 1H, CH), 4.69 (dd, J = 8.0, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 4.19 (td, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H, CH), 3.47 (ddd, J = 13.3, 8.0, 5.2 Hz, 1H, CH₂), 2.23 (s, 3H, Me).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, *Hauptisomer*) δ = 205.7 (C=O), 173.0 (C=O), 159.5 (C=O), 89.04 (CH), 81.89 (CH), 46.38 (CH₂), 26.00 (Me) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, *Nebenisomer*) δ 205.4 (C=O), 167.8 (C=O), 160.2 (C=O), 87.95 (CH), 82.06 (CH), 45.85 (CH₂), 26.80 (Me) ppm;

MS (EI) m/z (%) = 156 (5) [M-CO], 142 (100), 113 (33), 70 (63);

HRMS (ESI⁻): berechnet für C₇H₇N₂O₄⁻ [M-H]⁻ 183.0411, gefunden 183.0413.

2-Acetyl-6-(4-methoxybenzyl)dihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dion (**157**)

CrO₃ (12.3 mg, 0.12 mmol, 3.0 Äq.) wurde in trockenem MeCN (0.3 mL, 0.4 M) unter Schutzgas bei -50 °C mit einer Lösung aus Bicyklus **153** (16.0 mg, 41.0 µmol, 1.0 Äq., d.r. = 55:45) in trockenem EtOAc (0.1 mL, 0.4 M) versetzt. Es wurde für 10 min gerührt und anschließend *n*-Bu₄NIO₄ (53.3 mg, 0.12 mmol, 3.0 Äq.) in MeCN (0.3 mL, 0.4 M) hinzugegeben. Es wurde für 45 min bei -50 °C gerührt, dann wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und direkt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 6:4). Das Produkt **157** wurde als farbloses Öl erhalten (7.61 mg, 25.0 µmol, 61%, d.r. = 45:55).

R_f = 0.29, 0.14 (*n*-Hexan/EtOAc = 6:4);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 7.32 – 7.29 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.86 – 6.82 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.17 (s, 1H, CH), 4.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, CH₂), 4.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 4.27 (dd, *J* = 12.0, 7.7 Hz, 1H, CH₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.31 (dd, *J* = 12.1, 7.3 Hz, 1H, CH₂), 2.29 (s, 3H, Me) ppm;

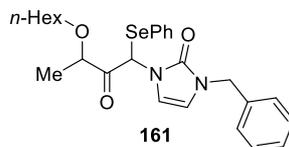
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 7.37 – 7.28 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.88 – 6.78 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.20 (s, 1H, CH), 4.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₂, CH), 4.17 (dd, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.47 (dd, *J* = 12.2, 8.1 Hz, 1H, CH₂), 1.99 (s, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 205.8 (C=O), 167.8 (C=O), 160.5 (C=O), 159.7 (C_q), 130.3 (C_{Ar}-H), 128.5 (C_q), 114.27 (C_{Ar}-H), 87.75 (CH), 82.28 (CH), 55.41 (OMe), 46.54 (CH₂), 42.67 (CH₂), 27.02 (Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 205.9 (C=O), 168.2 (C=O), 160.5 (C=O), 159.6 (C_q), 130.45 (C_{Ar}-H), 127.3 (C_q), 114.2 (C_{Ar}-H), 88.32 (CH), 82.50 (CH), 55.41 (OMe), 47.05 (CH₂), 42.60 (CH₂), 26.01 (Me) ppm.

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 327 [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₅H₁₇N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 305.1132, gefunden 305.1132.

1-Benzyl-3-(3-(hexyloxy)-2-oxo-1-(phenylselenanyl)butyl)-1H-imidazol-2(3H)-on (161)

Keton **127** (186 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq.) wurde in ein ausgeheiztes Schlenkrohr eingewogen und unter Schutzgas in abs. THF gelöst. Die Lösung wurde im Trockeneis/*i*-PrOH Bad auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht, und LHMDS (1.13 mL einer 1.0 M Lösung in THF, 1.2 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft. Es wurde für 1 h bei gleichbleibender Temperatur gerührt und dann PhSeCl (135 mg, 0.70 mmol, 1.3 Äq) hinzugefügt. Nach weiteren 40 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion erwärmt und durch Zugabe von ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (4 mL) abgebrochen und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (5 mL) und dest. H_2O (4 mL) verdünnt, und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der Rückstand direkt weiter gereinigt, um noch vorhandenes Selenid abzutrennen und eine Weiterreaktion zu verhindern. Die Auftrennung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan, dann *n*-Hexan/EtOAc = 7:3) und lieferte das Produkt als farbloses Öl (191.5 mg, 0.38 mmol, 71%, d.r. = 50:50)

$R_f = 0.73$ (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5);

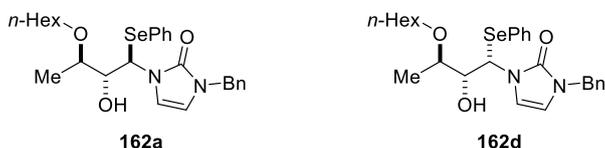
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , Isomerengemisch 50:50) $\delta = 7.39 - 7.18$ (m, 20H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.00 (s, 1H, CH), 6.71 (s, 1H, CH), 6.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, CH), 6.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, CH), 6.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH), 6.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH), 4.80 (dd, $J = 14.8, 2.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.70 (dd, $J = 15.3, 2.7$ Hz, 2H, CH_2), 4.35 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH), 4.14 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 3.61 – 3.44 (m, 4H, CH_2), 1.67 – 1.53 (m, 4H, CH_2), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.39 – 1.18 (m, 12H, CH_2), 0.91 (m, 6H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , Isomerengemisch 50:50) $\delta = 207.5$ (C=O), 207.4 (C=O), 152.4 (C=O), 151.3 (C=O), 136.2 (Cq), 136.0 (Cq), 135.9 (Cq), 131.7 (Cq), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 111.1 (CH), 110.9 (CH), 110.5 (CH), 110.3 (CH), 79.25 (CH), 72.03 (CH), 47.30 (CH_2), 47.22 (CH_2), 31.81 (CH), 31.78 (CH), 31.73 (CH_2), 29.96 (CH_2), 25.94 (CH_2), 25.89 (CH_2), 25.82 (CH_2), 25.80 (CH_2), 22.73 (Me), 22.60 (Me), 14.21 (Me), 14.20 (Me) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 523 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100);

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 501.1651, gefunden 501.1650.

1-Benzyl-3-(3-(hexyloxy)-2-hydroxy-1-(phenylselanyl)butyl)-1H-imidazol-2(3H)-on (162)



Zu einer Lösung aus Keton **161** (150 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (1.0 mL, 0.3 M) wurde $\text{CeCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (111 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde anschließend auf -78°C gebracht und NaBH_4 (11.36 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Es wurde für 15 min bei -78°C gerührt, die Reaktion dem Kühlbad entnommen und ges. wässr. NH_4Cl -Lösung (2.0 mL) hinzugefügt um die Reaktion abubrechen. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (2.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (*n*-Hexan, dann *n*-Hexan/EtOAc = 7:3) um das Produkt als gelbliches Öl (95.0 mg, 0.19 mmol, 63%, d.r. = 50:50) zu erhalten.

$R_f = 0.47, 0.37$ (*n*-Hexan/EtOAc = 6:4);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , **162d**) $\delta = 7.60 - 7.54$ (m, 2H), $7.37 - 7.27$ (m, 4H), $7.28 - 7.15$ (m, 2H), $7.16 - 7.04$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 5.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 5.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CH), $4.89 - 4.68$ (m, 2H, CH_2), 3.88 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H, CH), $3.72 - 3.64$ (m, 1H, CH_2), $3.62 - 3.54$ (m, 1H, CH), $3.45 - 3.32$ (m, 1H, CH_2), $1.69 - 1.48$ (m, 2H, CH_2), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, Me), $1.36 - 1.25$ (m, 6H, CH_2), $0.97 - 0.85$ (m, 3H) ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , **162a**) $\delta = 7.55 - 7.49$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), $7.38 - 7.26$ (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), $7.25 - 7.15$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), $7.12 - 7.07$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 6.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 5.87 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 4.78 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.58 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.75 (dd, $J = 5.9, 4.0$ Hz, 1H, CH), 3.63 (dt, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.58 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 3.44 (dt, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 1H, CH_2), $1.68 - 1.55$ (m, 2H, CH_2), $1.41 - 1.29$ (m, 6H, CH_2), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, Me), $0.97 - 0.82$ (m, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , **162d**) $\delta = 152.9$ (C=O), 136.5 (C_q), 136.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 (C_q), 112.3 (CH), 110.0 (CH), 77.83 (CH), 75.81 (CH), 69.15 (CH_2), 58.51 (CH), 47.35 (CH_2), 31.82 (CH_2), 30.24 (CH_2), 26.20 (CH_2), 22.73 (CH_2), 15.98 (Me), 14.16 (Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , **162a**) $\delta = 152.4$ (C=O), 136.9 (C_q), 135.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.6 (C_q), 110.5 (CH), 110.4 (CH), 78.25

(CH), 75.89 (CH), 69.61 (CH₂), 58.55 (CH), 47.12 (CH₂), 31.83 (CH₂), 30.12 (CH₂), 26.02 (CH₂), 22.76 (CH₂), 16.13 (Me), 14.20 (Me);

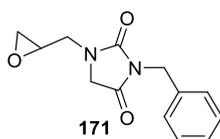
MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 525 (100), 523 (50) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): berechnet für C₂₆H₃₅N₂O₃Se⁺ [M+H]⁺ 503.1807, gefunden 503.1808.

2.3 Synthesepfad B: Synthese des Schlüsselintermediats 167

2.3.1 Syntheseroute zu 167 über die Halozyklisierung von Imidazolen

3-Benzyl-1-(oxiran-2-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dion (**171**)



Benzylhydantoin **118** (3.00 g, 15.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre in Epichlorhydrin (**105**, 39.0 mL, 1.4 M) gelöst und NaH (2.52 g, 63.0 mmol, 4.0 Äq.) sowie nach Abklingen der exothermen Reaktion NH₄I (0.36 g, 3.20 mmol, 0.2 Äq.) hinzugefügt. Bei RT wurde für 16 h gerührt und die Reaktion auf 0 °C abgekühlt bevor vorsichtig dest. H₂O (30 mL) hinzugegeben wurde um die Reaktion abubrechen. Es wurde mit CH₂Cl₂ (20 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 20 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen (15 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 7:2 → 5:5) und lieferte Epoxid **171** als farbloses Öl (1.70 g, 6.90 mmol, 44%).

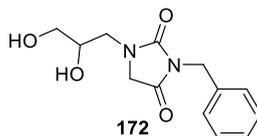
R_f = 0.39 (*n*-Hexan/EtOAc = 4:6);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 – 7.34 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.34 – 7.23 (m, 3H, C_{Ar}-H), 4.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 4.04 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H, CH₂), 3.97 – 3.87 (m, 1H, CH), 3.16 (dd, *J* = 14.6, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 3.10 (ddt, *J* = 6.4, 3.8, 2.4 Hz, 1H, CH₂), 2.79 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH₂), 2.57 – 2.49 (m, 1H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.7 (C=O), 156.6 (C=O), 136.0 (C_q), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 51.14 (CH₂), 50.28 (CH), 44.82 (CH₂), 44.60 (CH₂), 42.71 (CH₂) ppm.

Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[89]

3-Benzyl-1-(2,3-dihydroxypropyl)imidazolidine-2,4-dion (172)



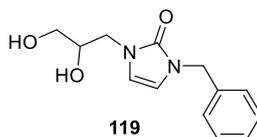
Epoxid **171** (0.64 g, 2.60 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF und dest. H₂O (4:1, 32 mL, 0.08 M) gelöst, und HClO₄ (70%ig, 0.10 mL, 3.0 vol%) hinzugefügt. Es wurde bei RT gerührt und die Reaktion nach 72 h durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und ges. wässr. Na₂S₂O₃-Lösung (5 mL) abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 15 mL) und die organischen Phasen vereinigt, mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH = 99:1 → 95:5) gereinigt. Das Diol **172** wurde als farbloses Öl erhalten (474.1 mg, 1.79 mmol, 69%).

R_f = 0.10 (*n*-Hexan/EtOAc = 3:7);

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.43 – 7.26 (m, 5H, C_{Ar}-H), 4.65 (s, 2H, CH₂), 4.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 3.90 – 3.87 (m, 1H, CH), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 1H, CH₂), 3.53 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H, CH₂), 3.48 (qd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 2H, CH₂) ppm.

Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[89]

3-Benzyl-1-(2,3-dihydroxypropyl)imidazolidine-2,4-dion (119)



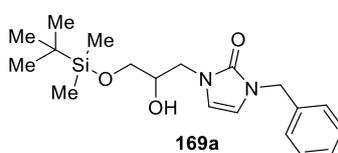
Gemäß AVV 1 wurde Diol **172** (0.32 g, 1.21 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (10.0 mL, 0.12 M) mit LiAlH₄ (138 mg, 3.63 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 4 h abgebrochen, gemäß der Vorschrift mit verd. HCl-Lösung (2 M, 10 mL) behandelt, die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen (2 x 5 mL). Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH = 99:1 → 90:10) als farbloses Öl erhalten (147.0 mg, 0.59 mmol, 49%).

$R_f = 0.12$ (EtOAc);

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37 - 7.27$ (m, 1H), $7.25 - 7.19$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, CH), 6.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, CH), 4.79 (s, 2H, CH_2), 3.90 (p, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH), $3.88 - 3.74$ (m, 2H, CH_2), 3.55 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 2H, CH_2) ppm.

Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[89]

1-Benzyl-3-(3-((tert-butyltrimethylsilyloxy)-2-hydroxypropyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (**169a**)



Diol **119** (100.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben in abs. CH_2Cl_2 (3.0 mL, 1.3 M) gelöst und unter Argon auf -78 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde Imidazol (32.7 mg, 0.48 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und anschließend TBSCl (60.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in CH_2Cl_2 (1.0 mL) langsam zutropft. Die Reaktion wurde über einen Zeitraum von 16 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit dest. H_2O und CH_2Cl_2 (je 5 mL) verdünnt und die wässr. Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt unter Anwendung von Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (n -Hexan/EtOAc = 5:5) und **169a** als farbloses Öl isoliert (110 mg, 0.30 mmol, 76%).

$R_f = 0.67$ (n -Hexan/EtOAc = 2:8);

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37 - 7.32$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), $7.31 - 7.23$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, CH), 6.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, CH), 4.80 (s, 2H, CH_2), $3.94 - 3.87$ (m, 2H, CH, CH_2), $3.76 - 3.70$ (m, 1H, CH_2), 3.61 (dd, $J = 10.1, 5.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.54 (dd, $J = 10.1, 6.5$ Hz, 1H, CH_2), 0.90 (s, 9H, Me), 0.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H, Me) ppm;

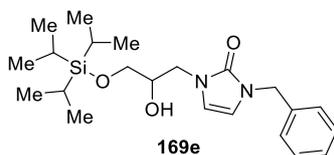
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.3$ (C=O), 136.9 (C_q), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 112.6 (CH), 110.1 (CH), 71.91 (CH), 64.14 (CH_2), 47.83 (CH_2), 47.48 (CH_2), 26.02 (Me), 18.36 (C_q), -5.27 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1663, 1470, 1456, 1240, 1109, 1082, 836, 778, 701, 668$ cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 363.3 (36) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 385.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2098, gefunden 363.2099.

1-Benzyl-3-(2-hydroxy-3-((triisopropylsilyl)oxy)propyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (**169b**)



Diol **119** (50.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) wurde im ausgeheizten Kolben unter Argon in trockenem CH_2Cl_2 (0.2 mL, 1.0 M) gelöst. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgte die Zugabe von Imidazol (20.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 Äq.) und TIPSCl (38.9 mg, 2.02 mmol, 1.01 Äq.), welches in wenig CH_2Cl_2 verdünnt und zugetropft wurde. Die Reaktion wurde für 18 h gerührt und dabei langsam auf RT erwärmt, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel ($n\text{-Hexan/EtOAc} = 5:5$) lieferte **169e** als farbloses Öl (50.2 mg, 0.12 mmol, 62%).

$R_f = 0.75$ ($n\text{-Hexan/EtOAc} = 6:4$);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.48 - 7.05$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, CH), 6.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, CH), 4.79 (s, 2H, CH_2), 4.00 – 3.86 (m, 2H, CH, CH_2), 3.80 – 3.66 (m, 2H, CH_2 , CH_2), 3.61 (dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.29 (br. s, 1H, OH), 1.17 – 0.88 (m, 21H, Me, CH) ppm;

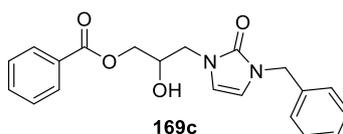
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.3$ (C=O), 136.9 (C_q), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 112.6 (CH), 110.1 (CH), 72.02 (CH), 64.44 (CH_2), 47.82 (CH_2), 47.43 (CH_2), 18.07 (CH_3), 11.97 (CH) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2941, 2865, 1664, 1463, 1426, 1238, 1221, 1086, 1065, 882, 798, 742, 700, 678, 657$ cm^{-1} .

MS (ESI^+) m/z (%) = 428.4 (39), 427.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 406.3 (17), 405.3 (52) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.2568, gefunden 405.2568.

3-(3-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl benzoat (**169c**)



Zu Diol **119** (30.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (0.25 mL, 0.5 M) wurde unter Schutzgas NEt_3 (33.0 μL , 24.3 mg, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktion auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von Benzoylchlorid (17.0 μL , 20.4 mg, 0.14 mmol, 1.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.25 mL) langsam zugetropft und anschließend auf RT erwärmt. Nach 16 h wurde die

Reaktionsmischung durch Zugabe von dest. H₂O und CH₂Cl₂ (je 1 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 1 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5). Es wurde **169c** als farbloses Öl erhalten (22.2 mg, 63.0 μmol, 52%).

R_f = 0.15 (*n*-Hexan/EtOAc = 1:3);

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 – 7.91 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.58 – 7.52 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 7.32 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.30 – 7.26 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.25 – 7.21 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 6.11 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 4.80 – 4.72 (m, 1H, CH₂), 4.38 (dd, *J* = 11.4, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 4.33 (dd, *J* = 11.4, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 4.28 (qd, *J* = 5.6, 2.9 Hz, 1H, CH), 3.95 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H, CH₂), 3.85 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 1H, CH₂) ppm;

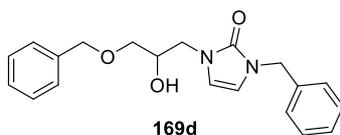
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 166.5 (C=O), 154.2 (C=O), 136.6 (C_{Ar}-H), 133.3 (C_{Ar}-H), 129.8 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.5 (C_{Ar}-H), 128.0 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 112.4 (CH), 110.5 (CH), 69.52 (CH), 66.04 (CH₂), 48.28 (CH₂), 47.46 (CH₂) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1715, 1660, 1513, 1451, 1270, 1244, 1176, 1111, 1069, 1027, 711, 664 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 375.1 (100) [M+Na]⁺;

HMRS (ESI⁺): berechnet für C₂₀H₂₁N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 353.1496, gefunden 353.1496.

1-Benzyl-3-(3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (**169d**)



Darstellung aus Diol 119 mit Benzylbromid:

Zu einer Lösung aus Diol **119** (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (3.0 mL, 1.3 M) wurde bei -70 °C NaH (16.0 mg, 0.40 mmol, 1.01 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde auf 0 °C erwärmt, bis die exotherme Reaktion abgeklungen war und erneut auf -70 °C gebracht. BnBr (50.0 μL, 68.9 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. THF (2 mL) gelöst und langsam zu der Reaktionsmischung getropft. Es wurde langsam auf RT erwärmt und 24 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von dest. H₂O und EtOAc (je 5 mL) wurde die Reaktionsmischung verdünnt, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL). Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und der

Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Produkt **169d** wurde als farbloses Öl erhalten (20.3 mg, 0.06 mmol, 15%).

*Darstellung aus Epoxid **173** und Benzylalkohol:*

Gemäß AVV 2 wurde Epoxid **173** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) mit Benzylalkohol (25.8 mg, 0.24 mmol, 1.1 Äq.) und NaH (11.0 mg, 0.28 mmol, 1.3 Äq.) in trockenem THF (1.0 mL, 0.25 M) bei 50 °C umgesetzt. Nach 3 d wurde die Reaktion abgebrochen und lieferte nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 1:1) **169d** als farbloses Öl (16.2 mg, 46.2 µmol, 21%).

$R_f = 0.48$ (*n*-Hexan/EtOAc = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37 - 7.26$ (m, 8H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), $7.26 - 7.22$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, CH), 6.09 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 4.78 (s, 2H, CH_2), 4.53 (s, 2H, CH_2), 4.08 (qd, $J = 6.2, 3.0$ Hz, 1H, CH), 3.90 (dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.76 (dd, $J = 14.4, 6.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.52 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.46 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H, CH_2) ppm;

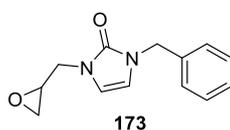
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.2$ (C=O), 138.0 (C_q), 136.8 (C_q), 128.92 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 112.6 (CH), 110.2 (CH), 73.60 (CH_2), 71.36 (CH_2), 70.32 (CH), 48.13 (CH_2), 47.46 (CH_2) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1663, 1453, 1426, 1240, 1095, 1071, 1028, 735, 698, 660$ cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 339.2 (41) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 361.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.1703, gefunden 339.1703.

1-Benzyl-3-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (173)



Imidazolone **126** (0.32 g, 2.07 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einen ausgeheizten Schlenk Kolben vorgelegt und in Epichlorhydrin (**105**, 1.6 mL, 1.4 M) gelöst. Bei 0 °C wurde NaH (0.32 g, 8.28 mmol, 4.0 Äq.) und anschließend NH_4I (60.0 mg, 0.42 mmol, 0.2 Äq.) hinzugefügt und 6 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von dest. H_2O (10 mL) bei 0 °C abgebrochen, und mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt. Die wässr. Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 5 mL), die organischen Phasen vereinigt, mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen (5 mL) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch

an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH = 99:1 → 90:10). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (0.21 g, 0.93 mmol, 45%).

R_f = 0.25 (EtOAc);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 – 7.21 (m, 5H, C_{Ar}-H), 6.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 6.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 4.79 (s, 2H, CH₂), 4.11 (dd, *J* = 14.9, 2.9 Hz, 1H, CH₂), 3.57 (dd, *J* = 14.9, 5.9 Hz, 1H, CH₂), 3.20 (ddt, *J* = 5.7, 4.0, 2.8 Hz, 1H, CH), 2.82 (dd, *J* = 4.7, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 2.55 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 2H, CH₂) ppm;

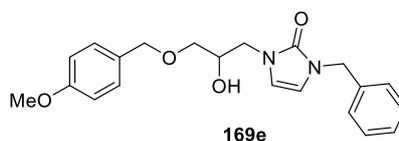
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 153.1 (C=O), 136.9 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 111.3 (CH), 110.4 (CH), 50.68 (CH₂), 47.31 (CH), 45.99 (CH₂), 44.97 (CH₂) ppm;

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1671, 1455, 1425, 1239, 733, 701 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 254.1 (20), 253.1 (100) [M+Na]⁺, 231.0 (16) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₃H₁₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 231.1128, gefunden 231.1128.

1-Benzyl-3-(2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (169e)



Gemäß AVV 2 wurde Epoxid **173** (125.0 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq.) mit *para*-Methoxybenzylalkohol (0.17 mL, 187.5 mg, 1.36 mmol, 2.5 Äq.) in THF (2.2 mL, 0.25 M) bei 60 °C innerhalb von 24 h umgesetzt. Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 1:2) lieferte **169e** als gelbliches Öl (111 mg, 0.30 mmol, 56%).

R_f = 0.25 (EtOAc)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 – 7.28 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.26 – 7.23 (m, 4H, C_{Ar}-H), 6.89 – 6.86 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.23 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 6.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 4.79 (s, 2H, CH₂), 4.46 (s, 2H), 4.07 (qd, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H, CH), 3.91 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.76 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 3.49 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H, CH₂), 3.43 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 1H, CH₂) ppm;

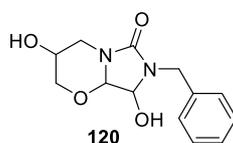
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 159.5 (C=O), 154.2 (C_q), 136.8 (C_q), 130.1 (C_q), 129.6 (C_{Ar}-H), 129.0 (C_{Ar}-H), 128.0 (C_{Ar}-H), 114.1 (C_{Ar}-H), 112.6 (CH), 110.2 (CH), 73.29 (CH₂), 71.07 (CH), 70.37 (CH₂), 55.44 (Me), 48.19 (CH₂), 47.50 (CH₂) ppm;

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 3350, 2927, 2862, 1665, 1509, 1454, 1362, 1240, 1175, 1087, 1032, 912, 820, 730 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) = 369.2 (18) $[\text{M}]^+$, 368.2 (27) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 232.1 (54), 217.1 (19), 215.1 (14), 188.0 (23), 175.0 (27), 174.0 (37), 121.0 (75) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 91.1 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.1809, gefunden 369.1809.

7-Benzyl-3,8-dihydroxytetrahydro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-6(7H)-on (120)



TBS-Imidazol **169a** (25.0 mg, 69.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde gemäß AVV 3 in DMF (0.2 mL, 0.3 M) bei 0 °C mit NBS (13.5 mg, 76.0 μmol , 1.1 Äq.) umgesetzt. Aufarbeitung nach 16 h und säulenchromatographische Reinigung an deaktiviertem Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 1:1 → EtOAc) lieferte das Produkt **120** als farbloses Öl (6.90 mg, 26.2 μmol , 38%).

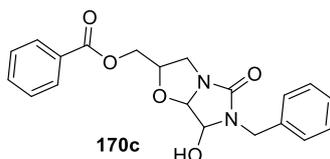
R_f = 0.41 (EtOAc);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.22 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 4.71 (s, 1H, CH), 4.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CHH), 4.63 (s, 1H, CH), 4.25 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CH_2), 4.26 – 4.15 (m, 1H, CH_2), 4.03 (ddd, J = 10.9, 4.9, 1.9 Hz, 1H, CH_2), 3.72 – 3.61 (m, 1H, CH), 3.32 (t, J = 10.7 Hz, 1H, CH_2), 2.82 (dd, J = 13.2, 10.3 Hz, 1H, CH_2) ppm;

MS (EI) m/z (%) = 265.2 (30), 254.1 (100), $[\text{M}]^+$, 106.1 (20), 102.1 (77), 101.1 (19), 91.1 (81), 58.2 (17).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur aufgeführten Werten überein.^[89]

(6-Benzyl-7-hydroxy-5-oxohexahydroimidazo[5,1-b]oxazol-2-yl)methyl benzoat (170c)



Gemäß AVV 3 wurde Imidazol **169c** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) in NMP (3.0 mL, 0.1 M) bei 0 °C mit NBS (54.8 mg, 0.31 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung gemäß

AVV 3 wurde das Produktgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3 → 5:5) gereinigt und lieferte Produkt **170c** als farbloses Öl (15.5 mg, 42.0 μmol, 15%).

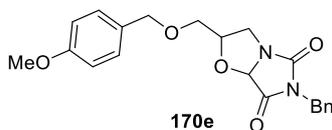
R_f = 0.21 (*n*-Hexan/EtOAc = 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 – 7.98 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.64 – 7.53 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.48-7.42 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.38 – 7.23 (m, 5H, C_{Ar}-H), 4.94 (s, 1H, CH), 4.93 (s, 1H, CH), 4.70 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂), 4.44 (dd, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1H, CH₂), 4.39 – 4.28 (m, 2H, CH, CH₂), 4.35 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.0, 6.9 Hz, 1H, CH₂), 3.13 (dd, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H, CH₂) ppm;

MS (EI) *m/z* (%) = 368.1 (14) [M]⁺, 351.1 (15), 350.1(56) [M-H₂O]⁺, 263.1 (18), 246.1 (21), 245.1 (12), 233.1 (22), 206.0 (24), 204.1 (26), 203.1 (16), 165.0 (28), 106.1 (13), 105.0 (100), 91.1 (69), 77.1 (19).

Aufgrund der Instabilität des Produktes wurden keine weiteren analytischen Daten erhoben.

6-Benzyl-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)dihydroimidazol[5,1-*b*]oxazole-5,7(6*H*,7*aH*)-dion (170e)



Gemäß AVV 3 wurde Alkohol **169e** (125 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) mit NBS (63.0 mg, 0.36 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (0.7 mL, 0.5 M) bei -50 °C umgesetzt. Nach 4 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wässr. Na₂S₂O₃-Lösung (1 mL) und EtOAc (1 mL) abgebrochen und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von dest. H₂O (1 mL) weiter verdünnt, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 1 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. wässr. NaCl-Lösung (1 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt in CH₂Cl₂ (1.1 mL, 0.3 M) gelöst und mit PCC (0.11 g, 0.51 mmol, 1.5 Äq.) bei 40 °C für 24 h gerührt. Aufarbeitung gemäß AVV 3 und Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 3:1 → 1:1) lieferte die Diastereomere von **170e** als farbloses Öl (24.0 mg, 63.0 μmol, 19%, d.r. = 50:50).

R_f = 0.7, 0.5 (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 7.37 – 7.27 (m, 5H, C_{Ar}-H), 7.25 – 7.21 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.89 – 6.86 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.20 (s, 1H, CH), 4.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, CH₂), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂), 4.29 (tt, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 1H, CH), 4.07 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, CH₂), 3.80 (s, 1H, OMe), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 1H, CH₂), 3.23 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, CH₂) ppm;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 7.37 – 7.20 (m, 5H, C_{Ar}-H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 6.93 – 6.68 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.15 (s, 1H, CH), 4.47 – 4.39 (m, 1H, CH), 4.38 – 4.26 (m, 2H, CH₂), 4.18 – 4.10 (m, 2H, CH₂), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 3.80 (s, 3H, Me), 3.42 – 3.33 (m, 2H, CH₂), 3.29 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H, CH₂) ppm;

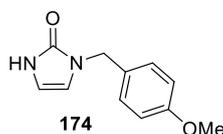
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 1*) δ = 168.6 (C=O), 160.8 (C=O), 159.4 (C_q), 135.2 (C_q), 129.7 (C_q), 129.5 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 113.9 (C_{Ar}-H), 87.50 (CH), 78.64 (CH), 73.31 (CH₂), 69.95 (CH₂), 55.29 (Me), 46.59 (CH₂), 42.77 (CH₂) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Diastereomer 2*) δ = 169.5 (C=O), 160.6 (C=O), 159.6 (C_q), 135.7 (C_q), 130.0 (C_{Ar}-H), 129.5 (C_q), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 113.95 (C_{Ar}-H), 88.30 (CH), 79.07 (CH), 73.17 (CH₂), 70.50 (CH₂), 55.43 (Me), 47.12 (CH₂), 42.46 (CH₂) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 405.1 (100) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₁H₂₃N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 383.1601, gefunden 383.1602.

1-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (174)



Gemäß AVV 1 wurde PMB-Hydantoin **149** (3.00 g, 13.6 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (150 mL, 0.1 M) mit LiAlH₄ (0.52 g, 13.6 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C umgesetzt. Nach Beendigung der Zugabe von LiAlH₄ wurde auf RT erwärmt und für 3 h gerührt. Das Produkt **174** wurde als farbloser Feststoff erhalten (2.70 g, 13.2 mmol, 97%).

R_f = 0.17 (EtOAc);

Schmp. 104 - 105 °C (CH₂Cl₂);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.32 (s, 1H, NH), 7.24 – 7.15 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.91 – 6.79 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.29 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 6.10 (dd, J = 2.9, 1.7 Hz, 1H, CH), 4.74 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, Me) ppm;

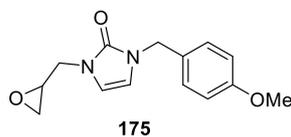
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.4 (C_q), 154.8 (C=O), 129.3 (C_{Ar}-H), 129.0 (C_q), 114.3 (C_{Ar}-H), 111.3 (CH), 108.7 (CH), 55.4 (Me), 46.4 (CH₂) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1668, 1610, 1512, 1450, 1244, 1175, 1031, 822, 795, 724, 669 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 227.1 (100) [M+Na]⁺;

HMRS (ESI⁺): berechnet für C₁₁H₁₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 205.0972, gefunden 205.0972.

1-(4-Methoxybenzyl)-3-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (175)



PMB-Imidazolon **174** (1.00 g, 4.90 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem ausgeheizten Kolben unter Schutzgas in Epichlorhydrin (**105**, 3.5 mL, 1.4 M) gelöst, und mit NaH (0.78 g, 19.6 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Nachdem die exotherme Reaktion abgeklungen war wurde NH₄I (0.12 mg, 0.98 mmol, 0.2 Äq.) hinzugefügt und bei RT für 6 h gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von dest. H₂O (15 mL) abgebrochen. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ (15 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 10 mL), die organischen Phasen vereinigt und mit dest. H₂O und ges. wässr. NaCl-Lösung (je 5 mL) gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH = 99:1 → 90:10) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (865.0 mg, 3.32 mmol, 68%).

R_f = 0.22 (EtOAc);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.23 – 7.17 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.92 – 6.84 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 6.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH), 4.72 (s, 2H, CH₂), 4.11 (dd, *J* = 14.9, 2.9 Hz, 1H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.56 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 3.20 (ddt, *J* = 5.9, 4.0, 2.7 Hz, 1H, CH), 2.82 (dd, *J* = 4.7, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 2.56 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 1H, CH₂) ppm;

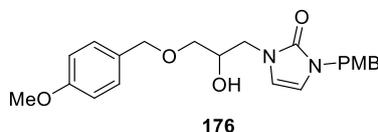
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 159.4 (C_q), 129.5 (C_{Ar}-H), 129.1 (C_q), 114.3 (C_{Ar}-H), 111.2 (CH), 110.3 (CH), 55.44 (Me), 50.73 (CH₂), 46.92 (CH₂), 45.06 (CH), 45.03 (CH₂) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1672, 1612, 1513, 1459, 1421, 1355, 1301, 1243, 1177, 1111, 1031, 850, 824, 777, 665 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z (%) = 283.1 (100) [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₄H₁₇N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 261.1234, gefunden 261.1234.

1-(2-Hydroxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on
(176)



In Anlehnung an AVV 2 wurde 4-Methoxybenzylalkohol (464.5 mg, 3.36 mmol, 2.5 Äq.) in abs. THF (2.7 mL, 0.5 M) gelöst, und bei 0 °C mit NaH (150 mg, 3.75 mmol, 2.8 Äq.) versetzt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 1 h gerührt und die Reaktion dabei langsam auf RT erwärmt. Es wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung von Epoxid **175** (350.0 mg, 1.34 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (1.0 mL) zu der Reaktionslösung gegeben. Es wurde bei 50 °C für 16 h gerührt, dann auf RT abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von dest. H₂O (5 mL) abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde mit verd. HCl-Lösung (0.1 M) auf einen neutralen pH-Wert eingestellt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5) und das Produkt als gelbliches Öl erhalten (195.2 mg, 0.49 mmol, 37%).

R_f = 0.14 (*n*-Hexan/EtOAc = 3:7);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 – 7.21 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.20 – 7.16 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 6.85 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 6.19 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 6.06 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH), 4.70 (s, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, CH₂), 4.05 (tdd, *J* = 6.4, 5.6, 3.1 Hz, 1H, CH), 3.87 (dd, *J* = 14.4, 3.1 Hz, 1H, CH₂), 3.79 (s, 3H, Me), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.72 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 3.44 (qd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 2H, CH₂) ppm;

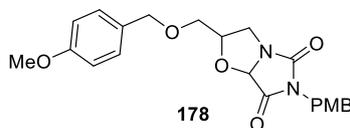
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 159.5 (C_q), 159.4 (C_q), 154.2 (C=O), 130.1 (C_q), 129.6 (C_{Ar}-H), 129.5 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_q), 114.3 (C_{Ar}-H), 114.0 (C_{Ar}-H), 112.5 (CH), 110.0 (CH), 73.27 (CH₂), 71.07 (CH₂), 70.37 (CH), 55.42 (Me), 48.17 (CH₂), 46.98 (CH₂) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1667, 1612, 1513, 1463, 1360, 1302, 1245, 1175, 1103, 1032, 819, 760, 673 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 421.1 (100) [M+Na]⁺, 399.2 (38) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₂H₂₇N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 399.1914, gefunden 399.1915.

6-(4-Methoxybenzyl)-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)dihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dion (**178**)



In Anlehnung an AVV 3 wurde Imidazolone **176** (0.38 g, 0.88 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (9.0 mL, 0.1 M) bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit NBS (172 mg, 0.97 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und für 6 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) abgebrochen. Nach Extraktion der wässr. Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) und Waschen der organischen Phasen mit dest. H_2O und ges. wässr. NaCl-Lösung (je 5 mL) wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde als gelbes Öl erhalten, welches im nächsten Schritt in CH_2Cl_2 (5.0 mL, 2.0 M) gelöst und mit PCC (284 mg, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) versetzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 16 h gerührt, und zur Aufarbeitung zunächst mit etwas SiO_2 versetzt, nach kurzem Rühren eingeeengt und durch Filtration über ein Silica-Pad von den Chromschlacken befreit. Es wurde mit (*n*-Hexan/EtOAc = 5:5) nachgespült, das Lösungsmittelgemisch am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (*n*-Hexan/EtOAc = 8:2). Das Produkt **178** wurde als farbloses Öl isoliert (51.4 mg, 0.12 mmol, 14%, d.r. = 50:50).

R_f = 0.30, 0.24 (*n*-Hexan/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 1*) δ = 7.33 – 7.28 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.25 – 7.19 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.91 – 6.85 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.85 – 6.79 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.18 (s, 1H, CH), 4.56 (s, 2H, CH_2), 4.57 – 4.40 (m, 2H, CH_2), 4.28 (tt, J = 7.1, 3.7 Hz, 1H, CH), 4.06 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H, CH_2), 3.80 (s, 3H, Me), 3.78 (s, 3H, Me), 3.64 (dd, J = 10.6, 3.8 Hz, 1H, CH_2), 3.50 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H, CH_2), 3.22 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H, CH_2) ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 2*) δ = 7.32 – 7.27 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.19 – 7.12 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.90 – 6.85 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.81 – 6.76 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.13 (s, 1H, CH), 4.41 (dq, J = 7.6, 3.1 Hz, 1H, CH), 4.36 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CH_2), 4.28 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CH_2), 4.20 – 4.09 (m, 2H, CH_2), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H, CH_2), 3.80 (s, 3H, Me), 3.72 (s, 3H, Me), 3.38 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 1H, CH_2), 3.36 (dd, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H, CH_2), 3.28 (dd, J = 10.4, 2.9 Hz, 1H, CH_2) ppm;

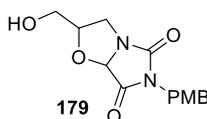
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 1*) δ = 168.7 (C=O), 161.0 (C=O), 159.6 (C_q), 159.5 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.7 (C_q), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.7 (C_q), 114.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 87.64 (CH), 78.75 (CH), 73.44 (CH_2), 70.09 (CH_2), 55.43 (Me), 55.41 (Me), 46.74 (CH_2), 42.42 (CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 2*) $\delta = 169.6$ (C=O), 160.7 (C=O), 159.5 (C_q), 159.4 (C_q), 130.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.9 (C_q), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.5 (C_q), 114.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 88.28 (CH), 79.06 (CH), 73.12 (CH_2), 70.47 (CH_2), 55.43 (Me), 55.37 (Me), 47.10 (CH_2), 41.68 (CH_2) ppm;

MS (ESI^+) m/z (%) = 451.2 (42) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 435.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.1707, gefunden 413.1707.

2-(Hydroxymethyl)-6-(4-methoxybenzyl)dihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dion (**179**)



In einem ofengetrockneten Reaktionsgefäß wurde PMB-Ether **178** (11.2 mg, 27.0 μmol , 1.0 Äq., d.r. = 50:50) in CH_2Cl_2 (0.3 mL, 0.1 M) gelöst, und mit DDQ (6.8 mg, 30 μmol , 1.1 Äq.) bei RT gerührt. Nach 16 h wurde erneut DDQ (6.8 mg, 30 μmol , 1.1 Äq.) zugegeben und für weitere 9 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung (2 mL) und CH_2Cl_2 (2 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc (3 x 1 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (n -Hexan/EtOAc = 9:1 \rightarrow 5:5) gereinigt. Das Produkt **179** wurde als farbloses Öl erhalten (5.8 mg, 20.0 μmol , 74% d.r. = 50:50).

$R_f = 0.23, 0.21$ (n -Hexan/EtOAc = 5:5);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 1*) $\delta = 7.35 - 7.32$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.87 – 6.80 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.13 (s, 1H, CH), 4.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.40 (dp, $J = 7.4, 4.0, 3.5$ Hz, 1H, CH), 3.93 (dd, $J = 11.5, 4.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 3H, Me), 3.67 (dd, $J = 12.1, 2.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.46 (dd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.40 (dd, $J = 11.5, 7.6$ Hz, 1H, CH_2) ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 2*) $\delta = 7.31$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.87 – 6.80 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.17 (s, 1H, CH), 4.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.17 (tt, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H, CH), 4.10 (dd, $J = 11.6, 6.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.86 (dd, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 3H, Me), 3.64 – 3.60 (m, 1H, CH_2), 3.23 (dd, $J = 11.7, 7.9$ Hz, 1H, CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 1*) $\delta = 168.8$ (C=O), 161.0 (C=O), 159.6 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 (C_q), 114.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 87.41 (CH), 79.76 (CH), 62.32 (CH_2), 55.41 (Me), 46.05 (CH_2), 42.52 (CH_2) ppm;

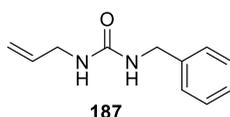
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , *Diastereomer 2*) δ = 168.9 (C=O), 160.9 (C=O), 159.6 (C_q), 130.5 (C_{Ar-H}), 127.5 (C_q), 114.1 (C_{Ar-H}), 88.08 (CH), 80.56 (CH), 63.32 (CH₂), 55.40 (Me), 46.32 (CH₂), 42.50 (CH₂) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 315.1 (100) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5^+$ [M+H]⁺ 293.1132, gefunden 293.1133.

2.3.2 Darstellung von 167 über eine Selenzyklisierung

1-Allyl-3-benzylurea (**187**)



Benzylisocyanat (0.64 mL, 690 mg, 5.20 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C langsam zu einer Lösung von Allylamin (300 mg, 5.20 mmol, 1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (15.0 mL, 0.3 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und für 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten (975.0 mg, 5.1 mmol, 99%).

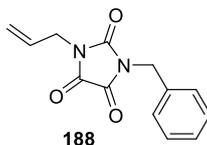
Schmp. 80 -83 °C (CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.28 (m, 5H, C_{Ar-H}), 5.84 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.4 Hz, 1H, CH), 5.30 (s, 2H, CH₂), 5.22 – 5.01 (m, 2H, CH₂), 4.37 (s, 2H, NH), 3.80 (dt, J = 5.5, 1.6 Hz, 2H, CH₂) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 158.2 (C=O) 139.0 (C_q), 135.2 (CH), 128.8 (C_{Ar-H}), 127.6 (C_{Ar-H}), 127.6 (C_{Ar-H}), 116.1 (CH₂), 44.79 (CH₂), 43.31 (CH₂) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 190.9 (70) [M+H]⁺, 213.1 (45) [M+Na]⁺;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.^[170]

1-Allyl-3-benzylimidazolidine-2,4,5-trion (188)

Harnstoff **187** (0.60 g, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem MeCN (6.3 mL, 0.5 M) gelöst. Bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (0.27 mL, 3.16 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und anschließend bei 85 °C für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und für weitere 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (5 mL) aufgenommen, mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung, dest. H₂O und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen (je 4 mL), und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wurde nach Verdampfen des Lösungsmittels als gelblicher Feststoff isoliert (704.0 mg, 2.88 mmol, 91%).

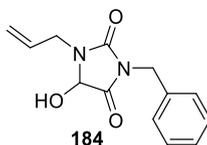
R_f = 0.65 (*n*-Hexan/EtOAc = 6:4);

Schmp. 98 °C (CH₂Cl₂);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 – 7.30 (m, 5H, C_{Ar}-H), 5.82 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.1 Hz, 1H, CH), 5.44 – 5.15 (m, 2H, CH₂), 4.79 (s, 2H, CH₂), 4.23 (dt, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 2H, CH₂) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1722, 1442, 1402, 1353, 931, 763, 698 cm⁻¹;

MS (EI) *m/z* (%) = 244 (100) [M]⁺, 187 (16), 133 (46), 132 (25), 104 (16), 91 (92).

1-Allyl-3-benzyl-5-hydroxyimidazolidine-2,4-dion (184)

Allylparabansäure **188** (500 mg, 2.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde in dest. MeOH (20 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Lösung wurde portionsweise NaBH₄ (19.36 mg, 0.51 mmol, 0.25 Äq.) gegeben und für 5 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (259.1 mg, 1.05 mmol, 51%; r.r. = 51:49).

R_f = 0.27 (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3);

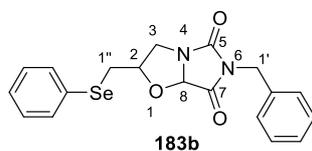
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, r.r = 51:49) δ = 7.41 – 7.27 (m, 10H, C_{Ar}-H), 5.89 – 5.68 (m, 2H, 2x CH), 5.28 – 5.16 (m, 4H, 2x CH₂), 5.14 (s, 1H, CH), 5.00 (s, 1H, CH), 4.93 (d, J = 15.0 Hz, 1H, CH₂), 4.70 – 4.50 (m, 2H, CH₂), 4.28 (d, J = 14.9 Hz, 1H, CH₂), 4.32 – 4.17 (m, 1H, CH₂), 4.15 – 4.05 (m, 2H, CH₂), 3.82 (ddt, J = 15.5, 7.5, 1.1 Hz, 1H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, r.r = 51:49) δ = 171.8 (C=O), 171.8 (C=O), 154.9 (2x C=O), 135.6 (C_q), 135.5 (C_q), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 129.0 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.6 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 119.2 (CH₂), 118.5 (CH₂), 77.72 (CH), 77.30 (CH), 43.74 (CH₂), 42.68 (CH₂), 42.58 (CH₂), 41.08 (CH₂) ppm;

MS (EI) m/z (%) = 246 (60) [M]⁺, 228 (28) [M-H₂O]⁺, 132 (27), 106 (72), 91 (100);

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₃H₁₅N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 247.1077, gefunden 247.0178.

6-Benzyl-2-(phenylselanylmethyl)dihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dion (183b)



Hydroxyhydantoin **184** (50.0 mg, 0.20 mmol, r.r. = 51:49) wurde in Toluol (1.0 mL, 0.25 M) gelöst und das Gemisch auf -60 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurde PhSeCl (38.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Toluol (0.2 mL) langsam zugetropft und nach Beendigung der Zugabe für 2 h bei -60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einem Reaktionsgefäß aus Braunglas in CH₂Cl₂ (1.0 mL, 0.25 M) gelöst. Zu der Mischung wurde AgBF₄·xH₂O (40 mg, 20.5 mmol, 1.01 Äq.) gegeben und bei RT gerührt. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, das Celite-Pad mit etwas EtOAc nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und lieferte das Produkt **183b** als farbloses Öl (26.0 mg, 65.0 μ mol, 33%, (64% bezogen auf den Stoffmengenanteil an **184** im Gemisch) d.r. = 50:50).

R_f = 0.60, 0.46 (n-Hexan/EtOAc = 7:3)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *trans*-**183b**) δ = 7.59 – 7.48 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.38 – 7.27 (m, 8H, C_{Ar}-H), 5.20 (s, 1H, CH), 4.62 (s, 2H, CH₂), 4.22 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H, CH), 3.20 (m, 2H, 2x CH₂), 3.03 – 2.91 (m, 2H, 2x CH₂) ppm;

Tabelle 24. Wichtige NOESY Wechselwirkungen in Isomer *trans*-**183b**.

Proton	¹ H-NMR (δ, m, J)	NOESY
2	4.26 – 4.20 (m, 1H)	3b, 1" a, 1" b
3a	4.26 – 4.20 (m, 1H)	1" a, 1" b
3b	3.03 – 2.93 (m, 1H)	2, 3a, 1" a
8	5.20 (s, 1H)	3b
1" a	3.20 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H)	2, 1" b, 3b, 3a
1" b	3.03 – 2.93 (m, 1H)	1" a, 2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *cis*-**183b**) δ = 7.48 – 7.43 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.41 – 7.35 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.34 – 7.26 (m, 6H, C_{Ar}-H), 5.08 (s, 1H, CH), 4.72 – 4.57 (m, 2H, CH₂), 4.50 (tt, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H, CH), 3.77 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H, CH₂), 3.43 (dd, J = 11.5, 7.1 Hz, 1H, CH₂), 3.00 (dd, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H, CH₂), 2.80 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H, CH₂) ppm;

Tabelle 25. Wichtige NOESY Wechselwirkungen in Isomer *cis*-**183b**.

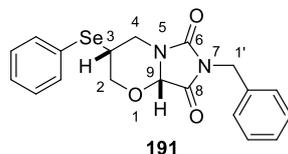
Proton	¹ H-NMR (δ, m, J)	NOESY
2	4.50 (tt, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H)	3a, 3b, 1" a, 1" b
3a	3.77 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H)	3b, 2
3b	3.43 (dd, J = 11.5, 7.1 Hz, 1H)	3a, 2, 8
8	5.08 (s, 1H)	2, 3b
1" a	3.00 (dd, J = 13.0, 4.5 Hz)	1" b, 2
1" b	2.80 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz)	1" a, 2

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *trans*-**183b**) δ = 168.9 (C=O), 160.7 (C=O), 135.3 (C_q), 133.5 (C_{Ar}-H), 129.6 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 128.0 (C_{Ar}-H), 87.23 (CH), 78.95 (CH), 50.48 (CH₂), 42.98 (CH₂), 29.91 (CH₂) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *cis*-**183b**) δ = 168.2 (C=O), 160.8 (C=O), 135.3 (C_q), 133.5 (C_{Ar}-H), 129.5 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 127.8 (C_{Ar}-H), 100.13 (C_q), 87.80 (CH), 80.31 (CH), 49.53 (CH₂), 43.04 (CH₂), 31.11 (CH₂) ppm;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 441.2 (100) [M+K]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₉H₁₉N₂O₃Se⁺ [M+H]⁺ 403.0555, gefunden 403.0556.

7-Benzyl-3-(phenylselanyl)dihydro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazine-6,8(7H,8aH)-dion (**191**)

Hydroxyhydantoin **184** (250 mg, 1.01 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (4.0 mL, 0.25 M) in einem Reaktionsgefäß aus Braunglas gelöst und auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu der Lösung wurde in der Kälte PhSeCl (194 mg, 1.01 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Toluol (0.20 mL) getropft, und 2 h bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (4.0 mL, 0.25 M) gelöst und mit $\text{AgBF}_4(\text{s})$ (195 mg, 1.01 mmol, 1.0 Äq.) unter Lichtausschluss für 16 h gerührt. Das Gemisch wurde über Celite filtriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel ($n\text{-Hexan/EtOAc} = 8:2$) wurde **191** als gelber, wachsartiger Feststoff erhalten (80.5 mg, 0.20 mmol, 20%).

$R_f = 0.62$ ($n\text{-Hexan/EtOAc} = 2:1$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.60 - 7.54$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), $7.39 - 7.27$ (m, 8H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 4.90 (s, 1H, CH), 4.64 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.48 (ddd, $J = 13.4, 5.1, 1.6$ Hz, 1H, CH_2), 4.30 (ddd, $J = 11.7, 4.3, 1.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.64 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.23 (tt, $J = 11.8, 4.8$ Hz, 1H, CH), 3.06 (dd, $J = 13.3, 12.1$ Hz, 1H, CH_2) ppm;

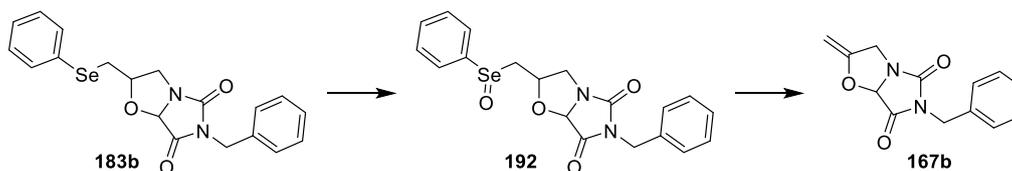
Tabelle 26. Wichtige NOESY Wechselwirkungen in **191**.

Proton	$^1\text{H-NMR}$ (δ , m, J)	NOESY
2a	4.30 (ddd, $J = 11.7, 4.3, 1.9$ Hz, 1H)	2b
2b	3.64 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H)	2a, 3, 9
3	3.23 (tdd, $J = 11.8, 5.2, 4.4$ Hz, 1H)	2b, 4b
4a	4.48 (ddd, $J = 13.4, 5.1, 1.8$ Hz, 1H)	4b, 9
4b	3.06 (dd, $J = 13.5, 11.9$ Hz, 1H)	3, 4a,
9	4.90 (s, 1H)	2b, 4a

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 167.2$ (C=O), 154.7 (C=O), 136.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 135.6 (C_q), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.2 (C_q), 80.21 (CH), 71.15 (CH_2), 43.37 (CH_2), 42.66 (CH_2), 34.98 (CH) ppm;

MS (ESI^+) m/z (%) = 441.0 (30) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 425.0 (80) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.0555, gefunden 403.0556.

6-Benzyl-2-((phenylseleninyl)methyl)dihydroimidazo[5,1-b]oxazole-5,7(6H,7aH)-dione (167b)

Selenylverbindung **183b** (16.8 mg, 42.0 μmol , 1.0 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.5 mL, 0.08 M) gelöst und bei 0 °C mit wässr. H_2O_2 -Lösung (35%ig, 15.1 μL , 1.71 mg, 50.0 μmol , 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und für 20 h gerührt. Durch Zugabe von ges. wässr. NaHCO_3 -Lösung und ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (je 0.5 mL) wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 1 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **192** wurde als gelbliches Öl erhalten, und ohne Aufreinigung im zweiten Schritt umgesetzt.

192 wurde in Toluol (0.4 mL, 0.1 M) gelöst, HNET_2 (11.8 μL , 8.50 mg, 84.0 μmol , 2.0 Äq.) hinzugefügt und bei 50 °C für 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 8:2) gereinigt. Das Produkt **167b** wurde als farbloses Öl erhalten (1.0 mg, 4.2 μmol , 10%).

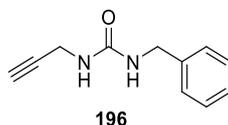
$R_f = 0.37$ (*n*-Hexan/EtOAc = 8:2);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.43 - 7.31$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.38 (s, 1H, C-H), 4.69 (s, 2H, CH_2), 4.57 (dt, $J = 15.5, 1.5$ Hz, 1H, CH_2), 4.58 – 4.55 (m, 1H, CH_2), 4.14 (dq, $J = 3.1, 1.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.91 (dt, $J = 15.5, 2.0$ Hz, 1H, CH_2) ppm.

Aufgrund der geringen Menge an **167b** wurde keine weitere Analytik durchgeführt, sie ist aber in einem späteren Abschnitt aufgeführt (s. Abschnitt 6.1.3)

2.4 Synthesepfad C: Darstellung von 167 über Zyklisierungsreaktionen

1-Benzyl-3-(prop-2-yn-1-yl)urea (**196**)



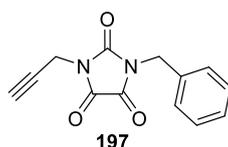
In Anlehnung an einer Literaturvorschrift von Urbanaitė *et al.* ^[171] wurde Propargylamin (0.41 g, 7.51 mmol, 1.0 Äq.) bei RT langsam zu einer Lösung von Benzylisocyanat (1.00 g, 7.51 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (16 mL, 0.5 M) getropft und für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als leicht gelblicher Feststoff erhalten (1.41 g, 7.51 mmol, >99%).

Schmp. 110 – 114 °C (CH₂Cl₂);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 – 7.26 (m, 5H, C_{Ar}-H), 4.88 (s, 1H, NH), 4.68 (s, 1H, NH), 4.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 3.98 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 2H, CH₂), 2.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C-H) ppm.

Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein. ^[171]

1-Benzyl-3-(prop-2-yn-1-yl)imidazolidine-2,4,5-trion (**197**)



Harnstoff **196** (1.00 g, 5.31 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem MeCN (10.0 mL, 0.5 M) gelöst und bei 0 °C Oxalylchlorid (0.46 mL, 5.31 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde bei 85 °C für 16 h refluxiert. Anschließend wurde die Reaktionslösung abgekühlt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (25 mL) aufgenommen, mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung, dest. H₂O und ges. wässr. NaCl-Lösung (jeweils 5 mL) gewaschen, und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wurde nach Verdampfen des Lösungsmittels als farbloser Feststoff isoliert (1.28 g, 5.30 mmol, 99%).

R_f = 0.55 (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3);

Schmp. 130 -133 °C (CH₂Cl₂);

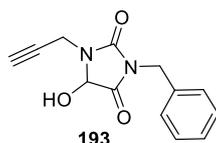
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 – 7.30 (m, 5H, C_{Ar}-H), 4.81 (s, 2H, CH₂), 4.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH₂), 2.30 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 156.0 (C=O), 155.5 (C=O), 152.5 (C=O), 134.3 (C_q), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 75.29 (C_q), 73.35 (CH), 43.25 (CH_2), 28.46 (CH_2) ppm;

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 3283, 1724, 1443, 1402, 1354, 1341, 1147, 766, 695 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z (%) = 242 (46) $[\text{M}]^+$, 216 (11), 203 (13), 185 (11), 133 (36), 104 (15), 91 (100).

3-Benzyl-5-hydroxy-1-(prop-2-ynyl)imidazolidine-2,4-dion (193)



Parabansäurederivat **197** (1.00 g, 4.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (20.0 mL, 0.21 M) bei hoher Drehzahl gerührt, bis der Feststoff weitestgehend gelöst war. Bei 0 °C wurde portionsweise NaBH_4 (39.0 mg, 1.03 mmol, 0.25 Äq.) hinzugegeben, und nach Beendigung der Zugabe langsam auf RT erwärmt. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 8:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (516 mg, 2.11 mmol, 51%, r.r. = 66:34).

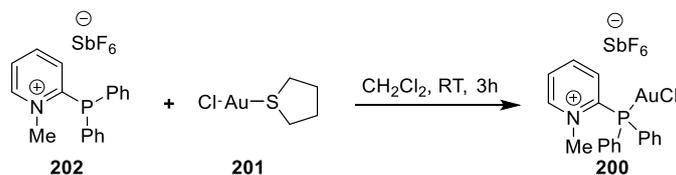
R_f = 0.29 (*n*-Hexan/EtOAc = 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , **193**) δ = 7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.36 (s, 1H, CH), 4.71 – 4.59 (m, 2H, CH_2), 4.53 (dd, J = 17.8, 2.6 Hz, 1H, CH_2), 3.95 (dd, J = 17.8, 2.5 Hz, 1H, CH_2), 2.30 (t, J = 2.5 Hz, 1H, CCH) ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , *Regioisomer*) δ = 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.02 (s, 1H, CH), 4.94 (d, J = 14.9 Hz, 1H, CH_2), 4.32 – 4.26 (m, 3H, CH_2 , CH_2), 2.24 (t, J = 2.5 Hz, 1H, CH) ppm;

MS (EI) m/z (%) = 244 (45) $[\text{M}]^+$, 226 (19) $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$, 216 (13), 132 (21), 106 (43), 91 (100);

HRMS (ESI $^+$): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.0921, gefunden 245.0921.

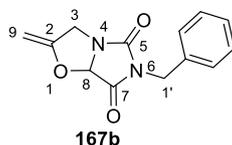
Synthese des Pyridinophosphorgoldkomplexes **200**

Entsprechend der Vorschrift nach Tinnermann *et al.*^[141] wurde Ligand **202** (46.3 mg, 90.0 μmol , 1.0 Äq.) mit Au(tht)Cl (**201**, 28.9 mg, 90.0 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (2.0 mL, 50.0 mM) unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel entfernt und Goldkomplex **200** als gelblicher Feststoff erhalten (67 mg, 90 μmol , 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.90 (s, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.77 – 7.59 (m, 10H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 4.44 (s, 3H, Me) ppm;

$^{31}\text{P-NMR}$ (122 MHz, CDCl_3) δ = 28.75 ppm.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[141]

6-Benzyl-2-methylendiohydroimidazo[5,1-*b*]oxazole-5,7(6*H*,7*aH*)-dion (**167b**)

Alkin **193** (200 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äq.; r.r. = 66:34) wurde in ein Reaktionsgefäß aus Braunglas eingewogen und in Benzol (10.0 mL, 0.08 M) gelöst. Die Lösung wurde auf 60 °C erwärmt und Ag_2CO_3 (226 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Es wurde bei 60 °C für 4 d gerührt, dann die Reaktionslösung über Celite filtriert und mit EtOAc nachgespült. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc = 8:2). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (60 mg, 0.25 mmol, 30%).

R_f = 0.37 (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.31 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.38 (s, 1H, CH), 4.69 (s, 2H, CH_2), 4.57 (dt, J = 15.5, 1.5 Hz, 1H, CH_2), 4.58 – 4.55 (m, 1H, CH_2), 4.14 (dq, J = 3.1, 1.4 Hz, 1H, CH_2), 3.91 (dt, J = 15.5, 2.0 Hz, 1H, CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 167.3 (C=O), 160.4 (C=O), 155.4 (Cq), 135.0 (Cq), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 88.25 (CH), 83.78 (CH_2), 47.05 (CH_2), 43.16 (CH_2) ppm;

Tabelle 27. NMR-Daten zur Bestimmung der Struktur von **167b**.

Nr.	¹³ C-NMR (δ)	¹ H-NMR (δ, m, J)	COSY	HMBC
2	155.4	-	-	3a, 3b
3a	47.05	4.57 (dt, J = 15.5, 1.5 Hz, 1H)	3b	-
3b	47.05	3.91 (dt, J = 15.5, 2.0 Hz, 1H)	3a	-
5	160.4	-	-	8, 1', 3a, 3b
7	167.3	-	-	1'
8	88.25	5.38 (s, 1H)	-	3a
9a	83.78	4.58 – 4.55 (m, 1H)	9b	-
9b	83.78	4.14 (dq, J = 3.1, 1.4 Hz, 1H)	9a	-
1'	43.16	4.69 (s, 2H)	-	-

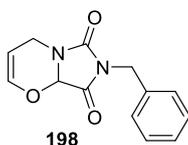
IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1730, 1436, 1409, 1357 cm⁻¹;

MS (EI) m/z (%) = 244 (16) [M]⁺, 216 (33) [M-CO]⁺, 202 (12), 91 (100);

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₃H₁₃N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 245.0921, gefunden 245.0921.

Analytische Daten der Nebenprodukte der Zyklisomerisierung

7-Benzyl-4H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazine-6,8(7H,8aH)-dion (**198**)



R_f = 0.26 (*n*-Hexan/EtOAc = 8:2)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.45 – 7.37 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.37 – 7.25 (m, 3H, C_{Ar}-H), 6.54 (dt, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H, CH), 5.16 (s, 1H, CH), 4.99 (ddd, J = 6.2, 3.7, 2.2 Hz, 1H, CH), 4.69 (d, J = 5.0 Hz, 2H, CH₂), 4.29 (ddd, J = 17.2, 3.6, 2.5 Hz, 1H, CH₂), 3.75 (dt, J = 17.3, 2.0 Hz, 1H, CH₂) ppm;

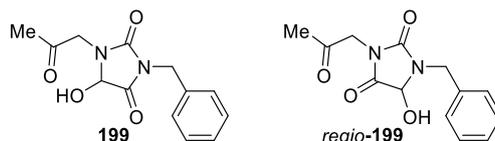
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.0 (C=O), 155.0 (C=O), 142.7 (CH), 135.6 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 101.0 (CH), 77.32 (CH), 42.68 (CH₂), 36.25 (CH₂) ppm;

IR (Film): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1722, 1445, 1419, 1355, 1220, 1144, 1105, 1076, 1038, 998, 750, 700 cm⁻¹;

MS (ESI⁻) m/z (%) = 243.2 (100) [M-H]⁻.

HRMS (ESI⁻): berechnet für C₁₃H₁₁N₂O₃⁻ [M-H]⁻ 243.0775, gefunden 243.0778.

1-Benzyl-5-hydroxy-3-(2-oxopropyl)imidazolidine-2,4-dion (199) und *3-Benzyl-5-hydroxy-1-(2-oxopropyl)imidazolidine-2,4-dion (regio-199)*



R_f = 0.14, 0.12 (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, **199**) δ = 7.50 – 7.24 (m, 5H, C_{Ar}-H), 5.21 (s, 1H, CH), 4.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.28 (s, 2H, CH₂), 2.22 (s, 3H, Me) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, Regio-**199**) δ = 7.42 – 7.29 (m, 5H, C_{Ar}-H), 5.06 (s, 1H, CH), 4.93 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH₂), 4.34 (s, 2H, CH₂), 4.32 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂), 2.25 (s, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, **199**) δ = 203.5 (C=O), 170.5 (C=O), 155.4 (C=O), 135.3 (C_q), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.6 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 79.04 (CH), 49.98 (CH₂), 42.58 (CH₂), 27.02 (Me) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, Regio-**199**) δ = 200.2 (C=O), 170.6 (C=O), 154.6 (C=O), 135.4 C_q, 129.1 (C_{Ar}-H), 128.6 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 77.89 (CH), 47.75 (CH₂), 43.88 (CH₂), 27.17 (Me) ppm;

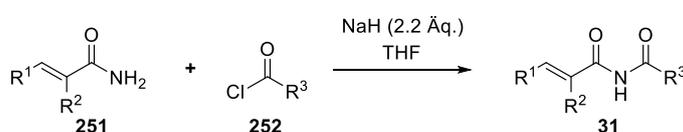
MS (ESI⁺) m/z (%) = 285.0 (100) [M+Na]⁺, 245.1 (20) [M-H₂O+H]⁺

3. Bromzyklisierungen der Zimtsäurederivate 31

3.1 Bromzyklisierung von Zimtsäureimiden 31

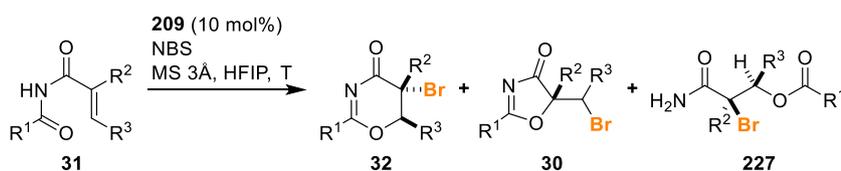
3.1.1 Allgemeine Versuchsvorschriften

Generalisierte Synthese der Imidsubstrate 31



Das jeweilige Zimtsäureamid **251** (1.2 Äq.) wurde unter Schutzgas in trockenem THF (0.3 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurde NaH (2.2 Äq.) hinzugefügt und für 1 h gerührt. Dabei wurde die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Anschließend wurde erneut auf 0°C gekühlt und das entsprechende Säurechlorid **252** (1.0 Äq.) in trockenem THF (1.0 M) langsam über eine Kanüle zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 8-16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 M HCl-Lösung abgebrochen, mit EtOAc verdünnt, und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde auf einen neutralen pH-Wert eingestellt und mit EtOAc extrahiert (3 x). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. wässr. NaHCO₃-Lösung und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und bei Bedarf erneut aus EtOAc umkristallisiert.

AVV 4: Umsetzung der Imide mit dem System 209/NBS



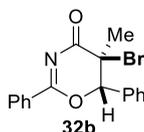
Imid **31** (0.15 mmol, 1.0 Äq.), wurde mit NBS (32 mg, 0.18 mmol, 1.2 Äq.), Iodbenzoesäureamid **209** (4.6 mg, 15 µmol, 0.1 Äq.) und gemörsertem Molsieb (3 Å, ca. 20 mg) in ein ausgeheiztes Reaktionsgefäß aus Braunglas mit Septum eingewogen. Das Reaktionsgefäß wurde anschließend kurz am Hochvakuum evakuiert und mit Argon bestückt. Das Lösungsmittel (0.5 mL, 0.3 M) wurde mit einer

Spritze zum Reaktionsgemisch gegeben und die Reaktionslösung auf die gewünschte Temperatur gebracht. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz des Edukts wurde das Reaktionsgemisch über basisches Aluminiumoxid filtriert. Das Alox-Pad wurde mit etwas EtOAc nachgewaschen und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan/EtOAc = 9: 1) gereinigt.

AVV 5: Umlagerung zu α -Brom- β -hydroxyamiden **227**

In ein Reaktionsgefäß aus Braunglas wurden Imid **31** (0.15 mmol, 1.0 Äq.), Iodbenzoesäureamid **209** (4.6 mg, 15 μ mol, 0.1 Äq.) und NBS (32.0 mg, 0.18 mmol, 1.2 Äq.) eingewogen und in CH_2Cl_2 (0.5 mL, 0.3 M) gelöst. Die Reaktion wurde durch Zugabe von einem Tropfen ges. wässr. NH_4Cl -Lösung gestartet. Nach Feststellung der vollständiger Umsetzung des Edukts mittels DC wurde das Reaktionsgemisch auf eine kurze Kieselgelsäule aufgetragen, und mit CH_2Cl_2 eluiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 9:1 \rightarrow 7:3).

5-Brom-5-methyl-2,6-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (**32b**)



Gemäß AVV 4 wurde **31b** (40.0 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C in HFIP umgesetzt, und die Reaktion nach 3 h aufgearbeitet. Das Produkt **32b** wurde als farbloser Feststoff erhalten (45.7 mg, 0.13 mmol, 88%, d.r. > 99:1).

Schmp. 119-121 °C (CH_2Cl_2);

R_f = 0.38 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.31 – 8.24 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.73 – 7.59 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.54 – 7.45 (m, 2H; $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.42 – 7.33 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31 – 7.26 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.88 (s, 1H, C-H), 1.74 (s, 3H, Me) ppm;

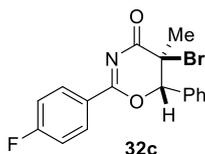
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 174.2 (C=O), 168.7 (C=N), 134.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 133.5 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.1 (C_q), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 89.09 (CH), 53.94 (C-Br), 23.92 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1714, 1591, 1554, 1450, 1361, 1321, 1294, 1063, 696 cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 344 (100), 346 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2^+$ [M+H]⁺ 344.0281, gefunden 344.0281.

5-Brom-2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32c)



Gemäß AVV 4 wurde **31c** (42.5 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C für 16 h umgesetzt. Das Produkt **32c** wurde als farbloser Feststoff isoliert (36.7 mg, 0.10 mmol, 68%, d.r. > 99:1).

Schmp. 82-84 °C (CHCl_3);

R_f = 0.40 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.33 – 8.25 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.43 – 7.34 (m, 3H $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.30 – 7.25 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.20 – 7.12 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 5.87 (s, 1H, C-H), 1.72 (s, 3H, Me) ppm;

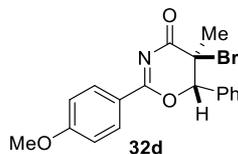
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 174.0 (C=O), 167.7 (C=N), 166.9 (d, J = 256.9 Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 133.5 (C_q), 132.7 (d, J = 9.61 Hz, 2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 126.2 (d, J = 2.82 Hz, C_q), 116.1 (d, J = 22.12, 2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 89.30 (CH), 53.79 (C-Br), 23.94 (Me) ppm;

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -102.85 ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1713, 1598, 1559, 1505, 1413, 1362, 1315, 1294, 1235, 1154, 1134, 1062, 850, 761, 752, 698 cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 384 (100), 386 (97) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrFNO}_2^+$ [M+H]⁺ 362.0186, gefunden 362.0189.

5-Brom-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-one (32d)

Gemäß AVV 4 wurde **31d** (44.3 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C für 6 h gerührt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten (39.7 mg, 0.11 mmol, 71%, d.r. > 99:1);

Schmp. 152-157 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.30 (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3);

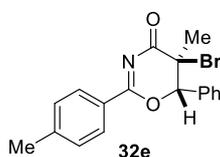
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.33 – 8.13 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.42 – 7.34 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.32 – 7.28 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.99 – 6.94 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.85 (s, 1H, C-H), 3.89 (s, 3H, OMe), 1.73 (s, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 174.2 (C=O), 168.6 (C=N), 165.0 (C_q), 133.6 (C_q), 132.4 (C_{Ar}-H), 130.2 (C_{Ar}-H), 129.5 (C_{Ar}-H), 127.5 (C_{Ar}-H), 122.0 (C_q), 114.2 (C_{Ar}-H), 88.75 (CH), 55.57 (C-Br), 54.26 (OMe), 23.95 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1701, 1604, 1582, 1550, 1516, 1423, 1362, 1296, 1261, 1259, 1169, 1064 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 374 (100), 376 (96) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₈H₁₇BrNO₃⁺ [M+H]⁺ 374.0386, gefunden 374.0386.

5-Brom-5-methyl-6-phenyl-2-(p-tolyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-one (32e)

Gemäß AVV 1 wurde **31e** (41.9 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C in HFIP umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 16 h abgebrochen. **32e** wurde als farbloser Feststoff erhalten (34.0 mg, 95.0 μmol, 63%, d.r. > 99:1).

Schmp. 149 °C (CHCl₃);

R_f = 0.38 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.18 – 8.13 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.46 – 7.33 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.32 – 7.27 (m, 4H, C_{Ar}-H), 5.86 (s, 1H, CH), 2.44 (s, 3H, Me), 1.73 (s, 3H, Me) ppm;

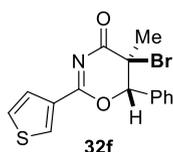
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 174.3 (C=O), 168.9 (C=N), 145.7 (C_q), 133.6 (C_q), 130.2 (C_{Ar}-H), 130.2 (C_{Ar}-H), 129.6 (C_{Ar}-H), 129.4 (C_{Ar}-H), 127.5 (C_{Ar}-H), 127.3 (C_q), 88.96 (CH), 54.14 (C-Br), 23.96 (Me), 21.99 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1707, 1584, 1550, 1362, 1318, 1291, 1179, 1064, 913, 743 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 380 (100), 382 (96) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₈H₁₇BrNO₂ [M+H]⁺ 358.0437, gefunden 358.0437.

5-Brom-5-methyl-6-phenyl-2-(thiophen-3-yl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-one (32f)



AVV 4 folgend wurde **31f** (52.5 mg, 0.25 mmol) bei 50 °C umgesetzt. Aufarbeitung nach 16 h lieferte **32f** als gelbliches Öl (24.4 mg, 0.07 mmol, 46%, d.r.> 99:1).

Schmp. 147-155 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.32 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

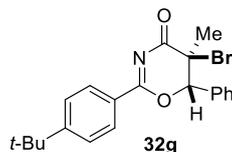
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.38 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.73 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.46 – 7.35 (m, 5H, C_{Ar}-H), 7.32 – 7.27 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.83 (s, 1H, C-H), 1.72 (s, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 174.3 (C=O), 165.0 (C=N), 134.9 (C_{Ar}-H), 133.5 (C_q), 133.5 (C_q), 130.3 (C_{Ar}-H), 129.4 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 127.4 (C_{Ar}-H), 126.8 (C_{Ar}-H), 89.04 (CH), 53.97 (C-Br), 24.01 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1709, 1555, 1420, 1306, 1292, 1061, 738, 697 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 350 (100), 352 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₅H₁₃BrNO₂S⁺ [M+H]⁺ 349.9845, gefunden 349.9845.

5-Brom-2-(4-tert-butylphenyl)-5-methyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-one (32g)

Gemäß AVV 1 wurde **31g** (48.2 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C umgesetzt. **32g** wurde nach 3 h als farbloses Öl isoliert (52.0 mg, 0.13 mmol, 84%, d.r. > 99:1).

$R_f = 0.44$ (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

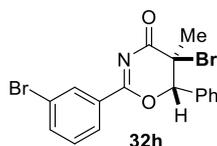
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.29 - 8.04$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.52-7.48 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.43 – 7.33 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31 – 7.26 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.87 (s, 1H, C-H), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 9H, 3x CH_3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.3$ (C=O), 168.8 (C=N), 158.7 (C_q), 133.6 (C_q), 130.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.2 (C_q), 125.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 88.91 (CH), 54.01 (C-Br), 35.45 (C_q), 31.17 (Me), 23.97 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1703, 1580, 1551, 1373, 1326, 1306, 1295, 1249, 1068, 762, 731, 695 \text{ cm}^{-1}$;

MS (ESI^+) m/z (%) = 400 (100), 402 (98) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 400.0907, gefunden 400.0908.

5-Brom-2-(3-bromphenyl)-5-methyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32h)

Gemäß AVV 4 wurde **31h** (51.6 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C gerührt. Aufarbeitung nach 25 h lieferte **32h** als farblosen Feststoff (49.5 mg, 0.12 mmol, 78%, d.r. > 99:1).

Schmp. 179 – 185 °C (CHCl_3);

$R_f = 0.44$ (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.43$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.28 – 8.15 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.91 – 7.68 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.44 – 7.38 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31 – 7.26 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.91 (s, 1H, C-H), 1.75 (s, 3H, Me) ppm;

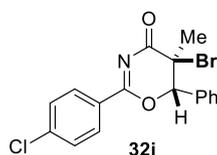
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 173.8 (C=O), 167.3 (C=N), 137.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 133.3 (C_{q}), 132.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 132.1 (C_{q}), 130.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 122.9 (C_{q}), 89.52 (CH), 53.55 (C-Br), 23.92 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1719, 1685, 1582, 1554, 1455, 1426, 1361, 1311, 1247, 1201, 1110, 1065, 967, 910, 734, 699, 679 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 422 (52), 424 (100), 426 (50) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.9386, gefunden 421.9387.

5-Brom-2-(4-chlorphenyl)-5-methyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32i)



Gemäß AVV 4 wurde **31i** (44.95 mg, 0.15 mmol E/Z = 96:4) für 12 h bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde **32i** als farbloses Öl erhalten (34.5 mg, 91.1 μmol , 61%, d.r. = 93:7, r.r. = 94:6).

R_f = 0.53 (n -Hexan/EtOAc 7:3)

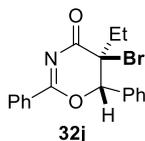
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.31 – 8.13 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.49 – 7.43 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.42 – 7.34 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.29 – 7.23 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.87 (s, 1H, CH), 1.72 (s, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 173.9 (C=O), 167.8 (C=N), 141.2 (C_{q}), 133.4 (C_{q}), 131.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 (C_{q}), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 89.34 (CH), 53.72 (C-Br), 23.92 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1715, 1583, 1553, 1487, 1403, 1362, 1340, 1310, 1294, 1282, 1242, 1174, 1133, 1091, 1062, 1014, 844, 745, 698 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 378 (100), 380 (97) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClNO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.9891, gefunden 377.9890.

5-Brom-5-ethyl-2,6-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32j)

Gemäß AVV 1 wurde **31j** (42.0 mg, 0.15 mmol, *E/Z* = 64:32) für 16 h bei 50 °C gerührt. **32j** wurde als farbloser Feststoff erhalten (48.3 mg, 0.14 mmol, 90%, d.r. = 88:12).

Schmp. 133 – 136 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.36 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 8.35 – 8.15 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.79 – 7.55 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.50 – 7.44 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.43 – 7.37 (m, 5H, C_{Ar}-H), 5.88 (s, 1H, CH), 2.22 (dq, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1H, CH₂), 1.62 (dq, *J* = 15.2, 7.3 Hz, 1H, CH₂), 1.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 174.3 (C=O), 168.3 (C=N), 134.4 (C_{Ar}-H), 133.4 (C_q), 130.3 (C_{Ar}-H), 130.0 (C_q), 129.9 (C_{Ar}-H), 129.2 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 87.61 (CH), 62.54 (C-Br), 27.76 (CH₂), 9.56 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1707, 1591, 1559, 1450, 1362, 1339, 1320, 1295, 1238, 1067, 765, 731, 698 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 358 (100), 360 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₈H₁₇BrNO₂⁺ [M+H]⁺ 358.0437, gefunden 358.0438.

5-Benzyl-5-brom-2,6-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32k)

Gemäß AVV 4 wurde *E*-**32** (40.0 mg, 0.12 mmol, *E/Z* = 87:13) bei 50 °C für 19 h gerührt. Aufarbeitung lieferte **32k** als farblosen Feststoff (38.9 mg, 92.0 μmol, 76%, d.r. 81:19).

Schmp. 186 °C (CHCl₃);

R_f = 0.44 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 8.34 – 8.14 (m, 2H, 2x C_{Ar}-H), 7.67 – 7.59 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.51 – 7.34 (m, 7H, C_{Ar}-H), 7.33 – 7.19 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.14 – 7.04 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.78 (s, 1H, C-H), 3.70 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH₂), 3.08 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, CH₂) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Nebendiastereomer*) δ = 8.31 – 8.16 (m, 2H, 2x C_{Ar}-H), 7.74 – 7.55 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.54 – 7.35 (m, 7H, 7x C_{Ar}-H), 7.33 – 7.25 (m, 3H, 3x C_{Ar}-H), 7.26 – 7.18 (m, 2H, 2x C_{Ar}-H), 5.46 (s, 1H, C-H), 4.19 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂), 3.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 174.2 (C=O), 168.3 (C=N), 134.5 (C_{Ar}-H), 134.0 (C_q), 133.1 (C_q), 131.0 (C_{Ar}-H), 130.4 (C_{Ar}-H), 130.0 (C_q), 130.0 (C_{Ar}-H), 129.2 (C_{Ar}-H), 129.0 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 127.7 (C_{Ar}-H), 87.10 (C-H), 62.04 (C-Br), 39.90 (CH₂) ppm;

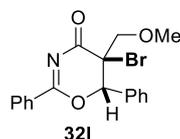
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, *Nebendiastereomer*) δ = 174.3 (C=O), 170.0 (C=N), 135.5 (C_q), 134.6 (C_{Ar}-H), 132.5 (C_q), 130.7 (C_{Ar}-H), 130.3 (C_{Ar}-H), 130.0 (C_{Ar}-H), 129.9 (C_q), 129.5 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 127.7 (C_{Ar}-H), 82.67 (C-H), 61.65 (C-Br), 41.88 (CH₂) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1593, 1559, 1450, 1340, 732, 698 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 420 (100), 422 (98) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₃H₁₉BrNO₂⁺ [M+H]⁺ 420.0594, gefunden 420.0594.

5-Brom-5-(methoxymethyl)-2,6-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32I)



Gemäß AVV 4 wurde **31I** (44.3 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C umgesetzt. Aufarbeitung und Aufreinigung nach 3 h lieferte **32I** als farbloses Öl (19.6 mg, 52.5 μmol, 35 %, d.r. = 66:34).

R_f = 0.36 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 8.33 – 8.24 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.72 – 7.61 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.51 – 7.45 (m, 4H, C_{Ar}-H), 7.39 – 7.32 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.96 (s, 1H, CH), 4.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂) ppm;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, *Nebendiastereomer*) δ = 8.33 – 8.24 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.72 – 7.61 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.51 – 7.45 (m, 4H, C_{Ar}-H), 7.39 – 7.32 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.06 (s, 1H, CH), 3.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂) ppm;

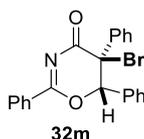
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.9 (C=O), 169.3 (C=N), 134.6 (C_{Ar}-H), 133.3 (C_q), 130.2 (C_{Ar}-H), 130.1 (C_{Ar}-H), 130.1 (C_q), 129.3 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 127.3 (C_{Ar}-H), 86.9 (CH), 73.7 (CH₂), 59.3 (OMe), 55.8 (C_q) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1591, 1553, 1450, 1361, 1339, 1321, 1294, 1103, 969 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 374 (100), 376 (98) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₈H₁₇BrNO₃⁺ [M+H]⁺ 374.0386, gefunden 374.0387.

5-Brom-2,5,6-triphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32m)



Gemäß AVV 4 wurde **31m** (49.5 mg, 15.0 μmol) bei 50 °C für 16 h gerührt und lieferte **32m** als farblosen Feststoff (36.9 mg, 91.0 μmol, 61%, d.r. >99:1, r.r. = 53:47, untrennbares Regioisomergemisch).

R_f = 0.40 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.32 – 8.25 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.77 – 7.71 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.52 – 7.47 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 5H), 7.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H, CH) ppm;

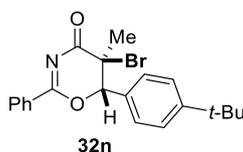
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 173.1 (C=O), 169.9 (C=N), 135.9 (C_q), 134.8 (C_q), 133.2, 132.4, 130.2, 129.7, 129.4, 129.2, 129.1, 128.9, 127.9, 125.2, 88.07 (C-Br), 64.28 (CH) ppm*;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 406 (100), 408 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺) berechnet für C₂₂H₁₇BrNO₂⁺ [M+H]⁺ 406.0437, gefunden 406.0438.

*Die ¹³C-Signale konnten aufgrund der Überlappungen mit anderen Regioisomeren nicht alle zugeordnet werden.

5-Brom-6-(4-tert-butylphenyl)-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32n)



31n (68.0 mg, 0.15 mmol) wurde gemäß AVV 4 bei 50 °C umgesetzt. **32n** wurde nach 18 h als farbloses Öl erhalten (37.8 mg, 90.0 μmol, 63%, d.r. 65:35);

R_f = 0.53 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃; *Hauptdiastereomer*) δ = 8.30 – 8.20 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.66 – 7.59 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.52 – 7.45 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.41 – 7.34 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.23 – 7.17 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.86 (s, 1H, CH), 1.74 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 9H, Me) ppm;

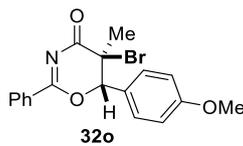
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 174.4 (C=O), 168.8 (C=N), 153.6 (C_q), 134.4 (C_{Ar}-H), 130.5 (C_q), 130.2 (C_q), 130.1 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 127.2 (C_{Ar}-H), 126.4 (C_{Ar}-H), 89.07 (CH), 53.97 (C-Br), 34.90 (C_q), 31.27 (Me), 24.04 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1713, 1591, 1559, 1450, 1357, 1321, 1296, 1266, 1250, 1108, 1064, 702 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 400 (100), 402 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₁H₂₃BrNO₂⁺ [M+H]⁺ 400.0907, gefunden 400.0908.

5-Brom-6-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (32o)



Gemäß AVV X wurde **31o** (44.0 mg, 14.9 μ mol) bei RT umgesetzt. Nach 16 h wurde **32o** als farbloser Feststoff erhalten (38.1 mg, 0.10 mmol, 68% Ausbeute, d.r.= 61:39)

Schmp. 133 – 136 °C (EtOAc);

R_f = 0.45 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 8.26 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.50 – 7.45 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 5.83 (s, 1H, C-H), 3.79 (s, 3H, OMe), 1.73 (s, 3H, Me) ppm;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *Nebendiastereomer*) δ = 8.26 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 7.71 – 7.57 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.57 – 7.42 (m, 4H, C_{Ar}-H), 7.10 – 6.97 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.22 (s, 1H, C-H), 3.88 (m, 3H, OMe), 1.81 (s, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*) δ = 174.3 (C=O), 168.7 (C=N), 160.8 (C_q), 134.3 (C_{Ar}-H), 130.1 (C_q), 129.9 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.6 (C_{Ar}-H), 125.4 (C_q), 114.7 (C_{Ar}-H), 88.80 (C-H), 55.36 (OMe), 54.07 (C-Br), 23.85 (Me) ppm;

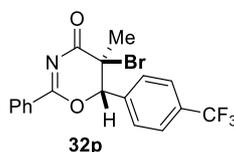
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, *Nebendiastereomer*) δ = 175.2 (C=O), 169.8 (C=N), 161.0 (C_q), 134.5 (C_{Ar}-H), 130.0 (C_q), 129.9 (C_{Ar}-H), 129.9 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 124.1 (C_q), 113.8 (C_{Ar}-H), 84.39 (C-H), 56.16 (C-Br), 55.54 (OMe), 22.58 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1708, 1591, 1554, 1515, 1450, 1360, 1176, 1134, 1063, 1027, 964, 909, 831, 700 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 374 (100), 376 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₈H₁₇BrNO₃⁺ [M+H]⁺ 374.0386, gefunden 374.0386.

5-Brom-5-methyl-2-phenyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-one (32p)



Gemäß AVV 4 wurde **31p** (50.0 mg, 0.15 mmol) bei RT umgesetzt. Aufarbeitung nach 19 h lieferte **32p** als farbloses Öl (19.7 mg, 50.0 μ mol, 31%, d.r. = 90:10, r.r. = 60:40).

R_f = 0.43 (*n*-Hexane/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 – 8.19 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.75 – 7.64 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.55 – 7.46 (m, 4H, C_{Ar}-H), 5.98 (s, 1H, CH), 1.77 (s, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 173.8 (C=O), 168.6 (C=N), 137.2 (C_q), 134.8 (C_{Ar}-H), 132.5 (q, *J* = 32.9 Hz, C_qCF₃), 130.1 (C_{Ar}-H), 129.7 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 126.4 (q, *J* = 3.8 Hz, 2x C_{Ar}-H), 123.6 (q, *J* = 272.4 Hz, CF₃), 87.87 (CH), 53.76 (C-Br), 23.66 (Me) ppm;

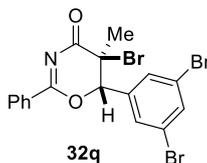
¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -63.04 ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1713, 1592, 1559, 1451, 1361, 1324, 1298, 1169, 1131, 1068, 1018, 700 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 412 (100), 414 (96) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺) berechnet für C₁₈H₁₄BrF₃NO₂⁺ [M+H]⁺ 412.0155, gefunden 412.0153.

5-Brom-6-(3,5-dibromphenyl)-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (**32q**)



Gemäß AVV 4 wurde **31q** (63.5 mg, 0.15 mmol) bei RT für 36 h gerührt. Das Produkt **32q** wurde als farbloser Feststoff erhalten (31.0 mg, 60.0 μ mol, 41% Ausbeute, d.r. > 99:1, r.r.= 46:54).

Schmp. 184 °C (CHCl₃);

R_f = 0.43 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.32 – 8.17 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.70 – 7.63 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.56 – 7.48 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, C_{Ar}-H), 5.80 (s, 1H, CH), 1.76 (s, 3H, Me) ppm;

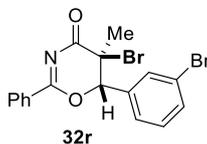
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 173.5 (C=O), 168.3 (C=N), 136.9 (C_q), 136.1 (C_{Ar}-H), 134.9 (C_{Ar}-H), 130.1 (C_{Ar}-H), 129.5 (C_{Ar}-H), 129.4 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 123.9 (C_q), 86.89 (CH), 53.88 (C-Br), 23.54 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1729, 1684, 1590, 1555, 1451, 1352, 1291, 1254, 1093, 1066, 1026, 859, 733, 702 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 500 (31), 502 (100), 504 (98), 506 (30) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₇H₁₃Br₃NO₂⁺ [M+H]⁺ 499.8491, gefunden 499.8489.

5-Brom-6-(3-bromphenyl)-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-on (**32r**)



Gemäß AVV 4 wurde **31r** (51.6 mg, 0.15 mmol) bei 50 °C für 24 h gerührt. Das Produkt **32r** wurde als farbloses Öl isoliert (41.9 mg, 99.0 μ mol, 66%, r.r = 77:23, d.r. = 90:10).

R_f = 0.45 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.33 – 8.20 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.68 – 7.63 (m, 1H, C_{Ar}-H), 7.56 (dt, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.53 – 7.46 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.28 – 7.22 (m, 2H, C_{Ar}-H), 5.84 (s, 1H, CH), 1.75 (s, 3H, Me) ppm;

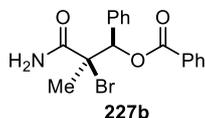
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 173.9 (C=O), 168.6 (C=N), 135.5 (C_q), 134.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 133.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 131.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.7 (C_q), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 123.3 (C_q), 87.92 (CH), 53.76 (C-Br), 23.75 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1717, 1591, 1450, 1355, 1294, 703 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 422 (52), 424 (100), 426 (50) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.9386, gefunden 421.9388.

3-Amino-2-brom-2-methyl-3-oxo-1-phenylpropyl benzoat (227b)



AVV 5 folgend wurde **31b** (40.0 mg, 0.15 mmol) bei RT innerhalb von 3 h umgesetzt. Das Produkt **227b** wurde als farbloser Feststoff erhalten (31.7 mg, 87.0 μmol , 59%, d.r. > 99:1);

Schmp. 174-177 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2);

R_f = 0.22 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

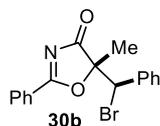
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.22 – 8.05 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.68 – 7.57 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.55 – 7.45 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.38 – 7.26 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.58 (s, 1H, NH_2), 6.44 (s, 1H, CH), 6.00 (s, 1H, NH_2), 2.08 (s, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.3 (C=O), 164.8 (C=O), 135.9 (C_q), 133.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.0 (C_q), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 79.22 (CH), 68.78 (C-Br), 28.18 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1725, 1680, 1451, 1315, 1260, 1093, 1069, 1025, 734, 709, 699 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 384 (100), 386 (97) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.0386, gefunden 362.0388.

5-(Brom(phenyl)methyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methylloxazol-4(5H)-on (30b)

AVV 5 folgend wurde **31b** (40.0 mg, 0.15 mmol) bei RT innerhalb von 3 h umgesetzt. Das Produkt **30b** wurde als farbloses Öl erhalten (6.6 mg, 19 μ mol, 12%, d.r. > 99:1).

R_f = 0.32 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

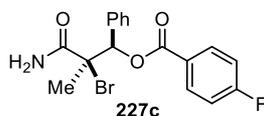
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.35 – 8.09 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.80 – 7.67 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.59 – 7.45 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.44 – 7.33 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.25 – 7.00 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.25 (s, 1H, CH), 1.84 (s, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 190.0 (C=N), 185.4 (C=O), 135.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 135.4 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.4 (C_q), 89.24 (C_q), 55.98 (CH), 23.18 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1756, 1730, 1685, 1603, 1590, 1546, 1507, 1452, 1357, 1261, 1153, 1102, 1089, 765, 700 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 344 (100), 346 (97) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 344.0281, gefunden 344.0280.

3-Amino-2-brom-2-methyl-3-oxo-1-phenylpropyl 4-fluorobenzoat (227c)

Gemäß AVV 5 wurde **31c** (42.5 mg, 0.15 mmol) umgesetzt. Nach 16 h wurde **227c** als farbloser Feststoff erhalten (41.4 mg, 11.4 μ mol, 75%, d.r. < 99:1);

Schmp. 180 – 183 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3);

R_f = 0.21 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.29 – 8.08 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.57 – 7.44 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.35 – 7.28 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.22 – 7.11 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.55 (s, 1H, NH), 6.41 (s, 1H, CH), 5.86 (s, 1H, NH), 2.07 (s, 3H, CH_3) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.2 (C=O), 166.2 (q, J = 255.0 Hz, C-F), 163.9 (C=O), 135.8 (C_{Ar}-H), 132.6 (d, J = 9.4 Hz, C_{Ar}-H), 132.5 (C_{Ar}-H), 129.0 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 125.9 (d, J = 3.0 Hz, C_q), 116.0 (d, J = 22.1 Hz, C_{Ar}-H), 79.29 (CH), 68.97 (C-Br), 28.28 (Me) ppm;

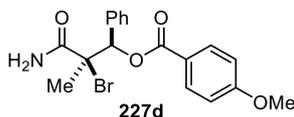
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -104.45 ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1726, 1680, 1601, 1507, 1258, 1240, 1154, 1103, 1088, 853, 764, 731, 700, 689 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 402 (100), 404 (96) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₇H₁₆BrFNO₃⁺ [M+H]⁺ 380.0292, gefunden 380.0291.

3-Amino-2-brom-2-methyl-3-oxo-1-phenylpropyl 4-methoxybenzoat (227d)



Gemäß AVV 5 wurde **31d** (44.3 mg, 0.15 mmol) bei RT für 24 h gerührt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten (43.1 mg, 0.11 mmol, 74%, d.r. > 99:1).

Schmp. 152 – 154 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.16 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

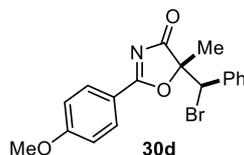
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.20 – 7.99 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.57 – 7.47 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.34 – 7.29 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.00 – 6.91 (m, 2H, C_{Ar}-H), 6.57 (br. s, 1H, NH), 6.40 (s, 1H, CH), 5.86 (br. s, 1H, NH), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.06 (s, 3H, CH₃) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 171.4 (C=O), 164.6 (C=O), 164.0 (C_q), 136.1 (C_q), 132.1 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 128.1 (C_{Ar}-H), 121.9 (C_q), 114.0 (C_{Ar}-H), 78.85 (C-H), 69.03 (C-Br), 55.65 (OMe), 28.20 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1718, 1681, 1604, 1511, 1254, 1167, 1096, 1027, 767, 700 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z = 414 (100), 416 (97) [M+Na]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₈H₁₉BrNO₄⁺ [M+H]⁺ 392.0492, gefunden 392.0491.

5-(Brom(phenyl)methyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methylloxazol-4(5H)-on (**30d**)

Gemäß AVV 5 wurde **31d** (44.3 mg, 0.15 mmol) bei RT für 24 h gerührt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten (16.0 mg, 40.0 μ mol, 24%, d.r. > 99:1);

R_f = 0.21 (*n*-Hexan/EtOAc 3:1);

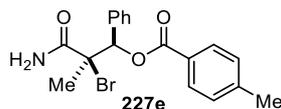
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.28 – 7.96 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.44 – 7.31 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.18 – 7.10 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.07 – 6.95 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.24 (s, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 1.82 (s, 3H, CH_3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 189.9 (C=O), 184.8 (C=N), 165.7 (C_q), 135.6 (C_q), 132.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 117.5 (C_q), 114.64 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 89.03 (C_q), 56.28 (C-H), 55.86 (OMe), 23.23 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1748, 1604, 1582, 1547, 1497, 1454, 1425, 1360, 1264, 1172, 1149, 699 cm^{-1} ;

MS (ESI $^+$) m/z (%) = 374 (100), 376 (97) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

HRMS (ESI $^+$) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 374.0386, gefunden 374.0386.

3-Amino-2-brom-2-methyl-3-oxo-1-phenylpropyl 4-methylbenzoat (**227e**)

Gemäß AVV 5 wurde **31e** (41.9 mg, 0.15 mmol) bei RT für 16 h gerührt. Das Produkt **227e** wurde als farbloser Feststoff erhalten (37.1 mg, 98.0 μ mol, 66%, d.r. > 99:1).

Schmp. 186 – 189 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2);

R_f = 0.22 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.16 – 8.00 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.55 – 7.46 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.35 – 7.27 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.57 (br. s, 1H, NH), 6.42 (s, 1H, CH), 5.86 (br. s, 1H, NH), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3) ppm;

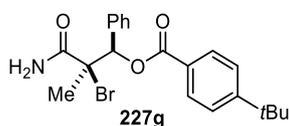
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.3 (C=O), 164.9 (C=O), 144.5 (C_q), 136.0 (C_q), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.9 (C_q), 79.03 (C-H), 68.88 (C-Br), 28.19 (Me), 21.87 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1724, 1684, 1611, 1314, 1262, 1177, 1094, 1020, 750, 732, 700 cm^{-1} ;

MS (ESI $^+$) m/z (%) = 398 (100), 400 (98) [M+Na] $^+$;

HRMS (ESI $^+$): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3^+$ [M+H] $^+$ 376.0543, gefunden 376.0542.

3-Amino-2-brom-2-methyl-3-oxo-1-phenylpropyl 4-(tert-butyl) benzoat (227g)



Gemäß AVV 5 wurde **31g** (48.0 mg, 0.15 mmol) für 16 h gerührt und lieferte **227g** als farbloses Öl (43.9 mg, 10.5 μmol , 70% *d.r.* > 99:1).

R_f = 0.23 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

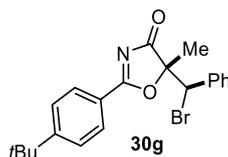
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.23 – 8.00 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.59 – 7.46 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.40 – 7.26 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.59 (br. s, 1H, NH), 6.41 (s, 1H, CH), 5.87 (br. s, 1H, NH), 2.07 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 9H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 171.3 (C=O), 164.8 (C=O), 157.5 (C_q), 136.0 (C_q), 129.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.8 (C_q), 125.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 78.99 (CH), 68.86 (C-Br), 35.31 (C_q), 31.23 (Me), 28.18 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1725, 1684, 1608, 1315, 1264, 1189, 1112, 1093, 1016, 853, 772, 737, 699 cm^{-1} ;

MS (ESI $^+$) m/z (%) = 440 (100), 442 (97) [M+Na] $^+$;

HRMS (ESI $^+$): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3$ [M+H] $^+$ 418.1012, gefunden 418.1010.

5-(Brom(phenyl)methyl)-2-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-methyloxazol-4(5H)-one (**30g**)

Nach AVV 5 wurde aus **31g** (48.0 mg, 0.15 mmol) nach 16 h **30g** als farblos Öl erhalten (10.8 mg, 2.70 μ mol, 18% d.r. > 99:1).

R_f = 0.53 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

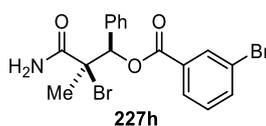
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.14 – 8.00 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.57 – 7.50 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.45 – 7.33 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.19 – 7.10 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.24 (s, 1H, CH), 1.82 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 9H, CH_3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 190.1 (C=N), 185.3 (C=O), 160.0 (C_q), 135.6 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 126.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 122.5 (C_q), 89.03 (C-Br), 56.05 (C-H), 35.67 (C_q), 31.13 (Me), 23.25 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1755, 1608, 1581, 1546, 1498, 1413, 1373, 1367, 1352, 1147, 701 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 400 (100), 402 (97) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 400.0907, gefunden 400.0905.

3-Amino-2-brom-2-methyl-3-oxo-1-phenylpropyl 3-brombenzoate (**227h**)

AVV 5 folgend wurde **31h** (51.6 mg, 0.15 mmol) umgesetzt. Nach 24 h wurde **227h** als farbloser Feststoff isoliert (43.0 mg, 97.0 μ mol, 65% yield, d.r. > 99:1).

Schmp. 149 – 152 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2);

R_f = 0.22 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.25 (t, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.07 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.74 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.53 – 7.45 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.34 – 7.31 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.56 (br. s, 1H, NH), 6.43 (s, 1H, CH), 6.02 (br. s, 1H, NH), 2.07 (s, 3H, CH_3) ppm;

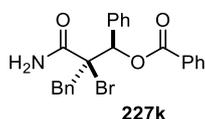
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.2 (C=O), 163.6 (C=O), 136.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 135.6 (C_{q}), 132.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 131.6 (C_{q}), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 122.9 (C_{q}), 79.56 (C-H), 68.73 (C-Br), 28.26 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1730, 1684, 1570, 1281, 1247, 1105, 1080, 1067, 999, 743, 700 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 462 (51), 464 (100), 466 (50) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.9491, gefunden 439.9491.

3-Amino-2-benzyl-2-brom-3-oxo-1-phenylpropyl benzoat (227k)



Imid **31k** (22.9 mg, 7.0 μmol) wurde gemäß AVV 5 in CH_2Cl_2 (2.5 mL, 0.3 M) umgesetzt. Nach 24 h wurde **227k** als farbloser Feststoff erhalten (25.5 mg, 5.80 μmol , 83%, *d.r.* = 88:12).

Schmp. >230 $^{\circ}\text{C}$;

R_f = 0.27 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 ; *Hauptdiastereomer*) δ = 8.28 – 8.18 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.68 – 7.51 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.43 – 7.24 (m, 9H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.68 (s, 1H, CH), 6.23 (s, 1H, NH), 5.38 (s, 1H, NH), 3.84 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH_2), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 1H, CH_2) ppm;

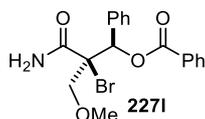
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , *Nebendiastereomer*) δ = 8.15 – 8.09 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.67 – 7.49 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.48 – 7.21 (m, 9H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.59 (s, 1H, CH), 5.56 (s, 1H, NH) zweites NH-Signal wurde nicht gefunden, 3.76 (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH_2), 2.73 (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*) δ = 170.5 (C=O), 164.3 (C=O), 135.7 (C_{q}), 134.5 (C_{q}), 133.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 131.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.8 (C_{q}), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 79.50 (CH), 77.10 (C-Br), 44.47 (CH_2) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1726, 1681, 1451, 1315, 1261, 1107, 1069, 1026, 711, 699 cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 460 (100), 462 (97) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.0699, gefunden 438.0700.

3-Amino-2-brom-2-(methoxymethyl)-3-oxo-1-phenylpropyl benzoat (227l)

Gemäß AVV 5 wurde **31l** (29.5 mg, 10.0 μmol) umgesetzt. Nach 16 h wurde **227l** als farbloser Feststoff erhalten (18.7 mg, 4.80 μmol , 48% yield d.r. > 99:1).

Schmp. 126 °C (CH_2Cl_2);

R_f = 0.10 (*n*-Hexan/EtOAc 3:1);

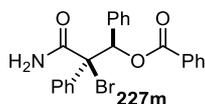
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.22 – 8.08 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.66 – 7.58 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.58 – 7.44 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.40 – 7.26 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 6.73 (br. s, 1H, NH), 6.59 (s, 1H, CH), 5.80 (br. s, 1H, NH), 4.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H, CH_2), 3.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H, CH_2), 3.44 (s, 3H, OMe) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.0 (C=O), 164.5 (C=O), 135.3 (C_{q}), 133.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 129.6 (C_{q}), 129.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 77.33 (C-H), 76.70 (CH_2), 72.83 (C-Br), 59.72 (OMe) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1726, 1685, 1584, 1451, 1316, 1264, 1094, 1069, 1026, 711 cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 414 (100), 416 (97) [$\text{M}+\text{Na}$]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}_4^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 392.0492, gefunden 392.0492.

3-Amino-2-brom-3-oxo-1,2-diphenylpropyl benzoat (227m)

Gemäß AVV 5 wurde **31m** (49.4 mg, 0.15 mmol) innerhalb von 24 h umgesetzt. Produkt **227m** wurde als farbloser Feststoff erhalten (6.0 mg, 1.4 μmol , 9%, d.r. > 99:1);

Schmp. >230 °C;

R_f = 0.17 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.04 – 7.96 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.74 – 7.67 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.61 – 7.48 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.45 – 7.38 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.37 – 7.31 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.29 – 7.20 (m, 3H $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 7.04 (s, 1H, CH), 6.26 (br. s, 1H, NH), 5.60 (br. s, 1H, NH) ppm;

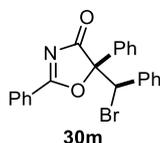
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 170.5 (C=O), 164.5 (C=O), 136.6 (C_q), 136.1 (C_q), 133.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.8 (C_q), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 77.73 (CH), 73.76 (C-Br) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1717, 1668, 1606, 1267, 1105, 1093, 975, 710, 694 cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 446 (100), 448 (97) [$\text{M}+\text{Na}$]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 424.0543, gefunden 424.0541.

5-(Brom(phenyl)methyl)-2,5-diphenyloxazol-4(5H)-on (30m)



Gemäß AVV 5 wurde **31m** (49.4 mg, 0.15 mmol) innerhalb von 24 h umgesetzt. Produkt **30m** wurde als farbloser Feststoff erhalten (27.3 mg, 6.70 μmol , 45 %, d.r. = 90:10).

Schmp. 196 °C (CHCl_3);

R_f = 0.40 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

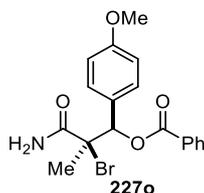
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.31 – 8.24 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.81 – 7.72 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.62 – 7.54 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.53 – 7.47 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.46 – 7.39 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.23 – 7.12 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.59 (s, 1H, CH) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 187.6 (C=N), 185.3 (C=O), 135.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 135.5 (C_q), 134.9 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.3 (C_q), 125.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 91.21 (C_q), 57.49 (CH) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1754, 1603, 1590, 1549, 1489, 1450, 1351, 1178, 1067, 907, 750, 730, 700, 661 cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 406 (100), 408 (96) [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 406.0437, gefunden 406.0438.

3-Amino-2-brom-1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-oxopropyl benzoat (227o)

Gemäß AVV 5 wurde **31o** (44.3 mg, 0.15 mmol) für 16 h gerührt. Das Produkt **227o** wurde als farbloser Feststoff erhalten (26.4 mg, 7.00 μ mol, 45%, d.r. 74:26).

$R_f = 0.14$ (*n*-Hexan/EtOAc 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*) $\delta = 8.16 - 8.10$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.64 – 7.58 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.46 – 7.42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.86 – 6.81 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.57 (br. s, 1H, NH), 6.37 (s, 1H, CH), 5.72 (br. s, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3) ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , *Nebendiastereomer*) $\delta = 8.16 - 8.10$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.64 – 7.58 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.53 – 7.41 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.86 – 6.81 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.33 (s, 1H, CH), 5.85 (br. s, 1H, NH) second NH signal not detected, 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3) ppm;

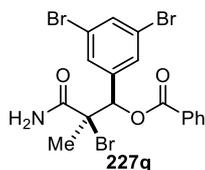
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*) $\delta = 171.4$ (C=O), 164.8 (C=O), 160.0 (C_q), 133.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.7 (C_q), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.0 (C_q), 113.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 79.1 (CH), 69.2 (C-Br), 55.3 (OMe), 28.2 (Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , *Nebendiastereomer*) $\delta = 172.4$ (C=O), 164.5 (C=O), 160.2 (C_q), 133.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.8 (C_q), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 127.5 (C_q), 113.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 78.69 (CH), 69.79 (C-Br), 55.37 (OMe), 27.56 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1724, 1681, 1513, 1249, 1176, 1105, 1095, 1069, 1026, 710$ cm^{-1} ;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 414 (100), 416 (97) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI⁺): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.0492, gefunden 392.0491.

3-Amino-2-brom-1-(3,5-dibromphenyl)-2-methyl-3-oxopropyl benzoat (227q)

Gemäß AVV 5 wurde **31q** (63.5 mg, 0.15 mmol) für 16 h gerührt. **227q** wurde als farbloser Feststoff erhalten (12.5 mg, 2.40 μ mol, 15%, d.r. > 99:1).

Schmp. 123 °C (CH_2Cl_2);

$R_f = 0.30$ (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

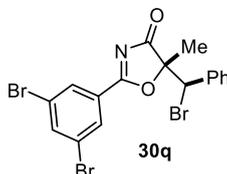
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.17 - 8.08$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.67 – 7.62 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.62 (s, 1H, NH), 6.36 (s, 1H, CH), 5.89 (s, 1H, NH), 2.09 (s, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.8$ (C=O), 164.7 (C=O), 139.9 (C_q), 134.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 134.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.0 (C_q), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 122.6 (C_q), 68.8 (CH), 29.8 (CBr), 28.7 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1729, 1684, 1584, 1559, 1451, 1261, 1093, 1068, 1026, 743, 710, 689$ cm^{-1} ;

MS (ESI^+) m/z (%) = 540 (35), 542 (100), 544 (98), 546 (30) $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

HRMS (ESI^+) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517.8597, gefunden 517.8595.

5-(Brom(3,5-dibromphenyl)methyl)-5-methyl-2-phenyloxazol-4(5H)-on (30q)

Gemäß AVV 5 wurde **31q** (63.5 mg, 0.15 mmol) bei RT innerhalb von 16 h zu **30q** umgesetzt, welches als farbloser Feststoff isoliert wurde (51.1 mg, 0.10 mmol, 69%, d.r. 95:5).

Schmp. 186 – 190 °C (CH_2Cl_2);

$R_f = 0.47$ (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.24 – 8.16 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.73 (ddt, *J* = 8.1, 7.0, 1.4 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.60 – 7.51 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.49 – 7.40 (m, 3H, C_{Ar}-H), 5.09 (s, 1H, CH), 1.83 (s, 3H, CH₃) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 189.4 (C=O), 185.6 (C=N), 139.0 (C_q), 139.0 (C_{Ar}-H), 135.1 (C_{Ar}-H), 130.8 (C_{Ar}-H), 130.4 (C_{Ar}-H), 129.3 (C_{Ar}-H), 125.0 (C_q), 122.9 (C_q), 88.51 (C_q), 53.52 (CH), 22.86 (Me) ppm;

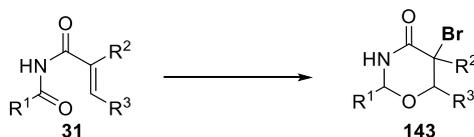
IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1751, 1602, 1589, 1543, 1490, 1451, 1351, 1146, 862, 753, 730, 705, 690 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 500 (34), 502 (100), 504 (97), 506 (30) [M+H]⁺;

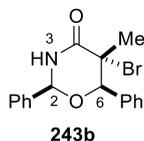
HRMS (ESI⁺) berechnet für C₁₇H₁₃Br₃NO₂⁺ [M+H]⁺ 499.8491, gefunden 499.8488.

3.2 Synthese von Oxazinanen **243** in einer Eintopfreaktion

AVV 6: Synthese der Oxaziane **243**



Imid **31** (0.15 mmol, 1.0 Äq.), NBS (0.18 mmol, 1.2 Äq.) sowie **209** (15.0 μmol, 0.1 Äq.) wurden in ein Reaktionsgefäß aus Braunglas mit Septum eingewogen und unter Schutzgas in trockenem HFIP (0.5 mL, 0.3 M) gelöst. Die Reaktion wurde auf 50 °C erwärmt und für 4-6 Stunden gerührt, bis die Reaktionskontrolle mittels DC einen vollständigen Umsatz des Edukts anzeigte. Das Reaktionsgefäß wurde für den Druckausgleich mit einem Argonballon bestückt, und NaCNBH₃ (0.30 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung hinzugefügt. Es wurde für 24 h bei 50 °C weiter gerührt, dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 M NaOH-Lösung (3 mL) abgebrochen und mit dest. H₂O (3 mL) und EtOAc (5 mL) verdünnt. Die wässr. Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 mL), die organischen Phasen vereinigt, mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc = 7:3).

5-Brom-5-methyl-2,6-diphenyl-1,3-oxazinan-4-on (**243b**)

Gemäß AVV 6 wurde Imid **31b** (40.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) mit NBS (32.0 mg, 0.18 mmol) in HFIP bei 50 °C umgesetzt. Nach Zugabe von NaCNBH₃ (18.9 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) wurde für 24 h gerührt. **243b** wurde als farbloser Feststoff erhalten (32.6 mg, 9.4 μmol 63%, d.r. = 99:1).

Schmp. 182 -184 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.23 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 – 7.53 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.51 – 7.42 (m, 5H, C_{Ar}-H), 7.39 – 7.33 (m, 3H, C_{Ar}-H), 6.89 (s, 1H, NH), 5.97 (s, 1H, CH), 5.41 (s, 1H, CH), 1.74 (s, 3H, Me) ppm;

Tabelle 28. Entscheidende NOESY-Wechselwirkungen in **243b**.

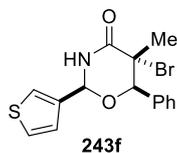
Proton	¹ H-NMR (δ, m, <i>J</i>)	NOESY
2	5.97 (s, 1H)	3
3	6.89 (s, 1H)	6, 2
6	5.41 (s, 1H)	3

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.8 (C=O), 137.3 (C_q), 134.8 (C_q), 130.3 (C_{Ar}-H), 129.1 (C_{Ar}-H), 129.0 (C_{Ar}-H), 128.8 (C_{Ar}-H), 128.5 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 127.2 (C_{Ar}-H), 126.9 (C_{Ar}-H), 86.13 (CH), 85.01 (CH), 60.77 (C-Br), 24.58 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1646, 1453, 1393, 1371, 1309, 1118, 1045, 1026, 893, 764, 735, 696 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 346 (100), 348 (95) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₇H₁₇BrNO₂⁺ [M+H]⁺ 346.0437, gefunden 346.0439.

5-Brom-5-methyl-6-phenyl-2-(thiophen-3-yl)-1,3-oxazinan-4-on (**243f**)

Gemäß AVV 6 wurde **31f** (50.4 mg, 185 μ mol) mit NBS (39.2 mg, 0.22 mmol, 1.2 Äq.) und NaCNBH₃ (23.3 mg, 0.37 mmol, 2.0 Äq.) in HFIP (0.6 mL, 0.3 M) bei 50 °C umgesetzt. Das Produkt **243f** wurde als farbloser Feststoff erhalten (39.2 mg, 11.1 μ mol, 60%, d.r. = 91:9).

R_f = 0.17 (*n*-Hexan/EtOAc = 6:4);

Schmp. 216 °C (EtOAc/CH₂Cl₂);

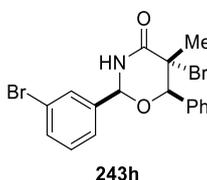
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 – 7.51 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.50 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.41 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.41 – 7.32 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.22 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 6.22 (br. s, 1H, NH), 6.11 (s, 1H, CH), 5.40 (s, 1H, CH), 1.77 (s, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 169.5 (C=O), 138.8 (C_q), 134.7 (C_q), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 128.0 (C_{Ar}-H), 127.7 (C_{Ar}-H), 125.4 (C_{Ar}-H), 125.1 (C_{Ar}-H), 85.13 (CH), 81.97 (CH), 60.75 (CBr), 24.64 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1674, 1455, 1378, 1317, 1289, 1113, 1047, 784, 750, 738, 701 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) m/z (%) = 352 (100), 354 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺) :berechnet für C₁₅H₁₅BrNO₂S⁺ [M+H]⁺ 352.0001; gefunden 352.0000.

5-Brom-2-(3-bromphenyl)-5-methyl-6-phenyl-1,3-oxazinan-4-on (**243h**)

Gemäß AVV 6 wurden Imid **31h** (51.6 mg, 0.15 mmol), NBS (32.0 mg, 0.18 mmol, 1.2 Äq.) und NaCNBH₃ (18.9 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) zu **243h** umgesetzt, das als farbloser Feststoff erhalten wurde (34.0 mg, 8.0 μ mol, 53% d.r. = 99:1).

Schmp. 189 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.24 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.60 – 7.51 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.45 – 7.36 (m, 4H, C_{Ar}-H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_{Ar}-H), 7.28 (s, 1H, NH), 5.95 (s, 1H, CH), 5.39 (s, 1H, CH), 1.72 (s, 3H, Me) ppm;

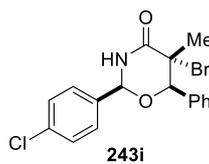
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 170.1 (C=O), 139.3 (C_q), 134.4 (C_q), 133.4 (C_{Ar}-H), 130.7 (C_{Ar}-H), 129.9 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 128.0 (C_{Ar}-H), 125.7 (C_{Ar}-H), 123.1 (C_q), 85.23 (CH), 84.95 (CH), 60.50 (C-Br), 24.49 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1672, 1454, 1386, 1319, 1296, 1205, 1118, 1071, 1047, 999, 782, 749, 699, 680 cm⁻¹

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 424 (54), 426 (100), 428 (50) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₇H₁₆Br₂NO₂⁺ [M+H]⁺ 423.9542, gefunden 423.9543 .

5-Brom-2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-6-phenyl-1,3-oxazinan-4-on (**243i**)



Gemäß AVV 6 wurde Imid **31i** (45.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) mit NBS (32.0 mg, 0.18 mmol, 1.2 Äq.) und NaCNBH₃ (18.9 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) zu **243i** umgesetzt, welches als farbloser Feststoff erhalten wurde (34.7 mg, 9.10 μmol, 61%, d.r. > 99:1).

Schmp. 196 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.24 (*n*-Hexan/EtOAc 2:1);

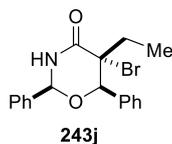
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.62 – 7.51 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.51 – 7.36 (m, 4H, C_{Ar}-H), 7.43 – 7.31 (m, 3H, C_{Ar}-H), 6.92 (br. s, 1H, NH), 5.97 (s, 1H, CH), 5.40 (s, 1H, CH), 1.74 (s, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 169.8 (C=O), 136.3 (C_q), 135.7 (C_q), 134.5 (C_q), 129.4 (C_{Ar}-H), 128.9 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 128.0 (C_{Ar}-H), 85.42 (CH), 85.05 (CH), 60.57 (C-Br), 24.58 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1671, 1493, 1454, 1385, 1319, 1296, 1117, 1089, 1046, 1015, 836, 785, 752, 700 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 380 (100), 382 (96) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺) berechnet für C₁₇H₁₆BrClNO₂⁺ [M+H]⁺ 380.0047 gefunden 380.0046.

5-Brom-5-ethyl-2,6-diphenyl-1,3-oxazinan-4-on (243j)

Gemäß AVV 6 wurde Imid **31j** (42.0 mg, 0.15 mmol, *E/Z* = 64:32) mit NBS (32.0 mg, 0.18 mmol, 1.2 Äq.) und NaCNBH₃ (18.9 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) zu **243j** umgesetzt, das als farbloser Feststoff erhalten wurde (25.0 mg, 6.9 μmol, 46%, d.r. = 84:16).

Schmp. 182 °C (CH₂Cl₂);

R_f = 0.28 (*n*-Hexan/EtOAc 7:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 – 7.58 (m, 2H, C_{Ar}-H), 7.50 – 7.39 (m, 2H C_{Ar}-H), 7.39 – 7.33 (m, 3H, C_{Ar}-H), 7.39 – 7.33 (m, 3H, C_{Ar}-H), 6.84 (s, 1H, NH), 5.97 (s, 1H, CH), 5.48 (s, 1, CH), 2.19 – 1.89 (m, 2H, CH₂), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, Me) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.4 (C=O), 137.3 (C_q), 134.8 (C_q), 130.4 (C_{Ar}-H), 129.1 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.2 (C_{Ar}-H), 127.9 (C_{Ar}-H), 127.0 (C_{Ar}-H), 86.42 (CH), 85.63 (CH), 66.39 (CBr), 30.49 (CH₂), 11.28 (Me) ppm;

IR (Film) $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1648, 1472, 1455, 1394, 1307, 1285, 1128, 1053, 1028, 722, 695 cm⁻¹;

MS (ESI⁺) *m/z* (%) = 360 (100), 392 (97) [M+H]⁺;

HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₈H₁₉BrNO₂⁺ [M+H]⁺ 360.0594, gefunden 360.0594.

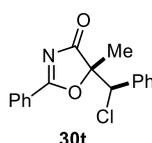
3.3 Versuchsvorschrift zur asymmetrischen Bromzyklisierung

Der chirale Induktor (0.1 -0.5 Äq.) und NBS (16.0 mg, 90 μmol, 1.1 Äq.) sowie **209** (2.3 mg, 7.5 μmol, 0.1 Äq.) wurden in ein ofengetrocknetes Braunglasvial eingewogen. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Schraubdeckel mit Septum bestückt, und durch abwechselndes Evakuieren und Besticken mit Argon eine Schutzgasatmosphäre erzeugt. Die Feststoffe wurden in dem jeweiligen Lösungsmittel (1.0 mL, 0.08 M) gelöst und auf die gewünschte Temperatur gebracht. Anschließend wurde Imid **31b** (20 mg, 75 μmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und die Reaktion für die angegebene Dauer gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung über basisches Aluminiumoxid filtriert, mit EtOAc nachgewaschen und die Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc = 9:1) lieferte die Produkte, welche mittels HPLC an chiraler Phase aufgetrennt wurden. AICEL Chiralpak® IA column (4.6 mm x 250 mm, particle size 5 μm) *i*-PrOH/*n*-

Hexane (10:90 → 50:50 in 30 min), 0.5 mL/min. **32b** $t_1 = 15.7$ min, $t_2 = 18.7$ min, **30b** $t_1 = 15.6$ min, $t_2 = 17.1$ min.

3.4 Versuche zur Chlorzyklisierung von Zimtsäureimid **31b**

5-Chloro(phenyl)methyl)-5-methyl-2-phenyloxazol-4(5H)-on (**30t**)



Imid **31b** (40 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurden mit Chlorreagenz **213** (46.8 mg, 0.17 mmol, 1.1 Äq.) in einem Reaktionsgefäß aus Braunglas eingewogen, und unter Schutzgasatmosphäre in trockenem HFIP (0.5 mL, 0.3M) gelöst. Es folgte die Zugabe von $\text{Pd}(\text{MeCN})_2(\text{BF}_4)_4$ (13.3 mg, 30.0 μmol , 0.2 Äq.), anschließend wurde auf 50 °C erwärmt. Die Reaktion wurde nach 48 h durch das Filtrieren der Reaktionslösung über basisches Aluminiumoxid (EtOAc) abgebrochen. Das Produktgemisch wurde als farbloses Öl erhalten (9.4 mg, 32 μmol , 21%, r.r = 54:46).

$R_f = 0.37$ (n -Hexan/EtOAc = 7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.16 - 8.07$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.72 – 7.65 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.58 – 7.48 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.39 – 7.32 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.22 – 7.12 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 5.22 (s, 1H, CH), 1.83 (s, 3H, Me) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.7$ (C=O), 185.7 (C=N), 135.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 134.7 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 129.5 (C_q), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 89.35 (C_q), 65.12 (CH), 21.43 (Me) ppm;

MS (ESI^+) m/z (%) = 300 (100), 302 (40) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI^+): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.0786, gefunden 300.078.

3.5. Kristallstrukturdaten der Verbindung 243f

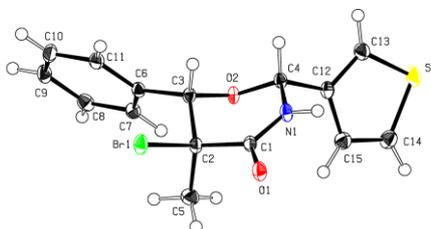


Abb. 14. Darstellung der Kristallstruktur von 243f.

Tabelle 29. Verbindungs- und Kristallstrukturdaten von 243f.

Bezeichnung	KohSt1_2	
Summenformel	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₂ S	
Molekulargewicht	352.24	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Größe des Kristalls	0.398 x 0.603 x 0.646 mm	
Farbe/Beschaffenheit	Klares, farbloses Fragment	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P1 21/c 1	
Zellengröße (Winkel)	a = 12.6180(4) Å	α = 90°
	b = 10.9291(3) Å	β = 100.240(2)°
	c = 10.5521(3) Å	γ = 90°
Volumen	1431.99(7) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.634 g/cm ³	
Absorptionskoeffizient	3.016 mm ⁻¹	
F(000)	712	
Θ-Bereich	2.48 bis 27.10°	
Datensatz	-16 < h <= 16, -13 < k <= 14, -13 < l <= 13	
Reflexe, total	51993	
Reflexe, einzigartig	3150 [R(int) = 0.0848]	

Anzahl Daten/ Beschränkungen /	3150 / 0 / 182
Parameter	
GOF (F^2)	1.058
Finale R Indizes	2817 data; R1 = 0.0339, wR2 = 0.0910
	I< σ (I)
	all data R1 = 0.0386, wR2 = 0.0932
Gewichtung	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2)+2F_c^2]/3$
Max., Min residuale Dichte	1.042 und -0.885 eÅ ⁻³

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Abschn.	Abschnitt
Äq.	Äquivalent
Ar.	Aryl-
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
AVV	Allgemeine Versuchsvorschrift
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
bipy	Bipyridin
BPO	Bromperoxidase
CAM	Cerammoniummolybdat
CAN	Cerammoniumnitrat
COSY	Correlation Spectroscopy
CPO	Chlorperoxidase
CT	Computertomographie
d.r.	Diastereomerenverhältnis
DBDMH	Dibromdimethylhydantoin
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dest.	Destilliert
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyl-
<i>et al.</i>	et alii
FAD	Flavin Adenin Dinukleotid
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoff

FDH	Flavin-abhängige Halogenase
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPO	Haloperoxidase
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MS	Massenspektrometrie
n.d.	not determined
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NHFe-Halogenase	Nicht-Häm-Eisen-abhängige Halogenase
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Nu	Nukleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
ppm	parts per million
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVC	Polyvinylchlorid
r.r.	Regioisomerenverhältnis
R _f	Retentionsfaktor
ROV	Remotely Operated Vehicle
RT	Raumtemperatur

SAM	<i>S</i> -Adenosyl-L-Methionin
Schmp.	Schmelzpunkt
SCUBA	Self-Contained Underwater Breathing Apparatus
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
TFE	Tetrafluorethylen
THF	Tetrahydrofuran
tht	Tetrahydrothiophen
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
V-CPO	Vanadium-abhängige Chlorperoxidase
Vgl.	Vergleich
V-HPO	Vanadium-abhängige Haloperoxidase
vs.	versus
wässr.	wässrig
z.B.	zum Beispiel
Zers.	Zersetzung

Literaturverzeichnis

- [1] P. Georlette, in *Fire Retardant Materials* (Eds.: A. R. Horrocks, D. Price), Woodhead Publishing, **2001**, pp. 264-292.
- [2] a) M. A. Bettmann, T. W. Morris, *Radiol. Clin. N. Am.* **1986**, *24*, 347-357; b) T.-Y. Lee, *Trends Biotechnol.* **2002**, *20*, S3-S10; c) K. T. Bae, *Radiology* **2010**, *256*, 32-61; d) T. K. Kawada, *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1985**, *19*, 525-529.
- [3] F. J. Vingerhoets, M. Schulzer, T. J. Ruth, J. E. Holden, B. J. Snow, *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 421-426.
- [4] M. M. Alauddin, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *2*, 55-76.
- [5] F. M. Reichle, P. F. Conzen, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2003**, *17*, 29-46.
- [6] H. L. Zuckerbraun, H. Babich, R. May, M. C. Sinensky, *Eur. J. Oral Sci.* **1998**, *106*, 628-636.
- [7] M. Z. Hernandez, S. M. T. Cavalcanti, D. R. M. Moreira, W. F. de Azevedo, A. C. L. Leite, *Curr. Drug Targets* **2010**, *11*, 303-314.
- [8] P. Jeschke, *Pest Manag. Sci.* **2017**, *73*, 1053-1066.
- [9] a) M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature* **1974**, *249*, 810; b) S. Solomon, *Nature* **1990**, *347*, 347-354.
- [10] P. A. Bertazzi, I. Bernucci, G. Brambilla, D. Consonni, A. C. Pesatori, *Environ. Health Perspect.* **1998**, *106*, 625-633.
- [11] G. W. Gribble, *Am. Sci.* **2004**, *92*, 342-349.
- [12] A. L. Demain, A. Fang, in *History of Modern Biotechnology I* (Ed.: A. Fiechter), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2000**, pp. 1-39.
- [13] R. S. Griffith, *Rev. Infect. Dis.* **1981**, *3*, S200-S204.
- [14] H.-M. Xu, G.-Z. Zeng, W.-B. Zhou, W.-J. He, N.-H. Tan, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7964-7969.
- [15] Y.-P. Li, X.-N. Li, L.-H. Gao, H.-Z. Li, G.-X. Wu, R.-T. Li, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 7219-7224.
- [16] T. Matsumoto, T. Hosoya, H. Tomoda, M. Shiro, H. Shigemori, *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1559-1561.
- [17] C. E. Müller, *Pharm. Unserer Zeit* **1996**, *25*, 85-92.
- [18] D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303-336.
- [19] a) J. W. Blunt, B. R. Copp, W.-P. Hu, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 170-244; b) J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 382-431; c) S. Soldatou, B. J. Baker, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 585-626; d) J. W. Blunt, A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 8-53.
- [20] G. Gribble, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4044.

- [21] M. T. Cabrita, C. Vale, A. P. Rauter, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2301-2317.
- [22] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 551-598.
- [23] a) T. Irie, M. Suzuki, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1091-1099; b) S. Teruaki, K. Kuniko, S. Minoru, K. Etsuro, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1639-1642.
- [24] R. W. Fuller, J. H. Cardellina, Y. Kato, L. S. Brinen, J. Clardy, K. M. Snader, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3007-3011.
- [25] M. Tadesse, J. Svenson, M. Jaspars, M. B. Strøm, M. H. Abdelrahman, J. H. Andersen, E. Hansen, P. E. Kristiansen, K. Stensvåg, T. Haug, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1804-1806.
- [26] a) N. Ruocco, S. Costantini, F. Palumbo, M. Costantini, *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 173; b) G. Esposito, R. Teta, R. Miceli, L. S. Ceccarelli, G. Della Sala, R. Camerlingo, E. Irollo, A. Mangoni, G. Pirozzi, V. Costantino, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 444-459, 416 pp.
- [27] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359.
- [28] E. Parisini, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2267-2278.
- [29] M. K. Renner, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8346-8354.
- [30] R. D. Birkenmeyer, F. Kagan, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 616-619.
- [31] F. Le Goffic, *J. Antimicrob. Chemother.* **1985**, *16*, 13-21.
- [32] Z. Xu, Z. Yang, Y. Liu, Y. Lu, K. Chen, W. Zhu, *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 69-78.
- [33] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 992-1012.
- [34] D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123-133.
- [35] a) P. W. Clutterbuck, S. L. Mukhopadhyay, A. E. Oxford, H. Raistrick, *Biochem. J.* **1940**, *34*, 664-677; b) L. P. M. Hager, David R.; Brown, Frederick S.; Eberwein, Horst *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 1769-1777.
- [36] C. S. Neumann, C. T. Walsh, R. R. Kay, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 5798-5803.
- [37] E. Yeh, S. Garneau, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 3960-3965.
- [38] K. Yamanaka, K. S. Ryan, T. A. M. Gulder, C. C. Hughes, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12434-12437.
- [39] a) J. M. Winter, B. S. Moore, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 18577-18581; b) A. Butler, J. N. Carter-Franklin, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 180-188; c) R. Wever, B. E. Krenn, R. Renirie, in *Methods in Enzymology*, Academic Press, **2018**.
- [40] H. Vilter, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1387-1390.
- [41] E. de Boer, Y. van Kooyk, M. G. M. Tromp, H. Plat, R. Wever, *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, *869*, 48-53.
- [42] J. N. Carter-Franklin, A. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060-15066.
- [43] K. Kaneko, K. Washio, T. Umezawa, F. Matsuda, M. Morikawa, T. Okino, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2014**, *78*, 1310-1319.

- [44] J. M. Winter, M. C. Moffitt, E. Zazopoulos, J. B. McAlpine, P. C. Dorrestein, B. S. Moore, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 16362-16368.
- [45] a) L. C. Blasiak, F. H. Vaillancourt, C. T. Walsh, C. L. Drennan, *Nature* **2006**, *440*, 368; b) F. H. Vaillancourt, J. Yin, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 10111-10116.
- [46] a) F. H. Vaillancourt, D. A. Vosburg, C. T. Walsh, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 748-752; b) Q. Zhu, M. L. Hillwig, Y. Doi, X. Liu, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 466-470.
- [47] F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. E. O'Connor, C. T. Walsh, *Nature* **2005**, *436*, 1191.
- [48] D. Khare, B. Wang, L. Gu, J. Razelun, D. H. Sherman, W. H. Gerwick, K. Håkansson, J. L. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 14099-14104.
- [49] V. Agarwal, Z. D. Miles, J. M. Winter, A. S. Eustáquio, A. A. El Gamal, B. S. Moore, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5619-5674.
- [50] A. S. Eustáquio, F. Pojer, J. P. Noel, B. S. Moore, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *4*, 69.
- [51] M. J. Egorin, D. L. Sentz, D. M. Rosen, M. F. Ballesteros, C. M. Kearns, P. S. Callery, J. L. Eiseman, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1996**, *39*, 51-60.
- [52] M. J. Egorin, D. M. Rosen, S. E. Benjamin, P. S. Callery, D. L. Sentz, J. L. Eiseman, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, *41*, 9-14.
- [53] C. Bucher, R. M. Deans, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12784-12787.
- [54] a) D. C. Fabry, M. Stodulski, S. Hoerner, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10834-10838; b) A. Ulmer, M. Stodulski, S. V. Kohlhepp, C. Patzelt, A. Pöthig, W. Bettray, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1444-1448; c) C. Patzelt, A. Pöthig, T. Gulder, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3466-3469; d) A. Ulmer, C. Brunner, A. M. Arnold, A. Pöthig, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3660-3664; e) A. M. Arnold, A. Pöthig, M. Drees, T. Gulder, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4344-4353; f) C. Brunner, A. Andries-Ulmer, G. M. Kiefl, T. Gulder, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2615-2621.
- [55] a) R. Lattrell, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *722*, 142-154; b) L. R. Smith, A. J. Speziale, J. E. Fedder, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 633-637; c) J. C. Martin, P. L. Carter, J. L. Chitwood, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2225-2227; d) A. Modak, U. Dutta, R. Kancharla, S. Maity, M. Bhadra, S. M. Mobin, D. Maiti, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2602-2605; e) N. V. Shymanska, I. H. An, J. G. Pierce, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5401-5404; f) A. Acharya, K. Montes, C. S. Jeffrey, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6082-6085; g) K. Zhang, C. Yang, H. Yao, A. Lin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4618-4621; h) A. J. Craig, B. C. Hawkins, *Synthesis* **2017**, *49*, 1955-1968; i) Q. Jia, Z. Du, K. Zhang, J. Wang, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 91-94; j) P.-L. Shao, Z.-R. Li, Z.-P. Wang, M.-H. Zhou, Q. Wu, P. Hu, Y. He, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10680-10686; k) K. E. Eckert, B. L. Ashfeld, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2315-2319.

- [56] a) C. C. Hughes, A. Prieto-Davo, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629-631; b) K. Shiomi, H. Nakamura, H. Iinuma, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa, Y. Iitaka, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1213-1219.
- [57] Y. A. Cheng, W. Z. Yu, Y.-Y. Yeung, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333-2343.
- [58] W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7139-7140.
- [59] a) M. Oestreich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2324-2327; b) L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359-4362.
- [60] a) S. E. Denmark, W. E. Kuester, M. T. Burk, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938-10953; b) A. J. Cresswell, S. T. C. Eey, S. E. Denmark, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15642-15682.
- [61] I. Roberts, G. E. Kimball, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 947-948.
- [62] G. A. Olah, J. M. Bollinger, J. Brinich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2587-2594.
- [63] a) S. E. Denmark, W. E. Kuester, M. T. Burk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938-10953; b) S. E. Denmark, M. T. Burk, A. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1232-1233.
- [64] a) W.-j. Chung, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4396-4434; b) M. L. Landry, N. Z. Burns, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1260-1271.
- [65] S. A. Snyder, Z.-Y. Tang, R. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5744-5745.
- [66] T. R. Kelly, A. Whiting, N. S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510-3512.
- [67] D. X. Hu, F. J. Seidl, C. Bucher, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3795-3798.
- [68] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- [69] D. X. Hu, G. M. Shibuya, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12960-12963.
- [70] M. L. Landry, D. X. Hu, G. M. McKenna, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5150-5158.
- [71] B. B. Jay, W. F. X., M. R. E., *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 1111-1114.
- [72] J. Elovson, P. R. Vagelos, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1969**, *62*, 957-963.
- [73] C. Nilewski, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Nature* **2009**, *457*, 573.
- [74] a) T. Yoshimitsu, N. Fukumoto, R. Nakatani, N. Kojima, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5425-5437; b) T. Yoshimitsu, R. Nakatani, A. Kobayashi, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 908-911.
- [75] a) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. Pereira, W. H. Gerwick, T. H. Haines, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7570-7572; b) D. K. Bedke, G. M. Shibuya, A. R. Pereira, W. H. Gerwick, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2542-2543; c) D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 15-25; d) C. Nilewski, N. R. Deprez, T. C. Fessard, D. B. Li, R. W. Geisser, E. M. Carreira, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7940-7943; e) W.-j. Chung, J. S. Carlson, D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10052-10055; f) W.-j. Chung, J. S. Carlson, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2226-2241; g)

- A. Jaganathan, B. Borhan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3616-3619; h) T. Umezawa, F. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3003-3012.
- [76] G. W. Gribble, *Naturally Occurring Organohalogen Compounds – A Comprehensive Update*, Springer Wien, **2010**.
- [77] T. Kato, I. Ichinose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1051-1056.
- [78] A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature* **2007**, *445*, 900.
- [79] R. C. Samanta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460-1463.
- [80] G. E. Veitch, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7332-7335.
- [81] M. Aursnes, J. E. Tungen, T. V. Hansen, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8287-8295.
- [82] D. W. Klosowski, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1269-1271.
- [83] D. H. Paull, C. Fang, J. R. Donald, A. D. Pansick, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11128-11131.
- [84] D. W. Klosowski, J. C. Hethcox, D. H. Paull, C. Fang, J. R. Donald, C. R. Shugrue, A. D. Pansick, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5954-5968.
- [85] a) K. C. Nicolaou, R. Li, Z. Lu, E. N. Pitsinos, L. B. Alemany, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8091-8095; b) A. K. Ghosh, L. A. Kassekert, J. D. Bungard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11357-11370; c) T. Kuranaga, Y. Sesoko, K. Sakata, N. Maeda, A. Hayata, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5467-5474.
- [86] G. R. Pettit, J. McNulty, D. L. Herald, D. L. Doubek, J.-C. Chapuis, J. M. Schmidt, L. P. Tackett, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180-183.
- [87] K. I. M. Nakajima, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindo, T. Honma, M. Tohjigamori, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293-300.
- [88] a) P. Lamers, Bachelor thesis, RWTH Aachen **2011**; b) L. Henkel, Bachelor thesis, RWTH (Aachen), **2012**; c) C. Patzelt, RWTH (Aachen), **2011**.
- [89] S. V. Kohlhepp, Master thesis, RWTH (Aachen), **2013**.
- [90] S. Cortes, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246-2254.
- [91] O. Wong, J. Huntington, R. Konishi, J. H. Rytting, T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **1988**, *77*, 967-971.
- [92] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [93] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [94] a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539; b) T.-L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1-20.
- [95] a) B. Miller, H. Margulies, T. Drabb, Jr., R. Wayne, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3805-3808; b) J. Corset, F. Froment, M. F. Lautie, N. Ratovelomanana, J. Seyden-Penne, T. Strzalko, M. C. Roux-Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1684-1694.
- [96] Y. Qiu, S. Gao, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 562-581.
- [97] T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362-3374.

- [98] a) S. Lee, P. L. Fuchs, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1437-1440; b) R. Curci, L. D'Accolti, M. Fiorentino, C. Fusco, W. Adam, M. E. González-Nunez, R. Mello, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4225-4228.
- [99] a) S. Su, I. B. Seiple, I. S. Young, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16490-16491; b) I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095-1098; c) D. P. O'Malley, J. Yamaguchi, I. S. Young, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3581-3583; d) F. He, Y. Bo, J. D. Altom, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771-6772.
- [100] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734-736.
- [101] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
- [102] C. Bolm, A. S. Magnus, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1173-1175.
- [103] a) Y. Masanori, S. Tsuneji, H. Hironobu, Y. Juji, O. Thoru, S. Chung-gi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1413-1420; b) Y. Juji, Y. Masanori, S. Tsuneji, H. Hironobu, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1001-1002.
- [104] a) B. A. Trofimov, *Sulfur Reports* **1992**, *11*, 207-227; b) W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295-3299.
- [105] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.
- [106] Y. Izawa, D. Pun, S. S. Stahl, *Science* **2011**, *333*, 209-213.
- [107] H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447.
- [108] W. Klute, M. Krüger, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 633-638.
- [109] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- [110] J.-F. Duclos, F. Outurquin, C. Paulmier, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7417-7420.
- [111] A. C. Barrios Sosa, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3443-3444.
- [112] H. Zhang, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16485-16488.
- [113] K. Gilmore, R. K. Mohamed, I. V. Alabugin, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487-514.
- [114] G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745.
- [115] J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327-4329.
- [116] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.
- [117] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.
- [118] a) P. R. Hewitt, E. Cleator, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2415-2417; b) A. Endo, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298-8299; c) K. Wang, R. W. Bates, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12624-12630.
- [119] D. L. J. Clive, G. J. Chittattu, V. Farina, W. A. Kiel, S. M. Menchen, C. G. Russell, A. Singh, C. K. Wong, N. J. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4438-4447.
- [120] J. Y. See, H. Yang, Y. Zhao, M. W. Wong, Z. Ke, Y.-Y. Yeung, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 850-858.
- [121] C. Metzger, J. Kurz, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 375-376.

- [122] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3486-3497.
- [123] B. M. Smit, R. Z. Pavlovic, D. A. Milenkovic, Z. S. Markovic, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1865-1875.
- [124] M. D. Rvovic, V. M. Divac, N. Radenkovic, Z. M. Bugarcic, *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2011**, *66*, 1275-1277.
- [125] H. Zhang, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16485-16488.
- [126] S. E. Denmark, W. R. Collins, M. D. Cullen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3490-3492.
- [127] J.-M. Lancelin, J.-R. Pougny, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 369-374.
- [128] C. I. Stathakis, P. L. Gkizis, A. L. Zografos, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1093-1117.
- [129] B. M. Nilsson, U. Hacksell, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 269-275.
- [130] P. Wipf, Y. Aoyama, T. E. Benedum, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3593-3595.
- [131] M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5842-5844.
- [132] G. C. Senadi, W.-P. Hu, J.-S. Hsiao, J. K. Vandavasi, C.-Y. Chen, J.-J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4478-4481.
- [133] E. M. Beccalli, E. Borsini, G. Broggin, G. Palmisano, S. Sottocornola, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4746-4749.
- [134] S. Seo, X. Yu, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 263-276.
- [135] a) H. Harkat, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1439-1442; b) W. J. P., H. A. S. K., S. Andreas, H. Tobias, S. Stefanie, L. Anna, R. Matthias, H. Melissa, V. Jorge, R. Frank, F. Wolfgang, B. J. W., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956-963; c) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco Jaimes, A. M. Schuster, F. Rominger, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394-6408.
- [136] P. Patrick, C. Josselin, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 1019-1025.
- [137] a) D. Nishiyama, A. Ohara, H. Chiba, H. Kumagai, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1670-1673; b) M. W. Smith, Z. Zhou, A. X. Gao, T. Shimbayashi, S. A. Snyder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1004-1007; c) P. Gan, J. Pitzten, P. Qu, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 919-925.
- [138] A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Organic Letters* **2004**, *6*, 4391-4394.
- [139] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475-1478.
- [140] U. Aurelija, J. Mantas, B. Rita, B. Simonas, Č. Inga, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7091-7113.
- [141] T. Hendrik, W. Christian, A. Manuel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8732-8736.
- [142] a) A. Arcadi, S. Cacchi, L. Cascia, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2501-2504; b) A. Bacchi, M. Costa, B. Gabriele, G. Pelizzi, G. Salerno, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4450-4457.
- [143] a) H. Schlossarczyk, W. Sieber, M. Hesse, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 875-944; b) Y. Shigemasa, M. Yasui, S. Ohrai, M. Sasaki, H. Sashiwa, H. Saimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 910-912.
- [144] W. R. Pitt, D. M. Parry, B. G. Perry, C. R. Groom, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2952-2963.

- [145] M. A. Ciufolini, *Il Farmaco* **2005**, *60*, 627-641.
- [146] A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones, O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611-6637.
- [147] a) Z. S. Zheng, D. Zhang-Negrerie, Y. F. Du, K. Zhao, *Sci. China: Chem.* **2014**, *57*, 189-214; b) J. Sun, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao, *Rep. Org. Chem.* **2016**, *6*, 25-45.
- [148] K. S. Gayen, N. Chatterjee, S. Khamarui, P. K. Tarafdar, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 425-439.
- [149] A. Saito, N. Hyodo, Y. Hanzawa, *Molecules* **2012**, *17*, 11046-11055.
- [150] S. W. Park, S.-H. Kim, J. Song, G. Y. Park, D. Kim, T.-G. Nam, K. B. Hong, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1028-1033.
- [151] T. Guo, F. Huang, Q. Jiang, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14368-14372.
- [152] a) S.-C. Lu, P.-R. Zheng, G. Liu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7711-7717; b) C.-W. Yang, Y.-X. Bai, N.-T. Zhang, C.-C. Zeng, L.-M. Hu, H.-Y. Tian, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10201-10208; c) F. V. Singh, S. R. Mangaonkar, *Synthesis* **2018**, Ahead of Print.
- [153] O. Prakash, K. Pannu, A. Kumar, *Molecules* **2006**, *11*, 43-48.
- [154] H.-D. Xia, Y.-D. Zhang, Y.-H. Wang, C. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4052-4056.
- [155] X. Jiang, C. Zheng, L. Lei, K. Lin, C. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1437-1442.
- [156] M. Ochiai, T. Sueda, K. Miyamoto, P. Kiprof, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8203-8206.
- [157] A. Stirling, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1709-1713.
- [158] M. R. Barbachyn, D. K. Hutchinson, S. J. Brickner, M. H. Cynamon, J. O. Kilburn, S. P. Klemens, S. E. Glickman, K. C. Grega, S. K. Hendges, D. S. Toops, C. W. Ford, G. E. Zurenko, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 680-685.
- [159] C. Brunner, in *unveröffentlichte Ergebnisse*, **2016**.
- [160] N. O'Looney, S. C. Fry, *Annals of Botany* **2005**, *96*, 1097-1107.
- [161] J. V. Basmajian, K. Shankardass, D. Russell, V. Yucel, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **1984**, *65*, 698-701.
- [162] L. Huang, D. Li, Y.-S. Xu, Z.-L. Feng, F.-C. Meng, Q.-W. Zhang, L.-S. Gan, L.-G. Lin, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 46900-46905.
- [163] a) Y. Zhang, J. Ji, X. Zhang, S. Lin, Q. Pan, L. Jia, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2130-2133; b) L. Liu, H. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9865-9869.
- [164] a) J. I. Jiménez, G. Goetz, C. M. S. Mau, W. Y. Yoshida, P. J. Scheuer, R. T. Williamson, M. Kelly, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8465-8469; b) E. Testa, L. Fontanella, G. Cristiani, G. Gallo, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1928-1936; c) L. Zhuang, C. M. Tice, Z. Xu, W. Zhao, S. Cacatian, Y.-J. Ye, S. B. Singh, P. Lindblom, B. M. McKeever, P. M. Krosky, Y. Zhao, D. Lala, B. A. Kruk, S. Meng, L. Howard, J. A. Johnson, Y. Bukhtiyarov, R. Panemangalore, J. Guo, R.

- Guo, F. Himmelsbach, B. Hamilton, A. Schuler-Metz, H. Schauerte, R. Gregg, G. M. McGeehan, K. Leftheris, D. A. Claremon, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3649-3657.
- [165] a) Y. Nagao, T. Hisanaga, H. Egami, Y. Kawato, Y. Hamashima, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16758-16762; b) Y. Nagao, T. Hisanaga, T. Utsumi, H. Egami, Y. Kawato, Y. Hamashima, *J. Org. Chem.* **2018**; c) Y. Kawato, H. Ono, A. Kubota, Y. Nagao, N. Morita, H. Egami, Y. Hamashima, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2127-2133.
- [166] A. Jaganathan, A. Garzan, D. C. Whitehead, R. J. Staples, B. Borhan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2593-2596.
- [167] a) N. Fuentes, W. Kong, L. Fernández-Sánchez, E. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964-973; b) W. Kong, M. Casimiro, E. b. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14480-14483.
- [168] D. B. G. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.
- [169] S. Mio, R. Ichinose, K. Goto, S. Sugai, S. Sato, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2111-2120.
- [170] L. P. Jay, T. J. Barker, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1829-1831.
- [171] A. Urbanaitė, M. Jonušis, R. Bukšnaitienė, S. Balkaitis, I. Čikotienė, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7091-7113.