

Zugang zu Agrar- & Pharmawirkstoffen
durch organische Synthese

—

Design und Synthese von Spinosynanaloga und Hsp47-Inhibitoren
sowie enantioselektive Totalsynthese des Naturstoffes Linoxepin

Dissertation

zur Erlangung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Doktorgrades

„Doctor rerum naturalium“

der Georg-August-Universität Göttingen

im Promotionsprogramm der

Georg-August University School of Science (GAUSS)

vorgelegt von

Simon Biller

aus Lübbecke

Göttingen, 2015

Betreuungsausschuss:

Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz. F. Tietze
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. Daniel B. Werz
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Braunschweig

Mitglieder der Prüfungskommission:

Referent: Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz. F. Tietze
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Koreferent: Prof. Dr. Daniel B. Werz
IOC, Technische Universität Braunschweig

Weitere Mitglieder der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Hartmut Laatsch
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. Alexander Breder
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. Sven Schneider
IAC, Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. Ulf Diederichsen
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juni 2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2011 bis Juni 2015 unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. *h.c.* L. F. Tietze am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. *h.c.* L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung der hervorragenden Arbeitsbedingungen, seine stete Unterstützung sowie für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen und sein Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

MEINER FAMILIE

“WHEN EVERYTHING SEEMS TO BE AGAINST YOU, REMEMBER THAT
THE AIRPLANE TAKES OFF AGAINST THE WIND, NOT WITH IT”

-HENRY FORD-

INHALTSVERZEICHNIS

A. ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung	1
2 Der moderne Pflanzenschutz.....	2
2.1 Pflanzenschutzmittel	2
2.2 Die Naturstoffklasse der Spinosyne	8
3 Lignane.....	20
3.1 Biosynthese	21
3.2 Lignane als Wirkstoffe.....	22
3.3 Linoxepin	23
3.4 Totalsynthesen von Linoxepin	23
4 Fibrotische Erkrankungen	25
4.1 Kollagen	25
4.2 Biosynthese von Kollagen	25
4.3 Funktion des Hsp47 in der Kollagenbildung	27
4.4 Niedermolekulare Hsp47-Inhibitoren	28
5 Heck-Reaktion.....	30
5.1 Mechanistische Aspekte.....	30
5.2 Anwendungen der Heck-Reaktion in der Organischen Synthese	37
6 Domino-Reaktionen	40
7 Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	45
B. ERGEBNISSE & DISKUSSION.....	51
1 Synthese von Spinosyn-Analoga.....	51
1.1 Synthese des Tricyclus 149	51
1.2 Synthese von Seitenketten des Typs 150	59
1.3 Synthese von Forosamin-Analoga	73
1.4 Alternative Synthesestrategien zur Kupplung der Spinosyn-Bausteine.....	75
1.5 Glycosylierung von Verbindung 156	80
2 Enantioselektive Synthese von (+)-Linoxepin	82
2.1 Synthese des Benzylbromids 165	82
2.2 Synthese des Vinylsilans 164	83
2.3 Synthese des Domino-Vorläufers 249	84

2.4 Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion zu Oxepin 161	85
2.5 Asymmetrische Synthese des Diols 160	87
2.6 Untersuchungen zur Stabilität der chiralen Achse des Diols 160	88
2.7 Synthese von (+)-Linorexpin.....	92
2.8 Diskussion der spektroskopischen Daten von (+)-Linorexpin	93
3 Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren	98
3.1 Synthese des Dihydropyrimidons 166	98
3.2 Synthese der α -Bromacetophenone 167a-g	98
3.3 Synthese der potentiellen Hsp47-Inhibitoren 84a-g	100
3.4 Diskussion der spektroskopischen Daten von Verbindung 84f	102
C. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK	106
D. EXPERIMENTELLER TEIL	113
1 Allgemeine Methoden	113
2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	117
3 Synthese von verwendeten Reagenzien	118
4 Synthese von Spinosynanaloga	125
4.1 Synthese des Glykosyldonors 175	125
4.2 Synthese des tricyclischen Aldehyds 149	128
4.3 Untersuchungen zur α -Oxidation nach <i>MacMillan</i>	144
4.4 Synthese der Seitenkette 214	148
4.5 Synthese der Forosamin-Analoga 222a-d und 225	178
4.6 Glykosylierung des Spinosyn-Analogons 156	186
5 Enantioselektive Synthese von (+)-Linorexpin	189
5.1 Synthese des Benzylbromids 165	189
5.2 Synthese des Vinylsilans 164	193
5.3 Synthese des Domino-Vorläufers 249	198
5.4 Enantioselektive Synthese von (+)-Linorexpin (69)	202
6 Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren	210
6.1 Synthese des Dihydropyrimidons 166	210
6.2 Synthese der Acetophenone 261a-g	211
6.3 Synthese der α -Bromacetophenone 167a-g	218
6.4 Synthese der potentiellen Hsp47-Inhibitoren 48a-g	225
E. ANHANG	232

A. ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Die Bedeutung der Chemie und die Verbreitung von chemisch hergestellten Produkten in unserer heutigen Gesellschaft sind beträchtlich. So ist die Entwicklung neuer Werkstoffe, aktiver Pharmazeutika oder auch effektiver und umweltschonender Pflanzenschutzmittel vermehrt auf die organische Chemie zurückzuführen. Als Leitmotive für das Design neuer Wirkstoffe dienen häufig aufgrund ihrer strukturellen Diversität und ihres breiten Wirkspektrums aus Pflanzen, Bakterien und anderen Organismen isolierte Naturstoffe. Durch geringfügige strukturelle oder funktionelle Modifikationen des Naturstoffes wird häufig eine höhere Potenz, eine spezifischere Wirkung oder eine bessere Verträglichkeit gegenüber der bioidentischen Substanz erreicht. Auch das Auftreten von Resistenzen erfordert häufig die Modifizierung von bereits aktiven Substanzen. Acetylsalicylsäure, der Wirkstoff eines der in Deutschland meistverkauften Medikamente, das von der Bayer AG unter dem Markennamen Aspirin[®] vertrieben wird, ist ein Derivat des schlechter verträglichen Naturstoffes Salicin und findet unterschiedlichste Anwendung in der Medizin. Auch das von Alexander Fleming entdeckte Penicillin und dessen Derivate sind in vielfältiger Weise variiert worden um eine verbesserte Behandlung von bakteriellen Infektionen zu erzielen.

Die Isolierung eines Naturstoffes gestaltet sich trotz des technischen Fortschritts weiterhin schwierig, da die Konzentrationen häufig sehr gering sind und die Anreicherung des Wirkstoffes aufgrund der zumeist hohen benötigten Rohstoffmenge unrentabel sein kann. Auswege bietet hier die Totalsynthese, genauer gesagt die vollständige Laborsynthese des Naturstoffes oder seiner Analoga. Ein weiterer Ansatz für die Entwicklung von neuen, aktiven Arzneimitteln ist die Kombination von kleinen Bausteinen mit charakteristischen Strukturmotiven zu niedermolekularen Wirkstoffen. Monumentale Datenbanken mit entsprechenden Bausteinen („Building Blocks“) und hochmoderne Verfahren wie das High-Throughput-Screening sowie roboterunterstützte Reaktionsabläufe ermöglichen heutzutage die Synthese und biologische Evaluierung von unzähligen potentiellen Wirkstoffen binnen kürzester Zeit.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Synthesemethoden für den Aufbau von Analoga des Pflanzenschutzmittels Spinosyn A, einem enantioselektiven Zugang zu dem Naturstoff Linosylin und der Synthese von niedermolekularen Verbindungen mit potentieller Inhibierung des Hitzeschockproteins 47.

2 Der moderne Pflanzenschutz

Während die Weltbevölkerung immer weiter wächst, bleiben die Flächen für den Anbau von Nutzpflanzen über Jahre hinweg konstant. Ohne eine Steigerung der Flächenerträge der wichtigsten Nutzpflanzen wäre folglich eine ausreichende Ernährung der Weltbevölkerung in Zukunft nicht mehr möglich. Um diese Leistungssteigerung zu erreichen, werden vor allem neue, ertragreichere Kulturpflanzen, verbesserte Anbaumöglichkeiten, aber auch chemische Hilfsmittel wie Mineraldünger und Pflanzenschutzmittel eingesetzt. Trotz der stetigen Entwicklung von immer leistungsfähigeren Nutzpflanzen und deren Früchten sind Pflanzenschutzmittel in der heutigen Zeit von hoher Bedeutung. Neben schlechten Witterungsbedingungen sorgen Schadorganismen wie Insekten, Pilzbefall und Unkräuter für teilweise existenzbedrohende Verluste des Ernteertrags. Des Weiteren macht die naturbedingte, unaufhörliche Entwicklung von Resistenzen bei den Schadorganismen die stetige Synthese und Bereitstellung von neuen Pflanzenschutzmitteln zu einem wichtigen Ziel der organischen Wirkstoffsynthese.

2.1 Pflanzenschutzmittel^{1,2}

Die ersten eingesetzten chemischen Pflanzenschutzmittel waren hauptsächlich anorganischen Ursprungs und oftmals auch für den Menschen und Nutzinsekten äußerst toxisch (vgl. Abbildung 1). Aufgrund ihrer in der Regel recht unselektiven Wirkung mussten sie außerdem in großen Mengen ausgebracht werden.

	Insektizide	Herbizide	Fungizide
anorganisch	As_2O_3	CuSO_4	S_x
	$\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$	FeSO_4	HgCl_2
	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 3 \text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ (Pariser Grün)	NaClO_3	$[\text{Cu}(\text{OH})_2]_x \cdot \text{CaSO}_4$ (Bordeaux-Brühe)

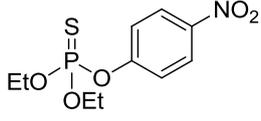
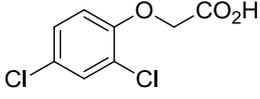
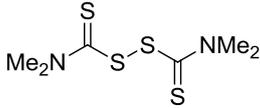
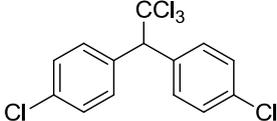
organisch	 Parathion (E 605) (1)	 2,4-D (3)	 TMTD, Thiram (4)
	 DDT (2)		

Abbildung 1: Historische Pflanzenschutzmittel nach Stetter *et al.*²

Durch die Erschließung synthetisch leicht zugänglicher und breit anwendbarer organisch-chemischer Wirkstoffe im 20. Jahrhundert wurde die Grundlage für den modernen Pflanzenschutz geschaffen. Vor allem Organophosphor- (z. B. Parathion (**1**)³), Organochlor- (z. B. DDT (**2**),⁴ 2,4-D (**3**)⁵) und Carbaminsäurederivate (z. B. TMDT (**4**)⁶) erwiesen sich als sehr effektive Mittel der prosperierenden agrochemischen Industrie. Neben dem Einsatz zur Produktivitätssteigerung im Agrarbereich werden Insektizide wie DDT (**2**) ebenfalls im Gesundheitssektor bei der Bekämpfung von Moskitos und der einhergehenden Malaria-prävention in tropischen und subtropischen Gebieten eingesetzt.

Trotz der spezifischeren Wirkweise der organischen Substanzklassen birgt eine dauerhafte Anwendung in großem Maßstab auch Risiken und Gefahren. Organophosphorverbindungen werden beispielsweise wegen ihrer unspezifischen, irreversiblen Phosphorylierung der Acetylcholinesterase heutzutage mit der Entstehung von Tumoren in Zusammenhang gebracht.⁷ Carbamate sind hingegen in der Regel spezifischere, reversible Acetylcholinesterasehemmer, die von Säugetieren rasch detoxifiziert werden. Allerdings sind Nutzinsekten wie Bienen nicht in der Lage, Carbaminsäurederivate zu metabolisieren und werden somit zum ungewollten Target dieser Wirkstoffklasse.⁸

Aufgrund ihrer hohen Persistenz lagern sich Organochlorinsektizide wie DDT (**2**) im Wasser bzw. Erdreich an und gelangen so in die Nahrungskette des Menschen. Durch die Einlagerung der POPs (*Persistent Organic Pollutants*) im Fettgewebe von Menschen und Tieren kann es zu Schädigungen im Nervensystem,⁹ schnellerem Altern¹⁰ und Brustkrebserkrankungen¹¹ kommen. Durch die gesteigerte öffentliche Aufmerksamkeit gegenüber teratogenen Pflanzenschutzmitteln fand das Zeitalter der POPs schließlich durch das Inkrafttreten der Stockholmer Konvention ein Ende. Unter Einbeziehung dieser Aspekte wird deutlich, weshalb eine stetige Weiterentwicklung der Pflanzenschutzmittel unabdingbar ist.

2.1.1 Anforderungen an neue Wirkstoffe¹²

Während frühere Pflanzenschutzmittelgesetze sich lediglich mit dem Schutz der Nutzpflanze beschäftigten, sind die heutigen Anforderungen an Pflanzenschutzmittel wesentlich höher und vielseitiger. Durch die Zulassungspflicht und hohen Auflagen für neue Wirkstoffe in der Agrochemie hat sich die Forschung zu einer High-Tech-Industrie entwickelt. In den hohen Qualitätsansprüchen an Pflanzenschutzmittel unterscheidet sich das Forschungsgebiet nur noch marginal von der Arzneimittelentwicklung. Neben einer selektiven Wirkung auf Schadorganismen müssen die Hersteller auch die toxikologische Unbedenklichkeit für den Anwender, den Konsumenten und Nutzorganismen wie Bienen sowie eine hervorragende Umweltverträglichkeit gewährleisten. Unter diesen Gesichtspunkten gehören Pflanzenschutz-

mittel schon heute zu den am besten untersuchten Chemikalien, mit denen Mensch und Umwelt in Kontakt kommen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Wirtschaftlichkeit des Produktes. Die Bereitstellung des Wirkstoffs, sei es durch Gewinnung oder Herstellung, sollte möglichst unkompliziert und mit einem geringen Kostenaufwand verbunden sein. Darüber hinaus gilt es, für die benötigte Wirkung eine nach Möglichkeit geringe Substanzmenge aufzuwenden. Um Kreuzresistenzen mit anderen Pflanzenschutzmitteln zu vermeiden, sollte ein potentieller Wirkstoff zudem idealerweise einen neuartigen Wirkmechanismus aufweisen. All diese Vorgaben führen dazu, dass der durchschnittliche Entwicklungszeitraum von neuen Pflanzenschutzmitteln in der Agrochemie mittlerweile eine Zeitspanne von acht bis zwölf Jahren umfasst.

Das Konzept des integrierten Pflanzenschutzes sieht vor, dass die ökologischen und wirtschaftlichen Aspekte auf Basis einer nachhaltigen Entwicklung miteinander verknüpft werden, um somit eine Maximierung der biologischen und mechanischen Schutzmechanismen bei gleichzeitiger Minimierung der eingesetzten Wirkstoffmenge zu erreichen.¹³ Um dies zu gewährleisten, wurde der integrative Pflanzenschutz im August 2011 gesetzlich verankert und ist seit 1. Januar 2014 für alle Mitgliedstaaten der Europäischen Union verpflichtend.

2.1.2 Fungizide¹⁴

Fungizide sind Pflanzenschutzmittel, die die Entwicklung pathogener Pilze an Kulturpflanzen hemmen oder den Pilzbefall direkt mortifizieren. Neben Ernteauffällen sind pathogene Pilze auch für die Ausbildung toxischer Verbindungen wie beispielsweise der Mutterkornalkaloide verantwortlich. Allein in Deutschland wurden 2012 etwa 9 066 t Fungizide abgesetzt.¹⁵

Da Pilze sowohl in Form von Sporen auf der Oberfläche als auch als Organismus im Inneren der Nutzpflanze zu finden sind, gibt es für Fungizide verschiedene Wirkorte und Wirkmechanismen. Strukturell betrachtet weisen Fungizide infolgedessen eine hohe Vielfaltigkeit in den Leitmotiven der Wirkstoffe auf (Abbildung 2).

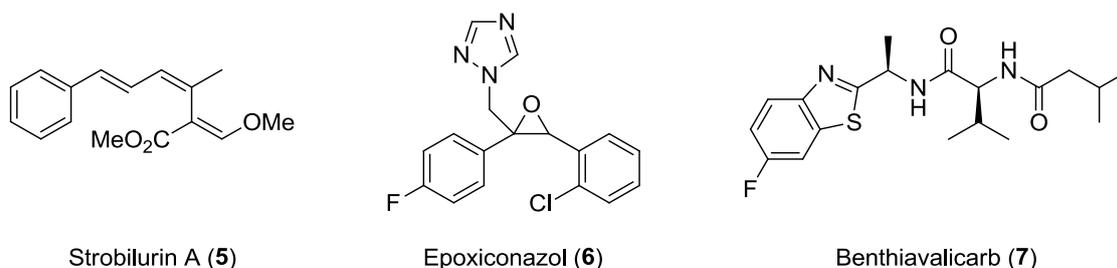


Abbildung 2: Beispiele für moderne organische Fungizide.

Der Großteil der Fungizide wirkt inhibitorisch auf die mitochondriale Atmungskette der pathogenen Pilze. Ein namhaftes Beispiel aus dieser Substanzklasse ist das Strobilurin A (5), welches eine ausgezeichnete fungizide Wirkung aufweist und als Namensgeber sowie Leitstruktur der Wirkstoffklasse der Strobilurine fungiert. Strobilurine bilden innerhalb des Gewebes ein Wirkstoffdepot, welches über einen längeren Zeitraum den Wirkstoff an die Nutzpflanze abgibt und somit einen permanenten Schutz bietet. Der große Vorteil dieser Substanzklasse ist, dass sie infolgedessen nicht so frequenter auf die Agrarfläche aufgetragen werden muss und der Wirkstoff nicht durch Regen ausgewaschen wird.

Demethylierungsinhibitoren (DMIs) sind in der Lage, in die Steroidbiosynthese der pathogenen Pilze einzugreifen und so deren Wachstum und die Sporenbildung zu unterdrücken. Dabei sind die Wirkstoffe meist innerhalb der Pflanze mobil und können eine kurative und protektive Wirkung entfalten. Als wichtiger Vertreter der DMIs gilt das Triazol Epoxiconazol (6), welches von der BASF vertrieben wird. Ein weiterer potenter Wirkstoff mit anderem Strukturmotiv ist das Bentiavalicarb (7), welches effektiv den Zellwandaufbau des Schadorganismus inhibiert.

2.1.3 Herbizide¹⁶

Die zweite und wirtschaftlich wichtigste Klasse der Pflanzenschutzmittel sind die Herbizide. Herbizide zeichnen sich durch ihre Aktivität gegen die unerwünschte Begleitflora der Kulturpflanzen aus und stellen mit 19 907 t und 43% einen enormen Anteil der 2012 in Deutschland ausgetragenen Pflanzenschutzmittel dar.¹⁵

Eine Klassifizierung der Herbizide kann anhand ihres Wirkmechanismus erfolgen. Ähnlich den Fungiziden gibt es auch hier eine Vielzahl von Wirkorten. Von den 30 experimentell bestätigten Targets, die sich hauptsächlich in den Chloroplasten befinden, sind ca. 19 wirtschaftlich interessant. Zwei der bekanntesten Herbizide, die Bipyridiniumsalze Paraquat (8) und Diquat (9) (Abbildung 3) wirken beispielsweise am Photosystem I. Aufgrund ihrer unselektiven Wirkung und der dadurch hervorgerufenen toxikologischen Bedenken werden sie jedoch in vielen Ländern nur noch eingeschränkt eingesetzt oder wurden komplett verboten.

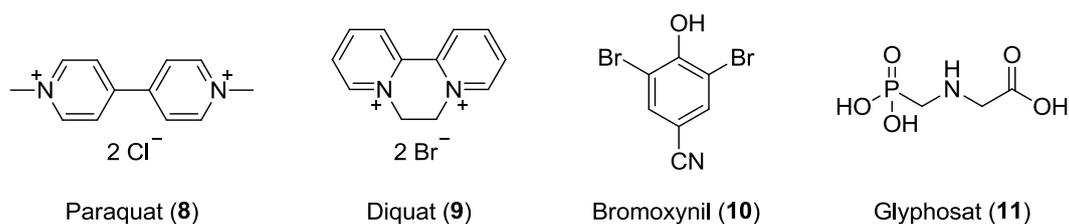


Abbildung 3: Beispiele für kommerzielle Herbizide.

Während die Bipyridiniumsalze am Photosystem I wirken, beeinflusst der Großteil der Herbizide das Photosystem II. Ein wichtiger, weil sehr selektiver, Wirkstoff ist das Bromoxynil (**10**), das zusätzlich zu der Photosyntheseinhibition in die Atmungskette eingreift und den für die ATP-Synthese essentiellen Aufbau eines Protonengradienten an der Mitochondrienmembran verhindert.

Eines der kommerziell erfolgreichsten Pflanzenschutzmittel ist das Glyphosat (**11**), welches ein zentrales Enzym im Shikimisäureweg hemmt und somit die Biosynthese der aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan inhibiert. Glyphosat (**11**) wird besonders auf dem amerikanischen Kontinent und in Kombination mit gentechnisch verändertem Saatgut eingesetzt. Die Nutzpflanzen dieses Saatguts – vor allem Mais, Soja, Raps und Baumwolle – besitzen ein Resistenzgen, welches eine Immunität gegen den Wirkstoff hervorruft.

Auf eine ähnliche Weise funktionieren die sogenannten Safener.¹⁷ Safener sind Zusatzstoffe, die selektiv die Nutzpflanze gegen die schädigende Wirkung des applizierten Herbizids schützen, ohne dabei ihr Erbgut zu verändern. Sie aktivieren spezifisch die Abbauenzyme der Kulturpflanze, die für die Metabolisierung des Herbizids verantwortlich sind. Der Wirkstoff wird so schneller abgebaut und das Wachstum der Nutzpflanze weniger gehemmt. Ein Beispiel eines solchen Antidots ist das Oxabetrinil (**12**), das den Abbau des Herbizids Metolachlor (**13**) durch Stimulation der Glutathion-S-Transferase beschleunigt (Abbildung 4).

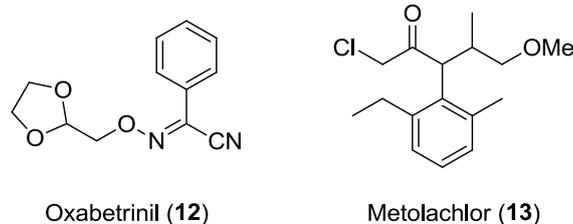


Abbildung 4: Oxabetrinil (**12**), ein Safener des Herbizids Metolachlor (**13**).

2.1.4 Insektizide¹⁸

Die dritte große Klasse der Pflanzenschutzmittel sind die Insektizide. Seit 2011 werden in Deutschland erstmals mehr Insektizide als Fungizide abgesetzt und die Tendenz ist weiter steigend.¹⁵ Im Jahr 2012 wurden deutschlandweit etwa 13 359 t Insektizide ausgebracht, was einem Marktanteil von 29% entspricht. Etwa 80% der Insektizide sind Neurotoxine und haben Neurotransmitter wie das Acetylcholin und deren Rezeptoren als Target. Nur etwa 5% der Wirkstoffe, unter ihnen Hormonmimetika und Inhibitoren der Chitinbiosynthese, beeinflussen die Entwicklung des Schadorganismus. Bei 15% der Insektizide ist der Wirkmechanismus bis

heute nicht aufgeklärt. Viele der klassischen Insektizide, wie das bereits angesprochene DDT (2), zählen zu den POPs. Sie stehen im Verdacht kanzerogen zu wirken und sind seit der Stockholmer Konvention 2001 verboten.¹⁹ Ein weiteres Problem der Insektizide ist die Bientoxizität. Der Wirkstoff sollte nach Möglichkeit selektiv auf Schadorganismen wirken und nur geringe oder bestenfalls keine Aktivität gegenüber Nutzorganismen zeigen.

Diflubenzuron (14) ist ein Inhibitor der Chitinbiosynthese und verhindert die Ausbildung einer neuen Cuticula (Außenhaut) des Insekts, ohne dabei eine relevante Aktivität gegenüber Bienen aufzuweisen (Abbildung 5). Die betroffenen Schadorganismen sterben im Zuge ihrer nächsten regulären Häutung ab.

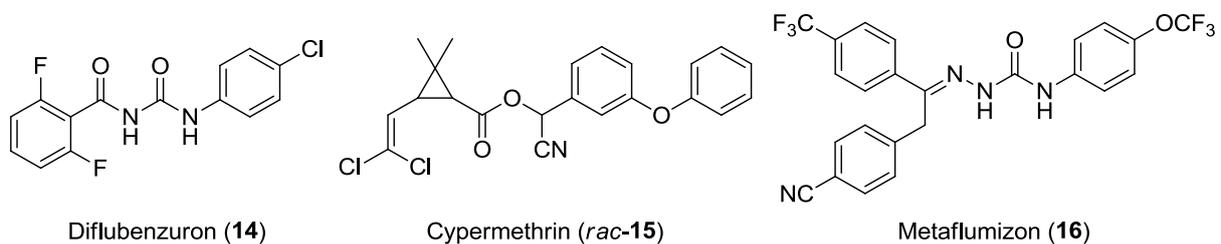


Abbildung 5: Der Chitinbiosynthese-Inhibitor Diflubenzuron (14) und die Ionenkanal-Modulatoren Cypermethrin (*rac*-15) und Metaflumizon (16).

In der Klasse der Neurotoxine gibt es Ionenkanal-Modulatoren und Wirkstoffe, die den Abbau des Neurotransmitters Acetylcholin verhindern oder als Agonist am Acetylcholin-Rezeptor wirken. Das racemische Pyrethroid Cypermethrin (*rac*-15) sowie das Semicarbazon Metaflumizon (16) sind Antagonisten des Natriumionenkanals und rufen somit eine Hypererregung vor, die schlussendlich in der Lähmung des Insekts endet.

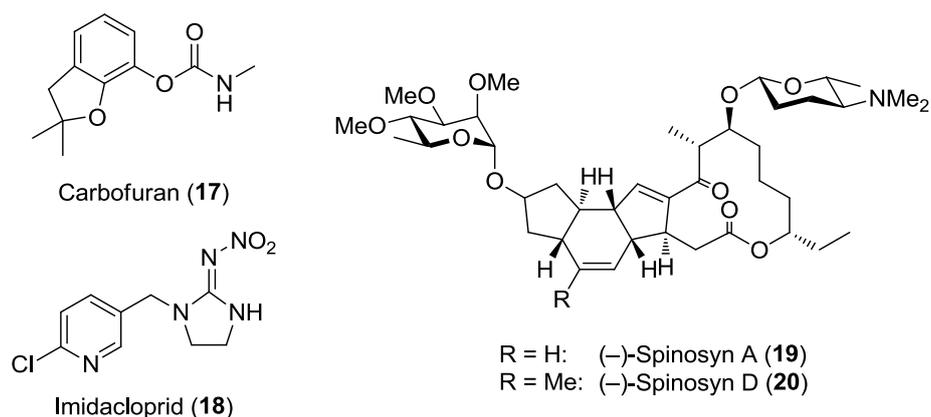


Abbildung 6: Beispiele für Neurotoxine.

Weitere wichtige Vertreter der Neurotoxine sind das bereits vorgestellte Organophosphat Parathion (1) und das Carbamat Carbofuran (17) (Abbildung 6). Diese beiden irreversibel wirkenden Acetylcholinesterase-Inhibitoren zeichnen sich vor allem durch ihre strukturelle

Einfachheit und eine damit verbundene kostengünstige Herstellung aus, sind allerdings aufgrund ihrer hohen Toxizität gegen Nicht-Schadorganismen nicht mehr zulässig. Eine weitere Gruppe hochwirksamer Insektizide sind die Neonicotinoide. Diese Substanzklasse leitet sich von der Struktur des Nikotins ab und fungiert als Antagonist des Acetylcholin-Rezeptors, wodurch eine kontrollierte Reizweiterleitung im Schadorganismus verhindert wird. Der bekannteste Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist das 1991 eingeführte Imidacloprid (**18**), das eines der weltweit meistverwendeten Insektizide ist. Neonicotinoide zeichnen sich durch eine hohe systemische Wirkung bei vergleichsweise geringer Säugertoxizität aus. Auch Spinosad, eine Mischung der beiden Naturstoffe Spinosyn A (**19**) und Spinosyn D (**20**) im Verhältnis 85:15, wirkt vermutlich als Acetylcholin-Antagonist. Anders als bei anderen Antagonisten ist der genaue Wirkort von Spinosad bislang allerdings unbekannt.

2.2 Die Naturstoffklasse der Spinosyne²⁰

Einige der Wirkstoffe im modernen Pflanzenschutz sind durch Fermentation oder Extraktion gewonnene Naturstoffe oder deren Analoga. Diese Naturstoffe sind Metaboliten von Bakterien, Pilzen oder auch Pflanzen und weisen meist sehr komplexe Strukturen mit einer großen Anzahl an Stereozentren auf. In der Bereitstellung des Pflanzenschutzmittels ist dies aus finanzieller Sichtweise ein gravierender Nachteil gegenüber synthetischen Wirkstoffen.

Dennoch findet die Naturstoffklasse der Spinosyne häufigen Einsatz, da sie eine hervorragende insektizide Wirkung gegenüber zahlreichen Lepidopterenarten vorzuweisen haben. Die beiden bekanntesten Vertreter dieser Wirkstoffklasse, Spinosyn A (**19**) und Spinosyn D (**20**), wurden 1982 auf den Jungferninseln aus einer Bodenprobe vom Gelände einer stillgelegten Rumdestille isoliert. Es handelt sich um die beiden Hauptmetaboliten des aeroben, grampositiven und Mycel-bildenden Actinomycet *Saccharopolyspora spinosa*. Aufgrund des anspruchsvollen synthetischen Zugangs wird Spinosad hauptsächlich durch Fermentation gewonnen.

2.2.1 Strukturmerkmale der Spinosyne

Das Grundgerüst der Spinosyne bildet ein tetracyclisches Ringsystem, bestehend aus einem 12-gliedrigen Makrolacton und einem daran annelierten *cis-anti-trans-5,6,5*-Tricyclus (Abbildung 7). Dieses Strukturmotiv ist mit anderem Substitutionsmuster außerdem noch in den beiden Antibiotika Ikarugamycin²¹ und Capsimycin²² enthalten. Spinosyn A (**19**) weist insgesamt 17 Stereozentren auf, neun davon im tetracyclischen Grundkörper. Zwei dieser Stereozentren tragen Hydroxyfunktionen, die als Bindungsstellen für Zuckersubstituenten

fungieren. An C-9-Position ist durch eine α -Verknüpfung die 2,3,4-Tri-*O*-methyl-L-rhamnose und an C-17 durch eine β -Verknüpfung der Aminozucker D-Forosamin gebunden.

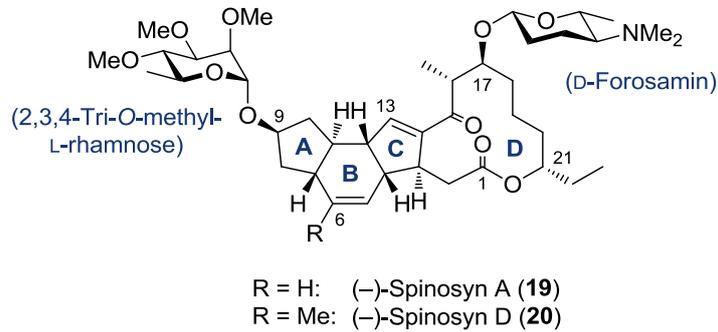


Abbildung 7: Hauptmetabolite von *Saccharopolyspora spinosa*.

Bis heute wurden über 20 unterschiedliche Spinosyne aus *Saccharopolyspora spinosa* isoliert und charakterisiert, die sich im Wesentlichen im *O*- und *N*-Methylierungsmuster der beiden Saccharideinheiten, aber auch im Alkylierungsmuster des Grundgerüsts unterscheiden. Der Unterschied zwischen den beiden im Spinosad vorkommenden Spinosynen ist dabei eine Methylgruppe an C-6-Position bei Spinosyn D (**20**) gegenüber einem Wasserstoffatom in Spinosyn A (**19**). Zudem wurden vor einigen Jahren mehr als 30 weitere Spinosyne aus dem Stamm *Saccharopolyspora pogona* gewonnen.²³ Viele dieser als Pogonine bezeichneten Verbindungen sind an C-21-Position anstatt der im Spinosyn enthaltenen Ethylgruppe mit einer Butenylgruppe substituiert und dadurch auch unter dem Namen Butenyl-Spinosyne bekannt.

2.2.2 Eigenschaften und Wirkungsweise²⁴

Spinosyne finden heutzutage eine immer breitere Anwendung. Das durch Fermentation gewonnene Spinosad ist seit 1997 unter anderem unter den Markennamen Conserve[®], Success[®], SpinTor[®] und Entrust[®] als Pflanzenschutzmittel erhältlich. Auch in der Veterinärmedizin wird Spinosad mittlerweile gegen Ektoparasiten wie Flöhe oder Läuse eingesetzt. Seit 2011 ist die Wirkstoffmischung in den USA auch in Natroba[™], einem Medikament zur äußerlichen Behandlung von Kopfläusen, enthalten. Zusätzlich sicherte sich Eli Lilly 2010 die Patentrechte an der Verwendung von Spinosad zur Verbesserung der Wundheilung.²⁵

Agrochemisch betrachtet zeichnet sich Spinosad durch seine selektive Wirkung auf Schadinsekten und seine hervorragende Umweltverträglichkeit aus. Da Spinosyne vergleichsweise unpolare Verbindungen sind ($\log P = 4.0$, bei pH 7 für Spinosyn A) und eine schlechte Wasserlöslichkeit besitzen (235 mg/L bei pH 7), werden tiefere Bodenschichten und

das Grundwasser durch die Verwendung kaum kontaminiert. Auf der Boden- bzw. Pflanzenoberfläche wird Spinosad durch Photolyse ($t_{1/2} = 0.5\text{--}2.5$ h; je nach pH) und in den oberen Bodenschichten durch mikrobiell gesteuerte Degradierungsprozesse vergleichsweise schnell abgebaut.²⁶

Ein weiterer entscheidender Faktor ist die hohe Selektivität gegenüber dem Zielmechanismus. Während die Mortalität bei Schadinsekten wie dem Maiszünsler (*Ostrinia nubilalis*) bei 100% liegt, zeigt Spinosad nur eine geringe bis keine toxische Wirkung für Säugetiere, Vögel und Wasserlebewesen (Tabelle 1).²⁷ Auch gegenüber Nutzinsekten wie Raubmilben oder räuberischen Insekten ist Spinosad nicht oder nur kaum schädigend.

Tabelle 1: Toxische Wirkung von Spinosad auf ausgewählte Säugetiere, Fische und Vögel.

Spezies	Test	Ergebnis	Einstufung
Ratte (♀)	akute orale LD ₅₀	>5000 mg/kg Körpergewicht	nicht toxisch
Ratte	Inhalation LC ₅₀	>5 mg/L Luft	nicht toxisch
Maus	akute orale LD ₅₀	>5000 mg/kg Körpergewicht	nicht toxisch
Kaninchen	akute dermale LD ₅₀	>5000 mg/kg Körpergewicht	nicht toxisch
Karpfen	96 h akute LC ₅₀	5.0 mg/L Wasser	mäßig toxisch
Forelle	96 h akute LC ₅₀	30.0 mg/L Wasser	leicht toxisch
Stockente	akute orale LD ₅₀	>2000 mg/kg Körpergewicht	nicht toxisch
Wachtel	akute orale LD ₅₀	>2000 mg/kg Körpergewicht	nicht toxisch

Ein weit verbreitetes Problem bei der Entwicklung von Insektiziden ist die Bienentoxizität. So konnte nachgewiesen werden, dass Neonicotinoide für das als „Colony Collapse Disorder“ (CCD) bekannte Phänomen des Bienensterbens verantwortlich sind.²⁸ Die Bienentoxizität wird in vier Kategorien eingeteilt:²⁹

- B4: nicht bienengefährlich
- B3: nicht bienengefährlich; aufgrund von Auflagen in Bezug auf die Anwendung
- B2: bienengefährlich; Anwendung nach Ende des täglichen Bienenflugs möglich
- B1: bienengefährlich.

Spinosad fällt unter Laborbedingungen in die Kategorie B1 und gilt als akut toxisch für Bienen.³⁰ Feldstudien konnten allerdings zeigen, dass Spinosad bei sachgemäßer Anwendung nur eine geringe Bedrohung für Bienen darstellt.³¹ Bienen, die auf der Pflanze angetrockneten

Wirkstoffrückständen des Spinosads ausgesetzt wurden, zeigten später beispielsweise keinerlei Vergiftungserscheinungen.

Dank der hochpotenten Wirkung des Spinosads gegenüber Zielorganismen ergibt sich eine vergleichsweise geringe Ausbringungsmenge. Je nach Art des Zielorganismus werden zur Kontrolle der Schädlingspopulation in den meisten Fällen unter 100 g pro Hektar benötigt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Targetbezogene Ausbringungsmengen für Spinosad.

Spezies	Art	Ausbringungsmenge [g/ha]
Kohlmotte	<i>Plutella xylostella</i>	15–50
Maiszünsler	<i>Ostrinia nubilalis</i>	25–50
Traubenwickler	<i>Lobesia botrana</i>	25–50
Tomatenschwärmer	<i>Manduca quinquemaculata</i>	40–100
Baumwollkapselbohrer	<i>Helicoverpa zea</i>	40–100
Baumwollkapselwurm	<i>Helicoverpa armigera</i>	50–100
Kohlweißling	<i>Pieris rapae</i>	50–100

Bei Kontamination eines Zielorganismus mit dem Wirkstoff kommt es zum Tremor, unkontrollierten Bewegungen der Mundwerkzeuge, Hyperventilation bis hin zur vollständigen irreversiblen Lähmung des Insekts. Die Wirkung setzt dabei meist einige Minuten bis Stunden nach der Kontamination ein.

In frühen Studien wurde angenommen, dass Spinosyn als Antagonist eines nicotinergen Acetylcholin-Rezeptors³² und des γ -Aminobuttersäure-Rezeptors³³ agiert. Neuere Studien mit Tritium-basierten Austauschexperimenten zeigen jedoch keine Wechselwirkung mit bisher bei anderen Insektiziden bekannten Bindungsstellen dieses Typs.³⁴ Lediglich an den spannungsabhängigen Calciumkanälen konnte ein geringfügig erhöhter Austausch festgestellt werden. Diese Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass die Bioaktivität der Spinosyne auf einem neuartigen Mechanismus beruht und sie höchstwahrscheinlich ihre Wirkung an einem bisher unbekanntem nicotinergen Acetylcholin-Rezeptor entfalten. Läge ein solcher neuartiger Mechanismus vor, wäre die Gefahr des Auftretens von Kreuzresistenzen bei der Verwendung von Spinosynen im Pflanzenschutz als relativ gering einzuschätzen.

2.2.3 Stand gegenwärtiger Forschung

Trotz seiner hervorragenden Eigenschaften als Pflanzenschutzmittel wurden 1998 im Labor³⁵ und 1999 auch in Feldstudien³⁶ Resistenzen gegenüber Spinosad beobachtet. Um den Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken, bedarf es weiterhin intensiver Forschung auf diesem Gebiet. Die Erschließung neuer Zugangsquellen durch eine chemische Totalsynthese würde unter anderem die Bereitstellung von Derivaten und Analoga deutlich erleichtern. Von Seiten der industriellen Forschung wurden bereits mehr als 1000 semisynthetische Derivate der Spinosyne hergestellt und auf ihre biologische Aktivität getestet (Abbildung 8).³⁷ Mit Hilfe dieser Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (engl. *structure activity relationship* = SAR) konnten nützliche Informationen für die weitere Derivatisierung erlangt werden und somit der Grundstein zur Synthese noch wirkeffizienterer Spinosoide gelegt werden.

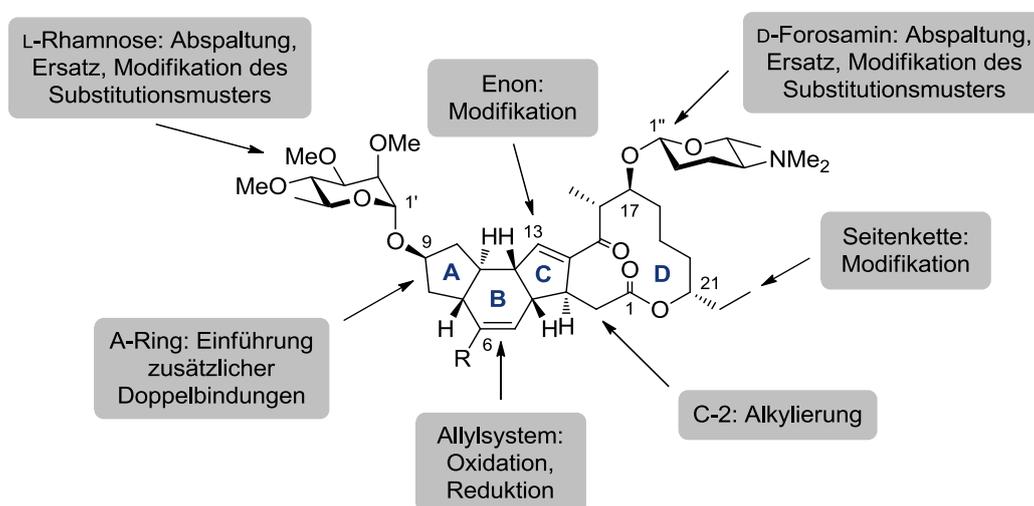


Abbildung 8: Übersicht bereits durchgeführter Derivatisierungen am Naturstoff.

So konnte beobachtet werden, dass eine Abspaltung beider Zuckereinheiten zum völligen Verlust der insektiziden Wirkung führt (vgl. Tabelle 3).³⁸ Weitere Untersuchungen von Crouse *et al.* zum Substitutionsmuster des Rhamnoglycosids zeigten, dass durch Modifikation eine merkliche Aktivitätssteigerung beobachtet werden konnte.³⁹ Die ersten Veränderungen des tetracyclischen Grundgerüsts durch Epoxidierung oder Substitution am 13,14-Enon- und 5,6-Allylsystem erwiesen sich ebenso wie eine Alkylierung an C-2-Position als aktivitäts-senkend. Auch weitere Modifikationen an diesen Positionen führten zu keinem verbesserten Wirkprofil.

Die Einführung weiterer Doppelbindungen zwischen dem A- und B-Ring des Spinosyns resultierte trotz des Verlustes von stereogenen Zentren erstaunlicherweise nur in einer marginalen Änderung der letalen Konzentration. Während das 7,8-Dehydro-Spinosyn D (**21**)

einen ähnlichen LC_{50} -Wert wie der Naturstoff aufweist, zeigt das 7,11-Dehydro-Spinosyn D (**22**) sogar eine Aktivitätssteigerung (Abbildung 9). Bei dem Indenyl-Derivat **23** hingegen wurde ein vollständiger Wirkverlust beobachtet.

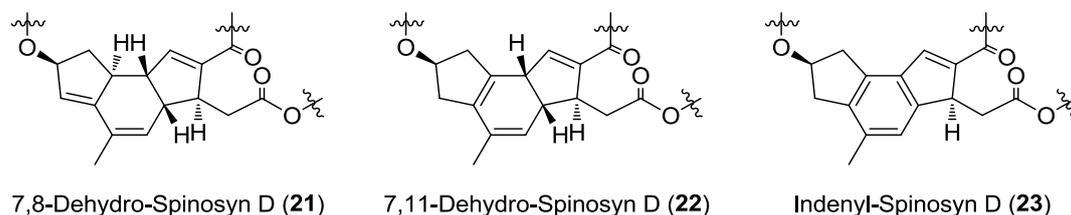


Abbildung 9: Derivate des Spinosyn D mit zusätzlichen Doppelbindungen.

Diese Ergebnisse deuten an, dass die stereogenen Zentren in 7- und 8-Position keinen gravierenden Einfluss auf die biologische Aktivität haben, während die *cis*-Verknüpfung zwischen B- und C-Ring essentiell für den toxischen Effekt ist. Eine strukturvereinfachende Substitution des aliphatischen A-Rings durch ein sechsgliedriges aromatisches System könnte somit zu neuen, interessanten Spinosynanaloga führen. Durch das Aussparen von zwei stereogenen Zentren wäre der Synthesaufwand für solche neuen Verbindungstypen im Vergleich zu den bioidentischen Verbindungen wesentlich geringer. Weitere Testergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt, wobei interessante Ergebnisse in Bezug auf eine Analogasynthese hervorgehoben sind.

Tabelle 3: Insektizide Wirkung von ausgewählten semisynthetischen Spinosyn-Derivaten gegenüber der amerikanischen Tabakeule (*Heliothis virescens*).

Modifikation	Spinosyn	LC_{50} [ppm]	Modifikation	Spinosyn	LC_{50} [ppm]
Spinosyn A (19)	A	0.3	13-NHOH	A	5.6
Spinosyn D (20)	D	0.5	5,6- β -Epoxy	D	10
Aglycon	A	>64	5,6-Dihydro	A	0.5
2',3',4'-Tri-O-Et	A	0.02	5-OH	D	>64
4"-Keto	A	3.4	2-Methyl	A	4.5
13,14- α -Dihydro	A	4.7	7,8-Dehydro (21)	D	0.6
13,14- β -Dihydro	A	20	7,11-Dehydro (22)	D	0.2
13,14-Epoxy	A	1.4	Indenyl (23)	D	>64

Die bereits vorgestellten, an C-21 butenylsubstituierten Pogonine lieferten ebenfalls neue Erkenntnisse zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Spinosyne. Da diese Butenyl-Spinosyne keine oder nur eine marginale Aktivitätssteigerung gegenüber den korrespondierenden ethylsubstituierten Spinosynen zeigten, scheint die Beschaffenheit der Seitenkette an C21-Position keinen großen Einfluss auf die biologische Aktivität zu haben.

Mit den Kenntnissen der SARs der Spinosyne wurde ein neuer Wirkstoff namens Spinetoram entwickelt und unter den Namen Delegate[®] und Radiant[®] im Pflanzenschutz zugelassen. Es handelt sich dabei um ein Gemisch aus 3'-O-Ethyl-substituierten Spinosynen mit reduzierter (**24**) oder vorhandener Doppelbindung (**25**) in 5,6-Position (Abbildung 10).

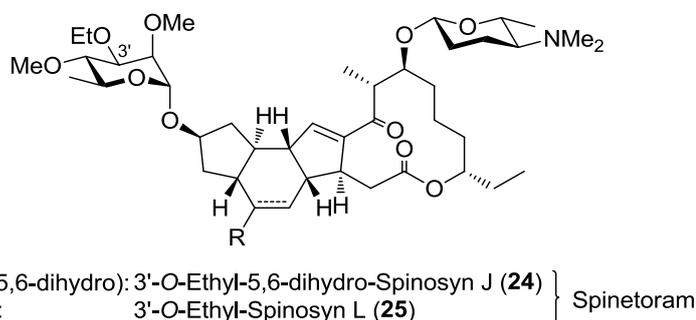


Abbildung 10: Struktur des semi-synthetischen Wirkstoffes Spinetoram.

Die Herstellung des Pflanzenschutzmittels erfolgt semi-synthetisch ausgehend von den durch Fermentation gewonnenen, natürlich vorkommenden 3'-demethylierten Spinosynen J (für **24**) und L (für **25**). Beide werden zunächst am Rhamnopyranosid ethyliert und im Fall von Verbindung **24** anschließend an der Doppelbindung reduziert. Das so erhaltene Spinetoram zeigt im Vergleich mit Spinosad eine höhere Wirksamkeit gegenüber Schadorganismen sowie eine verbesserte Photostabilität.⁴⁰ Ein weiterer Vorteil gegenüber dem bioidentischen Wirkstoff ist die geringere Bientoxizität.⁴¹

Neue, interessante Erkenntnisse von Worden *et al.* zeigen, dass auch die D-Forosaminyl-einheit ohne markanten Wirkverlust gegen andere stickstoffhaltige Saccharide und sogar Substituenten, die nicht zu den Kohlenhydraten zählen, austauschbar ist.⁴²

2.2.4 Biosynthese

Die Biosynthese der Spinosyne ist ein kontrovers diskutiertes Thema, gilt heutzutage aber als weitgehend aufgeklärt. So konnten nach Liu *et al.* die Gene SpnA~E des Genclusters von *Saccharopolyspora spinosa* dem Aufbau des Post-Polyketid-Synthase-Makrolactons **26** zugeteilt werden (Abbildung 11).⁴³ Im nächsten Schritt erfolgt eine selektive Oxidation des Alkohols an C-15 durch die Flavin-abhängige Dehydrogenase SpnJ, wodurch die

nachfolgende 1,4-Dehydratisierung durch SpnM erleichtert wird. Der Schlüsselschritt der Biosynthese ist eine transannulare [4+2]-Cycloaddition, die zum tricyclischen Aglycon **28** führt. Bisher ist nicht vollständig geklärt, ob SpnF als Diels-Alderase fungiert oder die [4+2]-Cycloaddition schrittweise erfolgt.

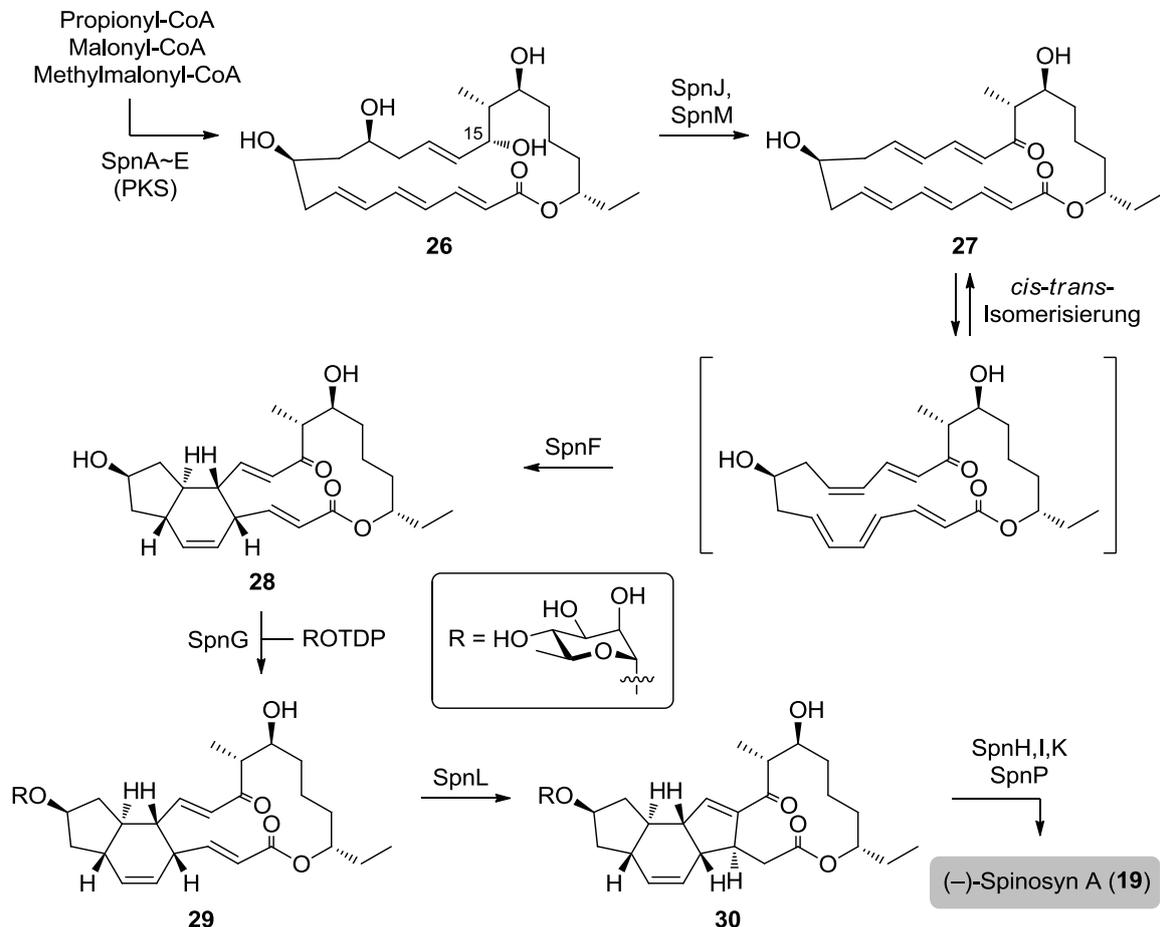


Abbildung 11: Postulierter Mechanismus der Biosynthese von Spinosyn A nach Liu *et al.*

Ausgehend von Aglycon **28** läuft als nächstes eine von der Transferase SpnG katalysierte Glycosylierung mit L-Rhamnose ab, bevor die letzte intramolekulare C–C-Bindungsknüpfung zum Tetracyclus **30** durch SpnL vollendet wird. Bei letzterer Umsetzung wird vermutet, dass es sich um eine Rauhut-Currier-Reaktion, also eine vinyloge Morita-Baylis-Hillman-Reaktion, handelt.⁴⁴ Im nächsten Schritt der Biosynthese erfolgt die schrittweise Permethylierung der Rhamnose durch von SpnH, SpnI und SpnK exprimierte Methyltransferasen. Abgeschlossen wird die Biosynthese von Spinosyn A durch eine SpnP-katalysierte Glycosylierung mit dem relativ säurelabilen Zucker D-Forosamin.⁴⁵

Die Biosynthese der beiden Zuckereinheiten erfolgt in beiden Fällen ausgehend von Glucose-1-phosphat in vier (TDP-L-Rhamnose) bzw. sechs Schritten (TDP-D-Forosamin). Die Aufklärung des Biosynthesewegs kann zu einer Optimierung der Fermentationsprozesse

führen oder neue Möglichkeiten für die Partial- oder Totalsynthese von Naturstoffen eröffnen (vgl. Kapitel A. 2.2.5).

2.2.5 Totalsynthesen von Spinosyn A

Chemische Totalsynthesen sind von zentraler Bedeutung, wenn ein Wirkstoff in der Natur nur in geringen Mengen vorhanden oder schwer zu isolieren ist. Auch bei der Aufklärung von Absolutkonfigurationen oder bei der Verifizierung von postulierten Strukturen spielen sie eine große Rolle. Auch wenn heutzutage ein Zugang zu Spinosynen durch Fermentation gesichert ist, ist ein chemischer Zugang in Hinblick auf die Synthese von resistenzbrechenden Analoga wünschenswert.

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind lediglich drei Totalsynthesen und ein chemoenzymatischer Zugang zu Spinosynen bekannt. Die erste Totalsynthese von Spinosyn A wurde 1993 von Evans *et al.* publiziert (Abbildung 12).⁴⁶

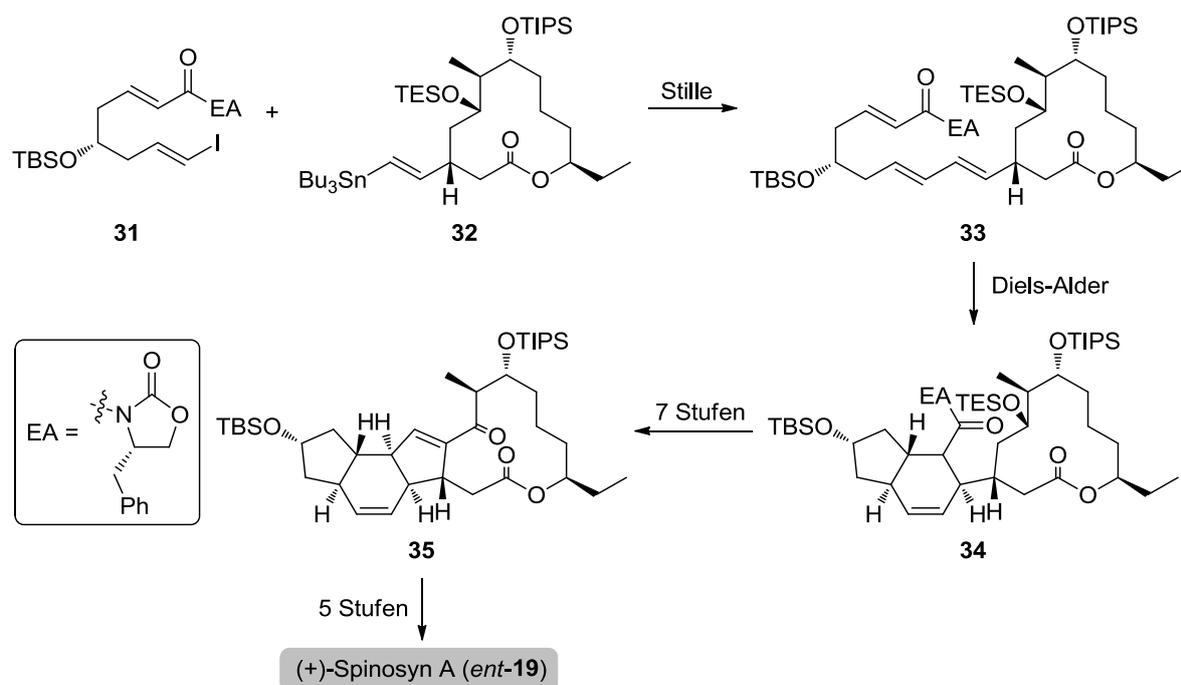


Abbildung 12: Schlüsselschritte der Totalsynthese von (+)-Spinosyn A nach Evans *et al.*

Die beiden Schlüsselschritte dieser Synthese umfassen die intermolekulare Stille-Kupplung des Vinyljodids **31** mit dem Makrolacton **32** zu **33** und die anschließende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zu Cyclohexen **34**. In sieben weiteren Stufen, die unter anderem eine intramolekulare Aldolkondensation beinhalten, gelang der Aufbau des Tetracyclus **35**, der nach Abspaltung der Schutzgruppen und Einführung der beiden Zuckereinheiten zum nicht natürlichen Isomer (+)-Spinosyn A (*ent*-**19**) führte. Da die genaue Stereochemie 1993 noch

nicht vollständig aufgeklärt war, lieferte Evans' Synthese wichtige Erkenntnisse zur absoluten Konfiguration von Spinosyn A.

Die erste Totalsynthese von bioidentischem (–)-Spinosyn A wurde 1998 von Paquette *et al.* beschrieben (Abbildung 13).⁴⁷

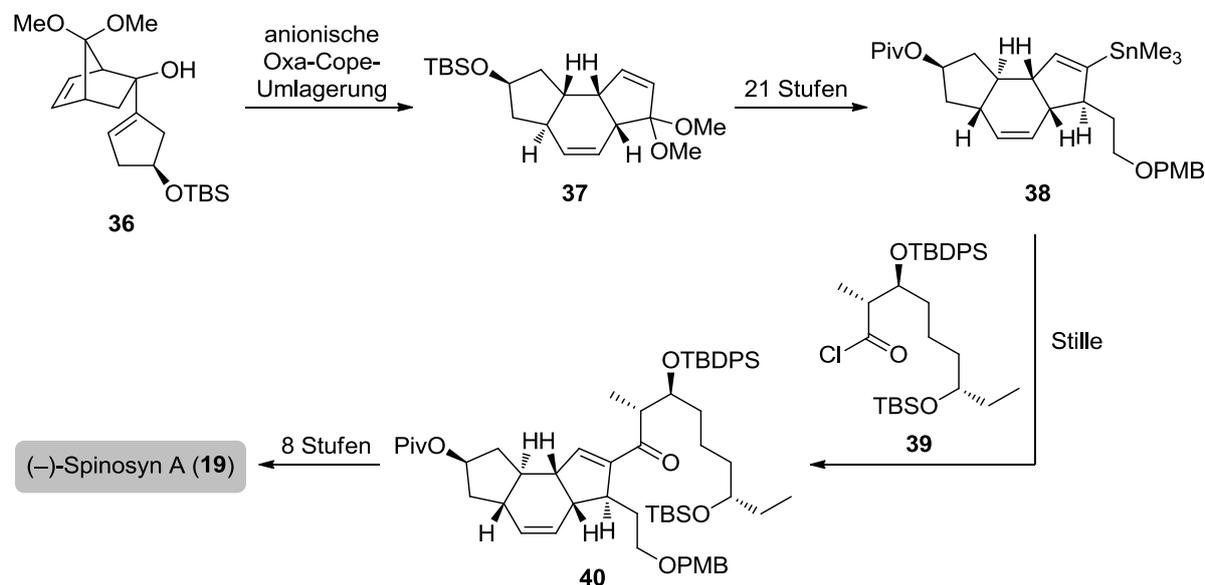


Abbildung 13: Schlüsselschritte der Totalsynthese von (–)-Spinosyn A nach Paquette *et al.*

Ausgehend von dem enantiomerenreinen Baustein **36** konnte das tricyclische Grundgerüst durch eine anionische Oxa-Cope-Umlagerung in inverser Stereochemie zwischen A- und B-Ring aufgebaut werden. Das annelierte System **37** konnte anschließend in 21 linearen Schritten in die natürliche Konfiguration überführt werden. Eine anschließende Stille-Kupplung mit dem Säurechlorid **39** sowie acht weitere Stufen, unter anderem eine Makrolactonisierung, führten zu dem natürlich vorkommenden (–)-Spinosyn A (**19**).

Die dritte Totalsynthese von Spinosyn A, veröffentlicht 2002 durch Roush *et al.*, zeigt sich insbesondere durch die neuen Erkenntnisse in der Biosynthese von Spinosynen (vgl. Kapitel A. 2.2.4) inspiriert (Abbildung 14). So wurde zunächst der acyclische Vorläufer **41** hergestellt, dessen geplante Wittig-Horner-Makrolactonisierung überraschenderweise zu einer Dominoreaktion (vgl. Kapitel A. 6) mit inkludierter transannularer Diels-Alder-Reaktion, und somit direkt zum Tricyclus **42** führte. Eine anschließende vinyloge Morita-Baylis-Hillman-Reaktion lieferte analog zur Biosynthese Tetracyclus **43**, der in sieben weiteren Stufen zu (–)-Spinosyn A (**19**) umgewandelt werden konnte.

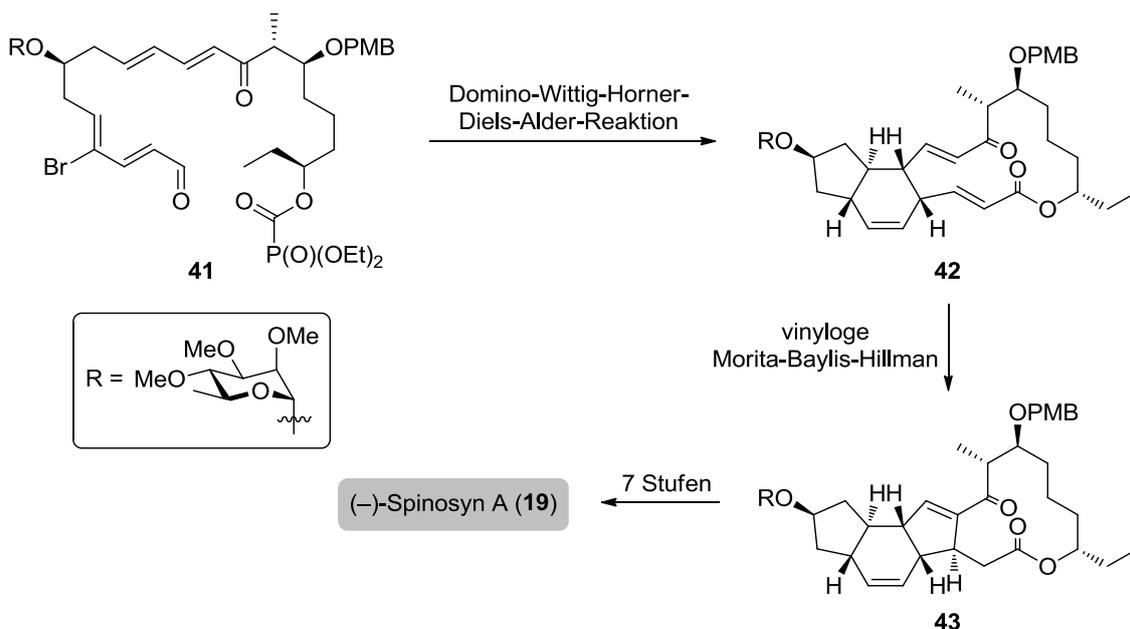


Abbildung 14: Schlüsselschritte der Totalsynthese von (-)-Spinosyn A nach Roush *et al.*

Der neueste Ansatz zum Aufbau von Spinosynen wurde 2014 von Liu *et al.* veröffentlicht und ist chemoenzymatischer Natur. Hierbei wurde zunächst totalsynthetisch das in Kapitel 2.2.4 vorgestellte Makrolacton **26** aufgebaut, welches anschließend in einer Eintopf-Reaktion mit Hilfe der Spn-Enzyme zu dem Pseudoaglycon **30** umgesetzt wurde (Abbildung 15).

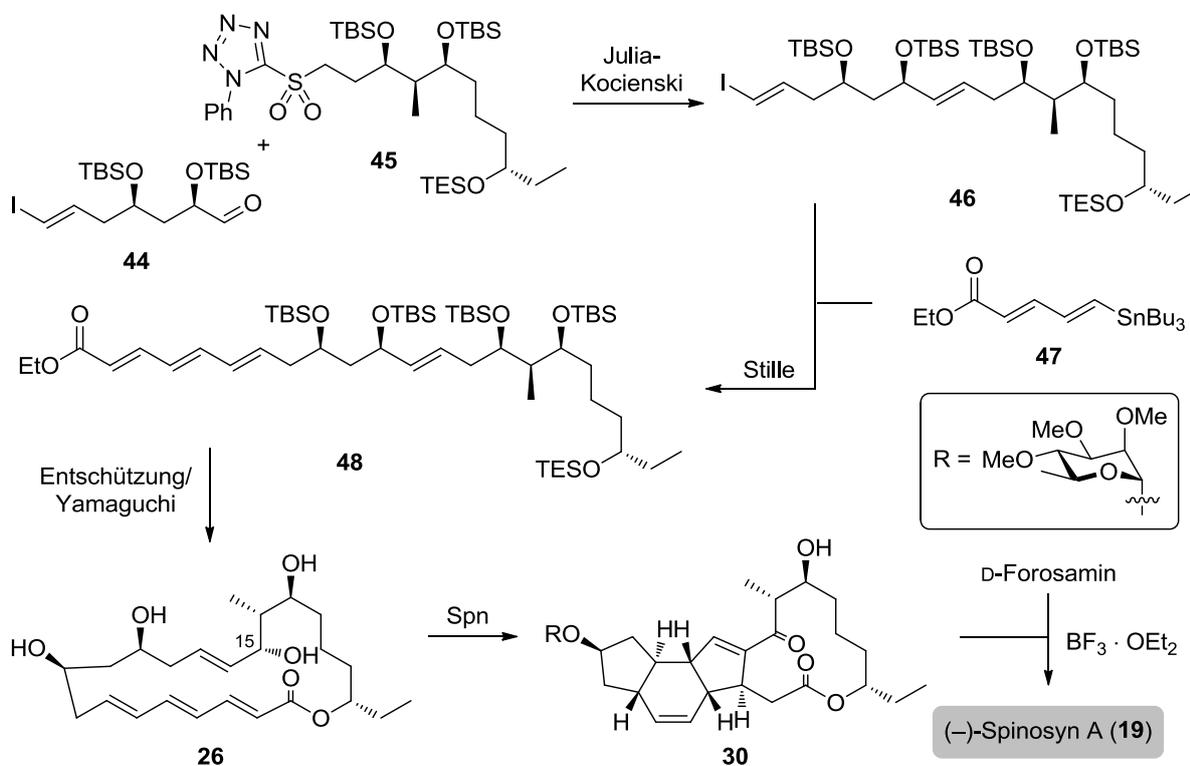


Abbildung 15: Schlüsselschritte der chemoenzymatischen Totalsynthese von (-)-Spinosyn A nach Liu *et al.*

Schlüsselschritte im chemischen Teil der Synthese sind eine Julia-Kocienski-Olefinierung und eine Stille-Kupplung, welche die die drei Bausteine **44**, **45** und **47** miteinander verbinden. Eine Yamaguchi-Makrolactonisierung des Polyketids **48** führt anschließend zum Vorläufer der enzymatischen Eintopf-Reaktion. Die finale Glycosylierung von Verbindung **30** mit SpnP konnte enzymatisch nicht realisiert werden und wurde wieder chemisch durchgeführt. Die Ergebnisse dieses chemoenzymatischen Ansatzes führen zu der Vermutung, dass die von SpnP exprimierte Glycosyltransferase ein weiteres, bisher unbekanntes, Hilfsprotein zur Aktivierung benötigt.

In Kapitel B. 1 dieser Doktorarbeit wird ein neuartiger Ansatz zur Synthese von Spinosyn-Analoga diskutiert.

3 Lignane

Die Totalsynthese kann nicht nur den Zugang zu Naturstoffen und deren Derivaten erleichtern, sondern auch die Methodik in der organischen Synthese vorantreiben.

Lignane sind eine Gruppe von Naturstoffen, die in der Wurzel oder den komestiblen Pflanzenteilen wie beispielsweise Samen und Körnern vorkommen. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Östrogen gehören Lignane zu der Gruppe der Phytoöstrogene und weisen ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten auf. Neben ihren antiviralen, antiinflammatorischen, hepatoprotektiven und antineoplastischen Wirkungen treten sie häufig auch als Antioxidantien auf.⁴⁸

Strukturell betrachtet sind Lignane zwei an den 8,8'-Position verknüpfte Phenylpropanoide (Abbildung 16). Der Term „Lignan“ wurde 1936 von Haworth eingeführt⁴⁹ und 1978 von Gottlieb um die sogenannten Neolignane mit 3',8-Verknüpfung erweitert.⁵⁰

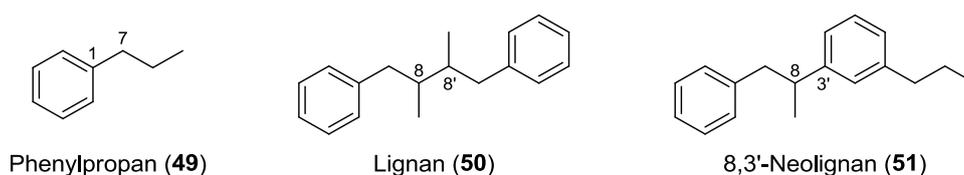


Abbildung 16: Struktur der Lignane und Neolignane.

Eine weitere strukturelle Unterklasse der Lignane bilden an C-9 und C-9' oxidierte Systeme, die je nach Oxidationsgrad neue Ringschlüsse ermöglichen und somit eine Vielzahl an neuartigen Strukturmotiven bieten. Zu den insgesamt acht Unterklassen gehören unter anderem die Dibenzylbutyrolactone (**52**), Aryltetraline (**53**) und Arylnaphthaline (**54**) (Abbildung 17).

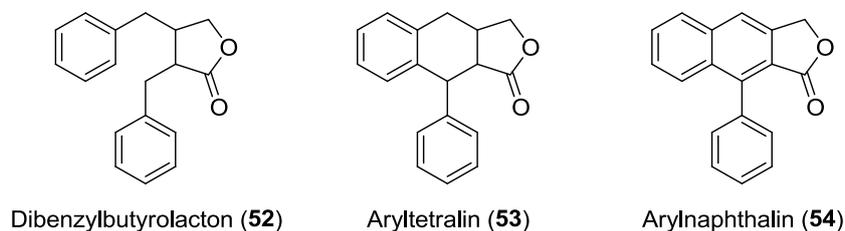


Abbildung 17: Interessante Untergruppen der an C-9 und C-9' oxidierten Lignane.

In der Natur vorkommende Lignane sind ohne Ausnahme an den aromatischen Systemen substituiert.⁵¹ Häufige Variationen sind hierbei Hydroxy-, Methoxy- und Methylendioxy-Substituenten. Außerdem kommen manche natürliche Lignane als racemisches Gemisch vor, während andere als reine Enantiomere auftreten.⁴⁸

Aufgrund der strukturellen Vielfalt und des breiten Wirkspektrums sind Lignane ein in Bezug auf die Wirkstoffforschung beliebtes Target. Dieser Umstand macht natürlich vorkommende Lignane und ihre Analoga auch zu einem beliebten Ziel der organisch-chemischen Totalsynthese.

3.1 Biosynthese⁵²

Aufgrund ihrer Ähnlichkeit in Strukturmotiven und Substitutionsmuster wird davon ausgegangen, dass zumindest frühe Stufen der Biosynthese von Lignan der des Lignin entsprechen.

In diesem Biosynthesepfad wird unter E2-Eliminierung von Ammoniak die Aminosäure L-Tyrosin (**57**) durch eine Lyase in *p*-Cumarinsäure (**58**) überführt (Abbildung 18).

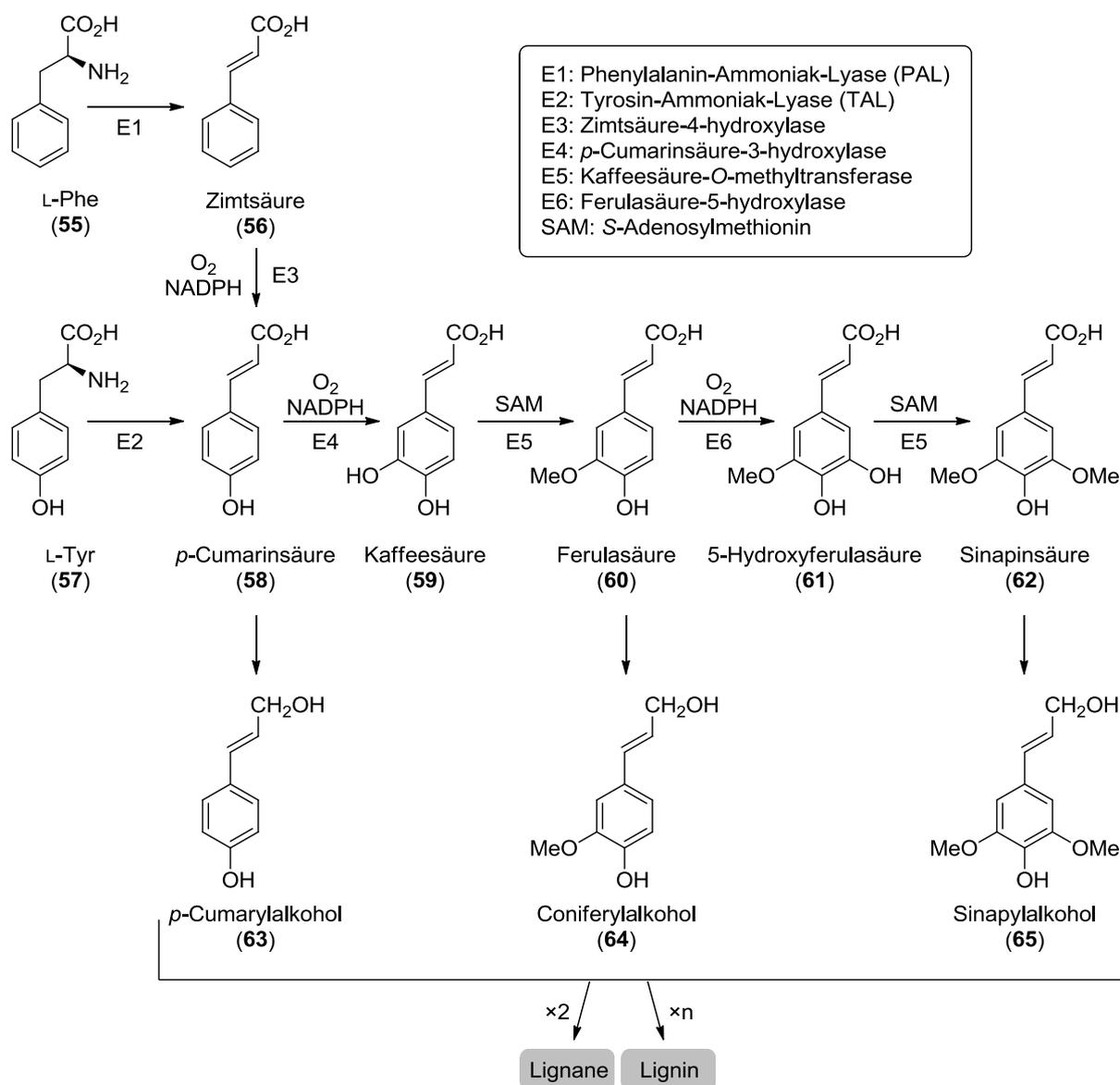


Abbildung 18: Biosynthese von Lignan-Vorstufen nach Derwick.⁵²

Einen weiteren Pfad zur *p*-Cumarinsäure bildet die analoge E2-Eliminierung an L-Phenylalanin (**55**) mit anschließender Hydroxylierung der resultierenden Zimtsäure (**56**) in 4-Position. Durch nachfolgende Hydroxylierungen und Methylierungen sowie anschließender Reduktion der Carbonsäure zum korrespondierenden Alkohol sind die drei Lignan- bzw. Lignin-Vorläufer **63**, **64** und **65** zugänglich.

Bei der Bildung eines Coniferylalkohol-Radikals zeigt sich durch Betrachtung der mesomeren Grenzstrukturen eine erhöhte Aufenthaltswahrscheinlichkeit des freien Elektrons an C-3 und C-8, was die Verknüpfung von Lignan- und Neolignan- erklärt.

3.2 Lignane als Wirkstoffe⁵¹

Eines der bedeutendsten Lignane ist das natürlich vorkommende Podophyllotoxin (**66**) (Abbildung 19). Es kann aus Pflanzen der Gattung *Linum* sowie den Wurzeln des amerikanischen Maiapfels (*Podophyllum peltatum*) gewonnen werden und wird aufgrund der hohen Toxizität gegen L6-Zellen ($IC_{50} = 7.7 \text{ ng/mL}$) unter dem Handelsnamen Wartec[®] als Medikament gegen venerische Warzen eingesetzt. Podophyllotoxin (**66**) ist ein Spindelgift und unterdrückt durch seine Bindung an Tubulin die Bildung von Mikrotubuli. Die Mitose wird somit verhindert, was wiederum zu einer Nekrose der Zelle führt.

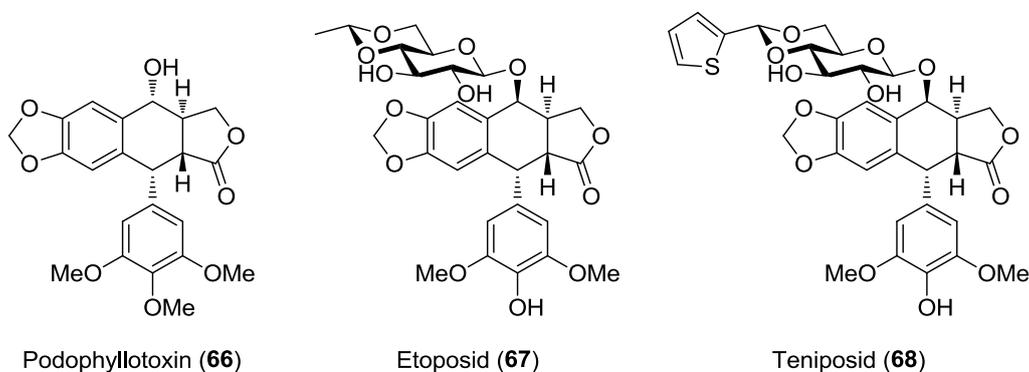


Abbildung 19: Medizinisch bedeutungsvolle Aryltetralin-Derivate.

Weitere aktive Lignane sind die Topoisomerase II-Hemmer Etoposid (**67**) und Teniposid (**68**). Sie werden semisynthetisch durch Glycosylierung des Podophyllotoxins (**66**) erhalten und hauptsächlich als Zytostatika in der Chemotherapie eingesetzt. Durch die Inhibition der Topoisomerase II wird die Zytokinese während der G2-Phase unterdrückt und die Apoptose der Zelle eingeleitet. Darüber hinaus wird die Zytotoxizität der Verbindungen durch ihre Eigenschaft DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche zu verursachen weiter erhöht. Die Verbindungen sind unter den Markennamen Vepesid[®] und Vumon[®] zugelassen.

3.3 Linoxepin

Im Jahr 2007 wurden von Schmidt *et al.* aus oberirdischen Pflanzenteilen des ausdauernden Leins (*Linum perenne*) vier Lignane des Arylnaphthalin-Typs isoliert (Abbildung 20).⁵³ Darunter befand sich neben bereits bekannten Lignanen auch das Linoxepin (**69**), das ein bis dahin einzigartiges 2,8-Dihydro-3*H*-benzo[*e*]naphtho[1,8-*bc*]oxepin-Ringsystem aufweist.

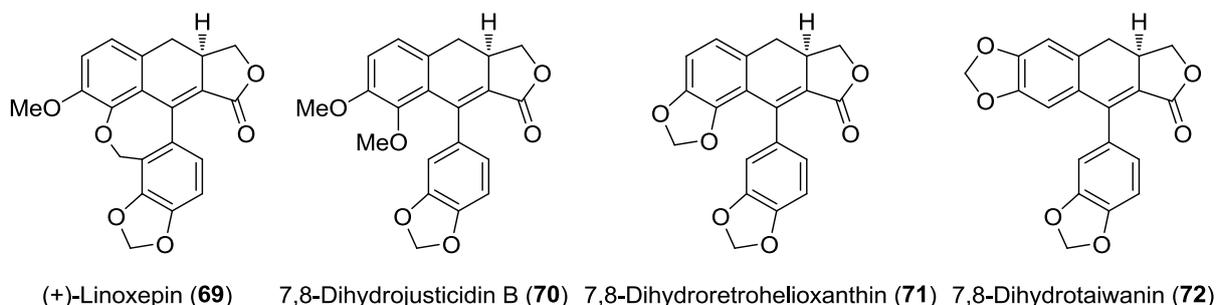


Abbildung 20: Linoxepin (**69**) und weitere in *Linum perenne* enthaltene Lignane.

Durch CD-Spektroskopie und DFT-Berechnungen konnte die absolute Konfiguration des stereogenen Zentrums am Linoxepin (**69**) als *R* bestimmt werden. Eine biologische Aktivität konnte dem Naturstoff bislang allerdings noch nicht nachgewiesen werden.

Da Lignane ein breites Wirkspektrum aufweisen und Linoxepin ein bisher neuartiges Ringsystem enthält, ist ein synthetischer Zugang zu dieser Verbindung von besonderem Interesse.

3.4 Totalsynthesen von Linoxepin

Bislang sind zwei Totalsynthesen von Linoxepin bekannt. Die erste Synthese des Naturstoffes gelang 2013 Tietze *et al.* mithilfe einer Sonogashira-Reaktion zwischen Arylodid **73** und Propargylalkohol (**74**) und anschließender Palladium-katalysierter Domino-Reaktion (vgl. Kapitel A. 6) zum Aufbau des Oxepin- und Cyclohexadien-Rings in **75** (Abbildung 21).⁵⁴

Ausgehend von Verbindung **76** konnten, nach Trennung der Enantiomere mittels HPLC, das bioidentische (+)-Linoxepin (**69**) sowie das (–)-Enantiomer in vier weiteren Stufen aufgebaut werden. Ein großer Vorteil dieser Totalsynthese ist der komplette Verzicht auf Schutzgruppen jeglicher Art. Die Gesamtausbeute der zehnstufigen Totalsynthese beträgt zudem hervorragende 30%.

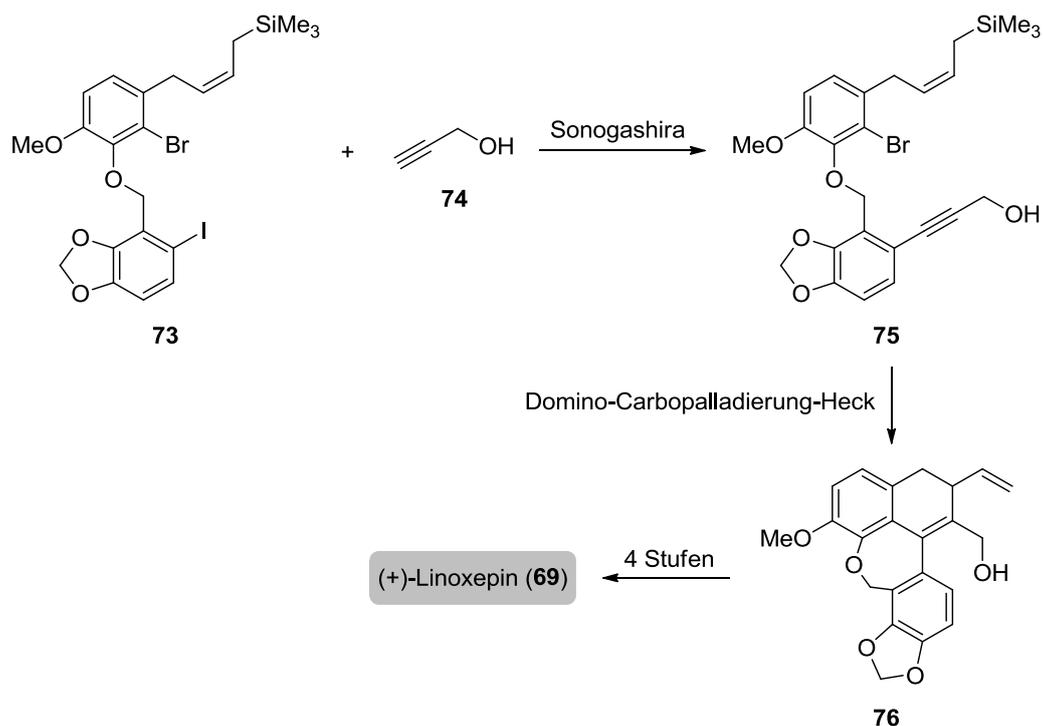


Abbildung 21: Schlüsselschritte in der Totalsynthese von (+)-Linnoxepin nach Tietze *et al.*

Noch im selben Jahr wurde eine weitere Totalsynthese von (+)-Linnoxepin (**69**) durch Lautens *et al.* veröffentlicht.⁵⁵ Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine Norbonen-unterstützte, Palladium-katalysierte Catellani-Reaktion, die Aryliodid **77** mit dem enantiomerenreinen Iodlacton **78** und *tert*-Butylacrylat (**79**) zu dem Tricyclus **80** verbindet (Abbildung 22). Der enantiomerenreine Naturstoff **69** konnte nach drei weiteren Stufen ebenfalls mit einer Gesamtausbeute von 30% isoliert werden.

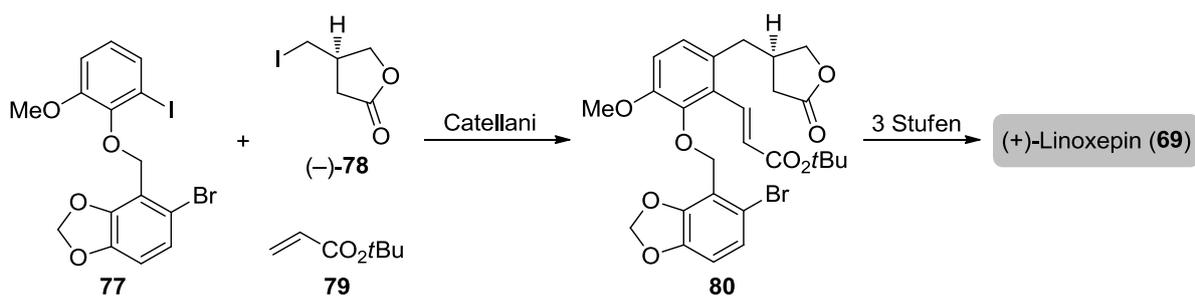


Abbildung 22: Schlüsselschritt der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Linnoxepin nach Lautens *et al.*

Im Kapitel B. 2 wird eine noch effektivere enantioselektive Totalsynthese von (+)-Linnoxepin diskutiert.

4 Fibrotische Erkrankungen

Erkrankungen des Kreislaufsystems stellten laut Statistischem Bundesamt 2013 mit knapp 40% die häufigste Todesursache in Deutschland dar.⁵⁶ Die neben koronaren Herzkrankheiten wichtigste spezifische Untergruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist mit 54 538 Verstorbenen auf akute sowie rezidivierende Myokardinfarkte zurückzuführen. Bei einem Herzinfarkt kommt es an einer arteriellen Engstelle zu einer anhaltenden Durchblutungsstörung des Herzmuskels, die häufig durch ein Blutgerinnsel ausgelöst wird. Durch die Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr wird eine Nekrose des umliegenden Herzmuskelgewebes ausgelöst, das im Falle des Überlebens durch Narbengewebe ersetzt wird.

Etwa 30% der Todesfälle durch einen Herzinfarkt ereignen sich unmittelbar nach dem Arterienverschluss. Da das neu gebildete Narbengewebe die Pumpleistung des Herzens verschlechtert und somit Herzrhythmusstörungen und weitere Infarkte verursachen kann, ist für die betroffenen Patienten eine dauerhafte Therapie mit aggregationshemmenden Medikamenten essentiell.⁵⁷

4.1 Kollagen

Ein wesentlicher Bestandteil dieses Narbengewebes ist das Kollagen. Kollagen ist das im Menschen am häufigsten vorkommende Protein und macht etwa 30% der Proteingesamtmasse aus. Es bildet einen Großteil der extrazellulären Matrix des Bindegewebes und ist verantwortlich für die Strukturgebung und Stabilität von körpereigenem Gewebe.⁵⁸ Strukturell betrachtet besteht Kollagen aus einem Aggregat mehrerer quervernetzter tripelhelicaler Tropokollagenmoleküle.⁵⁹ Diese Tropokollagenmoleküle umfassen wiederum drei linksgängige Polypeptid- α -Ketten, die sich über Disulfidbrücken zu einer rechtsgängigen Tripelhelix zusammenlagern.⁶⁰ Auffällig ist hierbei der hohe Anteil von Glycin und Prolin in den α -Ketten. Die Aminosäurezusammensetzung unterbindet größtenteils die Ausbildung von α -Helices und β -Faltblättern und bevorzugt die etwas gestrecktere Tripelhelix, die für die große Stabilität und Zugfestigkeit des Kollagens verantwortlich ist. Je nach Verknüpfung und Zusammenlagerung der Polypeptidketten werden bislang 28 Kollagentypen unterschieden, wovon Typ I Kollagen der wichtigste und häufigste ist.⁶¹

4.2 Biosynthese von Kollagen

Die Biosynthese des Kollagens beginnt am rauen endoplasmatischen Retikulum (ER). Zunächst erfolgt an der durch Gentranslation erzeugten, Ribosom-gebundenen α -Kette eine

Vitamin C-induzierte Hydroxylierung einiger Prolin- und Lysinseinheiten (Abbildung 23, Schritt 1).⁶² Anschließend werden einige ausgewählte Hydroxyfunktionen der Lysinseinheiten mit Galactose oder Glucosylgalactose glycosyliert. (Schritt 2). Nach der Zusammenlagerung von drei dieser Polypeptidketten (Schritt 3) erfolgt die Chaperon-unterstützte Bildung der Tripelhelix, die durch Disulfidbrücken am C-Terminus und Wasserstoffbrücken der freien Hydroxyaminosäuren miteinander verbunden sind (Schritt 4).

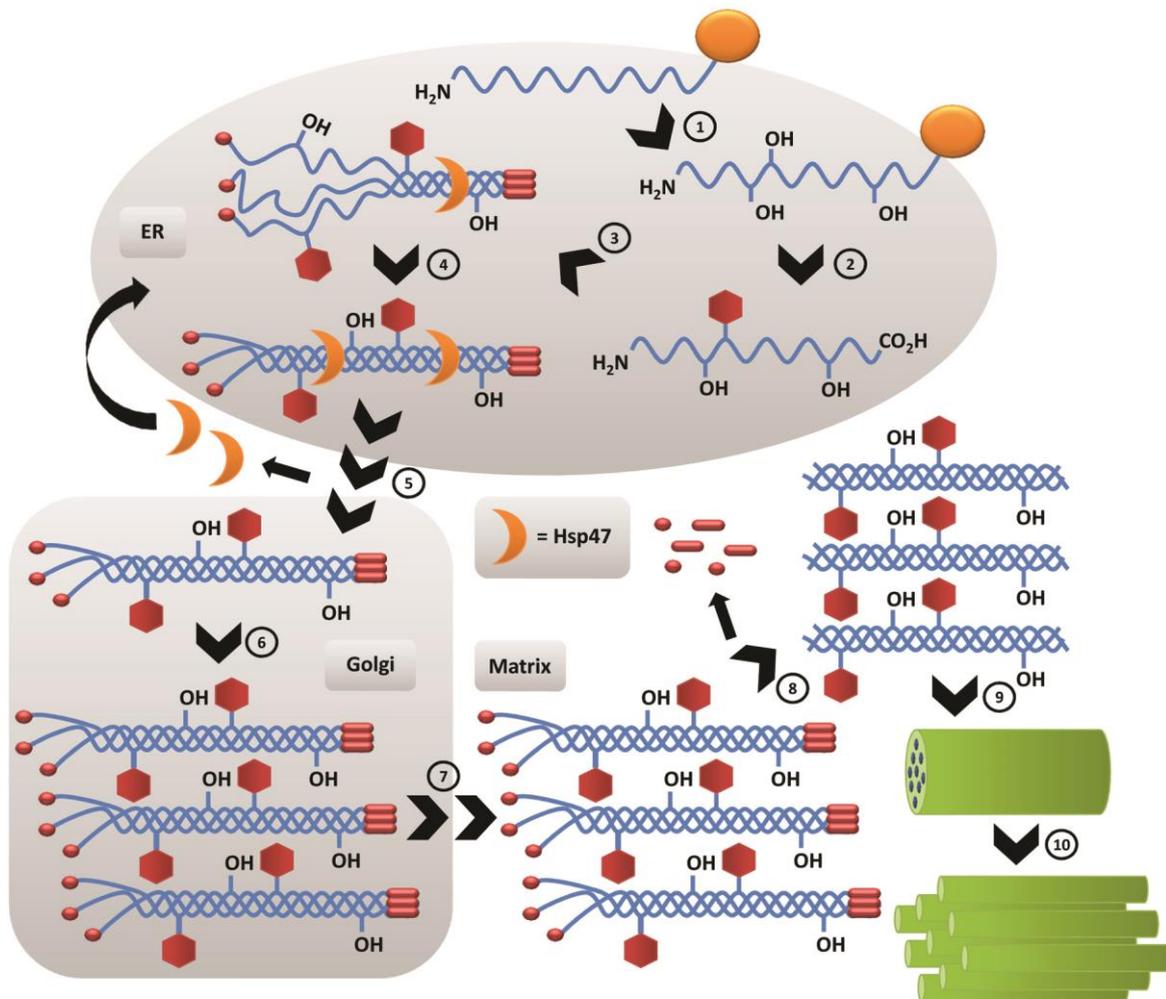


Abbildung 23: Biosynthese von Kollagen.

Die einzelnen Prokollagenmoleküle werden über Vesikel in den Golgi-Apparat transportiert (Schritt 5), wo sie nach Abspaltung der Chaperone geordnet werden (Schritt 6). Nach der Sekretion in den Extrazellulärraum (Schritt 7) werden die terminalen Propeptide abgespalten (Schritt 8) und die Quervernetzung der Tropokollagenmoleküle zu Kollagenfibrillen durch Oxidation der Hydroxylysineinheiten eingeleitet (Schritt 9). Diese Kollagenfibrillen lagern sich anschließend zu einer Kollagenfaser zusammen (Schritt 10).

4.3 Funktion des Hsp47 in der Kollagenbildung

Chaperone sind Hilfsproteine, die die korrekte Faltung und Entfaltung von neu synthetisierten Proteinen gewährleisten und diese vor Aggregatbildung und Denaturierung schützen.⁶³ Eine spezifische Unterklasse der Chaperone bilden die Hitzeschockproteine (Hsps). Die Expression von Hitzeschockproteinen wird durch Hitze, ER-Stress oder auch Hypoxie eingeleitet.

Ein Chaperon, dem bei der Kollagenbiosynthese eine entscheidende Rolle zukommt, ist das Hitzeschockprotein 47 (Hsp47).⁶⁴ Neben der Einleitung des Faltprozesses wird eine Aggregatbildung oder lokale Entfaltung⁶⁵ durch die Dissoziation des Hsp47 an die hydrophobe Oberfläche der Tripelhelix effektiv verhindert (vgl. Abbildung 23). Neben der Stabilisierung der Tripelhelix-Form wird auch der Transport des Prokollagens in den Golgi-Apparat begünstigt und somit eine Akkumulation im ER verhindert.⁶⁶ Aufgrund des niedrigen pH-Werts im Golgi-Apparat (Golgi: pH 6.3; ER: pH ~7.0⁶⁷) erfolgt die Dissoziation des Hsp47, welches anschließend zurück in das ER transportiert wird.⁶⁸

Um den Einfluss des Hsp47 in der Biosynthese des Kollagens genauer zu untersuchen, wurden im Jahr 2000 von Nagai *et al.* *in vivo* Studien an Hsp47-Knockout-Mäusen (Hsp47^{-/-}) durchgeführt, bei denen das Hsp47-exprimierende Gen durch homologe Rekombination deaktiviert wurde.⁶⁹

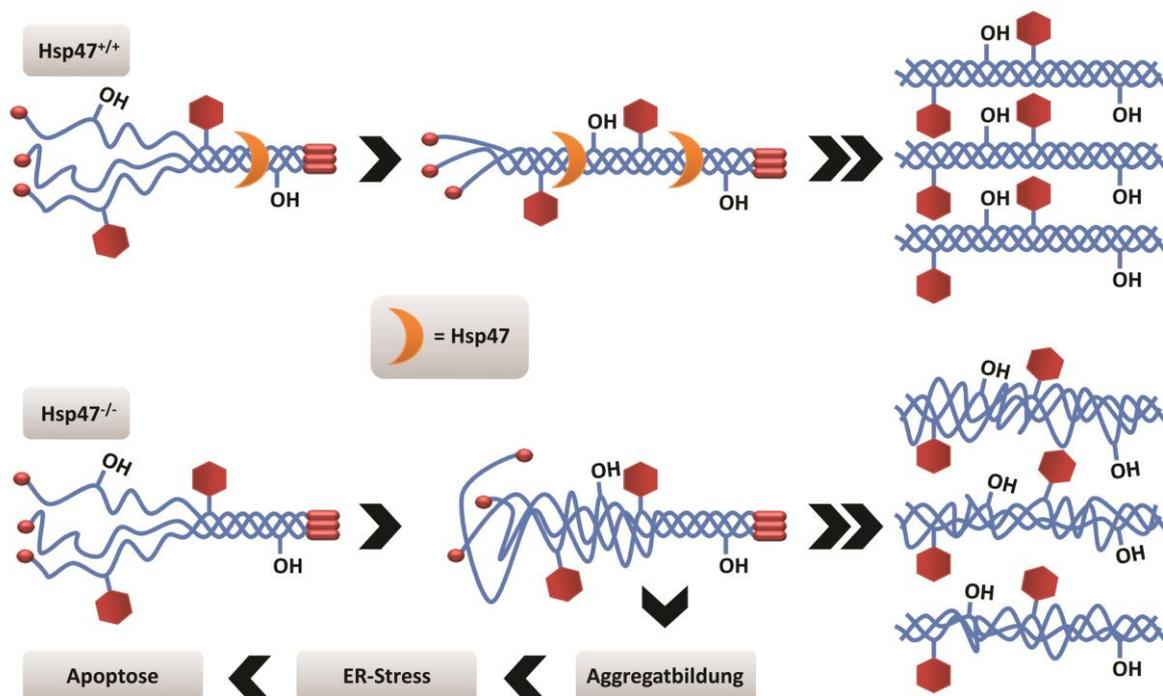


Abbildung 24: Auswirkungen von Hsp47 auf die Kollagen-Biosynthese.

Bei diesem Experiment stellte sich heraus, dass Hsp47 essentiell für die Entwicklung der Mäuse ist. Mäuse, die nicht in der Lage waren Hsp47 zu bilden, überlebten demzufolge nicht länger als 11.5 Tage. Außerdem wurde bei Hsp47^{-/-}-Mäusen beobachtet, dass eine erhöhte Konzentration von Prokollagen im ER vorliegt, während es kaum zu Kollagenanlagerungen im Gewebe kommt. Dies ist auf eine Aggregatbildung von fehlgefalteten Prokollageneinheiten zurückzuführen, da Hsp47 als Chaperon eine korrekte Faltung des Proteins sicherstellt (Abbildung 24). Die Aggregatbildung und erhöhte Akkumulation von Prokollagen führt zu ER-Stress und schließlich zur Apoptose der Zelle.

Fibrotische Erkrankungen sind häufig auf Fehlbildung oder exzessive Akkumulation von Kollagen zurückzuführen. Wie die *in vivo* Studien gezeigt haben, führt eine selektive Blockierung der Hsp47-Expression zu einer kontrollierten Produktion von Kollagen und somit auch zu einer Progressionsverringerng von Fibrosen.⁷⁰ Da bislang kaum Ansätze für die therapeutische Behandlung von fibrotischen Erkrankungen vorhanden sind, ist die Synthese von spezifischen Hsp47-Inhibitoren im Hinblick auf ihre potentielle Anwendung als Medikamente ein erstrebenswertes Ziel der organischen Chemie.

4.4 Niedermolekulare Hsp47-Inhibitoren

Die neu entdeckte Rolle von Hsp47 in der Biosynthese des Kollagens nutzte Ananthanarayanan *et al.* 2005 für ein Screening mit über 2000 niedermolekularen Verbindungen.⁷¹ Dabei wurde der Einfluss der Small Molecules auf die Ausbildung von Kollagenfibrillen im ER untersucht.

Bei 34 °C und einem pH-Wert von 7.4 lagern sich Kollagenmonomere ohne Zusatz von Hsp47 spontan zu Fibrillen zusammen, die mithilfe eines Photospektrometers durch die Trübung der Probelösung nachgewiesen werden können. Bei Zugabe von Hsp47 wird das Einsetzen der Trübung von 30 Minuten auf etwa 4 Stunden verzögert. Die biologische Aktivität der potentiellen Inhibitoren wurde im Assay durch die Verringerung der Zeit bis zum Einsetzen der Trübung bestimmt.

Mit Hilfe dieser Methode konnten vier Substanzen identifiziert werden, die eine Inhibition des Hitzeschockproteins 47 hervorrufen und somit die Ausbildung von Kollagenfibrillen beschleunigen (Abbildung 25). Die Small Molecules, von denen besonders Verbindungen **83** und **84** eine hohe biologische Aktivität aufweisen, können als Leitstrukturen für die Synthese von neuen, noch aktiveren Inhibitoren von Hsp47 dienen.

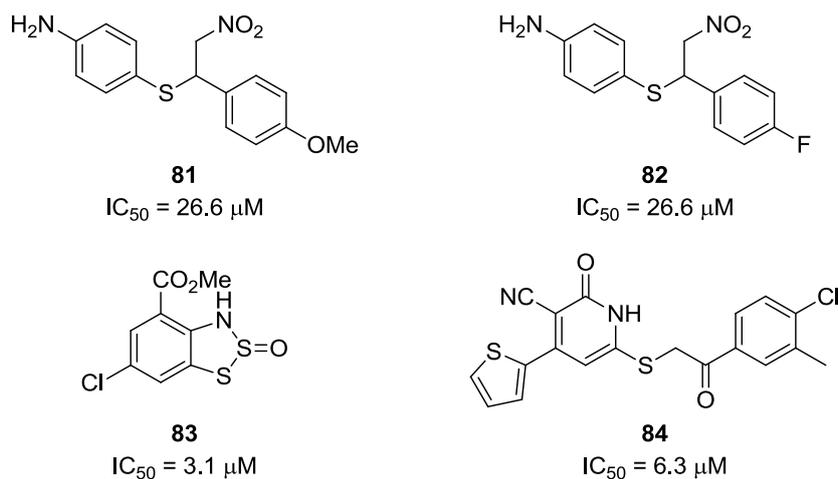
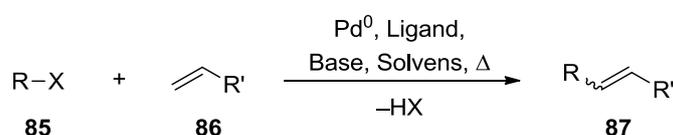


Abbildung 25: Strukturen und Aktivitäten bisher identifizierter Small Molecules mit Hsp47-Inhibitionspotential.

Kapitel B. 3 befasst sich mit der Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren des Typs **84**. Durch Änderung der Substituenten und des Substitutionsmusters am aromatischen Benzolring sollte in einer Kooperationsarbeit mit dem Arbeitskreis Zimmermann die Auswirkung der strukturellen Veränderungen auf die biologische Aktivität untersucht werden.

5 Heck-Reaktion

In der organischen Synthesechemie und besonders in der Naturstoffsynthese sind C–C-Bindungsknüpfungen von elementarer Bedeutung. So wurde der Nobelpreis für Chemie im Jahr 2010 an Heck, Negishi und Suzuki für die Entwicklung Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen in der organischen Synthese verliehen.⁷² Die Heck-Reaktion, die mechanistisch gesehen eigentlich nicht zu den klassischen Kreuzkupplungen gehört, wurde von Heck und Mizoroki 1971 bzw. 1972 unabhängig voneinander veröffentlicht.⁷³ Es handelt sich dabei um eine Palladium(0)-katalysierte C–C-Bindungsbildung zwischen Olefinen und Aryl- bzw. Vinylhalogeniden, -triflaten oder -tosylaten (Abbildung 26).



R = Aryl, Benzyl, Vinyl (Alkenyl), Alkyl (ohne β -H) etc.
 R' = Aryl, Alkenyl, Alkyl etc.
 X = I, Br, Cl, OTf, OTs, N_2^+ etc.

Ligand = Triarylphosphine, Trialkylphosphine etc.
 Base = *sek./tert.* Amine, Acetate, NaHCO_3 etc.

Abbildung 26: Die Heck-Reaktion.

Die Heck-Reaktion zeichnet sich besonders durch ihre milden Reaktionsbedingungen und die hohe Toleranz von funktionellen Gruppen (z.B. Ester, Ether, Amide, Ketone, Carbonsäuren, Nitrile, Phenole, Diene) aus und findet somit breite Anwendung in der organischen Synthesechemie.⁷⁴ Neben chemo- und regioselektiven Transformationen besteht auch die Möglichkeit einer enantioselektiven Heck-Reaktion.⁷⁵ Erste asymmetrische Umsetzungen wurden 1989 von Shibasaki⁷⁶ und Overman⁷⁷ beschrieben.

Mit steigender Beliebtheit der Heck-Reaktion wurde der Anwendungsbereich um eine Vielzahl an Substratklassen erweitert und unterschiedlichste Aspekte der Transformation untersucht.⁷⁸ Heutzutage gilt sie als eine der wichtigsten C–C-Bindungsknüpfungsreaktionen und ist auch hervorragend für die Einbindung in Domino-Reaktionen geeignet. Dies ist im Wesentlichen auf die stetige Weiterentwicklung alter und die Etablierung neuer leistungsfähiger Katalysatorsysteme zurückzuführen.⁷⁹

5.1 Mechanistische Aspekte

Trotz vielfältiger Bemühungen sind bis heute nicht alle mechanistischen Details der Heck-Reaktion eindeutig geklärt. Der genaue mechanistische Pfad scheint sich in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen partiell zu ändern. Dennoch ist der in Abbildung 27 dargestellte

Katalysecyclus durch zahlreiche experimentelle Befunde belegt und gilt als allgemein akzeptiert. Die katalytisch aktive Spezies bildet der koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Palladium(0)-Komplex **89** vom Typ Pd^0L_2 .

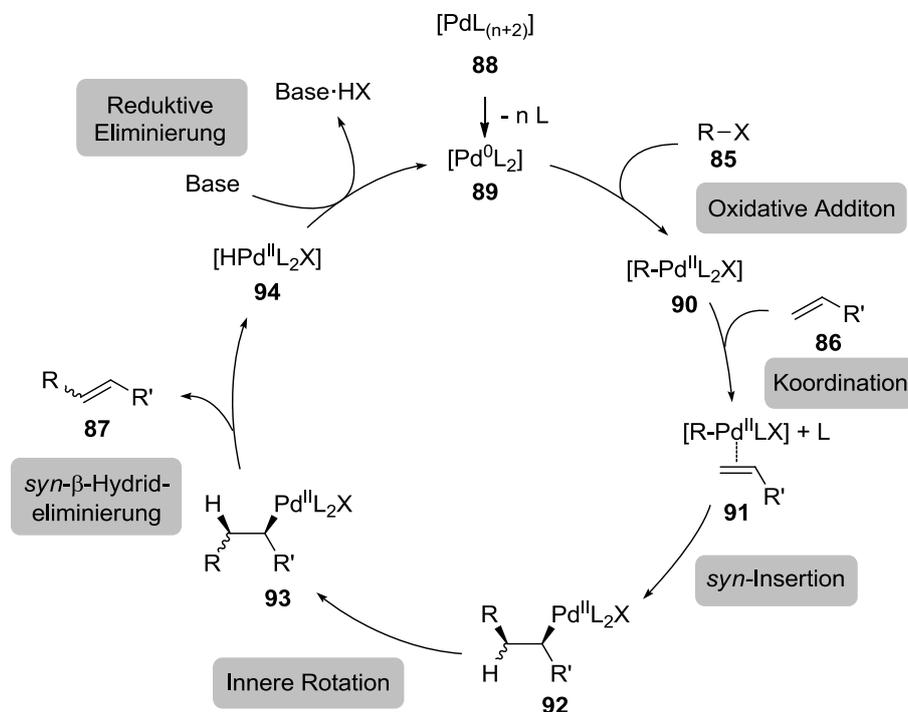


Abbildung 27: Postulierter Katalysecyclus der Heck-Reaktion.

Ungeachtet der Reaktionsbedingungen besteht die Heck Reaktion, ob sie neutral oder kationisch verläuft, immer aus den folgenden sechs Teilschritten: Oxidative Addition der aktiven Spezies in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung, Koordination des Alkens, *syn*-Insertion der Palladium-Spezies in die Doppelbindung, innere Rotation um die C–C-Bindung, *syn*-β-Hydrid-Eliminierung und basenvermittelte reduktive Eliminierung, um die aktive Katalysator-Spezies wieder freizusetzen. Im Folgenden werden die einzelnen Abschnitte des Katalysecyclus noch einmal näher beschrieben.

5.1.1 Bildung der katalytisch aktiven Spezies

Für die oxidative Addition in eine Kohlenstoff-Halogen-Bindung wird ein koordinativ ungesättigter und somit reaktiver Katalysator benötigt. Die Bildung dieser katalytisch aktiven Spezies erfolgt entweder durch direkte Zugabe einer Palladium(0)-Spezies (z.B. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) oder durch *in situ*-Reduktion einer geeigneten Palladium(II)-Verbindung (z.B. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$),⁸⁰ wobei die Reduktion bei Heck-Reaktionen meist schneller verläuft.⁸¹ Üblicherweise ist die Entstehung von Pd^0L_2 unabhängig von der Base, dem Alken oder anwesendem Wasser.⁸²

Wenngleich der 14-Elektronen-Palladium(0)-Komplex **89** seit geraumer Zeit postuliert wurde, konnte dessen Existenz erst 2007 für die Stille-Reaktion mithilfe massenspektrometrischer Methoden nachgewiesen werden.⁸³ Darüber hinaus bildet sich bei sterisch stark anspruchsvollen Liganden (z.B. $P(tBu)_3$) als aktive Spezies der monosubstituierte Komplex Pd^0L , der aufgrund seiner 12 Valenzelektronen und der freien Koordinationsstelle als hochreaktiv gilt.⁸⁴ Ebenso können auch elektronenreiche Biarylphosphin-Liganden (z.B. Buchwald-Liganden) die Ausbildung des extrem reaktiven 12-Elektronen-Komplexes Pd^0L begünstigen.⁸⁵ Die Existenz der Pd^0L -Spezies konnte indes auch mit massenspektrometrischen Analysemethoden nachgewiesen werden.

Ein beliebtes katalytisches System in Heck-Reaktionen bildet $Pd(OAc)_2/PPh_3$, da es in der Regel schneller reagiert als $Pd(PPh_3)_4$. Untersuchungen von Jutand *et al.* zufolge erfolgt die Reduktion der Palladium(II)-Spezies *in situ* aus dem zuvor gebildeten $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$ (Abbildung 28).⁸⁶

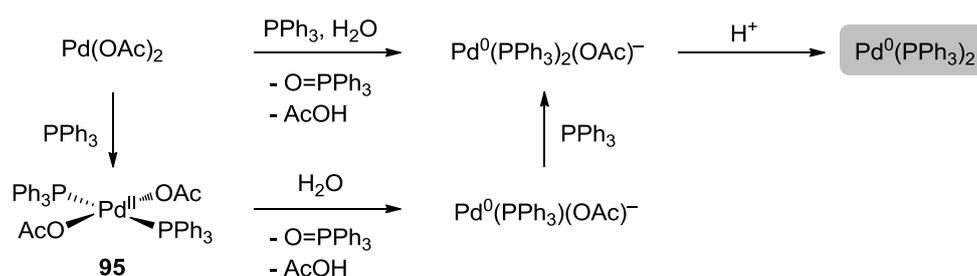


Abbildung 28: Bildung der katalytisch aktiven Spezies aus dem $Pd(OAc)_2/PPh_3$ -System nach Jutand *et al.*

In dieser intramolekularen Reaktion wird zunächst neben Triphenylphosphinoxid die labile Palladium(0)-Spezies $Pd(PPh_3)_2(OAc)^-$ gebildet, die im Beisein von Protonen zu der reaktivsten Spezies $Pd(PPh_3)_2$ zerfällt.⁸⁷ Dieser Prozess kann durch einen Überschuss Base, der die Protonenkonzentration senkt, oder auch durch überschüssigen Phosphinliganden, der die Bildung von stabilerem, aber unreaktiverem $Pd^0(PPh_3)_3(OAc)^-$ bevorzugt, verlangsamt werden.⁸⁸ Auch die Anwesenheit von Alkenen, wie bei der Heck-Reaktion, wirkt sich verlangsamernd auf die Reaktion aus, da das Alken einen η^2 -Komplex mit dem $Pd^0(PPh_3)_2(OAc)^-$ -Komplex bildet und somit dessen Konzentration verringert.⁸⁹

5.1.2 Oxidative Addition

Die oxidative Addition ist ein konzertierter Ablauf, bei dem es nach Ausbildung einer 3-Zentren-2-Elektronen-Bindung zu einer *cis*-Insertion der aktiven Spezies in das Arylhalogenid oder -triflat kommt. Während der zunächst gebildete *cis*-Komplex **90** bei der Verwendung von einzähnigen Phosphinliganden zu dem stabilerem *trans*-Komplex

isomerisieren kann, ist diese Möglichkeit bei der Verwendung bidentaler Liganden (wie z.B. Diphosphanen) nicht gegeben (Abbildung 29).

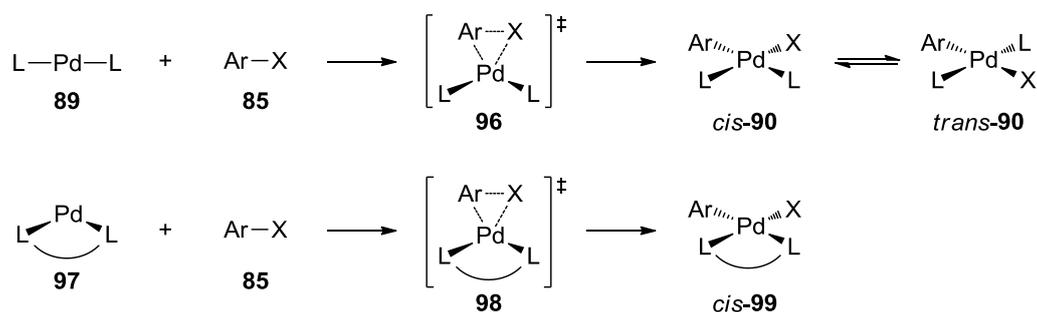
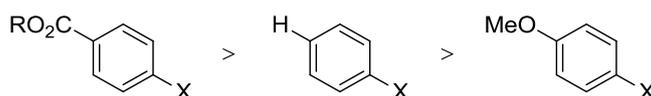


Abbildung 29: Oxidative Addition der katalytisch aktiven Spezies in das Arylhalogenid oder -triflat.

Die Reaktivität der eingesetzten Arylhalogenide und -triflate nimmt mit der Qualität von X als Abgangsgruppe und zunehmender Bindungsstärke der $C(sp^2)$ -X-Bindung in folgender Reihenfolge ab:



Auch die Elektronendichte am Elektrophil hat einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der oxidativen Addition. Da der niedervalente Palladium(0)-Komplex verhältnismäßig elektronenreich und somit auch nucleophil ist, erfolgt die Insertion in eine elektronenärmere Aryl-X-Bindung schneller. Die Reaktivität der Arylreste nimmt innerhalb der folgenden Reihe dementsprechend ab:



Auch der Einsatz von elektronenreichen Liganden (z.B. $P(tBu)_3$) kann durch die erhöhte Elektronendichte zu einer gesteigerten Nucleophilie am Palladium führen und folglich zu einer Beschleunigung der oxidativen Addition beitragen.

5.1.3 Koordination des Alkens

Für die Koordination des Alkens ist eine freie Koordinationsstelle und dementsprechend die Abspaltung eines Liganden aus dem koordinativ gesättigten Palladium(II)-Komplex erforderlich. Je nachdem ob ein neutraler Ligand oder ein Anion abgespalten wird, erfolgt die Koordination des Alkens über einen neutralen oder einen kationischen Mechanismus. Die Affinität von Palladium(II) für Halogen- und Triflatanionen nimmt in folgender Reihenfolge ab:



Üblicherweise wird wie in Abbildung 27 der neutrale Mechanismus der Heck-Reaktion mit Arylhalogeniden beschrieben. In Gegenwart von Silber(I)- oder Thallium(I)-Salzen sowie bei der Verwendung von Aryltriflaten in Gegenwart schwach nucleophiler Gegenionen (z.B. Acetat, Phosphat, Carbonat) ist allerdings auch das Durchlaufen des kationischen Reaktionspfads denkbar (Abbildung 30).

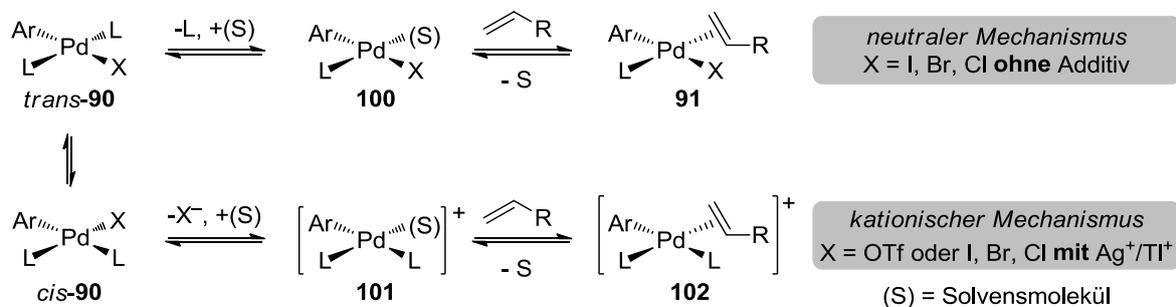


Abbildung 30: Neutraler und kationischer Reaktionsverlauf bei der Koordination des Alkens.

Da allgemein angenommen wird, dass nur der *cis*-Komplex (bezüglich Olefin und Arylrest) im nächsten Schritt zu einer *syn*-Insertion in das Alken führt, muss bei dem kationischen Mechanismus zunächst eine Isomerisierung des stabileren *trans*-Komplexes **90** zu *cis*-**90** erfolgen.⁹⁰

Die Bindungsverhältnisse des gebildeten Metall- π -Komplexes werden qualitativ mit dem Dewar-Chatt-Duncanson-Modell beschrieben.⁹¹ Die Bindung besteht aus einer dativen σ -Hinbindung, die aus der Überlappung eines besetzten bindenden π -Orbitals des Olefins und eines unbesetzten d_{sp} -Hybridorbitals des Metalls entsteht sowie einer stabilisierenden retrodativen π -Rückbindung, die die Folge einer Überlappung besetzter d -Orbitale des Metalls (d_{xz} in der *out-of-plane*-Konformation, d_{xy} in der *in-plane*-Konformation) mit dem unbesetzten antibindenden π^* -Orbital des Alkens ist (Abbildung 31).⁹²

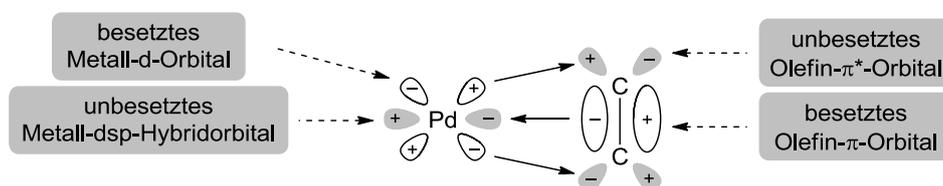


Abbildung 31: Bindungsverhältnisse im Alken-Metall-Komplex.

Da Alkene schwache σ -Donoren und π -Akzeptoren sind, bilden elektronenreiche Metallzentren mit elektronenarmen Olefinen aufgrund der resultierenden starken π -Rückbindung besonders stabile Komplexe. Als strukturelle Folge der Komplexbildung wird die Planarität am Alken aufgehoben und der Hybridisierungsgrad von sp^2 in Richtung sp^3 verschoben. Je

stärker der π -Komplex desto stärker ist auch die Deformation des Alkens. Die geschwächte C–C-Doppelbindung wird dementsprechend länger und die C=C-Schwingungsfrequenz nimmt ab.

5.1.4 *syn*-Insertion

Aus dem im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Komplex erfolgt der regio- und stereodiskriminierende Schritt der Heck-Reaktion, die *syn*-Insertion. Sie stellt den produktbildenden Schritt des Katalysezyklus dar und ist ebenfalls für die Substratselektivität verantwortlich.

Um eine *syn*-Insertion zu ermöglichen, muss das Olefin zunächst aus der nach der Bildung des π -Komplexes vorliegenden stabileren *out-of-plane*-Konformation **91** in die sterisch gehinderte *in-plane*-Position übergehen (Abbildung 32). Es wird dabei angenommen, dass die Insertion aus dem *cis*-Komplex (bezüglich Olefin und Arylrest) stattfindet.

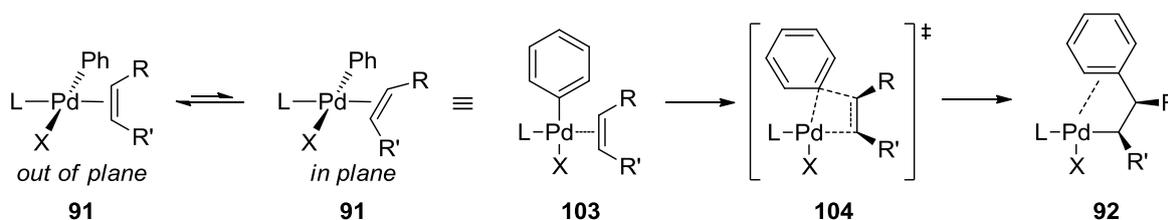


Abbildung 32: Konformationsgleichgewicht sowie Insertion des Olefins in die Pd-C-Bindung im neutralen Mechanismus.

Der Insertionsschritt erfolgt über einen 4-Elektronen-4-Zentren-Übergangszustand **104**, aus dem sich unter Erhalt der stereochemischen Information die Alkylpalladiumspezies **92** bildet.⁹³ Enantioselektive Umsetzungen erfolgen zumeist unter Einsatz von zweizähligen Liganden nach dem kationischen Mechanismus. Hier sind die chiralen Liganden ununterbrochen mit dem Metallzentrum verbunden, womit eine maximale asymmetrische Induktion auf das Substrat ausgeübt wird.

Bei intramolekularen Heck-Reaktionen, die unter Ausbildung eines Cyclus verlaufen, ist die Vorhersage des Produktes aufgrund der Baldwin-Regeln möglich.⁹⁴ Ein Großteil der Cyclisierungen verläuft unter Ausbildung von normalen Ringgrößen (besonders fünfgliedrigen Ringen) nach dem *exo-trig*-Modus (Abbildung 33). Mit steigender Ringgröße wird der *endo-trig*-Modus bevorzugt, da sterische Wechselwirkungen sowie die Ringspannung eine untergeordnete Rolle spielen und die Bildung des *endo*-Produktes von elektronischen Faktoren begünstigt wird.⁹⁵

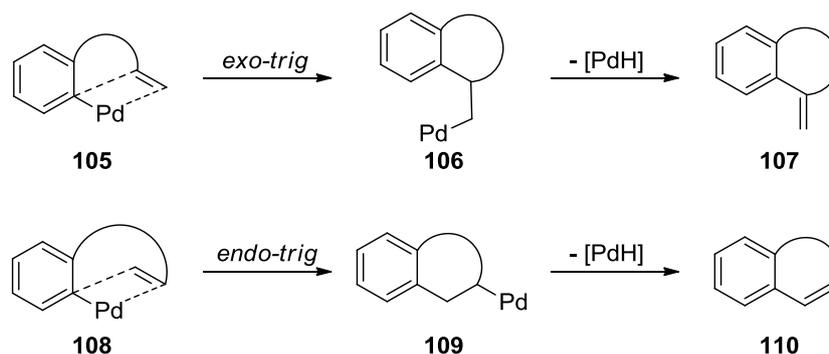


Abbildung 33: Regioselektivität der Heck-Cyclisierung.

5.1.5 *syn*- β -Hydrid-Eliminierung

Im nächsten Schritt des Katalysezyklus erfolgt eine β -Hydrid-Eliminierung, die mit einer Dissoziation des Alkens vom Palladium-Hydrid-Komplex abschließt. Die Eliminierung verläuft konzertiert und stereoselektiv aus der *syn*-Anordnung, da diese über agostische Wechselwirkungen stabilisiert wird.⁹⁶ Um eine *syn*-coplanare Anordnung von Palladium-Katalysator und Wasserstoffatom zu erreichen, ist eine innere Rotation erforderlich (Abbildung 34).

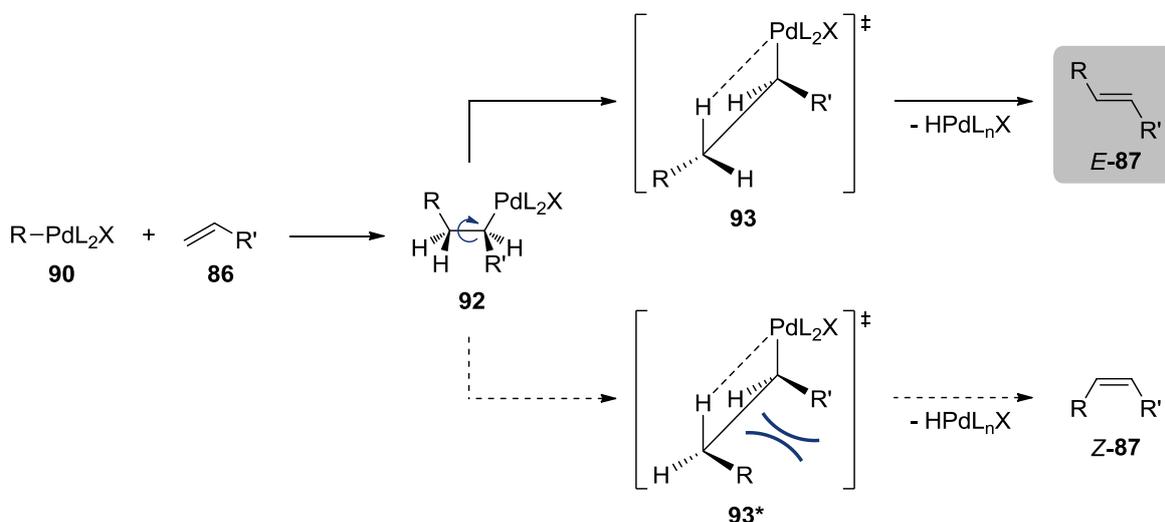


Abbildung 34: Mechanismus der *syn*- β -Hydrid-Eliminierung im neutralen Mechanismus.

Die Produktverteilung der Heck-Reaktion gehorcht in der Regel dem Curtin-Hammett-Prinzip der kinetischen Reaktionskontrolle.⁹⁷ So spiegelt das *E/Z*-Verhältnis die relative Energie der Übergangszustände **93** und **93*** wider. Aufgrund der sterischen Wechselwirkung der beiden Reste in Übergangszustand **93*** wird hauptsächlich das *E*-Isomer **87** gebildet. Die hohe Stereoselektivität der Heck-Reaktion ist ein großer Vorteil gegenüber klassischen

Olefinierungsmethoden wie der Wittig-Horner-Reaktion, bei der häufig Produktgemische entstehen.

Befindet sich an R' ebenfalls ein zum Palladium β -ständiges H-Atom, kann es bei der Eliminierung zu Regioselektivitätsproblemen kommen. Ist andererseits kein *syn*-ständiges β -H-Atom vorhanden, so kann die Terminierung auch durch nucleophile Substitution am Palladium, Transmetallierungen oder die reduktive Eliminierung anderer β -ständiger Substituenten wie SiR_3 erfolgen. Die Abwesenheit eines *syn*-ständigen β -H-Atoms kann entweder in einem quartären Kohlenstoffatom in β -Position begründet sein (vgl. **93** mit allen $\beta\text{-H} = \text{R}$) oder, bei einem olefinischen Substrat, mit der Anwesenheit eines *trans*-ständigen β -H-Atoms (vgl. **111** in Abbildung 35). Diese Tatsache ermöglicht die Verwendung der Heck-Reaktion in Domino-Reaktionen (vgl. Kapitel A. 6). Als Beispiele für nachfolgende C–C-Bindungsknüpfungen in der Folge alternativer Terminierungen in Domino-Reaktionen sind Carbonylierungen, Substitutionen sowie Kreuzkupplungen und in Abbildung 35 dargestellt.

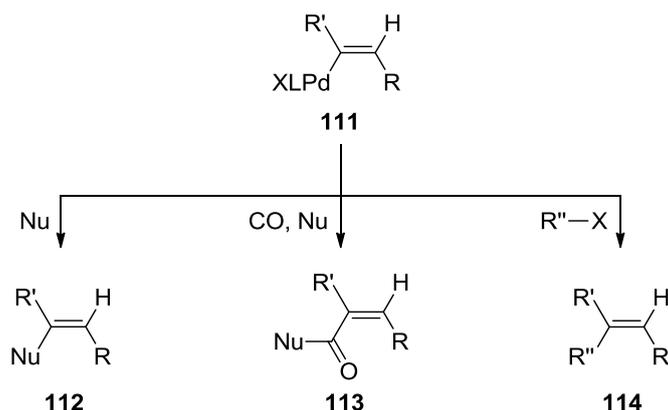


Abbildung 35: Mögliche Folge-Reaktionen von Heck Intermediat **111** als Teil einer Domino-Reaktion.

5.1.6 Reduktive Eliminierung

Im letzten Teilschritt des Katalysezyklus erfolgen die Dekoordination des Alkens von dem Palladiumkomplex und die baseninduzierte Reduktion des Palladium-Hydrid-Komplexes unter Rückbildung der katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies. Verläuft dieser Prozess nicht schnell genug, kann das zu einer Reinsertion von H-Pd-X in das Olefin mit einhergehender Veränderung der Regio- und Stereochemie führen.

5.2 Anwendungen der Heck-Reaktion in der Organischen Synthese

Die Heck-Reaktion ist aufgrund der in den milden Reaktionsbedingungen begründeten hohen Toleranz von funktionellen Gruppen ein beliebtes Werkzeug in der organischen

Synthesechemie. Besonders regio- und stereoselektive Heck-Reaktionen zum Aufbau von Polyeneinheiten, bei Kupplungsreaktionen oder auch in intramolekularen Ringschlussreaktionen, finden in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen ein breites Anwendungsgebiet.

Die enantioselective Variante der Heck-Reaktion verläuft in den meisten Fällen als intramolekulare Ringschlussreaktion und findet häufig Anwendung im selektiven Aufbau von tertiären oder quartären Stereozentren. Die Stereoinformation wird zumeist durch den Einsatz von chiralen Liganden (z.B. BINAP) induziert. In der von Overman und Mitarbeitern veröffentlichten enantioselectiven Synthese des Naturstoffes (+)-Minfiensin (**118**) führte eine enantiodifferenzierende Heck-Reaktion unter Einsatz des chiralen Pfaltz-Liganden **116** zum selektiven Aufbau des Pyrrolrings im Tricyclus **117** (Abbildung 36).⁹⁸ Die Reaktion wurde bei 170 °C in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt und lieferte eine hervorragende Enantioselectivität von 99% *ee*.

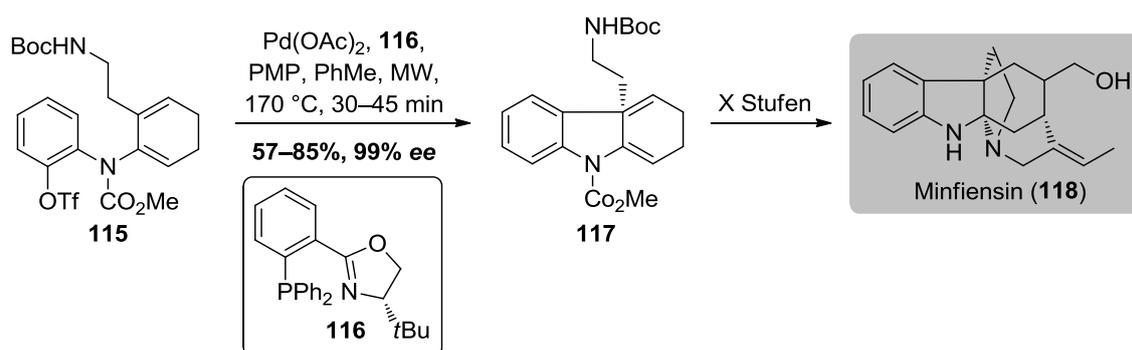


Abbildung 36: Anwendung der enantioselectiven Heck-Reaktion in der Synthese von Minfiensin (**118**) nach Overman *et al.*

Ein weiteres Beispiel einer Palladium-katalysierten Heck-Reaktion ist die von Tietze *et al.* entwickelte Strategie zum selektiven Aufbau des Steroidgerüsts.⁹⁹ Die Bildung des steroidal B-Rings erfolgt hierbei durch zwei sowohl regio- als auch diastereoselektive Heck-Reaktionen zwischen dem Vinylbromid **119** und dem Olefin **120** (Abbildung 37).

Die Regioselectivität der ersten Heck-Reaktion scheint auf den ersten Blick verwunderlich. Da beide substituierbaren Positionen des Olefins **120** vergleichsweise ähnliche elektronische Eigenschaften aufweisen, scheint eine Insertion in 5-Position aus sterischen Gründen wahrscheinlicher. Eine genauere Betrachtung der Intermediate zeigt allerdings, dass nur der Angriff an C-4 zu dem stabileren Sesselkonformer führt, über das ohne Konformationsänderungen die reduktive Eliminierung erfolgen kann. Ein Angriff des Palladiums in 5-Position würde das Inden hingegen in die energetisch ungünstigere Wannenkonformation zwingen, in der die reduktive Eliminierung gehindert ist und die Rückreaktion dominiert. Die

Diastereoselektivität ist in der angulären Methylgruppe begründet, die zu einer Abschirmung der β -Seite führt und somit einen Angriff des Palladiums von unten induziert.

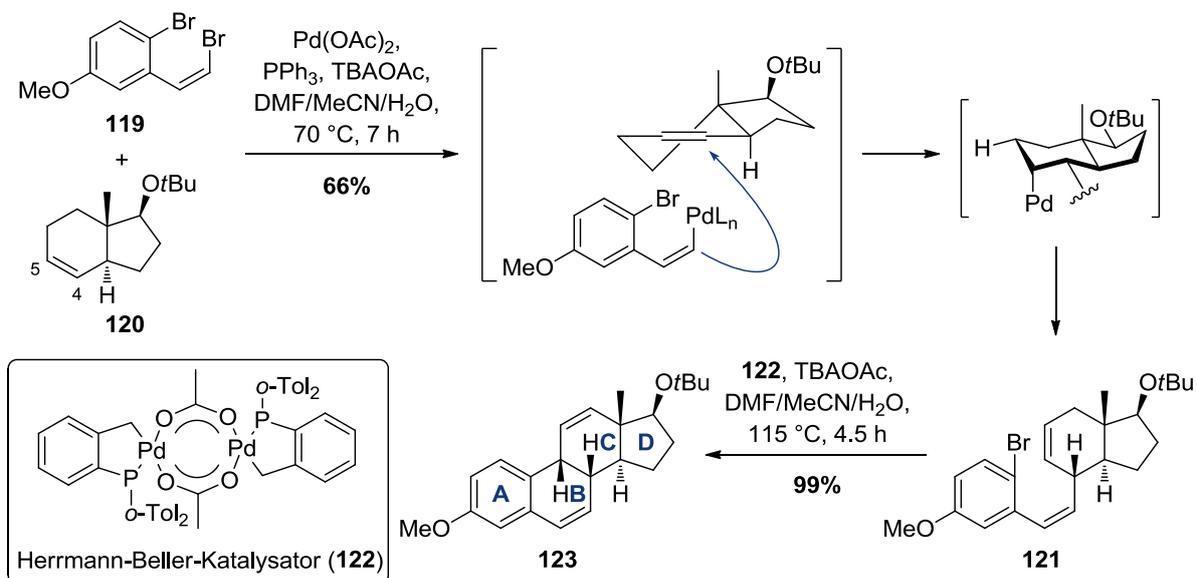


Abbildung 37: Selektive Synthese von Steroiden über eine zweifache Heck-Reaktion nach Tietze *et al.*

Die zweite Heck-Reaktion verläuft unter Zusatz des Herrmann-Beller-Katalysators **122** intramolekular. Die Ringschlussreaktion erfolgt nach den bereits beschriebenen Baldwin-Regeln in einer 6-*exo-trig*-Anordnung und liefert das Steroidgrundgerüst **123** in einer exzellenten Ausbeute von 99%.

6 Domino-Reaktionen

Die Naturstoffsynthese gilt traditionell als die Königsdisziplin der organischen Chemie. Während Totalsynthesen in der Vergangenheit primär der Strukturaufklärung der biologisch aktiven und somit bedeutungsvollen Naturstoffe dienten, sind die modernen Anforderungen an die Naturstoffsynthese vielmehr eine hohe Selektivität sowie Effizienz und die einhergehende Eleganz des Prozesses. Totalsynthesen sollten aus ökonomischer und ökologischer Sicht auch eine möglichst geringe Anzahl an Synthesestufen und die damit verbundene Einsparung von Reagenzien und Lösungsmitteln sowie eine hohe Atomökonomie aufweisen.

Eine effiziente Methode für den Aufbau komplexer Strukturen aus einfachen Grundbausteinen bietet das Konzept der Domino-Reaktionen. Nach der Definition von Tietze ist eine Domino-Reaktion „die Durchführung zweier oder mehrerer bindungsbildender Transformationen unter identischen Reaktionsbedingungen, in der die letzte Transformation jeweils an der im vorangegangenen Teilschritt entstandenen Funktionalität erfolgt.“¹⁰⁰

Domino-Reaktionen sind hierbei besonders von Tandem-Reaktionen, bei denen zeitgleiche Reaktionen lokal unabhängig verlaufen können und Eintopf-Reaktionen, die eine sequentielle Zugabe der Reagenzien erlauben, zu differenzieren. Ebenfalls wird häufig der Begriff der Kaskaden-Reaktion verwendet, wengleich dieser deutlich weiter gefasst ist und bereits in anderen chemischen Prozessen, wie photochemischen Reaktionen, Anwendung findet.¹⁰¹

Die Klassifizierung von Domino-Reaktionen kann nach dem Mechanismus der einzelnen bindungsbildenden Schritte erfolgen. Hierbei wird zwischen kationischen, anionischen, radikalischen, pericyclischen, photochemischen, Übergangsmetall-katalysierten, oxidativen, reduktiven und enzymatischen Reaktionen unterschieden. Ein Großteil der Domino-Reaktionen erfolgt im ersten Schritt anionisch, während die nachfolgenden Schritte meist intramolekular verlaufen. Ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung in der Arbeitsgruppe Tietze liegt in der Entwicklung neuer Palladium-katalysierter Domino-Reaktionen und ihre Anwendung in der Totalsynthese von biologisch aktiven Naturstoffen und deren Analoga.

Das Prinzip der Domino-Reaktionen ist dabei keineswegs neuartig, sondern in der Natur bei der Biosynthese von Terpenen, Steroiden und Alkaloiden weit verbreitet. Ein interessantes Beispiel ist die Biosynthese des Cholesterin-Vorläufers Lanosterin (**126**).¹⁰² Ausgehend von (*S*)-2,3-Oxidosqualen (**124**) erfolgt zunächst die enzymkatalysierte Öffnung des Epoxids, bei der vier neue C–C-Bindungen gebildet werden (Abbildung 38). Das Protosterolkation **125** wird anschließend nach Deprotonierung in das korrespondierende Steroid **126** umgelagert.

Durch die Adaption dieses Domino-Konzepts auf die organische Synthese wird der Aufbau von komplexen Strukturmotiven aus weitgehend einfachen Substraten ermöglicht.

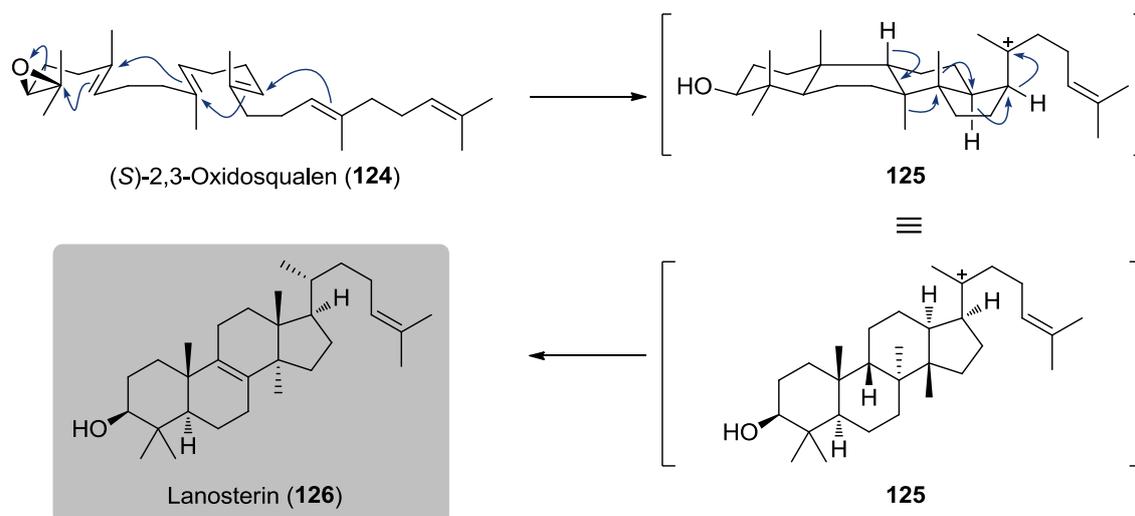


Abbildung 38: Biosynthese von Lanosterin (126).

Ist der genaue Mechanismus des Domino-Prozesses einer Biosynthese bekannt, kann mit Hilfe dieses Wissens eine biomimetische Totalsynthese des Naturstoffes erfolgen. So nutzten George *et al.* 2012 den zuvor postulierten Mechanismus der Biosynthese des polyprenylierten, polycyclischen Acylphloroglucins Garcibracteaton (129), um ausgehend von kommerziell erhältlichem Phloroglucin (127) eine Totalsynthese des Naturstoffes in vier Stufen zu bewerkstelligen (Abbildung 39).¹⁰³ Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine radikalische Domino-Reaktion des intermediären Weddellianon A (128). Durch Zugabe von Mangan(III)-acetat entsteht zunächst das Radikal 130, das nach einer 7-endo-trig/5-exo-trig/5-exo-trig Cyclisierungssequenz mit abschließender radikalischer aromatischer Substitution Garcibracteaton (129) in 14% Ausbeute liefert. Überdies wurden 8% 5-*epi*-Garcibracteaton 129 isoliert. Infolge dieser faszinierenden Domino-Reaktion wurden vier neue C–C-Bindungen, fünf neue Stereozentren und vier neue carbocyclische Ringsysteme ausgebildet.

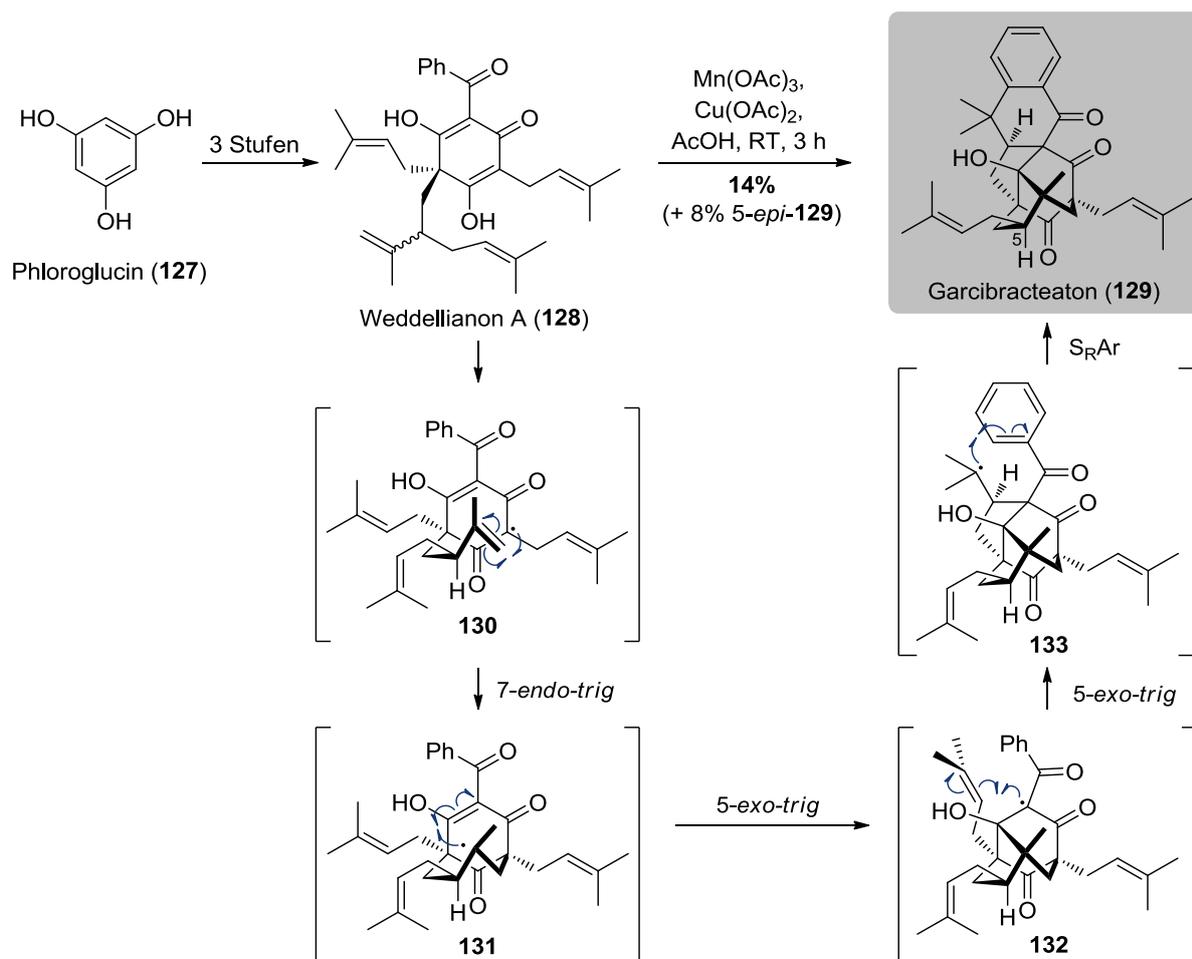


Abbildung 39: Radikalische Domino-Reaktion in der Synthese von Garcibracteaton (129) nach George *et al.*

Ein weiteres Beispiel für die moderne, elegante Totalsynthese von Naturstoffen über eine Domino-Reaktion ist die 2014 von Tietze *et al.* veröffentlichte Totalsynthese von (–)-Blennolid C (140) und (–)-Gonytolid C (141).¹⁰⁴ Zunächst wurde der Domino-Vorläufer 135 in sechs Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Orcinol (134) hergestellt (Abbildung 40). Eine Palladium-katalysierte Domino-Reaktion mit dem chiralen (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (136) in Methanol lieferte unter CO-Atmosphäre das Chroman 139 in 62% Ausbeute und einer exzellenten Enantioselektivität von über 99%. Mechanistisch betrachtet erfolgt zunächst eine Wacker-Oxidation, in der das Chroman-System 137 gebildet wird. In diesem System gibt es kein β -ständiges H-Atom, daher kann selektiv eine CO-Insertion und Methoxylierung der resultierenden Palladium-Acyl-Spezies 138 erfolgen. Der reduzierte Palladiumkomplex wird nach der Domino-Reaktion mit Hilfe von *para*-Benzochinon reoxidiert. Ausgehend von Methylester 139 wurden (–)-Blennolid C (140) und (–)-Gonytolid C (141) in 15 bzw. 14 weiteren Synthesestufen erhalten.

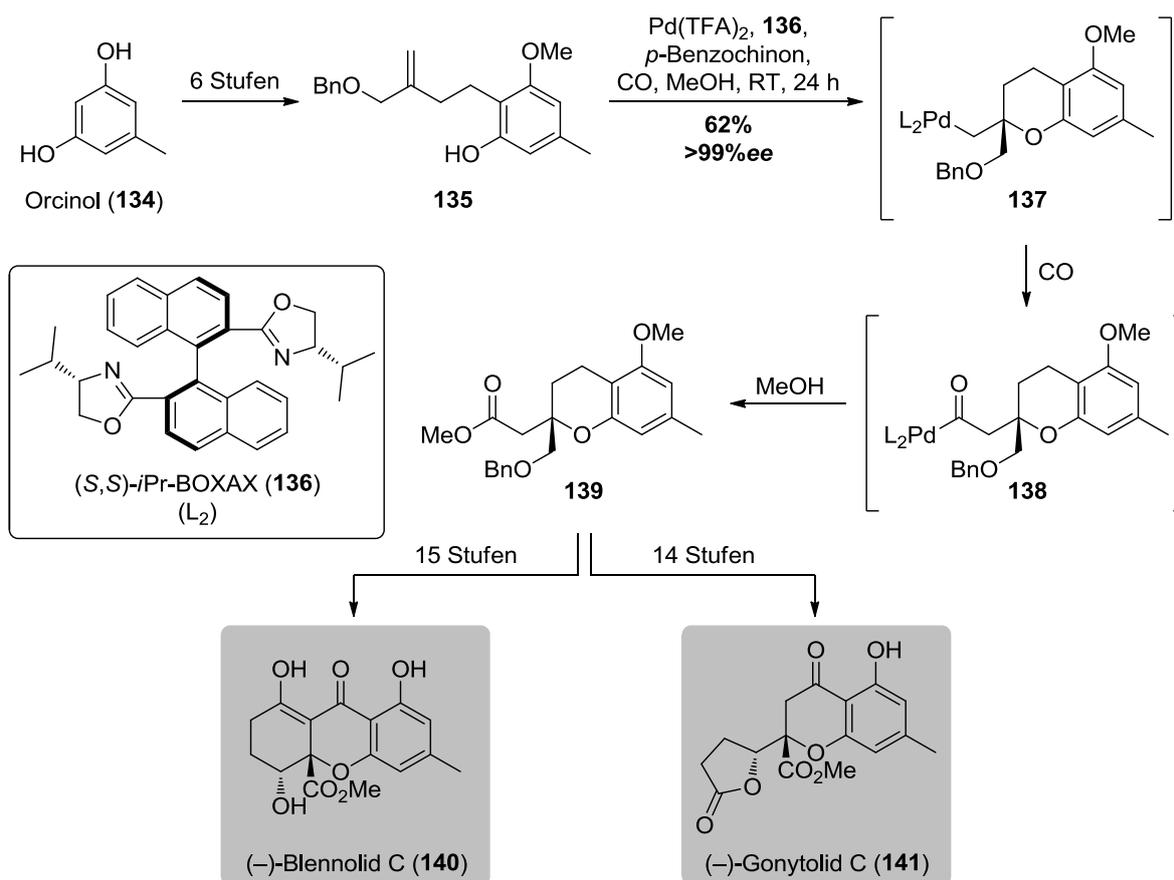


Abbildung 40: Synthese von (-)-Blennolid C (**140**) und (-)-Gonytolid C (**141**) über eine Domino-Wacker/Carbonylierung/Methoxylierung nach Tietze *et al.*

Eine weitere interessante Anwendung fand das Prinzip der Domino-Reaktionen in der 2012 von Werz *et al.* veröffentlichten Synthese von chiralen Biphenylen.¹⁰⁵ In diesem Tandem-Domino-Prozess finden zeitgleich zwei Domino-Reaktionen an beiden Seiten des C_2 -symmetrischen Domino-Vorläufers **142** statt (Abbildung 41). Zunächst werden durch zwei aufeinanderfolgende Carbopalladierungen sukzessive der Tetrahydrofuranring (vgl. **145**) und ein weiterer Cyclopentan- oder -hexanring (vgl. **146**) aufgebaut. Ausgehend von Intermediat **146** erfolgt im nächsten Teilschritt ein electrocyclischer Ringschluss, bevor durch eine abschließende *syn*- β -Hydrid-Eliminierung das hochsubstituierte Biphenylsystem **143** entsteht. Während dieses Prozesses werden sechs neue C–C-Bindungen, sechs neue Ringsysteme und eine chirale Achse aufgebaut. Da die Stereoinformation der chiralen Achse des Moleküls durch die Sterik des Moleküls selbst induziert wird, wurde die selektive Bildung eines einzelnen Diastereomers beobachtet.

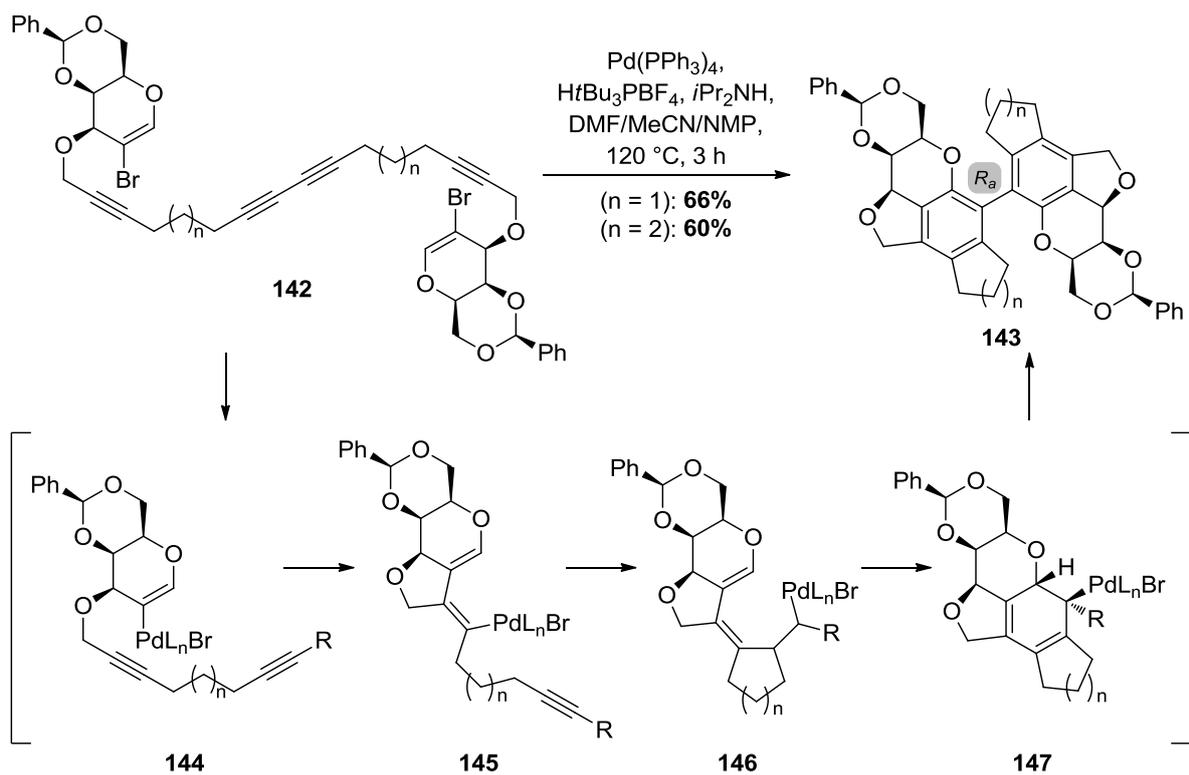


Abbildung 41: Tandem-Domino-Reaktion zur Synthese von chiralen Biphenylen nach Werz *et al.*

7 Aufgabenstellung und Planung der Arbeit

Naturstoffe dienen aufgrund ihrer strukturellen Vielfalt seit jeher als Leitmotive in der Wirkstoffsynthese. Auch wenn moderne Verfahren wie das High-Throughput-Screening die Tür zu wesentlich einfacher zu synthetisierenden niedermolekularen Verbindungen aufgestoßen haben, sind doch immer noch ein Großteil der Wirkstoffe auf zum Teil komplex aufgebaute Naturstoffe und deren semisynthetische Analoga zurückzuführen. Da sich die Gewinnung von biologisch aktiven Naturstoffen aus natürlichen Quellen oftmals als schwierig darstellt und das Auftreten von Resistenzen teilweise Modifikationen des Grundgerüsts erfordert, ist ein synthetischer Zugang zu diesen Verbindungen erstrebenswert. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von Synthesemethoden zu neuartigen Analoga des hochpotenten Pflanzenschutzmittels Spinosyn A (**19**), ein enantioselektiver Zugang zu dem Naturstoff (+)-Linorexepin (**69**) sowie die Bereitstellung von niedermolekularen Verbindungen mit potentiell inhibitorischer Wirkung gegenüber dem Hitzeschockprotein 47.

Das Pflanzenschutzmittel Spinosad, das aus den beiden natürlichen Spinosynen A (**19**) und D (**20**) besteht, findet auf dem amerikanischen Kontinent in der Bekämpfung von Insekten seit fast 20 Jahren eine breite Anwendung. Mit dem Auftreten der ersten Resistenzen gewinnt ein synthetischer Zugang zu dem bisher aus Fermentation gewonnenen Insektizid an Bedeutung.

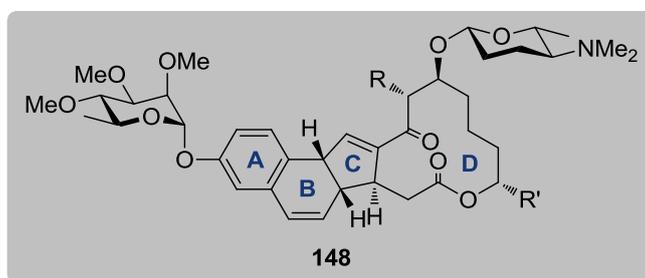
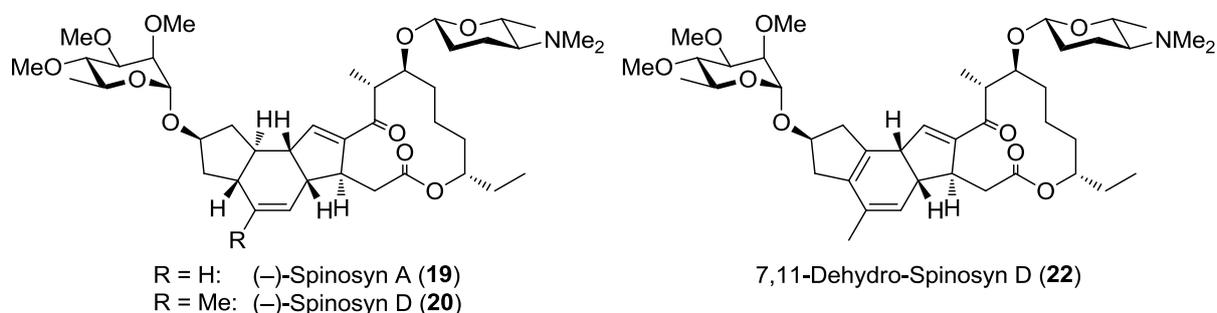


Abbildung 42: Natürlich vorkommende Spinosyne **19** und **20**, Spinosynderivat **22** sowie das auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zurückzuführende neuartige Spinosyn-Analogon **148**.

Da Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gezeigt haben, dass die Eliminierung von zwei stereogenen Zentren zum 7,11-Dehydro-Spinosyn D (**22**) zu keinerlei Wirkverlust führt,

sollen im Rahmen dieser Arbeit neuartige Spinosyn-Analoga des Typs **148** synthetisiert werden (Abbildung 42). In diesem Analogon-Typ wurde der Rhamnose-tragende Cyclopentanring durch ein phenylisches System ersetzt. Die Verbindungen zeichnen sich durch eine deutlich geringere Anzahl von stereogenen Zentren aus, deren synthetischer Zugang sich häufig als schwierig erweist und in der industriellen Herstellung folglich mit hohen Kosten verbunden ist. Die synthetischen Herausforderungen des neuartigen Analogon-Typs **148** bestehen in der *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C und der damit einhergehenden Anordnung der Doppelbindungen sowie in der selektiven Einführung der beiden Zuckereinheiten. In vorangegangenen Arbeiten der Arbeitsgruppe Tietze konnten bereits mehrfach Ringsysteme der Art A-B-C über zwei aufeinanderfolgende Heck-Reaktionen hochselektiv aufgebaut werden (vgl. Kapitel A. 5.2).¹⁰⁶ Überdies konnten in jüngsten Arbeiten neue Erkenntnisse über die β -selektive Einführung des Aminozuckers gewonnen werden, die aufgrund der fehlenden Substituenten an 2-Position des Forsosamins ein großes Problem in den bisherigen Synthesen darstellte.¹⁰⁷

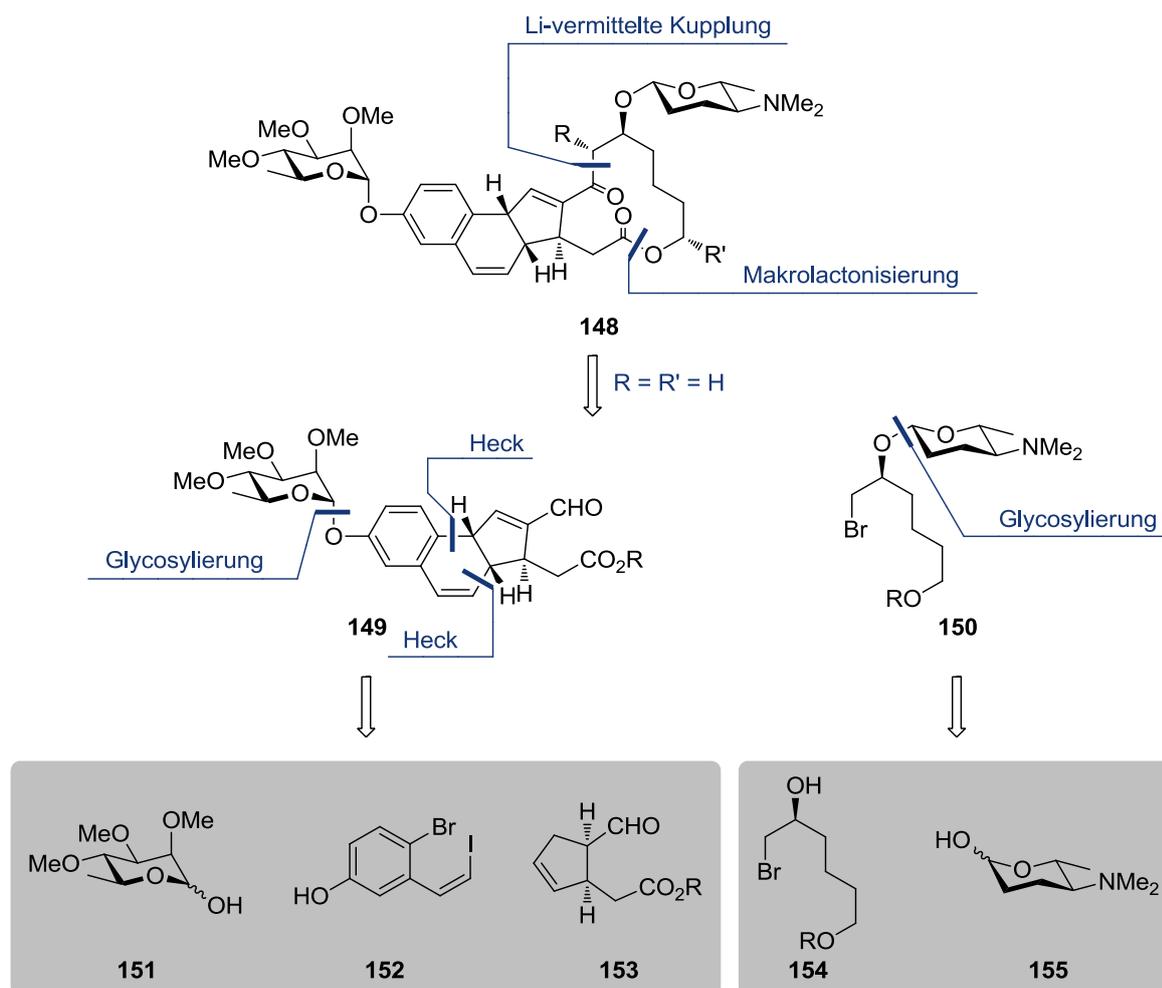


Abbildung 43: Retrosynthetischer Zugang zu Spinosyn-Analoga des Typs **148**.

Ein Ziel dieses Teilgebietes der Arbeit ist die Synthese der Bausteine **149** und **150**, die über eine Lithium-vermittelte 1,2-Addition mit anschließender Makrolactonisierung in das Spinosyn-Analogon **148** überführt werden können (Abbildung 43). Da den beiden alkyliischen Substituenten am Makrolacton (R und R') bislang keine aktivitätsrelevante Wirkung nachgesagt werden konnte, wurden diese zunächst in den Syntheseplanungen durch Wasserstoffatome ausgetauscht.

Der Aufbau des zuckertragenden Tricyclus **149** sieht hierbei eine Glycosylierung des aromatischen Bausteins **152** mit 2,3,4-Tri-*O*-methyl-L-rhamnose (**151**) sowie zwei aufeinanderfolgende Heck-Reaktionen mit dem Cyclopentenderivat **153** vor. Die Seitenkette **150** sollte über eine β -selektive Glycosylierung des C-6-Fragments **154** mit dem Aminozucker D-Forosamin (**155**) zugänglich sein.

In vorangegangenen Arbeiten hat sich herausgestellt, dass die Kupplung mit der Forosamineinheit möglichst früh in der Synthese erfolgen sollte, da eine spätere Glycosylierung an komplexeren Verbindungen entweder gar nicht oder nur in geringen Ausbeuten zu realisieren war. Des Weiteren konnten durch einen Austausch der Amin-Funktionalität gegen eine unreaktivere Azid-Einheit höhere Selektivitäten und Ausbeuten erzielt werden. Um die neu entwickelte Methode der selektiven Glycosylierung auch bei komplexeren Molekülen zu etablieren, sollte in Kooperation mit der Bayer AG das Spinosyn A-Aglycon **157** β -selektiv mit der Azidverbindung **158** gekuppelt werden (Abbildung 44).

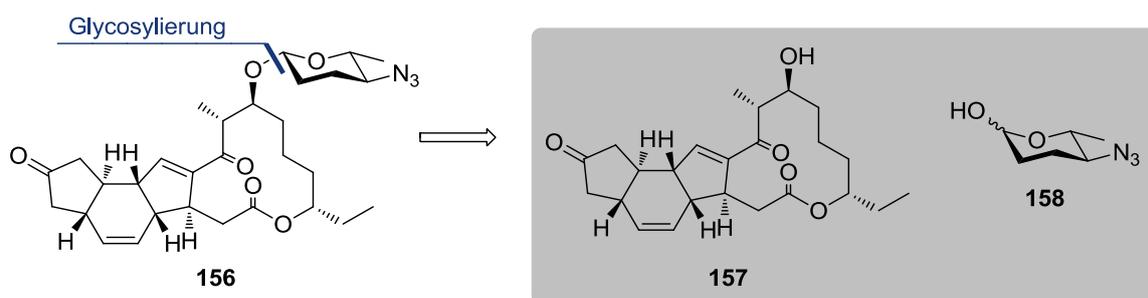


Abbildung 44: Glycosylierung des Spinosyn A-Grundgerüsts **157**.

Da in neueren Studien gezeigt wurde, dass die Forosamineinheit ohne signifikanten Wirkverlust gegen andere stickstoffhaltige Kohlenhydrate und Nicht-Kohlenhydrate ausgetauscht werden kann,⁴² ist auch die Herstellung von leicht zugänglichen Forosamin-Analoga Teil dieser Arbeit (Abbildung 45). Um eine größtmögliche Ähnlichkeit zur bioidentischen Substanz zu erhalten, sollen sich weiterhin vier Kohlenstoffatome zwischen dem veretherten Sauerstoff und dem Stickstoff der Aminofunktion befinden.

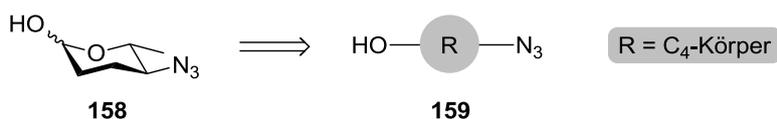


Abbildung 45: Geplante Synthese von Forsamin-Analoga.

Zusammenfassend ergeben sich für diesen Teil der Arbeit folgende Aufgabenfelder:

- Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts **149** mit *cis*-Verknüpfung der B-C-Einheit durch zwei aufeinanderfolgende Heck-Reaktionen
- Synthese der Seitenkette **150** mit selektiv β -gebundener Forsamineinheit
- Untersuchungen zur Kupplung der Bausteine **149** und **150** zum Aufbau von Spinosynanaloga des Typs **148**
- Etablierung der Glycosylierungsmethode an dem Spinosyngrundgerüst **157** im Rahmen einer Kooperation mit der Bayer AG
- Aufbau von chemisch leicht zugänglichen Forsamin-Analoga des Typs **159**.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit einer enantioselektiven Totalsynthese des Naturstoffes (+)-Linnoxepin (**69**) über eine Palladium-katalysierte Domino-Reaktion. Da der in der Arbeitsgruppe Tietze zuvor gezeigte synthetische Ansatz racemischer Natur war und eine aufwendige Trennung der Enantiomere über HPLC erforderte, ist die Entwicklung eines asymmetrischen Ansatzes mit höherer Gesamtausbeute von Interesse.

Die Retrosynthese sieht zunächst die Kupplung des Vinylsilans **164** mit dem Benzylbromid **165** zu Benzylarylether **162** vor (Abbildung 46). Eine anschließende Sonogashira-Reaktion mit dem geschützten Propargylalkohol (**163**) und eine nachfolgende Palladium-katalysierte Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion sollten den Aufbau des Ringsystems **161** ermöglichen. Da in vorangegangenen Arbeiten häufig eine Isomerisierung der *exo*-Doppelbindung zum aromatischen Produkt auftrat, wird in dieser Arbeit ein Vinylsilan in der Heck-Reaktion verwendet, da dieses im Idealfall eine hohe Regio- und Chemo-selektivität in Bezug auf die Terminierung der Palladium-katalysierten Domino-Reaktion aufweist.¹⁰⁸ Die Stereoinformation an C-9a soll in dieser Synthese durch eine asymmetrische Hydroborierung zu Diol **160** induziert werden. Da in der Vergangenheit bereits eine asymmetrische Hydrierung an ähnlichen Substraten erprobt wurde und nicht zu positiven Ergebnissen geführt hat,¹⁰⁹ soll auf eine weitere Anwendung dieser Reaktion verzichtet werden. Eine Oxidation des Allylalkohols mit anschließender Lactonisierung sollte abschließend den Naturstoff (+)-Linnoxepin (**69**) liefern.

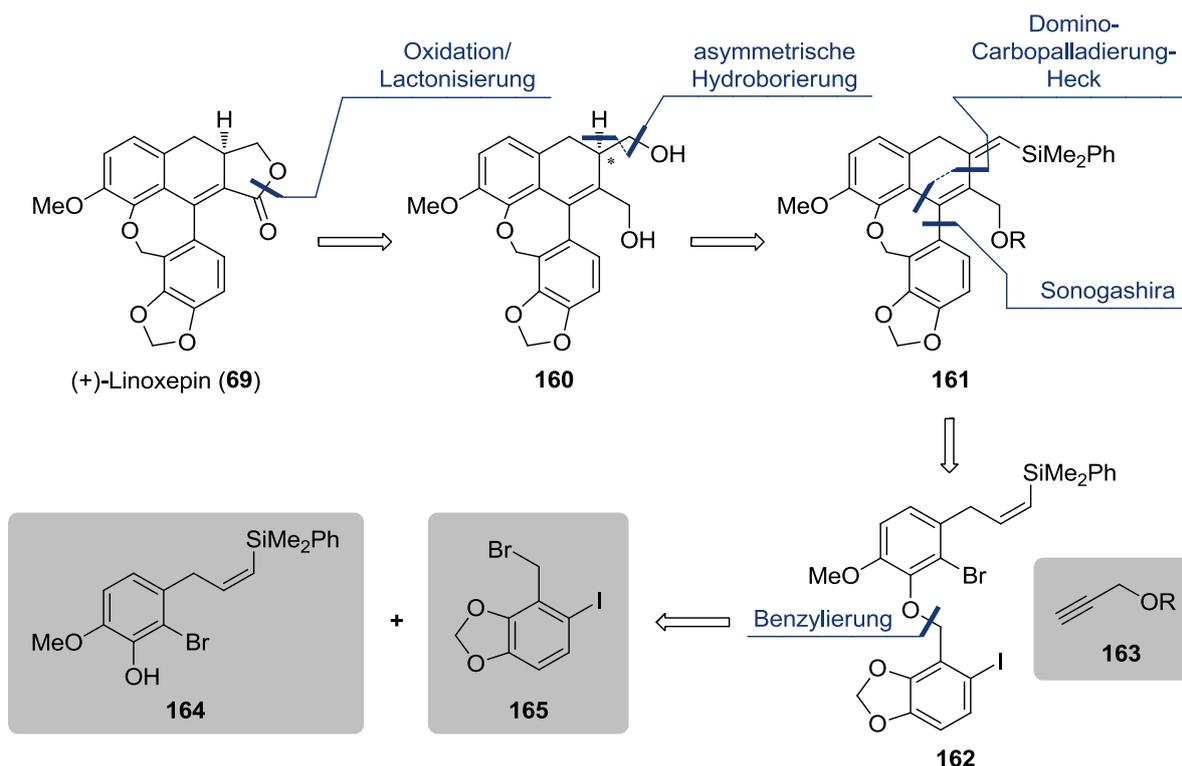


Abbildung 46: Retrosynthetischer Zugang zu (+)-Linoxepin (69).

Die Aufgaben des zweiten Teils der Arbeit sind folglich:

- Aufbau des Dominovorläufers **162**
- Durchführung der Palladium-katalysierten Domino-Carbopalladiation-Heck-Reaktion unter Unterbindung der Ausbildung des aromatischen Produktes
- Realisierung eines enantioselektiven Zugangs zu (+)-Linoxepin unter Verwendung einer asymmetrischen Hydroborierung
- Fertigstellung der Totalsynthese von (+)-Linoxepin (**69**).

Der letzte Teil dieser Doktorarbeit befasst sich mit der Synthese von niedermolekularen Verbindungen des Typs **84** mit potentieller Hsp47-Inhibitionsaktivität. Dabei gilt es, in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Zimmermann des Universitätsklinikums in Göttingen die Auswirkungen von Änderungen des Substitutionsmusters auf die biologische Aktivität der Verbindung zu untersuchen.

Retrosynthetisch betrachtet sind die potentiellen Hsp47-Inhibitoren des Typs **84** durch eine Kupplung des Dihydropyrimidons **166** mit den α -Bromacetophenonen **167** zugänglich (Abbildung 47). Während das Dihydropyrimidon **166** über eine Mehrkomponenten-Reaktion auf die drei kommerziell erhältlichen Bausteine **168**, **169** und **170** zurückzuführen ist, sollte

eine Methylierung und anschließende Bromierung der Benzoesäurederivate **171** zu den α -Bromacetophenonen **167** führen.

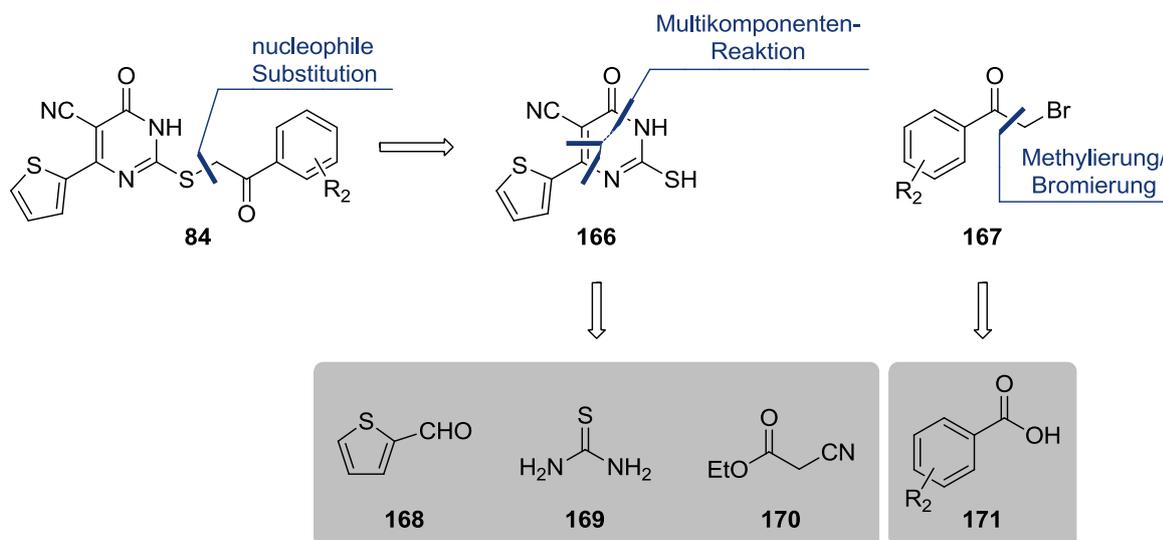


Abbildung 47: Retrosynthese für potentielle Hsp47-Inhibitoren des Typs **84**.

Da in vorangegangenen Arbeiten das Augenmerk auf eine Substitution des Thiophenrings gerichtet wurde,¹¹⁰ besteht in dieser Arbeit das Ziel in einer Modulation des aromatischen Systems am Acetophenon. Hierbei sollen sowohl die Art der Substituenten als auch das Substitutionsmusters untersucht werden.

Für den letzten Teilabschnitt dieser Arbeit ergeben sich dementsprechend folgende Aufgabenfelder:

- Synthese des Thiophen-substituierten Dihydropyrimidons **166** über eine Mehrkomponenten-Reaktion
- Aufbau von verschiedenen α -Bromacetophenonen **167** mit unterschiedlichem Substitutionsmuster und Varianz der Substituenten
- Bereitstellung von potentiellen Hsp47-Inhibitoren für die Evaluation der biologischen Aktivität in der Arbeitsgruppe Zimmermann.

B. ERGEBNISSE & DISKUSSION

1 Synthese von Spinosyn-Analoga

1.1 Synthese des Tricyclus 149

Bei der Synthese von neuartigen Spinosyn-Analoga konnte auf ausführliche Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis Tietze zurückgegriffen werden.¹¹¹ Besonders bei dem Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts und den Glycosylierungsmethoden wurde von den zahlreichen Studien und Optimierungen profitiert.

1.1.1 Synthese des Glycosyldonors 175

Als Glycosyldonor für die Einführung der Rhamnoseeinheit wurde das Trichloracetimidat **175** gewählt. Nach Schmidt *et al.* zeichnen sich diese Verbindungen durch ihre hohe Stabilität sowie Reaktivität aus. Als Ausgangsstoff für die Synthese diente das kommerziell erhältliche L-Rhamnose Monohydrat **172**. Um einen Syntheseschritt einzusparen, wurde direkt eine Permethylierung der Zuckereinheit durchgeführt und nicht, wie sonst üblich, zunächst das anomere Zentrum und anschließend die übrigen Hydroxyfunktionen methyliert. Die Umsetzung zur permethylierten L-Rhamnose wurde mittels Natriumhydrid und Methyljodid in Dimethylsulfoxid in einer Ausbeute von 64% und einer α/β -Selektivität von 1:1 bewerkstelligt (Abbildung 48).

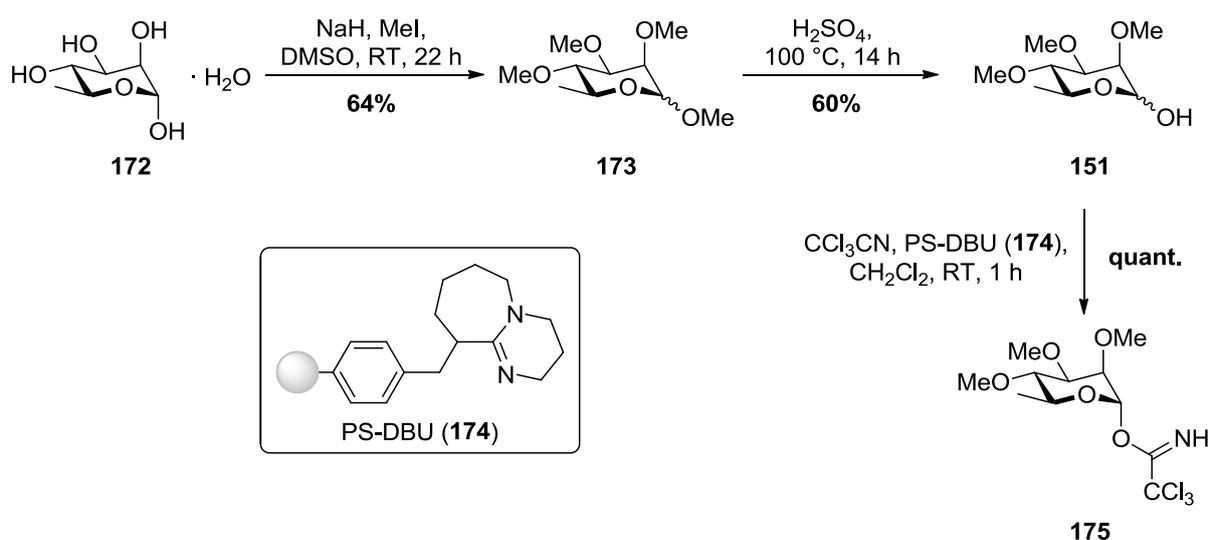


Abbildung 48: Synthese des Trichloracetimidats **175**.

Anschließende Entschützung des anomeren Zentrums mit verdünnter Schwefelsäure bei 100 °C lieferte den Zucker **151** in 60% Ausbeute mit einer α/β -Selektivität von 6:1. Die Überführung in den Glycosyldonor **175** gelang unter basenvermittelter Zugabe von Trichloracetonitril in Dichlormethan. Durch die Verwendung von polymergebundenem Diazabicycloundecen (**174**) als Base konnte auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet und das Rohprodukt nach Filtration des Polymers direkt in der nachfolgenden Glycosylierung verwendet werden.

1.1.2 Synthese des aromatischen Glycosylakzeptors **178**

Die Synthese des aromatischen Bausteins **178** wurde nach einem leicht modifizierten literaturbekannten Verfahren ausgehend von kommerziell erhältlichem 3-Methoxybenzaldehyd (**176**) durchgeführt.¹¹² Im ersten Schritt der Synthese wurde Aldehyd **176** unter Verwendung von elementarem Brom in Dichlormethan bei Raumtemperatur regioselektiv in *para*-Position zur Methoxygruppe bromiert (Abbildung 49). Nach Umkristallisation aus *n*-Pentan konnte die gewünschte bromierte Spezies **177** in 82% Ausbeute erhalten werden.

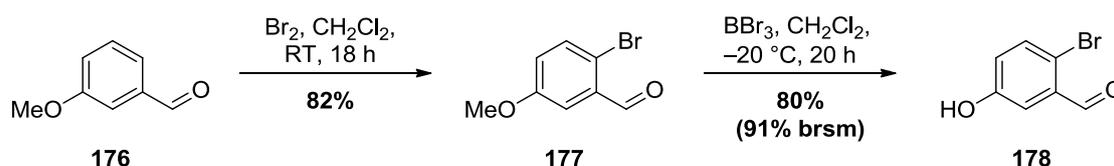


Abbildung 49: Synthese des aromatischen Glycosylakzeptors **178**.

Eine anschließende Spaltung des aromatischen Methyläthers nach einem Standardprotokoll mit der starken Lewis-Säure Bortribromid in Dichlormethan bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ führte in 80% Ausbeute zu dem gewünschten Glycosylakzeptor **178**. Des Weiteren wurden in dieser Reaktion 11% des nicht umgesetzten Startmaterials reisoliert.

1.1.3 Synthese des Vinyliodids **180**

Die Lewis-Säure-katalysierte Kupplung der beiden Bausteine erfolgte dank der hohen Reaktivität des Trichloracetimidats in einer exzellenten Ausbeute von 85% über zwei Stufen bezogen auf das Rhamnopyranosid **175** (Abbildung 50).¹¹³ Eine Überführung des Aldehyds **178** in das Vinyliodid **180** wurde durch eine Wittig-Reaktion mit einem Phosphoniumsalz und Kaliumhexamethyldisilazid als Base in THF bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ realisiert.¹¹⁴ Die moderate Ausbeute von 55% ist dabei auf die Bildung und mühsame Abtrennung des ungewünschten (*E*)-konfigurierten Vinyliodids zurückzuführen.

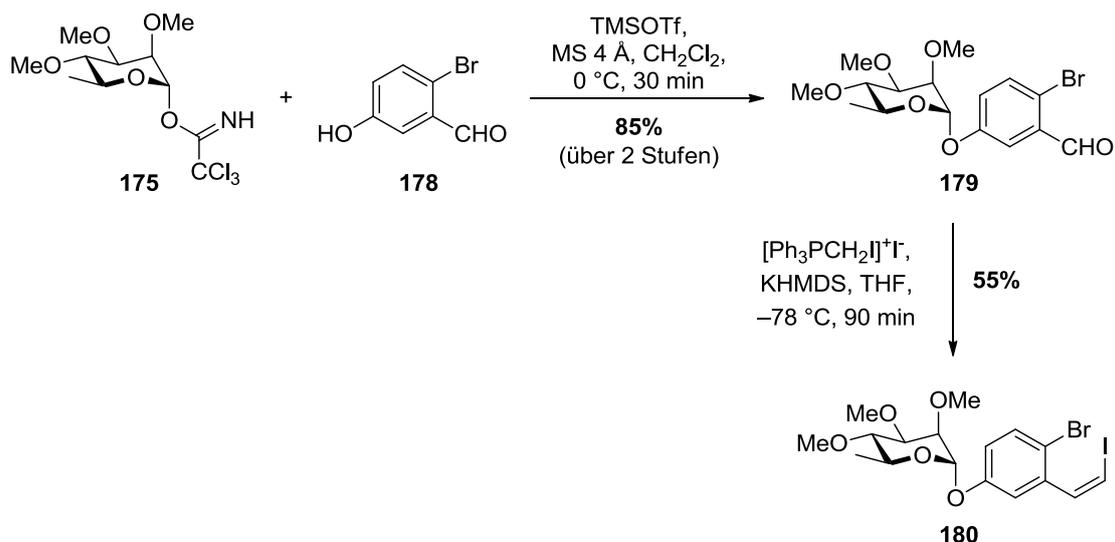


Abbildung 50: Synthese des Vinyliodids **180**.

1.1.4 Mechanistische Aspekte der zweifachen Heck-Reaktion

Eine besondere chemische Herausforderung bei der Synthese von Spinosyn-Analoga des Typs **148** ist die *cis*-Verknüpfung zwischen dem B- und C-Ring des tricyclischen Grundgerüsts. Zur Bewerkstelligung dieses Aufbaus war eine Synthesesequenz aus zwei aufeinanderfolgenden Heck-Reaktionen vorgesehen. Eine wesentliche Voraussetzung für die Ausbildung dieser *cis*-Verknüpfung ist die Verwendung eines 1,2-*cis*-disubstituierten Cyclopentenderivats **182**. Zur Verdeutlichung dient der in Abbildung 51 gezeigte Reaktionsmechanismus.

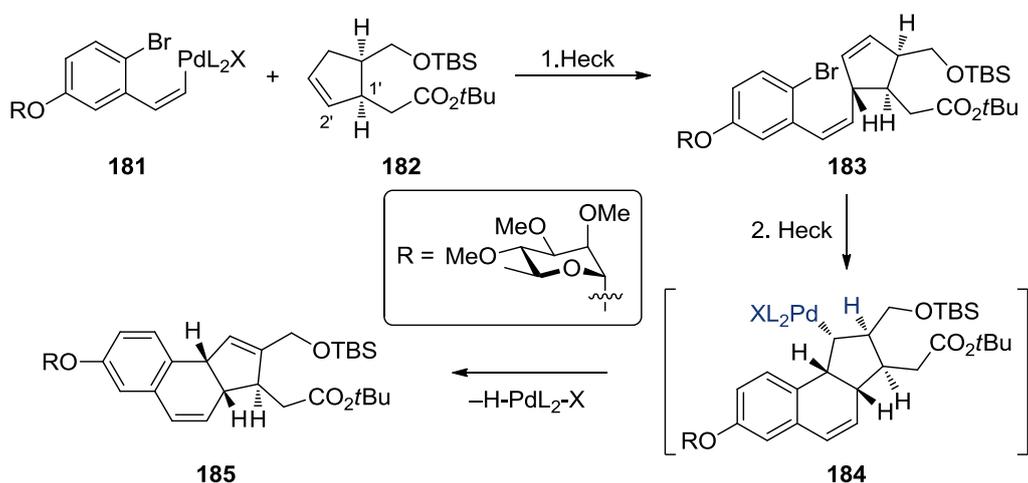


Abbildung 51: Stereochemische Aspekte der zweifachen Heck-Reaktion.

Unter Annahme eines regioselektiven Angriffs der Palladiumspezies **181** an C-2' des Cyclopentenderivats **182** erfolgt eine diastereoselektive Reaktionssteuerung durch das benachbarte stereogene Zentrum C-1' (vgl. Kapitel A. 5.2). Dieses begünstigt einen Angriff des Palladium von der α -Seite und somit den selektiven Aufbau des Heck-

Kupplungsproduktes **183**. In der zweiten, intramolekular verlaufenen Heck-Reaktion findet zunächst eine oxidative Addition des Palladium-Katalysators in die Aryl-Br-Bindung statt. Der Insertionsprozess des neu gebildeten Palladium-Komplexes in die olefinische Doppelbindung erfolgt hierbei aufgrund der geringen Flexibilität der Verbindung wiederum von der α -Seite und resultiert in der Bildung der intermediären Spezies **184**, die bereits die gewünschte *cis*-Verknüpfung aufweist. Das für die β -Hydrid-Eliminierung benötigte *syn*-ständige Wasserstoffatom befindet sich an C-5' und erlaubt eine selektive Eliminierung in diese Richtung. Diese mechanistischen Überlegungen bestätigen die Verwendung eines 1,2-*cis*-disubstituierten Cyclopentenderivats, da das korrespondierende *trans*-Derivat neben einer fraglichen Selektivität in der ersten Heck-Reaktion auch nicht die *syn*- β -Hydrid-Eliminierung in der intramolekular verlaufenden Reaktion eingehen könnte.

1.1.5 Synthese des tricyclischen Bausteins **185**

Die intermolekulare Heck-Reaktion wurde bei Raumtemperatur mit Palladium(II)acetat als Katalysator und Tetrabutylammoniumchlorid sowie Natriumacetat als Additive durchgeführt. Hierbei konnte auf das in vorangegangenen Arbeiten synthetisierte racemische Cyclopentenderivat *rac*-**182** zurückgegriffen werden.¹¹⁵

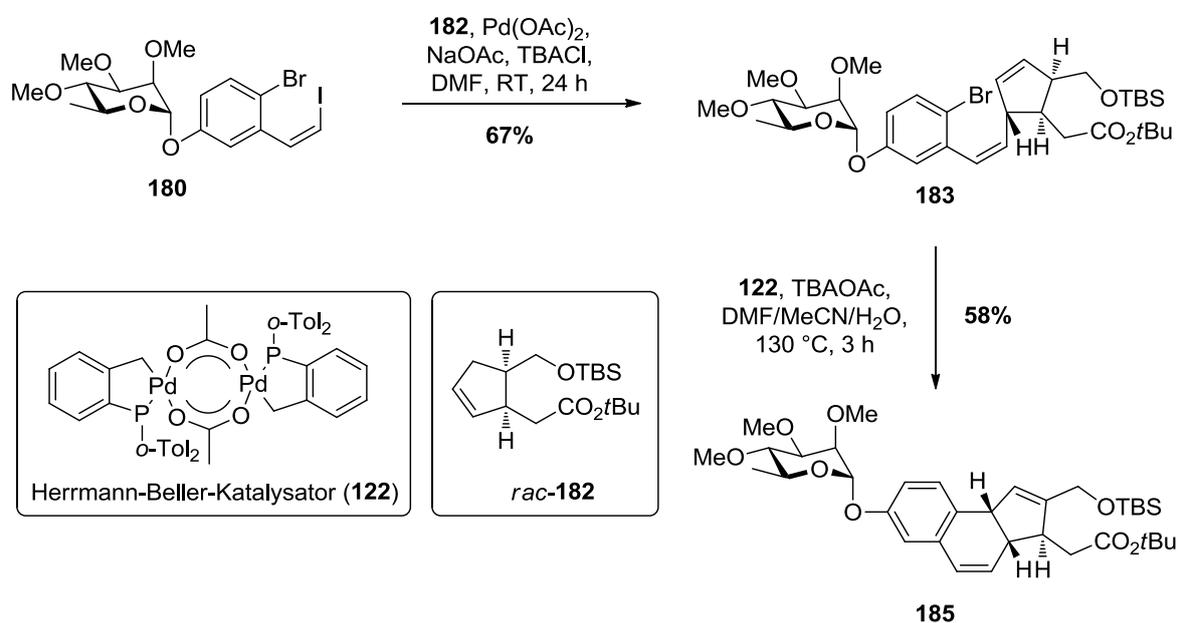


Abbildung 52: Zweifache Heck-Reaktion zum Aufbau des Tricyclus **185**.

Das gewünschte Kupplungsprodukt wurde dabei in einer hervorragenden Ausbeute von 67% als 2:1-Gemisch beider Diastereomere erhalten, von denen aus Gründen der Übersicht im weiteren Verlauf des Kapitels nur das Hauptdiastereomer abgebildet ist (Abbildung 52). Als

zusätzliche Nebenprodukte dieser Heck-Reaktion wurden das an C-3' funktionalisierte Regioisomer sowie einige (*E*)-konfigurierte Kupplungsprodukte isoliert.

Die zweite, intramolekular verlaufende Heck-Reaktion erfolgte mit katalytischen Mengen des Herrmann-Beller-Katalysators (**122**) unter Zugabe des Additivs Tetrabutylammoniumacetat in einem Lösungsmittelgemisch aus Dimethylformamid, Acetonitril und Wasser bei 130 °C. Die mäßige Ausbeute von 58% ist dabei höchstwahrscheinlich auf eine alte, inaktive Charge des Palladacyclus **122** zurückzuführen. Bei früheren Arbeiten wurden für diesen Schritt Ausbeuten von bis zu 99% erzielt.¹¹¹

1.1.6 Synthese des Aldehyds **149**

Um ein geeignetes Elektrophil für die geplante Lithium-vermittelte 1,2-Addition zu schaffen, galt es im Folgenden, die allylische Hydroxyfunktion des Tricyclus **185** zu entschützen und zu dem korrespondierenden Aldehyd **149** zu oxidieren. Zunächst wurde der primäre Alkohol **186** unter Verwendung von katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol bei 0 °C in einer ausgezeichneten Ausbeute von 96% freigesetzt (Abbildung 53).

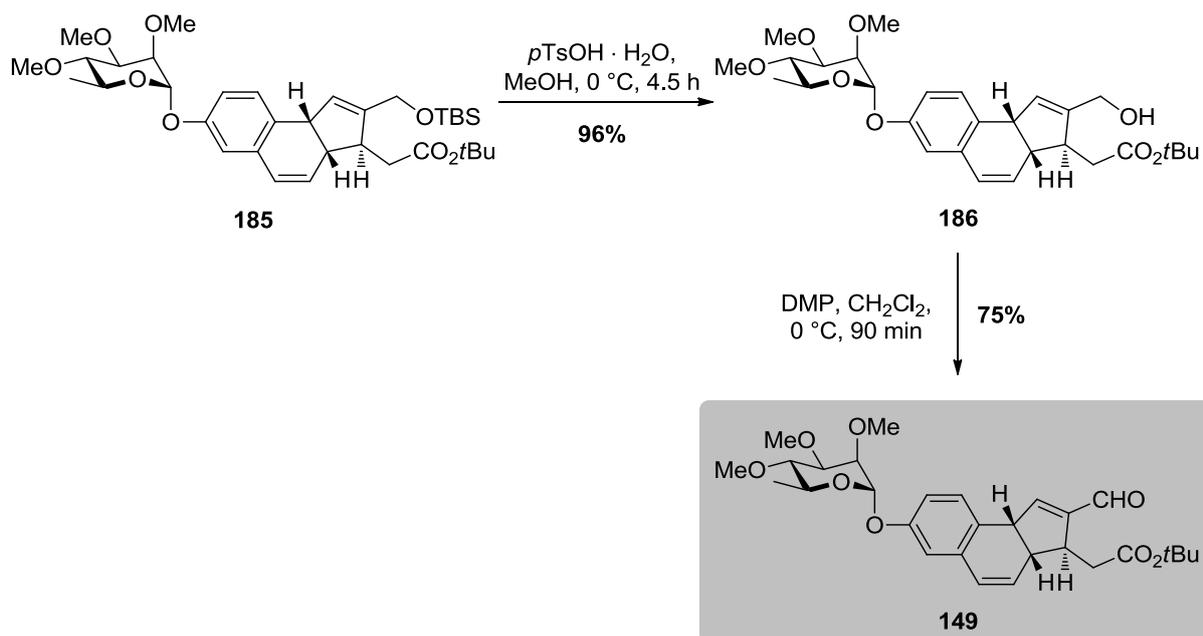


Abbildung 53: Synthese des tricyclischen Bausteins **149**.

Auf dieser Synthesestufe gelang außerdem die Trennung der beiden Diastereomere durch präparative HPLC. Nach der Isolierung des enantio- und diastereomerenreinen Alkohols **186** konnte die *cis*-Verknüpfung des B- und C-Rings und die *trans*-Stellung der Protonen 3'-H und 3a'-H durch NOESY-Experimente zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Der freie Allylalkohol wurde im nächsten Schritt unter Verwendung von Dess-Martin-Periodinan und Dichlormethan als Lösungsmittel in 75% Ausbeute zum korrespondierenden Aldehyd **149** oxidiert und die Synthese des enantiomerenreinen *cis*-verknüpften Tricyclus somit fertiggestellt.

Da die Trennung der beiden Diastereomere des Alkohols **186** lediglich in semi-präparativem Maßstab bewerkstelligt werden konnte und sich außerdem als äußerst zeitintensiv erwies, wurde für weitere Studien zur Synthese von Spinosyn-Analoga das Diastereomergemisch des Alkohols **186** verwendet und eine säulenchromatographische Trennung zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese angestrebt.

1.1.7 Diskussion der spektroskopischen Daten von Verbindung **186**

Im Folgenden sollen einige ausgewählte spektroskopische Daten des enantiomerenreinen Alkohols **186** näher diskutiert werden. Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte über entsprechende zweidimensionale NMR-Spektren (COSY, HSQC und HMBC) sowie über die unterschiedlichen Intensitäten der Signale im ^{13}C -NMR. Das ^1H -NMR-Spektrum wurde bei Raumtemperatur in deuteriertem Chloroform bei einer Frequenz von 600 MHz aufgenommen und ist in Abbildung 54 dargestellt.

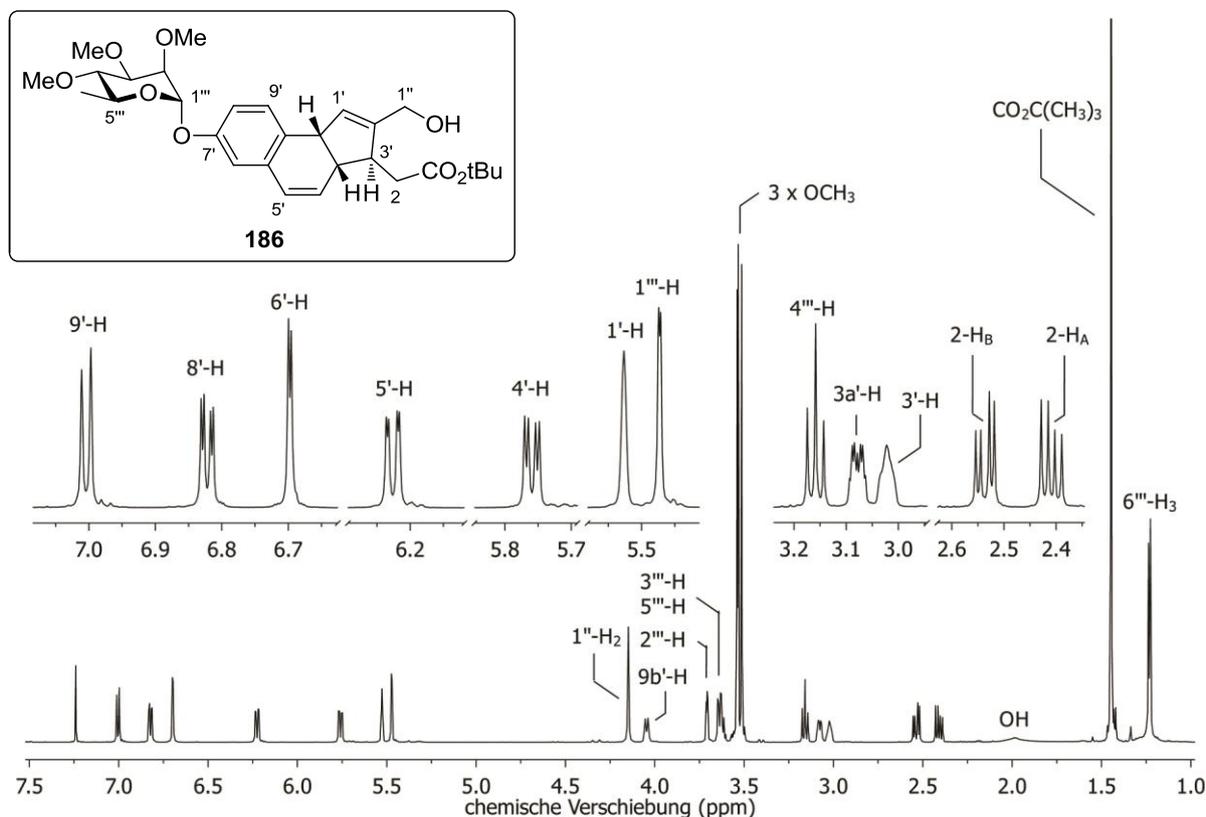


Abbildung 54: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **186**.

Im Hochfeldbereich des Spektrums resonieren bei $\delta = 1.23$ ppm erwartungsgemäß die Wasserstoffatome der Methylgruppe an der Rhamnoseeinheit ($6'''$ -H₃) in Form eines Dubletts mit der Kopplungskonstante $J = 6.2$ Hz. Das Singulett mit einer Intensität von neun bei $\delta = 1.45$ ppm ist auf die Resonanz der Wasserstoffatome des *tert*-Butylesters zurückzuführen. Aufgrund von Austauschprozessen resoniert das Wasserstoffatom der Hydroxyfunktion an C-1'' in Form eines breiten Singuletts und ist bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1.99$ ppm zu finden. Die beiden diastereotopen Wasserstoffatome 2'-H_A und 2'-H_B resonieren bei $\delta = 2.41$ ppm und $\delta = 2.54$ ppm jeweils als Dublett vom Dublett. Neben der gemeinsamen geminalen Kopplungskonstante von $J = 15.6$ Hz sind auch die vicinalen Kopplungskonstanten von $J = 8.0$ Hz (2'-H_A) und $J = 5.8$ Hz (2'-H_B) zu dem Wasserstoffatom 3'-H am stereogenen Zentrum zu finden. Das Signal dieses Wasserstoffatoms befindet sich bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3.02$ ppm und erscheint ebenso wie das Signal des benachbarten Wasserstoffatoms 3a'-H in Form eines zentrierten Multipletts. Die *trans*-Verknüpfung dieser beiden Wasserstoffatome sowie die *cis*-Ständigkeit von 3a'-H und 9b'-H konnte durch NOE-Experimente bestätigt werden. Etwas weiter tieffeldverschoben bei $\delta = 3.16$ ppm befindet sich das Signal des 4'''-H in Form eines Pseudotripletts mit der Kopplungskonstante von $J = 9.4$ Hz. Dieser Wert ist charakteristisch für die beiden, in diesem Fall identischen, *axial-axial*-Kopplungen zu den benachbarten axialen Wasserstoffatomen. Die drei Methoxygruppen der Rhamnoseeinheit zeigen eine charakteristische chemische Verschiebung von $\delta = 3.51$, 3.53 und 3.54 ppm und ergeben je ein Signal in Form eines Singuletts mit der Intensität von drei. In dem Bereich von $\delta = 3.60$ –3.66 ppm erscheint das Signal des 5'''-H in Form eines schlecht aufgelösten Multipletts. Innerhalb dieses Multipletts befindet sich mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3.64$ ppm das Signal des 3'''-H in Form eines Dubletts vom Dublett mit den charakteristischen Kopplungskonstanten von $J = 9.4$ Hz (*axial-axial*) und $J = 3.3$ Hz (*axial-äquatorial*). Das Signal bei $\delta = 3.71$ ppm erscheint ebenfalls in Form eines Dubletts vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $J = 3.3$ (*axial-äquatorial*) und 1.9 Hz (*äquatorial-äquatorial*) und ist dem Wasserstoffatom 2'''-H zuzuordnen. Bei einer Resonanzfrequenz von $\delta = 4.05$ ppm ist ein zentriertes Multiplett zu finden, das dem in benzyllischer Position vorliegenden Wasserstoffatom 9b'-H zuzuordnen ist. Neben weiteren schlecht aufgelösten Kopplungen ist in diesem Multiplett auch ein Dublett mit der Kopplungskonstante von $J = 9.5$ Hz zu finden, das höchstwahrscheinlich auf die Kopplung mit dem *cis*-ständigen 3a'-H zurückzuführen ist. Die beiden Wasserstoffatome 1''-H₂ des Allylalkohols resonieren bei $\delta = 4.15$ ppm als Singulett.

Weiter ins Tieffeld verschoben bei $\delta = 5.47$ ppm befindet sich das Signal des Wasserstoffatoms $1''\text{-H}$ am anomeren Zentrum der Rhamnoseinheit. Die starke Tieffeldverschiebung und die Kopplungskonstante von $J = 1.9$ Hz (*äquatorial-äquatorial*) bestätigen die α -Verknüpfung des Glycosids. Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5.52$ ppm befindet sich das Signal des sp^2 -hybridisierten Wasserstoffatoms $1'\text{-H}$ in Form eines zentrierten Multipletts. Die beiden anderen olefinischen Wasserstoffatome resonieren bei $\delta = 5.76$ ppm ($4'\text{-H}$) und $\delta = 6.23$ ppm ($5'\text{-H}$) als Dublett vom Dublett mit einer gemeinsamen Kopplungskonstante von $J = 9.8$ Hz sowie der 3J -Kopplungskonstante von $J = 3.4$ Hz ($4'\text{-H}$) und der 4J -Kopplungskonstante von $J = 2.0$ Hz ($5'\text{-H}$). Aufgrund des Einflusses des benachbarten aromatischen π -Systems ist das Signal für das $5'\text{-H}$ weiter ins Tieffeld verschoben.

Im aromatischen Bereich des Spektrums resonieren die Wasserstoffatome $6'\text{-H}$ ($\delta = 6.89$ ppm) und $9'\text{-H}$ ($\delta = 7.00$ ppm) als zwei Dubletts mit den Kopplungskonstanten von $J = 2.6$ Hz ($6'\text{-H}$) sowie $J = 8.3$ Hz ($9'\text{-H}$). Das Wasserstoffatom $8'\text{-H}$ zeigt bei $\delta = 6.83$ ppm ein Signal in Form eines Dubletts vom Dublett mit den beiden oben genannten Kopplungskonstanten.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum wurde bei Raumtemperatur in deuteriertem Chloroform bei einer Frequenz von 126 MHz aufgenommen und ist in Abbildung 55 dargestellt.

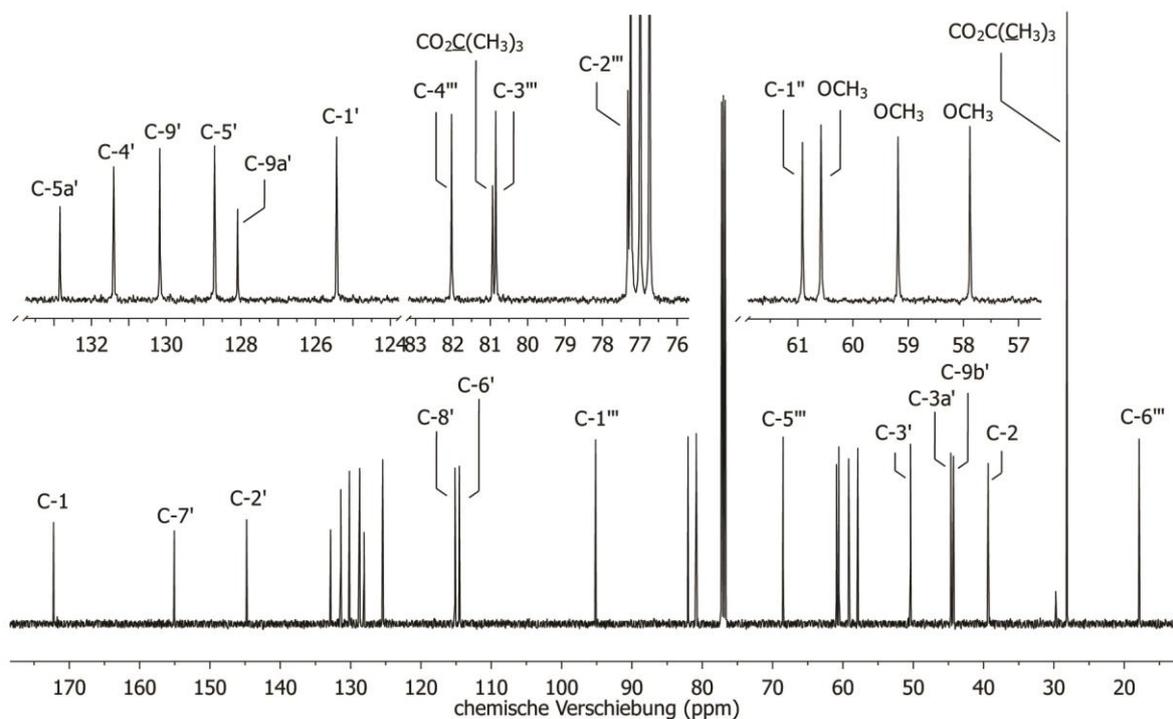


Abbildung 55: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 186.

Im Hochfeldbereich des Spektrums sind erwartungsgemäß das Signal der Methylgruppe C-6''' bei $\delta = 17.9$ ppm und das Signal der CH₃-Einheiten des *tert*-Butylesters bei $\delta = 28.1$ ppm zu finden. Darüber hinaus resoniert das Kohlenstoffatom C-2 ebenfalls im Hochfeld bei $\delta = 39.3$ ppm. Die Signale der tertiären Kohlenstoffatome, die die Verknüpfung des B- und C-Ringes bilden, weisen eine sehr ähnliche chemische Verschiebung mit $\delta = 44.3$ ppm (C-9b') und $\delta = 44.7$ ppm (C-3a') auf, während das Kohlenstoffatom C-3', welches das dritte stereogene Zentrum im tricyclischen Grundgerüst bildet, eine chemische Verschiebung von $\delta = 50.4$ ppm zeigt. Neben den drei Methoxygruppen bei $\delta = 57.9$, 59.2 und 60.9 ppm resoniert auch das Kohlenstoffatom an C-1'' bei $\delta = 60.6$ ppm. Die Signale der Ringkohlenstoffatome der Rhamnoseeinheit sind bei $\delta = 68.5$ (C-5'''), 77.3 (C-2'''), 80.9 (C-3'''), 82.0 (C-4''') und 95.1 ppm (C-1''') zu finden, wobei das Kohlenstoffatom des anomeren Zentrum erwartungsgemäß am weitesten tieffeldverschoben ist. In diesem Bereich des Spektrums ist ebenfalls das charakteristische Signal des quartären Kohlenstoffatoms des *tert*-Butylesters bei $\delta = 80.9$ ppm zu beobachten.

Im aromatischen und olefinischen Bereich des Spektrums resonieren die Kohlenstoffatome in *ortho*-Stellung zu der glycosidischen Bindung am weitesten hochfeldverschoben bei $\delta = 114.6$ ppm (C-6') und $\delta = 115.1$ ppm (C-8'). Darüber hinaus sind die Signale der tertiären Kohlenstoffatome C-1' ($\delta = 125.4$ ppm), C-5' ($\delta = 128.7$ ppm), C-9' ($\delta = 130.2$ ppm) und C-4' ($\delta = 131.4$ ppm) sowie die quartären Kohlenstoffatome C-9a' ($\delta = 128.1$ ppm), und C-5a' ($\delta = 132.9$ ppm) in diesem Bereich zu finden. Etwas weiter tieffeldverschoben resonieren die Kohlenstoffatome C-2' bei $\delta = 144.8$ ppm und C-7' bei $\delta = 155.0$ ppm. Die größte Entschirmung zeigt erwartungsgemäß das Carbonyl-Kohlenstoffatom C-1 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 172.2$ ppm.

Das ESI-Spektrum der Verbindung weist im positiven Modus neben dem Basispeak bei dem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis $m/z = 1055.6$ für das $[2M+Na]^+$ -Addukt einen Peak für das erwartungsgemäße Konjugat $[M+Na]^+$ ($m/z = 539.3$) auf. Die Summenformel C₂₉H₄₀O₈ mit der berechneten exakten Masse von $m/z = 539.2615$ für das $[M+Na]^+$ -Addukt wurde überdies durch ESI-HRMS mit einer gefundenen Masse von $m/z = 539.2618$ bestätigt.

1.2 Synthese von Seitenketten des Typs 150

Als besondere synthetische Herausforderungen in der Synthese der Seitenkette gelten die selektive Einführung des stereogenen Zentrums und die β -selektive Glycosylierung. Während bei der Kupplung mit der Forosamineinheit von vorangegangenen Arbeiten zu

Glycosylierungsmethoden¹⁰⁷ profitiert werden konnte, sollte die Einführung des stereogenen Zentrums über eine selektive α -Oxidation nach MacMillan erfolgen.¹¹⁶

1.2.1 Untersuchungen zur α -Oxidation nach MacMillan

Der Vorläufer für die α -Oxidation wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,6-Hexandiol (**187**) hergestellt. Im ersten Schritt erfolgte die selektive mono-Schützung einer Hydroxyfunktion mit MEM-Chlorid und Hünig-Basis in Dichlormethan bei Raumtemperatur in 51% Ausbeute (Abbildung 56). Neben dem gewünschten Produkt konnten auch nicht umgesetztes Startmaterial und zweifach geschütztes Diol isoliert werden, welches durch Entschützung in nahezu quantitativer Ausbeute wieder in das Startmaterial überführt wurde.

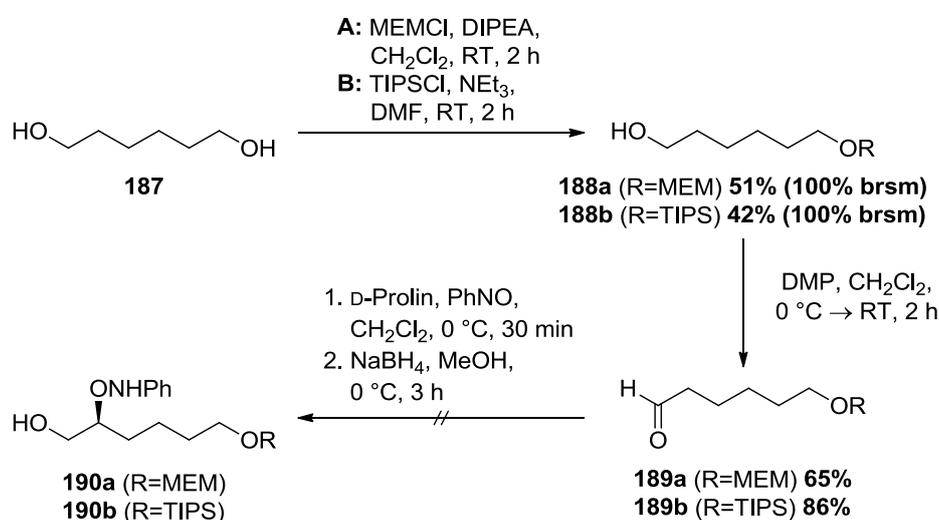


Abbildung 56: Untersuchungen zur α -Oxidation nach MacMillan.

Im zweiten Schritt wurde die freie Alkoholfunktionalität unter Verwendung von Dess-Martin-Periodinan in Dichlormethan zu dem korrespondierenden Aldehyd oxidiert. Obwohl die α -Oxidation in der Literatur bei ähnlichen Substraten hervorragende Ausbeuten und Enantioselektivitäten von bis zu 99% lieferte,¹¹⁷ führte die organokatalysierte Umsetzung des Aldehyds **189a** lediglich zu einer Zersetzung des Startmaterials und nicht trennbaren Produktgemischen. Auch die Verwendung des weniger koordinativen TIPS-geschützten Aldehyds **189b**, der analog zu **189a** in zwei Stufen ausgehend von Diol **187** in 36% Ausbeute synthetisiert wurde, führte nicht zum gewünschten Produkt. Die Einführung des stereogenen Zentrums über eine enantioselektive Oxidation wurde daher verworfen.

1.2.2 Synthese des Benzoyl-geschützten Glycosylakzeptors **194**

Als alternative Syntheseroute für die Einführung des stereogenen Zentrums wurde die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung gewählt. Um die Enantioselektivität der Reaktion

mit Hilfe analytischer HPLC an chiraler Phase zu überprüfen und gegebenenfalls eine präparative Trennung der Enantiomere zu ermöglichen, wurde zunächst die chromophore Benzoyl-Schutzgruppe eingeführt.

Ausgehend von dem kommerziell erhältlichem Hexenol **191** wurde unter Zugabe von Benzoessäureanhydrid, katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin und Kaliumcarbonat als Base der Benzoyl-geschützte Alkohol **192** in quantitativer Ausbeute erhalten (Abbildung 57).

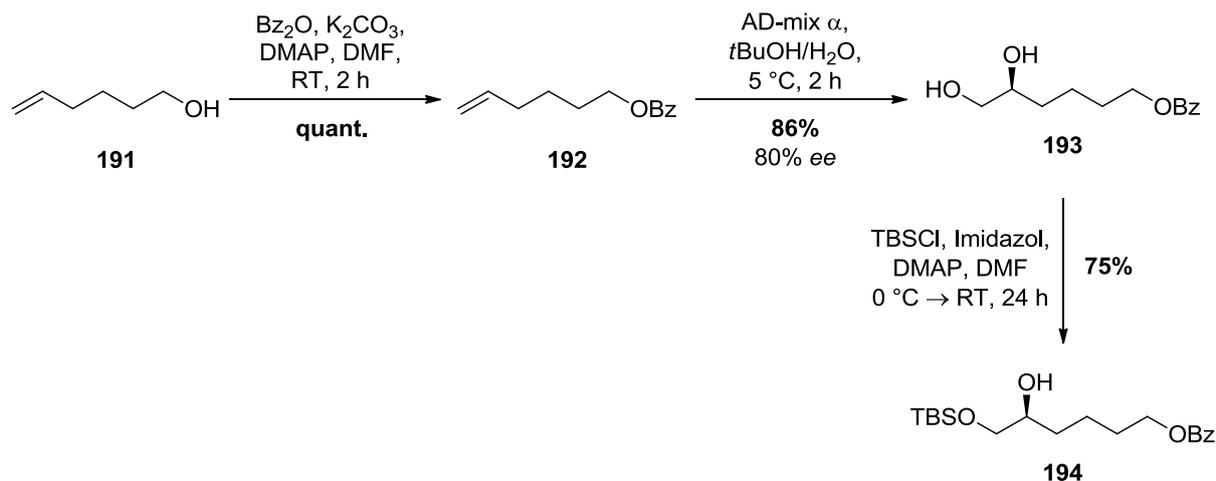


Abbildung 57: Synthese des Benzoyl-geschützten Glycosylakzeptors **194**.

Anschließende Sharpless-Dihydroxylierung mit AD-mix α in einem *tert*-Butanol-Wasser-Gemisch lieferte bei 5 °C das Diol **193** in einer Ausbeute von 86%.¹¹⁸ Die Enantioselektivität der Reaktion wurde anhand von Verbindung **193** über analytische HPLC an chiraler Phase bestimmt. Obwohl die Trennleistung für eine Bestimmung des *ee*-Wertes (80% *ee*) ausreichend war, zeigte sich eine präparative Trennung der Enantiomere auf dieser Stufe als nicht umsetzbar.

Um eine selektive Glycosylierung an der sekundären Hydroxyfunktion des Diols **193** zu verwirklichen, wurde zunächst die primäre Hydroxyfunktion mit TBS-Chlorid, katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin und Imidazol als Base in 75% Ausbeute in den resultierenden Silylether **194** überführt. Da auch auf dieser Stufe eine präparative Anreicherung des benötigten Enantiomers über HPLC nicht möglich war, wurden im Folgenden Versuche unternommen, um die Bereitstellung der enantiomerenreinen Verbindung mittels Kristallisation zu erreichen.

1.2.3 Untersuchungen zur Enantiomerenanreicherung über Kristallisation

Da sämtliche Kristallisationsversuche des Diols **193** sowie Verbindung **194** erfolglos blieben, wurden zur Erleichterung der Kristallisation Nitrophenolsubstituenten eingeführt. Ausgehend von Diol **193** erfolgte die Synthese der Nitroverbindung **195** durch die Zugabe von *p*-Nitrobenzaldehyd und katalytischen Mengen an *para*-Toluolsulfonsäure in 87% Ausbeute (Abbildung 58). Die doppelte Veresterung der Hydroxyfunktionen mit DNB-Chlorid, Triethylamin und katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan lieferte hingegen Verbindung **196** in 64% Ausbeute.

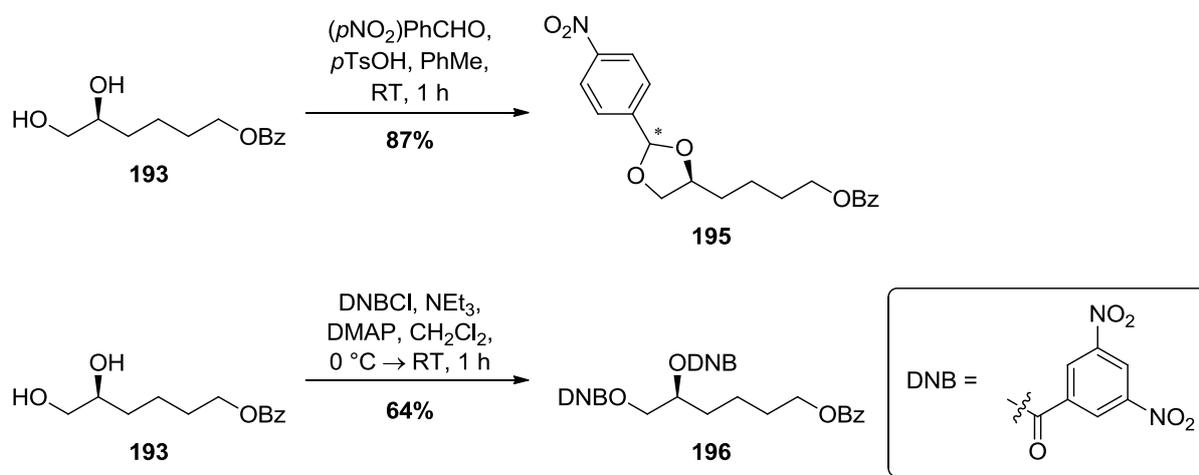


Abbildung 58: Synthese der Nitrophenolverbindungen **195** und **196**.

Entgegen der Erwartungen konnten allerdings weder das Acetal **195** noch das Bis-dinitrobenzoat **196** in eine kristalline Form überführt werden, so dass eine Trennung der Enantiomere über Kristallisation nicht verwirklicht werden konnte.

1.2.4 Glycosylierung von Verbindung **194**

Da sowohl die Enantiomerenanreicherung der ungeschützten sowie geschützten Diole **193**, **194**, **195** und **196** fehlschlug, wurde die Glycosylierung zunächst an der Verbindung **194** mit einem Enantiomerenüberschuss von 86% getestet. Zur Vorbereitung der Glycosylierungsreaktion wurde die Azidoverbindung **158** mit einem Überschuss an Trichloracetonitril und Caesiumcarbonat in Dichlormethan umgesetzt (Abbildung 59). Das entstandene Trichloracetimidat **197** wurde nach Filtration der Base in quantitativer Ausbeute als Gemisch der Anomere ($\alpha/\beta \approx 1:9$) isoliert und ohne weitere Aufarbeitung in der nachfolgenden Glycosylierung verwendet.

In vorangegangenen Arbeiten zur Untersuchung der Glycosylierungsreaktion hatte sich die Azidoverbindung **158** als am besten geeigneter Glycosyldonor herausgestellt.¹⁰⁷ Über die

Azid-Funktion an C-4 besteht überdies die Möglichkeit zu einem beliebigen späteren Zeitpunkt eine Vielzahl an Derivaten bereitzustellen oder auf kurzem Weg die für das Spinosyn-Analogon **148** benötigte Dimethylaminofunktion der D-Forosamineinheit zu installieren.

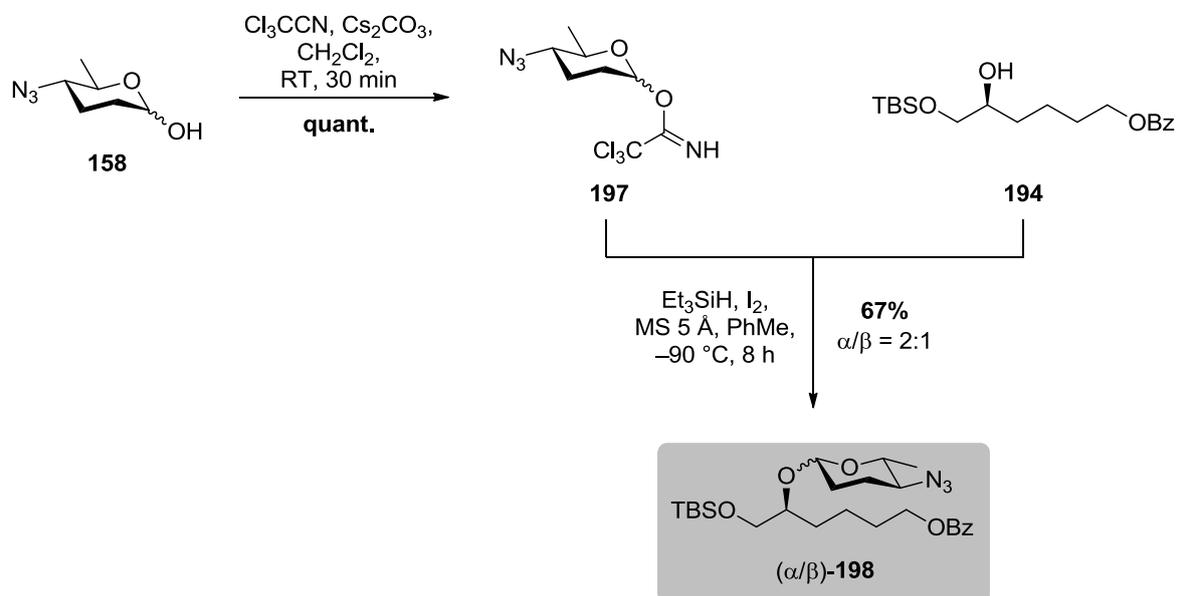


Abbildung 59: Glycosylierung von Verbindung **194**.

Die Glycosylierung erfolgte unter Verwendung von Triethylsilan und elementarem Iod bei einer Temperatur von $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Es wurde ein 2:1-Gemisch der Anomere α -**198** und β -**198** in 67% Ausbeute erhalten. Da sämtliche Versuche zur Trennung der Anomere fehlschlagen, wurde die Synthese einer Seitenkette mit alternativer Schutzgruppe mit Kristallisationspotential angestrebt.

1.2.5 Synthese des DNB-geschützten Glycosylakzeptors **201**

Um trotz der bisherigen Probleme den Zugang zu enantiomerenreinem Alkohol zu verwirklichen, wurde im Folgenden die chromophore Benzoyl-Schutzgruppe durch die zur Kristallisation neigende Dinitrobenzoyl-Schutzgruppe ersetzt. Eine Einbringung der Schutzgruppe an dem Hexenol **191** konnte durch Einsatz von DNB-Chlorid, katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin und Triethylamin als Base in Dichlormethan realisiert werden. Die weitere Oxidation der in quantitativer Ausbeute erhaltenen Verbindung **199** wurde analog zur Sharpless-Dihydroxylierung von Alken **192** durchgeführt und lieferte unter vollständigem Umsatz das Diol **200** (Abbildung 60). Da auch diese Verbindung nicht in ihre kristalline Form überführt werden konnte, erfolgte im Anschluss die selektive TBS-Schätzung der primären Hydroxyfunktion entsprechend der Benzoyl-geschützten Verbindung.

Erfreulicherweise war der TBS-Ether **201** kristallin und wurde in der Folge bis zur Einstellung eines konstanten Drehwertes umkristallisiert. Das reine (*S*)-Enantiomer konnte so in einer Ausbeute von 65% erhalten werden. Der exzellente Enantiomerenüberschuss von >99% wurde nach zweistufiger Überführung der Verbindung in das Benzoyl-geschützte Diol **193** mittels analytischer HPLC ermittelt.

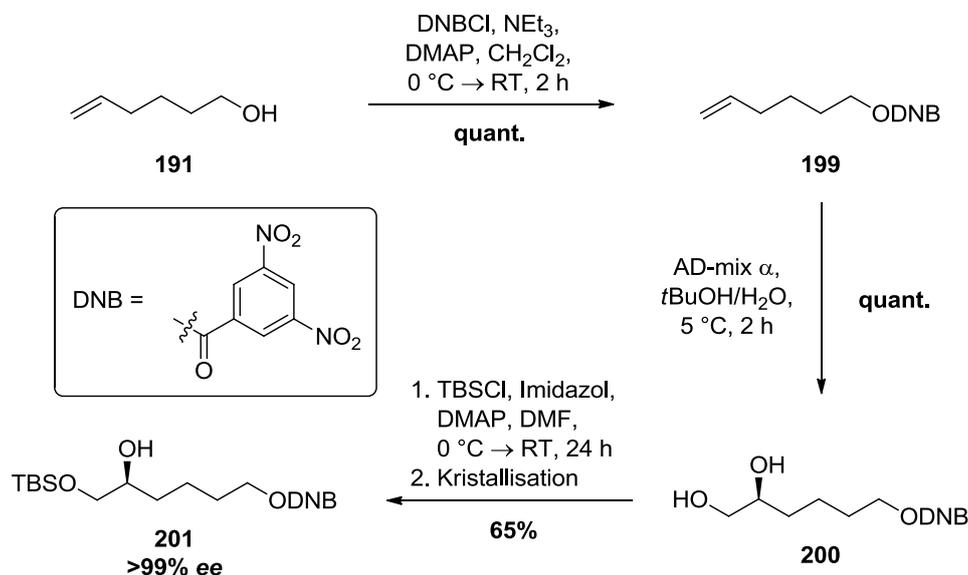


Abbildung 60: Synthese des enantiomerenreinen DNB-geschützten Glycosylakzeptors **201**.

1.2.6 Glycosylierung von Verbindung **201**

Die Glycosylierung der enantiomerenreinen Verbindung **201** mit dem Azid **197** erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie bei dem Benzoyl-geschützten Glycosylakzeptor **194** (Abbildung 61).

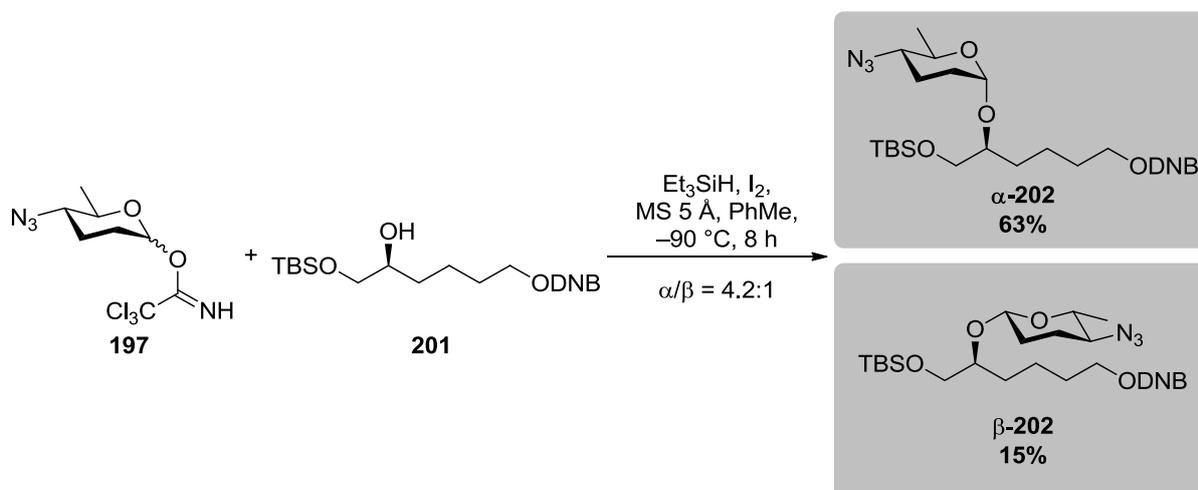


Abbildung 61: Glycosylierung von Verbindung **201**.

Während bei der vorangegangenen Kupplung der Forosamineinheit ein untrennbares Produktgemisch der beiden Anomere entstand, wurden in diesem Fall sowohl α -Anomer als auch β -Anomer in ihrer reinen Form isoliert. Die Gesamtausbeute konnte sogar auf sehr gute 78% gesteigert werden, allerdings erfolgte die Reaktion unter einer wesentlich schlechteren α/β -Selektivität. So wurden lediglich 15% des gewünschten β -Anomers erhalten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese Reaktion nur in kleinem Maßstab (<500 μmol) akzeptable Ausbeuten und Selektivitäten liefert, ist eine isolierte Ausbeute des gewünschten Produktes von 15% für die weitere Synthese von Spinosyn-Analoga nicht zufriedenstellend. Da der Schutzgruppenwechsel zu einer signifikanten Änderung der α/β -Selektivität während der Glycosylierung geführt hat, wurde ausgehend von dem enantiomerenreinen C₆-Baustein **201** die Synthese eines MEM-geschützten Glycosylakzeptors durchgeführt.

1.2.7 Synthese des MEM-geschützten Glycosyldonors **204**

Das enantiomerenreine Dinitrobenzoat **201** wurde zunächst bei Raumtemperatur mit Lithiumhydroxid in einem Dichlormethan-Methanol-Wasser-Gemisch in quantitativer Ausbeute hydrolysiert (Abbildung 62). Eine anschließende selektive Schützung der primären Hydroxyfunktion mit MEM-Chlorid und Hünig-Base in Dichlormethan führte in 65% Ausbeute zu dem Glycosylakzeptor **204**.

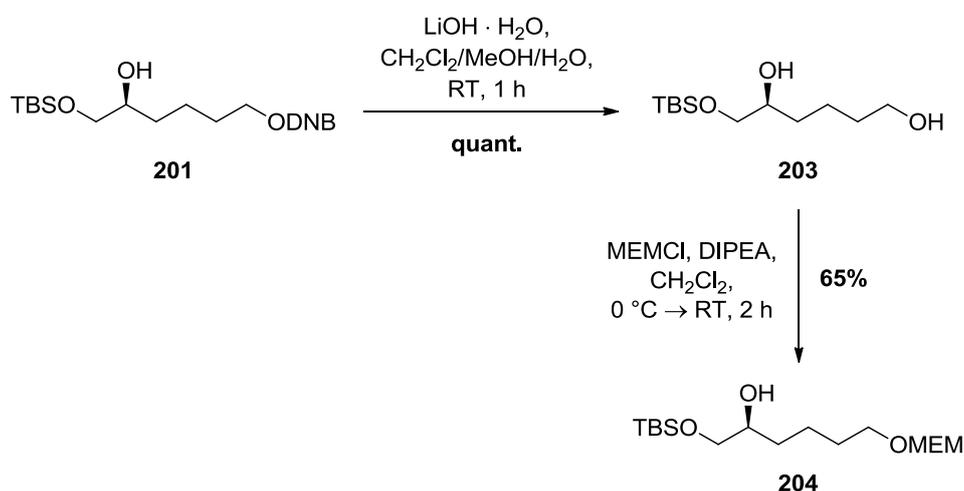


Abbildung 62: Synthese des MEM-geschützten Glycosyldonors **204**.

1.2.8 Glycosylierung von Verbindung **204**

Die Glycosylierung der enantiomerenreinen Verbindung **204** wurde analog der bisherigen Transformationen durchgeführt. Wie bei dem DNB-geschützten Glycosylakzeptor war auch in diesem Fall die separate Isolierung beider gebildeter Anomere möglich. Entgegen der bisher durchgeführten Glycosylierungen wurde in dieser Reaktion jedoch bevorzugt das

gewünschte β -Anomer in 41% Ausbeute gebildet (Abbildung 63). Für die weitere Synthese von Spinosyn-Analoga des Typs **148** scheint das MEM-geschützte Kupplungsprodukt **205** folglich die am besten geeignete Verbindung zu sein.

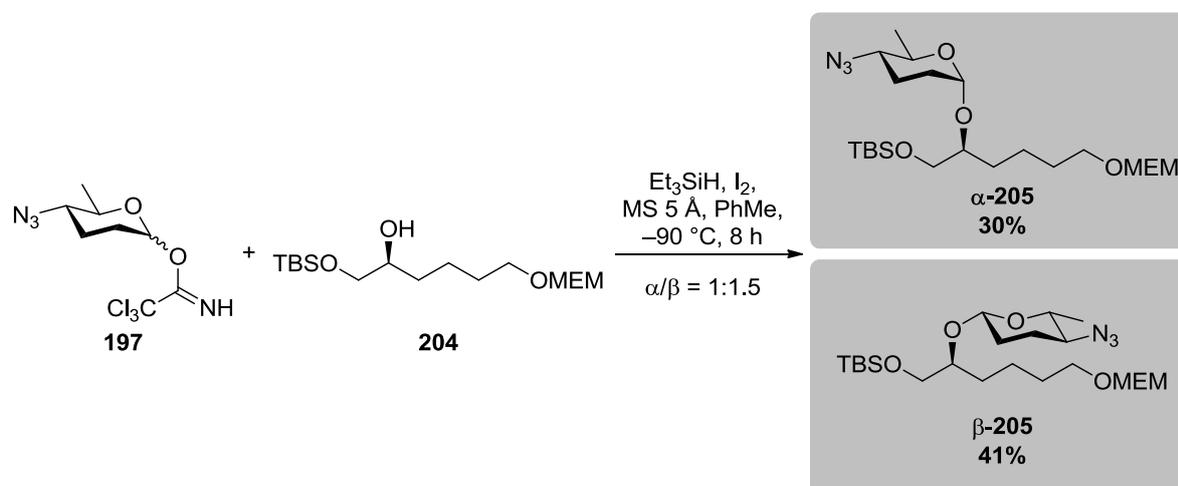


Abbildung 63: Glycosylierung von Verbindung **205**.

1.2.9 Optimierung des Synthesewegs zum Glycosylakzeptor **204**

Um einen besseren synthetischen Zugang zu dem Glycosylakzeptor **204** zu erlangen, wurde im Folgenden eine Optimierung des Synthesewegs durchgeführt. Zunächst wurde ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Hexenol **191** mit MEM-Chlorid und Hünig-Basis in Dichlormethan der MEM-Ether **206** hergestellt (Abbildung 64).

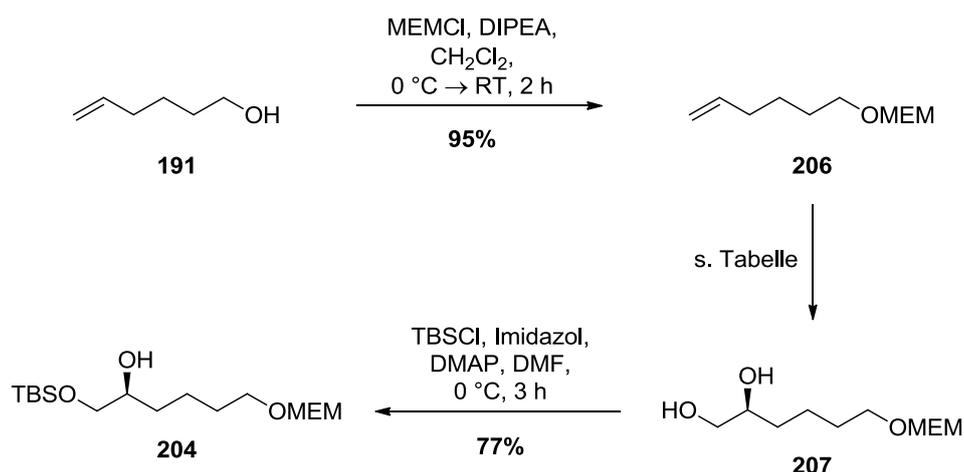


Abbildung 64: Verbessertes Syntheseweg zum enantiomerenreinen Glycosylakzeptor **204**.

Zur Vermeidung des Umwegs über die zu Substanzverlust führende Kristallisation und den anschließenden Schutzgruppenwechsel, war eine Optimierung der Sharpless-Dihydroxylierung unabdingbar. Die Reaktion wurde ursprünglich mit kommerziellem AD-mix α , einem

Gemisch aus Kaliumcarbonat, Kaliumosmat, rotem Blutlaugensalz und dem chiralen Liganden **209**, durchgeführt. In Studien zu dieser asymmetrisch verlaufenden Reaktion wurde gezeigt, dass der Substituent an 9-O des Dihydrochinins einen erheblichen Einfluss auf die Stereoselektivität hat (vgl. Abbildung 65).

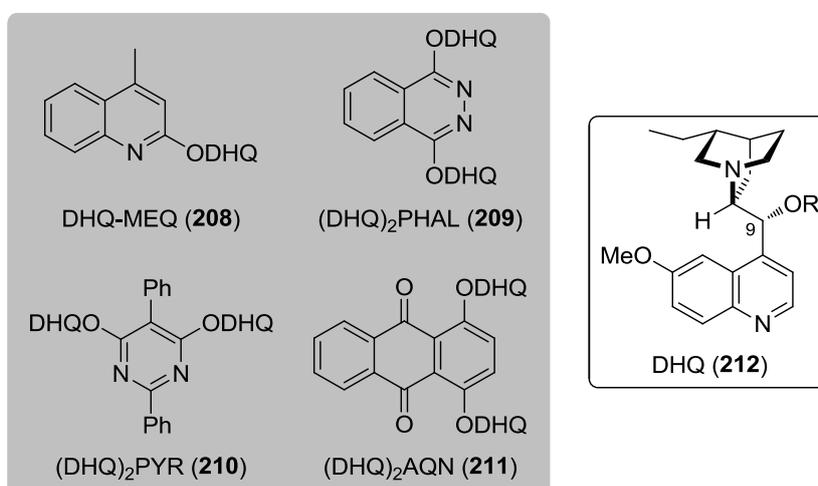


Abbildung 65: Liganden für die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung.

Die erste Umsetzung mit kommerziell erhältlichem AD-mix α lieferte bei 5 °C das Diol **207** in quantitativer Ausbeute und einer Selektivität von 81:19 (Tabelle 4, Eintrag 1).

Tabelle 4: Sharpless Dihydroxylierung des MEM-Ethers **206**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	S/R
1	AD-mix α , <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1, 5 °C, 3 h	quant.	81:19
2	AD-mix α , <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1, 0 °C, 3 h	quant.	85:15
3	K ₂ OsO ₄ · 2 H ₂ O, DHQ-MEQ (208), K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ , <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1, 5 °C, 3 h	quant.	72:28
4	K ₂ OsO ₄ · 2 H ₂ O, (DHQ) ₂ PYR (210), K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ , <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1, 5 °C, 3 h	quant.	85:15
5	K ₂ OsO ₄ · 2 H ₂ O, (DHQ) ₂ AQN (211), K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃ , <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1, 5 °C, 3 h	quant.	83:17
6	AD-mix α , <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1, -10 °C, 3 h	quant.	>99:1
7	AD-mix α , <i>t</i> BuOH/H ₂ O 1:1, -10 °C, 3 h	84% ^a	>99:1

a: Multigramm-Maßstab

Bei einer um 5 °C erniedrigten Temperatur wurde eine verbesserte Selektivität von 85:15 bei gleichbleibender Ausbeute beobachtet (Tabelle 4, Eintrag 2). Um eine höhere Selektivität der asymmetrischen Umsetzung zu erlangen, wurden nachfolgend die Substituenten an 9-O des Dihydrochinins **212** verändert.

Für das Liganden-Screening wurden 5 mol% des Osmium(VI)-Katalysators, 10 mol% des chiralen Dihydrochinin-Liganden und stöchiometrische Mengen an Kaliumhexacyanoferrat(III) und Kaliumcarbonat (jeweils 6 Äq.) eingesetzt. Die Umsetzung mit einem Monomer-Liganden der ersten Generation, DHQ-MEQ (**208**), führte bei quantitativer Ausbeute zu einer reduzierten Selektivität von 72:28 für das gewünschte (*S*)-Enantiomer (Tabelle 4, Eintrag 3). Der dimere (DHQ)₂PYR-Ligand (**210**), der bei monosubstituierten terminalen Olefinen oft der Ligand der Wahl ist, zeigte bei der Reaktion mit 85:15 die höchste Selektivität bei 5 °C (Tabelle 4, Eintrag 4). Die Verwendung des (DHQ)₂AQN-Liganden (**211**) führte lediglich zu einer leichten Verbesserung der Selektivität gegenüber dem kommerziell erhältlichen AD-mix α (Tabelle 4, Eintrag 5).

Da mit den verwendeten Ligandensystemen das gewünschte (*S*)-Diol **207** bei 0 °C und höheren Temperaturen nur in nicht zufriedenstellenden Selektivitäten gebildet wurde, wurde mit dem kommerziell erhältlichen AD-mix α eine Sharpless-Dihydroxylierung bei möglichst tiefer Temperatur durchgeführt. Durch die Verwendung einer hochkonzentrierten Reaktionslösung konnte die Umsetzung in dem Zwei-Phasen-Gemisch *tert*-Butanol/Wasser bei -10 °C verwirklicht werden. Bei dieser Temperatur wurde ausschließlich die Bildung des gewünschten (*S*)-Enantiomers beobachtet (Tabelle 4, Eintrag 6).

Die Sharpless-Dihydroxylierung mit AD-mix α ließ sich zudem hochkonzentriert bei -10 °C im Multigramm-Maßstab mit guten Ausbeuten von 84% bei gleichbleibenden Selektivitäten durchführen (Tabelle 4, Einträge 7).

Ausgehend von enantiomerenreinem Diol **207** erfolgte im Anschluss die selektive Schützung der primären Hydroxyfunktion mit TBS-Chlorid, Imidazol, katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin und Dimethylformamid als Lösungsmittel in 77% Ausbeute (vgl. Abbildung 64).

1.2.10 Synthese der Seitenketten α -214 und β -214

Da die Kupplung der Seitenkette mit dem Tricyclus **149** über eine Lithium-vermittelte 1,2-Addition erfolgen sollte, galt es, die TBS-Ether α -**205** und β -**205** im weiteren Verlauf der Synthese in ein Halogenid zu überführen. Um die Auswirkung der glycosidischen Bindung

auf die biologische Aktivität von Spinosyn-Analoga zu beurteilen, wurden die nachfolgenden Reaktionen sowohl mit dem α - als auch mit dem β -Anomer durchgeführt.

Zunächst erfolgte die Spaltung des Silylethers mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur (Abbildung 66).

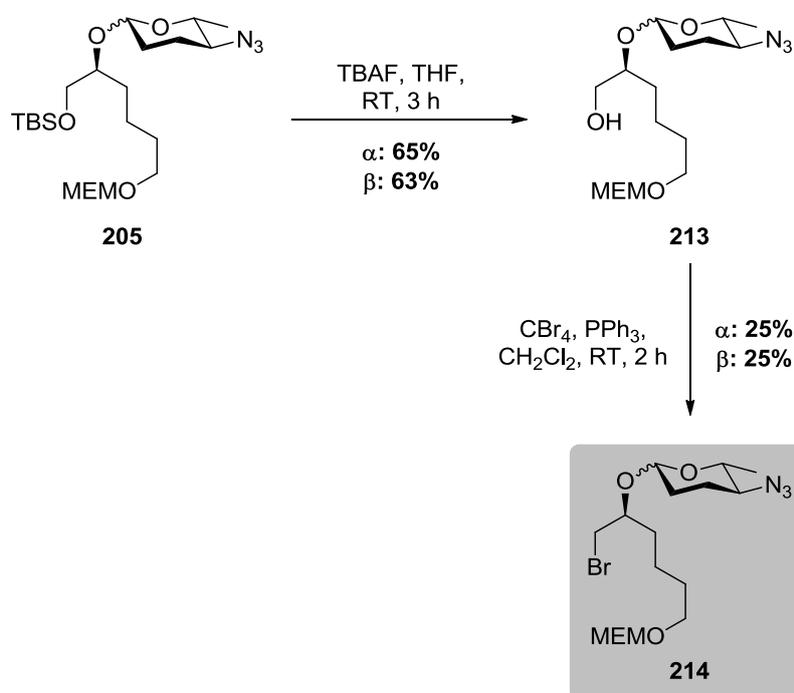


Abbildung 66: Synthese der Seitenketten α -214 und β -215.

Die resultierenden primären Alkohole α -213 und β -213 wurden in moderaten Ausbeuten von 65% und 63% isoliert und anschließend einer Appel-Reaktion unterzogen. Unter Verwendung der klassischen Bedingungen mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in Dichlormethan konnten die beiden Bromide α -214 und β -214 nur in geringer Ausbeute von 25% erhalten werden.

Mit dem Abschluss der Synthese von Tricyclus **149** und Seitenkette **214** sah die weitere Synthesestrategie eine Lithium-vermittelte 1,2-Addition vor. Die Kupplung der beiden Bausteine wurde in einer separaten Arbeit untersucht und führte nicht zu dem gewünschten Kupplungsprodukt **215** (Abbildung 67).¹¹⁹ Statt des erhofften nucleophilen Angriffs der Seitenkette an die Aldehydfunktion wurde nur die intramolekulare Eliminierung des Substituenten am stereogenen Zentrum beobachtet. Da die geplante 1,2-Addition keine erfolgversprechenden Ergebnisse lieferte, wurden auch keine Optimierungen der letzten Synthesestufen zum Aufbau der Seitenkette **214** durchgeführt.

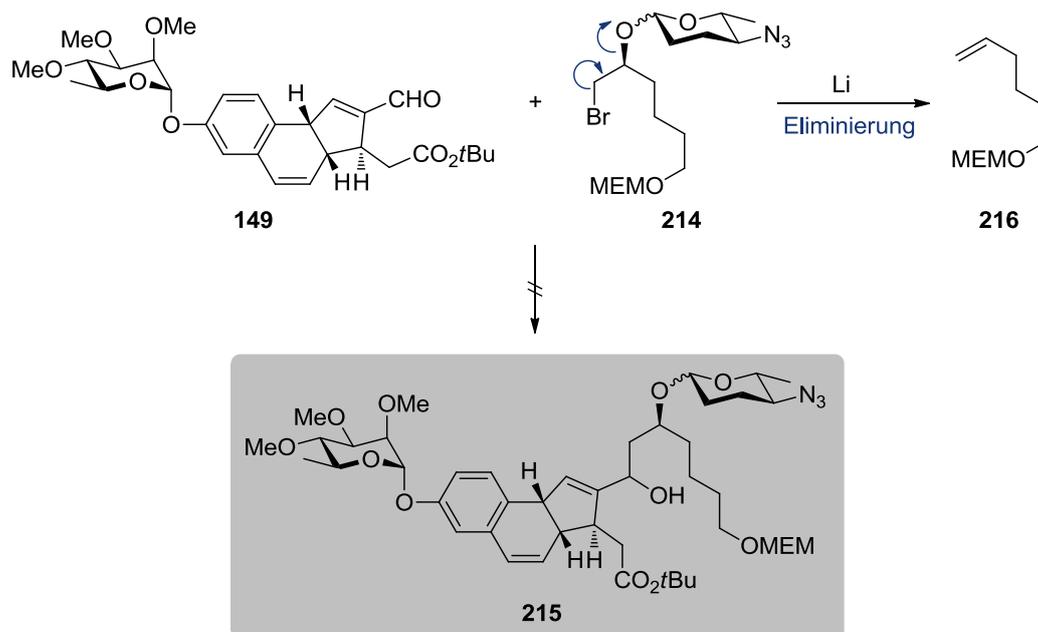


Abbildung 67: Kupplung von Tricyclus **149** und Seitenkette **214**.

1.2.11 Diskussion der spektroskopischen Daten von Verbindung **214**

Im Folgenden sollen einige ausgewählte spektroskopische Daten der Verbindung **214** näher diskutiert werden. Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte über entsprechende zweidimensionale NMR-Spektren (COSY, HSQC und HMBC) sowie über die unterschiedlichen Intensitäten der Signale im ^{13}C -NMR. Das ^1H -NMR-Spektrum wurde bei Raumtemperatur in deuteriertem Chloroform bei einer Frequenz von 600 MHz aufgenommen und ist in Abbildung 68 dargestellt.

Im aliphatischen Bereich des Spektrums resonieren die Wasserstoffatome der Methylgruppe an der Forosamineinheit erwartungsgemäß bei $\delta = 1.28$ ppm in Form eines Dubletts mit der Kopplungskonstante von $J = 6.2$ Hz. Die Wasserstoffatome 3- H_2 zeigen bei $\delta = 1.38$ ppm ein Signal in Form eines zentrierten Multipletts, während die benachbarten Methylengruppen bei $\delta = 1.58$ ppm (2- H_2) und $\delta = 1.63$ ppm (4- H_2) jeweils als Dublett vom Triplet mit den Kopplungskonstanten $J = 14.3$ und 7.0 Hz (2- H_2) und $J = 12.2$ und 6.1 Hz (4- H_2) Resonanz zeigen. Die Signale der diastereotopen Wasserstoffatome der Forosamineinheit sind bei $\delta = 1.69$ – 1.77 ppm (2'- H_A), $\delta = 1.82$ – 1.88 ppm (2'- H_B) und $\delta = 1.87$ – 1.93 ppm (3'- H_2) als Multipletts zu finden. Einzig das Wasserstoffatom 4'- H_2 zeigt ein als Dublett vom Triplet aufgelöstes Signal bei $\delta = 2.97$ ppm mit den Kopplungskonstanten $J = 9.8$ und 6.2 Hz. Das Singulett bei der charakteristischen chemischen Verschiebung von $\delta = 3.37$ ppm mit einem Integral von drei ist auf die Methoxygruppe der MEM-Schutzgruppe zurückzuführen. Die beiden Wasserstoffatome 6- H_2 zeigen bei $\delta = 3.44$ – 3.50 ppm ein Signal in Form eines

Multipletts, während die beiden Wasserstoffatome 1-H₂ in Form eines Triplets mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.7$ Hz resonieren. In diesem Bereich des Spektrums sind überdies die beiden Signale der Methylengruppen der MEM-Schutzgruppe mit charakteristischen chemischen Verschiebungen von $\delta = 3.54$ ppm und $\delta = 3.66$ ppm zu finden. Beide Signale spalten in ein Triplett mit der Kopplungskonstante $J = 4.8$ Hz auf. Das Wasserstoffatom 5-H am stereogenen Zentrum resoniert bei $\delta = 3.71$ ppm in Form eines Quintetts mit der Kopplungskonstante $J = 5.5$ Hz, während das Signal des 5'-H bei $\delta = 3.85$ ppm in ein Dublett vom Quartett mit den Kopplungskonstanten $J = 9.9$ und 6.2 Hz aufspaltet.

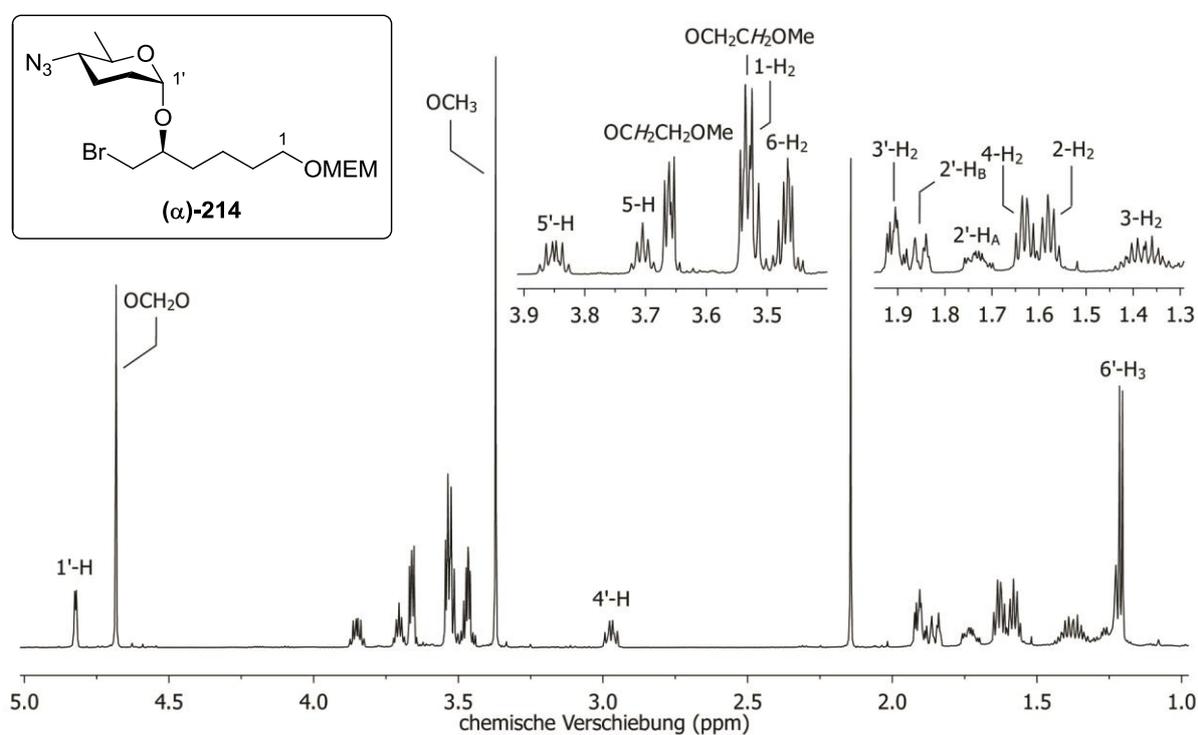


Abbildung 68: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 214.

Die acetalischen Wasserstoffatome der MEM-Schutzgruppe zeigen bei einer charakteristischen chemischen Verschiebung von $\delta = 4.68$ ppm ein Signal in Form eines Singuletts. Am weitesten ins Tieffeld verschoben ist das Signal des Wasserstoffatoms 1'-H am anomeren Zentrum bei $\delta = 4.82$ ppm. Die Kopplungskonstante von $J = 3.2$ Hz ist ein zweifelfreies Zeichen für das Vorhandensein eines α -Glycosids. Zum Vergleich weist das anomere Wasserstoffatom des β -Glycosids eine für *axial-axial*-Kopplungen übliche Kopplungskonstante von $J = 9.2$ Hz auf und resoniert bei 4.76 ppm.

Das ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung wurde ebenfalls in deuteriertem Chloroform und bei einer Frequenz von 126 Hz aufgenommen und ist in Abbildung 69 abgebildet.

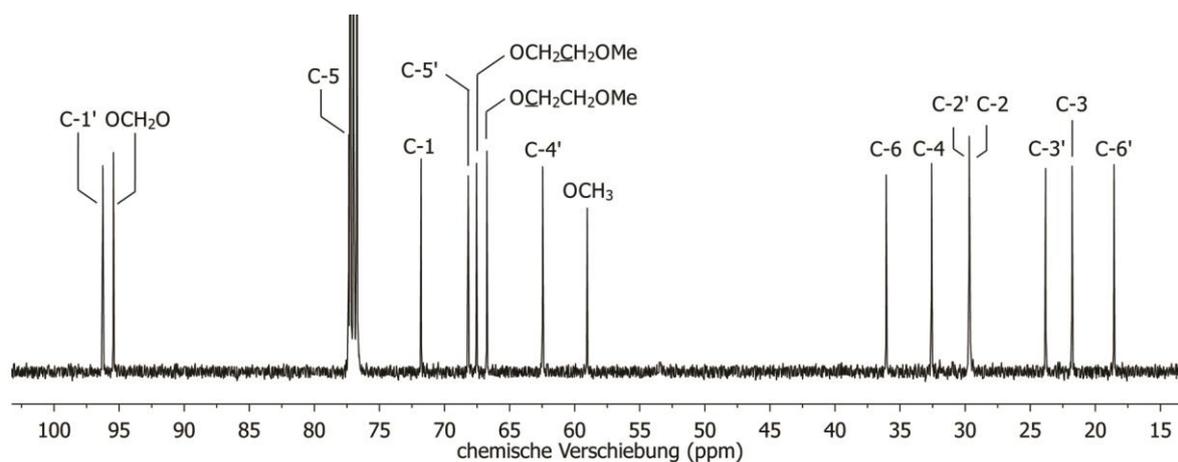


Abbildung 69: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **214**.

Im aliphatischen Bereich des Spektrums resonieren erwartungsgemäß die abgeschirmten Wasserstoffatome der Methylgruppe bei $\delta = 18.6$ ppm. Etwas weiter ins Tieffeld verschoben befinden sich die Signale für das C-3 bei $\delta = 21.8$ ppm, das C-3' bei $\delta = 23.8$ ppm, das C-2 bei $\delta = 29.6$ ppm, das C-2' bei $\delta = 29.7$ ppm, das C-4 bei $\delta = 31.0$ ppm und das C-6 bei $\delta = 32.6$ ppm. Die Methoxygruppe der MEM-Schutzgruppe resoniert wie erwartet bei $\delta = 59.0$ ppm, während das C-4' durch die benachbarte Azidfunktion entschirmt bei $\delta = 62.5$ ppm ein Signal zeigt. Durch den entschirmenden Effekt eines benachbarten Sauerstoffatoms weisen die Kohlenstoffatome der Methylengruppen der MEM-Schutzgruppe (bei $\delta = 66.8$ und 71.8 ppm), das C-1 (bei $\delta = 67.6$ ppm) und das C-5' (bei $\delta = 68.2$ ppm) eine sehr ähnliche chemische Verschiebung auf. Das Kohlenstoffatom an der glycosidischen Bindung (C-5) resoniert indes bei $\delta = 77.4$ ppm. Durch die direkte Nachbarschaft von zwei Sauerstoffatomen entschirmt sind die Signale der acetalischen Kohlenstoffatome am stärksten tieffeldverschoben bei $\delta = 95.5$ ppm (OCH₂O) und $\delta = 96.3$ ppm (C-1') zu finden.

Im ESI-Spektrum sind neben den Basispeaks bei einem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis von $m/z = 446.1$ und 448.1 für das $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Addukt auch Signale bei $m/z = 441.2$ und 443.2 , die auf das $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ -Konjugat zurückzuführen sind, vorhanden. Das Isotopenmuster von ungefähr 1:1 deutet dabei auf eine einfach bromierte Verbindung hin. Die Summenformel von $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ mit einer berechneten exakten Masse von $m/z = 446.1261$ bzw. 448.1241 für das $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Addukt wurde überdies durch ESI-HRMS mit gefundenen Massen von $m/z = 446.1256$ und 448.1236 bestätigt.

1.3 Synthese von Forosamin-Analoga

Ein grundlegendes Problem der Synthese von Spinosyn-Analoga ist die selektive Einführung der Forosamineinheit am Makrolacton. Vorangegangene Arbeiten zeigten, dass bei einer Glycosylierung von relativ kleinen Molekülen zu Beginn der Synthese die besten Ergebnisse erzielt werden konnten.¹⁰⁷ In neueren Studien wurde überdies dargelegt, dass die Forosamineinheit ohne signifikanten Wirkverlust gegen andere stickstoffhaltige Kohlenhydrate und Nicht-Kohlenhydrate ausgetauscht werden kann.⁴² Um einen hohen Substanzverlust über die Glycosylierungsreaktion zu verhindern, wurden einige Forosamin-Analoga hergestellt, die über eine nucleophile Substitution mit der Seitenkette gekuppelt werden können.

Zunächst erfolgte die Bromierung der kommerziell erhältlichen Diole **217** und **219** mit Phosphortribromid und Pyridin in Diethylether (Abbildung 70).

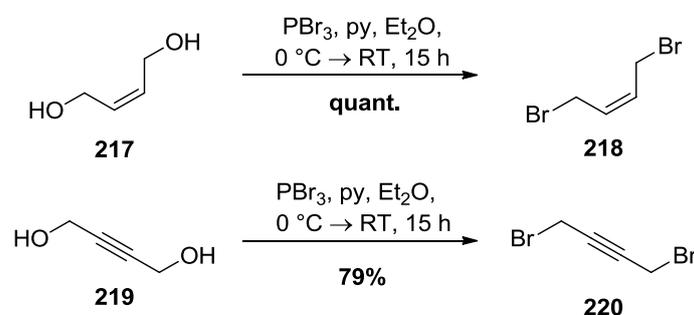


Abbildung 70: Bromierung der Verbindungen **217** und **219**.

Während bei der Umsetzung des (*Z*)-Alkens **217** zu **218** eine quantitative Ausbeute erreicht wurde, führte die Bromierung des Alkins **219** in 79% Ausbeute zum gewünschten Dibromid **220**.

Zusammen mit kommerziell erhältlichen Dibromiden wurden diese Verbindungen anschließend unter Verwendung von Natriumazid in Dimethylformamid bei 50 °C in die resultierenden Azide **222a-f** überführt (Abbildung 71).

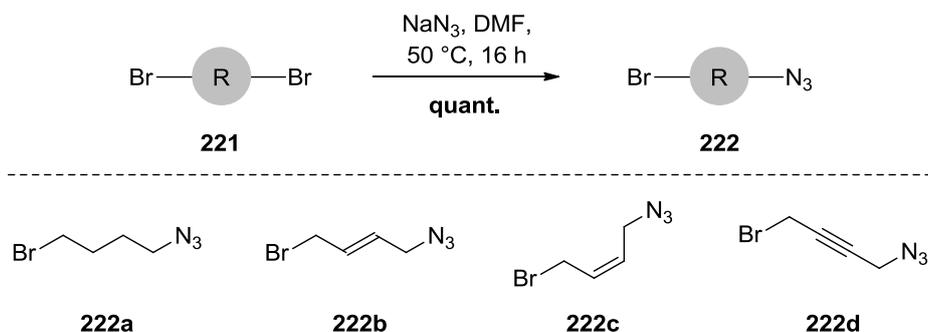


Abbildung 71: Synthese der Forosamin-Analoga **222a-f**.

Aufgrund der geringen chromophoren Eigenschaften der Verbindungen war eine Aufreinigung der Verbindungen über traditionelle Säulenchromatographie sehr mühsam. Glücklicherweise waren die Rohprodukte laut NMR und IR-Spektroskopie nahezu rein, weshalb auf eine chromatographische Reinigung der Verbindungen verzichtet werden konnte. Während sich die Alkan- und Alkensäpezies **222a-c** als stabile Verbindungen herausstellten, neigte die Alkinverbindung **222d** jedoch zur Polymerisation und sollte in einer potentiellen Analogasynthese unverzüglich eingesetzt werden.

Neben den gezeigten elektrophilen Forsosamin-Analoga wurde zusätzlich das nucleophile Cyclohexanolderivat **225** hergestellt. Durch Zugabe von Kupfer(II)sulfat, Kaliumcarbonat und der Imidazolverbindung **224** zu **223** in Methanol bei Raumtemperatur konnte das Azid **225** in einer hervorragenden Ausbeute von 93% erhalten werden (Abbildung 72).

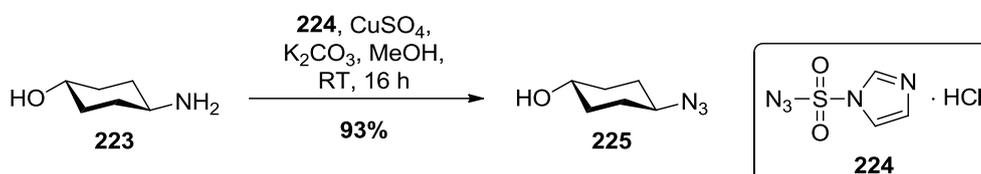


Abbildung 72: Synthese des Forsosamin-Analogons **225**.

Die hergestellten Forsosamin-Analoga erlauben eine größere Freiheit bei der Gestaltung der Seitenkette und können ohne die problematische Glycosylierungsreaktion auch zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese eingeführt werden. Erste Untersuchungen zur Einbringung der Forsosamin-Analoga an dem vorliegenden Glycosyldonor **204** führten jedoch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen. So konnte im Falle einer Kupplung mit dem Alkylderivat **222a** das gewünschte Produkt **226** nur in Ausbeuten von bis zu 10% isoliert werden (Abbildung 73).

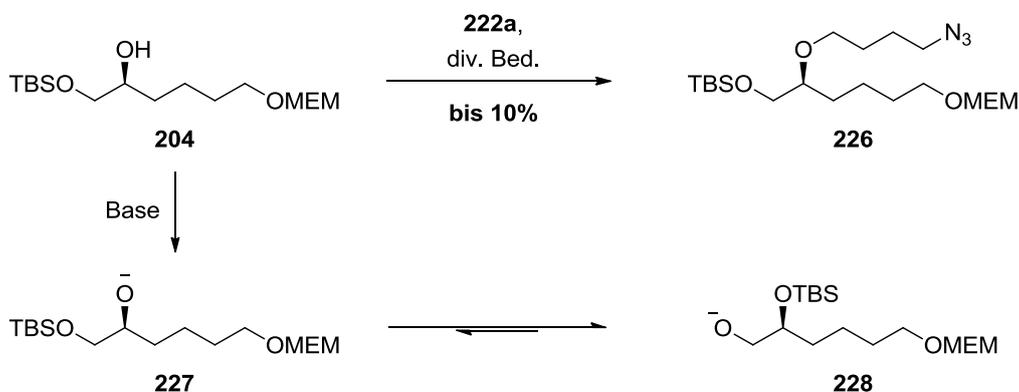


Abbildung 73: Silylshift bei der Deprotonierung von Verbindung **204**.

Die Analyse von Nebenprodukten führte zu dem Schluss, dass Verbindung **204** nach Deprotonierung der freien Hydroxyfunktion über einen 1,3-Silylshift zu dem primären Alkoholat **228** umgelagert wird. Infolge dieser Umlagerung kommt es zu schwer trennbaren Produktgemischen. Um die Isomerisierung zu vermeiden, wäre eine Überführung der sekundären Hydroxyfunktion in **204** unter Appel-Bedingungen in das resultierende Bromid und eine anschließende Kupplung mit dem entsprechenden hydroxyfunktionalisierten Forosamin-Analogon **225** denkbar.

Diese Ergebnisse unterstützen die Strategie, die Einführung der Forosamin-Analoga zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese durchzuführen.

1.4 Alternative Synthesestrategien zur Kupplung der Spinosyn-Bausteine

Einem neuen Ansatz folgend sollte die Kupplung von Tricyclus und Seitenkette über eine nucleophile Substitution erfolgen. Diese alternative Synthesestrategie sah eine Verwendung des bereits synthetisierten Allylalkohols **186** vor. Die Seitenkette sollte analog zu Verbindung **229** eine gute Abgangsgruppe für die nucleophile Substitution beinhalten (Abbildung 74).

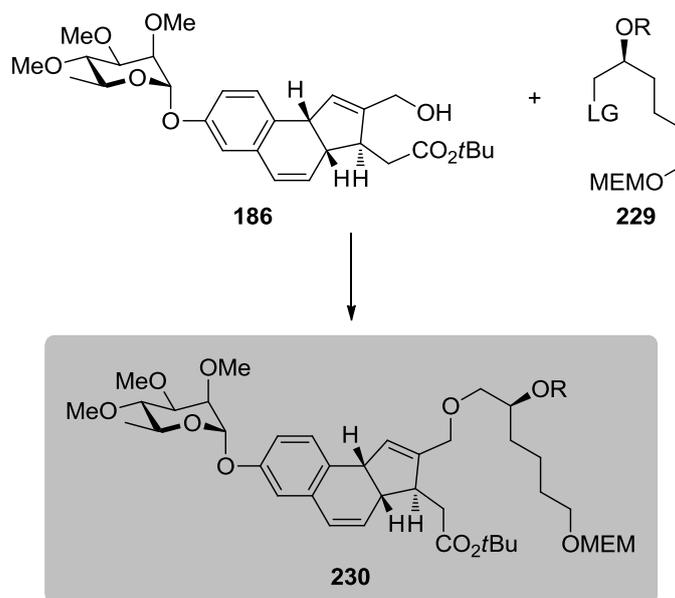


Abbildung 74: Alternative Syntheseroute zur Bildung des Makrolactons.

Bei der Synthese der neu gestalteten Seitenkette konnte auf das bereits synthetisierte enantiomerenreine Diol **207** zurückgegriffen werden. Im ersten Schritt wurden beide Hydroxyfunktionen mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin in hervorragender Ausbeute von 99% in die TBS-Ether **231** überführt (Abbildung 75).

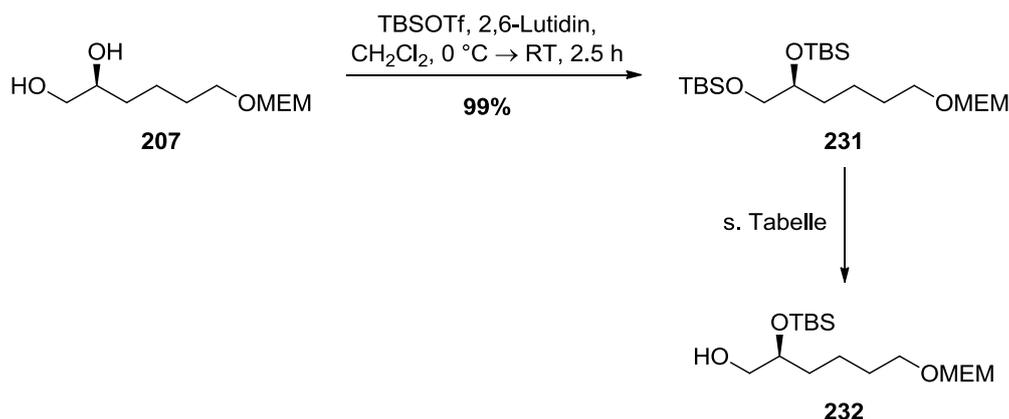


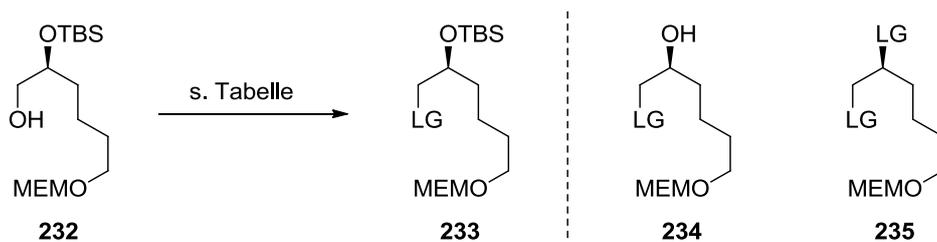
Abbildung 75: Synthese des primären Alkohols **232**.

Anschließend sollte eine selektive Spaltung des primären TBS-Ethers erfolgen. Die Verwendung von Pyridin-Hydrofluorid in einem Tetrahydrofuran-Pyridin-Gemisch lieferte den primären Alkohol **232** in einer moderaten Ausbeute von 66% (Tabelle 5, Eintrag 1). Auch die Anwendung von alternativen Entschützungsbedingungen führte nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute. Während die Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid in Essigsäure und Tetrahydrofuran das gewünschte Produkt in 47% Ausbeute lieferte, führte eine Umsetzung mit Camphersulfonsäure in einem Chloroform-Methanol-Gemisch lediglich in 43% Ausbeute zum primären Alkohol **232** (Tabelle 5, Einträge 2 & 3).

Tabelle 5: Selektive Entschützung des primären TBS-Ethers in **231**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	HF · py, THF, py, 0 °C → RT, 24 h	66%
2	TBAF, AcOH, THF, RT, 12 h	47%
3	CSA, CHCl ₃ , MeOH, -10 °C, 8 h	43%

Ausgehend von Verbindung **232** sollte im nächsten Schritt die Einführung einer Abgangsgruppe erfolgen (Abbildung 76).



LG = Br, OTs, OMs, OTf

Abbildung 76: Einführung der Abgangsgruppe.

Zunächst wurde unter Appel-Bedingungen mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin in Dichlormethan das Bromid **233a** synthetisiert (Tabelle 6, Eintrag 1). Analog zur Synthese der Seitenkette **214** konnte bei der Bromierung nur eine geringe Ausbeute von 14% erzielt werden. Aufgrund der Präsenz der primären Hydroxyfunktion bot sich eine Überführung in die guten Abgangsgruppen Mesylat, Tosylat und Triflat an.

Die Synthese des Tosylats unter Standardbedingungen mit Tosylchlorid, Triethylamin und katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan führte in 85% Ausbeute zu dem TBS-entschützten Tosylat **234** (Tabelle 6, Eintrag 2). Des Weiteren wurden 8% des doppelt substituierten Produktes **235** erhalten. Um eine TBS-Entschätzung zu vermeiden, wurde die Reaktion bei 10 °C durchgeführt, was allerdings zu keinem Umsatz führte (Tabelle 6, Eintrag 3). Nach Anwendung von alternativen Reaktionsbedingungen mit Tosylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur konnte das gewünschte Tosylat **233b** in 87% Ausbeute erhalten werden (Tabelle 6, Eintrag 4). Darüber hinaus wurden 7% des eingesetzten Alkohols **232** reisoliert.

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen für die Einführung einer Abgangsgruppe an Molekül **232**.

Eintrag	LG	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Br	CBr ₄ , PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → RT, 18 h	14%
2	OTs	TsCl, NEt ₃ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → RT, 16 h	85% (234), 8% (235)
3	OTs	TsCl, NEt ₃ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → 10 °C, 16 h	kein Umsatz
4	OTs	TsCl, py, RT, 16 h	87% (94% brsm)
5	OMs	MsCl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 30 min	quant.
6	OTf	Tf ₂ O, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2 h	70%

Die Synthese des Mesylats **233c** erfolgte unter Verwendung von Mesylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan bei 0 °C und erbrachte die gewünschte Verbindung in quantitativer Ausbeute (Tabelle 6, Eintrag 5). Unter analogen Bedingungen wurde mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid das zu Zersetzung neigende Triflat **233d** in 70% Ausbeute hergestellt (Tabelle 6, Eintrag 6).

Die synthetisierten C₆-Ketten sollten im weiteren Verlauf der Synthese nach Deprotonierung des Allylalkohols in Tricyclus **186** mit dem Grundgerüst gekuppelt werden (Abbildung 77). Die Verwendung von Natriumhydrid als Base in Dimethylformamid (Tabelle 7, Eintrag 1) erwies sich als zu harsch. So konnte unter diesen Reaktionsbedingungen und der Verwendung

des Tosylats **233b** nur eine komplette Zersetzung des tricyclischen Grundgerüsts beobachtet werden.

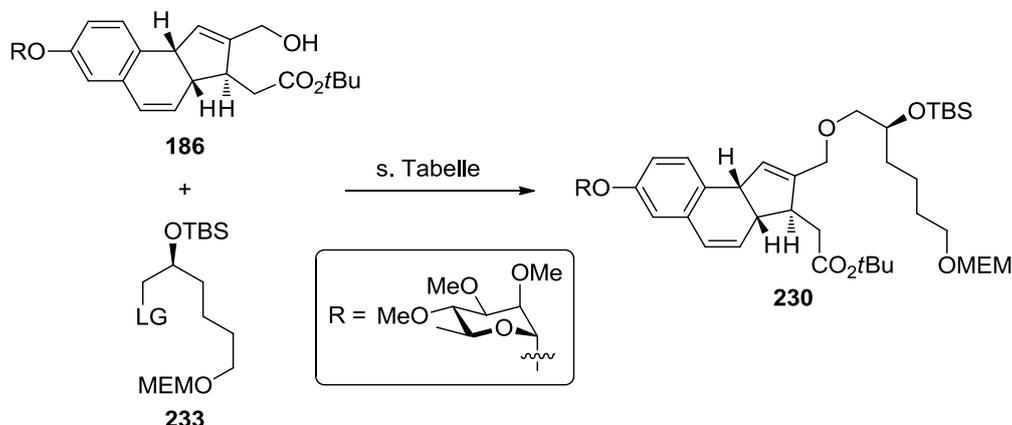


Abbildung 77: Kupplung der C₆-Kette mit dem tricyclischen Grundgerüst.

Mit Kaliumcarbonat in Aceton wurde bei allen drei Seitenketten auch nach zwei Tagen unter Rückfluss nur ein geringer Umsatz beobachtet (Tabelle 7, Eintrag 2). Zwar zeigte die Reaktionskontrolle einen neu gebildeten, UV-aktiven Spot mit erwarteter Polarität, die Bildung eines Kupplungsproduktes konnte nach NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Untersuchungen jedoch sicher ausgeschlossen werden. Bei dem isolierten Spot handelte es sich höchstwahrscheinlich um ein Zersetzungsprodukt des tricyclischen Grundgerüsts. Die Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat als Base in Tetrahydrofuran führte wie auch die Behandlung mit Natriumhydrid zu einer Zersetzung des Alkohols **186** (Tabelle 7, Eintrag 3).

Tabelle 7: Bedingungen zur Kupplung der Bausteine **186** und **233**.

Eintrag	LG	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	OTs	NaH, DMF, RT → 0 °C → RT, 12 h	Zersetzung
2	OMs/OTs/OTf	K ₂ CO ₃ , Aceton, 56 °C, 2 d	kaum Umsatz
3	OTs	KO ^t Bu, THF, 0 °C	Zersetzung
4	OTs	NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 2 d	kein Umsatz
5	OMs/OTs/OTf	NEt ₃ , EDC, 80 °C, 2 d	kein Umsatz
6	OMs/OTs/OTf	2,6-Lutidin, EDC, 80 °C, 2 d	kein Umsatz
7	OMs/OTs/OTf	DIPEA, EDC, 80 °C, 2 d	kein Umsatz

Da die oben genannten anorganischen Basen für eine Kupplung der Bausteine nicht geeignet waren, wurden in der Folge organische Aminbasen zur Deprotonierung der primären Hydroxyfunktion in **186** eingesetzt. Mit der Standardbase Triethylamin konnte sowohl bei Raumtemperatur in Dichlormethan (Tabelle 7, Eintrag 4) als auch bei 80 °C in 1,2-Dichloroethan (Tabelle 7, Eintrag 5) kein Umsatz erzielt werden. Auch der Einsatz von 2,6-Lutidin (Tabelle 7, Eintrag 6) und Hünig-Base (Tabelle 7, Eintrag 7) führte unter erhöhter Temperatur nicht zu dem gewünschten Kupplungsprodukt.

Die überarbeitete Synthesestrategie sah nun eine Kupplung der hydroxy-tragenden Seitenkette **232** und der aktivierten Carbonsäure des Tricyclus, die durch Oxidation des Aldehyds **149** zugänglich ist, vor. Um eine Trennung des Diastereomergemisches von **186** über Säulenchromatographie an Kieselgel zu ermöglichen, wurde der Allylalkohol **186** nicht direkt zur polaren Carbonsäure oxidiert, sondern zunächst in den Methylester **236** überführt. Unter Verwendung von Mangan(IV)oxid und Natriumcyanid in einem Methanol-*n*-Hexan-Gemisch konnte Methylester **236** als Rohprodukt isoliert werden. (Abbildung 78).

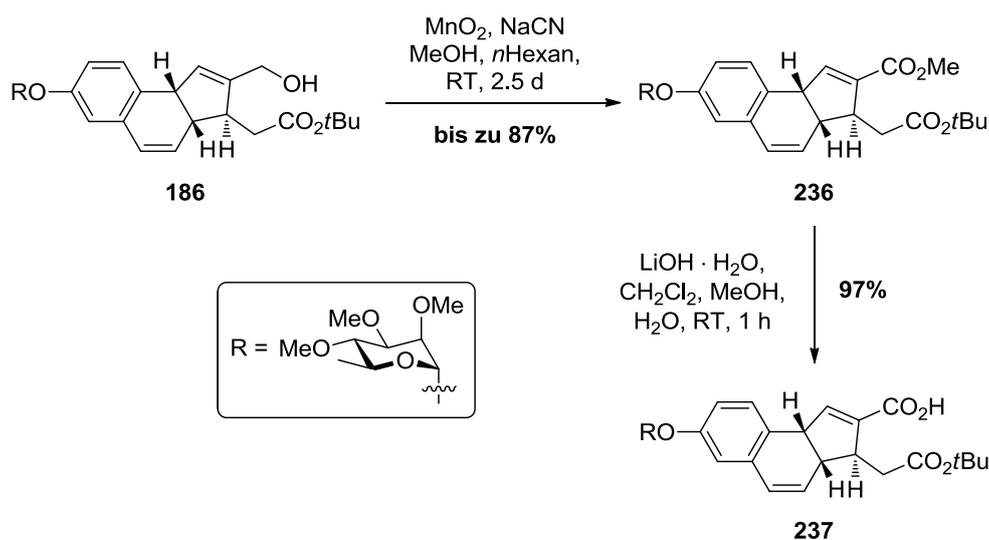


Abbildung 78: Synthese des Carbonsäure **237**.

Eine anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel lieferte den diastereomerenreinen Methylester **236** in 61% Ausbeute. Die vergleichsweise leichte präparative Trennung der Diastereomere auf dieser Stufe der Synthese erspart die äußerst zeitaufwendige Aufreinigung der Alkohole **186** über präparative HPLC und ermöglicht so einen leichteren Zugang zu einem diastereomerenreinen tricyclischen Grundgerüst. Überdies konnte bei der Oxidation von enantiomerenreinem Alkohol **186** eine Ausbeute von 87% erreicht werden.

Ausgehend von dem diastereomerenreinen Tricyclus **236** konnte unter Verwendung von Lithiumhydroxid in einem Dichlormethan-Methanol-Wasser-Gemisch die resultierende Carbonsäure **237** in einer exzellenten Ausbeute von 97% synthetisiert werden.

Für die nachfolgende Kupplungsreaktion wurde Verbindung **236** unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid und 4-Dimethylaminopyridin in einem Diethylether-Chloroform-Gemisch *in situ* aktiviert und mit einem Überschuss von Verbindung **232** versetzt (Abbildung 79).

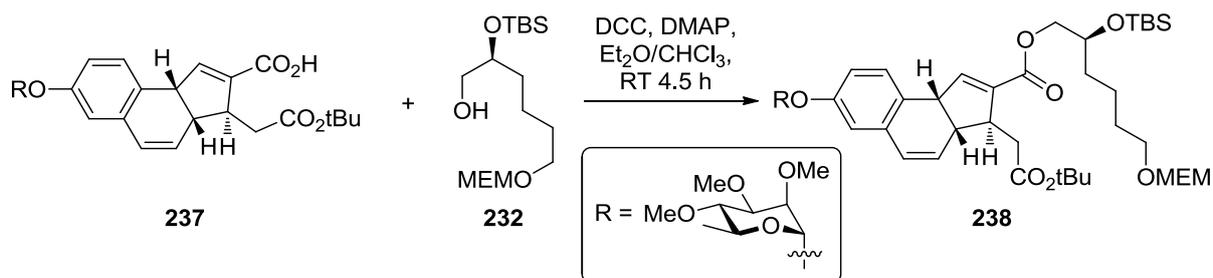


Abbildung 79: Aktivierung der Carbonsäure **237** und Kupplung mit der C₆-Kette **232**.

Leider konnte das entstandene Produkt **238** nicht durch chromatographische Methoden von dem überschüssigen Alkohol **232** abgetrennt werden. So zeigten massenspektrometrische Untersuchungen der isolierten Fraktion das Vorhandensein von **238** und **232**. Die Summenformel des Kupplungsproduktes **238** wurde durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt. Ein weiterer Kupplungsversuch unter Einsatz äquimolarer Mengen an Carbonsäure und Seitenkette konnte nicht mehr untersucht werden, da die vorhandenen Substanzmengen von **237** dafür nicht ausreichten. Eine erneute Synthese der Carbonsäure **237** konnte aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden.

1.5 Glycosylierung von Verbindung 156

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war eine Überprüfung des Anwendungsgebiets der im Arbeitskreis Tietze entwickelten β -selektiven Glycosylierungsmethode. Traditionell wurden hierbei sekundäre Alkohole unter Verwendung von Triethylsilan und Iod in Toluol mit dem Trichloracetimidat **197** umgesetzt. Da sich in vorangegangenen Arbeiten die Einführung der Forosamineinheit bei komplexeren Molekülen aufgrund von geringen Ausbeuten und schlechten Selektivitäten als schwierig darstellte,¹⁰⁷ eine Einführung des Zuckersubstituenten zu einem späten Zeitpunkt der Synthese jedoch von Vorteil ist, wurde die Glycosylierung des Akzeptors **157** genauer untersucht (Abbildung 80). Das Aglycon **157**¹²⁰ wurde dabei von der Bayer AG bereitgestellt und beinhaltet das bioidentische tricyclische Grundgerüst von Spinosyn A.

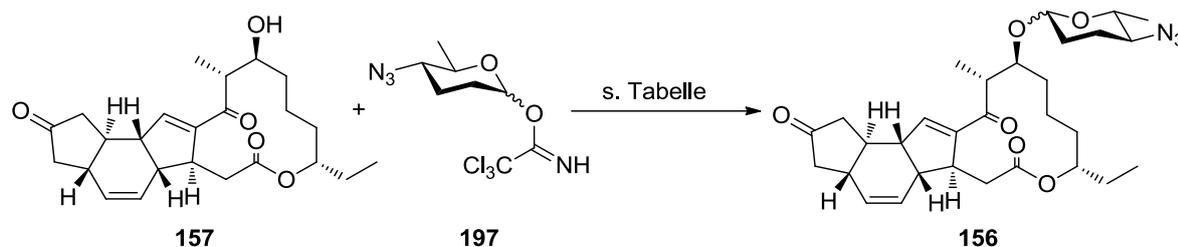


Abbildung 80: Glycosylierung des Aglycons **157**.

Bei der Umsetzung des *in situ* hergestellten Trichloracetimidats **197** mit dem Glycosylakzeptor **157** unter den etablierten Reaktionsbedingungen mit Triethylsilan und Iod in Toluol über Molsieb bei einer Temperatur von $-87\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte analog zu anderen komplexen Aglycons kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 8, Eintrag 1). Eine Erhöhung der Temperatur auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte lediglich zu einem geringen Umsatz. So konnten bei dieser Temperatur 3% des α -Anomers und 4% des gewünschten β -Anomers von **156** isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 2).

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen zur Glycosylierung von Verbindung **156**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Et_3SiH , I_2 , MS 3 Å, PhMe, $-87\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 d	kein Umsatz
2	Et_3SiH , I_2 , MS 3 Å, PhMe, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$	α - 156 : 3%, β - 156 : 4%
3	Et_3SiH , I_2 , MS 3 Å, CH_2Cl_2 , $-87\text{ }^{\circ}\text{C}$	α - 156 : 21%, β - 156 : 30%

Neben Toluol als Lösungsmittel lieferte bei Testreaktionen in vorangegangenen Arbeiten Dichlormethan die besten Selektivitäten bezüglich eines gewünschten β -Anomers, zeichnete sich allerdings auch durch eine geringere Schutzgruppentoleranz aus.¹⁰⁷ Da Aglycon **157** keine Schutzgruppen beinhaltet, konnte in Dichlormethan bei tiefen Temperaturen eine hervorragende Gesamtausbeute von 51% bei sehr guter α/β -Selektivität von 1:1.5 erzielt werden (Tabelle 8, Eintrag 3).

Die Ergebnisse dieser Experimente zeigen, dass eine Einführung der Forsamineinheit gegen Ende der Syntheseroute möglich ist. Dies ermöglicht eine variabelere Strategie in der Synthese von Spinosyn-Analoga.

2 Enantioselektive Synthese von (+)-Linoxepin

Die enantioselektive Synthese von (+)-Linoxepin basiert auf der im Arbeitskreis Tietze durchgeführten und bereits veröffentlichten ersten Totalsynthese des Naturstoffes. Bei der Synthese einiger Bausteine und Bedingungen für die Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion konnte auf vorangegangene Arbeiten zurückgegriffen werden.^{109,121}

2.1 Synthese des Benzylbromids 165

Bei der Synthese des Benzylbromid-Bausteins **165** wurde von kommerziell erhältlichem 5-Brom-1,3-benzodioxol (**239**) ausgegangen. Im ersten Schritt wurde die Ausgangsverbindung mit *n*Butyllithium in Tetrahydrofuran bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst lithiiert und das gebildete Phenylanion anschließend durch die Addition von Iod in einer guten Ausbeute von 84% in das Aryliodid **240** überführt (Abbildung 81).¹²²

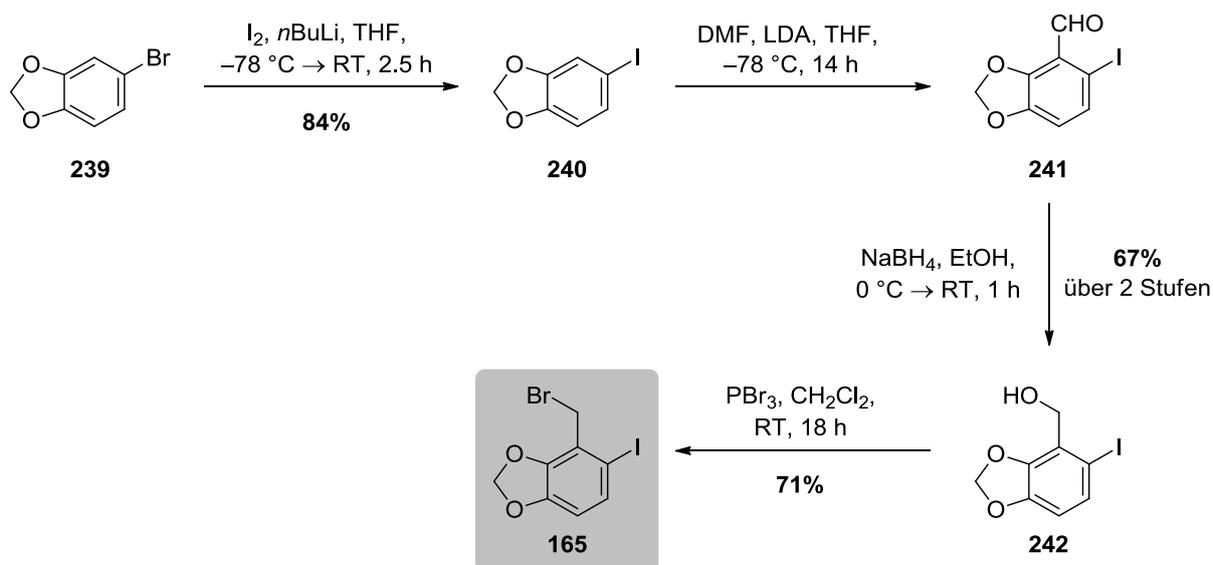


Abbildung 81: Synthese des Benzylbromids **165**.

Eine Deprotonierung in 4-Position durch Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte durch anschließende Formylierung mit Dimethylformamid zum Aldehyd **241**, der nach wässriger Aufarbeitung mit Natriumborhydrid in Ethanol in 67% Ausbeute über zwei Stufen zum resultierenden Benzylalkohol **242** reduziert wurde. Von dieser Verbindung ausgehend wurde unter Verwendung von Phosphortribromid in Dichlormethan das gewünschte Benzylbromid **165** in 71% Ausbeute erhalten.

2.2 Synthese des Vinylsilans 164

Für die Synthese des Vinylsilans **164** wurde zunächst kommerziell erhältliches Bromovanillin (**243**) mit Essigsäureanhydrid und Kaliumcarbonat in Acetonitril in quantitativer Ausbeute zu Verbindung **244** acetyliert (Abbildung 82). Im nächsten Schritt erfolgte eine Lithiumvermittelte Addition des Alkins **245** an die Aldehydfunktion. Unter Verwendung von *n*Butyllithium in Tetrahydrofuran bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte die Kupplung in 53% Ausbeute zum Alkin **246**. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde eine *in situ* Umesterung beobachtet. Die Migration der Acetyl-Schutzgruppe des Phenols zu der propargylichen Hydroxyfunktion ist dabei höchstwahrscheinlich auf die Stabilität der jeweiligen Alkoholationen zurückzuführen. In einer weiteren im Arbeitskreis Tietze durchgeführten Arbeit konnte die Ausbeute dieser Reaktion auf 81% verbessert werden.¹⁰⁹

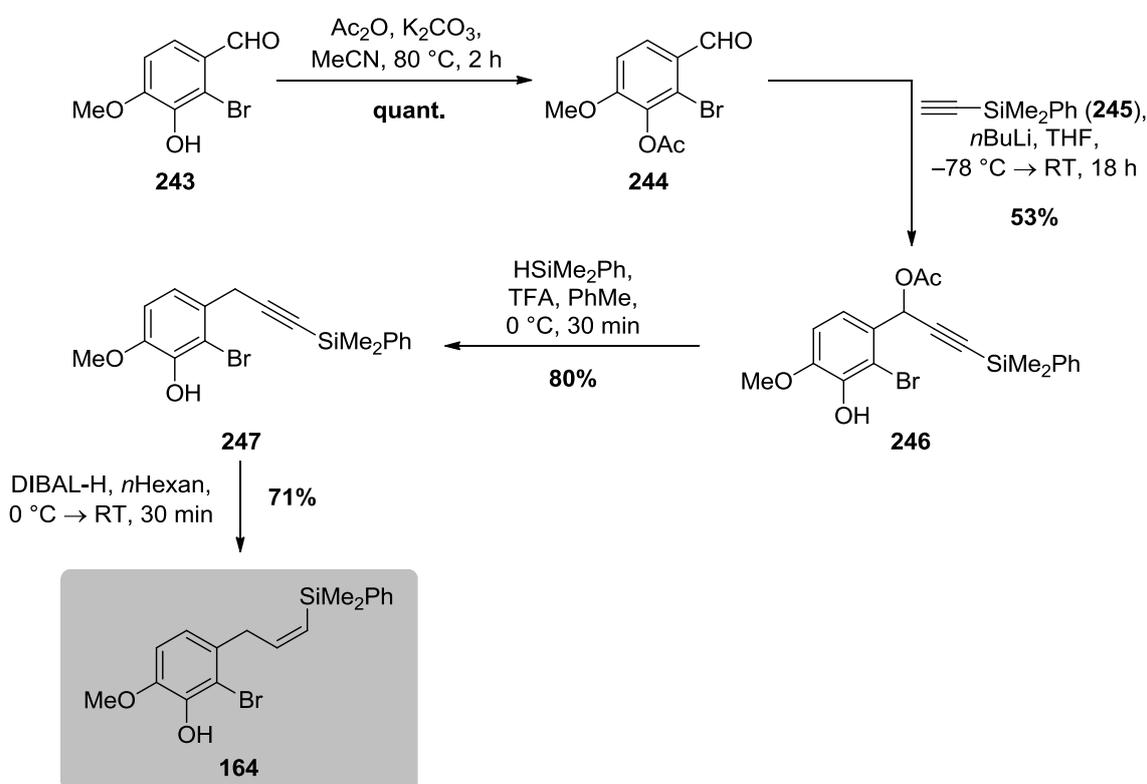


Abbildung 82: Synthese des Vinylsilans **164**.

Die weitere Synthese sah eine reduktive Eliminierung der Acetat-Gruppe vor. Nach Umsetzung mit Dimethylphenylsilan als Wasserstoffquelle und Trifluoressigsäure in Toluol bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte das Alkin **247** in 80% Ausbeute isoliert werden. Die abschließende Reduktion der Dreifachbindung mit Diisobutylaluminiumhydrid in *n*-Hexan führte in 71% Ausbeute zum gewünschten Vinylsilan **164**.

2.3 Synthese des Domino-Vorläufers 249

Für die Synthese des Domino-Vorläufers **249** sollten die beiden Bausteine **164** und **165** unter basischen Bedingungen gekuppelt und anschließend der TIPS-geschützte Propargylalkohol **163** über eine Sonogashira-Reaktion eingeführt werden. Die Alkylierung des Phenols **164** mit Kaliumcarbonat in Acetonitril führte bei 80 °C in quantitativer Ausbeute zu dem gewünschten Benzylarylether **162** (Abbildung 83).

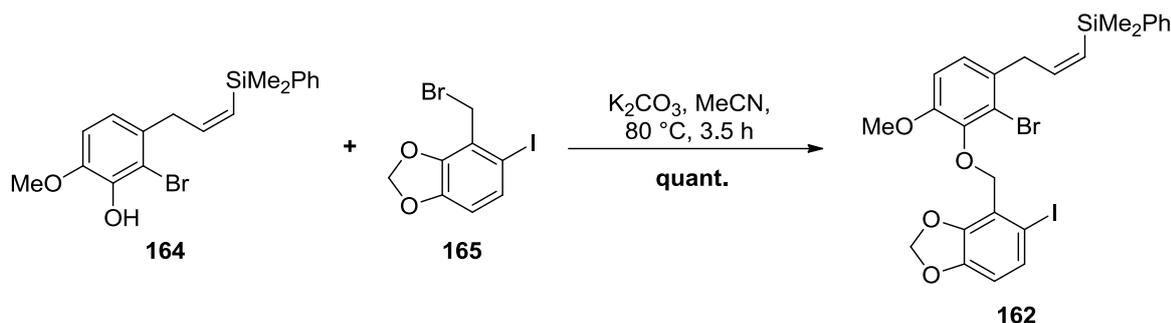


Abbildung 83: Alkylierung des Phenols **164** mit Benzylbromid **165** zum Benzylarylether **162**.

Als letzter Baustein für die Synthese von (+)-Linoxepin (**69**) wurde der Silylether **249** für die bevorstehende Sonogashira-Reaktion hergestellt. Kommerziell erhältlicher Propargylalkohol (**248**) konnte unter Verwendung von TIPS-Chlorid, Triethylamin und katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan in 83% Ausbeute in das gewünschte Alkin **163** überführt werden (Abbildung 84).

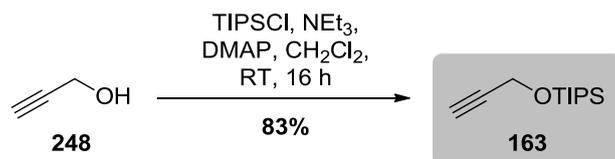


Abbildung 84: Synthese des Silylethers **163**.

Da in vorangegangenen Arbeiten eine Einbindung der Sonogashira-Reaktion in die Domino-Sequenz zu untrennbaren Produktgemischen und verringerten Ausbeuten des gewünschten Dominoproduktes geführt hatte, sollte zunächst die Kupplung des Alkins **163** mit dem Benzylarylether **162** in einer separaten Reaktion erfolgen und das entstandene Sonogashira-Produkt anschließend in einer Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion in das gewünschte annellierte Oxepin **249** überführt werden.

Da die übliche Amin-basierte Variante der Sonogashira-Reaktion sich in dieser Substratklasse als nicht zielführend erwies,¹⁰⁹ wurde für die Palladium-katalysierte Kupplung Tetrabutylammoniumacetat eingesetzt.¹²³ Die Transformation lieferte mit katalytischen Mengen an

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Kupfer(I)iodid das gewünschte Sonogashira-Produkt **249** in einer sehr guten Ausbeute von 93% (Abbildung 85).

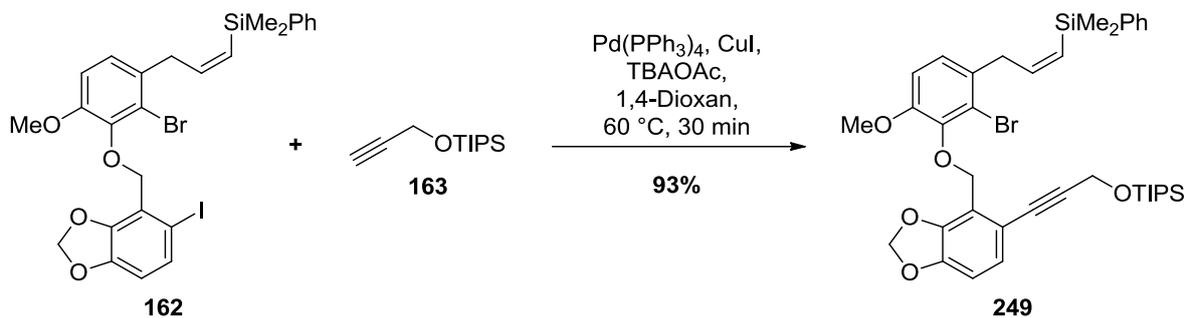


Abbildung 85: Synthese des Domino-Vorläufers **249**.

2.4 Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion zu Oxepin **161**

Bei der Durchführung der Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion wurde auf Reaktionsbedingungen zurückgegriffen, die sich bei strukturell ähnlichen Substraten in vorangegangenen Arbeiten bewährt hatten.¹⁰⁹ Mit Palladium(II)acetat, DavePhos (**250**), äquimolaren Mengen Silber(I)carbonat und katalytischen Mengen an 4-Dimethylamino-pyridin in Toluol wurde das gewünschte Domino-Produkt **161** in exzellenten Ausbeuten von bis zu 99 % erhalten (Abbildung 86).

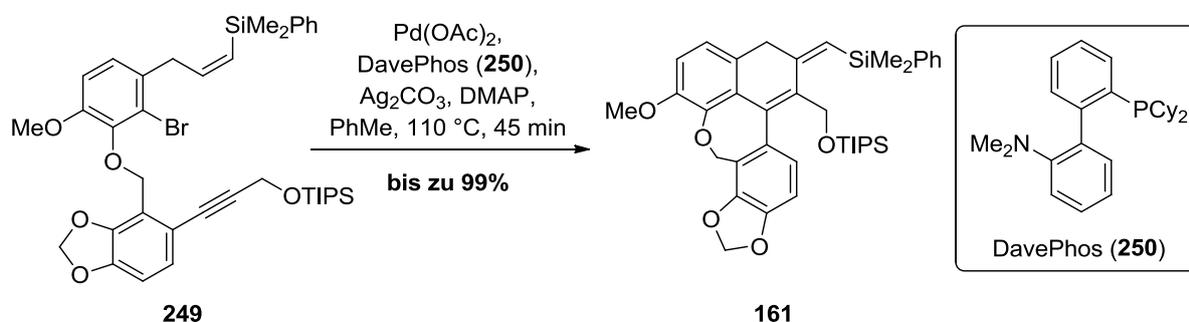


Abbildung 86: Synthese des Oxepins **161**.

Durch den Einsatz des sterisch sehr anspruchsvollen und gleichzeitig sehr elektronenreichen Biarylsystems **250** als Ligand kann eine Reaktivitätssteigerung in der oxidativen Addition sowie der reduktiven Eliminierung herbeigeführt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass durch den hohen sterischen Anspruch der Liganden hochreaktive monosubstituierte Palladiumkomplexe des Typs $[L_1Pd^0]$ gebildet werden können (vgl. Kapitel A. 5.1.1).¹²⁴

Bei längeren Reaktionszeiten wurde vermehrt die Bildung des aromatischen Produktes **251** beobachtet (Abbildung 87). Die Isomerisierung der Doppelbindung ist höchstwahrscheinlich

auf eine Readdition des Palladium-Katalysators mit anschließender β -Hydrid-Eliminierung zurückzuführen.

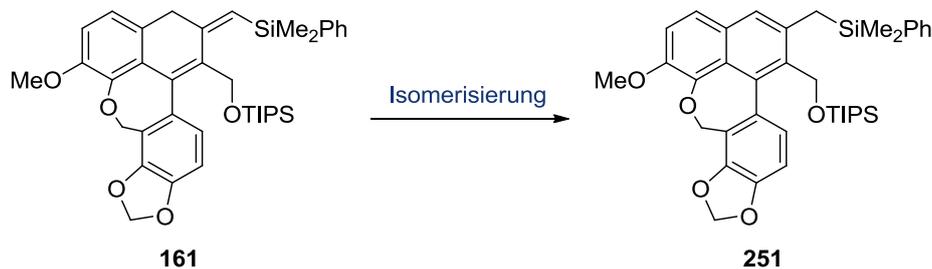


Abbildung 87: Isomerisierung des Domino-Produktes **161** zu dem aromatischen Oxepin **251**.

Um diese ungewünschte Nebenreaktion zu verhindern, wurden äquimolare Mengen Silber(I)carbonat zugegeben, die über eine Aktivierung des Alkins die *syn*-Addition des Palladiums an die Dreifachbindung gegenüber einer Readdition an bereits gebildetes Produkt bevorzugen sollten. Zur Veranschaulichung dieser Tatsache ist in Abbildung 88 der postulierte Mechanismus der Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion gezeigt.

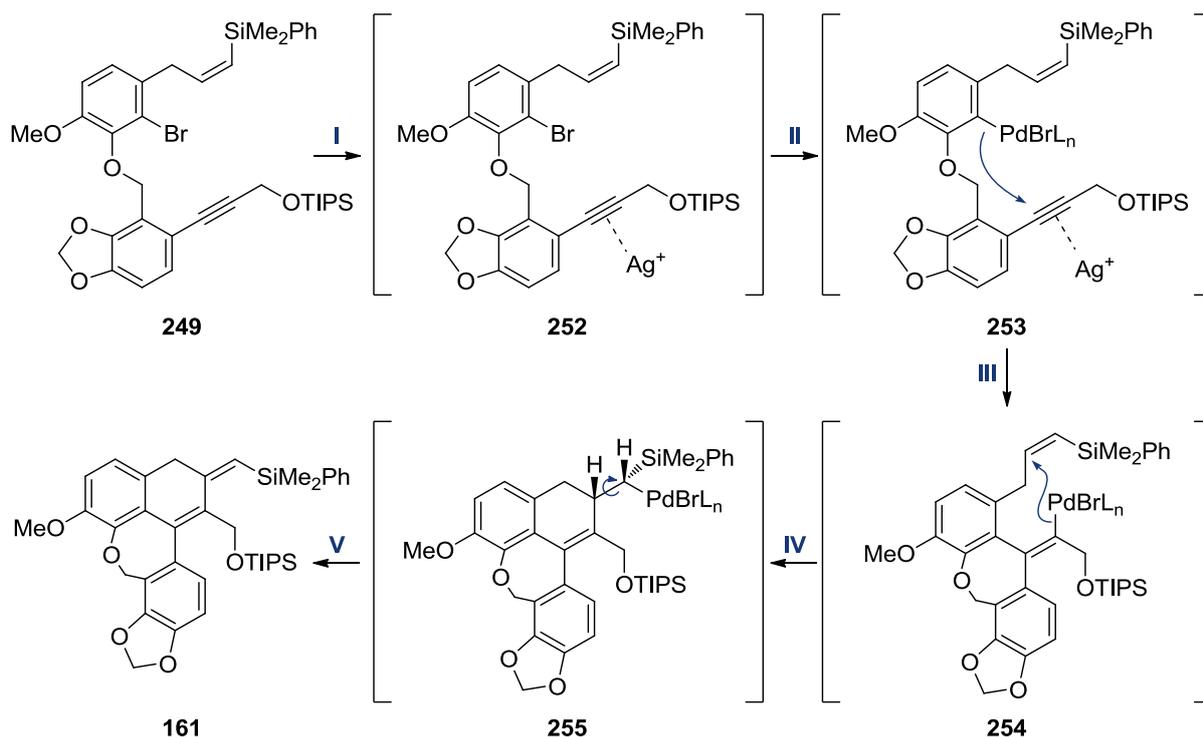


Abbildung 88: Postulierter Mechanismus der Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion.

Zunächst erfolgt eine Aktivierung der Dreifachbindung über eine Koordination des als Lewis-Säure fungierenden Silberions (Schritt I). Nach der oxidativen Addition der Palladium-Spezies in die Aryl-Bromid-Bindung (Schritt II) kommt es zu einer intramolekularen Carbopalladierung der Dreifachbindung unter Ausbildung der Vinyl-Palladium-Spezies **254**

(Schritt III). Die Bildung der exocyclischen Doppelbindung zu dem favorisierten siebengliedrigen Ring ist dabei üblicherweise gegenüber der Bildung des achtegliedrigen Ringes bevorzugt. Im nächsten Schritt erfolgt eine 6-*exo-trig*-Insertion des Palladiums in die Vinylsilan-Doppelbindung, die zu der Aaryl-Palladium-Spezies **255** mit neu gebildetem sechsgliedrigen Ring führt (Schritt IV). Nach Rotation der Einfachbindung wird im letzten Teil der Sequenz unter β -Hydrid-Eliminierung das gewünschte Domino-Produkt **161** gebildet (Schritt V).

2.5 Asymmetrische Synthese des Diols **160**

Da die Versuche zur Einführung des stereogenen Zentrums über eine asymmetrische Hydrierung mit anschließender Tamao-Fleming-Oxidation in vorangegangenen Arbeiten nicht zielführend waren,¹⁰⁹ sollte das Domino-Produkt **161** über eine asymmetrische Hydroborierung in den sekundären Alkohol **258** überführt werden. Unter Verwendung des *in situ* aus α -Pinen generierten Borans **257** in Tetrahydrofuran konnte nach oxidativer Aufarbeitung mit Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid die gewünschte Verbindung **258** in einer guten Ausbeute von 77% erhalten werden (Abbildung 89).¹²⁵

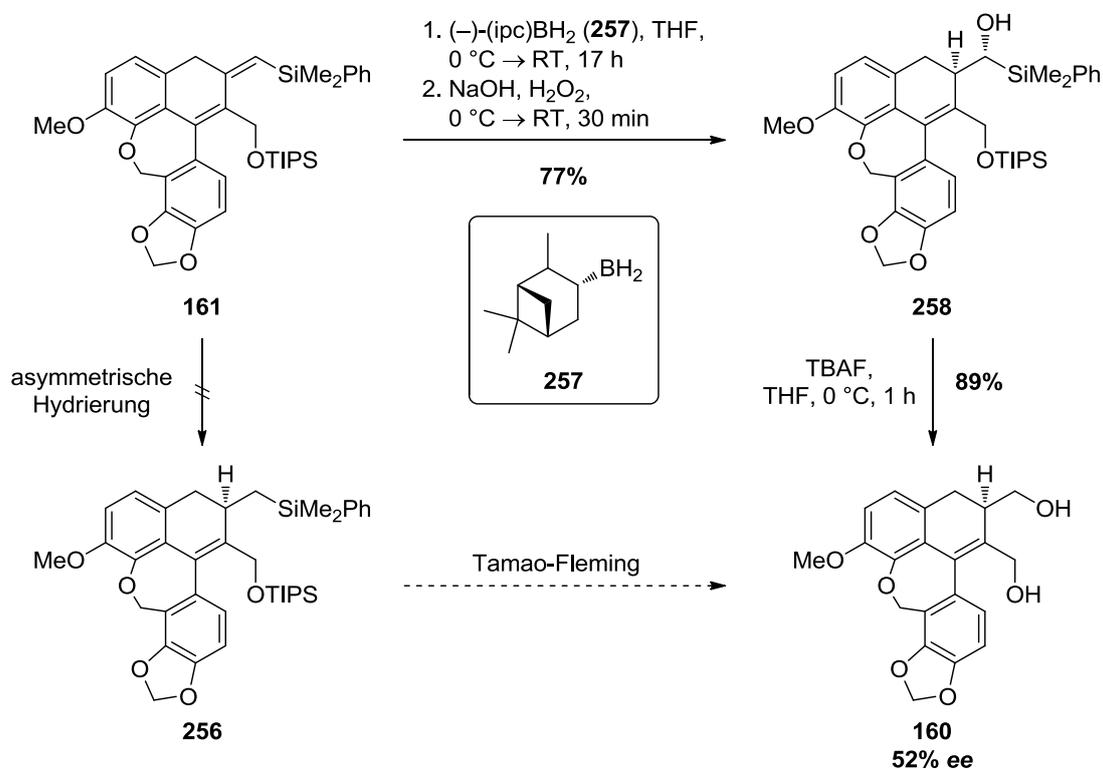


Abbildung 89: Asymmetrische Hydroborierung des Domino-Produktes **161** und anschließende Desilylierung.

Das erhaltene Produkt wurde anschließend mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei 0 °C in 89% Ausbeute in das Diol **160** überführt. An dieser Verbindung konnte

mithilfe von analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase ein Enantiomerenüberschuss von 52% ermittelt werden. In detaillierten Untersuchungen zur asymmetrischen Hydroborierung des Domino-Produktes **161**, die auch eine Verwendung des Masamune-Borans¹²⁶ beinhalten und nicht Teil dieser Arbeit sind, konnte der Enantiomerenüberschuss nicht weiter verbessert werden.¹²⁷

Für den synthetischen Zugang zu dem enantiomerenreinen Naturstoff (+)-Linnoxepin (**69**) wurden die beiden Enantiomere des Diols **160** über präparative HPLC an chiraler Phase ohne weiteren Substanzverlust getrennt. So konnten 76% des gewünschten (*R*)-Enantiomers von Verbindung **160** und 24% des (*S*)-Diols **160** erhalten werden.

2.6 Untersuchungen zur Stabilität der chiralen Achse des Diols **160**

Neben dem durch die asymmetrische Hydroborierung induzierten stereogenen Zentrum enthält das Diol **160** ebenso wie der Naturstoff (+)-Linnoxepin (**69**) bei genauerer Betrachtung ein weiteres stereogenes Element in Form einer chiralen Achse. Die Verbindung kann nach der präparativen Abtrennung des ungewollten *R*-Enantiomers folglich in der (*S,S_a*)-Form oder der diastereomeren (*S,R_a*)-Form vorliegen (Abbildung 90).

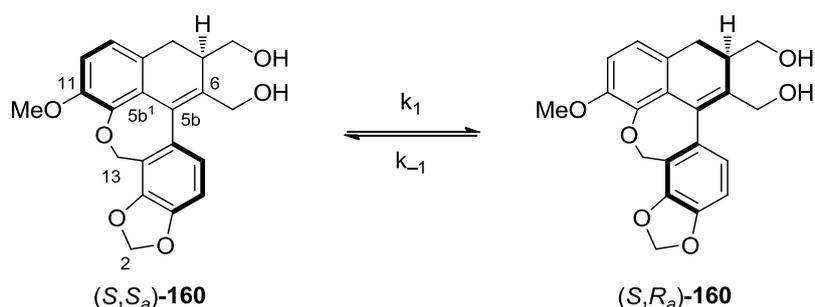


Abbildung 90: Beide möglichen Diastereomere des Diols **160**.

Bei genauerer Untersuchung der analytischen Daten wurde ein zweiter Signalsatz in den NMR-Spektren der Verbindung entdeckt. Da die anderen Daten keine Hinweise auf Zersetzungsprodukte lieferten, muss davon ausgegangen werden, dass es sich um zwei bei Raumtemperatur interkonvertierbare Diastereomere handelt. Die unterschiedlichen Intensitäten der beiden Signalsätze deuten dabei auf unterschiedliche Grundzustandsenergien der möglichen Diastereomere (*S,S_a*)-**160** und (*S,R_a*)-**160** hin. Überraschenderweise zeigte sich, dass die Lage des thermodynamischen Gleichgewichts stark von dem Lösungsmittel beeinflusst wird. Während in deuteriertem Chloroform ein zweiter Signalsatz deutlich zu erkennen ist, fällt dieser in deuteriertem Acetonitril erst bei genauerer Betrachtung auf (Abbildung 91). Besonders deutlich ist der zweite Signalsatz bei den Methylengruppen des

Oxepinrings ($4'\text{-H}_2$) und des Allylalkohols (1-H_2) sowie den aromatischen Wasserstoffatomen zu beobachten (Abbildung 91).

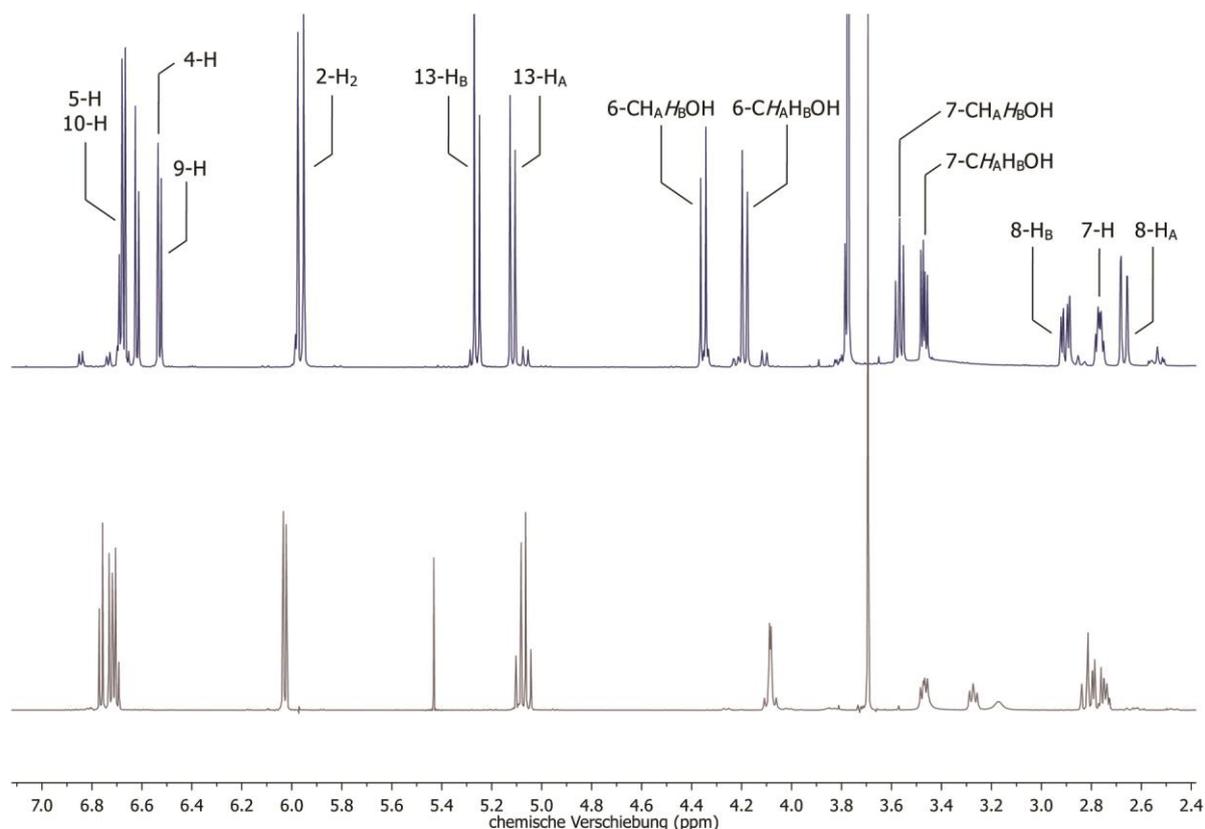


Abbildung 91: ^1H -NMR-Spektren von Verbindung **160** in Acetonitril (grau) und Chloroform (blau).

Zur Untersuchung der Stabilität der chiralen Achse eignet sich die EXSY-Methode (EXSY = *exchange spectroscopy*).¹²⁸ Diese Methode ist eine Form des zweidimensionalen NOE-Experiments, bei der die Probe bei unterschiedlichen Mischzeiten und/oder Temperaturen gemessen wird. Bei dem Vorhandensein von zwei ineinander umwandelbaren Verbindungen sind sogenannte Crosspeaks zu beobachten, mit deren Intensität sich die Geschwindigkeitskonstante der jeweiligen Umwandlung bestimmen lässt. Mit Hilfe der Eyring-Gleichung kann aus diesen Werten anschließend die Höhe der Energiebarriere ΔG^\ddagger bestimmt werden.

Die Aufnahme der NOESY-Spektren erfolgte in Acetonitril und Chloroform jeweils bei 273, 298 und 323 K. Während bei niedrigen Temperaturen bereits ein deutlicher Austausch zwischen den Wasserstoffatomen der Haupt- und der Nebenkomponente zu verzeichnen ist, ist die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten von Hin- und Rückreaktion bei 323 K aufgrund der starken Linienverbreiterung nicht mehr genau durchführbar. Der deutlich

schnellere Austausch der Wasserstoffatome lässt dabei auf eine erleichterte Umwandlung der beiden Spezies schließen (Abbildung 92).

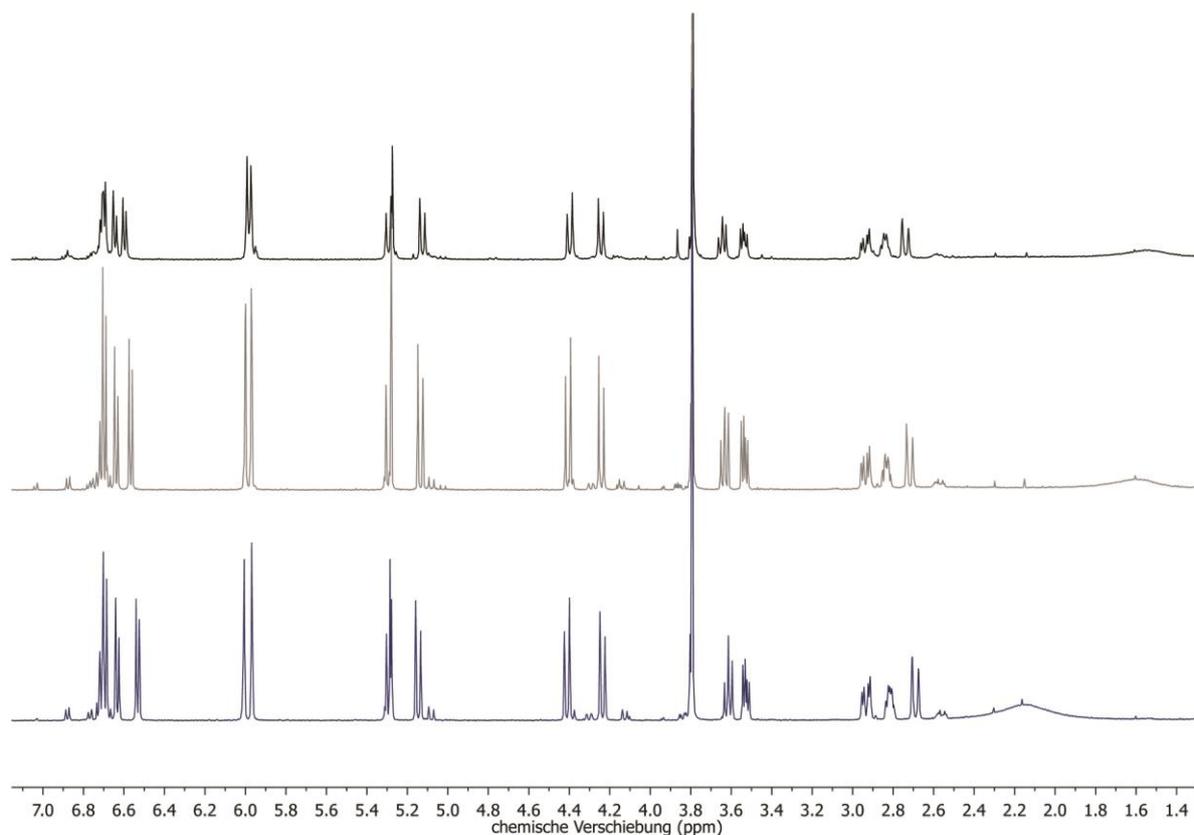


Abbildung 92: Temperaturabhängigkeit des ^1H -NMR-Spektrums von Verbindung **160** in CDCl_3 : 273 K (blau), 298 K (grau) und 323 K (schwarz).

Die quantitative Auswertung der NOESY-Spektren wurde mithilfe des Programms EXSYCalc der Firma *MestreLab Research* durchgeführt. Durch Matrixanalyse der Amplituden liefert dieses Programm die Geschwindigkeitskonstanten von Hin- und Rückreaktion. Über die Eyring-Gleichung wurden letztlich die Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger des Übergangs bestimmt (Tabelle 9).

$$k = x \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

k = Geschwindigkeitskonstante

k_B = Boltzmann-Konstante, $1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$

T = Temperatur in Kelvin

R = universelle Gaskonstante, $8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$

h = Plancksches Wirkungsquantum, $6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$

x = Transmissionskoeffizient (wird in der Regel = 1 gesetzt).

Bei der Bestimmung der Aktivierungsenthalpien wurde ein Mittelwert aus den Amplituden einiger signifikanter Crosspeaks gebildet. Die charakteristischen Signale sind in Abbildung 93 dargestellt.

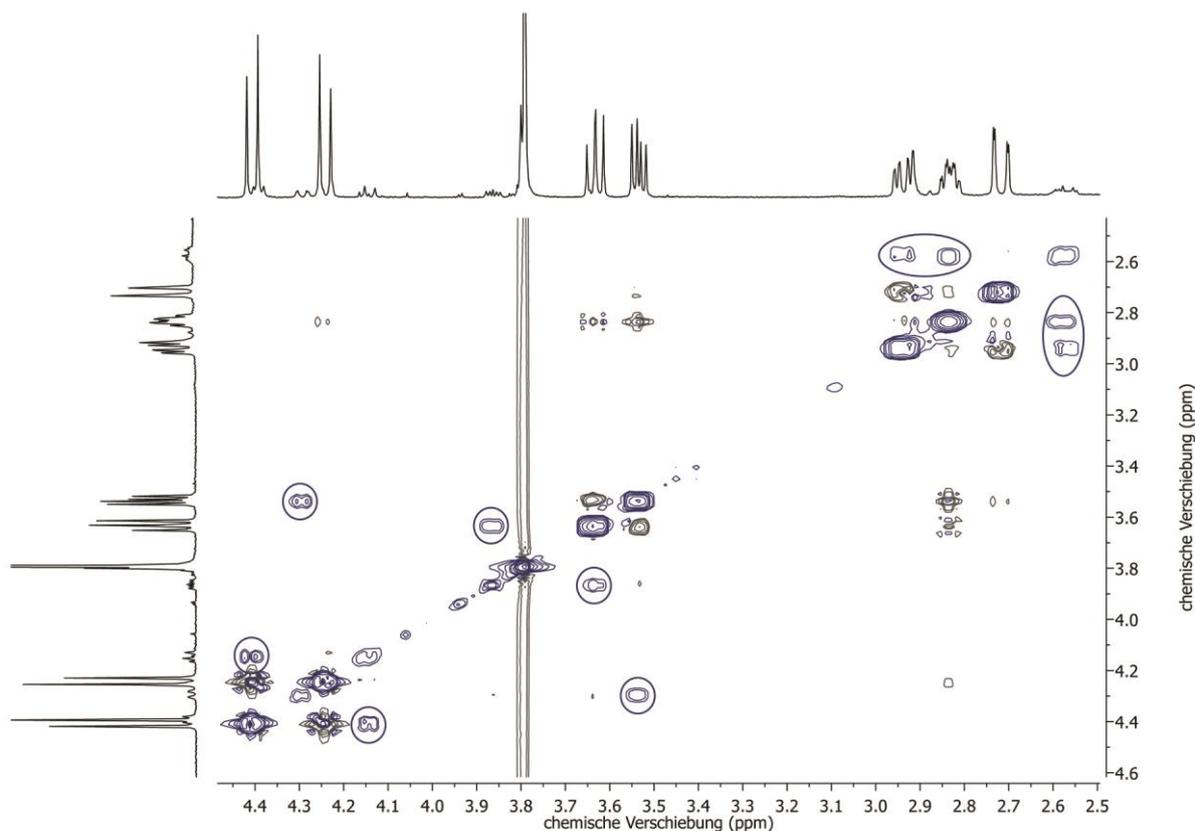


Abbildung 93: NOE-Spektrum von Verbindung **160** mit signifikanten Crosspeaks (Kreise).

Bei genauerer Betrachtung der Werte fällt auf, dass die berechneten Energiebarrieren bei hohen Temperaturen entgegen der Erwartungen sinken. Dies ist besonders in Acetonitril auf die durch die starke Linienverbreiterung ausgelöste hohe Fehlerhaftigkeit der berechneten Geschwindigkeitskonstanten zurückzuführen.

Damit zwei Verbindungen eine Lebensdauer von über 24 h aufweisen und somit physikalisch trennbar sind, müssen die Inversionsbarrieren der Verbindungen bei Raumtemperatur mindestens 100 kJ/mol betragen.¹²⁹ Die ermittelten Werte bestätigen somit die Vermutung, dass es sich um zwei Atropisomere handelt, die bei Raumtemperatur nicht stabil sind. Außerdem ist aus der Differenz der in Tabelle 9 aufgezeigten Aktivierungsenergien für die Hin- und Rückreaktion der Isomerisierung der Unterschied der freien Bildungsenthalpien der beiden Diastereomere zu entnehmen. Unter Nichtberücksichtigung der ungenauen Werte bei 323 K ergibt sich in Chloroform ein Wert von ca. 4.6 kJ/mol, während in dem polareren Acetonitril der Unterschied der Energiebarrieren und somit auch der Grundzustandsenergien der Isomere ca. 6.4 kJ/mol beträgt. Da die Aktivierungsenthalpie der Rückreaktion in

Acetonitril auch ca. 3.4 kJ/mol niedriger als in Chloroform ist, liegt in Acetonitril hauptsächlich das Hauptdiastereomer vor, während in Chloroform deutlich ein zweiter Signalsatz zu erkennen ist.

Tabelle 9: Geschwindigkeitskonstanten und Aktivierungsenthalpien des Übergangs.

T [K]	Solvens	t_{mix} [ms]	k_I [s^{-1}]	k_{-I} [s^{-1}]	ΔG_1^\ddagger [kJ/mol]	ΔG_{-1}^\ddagger [kJ/mol]
273	$CDCl_3$	100	0.017 ± 0.001	0.13 ± 0.01	75.5	70.9
298	$CDCl_3$	100	0.23 ± 0.02	1.6 ± 0.2	76.1	71.3
323	$CDCl_3$	500	3 ± 0.5	20 ± 3	75.9	70.8
273	CD_3CN	100	0.032 ± 0.002	0.53 ± 0.02	74.0	67.7
298	CD_3CN	100	0.51 ± 0.03	6.6 ± 0.3	74.2	67.8
323	CD_3CN	500	8 ± 2	80 ± 20	70.8	67.0

Die Ergebnisse der temperaturabhängigen EXSY-Experimente führen außerdem zu der Erkenntnis, dass eine selektive Bildung des stereogenen Zentrums während einer Dominoreaktion bei 110 °C in Abhängigkeit der chiralen Achse nicht möglich ist, da die berechneten Energiebarrieren zu gering sind, um bei dieser Temperatur eine Isomerisierung der Achse zu verhindern.

2.7 Synthese von (+)-Linoxepin

Ausgehend von dem enantiomerenreinen (*R*)-Diol **160** sollte die Synthese von (+)-Linoxepin (**69**) über eine selektive Oxidation des Allylalkohols und eine anschließende Lactonisierung erfolgen. Die Oxidation des Allylalkohols in Gegenwart einer aliphatischen Hydroxyfunktion wurde mit Mangan(IV)oxid in Dichlormethan bei Raumtemperatur realisiert (Abbildung 94).

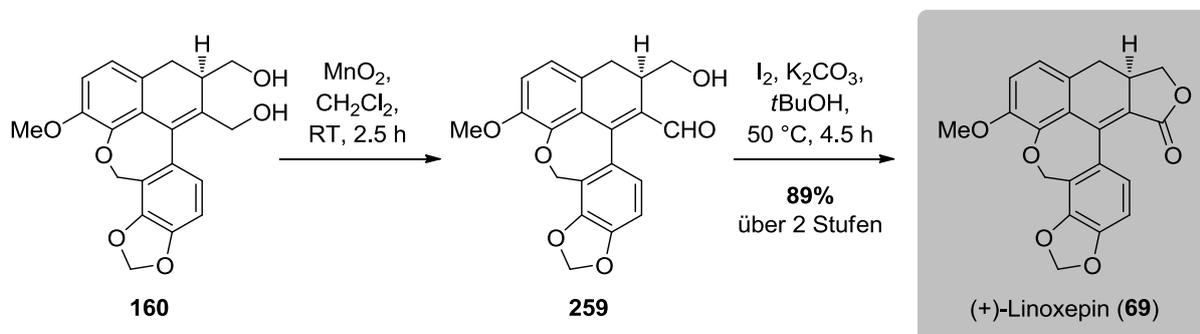


Abbildung 94: Synthese von (+)-Linoxepin (**69**).

Der entstandene Aldehyd wurde ohne weitere Aufarbeitung unter Verwendung von Iod und Kaliumcarbonat in *tert*-Butanol bei 50 °C in die korrespondierende Carbonsäure überführt, die während der Aufarbeitung unter Bildung des Lactons in hervorragender Ausbeute von 89% über zwei Stufen zum gewünschten Naturstoff **69** führte. Analog zu der Synthese des bioidentischen (+)-Linnoxepins (**69**) wurde aus dem (*S*)-Diol **160** auch das Enantiomer des Naturstoffes (*ent*-**69**) hergestellt. Bei dieser Synthesesequenz konnte ebenfalls eine Ausbeute von 89% über zwei Stufen erreicht werden.

Die enantioselektive Totalsynthese von (+)-Linnoxepin (**69**) umfasst von Bromovanin (**243**) ausgehend elf Stufen und wurde mit einer Gesamtausbeute von 32% abgeschlossen. Aufgrund des geringeren Substanzverlustes bei der Enantiomerentrennung ist sie somit die bis heute effizienteste Totalsynthese dieses Naturstoffes.

2.8 Diskussion der spektroskopischen Daten von (+)-Linnoxepin

Im Folgenden sollen einige ausgewählte spektroskopische Daten des Naturstoffes (+)-Linnoxepin (**69**) näher diskutiert werden. Die genaue Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren erfolgte unter Berücksichtigung der entsprechenden zweidimensionalen Spektren (COSY, HSQC und HMBC) sowie über die unterschiedlichen Intensitäten der Signale im ¹³C-NMR. Außerdem war ein Vergleich mit den spektroskopischen Daten des bereits in der ersten Totalsynthese hergestellten (+)-Linnoxepins möglich.⁵⁴ Das ¹H-NMR-Spektrum wurde bei Raumtemperatur in deuteriertem Chloroform bei einer Frequenz von 600 MHz aufgenommen und ist in Abbildung 95 dargestellt.

Die beiden diastereotopen Wasserstoffatome an C-9 sind am stärksten hochfeldverschoben und resonieren getrennt bei $\delta = 2.64$ ppm und $\delta = 2.98$ ppm. Das Signal bei $\delta = 2.64$ ppm spaltet dabei in ein Dublett vom Triplet mit den Kopplungskonstanten von $J = 14.7$ und 1.0 Hz auf, während das Signal bei $\delta = 2.98$ ppm als Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $J = 14.7$ und 5.7 Hz erscheint. Die größere der beiden Kopplungskonstanten ist dabei auf die geminale Kopplung der beiden Wasserstoffatome sowie bei dem Dublett vom Triplet auf die vicinale Kopplung mit 9a-H zurückzuführen. Bei dem tieffeldverschobenerem Signal bei $\delta = 2.98$ ppm beträgt die Kopplung zu dem am stereogenen Zentrum befindlichen 9a-H 5.7 Hz. Die Kopplungskonstante von $J = 1.0$ Hz von 9-H_A ist auf eine ⁴J-Kopplung mit dem aromatischen Wasserstoffatom an C-8 zurückzuführen und bei 9-H_B nicht zu beobachten.

Das Wasserstoffatom 9a-H am stereogenen Zentrum zeigt bei $\delta = 3.26$ ppm als Dublett vom Dublett vom Triplet mit den Kopplungskonstanten $J = 14.7$, 8.8 und 5.7 Hz Resonanz und

koppelt erwartungsgemäß mit den Methylengruppen an 9- und 10-Position. Die Wasserstoffatome der an C-6 substituierten Methoxygruppe zeigen ein Signal in Form eines Singulets mit der typischen chemischen Verschiebung von $\delta = 3.83$ ppm. Etwas weiter tieffeldverschoben sind die Signale der beiden diastereotopen Wasserstoffatome 10-H₂ bei $\delta = 4.01$ ppm und $\delta = 4.66$ ppm zu finden. Beide Signale erscheinen als Tripletts mit einer Kopplungskonstante von $J = 8.8$ Hz, die in dem Signal des 9a-H wiederzufinden ist.

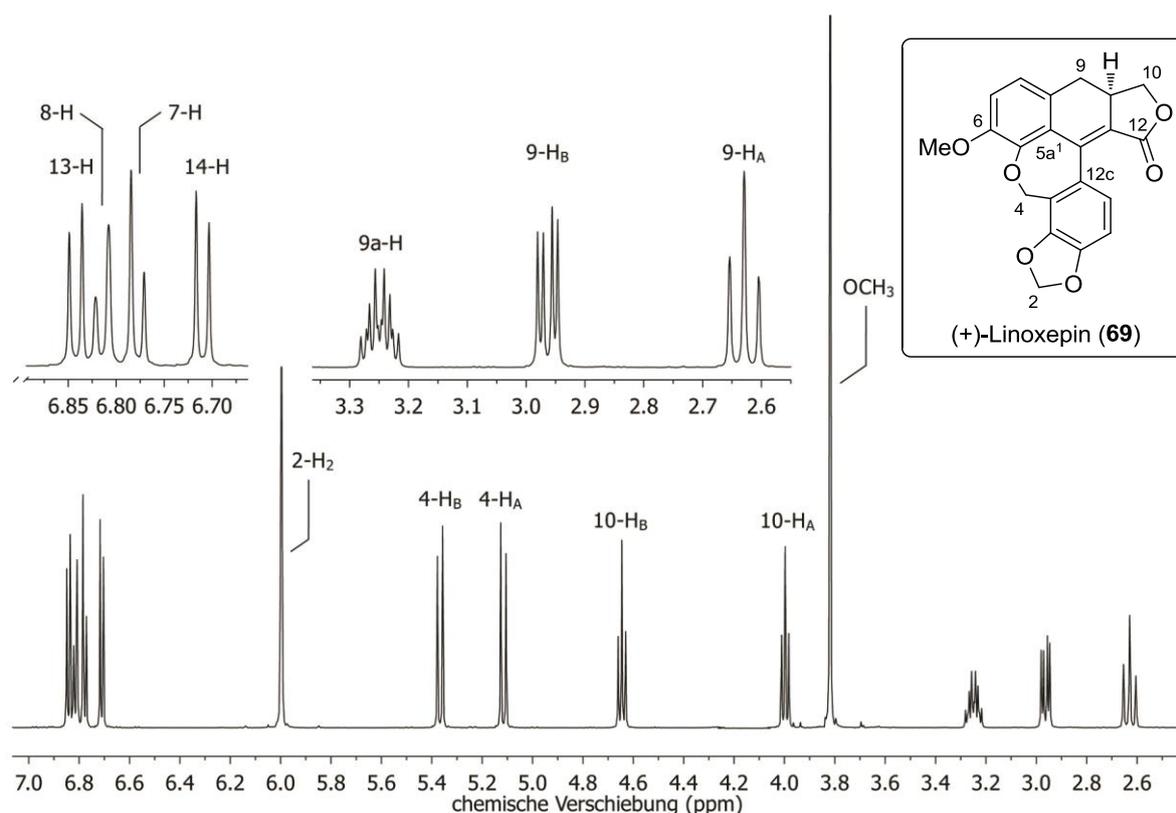


Abbildung 95: ¹H-NMR-Spektrum von (+)-Lincoxepin (69).

Die ebenfalls diastereotopen Wasserstoffatome 4-H₂ des Oxepinrings zeigen bei $\delta = 5.12$ ppm und $\delta = 5.37$ ppm in Form eines Dubletts mit einer geminalen Kopplung von $J = 12.5$ Hz Resonanz. Durch einen weiteren Sauerstoff-Substituenten entschirmt erscheinen die Signale der Methylendioxy-Einheit 2-H₂ weiter tieffeldverschoben bei $\delta = 6.01$ Hz in Form zweier Dubletts mit einer Kopplungskonstante von $J = 1.9$ Hz für die geminale Kopplung.

In dem für aromatische Wasserstoffatome charakteristischen Bereich sind von $\delta = 6.70$ – 6.90 ppm vier Signale zu finden. Die Signale bei $\delta = 6.78$ ppm und $\delta = 6.83$ ppm zeigen beide eine für Aromaten typische *ortho*-Kopplung von $J = 8.2$ Hz, wobei bei dem stark tieffeldverschobenem Dublett vom Dublett zusätzlich die ⁴*J*-Kopplung zu dem 9-H_A von $J = 1.0$ Hz wiederzufinden ist. Da die *ortho*-Kopplung der beiden Wasserstoffatome über einen Crosspeak im COSY-Spektrum bestätigt wurde, wurde das Signal bei $\delta = 6.78$ ppm 7-H

zugeordnet und das Signal bei $\delta = 6.83$ ppm dem Wasserstoffatom am C-8. Das Dublett bei $\delta = 6.72$ ppm weist eine für Aromaten typische *ortho*-Kopplung von $J = 8.0$ Hz auf, die in dem Dublett bei $\delta = 6.85$ ppm wiederzufinden ist. Mit Hilfe des HMBC-Spektrums konnte das Signal bei $\delta = 6.72$ ppm eindeutig als 14-H identifiziert werden. Dem über das COSY-Spektrum bestätigten Kopplungspartner 13-H wurde folglich das Signal bei $\delta = 6.85$ ppm zugeordnet.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum wurde bei einer Frequenz von 126 MHz und ebenfalls in deuteriertem Chloroform bei Raumtemperatur aufgenommen (Abbildung 96). Die Zuordnung der Wasserstoff-tragenden Kohlenstoffatome erfolgt größtenteils über das HSQC-Spektrum, während die quartären Kohlenstoffatome mithilfe des HMBC-Spektrums identifiziert wurden.

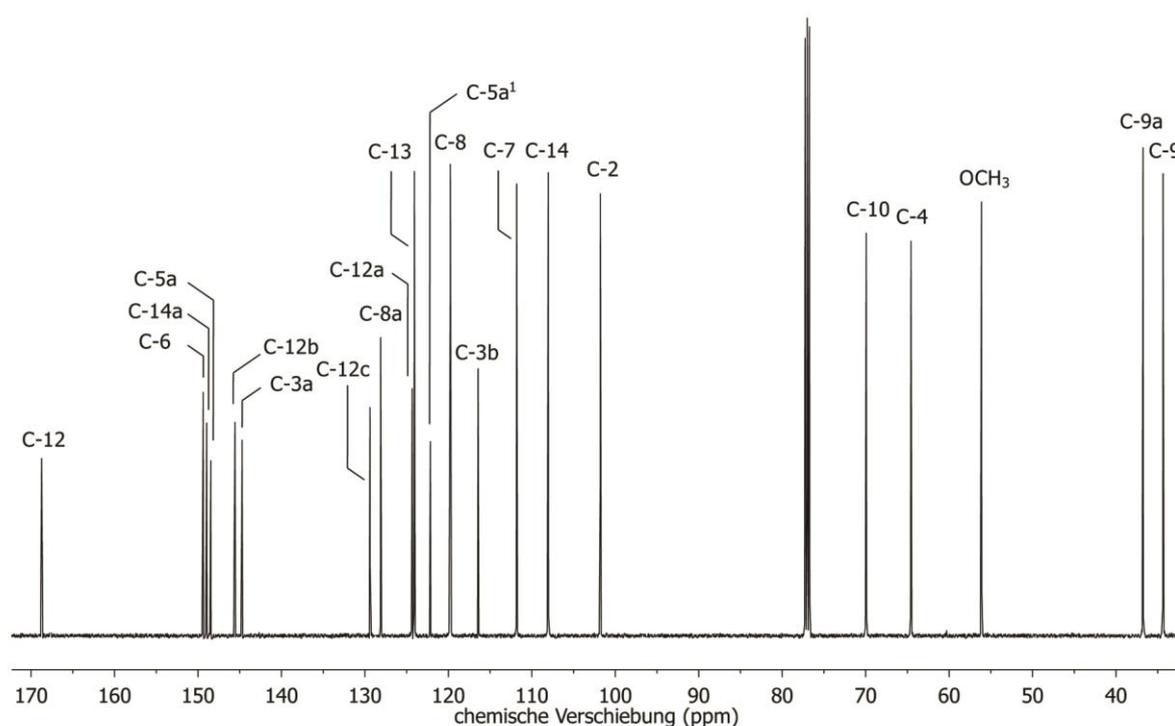


Abbildung 96: ^{13}C -NMR-Spektrum von (+)-Linorexipin (**69**).

Analog zu dem ^1H -NMR-Spektrum resonieren die Methylengruppe an C-9 und das Kohlenstoffatom am stereogenen Zentrum C-9a mit $\delta = 34.5$ ppm und $\delta = 36.9$ ppm bei hohem Feld. Das Signal der aromaten substituierenden Methoxygruppe an C-6 zeigt indes eine erwartungsgemäße chemische Verschiebung von $\delta = 56.2$ ppm, während die Signale bei $\delta = 64.7$ ppm und $\delta = 70.0$ ppm der Oxepin-Methylengruppe C-4 und der lactonischen Methylengruppe C-10 zugeordnet wurden. Aufgrund der zwei Sauerstoff-Substituenten ist das Signal der acetalischen Methylengruppe C-2 am stärksten entschirmt und resoniert tieffeldverschoben bei $\delta = 101.8$ ppm. Im aromatischen Bereich des ^{13}C -NMR-Spektrums

konnten die Signale bei $\delta = 108.1$, 111.8 , 119.8 und 124.1 ppm mit Hilfe des HSQC-Spektrums eindeutig den Wasserstoff-tragenden Kohlenstoffatomen C-14, C-7, C-8 und C-13 zugeteilt werden.

Die Signale mit geringerer Intensität wurden mithilfe des HMBC-Spektrums analysiert. So konnten die Resonanzen bei $\delta = 116.5$, 122.2 , 124.3 , 128.1 und 129.4 ppm den quartären Kohlenstoffatomen C-3b, C-5a¹, C-12a, C-8a und C-12c zugeordnet werden. Die Kohlenstoffatome C-3a, C-5a, C-14a und C-6 werden durch das benachbarte Sauerstoffatom stark entschirmt und resonieren so bei $\delta = 144.7$, 148.5 , 149.0 und 149.4 ppm. Aufgrund der Ladungsalternanz der benachbarten π -Systeme wird das C-12b gegenüber den anderen quartären, nicht Heteroatom-substituierten Kohlenstoffatomen sehr stark entschirmt und zeigt ein Signal bei $\delta = 145.6$ ppm. Das Kohlenstoffatom der Carbonyleinheit des Lactons zeigt erwartungsgemäß stark tieffeldverschoben bei $\delta = 168.7$ ppm Resonanz.

Neben der NMR-Spektroskopie wurde der Naturstoff **69** auch über massenspektrometrische Analysen eindeutig identifiziert. Das ESI-Spektrum weist einen Basispeak bei dem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis $m/z = 741.2$ für das $[2M+Na]^+$ -Addukt auf. Neben den erwartungsgemäßen Konjugaten $[M+H]^+$ ($m/z = 365.1$, 46%) und $[M+Na]^+$ ($m/z = 387.1$) lag auch das $[3M+Na]^+$ -Addukt bei $m/z = 1115.3$ mit 17% Intensität vor. Die Summenformel $C_{21}H_{16}O_6$ von (+)-Linoxepin (**69**) mit der berechneten exakten Masse von $m/z = 365.1020$ für das $[M+H]^+$ -Addukt wurde überdies durch ESI-HRMS mit einer gefundenen Masse von $m/z = 365.1019$ bestätigt. Die analytischen Daten stimmen somit mit denen des in vorangegangenen Arbeiten auf racemischem Wege synthetisierten (+)-Linoxepin überein.⁵⁴

Da der erhaltene Naturstoff auffällige Fluoreszenzeigenschaften aufwies, wurden außerdem ein Anregungsspektrum und ein Emissionsspektrum aufgenommen (Abbildung 97).

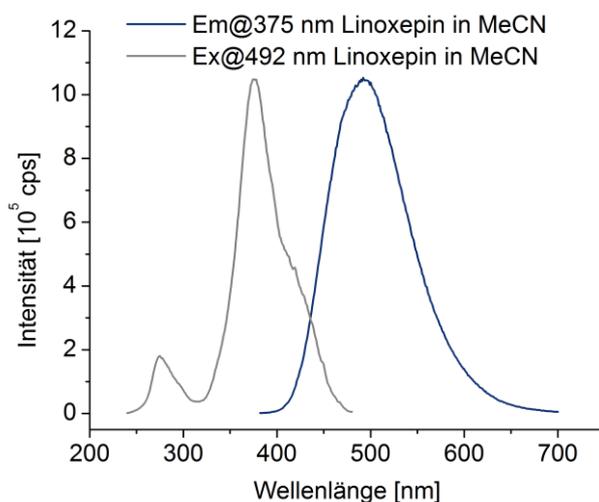


Abbildung 97: Anregungsspektrum (grau) und Emissionsspektrum (blau) von (+)-Linoxepin (**69**).

Die kleine Bande bei einer Wellenlänge von 275 nm im Anregungsspektrum ist auf den für aromatische Systeme typischen π - π^* -Übergang zwischen dem elektronischen Grundzustand S_0 und dem dritten elektronisch angeregten Zustand S_3 zurückzuführen.¹³⁰ (+)-Linorexepin (**69**) absorbiert im nahen UV-Bereich Licht einer Wellenlänge von 375 nm und emittiert türkises Licht bei 492 nm. Der Stokes-Shift, also die Differenz der höchsten Absorptionsbande des Anregungsspektrums und des Emissionsmaximums beträgt ca. 117 nm.

3 Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren

Der dritte Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren des Typs **84**. Da in vorangegangenen Untersuchungen bereits Variationen am Thiophen-Substituenten der Verbindung durchgeführt wurden,¹¹⁰ war eine Modifikation des Phenylrings Hauptaugenmerk dieses Projekts.

3.1 Synthese des Dihydropyrimidons **166**

Das Dihydropyrimidon **166** wurde über eine Multikomponenten-Eintopf-Reaktion aus den kommerziell erhältlichen Substanzen Thiophen-2-carbaldehyd (**168**), Thioharnstoff (**169**) und Ethylcyanoacetat (**170**) hergestellt (Abbildung 98). Die Zugabe von Kaliumcarbonat in Ethanol lieferte bei 78 °C das gewünschte Produkt nach Umkristallisation aus Wasser in 54% Ausbeute.

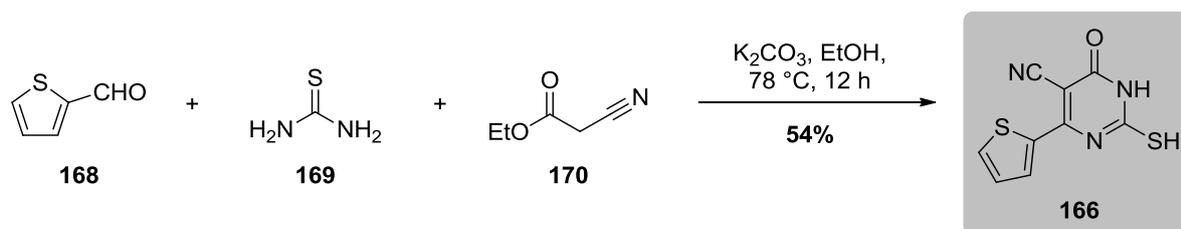


Abbildung 98: Synthese des Dihydropyrimidons **166** über eine Multikomponenten-Reaktion.

3.2 Synthese der α -Bromacetophenone **167a-g**

Die bisherige Synthese des Methylketons **261a** verlief über zwei Stufen und sah zunächst eine Bildung des Weinreb-Amids **260a** vor. Eine anschließende Methylierung führte zu dem gewünschten Acetophenon **261a** in 70% Gesamtausbeute (Abbildung 99).

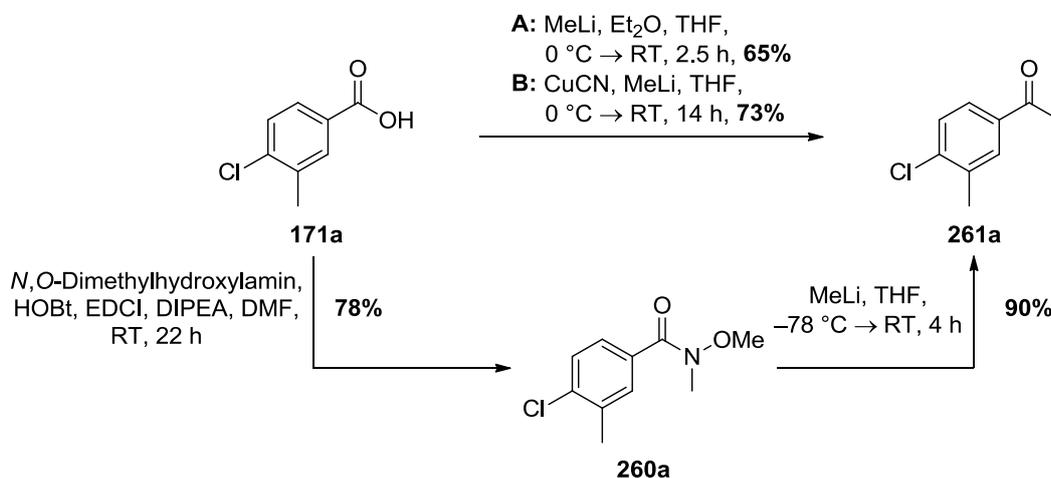


Abbildung 99: Unterschiedliche Reaktionspfade zu Methylketon **261a**.

Um einen kürzeren Zugang zu den Methylketonen zu ermöglichen und die Syntheseroute somit zu verkürzen, wurde die direkte Methylierung der Benzoesäure **171a** untersucht. Die Umsetzung mit Methyllithium in einem Diethylether-Tetrahydrofuran-Gemisch analog zu der Gilman-van Ess-Methode lieferte das gewünschte Acetophenon **261a** in einer Ausbeute von 65%.¹³¹ Als unerwünschtes Nebenprodukt wurde in dieser Reaktion der durch zweifache Methylierung entstandene tertiäre Alkohol isoliert.

Eine weitere Möglichkeit der direkten Ketonsynthese bildet der Einsatz von *in situ* generierten Organocupraten.¹³² Unter Verwendung von Kupfer(I)cyanid und Methyllithium in Tetrahydrofuran konnte die Ausbeute auf 73% gesteigert werden. Analog zu dieser Methode wurden sechs weitere, unterschiedlich substituierte Acetophenone **261b-g** mit Ausbeuten von bis zu 89% hergestellt (Abbildung 100).

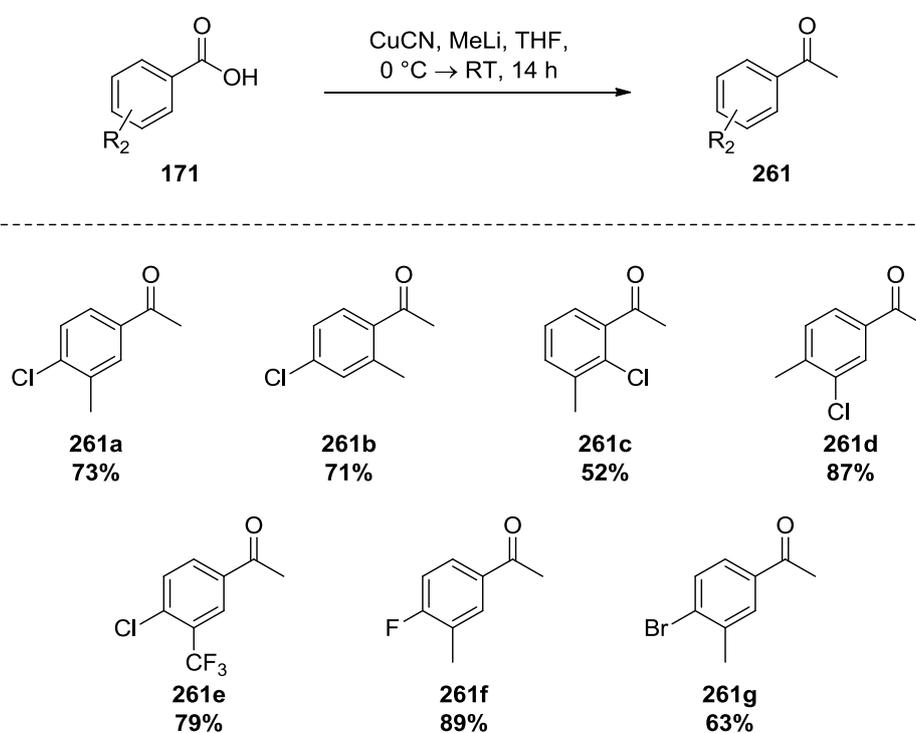


Abbildung 100: Synthese der Methylketone **261a-g**.

Neben den Konstitutionsisomeren **261b-d**, die sich durch die Position des Methyl- oder Chlor-Substituenten von **261a** unterscheiden, wurde auch die Methylgruppe gegen einen Trifluormethyl-Substituenten ausgetauscht (**261e**) sowie das Halogen in *para*-Position variiert (**261f-g**). Der Einsatz von elektronegativeren Substituenten bringt durch eine geringere Elektronendichte im Ring eine Verbesserung der Ausbeute mit sich (f (F) > a (Cl) > g (Br); e (CF₃) > a (CH₃)). Bei der Änderung des Substitutionsmusters fiel auf, dass die *ortho*-substituierten Acetophenone **261b** und **261c** zu einer Deaktivierung führen, die höchstwahrscheinlich auf sterische Aspekte zurückzuführen ist. Besonders Verbindung **261c**

mit einem Chlor-Substituenten in *ortho*-Position konnte nur in einer geringen Ausbeute von lediglich 52% erhalten werden. Durch den Austausch der beiden Substituenten in 3- und 4-Position (**261d**) wurde jedoch eine sehr gute Ausbeute von 87% erreicht.

Die Bromierung der resultierenden Methylketone **261a-g** in α -Position erfolgte unter Verwendung von Phenyltrimethylammoniumtribromid (PTAT) in Tetrahydrofuran und führte in guten Ausbeuten von bis zu 87% zu den gewünschten α -Bromacetophenonen **167a-g** (Abbildung 101).¹³³ Die elektronischen und sterischen Faktoren scheinen in dieser Reaktion eher eine untergeordnete Rolle zu spielen, da die geringe Varianz in der Ausbeute keinem eindeutigen Muster zu folgen scheint. Eine nennenswerte Ausnahme bildet das α -Bromacetophenon **167d**, das als einzige Verbindung einen Halogen-Substituenten in *meta*-Stellung aufweist und die mit Abstand beste Ausbeute von 87% erbringt.

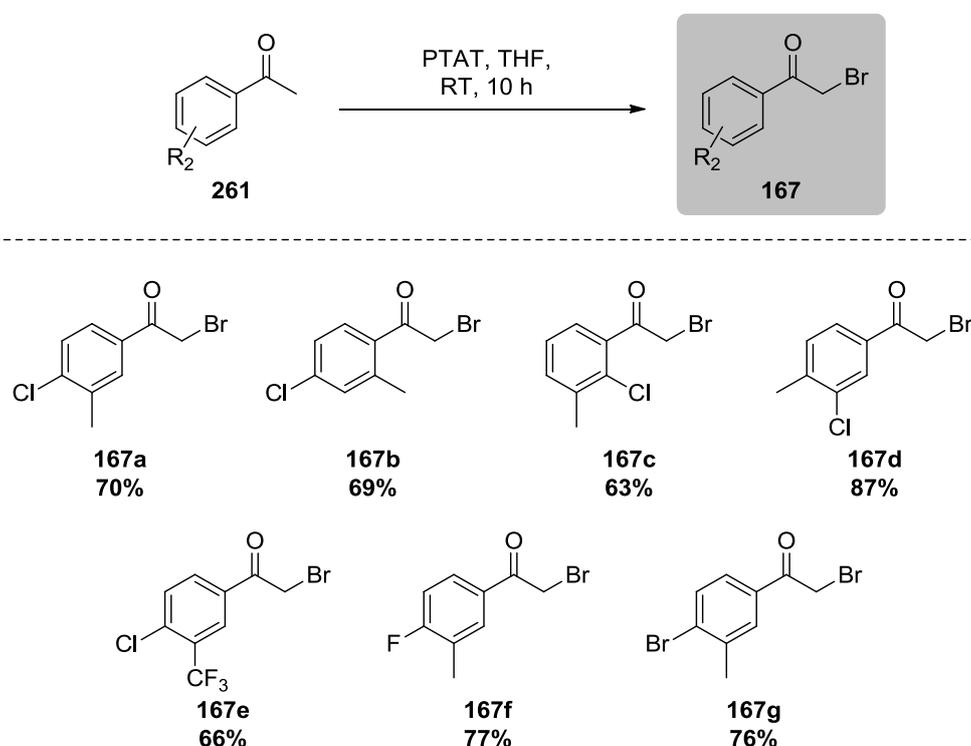


Abbildung 101: Synthese der α -Bromacetophenone **167a-g**.

3.3 Synthese der potentiellen Hsp47-Inhibitoren **84a-g**

Die Kupplung der beiden Bausteine erfolgte über eine nucleophile Substitution unter Zusatz von Kaliumcarbonat in Dimethylformamid. Um die zweifache Substitution des α -Bromacetophenons **167** am Dihydropyrimidonring zu vermeiden, wurden die beiden Komponenten im Verhältnis 1:1 eingesetzt. Eine Umkristallisation aus Methanol oder Ethanol führte zu den gewünschten potentiellen Hsp47-Inhibitoren **84a-g** in bis zu 54% Ausbeute (Abbildung 102). Ein Rückschluss vom Substitutionsmuster auf die Ausbeute ist schwierig, da die sehr

unterschiedlichen aber durchweg problematischen Lösungs- und Kristallisationseigenschaften der Verbindungen zu hohen Ausbeuteverlusten führten. Als auffällig erwiesen sich aber die besonders guten Ausbeuten für die Fluor-substituierte Verbindung **84f** (53%) und den potentiellen Inhibitor mit Chlor-Substituenten in *meta*-Position **84d** (54%) sowie die mäßige Ausbeute bei der Verwendung eines *ortho*-Chlor-Substituenten **84c** (20%). Bereits in den vorangegangenen Syntheseschritten wurden diese Trends in der Ausbeute beobachtet. Da die geplanten medizinischen Tests zur Bestimmung der Aktivität besonders reine Verbindungen erforderten und aufgrund der geringen Löslichkeit der Substanzen eine präparative chromatographische Trennung nicht möglich war, war eine Reinigung über Kristallisation unabdingbar.

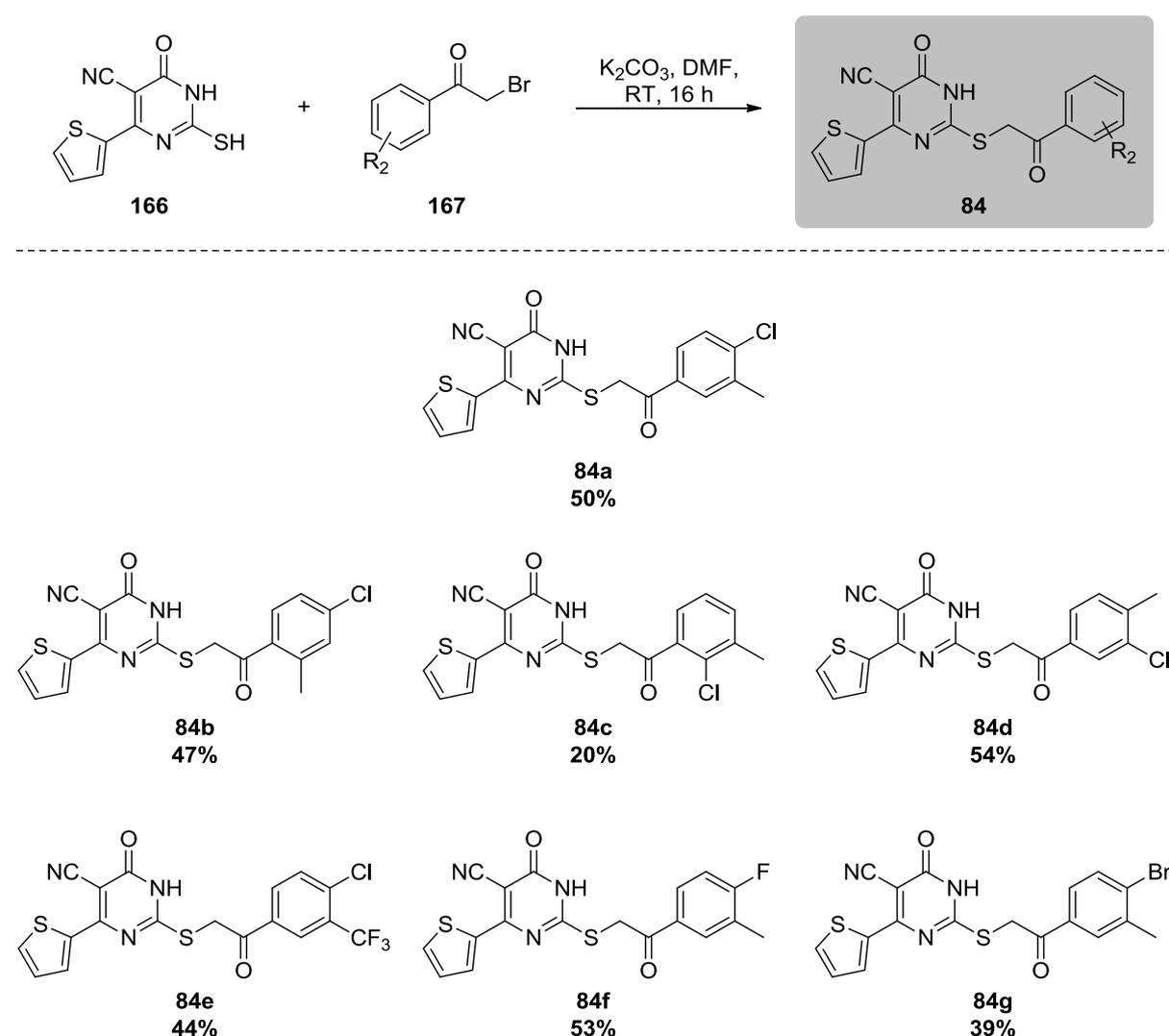


Abbildung 102: Synthese der potentiellen Hsp47-Inhibitoren **84a-g**.

Zusammengefasst wurden neben der bereits bekannten Verbindung **84a** sechs weitere potentielle Hsp47-Inhibitoren mit unterschiedlichem Substitutionsmuster am aromatischen

Benzolsystem hergestellt. Die ursprüngliche Syntheseroute konnte bei leicht verbesserten Ausbeuten um eine Stufe verkürzt werden und führte in drei linearen Stufen ausgehend von den kommerziell erhältlichen Benzoesäuren **171a-g** in bis zu 41% Gesamtausbeute zu den gewünschten Zielverbindungen. Nach dem in Kapitel A. 4.4 beschriebenen Verfahren⁷¹ erfolgt die Bestimmung der biologischen Aktivität im Rahmen einer Kooperation mit dem Arbeitskreis Zimmermann. Bei der Verfassung dieser Dissertation lagen noch keine Ergebnisse zur inhibitorischen Wirkung der synthetisierten Verbindungen vor.

3.4 Diskussion der spektroskopischen Daten von Verbindung **84f**

Im Folgenden sollen einige ausgewählte spektroskopische Daten eines potentiellen Hsp47-Inhibitors näher diskutiert werden. Aufgrund der pharmakologischen Bedeutung von Fluor-Substituenten und der resultierenden interessanten Aufspaltung der Signale wurde Verbindung **84f** für die Diskussion ausgewählt. Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte über entsprechende zweidimensionale NMR-Spektren (COSY, HSQC und HMBC) sowie über die unterschiedlichen Intensitäten der Signale im ¹³C-NMR. Das ¹H-NMR-Spektrum wurde bei 35 °C in deuteriertem Dimethylsulfoxid bei einer Frequenz von 600 MHz aufgenommen und ist in Abbildung 103 dargestellt.

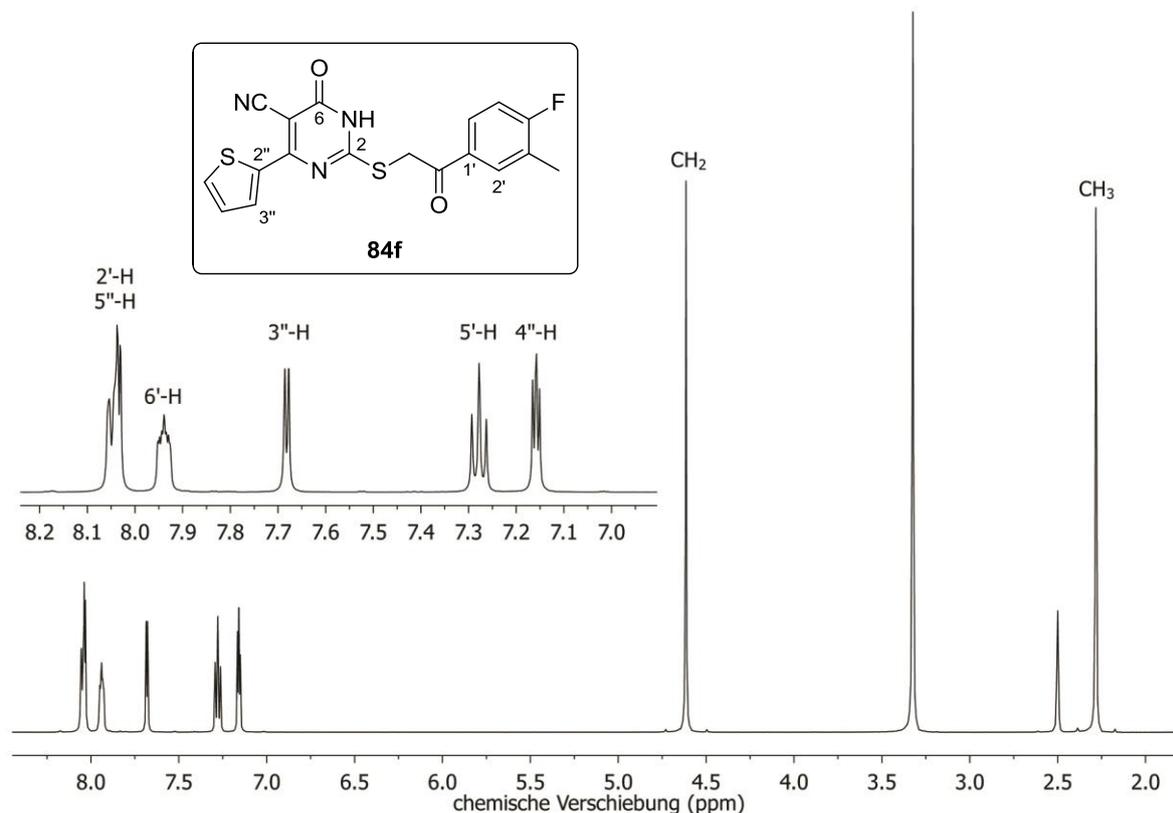


Abbildung 103: ¹H-NMR Spektrum von Verbindung **84f**.

Am stärksten ins Hochfeld verschoben resonieren erwartungsgemäß die Wasserstoffatome der aromatischen Methylgruppe bei $\delta = 2.32$ ppm in Form eines Singulets. Ebenfalls als Singulett und durch den benachbarten Thioether und die Carbonylgruppe entschirmt erscheint das Signal der verknüpfenden Methylengruppe bei $\delta = 4.65$ ppm.

Im aromatischen Bereich des Spektrums wurden die Signale über das Kopplungsmuster und die Crosspeaks im COSY-Spektrum zugeteilt. Das Dublett vom Dublett bei $\delta = 7.20$ mit den Kopplungskonstanten $J = 4.9$ Hz und 4.0 Hz konnte so mit eindeutig dem 4''-H am Thiophen-Ring zugeordnet werden. Das Signal des 5'-H erscheint als Pseudotriplett mit einer Kopplungskonstante von $J = 9.1$ Hz bei $\delta = 7.32$ ppm. Neben der Interaktion mit dem benachbarten aromatischen Wasserstoffatom 6'-H liegt auch eine Kopplung mit dem Fluor-Substituenten an 4'-Position vor. Das Dublett vom Dublett bei $\delta = 7.72$ ppm ist dem 3''-H zuzuordnen und zeigt neben der *ortho*-Kopplung von $J = 4.9$ Hz auch eine *meta*-Kopplung von $J = 0.7$ Hz zu dem 5''-H. Bei $\delta = 7.98$ ppm zeigt das 6'-H ein Signal in Form eines zentrierten Multipletts. Die erwartete *ortho*-Kopplung zu 5'-H sowie die *meta*-Kopplung zu 2'-H und die Kopplung zu dem Fluor-Substituenten konnten nicht eindeutig aufgeschlüsselt werden. Bei $\delta = 8.07$ ppm resoniert das 5''-H in Form eines Dubletts vom Dublett mit den erwarteten Kopplungskonstanten von $J = 4.0$ und 0.7 Hz. Das Signal überlagert sich mit dem Dublett vom Dublett des 2'-H bei $\delta = 8.09$ ppm. Die Kopplungskonstante von $J = 7.8$ Hz ist dabei auf die Kopplung mit dem Fluor-Substituenten zurückzuführen während die kleinere Kopplungskonstante von $J = 2.0$ Hz über eine *meta*-Kopplung mit dem Wasserstoffatom an C-6' zu erklären ist. Aufgrund von schnellen Austauschprozessen ist in dem Spektrum kein Signal für das Wasserstoffatom an N-1 bzw. N-3 zu finden.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum wurde bei einer Frequenz von 126 MHz und in deuteriertem Dimethylsulfoxid bei 35 °C aufgenommen (Abbildung 104). Die Zuordnung der Wasserstofftragenden Kohlenstoffatome erfolgte größtenteils über das HSQC-Spektrum, während die quartären Kohlenstoffatome mithilfe des HMBC-Spektrums identifiziert wurden.

Im Hochfeldbereich des Spektrums sind erwartungsgemäß das Signal für die aromatische Methylgruppe bei $\delta = 14.9$ ppm sowie das Signal der verknüpfenden Methylengruppe bei $\delta = 38.2$ ppm zu finden. Das sp^2 -hybridisierte C-5 des Dihydropyrimidonsystems zeigt eine typische Verschiebung von $\delta = 86.2$ ppm während die substituierte Cyano-Gruppe wie für aromatische Nitrile üblich bei $\delta = 121.2$ ppm resoniert. Das Dublett bei $\delta = 116.2$ ppm konnte dem C-5' zugeordnet werden, wobei die Kopplungskonstante von $J = 22.9$ Hz auf den benachbarten Fluor-Substituenten zurückzuführen ist. Ebenfalls als Dublett mit einer

Kopplungskonstante von $J = 17.8$ Hz erscheint das Signal des quartären Kohlenstoffatoms in 3'-Position.

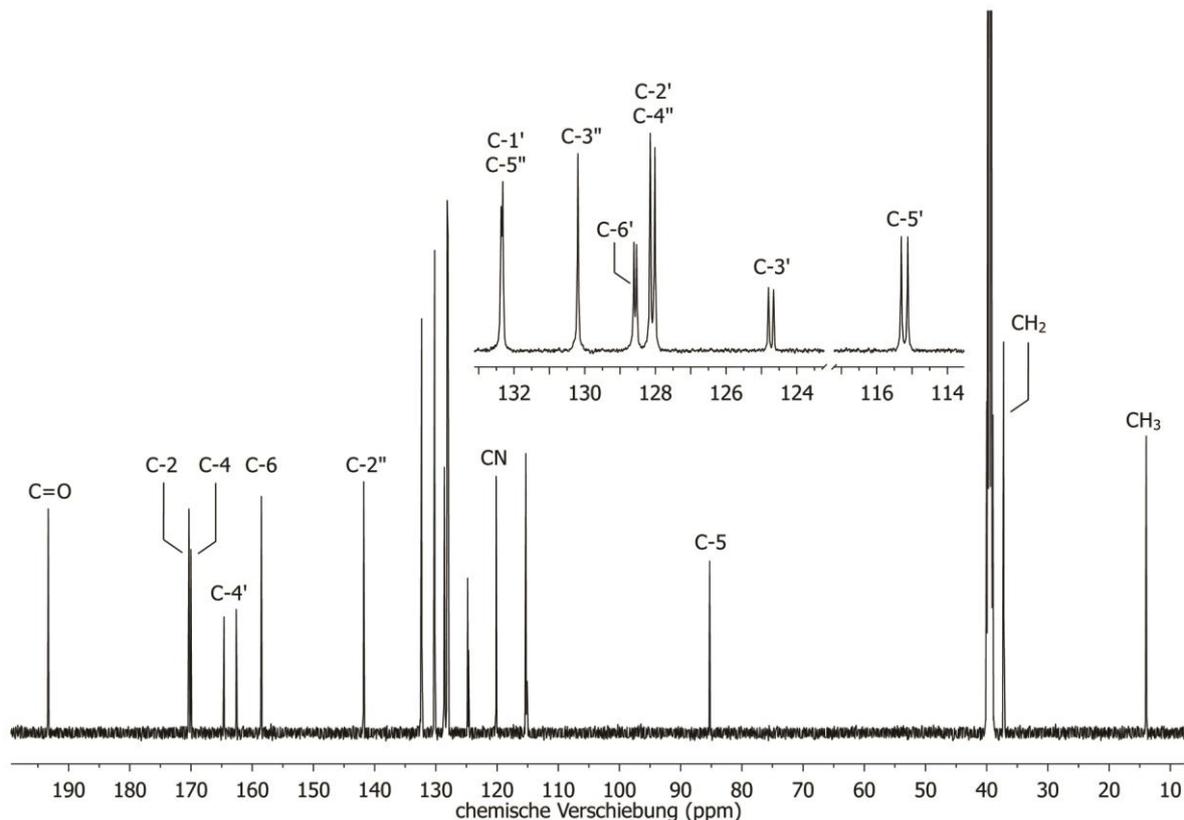


Abbildung 104: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **84f**.

In dem Bereich von $\delta = 128.9$ – 129.1 ppm befinden sich die Signale von C-4'' und C-2'. Aufgrund der durch den Fluor-Substituenten hervorgerufenen Aufspaltung des C-2'-Signals ist eine genauere Zuordnung jedoch nicht möglich. Das Signal für das aromatische C-6' bei $\delta = 129.5$ ppm zeigt ebenfalls eine Aufspaltung von $J = 9.4$ Hz, während das Wasserstoffatom-tragende Kohlenstoffatom C-3'' des Thiophens bei $\delta = 131.2$ ppm resoniert. Bei $\delta = 133.3$ ppm sind zwei Signale zu erkennen, die mithilfe des HSQC- und HMBC-Spektrums dem C-5'' und dem quartären C-1' zugeordnet werden konnten.

Durch das benachbarte Schwefelatom stark entschirmt, ist das Signal für das C-2'' bei $\delta = 142.8$ ppm zu finden. Das Signal des C-6 des Dihydropyrimidons zeigt eine für Amid-Kohlenstoffatome typische chemische Verschiebung von $\delta = 159.5$ ppm. Die direkte Bindung des C-4' zu dem Fluoratom in *ipso*-Position führt bei dem Signal bei $\delta = 164.6$ ppm zu einer sehr starken Aufspaltung von $J = 251.3$ Hz. Mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 194.3$ ppm am stärksten ins Tieffeld verschoben ist das Signal der verbrückenden Carbonyleinheit zu finden.

In dem ^{19}F -NMR-Spektrum, das ebenfalls bei 35 °C in deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommen wurde, resoniert das Fluoratom bei $\delta = 105.3$ ppm in Form eines zentrierten Multipletts.

Neben der NMR-Spektroskopie wurde der potentielle Hsp47-Inhibitor auch über massenspektrometrische Analysen identifiziert. Das ESI-Spektrum weist im positiven Modus einen Basispeak bei dem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis $m/z = 424.0$ für das $[\text{M}+\text{K}]^+$ -Addukt auf. Des Weiteren sind auch die erwartungsmäßen Konjugate $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($m/z = 386.0$) und $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($m/z = 408.0$) vorhanden. Im negativen Modus ist der Basispeak bei $m/z = 384.0$ dem $[\text{M}-\text{H}]^-$ -Konjugat sowie der Peak bei $m/z = 769.1$ dem $[2\text{M}-\text{H}]^-$ -Addukt zuzuordnen. Die Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ mit der berechneten exakten Masse von $m/z = 384.0282$ für das $[\text{M}-\text{H}]^-$ -Addukt wurde überdies durch ESI-HRMS mit einer gefundenen Masse von $m/z = 384.0285$ bestätigt.

C. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK

Das Ziel dieser Arbeit war der Zugang zu Agrar- und Pharmawirkstoffen durch organische Synthese. Aufgrund der teils schwierigen und kostspieligen Gewinnung von biologisch aktiven Naturstoffen aus natürlichen Quellen nimmt die technische Herstellung von neuen Wirkstoffen immer mehr an Bedeutung zu. Im ersten Teil wurde ein neuer Zugang zu Spinosyn-Analoga untersucht, in dem mit dem Ziel der Syntheseeffizienz und Wirtschaftlichkeitssteigerung strukturelle Veränderungen eingebaut wurden, welche die Komplexität der natürlichen Struktur verringern.

Zunächst wurde das tricyclische Grundgerüst **149** ausgehend von den kommerziell erhältlichen Bausteinen 3-Methoxybenzaldehyd (**176**) und L-Rhamnose sowie dem bereits synthetisierten Cyclopentenderivat *rac*-**182** hergestellt. Ausgehend von Benzaldehyd **176** gelang die Synthese des Tricyclus **149** in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10% (Abbildung 105).

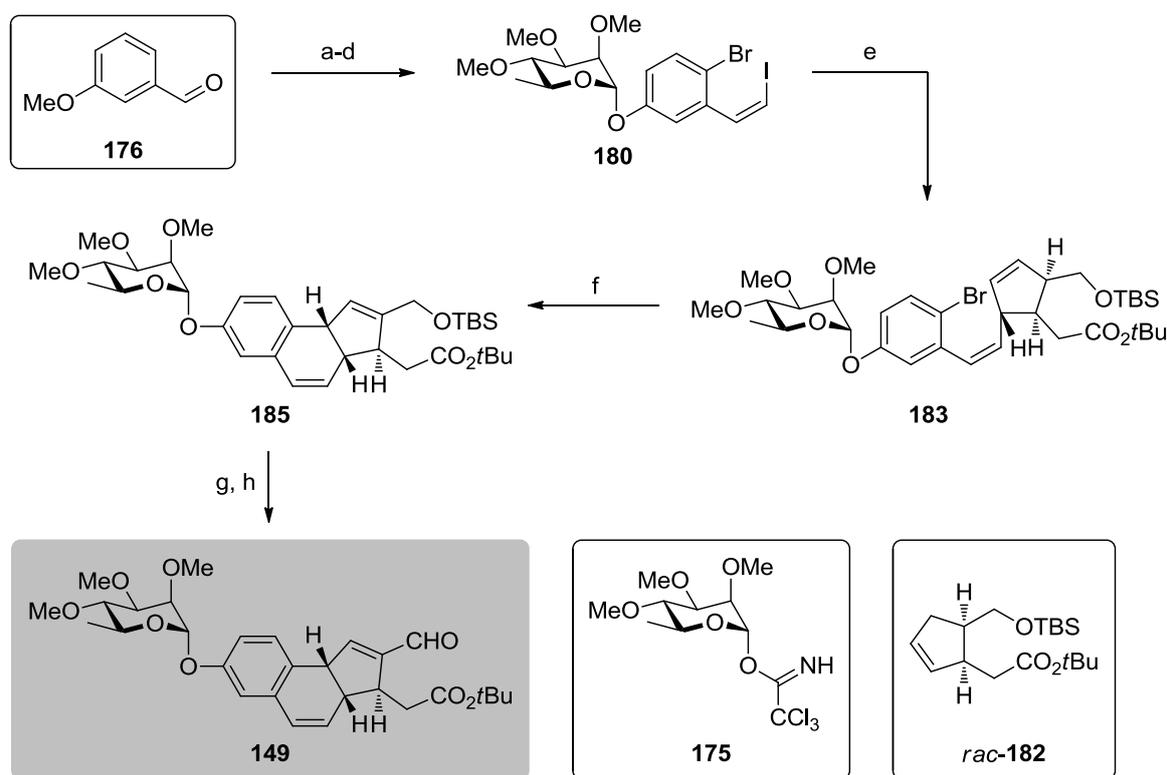


Abbildung 105: Synthese des tricyclischen Aldehyds **149**: a) Br_2 , CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 82%; b) BBR_3 , CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h, 80% (91% brsm); c) **175**, TMSOTf, MS 4 Å, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 85%; d) $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}]^+\text{I}^-$, KHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 90 min, 55%; e) *rac*-**182**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NaOAc, TBACl, DMF, RT, 24 h, 67%; f) Herrmann-Beller-Katalysator, TBAOAc, DMF, MeCN, H_2O , $130\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 58%; g) $p\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 4.5 h, 96%; h) DMP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 90 min, 75%.

Die Schlüsselschritte dieser Synthesesequenz bestehen in zwei aufeinanderfolgenden Palladium-katalysierten Heck-Reaktionen, über die die beiden Ringsysteme **180** und **182** miteinander verknüpft werden.

Bei dem Aufbau der Seitenkette **214**, die im Verlauf der Synthese den Makrocyclus D stellen soll, bestand die Hauptproblematik in dem enantioselektiven Aufbau des sekundären Alkohols und der Vermeidung von Schutzgruppenscrambling. Der MEM-Ether **204** stellte sich schließlich als das beste Substrat für die Glycosylierungsreaktion heraus. So konnte bei der Verknüpfung des sekundären Alkohols **204** mit dem Trichloracetimidat **197** eine Gesamtausbeute von 71% und eine α/β -Selektivität von 1:1.5 erzielt werden (Abbildung 106). Die α/β -Selektivität ist aufgrund eines fehlenden Substituenten an C-2 der Zuckereinheit erwartungsgemäß nicht besonders hoch.

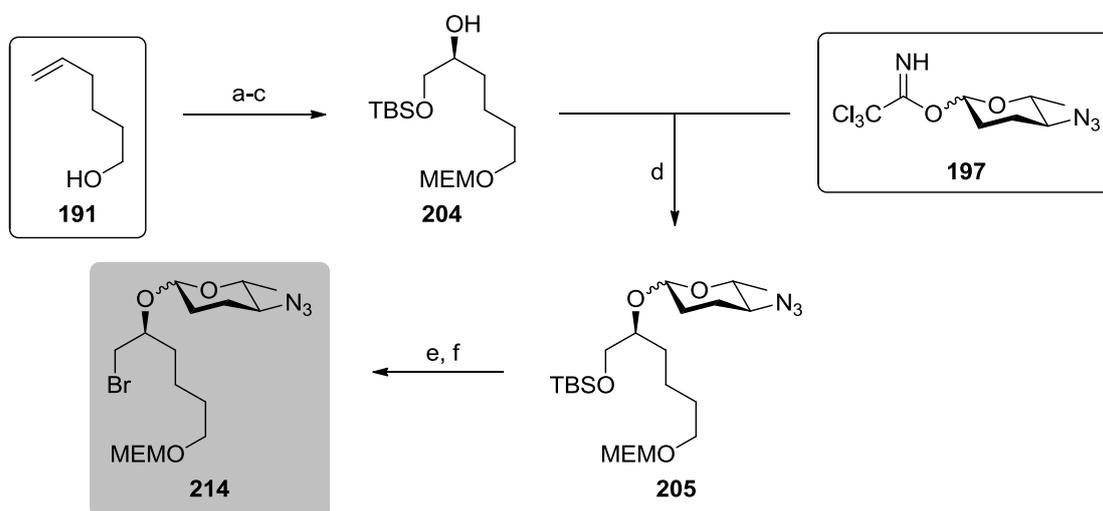


Abbildung 106: Synthese der Seitenkette **214**: a) MEMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h, 95%; b) AD-mix α , *t*BuOH, H₂O, -10 °C, 3 h, quant. (>99% *ee*); c) TBSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 0 °C, 3 h, 77%; d) Et₃SiH, I₂, MS 5 Å, PhMe, -90 °C, 8 h, α : 30%, β : 41%; e) TBAF, THF, RT, 3 h, α : 65%, β : 63%; f) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, RT, 2 h, α : 25%, β : 25%.

Ein weiterer Schlüsselschritt dieser Synthese ist die stereoselektive Einführung der Hydroxygruppe ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Hexenol **191** über eine Sharpless Dihydroxylierung. In einer hochkonzentrierten Lösung konnte bei sehr tiefen Temperaturen selektiv der (*S*)-Alkohol gebildet werden. Über den gesamten Synthesabschnitt konnten aus **191** in sechs linearen Schritten 5% der gewünschten β -verknüpften Seitenkette **214** und 4% des α -Glycosids **214** erhalten.

Da in einer parallel durchgeführten Untersuchung eine Kupplung der beiden Bausteine **149** und **214** über eine Lithium-vermittelte 1,2-Addition nicht bewerkstelligt werden konnte, wurden die letzten beiden Stufen dieser Synthese nicht weiter optimiert.

Als aussichtsreichstes alternatives Derivat stellte sich das über eine Ester-Brücke verknüpfte Analogon **262** heraus, bei dem die Kupplung der Bausteine **237** und **232** nach *in situ* Aktivierung der Carbonsäure erfolgt (Abbildung 107). Beide Kupplungspartner wurden in jeweils zwei Schritten aus Zwischenstufen der ursprünglichen Synthesesequenz aufgebaut. Die massenspektrometrische Reaktionskontrolle der finalen Kupplungsreaktion zeigte einen kompletten Umsatz der Carbonsäure **237** mit dem Alkohol **232**, wobei ausschließlich das gewünschte Kupplungsprodukt **238** gebildet wurde, das allerdings nicht von dem im Überschuss eingesetzten Alkohol abgetrennt werden konnte. Eine erneute Reaktionsführung unter dem Einsatz von äquimolaren Mengen von **232** war aufgrund von fehlenden Substanzmengen an **237** nicht mehr möglich.

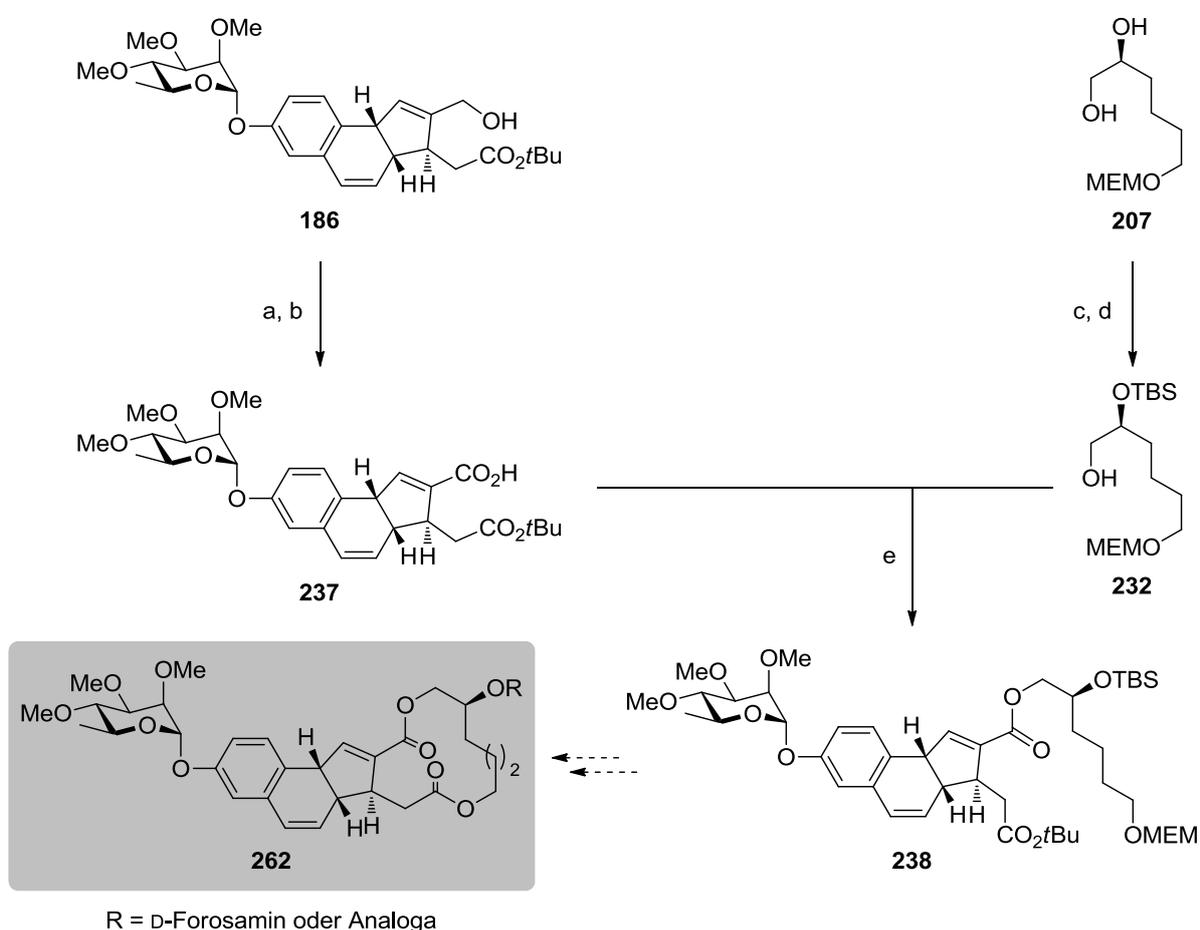


Abbildung 107: Syntheseweg zu alternativen Spinosyn-Analoga des Typs **262**: a) MnO_2 , NaCN, MeOH, *n*Hexan, RT, 2.5 d, 87%; b) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , MeOH, H_2O , RT, 1 h, 97%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2.5 h, 99%; d) $\text{HF} \cdot \text{py}$, THF, py, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 66%; e) DCC, DMAP, Et_2O , CHCl_3 , RT, 4.5 h.

Ausgehend von dem Kupplungsprodukt **238** ist nach Entschützung der Carbonsäure und des MEM-geschützten Alkohols eine Makrolactonisierung nach Yamaguchi denkbar. In vorangegangenen Arbeiten wurde diese Methode bei ähnlichen Systemen bereits erfolgreich

angewendet.¹³⁴ Im Anschluss an den Aufbau des Makrolactons kann nach TBS-Entschützung entweder der Aminozucker Forosamin oder ein beliebiger Aminoalkohol eingeführt werden, um zu Spinosyn-Analoga des Typs **262** zu gelangen.

Hierzu wurden fünf Forosamin-Analoga in ein bis zwei Stufen mit hervorragenden Ausbeuten synthetisiert (Abbildung 108). Neben der Synthese der vier elektrophilen Verbindungen **222a-d** gelang auch die Herstellung eines nucleophilen Analogons (**225**), das in alternativen Synthesestrategien für die Fertigung neuer Spinosyn-Analoga eingesetzt werden kann.

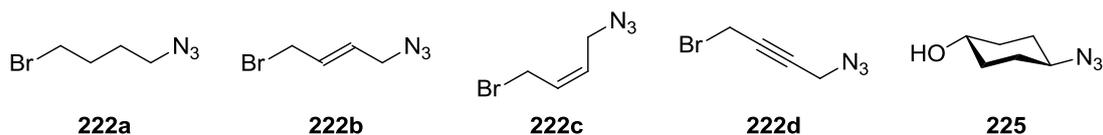


Abbildung 108: Synthetisierte Forosamin-Analoga.

Um die im Arbeitskreis Tietze entwickelte Glycosylierungsmethode zur selektiven Einführung des Aminozuckers Forosamin weiter zu etablieren, wurde in einer Kooperationsarbeit mit der Bayer AG das Spinosyn-Aglycon **156** mit dem Trichloracetimidat **197** umgesetzt (Abbildung 109). Hierbei ist die Wahl des Lösungsmittels von großer Bedeutung. So wurden in Toluol nur 7%, in Dichlormethan dagegen 51% des gewünschten Glycosids **156** bei einer verbesserten α/β -Selektivität von 1:1.5 erhalten. Dies ist beachtlich, da diese Glycosylierung üblicherweise nur an sehr kleinen Molekülen in akzeptablen Ausbeuten durchführbar ist.

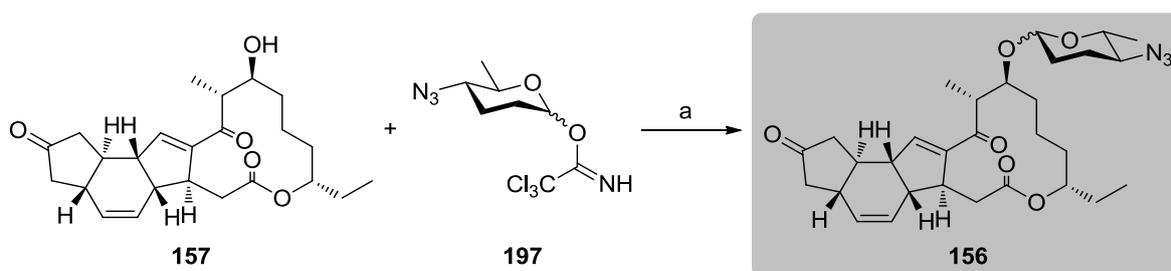


Abbildung 109: Glycosylierung des Spinosyn-Analogons **156**: a) Et_3SiH , I_2 , MS 3 Å, CH_2Cl_2 , -87°C , 8 h, α : 21%, β : 30%.

Neben einem synthetischen Zugang zu Analoga des Agrarwirkstoffes Spinosyn A beschäftigte sich diese Arbeit außerdem mit einer enantioselektiven Synthese des Naturstoffes (+)-Lincoxepin.

Zunächst wurden das Vinylsilan **164** und das Benzylbromid **165** in jeweils vier Stufen aus den kommerziell erhältlichen Verbindungen **243** und **239** hergestellt und anschließend über eine Benzylierung miteinander verbunden (Abbildung 110). Die Synthese des Benzylbromids **165**

erfolgte ausgehend von dem Dioxol **239** in einer Gesamtausbeute von 40%, während das Vinylsilan **164** in 30% Gesamtausbeute erhalten wurde. Eine basenvermittelte Kupplung der beiden Bausteine konnte mit quantitativer Ausbeute realisiert werden.

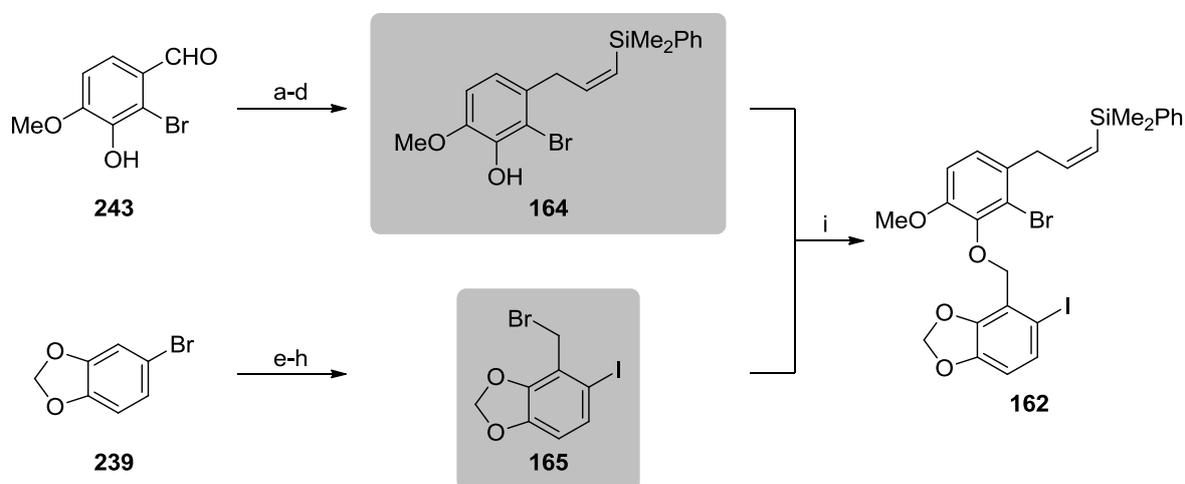


Abbildung 110: Synthese und Kupplung der Bausteine **164** und **165**: a) I_2 , $nBuLi$, THF $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90 min, 84%; b) DMF, LDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 14 h; c) $NaBH_4$, EtOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 67% über 2 Stufen; d) PBr_3 , CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 71%; e) Ac_2O , K_2CO_3 , MeCN, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, quant.; f) Ethyldimethylphenylsilan, $nBuLi$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, 53%; g) $HSiMe_2Ph$, TFA, PhMe, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 80%; h) DIBAL-H, $nHexan$, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min, 71%; i) K_2CO_3 , MeCN, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 3.5 h, quant..

Ausgehend von Verbindung **162** wurde der Naturstoffe (+)-Lincoxepin (**69**) in sechs weiteren Schritten mit einer Gesamtausbeute von 56% aufgebaut (Abbildung 111). Nach einer Sonogashira-Reaktion mit anschließender Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion wurde das stereogene Zentrum über eine asymmetrische Hydroborierung eingeführt.

Drei weitere Stufen führten nach Enantiomerenanreicherung über HPLC an chiraler stationärer Phase zu dem gewünschten Naturstoff in $>99\%$ *ee*.

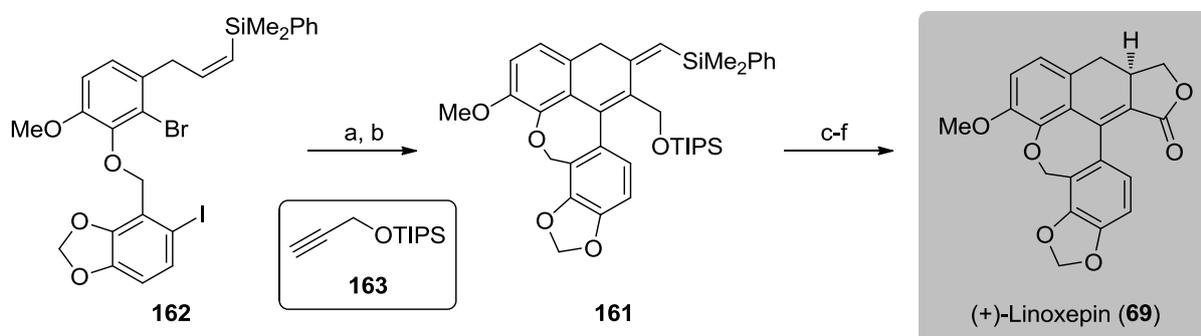


Abbildung 111: Synthese von (+)-Lincoxepin (**69**): a) **163**, $Pd(PPh_3)_4$, CuI, TBAOAc, 1,4-Dioxan, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 93%; b) $Pd(OAc)_2$, DavePhos, Ag_2CO_3 , DMAP, PhMe, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, bis zu 99%; c) 1. $(-)-(ipc)BH_2$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2. NaOH, H_2O_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min, 77%, 52% *ee*; d) TBAF, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 89%; e) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 2.5 h; f) I_2 , K_2CO_3 , $tBuOH$, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 4.5 h, 89% über 2 Stufen.

Durch den im Rahmen dieser Arbeit optimierten enantioselektiven Aufbau des Stereozentrums konnte die Gesamtausbeute von 30% auf hervorragende 32% über elf Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Bromovanin (**243**) verbessert werden. Die Naturstoffsynthese von (+)-Lincoxepin mit einer Domino-Carbopalladierung-Heck-Reaktion und einer asymmetrischen Hydroborierung als Schlüsselschritte ist somit die bis zu diesem Zeitpunkt effektivste Syntheseroute zu dem enantiomerenreinen Naturstoff.

Darüber hinaus konnte durch EXSY-Experimente die Stabilität der chiralen Achse der Atropisomere (*S,S_a*)-**160** und (*S,R_a*)-**160** bestimmt werden (Abbildung 112). Hierbei fiel besonders die Lösungsmittelabhängigkeit der Aktivierungsenthalpien auf.

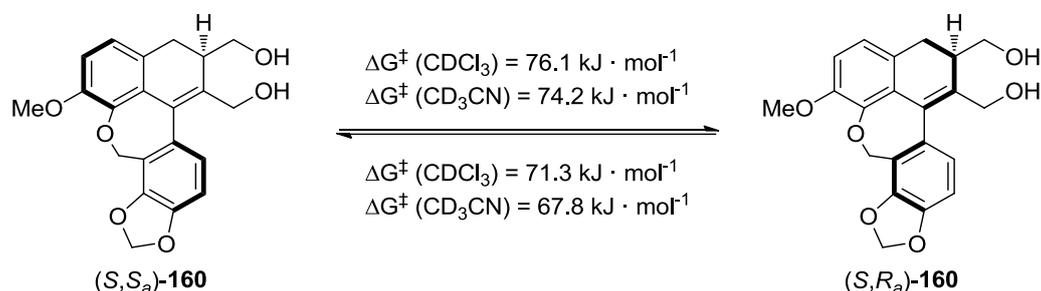


Abbildung 112: Aktivierungsenthalpien des Isomerisierung bei 298 K.

Der letzte Teil dieser Arbeit befasste sich mit einem schnellen synthetischen Zugang zu potentiellen Hsp47-Inhibitoren. Der Grundgedanke war es, in dem aromatischen Phenylring verschiedene Substituenten und Substitutionsmuster einzuführen.

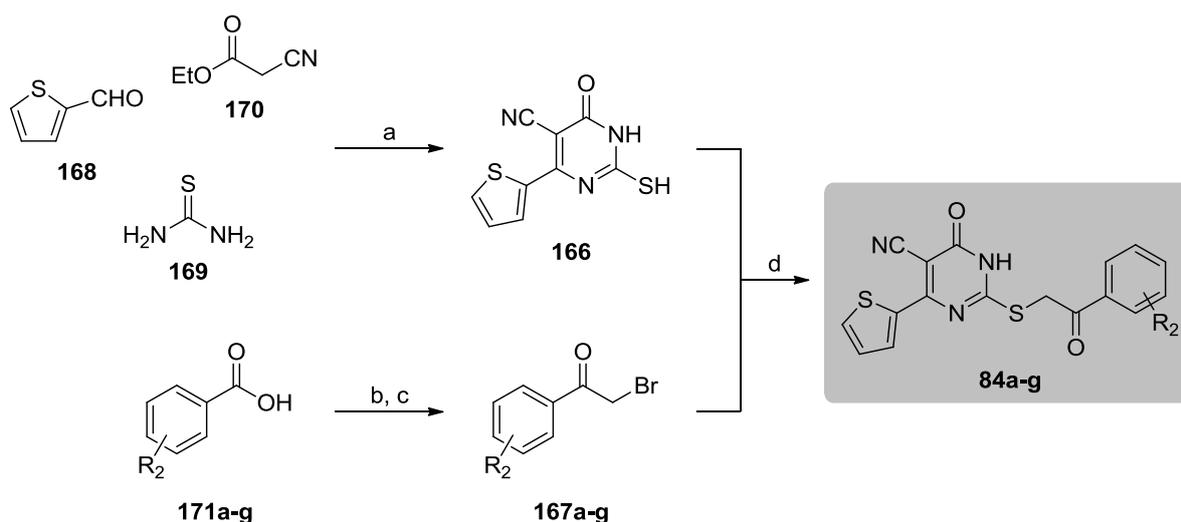


Abbildung 113: Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren **84a-g**: a) K_2CO_3 , EtOH, 78 °C, 12 h, 54%; b) MeLi, CuCN, THF, 0 °C \rightarrow RT, 16 h, bis zu 89%; c) PTAT, THF, RT, 14 h, bis zu 87%; d) K_2CO_3 , DMF, RT, 16 h, bis zu 54% nach Kristallisation.

Ausgehend von den Benzoesäuren **171a-g** gelang die Synthese der sieben potentiellen Inhibitoren **84a-g** in einer Gesamtausbeute von bis zu 41% nach Kristallisation über drei Stufen (Abbildung 113). Das Dihydropyrimidongrundgerüst **166** wurde dabei über eine Multikomponenten-Eintopf-Reaktion in 54% Ausbeute aufgebaut.

Die ursprüngliche Syntheseroute, die bei der Synthese von Hsp47-Inhibitoren mit Modifikationen des Thiophenrings angewandt wurde, konnte dabei unter verbesserten Ausbeuten um eine Stufe verkürzt werden. Die Ergebnisse der biologischen Aktivitäten der Inhibitoren **84a-g**, die in einer Kooperationsarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Zimmermann analysiert werden, lagen zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch nicht vor.

D. EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Sämtliche Umsetzungen wurden, soweit wasserfreies Arbeiten unter Ausschluss von Luft erforderlich war, in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt.

1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden über 3-Ångström-Molekularsieb getrocknet, welches zuvor in einem Vakuumtrockenschrank Vacutherm 6025 der Firma *Heraeus Instruments* bei 100 °C *in vacuo* aktiviert wurde. Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden entweder in *p.a.*-Qualität oder nach vorheriger Reinigung durch Destillation bzw. Umkristallisation eingesetzt. Zur Gewährleistung der Trockenheit von wasser- oder sauerstoffempfindlichen Reagenzien wurden diese in einer Trockenbox des Modells LABmaster sp der Firma *MBraun* gelagert und abgewogen.

1.3 Verwendete Geräte

1.3.1 Drehwerte

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter P-2000 der Firma *Jasco* gemessen.

1.3.2 Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit Hilfe eines vollautomatischen Schmelzpunktbestimmungsgeräts Modell MPA120 (EZ-Melt) der Firma *Stanford Research Systems*.

1.3.3 Infrarotspektren

Infrarotspektren wurden mit dem Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* aufgenommen. Alle Substanzen wurden direkt auf eine ATR-Einheit aufgetragen (*neat*).

1.3.4 UV/Vis-Spektren

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit dem Modell V-630 der Firma *Jasco*. Die Messung erfolgte im Wellenlängenbereich von 190-600 nm.

1.3.5 ^1H -NMR-Spektren

^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Mercury 300 (300 MHz), Unity 300 (300 MHz) und Inova 600 (600 MHz) der Firma *Varian* sowie dem Gerät Avance 300 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Referenziert wurde auf das jeweilige Lösungsmittel. Die Multiplizitäten von Signalen erster Ordnung wurden wie folgt bezeichnet: s (Singulett), s_{br} (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint. (Quintett), dd (Dublett von Dubletts) usw. Signale, die durch Überlagerung oder Anteile höherer Ordnung nicht interpretierbar waren, wurden mit m (Multiplet) bzw. m_c (symmetrisches, zentriertes Multiplet) bezeichnet. Zur Bezeichnung aromatischer Protonen oder Kohlenstoffatome werden folgende Abkürzungen verwendet: *i* (ipso), *o* (ortho), *m* (meta), *p* (para). Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) aufgeführt und beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf ^1H - ^1H -Kopplungen.

1.3.6 ^{13}C -NMR-Spektren

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem Modell Inova 500 (125.7 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind den ^1H -breitbandenkoppelten Spektren entnommen und in Einheiten der δ -Skala angegeben. Die Signalmultiplizitäten wurden durch die APT-Pulsfolge ermittelt. Referenziert wurde auf das jeweilige Lösungsmittel. Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe eines Korrelationsspektrums zwischen ^1H - und ^{13}C -Kernen.

1.3.7 ^{19}F -NMR-Spektren

^{19}F -NMR-Spektren wurden mit dem Modell Mercury 300 (282 Mhz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben.

1.3.8 ^{31}P -NMR-Spektren

^{31}P -NMR-Spektren wurden mit dem Modell Mercury 300 (122 Mhz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben.

1.3.9 Massenspektren

Zur Aufnahme der EI-Spektren diente ein doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan*. Als Ionisierungsmethode kam dabei die Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) zum Einsatz. ESI-MS-Spektren wurden mit dem Time-of-Flight Massenspektrometer micrOTOF der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an dem 7-Tesla-Fourier-Transform-Ion-Cyclotron-Resonance

(FTICR)-Massenspektrometer Apex IV der Firma *Bruker* sowie am micrOTOF. Angegeben werden die Quotienten aus Masse zu Ladung, sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100$). Zur Aufnahme und Auswertung der Spektren diente das Programm XMASS.

1.3.10 Kältetechnik

Die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen erfolgte unter der Verwendung von Kryostaten (*Haake* EK90, *Haake* EK101 & *Julabo* FT902 mit Ethanol/*iso*Propanol als Kühlmittel) und geeigneten Kühlmischungen (Trockeneis/Aceton; Natriumchlorid/Eis).

1.4 Chromatographische Methoden

1.4.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

Es wurden DC-Folien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion (254 nm, 365 nm) dienten Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.75 g Vanillin, 5 mL konz. H₂SO₄, 130 mL Methanol und 15 mL Essigsäure), Molybdato-phosphorsäure-Lösung (5 g Molybdato-phosphorsäure, 100 mL EtOH) und Hanessian's Stain (5 g Ammoniummolybdat, 1 g Cersulfat, 10 ml konz. H₂SO₄, 90 mL H₂O) als Anfärbereagenzien.

1.4.2 Säulenchromatographie (SC)

Säulenchromatographische Reinigungen erfolgten mit Kieselgel der Firma *Merck* (Geduran[®] Si60, $\varnothing = 40\text{--}63\ \mu\text{m}$) unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie, typ. 0.1–0.8 bar). Die analog der DC verwendeten Eluentien wurden vor Verwendung nach den üblichen Labormethoden getrocknet und destilliert.

1.4.3 Analytische HPLC

Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, einer Mischkammer LG-1590-04, einem Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und der Steuerung LC-Net II/ADC vorgenommen. Für die Injektion wurde ein automatischer Probenwechsler (Autosampler AS-2055) derselben Firma verwendet. Zur Bedienung, Datenerfassung und Datenauswertung wurden die Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurden die Säulen Chiralpak[®] IA (250×4.6 mm, 5 μm , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) sowie Chiralpak[®] IB (250×4.6 mm, 5 μm , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) mit chiraler stationärer Phase verwendet. Die verwendeten

Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität. Alle Proben wurden membranfiltriert mit Polytetrafluorethylen-(PTFE)-Filtern der Firma *Roth* (\varnothing 25 mm, 0.2 μm) bzw. *VWR* (\varnothing 13 mm, 0.2 μm).

1.4.4 Präparative HPLC

Präparative Trennungen wurden auf einem HPLC-System der Firma *Jasco*, ausgestattet mit zwei Lösungsmittelpumpen Modell PU-2087 PLUS und einem UV-Detektor Modell UV-2075 PLUS, vorgenommen. Verwendet wurden die Säulen Chiralpak[®] IA (250×20 mm, 5 μm , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) sowie Chiralpak[®] IB (250×10 mm, 5 μm , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) mit chiraler stationärer Phase. Die verwendeten Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität. Alle Proben wurden vor der Trennung membranfiltriert (siehe analytische HPLC).

2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

2.1 AAV1: Synthese der Acetophenone 261a-g

Zu einer gerührten Suspension von CuCN (5.0 Äq.) in THF (~1.7 mL/mmol) wurde bei 0 °C MeLi (1.6 M in Et₂O, 10.0 Äq.) getropft. Anschließend wurde bei 0 °C zu der klaren Lösung langsam die Benzoesäure **171** (1.0 Äq.) in THF (~5 mL/mmol) getropft und nach beendeter Zugabe 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 mL) wurde das Reaktionsgemisch filtriert, die wässrige Phase mit DCM (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

2.2 AAV2: Synthese der α -Bromacetophenone 167a-g

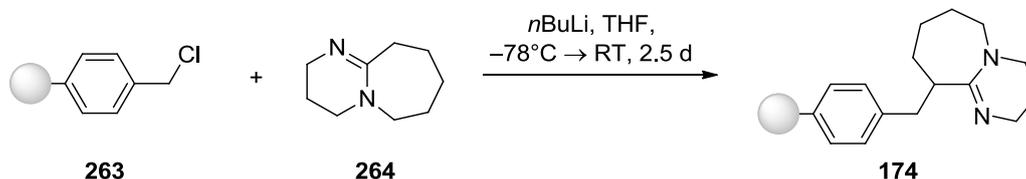
Zu einer Lösung des Acetophenons **261** (1.0 Äq.) in THF (~10 mL/mmol) wurde bei Raumtemperatur PTAT (1.0 Äq.) gegeben und die entstandene Suspension 10 h gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

2.3 AAV3: Synthese der potentiellen Hsp47-Inhibitoren 84a-g

Dihydropyrimidon **166** (1.0 Äq.) wurde in DMF (~1 mL/mmol) gelöst und mit dem α -Bromacetophenon (1.0 Äq.) versetzt. Zu der Suspension wurde bei Raumtemperatur K₂CO₃ (1.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 16 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der resultierende Rückstand mit demineralisiertem H₂O (15 mL) und 1 M HCl (3 mL) versetzt, filtriert und aus MeOH umkristallisiert.

3 Synthese von verwendeten Reagenzien

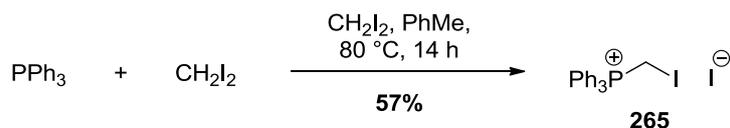
3.1 Polymer-gebundenes 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (**174**)



Zu einer Lösung aus 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (**264**) (14.9 mL, 15.0 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) in frisch destilliertem THF (500 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 38.4 mL, 96.0 mmol, 1.0 Äq.) getropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend portionsweise Merrifield-Harz (**263**) (31.8 g, 2–2.5 MEQ Cl/g, 200–400 mesh, 2% crosslinked with DVB) zugegeben. Nach der Zugabe wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2.5 d gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von absolutem MeOH (10 mL) beendet, der Feststoff abfiltriert und mit absolutem THF/MeOH (1:1), MeOH, MeOH/H₂O (1:1), Aceton und THF (jeweils 300 mL) gewaschen. Nach 4 h Trocknen im Hochvakuum bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Titelverbindung **174** (36.5 g) als hellgelber Feststoff erhalten.

Zur Bestimmung der Beladung wurden 200 mg des Produktes in einem Gemisch aus absolutem MeOH/1,4-Dioxan (1:2, 60 mL) suspendiert und 2 h bei RT gerührt. Anschließende Titration mit 0.1 M HCl unter Verwendung von Methylrot als Indikator ergab eine Beladung von 1.13 mmol/g.

3.2 Iodmethyl-triphenylphosphoniumiodid (**265**)



Zu einer Lösung aus PPh_3 (5.32 g, 20.3 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (15 mL) wurde bei Raumtemperatur Diiodmethan (1.72 mL, 5.71 g, 21.3 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und anschließend 14 h bei 80 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit *n*Pentan (8×40 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Wittig-Salz **265** (6.50 g, 12.3 mmol, 57%) wurde in Form eines farblosen Pulvers analysenrein erhalten.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 202 nm (4.8376), 221 (4.5971), 268 (3.5931), 275 (3.5093).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3041, 2987, 2916, 2848, 2742, 2147, 1586, 1482, 1438, 1335, 1317.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 5.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, CH_2), 7.74–7.96 (m, 15 H, 3×Ph- H_5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 118.3 (d, $J_{\text{C,P}} = 88.7$ Hz, 3×Ph- C_i), 130.0 (d, $J_{\text{C,P}} = 12.7$ Hz, 6×Ph- C_o), 133.7 (d, $J_{\text{C,P}} = 10.1$ Hz, 6×Ph- C_m), 135.0 (d, $J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, 3×Ph- C_p), 223.5 (d, $J_{\text{C,P}} = 51.8$ Hz, CH_2).

$^{31}\text{P-NMR}$ (122 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 24.7.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 275.4 (100) $[\text{M-I-HI}]^+$, 403.0 (56) $[\text{M-I}]^+$, 932.4 (15) $[\text{2M-I}]^+$.

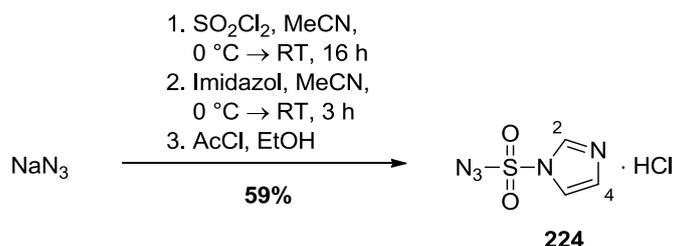
HRMS von $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{P}$

ber.: 403.0107

gef.: 403.0105 $[\text{M-I}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{P}$ (530.12).

3.3 1*H*-Imidazol-1-sulfonylazid Hydrochlorid (**224**)



Zu einer Lösung aus NaN₃ (2.60 g, 40.0 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (50 mL) wurde bei 0 °C langsam SO₂Cl₂ (3.23 mL, 5.40 g, 40.0 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C portionsweise Imidazol (5.17 g, 76.0 mmol, 1.9 Äq.) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (100 mL) versetzt, mit H₂O (2×100 mL), und ges. NaHCO₃-Lösung (2×100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Zu dem Filtrat wurde tropfenweise eine Lösung aus HCl in EtOH, welche bei 0 °C durch langsame Zugabe von AcCl (4.26 mL, 4.69 g, 60.0 mmol, 1.5 Äq.) in EtOH (15 mL) erhalten wurde, gegeben. Die Lösung wurde 15 min bei 0 °C gelagert, filtriert und der Rückstand mit EtOAc (3×100 mL) gewaschen. Das Hydrochlorid **224** (4.92 g, 23.5 mmol, 59%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

UV (CH₃CN): keine Absorption.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2169, 1913, 1581, 1508, 1425, 1298, 1229, 1158, 1067, 774, 582.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.70 (s, 1 H, 4-H), 8.09 (s, 1 H, 5-H), 9.52 (s, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 122.7 (C-5), 125.8 (C-4), 140.3 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 174.0 (100) [M-HCl+H]⁺.

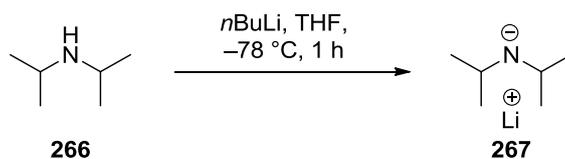
HRMS von C₃H₃N₅O₂S

ber.: 174.0080

gef.: 174.0075 [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

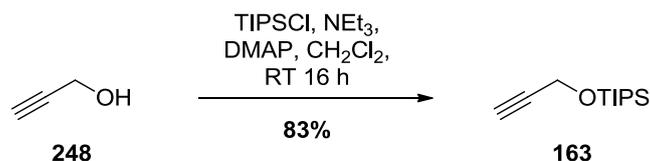
C₃H₄ClN₅O₂S (209.61).

3.4 Lithiumdi-*iso*-propylamid (**266**)



Zu einer Lösung aus DIPA (**266**) (8.69 mL, 6.25 g, 61.8 mmol, 1.0 Äq) in THF (60 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ $n\text{-BuLi}$ (1.6 M in $n\text{Hexan}$, 38.6 mL, 61.8 mmol, 1.0 Äq) gegeben und 1 h gerührt. Die entstandene Lösung von **267** wurde direkt für die Umsetzung verwendet.

3.5 Tri-*iso*-propyl(prop-2-in-1-yloxy)silan (**163**)



Zu einer Lösung des Propargylalkohols (**248**) (2.00 mL, 2.06 g, 36.8 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (80 mL) wurde bei Raumtemperatur NEt₃ (8.15 mL, 11.2 g, 110 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurden DMAP (270 mg, 2.21 mmol, 6 mol%) und TIPSCl (7.73 mL, 8.51 g, 44.1 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und weitere 16 h gerührt. Nach Zugabe von 2 M HCl (100 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 20:1) lieferte das Produkt **163** (6.74 g, 30.5 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.35$ (*n*Pentan/EtOAc 20:1).

UV (CH₃CN): keine Absorption.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2942, 2865, 1463, 1369, 1262, 1096, 999, 881, 770, 658.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.04–1.09 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.37 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, 1-H₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.0 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 51.8 (C-1), 72.6 (C-3), 82.5 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 213.2 (100) [M+Na]⁺, 235.2 (75) [2M+Na]⁺.

HRMS von C₁₂H₂₄OSi

ber.: 213.1669

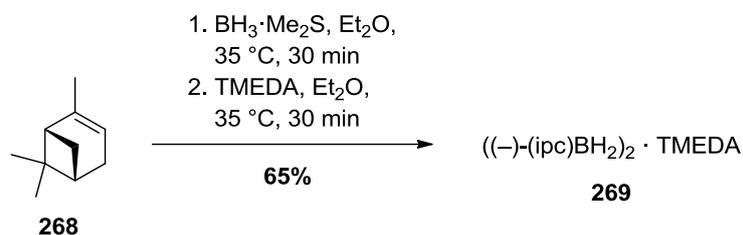
235.1489

gef.: 213.1668 [M+H]⁺

235.1486 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₂H₂₄OSi (212.41).

3.6 Bis-(((1*S*,3*R*,5*S*)-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)boran)- TMEDA-Komplex (**269**)



α -Pinen (**268**) (7.36 mL, 6.27 g, 46.0 mmol, 4.6 Äq.) wurde bei Raumtemperatur zu $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2 M in Et_2O , 10.0 mL, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) getropft und die Reaktionslösung 30 min bei 35 °C gerührt. Dann wurde frisch destilliertes TMEDA (1.51 mL, 1.16 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) zugefügt und weitere 30 min bei 35 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung langsam auf 0 °C gekühlt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit auf 0 °C gekühltem *n*Pentan (3×5 mL) gewaschen. Die Zielverbindung **269** (2.73 g, 6.54 mmol, 65%) wurde in Form von farblosen Kristallen erhalten.

Smp.: 140 °C.

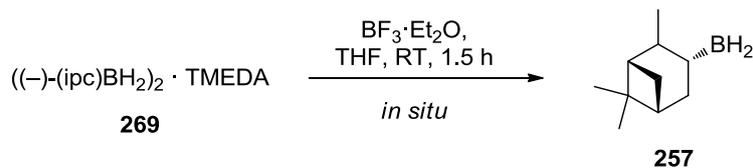
Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.3$ ($c = 1.3$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2889, 2843, 2321, 1458, 1364, 1214, 1141, 903, 835, 662.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.07 (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.14 (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.47–2.38 (m, 16 H, $16 \times \text{ipc-H}$), 2.57 (s, 6 H, $2 \times \text{NCH}_3$), 2.61 (s, 6 H, $2 \times \text{NCH}_3$), 3.19 (m_c, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{P}$ (530.12).

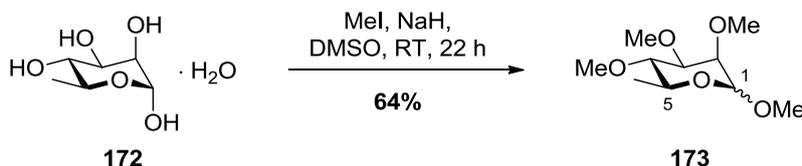
3.7 ((1*S*,3*R*,5*S*)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)boran (257)

Der TMEDA-Komplex **269** (130 mg, 312 μmol, 1.0 Äq.) wurde mit BF₃·OEt₂ (77.0 μL, 88.6 mg, 624 μmol, 2.0 Äq.) und THF (3 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einem PTFE-Filter (Ø 25 mm, 0.2 μm) membranfiltriert und das Filtrat ohne weitere Aufarbeitung direkt für die Umsetzung benutzt.

4 Synthese von Spinosynanaloga

4.1 Synthese des Glykosyldonors 175

4.1.1 1,2,3,4-Tetra-*O*-methyl- α/β -L-rhamnopyranosid (173)



Zu einer Lösung des L-Rhamnose-Monohydrats **172** (500 mg, 2.74 mmol, 1.0 Äq.) in DMSO (20 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaH (60%ig in Mineralöl, 770 mg, 32.1 mmol, 12.0 Äq.) gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde über 4 h MeI (6.64 mL, 2.14 g, 15.1 mmol, 5.5 Äq.) zugetropft und nach erfolgter Zugabe 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von MeOH (10 mL) wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionsmischung auf H₂O (100 mL) gegeben und mit Et₂O (3×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1→1:1) wurde die Zielverbindung **173** (494 mg, 2.24 mmol, 64%, $\alpha:\beta = 1:1$) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.13$ (Petrolether/EtOAc 5:1).

UV (CH₃CN): keine Absorption.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2935, 2834, 1749, 1447, 1372, 1274, 1110, 1012, 861, 778.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, α -Anomer beschrieben): δ (ppm) = 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6-CH₃), 3.07 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.31 (s, 3 H, 1-OCH₃), 3.39–3.52 (m, 3 H, 2-H, 3-H, 5-H), 3.44, 3.45, 3.50 (3 s, 9 H, 3×OCH₃), 4.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.8 (C-6), 54.7 (1-OCH₃), 57.7, 59.0, 60.9 (3×OCH₃), 67.6 (C-5), 77.3, 81.1, 82.1 (C-2, C-3, C-4), 97.8 (C-1).

MS (ESI): m/z (%) = 243.1 (100) [M+Na]⁺, 463.3 (36) [2M+Na]⁺.

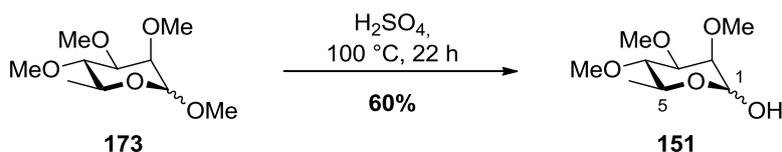
HRMS von C₁₀H₂₀O₅

ber.: 243.1203

gef.: 243.1204 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₀H₂₀O₅ (220.26).

4.1.2 2,3,4-Tri-*O*-methyl- α/β -L-rhamnopyranosid (**151**)



Die permethylierte L-Rhamnose **173** (2.25 g, 11.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.5 M H_2SO_4 (150 mL) gelöst, 14 h bei 100 °C gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 beendet. Es wurde ges. NaCl -Lösung (50 mL) zugegeben und mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 2:1→1:2) wurde die Titelverbindung **151** (2.00 g, 9.70 mmol, 60%, $\alpha:\beta = 6:1$) in Form eines gelben Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc 1:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = (keine Absorption).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3388, 2932, 1137, 1096, 1086, 1060, 1024, 987, 788, 586.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6- H_3), 2.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, OH), 3.09 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.46–3.54 (m, 10 H, 3× OCH_3 , 3-H), 3.54–3.58 (m, 1 H, 2-H), 3.77 (dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.21 (s, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.7 (C-6), 57.7, 59.1, 60.8 (3× OCH_3), 67.8 (C-5), 77.6, 80.6, 82.1 (C-2, C-3, C-4), 91.6 (C-1).

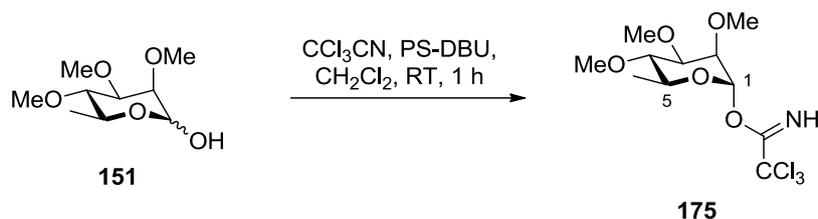
MS (ESI): m/z (%) = 229.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 435.2 (36) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5$

ber.: 229.1046

gef.: 229.1056 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5$ (206.24).

4.1.3 O-(2,3,4-Tri-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)trichloracetimidat (175)

Zu einer Lösung des Pyranosids **151** (3.09 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (280 mL) wurde bei 0 °C CCl_3CN (30.0 mL, 43.3 g, 300 mmol, 20.0 Äq.) und PS-DBU (**174**) (6.56 mmol/g, 3.43 g, 22.5 mmol, 1.5 Äq.) gegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite[®] filtriert, der Rückstand mit CH_2Cl_2 (400 mL) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Das Trichloracetimidat **175** (5.01 g) wurde in Form eines gelben Öls analysenrein erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

DC: $R_f = 0.31$ (PE/EE 4:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6-H₃), 3.21 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.50, 3.54, 3.56 (3 s, 9 H, 3×OCH₃), 3.50 – 3.53 (m, 1 H, 3-H), 3.71 – 3.80 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 6.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1-H), 8.57 (s, 1 H, NH).

MS (ESI): m/z (%) = 374.0 (42) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 723.1 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_5$

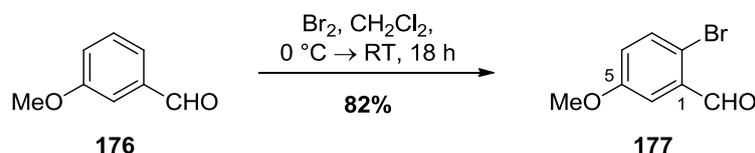
ber.: 374.0106

gef.: 374.0114 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_5$ (350.62).

4.2 Synthese des tricyclischen Aldehyds 149

4.2.1 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (177)



Zu einer Lösung aus 3-Methoxybenzaldehyd (**176**) (5.00 g, 36.7 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (700 mL) wurde bei 0 °C langsam Brom (1.88 mL, 5.87 g, 36.7 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Entfärbung mit 5%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und danach bis zur Beendigung der Gasentwicklung mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisation des Rohprodukts aus *n*Pentan lieferte die Zielverbindung **177** (6.48 g, 30.1 mmol, 82%) als hellgelbe Nadeln.

DC: $R_f = 0.50$ (Petrolether/ Et_2O 4:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 nm (4.3388), 253 (3.8498), 329 (3.4456).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2873, 2363, 1978, 1895, 1673, 1469, 1277, 1197, 931, 864, 819, 647, 597.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 7.00 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 10.28 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 55.7 (OCH_3), 112.6 (C-6), 117.8 (C-2), 123.0 (C4), 133.8 (C-1), 134.4 (C-3), 159.1 (C-5), 191.5 (CHO).

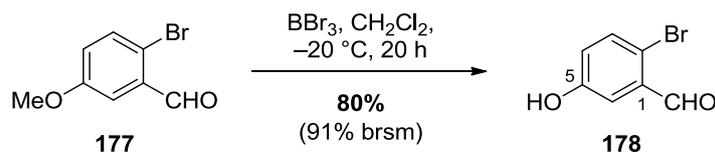
MS (ESI): m/z (%) = 269.0 (63) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$, 516.9 (100) $[2\text{M}+2\text{MeOH}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_2$

ber.: 236.9522

gef.: 236.9519 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_2$ (215.04).

4.2.2 2-Brom-5-hydroxybenzaldehyd (**178**)

Zu einer Lösung des Aromaten **177** (10.3 g, 47.9 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem CH_2Cl_2 (200 mL) wurde bei -20°C langsam BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2 , 90.0 mL, 90.0 mmol, 1.9 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 22 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (500 mL) beendet. Nach Zugabe von Et_2O (500 mL) wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (4×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (150 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (*n*Pentan/ EtOAc 7:1 \rightarrow 5:1) wurde die Titelverbindung **178** (7.68 g, 38.2 mmol, 80%, 91% brsm) in Form eines hellbraunen Feststoffes erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (*n*Pentan/ EtOAc 6:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 223 nm (4.3220), 253 (3.8522), 330 (3.4494).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3314, 1921, 1733, 1672, 1590, 1438, 1303, 1233, 1169, 864, 831, 761, 656, 584.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.72 (s_{br}, 1 H, OH), 7.00 (dd, $J = 8.6, 3.2$ Hz, 1 H 4-H), 7.42 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 3-H), 10.27 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 115.7 (C-6), 117.8 (C-2), 123.5 (C-4), 134.0 (C-1), 135.0 (C-3), 155.6 (C-5), 192.3 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 224.9 (29) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 255.0 (100) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$.

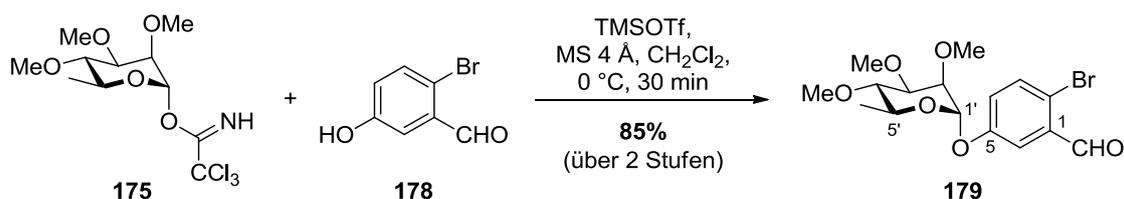
HRMS von $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$

ber.: 222.9365

gef.: 222.9365 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$ (201.02).

4.2.3 2-Brom-5-(2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)benzaldehyd (**179**)



Eine Lösung des Aldehyds **178** (4.22 g, 21.0 mmol, 1.9 Äq.) in CH_2Cl_2 (500 mL) wurde bei Raumtemperatur 90 min über aktiviertem 4 Å Molekularsieb (30 g) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung des Trichloracetimidats **175** (4.45 g, 12.7 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) sowie TMSOTf (190 μL , 233 mg, 1.05 mmol, 10 mol%) gelöst in CH_2Cl_2 (20 mL) zugetropft. Es wurde 75 min bei 0 °C gerührt und anschließend NEt_3 (684 μL , 499 mg, 4.99 mmol, 0.5 Äq.) zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde durch Celite[®] filtriert und mit CH_2Cl_2 (750 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 7:1) gereinigt. Die Titelverbindung **179** (4.22 g, 10.8 mmol, 85%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (*n*Pentan/EtOAc 3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -66.5^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 223 nm (4.3412), 251 (3.8337), 322 (3.3332).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1692, 1469, 1389, 1300, 1271, 1228, 1169, 1133, 1120, 1101, 1005, 824.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6'-H₃), 3.18 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.54 (s, 9 H, 3×OCH₃), 3.56–3.64 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.74 (dd, $J = 3.3, 2.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 6-H), 10.27 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.9 (C-6'), 58.0, 59.3, 60.9 (3×OCH₃), 69.0 (C-5'), 77.0, 80.7, 81.8 (C-2', C-3', C-4'), 95.4 (C-1'), 116.9 (C-6), 119.1 (C-2), 123.7 (C-4), 134.1 (C-1), 134.7 (C-3), 155.8 (C-5), 191.2 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 405.1 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 443.1 (50) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$.

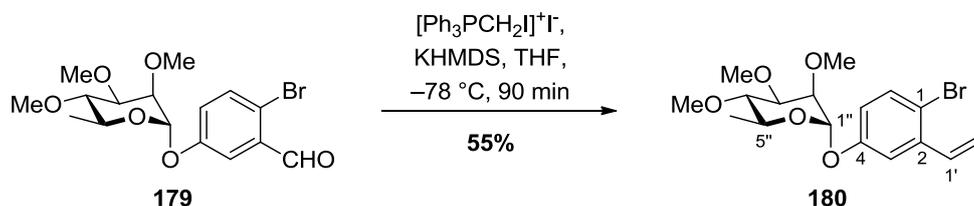
HRMS von $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$

ber.: 411.0414

gef.: 411.0413 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$ (389.24).

4.2.4 (Z)-2-(2-Iodethenyl)-4-(2,3,4-tri-O-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-brombenzol (180)



Zu einer Suspension des Wittig-Salzes **265** (8.42 g, 15.9 mmol, 1.5 Äq.) in THF (150 mL) wurde bei Raumtemperatur langsam KHMDS (0.5 M in Toluol, 36.9 mL, 18.4 mmol, 1.8 Äq.) getropft und 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und langsam eine Lösung des Aldehyds **179** (4.10 g, 10.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (60 mL) zugefügt. Es wurde 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (200 mL) abgebrochen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (4 \times 100 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereint, mit ges. NaCl -Lösung (150 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*Pentan/MTBE 7:1) lieferte die Titelverbindung **180** (2.96 g, 5.77 mmol, 55%) in Form eines hellbraunen Feststoffes.

DC: $R_f = 0.34$ (Petrolether/MTBE 1:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -58.7^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 200.0 nm (4.380).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1458, 1197, 1148, 1119, 1102, 1090, 1046, 1037, 1008, 991, 931, 873, 799, 692, 657.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6''-H₃), 3.18 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H, 4''-H), 3.54, 3.54, 3.55 (3 s, 9 H, 3 \times OCH₃), 3.57–3.67 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.75 (dd, $J = 3.3, 2.0$ Hz, 1 H, 2''-H), 5.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 1''-H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.91 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1 H, 5-H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 3-H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.9 (C-6''), 57.9, 59.3, 61.0 (3 \times OCH₃), 68.8 (C-5''), 77.2, 80.8, 81.9 (C-2'', C-3'', C-4''), 83.9 (C-2'), 95.5 (C-1''), 115.5 (C-1), 117.9, 118.0 (C-3, C-5), 133.4 (C-6), 138.4 (C-2), 138.7 (C-1'), 155.1 (C-4).

MS (ESI): m/z (%) = 535.0 (59) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1049.0 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

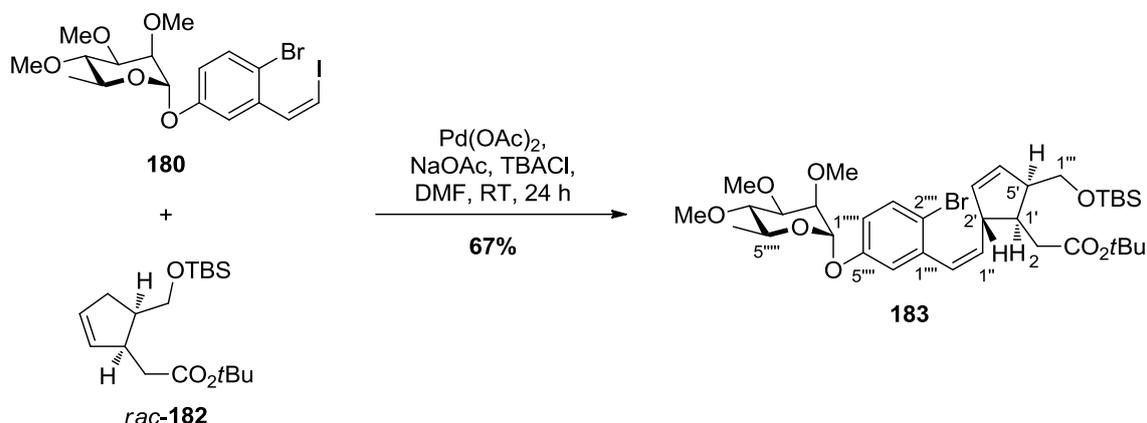
HRMS von $C_{17}H_{22}BrIO_5$

ber.: 534.9588

gef.: 534.9580 $[M+Na]^+$ (ESI-HRMS).

$C_{17}H_{22}BrIO_5$ (513.16).

4.2.5 2-{2-[(Z)-2-(2-Brom-5-(2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)phenyl)vinyl]-5-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylcyclopent-3-enyl}essigsäure-*tert*-butylester (**183**)



Eine Lösung aus Vinyljodid **180** (2.09 g, 4.07 mmol, 1.0 Äq.) und racemischem Cyclopentenderivat **182** (2.00 mg, 6.14 mmol, 1.5 Äq.) in DMF (100 mL) wurde 15 min entgast anschließend Pd(OAc)_2 (92.0 mg, 410 μmol , 10 mol%), NaOAc (1.00 g, 12.3 mmol, 3.0 Äq.) und TBACl (1.36 g, 4.91 mmol, 1.2 Äq.) zugefügt und die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Et_2O (200 mL) verdünnt und mit H_2O (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 \times 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lösung. (300 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/MTBE 7:1 \rightarrow 4:1) wurde die Zielverbindung **183** (1.95 mg, 2.74 mmol, 67%) als 2:1-Gemisch der Diastereomere in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.70$ (Petrolether/MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 2:1-Gemisch der Diastereomere): δ (ppm) = -0.09 , -0.07 (2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.74 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3 H, $6''''\text{-H}_3$), 1.39 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.26–2.43 (m, 3 H, 2-H₂, 1'-H), 2.83 (m_c, 1 H, 5'-H), 3.14–3.19 (m, 2 H, 2'-H, 4''''-H), 3.53, 3.54, 3.55 (3 s, 9 H, 3 \times OCH₃), 3.48–3.65 (m, 4 H, 1'''-H₂, 3''''-H, 5''''-H), 3.72–3.75 (m, 1 H, 2''''-H), 5.48 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, 1''''-H), 5.44–5.53 (m, 1 H, 1''-H), 5.64–5.77 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 6.40 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H, 2''-H), 6.82–6.89 (m, 2 H, 4''''-H, 6''''-H), 7.42 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H, 3'''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 2:1-Gemisch der Diastereomere): δ (ppm) = -5.7 , -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.8 (C-6''''), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.1 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.6 (C-2), 44.6 (C-1'), 48.7 (C-5'), 49.6 (C-2'), 57.9, 59.3, 60.9 (3 \times OCH₃), 62.6 (C-1'''), 68.7 (C-5''''), 77.3 (C-2''''), 80.0 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.8 (C-3''''), 81.9 (C-4''''), 95.3 (C-1''''), 116.0 (C-4''''),

116.1 (C-2'''), 118.8 (C-6'''), 129.7 (C-2''), 133.1 (C-3'''), 133.8, 134.4 (C-3', C-4'), 136.4 (C-1''), 138.8 (C-1'''), 155.2 (C-5'''), 172.8 (C-1).

MS (ESI): m/z (%) = 735.3 (100) [M+Na]⁺, 1445.6 (30) [2M+Na]⁺.

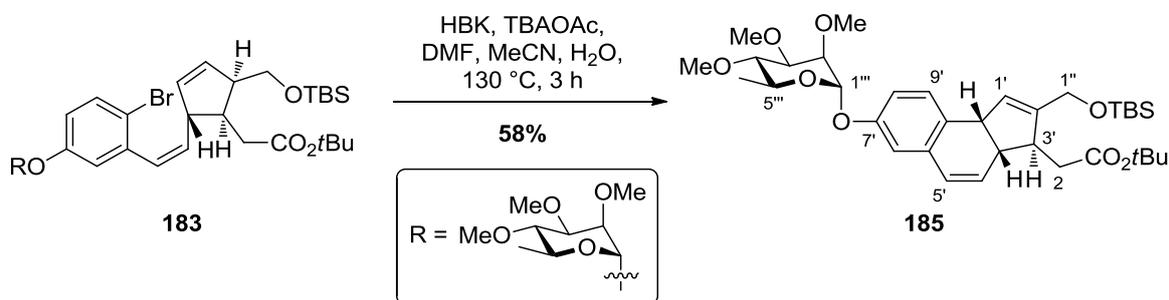
HRMS von C₃₅H₅₅BrO₈Si

ber.: 733.2742

gef.: 733.2742 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₃₅H₅₅BrO₈Si (711.80).

4.2.6 2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-7-(2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-rhamnosyl)-3a,9b-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl]essigsäure-*tert*-butylester (185**)**



Eine Lösung aus Verbindung **183** (1.95 g, 2.74 mmol, 1.0 Äq.) und $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ (1.65 g, 5.48 mmol, 2.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus DMF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (5:5:1, 100 mL) wurde 15 min entgast, bei Raumtemperatur mit dem Herrmann-Beller-Katalysator (**122**) (181 mg, 192 μmol , 7 mol%) versetzt und anschließend 3 h bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit MTBE (100 mL) verdünnt, mit H_2O (100 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit MTBE (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ($n\text{Pentan}/\text{EtOAc}$ 5:1) lieferte die Zielverbindung **185** (988 mg, 1.57 mmol, 58%) als 2:1-Gemisch der Diastereomere in Form eines farblosen Schaums.

DC: $R_f = 0.52$ (Petrolether/EtOAc 3:1).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 228 nm (4.4565), 265 (3.7604), 274 (3.6873), 298 (3.4165), 309 (3.3836).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929, 1990, 1726, 1602, 1366, 1255, 1137, 1100, 1088, 1008, 992, 835 776.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 2:1-Gemisch der Diastereomere): δ (ppm) = 0.00 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H, $6'''\text{-H}_3$), 1.44 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.27 (dd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1 H, 2-H_A), 2.58 (dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz, 1 H, 2-H_B), 2.94–3.11 (m_c , 1 H, $3'\text{-H}$), 3.11–3.14 (m_c , 1 H, $3a'\text{-H}$), 3.16 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H, $4'''\text{-H}$), 3.52, 3.54, 3.55 (3 s, 9 H, $3\times\text{OCH}_3$), 3.62–3.74 (m, 1 H, $5'''\text{-H}$), 3.64 (dd, $J = 9.6, 3.3$ Hz, 1 H, $3'''\text{-H}$), 3.71 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1 H, $2'''\text{-H}$), 4.04 (m_c , 1 H, $9b'\text{-H}$), 4.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H, $1''\text{-H}_2$), 5.41 (m_c , 1 H, $1'\text{-H}$), 5.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, $1'''\text{-H}$), 5.72 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1 H, $4'\text{-H}$), 6.20 (dd, $J = 9.7, 1.8$ Hz, 1 H, $5'\text{-H}$), 6.68 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1 H, $6'\text{-H}$), 6.82 (m_c , 1 H, $8'\text{-H}$), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, $9'\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 2:1-Gemisch der Diastereomere): δ (ppm) = -5.4, -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.8 (C-6'''), 18.3 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.1 ($\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 39.3 (C-2), 44.3 (C-9b'), 44.6 (C-3a'), 50.6 (C-3'), 57.9, 59.2, 60.9 ($3\times\text{OCH}_3$), 61.1 (C-1''), 68.5 (C-5'''), 77.3 (C-2'''), 80.5 ($\text{CO}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 80.9 (C-3'''), 82.1 (C-4'''), 95.2 (C-1'''), 114.6 (C-6'), 114.9 (C-8'), 125.3 (C-5'), 128.5 (C-9a'), 128.7 (C-1'), 128.8 (C-9'), 132.1 (C-4'), 133.1 (C-5a'), 144.6 (C-2'), 155.1 (C-7'), 172.0 (C-1).

MS (ESI): m/z (%) = 653.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1283.7 (44) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

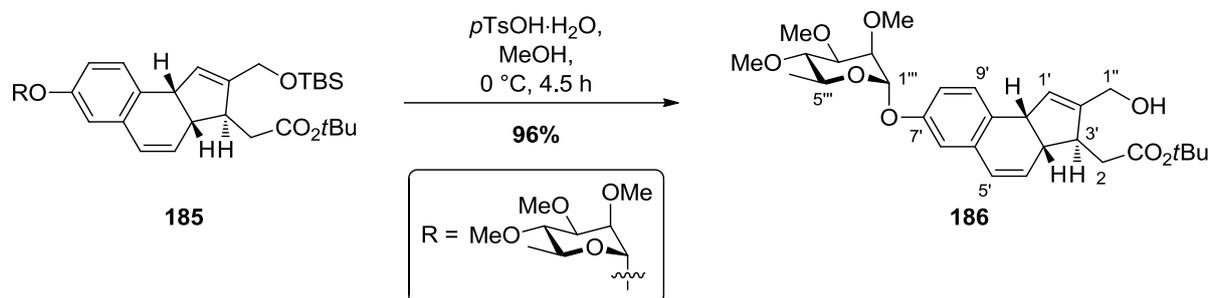
HRMS von $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{Si}$

ber.: 653.3480

gef.: 653.3482 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{Si}$ (630.88).

4.2.7 2-[2-Hydroxymethyl-7-(2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl]essigsäure-*tert*-butylester (**186**)



Zu einer Lösung des TBS-geschützten Alkohols **185** (600 mg, 951 μmol , 1.0 Äq.) in MeOH (25 mL) wurde bei 0 °C $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27.1 mg, 143 μmol , 15 mol%) und 4.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (15 mL) verdünnt, mit H_2O (20 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel ($n\text{Pentan/MTBE}$ 1:1) wurde Die Zielverbindung **186** (472 mg, 913 μmol , 96%) als farbloser Schaum erhalten. Eine semipräparative Trennung der Diastereomere konnte für analytische Zwecke an dieser Stelle bewerkstelligt werden, allerdings wurden nachfolgende Reaktionen zu Optimierungszwecken mit dem Gemisch der Diastereomere durchgeführt.

DC: $R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc 1:1).

Drehwert: (–)-(*S,S,S*)-**186**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -204.9^\circ$ ($c = 0.37$, CHCl_3),
 (+)-(*R,R,R*)-**186**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +88.2^\circ$ ($c = 0.34$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 227 nm (4.4583), 256 (3.7375), 265 (3.7754), 274 (3.7037), 299 (4.3051), 309 (3.2400).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3447, 2923, 2852, 2362, 1722, 1601, 1574, 1498, 1365, 1258, 1137, 1118, 1099, 1046, 1012, 989, 810.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6^{'''}-H₃), 1.45 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.99 (s_{br}, 1 H, OH), 2.41 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1 H, 2-H_A), 2.54 (dd, $J = 15.6, 5.8$ Hz, 1 H, 2-H_B), 3.02 (m_c, 1 H, 3[']-H), 3.08 (m_c, 1 H, 3a[']-H), 3.16 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4^{'''}-H), 3.51, 3.53, 3.54 (3 s, 9 H, 3×OCH₃), 3.60–3.66 (m, 1 H, 5^{'''}-H), 3.64 (dd, $J = 9.4, 3.3$ Hz, 1 H, 3^{'''}-H), 3.71 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1 H, 2^{'''}-H), 4.04 (m_c, 1 H, 9b[']-H), 4.15 (s, 2 H, 1^{''}-H₂), 5.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1^{'''}-H), 5.52 (m_c, 1 H, 1[']-H), 5.76 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 1 H, 4[']-H), 6.23 (dd, $J = 9.8, 2.0$ Hz, 1 H, 5[']-H), 6.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 6[']-H), 6.83 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1 H, 8[']-H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 9[']-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.9 (C-6'''), 28.1 ($\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 39.3 (C-2), 44.3 (C-9b'), 44.7 (C-3a'), 50.4 (C-3'), 57.9, 59.2, 60.9 ($3\times\text{OCH}_3$), 60.6 (C-1''), 68.5 (C-5'''), 77.3 (C-2'''), 80.9 (C-3'''), 80.9 ($\text{CO}_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 82.0 (C-4'''), 95.1 (C-1'''), 114.6 (C-6'), 115.1 (C-8'), 125.4 (C-5'), 128.1 (C-9a'), 128.7 (C-9'), 130.2 (C-1'), 131.4 (C-4'), 132.9 (C-5a'), 144.8 (C-2'), 155.0 (C-7'), 172.2 (C-1).

MS (ESI): m/z (%) = 539.3 (43) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1055.6 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_8$

ber.: 539.2615

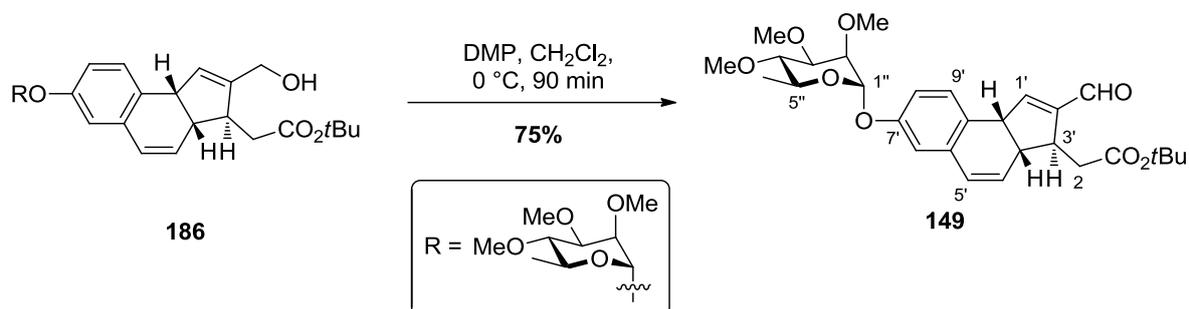
gef.: 539.2618 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_8$ (516.62).

HPLC (analytisch): Säule: Chiralpak[®] IB, 250×4.6 mm, 5 μm
Eluens: *n*Hexan/*i*PrOH 93:7
Fluß: 0.8 mL/min
 λ : 230 nm
 t_{R} : (–)-(S,S,S)-**186**: 23.7 min, (+)-(R,R,R)-**186**: 13.7 min.

HPLC (präparativ): Säule: Chiralpak[®] IB, 250×10 mm, 5 μm
Eluens: *n*Hexan/*i*PrOH 95:5
Fluß: 6 mL/min
 λ : 230 nm
 t_{R} : (–)-(S,S,S)-**186**: 12.6 min, (+)-(R,R,R)-**186**: 3.5 min.

4.2.8 2-(2-Formyl-7-(2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl)essigsäure-*tert*-butylester (**149**)



Zu einer Lösung des Alkohols **186** (20.0 mg, 38.7 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (7 mL) wurde bei 0 °C DMP (28.7 mg, 67.7 μmol , 1.8 Äq.) gegeben und 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (Petrolether/MTBE 1:1) wurde die Zielverbindung **149** (14.9 mg, 29.0 μmol , 75%) als farbloser Schaum erhalten.

DC: $R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -158.0^\circ$ ($c = 0.87$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 232 nm (4.5319), 309 (3.3689), 335 (3.2892), 354 (3.2729).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2976, 2930, 2825, 1724, 1677, 1498, 1366, 1259, 1138, 1119, 1100, 1046, 1010, 988, 841, 812, 793.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6''-H₃), 1.44 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.27 (dd, $J = 15.9, 10.7$ Hz, 1 H, 2-H_A), 2.77 (dd, $J = 15.9, 3.6$ Hz, 1 H, 2-H_B), 3.17 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4''-H), 3.24 (m_c, 1 H, 3a'-H), 3.33 (m_c, 1 H, 3'-H), 3.52, 3.54, 3.54 (3 s, 9 H, 3×OCH₃), 3.59–3.64 (m, 1 H, 5''-H), 3.64 (dd, $J = 9.4, 3.3$ Hz, 1 H, 3''-H), 3.72 (dd, $J = 3.1, 2.1$ Hz, 1 H, 2''-H), 4.29 (m_c, 1 H, 9b'-H), 5.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 1''-H), 5.74 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.23 (dd, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.59 (m_c, 1 H, 1'-H), 6.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.87 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 9'-H), 9.72 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.9 (C-6''), 28.2 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.4 (C-2), 44.1 (C-3a'), 45.9 (C-9b'), 47.4 (C-3'), 57.9, 59.2, 60.9 (3×OCH₃), 68.6 (C-5''), 77.3 (C-2''), 80.7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.8 (C-3''), 82.0 (C-4''), 95.2 (C-1''), 114.8 (C-6'), 115.3 (C-8'), 125.1 (C-9a'),

125.4 (C-5'), 128.8 (C-9'), 131.3 (C-4'), 133.4 (C-5a'), 146.4 (C-2'), 155.2 (C-1'), 155.6 (C-7'),
171.1 (C-1), 189.1 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 537.2 (57) $[M+Na]^+$, 1051.5 (100) $[2M+Na]^+$.

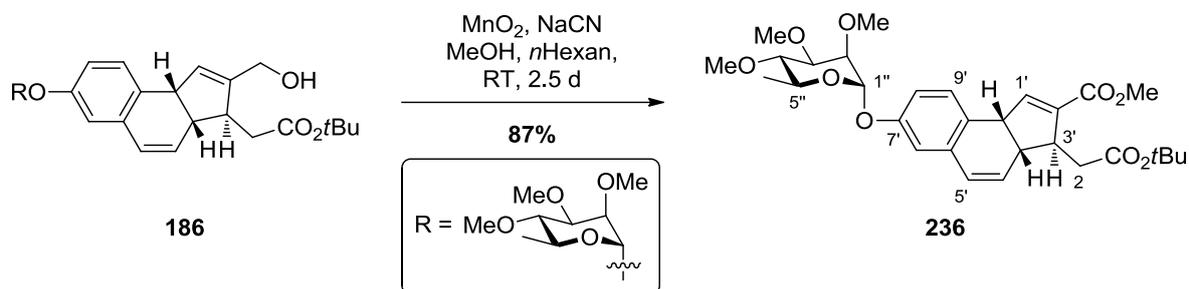
HRMS von $C_{29}H_{38}O_8$

ber.: 537.2459

gef.: 537.2458 $[M+Na]^+$ (ESI-HRMS).

$C_{29}H_{38}O_8$ (514.61).

4.2.9 1-*tert*-Butyl-2-[2-methyl-7-(2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl]methandicarboxylat (**236**)



Zu einer Lösung des Alkohols **186** (10.0 mg, 19.4 μmol , 1.0 Äq.) in *n*Hexan (3 mL) und MeOH (0.5 mL) wurde bei Raumtemperatur NaCN (95.0 μg , 1.94 μmol , 10 mol%) und portionsweise MnO_2 (101 mg, 1.16 mmol, 60.0 Äq.) gegeben und 2.5 d bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 (15 mL) verdünnt, durch Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 5:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **236** (9.21 mg, 16.9 μmol , 87%) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.34$ (Petrolether/EtOAc 3:1).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6''-H₃), 1.44 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.31 (dd, $J = 15.7, 10.7$ Hz, 1 H, 2-H_A), 2.77 (dd, $J = 15.7, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H_B), 3.16 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 4''-H), 3.21 (dd, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1 H, 3a'-H), 3.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 3'-H), 3.52, 3.53, 3.54 (3 s, 9 H, 3×OCH₃), 3.59–3.65 (m, 1 H, 5''-H), 3.64 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 1 H, 3''-H), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.71 (m_c, 1 H, 2''-H), 4.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 9b'-H), 5.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 1''-H), 5.72 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.22 (dd, $J = 9.8, 2.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 9'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.8 (C-6''), 28.1 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 (C-2), 43.9 (C-3a'), 45.4 (C-9b'), 49.6 (C-3'), 51.5 (CO_2CH_3), 57.9, 59.2, 60.9 (3×OCH₃), 68.5 (C-5''), 77.3 (C-2''), 80.7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.9 (C-3''), 82.0 (C-4''), 95.2 (C-1''), 114.7 (C-6'), 115.2 (C-8'), 125.5 (C-5'), 125.8 (C-9a'), 128.9 (C-9'), 131.6 (C-4'), 133.4 (C-5a'), 136.4 (C-2'), 147.1 (C-1'), 155.5 (C-7'), 164.9 (CO_2CH_3), 171.6 (C-1).

MS (ESI): m/z (%) = 567.3 (17) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 583.2 (100) $[\text{M}+\text{K}]^+$.

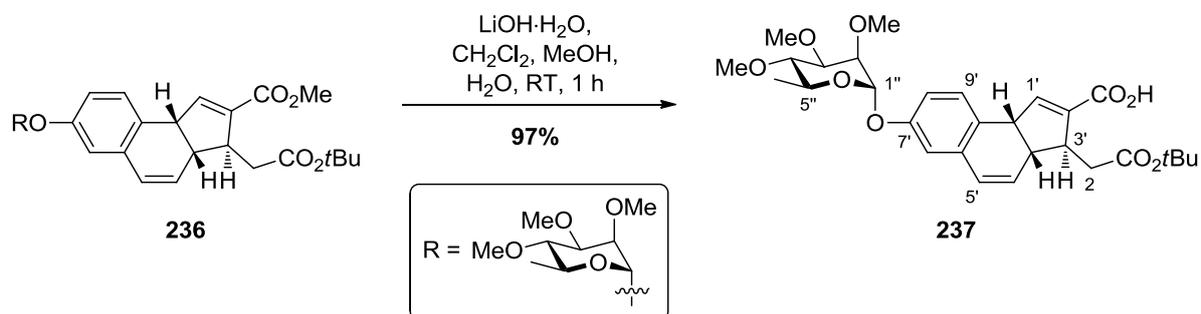
HRMS von $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_9$

ber.: 583.2304

gef.: 583.2287 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_9$ (544.63).

4.2.10 2-[2-Carboxy-7-(2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3a,9b-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-3-yl]essigsäure-*tert*-butylester (237)



Zu einer Lösung des Methylesters **236** (2.30 mg, 4.22 μmol , 1.0 Äq.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:0.01, 1 mL) wurde bei Raumtemperatur $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (270 μg , 6.33 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und 1 d bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl (2 M, 500 μL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **237** (2.15 mg, 4.09 μmol , 97%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes isoliert und direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt.

MS (ESI): m/z (%) = 553.2 (75) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 569.2 (100) $[\text{M}+\text{K}]^+$; 529.3 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

HRMS von $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_9$

ber.: 529.2443

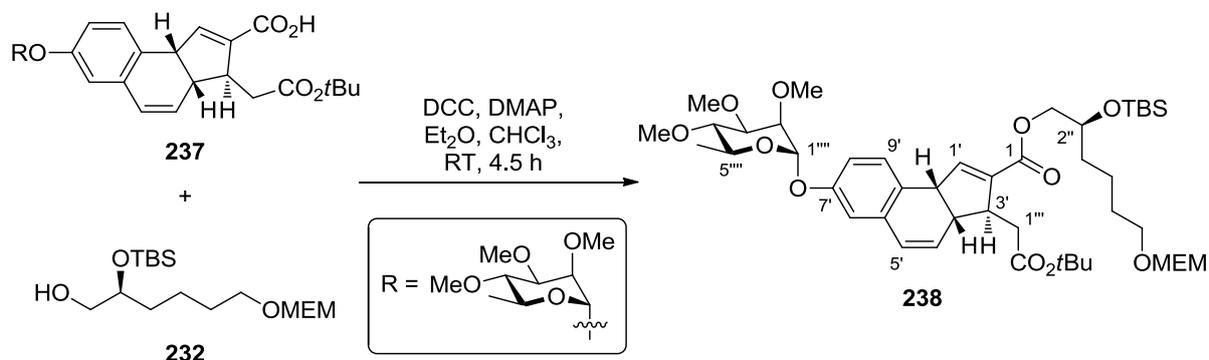
553.2408

gef.: 529.2431 $[\text{M}-\text{H}]^-$

553.2406 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_9$ (530.61).

4.2.11 2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexyl 3-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-7-((3,4,5-trimethoxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3a,9b-dihydro-3*H*-cyclopenta[*a*]naphthalin-2-carboxylat (238**)**



Zu einer Lösung aus Carbonsäure **237** (2.00 mg, 3.77 μmol , 1.0 Äq.) und Alkohol **232** (5.55 mg, 11.3 μmol , 3.0 Äq.) in Et_2O (1 mL) wurden bei Raumtemperatur eine Lösung aus DMAP (2.76 mg, 22.6 μmol , 6.0 Äq.) in $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ (1:1, 1 mL) und eine Lösung aus DCC (3.11 mg, 15.1 μmol , 4.0 Äq.) in $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ (1:1, 1 mL) gegeben und 4.5 d bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 3:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Die Zielverbindung **238** konnte nicht vom überstöchiometrisch eingesetzten Alkohol abgetrennt werden, aber eindeutig massenspektroskopisch nachgewiesen werden. Der Umsatz der Reaktion betrug 100%

DC: $R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc 2:1).

MS (ESI): m/z (%) = 871.5 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{45}\text{H}_{72}\text{O}_{13}\text{Si}$

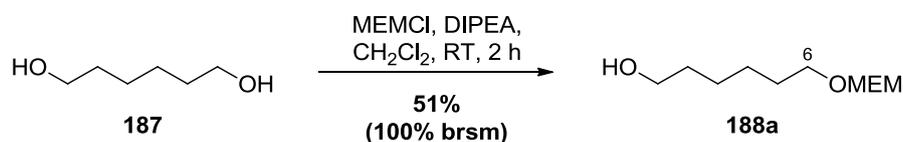
ber.: 871.4634

gef.: 871.4641 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{45}\text{H}_{72}\text{O}_{13}\text{Si}$ (530.61).

4.3 Untersuchungen zur α -Oxidation nach *MacMillan*

4.3.1 6-((2-Methoxyethoxy)methoxy)hexan-1-ol (**188a**)

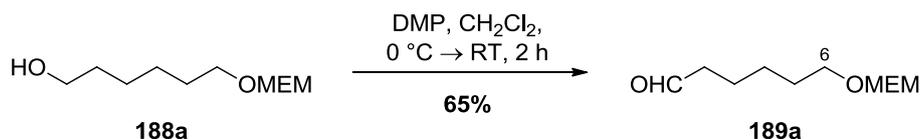


Zu einer Lösung des Diols **187** (10.0 g, 84.6 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei Raumtemperatur DIPEA (17.7 mL, 13.1 g, 102 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde langsam MEMCl (9.67 mL, 10.5 g, 84.6 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 2:1→0:1) lieferte die Zielverbindung **188a** (8.87 g, 43.0 mmol, 51%) in Form einer farblosen Flüssigkeit. Doppelt geschütztes Nebenprodukt konnte in quantitativer Ausbeute wieder in das Substrat **187** umgewandelt werden.

DC: $R_f = 0.18$ (*n*Pentan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.33–1.44 (m, 4 H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.50–1.63 (m, 4 H, 2- H_2 , 5- H_2), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 3.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.53–3.56 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1- H_2), 3.64–3.69 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 4.69 (s, 2 H, OCH_2O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (206.28).

4.3.2 6-((2-Methoxyethoxy)methoxy)hexanal (**189a**)

Zu einer Lösung des Alkohols **188a** (750 mg, 3.64 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) wurde bei 0 °C DMP (3.08 g, 7.27 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 4:1) lieferte die Zielverbindung **189a** (481 mg, 2.36 mmol, 65%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.48$ (*n*Pentan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.31–1.44 (m, 2 H, 4- H_2), 1.52–1.69 (m_c , 4 H, 3- H_2 , 5- H_2), 2.42 (dt, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2 H, 2- H_2), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.51–3.54 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.62–3.67 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O), 9.73 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21.8 (C-4), 25.8 (C-3), 29.4 (C-5), 43.8 (C-2), 59.0 (OCH_3), 66.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.5 (C-6), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 95.4 (OCH_2O), 202.5 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 222.2 (6) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 227.1 (18) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 259.2 (100) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$; 203.1 (66) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

HRMS von $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$

ber.: 203.1289

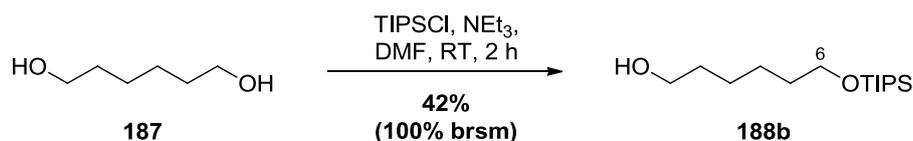
227.1254

gef.: 203.1285 $[\text{M}-\text{H}]^-$

227.1255 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (204.26).

4.3.3 6-((Triisopropylsilyl)oxy)hexan-1-ol (**188b**)



Zu einer Lösung des Diols **187** (1.00 g, 8.46 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (5 mL) wurde bei Raumtemperatur NEt_3 (1.29 mL, 942 mg, 9.31 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurden langsam DMAP (103 mg, 846 μmol , 10 mol%) und TIPSCl (1.80 mL, 1.63 g, 8.46 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 15:1 \rightarrow 5:1) lieferte die Zielverbindung **188b** (976 mg, 3.56 mmol, 42%) in Form einer farblosen Flüssigkeit. Doppelt geschütztes Nebenprodukt konnte in quantitativer Ausbeute wieder in das Substrat **187** umgewandelt werden.

DC: $R_f = 0.40$ (*n*Pentan/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.02–1.05 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.32–1.41 (m, 4 H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.48–1.60 (m, 4 H, 2- H_2 , 5- H_2), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 1- H_2), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 6- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.0 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)_3$), 25.6, 25.6 (C-3, C-4), 32.8 (C-2), 32.9 (C-5), 63.0 (C-6), 63.3 (C-1).

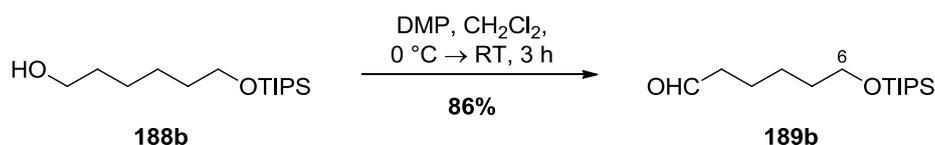
MS (ESI): m/z (%) = 275.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 297.2 (65) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$

ber.: 275.2401

gef.: 275.2402 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ (274.51).

4.3.4 6-((Triisopropylsilyl)oxy)hexanal (**189b**)

Zu einer Lösung des Alkohols **188b** (950 mg, 3.46 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) wurde bei 0 °C DMP (2.94 g, 6.92 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1 \rightarrow 20:1) lieferte die Zielverbindung **189b** (812 mg, 2.98 mmol, 86%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.46$ (*n*Pentan/EtOAc 20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.98–1.10 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.32–1.45 (m, 2 H, 4- H_2), 1.47–1.58 (m_c , 2 H, 5- H_2), 1.64 (quint., $J = 7.6$ Hz, 2 H, 3- H_2), 2.41 (dt, $J = 7.4$, 1.9 Hz, 2 H, 2- H_2), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, 6- H_2), 9.74 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.0 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)_3$), 21.9 (C-5), 25.5 (C-3), 32.7 (C-4), 43.9 (C-2), 63.1 (C-6), 202.8 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 273.2 (48) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 311.2 (57) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 327.2 (100) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$; 271.2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

HRMS von $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$

ber.: 271.2099

273.2244

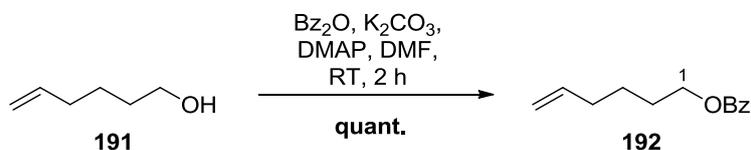
gef.: 271.2095 $[\text{M}-\text{H}]^-$

273.2239 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (272.50).

4.4 Synthese der Seitenkette 214

4.4.1 Hex-5-en-1-ylbenzoat (192)



Zu einer Lösung des Alkohols **191** (5.40 mL, 4.50 g, 45.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (50 mL) wurde bei Raumtemperatur K_2CO_3 (6.84 g, 49.5 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurden DMAP (550 mg, 4.50 mmol, 10 mol%) und Bz_2O (11.2 g, 49.5 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit Et_2O (4×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/ EtOAc 10:1) lieferte die Zielverbindung **192** (9.19 g, 45.0 mmol, quant.) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.61$ (Petrolether/ EtOAc 10:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 195 nm (4.5810), 228 (4.0960), 272 (2.9575), 279 (2.8649).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 1715, 1451, 1268, 1110, 1069, 1026, 910, 708.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.47–1.60 (m_c , 2 H, 3- H_2), 1.71–1.83 (m_c , 2 H, 2- H_2), 2.06–2.17 (m_c , 2 H, 4- H_2), 4.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 1- H_2), 4.93–4.95 (m_c , 0.5 H, 6- H_{A1}), 4.96–5.00 (m_c , 1 H, 6- H_{A2} , 6- H_{B1}), 5.03–5.06 (m_c , 0.5 H, 6- H_{B2}), 5.80 (ddt, $J = 16.9$, 10.2, 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.38–7.46 (m_c , 2 H, 2×Ph- H_m), 7.50–7.58 (m_c , 1 H, Ph- H_p), 8.00–8.06 (m_c , 2 H, 2×Ph- H_o).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.4 (C-3), 28.2 (C-2), 33.4 (C-4), 64.9 (C-1), 114.8 (C-6), 128.2 (2×Ph- C_m), 129.4 (2×Ph- C_o), 130.4 (Ph- C_i), 132.7 (Ph- C_p), 138.2 (C-5), 166.5 (C=O).

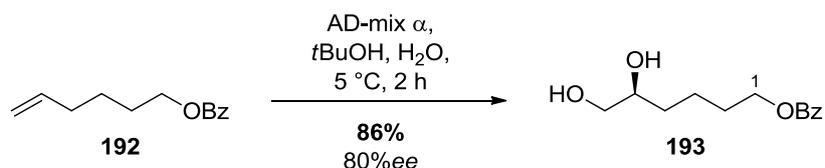
MS (ESI): m/z (%) = 227.1 (60) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS von $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$

ber.: 227.1043

gef.: 227.1040 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.26).

4.4.2 (S)-5,6-Dihydroxyhexylbenzoat (**193**)

Zu einer Lösung des Alkens **192** (500 mg, 2.45 mmol, 1.0 Äq.) in *t*BuOH/H₂O (1:1,30 mL) wurde bei 5 °C portionsweise AD-mix α (3.43 g, 1.4 g/mmol) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Et₂O (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 1:3→1:5) lieferte die Zielverbindung **193** (503 mg, 2.11 mmol, 86%, 80% *ee*) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.41–1.67 (m_c, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 1.70–1.85 (m_c, 2 H, 2-H₂), 2.64, 2.71 (2 s_{br}, 2 H, 2×OH), 3.42 (dd, $J = 11.1, 7.6$ Hz, 1 H, 6-H_A), 3.63 (dd, $J = 11.1, 3.0$ Hz, 1 H, 6-H_B), 3.66–3.75 (m_c, 1 H, 5-H), 4.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H₂), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 2×Ph-H_m), 7.53 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H, Ph-H_p), 8.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 2×Ph-H_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.2 (C-3), 28.8 (C-2), 32.7 (C-4), 64.8 (C-1), 66.7 (C-6), 72.0 (C-5), 128.3 (2×Ph-C_m), 129.4 (2×Ph-C_o), 130.2 (Ph-C_i), 132.8 (Ph-C_p), 166.6 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 239.1 (6) [M+H]⁺, 261.1 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₁₃H₁₈O₄

ber.: 261.1097

gef.: 261.1102 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₃H₁₈O₄ (238.28).

HPLC (analytisch): Säule: Chiralpak[®] IC, 250×4.6 mm, 5 μ m

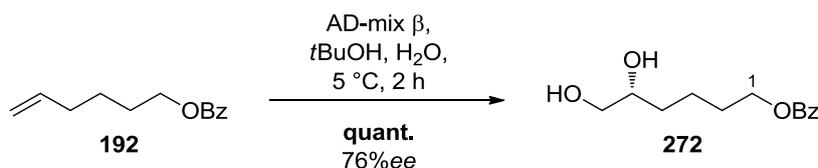
Eluens: *n*Hexan/*i*PrOH 95:5

Fluß: 0.8 mL/min

λ : 236 nm

t_R : (S)-**193**: 85.7 min, (R)-**193**: 91.7 min.

4.4.3 (R)-5,6-Dihydroxyhexylbenzoat (**272**)



Zu einer Lösung des Alkens **192** (10.0 mg, 49.0 μmol , 1.0 Äq.) in *t*BuOH/H₂O (1:1,1 mL) wurde bei 5 °C portionsweise AD-mix β (67.0 mg, 1.4 g/mmol) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (2 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Et₂O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 1:3→1:5) lieferte die Zielverbindung **272** (11.7 mg, 49.0 μmol , quant., 76%*ee*) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc 1:3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.41–1.67 (m_c, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 1.70–1.85 (m_c, 2 H, 2-H₂), 2.64, 2.71 (2 s_{br}, 2 H, 2×OH), 3.42 (dd, $J = 11.1, 7.6$ Hz, 1 H, 6-H_A), 3.63 (dd, $J = 11.1, 3.0$ Hz, 1 H, 6-H_B), 3.66–3.75 (m_c, 1 H, 5-H), 4.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H₂), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 2×Ph-H_m), 7.53 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H, Ph-H_p), 8.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 2×Ph-H_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.2 (C-3), 28.8 (C-2), 32.7 (C-4), 64.8 (C-1), 66.7 (C-6), 72.0 (C-5), 128.3 (2×Ph-C_m), 129.4 (2×Ph-C_o), 130.2 (Ph-C_i), 132.8 (Ph-C_p), 166.6 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 239.1 (6) [M+H]⁺, 261.1 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₁₃H₁₈O₄

ber.: 261.1097

gef.: 261.1102 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₃H₁₈O₄ (238.28).

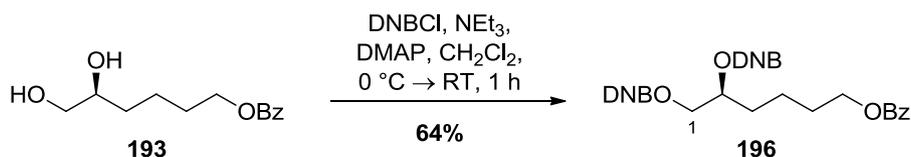
HPLC (analytisch): Säule: Chiralpak[®] IC, 250×4.6 mm, 5 μm

Eluens: *n*Hexan/*i*PrOH 95:5

Fluß: 0.8 mL/min

λ : 236 nm

t_R : (R)-**272**: 91.7 min, (S)-**272**: 85.7 min.

4.4.4 (S)-6-Benzoyloxyhexan-1,2-diylbis(3,5-dinitrobenzoat) (**196**)

Zu einer Lösung des Diols **193** (25.7 mg, 115 μ mol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (8 mL) wurde bei 0 °C NEt₃ (40.0 μ L, 29.2 mg, 289 μ mol, 2.5 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurden DMAP (1.40 mg, 11.5 μ mol, 10 mol%) und DNBCl (66.5 mg, 289 μ mol, 2.5 Äq.) zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl (2 M, 5 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 5:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **196** (46.1 mg, 73.6 μ mol, 64%) in Form eines gelben Schaums.

DC: $R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc 2:1).

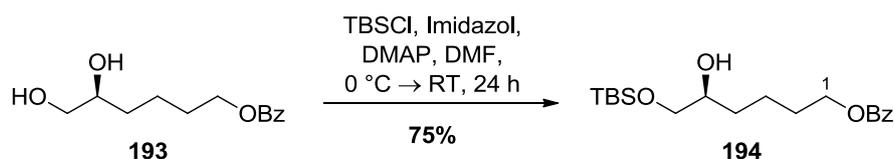
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.57–1.73 (m_c, 2 H, 4-H₂), 1.80–2.08 (m_c, 4 H, 3-H₂, 5-H₂), 4.34 (td, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 2 H, 6-H₂), 4.55 (dd, $J = 12.2, 7.3$ Hz, 1 H, 1-H_A), 4.86 (dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 1 H, 1-H_B), 5.60–5.70 (m_c, 1 H, 2-H), 7.35 (tt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2 H, 2×Ph-H_m), 7.50 (tt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1 H, Ph-H_p), 7.89–7.94 (m, 2 H, 2×Ph-H_o), 9.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H, 2×DNB-H_o), 9.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H, 2×DNB-H_o), 9.15–9.18 (m, 2 H, 2×DNB-H_p).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.9 (C-4), 28.4 (C-5), 30.2 (C-3), 64.1 (C-6), 67.0 (C-1), 74.1 (C-2), 122.64 (2×DNB-C_p), 128.2 (2×Ph-C_m), 129.3 (2×Ph-C_o), 129.3 (DNB-C_o), 129.3 (DNB-C_o), 129.9 (Ph-C_i), 132.9 (Ph-C_p), 132.9 (DNB-C_i), 133.0 (DNB-C_i), 148.6 (4×DNB-C_m), 162.1 (DNB-C=O), 162.2 (DNB-C=O), 166.6 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 239.1 (5) [M-2DNB+H]⁺, 261.1 (100) [M-2DNB+Na]⁺, 455.1 (10) [M-DNB+Na]⁺.

C₂₇H₂₂N₄O₁₄ (626.48).

4.4.5 (S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxyhexylbenzoat (**194**)



Zu einer Lösung des Diols **193** (385 mg, 1.62 mmol, 1.0 Äq.), in DMF (20 mL) wurde bei 0 °C Imidazol (157 mg, 2.42 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurden DMAP (8.00 mg, 64.6 μmol , 4 mol%) und TBSCl (232 mg, 1.62 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung (15 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit Et₂O (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 5:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **194** (438 mg, 1.22 mmol, 75%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc 5:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.05 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.39–1.71 (m, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 1.74–1.85 (m_c, 2 H, 2-H₂), 2.43 (s, 1 H, OH), 3.42 (dd, $J = 9.8, 7.4$ Hz, 1 H, 6-H_A), 3.61 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1 H, 6-H_B), 3.61–3.69 (m_c, 1 H, 5-H), 4.31 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H₂), 7.41 (tt, $J = 6.6, 1.4$ Hz, 2 H, 2×Ph-H_m), 7.53 (tt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H, Ph-H_p), 8.00–8.04 (m_c, 2 H, 2×Ph-H_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = –5.3, –5.2 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 22.3 (C-3), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 28.9 (C-2), 32.5 (C-4), 64.9 (C-1), 67.2 (C-6), 71.6 (C-5), 128.2 (2×Ph-C_m), 129.5 (2×Ph-C_o), 130.4 (Ph-C_i), 132.7 (Ph-C_p), 166.5 (C=O).

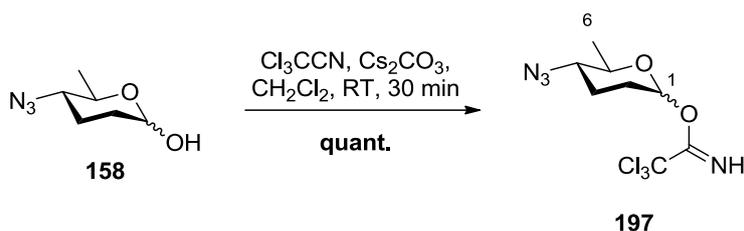
MS (ESI): m/z (%) = 239.1 (5) [M-TBS+H]⁺, 261.1 (100) [M-TBS+Na]⁺, 375.2 (2) [M+Na]⁺.

HRMS von C₁₉H₃₂O₄Si

ber.: 375.1962

gef.: 375.1956 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₉H₃₂O₄Si (352.54).

4.4.6 2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyltrichloracetimidat (197)

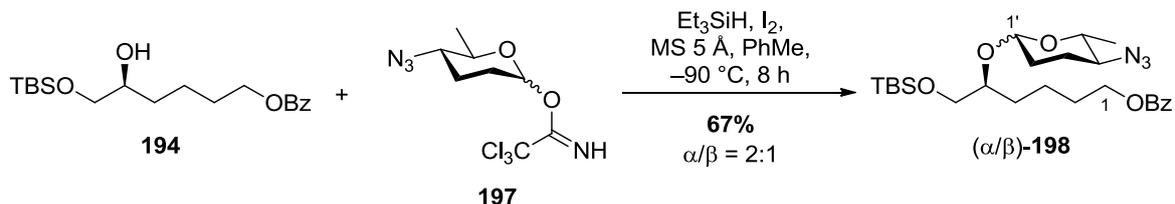
Zu einer Lösung des Azids **158** (22.0 mg, 142 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (8 mL) wurde bei Raumtemperatur Cl_3CCN (152 μL , 205 mg, 1.42 mmol, 10.0 Äq.) und Cs_2CO_3 (4.63 mg, 14.2 μmol , 0.1 Äq.) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Cs_2CO_3 mit Hilfe eines PTFE-Filters (\varnothing 25 mm, 0.2 μm) abfiltriert und dieser mit CH_2Cl_2 (10 mL) gespült. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte die Zielverbindung **197** (42.8 mg, 142 μmol , quant.) in Form eines farblosen Öls. Die Verbindung wurde ohne weitere Aufreinigung direkt für die Umsetzung benutzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , α -Anomer beschrieben): δ (ppm) = 0.81–1.62 (m, 7 H, 2- H_2 , 3- H_2 , 6- H_3), 2.31 (ddd, J = 10.0, 4.6, 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.84 (dq, J = 10.0, 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.20 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, 1-H), 8.36 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6 , α -Anomer beschrieben): δ (ppm) = 18.8 (C-6), 23.6 (C-3), 27.9 (C-2), 62.1 (C-4), 70.5 (C-5), 90.5 (CCl_3), 95.4 (C-1), 160.6 (C=N).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ (301.56).

4.4.7 (S)-5-(2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexylbenzoat ((α/β)-**198**)



Eine Lösung aus Alkohol **194** (50.0 mg, 142 μmol , 1.0 Äq.) und frisch hergestelltem Azid **197** (64.2 mg, 213 μmol , 1.5 Äq.) in Toluol (8 mL) wurde bei Raumtemperatur 30 min über fein gemörstertem, aktiviertem 5 Å Molekularsieb gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, langsam Et_3SiH (42.4 μL , 31.0 mg, 267 μmol , 1.9 Äq.) und eine Lösung aus I_2 (54.1 mg, 213 μmol , 1.5 Äq.) in Toluol (10 mL) zugegeben und 8 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NEt_3 (1 mL) beendet und ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) sowie ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) zugegeben. Es wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 40:1) lieferte die Zielverbindung (α/β)-(*S*)-**198** (46.8 mg, 95.2 μmol , 67%, $\alpha/\beta \sim 2:1$) als Gemisch beider Anomere in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.40$ (Petrolether/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.03 (s, 12 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_{2\alpha\beta}$), 0.87 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_{3\alpha\beta}$), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $6'\text{-H}_{3\alpha}$), 1.19–1.28 (m, 4 H, $4\text{-H}_{2\alpha\beta}$), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $6'\text{-H}_{3\beta}$), 1.37–1.69 (m, 8 H, $3\text{-H}_{2\alpha\beta}$, $2'\text{-H}_{2\alpha\beta}$), 1.68–1.81 (m, 4 H, $2\text{-H}_{2\alpha\beta}$), 1.81–1.98 (m, 2 H, $3'\text{-H}_{2\alpha}$), 2.09–2.21 (m, 2 H, $3'\text{-H}_{2\beta}$), 2.89–3.04 (m, 2 H, $4'\text{-H}_{\alpha\beta}$), 3.32 (dq, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1 H, $5'\text{-H}_\beta$), 3.53 (dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 2 H, $6\text{-H}_{A\alpha\beta}$), 3.60 (quint., $J = 5.4$ Hz, 2 H, $5\text{-H}_{\alpha\beta}$), 3.67 (dd, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 2 H, $6\text{-H}_{B\alpha\beta}$), 3.77 (dq, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1 H, $5'\text{-H}_\alpha$), 4.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 4 H, $1\text{-H}_{2\alpha\beta}$), 4.60 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1 H, $1'\text{-H}_\beta$), 4.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, $1'\text{-H}_\alpha$), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 4 H, $2\times\text{Ph-H}_{m\alpha\beta}$), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, $\text{Ph-H}_{p\alpha\beta}$), 8.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 4 H, $2\times\text{Ph-H}_{o\alpha\beta}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = $-5.3, -5.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_{2\alpha\beta}$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_{3\alpha\beta}$), 18.6 ($\text{C-}6'_\alpha$), 18.8 ($\text{C-}6'_\beta$), 21.7 ($\text{C-}3_{\alpha\beta}$), 23.8 ($\text{C-}3'_\alpha$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_{3\alpha\beta}$), 27.6 ($\text{C-}3'_\beta$), 29.0 ($\text{C-}2_{\alpha\beta}$), 29.6 ($\text{C-}4_{\alpha\beta}$), 30.2 ($\text{C-}2'_\beta$), 30.6 ($\text{C-}2'_\alpha$), 61.9 ($\text{C-}4'_\beta$), 62.7 ($\text{C-}4'_\alpha$), 64.8 ($\text{C-}1_{\alpha\beta}$), 65.2 ($\text{C-}6_{\alpha\beta}$),

67.4 (C-5'_α), 74.4 (C-5'_β), 77.6 (C-5_{αβ}), 95.2 (C-1'_α), 100.6 (C-1'_β), 128.2 (2×Ph-C_{mαβ}), 129.4 (2×Ph-C_{oαβ}), 130.3 (Ph-C_{iαβ}), 132.7 (Ph-C_{pαβ}), 166.4 (C=O_{αβ}).

MS (ESI): m/z (%) = 514.3 (100) [M+Na]⁺.

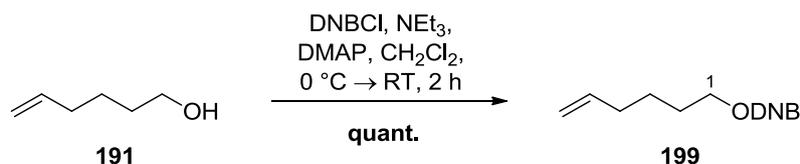
HRMS von C₂₅H₄₁N₃O₅Si

ber.: 514.2708

gef.: 514.2705 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₂₅H₄₁N₃O₅Si (491.70).

4.4.8 Hex-5-en-1-yl-3,5-dinitrobenzoat (**199**)



Zu einer Lösung des Alkohols **191** (844 mg, 8.43 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ NEt_3 (1.87 mL, 1.36 g, 13.5 mmol, 1.6 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurden DMAP (103 mg, 843 μmol , 10 mol%) und DNBCl (2.33 g, 10.1 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl (2 M, 30 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 20:1) lieferte die Zielverbindung **199** (2.51 g, 8.43 mmol, quant.) in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes.

DC: $R_f = 0.51$ (Petrolether/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.48–1.64 (m_c, 2 H, 3- H_2), 1.77–1.90 (m_c, 2 H, 2- H_2), 2.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, 4- H_2), 4.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1- H_2), 4.94 (dt, $J = 2.1, 1.2$ Hz, 0.5 H, 6- $\text{H}_{\text{A}1}$), 4.96–5.01 (m_c, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{A}2}$, 6- $\text{H}_{\text{B}1}$), 5.05 (dt, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 0.5 H, 6- $\text{H}_{\text{B}2}$), 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 9.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H, 2 \times Ph- H_o), 9.18 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H, Ph- H_p).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.1 (C-3), 27.9 (C-2), 33.1 (C-4), 66.8 (C-1), 115.2 (C-6), 122.3 (Ph- C_p), 129.3 (2 \times Ph- C_o), 134.1 (Ph- C_i), 137.9 (C-5), 148.6 (2 \times Ph- C_m), 162.5 (C=O).

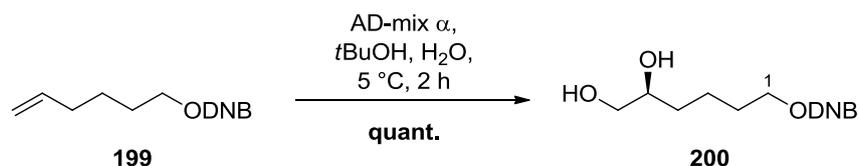
MS (ESI): m/z (%) = 317.2 (13) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$

ber.: 317.0744

gef.: 317.0735 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (294.26).

4.4.9 (S)-5,6-Dihydroxyhexyl-3,5-dinitrobenzoat (**200**)

Zu einer Lösung des Alkens **199** (2.51 g, 8.53 mmol, 1.0 Äq.) in *t*BuOH/H₂O (1:1, 30 mL) wurde bei 5 °C portionsweise AD-mix α (11.9 g, 1.4 g/mmol) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Et₂O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 1:2→1:5) lieferte die Zielverbindung **200** (2.80 g, 8.53 mmol, quant.) in Form eines farblosen Öls, welches nicht weiter kristallisiert werden konnte. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses über chirale GC-MS war auf dieser Stufe nicht möglich.

DC: $R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc 1:3).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 208 nm (4.4178), 228 (4.2867).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3286, 1725, 1538, 1342, 1276, 1164, 1079, 1057, 999, 920, 719.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.45–1.56 (m_c, 2 H, 3-H₂), 1.56–1.72 (m_c, 2 H, 4-H₂), 1.79–1.95 (m_c, 2 H, 2-H₂), 2.47, 2.63 (2 s_{br}, 2 H, 2×OH), 3.43 (dd, $J = 11.0, 7.5$ Hz, 1 H, 6-H_A), 3.64 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1 H, 6-H_B), 3.66–3.76 (m_c, 1 H, 5-H), 4.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 1-H₂), 9.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H, 2×Ph-H_o), 9.19 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H, Ph-H_p).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.0 (C-3), 28.5 (C-2), 32.5 (C-4), 66.7, 66.8 (C-1, C-6), 71.9 (C-5), 122.3 (Ph-C_p), 129.4 (2×Ph-C_o), 134.0 (Ph-C_i), 148.6 (2×Ph-C_m), 162.6 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 351.1 (100) [M+Na]⁺, 679.2 (70) [2M+Na]⁺; 327.1 (100) [M-H]⁻.

HRMS von C₁₃H₁₆N₂O₆

ber.: 327.0834

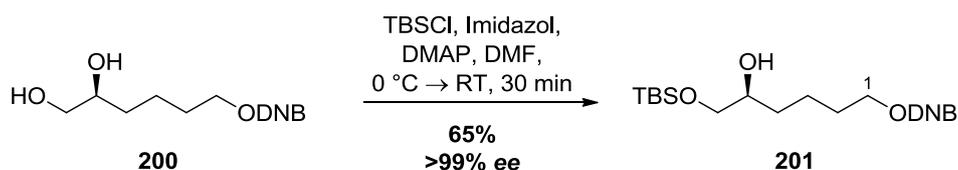
351.0799

gef.: 327.0826 [M-H]⁻

351.0797 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₃H₁₆N₂O₈ (328.27).

4.4.10 (S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxyhexyl-3,5-dinitrobenzoat (**201**)



Zu einer Lösung des Diols **200** (465 mg, 1.42 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (15 mL) wurde bei 0 °C Imidazol (145 mg, 2.12 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurden DMAP (17.3 mg, 142 μmol , 10 mol%) und TBSCl (213 mg, 1.42 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1) und anschließende Kristallisation aus *n*Heptan/EtOAc lieferte die Zielverbindung **201** (411 mg, 929 μmol , 65%) in Form von farblosen Kristallen.

DC: $R_f = 0.21$ (Petrolether/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.04 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.40–1.55 (m, 3 H, 3- H_2 , 4- H_A), 1.56–1.74 (m, 1 H, 4- H_B), 1.78–1.92 (m, 2 H, 2- H_2), 2.45 (s, 1 H, OH), 3.38 (dd, $J = 9.8, 7.4$ Hz, 1 H, 6- H_A), 3.61 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1 H, 6- H_B), 3.60–3.69 (m, 1 H, 5-H), 4.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1- H_2), 9.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H, $2 \times \text{Ph-H}_o$), 9.19 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H, Ph-H_p).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -5.5, -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.1 (C-3), 25.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 28.6 (C-2), 32.2 (C-4), 66.9 (C-1), 67.2 (C-6), 71.5 (C-5), 122.3 (Ph-C_p), 129.4 ($2 \times \text{Ph-C}_o$), 134.1 (Ph-C_i), 148.6 ($2 \times \text{Ph-C}_m$), 162.5 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 465.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 907.4 (93) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 441.4 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

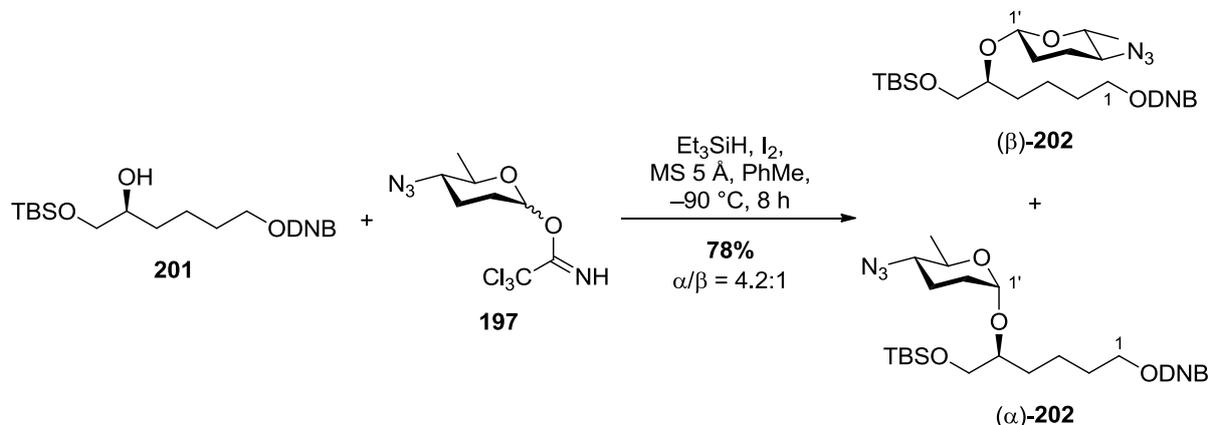
HRMS von $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$

ber.: 465.1664

gef.: 465.1662 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$ (442.54).

4.4.11 (S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)hexyl-3,5-dinitrobenzoat ((α/β)-**202**)



Eine Lösung aus Alkohol **201** (225 mg, 508 μmol , 1.0 Äq.) und frisch hergestelltem Azid **197** (230 mg, 763 μmol , 1.5 Äq.) in Toluol (40 mL) wurde bei Raumtemperatur 30 min über fein gemörsertem, aktiviertem 5 Å Molekularsieb gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf $-90 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, langsam Et_3SiH (152 μL , 111 mg, 956 μmol , 1.9 Äq.) und eine Lösung aus I_2 (194 mg, 763 μmol , 1.5 Äq.) in Toluol (35 mL) zugegeben und 8 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NEt_3 (3 mL) beendet und ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) sowie ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (15 mL) zugegeben. Es wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 10:1 \rightarrow 1:5) lieferte die Zielverbindung (β)-**202** (44.9 mg, 77.2 μmol , 15%) und das Anomer (α)-**202** (186 mg, 320 μmol , 63%) jeweils in Form eines farblosen Öls.

Analytische Daten für (α)-**202**:

DC: $R_f = 0.18$ (Petrolether/EtOAc 7:1).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.05 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.39–1.57 (m, 4 H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.58–1.80 (m, 2 H, 2'- H_2), 1.79–1.95 (m, 2 H, 2- H_2), 1.94–2.02 (m, 2 H, 3'- H_2), 2.91–3.04 (m, 1 H, 4'-H), 3.39 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1 H, 6- H_A), 3.61 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1 H, 6- H_B), 3.61–3.69 (m, 1 H, 5-H), 3.86 (dq, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1- H_2), 5.21 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 9.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H, 2 \times Ph- H_o), 9.20 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H, Ph- H_p).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = $-5.4, -5.4$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 (C-6'), 22.1 (C-3), 23.0 (C-3'), 25.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 28.6 (C-2), 29.2 (C-4), 32.2 (C-2'), 62.6 (C-4'), 66.9

(C-1), 67.2 (C-6), 67.4 (C-5'), 71.5 (C-5), 90.7 (C-1'), 122.3 (Ph-C_p), 129.4 (2×Ph-C_o), 134.1 (Ph-C_i), 148.6 (2×Ph-C_m), 162.5 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 604.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₂₅H₃₉N₅O₉Si

ber.: 604.2409

gef.: 604.2411 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₂₅H₃₉N₅O₉Si (581.69).

Analytische Daten für (β)-**202**:

DC: R_f = 0.33 (Petrolether/EtOAc 7:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.05 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, 6'-H₃), 1.39–1.57 (m, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 1.58–1.80 (m, 2 H, 2'-H₂), 1.79–1.95 (m, 2 H, 2-H₂), 2.11–2.21 (m, 2 H, 3'-H₂), 2.91–3.04 (m, 1 H, 4'-H), 3.35 (dq, J = 9.6, 6.2 Hz, 1 H, 5'-H), 3.39 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1 H, 6-H_A), 3.61 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1 H, 6-H_B), 3.61–3.69 (m, 1 H, 5-H), 4.44 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, 1-H₂), 4.75 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, 1'-H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 2 H, 2×Ph-H_o), 9.20 (t, J = 2.2 Hz, 1 H, Ph-H_p).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -5.4, -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.7 (C-6'), 22.1 (C-3), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 27.6 (C-3'), 28.6 (C-2), 29.2 (C-4), 31.7 (C-2'), 61.8 (C-4'), 66.9 (C-1), 67.2 (C-6), 71.5 (C-5), 74.5 (C-5'), 95.6 (C-1'), 122.3 (Ph-C_p), 129.4 (2×Ph-C_o), 134.1 (Ph-C_i), 148.6 (2×Ph-C_m), 162.5 (C=O).

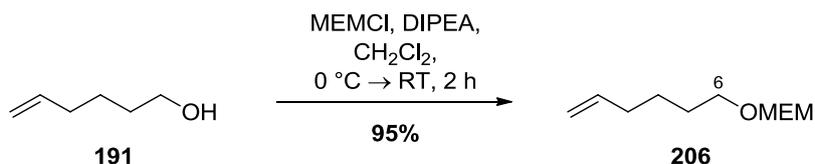
MS (ESI): m/z (%) = 604.2 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₂₅H₃₉N₅O₉Si

ber.: 604.2409

gef.: 604.2407 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₂₅H₃₉N₅O₉Si (581.69).

4.4.12 6-((2-Methoxyethoxy)methoxy)hex-1-en (**206**)

Zu einer Lösung des Alkohols **191** (20.0 g, 200 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei 0°C DIPEA (52.1 mL, 38.7 g, 300 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde langsam MEMCl (34.2 mL, 37.3 g, 300 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (150 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 20:1 \rightarrow 10:1) lieferte die Zielverbindung **206** (35.9 g, 191 mmol, 95%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.52$ (Petrolether/EtOAc 10:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928, 2873, 1640, 1456, 1114, 1094, 1042, 908, 850, 637.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.35–1.49 (m_c , 2 H, 4- H_2), 1.50–1.63 (m_c , 2 H, 5- H_2), 2.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 3- H_2), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.50–3.55 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.62–3.67 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O), 4.89 (dt, $J = 1.9, 1.2$ Hz, 0.5 H, 1- H_{A1}), 4.90–4.95 (m, 1 H, 1- H_{A2} , 1- H_{B1}), 4.99 (dt, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 0.5 H, 1- H_{B2}), 5.76 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.7$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.4 (C-4), 29.1 (C-5), 33.4 (C-3), 58.9 (OCH_3), 66.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.6 (C-6), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 95.4 (OCH_2O), 114.5 (C-1), 138.6 (C-2).

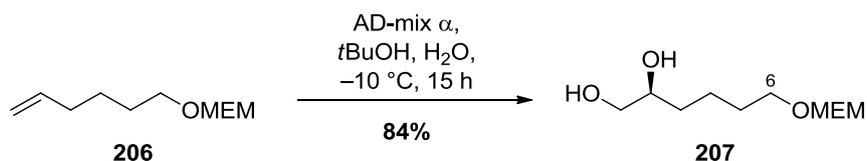
MS (ESI): m/z (%) = 211.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 399.3 (10) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$

ber.: 211.1305

gef.: 211.1307 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (188.26).

4.4.13 (S)-6-((2-Methoxyethoxy)methoxy)hexan-1,2-diol (**207**)

Zu einer Lösung des Alkens **206** (10.0 g, 53.1 mmol, 1.0 Äq.) in *t*BuOH/H₂O (1:1,30 mL) wurde bei –10 °C portionsweise AD-mix α (74.4 g, 1.4 g/mmol) gegeben und 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Et₂O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 1:2→1:5) lieferte die Zielverbindung **207** (9.95 g, 44.8 mmol, 84%, >99% *ee*) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.38$ (EtOAc).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.2^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2931, 2870, 1651, 1456, 1111, 1093, 1039, 1021, 931, 848.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.33–1.47 (m_c, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 1.48–1.62 (m, 2 H, 5-H₂), 2.86 (s, 2 H, 2×OH), 3.34 (s, 3 H, OCH₃), 3.36 (dd, $J = 11.1, 7.6$ Hz, 1 H, 1-H_A), 3.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, 6-H₂), 3.48–3.54 (m, 2 H, OCH₂CH₂OMe), 3.57 (dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1 H, 1-H_B), 3.61–3.66 (m, 3 H, 2-H, OCH₂CH₂OMe), 4.65 (s, 2 H, OCH₂O).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.2 (C-4), 29.5 (C-5), 32.7 (C-3), 58.9 (OCH₃), 66.6 (C-1), 66.7 (OCH₂CH₂OMe), 67.7 (C-6), 71.7 (OCH₂CH₂OMe), 72.0 (C-2), 95.4 (OCH₂O).

MS (ESI): m/z (%) = 245.1 (100) [M+Na]⁺; 221.1 (77) [M-H]⁻.

HRMS von C₁₀H₂₂O₅

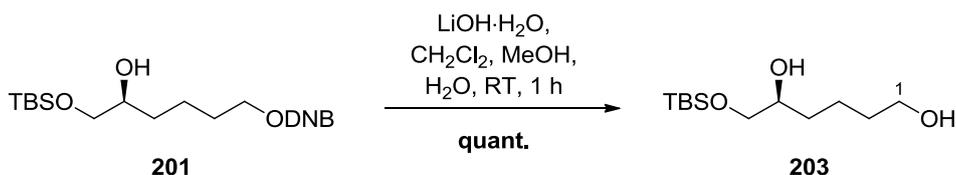
ber.: 221.1394

245.1359

gef.: 221.1396 [M-H]⁻

245.1363 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₀H₂₂O₅ (222.28).

4.4.14 (S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1,5-diol (**203**)

Zu einer Lösung des Alkohols **201** (100 mg, 226 μmol , 1.0 Äq.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:0.01, 10 mL) wurde bei Raumtemperatur $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14.2 mg, 339 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl (2 M, 5 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 1.5:1) lieferte die Zielverbindung **203** (56.1 mg, 226 μmol , quant.) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.05 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.20–1.66 (m, 6 H, 2- H_2 , 3- H_2 , 4- H_2), 3.33–3.41 (m_c , 1 H, 5-H), 3.52 (dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1 H, 6- H_A), 3.56–3.68 (m_c , 3 H, 1- H_2 , 6- H_B).

MS (ESI): m/z (%) = 271.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 519.4 (24) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 247.2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

HRMS von $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$

ber.: 247.1735

271.1700

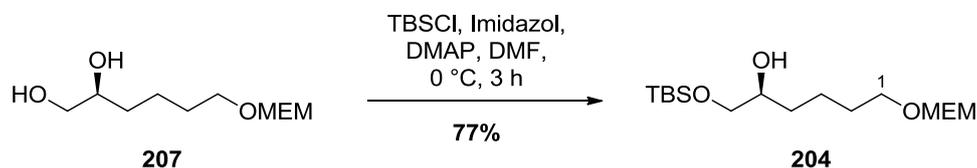
gef.: 247.1735 $[\text{M}-\text{H}]^-$

271.1703 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (248.43).

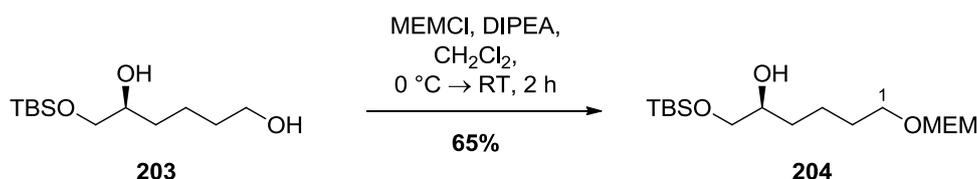
4.4.15 (S)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexan-5-ol (204)

Methode A:



Zu einer Lösung des Diols **207** (9.92 g, 44.6 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (150 mL) wurde bei 0 °C Imidazol (3.19 g, 46.8 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurden DMAP (545 mg, 4.46 mmol, 10 mol%) und TBSCl (6.73 g, 44.6 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit Et₂O (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 5:1→3:1) lieferte die Zielverbindung **204** (11.6 g, 34.5 mmol, 77%) in Form eines farblosen Öls.

Methode B:



Zu einer Lösung des Diols **203** (18.0 mg, 72.5 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei 0 °C DIPEA (15.1 μL, 11.2 mg, 86.9 μmol, 1.2 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde MEMCl (8.7 μL, 9.50 mg, 72.5 μmol, 1.0 Äq.) zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) beendet und das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 3:1) lieferte die Zielverbindung **204** (15.4 mg, 45.8 μmol, 65%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc 5:2).

UV (CH₃CN): keine Absorption.

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928, 2858, 1461, 1251, 1093, 1043, 835, 776, 668.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.04 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.31–1.47 (m_c, 4 H, 3-H₂, 4-H₂), 1.49–1.65 (m, 2 H, 2-H₂), 2.34 (s, 1 H, OH), 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 3.36 (dd, $J = 10.6, 8.1$ Hz, 1 H, 6-H_A), 3.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H, 1-H₂), 3.50–3.54 (m, 2 H, OCH₂CH₂OMe), 3.58 (dd, $J = 10.6, 3.4$ Hz, 1 H, 6-H_B), 3.57–3.63 (m, 1 H, 5-H), 3.63–3.67 (m, 2 H, OCH₂CH₂OMe), 4.67 (s, 2 H, OCH₂O).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -5.4, -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 22.2 (C-3), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.7 (C-2), 32.5 (C-4), 59.0 (OCH₃), 66.7 (OCH₂CH₂OMe), 67.2 (C-6), 67.7 (C-1), 71.7 (C-5), 71.8 (OCH₂CH₂OMe), 95.4 (OCH₂O).

MS (ESI): m/z (%) = 337.2 (21) [M+H]⁺, 359.2 (100) [M+Na]⁺; 335.2 (100) [M-H]⁻.

HRMS von C₁₆H₃₆O₅Si

ber.: 335.2259

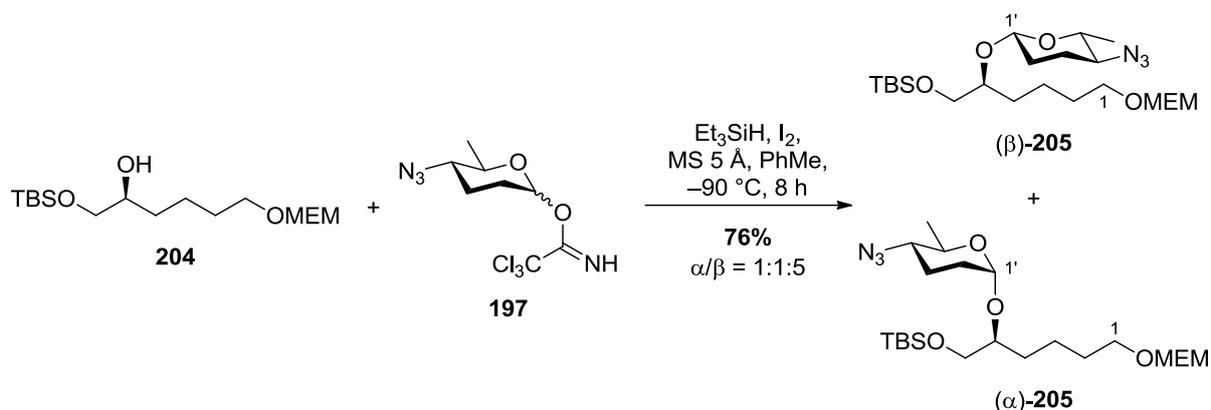
359.2224

gef.: 335.2255 [M-H]⁻

359.2226 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₆H₃₆O₅Si (336.54).

4.4.16 (S)-6-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(2,3,4,6-tetra-deoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexan ((α/β)-205**)**



Eine Lösung aus Alkohol **204** (15.0 mg, 44.6 μmol , 1.0 Äq.) und frisch hergestelltem Azid **197** (20.2 mg, 66.9 μmol , 1.5 Äq.) in Toluol (5 mL) wurde bei Raumtemperatur 30 min über fein gemörsertem, aktiviertem 5 Å Molekularsieb gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf $-90 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, langsam Et_3SiH (13.3 μL , 9.72 mg, 83.8 μmol , 1.9 Äq.) und eine Lösung aus I_2 (17.0 mg, 66.9 μmol , 1.5 Äq.) in Toluol (3 mL) zugegeben und 8 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NEt_3 (1 mL) beendet und ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) sowie ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) zugegeben. Es wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1) lieferte die Zielverbindung (β)-**205** (8.70 mg, 18.3 μmol , 41%) und das Anomer (α)-**205** (6.36 mg, 13.4 μmol , 30%) jeweils in Form eines farblosen Öls.

Analytische Daten für (α)-**205**:

DC: $R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.03 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 3 H, 6'- H_3), 1.30–1.40 (m_c , 2 H, 3- H_2), 1.39–1.48 (m_c , 1 H, 2'- H_A), 1.51–1.60 (m, 3 H, 4- H_2 , 2'- H_B), 1.67–1.75 (m, 1 H, 2- H_A), 1.81 (dt, $J = 13.7, 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, 2- H_B), 1.87 (ddd, $J = 11.0, 9.8, 3.8 \text{ Hz}$, 2 H, 3'- H_2), 2.87–3.00 (m, 1 H, 4'- H_2), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H, 1- H_2), 3.49–3.54 (m, 3 H, 6- H_A , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.57 (quint., $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 3.49–3.54 (m, 3 H, 6- H_B , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.74–3.80 (m_c , 1 H, 5'-H), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O), 4.81 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -5.4, -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (C-6'), 21.8 (C-3), 23.7 (C-3'), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 29.6 (C-2), 29.9 (C-4), 30.7 (C-2'), 59.0 (OCH₃), 62.7 (C-4'), 65.3 (C-6), 66.7 (OCH₂CH₂OMe), 67.3 (C-5'), 67.7 (C-1), 71.8 (OCH₂CH₂OMe), 77.6 (C-5), 95.0 (C-1'), 95.4 (OCH₂O).

MS (ESI): m/z (%) = 493.4 (69) [M+NH₄]⁺, 498.3 (100) [M+Na]⁺, 514.3 (9) [M+K]⁺.

HRMS von C₂₂H₄₅N₃O₆Si

ber.: 498.2970

gef.: 498.2969 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₂₂H₄₅N₃O₆Si (475.69).

Analytische Daten für (β)-**205**:

DC: R_f = 0.36 (Petrolether/EtOAc 5:1).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.03 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, 6'-H₃), 1.30–1.40 (m_c, 2 H, 3-H₂), 1.39–1.48 (m_c, 1 H, 2'-H_A), 1.51–1.60 (m, 3 H, 4-H₂, 2'-H_B), 1.67–1.75 (m, 1 H, 2-H_A), 1.81 (dt, *J* = 13.7, 2.8 Hz, 1 H, 2-H_B), 2.11–2.20 (m, 2 H, 3'-H₂), 2.87–3.00 (m, 1 H, 4'-H), 3.35 (dq, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1 H, 5'-H), 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 1-H₂), 3.49–3.54 (m, 3 H, 6-H_A, OCH₂CH₂OMe), 3.57 (quint., *J* = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 3.49–3.54 (m, 3 H, 6-H_B, OCH₂CH₂OMe), 4.67 (s, 2 H, OCH₂O), 4.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -5.4, -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (C-6'), 21.8 (C-3'), 23.0 (C-3), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 29.6 (C-2), 29.9 (C-4), 31.7 (C-2'), 59.0 (OCH₃), 61.7 (C-4'), 65.3 (C-6), 66.7 (OCH₂CH₂OMe), 67.7 (C-1), 71.8 (OCH₂CH₂OMe), 74.5 (C-5'), 77.6 (C-5), 95.4 (OCH₂O), 95.7 (C-1').

MS (ESI): m/z (%) = 493.4 (23) [M+NH₄]⁺, 498.3 (100) [M+Na]⁺, 514.3 (7) [M+K]⁺.

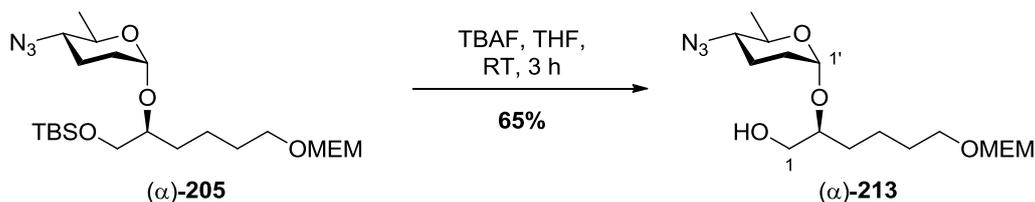
HRMS von C₂₂H₄₅N₃O₆Si

ber.: 498.2970

gef.: 498.2959 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₂₂H₄₅N₃O₆Si (475.69).

4.4.17 (S)-2-(2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-6-((2-methoxyethoxy)-methoxy)hexan-1-ol ((α)-213)



Zu einer Lösung des TBS-Ethers (α)-**205** (89.0 mg, 187 μmol , 1.0 Äq.) in THF (15 mL) wurde bei Raumtemperatur TBAF (1 M in THF, 281 μL , 281 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und die resultierende Lösung 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ($n\text{Pentan}/\text{EtOAc}$ 2:1 \rightarrow 1:1) lieferte die Zielverbindung (α)-**213** (44.1 mg, 122 μmol , 65%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.24$ ($n\text{Pentan}/\text{EtOAc}$ 1:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2873, 2095, 1454, 1259, 1116, 1042, 990, 849.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.30–1.62 (m, 6 H, 4- H_2 , 3- H_2 , 5- H_2), 1.65–1.99 (m, 4 H, 2'- H_2 , 3'- H_2), 2.96–3.06 (m, 1 H, 4'-H), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.48–3.55 (m, 5 H, 2-H, 1- H_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.62–3.68 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.76 (dq, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O), 4.83 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.6 (C-6'), 22.3 (C-4), 23.7 (C-3'), 29.6 (C-2'), 29.6 (C-5), 31.1 (C-3), 59.0 (OCH_3), 62.4 (C-4'), 66.3 (C-1), 66.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.6 (C-6), 68.5 (C-5'), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 82.1 (C-2), 95.4 (OCH_2O), 96.7 (C-1').

MS (ESI): m/z (%) = 362.2 (5) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 379.3 (59) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 384.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 360.2 (9) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

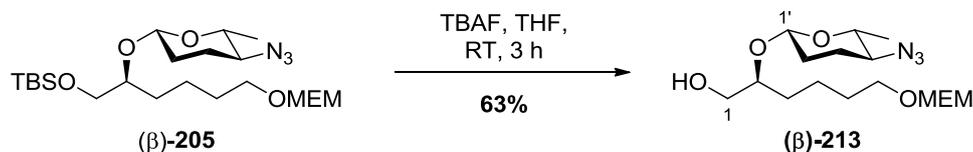
HRMS von $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$

ber.: 384.2105

gef.: 384.2106 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (361.43).

4.4.18 (S)-2-(2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- β -D-glucopyranosyl)-6-((2-methoxyethoxy)-methoxy)hexan-1-ol ((β)-213)



Zu einer Lösung des TBS-Ethers (β)-**205** (91.0 mg, 191 μmol , 1.0 Äq.) in THF (15 mL) wurde bei Raumtemperatur TBAF (1 M in THF, 287 μL , 287 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und die resultierende Lösung 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ($n\text{Pentan}/\text{EtOAc}$ 2:1 \rightarrow 1:1) lieferte die Zielverbindung (β)-**213** (43.5 mg, 120 μmol , 63%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.28$ ($n\text{Pentan}/\text{EtOAc}$ 1:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2873, 2095, 1454, 1259, 1116, 1042, 990, 849.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.30–1.62 (m, 6 H, 4- H_2 , 3- H_2 , 5- H_2), 1.65–1.99 (m, 2 H, 2'- H_2), 2.08–2.18 (m, 2 H, 3'- H_2), 2.96–3.06 (m, 1 H, 4'-H), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.42–3.56 (m, 5 H, 2-H, 1- H_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.62–3.68 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.76 (dq, $J = 9.7, 6.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O), 4.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.6 (C-6'), 21.9 (C-3'), 22.3 (C-4), 29.6 (C-2'), 29.6 (C-5), 31.9 (C-3), 59.0 (OCH_3), 61.9 (C-4'), 66.3 (C-1), 66.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.6 (C-6), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 74.8 (C-5'), 82.1 (C-2), 95.4 (OCH_2O), 97.3 (C-1').

MS (ESI): m/z (%) = 362.2 (7) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 379.3 (53) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 384.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 360.2 (8) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

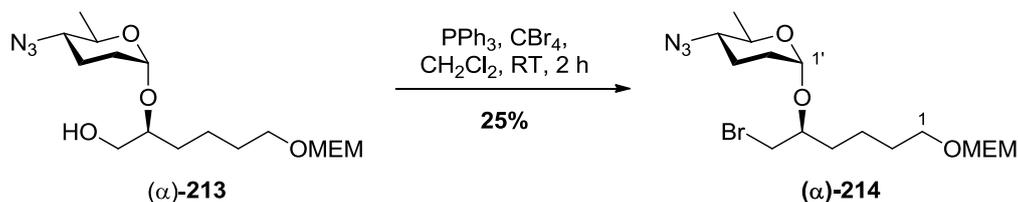
HRMS von $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$

ber.: 384.2105

gef.: 384.2103 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (361.43).

4.4.19 (S)-6-Brom-5-(2,3,4,6-tetraoseoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexan ((α)-214)



Zu einer Lösung des Alkohols (α)-**213** (12.0 mg, 33.2 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde bei Raumtemperatur PPh_3 (27.9 mg, 106 μmol , 3.2 Äq.) und CBr_4 (33.0 mg, 99.6 μmol , 3.0 Äq.) gegeben und die resultierende Lösung 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 3:1 \rightarrow 1:1) lieferte die Zielverbindung (α)-**214** (3.50 mg, 8.25 μmol , 25%) in Form eines farblosen Feststoffes.

DC: $R_f = 0.49$ (*n*Pentan/EtOAc 2:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930, 2870, 2091, 1452, 1259, 1111, 1040, 991, 851.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.31–1.44 (m, 2 H, 3- H_2), 1.58 (dt, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 2 H, 2- H_2), 1.63 (dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 2 H, 4- H_2), 1.69–1.77 (m, 1 H, 2'- H_A), 1.82–1.88 (m, 1 H, 2'- H_B), 1.87–1.93 (m, 2 H, 3'- H_2), 2.97 (dt, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 3.44–3.50 (m, 2 H, 6- H_2), 3.52 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1- H_2), 3.54 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.71 (quint., $J = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H), 3.85 (dq, $J = 9.9, 6.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 4.68 (s, 2 H, OCH_2O), 4.82 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.6 (C-6'), 21.8 (C-3), 23.8 (C-3'), 29.6 (C-2), 29.7 (C-2'), 31.0 (C-4), 32.6 (C-6), 59.0 (OCH_3), 62.5 (C-4'), 66.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.6 (C-1), 68.2 (C-5'), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 77.4 (C-5), 95.5 (OCH_2O), 96.3 (C-1').

MS (ESI): m/z (%) = 441.2 (68), 443.2 (72) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 446.1 (98), 448.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

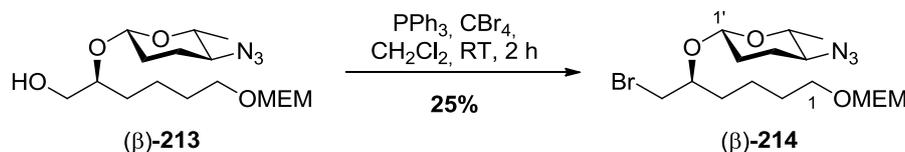
HRMS von $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$

ber.: 446.1261, 448.1241

gef.: 446.1256, 448.1236 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (361.43).

4.4.20 (S)-6-Brom-5-(2,3,4,6-tetra-desoxy-4-azido- α -D-glucopyranosyl)-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexan ((β)-214)



Zu einer Lösung des Alkohols (β)-**213** (12.0 mg, 33.2 μmol , 1.0 \AA q.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde bei Raumtemperatur PPh_3 (27.9 mg, 106 μmol , 3.2 \AA q.) und CBr_4 (33.0 mg, 99.6 μmol , 3.0 \AA q.) gegeben und die resultierende Lösung 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 3:1 \rightarrow 1:1) lieferte die Zielverbindung (β)-**213** (3.50 mg, 8.25 μmol , 25%) in Form eines farblosen Feststoffes.

DC: $R_f = 0.52$ (*n*Pentan/EtOAc 2:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 2871, 2096, 1454, 1261, 1118, 1042, 987, 850.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 6'- H_3), 1.30–1.45 (m_c , 2 H, 3- H_2), 1.57 (dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 2 H, 2- H_2), 1.63 (dt, $J = 12.2, 6.2$ Hz, 2 H, 4- H_2), 1.67–1.80 (m, 1 H, 2'- H_A), 1.82–1.89 (m, 1 H, 2'- H_B), 2.09–2.18 (m, 2 H, 3'- H_2), 2.96 (dt, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.41 (dq, $J = 9.9, 6.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 3.43–3.50 (m, 2 H, 6- H_2), 3.51 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1- H_2), 3.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.70 (quint., $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.68 (s, 2 H, OCH_2O), 4.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.6 (C-6'), 21.8 (C-3), 21.9 (C-3'), 29.6 (C-2), 30.5 (C-2'), 31.0 (C-4), 32.6 (C-6), 59.0 (OCH_3), 61.7 (C-4'), 66.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.6 (C-1), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 75.3 (C-5'), 77.4 (C-5), 95.5 (OCH_2O), 97.0 (C-1').

MS (ESI): m/z (%) = 441.2 (70), 443.2 (72) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 446.1 (97), 448.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

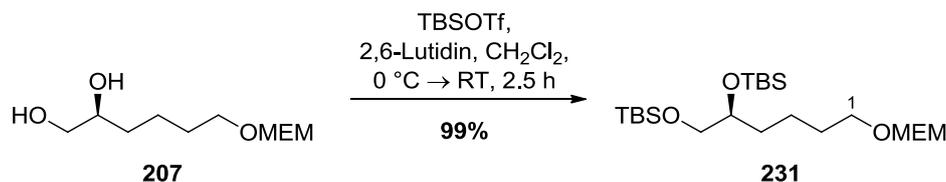
HRMS von $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$

ber.: 446.1261, 448.1241

gef.: 446.1257, 448.1238 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (361.43).

4.4.21 (S)-5,6-((Bis-*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexan (231)



Zu einer Lösung aus Diol **207** (3.00 g, 13.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei 0 °C 2,6-Lutidin (6.27 mL, 5.79 g, 54.0 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde langsam TBSOTf (10.8 mL, 12.5 g, 47.2 mmol, 3.5 Äq.) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) beendet und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (200 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 50:1 \rightarrow 20:1) lieferte die Zielverbindung **231** (5.98 g, 13.3 mmol, 99%) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.34$ (*n*Pentan/EtOAc 25:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928, 2857, 1471, 1462, 1252, 1098, 1044, 831, 773, 667.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.01 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.28–1.50 (m, 4 H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.50–1.62 (m_c, 2 H, 2- H_2), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 3.37 (dd, $J = 10.0, 6.3\text{ Hz}$, 1 H, 6- H_A), 3.49 (dd, $J = 10.0, 5.5\text{ Hz}$, 1 H, 6- H_B), 3.52 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2 H, 1- H_2), 3.51–3.56 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.57–3.67 (m_c, 1 H, 5-H), 3.63–3.69 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 4.68 (s, 2 H, OCH_2O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -5.4, -5.3, -4.8, -4.3 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1, 18.3 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.8 (C-3), 25.9, 26.0 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.9 (C-2), 34.2 (C-4), 59.0 (OCH_3), 66.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.4 (C-6), 67.9 (C-1), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 73.1 (C-5), 95.4 (OCH_2O).

MS (ESI): m/z (%) = 451.3 (12) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

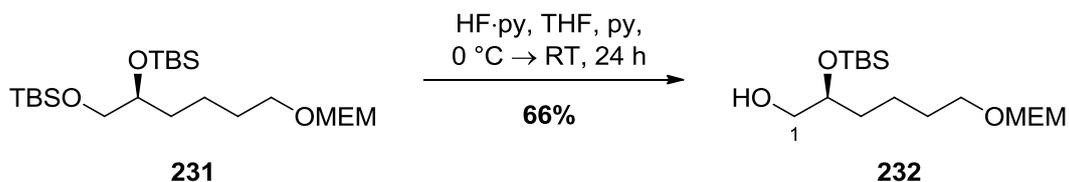
HRMS von $\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$

ber.: 473.3089

gef.: 473.3092 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$ (450.80).

4.4.22 (S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexan-1-ol
(**232**)



Zu einer Lösung aus **231** (1.00 g, 2.22 mmol, 1.0 Äq.) in THF (180 mL) und Pyridin (25 mL) wurde bei 0 °C HF·py (2.31 mL, 2.54 g, 88.7 mmol, 40.0 Äq.) gegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (200 mL) beendet und mit EtOAc (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (400 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 20:1→0:1) lieferte die Zielverbindung **232** (495 mg, 1.47 mmol, 66%) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.22$ (*n*Pentan/EtOAc 5:1).

UV (CH₃CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928, 2857, 1471, 1462, 1252, 1114, 1093, 1043, 833, 774, 665.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.04 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.34 (quint., $J = 7.7$ Hz, 2 H, 3-H₂), 1.42–1.53 (m_c, 2 H, 4-H₂), 1.55 (quint., $J = 7.7$ Hz, 2 H, 2-H₂), 1.94 (s_{br}, 1 H, OH), 3.35 (s, 3 H, OCH₃), 3.40 (dd, $J = 11.0, 5.2$ Hz, 1 H, 6-H_A), 3.50 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 1-H₂), 3.48–3.55 (m, 3 H, 6-H_B, OCH₂CH₂OMe), 3.62–3.67 (m, 2 H, OCH₂CH₂OMe), 3.62–3.67 (m_c, 1 H, 5-H), 4.66 (s, 2 H, OCH₂O).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.6, -4.6 (Si(CH₃)₂), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 22.0 (C-3), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 29.8 (C-2), 33.7 (C-4), 58.9 (OCH₃), 66.1 (C-6), 66.6 (OCH₂CH₂OMe), 67.6 (C-1), 71.8 (OCH₂CH₂OMe), 72.7 (C-5), 95.4 (OCH₂O).

MS (ESI): m/z (%) = 359.2 (100) [M+Na]⁺, 375.2 (14) [M+K]⁺; 335.2 (83) [M-H]⁻.

HRMS von C₁₆H₃₆O₅Si

ber.: 335.2259

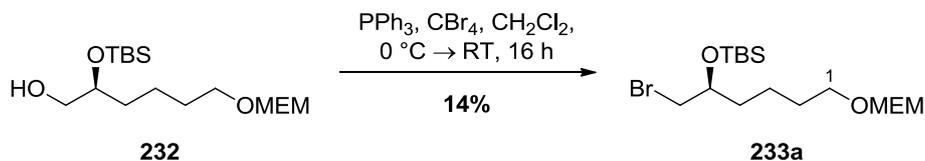
359.2224

gef.: 335.2247 [M-H]⁻

359.2226 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₆H₃₆O₅Si (336.54).

4.4.23 (S)-6-Brom-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2-methoxyethoxy)methoxy)-hexan (**233a**)



Zu einer Lösung aus PPh_3 (234 mg, 891 μmol , 3.0 Äq.) und CBr_4 (296 mg, 891 μmol , 3.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde bei 0 °C Alkohol **232** (100 mg, 297 μmol , 1.0 Äq.) gegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 20:1→5:1) lieferte die Zielverbindung **233a** (16.5 mg, 41.3 μmol , 14%) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.54$ (*n*Pentan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.03, 0.06 (2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.27–1.47 (m_c , 2 H, 3- H_2), 1.46–1.70 (m, 4 H, 2- H_2 , 4- H_2), 3.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, 6- H_A), 3.28 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 6- H_B), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1- H_2), 3.50–3.55 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.63–3.68 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.78 (quint., $J = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = –4.7, –4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (C-3), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 (C-2), 35.3 (C-4), 37.6 (C-6), 59.0 (OCH_3), 66.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.6 (C-1), 71.8, 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, C-5), 95.4 (OCH_2O).

MS (ESI): m/z (%) = 416.2 (24), 418.2 (25) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 421.2 (95), 423.2 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 437.1 (20), 439.1 (21) $[\text{M}+\text{K}]^+$.

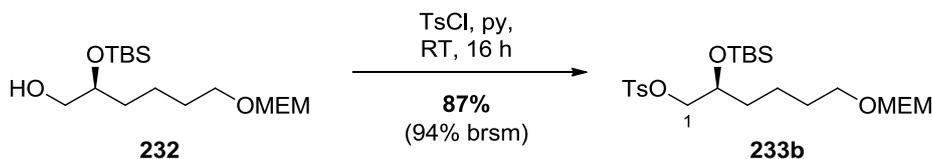
HRMS von $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{BrO}_4\text{Si}$

ber.: 421.1380, 423.1360

gef.: 421.1378, 423.1359 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{BrO}_4\text{Si}$ (399.44).

4.4.24 (S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexyl-4-methylphenylsulfonat (**233b**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **232** (270 mg, 802 μmol , 1.0 Äq.) in Pyridin (10 mL) wurde bei 0 °C TsCl (306 mg, 1.61 mmol, 2.0 Äq.) gegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet und mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 5:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **233b** (344 mg, 701 μmol , 87%, 94% brsm) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.50$ (*n*Pentan/EtOAc 3:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 nm (4.2138), 262 (3.0766).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2873, 1357, 1174, 1095, 1042, 1020, 965, 814, 666, 554.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -0.04, -0.02 (2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.79 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.19–1.45 (m, 4 H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.50 (quint., $J = 7.4$ Hz, 2 H, 5- H_2), 2.40 (s, 3 H, Ts- CH_3), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.49–3.54 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.61–3.66 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.73–3.86 (m, 3 H, 1- H_2 , 2-H), 4.65 (s, 2 H, OCH_2O), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 2×Ts- H_m), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, 2×Ts- H_o).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.9, -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (C-4), 21.5 (Ts- CH_3), 25.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 (C-5), 33.8 (C-3), 58.9 (OCH_3), 66.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.5 (C-6), 69.8 (C-2), 71.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 73.0 (C-1), 95.4 (OCH_2O), 127.9 (2×Ts- C_o), 129.7 (2×Ts- C_m), 132.9 (Ts- C_p), 144.7 (Ts- C_i).

MS (ESI): m/z (%) = 508.3 (24) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 513.3 (86) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 529.2 (100) $[\text{M}+\text{K}]^+$.

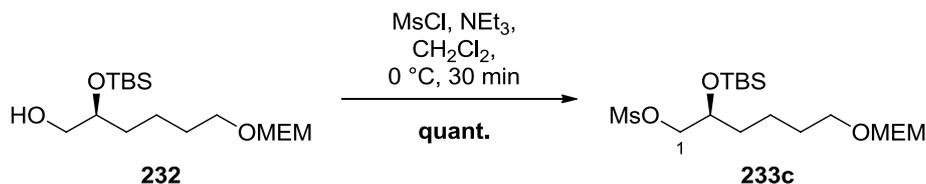
HRMS von $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{SSi}$

ber.: 529.2052

gef.: 529.2054 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{SSi}$ (490.73).

4.4.25 (S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexylmethansulfonat (**233c**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **232** (170 mg, 505 μmol , 1.0 Äq.) und MsCl (86.0 μL , 127 mg, 1.11 mmol, 2.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (25 mL) wurde bei 0 °C NEt_3 (77.0 μL , 56.2 mg, 556 μmol , 1.1 Äq.) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (25 mL) beendet und mit CH_2Cl_2 (3 \times 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **233c** (209 mg, 505 μmol , quant.) wurde analysenrein in Form einer farblosen Flüssigkeit isoliert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

DC: $R_f = 0.59$ (*n*Pentan/EtOAc 1:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929, 2857, 1463, 1357, 1254, 1174, 1114, 1044, 958, 835, 776, 527.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.04, 0.05 (2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.33–1.44 (m_c , 2 H, 4- H_2), 1.43–1.55 (m_c , 2 H, 3- H_2), 1.56 (quint., $J = 7.0$ Hz, 2 H, 5- H_2), 2.98 (s, 3 H, Ms- CH_3), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.50–3.55 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.62–3.68 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.87 (quint., $J = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.00 (dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz, 1 H, 1- H_A), 4.09 (dd, $J = 10.1, 4.3$ Hz, 1 H, 1- H_B), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = –4.8, –4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (C-4), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 (C-5), 33.8 (C-3), 37.3 (Ms- CH_3), 59.0 (OCH_3), 66.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.5 (C-6), 70.1 (C-2), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 72.7 (C-1), 95.4 (OCH_2O).

MS (ESI): m/z (%) = 437.2 (28) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 453.2 (100) $[\text{M}+\text{K}]^+$.

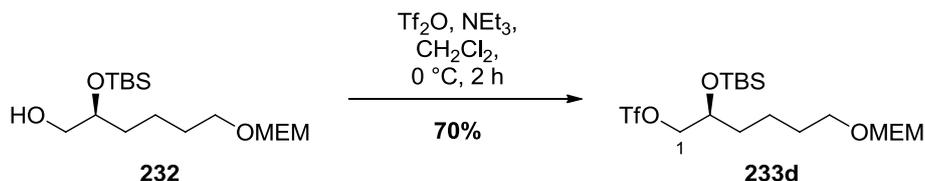
HRMS von $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{SSi}$

ber.: 453.1739

gef.: 453.1742 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{SSi}$ (414.63).

4.4.26 (S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)hexyltri- fluormethanesulfonat (**233d**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **232** (50.0 mg, 149 μmol , 1.0 Äq.) und Tf_2O (1 M in CH_2Cl_2 , 178 μL , 178 μmol , 1.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde bei 0 °C NEt_3 (24.7 μL , 18.0 mg, 178 μmol , 1.2 Äq.) gegeben und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (3 mL) beendet und mit CH_2Cl_2 (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 5:1→1:1) lieferte die Zielverbindung **233d** (49.2 mg, 105 μmol , 70%) in Form eines farblosen Öls. Aufgrund der geringen Stabilität des Produktes wurde es direkt umgesetzt.

DC: $R_f = 0.70$ (*n*Pentan/EtOAc 1:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930, 2860, 1414, 1246, 1201, 1133, 1044, 946, 836, 776, 611.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.06, 0.07 (2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.33–1.47 (m_c , 2 H, 4- H_2), 1.47–1.65 (m, 4 H, 3- H_2 , 5- H_2), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, 6- H_2), 3.52–3.57 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.63–3.69 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.88–3.97 (m_c , 1 H, 2-H), 4.30 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 1 H, 1- H_A), 4.36 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1 H, 1- H_B), 4.69 (s, 2 H, OCH_2O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = –4.8, –4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (C-4), 25.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 (C-5), 33.6 (C-3), 59.0 (OCH_3), 66.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.4 (C-6), 69.7 (C-2), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 79.3 (C-1), 95.5 (OCH_2O).

MS (ESI): m/z (%) = 491.2 (83) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 507.1 (57) $[\text{M}+\text{K}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_7\text{SSi}$

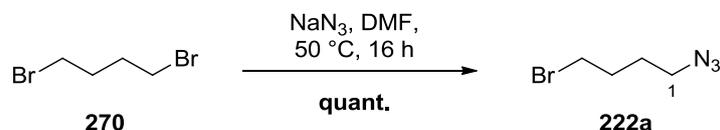
ber.: 507.1456

gef.: 507.1457 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_7\text{SSi}$ (468.60).

4.5 Synthese der Forosamin-Analoga **222a-d** und **225**

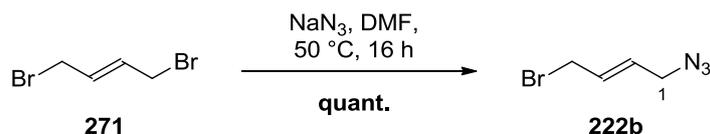
4.5.1 1-Azido-4-brombutan (**222a**)



Zu einer Lösung des Dibromids **270** (553 μL , 1.00 g, 4.63 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (10 mL) wurde bei Raumtemperatur NaN_3 (301 mg, 4.63 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und 16 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) versetzt. Es wurde mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Da das Zielprodukt **222a** (825 mg, 4.63 mmol, quant.) weder UV-aktiv noch durch gängige Anfärbereagenzien nachweisbar ist, wurde es ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.62–1.72 (m_c , 4 H, 2- H_2 , 3- H_2), 3.25–3.37 (m_c , 4 H, 1- H_2 , 4- H_2).

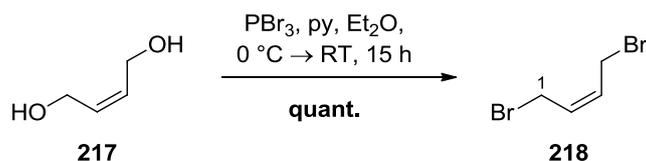
$\text{C}_4\text{H}_8\text{BrN}_3$ (178.03).

4.5.2 (E)-1-Azido-4-brombut-2-en (222b)

Zu einer Lösung des Dibromids **271** (1.00 g, 4.68 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (10 mL) wurde bei Raumtemperatur NaN₃ (304 mg, 4.68 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, auf 50 °C erhitzt und 16 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) versetzt. Es wurde mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Da das Zielprodukt weder UV-aktiv noch durch gängige Anfärbereagenzien nachweisbar ist, wurden die einzelnen Fraktionen nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan) eingedampft und der entstandene Feststoff isoliert. Die Zielverbindung **222b** (823 mg, 4.68 mmol, quant.) wurde in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.87–3.98 (m_c, 4 H, 1-H₂, 4-H₂), 5.93–5.99 (m_c, 2 H, 2-H, 3-H).

C₄H₆BrN₃ (176.01).

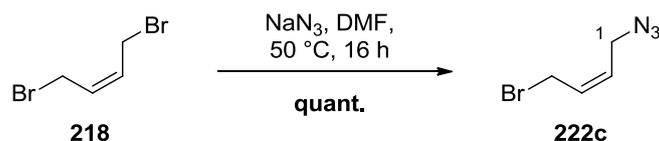
4.5.3 (Z)-1,4-Dibrombut-2-en (**218**)

Zu einer Lösung des Diols **217** (5.00 mL, 5.36 g, 60.8 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (40 mL) wurde bei 0 °C Pyridin (982 µL, 962 mg, 12.2 mmol, 0.2 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde PBr₃ (5.15 mL, 14.8 g, 54.7 mmol, 0.9 Äq.) zugegeben, weitere 30 min bei 0 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (25 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (25 mL) beendet und mit Et₂O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **218** (13.2 g, 60.8 mmol, quant.) wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.91–3.94 (m, 4 H, 1-H₂, 4-H₂), 5.94 (ddd, *J* = 6.4, 4.4, 2.1 Hz, 2 H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.9 (C-1, C-4), 130.7 (C-2, C-3).

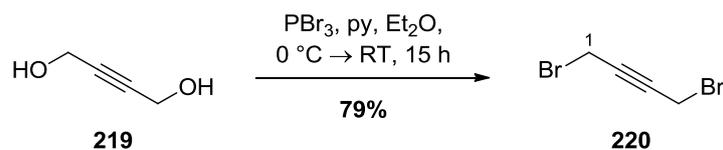
C₄H₆Br₂ (213.90).

4.5.4 (Z)-1-Azido-4-brombut-2-en (222c)

Zu einer Lösung des Dibromids **218** (1.00 g, 4.68 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (10 mL) wurde bei Raumtemperatur NaN₃ (304 mg, 4.68 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, auf 50 °C erhitzt und 16 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) versetzt. Es wurde mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **222c** (824 mg, 4.68 mmol, quant.) wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.75–3.83 (m, 2 H, 1-H₂), 3.88–3.96 (m, 2 H, 4-H₂), 5.74–5.84 (m, 1 H, 2-H), 5.89–5.98 (m, 1 H, 3-H).

C₄H₆BrN₃ (176.01).

4.5.5 1,4-Dibrombut-2-in (**220**)

Zu einer Lösung des Diols **219** (5.00 g, 58.1 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (75 mL) wurde bei 0 °C Pyridin (937 µL, 919 mg, 11.6 mmol, 0.2 Äq.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde PBr₃ (4.91 mL, 14.1 g, 52.3 mmol, 0.9 Äq.) zugegeben, weitere 30 min bei 0 °C gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (25 mL) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (25 mL) beendet und mit Et₂O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **220** (9.74 g, 46.0 mmol, 79%) wurde in Form einer farblosen Flüssigkeit isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.93 (s, 4 H, 1-H₂, 4-H₂).

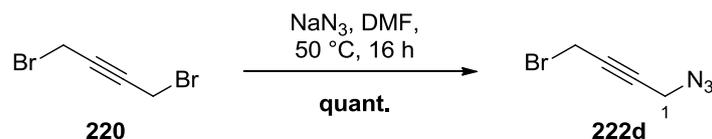
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 131.0 (99), 132.9 (100) [M-Br]⁺, 209.9 (9), 211.9 (16), 213.9 (9) [M]⁺.

HRMS von C₄H₄Br₂

ber.: 211.8659

gef.: 211.8654 [M]⁺ (EI-HRMS).

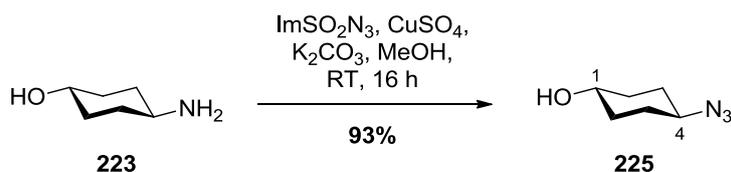
C₄H₄Br₂ (211.88).

4.5.6 1-Azido-4-brombut-2-in (222d)

Zu einer Lösung des Dibromids **220** (1.00 g, 4.72 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (10 mL) wurde bei Raumtemperatur NaN_3 (307 mg, 4.72 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und 16 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) versetzt. Es wurde mit Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Da das Zielprodukt **222d** zu einer raschen Polymerisation neigt, ist eine direkte Umsetzung erforderlich.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.93 (s, 2 H, 4- H_2), 3.98 (s, 2 H, 1- H_2).

$\text{C}_4\text{H}_4\text{BrN}_3$ (174.00).

4.5.7 4-Azidocyclohexanol (**225**)

Zu einer Lösung aus Amin **223** (500 mg, 4.34 mmol, 1.0 Äq.), CuSO_4 (10.8 mg, 43.4 μmol , 1 mol%) und K_2CO_3 (660 mg, 4.78 mmol, 1.1 Äq.) in MeOH (20 mL) wurde bei Raumtemperatur das Hydrochlorid von **224** (1.09 g, 5.21 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und H_2O (50 mL) sowie HCl (konz., 2.5 mL) zugefügt. Die Mischung wurde mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 4:1) lieferte die Zielverbindung **225** (569 mg, 4.03 mmol, 93%) in Form eines farblosen Feststoffes.

DC: $R_f = 0.25$ (*n*Pentan/EtOAc 4:1).

UV (CH_3CN): keine Absorption.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3275, 2939, 2862, 2082, 1454, 1369, 1263, 1228, 1062, 917, 903, 566.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.24–1.46 (m, 4 H, 2- H_A , 3- H_A , 5- H_A , 6- H_A), 1.90–2.05 (m, 4 H, 2- H_B , 3- H_B , 5- H_B , 6- H_B), 3.32 (tt, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1 H, 4-H), 3.63 (tt, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 28.9 (C-3, C-5), 32.6 (C-2, C-6), 58.9 (C-4), 68.8 (C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 141.1 (7) $[\text{M}]^+$.

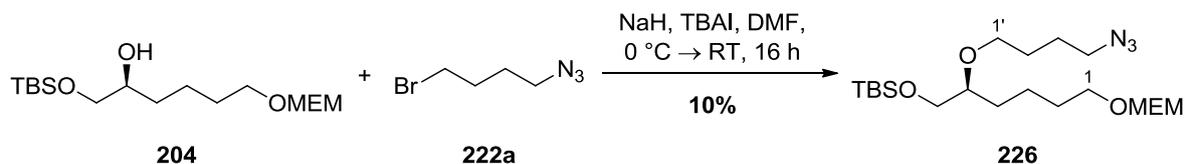
HRMS von $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$

ber.: 141.0902

gef.: 141.0908 $[\text{M}]^+$ (EI-HRMS).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (141.17).

4.5.8 (S)-5-(4-Azidobutoxy)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2-methoxyethoxy)-methoxy)hexan (**226**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **204** (150 mg, 446 μmol , 1.0 Äq.), Bromid **222a** (95.2 mg, 535 μmol , 1.2 Äq.) und TBAI (16.5 mg, 44.6 μmol , 10 mol%) in DMF (15 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaH (60%ig in Mineralöl, 21.4 mg, 535 μmol , 1.2 Äq.) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet und mit Et_2O (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/ EtOAc 5:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **226** (19.0 mg, 43.8 μmol , 10%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.48$ (*n*Pentan/ EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.02 (s, 6 H, $2 \times \text{SiCH}_3$), 0.85 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.30–1.50 (m, 4 H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.50–1.74 (m, 6 H, 2- H_2 , 2'- H_2 , 3'- H_2), 3.20–3.33 (m, 2 H, 4'- H_2), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 3.46–3.55 (m, 6 H, 1- H_2 , 6- H_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.62–3.69 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.69–3.77 (m_c , 1 H, 5-H), 4.67 (s, 2 H, OCH_2O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.8, -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 (C-3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 (C-3'), 28.2 (C-2'), 29.8 (C-2), 34.5 (C-4), 51.3 (C-4'), 58.9 (OCH_3), 65.6 (C-6), 66.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 67.8 (C-1), 70.5 (C-1'), 71.3 (C-5), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), 95.4 (OCH_2O).

MS (ESI): m/z (%) = 456.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$

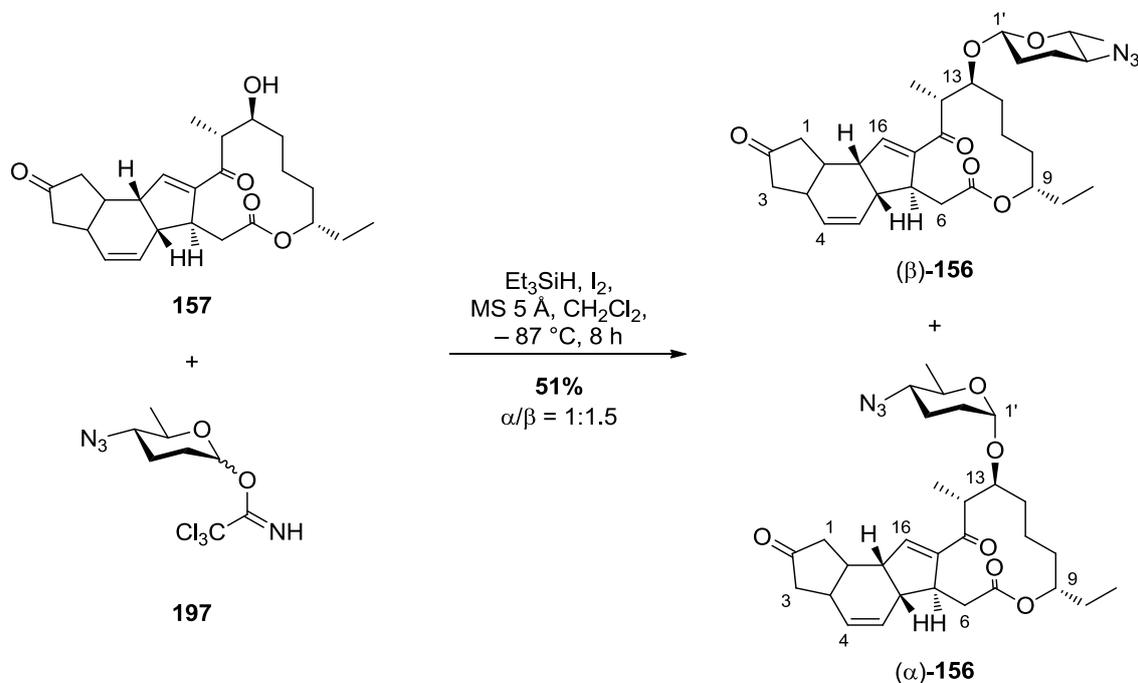
ber.: 456.2864

gef.: 456.2864 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ (433.67).

4.6 Glykosylierung des Spinosyn-Analogons **156**

4.6.1 (3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-13-(2,3,4,6-Tetradesoxy-4-azido- α/β -D-glucopyranosyl)-9-ethyl-14-methyl-3,3*a*,-5*b*,6,9,10,11,12,13,14-decahydro-1*H*-as-indaceno[3,2-*d*][1]oxacyclododecin-2,7,15(5*aH*,16*aH*,16*bH*)trion ((α/β)-**156**)



Eine Lösung aus Alkohol **157** (15.0 mg, 37.5 μmol , 1.0 Äq.) und frisch hergestelltem Azid **197** (16.9 mg, 56.2 μmol , 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde bei Raumtemperatur 30 min über fein gemörsertem, aktiviertem Molekularsieb 5 Å gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -87°C gekühlt, langsam Et_3SiH (11.2 μL , 8.23 mg, 70.4 μmol , 1.9 Äq.) und eine Lösung aus I_2 (14.3 mg, 56.2 μmol , 1.5 Äq.) in Toluol (3 mL) zugegeben und 8 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NEt_3 (1 mL) beendet und ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) sowie ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) zugegeben. Es wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1) lieferte die Zielverbindung (**(β)-156** (6.12 mg, 11.3 μmol , 30%) und das Anomer (**(α)-156** (4.21 mg, 7.78 μmol , 21%) jeweils in Form eines farblosen Feststoffes.

Analytische Daten für (**(α)-156**:

DC: $R_f = 0.64$ (Petrolether/EtOAc 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +96.4^\circ$ ($c = 0.055$, CHCl_3).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 nm (3.8910).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932, 2096, 1745, 1717, 1659, 1458, 1374, 1260, 1226, 992, 734.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, 9-CH₂CH₃), 0.97–1.08 (m, 1 H, 11-H_a), 1.15–1.29 (m, 8 H, 10-H_A, 14-CH₃, 3-H_A, 6'-H₃), 1.36–1.48 (m, 3 H, 12-H_A, 11-H_B, 9-CH_AH_BCH₃), 1.47–1.61 (m, 3 H, 12-H_B, 9-CH_AH_BCH₃, 2'-H_A), 1.62–1.69 (m, 1 H, 10-H_B), 1.69–2.03 (m, 5 H), 2.35–2.52 (m, 5 H) (6-H_A, 3-H_B, 1-H₂, 2'-H_B, 3'-H₂, 4'-H), 2.93–3.02 (m, 2 H, 16b-H, 16a-H), 3.04 (dd, J = 13.6, 4.9 Hz, 1 H, 6-H_B), 3.09–3.14 (m, 1 H, 5b-H), 3.28–3.33 (m, 1 H, 14-H), 3.54–3.56 (m, 1 H, 5a-H), 3.62–3.65 (m, 1 H, 3a-H), 3.78–3.81 (m, 1 H, 13-H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 1 H, 5'-H), 4.61–4.66 (m, 1 H, 9-H), 4.84 (t, J = 2.3 Hz, 1 H, 1'-H), 5.83 (dt, J = 9.5, 3.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.91 (dt, J = 9.5, 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.75 (s, 1 H, 16-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.5 (9-CH₂CH₃), 18.3, 18.7 (14-CH₃, C-6'), 19.8 (C-11), 23.9 (C-2'), 27.9 (9-CH₂CH₃), 29.6, 30.5, 30.9 (C-12, C-5', C-4'), 34.8 (C-6), 40.5 (C-10), 41.1 (C-5a), 43.2, 43.9, 44.9 (C-1, C-3, C-3'), 46.2 (C-14), 47.8 (C-5b), 49.5 (C-16a), 62.5 (C-16b), 67.9 (C-3a), 75.8 (C-13), 76.1 (C-9), 91.7 (C-1'), 128.1 (C-4), 129.7 (C-5), 144.1 (C-15a), 145.7 (C-16), 172.2 (C-7), 202.2 (C-15), 215.7 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 562.3 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₃₀H₄₁N₃O₆

ber.: 562.2888

gef.: 562.2890 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₃₀H₄₁N₃O₆ (539.66).

Analytische Daten für (β)-**156**:

DC: R_f = 0.57 (Pentrolether/EtOAc 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = -191.5° (c = 0.051, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 235 nm (3.715).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2100, 1743, 1717, 1657, 1457, 1371, 1259, 1226, 1160, 1064, 989, 735.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, 9-CH₂CH₃), 1.10–1.19 (m, 4 H, 6'-H₃, 12-H_A), 1.19–1.30 (m, 5 H, 14-CH₃, 11-H₂), 1.35–1.79 (m, 9 H), 1.87–2.00 (m, 3 H) (1-H₂, 3-H_A, 9-CH₂CH₃, 10-H₂, 12-H_B, 2'-H₂, 3'-H₂), 2.11–2.18 (m, 1 H, 16a-H), 2.33–2.45 (m, 2 H, 6-H_A, 4'-H), 2.50 (dd, J = 17.6, 7.1 Hz, 1 H, 3-H_B), 2.94–3.01 (m, 2 H, 16b-H, 3a-H), 3.04–3.14 (m, 2 H, 6-H_B, 5b-H), 3.23–3.31 (m, 2 H, 14-H, 5'-H), 3.50–3.58 (m_c, 1 H, 5a-H), 3.62 (dt, J = 9.3, 4.4 Hz, 1 H, 13-H), 4.41–4.47 (m, 1 H, 1'-H), 4.62–4.68 (m,

1 H, 9-H), 5.86 (dt, $J = 9.8, 2.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.92 (dt, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.72 (s, 1 H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.5 (9- CH_2CH_3), 16.3 (C-6'), 18.8 (14- CH_3), 21.5 (C-12), 28.0 (C-16a), 28.5 (9- CH_2CH_3), 30.3*, 30.3*, 34.3 (C-6), 34.4* (* = C-11, C-2', C-3'), 40.7 (C-4'), 41.2 (C-5a), 43.2 (C-1), 43.9 (C-3), 44.6 (C-10), 47.6 (C-5'), 47.8 (C-5b), 49.3 (C-3a), 62.0 (C-16b), 74.3 (C-14), 77.2 (C-9), 81.0 (C-13), 103.0 (C-1'), 128.1 (C-4), 129.4 (C-5), 144.6 (C-15a), 146.0 (C-16), 172.3 (C-7), 202.3 (C-15), 215.7 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 562.3 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$

ber.: 562.2888

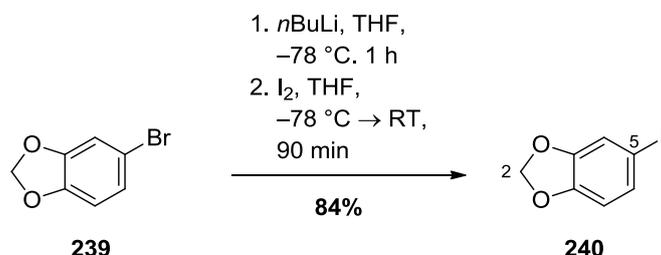
gef.: 562.2879 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ (539.66).

5 Enantioselektive Synthese von (+)-Linoxepin

5.1 Synthese des Benzylbromids 165

5.1.1 5-Iodbenzo[*d*][1,3]dioxol (240)



Zu einer Lösung aus 5-Brombenzo[*d*][1,3]dioxol (**239**) (3.00 mL, 5.01 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) wurde bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ langsam *n*BuLi (2.5 M in *n*Hexan, 11.0 mL, 27.5 mmol, 1.1 Äq.) getropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Iod (9.50 g, 37.4 mmol, 1.5 Äq.) in THF (20 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch über 5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (75 mL) und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (100 mL) beendet und das Gemisch mit Et_2O ($3 \times 100 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lösung ($2 \times 50 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan) wurde das Produkt **240** (5.22 g, 21.0 mmol, 84%) als hellgelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.24$ (*n*Pentan).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206 nm (4.4682), 242 (3.8308), 292 (3.5516).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2889, 1469, 1224, 1030, 931, 863, 794, 567.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.95 (s, 2 H, 2- H_2), 6.59 (dd, $J = 7.9, 0.5 \text{ Hz}$, 1 H, 7- H), 7.12 (dd, $J = 1.8, 0.8 \text{ Hz}$, 1 H, 4- H), 7.14 (dd, $J = 7.9, 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 6- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 82.2 (C-5), 101.4 (C-2), 110.4 (C-7), 117.6 (C-4), 130.6 (C-6), 147.8 (C-7a), 148.6 (C-3a).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 121.0 (28) $[\text{M}-\text{I}]^+$, 247.9 (100) $[\text{M}]^+$.

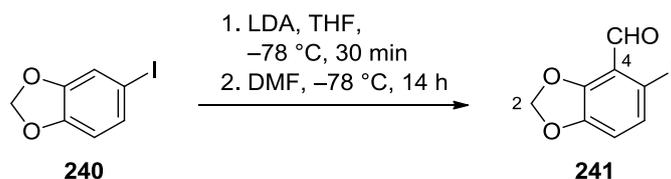
HRMS von $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_2$

ber.: 247.9334

gef.: 247.9340 $[\text{M}]^+$ (EI-HRMS).

$\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_2$ (248.01).

5.1.2 5-Iodbenzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyd (**241**)



Eine frisch hergestellte Lösung von LDA (**266**) (61.8 mmol, 3.0 Äq.) in THF (60 mL) wurde bei -78 °C langsam zu einer Lösung des Iodids **240** (5.10 g, 20.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (250 mL) gegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. DMF (15.9 mL, 15.1 g, 206 mmol, 10.0 Äq.) wurde hinzugegeben und das Gemisch weitere 18 h bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (250 mL) wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 200\text{ mL}$) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **241** wurde ohne weitere Aufreinigung zum Alkohol **242** umgesetzt.

Analytische Daten des Rohprodukts:

MS (ESI): m/z (%) = 298.9 (41) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 330.9 (55) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$.

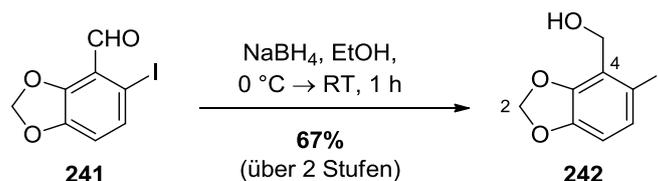
HRMS von $\text{C}_8\text{H}_5\text{IO}_3$

ber.: 298.9176

gef.: 298.9182 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_8\text{H}_5\text{IO}_3$ (276.03).

5.1.3 4-Hydroxymethyl-5-iodbenzo[d][1,3]dioxol (242)



Zu einer Suspension des Aldehyds **241** (~61.8 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (45 mL) wurde bei 0 °C portionsweise NaBH₄ (780 mg, 20.6 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und das Gemisch nach beendeter Zugabe innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde ges. NH₄Cl-Lösung (80 mL) zugefügt und das Gemisch mit CH₂Cl₂ (3×60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 3:1) gereinigt. Die Zielverbindung **242** (3.83 g, 13.8 mmol, 67% über 2 Stufen) wurde in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (*n*Pentan/EtOAc = 3:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 209 nm (4.5285), 244 (3.8411), 296 (3.6278).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3357, 1447, 1235, 1047, 926, 795.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.15 (s, 1 H, OH), 4.70 (s, 2 H, CH₂OH), 6.00 (s, 2 H, 2-H₂), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 63.3 (CH₂OH), 88.2 (C-5), 101.6 (C-2), 110.1 (C-7), 124.2 (C-4), 132.0 (C-6), 146.5 (C-3a), 148.5 (C-7a).

MS (ESI): m/z (%) = 301.0 (100) [M+Na]⁺, 578.9 (30) [2M+Na]⁺.

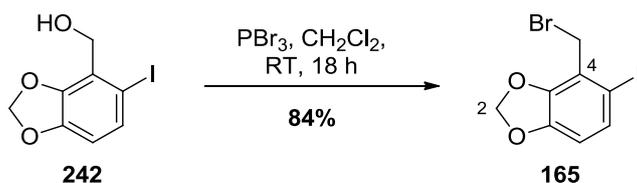
HRMS von C₈H₇IO₃

ber.: 300.9332

gef.: 300.9336 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₈H₇IO₃ (278.05).

5.1.4 4-(Brommethyl)-5-iodbenzo[*d*][1,3]dioxol (165)



Zu einer Lösung aus Benzylalkohol **242** (3.76 g, 13.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde bei Raumtemperatur langsam PBr_3 (2.54 mL, 7.32 g, 27.0 mmol, 2.0 Äq.) getropft und 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt langsam mit 0 °C kalter ges. NaHCO_3 -Lösung (220 mL) versetzt. Anschließend wurde mit CH_2Cl_2 (3×200 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 30:1) lieferte das Benzylbromid **165** (3.87 g, 11.3 mmol, 84%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.46$ (*n*Pentan/EtOAc = 30:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ): 205 nm (4.3387), 312 (3.5798).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2900, 1454, 1251, 1050, 924, 804, 564.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.55 (s, 2 H, CH_2Br), 6.05 (s, 2 H, 2- H_2), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 31.5 (CH_2Br), 88.9 (C-5), 102.1 (C-2), 110.5 (C-7), 121.8 (C-4), 132.3 (C-6), 146.6 (C-7a), 148.2 (C-3a).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260.9 (100) $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 339.9, 341.9 (21) $[\text{M}]^+$.

HRMS von $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrIO}_2$

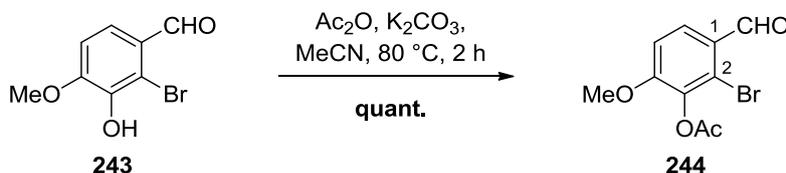
ber.: 339.8596, 341.8577

gef.: 339.8594, 341.8577 $[\text{M}]^+$ (EI-HRMS).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{BrIO}_2$ (340.94).

5.2 Synthese des Vinylsilans 164

5.2.1 2-Brom-3-acetoxy-4-methoxybenzaldehyd (244)



Zu einer Lösung aus Iovanillin (**243**) (5.00 g, 21.6 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (150 mL) wurden K_2CO_3 (6.57 g, 47.5 mmol, 2.2 Äq.) und Ac_2O (2.40 mL, 2.61 g, 25.6 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (100 mL) beendet und die Reaktionslösung anschließend mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) und ges. NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 6:1→4:1) lieferte die Zielverbindung **244** (6.15 g, 22.5 mmol, quant.) in Form von farblosen Kristallen.

DC: $R_f = 0.31$ (*n*Pentan/EtOAc 6:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 201 nm (4.3663), 278 (3.7762).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1774, 1686, 1585, 1487, 1278, 1252, 1188, 1167, 1139, 1021, 880, 811, 515.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.40 (s, 3 H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H), 10.22 (d, $J = 0.7$ Hz, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20.3 ($\text{OC}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 56.5 (OCH_3 '), 110.9 (C-5), 122.5 (C-2), 127.1 (C-3), 128.7 (C-4), 138.0 (C-1), 157.1 (C-6), 167.7 (C=O), 190.2 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 273.0, 275.0 (12) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 295.0, 297.0 (79) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 327.0, 329.0 (100) $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$.

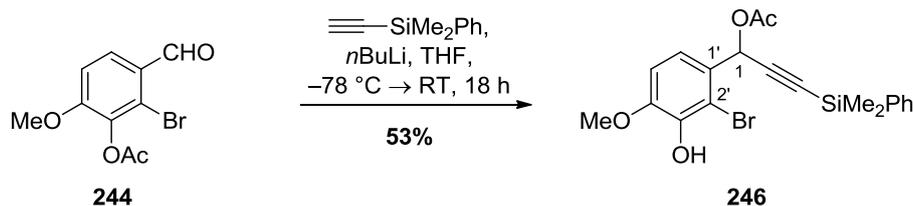
HRMS von $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_4$

ber.: 294.9576, 296.9556

gef.: 294.9576, 296.9559 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_4$ (273.08).

5.2.2 1-(2-Brom-3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-(dimethyl(phenyl)-silyl)-prop-2-in-1-yl-acetat (**246**)



Zu einer Lösung aus Dimethylphenylsilylacetylen (1.00 g, 1.10 mL, 6.24 mmol, 1.2 Äq.) in THF (20 mL) wurde bei -50 °C langsam eine Lösung aus *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 2.29 mL, 5.72 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei -50 °C gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds **244** (1.42 g, 5.20 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (60 mL) beendet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×65 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **246** (1.18 g, 2.73 mmol, 53%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 5:1→3:1) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (*n*Pentan/EtOAc 3:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 208 nm (4.6211), 287 (3.5208).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3490, 2180, 1746, 1604, 1489, 1218, 1031, 816, 781, 731, 698.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.45 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 2.11 (s, 3 H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), 6.08 (s, 1 H, OH), 6.72 (s, 1 H, 1-H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.35–7.42 (m, 4 H, 6'-H, 3×SiPh-H), 7.60–7.66 (m, 2 H, 2×SiPh-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -1.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 20.8 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 56.3 (OCH_3), 65.4 (C-1), 90.8 (C-2), 102.4 (C-3), 109.3 (C-5'), 109.9 (C-2'), 120.8 (C-4'), 127.9 (2×SiPh-C), 128.5 (SiPh-C), 129.5 (SiPh-C), 133.7 (2×SiPh-C), 136.3 (C-3'), 143.0 (C-1'), 147.6 (C-6'), 169.4 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 457.1 (44) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 889.1 (86) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 433.0 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

HRMS von $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrO}_4\text{Si}$ ber.: 431.0320, 433.0292

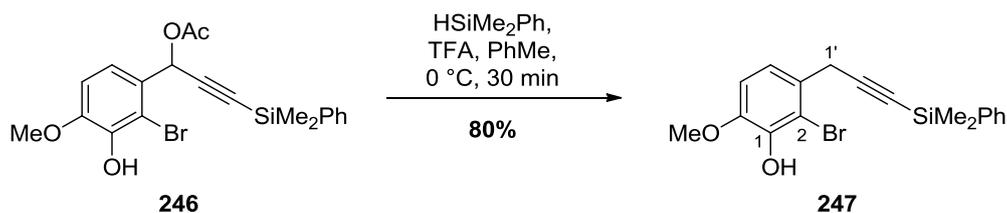
455.0285, 457.0265

gef.: 431.0306, 433.0300 $[\text{M}-\text{H}]^-$

455.0273, 457.0256 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

C₂₀H₂₁BrO₄Si (433.37).

5.2.3 2-Brom-3-(3-(dimethyl(phenyl)silyl)prop-2-yn-1-yl)-6-methoxyphenol (**247**)



Zu einer Lösung aus Verbindung **246** (980 mg, 2.26 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (15 mL) wurden bei 0 °C langsam TFA (526 μL , 772 mg, 6.75 mmol, 3.0 Äq.) und Dimethylphenylsilan (1.04 mL, 923 mg, 6.75 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 30 min bei 0 °C gerührt, die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung (50 mL) beendet und die organische Phase abgetrennt. Nach dem Extrahieren der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (1 \times 100 mL, 2 \times 50 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **247** (677 mg, 1.80 mmol, 80%) wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 9:1) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (*n*Pentan/EtOAc 9:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) 204 nm (4.6884), 286 (3.6023).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3490, 2174, 1605, 1487, 1283, 1248, 1114, 1031, 948, 815, 779, 730, 697.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.45 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 3.73 (s, 2 H, $1'\text{-H}_2$), 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 6.01 (s, 1 H, OH), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.17 (dt, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1 H, 4-H), 7.36–7.41 (m, 3 H, 3 \times SiPh-H), 7.64–7.70 (m, 2 H, 2 \times SiPh-H).

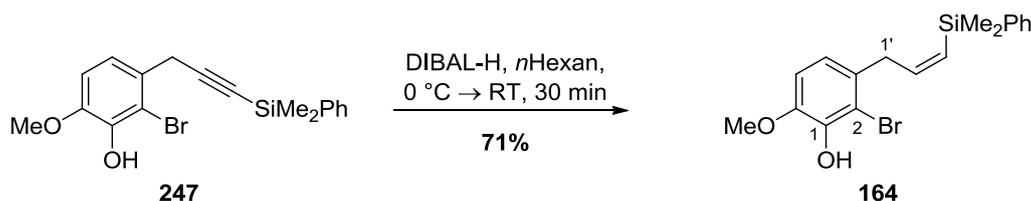
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -0.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 26.7 (C-1'), 56.3 (OCH_3), 85.8 (C-2'), 105.3 (C-3'), 109.5 (C-5), 110.0 (C-2), 119.8 (C-4), 127.8 (2 \times SiPh-C), 128.5 (SiPh-C), 129.3 (SiPh-C), 133.7 (2 \times SiPh-C), 137.2 (C-3), 143.1 (C-1), 145.9 (C-6).

MS (ESI): m/z (%) = 375.0 (71) $[\text{M}]^+$, 399.0 (22) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 415.0 (41) $[\text{M}+\text{K}]^+$.

HRMS von $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_2\text{Si}$ ber.: 373.0254, 375.0234

gef.: 373.0251, 375.0233 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_2\text{Si}$ (375.34).

5.2.4 (Z)-2-Brom-3-(3-(dimethyl(phenyl)silyl)allyl)-6-methoxyphenol (**164**)

Zu einer Lösung des Alkins **247** (632 mg, 1.68 mmol, 1.0 Äq.) in *n*Hexan (15 mL) wurde bei 0 °C langsam DIBAL-H (1 M in Toluol, 5.02 mL, 5.02 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung über 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurden bei 0 °C 3 M NaOH-Lösung (3.5 mL) und ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung (25 mL) zugegeben, mit Et₂O (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 9:1) gereinigt. Die Zielverbindung **164** (453 mg, 1.20 mmol, 71%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (*n*Pentan/EtOAc 9:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 nm (4.7841), 285 (3.5443).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3499, 1605, 1485, 1281, 1246, 1111, 1034, 816, 781, 729, 699.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.45 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 3.47 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 5.83 (dt, $J = 13.9, 1.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 5.95 (s, 1 H, OH), 6.51 (dt, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.34–7.39 (m, 3 H, 3×SiPh-H), 7.57–7.63 (m, 2 H, 2×SiPh-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -1.0 (Si(CH₃)₂), 39.0 (C-1'), 56.3 (OCH₃), 109.5 (C-5), 110.8 (C-2), 120.1 (C-4), 127.8 (2×SiPh-C), 128.6 (SiPh-C), 129.0 (SiPh-C), 132.6 (C-3'), 133.8 (2×SiPh-C), 139.3 (C-3), 143.1 (C-1), 145.4 (C-6), 147.2 (C-2').

MS (ESI): m/z (%) = 401.0 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₁₇H₂₁BrO₂Si ber.: 375.0421, 377.0402

399.0386, 401.0367

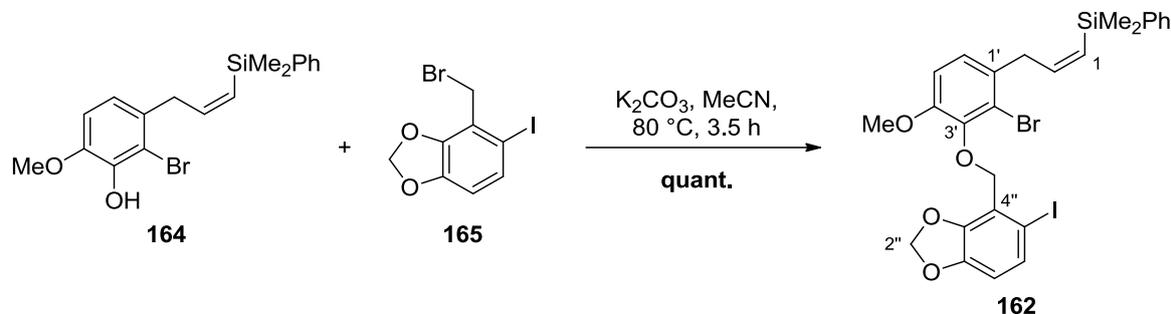
gef.: 375.0419, 377.0413 [M-H]⁻

399.0396, 401.0407 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₁₈H₂₁BrO₂Si (377.35).

5.3 Synthese des Domino-Vorläufers 249

5.3.1 (Z)-(3-(2-Brom-3-((5-iodbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)-4-methoxyphenyl)-prop-1-en-1-yl)dimethyl(phenyl)silan (162)



Zu einer Lösung aus Phenol **164** (265 mg, 702 μmol , 1.0 Äq) und Bromid **165** (287 mg, 843 μmol , 1.2 Äq.) in MeCN (10 mL) wurde bei Raumtemperatur K_2CO_3 (218 mg, 1.58 mmol, 2.2 Äq.) gegeben, die Reaktionslösung auf 80 °C erhitzt und 3.5 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung (20 mL) beendet, mit CH_2Cl_2 (3×40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 30:1→15:1) lieferte die Zielverbindung **162** (447 mg, 701 μmol , quant.) in Form eines farblosen Öls. Der überschüssige Anteil des Bromids **165** konnte dabei vollständig reisoliert werden.

DC: $R_f = 0.29$ (*n*Pentan/EtOAc 15:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.8215), 247 (4.0594), 304 (3.9061).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2953, 1593, 1450, 1246, 1025, 797, 699.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.41 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 3.43 (dd, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 2 H, 3- H_2), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 5.14 (s, 2 H, ArOCH_2), 5.79 (dt, $J = 13.9, 1.4$ Hz, 1 H, 1-H), 5.90 (s, 2 H, 2''- H_2), 6.47 (dt, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1 H, 2-H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 7''-H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6''-H), 7.32–7.37 (m, 3 H, 3×SiPh-H), 7.54–7.60 (m, 2 H, 2×SiPh-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -1.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 39.3 (C-3), 56.1 (OCH_3), 72.3 (ArOCH_2), 90.3 (C-5''), 101.6 (C-2''), 110.4 (C-7''), 111.2 (C-5'), 120.6 (C-2'), 121.5 (C-4''), 124.7 (C-6'), 127.8 (2×SiPh-C), 128.4 (C-1), 128.9 (2×SiPh-C), 131.9 (C-6''), 132.5 (SiPh-C), 133.8 (C-1'), 139.3 (SiPh-C), 145.1 (C-7a''), 147.4 (C-2), 147.8, 147.9 (C-3', C-3a''), 152.1 (C-4').

MS (ESI): m/z (%) = 656.0 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1297.0 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

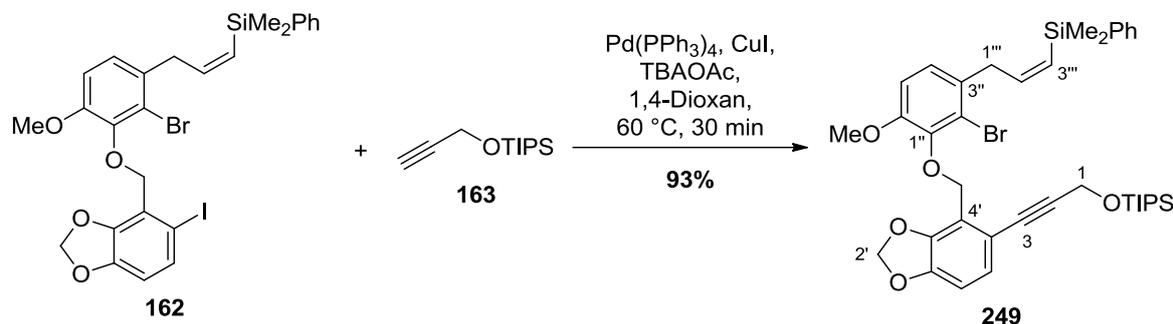
HRMS von $C_{26}H_{26}BrIO_4Si$

ber.: 658.9721, 660.9702

gef.: 658.9724, 660.9704 $[M+H]^+$ (ESI-HRMS).

$C_{26}H_{26}BrIO_4Si$ (637.38).

5.3.2 (Z)-((3-(4-((2-Brom-6-methoxy-3-(3-(dimethyl(phenyl)silyl)allyl)-phenoxy)-methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-in-1-yl)oxy)triisopropylsilan (249)



Zu einer Lösung aus Iodid **162** (420 mg, 659 μmol , 1.0 Äq) und Alkin **163** (168 mg, 791 μmol , 1.2 Äq.) in 1,4-Dioxan (5 mL) wurden bei Raumtemperatur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38.1 mg, 32.9 μmol , 5 mol%), CuI (18.8 mg, 98.8 μmol , 15 mol%) und TBAOAc (596 mg, 1.98 mmol, 3.0 Äq.) gegeben, auf 60 °C erhitzt und 30 min gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet, mit Et_2O (3 \times 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/ EtOAc 30:1 \rightarrow 20:1) lieferte die Zielverbindung **249** (444 mg, 615 μmol , 93%) in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.40$ (Petrolether/ EtOAc 9:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 267 nm (4.1301), 288 (3.7698), 308 (3.8100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2942, 1597, 1459, 1246, 1093, 1037, 813, 681.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.41 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 1.02–1.17 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.42 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 2 H, $1'''\text{-H}_2$), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.48 (s, 2 H, 1-H_2), 5.17 (s, 2 H, ArOCH_2), 5.77 (dt, $J = 13.9, 1.3$ Hz, 1 H, $3'''\text{-H}$), 5.96 (s, 2 H, $2'\text{-H}$), 6.46 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1 H, $2'''\text{-H}$), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, $4''\text{-H}$), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, $5''\text{-H}$), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, $7'\text{-H}$), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, $6'\text{-H}$), 7.31–7.37 (m, 3 H, $3\times\text{SiPh-H}$), 7.53–7.59 (m, 2 H, $3\times\text{SiPh-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -0.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.1 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)_3$), 39.3 (C- $1'''$), 52.5 (C-1), 56.2 (OCH_3), 67.4 (ArOCH_2), 82.1 (C-3), 89.9 (C-2), 101.6 (C- $2'$), 108.4 (C- $7'$), 111.3 (C- $5''$), 117.5 (C- $5'$), 120.0 (C- $4'$), 120.6 (C- $2''$), 124.6 (C- $4''$), 126.6 (C- $6'$), 127.8 ($2\times\text{SiPh-C}$), 128.3 (C- $3'''$), 128.9 ($2\times\text{SiPh-C}$), 132.5 (SiPh-C), 133.8 (C- $3''$), 139.4 (SiPh-C), 145.7 (C- $1''$), 147.4 (C- $3a'$), 147.5 (C- $2'''$), 147.7 (C- $7a'$), 152.2 (C- $6''$).

MS (ESI): m/z (%) = 740.5 (100) $[M+NH_4]^+$.

HRMS von $C_{38}H_{49}BrO_5Si_2$

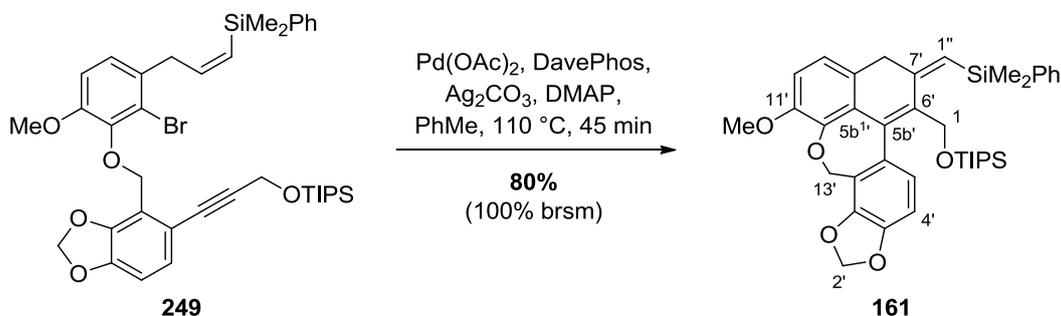
ber.: 738.2640, 740.2622

gef.: 738.2635, 740.2622 $[M+NH_4]^+$ (ESI-HRMS).

$C_{38}H_{49}BrO_5Si_2$ (721.87).

5.4 Enantioselektive Synthese von (+)-Linoxepin (69)

5.4.1 (Z)-((7-((Dimethyl(phenyl)silyl)methylen)-11-methoxy-8,13-dihydro-7H-[1,3]-dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-e]naphtho[1,8-bc]oxepin-6-yl)methoxy)triisopropylsilan (161)



Zu einer Lösung des Dominovorläufers **249** (200 mg, 277 μmol , 1.0 Äq.), Ag_2CO_3 (107 mg, 388 μmol , 1.4 Äq.) und DMAP (33.8 mg, 277 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (15 mL) wurde bei 110 °C eine Lösung aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.22 mg, 27.7 μmol , 10 mol%) und DavePhos (54.5 mg, 139 μmol , 50 mol%) in Toluol (4 mL) gegeben und 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 30:1→10:1) gereinigt. Die Zielverbindung **161** (142 mg, 222 μmol , 80%, 100% brsm) wurde in Form eines farblosen Schaums isoliert.

DC $R_f = 0.27$ (*n*Pentan/EtOAc 10:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 314 nm (4.1962).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2938, 1608, 1458, 1231, 1084, 1034, 841, 733, 687.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.27 (d, $J = 11.4$ Hz, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.25 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, 8'-H_A), 3.68 (dt, $J = 14.2, 1.8$ Hz, 1 H, 8'-H_B), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.88 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 1-H_A), 4.12 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H, 1-H_B), 5.04 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, 13'-H_A), 5.31 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, 13'-H_B), 5.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 1''-H), 5.98 (dd, $J = 13.7, 1.5$ Hz, 2 H, 2'-H₂), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 10'-H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.75 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1 H, 9'-H), 7.21–7.28 (m, 3 H, 3×SiPh-H), 7.40–7.47 (m, 3 H, 5'-H, 2×SiPh-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -1.7, -0.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.0 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.0 ($\text{Si}(\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)_3$), 46.2 (C-8'), 56.0 (OCH₃), 63.9 (C-13'), 64.2 (C-1), 101.4 (C-2'), 107.5 (C-4'), 109.3 (C-10'), 117.1 (C-13a'), 117.9 (C-9'), 122.3 (5b¹), 123.0 (C-5'), 123.4 (C-1''), 127.6 (2×SiPh-C), 128.8 (SiPh-C), 131.1 (C-8a'), 133.0 (C-5a'), 133.7 (2×SiPh-C), 135.3 (SiPh-C),

138.8 (C-5b'), 139.0 (C-6'), 144.5 (C-13b'), 146.3 (C-11a'), 147.4 (C-3a'), 148.5 (C-11'), 156.5 (C-7').

MS (ESI): m/z (%) = 641.3 (33) $[M+H]^+$, 663.3 (100) $[M+Na]^+$.

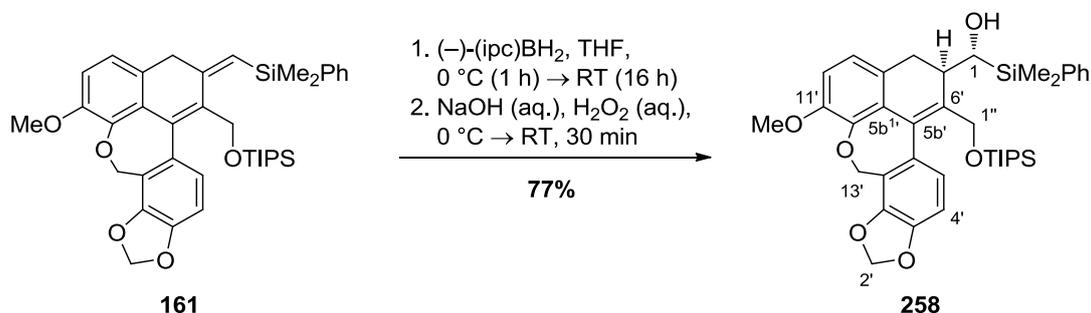
HRMS von $C_{38}H_{48}O_5Si_2$

ber.: 663.2932

gef.: 663.2905 $[M+Na]^+$ (ESI-HRMS).

$C_{38}H_{48}O_5Si_2$ (640.96).

5.4.2 (R)-(Dimethyl(phenyl)silyl)((R)-11-methoxy-6-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-8,13-dihydro-7H-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-e]naphtho[1,8-bc]oxepin-7-yl)methanol (258)



Zu einer Lösung des Alkens **161** (137 mg, 214 μmol , 1.0 Äq.) in THF (10 mL) wurde bei 0 °C langsam das *in situ* hergestellte $(-)\text{-}(\text{ipc})\text{BH}_2$ (128 mg, 855 μmol , 4.0 Äq.) in THF (10 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch über 16 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde bei 0 °C sehr langsam eine Mischung aus wässriger NaOH-Lösung (2 M, 2 mL) und H₂O₂ (15 wt%, 2 mL) zugetropft, 30 min bei 0 °C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) beendet und mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 10:1→4:1) lieferte die Zielverbindung **258** (108 mg, 164 μmol , 77%) in Form eines farblosen Schaums.

DC R_f = 0.17 (*n*Pentan/EtOAc 5:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 290 nm (3.7562).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2941, 2864, 1459, 1250, 1098, 1032, 881, 796, 681.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.33, 0.35 (2 s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.85–1.10 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 2.86–2.99 (m, 3 H, 7'-H, 8'-H₂), 3.75 (s, 1 H, 1-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 4.05 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 1''-H_A), 4.12 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 1''-H_B), 5.11 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, 13'-H_A), 5.28 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, 13'-H_B), 5.95 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, 2'-H_A), 6.00 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, 2'-H_B), 6.37 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 9'-H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 10'-H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.28–7.39 (m, 3 H, 3×SiPh-H), 7.55 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2 H, 2×SiPh-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.4, -3.8 (Si(CH₃)₂), 12.0 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 32.8 (C-8'), 38.7 (C-7'), 55.9 (OCH₃), 62.7 (C-1''), 64.1 (C-13'), 67.2 (C-1), 101.4 (C-2'), 107.6 (C-4'), 109.6 (C-10'), 117.3 (C-13a'), 119.5 (C-9'), 122.6 (C-5b¹'), 123.1

(C-5'), 127.9 (2×SiPh-C), 128.9 (C-8a'), 129.3 (SiPh-C), 134.1 (2×SiPh-C), 137.2 (C-5b'), 137.2 (C-5a'), 139.5 (C-6'), 141.9 (SiPh-C), 144.6 (C-13b'), 145.8 (C-11a'), 147.3 (C-3a'), 148.8 (11').

MS (ESI): m/z (%) = 681.3 (29) [M+Na]⁺.

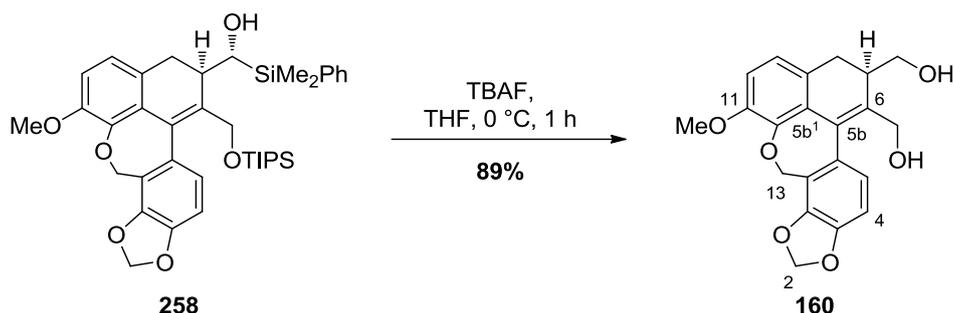
HRMS von C₃₈H₅₀O₆Si₂

ber.: 681.3038

gef.: 681.3025 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₃₈H₅₀O₆Si₂ (658.97).

5.4.3 (R)-(11-Methoxy-8,13-dihydro-7H-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-e]naphtho[1,8-bc]oxepin-6,7-diyl)dimethanol (**160**)



Zu einer Lösung des Silylethers **258** (93.0 mg, 141 μmol , 1.0 Äq.) in THF (3 mL) wurde bei 0 °C TBAF (1 M in THF, 353 μL , 353 μmol , 2.5 Äq.) gegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet und mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 \rightarrow 25:1) wurde die Zielverbindung **160** (45.9 mg, 125 μmol , 89%, 52 %ee) in Form eines farblosen Schaums isoliert. Das Gemisch beider Enantiomere wurde mittels präparativer HPLC getrennt und beide Verbindungen in reiner Form erhalten.

DC R_f = 0.36 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1).

Drehwert: (+)-(*R*)-**160**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.2^\circ$ ($c = 0.50$, CHCl_3),

(-)-(*S*)-**160**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.0^\circ$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 287 nm (4.0472).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3313, 2930, 1573, 1461, 1255, 1098, 1031.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.67 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, 8- H_A), 2.75–2.79 (m, 1 H, 7-H), 2.90 (dd, $J = 15.4, 5.5$ Hz, 1 H, 8- H_B), 3.47 (dd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 1 H, 7- $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$), 3.57 (dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 1 H, 7- $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 4.19 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 6- $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$), 4.35 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 6- $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$), 5.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, 13- H_A), 5.26 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H, 13- H_B), 5.96 (dd, $J = 14.9, 1.5$ Hz, 2 H, 2- H_2), 6.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 9-H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 4-H), 6.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 10-H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32.4 (C-8), 38.2 (C-7), 55.9 (OCH_3), 62.1 (6- CH_2OH), 63.1 (7- CH_2OH), 63.9 (C-13), 101.5 (C-2), 107.4 (C-10), 109.6 (C-4), 117.5

(C-13a), 119.7 (C-5), 121.5 (C-5b¹), 123.0 (C-9), 127.5 (C-8a), 132.8 (C-5b), 132.9 (C-5a), 139.2 (C-6), 144.7 (C-13b), 145.9 (C-11a), 147.4 (C-3a), 148.7 (C-11).

MS (ESI): m/z (%) = 351.1 (100) $[M-H_2O+H]^+$, 391.1 (74) $[M+Na]^+$, 759.3 (66) $[2M+Na]^+$.

HRMS von C₂₁H₂₀O₆

ber.: 391.1152

gef.: 391.1151 $[M+Na]^+$ (ESI-HRMS).

C₂₁H₂₀O₆ (368.38).

HPLC (analytisch): Säule: Chiralpak[®] IA, 250×4.6 mm, 5 μm

Eluens: *n*Hexan/*i*PrOH 88:12

Fluß: 0.8 mL/min

λ: 226 nm

t_R : (+)-(*R*)-**160**: 23.8 min, (-)-(*S*)-**160**: 29.7 min.

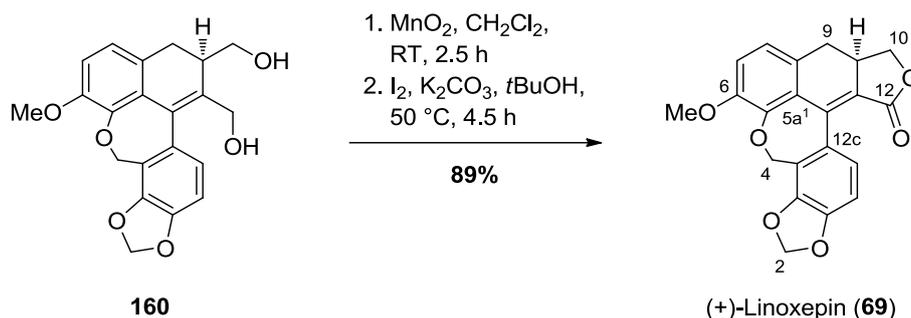
HPLC (präparativ): Säule: Chiralpak[®] IA, 250×20 mm, 5 μm

Eluens: *n*Hexan/*i*PrOH 90:10

Fluß: 18 mL/min

λ: 226 nm

t_R : (+)-(*R*)-**160**: 30.0 min, (-)-(*S*)-**160**: 41.2 min.

5.4.4 (+)-Linoxepin (**69**)

Zu einer Lösung des Diols (+)-**160** (21.0 mg, 57.0 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde bei Raumtemperatur portionsweise MnO_2 (49.6 mg, 570 μmol , 10.0 Äq.) gegeben und 2.5 h gerührt. Die Lösung wurde anschließend durch Celite[®] filtriert, mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Aldehyd wurde direkt in *t*BuOH (2 mL) gelöst, K_2CO_3 (27.6 mg, 200 μmol , 3.5 Äq.) und I_2 (21.7 mg, 85.5 μmol , 1.5 Äq.) zugegeben und 4.5 h bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde EtOAc (15 mL) zugegeben und mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2×15 mL) und ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit EtOAc (2×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 2:1) lieferte die Zielverbindung (+)-**69** (18.5 mg, 50.8 μmol , 89%) in Form eines gelben Feststoffes.

Analog zu dieser Vorschrift wurde (–)-**160** (10.5 mg, 28.5 μmol , 1.0 Äq.) mit MnO_2 (24.8 mg, 285 μmol , 10.0 Äq.), K_2CO_3 (13.8 mg, 100 μmol , 3.5 Äq.) und I_2 (10.9 mg, 42.8 μmol , 1.5 Äq.) zu (–)-**160** (9.30 mg, 25.5 μmol , 89%) umgesetzt.

DC: $R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc 2:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +96.1^\circ$ ($c = 0.61$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 287 nm (4.0470).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3313, 2930, 1573, 1461, 1255, 1098, 1031.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.64 (dt, $J = 14.9, 1.1$ Hz, 1 H, 9- H_A), 2.98 (dd, $J = 14.6, 5.7$ Hz, 1 H, 9- H_B), 3.26 (ddt, $J = 14.6, 8.8, 5.7$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 4.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 10- H_A), 4.66 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 10- H_B), 5.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 4- H_A), 5.37 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 4- H_B), 6.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 2- H_A), 6.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 2- H_B), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 14-H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 7-H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 13-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 34.5 (C-9), 36.9 (C-9a), 56.2 (OCH₃), 64.7 (C-4), 70.0 (C-10), 101.8 (C-2), 108.1 (C-14), 111.8 (C-7), 116.5 (C-3b), 119.8 (C-8), 122.2 (C-5a¹), 124.1 (C-13), 124.3 (C-12a), 128.1 (C-8a), 129.4 (C-12c), 144.7 (C-3a), 145.6 (C-12b), 148.5 (C-5a), 149.0 (C-14a), 149.4 (C-6), 168.7 (C-12).

MS (ESI): m/z (%) = 365.1 (46) [M+H]⁺, 387.1 (98) [M+Na]⁺, 751.2 (100) [2M+Na]⁺, 1115.3 (17) [3M+Na]⁺.

HRMS von C₂₁H₁₆O₆

ber.: 365.1020

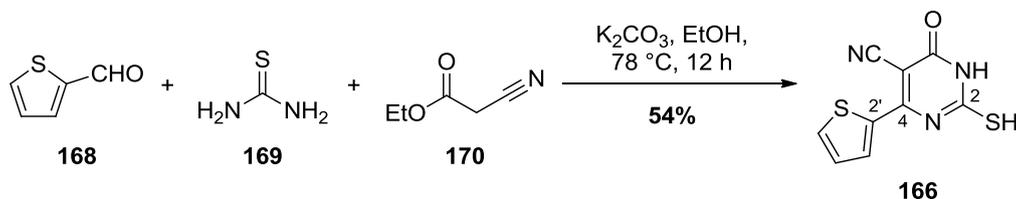
gef.: 365.1019 [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

C₂₁H₁₆O₆ (364.35).

6 Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren

6.1 Synthese des Dihydropyrimidons 166

6.1.1 2-Mercapto-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (166)



Zu einer Lösung aus Thioharnstoff (**168**) (761 mg, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (10 mL) wurden bei Raumtemperatur Ethylcyanoacetat (**170**) (1.06 mL, 1.13 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und Thiophen-2-carbaldehyd (**169**) (1.12 g, 935 μ L, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die resultierende Suspension 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Eisessig (2 mL) neutralisiert, der Niederschlag abfiltriert und mit auf 0 °C gekühltem EtOH (10 mL) gewaschen. Nach Umkristallisation aus H_2O wurde die Zielverbindung **166** (1.28 g, 5.44 mmol, 54%) in Form von braunen Kristallen isoliert.

DC R_f = 0.17 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 8:1).

Smp.: Zersetzung bei ca. 360 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 280 nm (3.5382), 313 (3.2464), 387 (3.2758).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3403, 3038, 2875, 2211, 1638, 1444, 1408, 1241, 1117.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 7.25 (dd, J = 5.0, 3.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.85 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1 H, 3'-H), 8.15 (dd, J = 3.9, 1.0 Hz, 1 H, 5'-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 82.2 (C-5), 120.1 (CN), 129.3 (C-4'), 130.3 (C-5'), 132.9 (C-3'), 142.9 (C-2'), 159.3 (C-6), 163.7 (C-4), 183.2 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 236.0 (24) $[M+H]^+$, 258.0 (100) $[M+Na]^+$, 274.0 (81) $[M+K]^+$.

HRMS von $C_9H_5N_3OS_2$

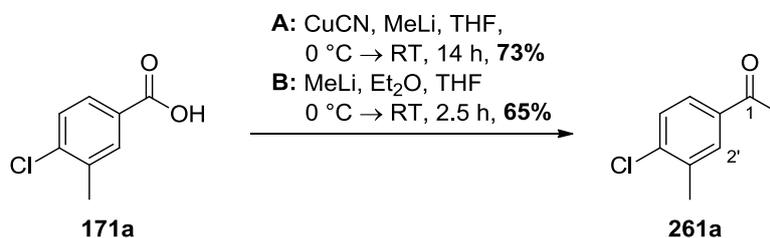
ber.: 235.9947

gef.: 235.9943 $[M+H]^+$ (ESI-HRMS).

$C_9H_5N_3OS_2$ (235.28).

6.2 Synthese der Acetophenone 261a-g

6.2.1 1-(4-Chlor-3-methylphenyl)ethanon (261a)



Methode A: CuCN (524 mg, 5.85 mmol, 5.0 Äq.), MeLi (1.6 M in Et₂O, 7.31 mL, 11.7 mmol, 10.0 Äq.) und Benzoesäure **171a** (200 mg, 1.17 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV1** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 2:1) lieferte die Zielverbindung **261a** (144 mg, 853 μmol, 73%) als farbloses Öl.

Methode B: Zu einer Lösung der Benzoesäure **171a** (200 mg, 1.17 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O/THF (1:1, 20 mL) wurde bei 0 °C langsam MeLi (1.6 M in Et₂O, 1.54 mL, 2.1 Äq.) getropft und 2 h bei dieser Temperatur und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet und das Gemisch mit Et₂O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 3:1→1:1) gereinigt. Die Zielverbindung **261a** (129 mg, 764 μmol, 65%) wurde in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (*n*Pentan/CH₂Cl₂ = 2:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 195 nm (4.505), 251 (4.189), 282 (3.200), 401 (1.66), 501 (1.249).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1683, 1356, 1292, 1248, 1047, 816, 710, 611.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.41 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.56 (s, 3 H, 2-H₃), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.61-7.75 (m, 1 H, 6'-H), 7.80 (dt, $J = 2.1, 0.5$ Hz, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 20.1 (3'-CH₃), 26.5 (C-2), 127.1 (C-6'), 129.3 (C-5'), 130.7 (C-2'), 135.5 (C-1'), 136.5 (C-3'), 139.7 (C-4'), 197.2 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 169.0 (8) [M+H]⁺, 191.0 (56) [M+Na]⁺.

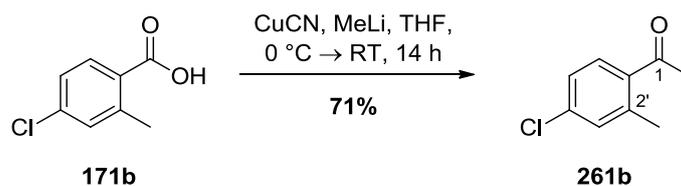
HRMS von C₉H₉ClO

ber.: 191.0234

gef.: 191.0236 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₉ClO (168.03).

6.2.2 1-(4-Chlor-2-methylphenyl)ethanon (**261b**)



CuCN (2.62 g, 29.3 mmol, 5.0 Äq.), MeLi (1.6 M in Et₂O, 36.6 mL, 58.6 mmol, 10.0 Äq.) und Benzoessäure **171b** (1.00 g, 5.86 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV1** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 3:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **261b** (696 mg, 4.13 mmol, 71%) als farbloser Feststoff.

DC: $R_f = 0.41$ (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 2:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (4.3783), 248 (4.0767), 282 (3.0866).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3353, 3062, 3000, 1682, 1593, 1557, 1244, 1105, 955.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.50 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.55 (s, 3 H, 2-H₃), 7.20–7.24 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 6'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.9 (2'-CH₃), 29.7 (C-2), 126.1 (C-5'), 131.1 (C-6'), 132.3 (C-3'), 136.1 (C-2'), 137.7 (C-4'), 141.1 (C-1'), 201.0 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 169.0 (33) [M+H]⁺, 191.0 (100) [M+Na]⁺.

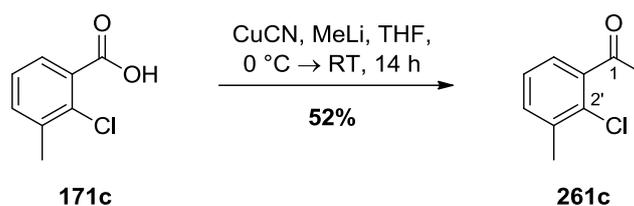
HRMS von C₉H₉ClO

ber.: 191.0234

gef.: 191.0240 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₉ClO (168.62).

6.2.3 1-(2-Chlor-3-methylphenyl)ethanon (**261c**)



CuCN (5.25 g, 58.6 mmol, 5.0 Äq.), MeLi (1.6 M in Et₂O, 73.3 mL, 117 mmol, 10.0 Äq.) und Benzoesäure **171c** (2.00 g, 11.7 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV1** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 3:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **261c** (1.02 g, 6.03 mmol, 52%) als farblose, viskose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.41$ (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 2:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 208 nm (4.3314), 239 (3.6679), 282 (2.9881).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3068, 3053, 2982, 1693, 1407, 1353, 1269, 1046.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.45 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.65 (s, 3 H, 2-H₃), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.29–7.37 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 20.6 (3'-CH₃), 31.1 (C-2), 126.5 (C-4'), 126.8 (C-5'), 130.9 (C-2'), 133.2 (C-6'), 137.8 (C-3'), 140.7 (C-1'), 202.0 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 169.0 (16) [M+H]⁺, 191.0 (100) [M+Na]⁺.

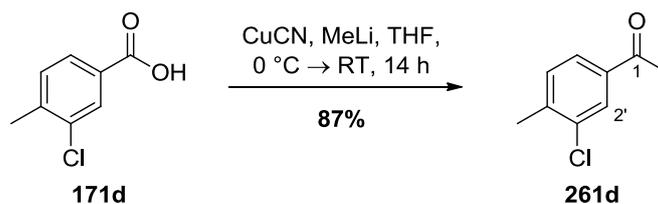
HRMS von C₉H₉ClO

ber.: 191.0234

gef.: 191.0236 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₉ClO (168.62).

6.2.4 1-(3-Chlor-4-methylphenyl)ethanon (**261d**)



CuCN (5.25 g, 58.6 mmol, 5.0 Äq.), MeLi (1.6 M in Et₂O, 73.3 mL, 117 mmol, 10.0 Äq.) und Benzoesäure **171d** (2.00 g, 11.7 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV1** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 3:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **261d** (1.72 mg, 10.2 mmol, 87%) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.39$ (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 2:1).

Smp.: 45 °C.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 210 nm (4.4713), 248 (4.1233), 285 (3.1408).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3336, 2985, 2924, 1913, 1740, 1678, 1599, 1382, 1354, 1249, 819.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.39 (s, 3 H, 4'-CH₃), 2.53 (s, 3 H, 2-H₃), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 20.6 (4'-CH₃), 26.8 (C-2), 126.8 (C-6'), 129.3 (C-2'), 131.4 (C-5'), 135.2 (C-3'), 136.7 (C-4'), 142.0 (C-1'), 196.8 (C=O).

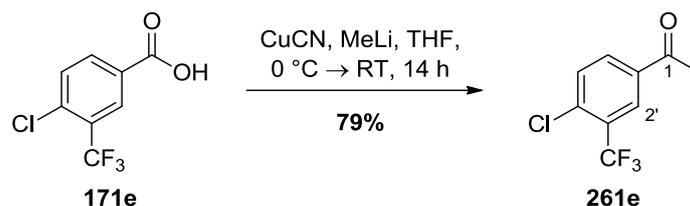
MS (ESI): m/z (%) = 169.1 (84) [M+H]⁺, 191.0 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₉H₉ClO

ber.: 169.0415

gef.: 169.0418 [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₉ClO (168.62).

6.2.5 1-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)ethanon (261e)

CuCN (2.00 g, 22.3 mmol, 5.0 Äq.), MeLi (1.6 M in Et₂O, 27.9 mL, 44.5 mmol, 10.0 Äq.) und Benzoesäure **171e** (1.00 g, 4.45 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV1** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 3:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **261e** (785 mg, 3.52 mmol, 79%) als gelbe, viskose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.50$ (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 2:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 200 nm (4.4082), 245 (4.1905), 278 (3.1618), 286 (3.0785).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3078, 3056, 3009, 1692, 1360, 1317, 1237, 1129, 1035.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.63 (s, 3 H, 2-H₃), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.04 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 2'-H).

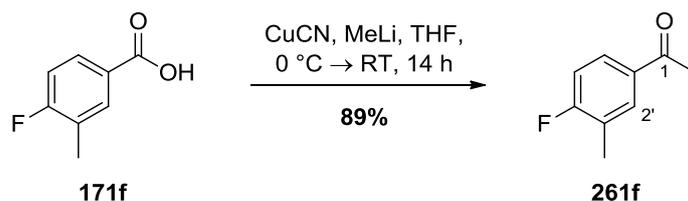
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.8 (C-2), 122.8 (q, $J = 273.7$ Hz, 3'-CF₃), 127.8 (q, $J = 5.3$ Hz, C-2'), 129.3 (q, $J = 32.0$ Hz, C-3'), 132.3 (C-5'), 132.7 (C-6'), 135.8 (C-1'), 137.7 (q, $J = 1.5$ Hz, C-4'), 195.8 (C=O).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -62.9.

MS (ESI): m/z (%) = 221.0 (3) [M-H]⁻.

C₉H₆ClF₃O (222.59).

6.2.6 1-(4-Fluor-3-methylphenyl)ethanon (**261f**)



CuCN (5.81 g, 64.9 mmol, 5.0 Äq.), MeLi (1.6 M in Et₂O, 81.1 mL, 130 mmol, 10.0 Äq.) und Benzoesäure **171f** (2.00 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV1** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 3:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **261f** (1.75 g, 11.5 mmol, 89%) als farblose, viskose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.37$ (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 2:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.6162), 245 (4.2461), 273 (3.2067), 283 (3.0779).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3353, 2959, 2927, 1681, 1589, 1498, 1356, 1256, 1174, 1124, 1114.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 3 H, 3'-CH₃), 2.56 (s, 3 H, 2-H₃), 7.05 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.74–7.79 (m, 1 H, 6'-H), 7.79–7.84 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.9 (d, $J = 3.6$ Hz, 3'-CH₃), 26.8 (C-2), 115.5 (d, $J = 23.0$ Hz, C-5'), 125.6 (d, $J = 17.9$ Hz, C-3'), 128.6 (d, $J = 9.4$ Hz, C-2'), 132.4 (d, $J = 6.6$ Hz, C-6'), 133.6 (d, $J = 3.3$ Hz, C-1'), 164.7 (d, $J = 253.5$ Hz, C-4'), 197.1 (C=O).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -109.52$ (m_c).

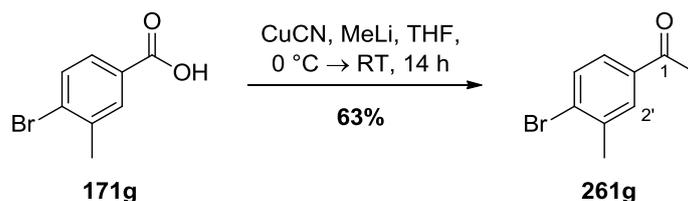
MS (ESI): m/z (%) = 153.1 (100) [M+H]⁺, 175.1 (69) [M+Na]⁺.

HRMS von C₉H₉FO

ber.: 153.0710

gef.: 153.0709 [M+H]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₉FO (152.17).

6.2.7 1-(4-Brom-3-methylphenyl)ethanon (**261g**)

CuCN (2.09 g, 23.3 mmol, 5.0 Äq.), MeLi (1.6 M in Et₂O, 29.1 mL, 46.5 mmol, 10.0 Äq.) und Benzoesäure **171g** (1.00 g, 4.65 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV1** umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 3:1→2:1) lieferte die Zielverbindung **261g** (628 mg, 2.95 mmol, 63%) als farblose, viskose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.47$ (*n*Pentan/CH₂Cl₂ 2:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.3124), 255 (4.2056), 284 (3.2542), 293 (3.1138).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3353, 3154, 3056, 1682, 1589, 1566, 1354, 1247, 1026.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.46 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.57 (s, 3 H, 2-H₃), 7.62 (s_{br}, 2 H, 2'-H, 5'-H), 7.81 (s_{br}, 1 H, 6'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23.3 (3'-CH₃), 26.9 (C-2), 127.4 (C-5'), 130.7 (C-6'), 131.0 (C-4'), 133.0 (C-2'), 136.5 (C-3'), 138.8 (C-1'), 197.6 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 213.0 (19) [M+H]⁺, 235.0 (100) [M+Na]⁺.

HRMS von C₉H₉BrO

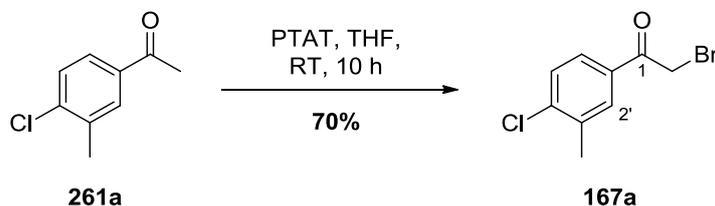
ber.: 234.9729

gef.: 234.9732 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₉BrO (213.07).

6.3 Synthese der α -Bromacetophenone **167a-g**

6.3.1 2-Brom-1-(4-chlor-3-methylphenyl)ethanon (**167a**)



Das Methylketon **261a** (2.06 g, 12.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß **AAV2** mit PTAT (4.59 g, 12.2 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1→25:1) lieferte die Zielverbindung **167a** (2.11 g, 8.54 mmol, 70%) als farbloser Feststoff.

DC: $R_f = 0.31$ (*n*Pentan/EtOAc = 25:1).

Smp.: 57 °C.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 194 nm (5.0031), 260 (4.1154), 370 (2.2767), 401 (1.9545), 501 (1.4082).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1634, 1592, 1297, 1266, 1218, 1049, 810, 736, 701.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 2.42 (s, 3 H, 3'-CH₃), 4.38 (s, 2 H, 2-H₂), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.67–7.78 (m, 1 H, 6'-H), 7.79–7.87 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 20.1 (3'-CH₃), 30.5 (C-2), 127.6 (C-6'), 129.6 (C-5'), 131.3 (C-2'), 132.3 (C-1'), 137.0 (C-3'), 140.7 (C-4'), 190.5 (C=O).

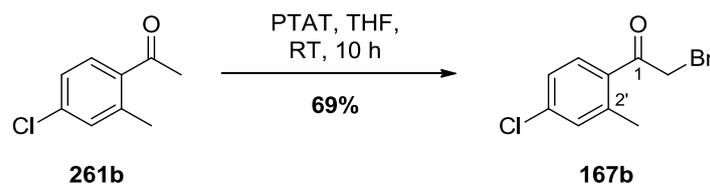
MS (ESI): m/z (%) = 246.9 (4) [M+H]⁺, 268.9 (52) [M+Na]⁺.

HRMS von C₉H₈BrClO

ber.: 268.9339

gef.: 268.9339 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₈BrClO (245.94).

6.3.2 2-Brom-1-(4-chlor-2-methylphenyl)ethanon (167b)

Das Methylketon **261b** (603 mg, 3.58 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß **AAV2** mit PTAT (1.35 g, 3.58 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1→25:1) lieferte die Zielverbindung **167b** (611 mg, 2.47 mmol, 69%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.42$ (*n*Pentan/EtOAc 25:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 256 nm (4.0272).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2969, 2930, 2856, 1681, 1592, 1556, 1256, 1093, 977.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.51 (s, 3 H, 2'-CH₃), 4.37 (s, 2 H, 2-H₂), 7.24–7.29 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 6'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.7 (2'-CH₃), 33.5 (C-2), 126.3 (C-5'), 130.8 (C-6'), 132.7 (C-3'), 132.9 (C-2'), 138.7 (C-4'), 142.4 (C-1'), 193.4 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 249.0 (24) [M+H]⁺, 270.9 (40) [M+Na]⁺.

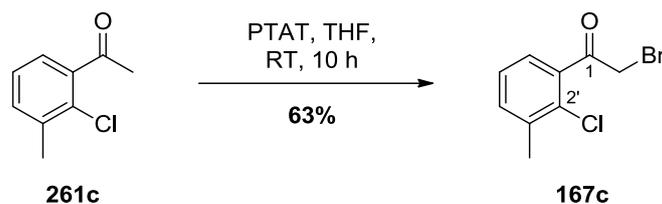
HRMS von C₉H₈BrClO

ber.: 270.9318

gef.: 270.9317 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₈BrClO (247.52).

6.3.3 2-Brom-1-(2-chlor-3-methylphenyl)ethanon (167c)



Das Methylketon **261c** (600 mg, 3.56 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß **AAV2** mit PTAT (1.34 g, 3.56 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1→25:1) lieferte die Zielverbindung **167c** (522 mg, 2.11 mmol, 59%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.42$ (*n*Pentan/EtOAc 25:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 208 nm (4.2461), 246 (3.6481).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3070, 3051, 2955, 1698, 1575, 1285, 1047.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.42 (s, 3 H, 3'-CH₃), 4.48 (s, 2 H, 2-H₂), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.25–7.39 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 20.6 (3'-CH₃), 35.0 (C-2), 127.1 (C-4'), 127.5 (C-5'), 131.0 (C-2'), 134.0 (C-6'), 137.6 (C-3'), 138.0 (C-1'), 195.3 (C=O).

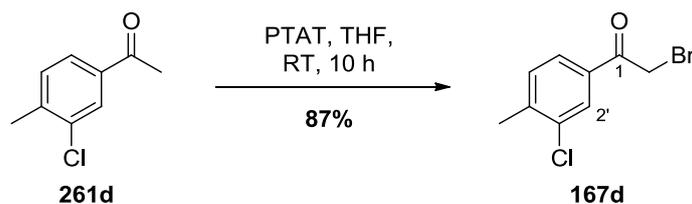
MS (ESI): m/z (%) = 270.9 (45) [M+Na]⁺.

HRMS von C₉H₈BrClO

ber.: 270.9318

gef.: 270.9314 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₈BrClO (247.52).

6.3.4 2-Brom-1-(3-chlor-4-methylphenyl)ethanon (167d)

Das Methylketon **261d** (800 mg, 4.74 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß **AAV2** mit PTAT (1.78 g, 4.74 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1→25:1) lieferte die Zielverbindung **167d** (632 mg, 2.16 mmol, 76%) als farblosen Feststoff.

DC: R_f : 0.5 (*n*Pentan/EtOAc 25:1).

Smp: 29 °C.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 212 nm (4.3174), 256 nm (4.0413).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3372, 3062, 3038, 3007, 2953, 1915, 1688, 1598, 1439, 1282, 1190.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.44 (s, 3 H, 4'-CH₃), 4.40 (s, 2 H, 2-H₂), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 20.8 (4'-CH₃), 30.8 (C-2), 127.4 (C-6'), 129.8 (C-2'), 131.6 (C-5'), 133.5 (C-3'), 135.6 (C-4'), 143.2 (C-1'), 190.2 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 270.9 (100) [M+Na]⁺.

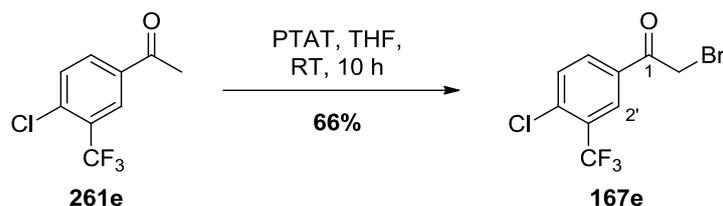
HRMS von C₉H₈BrClO

ber.: 270.9318

gef.: 270.9318 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₈BrClO (247.52).

6.3.5 2-Brom-1-(4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)ethanon (**167e**)



Das Methylketon **261e** (760 mg, 3.41 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß **AAV2** mit PTAT (1.28 g, 3.41 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1→25:1) lieferte die Zielverbindung **167e** (684 mg, 2.27 mmol, 67%) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.57$ (*n*Penan/EtOAc 25:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 251 nm (4.1138).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3104, 3080, 2946, 1689, 1602, 1252, 1130, 1109, 1034.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.41 (s, 2 H, 2-H₂), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.09 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.1 (C-2), 122.6 (q, $J = 273.7$ Hz, 3'-CF₃), 128.5 (q, $J = 5.3$ Hz, C-2'), 129.7 (q, $J = 32.1$ Hz, C-3'), 132.6 (C-5'), 132.7 (C-1'), 133.3 (C-6'), 138.6 (q, $J = 1.5$ Hz, C-4'), 189.5 (C=O).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -63.0.

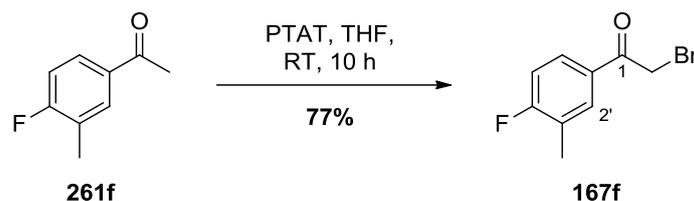
MS (ESI): m/z (%) = 300.9 (68) [M-H]⁻.

HRMS von C₉H₅BrClF₃O

ber.: 300.9070

gef.: 300.9074 [M-H]⁻ (ESI-HRMS).

C₉H₅BrClF₃O (301.49).

6.3.6 2-Brom-1-(4-Fluor-3-methylphenyl)ethanon (167f)

Das Methylketon **261f** (800 mg, 5.26 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß **AAV2** mit PTAT (1.98 g, 5.26 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1→25:1) lieferte die Zielverbindung **167f** (933 mg, 4.04 mmol, 77%) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.45$ (*n*Pentan/EtOAc 25:1).

Smp.: 47 °C.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 nm (4.3128), 253 (4.0018).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3096, 3068, 2947, 2931, 1914, 1776, 1683, 1608, 1238, 1122, 821.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 3 H, 3'-CH₃), 4.40 (s, 2 H, 2-H₂), 7.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.78–7.83 (m, 1 H, 6'-H), 7.83–7.88 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.9 (d, $J = 3.3$ Hz, 3'-CH₃), 30.9 (C-2), 115.9 (d, $J = 23.4$ Hz, C-5'), 126.3 (d, $J = 18.2$ Hz, C-3'), 129.4 (d, $J = 9.4$ Hz, C-2'), 130.4 (d, $J = 3.3$ Hz, C-1'), 138.1 (d, $J = 6.9$ Hz, C-6'), 165.1 (d, $J = 255.3$ Hz, C-4'), 190.4 (C=O).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -107.4 (m_c).

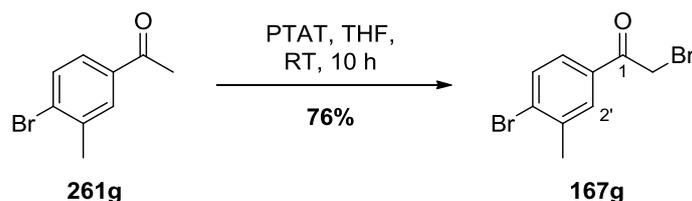
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230.0 (5) [M]⁺.

HRMS von C₉H₈BrFO

ber.: 229.9743

gef.: 229.9746 [M]⁺ (EI-HRMS).

C₉H₈BrFO (231.06).

6.3.7 2-Brom-1-(4-brom-3-methylphenyl)ethanon (167g)

Das Methylketon **261g** (602 mg, 2.83 mmol, 1.0 Äq.) wurde gemäß **AAV2** mit PTAT (1.06 g 2.83 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*Pentan/EtOAc 100:1→25:1) lieferte die Zielverbindung **167g** (632 mg, 2.16 mmol, 76%) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.64$ (*n*Pentan/EtOAc 25:1).

Smp.: 76 °C.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 263 nm (4.1213).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3368, 3088, 3072, 2946, 1692, 1564, 1384, 1216, 1028.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.46 (s, 3 H, 3'-CH₃), 4.40 (s, 2 H, 2-H₂), 7.60–7.67 (m, 2 H, 2'-H, 5'-H), 7.82–7.84 (m, 1 H, 6'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23.3 (3'-CH₃), 30.9 (C-2), 127.9 (C-5'), 131.2 (C-6'), 132.0 (C-4'), 133.3, 133.3 (C-2', C-3'), 139.3 (C-1'), 191.0 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 312.9 (34) [M+Na]⁺.

HRMS von C₉H₈Br₂O

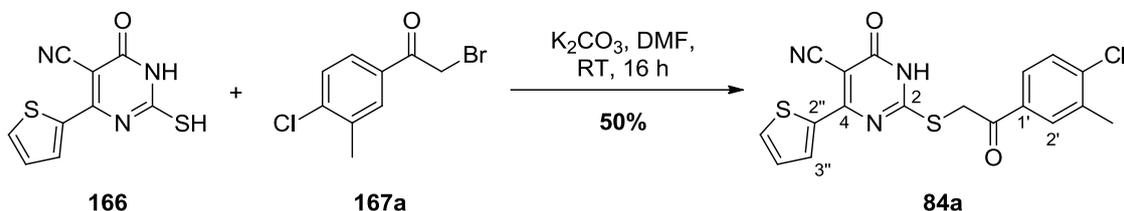
ber.: 312.8834

gef.: 312.8820 [M+Na]⁺ (ESI-HRMS).

C₉H₈Br₂O (291.97).

6.4 Synthese der potentiellen Hsp47-Inhibitoren 48a-g

6.4.1 2-((2-(4-Chlor-3-methylphenyl)-2-oxoethyl)thio)-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (48a)



Dihydropyrimidon **166** (235 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), α -Bromacetophenon **167b** (248 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (138 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV3** umgesetzt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert. Die Zielverbindung **84b** (199 mg, 500 μ mol, 50%) wurde in Form eines braunen Feststoffs isoliert.

DC: $R_f = 0.24$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 12:1$).

Smp.: 280 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 194 nm (5.2419), 258 (4.4767), 319 (4.1842).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1666, 1544, 1531, 1510, 1415, 1253, 1051, 983, 726.

1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.42 (s, 3 H, 3'- CH_3), 4.96 (s, 2 H, CH_2), 7.22 (dd, $J = 5.0, 3.9$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.85–7.94 (m, 2 H, 6'-H, 3''-H), 8.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.12 (dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1 H, 5''-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 19.5 (3'- CH_3), 38.6 (CH_2), 88.1 (C-5), 115.9 (CN), 127.5 (C-6'), 129.2 (C-4''), 129.3 (C-5'), 130.9 (C-2'), 131.5 (C-5''), 134.2 (C-1'), 134.6 (C-3''), 136.2 (C-3'), 138.9 (C-2'', C-4'), 158.5 (C-6), 160.7 (C-4), 164.8 (C-2), 191.2 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 402.0 (5) $[M+H]^+$, 424.0 (100) $[M+Na]^+$, 440.0 (53) $[M+K]^+$; 400.0 (100) $[M-H]^-$, 801.0 (4) $[2M-H]^-$.

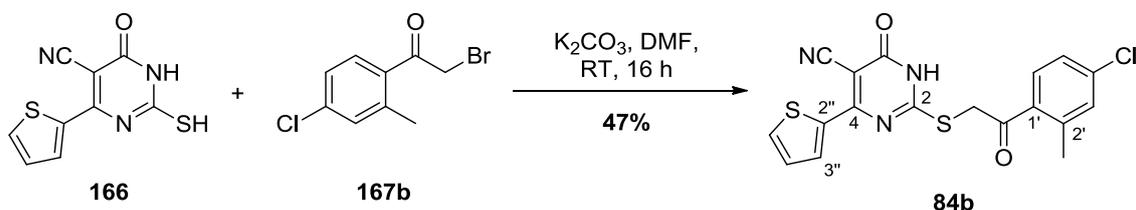
HRMS von $C_{18}H_{12}ClN_3O_2S_2$

ber.: 423.9952

gef.: 423.9933 $[M+Na]^+$ (ESI-HRMS).

$C_{18}H_{12}ClN_3O_2S_2$ (401.01).

6.4.2 2-((2-(4-Chlor-2-methylphenyl)-2-oxoethyl)thio)-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (**84b**)



Dihydropyrimidon **166** (333 mg, 1.41 mmol, 1.0 Äq.), α -Bromacetophenon **167b** (350 mg, 1.41 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (195 mg, 1.41 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV3** umgesetzt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert. Die Zielverbindung **84b** (268 mg, 666 μ mol, 47%) wurde in Form eines braunen Feststoffs isoliert.

DC: $R_f = 0.50$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 8:1).

Smp.: 232 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 205 nm (4.2516), 256 (4.0564), 297 (3.7531), 347 (3.5576), 366 (3.3172).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2911, 2710, 2217, 1693, 1654, 1545, 1471, 1413, 1259, 1201, 977.

1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.34 (s, 3 H, 2'- CH_3), 4.90 (s, 2 H, CH_2), 7.28 (dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.50 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.97 (dd, $J = 4.8, 0.7$ Hz, 1 H, 3''-H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.18 (dd, $J = 4.0, 0.7$ Hz, 1 H, 5''-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 20.2 (2'- CH_3), 40.4 (CH_2), 88.1 (C-5), 115.7 (CN), 125.7 (C-5'), 129.0 (C-4''), 130.8 (C-6'), 131.2 (C-3'), 131.5 (C-5''), 134.4 (C-3''), 134.5 (C-1'), 136.4 (C-4'), 138.7 (C-2'), 140.5 (C-2''), 158.5 (C-6), 160.6 (C-4), 164.7 (C-2), 194.2 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 400.0 (100) $[M-H]^-$.

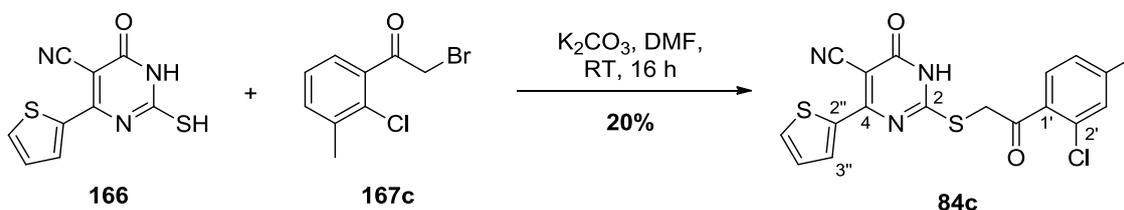
HRMS von $C_{18}H_{12}ClN_3O_2S_2$

ber.: 399.9987

gef.: 399.9982 $[M-H]^-$ (ESI-HRMS).

$C_{18}H_{12}ClN_3O_2S_2$ (401.88).

6.4.3 2-((2-(2-Chlor-3-methylphenyl)-2-oxoethyl)thio)-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (**84c**)



Dihydropyrimidon **166** (344 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.), α -Bromacetophenon **167c** (361 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (180 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV3** umgesetzt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert. Die Zielverbindung **84c** (119 mg, 297 μ mol, 20%) wurde in Form eines braunen Feststoffs isoliert.

DC: $R_f = 0.73$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 8:1).

Smp.: Zersetzung bei ca. 190 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 256 nm (4.1976), 298 (3.8969), 341 (3.6658).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3277, 3079, 2910, 2198, 1685, 1547, 1531, 1465, 1287, 1101, 983.

1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.36 (s, 3 H, 3'- CH_3), 4.60 (s, 2 H, CH_2), 7.23 (dd, $J = 5.0, 3.9$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.41–7.44 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.80 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.99–8.01 (m, 1 H, 6'-H), 8.10 (dd, $J = 3.9, 0.9$ Hz, 1 H, 5''-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 20.0 (3'- CH_3), 39.5 (CH_2), 86.0 (C-5), 119.0 (CN), 125.5 (C-4'), 128.3 (C-4''), 129.1 (C-5''), 130.5 (C-5'), 131.0 (C-6'), 131.3 (C-3''), 135.7 (C-2''), 135.8 (C-2'), 140.0 (C-3'), 141.0 (C-1'), 158.6 (C-6), 167.4 (C-2), 168.9 (C-4), 196.7 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 400.0 (100) $[M-H]^-$.

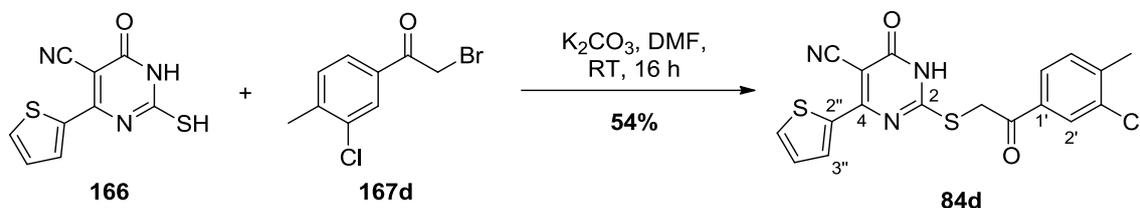
HRMS von $C_{18}H_{12}ClN_3O_2S_2$

ber.: 399.9987

gef.: 399.9986 $[M-H]^-$ (ESI-HRMS).

$C_{18}H_{12}ClN_3O_2S_2$ (401.88).

6.4.4 2-((2-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-oxoethyl)thio)-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (**84d**)



Dihydropyrimidon **166** (478 mg, 2.03 mmol, 1.0 Äq.), α -Bromacetophenon **167d** (500 mg, 2.03 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (281 mg, 2.03 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV3** umgesetzt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert. Die Zielverbindung **84d** (444 mg, 1.10 mmol, 54%) wurde in Form eines orangenen Feststoffs isoliert.

DC: $R_f = 0.48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:1).

Smp.: Zersetzung bei ca. 251 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 211 nm (4.3442), 256 (4.1985), 296 (3.8313), 346 (3.4210), 371 (2.8150).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2966, 2918, 2194, 1701, 1564, 1450, 1281, 1204, 1144, 1047, 981.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.44 (s, 3 H, 4'- CH_3), 4.66 (s, 2 H, CH_2), 7.20 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.71 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.95 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.07 (dd, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1 H, 5''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 20.7 (4'- CH_3), 38.2 (CH_2), 86.3 (C-5), 121.1 (CN), 127.9 (C-6'), 129.0 (C-4''), 129.1 (C-5''), 129.4 (C-2'), 131.1 (C-3''), 132.4 (C-5'), 134.6 (C-3'), 136.4 (C-4'), 142.1 (C-1'), 142.7 (C-2''), 159.4 (C-6), 170.9 (C-4), 171.2 (C-2), 194.2 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 440.0 (100) $[\text{M}+\text{K}]^+$; 400.0 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

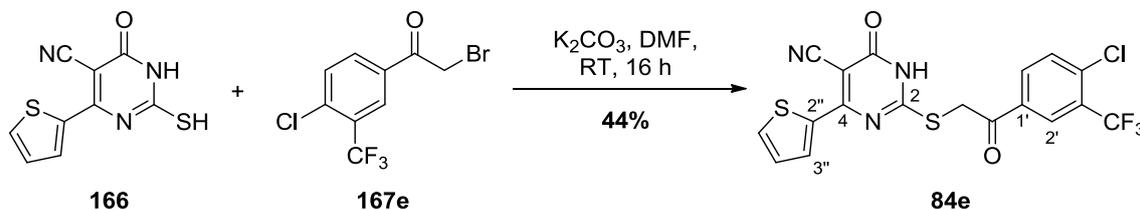
HRMS von $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$

ber.: 399.9987

gef.: 399.9991 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (401.88).

6.4.5 2-((2-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-2-oxoethyl)thio)-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (**84e**)



Dihydropyrimidon **166** (156 mg, 663 μmol , 1.0 Äq.), α -Bromacetophenon **167e** (200 mg, 663 μmol , 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (91.6 mg, 663 μmol , 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV3** umgesetzt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert. Die Zielverbindung **84e** (134 mg, 294 μmol , 44%) wurde in Form eines gelben Feststoffs isoliert.

DC: $R_f = 0.61$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:1).

Smp.: Zersetzung bei ca. 200 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 253 nm (4.3750), 302 (4.0463), 341 (3.8260).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3093, 2920, 1663, 1530, 1476, 1410, 1388, 1176, 1134, 983.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 50 °C): δ (ppm) = 4.96 (s_{br}, 2 H, CH_2 ; in DMSO-d_6), 7.14 (dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.54 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.35 (dd, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD , 50 °C): δ (ppm) = 39.1 (CH_2 ; in DMSO-d_6), 88.3 (C-5), 121.0 (CN), 124.8 (q, $J = 273.6$ Hz, 3'- CF_3), 129.6 (q, $J = 5.4$ Hz, C-2'), 129.7 (C-4''), 130.4 (q, $J = 31.8$ Hz, C-3'), 131.2 (C-5''), 132.0 (C-3''), 134.0 (C-5'), 135.3 (C-6'), 137.3 (C-2''), 138.7 (q, $J = 1.6$ Hz, C-4'), 143.4 (C-1'), 162.1 (C-6), 173.6 (C-4), 175.1 (C-2), 195.3 (C=O).

$^{19}\text{F-NMR}$ (283 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = -60.2 (m_c).

MS (ESI): m/z (%) = 456.0 (26) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478.0 (61) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

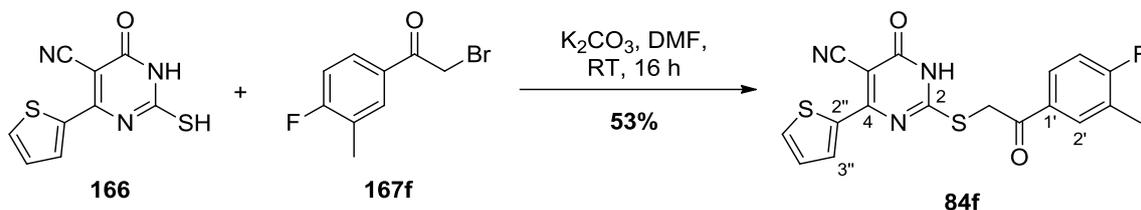
HRMS von $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$

ber.: 453.9704

gef.: 453.9707 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (455.85).

6.4.6 2-((2-(4-Fluor-3-methylphenyl)-2-oxoethyl)thio)-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (**84f**)



Dihydropyrimidon **166** (358 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äq.), α -Bromacetophenon **167f** (350 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (138 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV3** umgesetzt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert. Die Zielverbindung **84f** (307 mg, 800 μ mol, 53%) wurde in Form eines braunen Feststoffs isoliert.

DC: $R_f = 0.63$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 8:1).

Smp.: Zersetzung bei ca. 257 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 201 nm (4.5351), 255 (4.3675), 297 (4.0805), 343 (3.7434).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2968, 2919, 2194, 1698, 1561, 1450, 1282, 1242, 1109, 981.

1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.32 (s, 3 H, 3'- CH_3), 4.65 (s, 2 H, CH_2), 7.20 (dd, $J = 4.9, 4.0$ Hz, 1 H, 4''-H), 7.32 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.72 (dd, $J = 4.9, 0.7$ Hz, 1 H, 3''-H), 7.98 (m, 1 H, 6'-H), 8.07 (dd, $J = 4.0, 0.7$ Hz, 1 H, 5''-H), 8.09 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1 H, 2'-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 14.9 (3'- CH_3), 38.2 (CH_2), 86.2 (C-5), 116.2 (d, $J = 22.9$ Hz, C-5'), 121.1 (CN), 125.7 (d, $J = 17.8$ Hz, C-3'), 128.9, 129.1 (C-2', C-4''), 129.5 (d, $J = 9.4$ Hz, C-6'), 131.2 (C-3''), 133.2, 133.4 (C-1', C-5''), 142.8 (C-2''), 159.5 (C-6), 164.6 (d, $J = 251.3$ Hz, C-4'), 171.0 (C-4), 171.3 (C-2), 194.3 (C=O).

^{19}F -NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = -105.3 (m_c).

MS (ESI): m/z (%) = 386.0 (6.3) $[M+H]^+$, 424.0 (100) $[M+K]^+$.

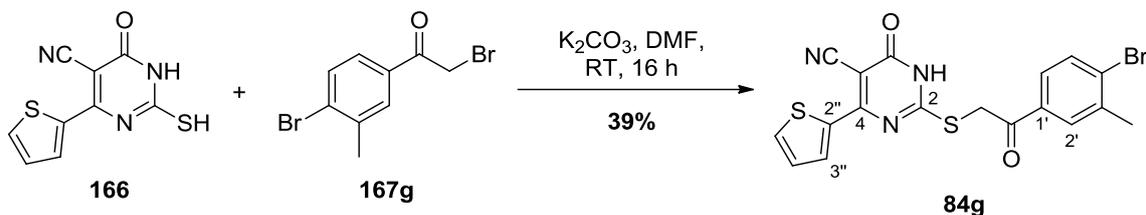
HRMS von $C_{18}H_{12}FN_3O_2S_2$

ber.: 384.0282

gef.: 384.0285 $[M-H]^-$ (ESI-HRMS).

$C_{18}H_{12}FN_3O_2S_2$ (385.43).

6.4.7 2-((2-(4-Brom-3-methylphenyl)-2-oxoethyl)thio)-6-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (**84g**)



Dihydropyrimidon **166** (161 mg, 685 μmol , 1.0 Äq.), α -Bromacetophenon **167g** (200 mg, 685 μmol , 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (94.7 mg, 685 μmol , 1.0 Äq.) wurden gemäß **AAV3** umgesetzt und das Rohprodukt aus MeOH umkristallisiert. Die Zielverbindung **84g** (118 mg, 265 μmol , 39%) wurde in Form eines braunen Feststoffs isoliert.

DC: $R_f = 0.56$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:1).

Smp.: Zersetzung bei ca. 240 °C.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 260 nm (4.0897), 292 (3.6656), 343 (3.2247), 371 (2.5540).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2963, 2918, 1700, 1555, 1452, 1224, 1145, 1014, 982.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.48 (s, 3 H, 3'- CH_3), 5.00 (s, 2 H, CH_2), 7.24–7.27 (m, 1 H, 4''-H), 7.84 (s_{br}, 2 H, 2'-H, 5'-H), 7.92–7.96 (m, 1 H, 3''-H), 8.09 (s_{br}, 1 H, 6'-H), 8.15–8.17 (m, 1 H, 5''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 23.2 (3'- CH_3), 39.5 (CH_2), 89.1 (C-5), 116.9 (CN), 128.4 (C-5'), 130.1 (C-4''), 131.2 (C-4'), 131.6 (C-6'), 132.5 (C-5''), 133.6 (C-2'), 135.6 (C-3''), 135.7 (C-3'), 139.0 (C-2''), 139.8 (C-1'), 159.4 (C-6), 161.6 (C-4), 165.7 (C-2), 192.3 (C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 445.9 (100) [M-H] $^-$.

HRMS von $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$

ber.: 445.9461

gef.: 445.9466 [M-H] $^-$ (ESI-HRMS).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (446.34).

E. ANHANG

1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl
brsm	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CD	<i>circular dichroismus</i>
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
d	Tag(e)
DavePhos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl
DBU	Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAL-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DIPA	<i>Di-iso</i> -propylamin
DIPEA	<i>Di-iso</i> -propylethylamin
DMAP	4-(Dimethyl)-aminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMI	Demethylierungsinhibitoren
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Evans-Auxiliar
EDC	1,2-Dichlorethan
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	<i>Enantiomeric Excess</i> , Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenionisation

ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESI	Elektronsprayionsiation
Et	Ethyl
EXSY	<i>Exchange Spectroscopy</i>
GC	Gaschromatographie
gef	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HBK	Herrmann-Beller-Katalysator
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilylazid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hsp	Hitzeschockprotein
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>ipso, iso</i>
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molar
<i>m/z</i>	Verhältnis zwischen Masse und Ladung in der Massenspektrometrie
Me	Methyl
MEM	(2-Methoxyethoxy)methoxy
min	Minute(n)
Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie
MS	Molsieb
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>n</i>	normal, unverzweigt
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>

NOESY	<i>Nuclear-Overhauser-Effect Spectroscopy</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
p.a.	<i>pro analysi</i>
Ph	Phenyl
PhMe	Toluol
ppm	<i>parts per million</i> , Einheit der chemischen Verschiebung
Pr	Propyl
PTAT	Phenyltrimethylammoniumtribromid
py	Pyridin
quant.	quantitativ
R	Rest
<i>rac</i>	racemisch
R _f	Retentionswert für Dünnschichtchromatographie
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t, tert</i>	<i>tertiär</i>
T	Temperatur
TBA	Tetrabutylammonium
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
tol	Tolyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
t _R	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
Vis	Visueller Bereich (380–750 nm)
X	Halogenid
z.B.	zum Beispiel

2 Literatur

- ¹ W. Krämer, U. Schirmer, *Modern Crop Protection Compounds*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**.
- ² J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724–1744; Ó. López, J. G. Fernández-Bolaños, M. V. Gil, *Green Chem.* **2005**, *7*, 431–442.
- ³ C. Fest, K. J. Schmidt; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 246–453; M. Eto, *Organophosphorous Pesticides: Organic and Biological Chemistry*, CRC, Cleveland, Ohio, **1974**.
- ⁴ K. Mellanby, *The DDT Story*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Großbritannien, **1992**; R. G. Beatty, *The DDT Myth*, John Day, New York, **1973**; H. Rochling; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schadlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 121–129.
- ⁵ R. Wegler, L. Eue; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schadlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 5 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1977**, S. 180–191.
- ⁶ W. Kramer; *Chemie der Pflanzenschutz- und Schadlingsbekämpfungsmittel* (Hrsg.: K. H. Buschel), Springer, Stuttgart, **1977**, S. 137.
- ⁷ W. B. Wheeler, *J. Agric. Food. Chem.* **2002**, *50*, 4151–4155; M. Güven, M. Sungur, B. Eser, I. Sari, F. Altuntas, *J. Toxicol., Clin. Toxicol.* **2004**, *42*, 617–623; F. Kamel, J. A. Hoppin, *Environ. Health Perspect.* **2004**, *112*, 950–958; B. Walker, Jr., J. Nidiry, *Inhalation Toxicol.* **2002**, *14*, 975–990; G. W. Ware, D. M. Whitacre, *The Pesticide Book*, 6th edn., Thomson Publications, Fresno, Californien, **2004**.
- ⁸ M. A. Sogorb, E. Vilanova, *Toxicol. Lett.* **2002**, *128*, 215–228.
- ⁹ B. van Wendel de Joode, C. Wesseling, H. Kromhout, P. Monge, M. García, D. Mergler, *Lancet* **2001**, *357*, 1014–1016.
- ¹⁰ B. Weiss, *Neurotoxicology* **2000**, *21*, 67–74.
- ¹¹ M. Zumbado, M. Goethals, E. E. Álvarez-León, O. P. Luzardo, F. Cabrera, L. Serra-Majem, L. Dominguez-Boada, *Sci. Total Environ.* **2005**, *339*, 49–62.
- ¹² J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724–11744; W. Schwab, *Pharm. uns. Zeit* **2000**, *2*, 107–114.
- ¹³ H. Börner, *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2009**.
- ¹⁴ M. Hennigsen, *Chem. Unserer Zeit* **2003**, *37*, 98–111.

- ¹⁵ <http://www.umweltbundesamt.de/daten/land-forstwirtschaft/landwirtschaft/pflanzenschutzmittel-einsatz-in-der-landwirtschaft> (aufgerufen am 13.05.15).
- ¹⁶ T. Seitz, M. G. Hoffmann, H. Krähmer, *Chem. Unserer Zeit* **2003**, *37*, 112–126.
- ¹⁷ J. Davies, J. C. Casaley, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 1043–1058.
- ¹⁸ M. Beckmann, K.-J. Haack, *Chem. uns. Zeit* **2003**, *37*, 88–97.
- ¹⁹ M. Zumbado, M. Goethals, E. E. Álvarez-León, O. P. Luzardo, F. Cabrera, L. Serra-Majem, L. Dominguez-Boada, *Sci. Total Environ.* **2005**, *339*, 49–62.
- ²⁰ H. A. Kirst, *J. Antibiot (Tokyo)*, **2010**, *63*, 101–111.
- ²¹ M. Bertasso, M. Holzenkampfer, A. Zeeck, E. Stackebrandt, W. Beil, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 365–371.
- ²² H. Seto, H. Yonehara, S. Aizawa, H. Akutsu, J. Clardy, E. Arnold, M. Tanabe, S. Urano, *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 211459u.
- ²³ P. Lewer, D. R. Hahn, L. L. Karr, D. O. Duebelbeis, J. R. Gilbert, G. D. Crouse, T. Worden, T. C. Sparks, P. McKamey, R. Edwards, P. R. Graupner, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4185–4196; H. J. Kim, R. Pongdee, Q. Wu, L. Hong, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14582–14584.
- ²⁴ V. L. Salgado, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1998**, *60*, 91–102; V. L. Salgado, J. J. Sheets, G. B. Watson, A. L. Schmidt, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1998**, *60*, 103–110; G. D. Thompson, R. Dutton, T. C. Sparks, *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 696–702; T. C. Sparks, G. D. Crouse, G. Durst, *Pest. Manag. Sci.* **2001**, *57*, 896–905.
- ²⁵ L. R. Kent (Eli Lilly), EP 1 744 768 B1, **2010**.
- ²⁶ S. Liu, Q. X. Li, *Chemosphere* **2004**, *56*, 1121–1127.
- ²⁷ G. D. Thompson, R. Dutton, T. C. Sparks, *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 696–702; T. C. Sparks, G. D. Crouse, G. Durst, *Pest. Manag. Sci.* **2001**, *57*, 896–905.
- ²⁸ C. B. Cleveland, M. A. Mayes, S. A. Cryer, *Pest. Manag. Sci.* **2001**, *58*, 70–84.
- ²⁹ N. Orr, A. J. Shaffner, K. Richey, G. D. Crouse, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2009**, *95*, 1–5, BienSchV 1992; Bienenschutzverordnung vom 22. Juli 1992 (BGBl. I S.1420).
- ³⁰ E. I. Rabea, H. M. Nasr, M. E. I. Badaway, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2010**, *58*, 722–732.
- ³¹ M. Miles, *Bull. Insectol.* **2003**, *56*, 119–124.
- ³² T. Perry, J. A. McKenzie, P. Batterham, *Insect. Biochem. Molec. Biol.* **2007**, *37*, 184–188.
- ³³ G. B. Watson, *Pest. Biochem. Physiol.* **2009**, *71*, 20–28.

- ³⁴ N. Orr, A. J. Shaffner, K. Richey, G. D. Crouse, *Pest. Biochem. Physiol.* **2009**, *95*, 1–5; T. Perry, J. A. McKenzie, P. Batterham, *Insect Biochem. Molec. Biol.* **2007**, *37*, 184–188.
- ³⁵ M. D. K. Markussen, M. Kristensen, *Pest. Manag. Sci.* **2012**, *68*, 75–82; T. Shono, J. G. Scott, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2003**, *75*, 1–7; H. P. Young, W. B. Bailey, R. M. Roe, T. Iwasa, T. C. Sparks, *Proc. Beltwide Cotton Production Conf.* **2001**, S. 1167–1171; C. F. Wyuss, H. P. Young, J. Shukla, R. M. Roe, *Crop. Protect.* **2003**, *22*, 307–314; W. D. Bailey, H. P. Young, R. M. Roe, *Proc. Beltwide Cotton Production Conf.* **1999**, S. 1221–1224; L. C. Creemer, H. A. Kirst, J. W. Paschal, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 795–800.
- ³⁶ J. K. Moulton, D. A. Pepper, T. J. Dennehy, *Proc. Beltwide Cotton Production Conf.* **1999**, S. 884–889; J. K. Moulton, D. A. Pepper, T. J. Dennehy, *Pest Manag. Sci.* **2000**, *56*, 842–848; J.-Z. Zhao, Y.-X. Li, H. L. Collins, L. Gusukuma-Minuto, R. F. L. Mau, G. D. Thompson, A. M. Shelton, *J. Econ. Entomol.* **2002**, *95*, 430–436; A. H. Sayyed, D. Omar, D. J. Wright, *Pest. Manag. Sci.* **2004**, *60*, 827–832; J. Dripps, B. Olson, T. C. Sparks, G. D. Crouse, *Plant Health Progress* **2008**.
- ³⁷ T. C. Sparks, P. B. Anzeveno, J. G. Martynow, J. Gifford, M. B. Hertlein, T. V. Worden, H. A. Kirst, *Pest. Biochem. Physiol.* **2000**, *67*, 103–110.
- ³⁸ H. A. Kirst, L. C. Creemer, S. A. Naylor, P. T. Pugh, D. E. Snyder, J. R. Lowe, J. Z. Rothwell, T. C. Sparks, T. V. Worden, *Curr. Topics Med. Chem.* **2002**, *2*, 675–699; L. C. Creemer, H. A. Kirst, J. W. Paschal, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 795–800.
- ³⁹ P. B. Anzeveno, F. R. Green, III, *ACS Symposium Series* **2002**, *800*, 262–276; C. V. De Amicis, P. R. Graupner, J. A. Erickson, J. W. Paschal, H. A. Kirst, L. C. Creemer, P. E. Fanwick, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8431–8435. T. C. Sparks, P. B. Anzeveno, J. G. Martynow, J. Gifford, M. B. Hertlein, T. V. Worden, H. A. Kirst, *Pest. Biochem. Physiol.* **2000**, *67*, 103–110.
- ⁴⁰ J. E. Dripps, B. Olson, T. C. Sparks, G. D. Crouse, *Plant Health Progress* **2008**, (22. August 2008); D. R. Hahn, G. Gustafson, C. Waldron, B. Bullard, J. D. Jackson, J. Mitchell, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 94–104; L. Besard, V. Mommaerts, G. Abdu-Alla, G. Smagghe, *Pest. Manag. Sci.* **2011**, *67*, 541–547.
- ⁴¹ J. Daeble, T. C. Sparks, P. Johnson, P. R. Graupner, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4197–4205.
- ⁴² T. C. Sparks, P. B. Anzeveno, J. G. Martynow, J. M. Gifford, M. B. Hertlein, T. V. Worden, H. A. Kirst, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *67*, 187–197.

- ⁴³ H. J. Kim, R. Pongdee, Q. Wu, L. Hong, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14582–14584; Y. Chen, Y. Lin, K. Tsai, H. Chiu, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 7352–7363; H. J. Kim, J. A. White-Phillip, Y. Ogasawara, N. Shin, E. A. Isiorho, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2901–2903; L. Hong, Z. Zhao, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14262–14263.
- ⁴⁴ H. J. Kim, M. W. Rusczycky, S.-H. Choi, Y.-N. Liu, H.-W. Liu, *Nature*, **2011**, *473*, 109–112.
- ⁴⁵ C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069–4084.
- ⁴⁶ D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- ⁴⁷ L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2543–2552; L. A. Paquette, I. Collado, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2553–2562; L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1271–1274
- ⁴⁸ W. R. Cunha, M. L. Andrade e Silva, R. C. S. Veneziani, S. R. Ambrósio and J. K. Bastos, *Lignans: Chemical and Biological Properties In Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health* (Ed. V. Rao), Intech, **2012**, 213–234.
- ⁴⁹ R. D. Haworth, *Annu. Rep. Prog. Chem.* **1936**, *33*, 266–279.
- ⁵⁰ O. R. Gottlieb, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoff*, **1978**, *35*, 1–72.
- ⁵¹ D. C. Ayres, J. D. Loike, *Lignans: Chemical, Biological and Clinical Properties*, Cambridge University Press, Cambridge **1990**.
- ⁵² P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products – A Biosynthetic Approach, Vol.3*, Wiley, Chichester **2009**.
- ⁵³ T. J. Schmidt, S. Vößing, M. Klaes, S. Grimme, *Planta Med* **2007**, *73*, 1574–1580.
- ⁵⁴ L. F. Tietze, S.-C. Düfert, J. Clerc, M. Bischoff, C. Maaß, D. Stalke, *Angew. Chem Int Ed.* **2013**, *52*, 3191–3194.
- ⁵⁵ H. Weinstabl, M. Suhartono, Z. Qureshi, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5305–5308.
- ⁵⁶ Statistisches Bundesamt, *Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12, Reihe 4 - 2012*, **2013**, S. 4.
- ⁵⁷ C. W. Hamm, *Z. Kardiol.* **2004**, *93*, 324–341.
- ⁵⁸ M. Shawkat Razzaque T. Taguchi, *Trends. Mol. Med.* **2007**, *13*, 45–53.
- ⁵⁹ S. W. Li, A. L. Sieron, A. Fertala, Y. Hojima, W. V. Arnold, D. J. Prockop, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 5127–5130.

- ⁶⁰ S. R. Lammande, J. F. Bateman, *Semin. Cell Dev. Biol.* **1999**, *10*, 455–464.
- ⁶¹ A. Rita, K. Gordon, *Cell Tissue Res.* **2010**, *339*, 247–257.
- ⁶² K. Hauser J. Rassow, *Biochemie*, Thieme-Verlag, Stuttgart **2006**.
- ⁶³ J. Weissmann, A. Horwich, *Cell* **2006**, *125*, 443–451.
- ⁶⁴ S. P. Goldberg, W.D. Jordan, *J. Vasc. Surg.* **1999**, *29*, 748–751.
- ⁶⁵ E. Leikina, M. V. Merts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 1314–1318.
- ⁶⁶ Y. Ishada, K. Nagata, *Methods in Enzymology* **2011**, *499*, 167–178.
- ⁶⁷ Y. Sato, K. Murase, J. Kato, M. Kobune, T. Sato, Y. Kawano, R. Takimoto, K. Takada, K. Miyanishi, T. Matsunaga, T. Takayama, Y. Niitsu, *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 431–442.
- ⁶⁸ M. Satoh, K. Hirayoshi, S. Yokota, N. Hosokawa, K. Nagata, *J. Cell. Biol.* **1996**, *2*, 469–483.
- ⁶⁹ A. Nakai, M. Satoh, K. Hirayoshi, K. Nagata, *J. Cell. Biol.* **1992**, *4*, 903–914.
- ⁷⁰ M. S. Razzaque, T. Taguchi, *J. Pathol.* **1997**, *183*, 24–29; M. Sunamoto, K. Kuze, H. Tsuji, N. Ohishi, K. Yagi, K. Nagata, T. Kita, T. Doi, *Lab. Invest.* **1998**, *78*, 967–972.
- ⁷¹ C. A. Thomson, H. M. Atkinson, V. S. Ananthanarayanan, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1680–1684.
- ⁷² "The Nobel Prize in Chemistry 2010", *Nobelprize.org*, Nobel Media AB 2013; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ (aufgerufen am 13.05.15).
- ⁷³ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *34*, 2320–2322.
- ⁷⁴ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7.
- ⁷⁵ L. F. Tietze, H. Ila, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453–3516.
- ⁷⁶ Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739.
- ⁷⁷ N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.
- ⁷⁸ D. Mc Cartney, P. J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122–5150; A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411.
- ⁷⁹ J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2571.
- ⁸⁰ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
- ⁸¹ C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.

- ⁸² C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013; F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2177–2180.
- ⁸³ L. S. Santos, G. B. Rosso, R. A. Pilli, M. N. Eberlin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5809–5812.
- ⁸⁴ J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373–5374.
- ⁸⁵ M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686–6687; E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978–13980; M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2861–2873; A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028; A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10–11.
- ⁸⁶ C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1995**, *14*, 1818–1826.
- ⁸⁷ S. Kozuch, S. Shaik, A. Jutand, C. Amatore, *Chem. Eur. J.* **2005**, *10*, 3072–3080.
- ⁸⁸ C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, *Organometallics* **1995**, *14*, 5605–5614.
- ⁸⁹ C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, Y. Medjour, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *76*, 565–576.
- ⁹⁰ Die *cis/trans*-Isomerisierung wäre theoretisch auch nach der Koordination des Alkens möglich.
- ⁹¹ M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C79; J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947; J. Chatt, L. A. Duncanson, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1955**, 4456–4460.
- ⁹² Christoph Elschenbroich, *Organometallchemie*, 6. Aufl., Teubner-Verlag, Wiesbaden **2008**.
- ⁹³ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- ⁹⁴ A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963.
- ⁹⁵ S. E. Gibson, N. Guillo, R. J. Middleton, A. Thuilliez, M. J. Tozer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 447–456.
- ⁹⁶ K. Albert, P. Gisdakis, N. Rösch, *Organometallics* **1998**, *17*, 1608–1616; R. J. Deeth, A. Smith, K. K. Hii, J. M. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229–3232.
- ⁹⁷ *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 2nd Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford **1997**; J. I. Seeman, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42–48.
- ⁹⁸ A. B. Dounay, P. G. Humphreys, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368–5377.

- ⁹⁹ L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1089–1091; L. F. Tietze, O. Burkhardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1153–1157; L. F. Tietze, T. Raschke, *Synlett* **1995**, 597–598; L. F. Tietze, T. Raschke, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1981–1987.
- ¹⁰⁰ L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2006**.
- ¹⁰¹ K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009; K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- ¹⁰² K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812–2833.
- ¹⁰³ H. P. Pepper, H. C. Lam, W. M. Bloch, J. H. George, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5162–5164.
- ¹⁰⁴ L. F. Tietze, S. Jackenkroll, J. Hierold, L. Ma, B. Waldecker, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8628–8635.
- ¹⁰⁵ M. Leibelng, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6138–6141.
- ¹⁰⁶ L. F. Tietze, M. Spescha, T. Nöbel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977; L. F. Tietze, M. Spescha, T. Nöbel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259–2261; L. F. Tietze, J. M. Wiegand, C. Vock, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 346–352; L. F. Tietze, W.-R. Krahnert, *Synlett* **2001**, 560–562; L. F. Tietze, W.-R. Krahnert, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2116–2125; L. F. Tietze, S. Petersen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *9*, 1619–1624; L. F. Tietze, S. Petersen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1827–1830; L. F. Tietze, L. P. Lücke, F. Major, P. Müller, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 635–640.
- ¹⁰⁷ S. Dietz, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2011**.
- ¹⁰⁸ L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089–1091; L. F. Tietze, K. Kahle, T. Raschke, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 401–407; L. F. Tietze, K. Thede, R. Schimpf, F. Sanniccolo, *Chem. Commun.* **2000**, 583–584; L. F. Tietze, A. Modi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1959–1964.
- ¹⁰⁹ Diese Ergebnisse basieren auf einer unveröffentlichten Forschungsarbeit von J. Clerc, Universität Göttingen, **2012**.
- ¹¹⁰ H. B. Hansen, *Bachelorarbeit*, Universität Göttingen, **2014**.
- ¹¹¹ G. Brasche, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2005**; A. Grube, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2007**; T. Scheffer, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2012**; N. Schützenmeister, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2012**;
- ¹¹² Y. Foricher, J. Mann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *41*, 2007–2009.

- ¹¹³ H. J. Schuster, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2008**.
- ¹¹⁴ J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Reagan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910–11923.
- ¹¹⁵ Die Verbindung *rac*-**182** wurde im Rahmen der Doktorarbeit von T. Scheffer hergestellt.
- ¹¹⁶ S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808–10809.
- ¹¹⁷ M. Movassaghi, M. Tjandra, J. Qi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9648–9650.
- ¹¹⁸ E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970; K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2786–2771; H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- ¹¹⁹ Diese Ergebnisse basieren auf einer unveröffentlichten Forschungsarbeit von T. A. Khan, Universität Göttingen, **2015**.
- ¹²⁰ Die Verbindung **157** wurde von der Bayer AG bereitgestellt.
- ¹²¹ S.-C. Düfert, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2014**.
- ¹²² Iodbenzo[d][1,3]dioxol (**240**) ist kommerziell erhältlich, kann aber auf die hier beschriebene Weise kosteneffizienter hergestellt werden.
- ¹²³ A. M. Sajith, A. Muralidharan, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5206–5210; S. Uргаonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752–5755.
- ¹²⁴ E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978–13980; E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 925–928.
- ¹²⁵ M. V. Lakshmikantham, A. F. Garito, A. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1978**, *22*, 4395–4397; H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074–5083.
- ¹²⁶ S. Masamune, B. M. Kim, J. S. Petersen, T. Sato, S. J. Veenstra, T. Imai, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549–4551.
- ¹²⁷ Diese Ergebnisse basieren auf einer unveröffentlichten Forschungsarbeit von S.-C. Düfert, Universität Göttingen, **2014**.
- ¹²⁸ J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546–4553; Y. Shvo, E. C. Taylor, K. Mislow, M. Raban, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4910–4917.
- ¹²⁹ Die Definition besagt, dass Atropisomeren mit physikalischen Methoden trennbare Substanzen sind, welche mindestens eine Halbwertszeit von $\tau = 1000$ s (16.7 min) aufweisen. K. Oki, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 14 (Eds.: N. L. Allinger, E. E. Eliel, S. H. Wilen),

Wiley Interscience, New York **1983**, 1–76; G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.

¹³⁰ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7th ed., Thieme, Stuttgart, New York **2005**, 16–17.

¹³¹ H. Gilman, P. R. van Ess, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1258–1261.

¹³² D. T. Genna, G. H. Posner, *Organic Letters* **2011**, *13*, 5358–5361.

¹³³ J. Jaques A., M. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **1959**, *9*, 24–26.

¹³⁴ G. Brasche, Dissertation, Universität Göttingen, **2005**.

3 Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die auf die eine oder andere Weise ihren Anteil an dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuallererst gilt mein Dank den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Fakultät für Chemie. Ich danke Reinhard Machinek, Michael John, Christiane Siebert, Martin Weitemeyer, Carola Zolke und Ralf Schöne für das überaus schnelle und zuverlässige Messen von unzähligen NMR-Spektren. Ganz besonders möchte ich Reinhard Machinek und Michael John danken, die auch bei schwierigsten NMR-Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen. Des Weiteren danke ich Holm Frauendorf, Frank Hambloch, Györgi Sommer-Udvarnoki, Ulrike Bode und Gabriele Krökel für das zügige Messen der Massenspektren. Besonderer Dank gilt dabei Holm Frauendorf für seine wichtigen Ratschläge, seine Unterstützung bei Problemen und die interessanten und lehrreichen Gespräche. Ebenfalls danken möchte ich Olaf Senge für seinen Einsatz und seine Bemühungen an der chiralen GC, sowie sein fundiertes Wissen an der HPLC und die stete Diskussionsbereitschaft. Weiterhin bedanke ich mich bei Evelyn Pfeil und Katja Grube für das unverzügliche Messen von UV/Vis- und IR-Spektren sowie das Messen der Drehwerte.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Gabi Schmidt von der Firma *Jasco*, die jederzeit mit viel Kompetenz und großem Engagement Hilfe und Ratschläge rund um das Thema HPLC erteilen konnte, bei technischen Problemen stets erreichbar war und zeitnah Abhilfe schaffen konnte. Arne Visscher aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dietmar Stalke sei für das Messen der Fluoreszenzspektren und Sven Ole Reichmann für die Bemühungen zur Kristallisation einiger Substanzen gedankt. Mein Dank gilt außerdem Martina Pretor für ihre schnelle und kompetente Hilfe bei EDV-Problemen jeglicher Art. Sabine Schacht möchte ich für die unermüdliche Verwaltungsarbeit danken, die den Arbeitskreis am Laufen hielt. Gleiches gilt für Isabel Trzeciok und Berta Hampel, die im Dekanat bei Problemen mit etwaigen bürokratischen Hürden stets hilfsbereit waren. Außerdem danke ich Holger Tucholla und Rupert Schrommek für die vorbildliche Versorgung mit Chemikalien und anderen Laborutensilien sowie die kleinen Scherze zwischendurch. Ein Dank gebührt auch den Hausmeistern Frank Peters und Wolfram Matthies sowie den Mitarbeitern der Werkstätten für die schnelle Reparatur jeglicher Laborgeräte.

Ich möchte mich außerdem bei Prof. Zimmermann für die interessante Einführung in das pharmakologische Institut und die synthetisch erfolgreiche Kooperation hinsichtlich der potentiellen Hsp47-Inhibitoren danken.

Dem Spinosyn-Team um Timo Scheffer, Nina Schützenmeister, Simone Dietz, Niels Böhnke, Christian Stadler, Gordon Brasche und Alexander Grube danke ich für die hervorragende und unermüdliche Vorarbeit auf diesem umfangreichen Thema. Ebenso sei Jérôme Clerc, Svenia Diefert und Matthias Bischoff für die exzellenten Studien zum Thema Linxepin gedankt. Mein Dank gilt außerdem meinem Bachelorstudenten Frederik Kramm für seine hervorragenden Leistungen auf dem Thema der Hsp47-Inhibitoren. Des Weiteren danke ich meinen Laborpraktikanten Lennard Krause, Sandra Lange und Svenja Neumann, die mir durch ihre Vorläufer-Synthesen eine Menge Arbeit erspart haben.

Ich danke außerdem allen Mitarbeitern der Abteilung Tietze, die auch die frustrierenden und ermüdenden Episoden dieser Arbeit zu einem Vergnügen gemacht haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei Jérôme Clerc, Christoph Eichhorst, Sven Heidemann, Judith Hierold, Stefan Jackenkroll, Tobias Nack, Timo Scheffer, Kiang Schmock und Bernd Waldecker. Meinen Langzeit-Labormitarbeitern Jérôme, Christoph, Stefan, und Bernd sei für die überaus entspannte, teils chaotische, aber immer wieder auch intellektuelle und stets angenehme Atmosphäre gedankt.

Für das überaus zügige und sogfältige Korrekturlesen dieser Arbeit und die konstruktiven Kritiken bedanke ich mich ganz herzlich bei Christoph Eichhorst, Judith Hierold und Sven Heidemann. Alle verbliebenen Fehler sind allein mir zuzuschreiben.

Verschiedene Menschen haben meinen Weg in Göttingen begleitet und diesen zu einer angenehmen Episode in meinem Leben gemacht. Ich möchte mich besonders bei meinen Kommilitonen Sven Ole Reichmann, Arne Visscher, Lennard Krause, Thilo Baronsky, Benjamin Gerdes und Corinna Kramer bedanken, die mir während meines kompletten Studiums Gesellschaft geleistet haben. Abseits der chemischen Fakultät gebührt auch Jan Seiker, Till Nolting, Fritz Wilhelms, Lukas Seiker, Till Hartmann und Julian Theilen großer Dank für die schönen Abende sowie die unzähligen Unternehmungen in und rund um Göttingen. Sönke Hägerbäumer, Elmar Lodwig, Benjamin Möhlmeier, Stefan Solinski, Bastian Lütke-meier, Jan Christoph Obermeier, Julian Uphoff, Tobias Schlusen, Achim Diekmeyer und Carina Stallmann danke ich stellvertretend für die große Unterstützung aus meiner Heimat.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihre bedingungslose Unterstützung, die mir dieses Studium ermöglicht hat und ohne die diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen wäre. Danke für die schönen Stunden in der Heimat und den nötigen Rückhalt. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich bin.

Der größte Dank gebührt allerdings Jana für ihre Liebe, ihre Unterstützung und ihre ungeahnte Fähigkeit mich immer wieder an die wirklich wertvollen Dinge im Leben zu erinnern.

Herzlichsten Dank!

Meine akademischen Lehrer waren unter anderem:

L. Ackermann, G. Beuermann, P. Botschwina, M. Buback, U. Diederichsen, C. Ducho, G. Eckold, A. El-Armouche, H. Frauendorf, C. Griesinger, W. Hack, R. Machinek, J. Magull, S. Mayr, F. Meyer, G. M. Sheldrick, L. F. Tietze, S. Schmatz, J. Schröder, D. Stalke, C. Steinem, H. J. Steinfelder, M. Suhm, P. Vana, D. B. Werz, W.-H. Zimmermann.

4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Simon Biller
Geburtsdatum: 24.03.1986
Geburtsort: Lübbecke
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

08/1992–07/1996 Grundschule Oberbauerschaft, Hüllhorst
08/1996–07/2005 Wittekind-Gymnasium, Lübbecke
07/2005 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2006–07/2009 Studium der Chemie mit Bachelorarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. *h.c.* L. F. Tietze mit dem Thema: „*Totalsynthese von Orizaterpenylbenzoat*“ (1.0)
08/2009 Abschluss als Bachelor of Science in Chemie (1.7)
10/2009–08/2011 Studium der Chemie mit Masterarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. *h.c.* L. F. Tietze mit dem Thema: „*Untersuchungen zur Totalsynthese von Angucyclinon C*“ (1.0)
09/2011 Abschluss als Master of Science in Chemie (mit Auszeichnung)
11/2011–05/2015 Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. *h.c.* L. F. Tietze mit dem Thema: „*Zugang zu Agrar- & Pharmawirkstoffen durch organische Synthese – Design und Synthese von Spinosynanaloga und Hsp47-Inhibitoren sowie enantioselektive Totalsynthese des Naturstoffes Linoxepin*“
06/2015 Disputation