

Selektive Oxidationen mit festphasengebundenen
hypervalenten Iod(V)-Katalysatoren und Studien zur
Synthese von Azetinen und Melohenin B



Dissertation

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.
Angefertigt an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

von
Athanasios Savvidis

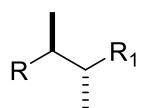
geboren am 18.08.1992 in Viersen

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2020 bis Juli 2024 unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

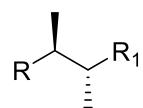
Veröffentlichungen des Autors:

Kathrin Bensberg, Athanasios Savvidis, Frederic Ballaschk, Adrián Gómez-Suárez, Stefan F. Kirsch, Oxidation of Alcohols in Continuous Flow with a Solid Phase Hypervalent Iodine Catalyst, *Chem. Eur. J.*, **2024**, 30, e202304011.

In dieser Arbeit wurde von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.



Racemat



Enantiomerenreine
oder enantiomerenangereicherte
Verbindung

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater *Prof. Dr. Stefan F. Kirsch* für die Gelegenheit danken, meine Doktorarbeit in seinem Arbeitskreis anzufertigen, sowie für seine Rolle als Mentor und die Bereitstellung der erforderlichen Ressourcen für diese Arbeit. Weiterhin möchte ich mich für die interessanten Projekte bedanken, an denen ich mitwirken durfte oder die ich eigenständig bearbeiten durfte. Ich konnte sowohl als Chemiker, als auch als Mensch daran wachsen. Vielen Dank!

An dieser Stelle möchte ich mich ebenfalls bei *Prof. Dr. Jürgen Scherkenbeck* für die Erstellung des zweiten Gutachtens sowie den weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission *Prof. Dr. Fabian Mohr* und *Prof. Dr. Felix Strieth-Kalthoff* bedanken.

Für die Messung zahlreicher Proben möchte ich mich herzlich beim Analytik-Team bestehend aus *Simone Bettinger*, *Ilka Polanz*, *Boris Ihmenkamp* und *Andreas Siebert* bedanken. Ohne eure Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Danke sehr!

Den akademischen Räten *Dr. Markus Roggel* und *Dr. Andreas Kotthaus*, *Dr. Hülya Aldemir* und *Dr. Adrián Gómez-Suárez* danke ich für etwaige chemische oder organisatorische Fragestellungen, die ich mit eurer Hilfe lösen konnte. Für alle weiteren administrativen Aufgaben standen mir *Christine Schneidereidt* und *Tanja Lohr* stets zur Seite. Vielen Dank.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Laborkollegen *Bastian Springer* und *Marcel Grauer* für die schöne und oftmals sehr unterhaltsame Zeit im Labor bedanken. Ihr habt auch den schlechtesten Tag im Labor in einen Guten verwandelt, sei es durch unseren fragwürdigen Humor oder durch guten Kaffee. Ich danke euch!

Weiterer Dank gebührt meiner Familie, meinem Papa *Lazaros*, meiner Mama *Anastasia* und meiner Schwester *Marina*. Ihr habt euch immer nach dem Stand

meiner Arbeit erkundigt und mich auf eure liebevolle Art und Weise unterstützt. Ich danke und liebe euch sehr!

Meiner Verlobten *Anastasia* möchte ich ebenfalls herzlich danken. Du warst immer für mich da, ob in guten oder schlechten Zeiten. Du hast mir immer dein Ohr geliehen, auch wenn ich meistens erst spät abends Zuhause war und mich nach einem Rückschlag im Labor immer wieder aufgemuntert. Ohne dich hätte ich es nicht geschafft. Ich danke dir und liebe dich sehr!

Nicht zuletzt möchte ich noch allen anderen (Post-)Doktoranden, Masteranten, Bacheloranten und Praktikanten danken, denen ich auf dieser Reise begegnet bin:
Frederic Ballaschk, Kathrin Bensberg, Tim Berking, Federica Borghi, Ibrahim Celik, Shrashthi Chaudhary, Mohit Chotia, Sebastian Govaerts, Hauke Junghans, Anastasiia Krupka, Kevin Kunz, Jan Meyer-Figge, Kay Merkens, Fabia Mittendorf, Jan Nau, Moritz Quambusch, Yasemin Özkaya, Michael Tapera, Francisco José Aguilar Troyano, Khadijah Anwar und Timo Zschau.

Inhaltsverzeichnis

1.	Studien zur Synthese von Azetinen	1
1.1.	Einleitung	1
1.2.	Zielsetzung.....	10
1.3.	Ergebnisse und Diskussion.....	10
1.4.	Zusammenfassung und Ausblick	50
1.5.	Experimenteller Teil 1	54
2.	Selektive Oxidationen mit festphasengebundenen hypervalenten Iod(V)-Katalysatoren.....	94
2.1.	Einleitung	94
2.2.	Zielsetzung.....	102
2.3.	Ergebnisse und Diskussion.....	105
2.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	154
2.5.	Experimenteller Teil 2	158
2.6.	Selektivitätstests	222
3.	Studien zur Totalsynthese von Melohenin B.....	235
3.1.	Einleitung	235
3.2.	Zielsetzung.....	238
3.3.	Retrosynthetischer Ansatz	239
3.4.	Ergebnisse und Diskussion.....	242
3.5.	Zusammenfassung und Ausblick	256
3.6.	Experimenteller Teil 3	259
4.	Abkürzungsverzeichnis.....	291
5.	Literaturverzeichnis.....	296

Kapitel 1 - Studien zur Synthese von Azetinen

1. Studien zur Synthese von Azetinen

1.1. Einleitung

Azetine (Abbildung 1) sind viergliedrige, teilweise ungesättigte Stickstoff-Heterocyclen, die im Gegensatz zu den strukturverwandten β -Lactamen, kaum oder nur wenig aufgeklärt sind.^[1] Dies ist vor allem ihrer instabilen Natur zuzuschreiben, die sich in der Vergangenheit durch spontane Polymerisation, elektrocyclische Ringöffnung zu den entsprechenden Azabutadienen oder thermischer Fragmentierung zu den jeweiligen Olefinen und Nitrilen, ausdrückte.^{[2][3][4]} Obwohl die Polymerisationsneigung der 1-Azetine (**1-1**) unter möglichst inerten Bedingungen durch Zusatz von Stabilisatoren (z.B. Hydrochinon), signifikant gesenkt und eine Lagerfähigkeit von einigen Tagen gewährleistet werden konnte, ist die Unterdrückung der elektrocyclischen Ringöffnung und thermischen Fragmentierung nach wie vor eine große Herausforderung.^[3] Demgegenüber wurde bereits früh erkannt, dass die Stabilität der Azetine maßgeblich durch ihr Substitutionsmuster beeinflusst werden kann.^[4,5] Beispielsweise sind 2-Azetine (**1-2**) heute sehr gut synthetisch zugänglich, da die Schützung des Stickstoffatoms mit einer elektronenziehenden Gruppe die Wahrscheinlichkeit einer elektrocyclischen Ringöffnung maßgeblich erniedrigt.^[1,6] Die thermische Fragmentierung der Azetine wird derweil durch mildere Reaktionsbedingungen effektiv umgangen.^[6]



1-Azetin (**1-1**) 2-Azetin (**1-2**)

Abbildung 1: Struktur der Azetine.

1.1.1. Anwendung der Azetine

Azetine genießen aufgrund ihres Vorkommens in biologisch aktiven Naturstoffen oder durch ihren Einsatz als Intermediate in der Herstellung anderer *N*-heterocyclischer Substanzen eine stetig wachsende Aufmerksamkeit.^[6] Als Beispiel dafür agiert das in Abbildung 2 gezeigte 1-Azetin **1-3**, welches cytotoxisch

gegenüber THP-1-Zellen wirkt und so Leukemie bekämpfen kann.^[6] Das 2-Azetin **1-4** ist eines von nur wenigen bekannten Naturstoffen, das in der Inhibition der ClpP-Protease involviert ist. Die ClpP-Protease ist ein Enzym, welches unter anderem in Bakterienstämmen vorzufinden ist und das Zellwachstum vorantreibt. Eine Inhibition des Enzyms ist gleichbedeutend mit einem Zelltod. Das gezeigte 2-Azetin wirkt somit antibakteriell.^[6,7]

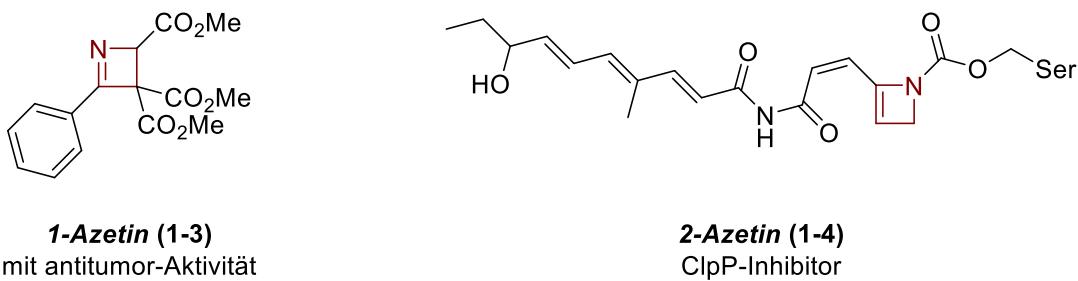
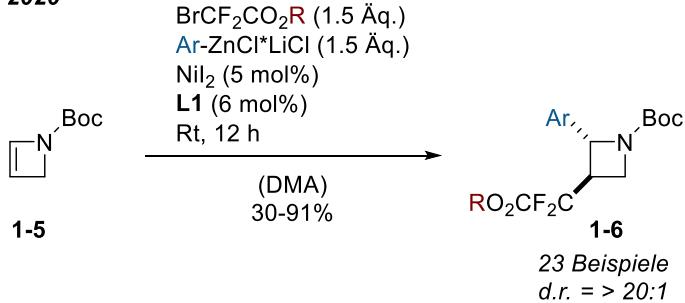


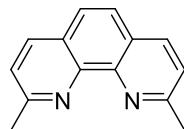
Abbildung 2: Zwei Azetin-basierte Naturstoffe mit biologischer Aktivität.^[6]

Darüber hinaus eignen sich Azetine hervorragend als Vorläufer für die Synthese von Azetidinen (die vollständig gesättigte Variante des Azetins), da die viergliedrige Ringstruktur bereits aufgebaut ist. Azetidine heben sich von anderen *N*-heterocyclischen Verbindungen durch ihre erhöhte metabolische Stabilität und ihren möglichen Einsatz als Bioisostere für beispielsweise Pyridine ab und sind somit ein potentes synthetisches Ziel.^[6] *Zhang* und Mitarbeiter haben erst kürzlich eine Nickel-katalysierte Aryldifluoralkylierung von Azetinen (**1-5**) publiziert, die es erlaubt, ein breites Spektrum an fluorierten, *trans*-substituierten Azetidinen (**1-6**) aufzubauen (Schema 1, oben).^[8] Der Arbeitskreis von *D. Didier* nutzte ebenfalls Azetine (**1-7**) als Substrate für die Synthese substituierter Azetidine (Schema 1, unten). Dabei wurde auf eine Hydrierung der Doppelbindung der Azetine mittels Palladium auf Kohle zurückgegriffen, die *cis*-substituierte Azetidine (**1-8**) mit Ausbeuten von 42-99% hervorbrachte. Mithilfe eines Ruthenium-Katalysators und eines chiralen Liganden konnte die Reduktion auch enantioselektiv durchgeführt werden, mit Enantioselektivitäten von bis zu 94:6.^[9]

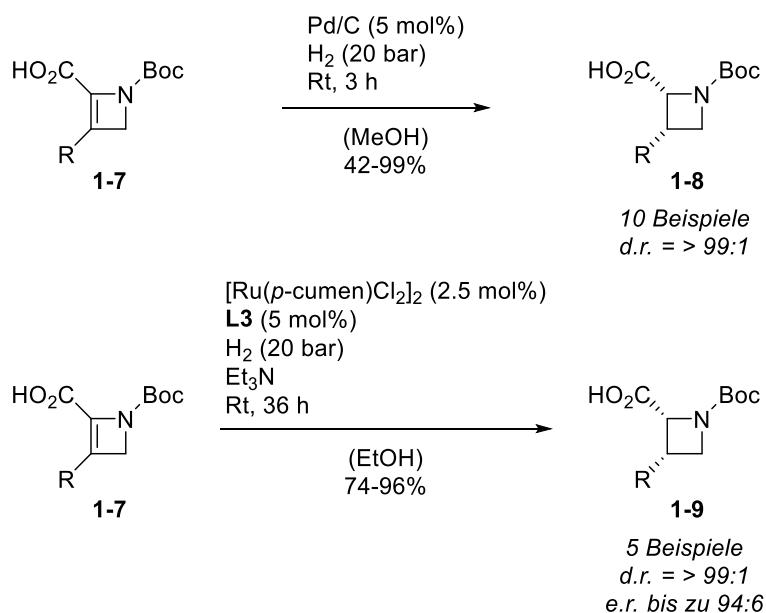
Zhang, 2020



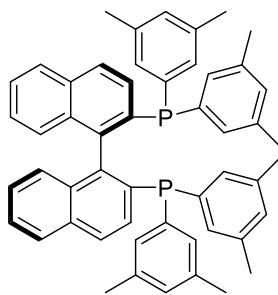
L1:



Didier, 2020



L3:

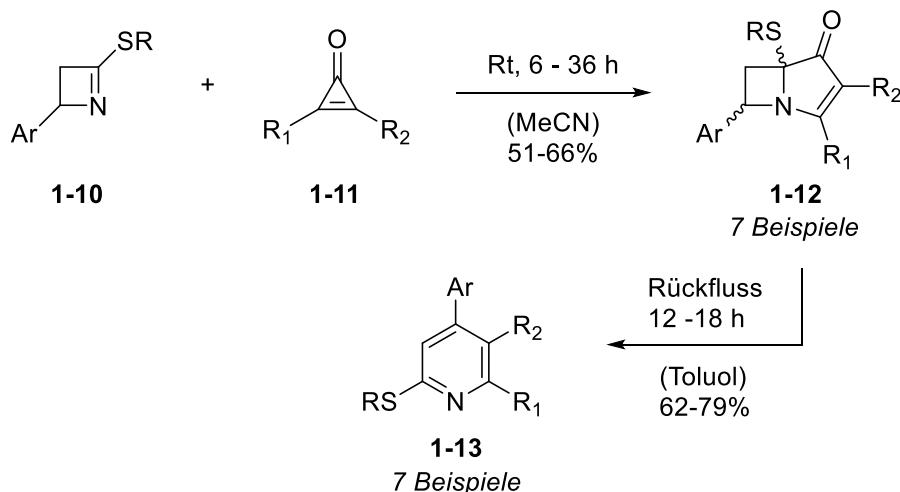


Schema 1: Azetidin-Synthese nach Zhang et al. und Didier et al. unter Verwendung von Azetinen als Vorläufer.^[8,9]

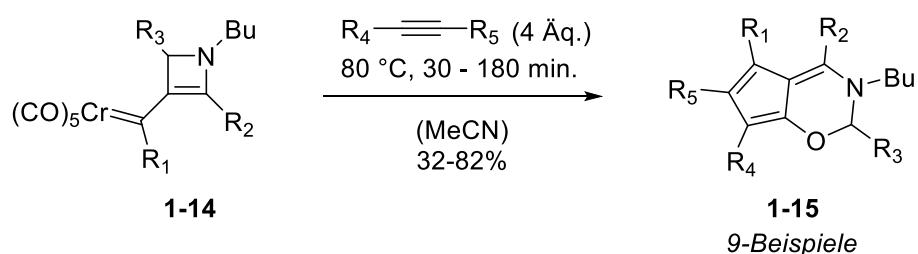
Azetine wurden auch zur Synthese anderer heterocyclischer Verbindungen verwendet (Schema 2), wie z.B. der Synthese diverser Azabicycloenone (**1-12**) mit Ausbeuten zwischen 51-66%. Die Azabicycloenone konnten zudem unter Anwendung von Hitze zu hoch-substituierten Pyridinen (**1-13**) umgesetzt werden. Die Ausbeuten lagen hier bei 62-79%.^[10]

Die Arbeitsgruppe von J. Barluenga konnte 2010 nicht nur eine zuverlässige Methode zur Synthese stabiler Azetinylcarbene (**1-14**) veröffentlichen, sondern diese auch für die Synthese bicyclischer 1,3-Oxazine (**1-15**) nutzen;^[11] eine Substanzklasse mit vielversprechenden pharmakologischen Eigenschaften (Schema 2).^[12]

Rice, 2012

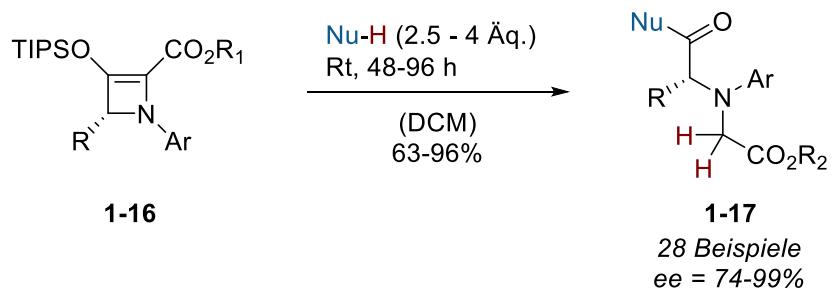


Barluenga, 2010



Schema 2: Azetine als Vorläufer zur Synthese von Azabicycloenone, Pyridine und bicyclischer Oxazine.^[10,11]

Auch in der Synthese von Aminosäure-Derivaten haben sich Azetine bewährt, wie Doyle und Mitarbeiter eindrucksvoll unter Beweis stellten (Schema 3). Über eine Desilylierung des TIPS-geschützten Azetins **1-16** zum Azetidinon durch das entsprechende Nukleophil erfolgt eine retro-Claisen-Ringöffnung unter Reaktion des Azetidinons mit einem zweiten Äquivalent des Nukleophils, wobei das Aminosäure-Derivat **1-17** freigesetzt wird. Auf diese Weise konnten 28 verschiedene Aminosäure-Derivate mit Ausbeuten von 63-96% und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 99% hergestellt werden.^[13]



Schema 3: Synthese enantiomerenreiner Aminosäure-Derivate aus 2-Azetinen nach Doyle *et al.*^[13]

1.1.2. Literaturbekannte Synthesen von 1-Azetinen und 2-Azetinen

1.1.2.1. Synthese von 1-Azetinen

Zu den ersten Synthesen der 1-Azetine zählt die Darstellung von 1-Alkoxy-1-Azetinen (**1-19**) von *D. Bormann* im Jahr 1969. Unter Umsetzung von Lactamen (**1-18**) mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat und anschließender basischer Aufarbeitung konnten zwölf unterschiedliche 1-Alkoxy-1-Azetine mit Ausbeuten zwischen 41-86% hergestellt werden (Schema 4).^[5]

Es folgten weitere Versuche, darunter jene der Arbeitsgruppe von *Hassner et al.*, die über die Cyclopropanierung von Vinyaziden (**1-20**) und nachfolgender, thermisch induzierter *Curtius*-ähnlicher Umlagerung drei 1-Azetine (**1-22**) aufbaute (Schema 4).^[2] Die moderaten bis schlechten Ausbeuten waren hier neben der bedingten Stabilität der Azetine, die sich in ihrer Fragmentierung zu den jeweiligen Olefinen und Nitrilen ausdrückte, auch auf die Cyclopropanierung mittels Dihalocarbene zurückzuführen, die sich aufgrund der Empfindlichkeit letzterer gegenüber Sauerstoff und Wasser und der damit einhergehenden schwierigen Handhabung, als „Flaschenhals“ erwies.

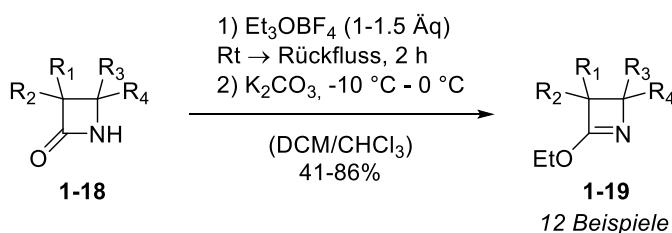
Ein weiterer Zugang zu den Azetinen wurde von *Szeimies et al.* ausgearbeitet, basierend auf Beobachtungen von *Fischer* und *Anselme*, die eine direkte Substitution von Amino-Gruppen durch eine Azid-Funktionalität postulierten.^[14] So konnte zwar gezeigt werden, dass Cyclopropylamine (**1-23**) in Gegenwart starker Basen unter Zusatz von Tosylazid zu Cyclopropylaziden (**1-24**) umgesetzt werden [5]

können, allerdings fielen auch in diesem Fall die Ausbeuten Letzterer gering aus. Die Thermolyse zu den jeweiligen Azetinen (**1-25**) lieferte ähnliche Ergebnisse wie bei *Hassner et al.*, wobei sich die in Schema 4 gezeigten Ausbeuten auf nur vier isolierte Verbindungen bezogen. In den meisten Fällen wurde bei der Thermolyse von Cyclopropylazid-Derivaten eine Fragmentierung zu den jeweiligen Olefinen und Nitrilen oder die Entstehung eines gelblichen Harzes beobachtet, das auf die Polymerisation der *in situ* erzeugten Azetine und Azabutadiene zurückgeführt wurde.^[4]

Ein Jahr später publizierte die Arbeitsgruppe von *L.Ghosez* die erste Synthese von 2-Amino-1-Azetine (**1-30**). Dafür wurden diverse Amide (**1-26**) mit der in Schema 4 gezeigten Konstitution im ersten Schritt mit Phosgen und im Anschluss mit einem Imin (**1-27**) umgesetzt. Schließlich wurde das Gemisch mit Natriumperchlorat versetzt und so geschützte Iminiumperchlorate (**1-28**) erhalten. Die Diphenylmethyl-Schutzgruppe wurde hydrogenolytisch entfernt und unter basischen Bedingungen die 2-Amino-1-Azetine freigesetzt. Auf diese Weise konnten sechs verschiedene Derivate der 2-Amino-1-Azetine mit exzellenten Ausbeuten hergestellt werden.^[15]

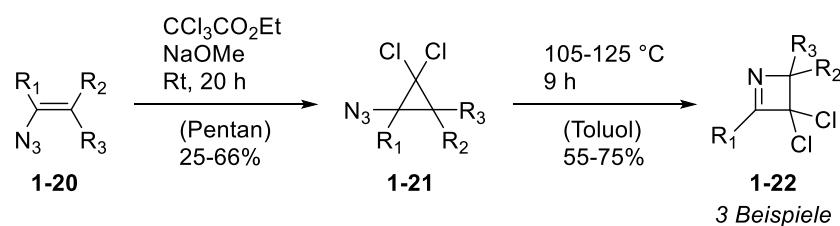
Auch Azirine (**1-31**) eignen sich als Ausgangsmaterialien für die Synthese von 1-Azetinen. *Novikov* und Mitarbeiter zeigten, dass 1-Azetine (**1-32**) über eine dreistufige Reaktionssequenz darstellbar sind, jedoch konnten nur vier Beispiele mit Ausbeuten zwischen 22-39% isoliert werden (Schema 4).^[16] Neben der bereits angesprochenen thermischen Instabilität der 1-Azetine und ihrer Neigung zur Polymerisation und elektrocyclischen Ringöffnung kam im vorliegenden Fall ebenfalls eine Hydrolyseempfindlichkeit zum tragen, die durch saure Bedingungen (z.B. bereits durch CDCl_3), immens beschleunigt wurde. Die Hydrolyseempfindlichkeit der 1-Azetine wurde bereits von *Bormann* beobachtet.^[5]

Bormann, 1968

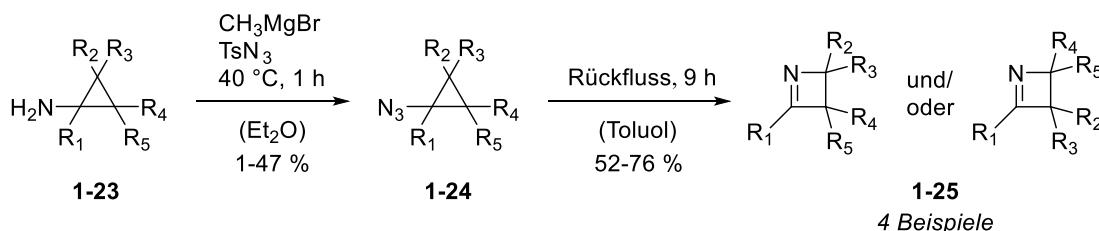


12 Beispiele

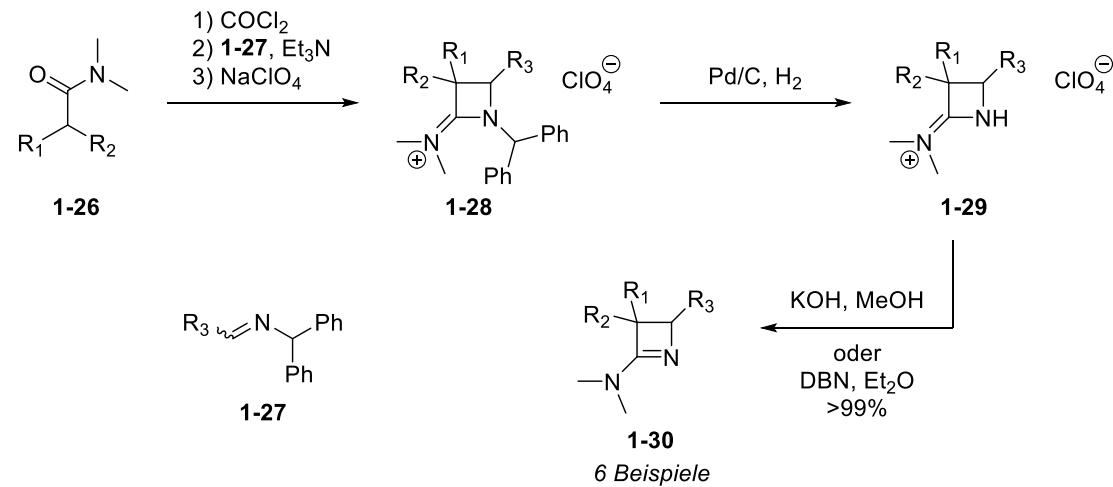
Hassner, 1979



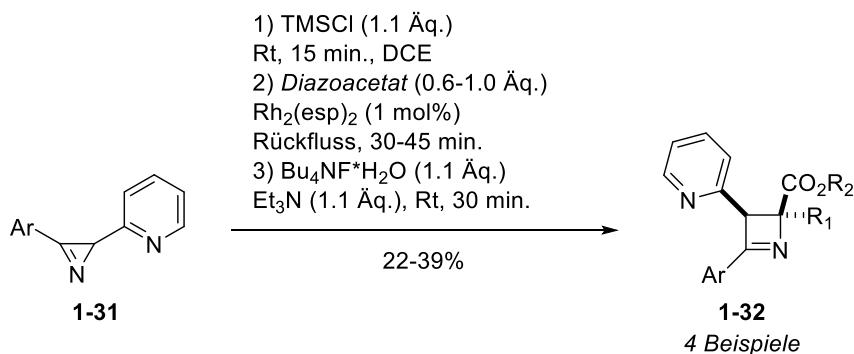
Szeimies, 1979



Ghosez, 1980



Novikov, 2019



Schema 4: Synthese von 1-Azetinen.^[2,4,5,15,16]

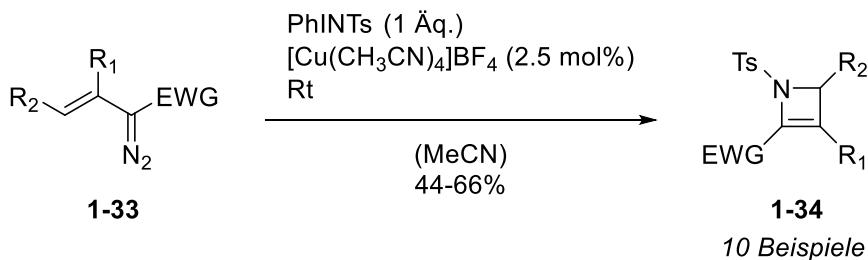
1.1.2.2. Synthese von 2-Azetinen

Eine sehr elegante Methode zur Synthese von 2-Azetinen besteht in der Synthesevariante nach *J. Barluenga et al.* aus dem Jahr 2012 (Schema 5). Durch *in situ* Aziridinierung von Vinyldiazoacetaten (**1-33**) und anschließender Insertion des Kupfer-Carbens in die C-N-Bindung des Aziridins konnten die 2-Azetine (**1-34**) in guten Ausbeuten erschlossen werden.^[17]

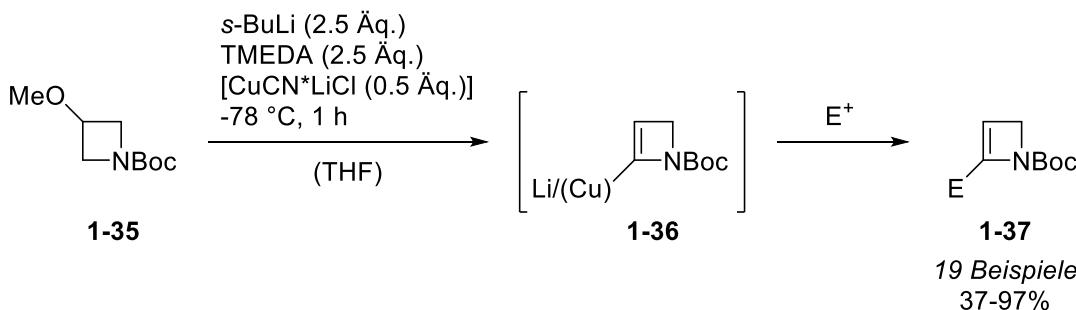
Dagegen konnte die Arbeitsgruppe von *Hodgson et al.* durch ortho-Lithiierung von geschützten 3-Methoxyazetidinen (**1-35**) und nachfolgender Eliminierung *N*-geschützte-2-Azetine (**1-36**) *in situ* herstellen, die wiederum durch erneute Lithiierung und Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen (E^+) zu substituierten, *N*-geschützten-2-Azetinen (**1-37**) funktionalisiert wurden (Schema 5).^[1] Die Synthese substituierter 2-Azetine nach dieser Methode konnte auch erfolgreich unter Flow-Bedingungen durchgeführt werden, wie von *Luisi et al.* 2021 unter Beweis gestellt wurde.^[18]

Über eine Lewis-Säure katalysierte [2+2]-Cycloaddition von Trifluormesyliminopyruvaten (**1-38**) mit disubstituierten Alkinen (**1-39**) konnten endlich auch 2-Azetine (**1-40**) zugänglich gemacht werden.^[19] Die Cycloaddition von Iminen mit Alkinen wurde in der Vergangenheit gezielt zur Synthese der Azabutadiene verwendet, wobei das 2-Azetin als Zwischenstufe gebildet wurde.^[20] Durch gezielte Modifikation der Startmaterialien konnte unter Zusatz von Titan(IV)-chlorid die Reaktion schließlich bei der Stufe des 2-Azetins gestoppt und die 2-Azetine isoliert werden (Schema 5).

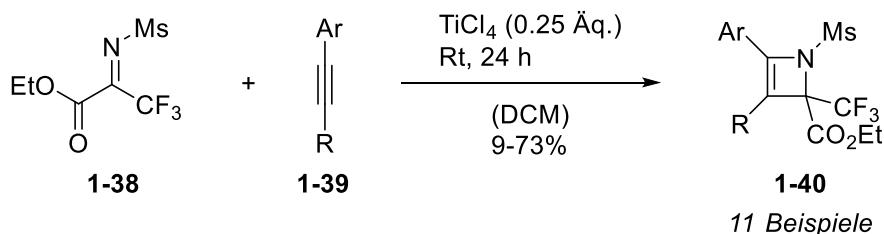
Barluenga, 2012



Hodgson, 2014

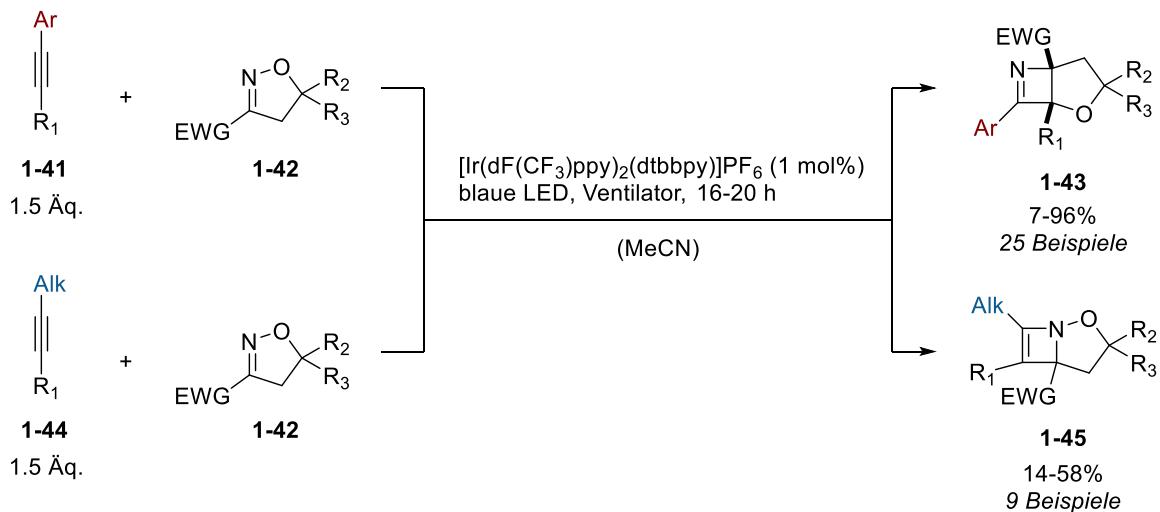


Ito, 2021



Schema 5: Synthese von 2-Azetinen.^[1,17,19]

Die jüngste Synthesemethode besteht in der lichtinduzierten [2+2]-Cycloaddition von Oximen (1-42) mit Alkinen (1-41 und 1-44) unter Verwendung eines Iridium-Katalysators. Diese Methode konnte, in Abhängigkeit von dem eingesetzten Alkin, sowohl zur Synthese 25 verschiedener 1-Azetine (1-43), als auch zur Synthese neun diverser 2-Azetine (1-45) genutzt werden (Schema 6).^[21]



Schema 6: Azetinsynthese nach Schindler et al.^[21]

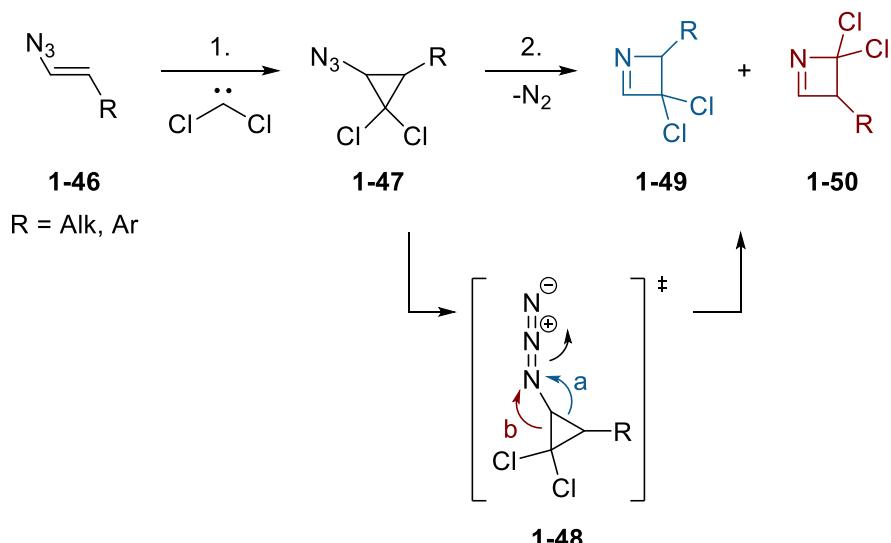
1.2. Zielsetzung

Anknüpfend an die Azetin-Synthese nach Hassner et al. sollten durch gezielte Modifikation der Reagenzien und Reaktionsbedingungen, Einschränkungen hinsichtlich der geringen Ausbeuten bei der Synthese der Cyclopropylazide und nur begrenzten Anzahl isolierter Beispiele an 1-Azetine aufgrund ihrer niedrigen (thermischen) Stabilität, überwunden werden und eine zuverlässige Synthese der 1-Azetine nach Hassner's Methode etabliert werden. Zudem sollte eine neue Synthesemethode zur Darstellung von 2-Azetinen entwickelt werden.

1.3. Ergebnisse und Diskussion

1.3.1. Versuche zur Optimierung der 1-Azetin-Synthese nach Hassner

Die Zwei-Stufen-Synthese nach Hassner et al. durchläuft ausgehend von Vinylaziden (1-46) eine Cyclopropanierung (1) mit nachfolgender Curtius-ähnlicher-Umlagerung (2) zum 1-Azetin (1-49 oder 1-50, Schema 7).^[2] In Abhängigkeit davon, welcher Alkylrest im Cyclopropan 1-47 migriert, können unterschiedliche Produkte erhalten werden. So führt im Fall a die Migration zu einem 2-substituierten Dichloro-1-azetin (1-49), im Fall b dagegen zu einem 3-substituierten Dichloro-1-azetin (1-50).



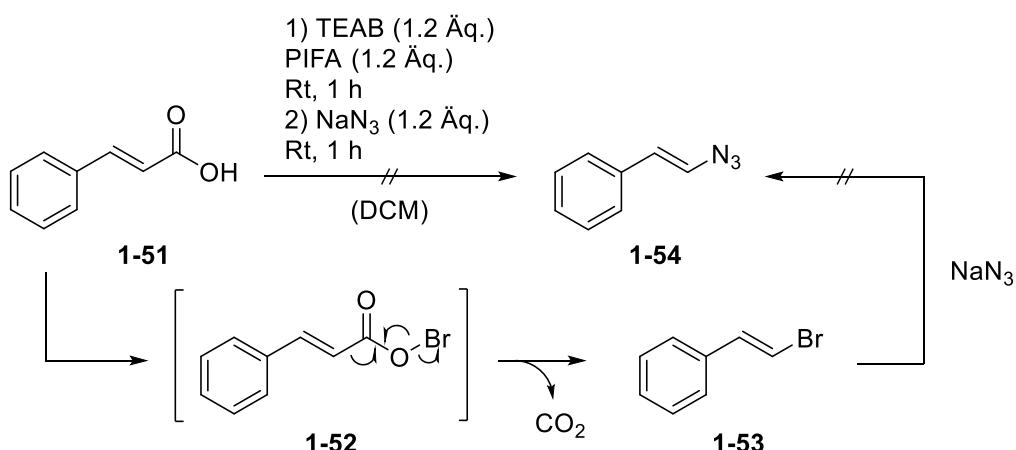
Schema 7: Zwei-Stufen-Synthese nach Hassner *et al.* zum 1-Azetin.^[2]

Die erste Herausforderung in der Synthese nach *Hassner et al.* liegt in der Cyclopropanierung durch *in situ* Freisetzung von Dichlorcarben, die moderate bis schlechte Ausbeuten lieferte. Dies ist vor allem auf die schwierige Handhabung der Carbene zurückzuführen, die nicht nur durch Sauerstoff und Wasser „gequencht“ werden können, sondern bei unzureichender Verdünnung der Reaktionslösung sogar mit sich selbst reagieren (Dimerisierung). Durch Variation des Carbene-Vorläufers wurde eine zuverlässigere Darstellung des Cyclopropylazids angenommen. Die zweite Herausforderung besteht in der Instabilität der 1-Azetine. Die Ringerweiterung zum Azetin erfolgte nach *Hassner et al.* durch Erhitzen unter Rückfluss.^[2] Da diese Bedingungen allerdings die hohe Polymerisationsneigung der Azetine oder ihre elektrocyclische Ringöffnung zu den Azabutadienen begünstigen,^[4] sollte eine Ringerweiterung unter mildereren Bedingungen getestet werden.

1.3.1.1. Synthese von Vinylaziden

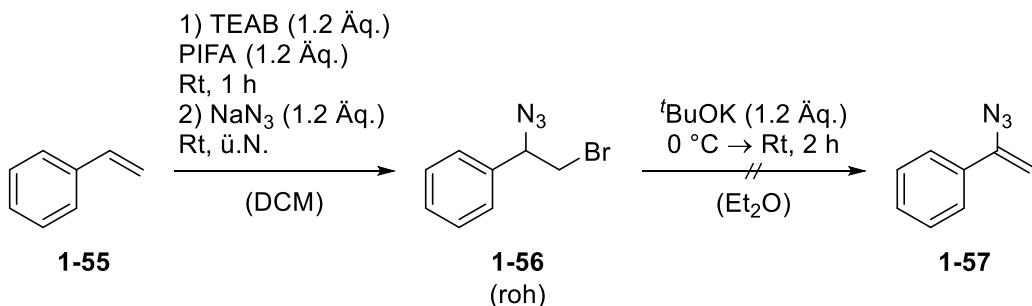
Da die Methode nach *Hassner et al.* von Vinylaziden (**1-46**) als Ausgangspunkt zur Darstellung der 1-Azetine (**1-49** oder **1-50**) ausgeht, sollte zunächst eine zuverlässige Methode zur Synthese verschiedener Vinylazide erarbeitet werden. Dabei stand im Vordergrund, Phenyl-substituierte Derivate zum Aufbau der Vinylazide zu verwenden, um eine leichtere Handhabung der sonst flüchtigen

Vinylazide zu gewährleisten. *Telvekar et al.* haben gezeigt, dass Acrylsäure-Derivate unter Zusatz von TEAB (Tetraethylammoniumbromid) und PIFA [Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol] mit Natriumazid zu Vinylaziden umgesetzt werden können.^[22] Ausgehend von Zimtsäure **1-51** wurde die Synthese des entsprechenden Vinylazids **1-54** versucht, allerdings konnte kein Produkt isoliert werden. Stattdessen wurde im Roh-NMR Spektrum überwiegend das 2-Bromovinylbenzol **1-53** detektiert, welches durch eine *Hunsdiecker*-Reaktion entstanden sein könnte. Es wurde angenommen, dass die Bromid-Gegenionen aus dem TEAB durch PIFA zu Bromonium-Ionen oxidiert wurden. Die Zimtsäure und die Bromonium-Ionen bildeten dann ein Hypohalogenit (**1-52**) aus, welches über einen radikalischen Mechanismus unter Decarboxylierung zerfallen sein könnte. Zuletzt rekombinierten die Radikale zum 2-Bromovinylbenzol **1-53**, welches über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit Natriumazid zum Produkt **1-54** hätte führen können (Schema 8).



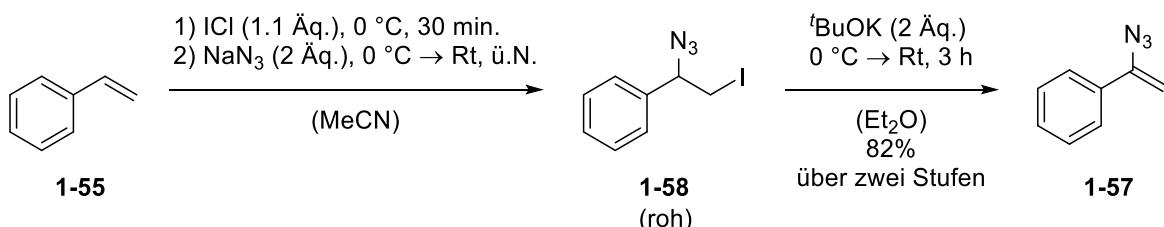
Schema 8: Möglicher Mechanismus der Vinylazid-Synthese nach *Telvekar et al.*^[22]

Unter annähernd identischen Reaktionsbedingungen wurde Styrol **1-55** anstelle der Zimtsäure **1-51** eingesetzt, wobei als Produkt das Bromazid **1-56** erwartet wurde (Schema 9). Das so erhaltene Azid **1-56** sollte im Anschluss mit Kalium-*tert*-butanolat zum Vinylazid **1-57** eliminiert werden. Durch ^1H -NMR-Spektroskopie konnte allerdings gezeigt werden, dass die Eliminierung zum Vinylazid **1-57** nicht realisiert werden konnte.



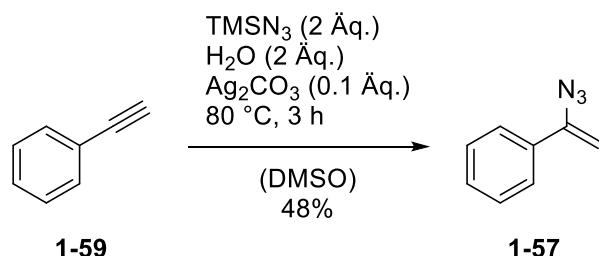
Schema 9: Vinylazidsynthese ausgehend von Styrol **1-55** nach *Telvekar et al.*

Als Nächstes wurde die Synthese des Vinylazids **1-57** nach *Hassner et al.* durchgeführt.^[23] Durch *in situ* erzeugtes Iodazid wurde das gewünschte 1-Azido-2-iodoethylbenzol **1-58** aufgebaut, welches im nächsten Schritt durch eine E2-Eliminierung in sehr guten Ausbeuten zum Vinylazid **1-57** umgesetzt wurde (Schema 10).



Schema 10: Vinylazid-Synthese nach *Hassner et al.*^[23]

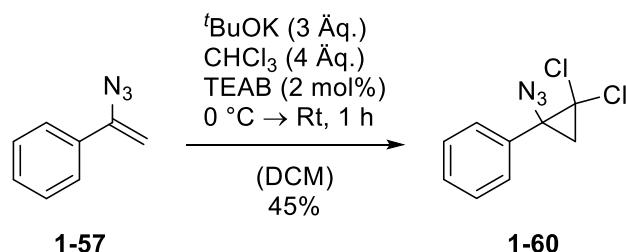
Eine weitere Methode zur Darstellung von Vinylaziden, die von *Bi et al.* vorgeführt wurde, bestand in der regioselektiven Hydroazidierung von Alkinen (Schema 11).^[24] Vorteil dieser Methode gegenüber den vorher versuchten war unter anderem der geringere Aufwand und die kurzen Reaktionszeiten. So wurde Phenylacetylen **1-59** mit Trimethylsilylazid und katalytischen Mengen Silbercarbonat umgesetzt und das Vinylazid **1-57** mit einer Ausbeute von 48% erhalten. Aufgrund der moderaten Ausbeute, die bei der Hydroazidierung von Phenylacetylen **1-59** erzielt wurde, wurde schlussendlich die Methode nach *Hassner et al.* bevorzugt, obgleich dafür eine Stufe mehr und die Verwendung von hoch explosivem Iodazid in Kauf genommen werden musste.



Schema 11: Vinylazidsynthese nach *Bi et al.*^[24]

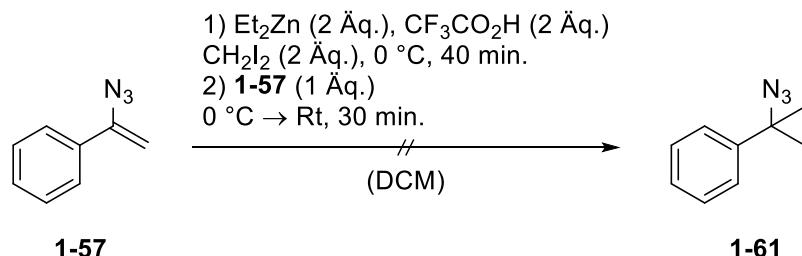
1.3.1.2. Synthese von Cyclopropylaziden

Ausgehend von Vinylazid **1-57** wurde eine leicht abgeänderte Synthese der Cyclopropylazide nach *Szeimies et al.* versucht. Unter *in situ* Freisetzung von Dichlorocarben aus Chloroform mittels Kalium-*tert*-butanolat wurde das Vinylazid **1-57** in erwartungsgemäß moderater Ausbeute zum Cyclopropylazid **1-60** umgesetzt (Schema 12).^[4]



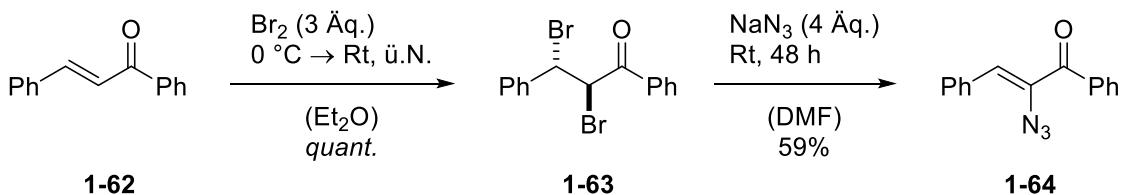
Schema 12: Cyclopropanierung des Vinylazids **1-57** nach *Szeimies et al.*^[4]

Aufgrund der niedrig ausgefallenen Ausbeute bei der Cyclopropanierung mittels Dichlorcarben sollten weitere Reaktionen getestet werden, um eine Methode mit reproduzierbar hohen Ausbeuten zu etablieren. Der Versuch einer Cyclopropanierung durch eine von *Shi et al.* modifizierten *Simmons-Smith*-Reaktion blieb trotz der Erzeugung eines hoch reaktiven $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$ -Carbenoids erfolglos (Schema 13).^[25]



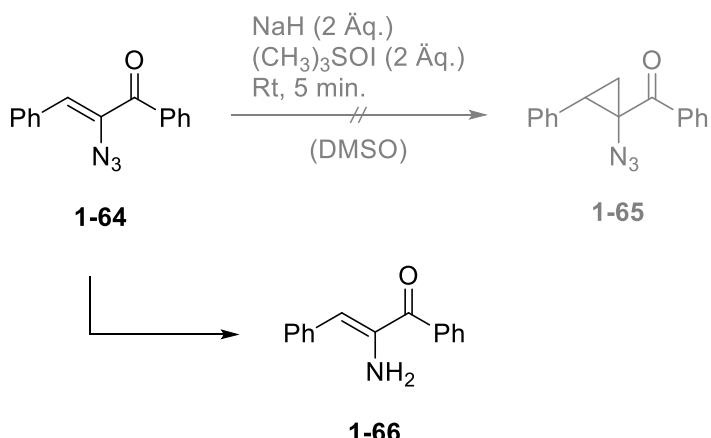
Schema 13: Versuchte Simmons-Smith-Reaktion des Vinylazids **1-57** nach *Shi et al.*^[25]

Alternativ sollte die Cyclopropanierung mittels Corey-Chaykovsky-Reaktion realisiert werden, die sowohl zur Darstellung von Epoxiden, als auch zur Synthese von Cyclopropanen, eingesetzt werden kann. Wie Yu *et al.* postulierten, ist das Produkt einer Corey-Chaykovsky-Reaktion abhängig vom reagierenden Schwefel-Ylid.^[26] So führt das stabilere Trimethylsulfoxonium-Ylid unter Reaktion mit einem Enon bevorzugt zum Cyclopropyl-Produkt. Dagegen wird bei einer Reaktion mit dem Trimethylsulfonium-Ylid das Epoxid generiert. Die 1,2-Addition des Trimethylsulfoxonium-Ylids am Enon ist aufgrund seiner Stabilität endergonisch und damit reversibel. Die 1,4-Addition ist zwar langsam, aber irreversibel und der Folgeschritt, die Ausbildung des Cyclopropyl-Rings, energetisch begünstigt. Zur Durchführung der Corey-Chaykovsky-Reaktion war die Synthese eines Azid-funktionalisiertem Enons notwendig. Dazu wurde trans-Chalkon **1-62** zuerst bromiert und im Anschluss mit Natriumazid zum Azidochalkon **1-64** umgesetzt (Schema 14).^[27]



Schema 14: Synthese des Azidochalkons **1-64**.^[27]

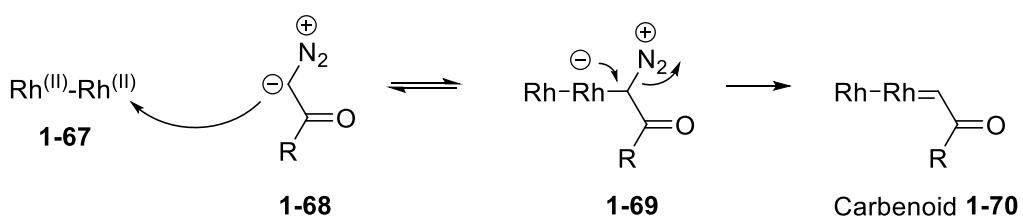
Das Azidochalkon **1-64** wurde im Folgenden in einer Corey-Chaykovsky-Cyclopropanierung unter Verwendung von Trimethylsulfoxoniumiodid eingesetzt.^[28] Überraschenderweise ist nicht wie erwartet das Cyclopropylazid **1-65** entstanden, sondern das Chalkonamin **1-66** (Schema 15).



Schema 15: Versuchte Corey-Chaykovsky-Reaktion des Azidochalkons **1-64**.^[28]

Das Chalkon-Amin **1-66** konnte durch ^1H -NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[29] Da die Reaktionsbedingungen der *Corey-Chaykovsky*-Reaktion zu harsch waren, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

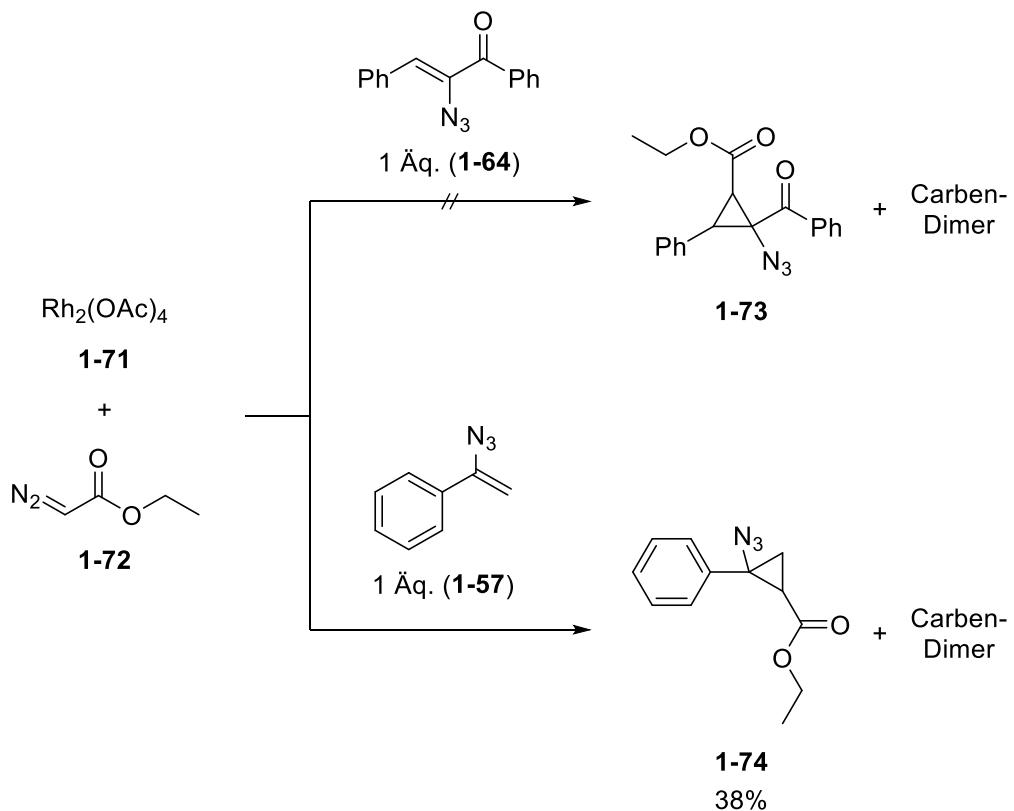
Eine ebenfalls weit verbreitete Methode zur Generierung von Cyclopropanen aus Olefinen ist der Einsatz von Diazoacetate (**1-68**), die *in situ* durch den Zusatz von Metallen [z.B. Rhodium (**1-67**) oder Kupfer] Carbenoide (**1-70**) ausbilden können (Schema 16). Vor allem elektronenreiche Olefine können unter Verwendung von Rhodium-Carbenoiden effektiv cyclopropaniert werden.^[30]



Schema 16: Mechanismus der Rhodium-Carbenoidbildung.^[30]

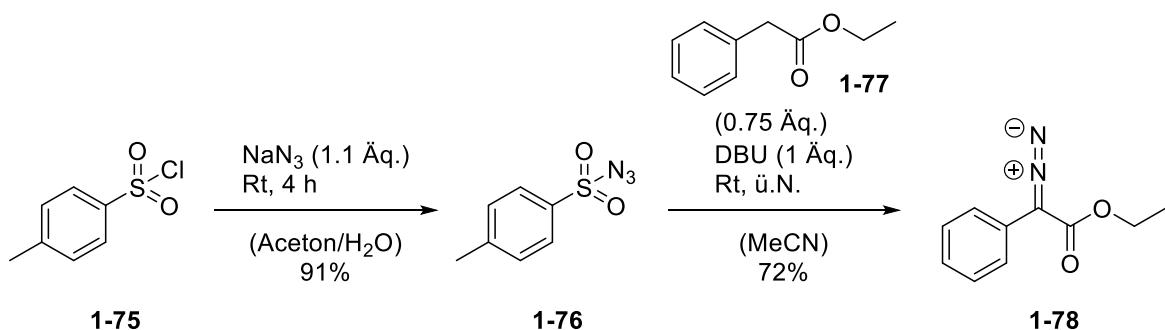
Ausgehend von Diazoessigsäureethylester **1-72** als Carbenoid-Vorläufer wurde die Rhodium-katalysierte Cyclopropanierung am elektronenarmen Azidochalkon **1-64** und am elektronenreicherem Vinylazid **1-57** getestet.^[31] Im Fall des Vinylazids **1-57** konnte das Cyclopropylazid **1-74** mit 38% Ausbeute isoliert werden (Schema 17). Das Azidochalkon dagegen wurde wie erwartet nicht umgesetzt. In beiden Fällen wurden in der Reaktionskontrolle mittels

Dünnschichtchromatographie beträchtliche Mengen des gleichen Nebenproduktes beobachtet. Aus dem GC-MS-Spektrum der Rohprodukte konnte letztendlich entnommen werden, dass es sich dabei um dimerisierte Spezies des Rhodium-Carbenoids handelte.



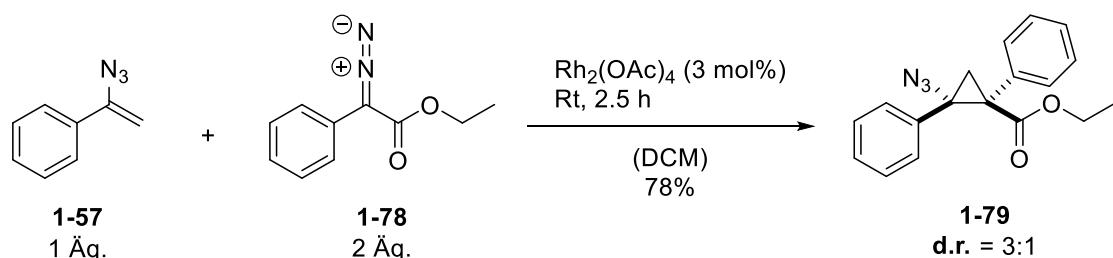
Schema 17: Rhodium-katalysierte Cyclopropanierung mit Olefinen **1-64** und **1-57**.^[31]

Zur Einschränkung der Dimerbildung wurde das Diazoacetat **1-72** im Unterschuss zugesetzt (0.3 Äq. in Diethylether gelöst) und der Reaktionslösung innerhalb von einer Stunde zugeführt. Nichtsdestotrotz wurden erhebliche Mengen Dimer gebildet, weshalb die Dimerbildung als kinetisch bevorzugt angenommen wurde. Folglich könnte dies unter Einsatz sterisch anspruchsvollerer und reaktionsträgerer Diazoacetate effektiver eingeschränkt werden. Um dieser Hypothese nachzugehen, wurde der Diazoester **1-78** in einer Zwei-Stufen-Synthese nach der Vorschrift von *Ollevier et al.* in guten Ausbeuten hergestellt (Schema 18).^[32] Durch den stabilisierenden und sterisch anspruchsvollen Phenylsubstituenten sollte die Stabilität des Carbenoids gesteigert und im Umkehrschluss seine Reaktivität gesenkt werden.^[33]



Schema 18: Synthese des Diazoesters **1-78**.^[32]

Nun wurde die Cyclopropanierung von **1-57** mit der Diazo-Verbindung **1-78** versucht.^[31] Wie erhofft, wurde in diesem Fall kaum Dimerbildung beobachtet. Das Cyclopropylazid **1-79** konnte in guten Ausbeuten als Diastereomerengemisch isoliert werden, wobei das gezeigte Diastereomer im Überschuss gebildet wurde (Schema 19).^[31]

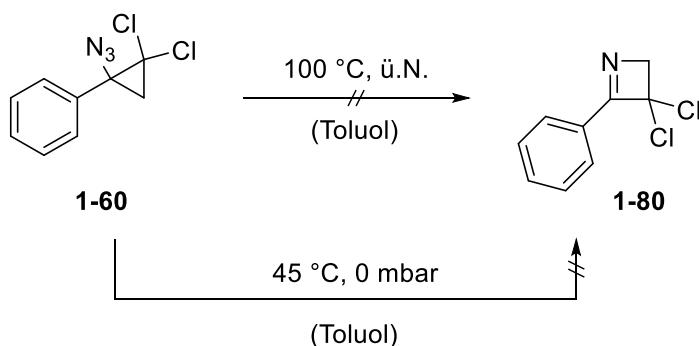


Schema 19: Cyclopropanierung von **1-57** mit Diazoester **1-78**.^[31]

1.3.1.3. Synthese von Azetinen durch Thermolyse von Cyclopropylaziden

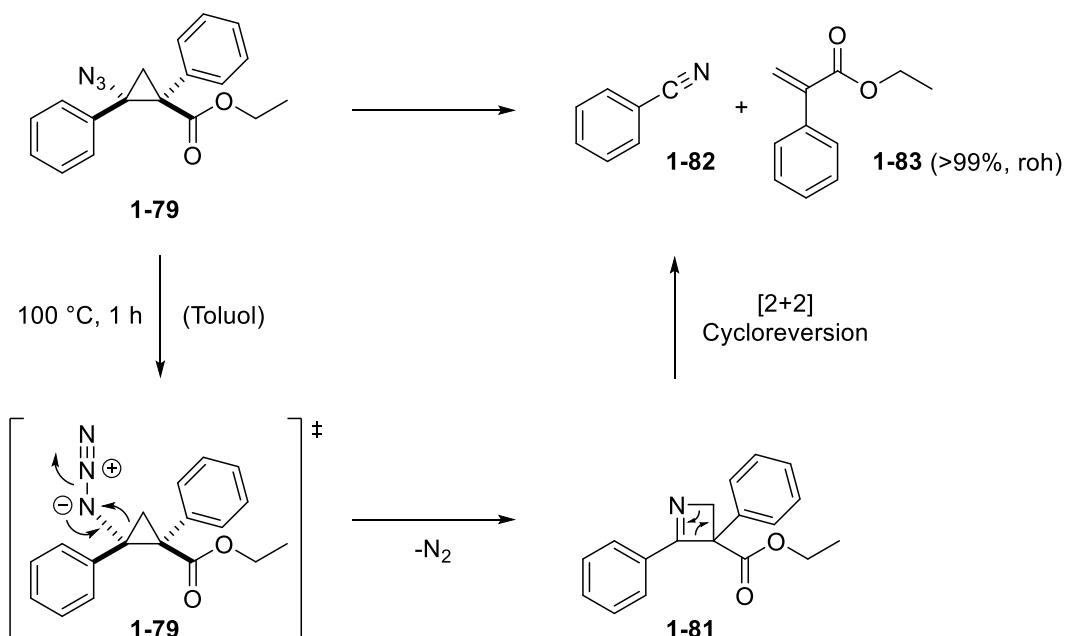
Zunächst sollte die Azetin-Synthese nach Hassner *et al.* mit dem Cyclopropylazid **1-60** reproduziert werden.^[2] Dazu wurde **1-60** über Nacht in trockenem Toluol bei 100 °C gerührt (Schema 20). Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieb ein gelbliches, unlösliches Harz zurück, was auf eine Polymerisation des *in situ* gebildeten 1-Azetins oder seines thermisch gebildeten Isomers, dem Azabutadien, zurückgeführt werden könnte. Die Reaktion wurde erneut unter Vakuum bei 0 mbar und 45 °C versucht. Durch die mildere Reaktionsführung sollte eine Polymerisation unterbunden werden. Tatsächlich wurde das gelbe Harz nach Entfernen des Lösungsmittels nicht beobachtet,

jedoch konnte auch das Produkt **1-80** nicht isoliert werden. Es wurde lediglich Edukt **1-60** reisoliert.



Schema 20: Thermolyse von **1-60** zur Reproduktion der Ergebnisse von *Hassner et al.*^[2]

Als Nächstes wurde die *Curtius*-ähnliche Umlagerung des Cyclopropylazids **1-79** getestet. Durch die beiden sperrigen Phenylsubstituenten am Cyclopropanring sollte die von *Szeimies et al.* beobachtete Polymerisationsempfindlichkeit des Azetins unterdrückt werden. Zusätzlich sollte die Wahrscheinlichkeit einer elektrocyclischen Ringöffnung durch die beiden elektronenziehenden Phenyl-Substituenten und den elektronenziehenden Ethylester weitestgehend herabgesetzt werden. Tatsächlich verlief die Thermolyse der Verbindung **1-79** unter Erhalt eines definierten Produktes. Die Thermolyse konnte durch IR-Spektroskopie verfolgt werden und war nach Verschwinden der Azid-Bande bei ca. 2100 cm^{-1} terminiert. Anders als beim Cyclopropylazid **1-60**, dessen Thermolyse unter den gleichen Bedingungen ein gelbes, schwer lösliches Harz ergab, wurde bei der Thermolyse des Cyclopropylazids **1-79** ein Öl erhalten. Nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestätigte sich die Annahme, dass das Azetin nicht polymerisiert war. Allerdings handelte es sich bei dem Produkt nicht um das Azetin **1-81**, sondern um das, von *Hassner et al.* ebenfalls observierte, Fragmentierungsprodukt **1-83**,^[2] welches im Zuge einer [2+2]-Cycloreversion des *in situ* gebildeten 1-Azetins **1-81** entstanden war. (Schema 21).



Schema 21: Mechanismus der Curtius-ähnlichen Ringerweiterung zum 1-Azetin **1-81** und Cycloreversion zum Nitril **1-82** und Olefin **1-83**.^[2]

Das durch [2+2]-Cycloreversion gebildete Olefin **1-83** konnte durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie des Rohproduktes bestätigt werden (Abbildung 3). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[34] Das Nitril **1-82** konnte in der GC-MS beobachtet werden.

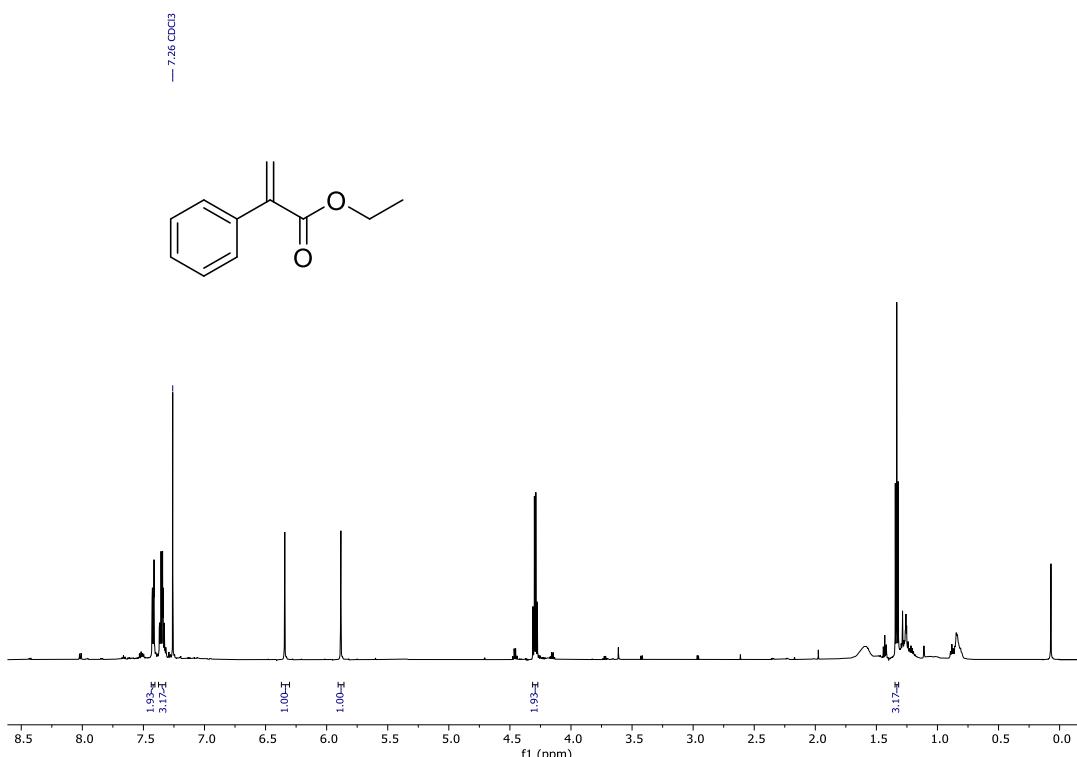
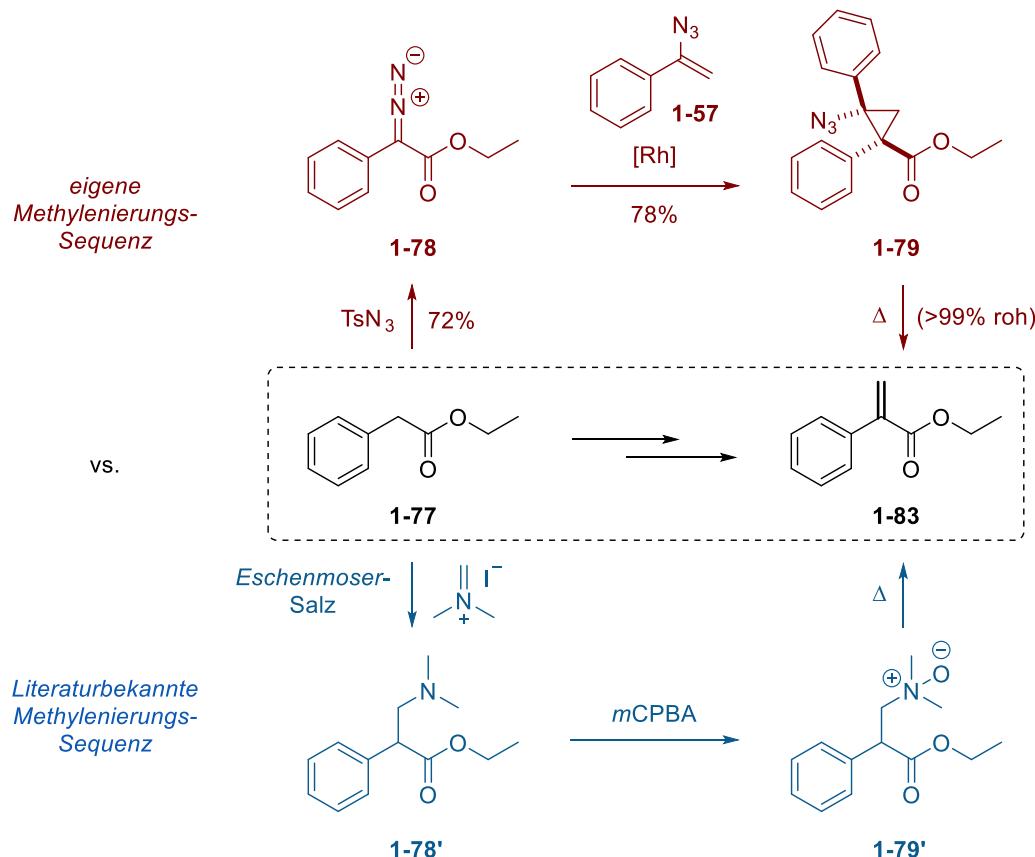


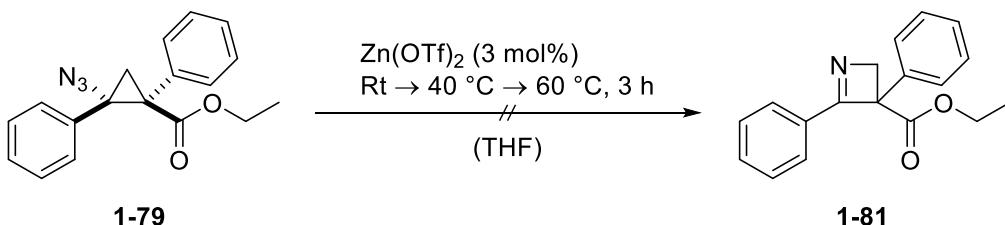
Abbildung 3: Roh-NMR des Olefins **1-83**.^[34]

Obwohl die Thermolyse des Cyclopropylazids **1-79** nicht den gewünschten Ausgang hatte, erschloss diese Reaktion eine neue Möglichkeit der α -Methylenierung diverser Ketone und Ester. Wie in Schema 22 dargestellt, wurde summa summarum ausgehend von Phenylessigsäureethylester **1-77** über eine dreistufige Sequenz (rot eingefärbt) mit Ausbeuten über 72% das Acrylat **1-83** erhalten. Im Vergleich dazu geht eine häufig eingesetzte Methode zur Methylenierung (blau eingefärbt), hier am Beispiel von **1-77** gezeigt, von der Umsetzung mit dem *Eschenmoser*-Salz aus, gefolgt von einer Oxidation des tertiären Amins **1-78'** mit *m*CPBA [*meta*-Chlorperbenzoësäure] und einer Cope-Eliminierung von **1-79'** zum Olefin **1-83** – also ebenfalls über drei Stufen.^{[35][36]} Der Nachteil bei dieser Methode ist allerdings die Notwendigkeit des preiswerten *Eschenmoser*-Salzes und die Lösungsmittelabhängigkeit der Cope-Eliminierung, die in polaren Lösungsmitteln nur sehr langsam abläuft.^[37] In Anbetracht dessen könnte die hier aufgezeigte Methylenierungsmethode in zukünftigen Studien an einer Bandbreite von enolisierbaren Ketonen und Estern getestet und als bessere Alternative zu der bestehenden Methode etabliert werden.



Schema 22: Eigene Methylenierungs-Sequenz (rot) zur Synthese von **1-83** aus **1-77** vs. mögliche literaturbekannte Methylenierungs-Sequenz (blau) für die gleiche Transformation.

Die Ringerweiterung des Cyclopropylazids **1-79** sollte schließlich unter Zuhilfenahme einer Lewis-Säure bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden, wie es für klassische *Curtius*-Umlagerungen bereits bekannt war.^[38] Dazu wurde Zink(II)-triflat verwendet und die Reaktionstemperatur progressiv erhöht, um einen Umsatz zu generieren. Nach drei Stunden konnte selbst bei 60 °C kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden (Schema 23).



Schema 23: Versuchte Ringerweiterung von **1-79** unter Lewis-aciden Bedingungen.^[38]

Die hohe (thermische) Instabilität der 1-Azetine bestätigte sich letztendlich auch in diesen Studien, trotz des veränderten Substitutionsmusters am Cyclopropylazid **1-79** im Vergleich zu den Derivaten, die in *Hassner's* Studien thermolysiert wurden. Die von *Szeimies et al.* beobachtete Polymerisation konnte zwar unterdrückt werden, allerdings konnte die von *Hassner* beobachtete Fragmentierung zum Olefin nicht umgangen werden. Die mildere Variante der *Curtius*-ähnlichen Umlagerung unter Zuhilfenahme von Zink(II)-triflat, die letztlich die thermisch induzierte Cycloreversion unterbinden sollte, blieb ebenfalls erfolglos. Weitere Versuche zur Herstellung der 1-Azetine aus Umlagerungen von Cyclopropylaziden jeglicher Art wurden schließlich aufgrund ihrer hochsensiblen Natur verworfen.

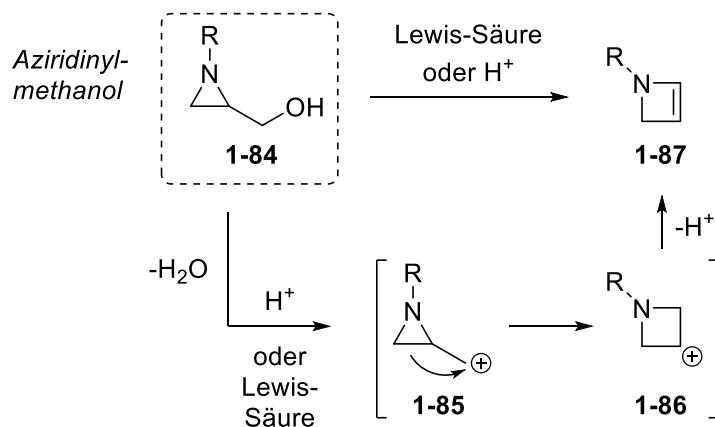
1.3.2. Versuche zur *de novo* Synthese von 2-Azetinen

Da sich die nach *Hassner's* Methode hergestellten 1-Azetine aufgrund ihrer enormen Instabilität einer Isolation entzogen, wurde eine neuartige Synthese zur Darstellung des Azetins angestrebt. Dabei stand vor allem im Vordergrund, die thermisch induzierte Ringerweiterung durch eine mildere Alternative zu ersetzen, um mögliche Folgereaktionen, wie die Fragmentierung oder Polymerisation, zu

verhindern. Zudem sollte der Fokus gänzlich auf die erwiesenermaßen stabileren 2-Azetine liegen.^[2,4,5]

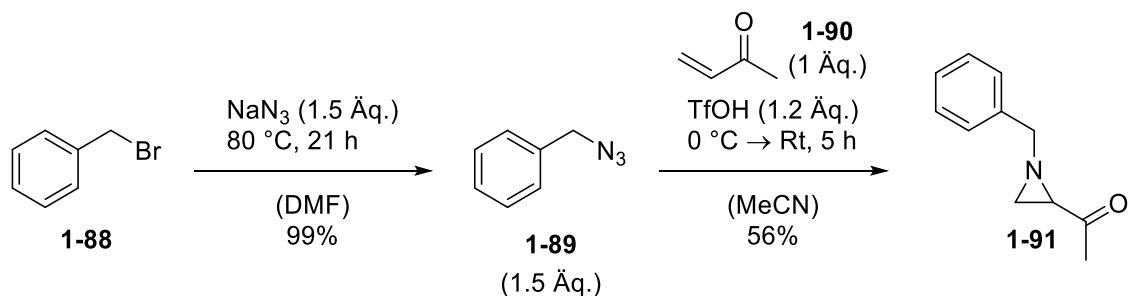
1.3.2.1. Azetinsynthese über Ringerweiterung geeigneter Aziridin-Derivate

Es wurde die Möglichkeit erwogen, die Ringerweiterung über eine säurekatalysierte Wagner-Meerwein-Umlagerung (WMU) eines geeigneten Aziridinylmethanol-Grundgerüstes (**1-84**) zu vollziehen, wie in Schema 24 gezeigt. Dazu sollte zuerst ein Aziridinylketon realisiert werden, welches im Anschluss zum Alkohol (**1-84**) reduziert werden sollte. Eine säurekatalysierte Eliminierung von Wasser sollte dann das Carbenium-Ion **1-85** hervorbringen, welches unter Ausbildung eines stabileren Carbenium-Ions direkt zu **1-86** umlagern und nach Deprotonierung das 2-Azetin **1-87** ergeben würde. Die Synthese von Aziridinylketonen war bereits gut erforscht und sollte kein Hindernis darstellen.^[39]



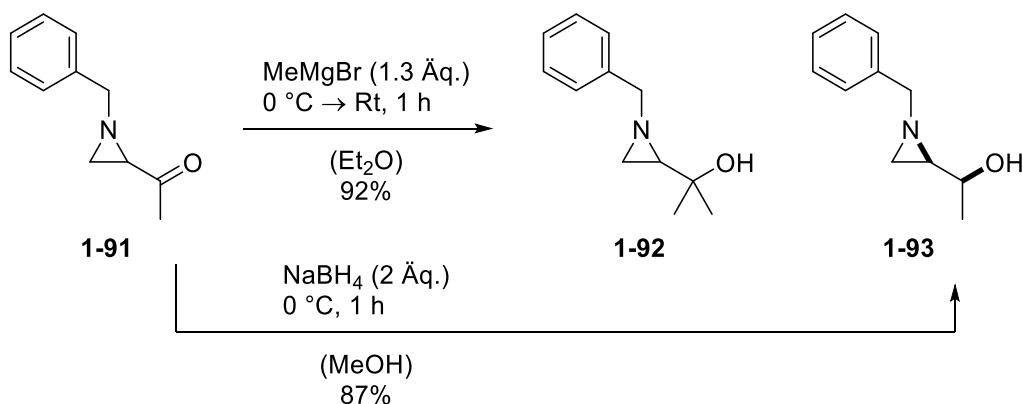
Schema 24: Mechanismus der säurekatalysierten Ringerweiterung von Aziridinylmethanol-Derivaten.

Letztendlich konnte das Aziridinylketon **1-91** über eine von *Johnston et al.* gezeigten Aziridinierung von *Michael*-Systemen mit elektronenreichen Aziden reproduziert werden, wobei der vorherrschende Mechanismus nicht eindeutig geklärt ist (Schema 25).^[40] Über diese unübliche Reaktivität des Azids wurde das Aziridinylketon **1-91** mit 56% Ausbeute erhalten. Im Vorfeld dieser Reaktion wurde Benzylazid **1-89** über eine nukleophile Substitution aus Benzylbromid **1-88** und Natriumazid in DMF (Dimethylformamid) in exzellenter Ausbeute erhalten.^[41]



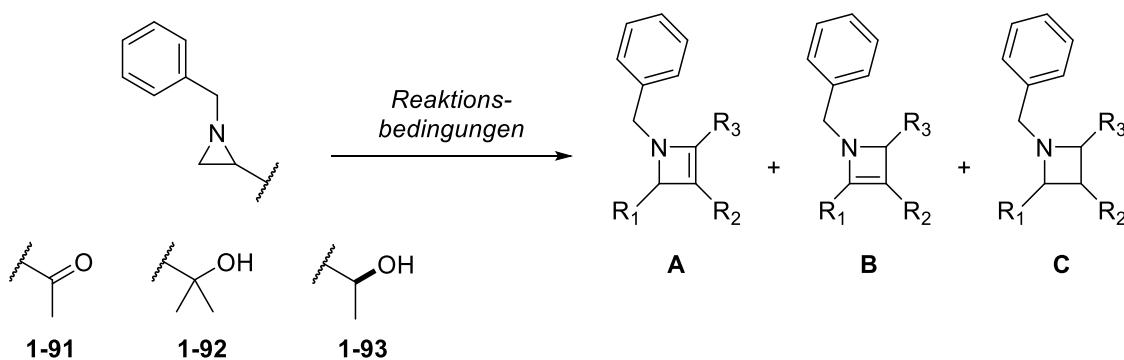
Schema 25: Syntheseweg zum geschützten Aziridinylketon **1-91**.^[40,41]

Das Aziridinylketon **1-91** wurde anschließend mit Natriumborhydrid zum sekundären Alkohol **1-93** mit einer Ausbeute von 87% reduziert (Schema 26).^[42] Parallel wurde **1-91** auch mit Methylmagnesiumbromid in herausragender Ausbeute zum tertiären Alkohol **1-92** überführt,^[43] da eine höhere Reaktionstendenz mit einem tertiären Alkohol aufgrund der Ausbildung eines stabileren Carbenium-Ions als Zwischenstufe, erwartet wurde.



Schema 26: Synthese des tertiären Alkohols **1-92** und sekundären Alkohols **1-93**.^[42,43]

Schließlich wurde die WMU an **1-91**, **1-92** und **1-93** unter Variation verschiedener Reaktionsparameter und Reagenzien versucht (Schema 27). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



Schema 27: Mögliche Produkte der Ringerweiterung der synthetisierten Aziridin-Derivate.

Die Aktivierung des sekundären (1-93) bzw. tertiären Alkohols (1-92) mit geeigneten Lewis-Säuren führte trotz sukzessiver Erhöhung der Lewis-Acidität ($p\text{TsOH} \rightarrow \text{BF}_3^*\text{OEt}_2 \rightarrow \text{TiCl}_4$, Einträge 1-3, Tabelle 1) nicht zu einem der gezeigten Umlagerungsprodukte **A**, **B** oder **C**.^[44] Es war ebenfalls nicht möglich,

Tabelle 1: Ergebnisse des Screenings der Ringerweiterung verschiedener Aziridin-Derivate.

#	Ausgangsverbindung	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit [h]	Ergebnis
1	1-93	$p\text{TsOH}$ (0.1 Äq.), Rt CHCl_3	2	k. P.
2	1-93	$\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$ (0.1 Äq.) Rt, CHCl_3	4	k. P.
3	1-92	TiCl_4 (0.2 Äq.), Rt THF	1	k. P.
4	1-92	1) $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$ (1 Äq.) 2) MeOH (5 Äq.) Rt, THF	1) 4 2) 16	k. P.
5	1-92	1) $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$ (1 Äq.) 2) NaN_3 (2 Äq.) Rt THF	1) 0.5 2) 16	k. P.
6	1-91	TiCl_4 (1 Äq.), -78 °C → Rt, MeOH	72	1-94 (72%)
7	1-91	1) TiCl_4 (1 Äq.), -78 °C → Rt, THF 2) MeOH (2 mL), Rt → 50 °C, THF	1) 48 2) 12	1-95 (36%), 1-94 (24%)

k. P. = kein Produkt isoliert

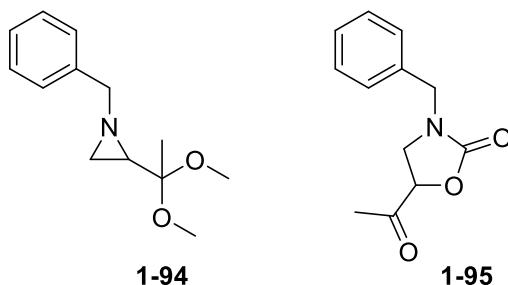
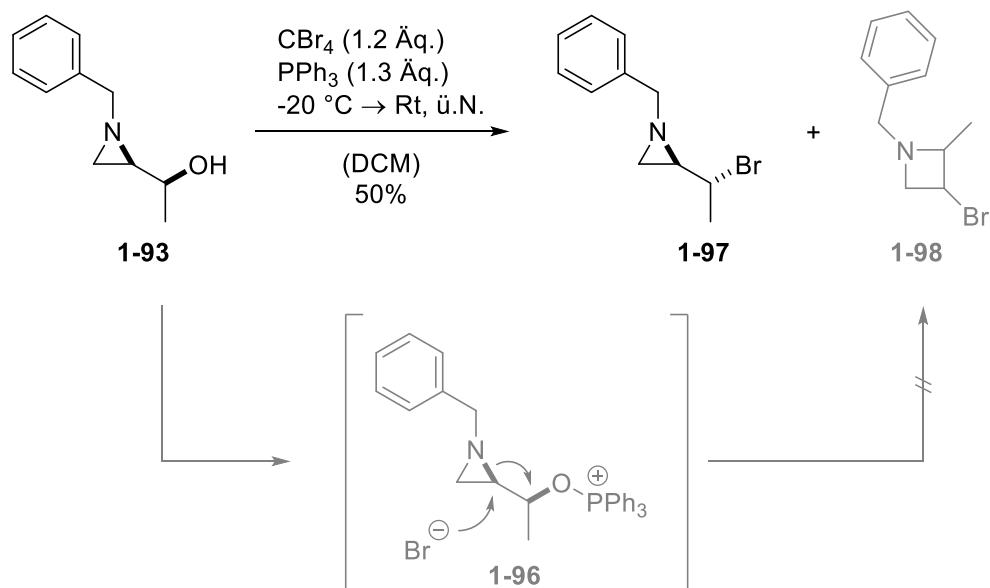


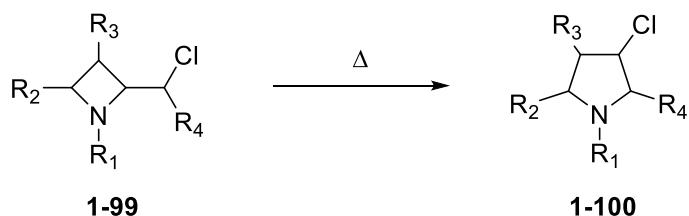
Abbildung 4: Acetal 1-94 und Carbamat 1-95.

eine potentielle Carbenium-Ion-Zwischenstufe von **1-92** mit einem Nukleophil wie MeOH oder NaN₃ abzufangen (Einträge 4 und 5). Der Umsatz von Keton **1-91** mit stöchiometrischen Mengen TiCl₄ in MeOH führte lediglich zum Acetal **1-94** (Eintrag 6). Die gleiche Reaktion wurde erneut versucht, wobei in den ersten 48 Stunden die Reaktion ausschließlich in THF gerührt wurde, um die Acetal-Bildung zu verhindern (Eintrag 7). Nach 48 Stunden Reaktionszeit wurden 2 mL MeOH zugesetzt, für 10 Stunden bei Raumtemperatur und zwei weitere Stunden bei 50 °C gerührt, um auftretende Carbenium-Ion-Zwischenstufen abzufangen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde zwar kein mit MeOH abgefangenes Umlagerungsprodukt isoliert, allerdings ergab die Reaktion das Carbamat **1-95** mit einer Ausbeute von 36% und wie zuvor, das Acetal **1-94** in 24% Ausbeute, welches aus den Restmengen an Startmaterial, die nach 48 Stunden nicht abreagiert waren, mit MeOH gebildet wurde. Die überraschende Entstehung des Carbamates **1-95** konnte über NMR-Spektroskopie und HR-MS bestätigt werden. Die Ringerweiterung von Aziridinen über die Fixierung von CO₂ unter Lewis-aciden Bedingungen war allerdings bereits literaturbekannt und wurde nicht weiter verfolgt.^[45]

Da die säurekatalysierte Umlagerung erfolglos blieb, wurde erwogen, den sekundären Alkohol **1-93** in einer *Appel*-Reaktion umzusetzen, um eine bessere Abgangsgruppe zu schaffen. Es wurde zudem angenommen, dass der Angriff des Bromid-Anions an dem Aziridin-Kern unter Ringerweiterung zum Azetidin **1-98** erfolgen könnte (Schema 28), da für Chloromethylazetidine (**1-99**) eine ähnliche Reaktivität von *F. Couty* und Mitarbeiter postuliert wurde (Schema 28, unten).^[46] Bei der Umsetzung von **1-93** wurde allerdings nur das typische *Appel*-Produkt **1-97** beobachtet.



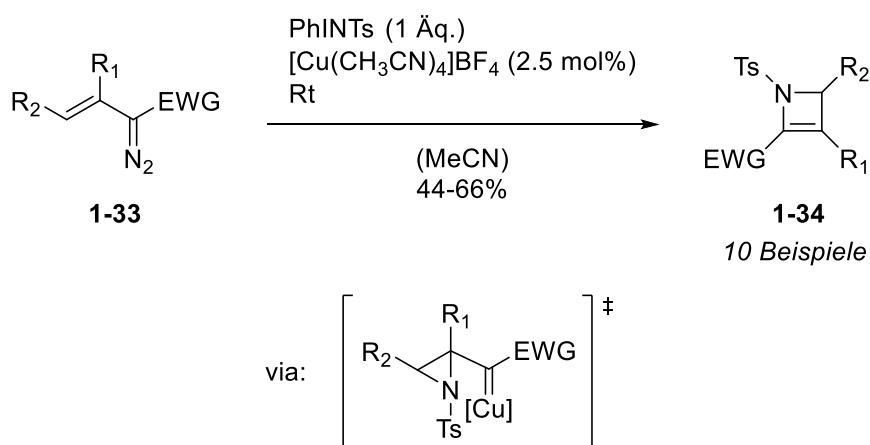
F. Couty et al., 2008



Schema 28: Appel-Reaktion des Alkohols **1-93** und vermutete Ringerweiterung zu **1-98**, ähnlich wie von *F. Couty et al.* für **1-99** zu **1-100** postuliert.^[46]

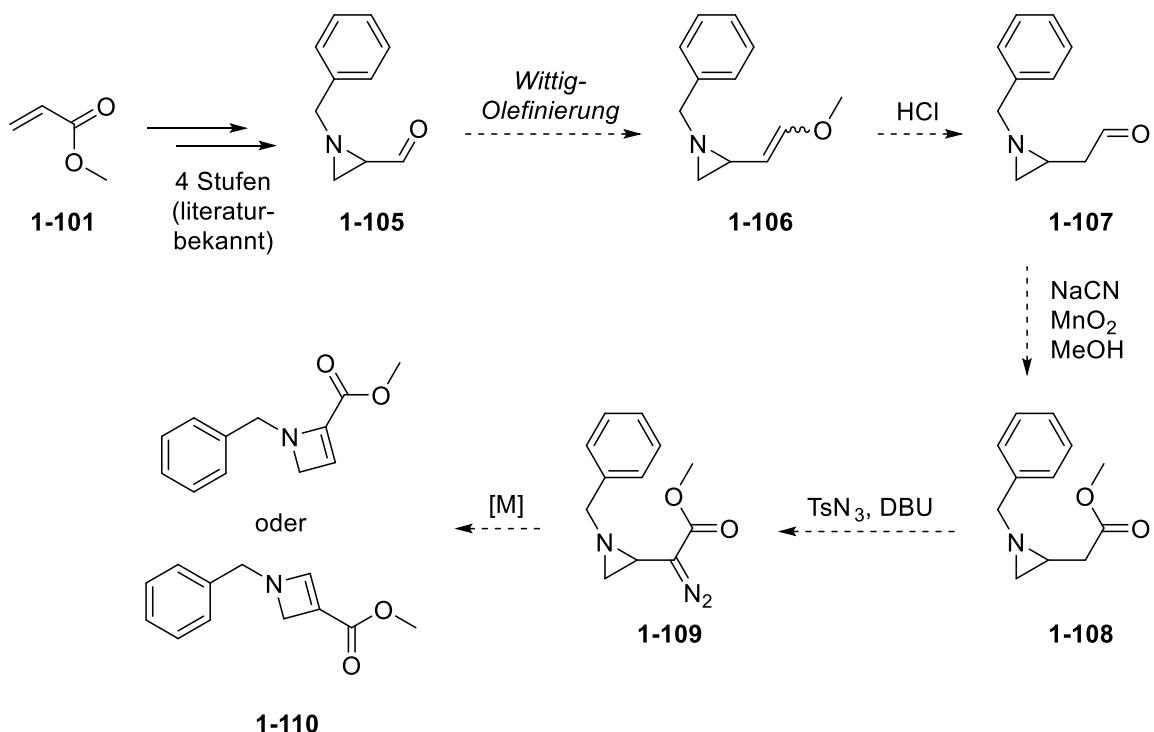
Wie einleitend bereits vorgestellt wurde, hat die Arbeitsgruppe von J. Barluenga et al. hoch-substituierte 2-Azetine über eine Kupfer-katalysierte Aziridinierung von diversen Vinyldiazoacetaten mit anschließender [1,2]-Stickstoff-Umlagerung zum ungesättigten Vierring herstellen können (Schema 29).^[17] Im Laufe der Studien hat sich gezeigt, dass die Methode auf die Verwendung von elektronenreichen Vinyldiazoacetaten limitiert ist, was wiederum das Anwendungsspektrum dieser Reaktion einschränkt. Aus diesem Grund sollte das intermediär zu bildende Diazoaziridin, welches zum 2-Azetin umlagert, über einen Diazotransfer an einem bereits aufgebauten Aziridin hergestellt werden; die Reihenfolge der Teilreaktionen, die letztendlich zum Produkt führen, sollten demnach getauscht werden. Der erfolglose Nitren-Transfer an elektronenarmen Olefinen würde so effektiv umgangen werden und das Produkt-Portfolio an Azetin-Derivaten könnte signifikant gesteigert werden.

Barluenga, 2012



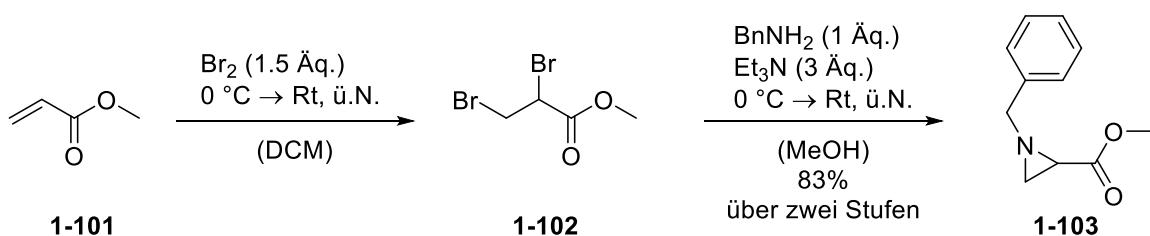
Schema 29: Synthese von 2-Azetinen nach Barluenga et al.^[17]

Zur Darstellung des in Schema 30 gezeigten Diazoaziridins **1-109** sollte Methylacrylat **1-101** im Zuge einer literaturbekannten Syntheseroute zum Aldehyd **1-105** umgesetzt werden.^[47] Dem sollte eine Kettenverlängerung über eine *Wittig-Olefinierung* zum Enol-Ether **1-106** mit anschließender saurer Hydrolyse zum Aldehyd **1-107** folgen. Der Oxidation zum Ester **1-108** sollte sich schließlich ein Diazo-Transfer zum Diazoacetat **1-109** anschließen.



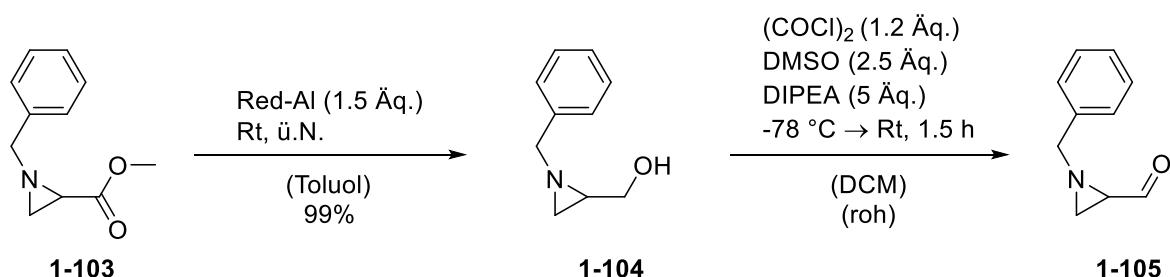
Schema 30: Synthesestrategie für die Synthese des Diazoaziridins **1-109** und Umsetzung zum 2-Azetin **1-110**.^[47]

Wie in Schema 31 gezeigt, wurde das Methylacrylat **1-101** zu Anfang bromiert und das Dibromid **1-102** mit Benzylamin zum Aziridin **1-103** überführt.^[47]



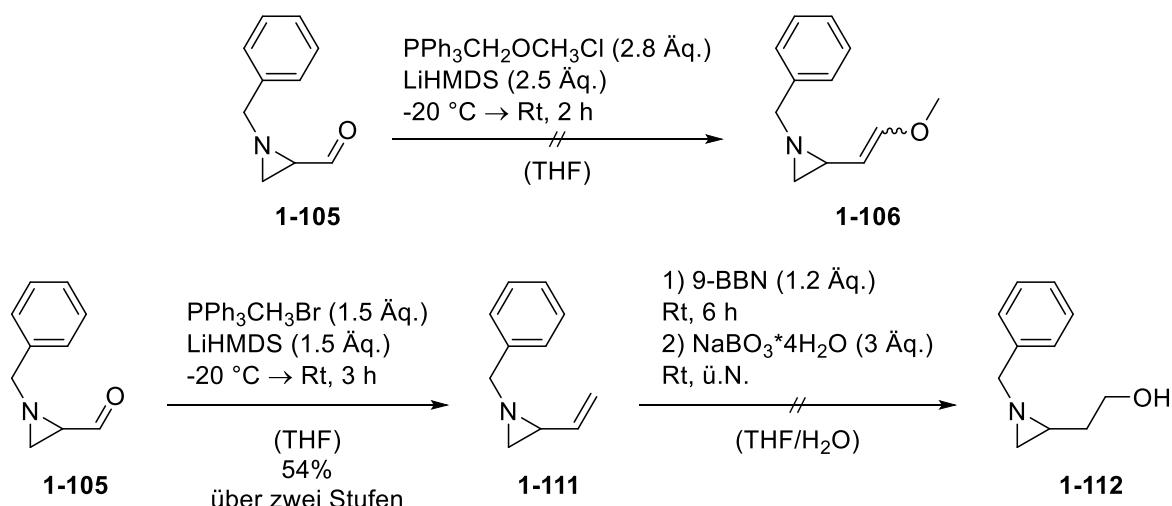
Schema 31: Bromierung des Acrylates **1-101** und anschließende Aziridinierung zu **1-103**.^[47]

Als Nächstes wurde das Aziridin **1-103** zum Alkohol **1-104** reduziert und im Anschluss unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **1-105** oxidiert (Schema 32).^[47]



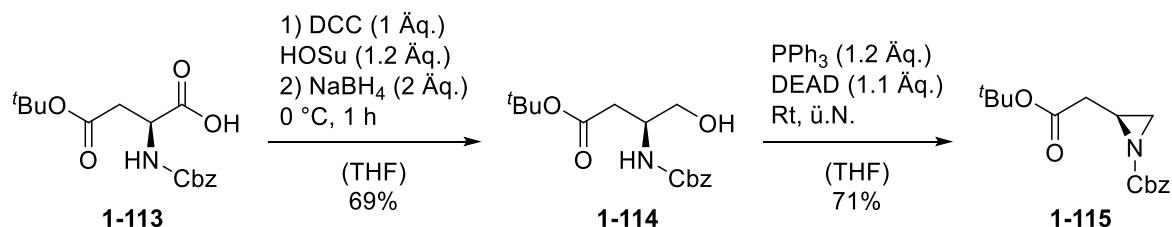
Schema 32: Reduktion des Esters **1-103** zum Alkohol **1-104** und nachfolgende Oxidation zum Aldehyd **1-105**.^[47]

Der Aldehyd **1-105** wurde dann ohne weitere Aufarbeitung einer *Wittig*-Reaktion unterzogen, wobei der Enol-Ether **1-106** nicht isoliert werden konnte (Schema 33).^[48] Um dennoch zum kettenverlängerten Aldehyd **1-107** zu gelangen, wurde der Aldehyd **1-105** alternativ zuerst zum Alken **1-111** überführt.^[49] Die nachfolgende Hydroborierung und Oxidation zum primären Alkohol **1-112** blieb allerdings ebenfalls erfolglos.^[50]



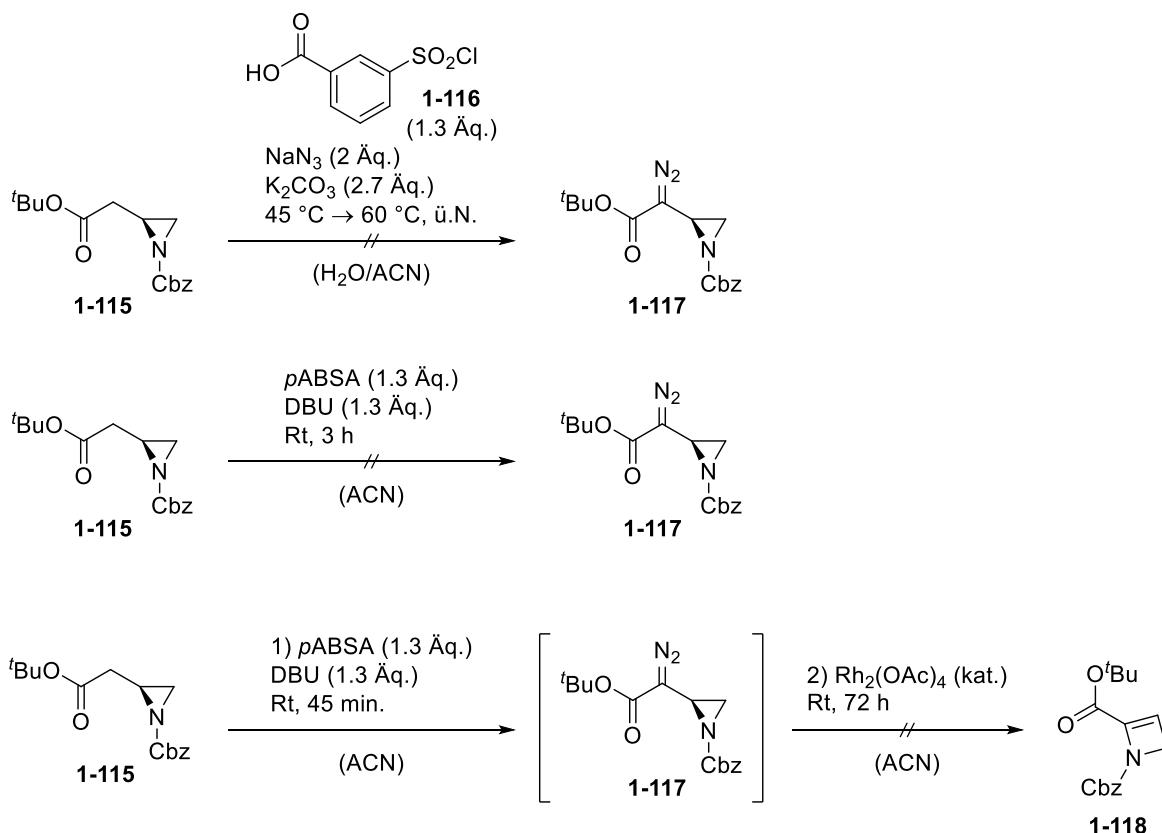
Schema 33: Versuche zur Synthese des Enol-Ethers **1-106** und des Alkohols **1-112**.^[48–50]

Letztendlich konnte das Aziridin **1-115** über eine zwei-Stufen-Synthese ausgehend vom Asparaginsäureester **1-113** hergestellt werden (Schema 34). Nach anfänglicher Reduktion des *in situ* gebildeten Aktivesters mit Natriumborhydrid konnte der primäre Alkohol **1-114** über eine *Mitsunobu*-Reaktion zum Aziridin **1-115** umgewandelt werden.^[51,52]



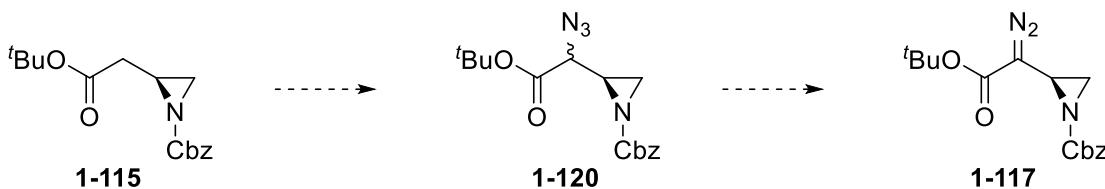
Schema 34: Synthese des Aziridins **1-115** ausgehend von Asparaginsäureester **1-113**.^[51,52]

Nun sollte die Überführung des Aziridins **1-115** zur Diazoverbindung **1-117** getestet werden. Sowohl unter den Standard-Bedingungen nach *M. Regitz* (Schema 35, mitte),^[53] als auch mithilfe einer sichereren Variante nach *M. Krasavin et al.* unter *in situ* Ausbildung eines explosionsunempfindlichen Benzoësäure-sulfonylazids (Schema 35, oben) konnte das Diazoacetat **1-117** nicht realisiert werden.^[54] Es bestand Grund zur Annahme, dass sich das Diazoaziridin **1-117** entweder aufgrund einer Meta-/Instabilität oder weil es gar nicht erst gebildet wurde, einer Isolation entzog. Um den Fall einer Meta-/Instabilität auszuschließen, wurden nach Zugabe von *p*ABSA (4-Acetamidobenzolsulfonylazid) und DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en)



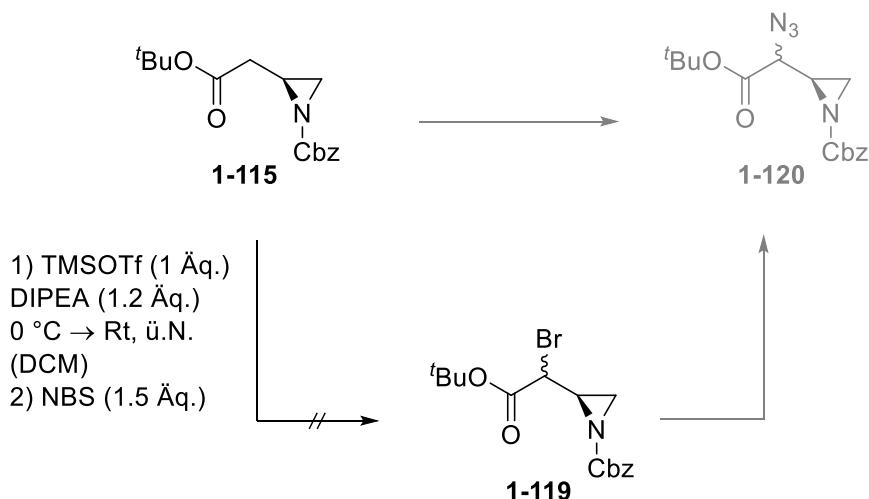
Schema 35: Missglückten Versuche zur Herstellung des Diazoacetates **1-117** bzw. 2-Azetins **1-118**.^[53,54]

bereits nach 45 Minuten Reaktionszeit katalytische Mengen Rhodium(II)-acetat zugesetzt und das Reaktionsgemisch über drei Tage gerührt (Schema 35, unten). Intermediär gebildetes Diazoaziridin **1-117** hätte auf diese Weise direkt weiter zum 2-Azetin **1-118** umgesetzt werden sollen, was allerdings nicht funktionierte. Da die Versuche des Diazo-Transfers an **1-115** nicht zum Ziel geführt haben, sollte stattdessen eine Azid-Funktionalität eingeführt werden und diese im Anschluss in eine Diazo-Gruppe überführt werden (Schema 36).



Schema 36: Geplante Synthese der Diazo-Verbindung **1-117** über die Einführung einer Azid-Gruppe.

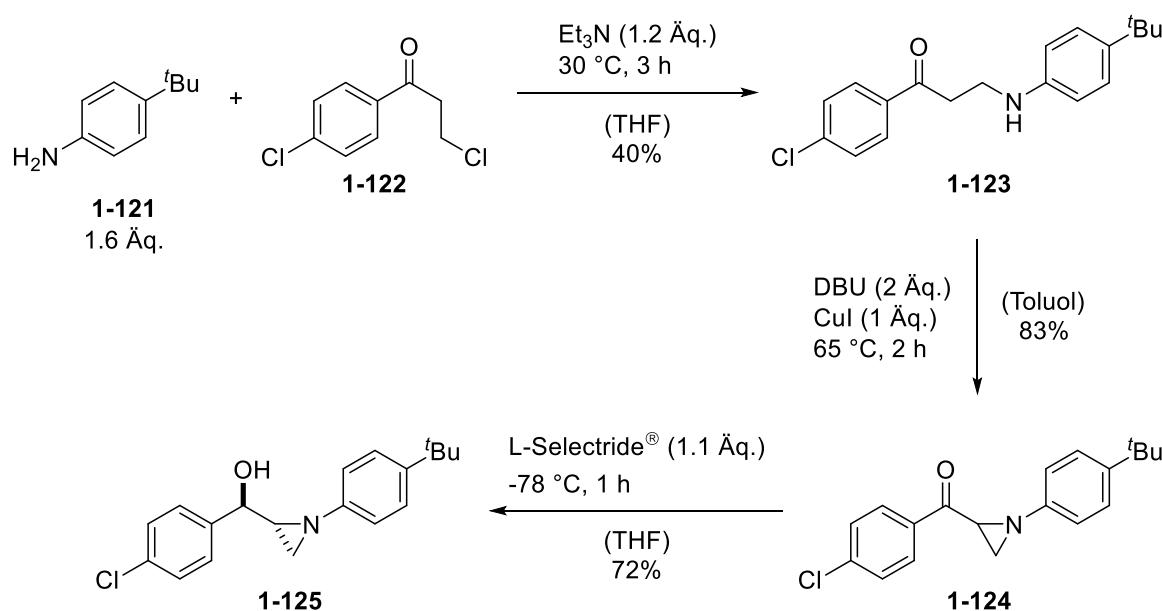
Zur Einführung der Azid-Gruppe sollte zunächst ein Silyl-Enol-Ether generiert werden, welcher anschließend unter Zugabe von NBS (*N*-Bromsuccinimid) zunächst das Bromid **1-119** ergeben sollte. Über eine nukleophile Substitution sollte abschließend das Azid **1-120** aufgebaut werden, allerdings führte die versuchte Bromierung unter den gezeigten Bedingungen zu einer Zersetzung des Startmaterials (Schema 37).^[55]



Schema 37: Versuchte Bromierung von **1-115**.^[55]

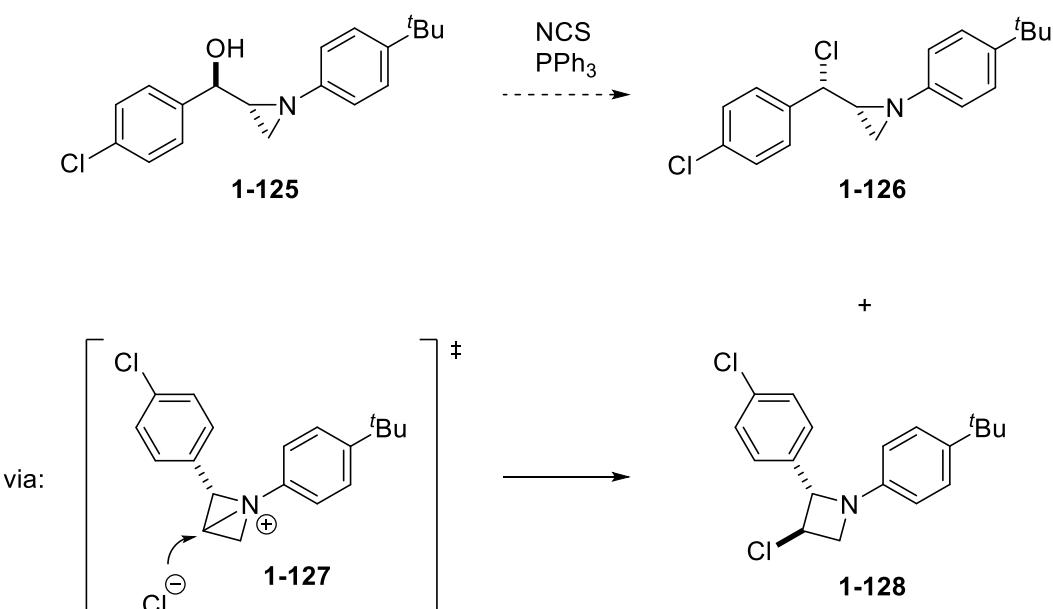
Da sich die Versuche zur Funktionalisierung der α -aciden-Position im Aziridin **1-115** als nicht zielführend herausgestellt hatten, sollte nun ein gänzlich neues Aziridin-Gerüst mit einer bereits bestehenden Funktionalität an der α -aciden Position hergestellt werden, um auf den Einsatz von starken Basen oder Lewis-Säuren zu verzichten. Letztendlich wurde erneut auf die Synthese von Aziridinylketonen zurückgegriffen, die diesmal über eine literaturbekannte Synthesestrategie nach *Li et al.* leicht zugänglich gemacht werden konnten (Schema 38).^[56] Dafür wurde zuerst das Chloropropiophenon **1-122** mit *tert*-Butyl-Anilin **1-121** umgesetzt und das sekundäre Amin **1-123** gebildet. Im Anschluss erfolgte der Ringschluss zum Aziridin **1-124** unter aeroben Bedingungen mithilfe von Kupfer(I)-iodid und DBU in guter Ausbeute. Diastereoselektive Reduktion des Ketons **1-124** mit Lithium-tri-sec-butyl-borhydrid (L-Selectride[®]) lieferte den Alkohol **1-125**, bei dem nach dem Modell von *Felkin* und *Anh* eine *syn*-Konfiguration zwischen der Hydroxy-Gruppe und dem Wasserstoff in α -Position zum Carbinol-Kohlenstoff zu erwarten war.^[57] Die Stereoselektivität der Reduktion konnte über

eine Ringöffnung des Aziridins **1-125** zu **1-129** und anschließender Derivatisierung von **1-129** zu **1-129'** bestätigt werden (s. Schema 41). Für die Synthese eines Diazoaziridins wurde explizit der Vorläufer **1-125** hergestellt und auf die Verwendung von **1-93** verzichtet, da von der zusätzlichen Chlorophenyl-Gruppe eine stabilisierende Wirkung zu erwarten war, die letztendlich zu einem langlebigeren und leichter isolierbaren Diazoaziridin führen sollte.



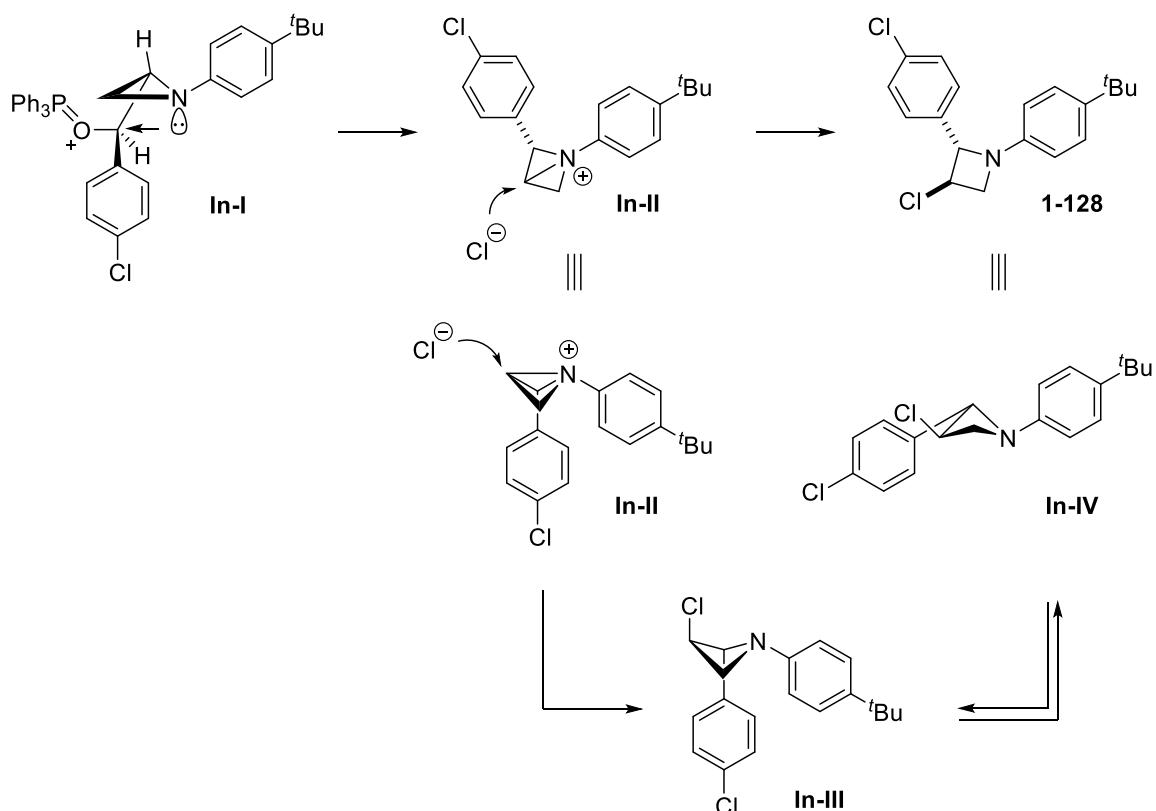
Schema 38: Synthesesequenz zur Darstellung des Aziridinylketons **1-124** nach *Li et al.* mit anschließender stereoselektiver Reduktion zu **1-125**.^[56,57]

Nachfolgend sollte die Hydroxy-Gruppe in **1-125** unter *Appel*-ähnlichen Bedingungen substituiert werden.^[58] Durch das ¹H-NMR des isolierten Produktes konnte das klassische *Appel*-Produkt ausgeschlossen werden, da die Wasserstoffatome am vermeintlichen Aziridin-Ring als zu weit tieffeldverschoben erachtet wurden. Es wurde angenommen, dass eine Ringerweiterung über ein bicyclisches Aziridinium-Kation (**1-127**) zum korrespondierenden Azetidin **1-128** eingetreten war. Die Ringerweiterung von Halomethylaziridinen zu den jeweiligen Azetidinen war von *De Kimpe et al.* bereits postuliert worden und war dementsprechend im vorliegenden Fall eine plausible Annahme (Schema 39).^[59,60]



Schema 39: Plausible Produkte einer Reaktion von **1-125** unter Appel-Bedingungen.^[59,60]

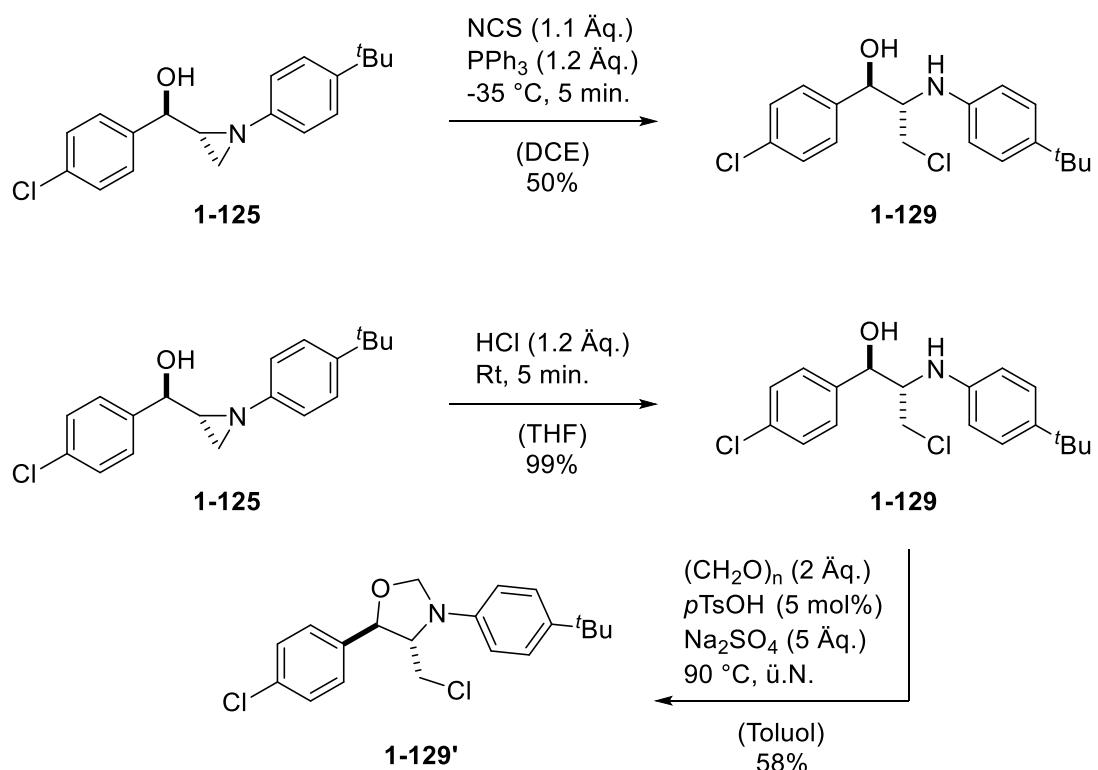
Die Stereoselektivität der Ringerweiterung könnte durch das in Schema 40 gezeigte Intermediat (**In-I**) rationalisiert werden. Wie *De Kimpe et al.* in seinen Studien darlegte, erfolgen Bindungsknüpfung und Bindungsbruch bei der Ausbildung des Aziridinium-Kations konzertiert,^[59] was wiederum einen Rückseitenangriff des freien Elektronenpaares des Aziridin-Stickstoffs am Carbinol-Kohlenstoff voraussetzt. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Position des Chlorophenyl-Substituenten von der Konfiguration des Carbinol-Kohlenstoffs festgelegt ist. Im vorliegenden Fall ergibt sich für den Chlorophenyl-Substituenten nach der Ausbildung der Aziridinium-Kation-Zwischenstufe **In-II** eine *pseudo-axiale* Position. Der Angriff des Chlorid-Anions sollte dementsprechend aus sterischen Gründen von der Oberseite des Aziridinium-Kations erfolgen, wobei **In-III** gebildet würde. Ring-Faltung und Stickstoff-Inversion führen zum thermodynamisch stabileren Konformer **In-IV** bzw. **1-128**.^[61]



Schema 40: Rationalisierung des möglichen stereoselektiven Ausgangs der Ringerweiterung von **1-125** zum Azetidin **1-128**.^[59,61]

Zur finalen Verifikation der vorgeschlagenen Ringerweiterung von **1-125** wurden 2D-NMR-Experimente herangezogen. Es stellte sich heraus, dass es sich bei der isolierten Substanz um das in Schema 41 gezeigte Amin **1-129** handelte, das durch Ringöffnung des Aziridin-Rings durch Chlorid-Anionen entstanden sein musste. In einem Kontrollexperiment wurde der Alkohol **1-125** in THF unter Zugabe von 1.2 Äq. 2 M Salzsäure gerührt und das gleiche Produkt erhalten. Die ^1H -NMR-Spektren der beiden Experimente waren identisch.

Der β -Aminoalkohol **1-129** wurde schließlich zum Oxazolidin **1-129'** derivatisiert.^[62] Die nun über den Cyclus fixierten Reste in **1-129'** erlaubten die Ermittlung der relativen Konfiguration der stereogenen Zentren in **1-129', 1-129** und damit auch in **1-125** über NOESY. Die gezeigte *trans*-Konfiguration in **1-129'** konnte bestätigt werden (Schema 41).



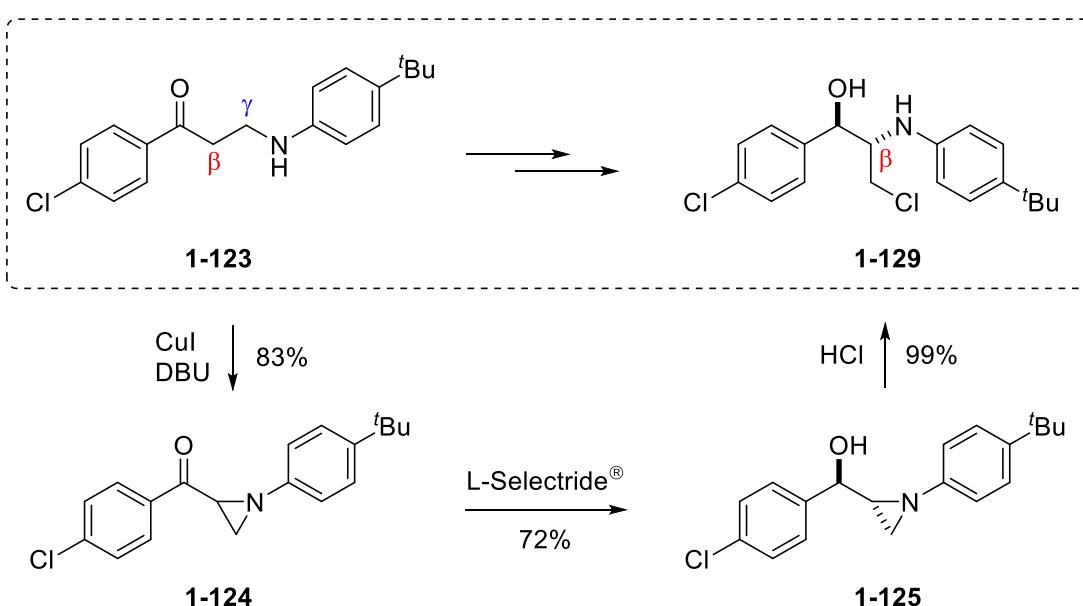
Schema 41: Das über 2D-Experimente verifizierte Produkt **1-129** der *Appel*-Reaktion und das Kontrollexperiment (unten).^[58] Derivatisierung von **1-129** zur Verifizierung der relativen Konfiguration in **1-125** und **1-129** über NOESY.^[62]

In Anbetracht der Intermediate **In-I** und **In-II** in Schema 40 wurde deutlich, wieso die Reaktion einen anderen Verlauf genommen hat, als erwartet. Der Chlorophenyl-Substituent befindet sich sowohl in **In-I**, als auch nach Ausbildung des Aziridinium-Kations **In-II** in einer energiereichen *endo*-Position. Um zu **In-II** zu gelangen ist somit eine erwartungsgemäß hohe Aktivierungsenergie notwendig, was unter den angewendeten Reaktionsbedingungen (-35 °C) nicht gegeben war. Zudem hat *De Kimpe* postuliert, dass für die Ringerweiterung von Halomethylaziridinen zum Azetidin ein weiterer Substituent am tertiären C-Atom des Aziridin-Rings notwendig sei, um das Stickstoff-Atom und die C-Br/Cl-Bindung in unmittelbare Nähe zueinander zu zwingen und zur Reaktion zu bringen (*Thorpe-Ingold*-Effekt).^[59]

Hinsichtlich des Reaktionsverlaufs der *Appel*-ähnlichen Reaktion und der Erzeugung von Chlorid-Anionen zeigte sich, dass die Reaktion zum Teil funktionierte, auch wenn die angestrebte Ringerweiterung ausblieb. Trotz der elektronenziehenden Phenyl-Schutzgruppe am Stickstoff sollte die

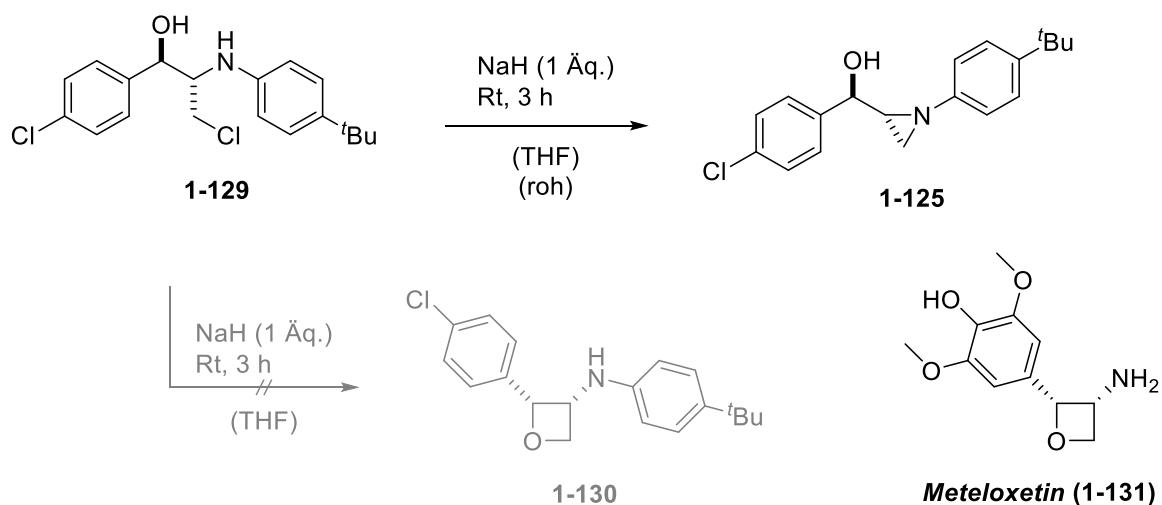
Elektronendichte am Carbinol-Kohlenstoff im Verlauf der Appel-ähnlichen Reaktion und im Hinblick auf die polarisierende Wirkung der Chlorophenyl-Gruppe um einiges geringer sein und der Carbinol-Kohlenstoff somit elektrophiler als die Methylen-Gruppe des Aziridins (s. In-I, Schema 40). Es wurde angenommen, dass die Chlorid-Anionen, die letztendlich den Aziridin-Ring öffnen, nicht durch dasselbe Molekül erzeugt werden, sondern im Verlauf der Reaktion über die Entstehung der Oxophosphonium-Spezies erzeugt werden und mit einem Edukt-Molekül (**1-125**) abreaktierten. Dies würde zum einen den Angriff des Chlorid-Anions am Aziridin-Ring, sowie die erreichte Maximalausbeute von 50% erklären.

Obwohl die Ringerweiterung von **1-125** zum Azetidin **1-128** unter Appel-ähnlichen Bedingungen ausblieb, konnte durch Öffnung des Aziridins **1-125** unter sauren Bedingungen eine synthetisch nützliche Transformation von γ -Aminoketone (am Beispiel von **1-123** gezeigt) zu β -Aminoalkohole (am Beispiel von **1-129** gezeigt) entdeckt werden, bei der gesamtheitlich betrachtet die Amino-Gruppe von der γ -Position (**1-123**) in die β -Position (**1-129**) umgelagert wird (Schema 42). In Anbetracht der vielversprechenden Anwendung von β -Aminoalkoholen^{[63][64]} und der erzielten Ausbeuten bei der dreistufigen Synthese vom γ -Aminoketon **1-123** zum Aminoalkohol **1-129** könnten weiterführende Studien zur Ausweitung dieser Transformation auf diverse andere γ -Aminoketone sinnvoll sein.



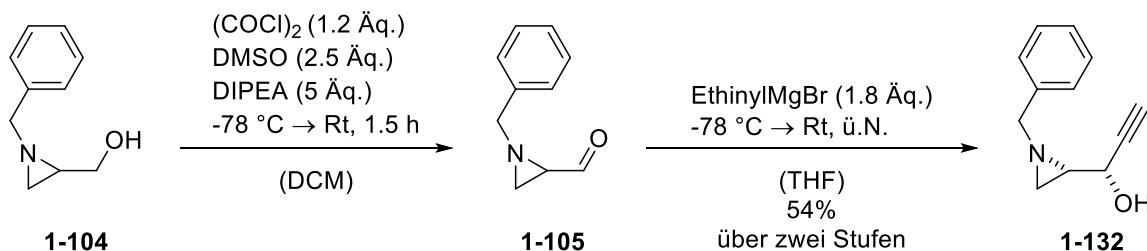
Schema 42: Transformation des γ -Aminoketons **1-123** zum β -Aminoalkohol **1-129**.

Ausgehend von Amin **1-129** erschloss sich zudem die Möglichkeit, den sekundären Alkohol mit einer geeigneten Base zu deprotonieren und über eine S_N2 -Reaktion das Aminooxetan **1-130** auszubilden (Schema 43). Speziell Aminooxetane erfahren seit einigen Jahren immer mehr Aufmerksamkeit und Anwendung aufgrund ihres amphoteren Charakters und der damit verbundenen Nutzung dieser als wertvolle Bausteine zur Synthese diverser Heterocyclen.^[65] Zudem können 3,3-Aminoaryloxetane als Bioisostere für Benzamide fungieren, die vor allem in biologisch aktiven Naturstoffen massiv vertreten sind.^[66] Das Ersetzen der Benzamid-Struktur in Naturstoffen durch Aminoaryloxetane würde deren Wasserlöslichkeit, metabolische Stabilität und konformationsbedingte Selektion *in vivo* verbessern und damit ihre Wirkung als biologisch aktive Substanzen heraufsetzen.^[66] Hinzu kommt, dass über einen erfolgreichen Ringschluss zum Oxetan eine mögliche Syntheseroute zum Naturstoff Meteloxetin **1-131** erschlossen werden könnte.^[67] In diesem Sinne wurde das in THF gelöste Amin **1-129** mit Natriumhydrid versetzt, jedoch wurde nicht wie erwartet das Oxetan **1-130**, sondern das Aziridin **1-125** zurückgebildet. Eine Möglichkeit, die Rückbildung des Aziridins zu umgehen, wäre eine Schutzgruppe, wie z.B. eine *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe am Amin, was sich zudem selektiv umsetzen ließe. Die Schützung des Amins und darauffolgende Tests zur Bildung des Oxetans wären allerdings über den Rahmen und das eigentliche Ziel des Projektes hinausgegangen und wurden deswegen nicht weiter verfolgt.



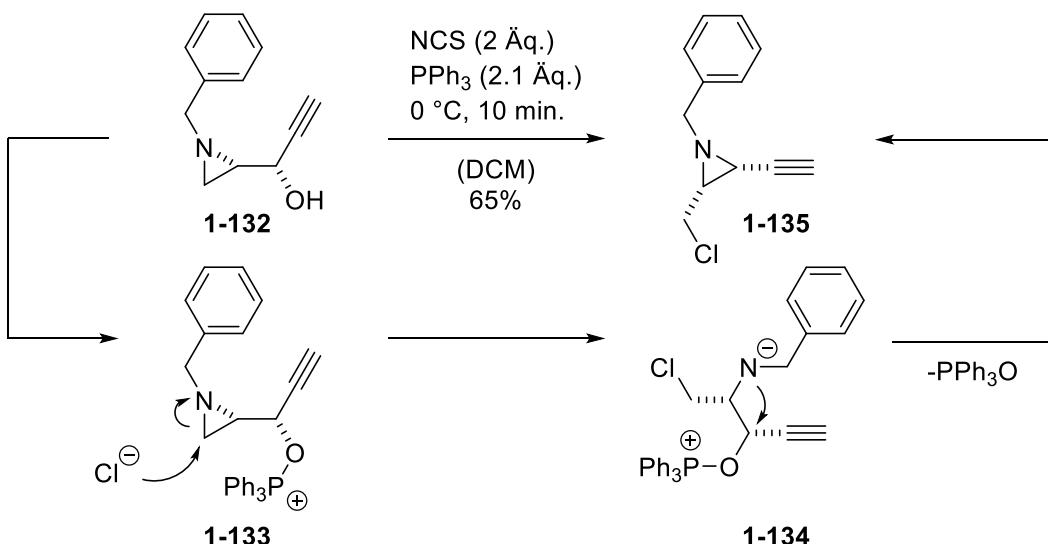
Schema 43: Versuchte Synthese des Aminooxetans **1-130**. Das Roh-NMR zeigte stattdessen die Rückbildung von Aziridin **1-125**. Struktur von Meteloxetin **1-131**.^[67]

Halogenierungsversuche der Aziridine mit dem Ziel, eine Diazo-Gruppe in α -Position zum Aziridin-Ring einzuführen, waren nicht erfolgreich, sodass der Plan einer Carbenoid-vermittelten Ringerweiterung von Diazoaziridinen zu 2-Azetinen verworfen wurde. Stattdessen sollte ein Augenmerk auf die *Appel*-ähnliche Reaktion und ihr synthetisches Potential gerichtet werden. In diesem Sinne sollte die Variation der Schutzgruppe auf den Ausgang der *Appel*-ähnlichen Reaktion getestet werden. Es wurde angenommen, dass eine desaktivierende Schutzgruppe, wie z.B. eine Benzyl-Gruppe, eine andere Reaktivität induzieren könnte als eine Phenyl-Gruppe, da das Stickstoff-Atom im Falle der Benzyl-Gruppe um einiges nukleophiler ist, als ein Anilin-Stickstoff.^[68] Demzufolge könnte die Ausbildung eines nukleophileren, nicht stabilisierten Stickstoff-Anions durch Ringöffnung des Aziridin-Rings infolge der Chlorid-Anionen zu einem bisher nicht beobachteten Umlagerungsprodukt führen. Im Zuge dieser Annahme wurde Alkohol **1-104** unter den gleichen Bedingungen wie zuvor oxidiert und der Aldehyd **1-105** ohne weitere Aufarbeitung mit Ethinylmagnesiumbromid umgesetzt. Der Alkohol **1-132** konnte mit einer Ausbeute von 54% über zwei Stufen nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden (Schema 44).^[69]



Schema 44: Zwei-Stufen-Synthese des Alkohols **1-132**.^[69]

Alkohol **1-132** wurde nun unter annähernd gleichen Bedingungen wie zuvor Alkohol **1-125** umgesetzt. Die Reaktion führte in diesem Fall zu einem anderen Produkt, wobei angenommen wurde, dass der Aziridin-Ring zuerst durch die Chlorid-Anionen geöffnet (**1-134**) und im nächsten Moment durch einen Angriff des Stickstoff-Anions am Carbinol-Kohlenstoff unter Eliminierung von Triphenylphosphinoxid wieder geschlossen wurde. Das erhaltene Aziridin **1-135** konnte durch 2D-Experimente bestätigt werden (Schema 45).



Schema 45: Appel-Reaktion des Alkohols **1-132** und der vermutete Mechanismus zur Ausbildung des Aziridins **1-135**.

Unter der Annahme, dass die Substitution des Oxophosphonium-Restes nach einem S_N2-Mechanismus abläuft, ist die relative Konfiguration der beiden Reste im Aziridin **1-135** von ihrer relativen Ausrichtung zueinander während des Rückseitenangriffs des Stickstoff-Anions an dem Carbinol-Kohlenstoff abhängig, wie in **1-134** zu erkennen ist. Demnach wurde eine *syn*-Konfiguration der Reste im Aziridin **1-135** erwartet. Durch ein NOESY-Experiment konnte die relative Konfiguration der Substituenten eindeutig geklärt werden. Es handelte sich wie vorhergesagt um das *syn*-Produkt **1-135** (Abbildung 5).

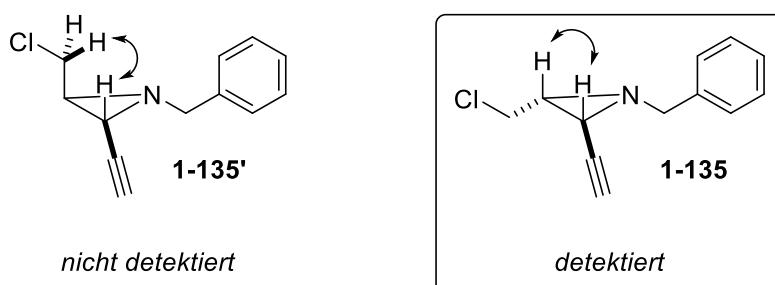
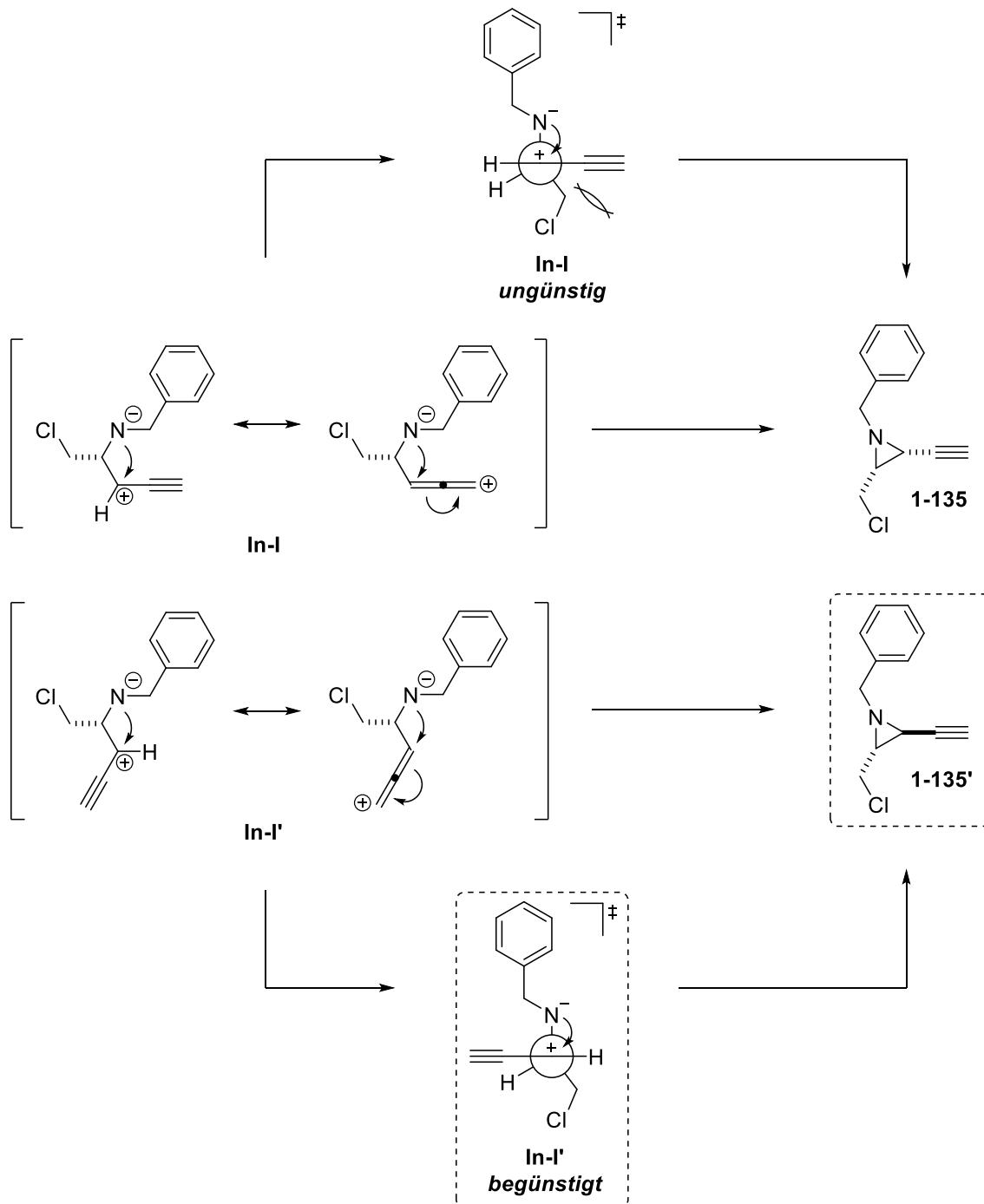


Abbildung 5: Nicht-detektiertes nOe Signal von **1-135'** und detektiertes nOe Signal von **1-135** im NOESY-Experiment.

Ein Mechanismus nach S_N1 wäre ebenfalls denkbar, ist allerdings aufgrund der freien Rotierbarkeit der Propargyl-Gruppe und dem daraus zu erwartenden Erhalt eines Gemisches aus *syn*- und *anti*-Produkt (**1-135'**) unwahrscheinlich, zumal lediglich **1-135** als einziges Diastereomer erhalten wurde. Hinzuzufügen ist, dass

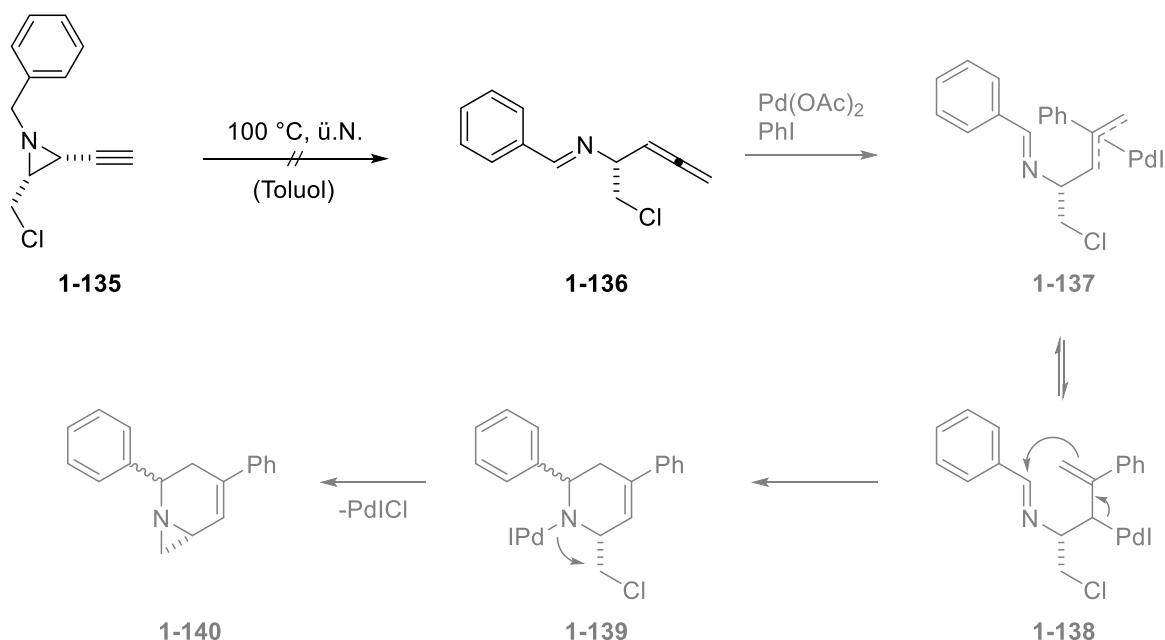
über die freie Rotierbarkeit der Propargyl-Gruppe das energetisch günstigere Konformer bevorzugt zum Produkt **1-135'** führen sollte, welches nicht beobachtet wurde. Dies bestärkt erneut die Annahme eines S_N1 -Mechanismus (Schema 46).



Schema 46: Rationalisierung des bevorzugt gebildeten Diastereomers bei der Umlagerung von **1-132** im Falle eines S_N1 -Mechanismus.

Das so erhaltene Alkinylaziridin **1-135** sollte als Nächstes im Hinblick auf sein Potential als Baustein für die Synthese von *N*-heterocyclischen Verbindungen

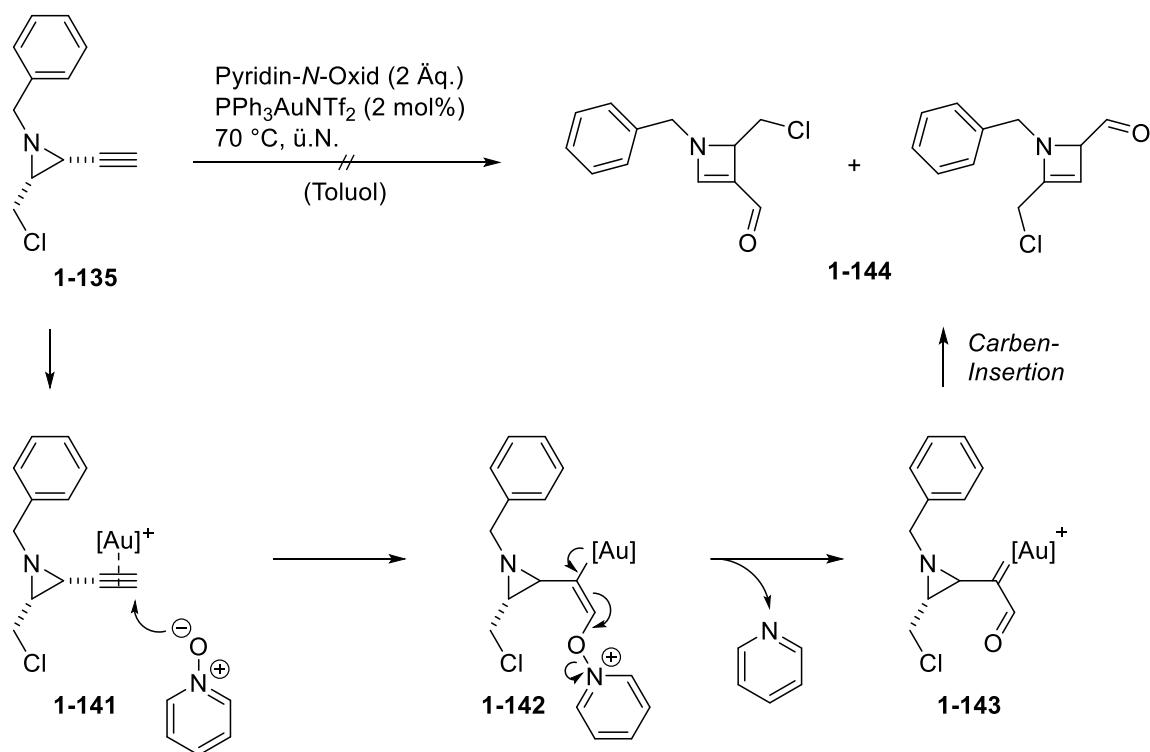
getestet werden. In der Vergangenheit wurden bereits Alkinylaziridine zum Aufbau von beispielsweise substituierten Pyridinen oder Pyrrolen verwendet.^[69,70] Es wurde angenommen, dass diese Reaktionen aufgrund der zusätzlichen Chloromethyl-Gruppe in **1-135** einen anderen Verlauf nehmen könnten und auf diese Weise neuartige Verbindungen erschlossen werden könnten. Dazu wurde das Aziridin **1-135** nach einer Vorschrift von *M. Yoshida* und *K. Namba* in Toluol bei 100 °C über Nacht gerührt, um zum Allenylimin **1-136** zu gelangen.^[71] Der [1,5]-Hydrid-Umlagerung sollte sich eine Reaktion mit Palladium(II)-acetat und Iodbenzol anschließen, die über die gezeigte Reaktionssequenz zu einem anellierten Aziridin (**1-140**) hätte führen können. Das Allenylimin **1-136** wurde allerdings nicht gebildet (Schema 47).^[72]



Schema 47: Missglückte Thermolyse von **1-135** und mögliches Produkt bei einer Palladium-vermittelten Allylierung von **1-136**.^[71,72]

Eine weitere interessante Reaktivität bestand in der Gold-katalysierten Ringerweiterung von Alkinyl-Heterocyclen nach *Y. Liu et al.*, die auch auf das Alkinylaziridin **1-135** angewendet werden sollte.^[73] Die Gold-katalysierte Ringerweiterung von Alkinylaziridinen zu Pyrrolen war zwar bekannt, allerdings sollte das Einbeziehen von Pyridin-N-Oxid den Verlauf der Reaktion grundlegend ändern und die Synthese eines 2-Azetins (**1-144**) ermöglichen (Schema 48). Letztendlich sollte nach der Aktivierung des Alkins durch den Gold-Katalysator das

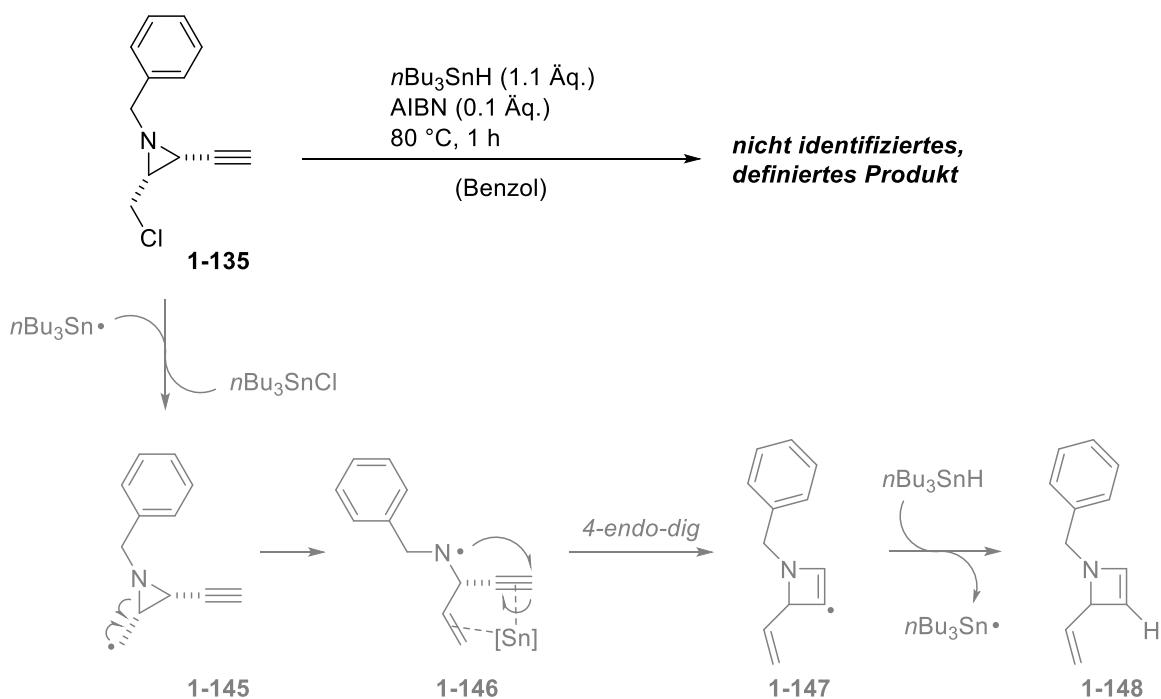
N-Oxid nukleophil an der terminalen Position des Alkins angreifen (**1-141**), unter Ausbildung eines Vinylaurats (**1-142**). Durch Elektronenverschiebung und Eliminierung von Pyridin würde dann ein Gold-Carben entstehen (**1-143**), welches in die C-N-Bindung des Aziridins inserieren und eine Ringerweiterung zum 2-Azetin **1-144** ergeben könnte.^[74] Nach einer Reaktion über Nacht bei 70 °C konnte in der GC-MS-Spektroskopie lediglich das Edukt detektiert werden. Im Hinblick auf die erfolgreich publizierte Umlagerung von Diazoaziridinen zu den 2-Azetinen von *Barluenga et al.*,^[17] die zugleich über eine Carben-Insertion zum Azetin führte, sollte die Gold-katalysierte Ringerweiterung unter Variation der Reaktionsbedingungen weiter untersucht werden, was mangels Zeit im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr möglich war.



Schema 48: Mögliche Ringerweiterung von **1-135** zum 2-Azetin **1-144** mithilfe eines Gold-Katalysators.^[73,74]

Des Weiteren wurde **1-135** mit Tributylzinnhydrid und AIBN [Azobis(isobutyronitril)] als Radikalstarter umgesetzt, da unter Erzeugung eines Radikals am Halogen-Kohlenstoff (**1-145**) eine mögliche Fragmentierung des Aziridins mit anschließender radikalscher 4-*endo*-dig-Cyclisierung unter Einbezug des Alkins stattfinden könnte, wobei das 2-Azetin **1-148** gebildet werden könnte (Schema 49). Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde ein neues Produkt erhalten und [43]

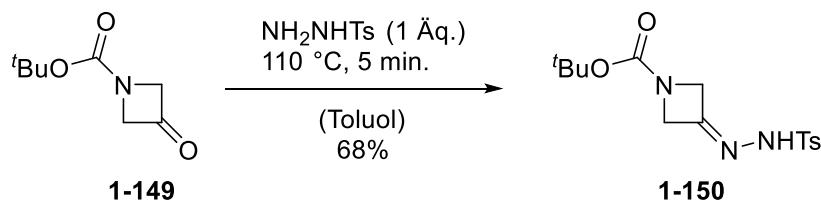
erfolgreich isoliert, jedoch konnte die Struktur der Verbindung trotz weitreichender analytischer Experimente bis dato nicht aufgeklärt werden, ist jedoch mit eindeutiger Sicherheit nicht dem postulierten 2-Azetin **1-148** zuzuordnen. Die Spektren dieser Verbindung sind im experimentellen Teil 1 zu finden.



Schema 49: Möglicher Verlauf der Reaktion von **1-135** mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN unter Ausbildung des 2-Azetins **1-148**. Das gebildete Produkt konnte nicht identifiziert werden.

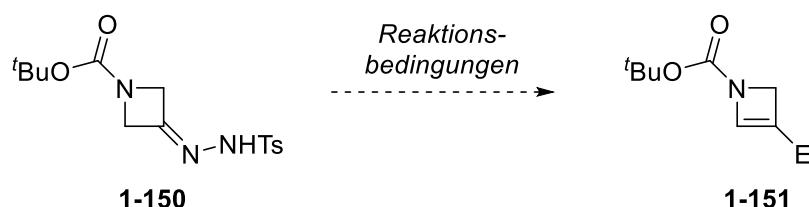
1.3.2.2. Versuche der Azetinsynthese über Azetidinon-Funktionalisierung

Da die vielversprechenden Ansätze zur Ringerweiterung geeigneter Aziridin-Derivate nicht das gewünschte Ergebnis erbrachten, sollte stattdessen das Azetin unter Funktionalisierung eines bereits bestehenden Vierring-Gerüstes hergestellt werden. Dazu sollte das Azetidinon **1-149** dienen, welches unter Umwandlung zum Tosylhydrazon **1-150** einer *Shapiro*-Reaktion unterzogen werden sollte (Schema 50).^[75]



Schema 50: Umsetzung des Azetidinons **1-149** zum Toslyhydrazon **1-150**.^[75]

Die nachfolgende *Shapiro*-Reaktion des Tosylhydrazons **1-150** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in Anlehnung an *Altman et al.* durchgeführt. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der *Shapiro*-Reaktion dargestellt.^[76]



Schema 51: Versuchte *Shapiro*-Reaktion von **1-150**.^[76]

Tabelle 2: Screening der *Shapiro*-Reaktion von **1-150**.^[76]

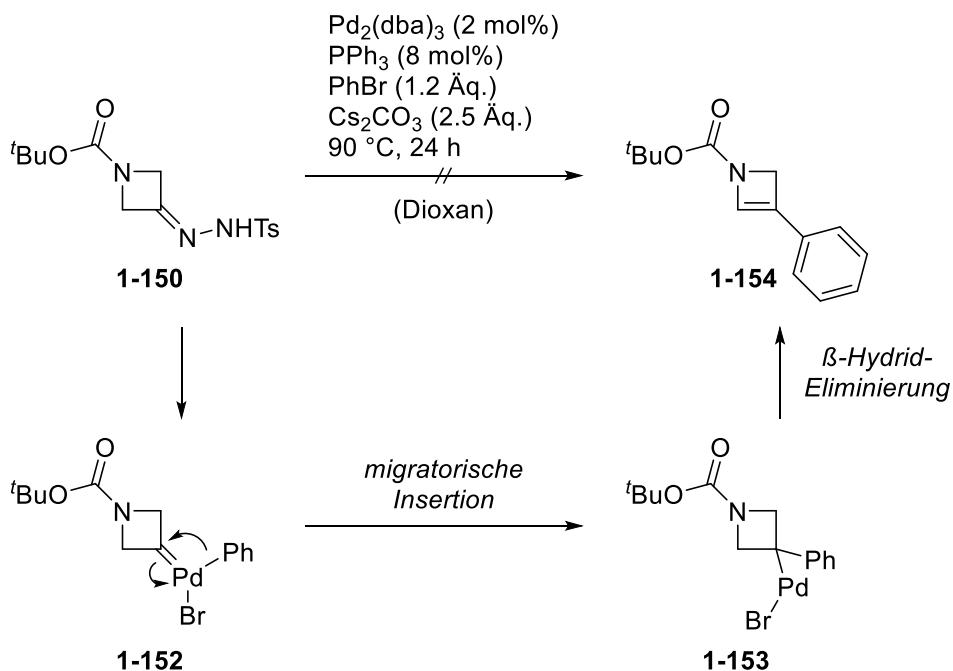
#	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit [h]	Elektrophil (E)	Ergebnis
1	<i>n</i> -BuLi (2.2 Äq.) -78 °C → Rt, THF	2	NBS	Zersetzung
2	<i>n</i> -BuLi (2.2 Äq.) TMEDA (3 Äq.) -78 °C → Rt, THF	16	H ₂ O	k. P.
3	<i>s</i> -BuLi (2.2 Äq.) -78 °C → Rt, THF	16	H ₂ O	k. P.

k. P. = kein Produkt isoliert.

Das in Tabelle 2 zusammengefasste Screening der versuchten *Shapiro*-Reaktion von **1-150** führte in keinem Fall zum erwünschten Produkt. Die Reaktion mit *n*-BuLi (*n*-Butyllithium) und NBS als Elektrophil führte nach zwei Stunden zu einer Zersetzung (Eintrag 1). Die Reaktion wurde wiederholt, wobei TMEDA (Tetramethylethylendiamin) als Additiv eingesetzt wurde, um aus einer vermuteten Beeinflussung der Reaktivität von *n*-BuLi zu profitieren (Eintrag 2).^[77] In diesem

Fall wurde kein Umsatz verzeichnet. Selbst mit *s*-BuLi (*sec*-Butyllithium) als Base konnte die *Shapiro*-Reaktion nicht initiiert werden (Eintrag 3), obwohl die erste Deprotonierung der Tosylamino-Gruppe offensichtlich durch eine tiefrote Färbung der Reaktionslösung signalisiert wurde. Es wurde angenommen, dass die zweite Deprotonierung, die letztendlich zum Produkt führt, nicht vonstattenging. Ein Grund dafür könnte gewesen sein, dass die Acidität der Wasserstoffatome des Azetidins infolge der ersten Deprotonierung soweit heruntergesetzt wurde, dass die Basenstärke von *s*-BuLi für eine zweite Deprotonierung schlachtweg nicht ausreichend war. Eine Lösung für dieses Problem wäre, für die zweite Deprotonierung eine noch stärkere Base, wie zum Beispiel *t*-BuLi (*tert*-Butyllithium), einzusetzen, oder die Reaktionslösung nach Erreichen der Umgebungstemperatur leicht zu erhitzen.

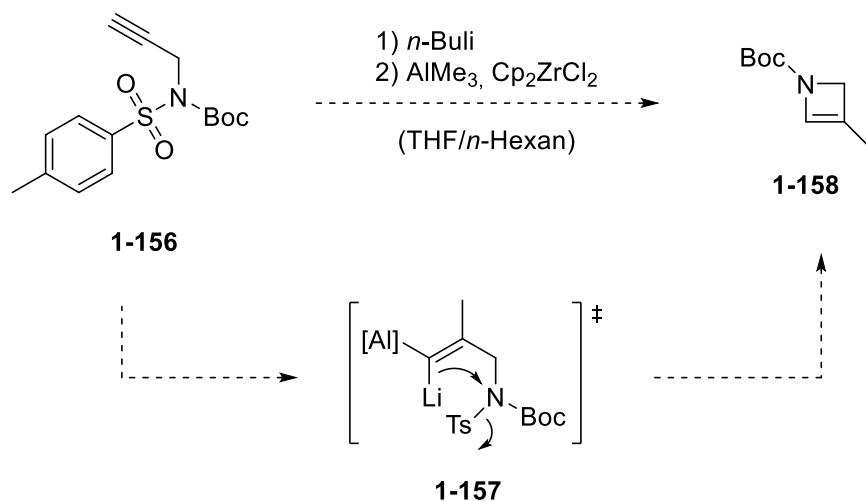
Stattdessen wurde auf eine Publikation von *F. Hu* und *Y. Xia* zurückgegriffen, die die Möglichkeit eröffnete, das Hydrazon **1-150** über ein *in situ* gebildetes Palladium-Carben (**1-152**) mit anschließender migratorischer Insertion (**1-153**) und β -Hydrid-Eliminierung zum 2-Azetin **1-154** zu überführen.^[78] Auch diese Reaktion zeigte allerdings keinen Umsatz (Schema 52).



Schema 52: Versuchte Palladium-Carben vermittelte Synthese des 2-Azetins **1-154**.^[78]

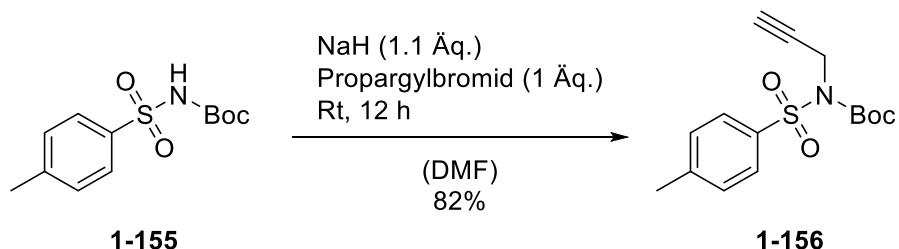
1.3.2.3. Versuche zur Azetinsynthese über Ringschlussreaktionen

Hinsichtlich der vergeblichen Azetidinon-Funktionalisierung zur Synthese des 2-Azetins wurde anschließend eine andere Strategie verfolgt. Schema 53 zeigt eine Reaktionssequenz zur Darstellung eines 2-Azetins über eine Trimethylaluminium-vermittelte Ringschlussreaktion, die inspiriert war durch eine von *D. Didier* veröffentlichte Arbeit zur Synthese von Cyclobuten-Derivaten.^[79] Die Methode zur Synthese von Cyclobuten-Derivaten sollte auf die Synthese des 2-Azetins übertragen werden. Hierzu sollte das Alkin **1-156** zunächst mit *n*-BuLi deprotoniert werden. Das so generierte Lithium-Carbenoid **1-157** sollte dann über eine *syn*-verlaufende Carbometallierung in Richtung des Stickstoff-Atoms „gezwungen“ werden, um so einen Ringschluss zum 2-Azetin **1-158** über eine S_N2 -Reaktion zu erwirken.



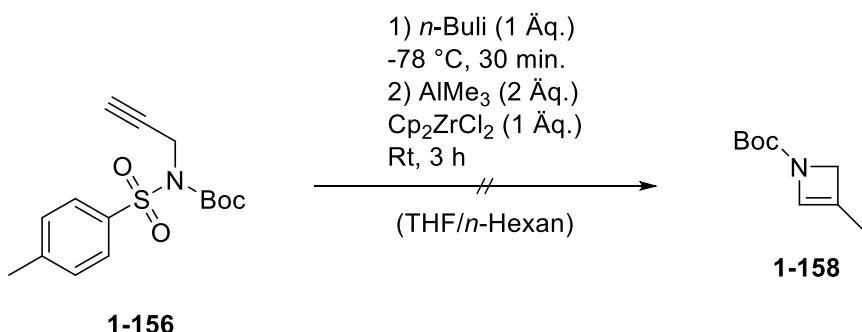
Schema 53: Geplante Ringschlussreaktion zur Synthese des 2-Azetins **1-158**.^[79]

Zunächst wurde das Alkin **1-156** hergestellt. Dazu wurde Boc-geschütztes Tosylamid **1-155** mit Propargylbromid versetzt und schließlich das gewünschte Alkin **1-156** mit 82% Ausbeute erhalten (Schema 54).^[80]



Schema 54 : Darstellung des Alkins 1-156.^[80]

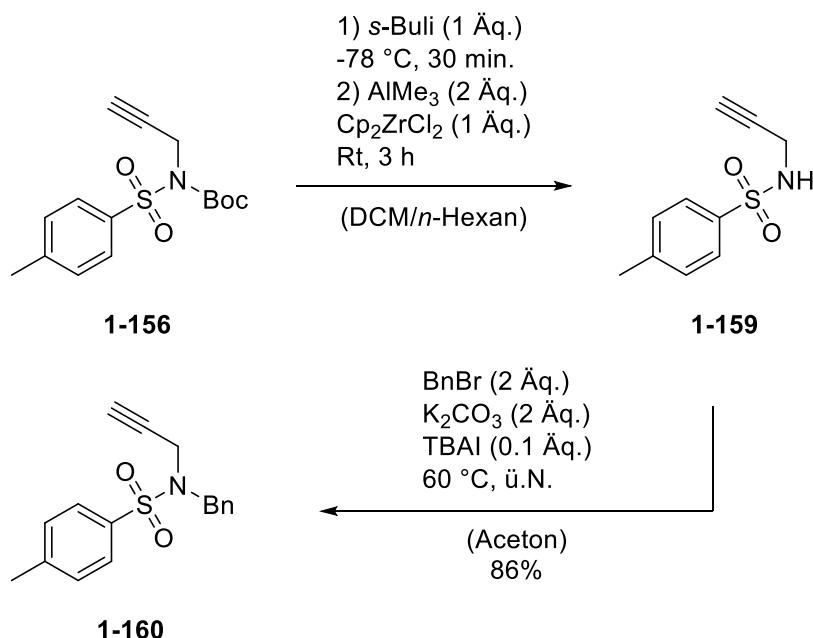
Als Nächstes wurde die Ringschlussreaktion nach *D. Didier* versucht, führte aber nicht zum gewünschten Ausgang. Es wurde lediglich Startmaterial reisoliert (Schema 55).^[79]



Schema 55: Versuchte Ringschlussreaktion an **1-156** unter den Bedingungen von *D. Didier*.^[79]

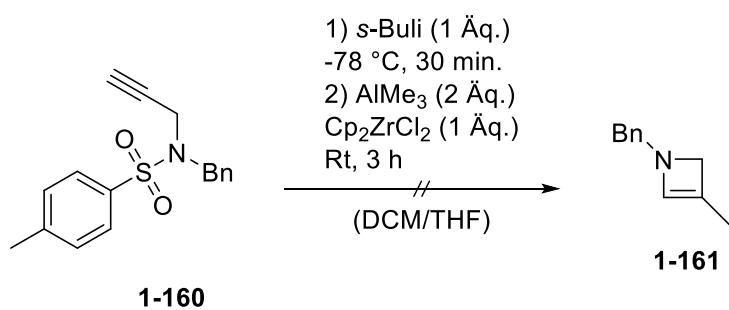
Um zu überprüfen, dass die Deprotonierung/Lithiierung und die Carbometallierung funktionieren, wurde in einem erneuten Versuch das *n*-BuLi durch die stärkere Base s-BuLi ersetzt und eine neue Charge Trimethylaluminium verwendet. Darüber hinaus wurde THF durch Dichlormethan ersetzt, um eine bessere Löslichkeit des Alkins **1-156** zu gewährleisten. Letztendlich erbrachten diese Änderungen nicht den erwarteten Effekt, sondern führten zu einer Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.

Das so erhaltene Propargylamin **1-159** wurde mit einer Benzylgruppe geschützt (**1-160**),^[81] die unter den angewendeten Bedingungen für die Ringschlussreaktion unversehrt bleiben sollte (Schema 56).



Schema 56: Versuchte Ringschlussreaktion an **1-156** unter leicht abgewandelten Bedingungen von *D. Didier* und Synthese des benzylierten Propargylamins **1-160**.^[81]

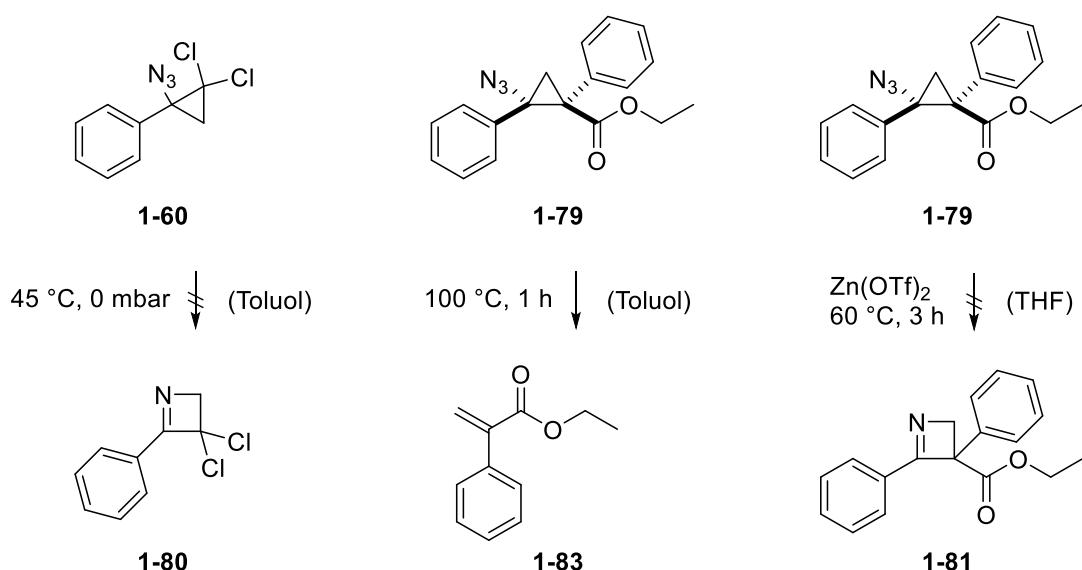
Das benzylierte Propargylamin **1-160** wurde dann erneut unter den in Schema 57 gezeigten Bedingungen umgesetzt, wobei nach der Aufarbeitung im Roh-NMR nur das Startmaterial ausfindig gemacht werden konnte.^[79] Weitere Versuche zur Synthese der 2-Azetine über diese Strategie wurden schließlich nicht erwogen, da eine erfolgreiche Ringschlussreaktion nach den ersten vergeblichen Versuchen als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde.



Schema 57: Versuchte Ringschlussreaktion an **1-160** unter leicht abgewandelten Bedingungen von *D. Didier*.^[79]

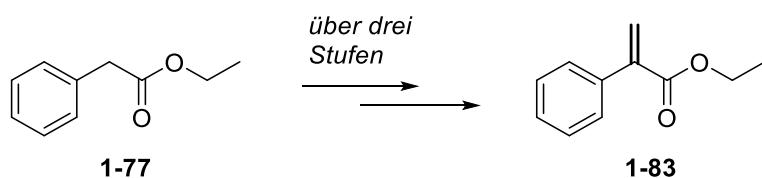
1.4. Zusammenfassung und Ausblick

Rückblickend führte die aufgegriffene Syntheseroute nach Hassner zu einer Polymerisation oder Fragmentierung des *in situ* erzeugten 1-Azetins.^[2] Weder die Änderung der Reste in der Cyclopropylazid-Vorstufe (**1-79**), noch die milderden Reaktionsbedingungen bei der Ringerweiterungsreaktion konnten zur Isolation des 1-Azetins beitragen. Auch eine Lewis-Säure vermittelte Ringerweiterung mit Zink(II)-triflat führte letztendlich nicht zum 1-Azetin **1-81** (Schema 58).



Schema 58: Verschiedene Versuche zur Ringerweiterung von Cyclopropylaziden zum 1-Azetin.

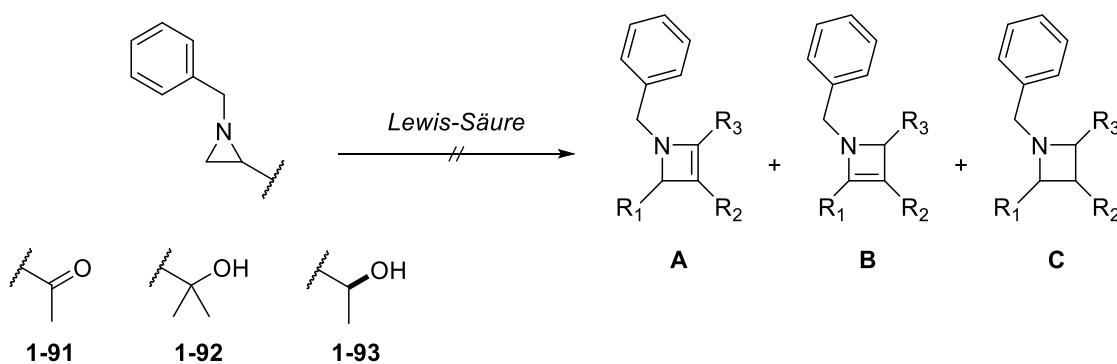
Die Thermolyse des Cyclopropylazids **1-79** führte zwar nicht zum gewünschten 1-Azetin, allerdings wurde das Acrylat **1-83** mit einer quantitativen Rohausbeute erhalten. In Summe wurde demnach der Phenylessigsäureethylester **1-77** über drei Stufen methyleniert, was in weiterführenden Studien an weiteren enolisierbaren Estern und Ketonen getestet werden sollte (Schema 59).



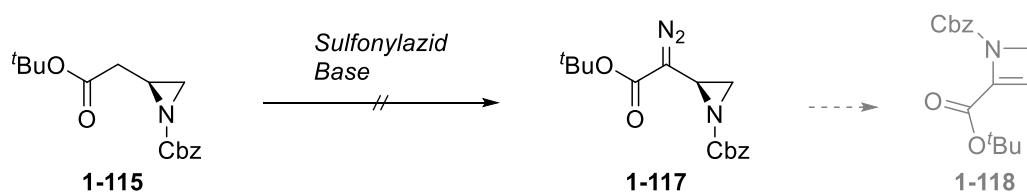
Schema 59: Methylenierung von **1-77** zu **1-83** über drei Stufen.

Der Wechsel der Strategie über eine *Wagner-Meerwein-Umlagerung* von geeigneten Aziridin-Derivaten (**1-91**, **1-92**, **1-93**) konnte ebenfalls keine Abhilfe schaffen (Schema 60). Carben-vermittelte Ringerweiterungsreaktionen erschienen aufgrund der bereits bekannten und publizierten Reaktivität zu den 2-Azetinen vielversprechend, jedoch erwies sich die Synthese und Isolation des Diazoaziridins **1-117** als äußerst schwierig (Schema 60). Azetidinone als Bausteine zur Synthese der 2-Azetine über die Funktionalisierung zu den jeweiligen Hydrazonen (**1-150**) zu verwenden erschien zu Anfang verlockend, zumal der Vierring bereits aufgebaut war und „nur“ die Doppelbindung innerhalb des Rings generiert werden musste. Die Funktionalisierung zum 2-Azetin gelang allerdings auch in diesem Fall nicht, genauso wenig wie die adaptierte Variante der Ringschlussreaktion von **1-156** oder **1-160** nach *D. Didier* (Schema 61).

Wagner-Meerwein-Umlagerung

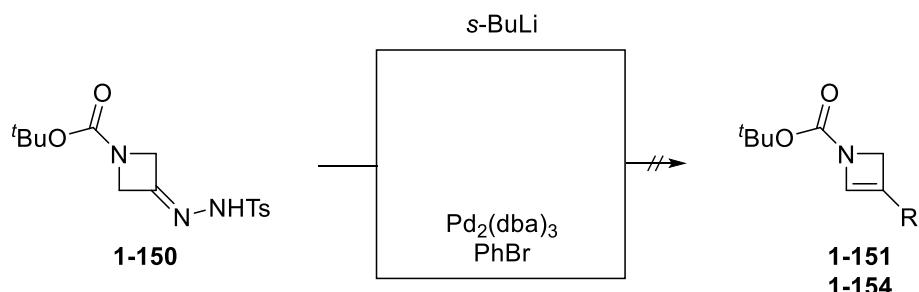


Synthese eines Diazoaziridins

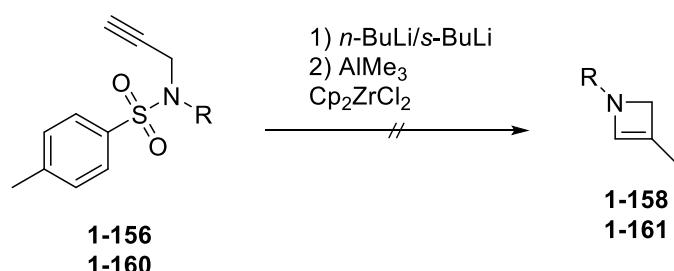


Schema 60: Versuchte Azetinsynthese über eine WMU diverser Aziridin-Derivate und über die Synthese des Diazoaziridins **1-117**.

Hydrazen-Funktionalisierung

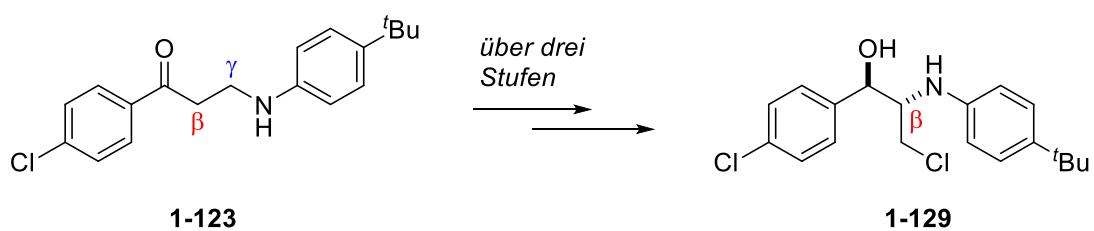


Carbenoid-vermittelte Ringschlussreaktionen



Schema 61: Versuchte Acetinsynthese über die Funktionalisierung von Hydrazonen und über eine Carbenoid-vermittelte Ringschlussreaktion.

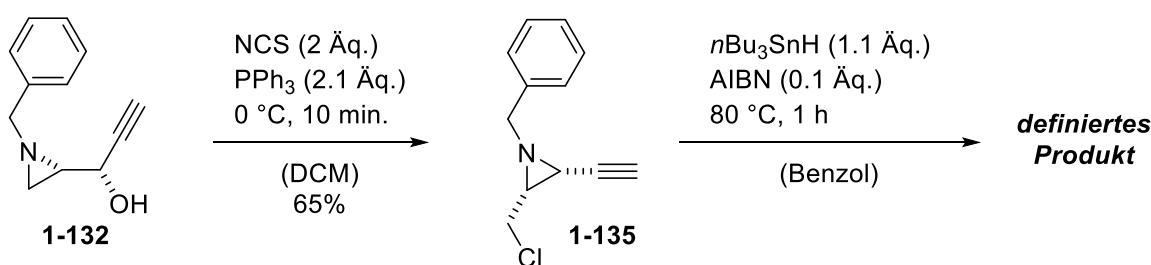
Ausgehend vom sekundären γ -Aminoketon **1-123** konnte durch eine dreistufige Reaktions-Sequenz der Anilin-Substituent aus der γ -Position (**1-123**) in die β -Position (**1-129**) umgelagert werden (Schema 62). Dieser Befund stellt ein enormes synthetisches Potential zur Erschließung diverser β -Aminoalkohole dar, die in einer Bandbreite an biologisch aktiven Naturstoffen vorkommen und als Vorläufer zur Synthese zahlreicher Auxiliare dienen.^[63,64]



Schema 62: Transformation des γ -Aminoketons **1-123** zum β -Aminoalkohol **1-129**.

Die *Appel*-ähnliche Reaktion des Aziridinylmethanol-Derivats **1-132** führte zwar letztendlich nicht zum Azetidin, allerdings wurde eine noch nicht bekannte Umlagerungsreaktion zum Alkinylaziridin **1-135** beobachtet (Schema 63). Die [52]

zusätzliche Chloromethyl-Gruppe erschloss neue Möglichkeiten zur Synthese von *N*-heterocyclischen Verbindungen, wobei nach nur wenigen Versuchen eine erfolgreiche Reaktion unter radikalischen Bedingungen durchgeführt werden konnte. Zwar konnte die Struktur der Verbindung nicht in Gänze verstanden und aufgeklärt werden, allerdings stellt dieser Befund die Nützlichkeit dieser Verbindungen noch einmal unter Beweis und ebnet den Weg für tiefergehende Untersuchungen in der Zukunft.



Schema 63: Synthese des Alkinylaziridins **1-135** und Umsatz zu einem nicht identifizierten Produkt unter radikalischen Bedingungen.

1.5. Experimenteller Teil 1

1.5.1. Allgemeine Arbeitsmethoden

Sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Anwendung der Schlenk-Technik durchgeführt und trockene Lösungsmittel verwendet. Mithilfe eines Eis-Wasser-Bades wurden Reaktionen auf 0 °C heruntergekühlt. Für eine Temperatur zwischen 0 °C und -78 °C wurde entweder ein Gemisch aus Aceton/Trockeneis oder ein Kryostat verwendet. Reaktionen über die Umgebungstemperatur wurden unter Verwendung eines Ölbades durchgeführt, welches mittels Kontaktthermometer auf die gewünschte Temperatur erhitzt wurde.

1.5.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Reagenzien und Lösungsmittel wurden in der Regel kommerziell erworben. Auch getrocknete Lösungsmittel wurden kommerziell erworben, mit Ausnahme von THF, DCM, MeCN und Et₂O. Die vier zuletzt genannten Lösungsmittel wurden über das Lösungsmittelaufreinigungssystem MB-SPS 800 der Firma *MBraun GmbH* getrocknet. Ethylacetat und Cyclohexan wurden für die Säulenchromatographie in den dafür vorgesehenen Destillen aufgereinigt. Deuterierte Lösungsmittel wurden ebenfalls kommerziell erhalten.

1.5.3. Chromatographische Methoden

Für die Dünnschicht-Chromatographie (DC) wurden Aluminium DC Platten Kieselgel 60 F254 der Firma *Merck* verwendet und die Substanzen über UV-Detektion ($\lambda = 254$ nm), mit einer Kaliumpermanganat-Lösung oder einer Cerammoniummolybdat-Lösung unter anschließendem Erwärmen mittels Heißluftföhn sichtbar gemacht. Für die Säulenchromatographie wurde kommerziell erhältliches Kieselgel mit der Korngröße 40 – 63 µm der Firma *VWR Chemicals* oder *Fisher Scientific* genutzt.

Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO₄]:

1.5 g Kaliumpermanganat, 10 g Kaliumcarbonat, 2.5 g Natriumhydroxid, 500 ml Wasser.

Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]:

5 g Cer(IV)-sulfat, 13 g Ammoniumheptamolybdat, 50 ml Schwefelsäure, 500 ml Wasser.

1.5.4. Weitere analytische Methoden

Für die GC-FID wurde eine Standard-GC (7890A) mit Split/Splitless Injektor von *Agilent* verwendet, die mit einem Flammenionisationsdetektor (FID) von *Agilent* gekoppelt war.

LR-MS (Niederaufgelöste Massenspektroskopie) wurde mit einer micrOTOF von *Bruker* durchgeführt, ausgestattet mit einem Flüssigkeitschromatograph (Agilent 1100 Series), einer HPLC-Säule (Perfect Sil Target ODS3 HD5µm, 100x4.6mm) und Elektrospray-Ionisation (ESI).

Für die GC-MS wurde eine Standard-GC (7890A) mit Split/Splitless Injektor und Autosampler von *Agilent*, gekoppelt mit einem Quadrupolgerät von *Agilent* und Elektronenionisation (EI), genutzt.

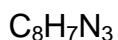
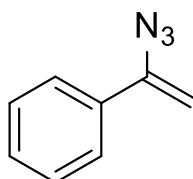
HR-MS (hochauflöste Massenspektroskopie) wurde mit einer micrOTOF von *Bruker* mit einem Flüssigkeitschromatograph (Agilent 1100 Series), MS mit Flowinjection und Elektrospray-Ionisation (ESI), Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) oder durch Felddesorption (FD) an einem AccuTOF GCX der Firma *JEOL*, durchgeführt.

Für die Messung von IR-Spektren (Infrarot-Spektren) wurde ein ALPHA Spektrometer der Firma *Bruker* verwendet, das mittels abgeschwächter Totalreflexion (ATR) gemessen hat. Die IR-Spektren wurden mit der Software *OPUS 7* ausgewertet.

NMR-Spektren (Kernspinresonanz-Spektren) wurden mit den Geräten *Bruker* Avance 400 (Basisfrequenz: 400.13 MHz) und *Bruker* Avance III 600 (Basisfrequenz: 600.13 MHz) aufgenommen. Die Spektren wurden mit der Software *MestReNova 10* ausgewertet.

1.5.5. Versuchsdurchführungen und spektroskopische Daten

(1-Azidovinyl)benzol [1-57]



145.06 g/mol

Methode 1:

Phenylacetylen **1-59** (110 µl, 1.00 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem DMSO gelöst (c = 0.5 mol/L). Silbercarbonat (30.0 mg, 0.10 mmol, 0.1 Äq.) wurde im Dunkeln zugesetzt und die Suspension 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde Wasser (36.0 µl, 2.00 mmol, 2 Äq.) zugegeben gefolgt von Trimethylsilylazid (263 µl, 2.00 mmol, 2 Äq.) und die Suspension drei Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und mit Cyclohexan mehrmals extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 98:2) lieferte ein blassgelbes Öl (70.0 mg, 0.48 mmol, 48%)

Methode 2:

Natriumazid (158 mg, 2.44 mmol, 2 Äq.) wurde in trockenem Acetonitril gelöst (c = 0.2 mol/L) und auf 0 °C gekühlt. Iodchlorid (357 mg, 1.34 mmol, 1.1 Äq.) wurde in

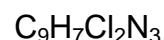
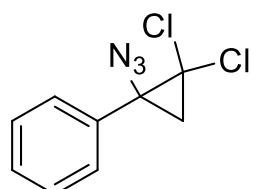
wenig Acetonitril gelöst und unter Rühren und Stickstoff-Atmosphäre hinzugegeben, wobei das resultierende Reaktionsgemisch 30 min bei 0 °C gerührt wurde. Schließlich wurde Styrol **1-55** (140 µl, 1.22 mmol, 1 Äq.) zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene α -Iodoazid **1-58** (333 mg, 1.22 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Kalium-*tert*-butanolat (273 mg, 2.44 mmol, 2 Äq.) wurde in kleinen Portionen zugesetzt und die Reaktionslösung wurde drei Stunden gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter verminderem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 9:1) lieferte ein gelbes Öl (145 mg, 1.00 mmol, 82% über zwei Stufen).

DC (CH, KMnO₄): R_f = 0.51

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.37 (t, J = 3.9 Hz, 3H), 5.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[82]

(1-Azido-2,2-dichlorocyclopropyl)benzol [1-60]



227.00 g/mol

Das Vinylazid **1-57** (81%, 82.0 mg, 0.46 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst. ($c = 1$ mol/L). TEAB (3.00 mg, 0.01 mmol, 0.02 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre und Rühren zugesetzt gefolgt von Kalium-*tert*-butanolat (163 mg, 1.37 mmol, 3 Äq.), wobei sich die Reaktionslösung braun färbte. Chloroform (146 μ l, 1.83 mmol, 4 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 4$ mol/L) und das Gemisch wurde sehr langsam der braunen Lösung zugetropft (über 30 Minuten). Nach vollständiger Zugabe wurde für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 99:1). Das Produkt wurde als blassgelbes Öl erhalten (47.2 mg, 0.21 mmol, 45%).

DC (CH, KMnO₄): $R_f = 0.4$

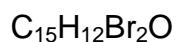
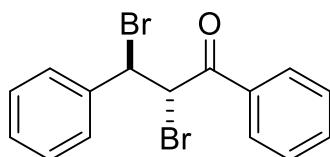
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.49 – 7.41 (m, 5H), 2.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 133.9, 129.6, 129.2, 129.1, 63.1, 55.3, 31.1.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2099, 1448, 1262, 1020, 780, 698.

HR-MS (APCI) m/z: Berechnet für C₉H₇Cl₂N₃ (M+H⁺): 228.0090, gefunden: 200.0030 (M+H⁺-N₂).

2,3-Dibromo-1,3-diphenylpropan-1-on [1-63]



365.93 g/mol

Trans-Chalkon **1-62** (2.00 g, 9.60 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Diethylether gelöst ($c = 1$ mol/L). Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, bevor elementares Brom (9.60 ml, 28.8 mmol, 3 Äq.) zugetropft wurde. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Schließlich wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung gequencht und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Dibromid **1-63** lag als leicht gelber Feststoff vor (3.54 g, 9.60 mmol, >99%).

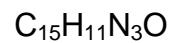
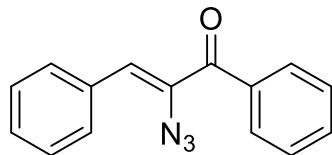
DC (CH/EE 95:5, KMnO_4): $R_f = 0.55$

d.r. = 17:1

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.67 (ddt, $J = 7.8, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 4H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[83]

(Z)-2-Azido-1,3-diphenylprop-2-en-1-on [1-64]



249.09 g/mol

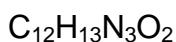
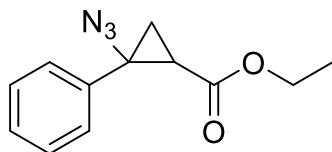
Das Dibromid **1-63** (884 mg, 2.40 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF gelöst ($c = 0.5$ mol/L) und Natriumazid (624 mg, 9.60 mmol, 4 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Gemisch wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 95:5). Das Vinylazid **1-64** wurde als blassgrünes Öl erhalten (356 mg, 1.43 mmol, 59%)

DC (CH:EE 95:5, KMnO_4): $R_f = 0.49$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.81 (dd, $J = 7.1, 3.3, 1.7, 1.0$ Hz, 4H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 6.47 (s, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[27]

Ethyl-2-azido-2-phenylcyclopropan-1-carboxylat [1-74]



231.10 g/mol

Vinylazid **1-57** (250 mg, 1.72 mmol, 1 Äq.) wurden in trockenem Diethylether gelöst ($c = 0.2$ mol/L). Rhodium(II)-acetat **1-71** (5.02 mg, 0.01 mmol, 0.01 Äq.) wurde unter Röhren zugesetzt. Als Nächstes wurde Ethyldiazoacetat **1-72** (60.0 μ l, 0.57 mmol, 0.33 Äq.) in wenig Diethylether gelöst und über eine Stunde der Reaktionslösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann filtriert und das Filtrat unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1), wobei das Cyclopropylazid **1-74** als Diastereomerengemisch erhalten wurde (50.0 mg, 0.22 mmol, 38%).

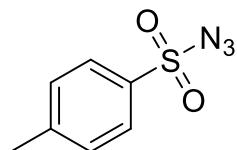
DC (CH/EE 9:1, KMnO_4): $R_f = 0.2$

d.r. = 1:1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.40 – 7.30 (m, 10H), 4.26 (qd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 2H), 3.91 (qd, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2H), 2.31 (ddd, $J = 15.0, 9.0, 6.8$ Hz, 2H), 2.02 (dd, $J = 6.9, 6.2$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 6.7, 5.9$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[84]

4-Methylbenzolsulfonylazid [1-76]



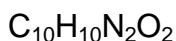
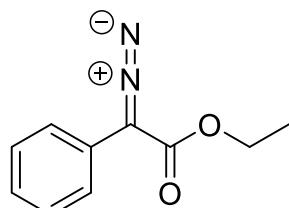
$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
197.03 g/mol

Natriumazid (1.13 g, 17.3 mmol, 1.1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus ca. 5 ml Wasser und 10 ml Aceton gelöst ($c = 3.6$ mol/L). Dieser Lösung wurde schnell eine Lösung aus Tosylchlorid **1-75** (3.00 g, 15.7 mmol, 1 Äq.) in 7 ml Aceton

zugesetzt und die Reaktionslösung wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde Aceton unter verminderter Druck entfernt (Wasserbadtemperatur 35 °C, *Explosionsschutz verwenden!*) und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden zweimal mit etwas Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel schließlich unter verminderter Druck entfernt (*Explosionsschutz verwenden!*). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (2.83 g, 14.4 mmol, 91%).

Das Tosylazid 1-76 wurde direkt weiter umgesetzt. Auf etwaige spektroskopische Analysen wurde in diesem speziellen Fall aus Sicherheitsgründen verzichtet.

Ethyl-2-diazo-2-phenylacetat [1-78]



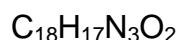
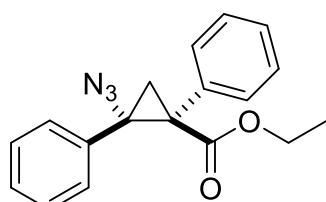
190.07 g/mol

Tosylazid **1-76** (2.83 g, 14.4 mmol, 1.3 Äq.) und Phenylessigsäureethylester **1-77** (1.72 ml, 10.8 mmol, 1 Äq.) wurden in trockenem Acetonitril gelöst ($c = 0.7 \text{ mol/L}$). DBU (2.15 ml, 14.4 mmol, 1.3 Äq.) wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit etwas Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt (Wasserbadtemperatur 35 °C) und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), wobei der Diazoester **1-78** als rote Flüssigkeit erhalten wurde (1.48 g, 7.78 mmol, 72%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[32]

Ethyl-2-azido-1,2-diphenylcyclopropan-1-carboxylat [1-79]



307.13 g/mol

Vinylazid **1-57** (307 mg, 2.11 mmol, 1 Äq.) und Rhodium(II)-acetat **1-71** (28.0 mg, 0.06 mmol, 0.03 Äq.) wurden in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.15 mol/L). Eine Lösung des Diazophenylsäureethylesters **1-78** (603 mg, 3.17 mmol, 1.5 Äq.) in 12 mL Dichlormethan wurde über 30 Minuten der Reaktionslösung zugetropft. Die resultierende Lösung wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Startmaterial war in der Reaktionskontrolle noch sichtbar, sodass weiterer Diazophenylsäureethylester **1-78** (0.5 Äq.) zugetropft wurde und eine weitere Stunde gerührt wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EE 95:5) wurde das Cyclopropylazid **1-79** als blassgrünes Öl erhalten (508 mg, 1.65 mmol, 78%).

d.r. = 3:1

Hauptdiastereomer:

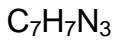
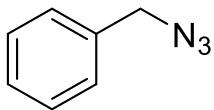
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 3.79 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.66 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Diastereomer 2:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.18 – 7.12 (m, 7H), 7.09 – 7.06 (m, 3H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[31]

(Azidomethyl)benzol [1-89]



133.06 g/mol

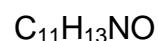
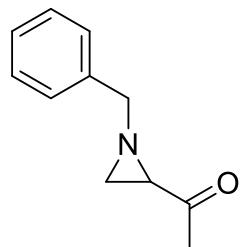
Eine Lösung aus Benzylbromid **1-88** (348 µl, 2.92 mmol, 1 Äq.) und Natriumazid (285 mg, 4.39 mmol, 1.5 Äq.) in DMF (c = 0.2 mol/L) wurde 21 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser verdünnt. Mit Diethylether wurde extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden dann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde als blassgelbe Flüssigkeit (384 mg, 2.88 mmol, 99%) erhalten und konnte ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden.

DC (CH/EE 9:1, KMnO₄): R_f = 0.7

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.44 – 7.30 (m, 5H), 4.35 (s, 2H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[85]

1-(1-Benzylaziridin-2-yl)ethan-1-on [1-91]



175.10 g/mol

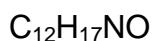
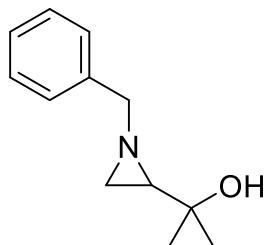
Methylvinylketon **1-90** (100 µl, 1.18 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Acetonitril (c = 0.6 mol/L) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Trifluormethansulfonsäure (126 µl, 1.42 mmol, 1.2 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben. Benzylazid **1-89** (164 µl, 1.78 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung fünf Stunden gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Schließlich wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt wurde. Säulenchromatographische Aufreinigung (CH:EE 7:3) lieferte das Aziridin **1-91** als orange-gelbes Öl (117 mg, 0.67 mmol, 56%).

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.48

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.35 – 7.26 (m, 5H), 3.59 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.20 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.82 – 1.79 (m, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[40]

2-(1-Benzylaziridin-2-yl)propan-2-ol [1-92]



191.13 g/mol

Aziridin **1-91** (89.0 mg, 0.51 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Diethylether gelöst ($c = 0.5$ mol/L). Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und Methylmagnesiumbromid (3 M Lösung in Diethylether, 220 µl, 0.66 mmol, 1.3 Äq.) wurde tropfenweise innerhalb von 10 Minuten hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde eine Stunde gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden noch einmal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), wobei 89 mg (0.47 mmol, 92%) des Aziridins **1-92** isoliert wurden.

DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.28$

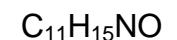
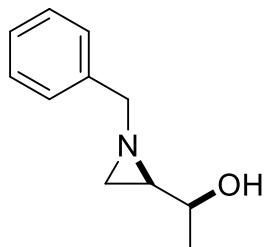
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.93 – 1.89 (m, 1H), 1.59 (dd, $J = 6.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 139.2, 128.6, 128.5, 127.4, 67.0, 64.2, 47.1, 30.5, 29.2, 26.0.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3420, 2973, 1496, 1455, 1361, 1154, 1027, 955, 743, 699.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₂H₁₈NO (M+H⁺): 192.1383, gefunden: 192.1388.

1-(1-Benzylaziridin-2-yl)ethan-1-ol [1-93]



177.12 g/mol

Aziridin **1-91** (178 mg, 1.02 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol gelöst (c = 0.35 mol/L) und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Natriumborhydrid (76.8 mg, 2.04 mmol, 2 Äq.) wurde zugesetzt und die Suspension bei 0 °C gerührt, bis in der Reaktionskontrolle kein Startmaterial mehr sichtbar war (ca. eine Stunde). Anschließend wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und mit Diethylether dreimal extrahiert. Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck lieferte das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch aufgereinigt wurde (CH:EE 7:3 → 1:1). Das Produkt **1-93** wurde als Diastereomerengemisch erhalten (156 mg, 0.88 mmol, 87%) und war noch leicht mit Aceton und Wasser verunreinigt.

DC (CH:EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.15

d.r. = 3:1

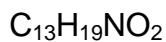
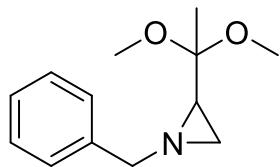
Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.36 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 3.89 (tq, J = 5.2, 3.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.91

(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.68 (dt, $J = 6.8, 3.5$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[86]

1-Benzyl-2-(1,1-dimethoxyethyl)aziridin [1-94]



221.14 g/mol

Aziridin **1-91** (50.0 mg, 0.29 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem Methanol ($c = 0.05$ mol/L) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C heruntergekühlt und Titan(IV)-chlorid (31.0 μl , 0.29 mmol, 1 Äq.) langsam hinzugeropft. Die Lösung wurde über drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (45.5 mg, 0.21 mmol, 72%). Eine säulenchromatographische Reinigung war nicht notwendig. Das Produkt enthielt noch Reste an Aceton.

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): $R_f = 0.34$

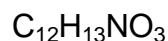
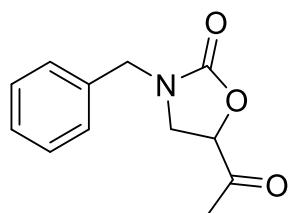
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.35 – 7.30 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 12.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 12.9, 9.6$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 139.9, 128.6, 128.2, 127.2, 101.9, 62.9, 53.4, 51.8, 49.0, 48.0, 17.3.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2980, 2971, 2831, 1455, 1381, 1254, 1172, 1139, 1120, 1048, 871, 737, 699.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₃H₂₀NO₂ (M+H⁺): 222.1489, gefunden: 222.1488. (Intensität des Molpeaks sehr gering. Zum Zeitpunkt der Messung war die Substanz vermutlich fast vollständig zersetzt.)

5-Acetyl-3-benzylloxazolidin-2-on [1-95]



219.09 g/mol

Aziridin **1-91** (56.0 mg, 0.32 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (c = 0.05 mol/L) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C heruntergekühlt und Titan(IV)-chlorid (35.0 µl, 0.32 mmol, 1 Äq.) langsam hinzugeropft. Die Lösung wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und Methanol (1/3 der Menge des Reaktionsvolumens) wurde zugesetzt. Es wurde für weitere 12 Stunden gerührt, wobei die letzten beiden Stunden auf 50 °C erhitzt wurde. Schließlich wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 1:1, 5 Vol.% Et₃N). Neben dem Carbamat **1-95** (25.0 mg, 0.11 mmol, 36%) wurde das Acetal **1-94** (17.0 mg, 0.08 mmol, 24%) erhalten. Das Carbamat **1-95** enthielt trotz Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck Restmengen Aceton.

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.25

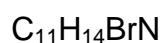
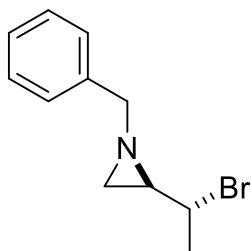
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 4.68 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 205.8, 156.9, 135.2, 129.1, 128.4, 128.3, 75.9, 48.6, 45.9, 26.6.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 1755, 1726, 1496, 1426, 1362, 1253, 1204, 1179, 1060, 954, 755, 702, 670.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₂H₁₃NNaO₃ (M+Na⁺): 242.0788, gefunden: 242.0789.

1-Benzyl-2-(1-bromoethyl)aziridin [1-97]



239.03 g/mol

Der Alkohol **1-93** (63.0 mg, 0.36 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.2 mol/L) und auf -20 °C gekühlt. Tetrabrommethan (141 mg, 0.43 mmol, 1.2 Äq.) wurde zugesetzt und die Reaktionslösung wurde 5 Minuten bei -20 °C gerührt. Triphenylphosphin (121 mg, 0.46 mmol, 1.3 Äq.) wurde über eine Zeitspanne von 20 Minuten portionsweise unter Rühren zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt direkt ohne wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1). Das Produkt **1-97** wurde als farbloses Öl erhalten (42.6 mg, 0.18 mmol, 50%).

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.65

d.r. = 8:1

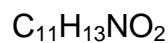
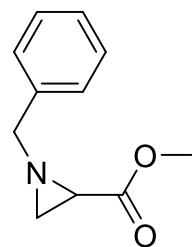
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.32 (q, J = 4.3 Hz, 4H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 3.63 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 1.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.82 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 139.0, 128.5, 128.1, 127.3, 64.3, 44.3, 41.3, 31.7, 13.0.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 3028, 2984, 2927, 2829, 1495, 1453, 1420, 1362, 1351, 1256, 1217, 1177, 1152, 1094, 1028, 732, 697, 649, 596.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₁H₁₅BrN (M+H⁺): 240.0382, gefunden: 240.0382.

Methyl-1-benzylaziridin-2-carboxylat [1-103]



191.09 g/mol

Acrylsäuremethylester **1-101** (1.00 ml, 11.0 mmol, 1 Äq.) wurde in Dichlormethan gelöst (c = 1 mol/L) und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde Brom (848 µl, 16.6 mmol, 1.5 Äq.) langsam zugetropft und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Schließlich wurde mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gequencht und das Reaktionsgemisch mit

Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel schließlich unter verminderter Druck entfernt. Das resultierende Dibromid **1-102** (2.71 g, 11.0 mmol, >99%) konnte dann ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden.

Das Dibromid **1-102** (2.71 g, 11.0 mmol, 1 Äq.) wurde anschließend in Methanol gelöst ($c = 0.50 \text{ mol/L}$) und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde Triethylamin (4.59 ml, 33.1 mmol, 3 Äq.) gelöst in 7 ml Methanol zugetropft und die Reaktionslösung 15 Minuten lang gerührt. Benzylamin (1.21 ml, 11.0 mmol, 1 Äq.) gelöst in 5 ml Methanol wurde zugetropft und die resultierende Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt in 100 ml Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser dreimal gewaschen und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde erneut unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 6:4 → 1:1). Das Produkt **1-103** wurde als gelbes Öl erhalten (1.76 g, 9.19 mmol, 83%).

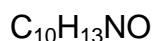
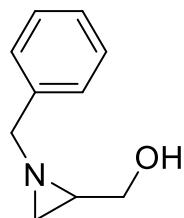
DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): $R_f = 0.33$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.35 – 7.24 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.26 (dd, $J = 3.1, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.21 (dd, $J = 6.4, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.75 (dd, $J = 6.4, 1.1 \text{ Hz}$, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 171.3, 137.8, 128.5, 128.2, 127.5, 64.0, 52.3, 37.4, 34.6.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[47]

(1-Benzylaziridin-2-yl)methanol [1-104]



163.10 g/mol

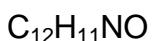
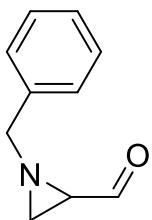
Aziridin **1-103** (720 mg, 3.77 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Toluol gelöst ($c = 0.3 \text{ mol/L}$). Red-Al[®] (3.5 M Lösung in Toluol, 1.61 ml, 5.65 mmol, 1.5 Äq.) wurde tropfenweise bei Raumtemperatur zugesetzt und die Reaktionslösung über Nacht bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann unter Zusatz von 1 M Natronlauge (1 ml) und Wasser gequencht und die Reaktionsmischung weitere 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde das Produkt **1-104** als farbloses Öl erhalten (612 mg, 3.75 mmol, >99%) und konnte ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden.

DC (DCM/MeOH 95:5, CAM): $R_f = 0.4$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.34 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 3.77 (dt, $J = 11.6, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.38 (dd, $J = 11.2, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.74 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.83 (dq, $J = 5.7, 2.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.48 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[47]

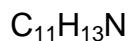
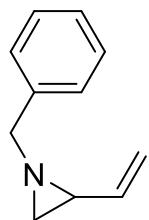
1-Benzylaziridin-2-carbaldehyd [1-105]



161.20 g/mol

Oxalylchlorid (121 μ l, 1.40 mmol, 1.2 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.9$ mol/L) und auf -78 °C gekühlt. DMSO (208 μ l, 2.93 mmol, 2.5 Äq.) in Dichlormethan gelöst ($c = 2.20$ mol/L) wurde tropfenweise zugegeben und das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung des Alkohols **1-104** (191 mg, 1.17 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan ($c = 0.90$ mol/L) wurde tropfenweise zugesetzt und die Reaktionslösung für weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Schließlich wurde DIPEA [Diisopropylethylamin] zugetropft (1.03 ml, 5.85 mmol, 5 Äq.) und weitere 30 Minuten gerührt, wobei sich die Reaktionslösung während dieser Zeit auf Raumtemperatur erwärmte. Wasser wurde hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen nochmal mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt wurde, wurde der Aldehyd **1-105** als braunes Öl erhalten. Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung wurde verzichtet und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

1-Benzyl-2-vinylaziridin [1-111]



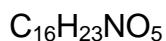
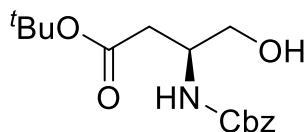
159.10 g/mol

Methyltriphenylphosphoniumbromid (652 mg, 1.82 mmol, 1.5 Äq.) wurde in THF (c = 0.3 mol/L) vorgelegt und die Reaktionslösung auf -20 °C gekühlt. LiHMDS [Lithiumhexamethyldisilazid] (1.82 ml, 1.82 mmol, 1.5 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben und die resultierende Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei -20 °C und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Aldehyd **1-105** (*Rohprodukt*, 196 mg, 1.22 mmol, 1 Äq.) in wenig THF gelöst und tropfenweise dem Reaktionsgemisch bei -20 °C zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und schließlich wurde Wasser zugesetzt. Mit Diethylether wurde extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel filtriert, wobei mit gekühltem Diethylether eluiert wurde. Nach erneuter Entfernung des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurden 104 mg Produkt **1-111** (0.65 mmol, 56% über zwei Stufen) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.37 – 7.29 (m, 5H), 5.60 (ddd, *J* = 17.7, 10.3, 7.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 2.02 (td, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[49]

tert-Butyl-(S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-hydroxybutanoat [1-114]



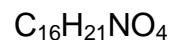
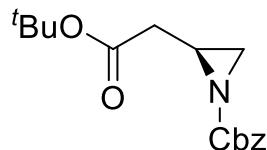
309.16 g/mol

Die Cbz-geschützte Aminosäure **1-113** (1.00 g, 3.00 mmol, 1 Äq.) und *N*-Hydroxysuccinimid (414 mg, 3.60 mmol, 1.2 Äq.) wurden in THF ($c = 0.5$ mol/L) bei 0 °C vorgelegt. DCC [Dicyclohexylcarbodiimid] (619 mg, 3.00 mmol, 1 Äq.) wurde zugesetzt und das resultierende Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abfiltriert und mit THF nachgewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden auf 0 °C gekühlt und Natriumborhydrid (227 mg, 6.00 mmol, 2 Äq.) in Wasser gelöst ($c = 5$ mol/L) in einem Schub der Reaktionslösung hinzugegeben (*Vorsicht, Gasentwicklung!*). Nach 10 Minuten wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung quenched und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und schließlich mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, bevor sie über Natriumsulfat getrocknet wurden. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Alkohol **1-114** (638 mg, 2.06 mmol, 69%) in ausreichend reiner Form erhalten, sodass keine säulenchromatographische Reinigung notwendig war.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.37 – 7.29 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.04 (dd, $J = 10.8, 8.3, 6.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.61 – 2.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[87]

Benzyl-(S)-2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)aziridin-1-carboxylat [1-115]



291.15 g/mol

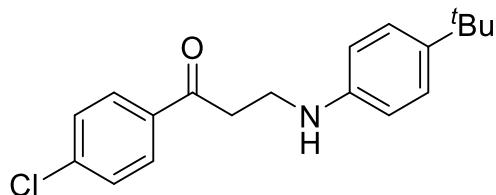
Alkohol **1-114** (1.50 g, 4.84 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst ($c = 0.08$ mol/L). Triphenylphosphin (1.52 g, 5.81 mmol, 1.2 Äq.) wurde zugesetzt und DEAD [Diethylazodicarboxylat] (40%-ige Lösung in Toluol, 2.44 ml, 5.32 mmol, 1.1 Äq.) der Reaktionslösung über 10 Minuten unter Rühren zugeführt. Die resultierende Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 1:1). Das Aziridin **1-115** wurde als rot-oranges Öl erhalten (996 mg, 3.42 mmol, 71%).

DC (CH/EE 7:3, KMnO_4): $R_f = 0.51$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.38 – 7.30 (m, 5H), 5.17 – 5.09 (m, 2H), 2.79 (qd, $J = 6.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 16.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 16.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[52]

3-((4-(*tert*-Butyl)phenyl)amino)-1-(4-chlorophenyl)propan-1-on [1-123]



315.14 g/mol

3-Chlor-propiophenon **1-122** (300 mg, 1.42 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF gelöst (c = 0.4 mol/L) und nacheinander *tert*-Butyl-Anilin **1-121** (361 µl, 2.27 mmol, 1.6 Äq.) und Triethylamin (236 µl, 1.70 mmol, 1.2 Äq.) der Reaktionslösung unter Rühren zugeführt. Anschließend wurde die Reaktionslösung drei Stunden bei 30 °C erhitzt und schließlich mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser mehrmals gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde zuletzt unter verminderter Druck entfernt, wobei ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Nach Trocknung an der Luft konnten 176 mg (0.56 mmol, 40%) des sekundären Amins **1-123** isoliert werden.

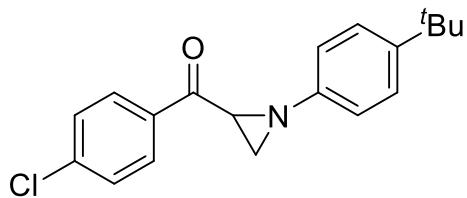
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.64 – 6.59 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 198.3, 145.2, 140.8, 139.9, 135.2, 129.6, 129.1, 126.3, 113.0, 39.1, 37.9, 34.0, 31.7.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 3378, 2964, 1674, 1586, 1520, 1400, 1287, 1093, 990, 818, 793, 548.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₉H₂₂CINaO (M+Na⁺): 338.1282, gefunden: 338.1283.

(1-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)aziridin-2-yl)(4-chlorophenyl)methanon [1-124]



313.12 g/mol

Das sekundäre Amin **1-123** (295 mg, 0.93 mmol, 1 Äq.) wurde in Toluol gelöst ($c = 0.2$ mol/L) und nacheinander Kupfer(I)-iodid (178 mg, 0.93 mmol, 1 Äq.) und DBU (279 μ l, 1.87 mmol, 2 Äq.) unter Rühren zugesetzt. Die resultierende Suspension wurde im offenen Kolben bei 65 °C zwei Stunden lang gerührt. Nachdem in der Reaktionskontrolle kein Startmaterial mehr sichtbar war, wurde das Reaktionsgemisch direkt ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2) und das reine Produkt als Öl erhalten (243 mg, 0.77 mmol, 83%).

DC (CH/EE 8:2, $KMnO_4$): $R_f = 0.4$

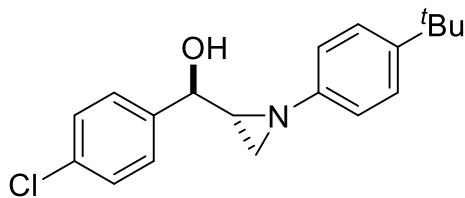
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 3.55 (dd, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 3.1, 2.0$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 194.4, 150.3, 146.5, 140.2, 135.0, 130.0, 129.2, 126.1, 120.4, 41.3, 35.8, 34.4, 31.5.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2961, 1684, 1589, 1512, 1406, 1282, 1224, 1178, 1091, 1012, 971, 835, 786, 732, 569.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $C_{19}H_{20}ClNO$ ($M+Na^+$): 336.1126, gefunden: 336.1127.

1-(4-(tert-Butyl)phenyl)aziridin-2-yl)(4-chlorophenyl)methanol [1-125]



315.14 g/mol

Aziridin **1-124** (212 mg, 0.68 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF gelöst (c = 0.1 mol/L) und die Reaktionslösung auf -78 °C heruntergekühlt. L-Selectride® (1 M Lösung in THF, 743 µl, 0.74 mmol, 1.1 Äq.) wurde tropfenweise unter Rühren und einer Stickstoff-Atmosphäre hinzugegeben. Die resultierende Lösung wurde eine Stunde bei -78 °C gerührt und schließlich das Aceton/Trockeneis-Bad entfernt. Nachdem sich die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt hatte, wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Es wurde mit Ethylacetat dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH:EE 8:2 → 6:4). Das Produkt **1-125** wurde als weißer Feststoff erhalten (153 mg, 0.49 mmol, 72%).

DC (CH:EE 8:2, CAM): R_f = 0.23

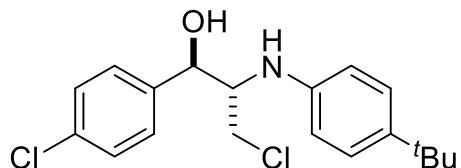
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.39 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 150.7, 146.0, 141.4, 133.6, 128.9, 127.3, 126.0, 120.3, 71.9, 45.1, 34.3, 31.8, 31.5.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2962, 1608, 1506, 1363, 1267, 1182, 1091, 1014, 946, 837, 571.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $C_{19}H_{22}ClNNaO$ ($M+Na^+$): 338.1282, gefunden: 338.1281.

2-((4-(*tert*-Butyl)phenyl)amino)-3-chloro-1-(4-chlorophenyl)propan-1-ol
[1-129]



$C_{19}H_{23}Cl_2NO$

351.12 g/mol

Methode 1:

Aziridin **1-125** (22.0 mg, 0.07 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in DCE gelöst ($c = 0.05$ mol/L) und die Reaktionslösung mit einem Aceton/Trockeneis-Kältebad auf -35 °C gekühlt. Triphenylphosphin (21.9 mg, 0.08 mmol, 1.2 Äq.) und NCS (10.2 mg, 0.08 mmol, 1.1 Äq.) wurden nacheinander unter Rühren zugesetzt und die Reaktionslösung wurde fünf Minuten bei -35 °C weitergerührt. Anschließend wurde Petrolether zugegeben und das ausgefallene Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2). Das Produkt **1-129** wurde als farbloses Öl erhalten (11.7 mg, 0.04 mmol, 50%).

Methode 2:

Aziridin **1-125** (10.0 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) wurde in THF gelöst ($c = 0.18$ mol/L) und 2 M HCl-Lösung (19.0 µl, 0.04 mmol, 1.2 Äq.) wurde langsam unter Rühren zugetropft. Das Gemisch wurde fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht. Es wurde mit Wasser weiter verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter

Druck entfernt. Das Produkt **1-129** wurde als blassgelbes Öl in ausreichender Reinheit erhalten (11.0 mg, 0.03 mmol, 99%).

DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.17

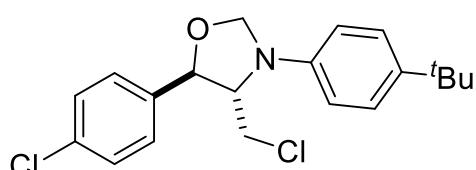
¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ [ppm]: 7.14 – 7.12 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 4H), 6.37 – 6.33 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H).

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆) δ [ppm]: 144.2, 141.9, 140.0, 133.9, 128.8, 128.4, 126.5, 114.7, 71.7, 61.4, 43.8, 34.0, 31.7.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 3414, 2961, 2902, 2867, 1614, 1519, 1491, 1434, 1407, 1393, 1363, 1321, 1300, 1265, 1195, 1091, 1063, 1014, 825, 542.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₉H₂₃Cl₂NNaO (M+Na⁺): 374.1049, gefunden: 374.1049.

**3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-4-(chloromethyl)-5-(4-chlorophenyl)oxazolidin
[1-129']**



Der β -Aminoalkohol **1-129** (45.0 mg, 0.13 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Toluol gelöst (c = 0.12 mol/L) und unter Stickstoff-Atmosphäre nacheinander Paraformaldehyd (7.67 mg, 0.26 mmol, 2 Äq.), *para*-Toluolsulfonsäure (1.22 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.) und Natriumsulfat (90.7 mg, 0.64 mmol, 5 Äq.) dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Es wurde über Nacht bei 90 °C gerührt. Das [82]

Gemisch wurde direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1) und das cyclische Produkt **1-129'** (27.0 mg, 0.07 mmol, 58%) als gelbes Öl erhalten.

DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.59

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.35 – 7.28 (m, 6H), 6.54 – 6.50 (m, 2H), 5.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 16.2, 2.4 Hz, 2H), 4.11 (dt, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 141.6, 141.4, 138.4, 134.0, 129.0, 127.5, 126.7, 112.4, 82.4, 81.7, 65.2, 43.2, 34.1, 31.6.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2959, 1614, 1519, 1491, 1390, 1360, 1269, 1205, 1090, 1014, 814, 735, 551.

HR-MS (APCI) m/z: Berechnet für C₂₀H₂₄Cl₂NO (M+H⁺): 364.1229, gefunden: 364.1228.

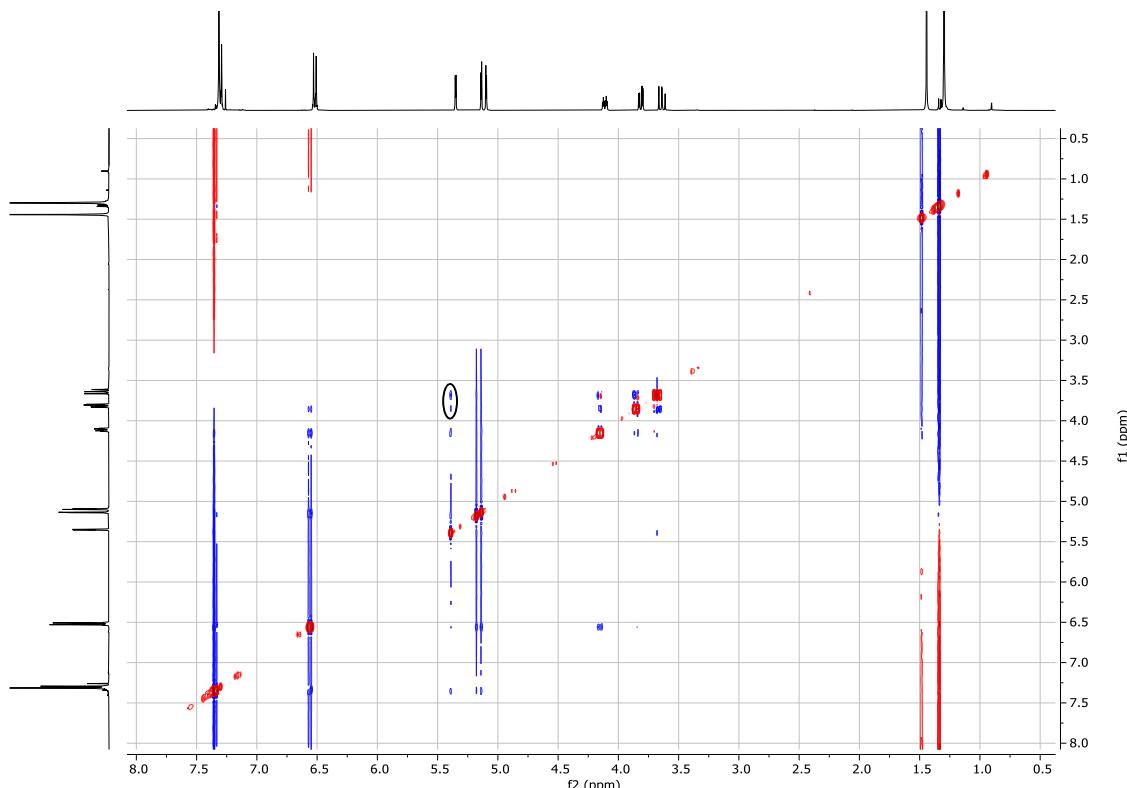
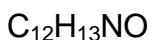
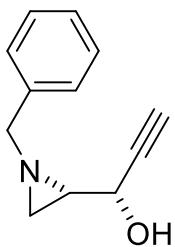


Abbildung 6: NOESY-Spektrum von **1-129'**. Angedeutet sind die entscheidenden Kontakte zwischen dem Wasserstoff-Atom am Carbinol-Kohlenstoff und den Wasserstoff-Atomen der Chloromethylen-Gruppe.

1-Benzylaziridin-2-yl)prop-2-in-1-ol [1-132]



187.10 g/mol

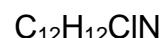
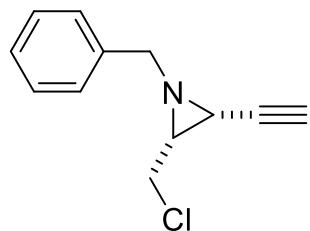
Aldehyd **1-105** (Rohprodukt, 988 mg, 6.13 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in trockenem THF gelöst ($c = 0.2$ mol/L) und die Reaktionslösung mithilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebads auf -78 °C gekühlt. Unter Rühren wurde Ethinylmagnesiumbromid (0.5 M Lösung in THF, 22.1 ml, 11.0 mmol, 1.8 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Dann wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde schließlich säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), wobei das Produkt **1-132** als gelbes Öl erhalten wurde (626 mg, 3.34 mmol, 54% über zwei Stufen).

DC (CH/EE 6:4, $KMnO_4$): $R_f = 0.25$

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.37 – 7.32 (m, 4H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.00 (dt, $J = 6.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[69]

1-Benzyl-2-(chloromethyl)-3-ethinylaziridin [1-135]



205.07 g/mol

Aziridin **1-132** (35.0 mg, 0.19 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in Dichlormethan gelöst ($c = 0.1$ mol/L) und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Triphenylphosphin (103 mg, 0.39 mmol, 2.1 Äq.) und NCS (49.9 mg, 0.37 mmol, 2 Äq.) wurden nacheinander hinzugegeben und die resultierende Reaktionslösung wurde zehn Minuten lang gerührt. Bei der DC-Kontrolle war nach dieser Zeit bereits ein vollständiger Umsatz des Startmaterials detektierbar. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2) und das Produkt **1-135** als farbloses Öl erhalten (25.0 mg, 0.12 mmol, 65%).

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): $R_f = 0.48$

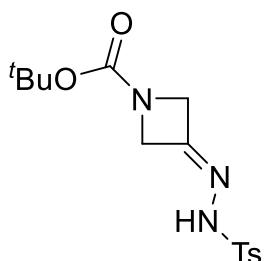
¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ [ppm]: 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 11.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.68 (dt, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 2H), 1.51 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆) δ [ppm]: 138.4, 128.6, 128.2, 127.5, 80.0, 70.5, 63.3, 45.2, 43.9, 33.2.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3293, 1496, 1454, 1262, 1071, 735, 698.

HR-MS (APCI) m/z: Berechnet für C₁₂H₁₃CIN (M+H⁺): 206.0731, gefunden: 206.0730.

tert-Butyl-3-(2-tosylhydrazinyliden)azetidin-1-carboxylat [1-150]



C₁₅H₂₁N₃O₄S

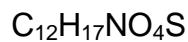
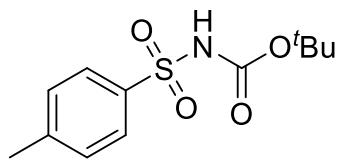
339.13 g/mol

Keton **1-149** (115 mg, 0.67 mmol, 1 Äq.) und Tosylhydrazin (125 mg, 0.67 mmol, 1 Äq.) wurden in trockenem Toluol vorgelegt (c = 0.7 mol/L). Die Reaktionsmischung wurde auf 110 °C erwärmt, bis sich ein gelber Niederschlag bildete (ca. 5 Minuten). Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit wenig Toluol gewaschen. Das an der Luft getrocknete Produkt **1-150** wurde als beiges Pulver erhalten (156 mg, 0.46 mmol, 68%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.53 (dt, *J* = 30.1, 3.1 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[75]

tert-Butyl-tosylcarbamat [1-155]



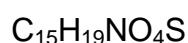
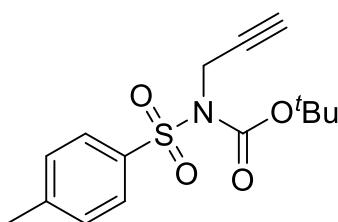
271.09 g/mol

Tosylamid (519 mg, 3.00 mmol, 1 Äq.) wurde in DCE gelöst (c = 0.4 mol/L) und nacheinander wurden Di-*tert*-butyldicarbonat (743 mg, 3.30 mmol, 1.1 Äq.), Triethylamin (457 µl, 3.30 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP [4-(Dimethylamino)pyridin] (37.0 mg, 0.30 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt und das Rohprodukt in Cyclohexan aufgenommen. Die Suspension wurde stark gerührt, bis das Produkt als weißer Feststoff ausfiel. Es wurde filtriert und mit wenig Cyclohexan gewaschen. Trocknen an der Luft lieferten **1-155** (572 mg, 2.11 mmol, 70%) als weißes Pulver.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.91 – 7.88 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[88]

tert-Butyl-prop-2-in-1-yl(tosyl)carbamat [1-156]



309.10 g/mol

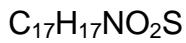
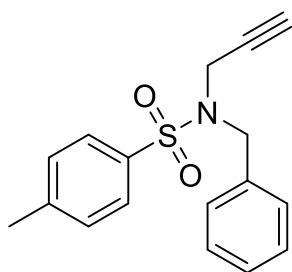
Natriumhydrid (60% Dispersion auf Mineralöl, 58.1 mg, 1.45 mmol, 1.1 Äq.) wurde in DMF ($c = 0.3$ mol/L) vorgelegt. *tert*-Butyltosylcarbamat **1-155** (362 mg, 1.32 mmol, 1 Äq.) wurde unter Röhren zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Propargylbromid (80%-ige Lösung in Toluol, 147 μ l, 1.32 mmol, 1 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und die resultierende Reaktionslösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1 \rightarrow 8:2) und das Produkt **1-156** als gelbes Öl (334 mg, 1.08 mmol, 82%) erhalten.

DC (CH/EE 7:3, KMnO_4): $R_f = 0.5$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[89]

***N*-Benzyl-4-methyl-*N*-(prop-2-in-1-yl)benzolsulfonamid [1-160]**



299.10 g/mol

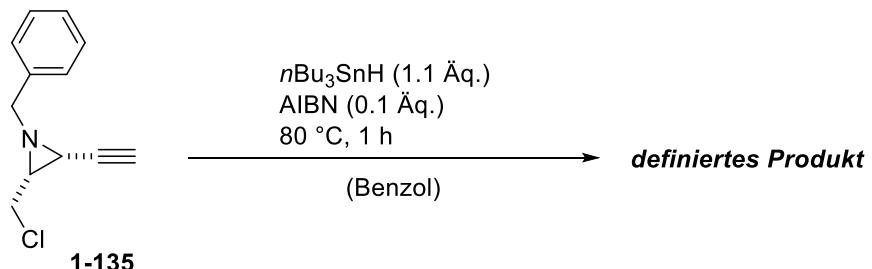
Propargylamin **1-159** (51.4 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Aceton gelöst ($c = 0.5$ mol/l) und nacheinander wurden der Suspension Benzylbromid (58.0 μ l, 0.49 mmol, 2 Äq.), Kaliumcarbonat (67.9 mg, 0.49 mmol, 2 Äq.) und

Tetrabutylammoniumiodid (9.00 mg, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei 60 °C gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel erneut unter verminderterem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1 → 8:2), wobei 63.0 mg (0.21 mmol, 86%) des Produktes **1-160** erhalten wurden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 7H), 4.36 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[90]

**Umsetzung von Aziridin 1-135 unter radikalischen Bedingungen –
spektroskopischer Anhang**



IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2956, 2924, 2871, 2851, 1928, 1455, 1376, 1074, 732, 697, 668.

HR-MS (APCI) m/z: 172.1144, 291.1149, 498.1943, 633.3169, 786.2925.

Experimenteller Teil 1

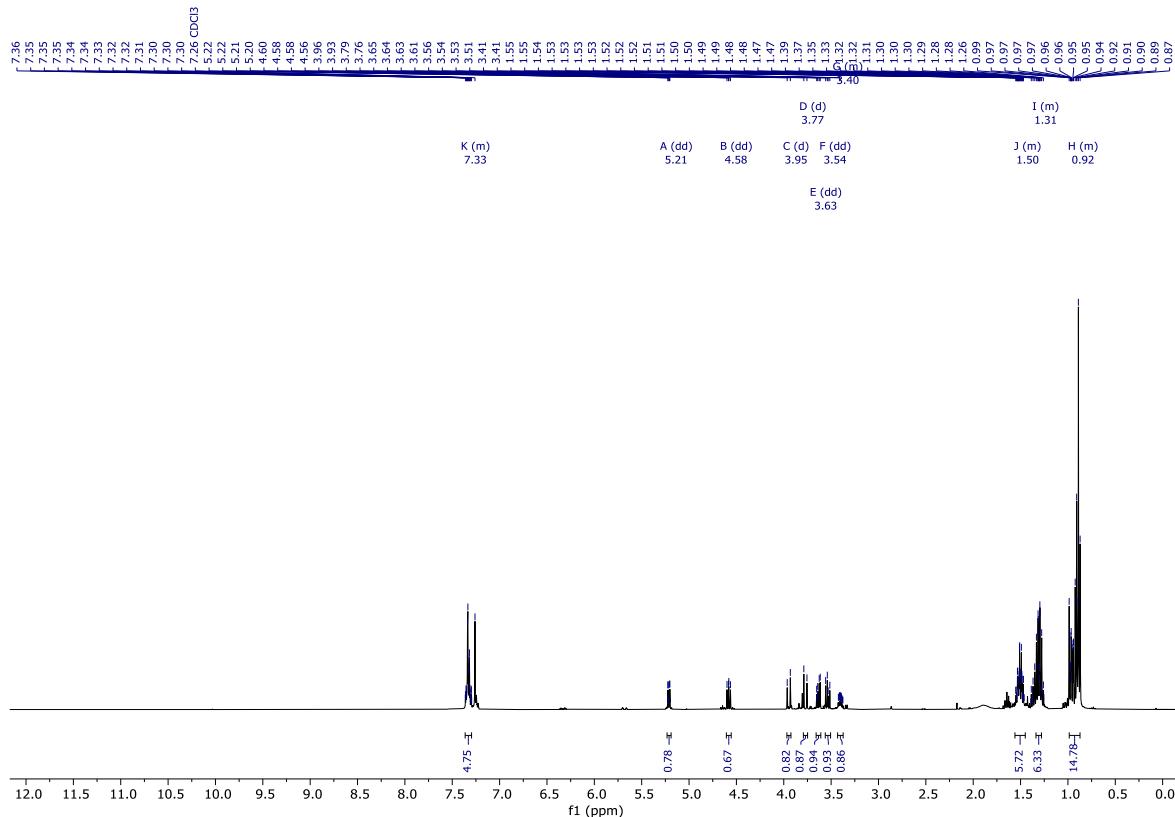


Abbildung 7: ^1H -NMR des Produktes aus der Reaktion von **1-135** unter radikalischen Bedingungen.

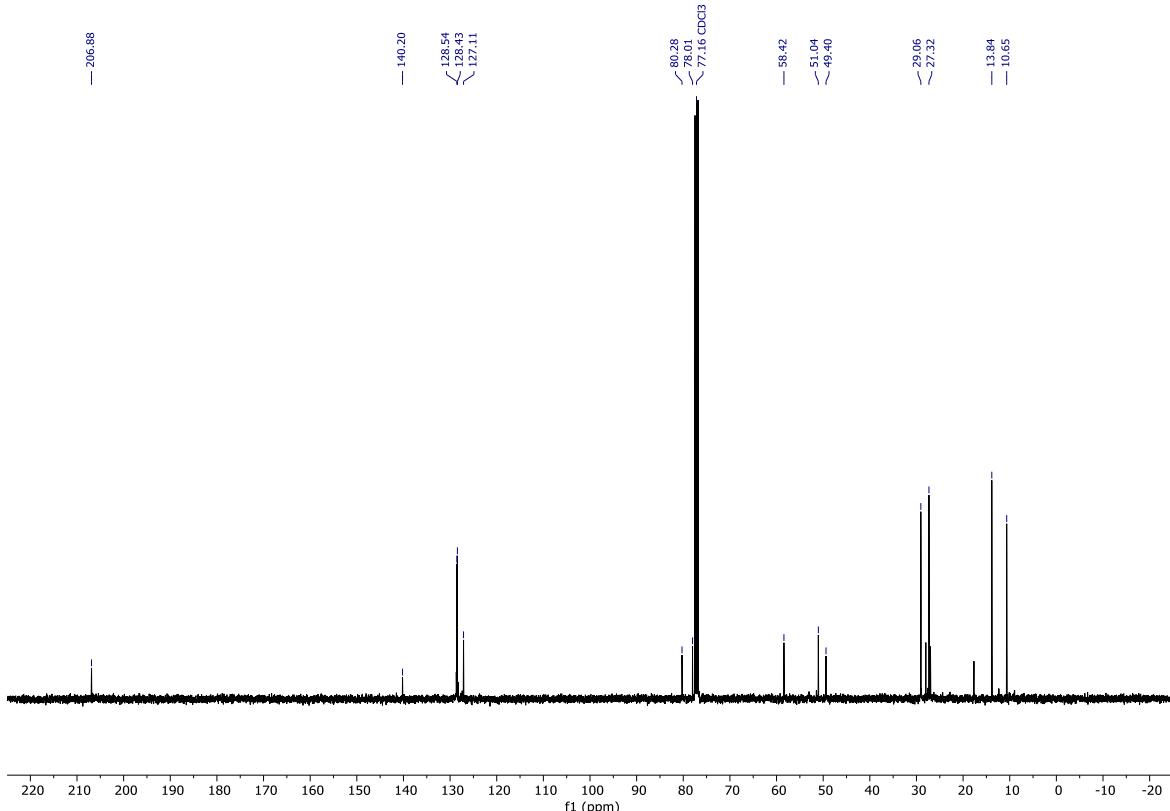


Abbildung 8: ^{13}C -NMR des Produktes aus der Reaktion von **1-135** unter radikalischen Bedingungen.

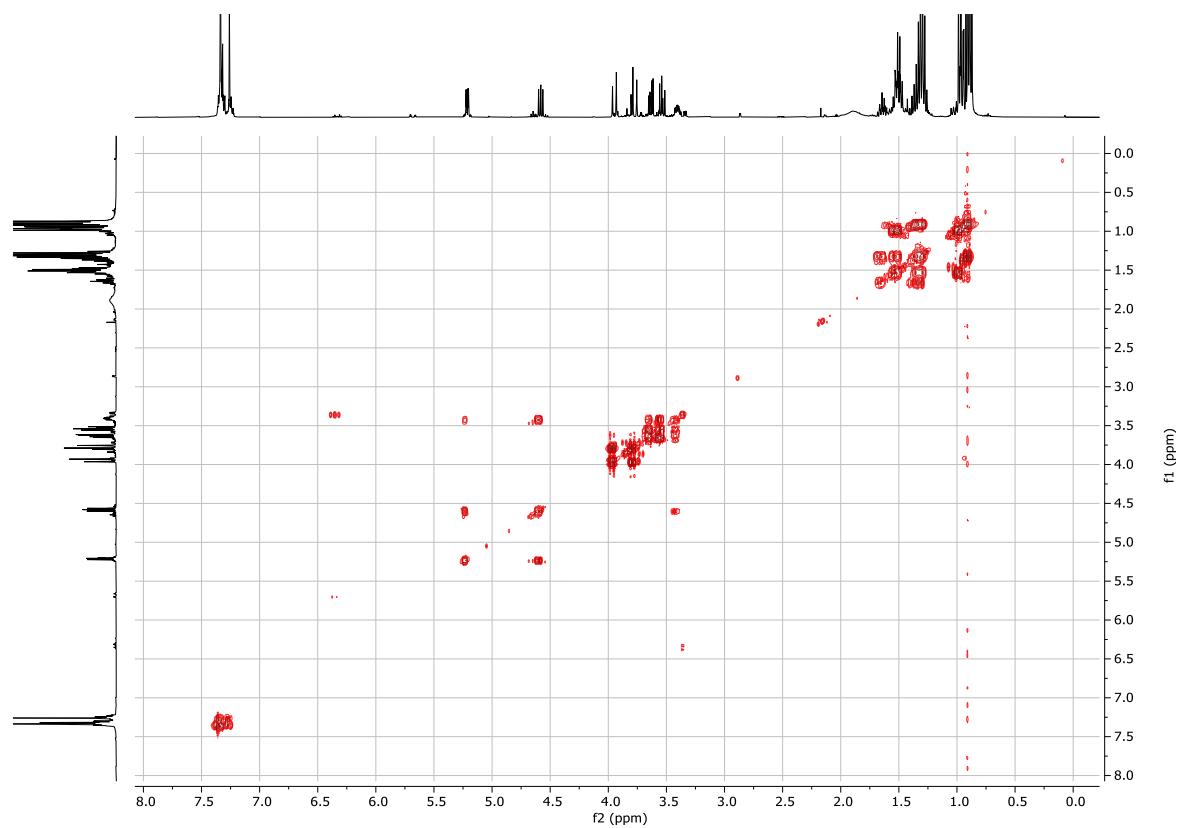


Abbildung 9: COSY des Produktes aus der Reaktion von 1-135 unter radikalischen Bedingungen.

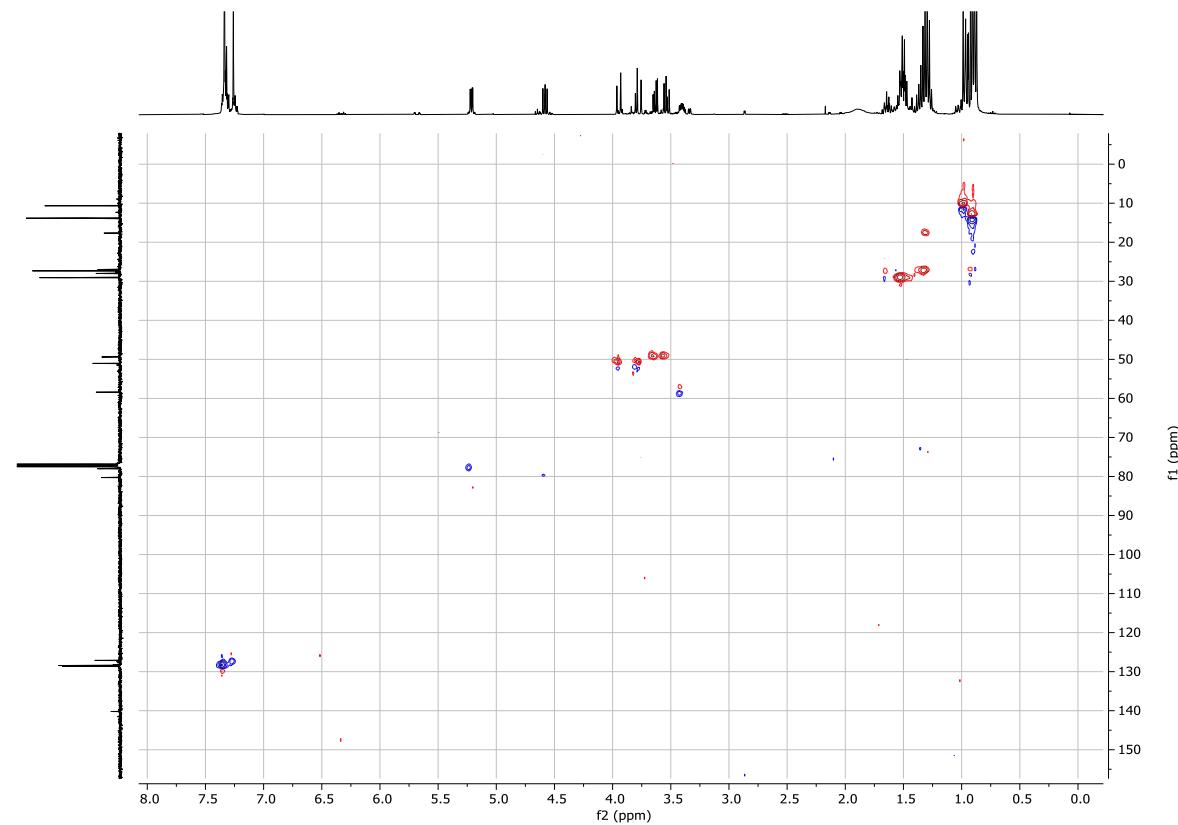


Abbildung 10: HSQC des Produktes aus der Reaktion von 1-135 unter radikalischen Bedingungen.

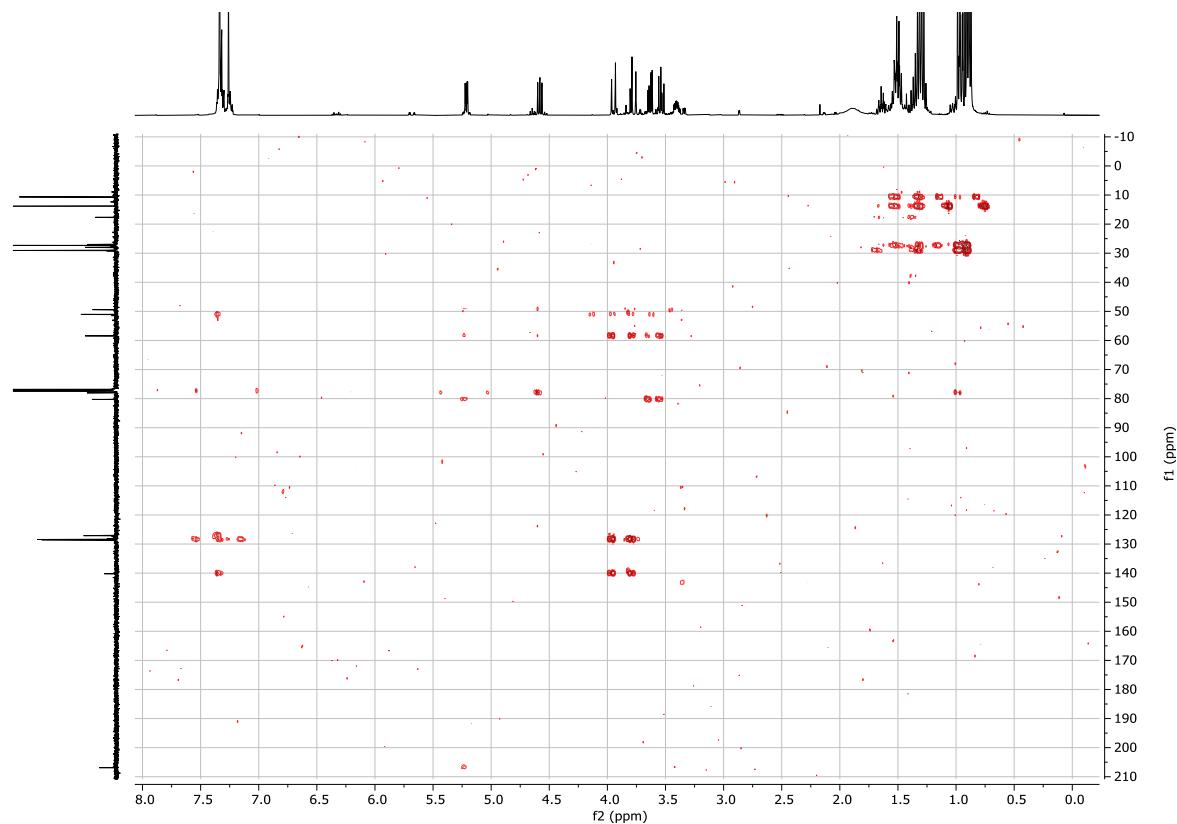


Abbildung 11: HMBC des Produktes aus der Reaktion von **1-135** unter radikalischen Bedingungen.

Kapitel 2 - Selektive Oxidationen mit festphasengebundenen hypervalenten Iod(V)-Katalysatoren

2. Selektive Oxidationen mit festphasengebundenen hypervalenten Iod(V)-Katalysatoren

2.1. Einleitung

2.1.1. Hypervalente Iod(V)-Verbindungen

Hypervalente Iod(V)-Verbindungen, wie die 1893 erstmals synthetisierte o-Iodoxybenzoësäure (IBX) **2-1**^[91] oder das 1983 hergestellte Analogon Dess-Martin-Periodinan (DMP) **2-3** (Abbildung 12)^[92] sind heutzutage nicht mehr vom Laboralltag wegzudenken und beherbergen ein breites Anwendungsspektrum. Was 1983 mit einer simplen Oxidation von primären und sekundären Alkoholen begann (Abbildung 12),^[92] erstreckt sich heute bis hin zur benzylischen Oxidation,^[93] der Oxidation von Ketonen zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen^[93] oder der Oxyhalogenierung von Olefinen.^[94] Darüber hinaus sind α -Hydroxylierungen^[95] oder Dehomologisierungen möglich.^[96] Trotz der vielseitigen Anwendbarkeit ist die Nutzung von hypervalenten Iod(V)-Verbindungen auch mit einer Reihe von Nachteilen versehen. Einer davon ist die geringe bis schlechte Löslichkeit von IBX **2-1** in den meisten gängigen organischen Lösungsmitteln, weswegen IBX-Oxidationen typischerweise in DMSO oder Gemischen aus DMSO und anderen Lösungsmitteln, durchgeführt werden und somit einer aufwändigen Reinigung unterliegen.^[97] Das besser lösliche DMP **2-3** ist zwar nicht auf eine Nutzung von DMSO als Lösungsmittel begrenzt, allerdings deckt es nicht das breite Anwendungsspektrum von IBX in voller Gänze. Ein weiteres Problem ist die Atomökonomie der IBX bzw. DMP-Oxidation. In beiden Fällen entstehen große Mengen nicht verwertbarer Abfallprodukte in Form von IBA **2-2** und des IBA-Acetates **2-4** (Abbildung 12). Auch geht eine Explosionsgefahr von IBX aus, die eine Anwendung im industriellen Maßstab aus Sicherheitsgründen unmöglich macht.^[98]

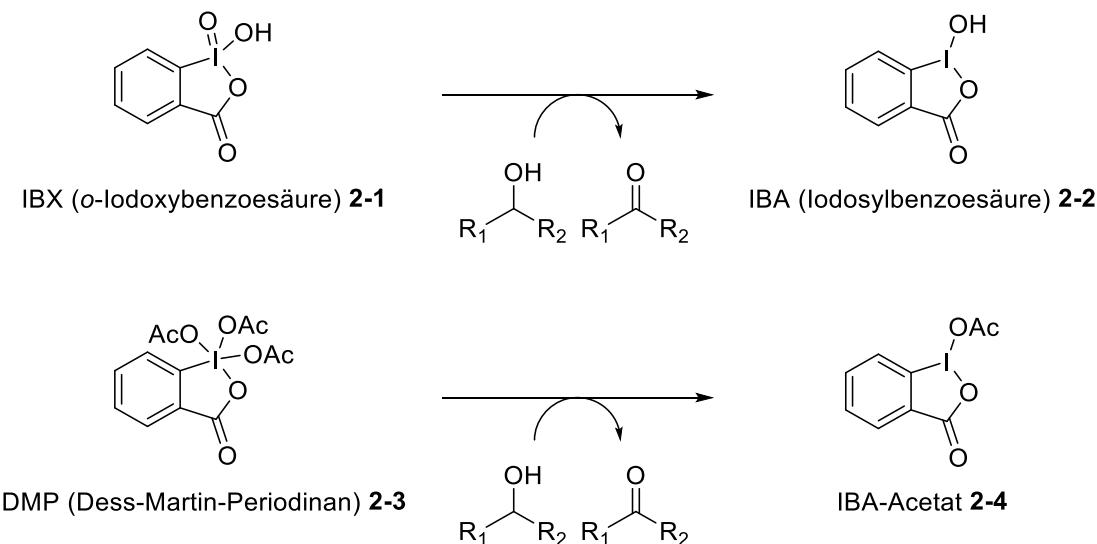
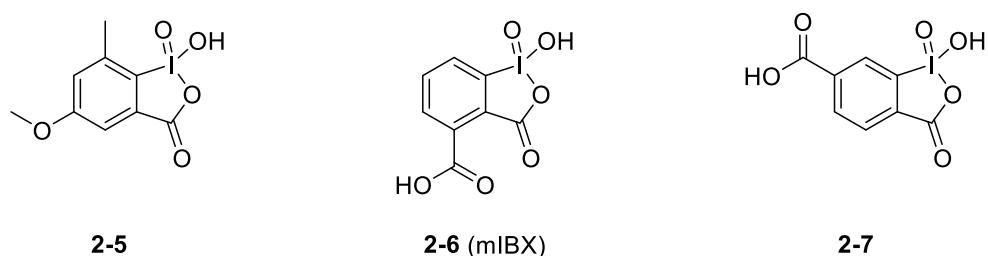


Abbildung 12: Oxidation mit hypervalenten Iod-Verbindungen.

Um das Potential hypervalenter Iod-Verbindungen voll auszuschöpfen, wurden sukzessiv Anstrengungen zur Aushebelung der oben genannten Nachteile getätigt. Dahingehend wurden substituierte Analoga des IBX synthetisiert, die in Punkt Löslichkeitsvermögen dem konventionellen IBX **2-1** deutlich überlegen sind (Abbildung 13).^[99] Die 5-Methoxy-3-Methyl-substituierte Variante (**2-5**) des IBX ist, wenn auch nur leicht, in gängigen organischen Lösungsmitteln wie THF, Acetonitril, Aceton und Ethylacetat löslich. Die carboxylierten Spezies **2-6** (mIBX) und **2-7** des IBX sind sogar in Wasser löslich und machten Reaktionen in Wasser oder wässrigem THF möglich.



sIBX (**2-8**)
"stabilisiertes IBX":
49% IBX
29% Isophthalsäure
22% Benzoesäure

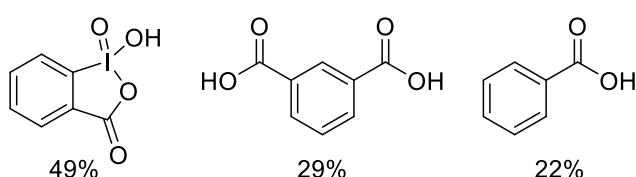
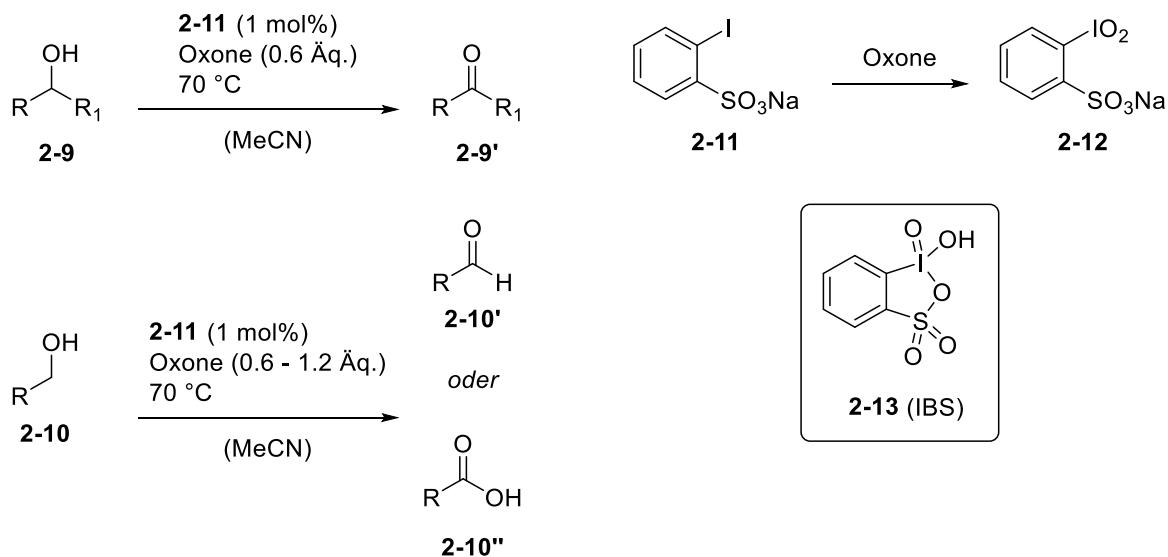


Abbildung 13: Alternative IBX-Derivate.^[99]
[95]

Das sIBX **2-8**, eine Komposition aus 49% IBX, 29% Isophthalsäure und 22% Benzoësäure, gilt als explosionsunempfindliche Alternative zu IBX mit einem vergleichbaren Oxidationspotential. Zur Minimierung des erzeugten chemischen Abfalls wurde auch eine katalytische Variante der Oxidation mit hypervalenten Iod(V)-Verbindungen von *Ishihara et al.* entwickelt, die vor allem auf die *in situ* Erzeugung des IBS-Natriumsalzes **2-12** aus dem Natriumsalz der *o*-Iodbenzolsulfonsäure **2-11** mit dem metallfreien und somit vergleichsweise „grünem“ Oxidationsmittel Oxone® basierte (Schema 64). Der *in situ* oxidierte Abkömmling des IBS (**2-13**) konnte sowohl sekundäre Alkohole **2-9'** zu Ketone **2-9''**, als auch, je nach eingesetzter Menge an Oxone®, primäre Alkohole **2-10'** zu Aldehyde **2-10''** oder Carbonsäuren **2-10'''** oxidieren.^[100]



Schema 64: Katalytische Oxidation von Alkoholen nach *Ishihara et al.*^[100]

Als effektiver erwiesen sich jedoch Arbeiten zu Polymer-assistiertem IBX **2-14**, wie durch *Giannis et al.* demonstriert wurde (Abbildung 14). Durch die Bindung von IBX an aminopropyliertem Silicagel waren Oxidationen sogar in THF und die Rückgewinnung des Oxidationsmittels durch einfache Filtration nach der Reaktion möglich. Für die Wiederverwendbarkeit bedurfte es nur der Reoxidation des Polymer-gebundenen IBAs durch Oxone®. Mit dem Polymer-gebundenen IBX konnten sowohl die Löslichkeitsprobleme, als auch atomökonomische und Sicherheitsbezogene Probleme, die mit IBX in Verbindung gebracht werden, effektiv ausgeheblt werden.^[101]

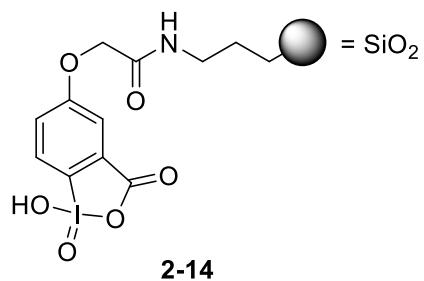
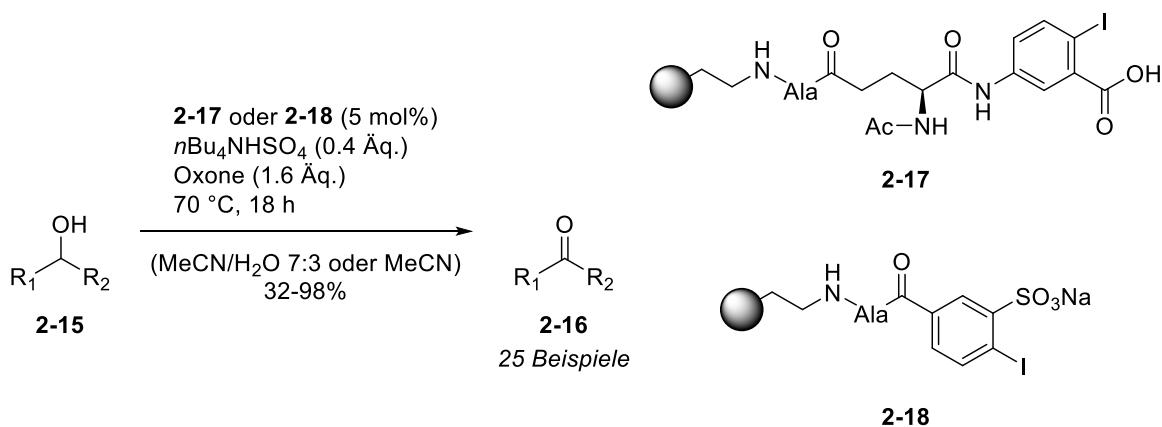


Abbildung 14: Polymer-assistiertes IBX 2-14 von Giannis et al.^[101]

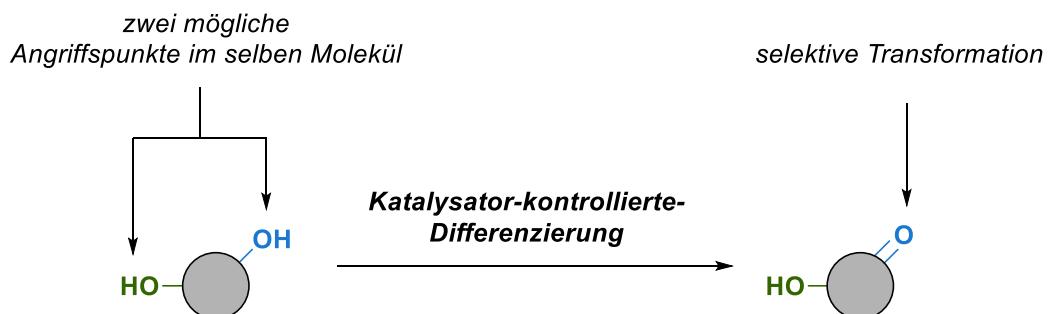
Eine Publikation von *Kirsch et al.* aus dem Jahr 2019 befasste sich in diesem Sinne mit der Synthese der festphasengebundenen Katalysatoren **2-17** und **2-18**, die zur Oxidation von sekundären Alkoholen **2-15** eingesetzt wurden (Schema 65). Es konnten 25 verschiedene Ketone (**2-16**) mit Ausbeuten zwischen 32-98% hergestellt werden.^[102] Die Verwendung von Aminosäuren als Linker zwischen der festen Phase und der aktiven Spezies bot nicht nur die Möglichkeit, eine automatisierte und modulare Synthese der Katalysatoren am Synthesizer (via SPPS) durchzuführen, sondern vereinte diese mit den von *Giannis* herausgestellten Vorteilen des Silica-assistierten IBX **2-14**. Hinzu kommt, dass die festphasengebundenen Iod(V)-Vorläufer in katalytischen Mengen eingesetzt werden konnten und durch Oxone® *in situ* reoxidiert wurden. Als Vorbild dazu diente die Publikation von *Ishihara et al.* aus dem Jahr 2009.^[100]



Schema 65: Oxidation sekundärer Alkohole mit den Katalysatoren **2-17** und **2-18** nach *Kirsch et al.*^[102]

2.1.2. Regioselektive Transformationen

Unter einer regioselektiven Transformation wird jene Transformation verstanden, bei der zwei oder mehr identische funktionelle Gruppen, die Teil desselben Moleküls, aber nicht durch Spiegelung oder Drehung ineinander überführbar sind, trotz ihres gleichen Reaktionsvermögens differenziert werden, sodass nur eine der funktionellen Gruppen (im Optimalfall) selektiv umgesetzt wird (Schema 66). Zur Induktion einer Selektivität zwischen den funktionellen Gruppen bedarf es maßgeschneiderter Katalysatoren, die präzise auf die abgezielte funktionelle Gruppe, ihrer sterischen und elektronischen Umgebung, abgestimmt sein müssen. Diese Katalysatoren sind nicht nur in der Lage, zwischen zwei oder mehreren funktionellen Gruppen zu unterscheiden, sondern auch, die natürliche (intrinsische) Reaktivität der funktionellen Gruppen zu überwinden.^[103]



Schema 66: Schematische Darstellung einer Katalysator-kontrollierten regioselektiven Oxidation.

Giuliano und Miller konnten den Einfluss des Katalysators auf den Ausgang einer regioselektiven Transformation anhand eines Energiediagramms darstellen (Abbildung 15).^[103] Am Beispiel des gezeigten Moleküls, welches zwei sekundäre Alkohole mit unterschiedlicher chemischer Umgebung (hier durch die Reste R_1 und R_2 angedeutet) besitzt, kann eine Acylierung zu den beiden gezeigten Regioisomeren 1 und 2 führen. Unter Einbezug der natürlichen Energiebarrieren, die zur Reaktion der beiden Hydroxy-Gruppen mit dem Acylierungsreagenz überwunden werden müssen, ergibt sich die intrinsische Reaktionstendenz der beiden Hydroxy-Gruppen aus den unterschiedlich ausgeprägten freien Gibbs-Enthalpien der Übergangszustände, ΔG_1^\ddagger und ΔG_2^\ddagger . Im unkatalysierten Fall ist die ΔG_2^\ddagger kleiner als ΔG_1^\ddagger . Infolgedessen reagiert das Acylierungsreagenz schneller

mit der zu R_2 geminalen Hydroxy-Gruppe, sodass die Reaktion bevorzugt zu **Regioisomer 2** führt. Wird nun ein für diese spezifische Reaktion passender Katalysator verwendet, ergibt sich für die katalysierte Reaktion im Übergangszustand die freie Gibbs-Enthalpie ΔG_3^\ddagger . Da nun ΔG_3^\ddagger kleiner ist als ΔG_2^\ddagger , wird in diesem Fall **Regioisomer 1** bevorzugt gebildet.

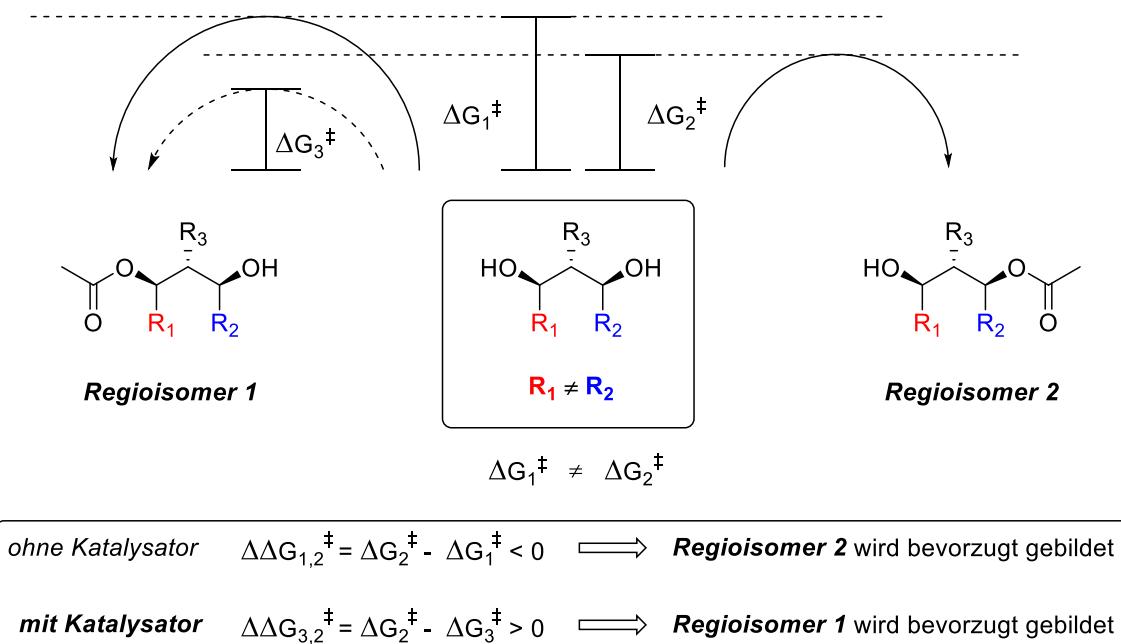
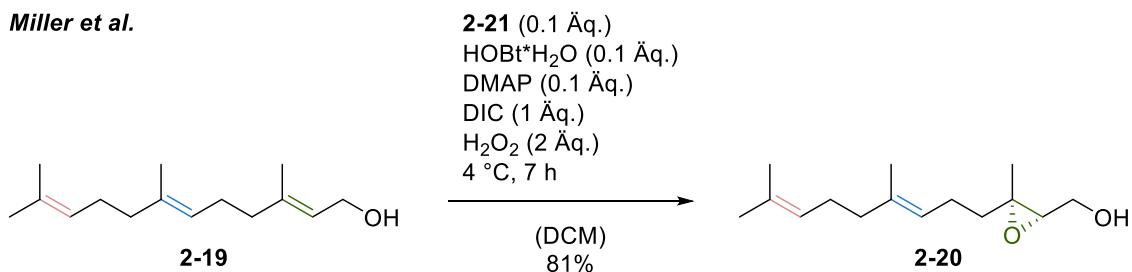


Abbildung 15: Energiediagramm einer unkatalysierten und katalysierten regioselektiven Transformation nach S. Miller.^[103]

S. J. Miller und Mitarbeiter haben bereits mehrmals demonstriert, dass sich Peptide als Katalysatoren für regioselektive Transformationen eignen.^[104,105] Ein eindrucksvolles Beispiel dafür ist die regioselektive Epoxidierung von Farnesol **2-19** (Schema 67). Die mit *m*CPBA unselektiv ablaufende Epoxidierung konnte unter Anwendung des gezeigten Peptid-Katalysators **2-21** zugunsten einer regioselektiven Epoxidierung in 2,3-Position des Farnesols modifiziert werden und so das Epoxid **2-20** mit 81% Ausbeute isoliert werden. Neben der ausgeprägten Regioselektivität waren die Peptid-Katalysatoren auch zu hohen Enantiomerenüberschüssen in der Lage. Im gezeigten Beispiel konnte ein ee von 86% erzielt werden.^[105]

Miller et al.



Peptid-Katalysator **2-21**:

	Selektivität	Peptid-Katalysator	<i>m</i> CPBA
2,3-Epoxyfarnesol	>100 (86% ee)	1	1
6,7-Epoxyfarnesol		1	2.2
10,11-Epoxyfarnesol		1	2.7

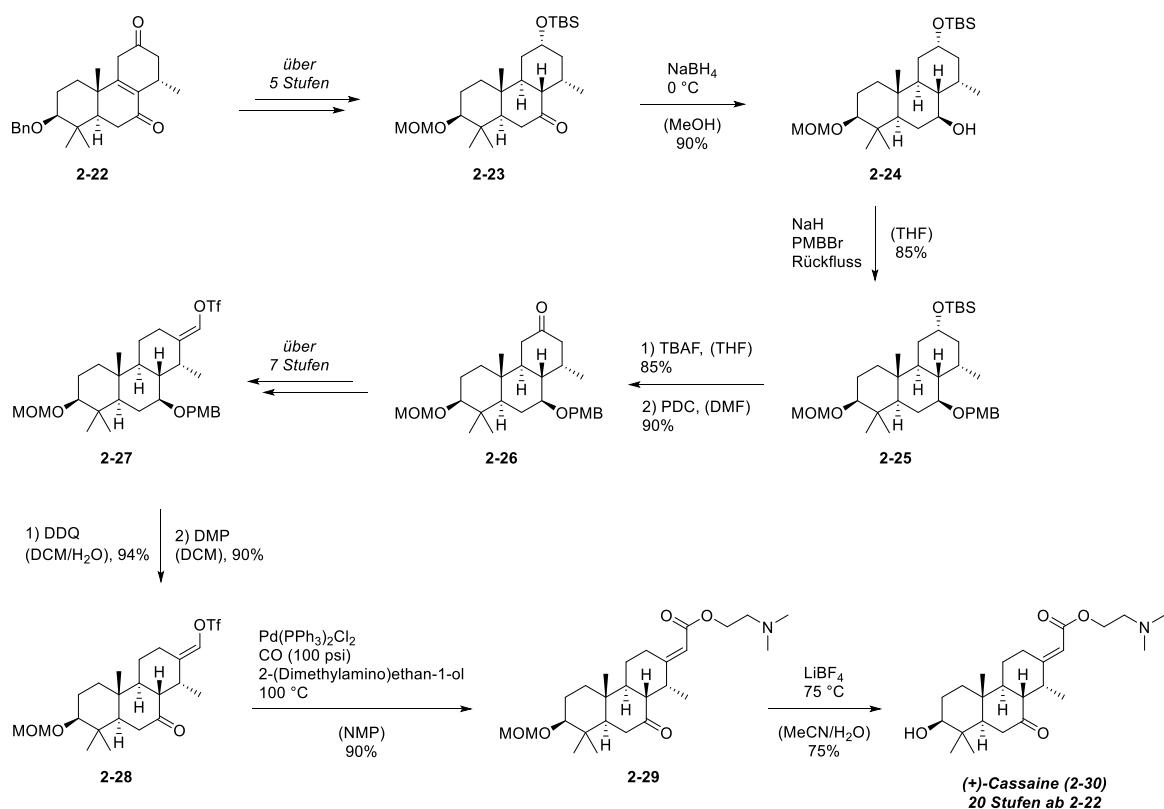
Schema 67: Regio- und enantioselektive Epoxidierung nach *Miller* mit einem Peptid-Katalysator.^[105]

2.1.3. Regioselektive Oxidationen in der Wirkstoffentwicklung

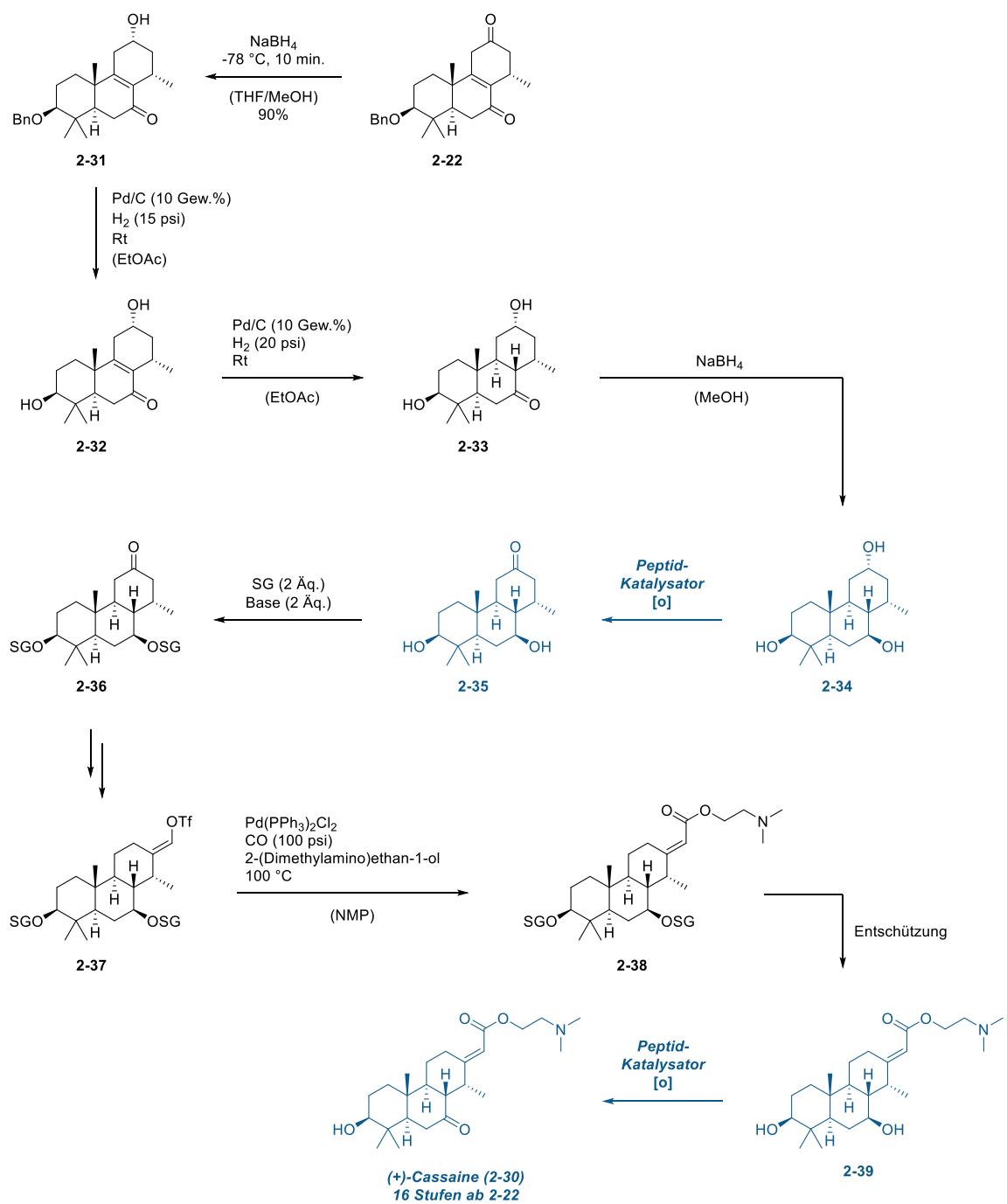
Die regioselektive Oxidation von Alkoholen in komplexen Molekülen bzw. biologisch aktiven Substanzen ist, mit Ausnahme der Arbeiten von *Hartwig et al.* und *Wengryniuk et al.*, nur wenig erforscht.^{[106][107]} Vor allem in der Wirkstoffentwicklung können selektive Transformationen sinnvoll sein, da die Totalsynthese von biologisch aktiven Substanzen ein ressourcenzehrender Prozess mit hohem Syntheseaufwand und großen Mengen an chemischem Abfall ist. Eine gezielte Funktionalisierung, z. B. durch eine regioselektive Oxidation, wäre für die Wirkstoffentwicklung gleichbedeutend mit der massiven Reduktion oder dem Ausbleiben von chemischem Abfall in Form von Nebenprodukten, was unter den Gesichtspunkten der „Principles of Green Chemistry“ (Prinzipien der grünen Chemie),^[108] aber auch aus der Sicht der Industrie und der akademischen Welt angesichts der drastischen Einsparung von Ressourcen, erstrebenswert ist.

Als Beispiel für den Nutzen regioselektiver Oxidationen wurde ein Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Cassaine von *Deslongchamps et al.* herangezogen.^[109] Ausgehend von Intermediat **2-22** konnte der Naturstoff **2-30** in 20 weiteren Stufen

zugänglich gemacht werden (Schema 68). In Schema 69 ist eine mögliche, optimierte Route zur Synthese des Naturstoffs abgebildet. Als Katalysator für die regioselektiven Oxidationen könnte, in Anlehnung an S. Miller *et al.*, ein Oligopeptid in Kombination mit einem Oxidationsmittel eingesetzt werden. Nach konsekutiven Reduktionen von **2-22** zu **2-34**, könnte die nachfolgende Oxidation des Triols **2-34** mit einem maßgeschneiderten Peptid-Katalysator selektiv zum Keton **2-35** führen. Nach der Schützung der beiden Alkohole zum Keton **2-36** würde die Synthese des Vinyltriflates **2-37** analog zu der Synthese von *Deslongchamps* ablaufen. Das doppelt geschützte Vinyltriflat **2-37** könnte dann in das Acrylat **2-38** überführt werden, welches nach Entschützung der beiden Alkohole und erneuter selektiver Oxidation mit einem geeigneten Peptid-Katalysator den Naturstoff **2-30** ergeben würde. Diese Sequenz wäre insgesamt um vier Stufen kürzer als die von *Deslongchamps*.



Schema 68: Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Cassaine **2-30** nach *Deslongchamps*.^[109]



Schema 69: Mögliche Optimierung der Totalsynthese von (+)-Cassaine **2-30** nach *Deslongchamps* unter Verwendung von Peptid-Katalysatoren. SG = Schutzgruppe.

2.2. Zielsetzung

Es wurde angenommen, dass eine Kombination der Katalysatoren **2-17** und **2-18** (Schema 65) mit der Methode nach *S. Miller*, die Oligopeptide zur Induktion regioselektiver Transformationen nutzt, Peptid-Katalysatoren mit der Fähigkeit zur (regio)selektiven Oxidation ergeben könnte (Abbildung 16). Dazu sollte anstelle

der direkten Verknüpfung der aktiven Spezies (IBS-Einheit) an das Harz über einen Alanin-Linker (**2-18**) eine definierte Aminosäure-Sequenz durch Festphasensynthese (*SPPS*) aufgebaut werden und die aktive Spezies inmitten dieses Oligopeptids verankert werden. Die bausteinartige Synthese der Katalysatoren würde eine frei wählbare Permutation der eingesetzten Aminosäuren erlauben und damit den Weg zu einem Pool an maßgeschneiderten Oxidationskatalysatoren für spezifische Oxidationsreaktionen eröffnen. Der Fokus sollte hierbei gänzlich auf IBS-basierte Systeme aufgrund ihres höheren Oxidationspotentials liegen, welches unter anderem in der Publikation von *Kirsch et al.* im Jahr 2019 beobachtet werden konnte.^[102] In Abbildung 16 ist ein Beispiel eines solchen Katalysators (**FP-IBS-3**) gezeigt. Das Peptid-Rückrat besteht hierbei beispielhaft aus zwei **Alanin**-Einheiten, zwei **Phenylalanin**-Einheiten und einem **Linker** auf Aminosäure-Basis, an dem das IBS gebunden ist. Über den **Linker** kann infolgedessen auch die Position der aktiven Spezies innerhalb des Peptides kontrolliert werden.

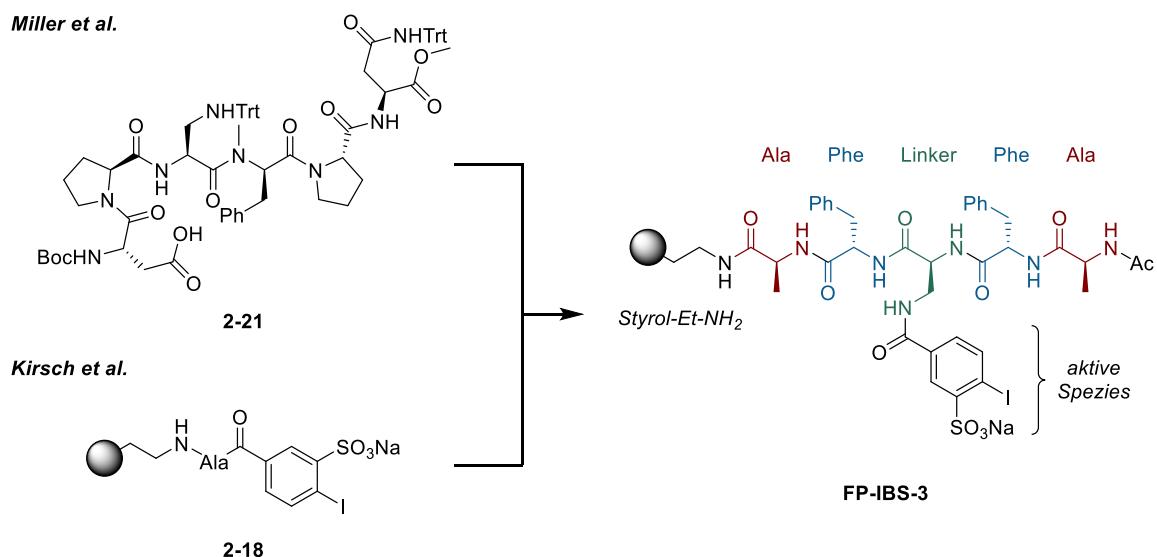
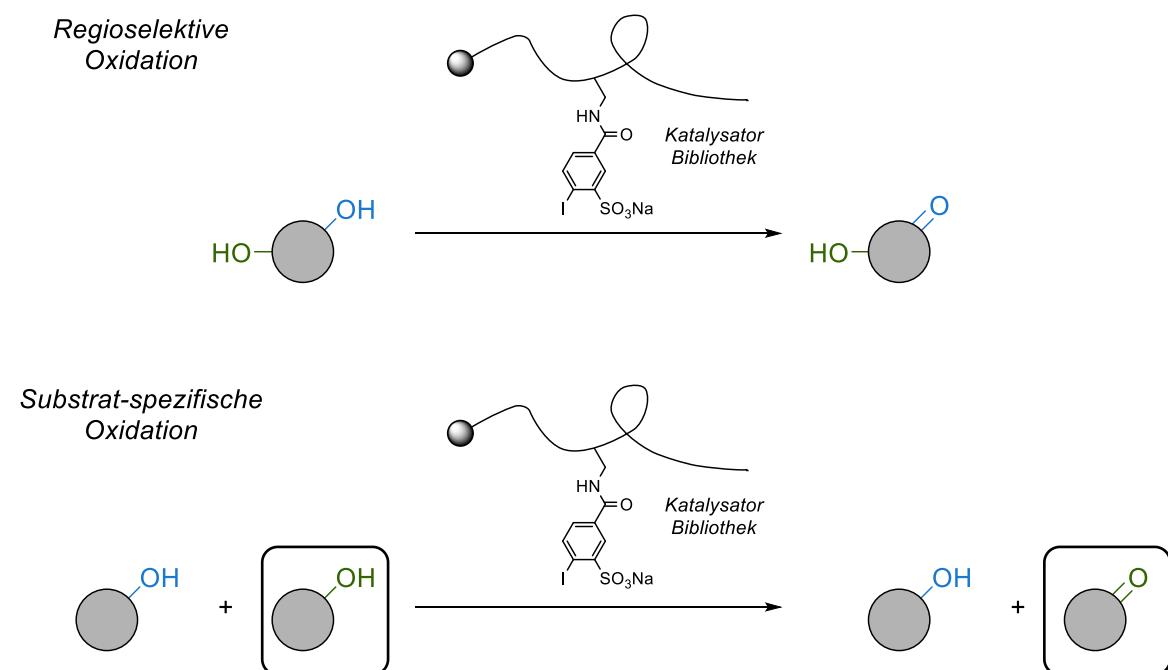


Abbildung 16: Kombination des Katalysators **2-18** mit der Strategie nach *S. Miller* zu neuartigen Peptid-Katalysatoren mit der gezeigten Struktur am Beispiel des Peptid-Katalysators **FP-IBS-3**.

Die Katalysator-Bibliothek sollte auf die (regio)selektive Oxidation von diversen Diolen getestet werden, wobei sich in Abhängigkeit der Peptid-Sequenzen innerhalb der eingesetzten Katalysatoren ein maßgeschneidelter Katalysator zur hoch-selektiven Oxidation eines bestimmten Diols herauskristallisieren würde. Als Substrate sollten vor allem natürlich vorkommende Derivate mit zwei Alkohol-
[103]

Funktionalitäten dienen, um die Attraktivität dieser neuartigen Katalysatoren für die Wirkstoffentwicklung unter Beweis zu stellen. Im Idealfall würde eine solche Umsetzung zu hohen Mengen eines der beiden möglichen Regioisomere und zu Kleinstmengen oder Spuren des jeweils anderen Regioisomers führen (Schema 70, oben). Nach Möglichkeit sollten beide Regioisomere mit hohen Selektivitäten zugänglich gemacht werden, um die variable Einsetzbarkeit der Katalysatoren unter Beweis zu stellen.

Auf die Gleiche Art und Weise könnten zwei (oder mehr) Alkohole im Selben Reaktionsmedium vorliegen, aber nur einer von den beiden würde durch den Einsatz eines bestimmten Peptid-Katalysators in signifikant höheren Mengen oxidiert werden (Schema 70, unten). Infolgedessen sollten diastereomere Mischungen konstitutionell gleicher Alkohole oder Mischungen strukturell vollkommen verschiedener Alkohole ebenfalls getestet werden. Die Peptid-Katalysatoren hätten damit das Potential, Enzyme als spezifische Katalysatoren zu verdrängen und könnten sogar durch ein breiteres Anwendungsspektrum den Enzymen überlegen sein.^[110]



Schema 70: Mögliche regioselektive Oxidation eines Diols mit einem der Peptid-Katalysatoren und mögliche Substrat-spezifische Oxidation einer Mischung aus zwei Alkoholen mit einem der Peptid-Katalysatoren.

2.3. Ergebnisse und Diskussion

2.3.1. Versuche zur Verknüpfung der aktiven Spezies an einen Linker

Wie in Kapitel 2.2 bereits angedeutet, sollte die genaue Position der aktiven Spezies (von nun an wird der Terminus „aktive Spezies“ durch „IBS-Baustein“, „Präkatalysator“ oder „IBS-Einheit“ ersetzt.) innerhalb des über SPPS (Solid-Phase-Peptide-Synthesis, *dt.*: Festphasensynthese) synthetisierten Oligopeptids über einen Linker gesteuert werden. Zur Inkorporation der IBS-Einheit in das Peptid waren zwei Möglichkeiten gegeben: Die erste Möglichkeit war, den Linker im Vorfeld mit der IBS-Einheit zu versehen und dieses Konjugat in der SPPS einzusetzen. Die zweite Möglichkeit bestand darin, den Linker im Rahmen der SPPS in das Peptid einzubauen und die IBS-Einheit nachträglich an den Linker zu kuppeln. Dafür war eine Aminosäure mit zwei orthogonal geschützten N-Termini und einem C-Terminus notwendig. Über den C-Terminus und den Fmoc-geschützten N-Terminus würde die Peptidsequenz innerhalb der SPPS fortgeführt werden; der Boc-geschützte N-Terminus würde für die Verknüpfung des IBS-Bausteins benötigt werden. Fmoc-Lysin(Boc)-OH **2-40** kam für diesen Zweck in Frage, allerdings wäre bei diesem Linker der Abstand zwischen dem IBS-Baustein und dem Peptid-Rückrat so groß, dass eine Sequenz-induzierte, selektive Oxidation ausbleiben könnte (Abbildung 17).

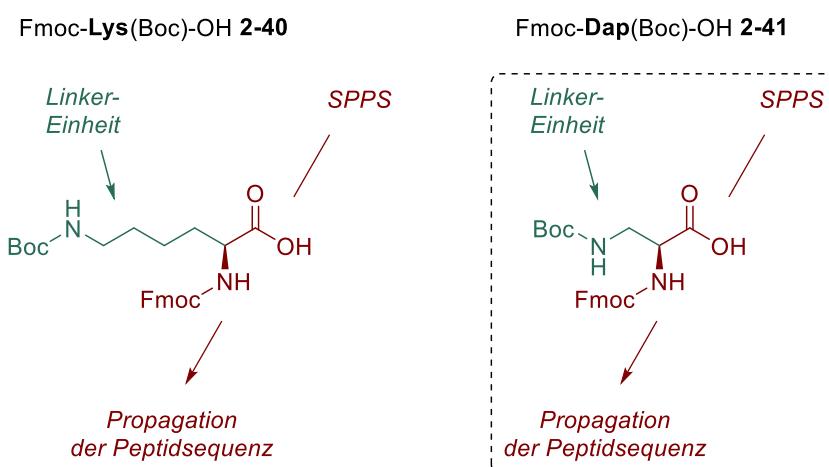
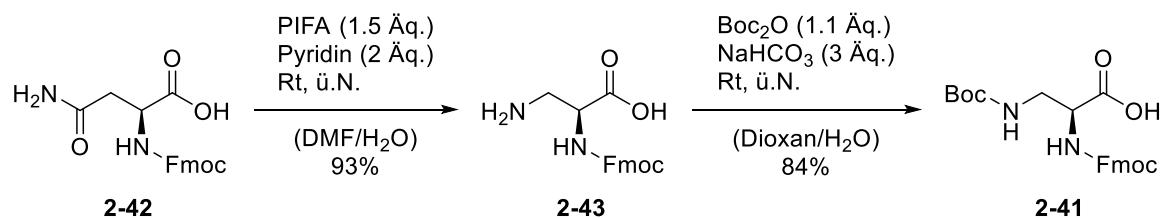


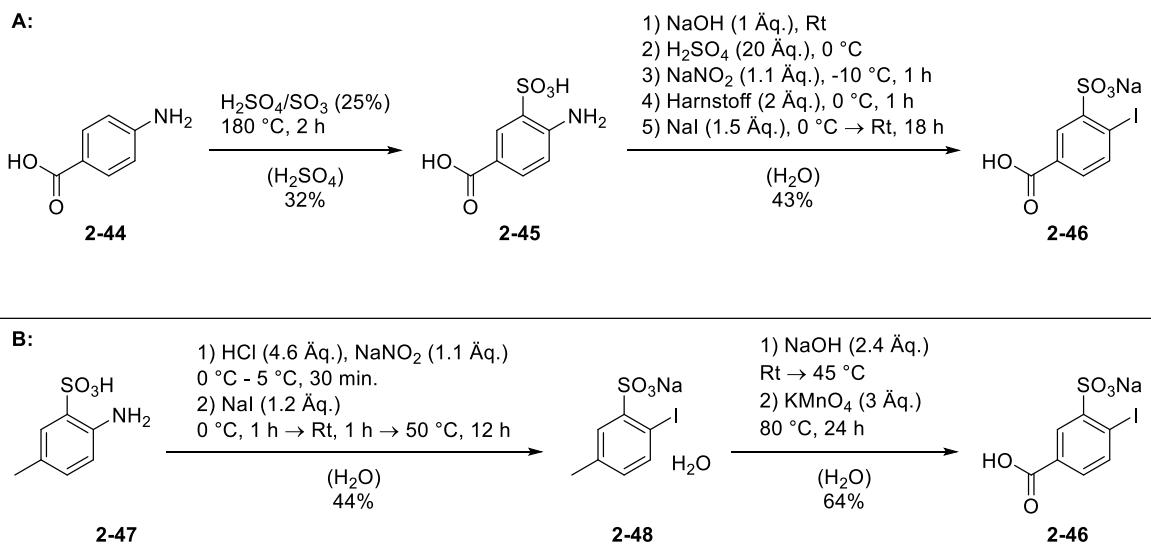
Abbildung 17: Fmoc-Lys(Boc)-OH **2-40** und Fmoc-Dap(Boc)-OH **2-41** als geeignete Linker für die aktiven Spezies.

Folglich wurde auf Lysin als Linker verzichtet und die unnatürliche Aminosäure Diaminopropionsäure [Fmoc-Dap(Boc)-OH] **2-41** mit einer wesentlich kürzeren Seitenkette (Linker-Einheit) synthetisiert. Die Synthese der unnatürlichen Aminosäure wurde nach dem Protokoll von *Spring et al.* durchgeführt (Schema 71). Fmoc-Asparagin-OH **2-42** wurde im Rahmen einer *Hofmann-Umlagerung* zur gewünschten Diaminopropionsäure **2-43** umgesetzt.^[111] Zuletzt folgte eine Boc-Schützung der freien Amino-Gruppe in sehr guter Ausbeute, wobei der Linker **2-41** erhalten wurde.^[112]



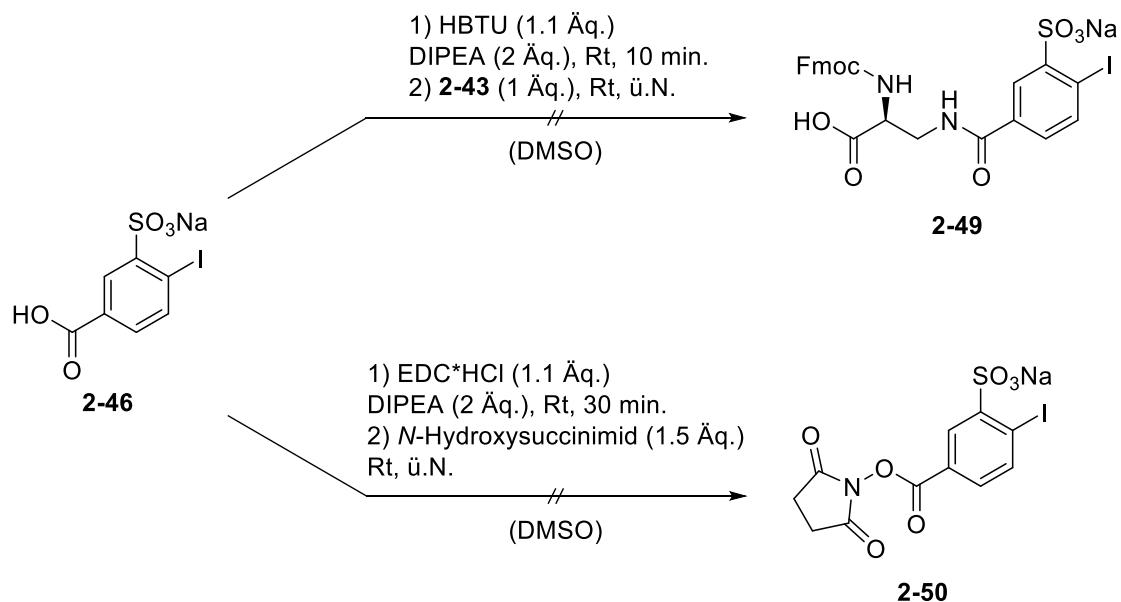
Schema 71: Synthese der unnatürlichen Aminosäure **2-41**.^[111,112]

Der IBS-Baustein **2-46** wurde ausgehend von 4-Aminobenzoësäure **2-44** hergestellt.^[113] Der anfänglichen Sulfonierung in *ortho*-Position zur Amino-Gruppe unter Erhalt der Sulfonsäure **2-45** schloss sich eine *Sandmeyer-ähnliche-Reaktion* zum Iodid **2-46** (Schema 72, **A**) an. Mit einer Maximalausbeute von 14% über zwei Stufen erwies sich die erste Syntheseroute zum IBS-Baustein **2-46** als unzureichend, zumal zur Generierung einer Katalysator-Bibliothek große Mengen des IBS-Bausteins gebraucht werden würden. Infolgedessen wurde eine zweite Synthesemöglichkeit versucht, die eine zuverlässig reproduzierbare Ausbeute von 28% über zwei Stufen und eine weitaus bessere Alternative darstellte (Schema 72, **B**).



Schema 72: Synthese des IBS-Bausteins **2-46**.^[113]

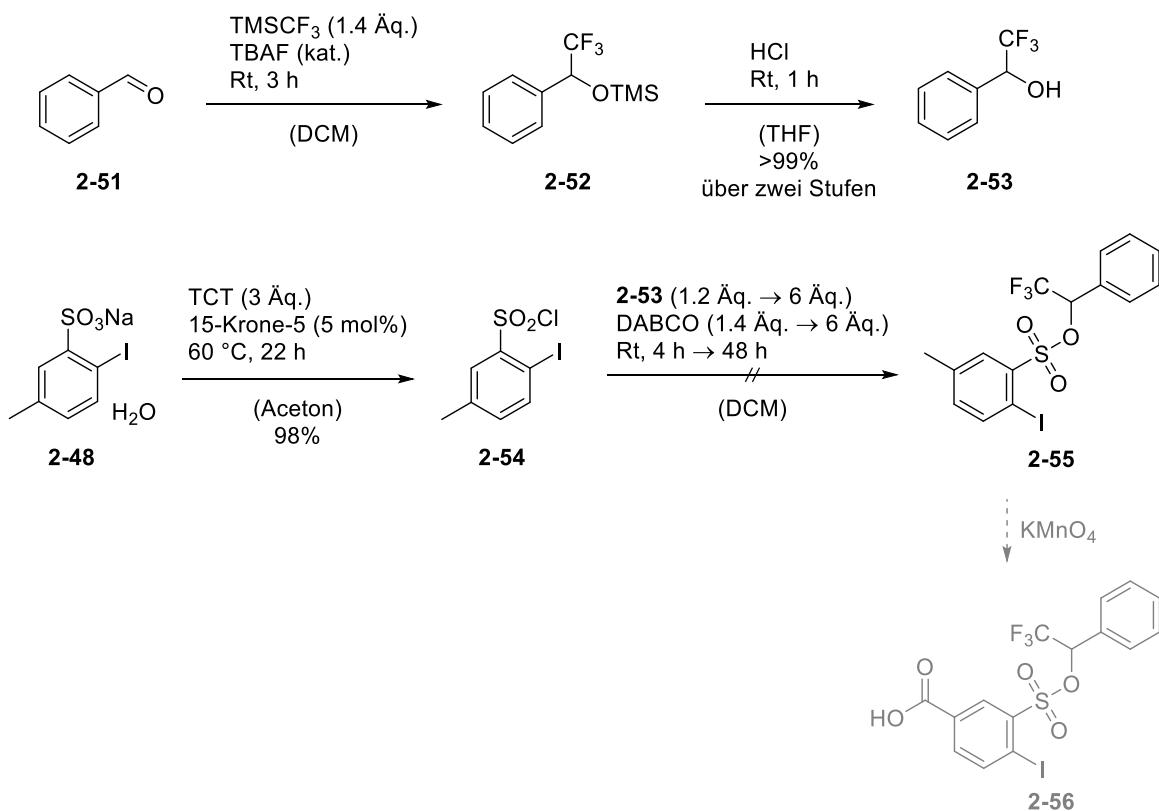
Für den Einbau der IBS-Einheit **2-46** in das Peptid wurde zunächst die erste Möglichkeit getestet, die eine Verknüpfung des Linkers **2-43** und der IBS-Einheit noch vor der SPPS vorsah. Dazu wurde **2-46** im Zuge einer klassischen Peptidkupplung mit HBTU [2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat] aktiviert und mit **2-43** umgesetzt, allerdings konnte das Kupplungsprodukt **2-49** nicht isoliert werden (Schema 73).^[114] Problematisch hierbei war die Natriumsulfonat-Einheit im IBS-Baustein, die für eine hervorragende Löslichkeit im wässrigen Medium sorgte, sodass selbst eine Extraktion mit Ethylacetat unter Absättigung der wässrigen Phase mit Lithiumchlorid nicht ausreichend war, um das Amid **2-49** in die organische Phase zu forcieren. Weiterhin wurde die Synthese eines Succinimids (**2-50**) versucht, um den IBS-Baustein als lagerstabilen Aktivester zu isolieren.^[114] Auch in diesem Fall konnte das Produkt nicht aus der wässrigen Phase isoliert werden (Schema 73).



Schema 73: Missglückter Versuch zur Kupplung des IBS-Bausteins **2-46** mit der unnatürlichen Aminosäure **2-43** und missglückter Versuch der Synthese des Aktivesters **2-50**.^[114]

2.3.1.1. Versuche zur Schützung der Sulfonsäure-Gruppe im IBS-Baustein

Um die Löslichkeit des IBS-Bausteins **2-46** in organischen Lösungsmitteln zu fördern, wurde im Folgenden versucht, die Sulfonsäure-Gruppe zu schützen (Schema 74).^[115] Die dazu notwendige Schutzgruppe **2-53** konnte schnell ausgehend von Benzaldehyd **2-51** über zwei Stufen mit exzellenter Ausbeute erhalten werden.^[115] Die Schützung der Sulfonsäure-Gruppe erforderte ihre Überführung in ein Säurechlorid, sodass sich **2-46** als Substrat aufgrund seiner Carbonsäure-Gruppe als ungeeignet herausstellte. Folglich wurde die Umsetzung zum Sulfonsäurechlorid **2-54** mit dem Sulfonat **2-48** durchgeführt. Nach der Schützung sollte die Carbonsäure-Funktionalität final über eine benzylique Oxidation der Methylgruppe eingeführt werden, jedoch scheiterte dieser Plan an der fehlgeschlagenen Synthese des Sulfonsäureesters **2-55**. Eine Variation der Reaktionsbedingungen, wie zum Beispiel die Erhöhung der Reaktionszeit oder die Zugabe überstöchiometrischer Mengen an DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) und der Schutzgruppe, führten ebenfalls zu keinem positiven Ergebnis, sodass die Schützung des Sulfonats nicht weiter verfolgt wurde.



Schema 74: Synthese der Schutzgruppe **2-53** und Versuche zur Schützung des Sulfonsäurechlorids **2-54**.^[115]

2.3.2. Festphasensynthese (Solid-Phase-Peptide-Synthesis SPPS)

Da die Schützung des Sulfonsäurechlorids **2-55** nicht erfolgreich war, sollte die Verknüpfung des IBS-Bausteins **2-46** nach der zweiten Möglichkeit, also *nach* dem Einbau des Linkers **2-41** in das Peptid im Zuge der Festphasensynthese, erfolgen (Abbildung 18).^[116] Dazu sollte die unnatürliche Aminosäure **2-41** an der gewünschten Stelle innerhalb des Peptids eingebaut und nach Entschützung der Boc-Gruppe der IBS-Baustein **2-46** final an das Peptid verknüpft werden. Die Abfolge der einzelnen Reaktionsschritte bei der SPPS ist in Abbildung 18 am Beispiel der Synthese des Peptid-Katalysators **FP-IBS-1-Ox** mit der Sequenz **Alanin-Alanin-Linker-Alanin-Alanin** (**AAXAA**) gezeigt. Die genauen Reaktionsabläufe und verwendeten Reagenzien können im experimentellen Teil 2 eingesehen werden. Zuerst erfolgte die Kupplung einer Alanin-Einheit (abgekürzt: **A**) über den C-Terminus an das Harz **2-57** (Schritt 1). Anschließend wurde die

Fmoc-Schutzgruppe am N-Terminus der gekuppelten Aminosäure abgespalten (Schritt 2) und die beiden ersten Schritte nach Belieben wiederholt, bis die gewünschte Aminosäuresequenz (in diesem Fall **2-60**) aufgebaut war. Bei der dritten Kupplung wurde die im Vorfeld synthetisierte unnatürliche Aminosäure **2-41** (abgekürzt: **X**) anstelle der Alanin-Einheit verwendet. Im dritten Schritt wurde der freie N-Terminus am Ende der Sequenz Acetyl-geschützt (**2-61**), bevor die Boc-Schutzgruppe an dem N-Terminus der unnatürlichen Aminosäure-Einheit entfernt wurde (**2-62**, Schritt 4). Schließlich konnte der IBS-Baustein gekuppelt werden (**2-63**, Schritt 5) und nicht reagierte N-Termini wurden Acetyl-geschützt (Schritt 6). Da das Peptid mitsamt dem IBS-Baustein **2-46** an ein Harz gebunden war, spielten Löslichkeitsprobleme keine Rolle mehr. Etwaige Verunreinigungen konnten nach jeder Reaktion durch Waschen und anschließender Filtration des Harzes einfach entfernt werden. Zuletzt wurde das Peptid zum katalytisch aktiven Peptid-Katalysator **FP-IBS-1-Ox** oxidiert (Schritt 7).

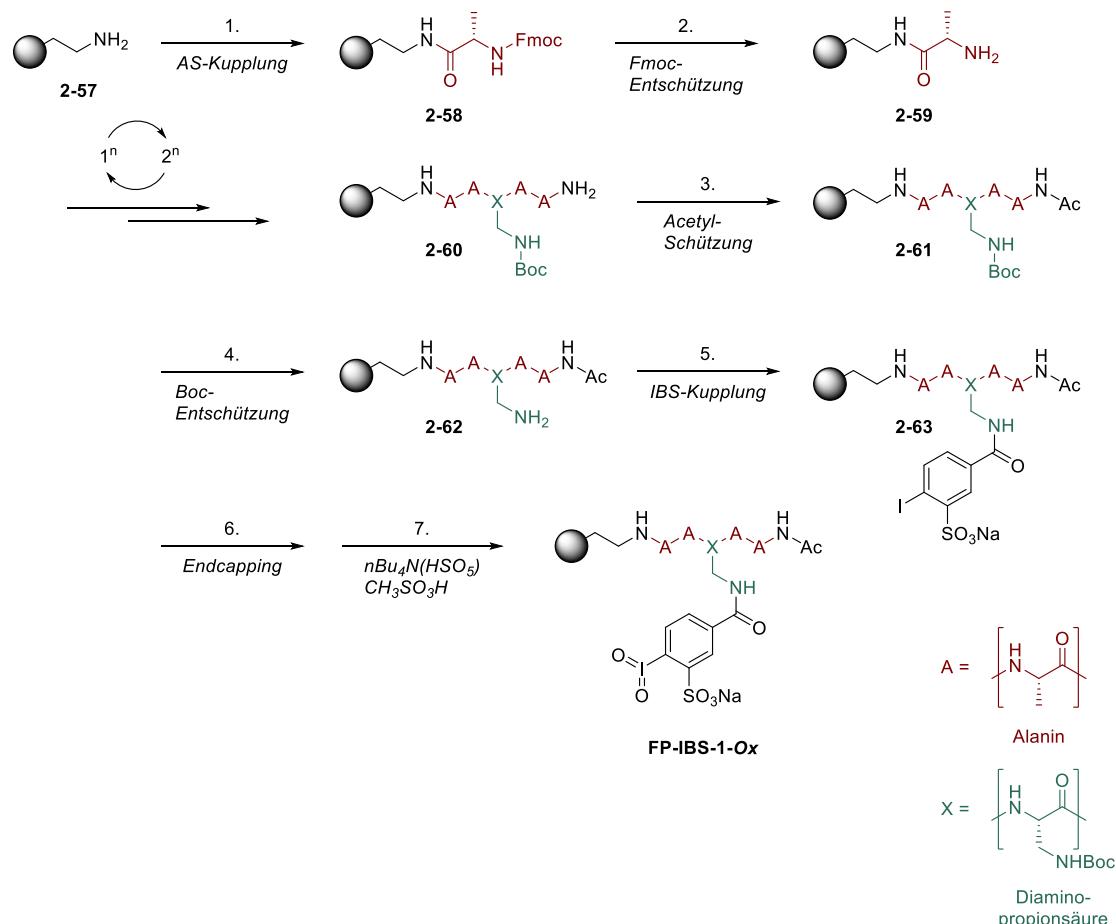


Abbildung 18: Ablauf der SPPS am Beispiel der Synthese des Peptid-Katalysators **FP-IBS-1-Ox**.

2.3.2.1. Beladungsbestimmung und Katalysator-Bibliothek

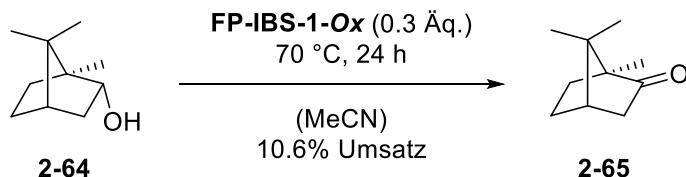
Die theoretische Beladung des Peptid-Katalysators **FP-IBS-1-Ox** wurde im weiteren Verlauf mithilfe von Formel (1) berechnet.^[113] **B** = Beladung des unbehandelten Harzes, **L** = theoretische Beladung des Harzes, **M** = Molmasse der Aminosäuresequenz ohne Schutzgruppen, **P** = Molmasse des Abspaltungsproduktes (in diesem Fall H₂O).

$$L \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = B \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \times \frac{1000}{[1000 + (B \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \times (M - P))] \quad (1)}$$

Für den Peptid-Katalysator **FP-IBS-1-Ox** ergab sich (Formel (2)):

$$L \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = 1,2 \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \times \frac{1000}{[1000 + (1,2 \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \times (794 - 18))] = 0,61 \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \quad (2)}$$

Die theoretische Beladung des Peptid-Katalysators **FP-IBS-1-Ox** betrug somit 0.61 mmol/g. Zur Bestimmung der realen Beladung wurde als Nächstes *L*(*–*)-Borneol **2-64** mit 30 mol% des Peptid-Katalysators **FP-IBS-1-Ox** umgesetzt (Schema 75). Über GC-FID des Rohproduktes konnte schließlich der Umsatz der Reaktion bestimmt werden und darüber Rückschlüsse über die Realbeladung des Harzes gezogen werden. Für die Oxidation von *L*(*–*)-Borneol **2-64** wurde ein Umsatz von 10.6% bestimmt, also ungefähr ein Drittel des maximal erreichbaren Umsatzes. Die theoretische Beladung ließ sich somit auf einen Wert von 0.22 mmol/g korrigieren (Realbeladung). Da die Peptid-Katalysatoren in katalytischen Mengen zugeführt und durch Oxone® *in situ* reoxidiert werden sollten, war diese Beladung für den hier geplanten Zweck, der selektiven



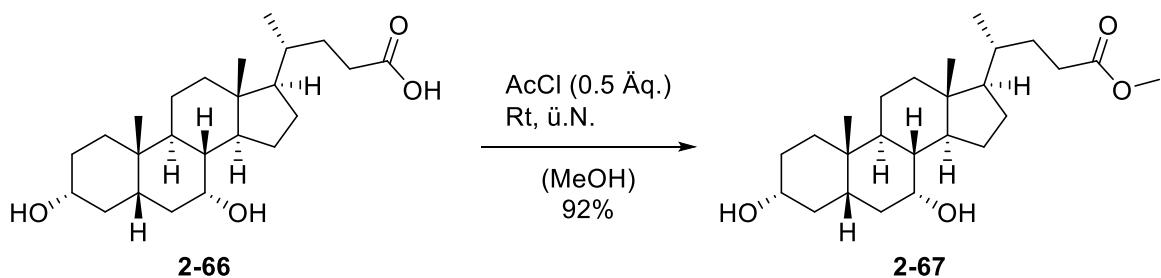
Schema 75: Oxidation von *L*(*–*)-Borneol **2-64** mit Peptid-Katalysator **FP-IBS-1-Ox**.

Oxidation, ausreichend. Die Bestimmung der Realbeladung auf diese Weise war sowohl eine quantitative, als auch eine qualitative Analyse der generierten Peptid-Katalysatoren hinsichtlich ihrer Aktivität.

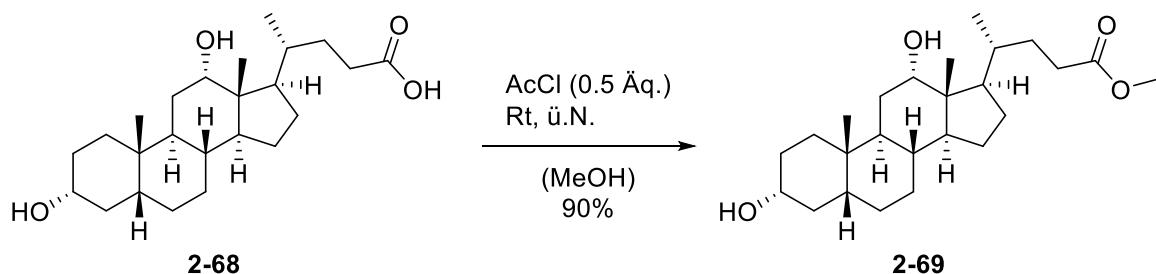
In Tabelle 16 (Kapitel 2.5.2.1.) sind die über SPPS aufgebauten Peptid-Katalysatoren und ihre ermittelten Realbeladungen zusammengefasst. Es wurden 66 verschiedene Katalysatoren mit Beladungen von 0.05 bis 0.53 mmol/g synthetisiert, wobei auf oxidierbare Aminosäuren wie Cystein, Methionin, Serin, Tryptophan und Tyrosin verzichtet wurde.

2.3.3. Selektive Oxidation – Desoxycholsäuren als erste Testsubstrate

Nachdem sich die über SPPS aufgebauten Peptid-Katalysatoren in der Beladungsbestimmung als oxidationsaktiv erwiesen hatten, könnten als Nächstes geeignete Diole zur regioselektiven Oxidation ausgewählt werden. Dabei lag im Vordergrund, möglichst natürlich vorkommende Derivate zu verwenden, um die Attraktivität der Peptid-Katalysatoren für die Wirkstoffentwicklung zu demonstrieren. Die ersten Tests wurden mit Chenodesoxycholsäuremethylester **2-67** und Desoxycholsäuremethylester **2-69** vollzogen, zwei Vertreter der Gallensäuren, die wiederum eine Subklasse der Steroide darstellt.^[117] Die Veresterung der Cholsäuren musste aus Löslichkeitsgründen im Vorfeld durchgeführt werden, da die freien Säuren unlöslich in Acetonitril waren (Schema 76 und Schema 77).^[118]



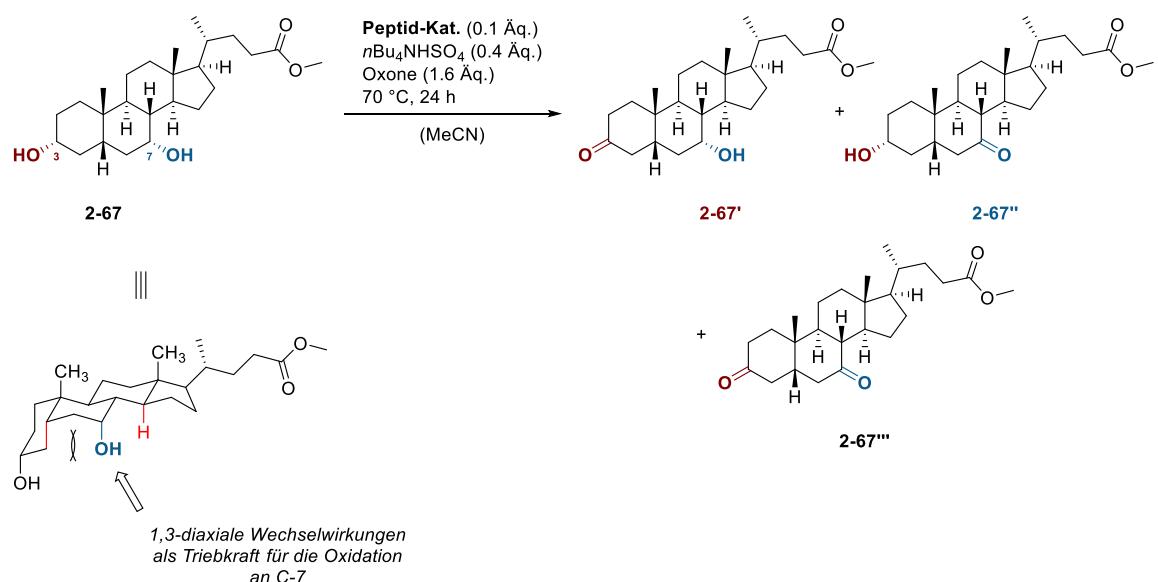
Schema 76: Veresterung der Chenodesoxycholsäure **2-66** zum Ester **2-67**.^[118]



Schema 77: Veresterung der Desoxycholsäure **2-68** zum Ester **2-69**.^[118]

2.3.3.1. Ersten Versuche zur regioselektiven Oxidation der Desoxycholsäuren

Die in Tabelle 16 zusammengefasste Peptid-Katalysator-Bibliothek wurden als Nächstes unter den bereits veröffentlichten Bedingungen von *Kirsch et al.* an den in Kapitel 2.3.3 genannten Cholsäuren getestet, wobei mit dem Screening von Chenodesoxycholsäuremethylester **2-67** begonnen wurde.^[102] Die Peptid-Katalysatoren wurden in katalytischen Mengen zugesetzt, üblicherweise 0.1 Äq. und *in situ* durch Oxone® reoxidiert. Daneben wurden 0.4 Äquivalente *n*-Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Phasen-Transfer-Katalysator eingesetzt. Die Umsätze und die Selektivitäten konnten über $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie des Rohproduktes bestimmt werden, wobei im Vorfeld die Substrate oxidiert und ihre Oxidationsprodukte isoliert wurden, um sie im Roh- $^1\text{H-NMR}$ der Screening-Reaktionen zuordnen zu können. In Tabelle 3 ist ein Teil der Ergebnisse der regioselektiven Oxidation von Chenodesoxycholsäuremethylester **2-67** zusammengefasst.



Schema 78: Mögliche Produkte bei der regioselektiven Oxidation von **2-67** und Rationalisierung der höheren Oxidationsneigung der Hydroxy-Gruppe in 7-Position.

Tabelle 3: Teil der Ergebnisse der regioselektiven Oxidation des Cholsäureesters **2-67** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [2-67' : 2-67'']	2-67''' ^[3] [%]
1 ^[2]	FP-IBS-11-Ox	LAXAL	51	18:82	8
2 ^[2]	FP-IBS-12-Ox	FLXLF	57	20:80	9
3 ^[2]	FP-IBS-13-Ox	LFXFL	57	22:78	15
4	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	87	21:79	22
5	FP-IBS-22-Ox	LXPPP	86	46:54	33
6	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	74	33:67	16
7	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	80	25:75	18
8	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	81	23:77	16
9	Präkatalysator	---	49	4:96	6
10	---	---	21	1:99	n.d.

A= Alanin, F= Phenylalanin, L= Leucin, P= Prolin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-67'''** ist inkludiert. [2] 48 h Reaktionszeit. [3] über ¹H-NMR bestimmt.

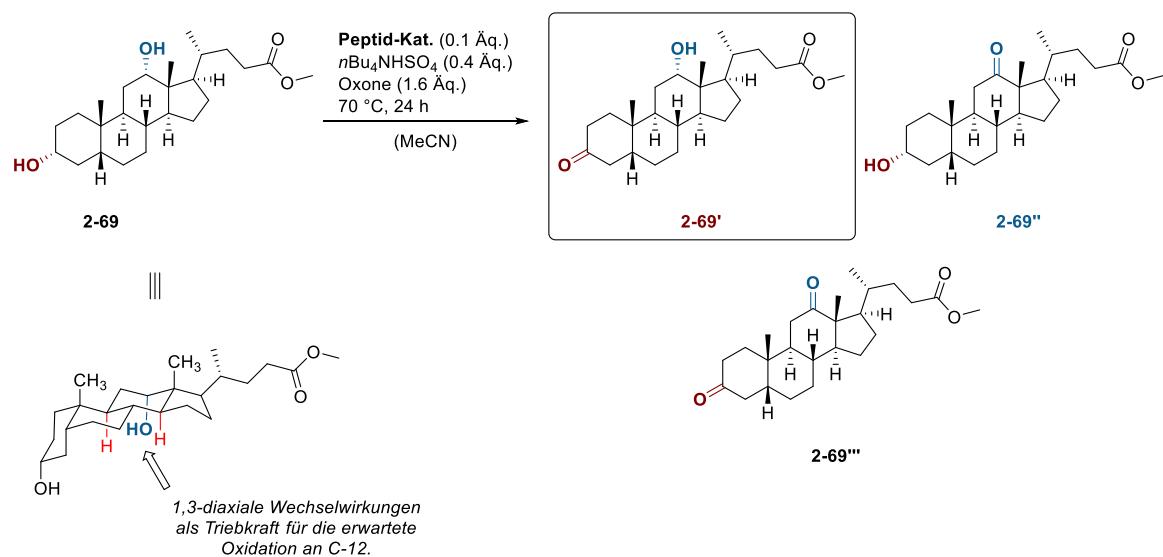
In der Tat zeigten die ersten Tests einen Einfluss der Aminosäuresequenzen der Katalysatoren auf den Ausgang der Oxidation auf (Tabelle 3). Im Vergleich zum Präkatalysator **2-46** (Eintrag 9), dessen Selektivität bei 96:4 zugunsten des 7-Oxo-Produktes **2-67''** lag, konnte mithilfe von Katalysator **FP-IBS-22-Ox** (LXPPP) die Selektivität auf ein annähernd äquimolares Verhältnis von 3-Oxo-Produkt **2-67'** zu 7-Oxo-Produkt **2-67''** verschoben werden (Eintrag 5), wobei auch der Umsatz immens verbessert werden konnte (49% → 86%). Die Einträge 1-4 und 6-8 zeigen ebenfalls Tendenzen in Richtung des 3-Oxo-Produktes **2-67'**, wobei das Ausmaß [114]

der Selektivitätsänderung in allen Fällen ähnlich war (27:63 durchschnittlich). Die der Übersichtlichkeit halber in Tabelle 3 nicht aufgeführten Einträge können im experimentellen Teil 2 (Tabelle 17) eingesehen werden.

In Anbetracht der ungünstigen Ausgangslage der bereits deutlich einseitigen Selektivität des Präkatalysators **2-46** zugunsten des 7-Oxo-Produktes **2-67[“]**, die aufgrund der axialen Position der Hydroxy-Gruppe an C-7 bevorzugt abläuft, war die Wahrscheinlichkeit einer Umkehrung der Selektivität in Richtung des 3-Oxo-Produktes **2-67[‘]** verschwindend gering.^[119] Umso überraschender war es, dass trotz der intrinsischen Oxidationsneigung des Cholsäureesters **2-67** die Selektivität um 42% in Richtung des 3-Oxo-Produktes **2-67[‘]** verschoben werden konnte. Auch wenn der Einfluss der Peptid-Katalysatoren auf die Selektivität der Oxidation damit aufgezeigt werden konnte, wurde das eigentliche Ziel, eine hochgradig selektive Oxidation, zumindest für die Cholsäure **2-67**, verfehlt. Hinzuzufügen ist, dass unter den gegebenen Bedingungen eine nicht vernachlässigbare Hintergrundoxidation durch Oxone[®] stattgefunden hatte (Eintrag 10), die die Ergebnisse der Selektivitätstests zugunsten des 7-Oxo-Produktes **2-67[“]** verfälscht hat. Die Überoxidation zum Dioxo-Produkt **2-67^{““}** fiel mit 6-33% Umsatz ebenfalls hoch aus. Letztendlich wurden weitere Tests am Cholsäureester **2-67** aus den hier genannten Gründen unterlassen.

Unter den gleichen Bedingungen wie zuvor wurde als Nächstes Cholsäureester **2-69** untersucht (Tabelle 4). Die vorläufigen Oxidationstests ergaben eine nur geringfügige Hintergrundoxidation durch Oxone[®] (Eintrag 10) und die Reaktion des Cholsäureesters **2-69** unter Verwendung des Präkatalysators **2-46** war weitestgehend unselektiv (Eintrag 9). Die optimalen Rahmenbedingungen waren somit geschaffen, um die Peptid-Bibliothek noch einmal auf die Probe zu stellen. Tatsächlich stachen zwei der getesteten Peptid-Katalysatoren besonders heraus mit einer vollkommen selektiven Oxidation (>99:1) des Cholsäureesters **2-69** zum 3-Oxo-Produkt **2-69[‘]** (Einträge 1 & 2). Die geringen Umsätze (je 26% und 22%) bei diesen beiden Reaktionen können durch das *Hammond*-Postulat rationalisiert werden, welches grob zusammengefasst den Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität aufzeigt. So sind reaktionsträger Katalysatoren selektiver oder umgekehrt ausgedrückt, sind selektive Katalysatoren

reaktionsträge, was sich wiederum in geringeren Umsätzen widerspiegelt.^[120] Daneben konnten sechs weitere Katalysatoren mit einem durchschnittlichen Umsatz von 76% und einer durchschnittlichen Selektivität von 80:20 zugunsten des 3-Oxo-Produktes **2-69'** überzeugen, wobei sich die Überoxidation zum Dioxo-Produkt **2-69''** mit maximal 14% in Grenzen hielt (Einträge 3-8). Alle nicht in Tabelle 4 aufgeführten Einträge können im experimentellen Teil 2 (Tabelle 18) eingesehen werden.



Schema 79: Mögliche Produkte bei der regioselektiven Oxidation von **2-69** und Rationalisierung der erwarteten Oxidationsneigung der Hydroxy-Gruppe in 12-Position.

Tabelle 4: Teil der Ergebnisse der regioselektiven Oxidation des Cholsäureesters **2-69** mit Peptid-Katalysatoren.

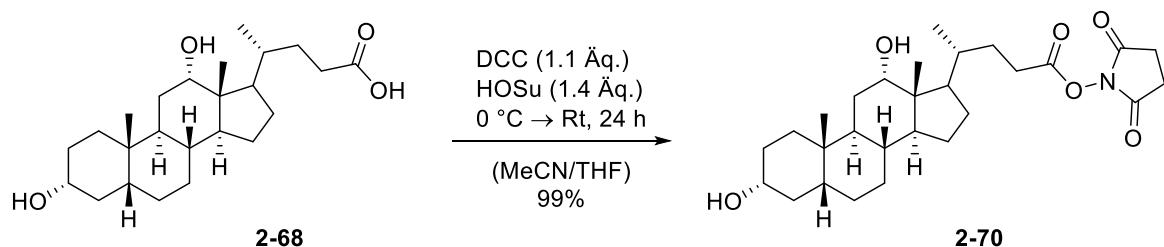
#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [2-69':2-69'']	2-69''^[3] [%]
1	FP-IBS-18-Ox	APXPA	26	>99:1	n.d.
2	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	22	>99:1	n.d.
3	FP-IBS-22-Ox	LXPPP	63	82:18	5
4	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	72	78:22	9
5	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	80	77:23	14
6 ^[2]	FP-IBS-50-Ox	PK'XK'P	80	79:21	13
7 ^[2]	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	84	83:17	13
8 ^[2]	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	76	81:19	10
9	Präkatalysator	---	36	57:43	8
10 ^[2]	---	---	8	50:50	n.d.

A= Alanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-69''** ist inkludiert. [2] 1.2 Åq. Oxone® statt 1.6 Åq. [3] über ¹H-NMR bestimmt.

Letztendlich war die selektive Oxidation an C-3 insofern eindrucksvoll, da eigentlich eine selektive Oxidation an C-12 erwartet wurde, wie durch *Kudova et al.* und *Akamanchi et al.* für die Cholsäure und Derivate unter Verwendung von hypervalenten Iod-Verbindungen beschrieben wurde.^[119,121] Das Hinwegsetzen der Peptid-Katalysatoren über die erwartete Oxidationstendenz demonstrierte, wie schon beim Cholsäureester **2-67**, ihr immenses Potential, das durch die selektive Oxidation weiterer natürlich vorkommender Vertreter voll ausgeschöpft werden sollte.

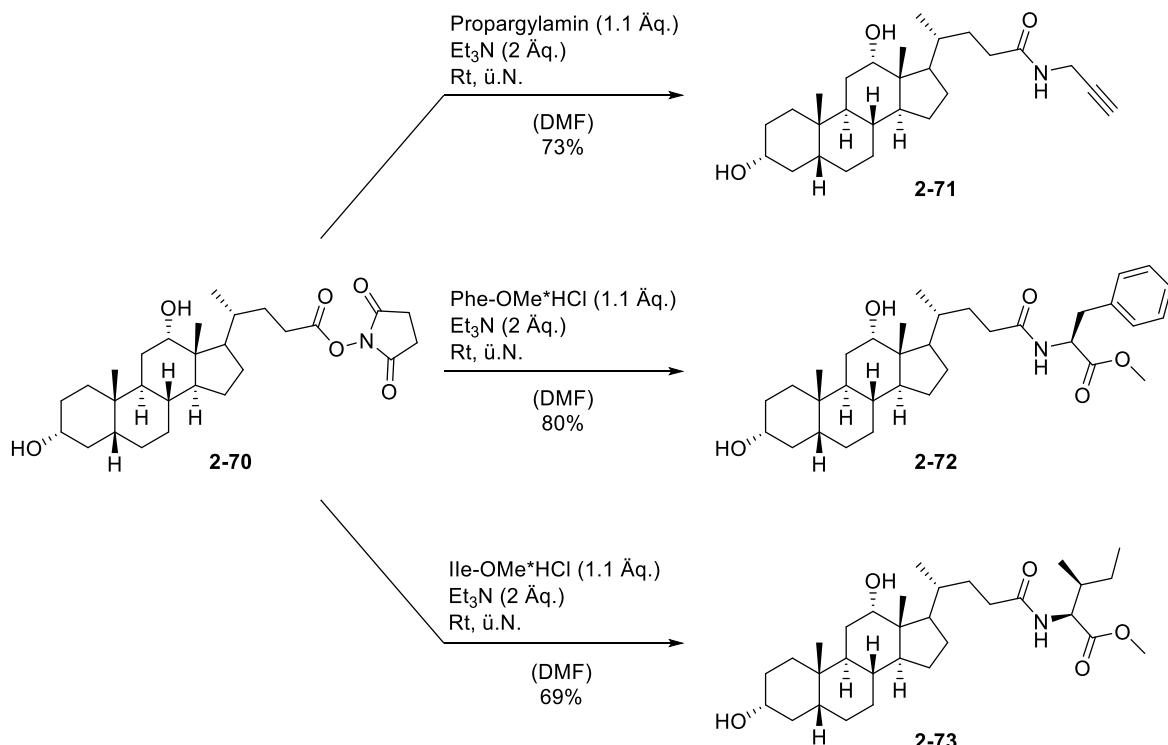
2.3.3.2. Derivatisierung der Desoxycholsäure – Substrat-kontrollierte Induktion von Selektivität

Auffällig an den Ergebnissen der regioselektiven Oxidation des Cholsäureesters **2-69** war die einseitige Oxidationsselektivität, wobei alle getesteten Peptid-Katalysatoren bevorzugt zum 3-Oxo-Produkt **2-69'** geführt haben. Wie einleitend beschrieben, sollten nach Möglichkeit beide Regioisomere selektiv zugänglich gemacht werden, um eine variable Einsetzbarkeit der Katalysatoren zu gewährleisten. Zu diesem Zweck sollte im weiteren Verlauf die Desoxycholsäure **2-68** derivatisiert werden, um eine mögliche Substrat-kontrollierte Selektivität aufzuzeigen. Es wurde angenommen, dass eine gezielte Wechselwirkung zwischen den Seitenketten der Desoxycholsäure-Derivate und den Peptid-Katalysatoren die bevorzugte Oxidation an der 3-Position zugunsten der 12-Position verschieben könnte. Dafür sollte zunächst ein lagerstabiler Aktivester der Desoxycholsäure synthetisiert werden, der mit geeigneten Aminen umgesetzt werden sollte. Desoxycholsäure **2-68** wurde dazu mit *N*-Hydroxysuccinimid umgesetzt und der Aktivester **2-70** in exzellenter Ausbeute erhalten (Schema 80).^[122]

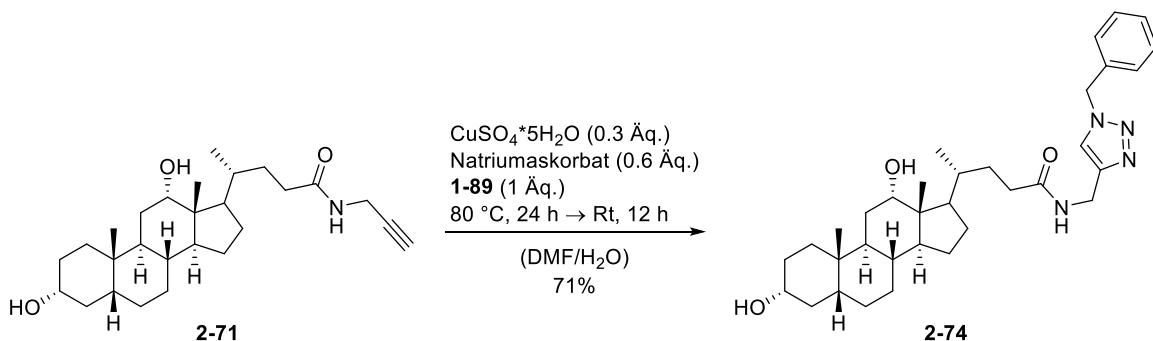


Schema 80: Synthese des Aktivesters **2-70**.^[122]

Der Aktivester **2-70** wurde im Anschluss mit verschiedenen Aminen umgesetzt, darunter die Methylester der Aminosäuren Phenylalanin und Isoleucin (Schema 81), wobei die resultierenden Amide **2-71**, **2-72** und **2-73** in guten Ausbeuten erhalten wurden.^[123] Das Alkin **2-71** wurde als Nächstes im Rahmen einer Kupfer-Klick-Reaktion zum Triazol **2-74** umgewandelt. Dazu wurde das bereits synthetisierte Benzylazid **1-89** verwendet. (Schema 82).^[124]

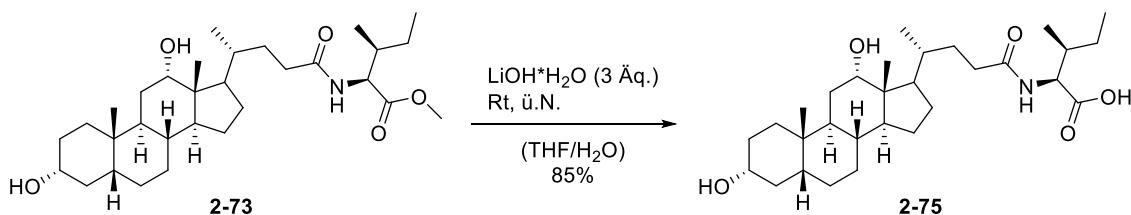


Schema 81: Synthese der Amide **2-71**, **2-72** und **2-73** aus dem Aktivester **2-70**.^[123]



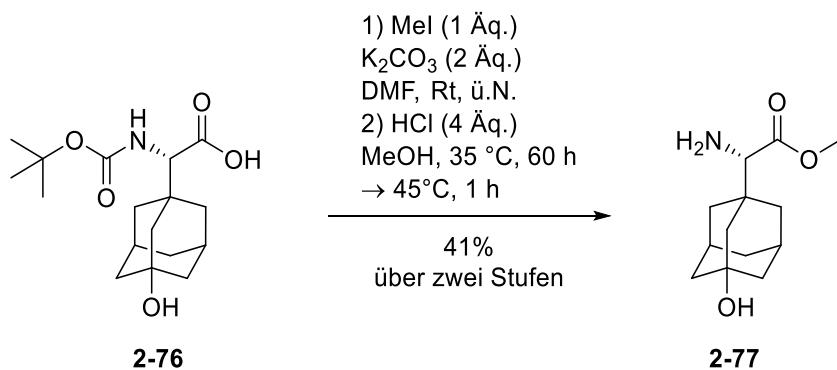
Schema 82: Kupfer-Klick-Reaktion des Alkins **2-71** mit dem Benzylazid **1-89**.^[124]

Das Amid **2-73** wurde zudem verseift und die Carbonsäure **2-75** in sehr guter Ausbeute erhalten (Schema 83).^[125] Die Carbonsäure **2-75** war im Gegensatz zur freien Desoxycholsäure **2-68** löslich in Acetonitril und konnte somit für die Selektivitätstests in Betracht gezogen werden.



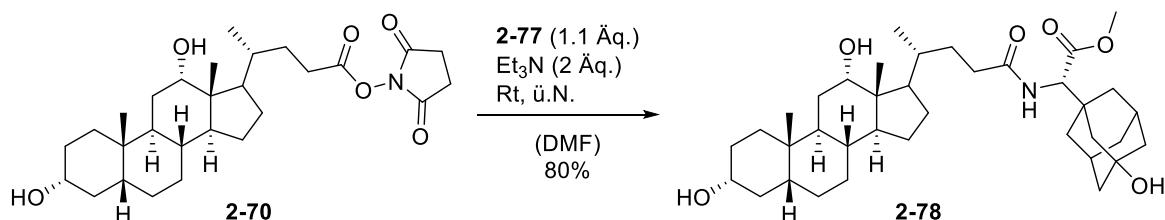
Schema 83: Verseifung des Amids **2-73** zur Carbonsäure **2-75**.^[125]

Auch eine lipophile Gruppe sollte auf ihre Eignung für die Beeinflussung der Oxidationsselektivität in Richtung des 12-Oxo-Produktes überprüft werden. Dazu wurde die käuflich erwerbliche unnatürliche Aminosäure **2-76** im ersten Schritt methyliert und im Anschluss die Boc-Schutzgruppe abgespalten, sodass die unnatürliche Aminosäure **2-77** mit 41% über zwei Stufen isoliert werden konnte (Schema 84).^[126,127]



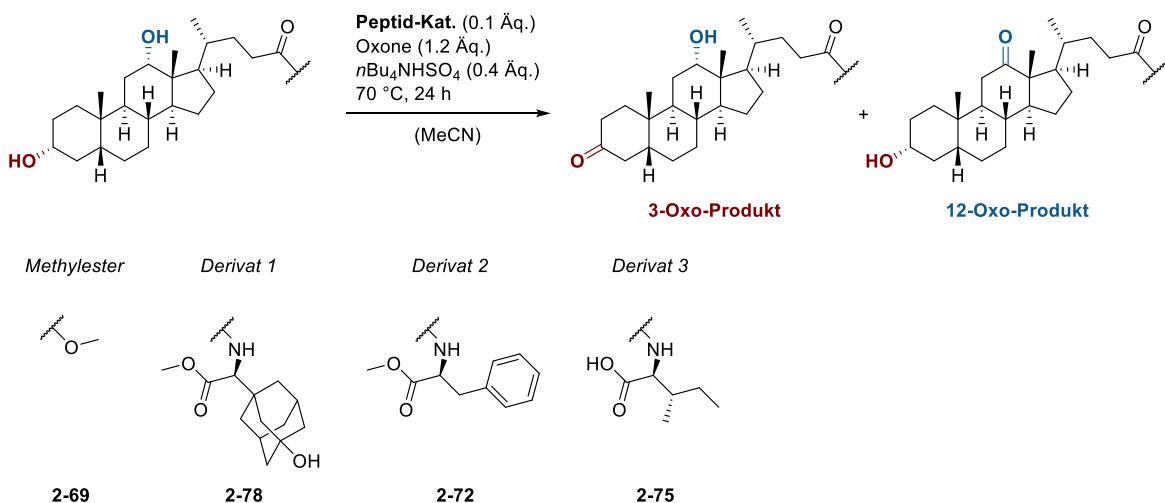
Schema 84: Synthese der unnatürlichen Aminosäure **2-77**.^[126,127]

Schließlich folgte die Kupplung der unnatürlichen Aminosäure **2-77** mit dem Aktivester **2-70** unter den gewohnten Reaktionsbedingungen, wobei das Amid **2-78** in sehr guter Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 85).^[123]



Schema 85: Kupplung des Aktivesters **2-70** mit der unnatürlichen Aminosäure **2-77**.^[123]

Die Selektivitätstests wurden schließlich mit den synthetisierten Derivaten der Desoxycholsäure durchgeführt, wobei die Reaktionsbedingungen leicht abgeändert wurden (Schema 86). Die Menge an Oxone® wurde von 1.6 Äquivalenten auf 1.2 Äquivalente reduziert, um die Hintergrundoxidation und die Überoxidation zum Dioxo-Produkt zu minimieren. Um den Einfluss der Gruppen zu verdeutlichen, wurden die Ergebnisse der Selektivitätstests für jedes Derivat mit denen des Desoxycholsäuremethylesters **2-69** verglichen. Erste Oxidationstests des Triazols **2-74** mit dem Präkatalysator **2-46** hatten eine partielle Zersetzung und eine starke Nebenproduktbildung zur Folge, sodass das Triazol **2-74** schließlich aus der Versuchsreihe entfernt wurde.



Schema 86: Regioselektive Oxidation unter Verwendung der Derivate **2-72**, **2-75** und **2-78**.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Oxidation des Amids **2-78** unter Anwendung der Peptid-Katalysatoren zusammengefasst. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse mit denen der Oxidation des Methylesters **2-69** verdeutlichte erste Anzeichen einer Substrat-kontrollierten Selektivität. Wie z. B. in Einträgen 3 und 4 zu erkennen ist, wurde die Selektivität um fast 50% zugunsten des **12-Oxo-Produktes** verschoben, sodass ein annähernd äquimolares Gemisch der beiden Regioisomere erhalten wurde. Auch in diesem Fall war die Veränderung zwar gravierend, der Erhalt eines 1:1 Gemisches an Isomeren entsprach jedoch nicht dem übergeordneten Ziel. Grundsätzlich ist zu erkennen, dass in bestimmten Fällen eine signifikante Selektivitätsänderung im Vergleich zu **2-69** erwirkt wurde (z.B. Einträge 3, 4, 5 oder 6), in vielen anderen Fällen jedoch waren die Selektivitäten fast identisch (z.B. Einträge 1, 2, 7 oder 9). Dies unterstreicht noch einmal, dass die Derivatisierung für eine beträchtliche Änderung der Selektivität nicht ausreichend ist, sondern dass eine Kombination aus Substrat-kontrollierter Selektivität (durch Derivatisierung der Desoxycholsäure) und Katalysator-kontrollierter Selektivität (durch die Aminosäuresequenz der Katalysatoren) für eine effektive Modifikation der Selektivität unabdingbar ist. Die Verwendung der Katalysatoren **FP-IBS-42-Ox** (DAXAD, Eintrag 5) und **FP-IBS-43-Ox** (AD'XD'A, Eintrag 6) führte zum ersten Mal mit hohen Umsätzen zu einem Überschuss an

Tabelle 5: Teil der Ergebnisse der regioselektiven Oxidation von Derivat **2-78** im Vergleich zu **2-69** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	2-78		2-69	
		Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [3-Oxo:12-Oxo]	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [3-Oxo:12-Oxo]
1	FB-IBS-8-Ox	68	62:38	70	62:38
2	FP-IBS-14-Ox	61	66:34	74	68:32
3	FP-IBS-18-Ox	81	55:45	26	>99:1
4	FP-IBS-19-Ox	45	54:46	22	>99:1
5	FP-IBS-42-Ox	84	40:60	80	65:35
6	FP-IBS-43-Ox	88	44:56	67	64:36
7 ^[2]	FP-IBS-54-Ox	75	81:19	84	83:17
8	2-18	88	50:50	70	70:30
9	Präkatalysator	59	59:41	36	57:43
10	---	4	n.d.	8	50:50

FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt ist inkludiert. [2] 40 h. [3] über ¹H-NMR bestimmt.

generiertem **12-Oxo-Produkt** (je 84%, 40:60 und 88%, 44:56), wobei **FP-IBS-42-Ox** mit einem Umsatz von 33% an Dioxo-Produkt **2-78**“ im Vergleich zu den 39% von **FP-IBS-43-Ox**, etwas besser abgeschnitten hat (Tabelle 20). Auch wenn der Überschuss nur geringfügig war und große Mengen Dioxo-Produkt **2-78**“ gebildet wurden, waren diese Werte im Hinblick auf die bisher dominierende Oxidation der 3-Position ein erster Erfolg. Die Reaktion mit **2-18** (Eintrag 8) verlief vollkommen unselektiv, was wiederum die Existenz einer Peptid-Sequenz und die Verankerung der IBS-Einheit inmitten dieser zur effektiven Induktion einer regioselektiven Oxidation unentbehrlich macht. Die Hintergrundoxidation konnte durch Reduktion der eingesetzten Menge an Oxone® fast vollständig unterdrückt werden (Eintrag 10). Alle Einträge zur regioselektiven Oxidation von **2-78** können im experimentellen Teil 2 (Tabelle 20) eingesehen werden.

In Abbildung 19 sind die erreichten Selektivitäten der Desoxycholsäure **2-69** und ihres Derivats **2-78** in Abhängigkeit des eingesetzten Peptid-Katalysators in einem Netzdiagramm gegenübergestellt. Die Selektivitäten zugunsten des **12-Oxo-Produktes** wurden für jeden Eintrag aus Tabelle 5 unter Einbezug aller Oxidationsprodukte nach Formel (3) berechnet. 3°Oxo = über $^1\text{H-NMR}$ ermittelter Umsatz zum **3-Oxo-Produkt**, 12°Oxo = über $^1\text{H-NMR}$ ermittelter Umsatz zum **12-Oxo-Produkt** und Dioxo = über $^1\text{H-NMR}$ ermittelter Umsatz zum Dioxo-Produkt. Die dazu benötigten Werte wurden Tabelle 19 und Tabelle 21 (experimenteller Teil 2) entnommen.

$$\text{Selektivität} = \frac{12^{\circ}\text{Oxo}}{(3^{\circ}\text{Oxo} + 12^{\circ}\text{Oxo} + \text{Dioxo})} * 100 \quad (3)$$

Die so errechneten Selektivitäten wurden mit der ebenfalls über Formel (3) ermittelten Selektivität des Präkatalysators **2-46** normiert. Für den Präkatalysator ergibt sich somit auf dem Netzdiagramm der Wert 1. Werte über 1 zeigen eine Selektivitätstendenz zugunsten des **12-Oxo-Produktes**. Werte unter 1 dagegen zeigen eine Selektivitätstendenz zugunsten des **3-Oxo-Produktes** auf. Auf diese Weise ist deutlich zu sehen, dass die Selektivitätsänderung zwischen den beiden Cholsäure-Derivaten **2-69** und **2-78** unter Anwendung des Katalysators

FP-IBS-19-Ox (VPXPV) am größten war, wobei für **2-78** eine Selektivität von 36% (normiert: 1,1) und für **2-69** eine Selektivität von 1% (normiert: 0,03) zugunsten des **12-Oxo-Produktes** berechnet wurde. Die beste Selektivität für **2-78** zugunsten des **12-Oxo-Produktes** wurde unter Anwendung des Katalysators **FP-IBS-42-Ox** (DAXAD) erzielt (37%, normiert: 1,15).

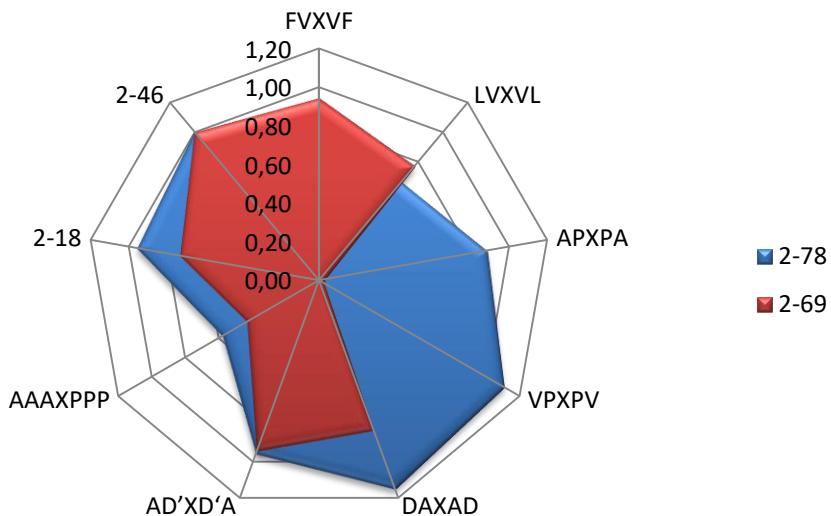


Abbildung 19: Netzdiagramm der erzielten Selektivitäten für **2-78** und **2-69** in Abhängigkeit des eingesetzten Peptid-Katalysators. Selektivität = $12\text{-Oxo}/(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo})^*100$. Die Selektivitäten wurden mit der Selektivität des Prækatalysators (**2-46**) normiert.

Der nächste Testlauf wurde mit dem Phenylalanin-basierten Derivat **2-72** durchgeführt (Tabelle 6), angefangen mit einer vernachlässigbaren Hintergrundoxidation (Eintrag 10) und einer annähernd unselektiven Oxidation mit dem Prækatalysator **2-46** (Eintrag 9). Durch das Screening konnte eine signifikante Verschiebung der Oxidationsselektivität zugunsten des **12-Oxo-Produktes** katalysiert werden, wobei unter Anwendung von **FP-IBS-37-Ox** (Eintrag 5) die bisher beste Selektivität (30:70) erzielt wurde, mit einem Selektivitätssprung von 43% im Vergleich zur Oxidation von **2-69** mit demselben Katalysator (73:27). Die Katalysatoren **FP-IBS-39-Ox** (Eintrag 6) und **FP-IBS-40-Ox** (Eintrag 7) hatten ebenfalls überzeugende Werte geliefert, mit jeweils 35:65 und 33:67 und Umsätzen von 68% und 48%. Im Vergleich dazu lagen die Selektivitäten der beiden zuletzt genannten Katalysatoren bei der Oxidation von **2-69** im Schnitt um 33% mehr in Richtung des **3-Oxo-Produktes**, was den Einfluss der Seitenkette auf die Selektivität aufs Neue unter Beweis stellte. Ungeachtet dessen wurde unter

Tabelle 6: Teil der Ergebnisse der regioselektiven Oxidation von Derivat **2-72** im Vergleich zu **2-69** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	2-72		2-69	
		Umsatz ^[1,5] [%]	Selektivität ^[5] [3-Oxo:12-Oxo]	Umsatz ^[1,5] [%]	Selektivität ^[5] [3-Oxo:12-Oxo]
1^[2]	FP-IBS-1-Ox	65	34:66	3	58:42
2 ^[3]	FP-IBS-11-Ox	76 (72)	58:42 (55:45)	51	60:40
3 ^[4]	FP-IBS-12-Ox	82 (59)	59:41 (62:38)	79	73:27
4 ^[4]	FP-IBS-13-Ox	80 (61)	65:35 (59:41)	83	64:36
5	FP-IBS-37-Ox	57	30:70	74	73:27
6	FP-IBS-39-Ox	68	35:65	84	67:33
7	FP-IBS-40-Ox	48	33:67	78	67:33
8	2-18	71	43:56	70	70:30
9 ^[2]	<i>Präkatalysator</i>	51	54:46	36	57:43
10 ^[2]	---	3	n.d.	8	50:50

FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt ist inkludiert. [2] 30 h Reaktionszeit. [3] Zweifachbestimmung. [4] Zweifachbestimmung - erster Testlauf: 40 h Reaktionszeit, zweiter Testlauf: 24 h Reaktionszeit. [5] über ¹H-NMR bestimmt.

Verwendung von **FP-IBS-1-Ox** (Eintrag 1) das effizienteste Resultat erreicht mit einem Umsatz von 65%, einer Selektivität von 34:66 und einem Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-72**“ von nur 13% (Tabelle 22). Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-72**“ bei den Einträgen 5, 6 und 7 betrug mindestens 20% (Tabelle 22). Auch die Reproduzierbarkeit der katalytischen Oxidation sollte auf die Probe gestellt werden. Dazu wurden per Zufallsprinzip zwei Katalysatoren ausgewählt und die katalytische Oxidation zweimal durchgeführt. Im Fall der Einträge 3 und 4 wurde der erste Testlauf 40 Stunden lang gerührt, der zweite (die eingeklammerten Werte in Tabelle 6) nur 24 Stunden. Wie sich aus diesen Tests herauskristallisierte, waren die erreichten Selektivitäten nicht von der Reaktionszeit abhängig, da sich in beiden Fällen die Selektivitäten zwischen dem ersten und dem zweiten Testlauf kaum unterschieden (je 59:41 → 62:38 und 65:35 → 59:41). Lediglich auf den Umsatz hatte die Kürzung der Reaktionszeit Auswirkungen (je 82% → 59% und 80% → 61%). Diese Beobachtung sollte durch einen erneuten doppelten Testlauf bestätigt werden, indem diesmal beide Oxidationsreaktionen gleich lange gerührt werden sollten. Wie sich durch Eintrag 2 bestätigte, wurden für beide Testläufe nahezu identische Werte erhalten (76% → 72%, 58:42 → 55:45). Die Oxidation mit dem Katalysator **2-18** war, wie für **2-69**

auch, unselektiv (Eintrag 8). Alle Einträge zur regioselektiven Oxidation von **2-72** können im experimentellen Teil 2 (Tabelle 22) eingesehen werden.

Die über Formel (3) errechneten Selektivitäten der Oxidationen von **2-72** (Tabelle 23) und **2-69** (Tabelle 19) wurden erneut in einem Netzdiagramm gegenübergestellt (Abbildung 20). Die größte Diskrepanz zwischen den beiden Cholsäure-Derivaten war in diesem Fall unter Anwendung des Katalysators **FP-IBS-1-Ox** (AAXAA) zu verzeichnen. Die Selektivität der Oxidation von **2-72** lag hier bei 53% (normiert: 1,7) zugunsten des **12-Oxo-Produktes**. Bei der Oxidation von **2-69** mit dem gleichen Katalysator lag die Selektivität lediglich bei 35% (normiert: 1,1) zugunsten des **12-Oxo-Produktes**, also auf einem ähnlichen Niveau wie die des Präkatalysators **2-46** (33%, normiert: 1,0).

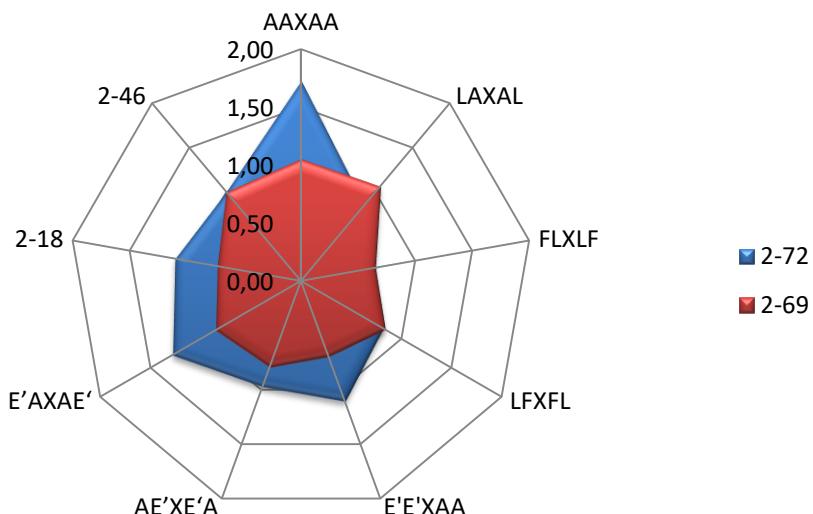


Abbildung 20: Netzdiagramm der erzielten Selektivitäten für **2-72** und **2-69** in Abhängigkeit des eingesetzten Peptid-Katalysators. Selektivität = $12\text{-Oxo}/(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo})^*100$. Die Selektivitäten wurden mit der Selektivität des Präkatalysators (**2-46**) normiert.

Schließlich wurde das Isoleucin-basierte Derivat **2-75** untersucht (Tabelle 7). Letztendlich konnte mithilfe von **FB-IBS-6-Ox** (Eintrag 1) die bisher höchste Oxidations-Selektivität zugunsten des **12-Oxo-Produktes** erhalten werden (10:90). Der niedrige Umsatz von 22% kann hier erneut auf das *Hammond*-Postulat zurückgeführt werden.^[120] Zudem ist der bisher höchste Substrat-kontrollierte Selektivitätssprung im Vergleich zum Methylester **2-69** erfasst worden (**78:22** → **10:90**). Weitere Peptid-Katalysatoren mit einer erwähnenswerten Leistung waren

FP-IBS-42-Ox (31:69, 57%, Eintrag 2) und **FP-IBS-43-Ox** (27:73, 76%, Eintrag 3), wobei unter Berücksichtigung der Menge an generiertem Überoxidationsprodukt **2-75**“, **FP-IBS-42-Ox** mit 12% an Dioxo-Produkt gegenüber den 38% von **FP-IBS-43-Ox**, deutlich besser abgeschnitten hat. Auf eine Oxidation ohne Katalysator zur Ermittlung der Hintergrundoxidation wurde verzichtet, da nach den überarbeiteten Reaktionsbedingungen für **2-78** und **2-72** vernachlässigbare Kleinstmengen an Oxidationsprodukten generiert wurden. Eine Doppelbestimmung der Selektivität unter Verwendung des Präkatalysators **2-46** ergab in beiden Fällen eine unselektive Oxidation (Eintrag 4). Alle Einträge zur regioselektiven Oxidation von **2-75** können in Tabelle 24 eingesehen werden.

Tabelle 7: Teil der Ergebnisse der regioselektiven Oxidation von Derivat **2-75** im Vergleich zu **2-69** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	2-75		2-69	
		Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [3-Oxo:12-Oxo]	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [3-Oxo:12-Oxo]
1	FP-IBS-6-Ox	22^[2]	10:90	8	78:22
2	FP-IBS-42-Ox	57	31:69	80	65:35
3	FP-IBS-43-Ox	76	27:73	67	64:36
4 ^[4]	Präkatalysator	53 (51)	43:57 (50:50)	36	57:43

FP= Feste Phase, [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt ist inkludiert. [2] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt war nicht quantifizierbar und ist deswegen nicht im Gesamtumsatz einbezogen. [3] über ¹H-NMR bestimmt. [4] Zweifachbestimmung.

Auch die Ergebnisse der selektiven Oxidation von **2-75** wurden mit denen des Cholsäuremethylesters **2-69** in einem Netzdiagramm verglichen (Abbildung 21). Wie deutlich zu erkennen ist, konnte unter Anwendung des Katalysators **FP-IBS-6-Ox** (VVXVV) der bisher höchste, Substrat-bedingte Selektivitätssprung erfasst werden, wobei für **2-75** eine Selektivität von 90% (normiert: 2,6) und für **2-69** eine Selektivität von 22% (normiert: 0,66) zugunsten des **12-Oxo**-Produktes erzielt wurde.

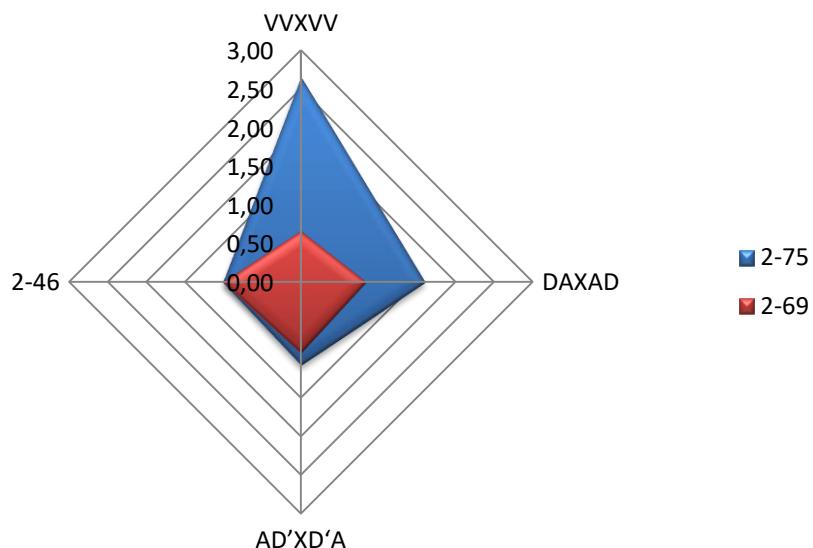


Abbildung 21: Netzdiagramm der erzielten Selektivitäten für **2-75** und **2-69** in Abhängigkeit des eingesetzten Peptid-Katalysators. Selektivität = $12\text{-Oxo}/(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo})^*100$. Die Selektivitäten wurden mit der Selektivität des Präkatalysators (**2-46**) normiert.

Die Ergebnisse, die am meisten herausgestochen sind, sind noch einmal in Tabelle 8 zusammengefasst. Wie sich herausgestellt hat, konnte durch ein Zusammenspiel von Desoxycholsäure-Derivatisierung (Substrat-kontrollierte Selektivität) und der vielseitigen Katalysator-Bibliothek (Katalysator-kontrollierte Selektivität) die Selektivität von **>99:1** zugunsten des **3-Oxo-Produktes** auf **10:90** zugunsten des **12-Oxo-Produktes** umgekehrt werden.

Tabelle 8: Zusammenfassung der besten Ergebnisse aus Kapitel 2.3.3.2.

SM	Katalysator	Sequenz	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [3-Oxo:12-Oxo]	Dioxo- Produkt ^[3] [%]
2-69	FP-IBS-18-Ox	APXPA	26	>99:1	n.d.
2-78	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	70	39:61	23
2-72	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	65	34:66	13
2-75	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	22 ^[2]	10:90	n.q.

A= Alanin, D= Asparaginsäure, P= Prolin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert, n.q. = nicht quantifizierbar, SM = Startmaterial. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt ist inkludiert. [2] Dioxo-Produkt war nicht quantifizierbar und ist deswegen nicht im Umsatz einbezogen. [3] über $^1\text{H-NMR}$ bestimmt.

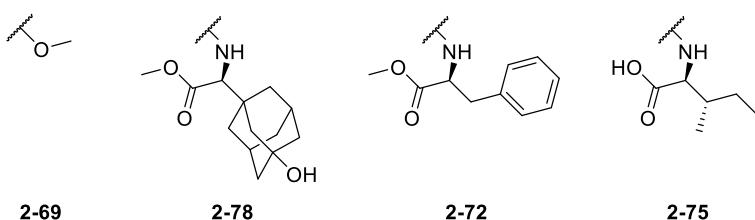


Abbildung 22: Seitenketten der Cholsäure-Derivate.
[127]

Eine mögliche Rationalisierung der Selektivitätsumkehrung ist in Abbildung 23 gezeigt. Es wurde angenommen, dass im Fall der Desoxycholsäure **2-69** (Abbildung 23, **A**) die Hydroxy-Gruppe an C-3 durch den sterischen Anspruch der Peptid-Katalysatoren leichter zugänglich ist als die Hydroxy-Gruppe an C-12. Umgekehrt, wurde durch die Derivatisierung der Desoxycholsäure zur Carbonsäure **2-75** (Abbildung 23, **B**) eine Wechselwirkung zwischen dem Peptid-Rückrat der Katalysatoren und der Desoxycholsäure-Seitenkette über Wasserstoffbrückenbindungen angenommen, die wiederum zu einer Annäherung der IBS-Einheit an die Hydroxy-Gruppe an C-12 geführt haben könnte. Damit wurde das Ziel, beide Oxo-Produkte selektiv herzustellen, erreicht. Die nun „schaltbare“ Oxidation der Desoxycholsäure setzte den Anstoß bezüglich weiterer Untersuchungen der Peptid-Bibliothek zur regioselektiven Oxidation diverser anderer Diole.

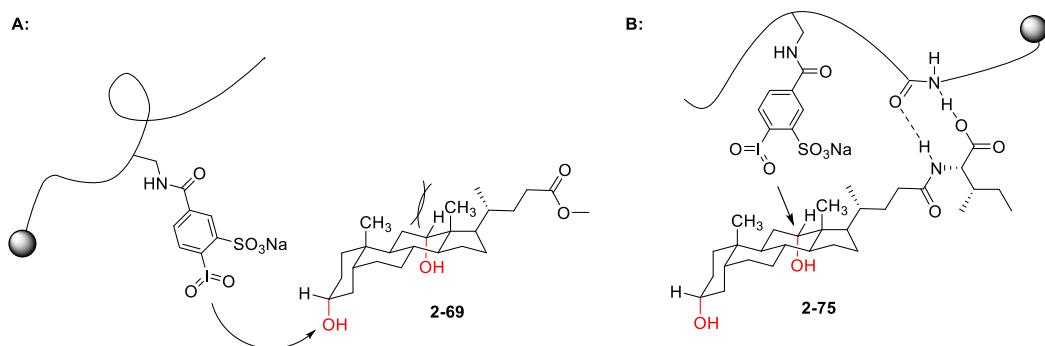
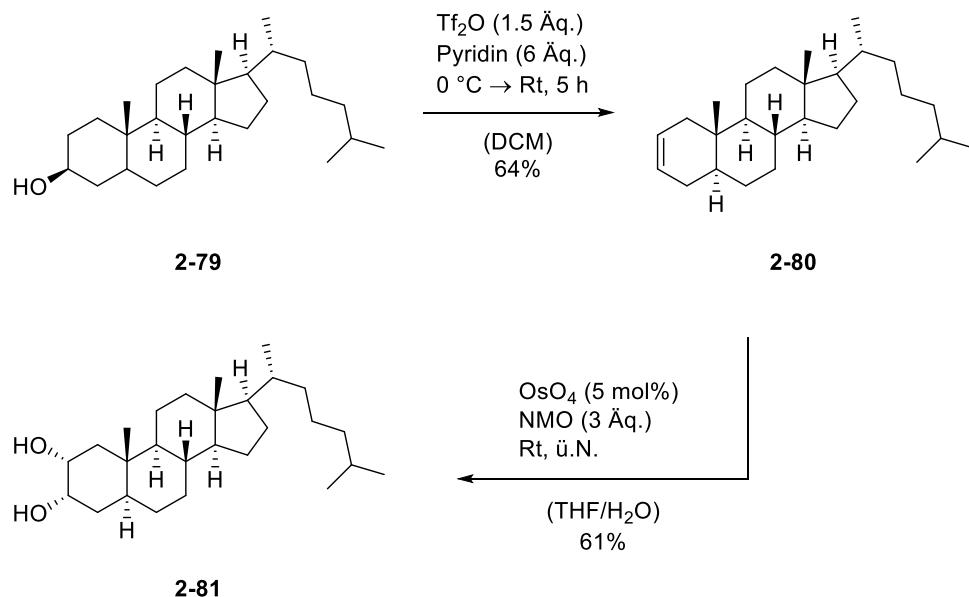


Abbildung 23: Rationalisierung der beobachteten Selektivitäten im Fall der Desoxycholsäure **2-69** und ihres Derivats **2-75**.

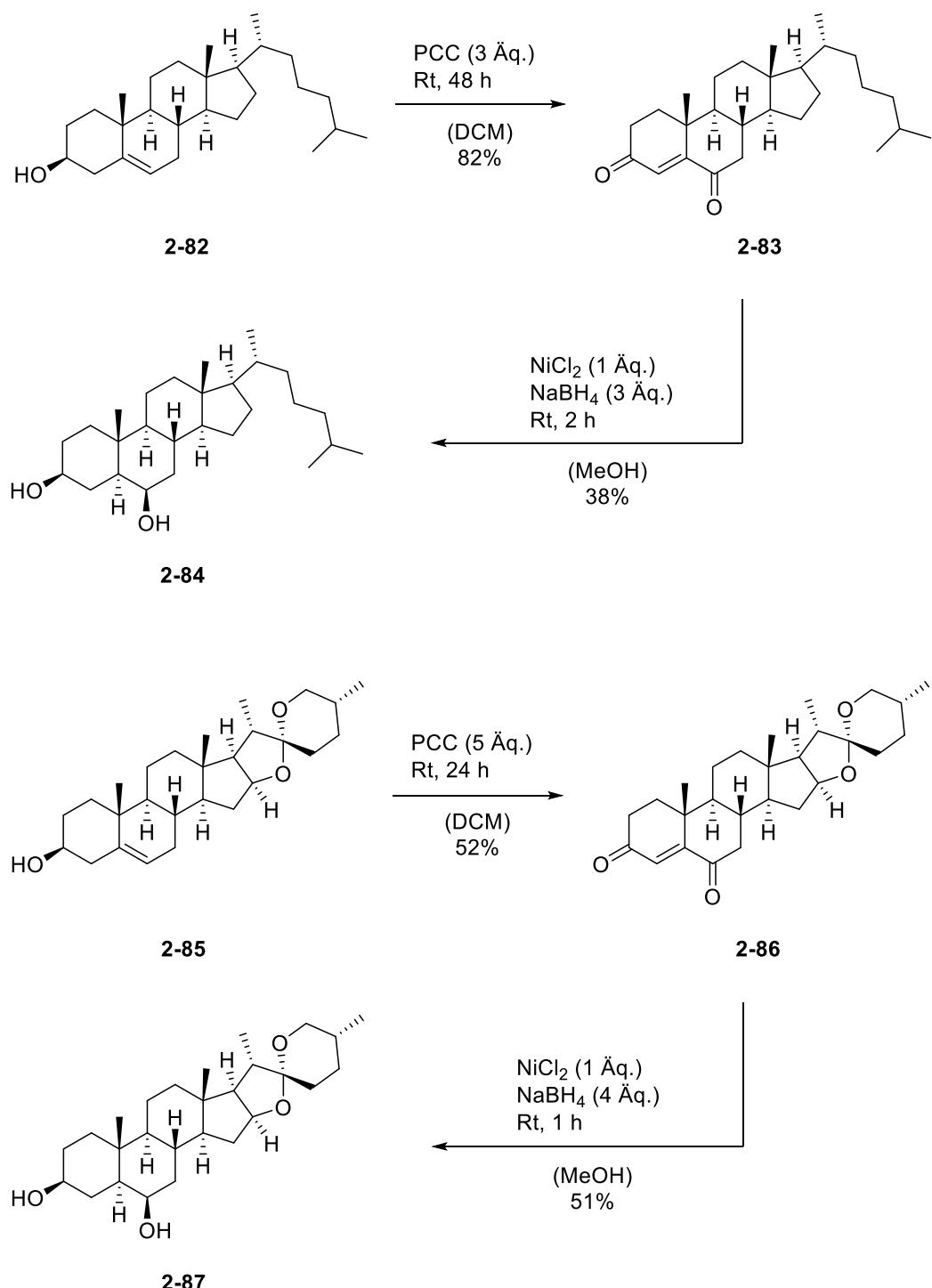
2.3.4. Selektive Oxidation – Synthese diverser natürlich vorkommender Diole

Zur weiteren Untersuchung der Peptid-Bibliothek hinsichtlich einer selektiven Oxidation sollten weitere natürlich vorkommende Diole synthetisiert werden. Der beachtliche Erfolg bei der regioselektiven Oxidation der Desoxycholsäure und ihrer Derivate drängte zur Entscheidung bezüglich weiterer Untersuchungen bei der Klasse der Steroide zu verbleiben. Dementsprechend wurden Steroide aus diversen Subklassen mit maximal zwei freien Hydroxy-Gruppen synthetisiert. Angefangen wurde mit der Synthese des Cholesterin-basierten 1,2-Diols **2-81** (Schema 87). Dafür wurde Alkohol **2-79** zuerst unter den gezeigten Bedingungen in das Alken **2-80** überführt und dieses im weiteren Verlauf dihydroxyliert.^[128,129]



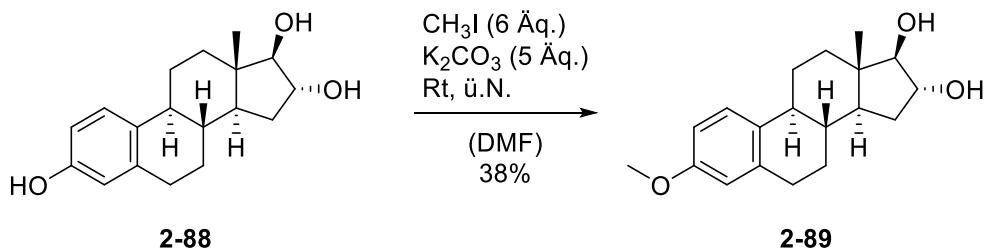
Schema 87: Synthese des 1,2-Diols **2-81**.^[128,129]

Des Weiteren wurde ausgehend von Cholesterin **2-82** mithilfe von PCC (Pyridiniumchlorochromat) im Überschuss das Dienon **2-83** hergestellt, welches anschließend zum Cholesterin-basierten 3,6-Diol **2-84** reduziert werden konnte.^[130] Durch die gleiche Methode, wenn auch unter leicht abgewandelten Reaktionsbedingungen, wurde das Diosgenin-basierte 3,6-Diol **2-87** ausgehend von Diosgenin **2-85** zugänglich gemacht (Schema 88).^[130]



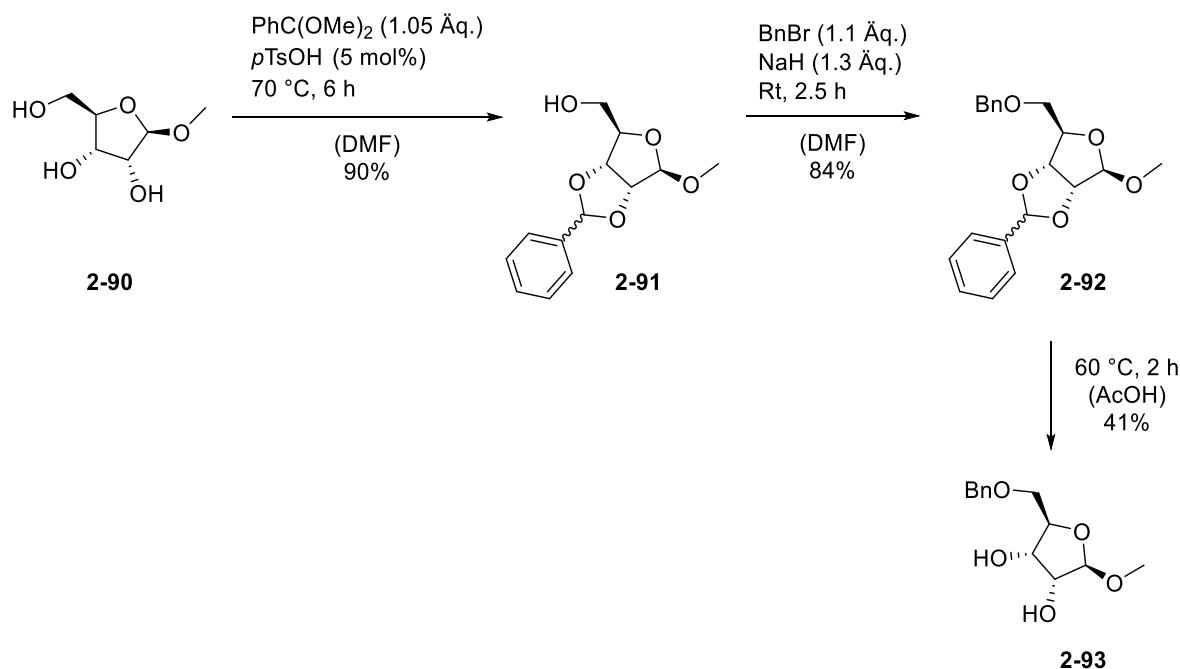
Schema 88: Synthese der 3,6-Diole **2-84** und **2-87**.^[130]

Zuletzt wurde ein weiteres 1,2-Diol, nämlich das Estriol **2-89**, als potenzielles Substrat in Betracht gezogen. Aufgrund der Fähigkeit hypervalenter Iod-Verbindungen, Phenole zu Chinonen zu oxidieren, musste die phenolische Hydroxy-Gruppe im Vorfeld geschützt werden (Schema 89).^[131,132]



Schema 89: Synthese des geschützten Estriols **2-89**.^[131]

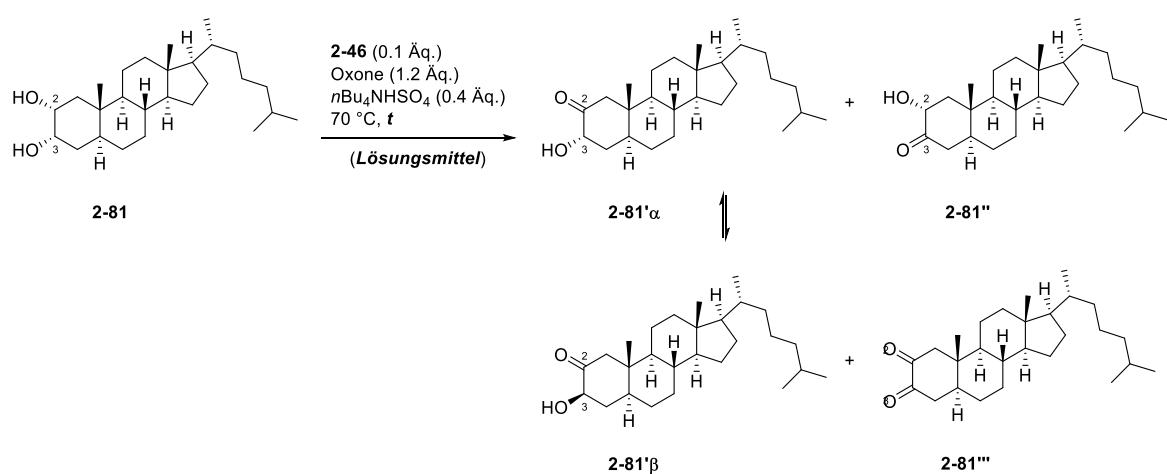
Neben den Steroiden sind Zucker ebenfalls leicht zugängliche, natürlich vorkommende Polyole, die zur regioselektiven Oxidation in Frage kamen. Dazu wurde Methyl- β -D-Ribofuranose **2-90** in einer einleitenden Reaktion zum Benzylidenacetal **2-91** konvertiert, bevor der primäre Alkohol benzyliert werden und der vollständig geschützte Zucker **2-92** erhalten werden konnte. Zuletzt wurde das Acetal wieder gespalten und das Diol **2-93** erhalten (Schema 90).^[133]



Schema 90: Synthese des Diols **2-93** ausgehend von Methyl- β -D-Ribofuranose **2-90**.^[133]

2.3.4.1. Untersuchungen zur selektiven Oxidation diverser Diole

Das Anwendungsspektrum der Peptid-Bibliothek sollte schließlich weiter auf die Probe gestellt werden und die in 2.3.4 synthetisierten Diole regioselektiv oxidiert werden. Mit dem 1,2-Diol **2-81** wurde begonnen, welches von *Kudova et al.* bereits mit DMP hinsichtlich einer selektiven Oxidation untersucht worden war, als Resultat allerdings ein annähernd äquimolares Gemisch der beiden *mono*-Oxidations-Produkte erhalten wurde.^[121] Die erste Reaktion wurde unter den bisher angewendeten Reaktionsbedingungen vollzogen (Eintrag 1, Tabelle 9), führte jedoch in diesem Fall zu keinem Umsatz. Zur Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde deswegen ein überschaubares Screening durchgeführt, wobei auf hohe Umsätze und möglichst geringe Mengen an Überoxidationsprodukt **2-81''** hingearbeitet wurde. Einträge 2 und 3 zeigten Zersetzung oder nur wenig Umsatz; bei den Einträgen 4 und 6 wurden zu große Mengen **2-81''** generiert. Bewährt haben sich die in Eintrag 5 gezeigten Bedingungen mit Essigsäure (AcOH) als Lösungsmittel, einer Konzentration von 0.15 mol/L und einer Reaktionszeit von 15 Stunden. Unter diesen Bedingungen konnte ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen Umsatz (71%) und Dioxo-Produkt **2-29''** (19%) erzielt werden, sodass diese Bedingungen für die weiterführenden Tests mit den Peptid-Katalysatoren verwendet werden sollten.



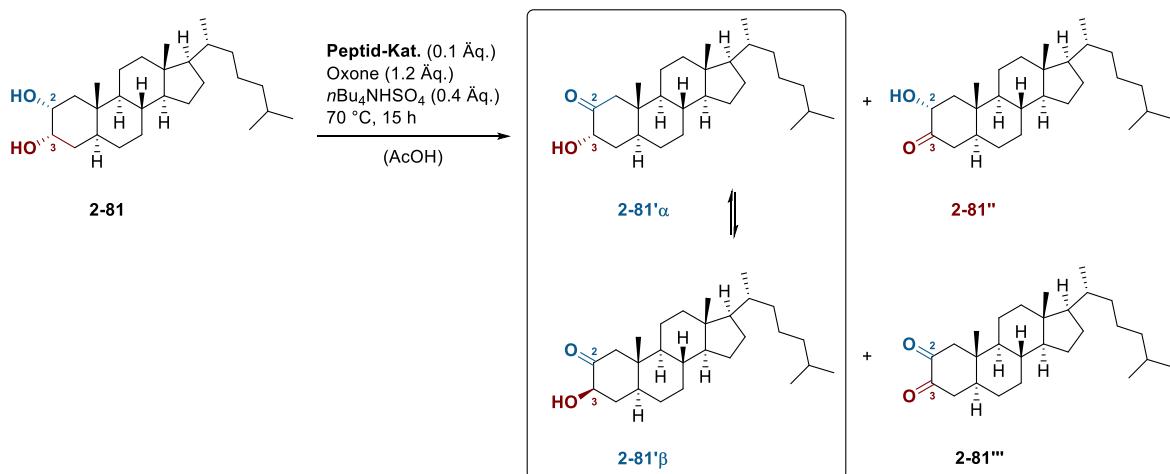
Schema 91: Screening der Oxidation von **2-81** zur Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen.

Tabelle 9: Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen für die regioselektive Oxidation von **2-81**.

#	Reaktionsbedingungen ^[1]	Katalysator	Umsatz ^[2,3] [%]	2-81^{““} ^[2] [%]
1	MeCN, 0.25 M, 24 h	2-46 (0.1 Äq.)	k.U.	---
2	^t BuOH, 0.25 M, 24 h	2-46 (0.1 Äq.)	Zersetzung	---
3	<i>i</i> -Butylacetat, 0.25 M, 24 h	2-46 (0.1 Äq.)	20%	6%
4	AcOH, 0.25 M, 24 h	2-46 (0.1 Äq.)	83%	41%
5	AcOH, 0.15 M, 15 h	2-46 (0.1 Äq.)	71%	19%
6	AcOH, 0.2 M, 15 h	2-46 (0.1 Äq.)	69%	24%

k.U. = kein Umsatz. [1] Nur das Lösungsmittel, die Konzentration und die Reaktionszeit wurden variiert. Die übrigen Reaktionsbedingungen wurden konstant gehalten. [2] über ¹H-NMR bestimmt. [3] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-81^{““}** ist inkludiert.

Die Voruntersuchungen der regioselektiven Oxidation von Diol **2-81** verliefen vielversprechend, da mit dem Präkatalysator **2-46**, gemäß den Beobachtungen von *Kudova et al.*, ein Regiosomeren-Verhältnis von ungefähr 1:1 erzielt wurde (51:49, Eintrag 10).^[121] Gleichermaßen galt für Katalysator **2-18**, bei dem sich, wie zuvor häufig, das fehlende Peptid-Rückrat in der Selektivität wiedergespiegelt hat (51:49, Eintrag 9). Mithilfe von **FP-IBS-28-Ox** (Eintrag 4) konnte die Selektivität massiv zugunsten des 2-Oxo-Produktes **2-81[‘]** optimiert werden, wobei eine Selektivität von 92:8 und ein Umsatz von 47% erreicht werden konnte, mit nur 7% Überoxidation zum Dioxo-Produkt **2-81^{““}**. Weitere Katalysatoren, wie **FP-IBS-14-Ox** (58%, 86:14, Eintrag 1), **FP-IBS-21-Ox** (32%, 87:13, Eintrag 2) und **FP-IBS-26-Ox** (54%, 86:14, Eintrag 3) konnten mit guten Selektivitäten zugunsten



Schema 92: Regioselektive Oxidation von **2-81** unter den optimierten Bedingungen.

Tabelle 10: Teil der Ergebnisse der regioselektiven Oxidation des 1,2-Diols **2-81** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	Aminosäure-sequenz	Umsatz ^[1,2] [%]	Selektivität ^[2] [2-81' : 2-81'']	2-81'''' ^[2] [%]
1	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	58	86:14	11
2	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	32	87:13	1
3	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	54	86:14	9
4	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	47	92:8	7
5	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	65	82:18	7
6	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	68	81:19	17
7	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	64	83:17	8
8	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	49	47:53	10
9	2-18	---	47	51:49	12
10	Präkatalysator	---	71	51:49	19

A= Alanin, D= Asparaginsäure, F= Phenylalanin, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-81''''** ist inkludiert. [2] über ¹H-NMR bestimmt.

des 2-Oxo-Produktes **2-81'** und nur geringen Mengen an Dioxo-Produkt **2-81''''** ebenfalls überzeugen. Einträge 5-7 lieferten ähnlich zufriedenstellende Ergebnisse, mit Umsätzen von durchschnittlich 66%, Selektivitäten im Schnitt von 82:18 und einem Dioxo-Produkt-Anteil von durchschnittlich 11%. Der Katalysator **FP-IBS-44-Ox** (Eintrag 8) führte zum ersten Mal, wenn auch nur marginal, zu einem Überschuss an 3-Oxo-Produkt **2-81''**. Alle anderen Einträge der regioselektiven Oxidation von **2-81** können unter Tabelle 26 eingesehen werden.

Die Analyse der Roh-¹H-NMR-Daten deckte zudem auf, dass **2-81'** immer als Diastereomerengemisch vorlag. Es wurde angenommen, dass die axiale Hydroxy-Gruppe in **2-81'α** über eine säurekatalysierte Keto-Enol-Tautomerie zum thermodynamisch stabileren Hydroxy-Keton **2-81'β** mit der Hydroxy-Gruppe in äquatorialer Position isomerisiert (Abbildung 24).

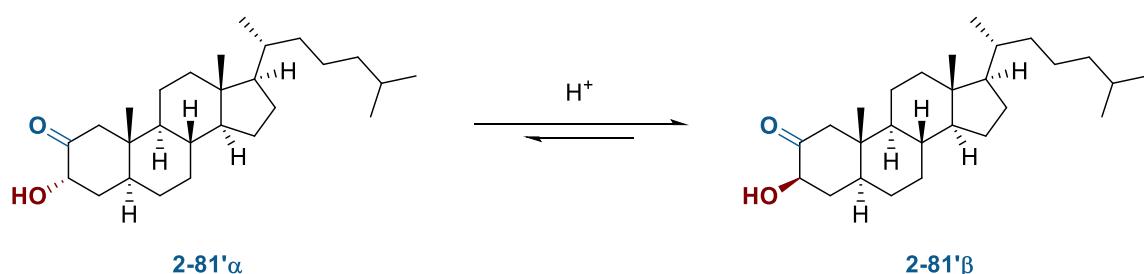
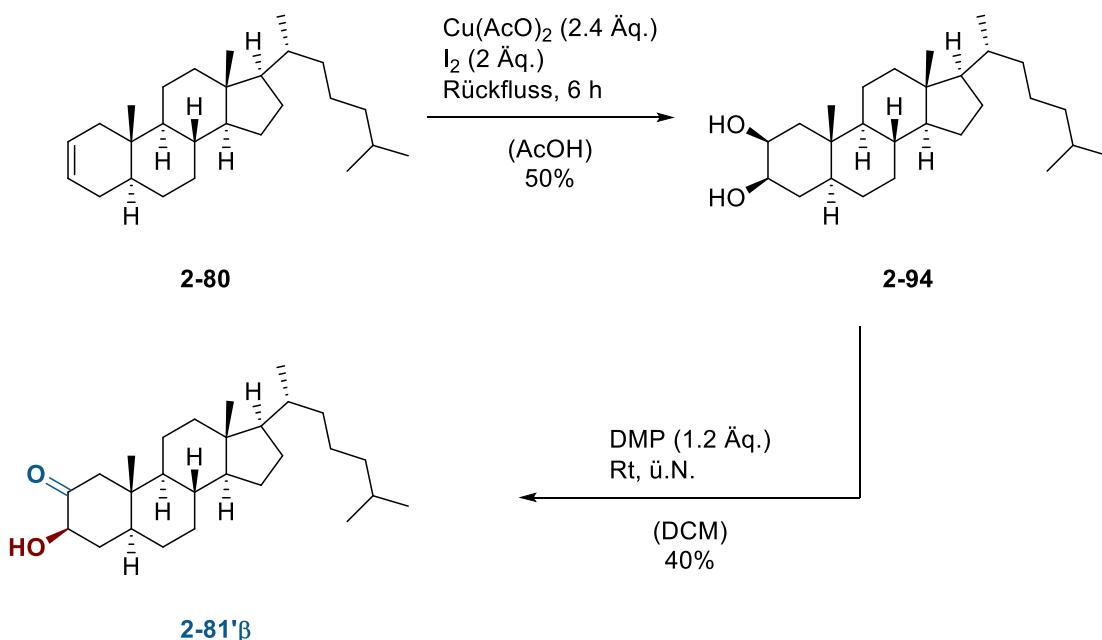


Abbildung 24: Säurekatalysierte Isomerisierung von **2-81'α** zu **2-81'β**.

Das Isomer **2-81'β** wurde gezielt über eine zweistufige Synthese zugänglich gemacht (Schema 93), um die Roh-¹H-NMR-Daten der Screening-Reaktionen von **2-81** mit denen der isolierten Substanz **2-81'β** zu vergleichen.^[134]



Schema 93: Synthese und Isolation von **2-81'β**.^[134]

Wie in Abbildung 25 zu erkennen ist, konnte die Bildung des Hydroxy-Ketons **2-81'β** im Rahmen der regioselektiven Oxidation von **2-81** durch die Peptid-Katalysatoren bestätigt werden. In Anbetracht der Reaktionsbedingungen (AcOH als Lösungsmittel, 70 °C Reaktionstemperatur) war die Annahme einer säurekatalysierten Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren Diastereomer plausibel. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde das Verhältnis der beiden Diastereomere **2-81'α** und **2-81'β** in Tabelle 10 nicht angegeben, sondern in Summe als 2-Oxo-Produkt **2-81'** angegeben. Im experimentellen Teil 2 (Tabelle 26) kann das Verhältnis der Diastereomere eingesehen werden, ist allerdings zur Beurteilung der Qualität der regioselektiven Oxidation ohnehin nicht ausschlaggebend, da die säurekatalysierte Isomerisierung das durch die Peptid-Katalysatoren erzielte Verhältnis zwischen 2-Oxo-Produkt **2-81'** und 3-Oxo-Produkt **2-81''** nicht ändert.

Roh-¹H-NMR der Oxidation von **2-81**
mit Katalysator **FP-IBS-26-Ox**.

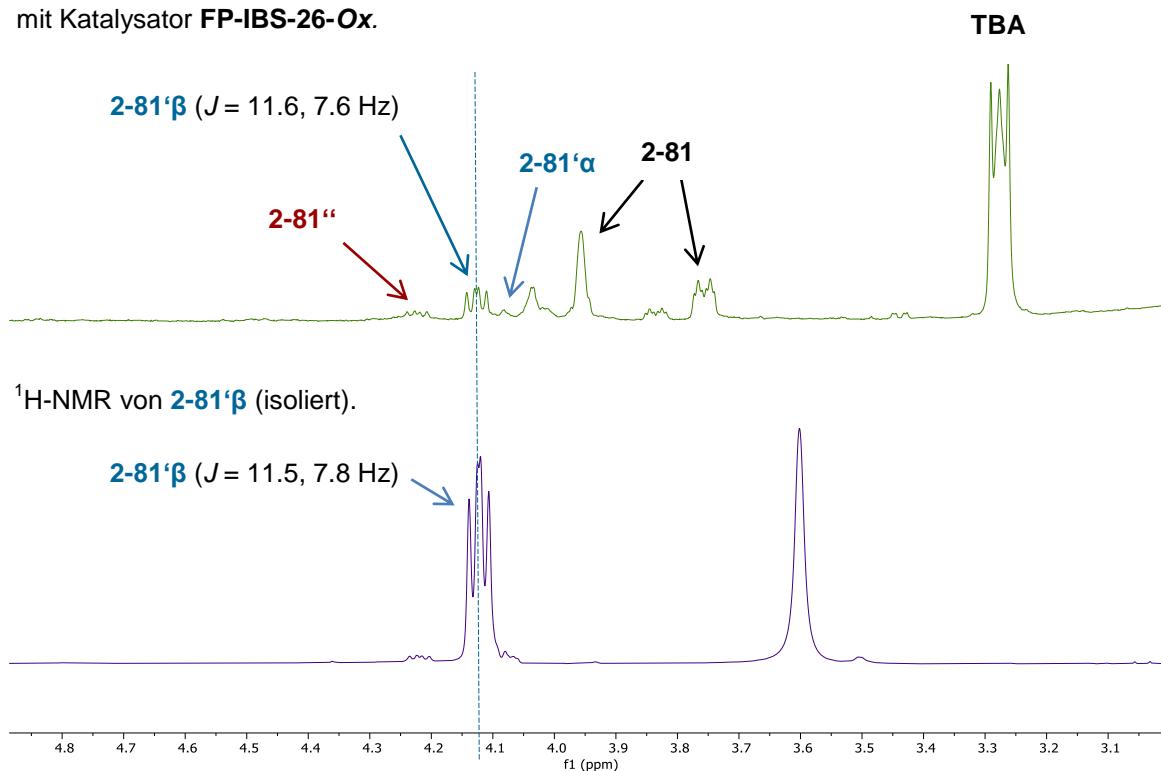
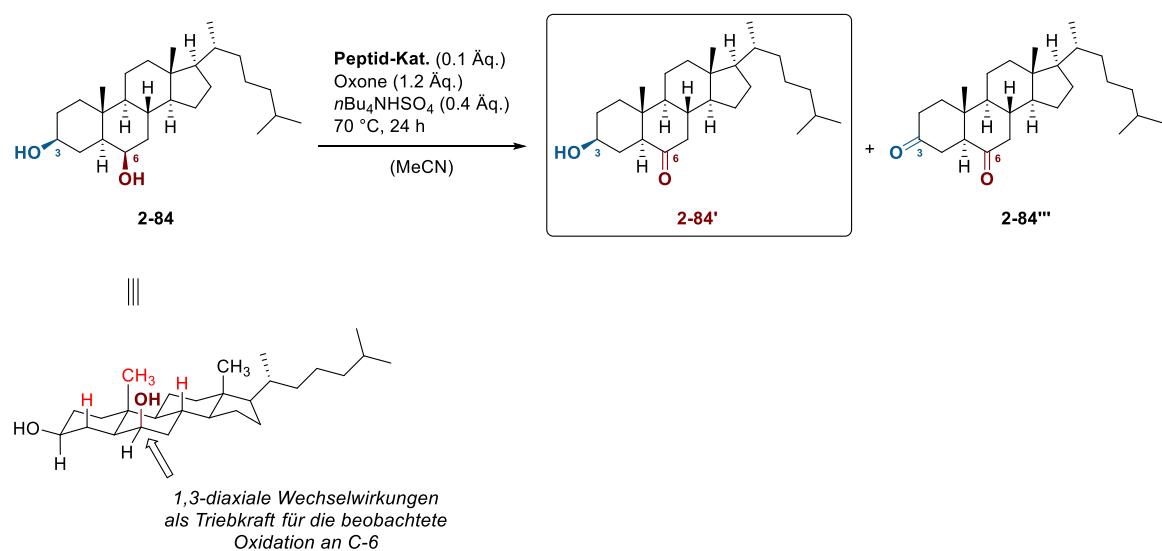


Abbildung 25: Vergleich des ¹H-NMRs des isolierten Hydroxy-Ketons **2-81'β** mit dem Roh-¹H-NMR aus der Oxidation von **2-81** mit dem Peptid-Katalysator **FP-IBS-26-Ox**.

Wenngleich das 3-Oxo-Produkt **2-81''** mit keinem der Katalysatoren selektiv erhalten werden konnte, war die Verschiebung der Selektivität von einer gänzlich unselektiven Oxidation durch den Präkatalysator **2-46** zu einer Selektivität von 92:8 zugunsten des 2-Oxo-Produktes **2-81'** ein überraschender Erfolg, zumal die selektive Oxidation von 1,2-Diolen in der Literatur als große Herausforderung beurteilt wird.^[121]

Beflügelt durch die bisher eminenten Ergebnisse wurde als Nächstes Diol **2-84** hinsichtlich einer regioselektiven Oxidation untersucht (Schema 94). Wie sich herausstellte, führte bereits der Einsatz des Präkatalysators **2-46** bei der Oxidation von **2-84** selektiv zum 6-Oxo-Produkt **2-84'** (Tabelle 11, Eintrag 10), während das 3-Oxo-Produkt nur in Spuren gebildet wurde. Die hohe Oxidationsneigung der Hydroxy-Gruppe in 6-Position könnte durch die in Schema 94 visualisierte, 1,3-diaxiale Wechselwirkung rationalisiert werden, die nach der Oxidation entfällt. Die intrinsische Oxidationsneigung des Diols **2-84** zugunsten des 6-Oxo-Produktes **2-84'** konnte zudem mit keinem der Peptid-Katalysatoren überwunden werden und

das 3-Oxo-Produkt **2-84[“]** nicht selektiv generiert werden (Einträge 1-10). Dennoch wurde die Hydroxy-Gruppe in 3-Position zum Teil adressiert, sodass das Überoxidationsprodukt **2-84^{““}** in nicht vernachlässigbaren Mengen gebildet wurde (Eintrag 10, 28%). Unabhängig davon, über welche Zwischenstufe die Oxidation zum Dioxo-Produkt **2-84^{““}** erfolgte, war eine effektivere Hemmung der Oxidation der Hydroxy-Gruppe in 3-Position durch einen der synthetisierten Peptid-Katalysatoren möglich, um die prädominierende Selektivität zugunsten des 6-Oxo-Produktes **2-84[‘]** zu verfeinern. Hinsichtlich der einleitend dargelegten Vorteile der selektiven Funktionalisierung und der Zielsetzung dieses Projektes war die Reduktion des Dioxo-Produktes **2-84^{““}** zwingend notwendig und konnte durch eine Verminderung der Reaktionszeit nicht so einfach erreicht werden (Einträge 6-9). Letztendlich führte das Screening der Katalysator-Bibliothek zu einer Verbesserung der Selektivität zugunsten des 6-Oxo-Produktes **2-84[‘]** von 72:28 unter Einsatz des Präkatalysators (Eintrag 10) auf bis zu 90:10 mit dem Peptid-Katalysator **FP-IBS-41-Ox** (Eintrag 2). Unter Einsatz von **FP-IBS-51-Ox** (Eintrag 5) konnte zudem ein Umsatz von 99% erzielt werden bei einer guten Selektivität von 84:16. Trotz der etwas schlechteren Selektivität im Vergleich zu Eintrag 2 (90:10), war der Mehrwert dieser Reaktion aufgrund der vollständigen Umsetzung des Startmaterials und der damit entfallenden Separation des Startmaterials vom Produkt **2-84[‘]** offensichtlich. Alle nicht gezeigten Ergebnisse der regioselektiven Oxidation von **2-84** sind im experimentellen Teil 2 unter Tabelle 27 aufgelistet.



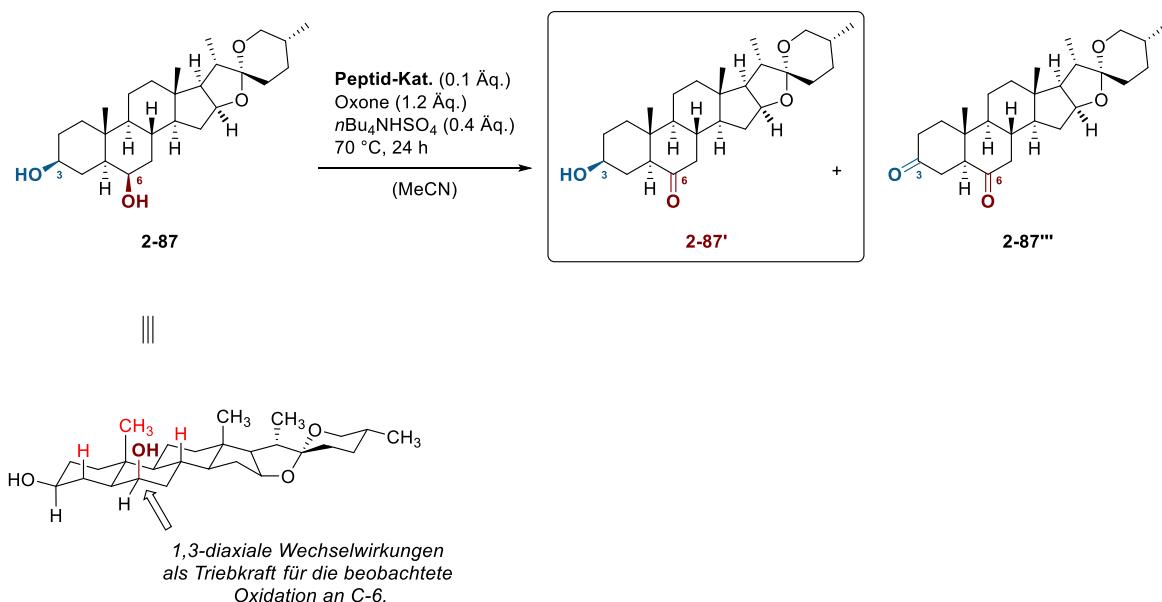
Schema 94: Beobachtete Produkte bei der selektiven Oxidation von **2-84** und Rationalisierung der höheren Oxidationsneigung der Hydroxy-Gruppe in 6-Position.

Tabelle 11: Teil der Ergebnisse der selektiven Oxidation des Diols **2-84** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	Aminosäure-sequenz	Umsatz ^[1] [%]	Selektivität ^[1] [2-84' : 2-84'']
1	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	86	86:14
2	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	83	90:10
3	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	80	88:12
4	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	69	89:11
5	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	99	84:16
6 ^[2]	FP-IBS-62-Ox	FFFXLLL	88	81:19
7 ^[2]	FP-IBS-64-Ox	LLPXPPLL	93	84:16
8 ^[2]	FP-IBS-65-Ox	FFLXLFF	80	83:17
9 ^[2]	FP-IBS-66-Ox	LLFXFLL	92	73:27
10	Präkatalysator	---	77	72:28

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase. [1] über ¹H-NMR bestimmt. [2] 16 h Reaktionszeit.

Als Nächstes wurde Diol **2-87** hinsichtlich einer selektiven Oxidation untersucht (Tabelle 12). Auch in diesem Fall ging die Oxidation zum 6-Oxo-Produkt **2-87'** bevorzugt vonstatten und könnte gemäß Diol **2-84** auf die 1,3-diaxiale Wechselwirkung der Hydroxy-Gruppe mit den rot markierten Substituenten (Schema 95) zurückgeführt werden. Das Nebenprodukt, das auch hier in signifikanten Mengen gebildet wurde und welches unter Kontrolle zu bringen galt, war erneut das Dioxo-Produkt (**2-87''**). Gemäß Eintrag 15, betrug das Verhältnis von 6-Oxo-Produkt **2-87'** zu Dioxo-Produkt **2-87''** unter Verwendung des Präkatalysators **2-46** 71:29. Der Anteil an Dioxo-Produkt **2-87''** war demnach zu hoch und musste reduziert werden. Die Möglichkeit der Reduktion des Dioxo-Produktes über die Verminderung der Reaktionszeit wurde aufgrund der erfolglosen Versuche gleicher Natur bei der selektiven Oxidation von Diol **2-84** nicht versucht. Stattdessen sollte, wie zuvor beim Diol **2-84**, die Adressierung der 3-Position im Molekül durch den Einfluss der Peptid-Sequenz konsequent unterdrückt werden. Unter Verwendung von **FP-IBS-20-Ox** (Eintrag 4) konnte somit die Selektivität zugunsten des *mono*-oxidierten Produktes **2-87'** auf 88:12 verbessert werden. Wie auch zuvor bei **2-84** konnte mit dem Katalysator **FP-IBS-57-Ox** (Eintrag 13) ein vollständiger Umsatz des Startmaterials erreicht werden, wenngleich unter Einbruch der Selektivität (81:19). Eine selektive Umsetzung zum 3-Oxo-Produkt **2-87''** war auch in diesem Fall mit keinem der Peptid-Katalysatoren möglich (Einträge 1-15).



Schema 95: Beobachtete Produkte bei der selektiven Oxidation von **2-87** und Rationalisierung der höheren Oxidationsneigung der Hydroxy-Gruppe in 6-Position.

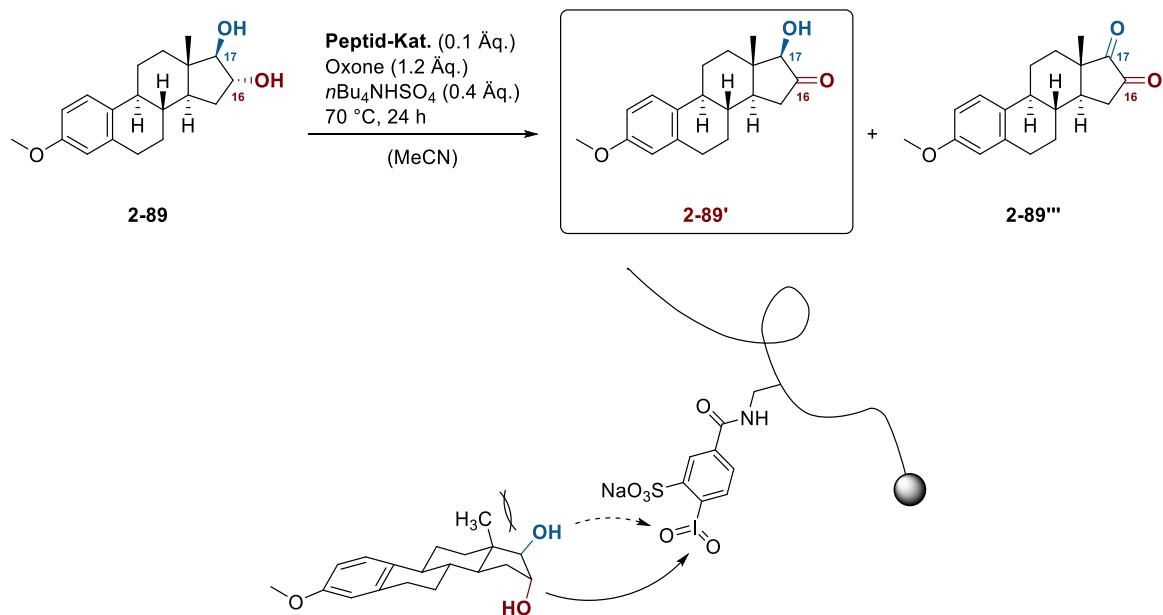
Tabelle 12: Ergebnisse der selektiven Oxidation des Diols **2-87** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	Aminosäure-sequenz	Umsatz ^[1] [%]	Selektivität ^[1] [2-87' : 2-87''']
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	60	84:16
2	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	70	66:34
3	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	67	81:19
4	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	42	88:12
5	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	75	68:32
6	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	52	75:25
7	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	93	73:27
8	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	82	72:28
9	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	87	83:17
10	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	89	75:25
11	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	76	72:28
12	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	82	79:21
13	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	99	81:19
14	2-18	---	74	80:20
15	Präkatalysator	---	80	71:29

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase. [1] über ^1H -NMR bestimmt.

Als Letztes wurde das Estriol **2-89** hinsichtlich einer selektiven Oxidation unter Anwendung einiger Vertreter der Peptid-Bibliothek untersucht (Schema 96). Die Oxidation war bereits unter Verwendung des Präkatalysators **2-46** einseitig und führte im Sinne einer regioselektiven Betrachtungsweise selektiv zum 16-Oxo-Produkt **2-89'** (Tabelle 13, Eintrag 17). Ähnlich wie bei den Diolen **2-84** und **2-87**

wurden große Mengen an Dioxo-Produkt **2-87[“]** (31%, Eintrag 17) erzeugt, was auch hier unter Kontrolle gebracht werden sollte, um ganz im Sinne der „grünen Chemie“ möglichst wenig chemischen Abfall in Form von Nebenprodukten zu generieren. Schließlich entpuppte sich Katalysator **FP-IBS-20-Ox** als erfolgreichster Vertreter, der die Bildung des Dioxo-Produktes **2-87[“]** komplett unterdrücken konnte und immerhin einen Umsatz von 36% verzeichnete (Eintrag 5). Der beste Kompromiss konnte mit Katalysator **FP-IBS-54-Ox** gemacht werden (Eintrag 13), wobei die Selektivität mit 94:6 zwar leicht unterlegen, der Umsatz allerdings mit 68% fast doppelt so hoch war wie unter Verwendung von **FP-IBS-20-Ox**, was wiederum die etwas geringere Selektivität kompensierte. Eine selektive Umsetzung zum 17-Oxo-Produkt **2-89[“]** war mit keinem der Peptid-Katalysatoren möglich (Einträge 1-17). Die Selektivität zugunsten der Hydroxy-Gruppe an C-16 könnte in diesem Fall, ähnlich wie auch bei dem Cholsäureester **2-69** und seinen Derivaten, auf eine sterisch bedingte Bevorzugung zurückzuführen sein. Insofern könnte die Oxidation an C-17 durch den sterischen Einfluss der vicinalen Methyl-Gruppe gehemmt worden sein (Schema 96, unten).



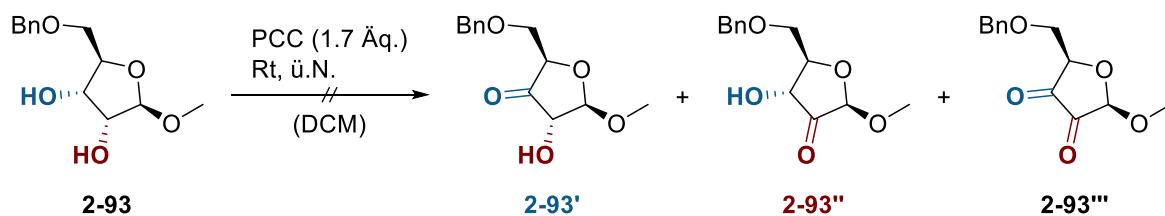
Schema 96: Beobachtete Produkte bei der selektiven Oxidation von **2-89** und Rationalisierung der höheren Oxidationsneigung der Hydroxy-Gruppe in 16-Position.

Tabelle 13: Ergebnisse der selektiven Oxidation des Diols **2-89** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1] [%]	Selektivität ^[1] [2-89':2-89““]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	47	88:12
2	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	29	85:15
3	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	50	78:22
4	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	36	84:16
5	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	36	>99:1
6	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	41	90:10
7	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	35	>99:1
8	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	33	88:12
9	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	45	80:20
10	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	50	92:8
11	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	38	90:10
12	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	29	>99:1
13	FP-IBS-54-Ox	AAAAXPPP	68	94:6
14	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	66	93:7
15	FP-IBS-63-Ox	PPLXLPP	69	90:10
16	2-18	---	57	88:12
17	<i>Präkatalysator</i>	---	64	69:31

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase. [1] über $^1\text{H-NMR}$ bestimmt.

Die selektive Oxidation mithilfe der Peptid-Katalysatoren sollte auch an Zuckern getestet werden. Dafür wurde die Ribose **2-93** synthetisiert, die in den vorläufigen Oxidationstests zunächst oxidiert und ihre möglichen Oxidationsprodukte isoliert werden sollten, um auch hier über das Roh-¹H-NMR Rückschlüsse über Umsatz und Selektivität ziehen zu können (Schema 97). Dazu wurde die Ribose **2-93** in Dichlormethan gelöst und mit PCC versetzt.^[135] Eine Reaktion über Nacht führte allerdings zu einer Zersetzung des Startmaterials, sodass die gewünschten Produkte nicht isoliert werden konnten. Infolgedessen wurden weitere Untersuchungen hinsichtlich einer selektiven Oxidation der Ribose **2-93** erstmal auf Eis gelegt.

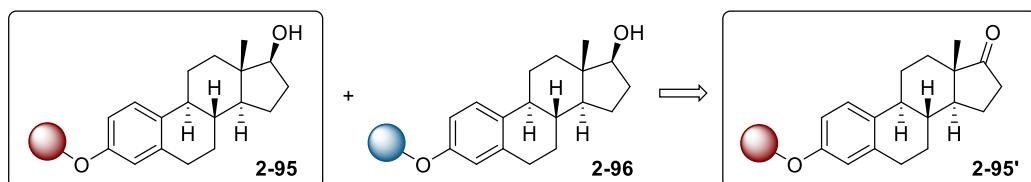


Schema 97: Fehlgeschlagene Oxidation von **2-93** zur Isolierung der möglichen Oxidationsprodukte.^[135]

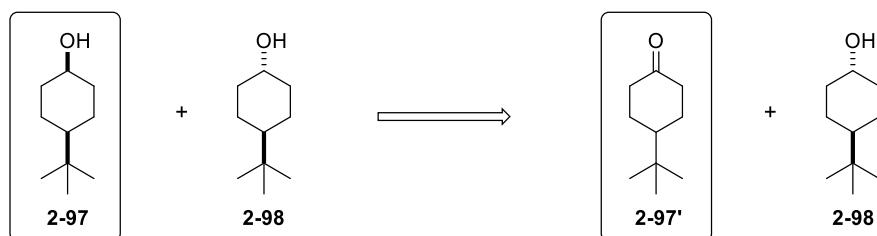
2.3.5. Substrat-induzierte Oxidationen

Neben der regioselektiven Oxidation natürlich vorkommender Diole sollten die synthetisierten Peptid-Katalysatoren auch auf ihre Eignung zur Substrat-induzierten Oxidation getestet werden. Ziel war es, aus einem Pool von zwei oder mehr Alkoholen einen in weitaus höheren Umsätzen zu oxidieren, sodass von einer chemoselektiven Funktionalisierung die Rede sein kann. Diese „molekulare Erkennung“ sollte z.B. über affinitätssteigernde Seitenketten, ähnlich wie sie in Kapitel 2.3.3.2 für die Desoxycholsäure **2-69** genutzt wurden, erreicht werden. Dazu sollten geeignete Moleküle, wie in Abbildung 26 am Beispiel von Estradiol (Methode A) visualisiert, mit diesen Seitenketten versehen werden und ihre Gemische mit den Peptid-Katalysatoren oxidiert werden. Alternativ könnten auch diastereomere Mischungen konstitutionell gleicher Alkohole eingesetzt werden (Methode B), oder auch Mischungen völlig unterschiedlicher Alkohole, welche sich allerdings in ihrem Oxidationsvermögen stark ähneln (Methode C).

Methode A:



Methode B:



Methode C:

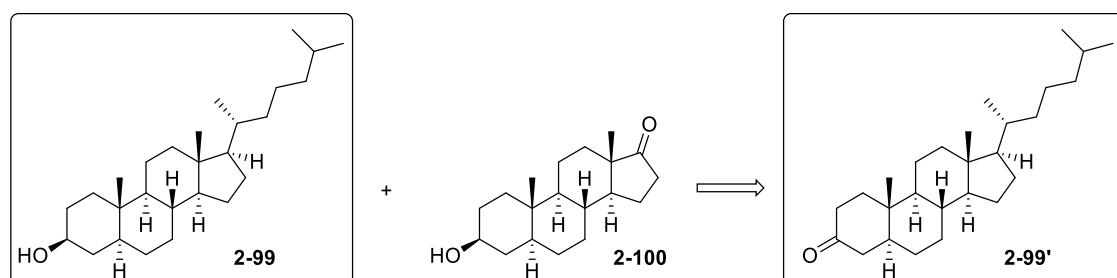
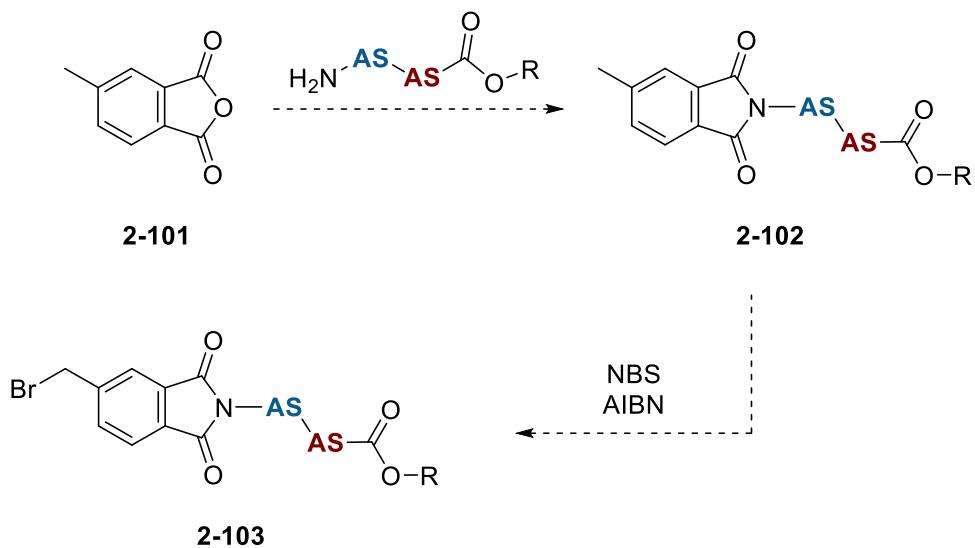


Abbildung 26: Schematische Darstellung einer Substrat-induzierten Oxidation von Alkoholen am Beispiel von modifizierten Estradiolen (Methode A), einer Mischung von Diastereomeren (Methode B) und einer Mischung aus zwei verschiedenen Alkoholen (Methode C).

2.3.5.1. Methode A – affinitätssteigernde Seitenketten

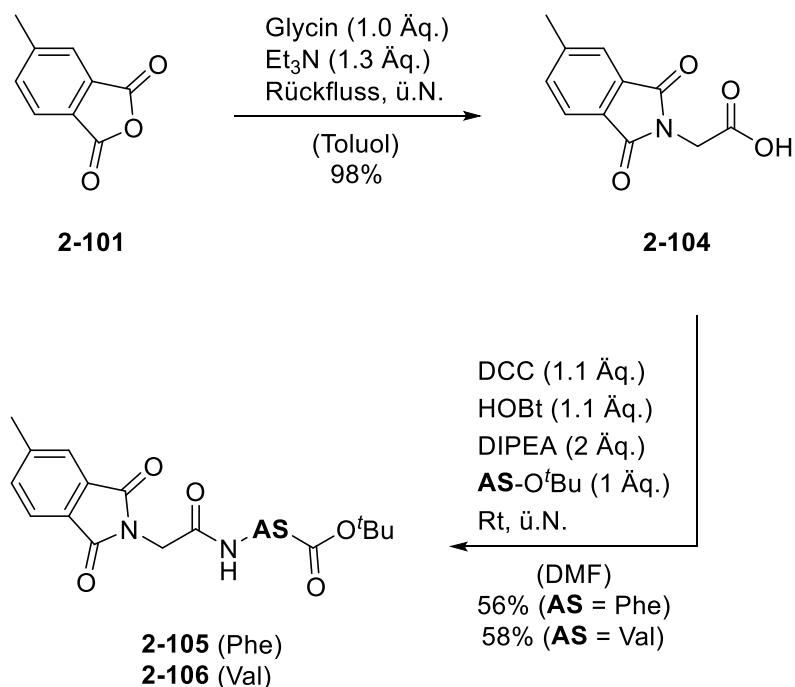
Die Studien zur Substrat-induzierten Oxidation mithilfe der Peptid-Katalysator-Bibliothek sollten mit der Seitenketten-vermittelten Oxidation begonnen werden. Zu diesem Zweck sollte eine vielseitig einsetzbare Seitenkette hergestellt werden, die an geeigneter Stelle eines Alkohols angebracht werden kann. Als erstes Testsubstrat sollte das in Abbildung 26 dargestellte Estradiol genutzt werden, welches über seine phenolische Hydroxy-Gruppe mit der Seitenkette verknüpft werden sollte. Wie zuvor sollte die Seitenkette vorzugsweise peptidischer Natur sein, um eine möglichst ausgeprägte Wechselwirkung mit den Peptid-Katalysatoren zu gewährleisten. Um das Oligopeptid schließlich an das Estradiol anbringen zu können, war ein Linker notwendig. Dafür wurde Methylphthalsäureanhydrid **2-101** vorgesehen, das über die Anhydrid-Funktionalität mit der Peptid-Seitenkette verknüpft (**2-102**) und final zum Benzylbromid **2-103** umgewandelt werden sollte (Schema 98). Schließlich sollte die Verknüpfung mit Estradiol über eine *Williamson'sche* Ethersynthese erfolgen.



Schema 98: Geplante Synthese der Peptid-basierten Seitenkette **2-103**.

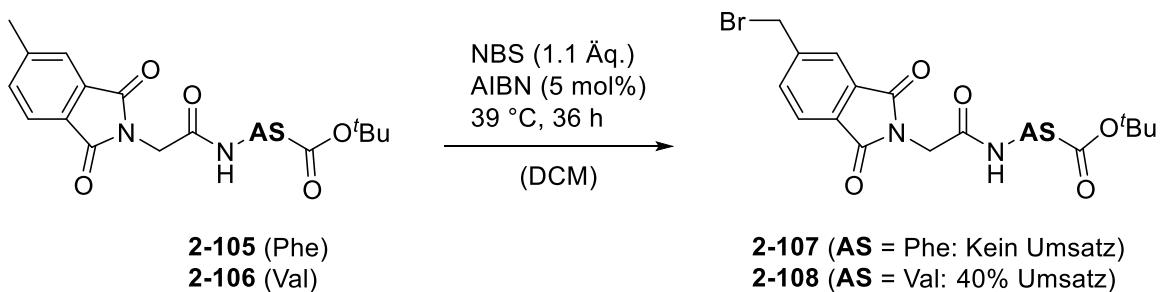
In Anlehnung an die in Schema 98 gezeigte Synthesesequenz wurde einleitend Methylphthalsäureanhydrid **2-101** mit Glycin umgesetzt und Carbonsäure **2-104** in exzellenter Ausbeute erhalten (Schema 99).^[136] Als Nächstes wurde die

Carbonsäure **2-104** mit Phe- O^t Bu und Val- O^t Bu umgesetzt und die Dipeptide **2-105** und **2-106** mit guten Ausbeuten dargestellt.^[137]



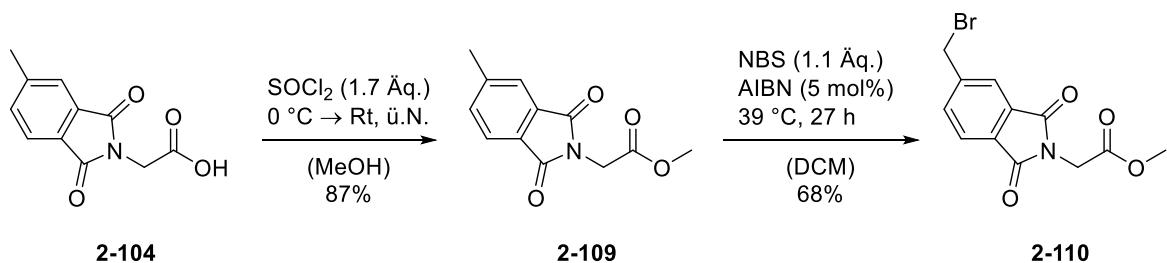
Schema 99: Synthese der Dipeptide **2-105** und **2-106**.^[136,137]

Über eine *Wohl-Ziegler*-Bromierung sollten abschließend die zwei Seitenketten fertiggestellt werden. Die Bromierung der Dipeptide erwies sich allerdings als problematisch (Schema 100). **2-105** konnte nicht zum Bromid **2-107** umgesetzt werden. Bei der Bromierung von **2-106** wurde das gewünschte Benzylbromid (**2-108**) im Roh-NMR beobachtet, der Umsatz nach 36 Stunden lag aber lediglich bei 40%.^[138]



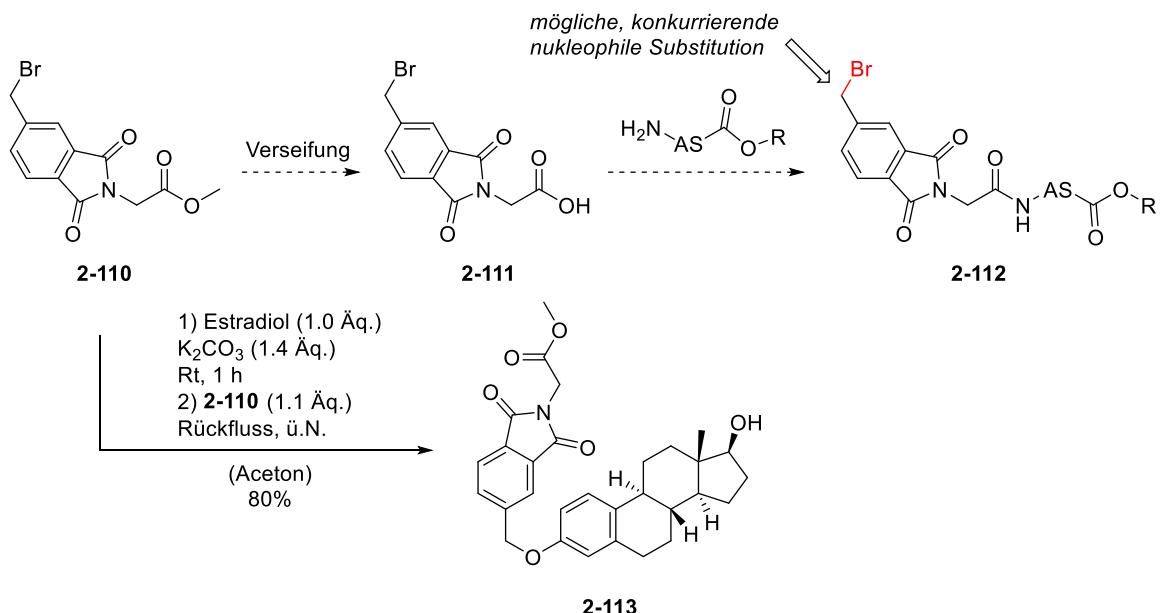
Schema 100: Versuchte *Wohl-Ziegler*-Bromierung von **2-105** und **2-106**.^[138]

Die verwerflichen Ergebnisse bei der Bromierung der Spezies **2-105** und **2-106** verlangten nach einer alternativen Methode zur Synthese der Peptid-basierten Seitenketten. Es wurde vermutet, dass die Größe und Komplexität der Moleküle **2-105** und **2-106** in Kombination mit potentiellen Nebenreaktionen, die an den Aminosäure-Seitenketten ablaufen könnten, grundlegend für die unbefriedigenden Ergebnisse bei der *Wohl-Ziegler*-Bromierung verantwortlich waren. Als Schlussfolgerung wurde die Bromierung noch vor der Aminosäure-Kupplung mit dem Methylester **2-109**, der über eine Veresterung der Verbindung **2-104** hergestellt wurde, durchgeführt (Schema 101).



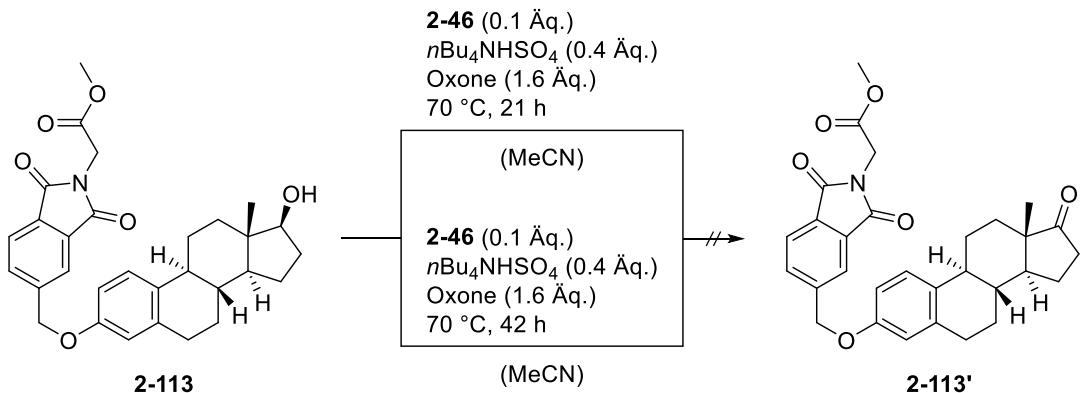
Schema 101: Neuer Ansatz zur Synthese des Bromids **2-110**.^[138,139]

Wie erwartet verlief die Bromierung von **2-109** deutlich zufriedenstellender und das Bromid **2-110** konnte in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 101).^[138,139] Zur Fertigstellung der ersten Peptid-basierten Seitenketten hätte der Ester **2-110** als Nächstes verseift und eine beliebige Aminosäure gekuppelt werden können (Schema 102). Stattdessen wurde vorgezogen, das Bromid **2-110** über die geplante *Williamson'sche* Ethersynthese zuerst mit Estradiol zu verknüpfen, um einen konkurrierenden Angriff der Aminosäure während der Amid-Kupplung an der benzylischen Position des Phthalimids **2-111** zu umgehen.^[140]



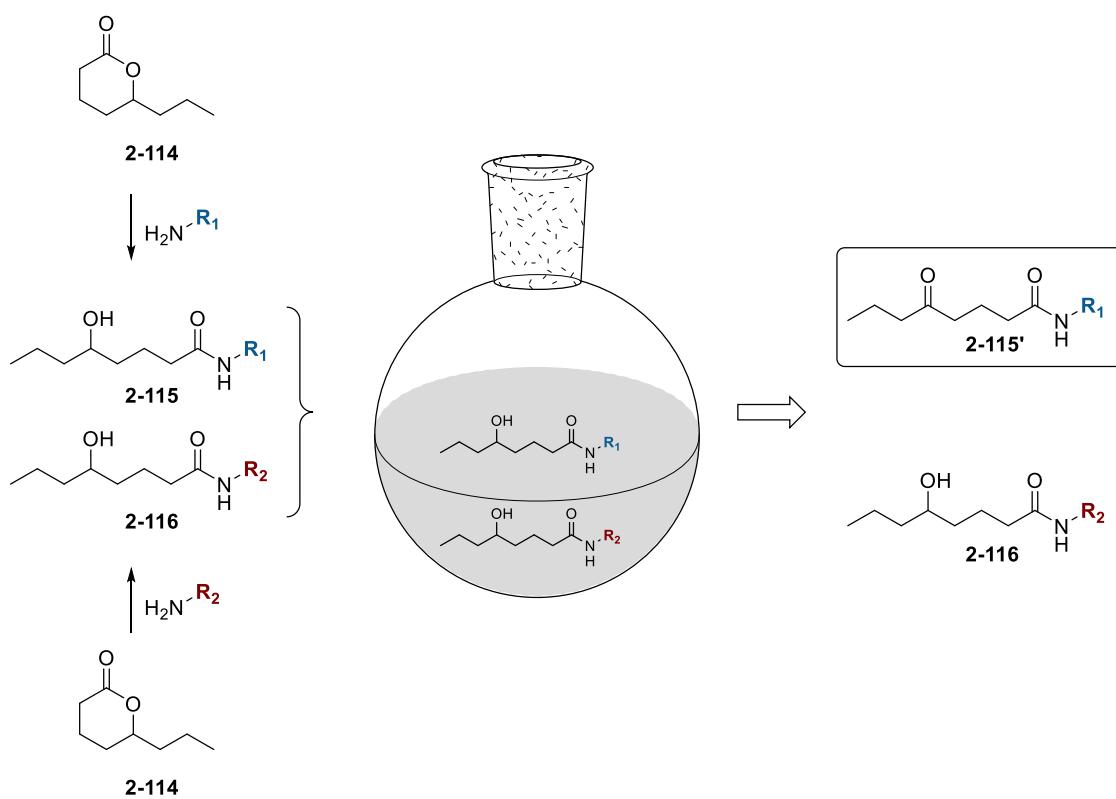
Schema 102: Verworfener Plan der anfänglichen Verseifung von **2-110** gefolgt von der Amid-Kupplung zu **2-112** und Synthese des Ethers **2-113**.^[140]

Der in sehr guter Ausbeute erhaltene Ether **2-113** wurde als Nächstes hinsichtlich seiner Oxidierbarkeit unter den gewohnten Bedingungen getestet. Der sekundäre Alkohol **2-113** konnte nach 21 Stunden Reaktionszeit nicht zum Keton **2-113'** oxidiert werden (Schema 103). Auch eine Verdopplung der Reaktionszeit führte nicht zum gewünschten Keton. In beiden Fällen wurde nach der Reaktion im ¹H-NMR lediglich das Edukt beobachtet. Die Eignung der Peptid-basierten Seitenkette hinsichtlich einer Substrat-induzierten Oxidation wurde somit aufgrund der nicht erklärbaren Hemmung der Oxidation des sekundären Alkohols für Estradiol nicht weiter untersucht.



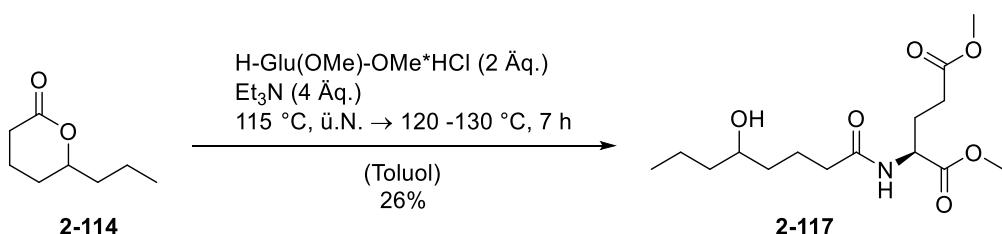
Schema 103: Versuchte katalytische Oxidation von **2-113**. Durch Roh-¹H-NMR konnte die Oxidation zu **2-113'** ausgeschlossen werden.

Um die Eignung der Peptid-basierten Seitenketten für Substrat-induzierte Oxidationen zu untermauern, sollte auf komplexe Systeme wie das Estradiol **2-113** vorerst verzichtet werden und die Studien mit strukturell simpleren, *mono*-hydroxylierten Fettsäuren weitergeführt werden. Dazu sollten ausgehend von Lacton **2-114** mit geeigneten Aminen diverse funktionalisierte 5-Hydroxy-Caprylsäureamide hergestellt werden und ihre Gemische hinsichtlich einer Substrat-induzierten Oxidation untersucht werden (Schema 104).



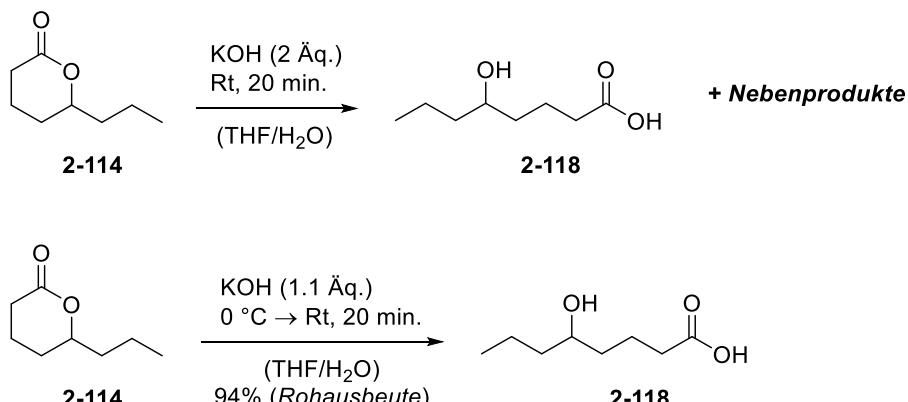
Schema 104: Geplante Strategie für die Substrat-induzierte Oxidation simpler 5-Hydroxy-Caprylsäureamide.

In einem ersten Versuch wurde das Lacton **2-114** mit dem doppelten Methylester der Glutaminsäure umgesetzt (Schema 105). Nach langer Reaktionszeit unter harschen Bedingungen konnten lediglich 26% des Caprylsäureamids **2-117** isoliert werden.^[141]



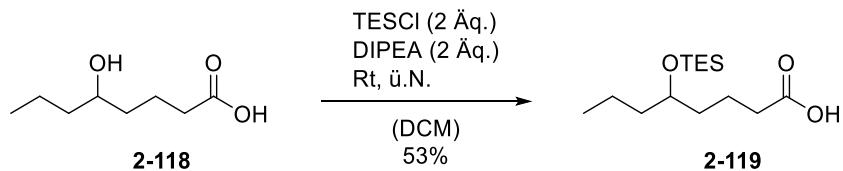
Schema 105: Nukleophile Ringöffnung des Lactons **2-114** und Erhalt des Caprylsäureamids **2-117**.^[141]

Die niedrig ausgefallene Ausbeute von **2-117** verlangte nach einer alternativen Synthese der Caprylsäureamide, zumal eine Optimierung der Ausbeute unter Variation der Reaktionsbedingungen oder der eingesetzten Aminosäure als unwahrscheinlich erachtet wurde. Infolgedessen wurde Lacton **2-114** verseift, wobei der erste Versuch in einem komplexen Gemisch aus Produkt und nicht identifizierten Nebenprodukten endete (Schema 106, oben). Der zweite Versuch unter Reduktion der Äquivalente an KOH, Kühlen auf 0 °C und Erniedrigung der Konzentration führte schließlich zur gewünschten Caprylsäure **2-118** in ausreichender Reinheit (Schema 106, unten).^[142]



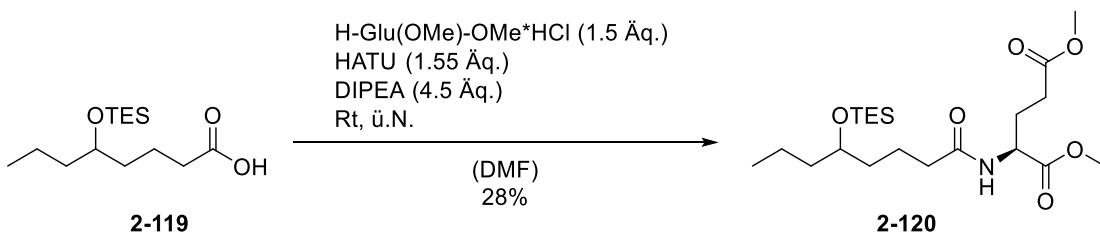
Schema 106: Verseifungsversuche von Lacton **2-114**.^[142]

Die Caprylsäure **2-118** wurde direkt weiter umgesetzt und der Silyl-Ether **2-119** in moderater Ausbeute erhalten (Schema 107).^[143] Der Silyl-Ether **2-119** wurde trotz säulenchromatographischer Reinigung in nur 66%-iger Reinheit erhalten, da die Verunreinigung während der Säulenchromatographie nicht vom Produkt **2-119** getrennt werden konnte.



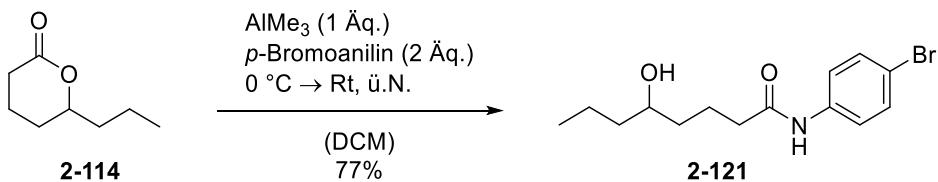
Schema 107: TES-Schützung der Caprylsäure **2-118.**^[143]

Der Silyl-Ether **2-119** wurde schließlich mit dem doppelten Methylester der Glutaminsäure gekuppelt, wobei das Amid **2-120** mit 28% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 108).^[144,145] Als Letztes sollte die Silyl-Schutzgruppe abgespalten werden, um das Caprylsäureamid **2-117** zu erzeugen. In Anbetracht des vielfach höheren Syntheseaufwandes im Vergleich zur nukleophilen Ringöffnung des Lactons **2-114** (Schema 105) und den gleichermaßen unbefriedigenden Ausbeuten bei der Silylierung und Amid-Kupplung, wurde der Plan, die Hydroxy-Amide über die freie Caprylsäure **2-118** aufzubauen, verworfen.



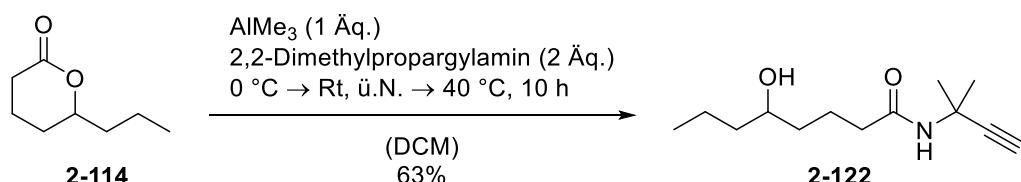
Schema 108: Amid-Kupplung der Caprylsäure **2-119** zum Caprylsäureamid **2-120**.^[144,145]

Hinsichtlich der erschwerten Ringöffnung des Lactons und den schlechten Ausbeuten sofern die freien Caprylsäuren **2-118** oder **2-119** involviert waren, mussten zuverlässige Reaktionsbedingungen gefunden werden, durch die sowohl das Lacton **2-114** geöffnet, als auch die gewünschte Amid-Funktionalität gebildet werden würde. Unter den in Schema 109 dargestellten Bedingungen konnte das Lacton **2-114** letztendlich zuverlässig umgesetzt werden und das Caprylsäureamid **2-121** mit 77% Ausbeute erhalten werden.^[146] Die Bromid-Funktionalität am Benzol-Rest sollte später für gezielte Funktionalisierungen durch beispielsweise Kreuzkupplungsreaktionen genutzt werden.



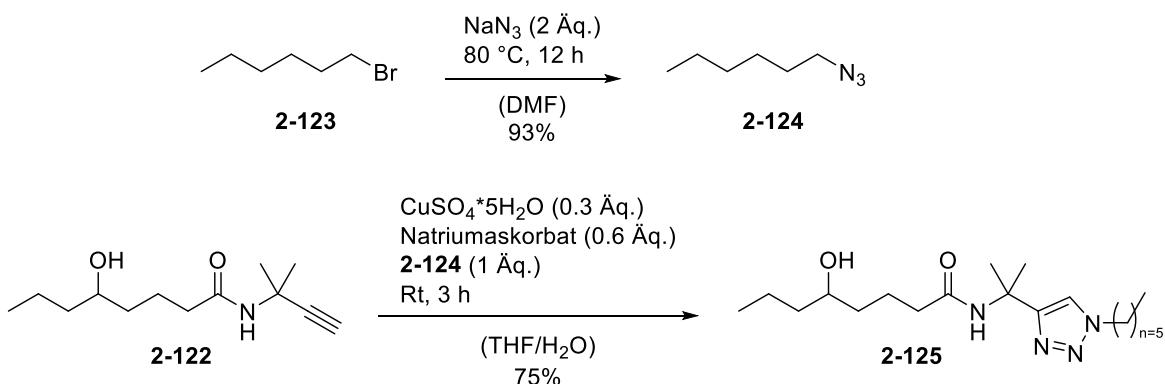
Schema 109: Trimethylaluminium-vermittelte Ringöffnung des Lactons 2-114 mit Bromoanilin.^[146]

Unter ähnlichen Bedingungen wurde das Lacton **2-114** mit 2,2-Dimethylpropargylamin geöffnet, wobei das Caprylsäureamid **2-122** mit 63% Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 110).^[146]



Schema 110: Trimethylaluminium-vermittelte Ringöffnung des Lactons **2-114** mit 2,2-Dimethylpropargylamin.^[146]

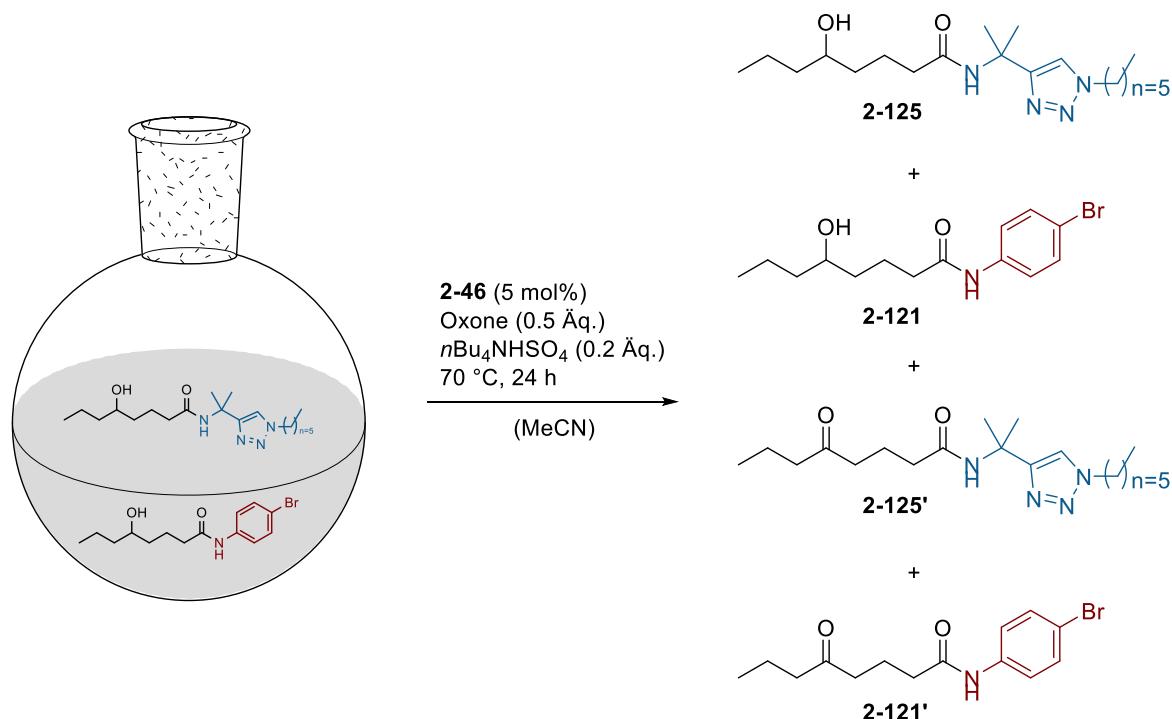
Das Alkin **2-122** sollte folgend zu einem Triazol umgewandelt werden. In diesem Sinne wurde *n*-Hexylbromid **2-123** mit Natriumazid umgesetzt und das aliphatische Azid **2-124** in 93% Ausbeute erhalten.^[147] Auf Benzylazid **1-89** als Azid-Quelle wurde verzichtet, da ein oxidationsunempfindlicheres Triazol generiert werden sollte. Das Benzylazid-basierte Triazol **2-74** wies Nebenreaktionen und Zersetzung während der katalytischen Oxidation auf und kam für die Kupfer-Klick-Reaktion im vorliegenden Fall nicht in Frage. Unter Verwendung von *n*-Hexylazid **2-124** wurde das Triazol **2-125** mit einer Ausbeute von 75% hergestellt (Schema 111).^[124]



Schema 111: Synthese des Azids **2-124** und Triazols **2-125**.^[124,147]

Schließlich wurde ein äquimolares Gemisch aus Anilid **2-121** und Triazol **2-125** unter leicht abgeänderten Reaktionsbedingungen ersten Oxidationstests unterzogen (Schema 112). Die Menge an Oxone® wurde auf 0.5 Äquivalente begrenzt, um einen vollständigen Umsatz beider Substrate zu vermeiden. Zudem wurde die Reaktion auch parallel unter Ausschluss des Prækatalysators **2-46** durchgeführt, um das Ausmaß der Hintergrundreaktion zu quantifizieren. Der Umsatz und die Selektivität sollten erneut durch ¹H-NMR des Roh-Produktgemisches ermittelt werden, weswegen im Vorfeld die Ketone **2-121'** und **2-125'** hergestellt wurden (s. experimenteller Teil 2), um spezifische Signale den korrespondierenden Verbindungen zuordnen zu können.

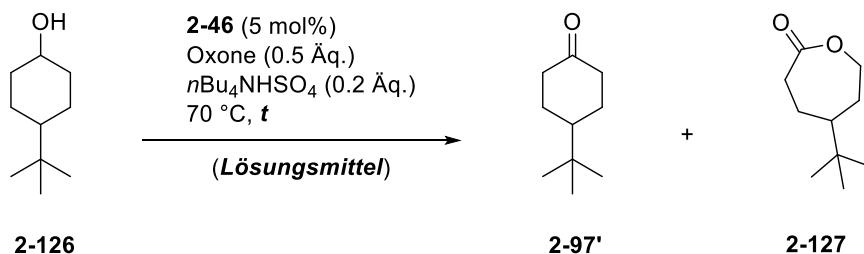
Wie sich herausstellte, konnten aus den ¹H-NMR-Analysen der beiden Produktgemische keine Aussagen über den Umsatz oder die Selektivität getroffen werden. Die Signale, die zur Identifizierung der einzelnen Verbindungen dienen sollten, waren im Spektrum nicht sichtbar. Weiterhin war in beiden Fällen Zersetzung sichtbar, die sich durch viele, nicht zuzuordnende Signale im aromatischen Bereich erkennbar machte. Diese Zersetzung machte sich nach Beendigung der Reaktion auch in der Dünnschichtchromatographie deutlich bemerkbar. Eine Anpassung der Reaktionsbedingungen, angefangen mit der Verringerung der Reaktionszeit, hätte eine Wende bedeuten können, war allerdings aus Zeitgründen im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich.



Schema 112: Versuchte Substrat-induzierte Oxidation eines Gemisches aus Triazol **2-125** und Anilid **2-121**.

2.3.5.2. Methode B – Diastereomerengemische

Parallel zu der Seitenketten-vermittelten Induktion einer selektiven Oxidation (Methode A) wurden auch äquimolare Gemische zweier Diastereomere hinsichtlich einer Substrat-induzierten Oxidation (Methode B) untersucht. Als Diastereomerengemisch wurde *tert*-Butylcyclohexanol **2-126** verwendet, wobei während der Oxidation neben dem Keton **2-97'** das Lacton **2-127** über eine Baeyer-Villiger-Reaktion gebildet wurde (Schema 113).^[121] Zur Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen sollte ein Screening dienen, dessen Ziel die Maximierung des Umsatzes zum Keton **2-97'** bei weitestgehender Reduktion oder Vermeidung des Lactons **2-127** war. Die Ergebnisse der Optimierungsversuche sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Unter Anwendung von *iso*-Butylacetat als Lösungsmittel waren die Umsätze zu niedrig (Einträge 1-3) und Essigsäure war als Lösungsmittel ungeeignet, da eine Verestung des Startmaterials **2-126** in einer Größenordnung von 53% eintrat (Eintrag 4). Schließlich wurde Acetonitril als Lösungsmittel versucht, wobei sich eine Konzentration von 0.25 mol/L und eine Reaktionszeit von 36 Stunden bewährt hatten (Eintrag 6). In allen anderen Fällen



Schema 113: Optimierung der katalytischen Oxidation von **2-126**.

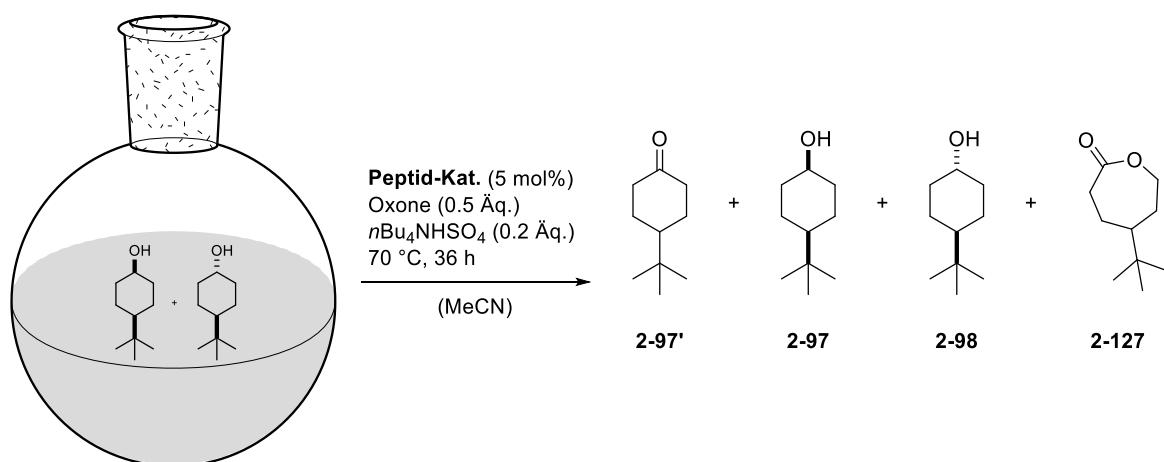
Tabelle 14: Ergebnisse der Optimierungsversuche der katalytischen Oxidation von **2-126**.

#	Lösungsmittel	Konzentration [mol/L]	Reaktionszeit [h]	2-97' [%]	2-127 [%]
1	<i>i</i> -Butylacetat	0.3	24	5	3
2	<i>i</i> -Butylacetat	0.3	28	3	3
3	<i>i</i> -Butylacetat	0.3	32	8	7
4	AcOH ^[1]	0.3	24	17	7
5	MeCN	0.4	48	25	23
6	MeCN	0.25	36	22	7
7	MeCN	0.3	36	14	4
8	MeCN	0.35	36	14	5

[1] Startmaterial wurde zu 53% verestert. Die Quantifizierung erfolgte über ¹H-NMR.

war der Umsatz zu niedrig (Einträge 7 und 8) oder die Lactonbildung zu hoch (Eintrag 5). Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde als Nächstes die Katalysator-Bibliothek im Hinblick auf eine Substrat-induzierte Oxidation des Diastereomerengemisches **2-126** getestet. Die in Tabelle 15 zusammengefassten Ergebnisse zeigen deutliche Anzeichen einer Beeinflussung der Selektivität in Abhängigkeit des verwendeten Peptid-Katalysators. Unter Vernachlässigung der nur geringfügigen Hintergrundoxidation (Eintrag 10) konnte das Verhältnis der im Reaktionsgemisch verbleibenden Isomere nach der Reaktion unter Anwendung des Präkatalysators **2-46** von 43:57 (Eintrag 9) auf bis zu 25:75 (Eintrag 7) zugunsten des *trans*-Isomers **2-98** verschoben werden. Ähnlich gute Ergebnisse wurden mit Katalysatoren **FP-IBS-49-Ox** (Eintrag 3, 27:73) und **FP-IBS-35-Ox** (Eintrag 8, 27:73) realisiert. **FP-IBS-24-Ox** (Eintrag 6, 35:65) und **FP-IBS-50-Ox** (Eintrag 4, 37:63) zeigten ebenfalls Tendenzen in Richtung **2-98**. Im Kontrast dazu wurde unter Anwendung von **FP-IBS-1-Ox** (Eintrag 1, 45:55) und **FP-IBS-51-Ox** (Eintrag 5, 47:53) keine signifikante Selektivität induziert. Auch wenn die Umsätze der Einträge 7 und 3 mit jeweils 34% und 43% zufriedenstellend waren, war der Anteil an generiertem Lacton **2-127** trotz der Reaktionsoptimierung in beiden

Fällen sehr hoch (je 18% und 21%). Nichtsdestotrotz ändert der hohe Anteil der Überoxidation nichts an der Aussagekraft der beobachteten Selektivität, sodass der erwünschte Machbarkeitsnachweis erbracht werden konnte, welcher eine effektive Unterscheidung zweier konstitutionell gleicher Moleküle durch die Peptid-Katalysatoren möglich macht.



Schema 114: Substrat-induzierte Oxidation des Isomerengemisches **2-126** unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

Tabelle 15: Teil der Ergebnisse der Substrat-induzierten Oxidation des Isomerengemisches **2-126** mit Peptid-Katalysatoren.

#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1,2] [%]	Selektivität ^[2] [2-97: 2-98] ^[3]	2-127^[2] [%]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	22	45:55	10
2	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	19	54:46	9
3	FP-IBS-49-Ox	E'K'XK'E'	43	27:73	21
4	FP-IBS-50-Ox	PK'XK'P	29	37:63	6
5	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	18	47:53	7
6	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	24	35:65	8
7	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	34	25:75	18
8	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	23	27:73	13
9	Präkatalysator ^[4]	---	19	43:57	5
10	---	---	6	51:49	5

A= Alanin, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, X= Linker
2-41, FP= Feste Phase. [1] Der Umsatz zum Lacton **2-127** ist inkludiert. [2] über ¹H-NMR bestimmt. [3] Verhältnis der nach der Reaktion verbleibenden Isomere im Reaktionsgemisch. [4] 0.3 M.

2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie einleitend formuliert, bestand das Ziel dieses Projektes darin, eine Peptid-Katalysator Bibliothek für die regioselektive und/oder Substrat-induzierte Oxidation

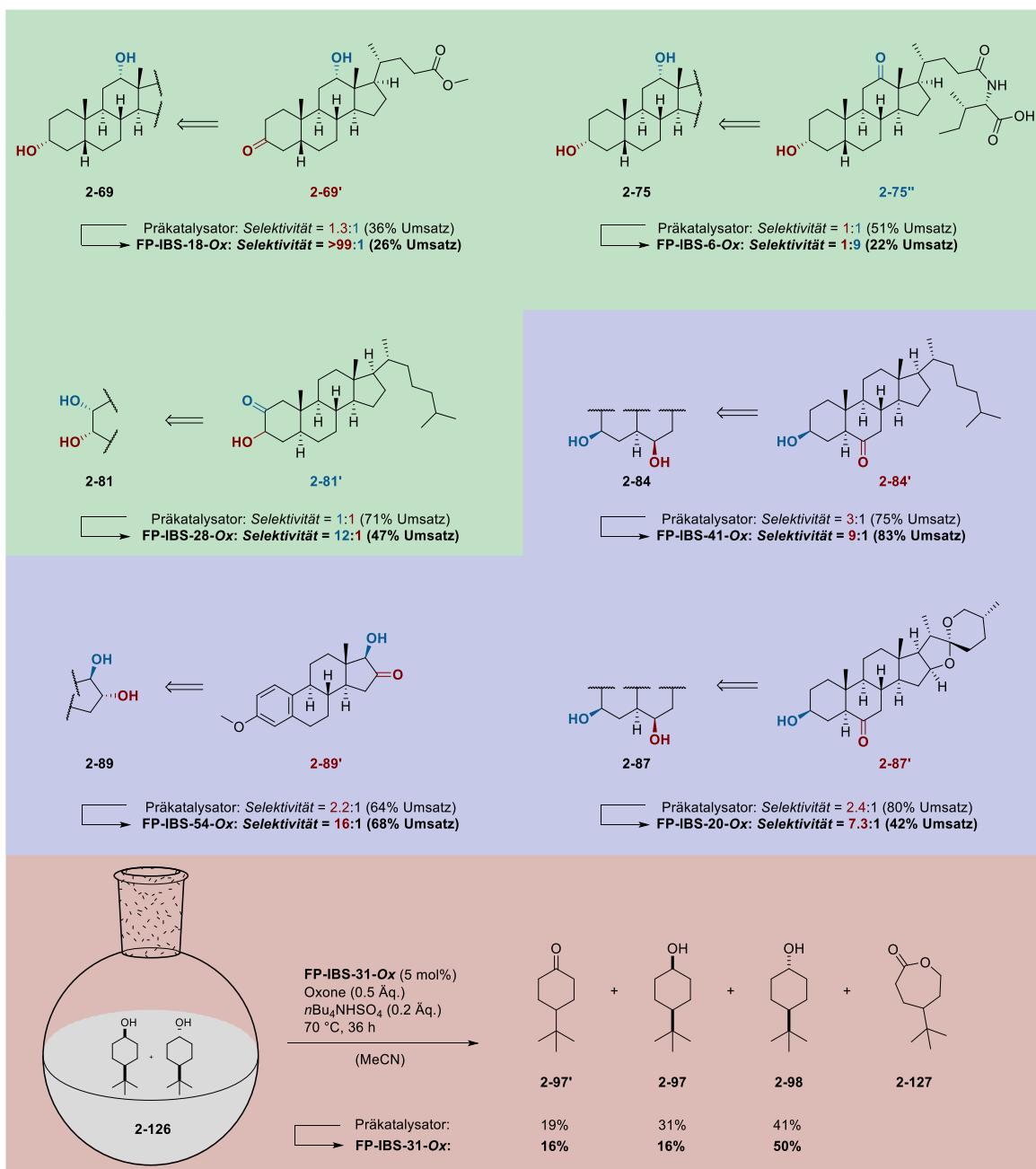
von Alkoholen zu generieren. Es sollte verdeutlicht werden, dass über eine bausteiniformige Synthese, maßgeschneiderte Katalysatoren für spezifische Fragestellungen kreiert werden können, die zu hoch-selektiven und nachhaltigen Transformationen in der Lage sind. Als Substrate sollten überwiegend natürlich vorkommende Diole dienen, um die Attraktivität der Peptid-Katalysatoren nicht nur für den akademischen Bereich, sondern vor allem für die Industrie und die Wirkstoffentwicklung zu verdeutlichen. Insgesamt wurden 66 verschiedene Peptid-Katalysatoren mit unterschiedlichen Aminosäure-Sequenzen synthetisiert, wobei die generierten Aminosäure-Sequenzen aus fünf oder sieben Aminosäuren aufgebaut wurden. Die Verankerung der IBS-Einheit **2-46** und ihre genaue Position innerhalb der Aminosäure-Sequenz konnten erfolgreich unter Zuhilfenahme einer selbst hergestellten unnatürlichen Aminosäure (**2-41**), die als Linker fungierte, gesteuert werden.

Die Peptid-Katalysatoren waren zu hoch-regioselektiven Oxidationen in der Lage, gezeigt am Beispiel der Desoxycholsäure **2-69** und ihrer Derivate, oder des Cholesterin-basierten 1,2-Diols **2-81** (Schema 115, grün hervorgehoben). Die Regioselektivität bei der Oxidation der Desoxycholsäure **2-69** konnte auf >**99:1** zugunsten des 3-Oxo-Produktes **2-69'** gesteigert werden. Unter Derivatisierung der Desoxycholsäure konnte die Regioselektivität sogar umgekehrt werden, wobei die Oxidation des Derivats **2-75** eine Selektivität von **1:9** zugunsten des 12-Oxo-Produktes **2-75''** zur Folge hatte. Im Vergleich dazu waren die Vergleichsexperimente mit dem Präkatalysator **2-46** in beiden Fällen vollkommen unselektiv, was den Einfluss der Aminosäure-Sequenz auf die Selektivität der Oxidationsreaktionen zweifelsfrei untermauerte. Auch die Oxidation des 1,2-Diols **2-81** verlief äußerst selektiv, wobei ein *r.r.* von **12:1** zugunsten des 2-Oxo-Produktes **2-81'** erzielt werden konnte. In der Literatur wurde die selektive Oxidation von 1,2-Diolen schon mehrfach als äußerst schwierig eingestuft, was den *r.r.* von **12:1** umso eindrucksvoller machte.^[121,148]

Grundsätzlich sollten die Peptid-Katalysatoren unter den Gesichtspunkten einer nachhaltigen Chemie dazu dienen, Synthesesequenzen durch selektive Funktionalisierungen zu verkürzen und einheitlicher betrachtet, die Reduktion von chemischem Abfall zu fördern. Neben der regioselektiven Oxidation konnte auch

die Unterdrückung der Überoxidation für ausgewählte Beispiele dazu beitragen (Schema 115, blau hervorgehoben). Die Oxidation der Steroide **2-84**, **2-87** und **2-89** führte bereits unter Verwendung von kommerziell erhältlichem DMP oder des Präkatalysators **2-46** selektiv zu einem der beiden möglichen *mono*-Oxidationsprodukte, leider aber auch zu großen Mengen an dioxidiertem Produkt. Wie sich zeigte, konnte die Überoxidation nicht einfach über eine Anpassung der Reaktionsbedingungen unter Kontrolle gebracht werden. Schließlich konnte unter Verwendung der Peptid-Katalysatoren die Überoxidation konsequent unterdrückt werden, mit Selektivitäten zugunsten der *mono*-Oxidationsprodukte von bis zu **16:1**. Auch wenn die Oxidationen mit DMP und dem Präkatalysator **2-46** hinsichtlich einer regioselektiven Oxidation bereits äußerst effektiv waren, war der Oxidationsprozess als solcher aufgrund der Erzeugung großer Mengen an dioxidierten Produkten atomökonomisch äußerst uneffizient. Dieses Defizit konnte mit den Peptid-Katalysatoren effektiv abgebaut werden. Wenngleich der Weg ein anderer war, führte die Reduktion an dioxidierten Produkten, wie auch zuvor die regioselektive Oxidation von **2-69** und **2-81**, zu möglichst hohen Mengen eines einzelnen Produktes und stand demnach im Einklang mit dem übergeordneten Ziel.

Im abschließenden Teil der Studien wurden chemoselektive Oxidationen behandelt (Schema 115, rot hervorgehoben). Die Seitenketten-vermittelte Induktion einer selektiven Oxidation blieb im Fall des Estradiols **2-113** und der Caprylsäureamide **2-121** und **2-125** vorerst erfolglos. Anzumerken ist jedoch, dass sich die Studien zu den Caprylsäureamiden noch im Anfangsstadium befanden und durch die Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen oder die Anpassung der Seitenketten schnell positive Ergebnisse herbeigeführt werden könnten. Schließlich konnte die Fähigkeit der Peptid-Katalysatoren zur Substrat-induzierten Oxidation mithilfe eines Diastereomerengemisches an *tert*-Butylcyclohexanol **2-126** unter Beweis gestellt werden. So blieb unter Verwendung eines der Peptid-Katalysatoren ein Isomerenverhältnis zwischen **2-98** und **2-97** von 3:1 im Reaktionsgemisch zurück. Im Vergleich dazu war der Präkatalysator **2-46** auch hier unselektiv.

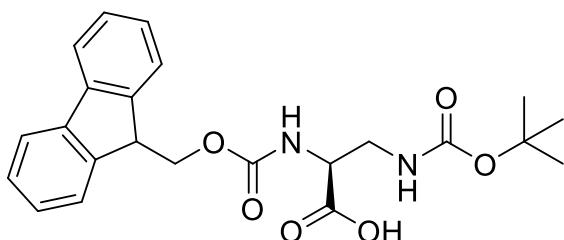


Schema 115: Zusammenfassung der besten Ergebnisse unter Anwendung der Peptid-Katalysatoren.

2.5. Experimenteller Teil 2

2.5.1. Versuchsdurchführungen und spektroskopische Daten

(S)-2-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propionsäure [2-41]



$C_{23}H_{26}N_2O_6$

426.18 g/mol

PIFA (12.9 g, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) wurde in einem Gemisch aus DMF und Wasser gelöst (2:1, $c = 0.14$ mol/L). Fmoc-Asn-OH **2-42** (7.09 g, 20.0 mmol, 1 Äq.) wurde dem Gemisch zugesetzt und 15 Minuten wurde gerührt. Zuletzt wurde Pyridin (3.24 ml, 40.0 mmol, 2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser aufgenommen und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde dann mit 2 M Natronlauge auf $pH = 6$ eingestellt und der ausgefallene Feststoff filtriert. Waschen mit Wasser, kaltem Ethanol, Diethylether und Trocknen im Hochvakuum für 10 Stunden lieferte das Produkt **2-43** als weiß-beiges Pulver (6.75 g, 18.6 mmol, 93%), das direkt weiter umgesetzt wurde.

2-43 (1.00 g, 2.76 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Dioxan/Wasser-Gemisch (1:1, $c = 0.2$ mol/L) gelöst und Natriumhydrogencarbonat (695 mg, 8.27 mmol, 3 Äq.) wurde zugesetzt. Anschließend wurde di-*tert*-Butyldicarbonat (682 mg, 3.03 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

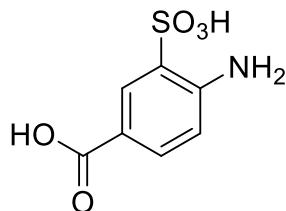
Das Dioxan wurde schließlich unter verminderterem Druck entfernt und die verbliebene wässrige Phase mit Salzsäure auf pH = 2 eingestellt. Anschließend wurde mit Ethylacetat dreimal extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Das Produkt **2-41** wurde als gelber Feststoff erhalten (984 mg, 2.31 mmol, 84%) und musste nicht weiter gereinigt werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 13.0, 7.2 Hz, 2H), 7.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 4.50 – 4.04 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 9H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 175.0, 157.0, 156.9, 143.9, 141.4, 127.8, 127.2, 125.3, 120.1, 80.3, 67.4, 56.1, 47.2, 42.4, 28.4.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[149]

4-Amino-3-sulfobenzoësäure [2-45]



217.00 g/mol

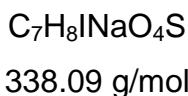
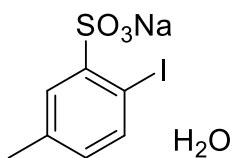
Rauchende Schwefelsäure (25%, 3.00 ml, 19.9 mmol) wurde auf 0 °C gekühlt. 4-Aminobenzoësäure **2-44** (993 mg, 7.24 mmol, 1 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktion für zwei Stunden bei 180 °C erhitzt. Danach wurde auf unter 100 °C gekühlt, die Mischung auf 10 g Eis mit externer Kühlung gegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Der gräuliche Feststoff wurde abfiltriert und mehrfach mit Eiswasser gewaschen, bis die überschüssige Schwefelsäure neutralisiert war. Zuletzt wurde im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **2-45** wurde als gräulich-weißes Pulver erhalten (510 mg, 2.35 mmol, 32%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 8.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 167.0, 145.6, 131.5, 131.2, 129.5, 118.9, 116.5.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[113]

Natrium-2-ido-5-methylbenzolsulfonat-monohydrat [2-48]



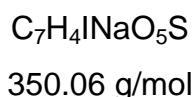
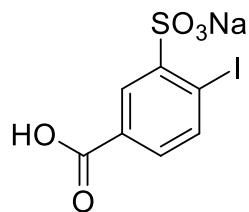
2-Amino-5-methylbenzolsulfinsäure **2-47** (7.00 g, 37.4 mmol, 1 Äq.) wurde mit 28 g Eis in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler vorgelegt und konz. Salzsäure (14.4 ml, 172 mmol, 4.6 Äq.) unter Rühren zugesetzt. Natriumnitrit (2.84 g, 41.1 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 14 ml Wasser gelöst und so langsam zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 5 °C nicht überstieg. Nachdem das Natriumnitrit vollständig zugegeben wurde, wurde weitere 30 Minuten bei 5 °C gerührt. Natriumiodid (6.73 g, 44.9 mmol, 1.2 Äq.) in 14 ml gelöst wurde langsam zugetropft, wobei auch hier die Temperatur konstant auf maximal 5 °C gehalten werden musste. Nach erfolgter Zugabe wurde eine Stunde bei 0 °C, eine Stunde bei Raumtemperatur und 12 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in den Kühlschrank gestellt und schließlich abgesaugt. Der Feststoff wurde zuletzt mit kaltem Methanol und kaltem Diethylether (alternativ auch mit kaltem Aceton) gewaschen. Das Sulfonat **2-48** wurde als weißer Feststoff mit leichtem Gelbstich erhalten (5.56 g, 16.4 mmol, 44%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.75 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (ddt, *J* = 7.6, 2.1, 0.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 149.9, 140.5, 136.8, 130.5, 128.8, 89.1, 20.4.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[113]

Natrium-5-carboxy-2-iodobenzolsulfonat [2-46]



Methode 1:

4-Amino-3-sulfobenzoësäure **2-45** (920 mg, 4.24 mmol, 1 Äq.) wurde in Wasser suspendiert und mit 10 M Natronlauge versetzt, bis sich der Feststoff löste. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und Schwefelsäure (4.52 ml, 84.7 mmol, 20 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Danach wurde auf -10 °C gekühlt und Natriumnitrit (321 mg, 4.66 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in wenig Wasser langsam zugetropft. Die Innentemperatur wurde während der gesamten Zugabe auf -10 °C gehalten. Eine Stunde wurde bei dieser Temperatur gerührt. Harnstoff (509 mg, 8.47 mmol, 2 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben und das Rühren eine Stunde bei -10 bis 0 °C fortgesetzt. Natriumiodid (952 mg, 6.35 mmol 1.5 Äq.) wurde in wenig Wasser gelöst und der Reaktionslösung langsam zugeführt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung gequencht (keine vollständige Entfärbung) und die Suspension 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und letztendlich einmal in Aceton aufgekocht, wobei heiß filtriert wurde. Nach dem Trocknen wurde der IBS-Baustein **2-46** als beiger Feststoff erhalten (637 mg, 1.82 mmol, 43%).

Methode 2:

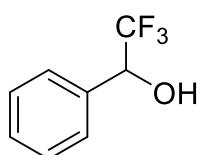
Natriumhydroxid (626 mg, 15.7 mmol, 2.4 Äq.) wurde in Wasser gelöst ($c = 0.12 \text{ mol/L}$) und Arylsulfonat **2-48** (2.21 g, 6.52 mmol, 1 Äq.) wurde zugegeben. Es wurde auf 45 °C erhitzt und Kaliumpermanganat (3.09 g, 19.6 mmol, 3 Äq.) alle 5 Minuten in kleinen Portionen hinzugegeben. Es wurde dann 24 Stunden bei 80 °C erhitzt. Schließlich wurde auf 60 °C abgekühlt und eine Mischung aus Methanol und Wasser (1:1, 1% des Reaktionsvolumens) hinzugegeben. Als Nächstes wurde auf 35 °C gekühlt und die entstandene Suspension abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Salzsäure sauer gestellt und ein Drittel des Lösungsmittels unter verminderterem Druck entfernt, bis ein weißer Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde dann eine Weile bei 0 °C gekühlt. Der weiße Feststoff wurde schließlich abfiltriert und mit kaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 1.46 g, (4.17 mmol, 64%) des IBS-Bausteins **2-46** erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 13.03 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 2.2 \text{ Hz}$, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 166.8, 150.6, 141.3, 130.1, 129.9, 128.5, 99.6.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[113]

2,2,2-Trifluoro-1-phenylethan-1-ol [2-53]



176.14 g/mol

Benzaldehyd **2-51** (101 µl, 1.00 mmol, 1 Äq.) und Trifluormethyltrimethylsilan (207 µl, 1.40 mmol, 1.4 Äq.) wurden in trockenem Dichlormethan gelöst. Unter [162]

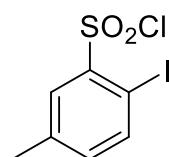
Röhren wurde eine Spatelspitze Kieselgel-assistiertes Tetrabutylammoniumfluorid hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderem Druck entfernt und das Rohprodukt in THF gelöst. Einige Tropfen 1 M Salzsäure wurden dem Gemisch zugesetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Als in der Reaktionskontrolle kein Startmaterial mehr zu sehen war, wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Über Natriumsulfat wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 8:2) lieferte 176 mg (1.00 mmol, >99%) einer farblosen Flüssigkeit.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 5.01 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 134.1, 129.7, 128.8, 127.6, 125.8, 123.0, 120.2, 73 (q, *J* = 32 Hz).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[150]

2-Iodo-5-methylbenzolsulfonylchlorid [2-54]



316.54 g/mol

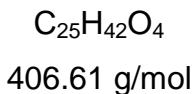
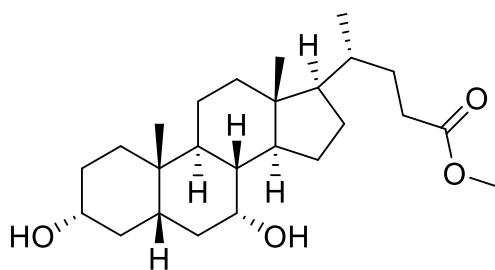
Das Arylsulfonat **2-48** (200 mg, 0.59 mmol, 1 Äq.), Cyanurchlorid (327 mg, 1.77 mmol, 3 Äq.) und 15-Krone-5 (5.87 µl, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) wurden in entgastem Aceton vorgelegt (c = 0.5 mol/L) und 22 Stunden bei 60 °C unter Rückfluss erhitzt. Über Celite wurde filtriert und das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 8:2) wurde das

Produkt **2-54** als gelbes Öl erhalten (183 mg, 0.58 mmol, 98%), welches nach kurzer Verweilzeit im Kühlschrank fest wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.07 – 8.04 (m, 2H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[151]

Methyl-(4*R*)-4-((3*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,7-dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanoat [2-67]



Chenodesoxycholsäure **2-66** (1.00 g, 2.55 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol gelöst (c = 0.6 mol/L). Acetylchlorid (90.6 µl, 1.27 mmol, 0.5 Äq.) wurde langsam zugetropft und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Produkt **2-67** wurde als weißer Feststoff erhalten (952 mg, 2.34 mmol, 92%) und konnte ohne weitere Aufreinigung verwendet werden.

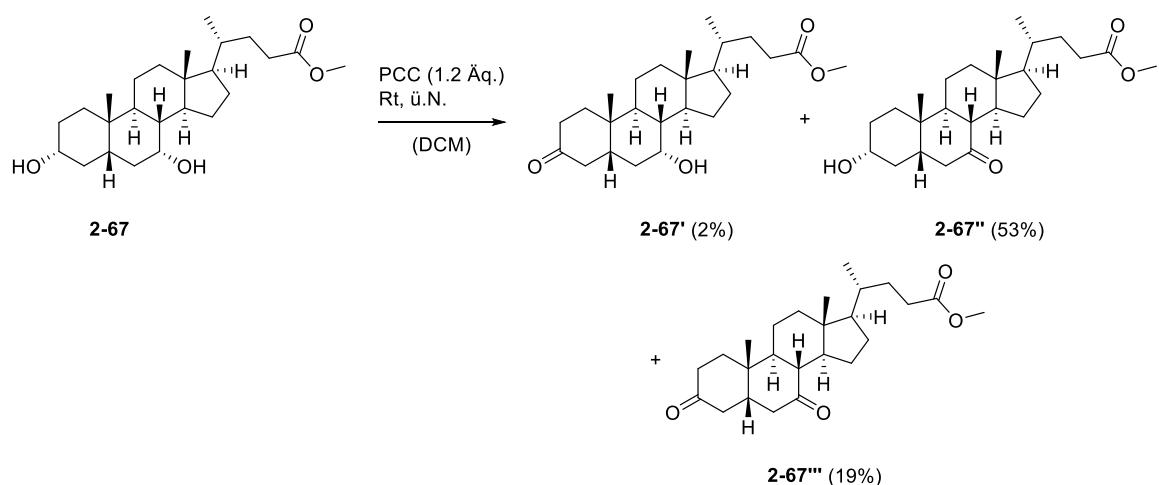
DC (CH/Aceton 7:3, KMnO₄): R_f = 0.30

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **3.85¹** (q, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.46 (td, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 15.4, 10.1, 5.2 Hz, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 3H), 1.81 (ddt, *J* = 20.3, 16.4, 7.0 Hz, 3H), 1.75 – 1.59 (m, 5H), 1.54 – 1.23 (m, 8H), 1.14 (tdd, *J* = 23.9, 12.7, 5.2 Hz, 3H), 0.98 (td, *J* = 14.2, 3.4 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 174.9, 72.2, 68.7, 56.0, 51.6, 50.6, 42.9, 41.6, 40.0, 39.8, 39.6, 35.5, 35.5, 35.2, 34.8, 33.0, 31.2, 31.1, 30.8, 28.3, 23.9, 22.9, 20.7, 18.4, 11.9.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[152]

Oxidation von Diol 2-67 zur Isolation der einzelnen Oxidationsprodukte 2-67', 2-67'' und 2-67'''



Chenodesoxycholsäure **2-67** (130 mg, 0.32 mmol, 1 Äq) wurde in Dichlormethan gelöst (c = 0.5 mol/L). PCC (83.7 mg, 0.38 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die resultierende Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1 → 7:3). 2.90 mg (0.01 mmol, 2%) des Alkohols **2-67'**, 69.0 mg (0.17 mmol, 53%) des Alkohols

¹ Hervorgehobene Signale in ¹H-NMR-Datensätzen wurden für die Bestimmung der Umsätze und Selektivitäten in den Screenings verwendet.

2-67“ und 25.0 mg (0.06 mmol, 19%) des Dioxo-Produktes **2-67“** konnten isoliert werden.

3-Oxo-Produkt **2-67“**:

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.47

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **3.93** (q, J = 3.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 3H), 2.07 – 1.89 (m, 4H), 1.80 (dddt, J = 14.0, 10.8, 7.0, 3.8 Hz, 2H), 1.63 (dddd, J = 12.5, 9.9, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 1.55 (tdd, J = 14.1, 8.8, 4.0 Hz, 3H), 1.47 – 1.11 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

7-Oxo-Produkt **2-67“**:

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.26

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.65 – 3.61 (m, 3H), **3.56** (tt, J = 11.0, 4.7 Hz, 1H), **2.82** (ddd, J = 12.6, 6.1, 1.1 Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.96 (dt, J = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 3H), 1.78 (tdd, J = 15.4, 8.3, 4.4 Hz, 3H), 1.67 (tdd, J = 14.8, 5.7, 3.3 Hz, 2H), 1.49 – 1.18 (m, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.14 – 1.05 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H).

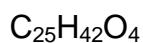
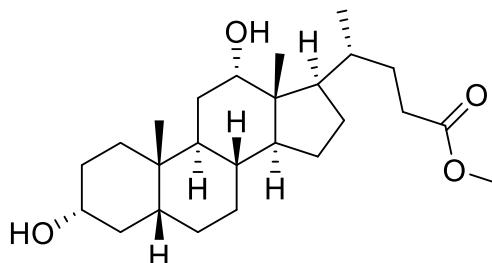
Dioxo-Produkt **2-67“**:

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.57

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.65 (s, 3H), 2.86 (ddd, J = 12.9, 5.7, 1.0 Hz, 1H), **2.48** (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J = 15.3, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 7H), 2.05 (ddt, J = 23.4, 13.0, 3.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 3H), 1.80 (dddd, J = 13.2, 9.8, 6.7, 2.8 Hz, 1H), 1.65 – 1.37 (m, 5H), 1.33 (ddt, J = 15.0, 7.0, 5.1 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.20 – 1.09 (m, 2H), 0.97 (qd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[121]

Methyl-(4*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pentanoat [2-69]



406.61 g/mol

Desoxycholsäure **2-68** (1.00 g, 2.55 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol gelöst ($c = 0.6$ mol/L). Acetylchlorid (90.6 μ l, 1.27 mmol, 0.5 Äq.) wurde langsam zugetropft und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Produkt **2-69** wurde als weißer Feststoff erhalten (937 mg, 2.30 mmol, 90%) und konnte ohne weitere Aufreinigung verwendet werden.

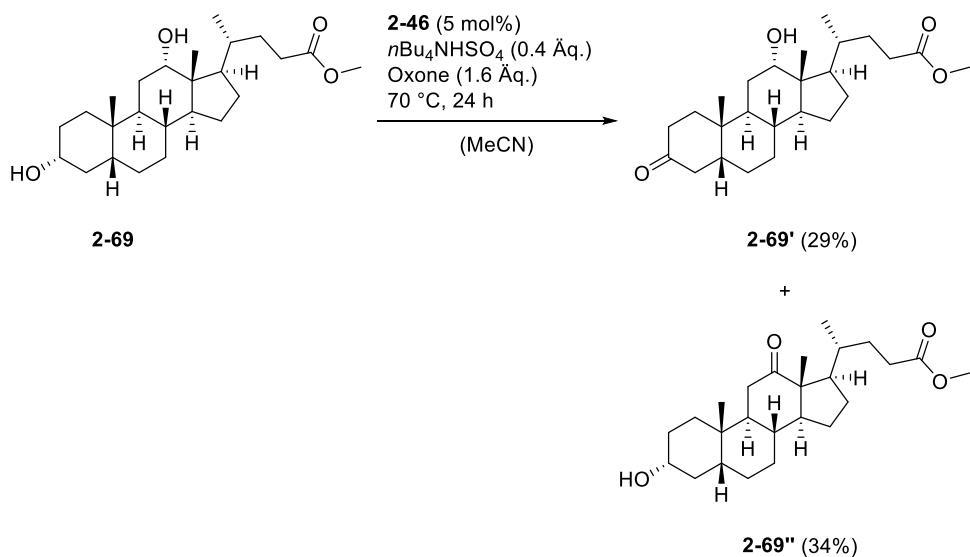
DC (CH/Aceton 7:3, KMnO₄): $R_f = 0.31$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **3.98** (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (tt, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 15.1, 9.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 15.7, 9.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.92 – 1.48 (m, 13H), 1.45 – 1.23 (m, 8H), 1.10 (dqd, $J = 35.4, 12.5, 4.9$ Hz, 2H), 1.01 – 0.95 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 174.8, 73.3, 72.0, 51.6, 48.4, 47.5, 46.7, 42.3, 36.6, 36.2, 35.4, 35.2, 34.3, 33.9, 31.2, 31.1, 30.7, 28.8, 27.6, 27.3, 26.3, 23.8, 23.3, 17.5, 12.9.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[118]

Oxidation von Diol 2-69 zur Isolation der einzelnen Oxidationsprodukte 2-69', 2-69'' und 2-69'''



Ein Eppendorf-Reaktionsgefäß (2 ml) wurde mit dem Diol **2-69** (102 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.), Oxone® (123 mg, 0.40 mmol, 1.6 Äq.), *n*Bu₄N(HSO₄) (34.0 mg, 0.10 mmol, 0.4 Äq.) und dem Präkatalysator **2-46** (4.38 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.) befüllt. Acetonitril wurde als Lösungsmittel zugesetzt (c = 0.5 mol/L), das Reaktionsgefäß verschlossen und mit Isolierband und Parafilm abgedichtet. In einem temperierten Schüttler wurde für 24 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2 → 7:3). 27 mg (0.07 mmol, 29%) des 3-Oxo-Produktes **2-69'** und 33 mg (0.09 mmol, 34%) des 12-Oxo-Produktes **2-69''** konnten isoliert werden.

3-Oxo-Produkt **2-69':**

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.24

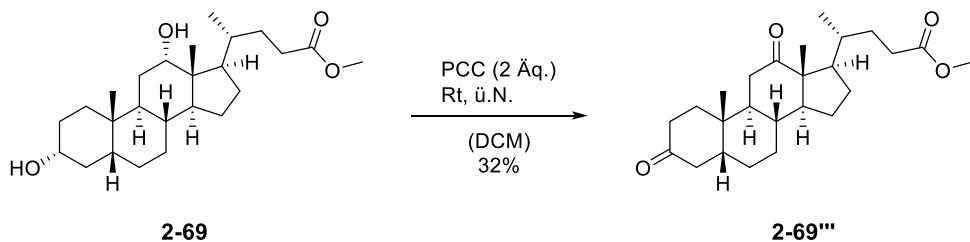
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **4.02** (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 15.7, 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 1.77 (m, 6H), 1.71 – 1.48 (m, 6H), 1.46 – 1.22 (m, 5H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.93 – 0.82 (m, 2H), 0.71 (s, 3H).

12-Oxo-Produkt **2-69“**:

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.15

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.65 (s, 3H), 3.59 (tt, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H), **2.45** (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.37 (ddt, *J* = 17.0, 12.3, 6.1 Hz, 1H), 2.23 (ddt, *J* = 19.8, 10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.75 (m, 7H), 1.74 – 1.58 (m, 4H), 1.56 – 1.43 (m, 3H), 1.42 – 1.25 (m, 7H), 1.11 (ddd, *J* = 20.5, 8.1, 4.0 Hz, 1H), 1.03 (dd, *J* = 14.9, 11.9 Hz, 1H), 1.00 – 0.99 (m, 6H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[118]



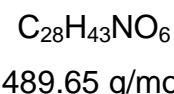
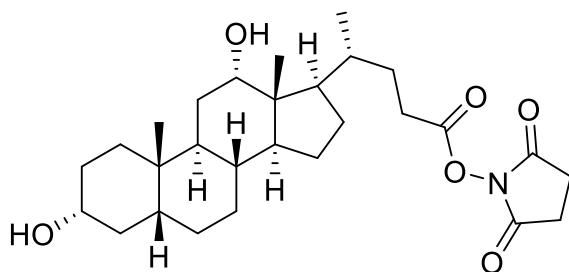
Deoxycholsäure **2-69** (50.0 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.5 mol/L). PCC (53.0 mg, 0.25 mmol, 2 Äq.) wurde zugesetzt und die resultierende Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch ohne jegliche Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM). 16 mg (0.04 mmol, 32%) des Dioxo-Produktes **2-69“** konnten isoliert werden.

DC (DCM/MeOH 9:1, KMnO₄): R_f = 0.70

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.66 (s, 3H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 1.70 (m, 15H), 1.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.50 – 1.22 (m, 7H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[118]

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-(4*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pentanoat [2-70]



Desoxycholsäure **2-68** (2.66 g, 6.77 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus trockenem THF und Acetonitril (10:1, c = 0.09 mol/L) gelöst. *N*-Hydroxysuccinimid (1.09 g, 9.48 mmol, 1.4 Äq.) und DCC (1.54 g, 7.45 mmol, 1.1 Äq.) wurden bei 0 °C zugesetzt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde der ausgefallene Harnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung mehrmals gewaschen. Zuletzt wurde mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde das Produkt **2-70** als weißer Feststoff erhalten (3.72 g, 6.68 mmol, 99%) und konnte ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden.

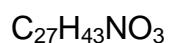
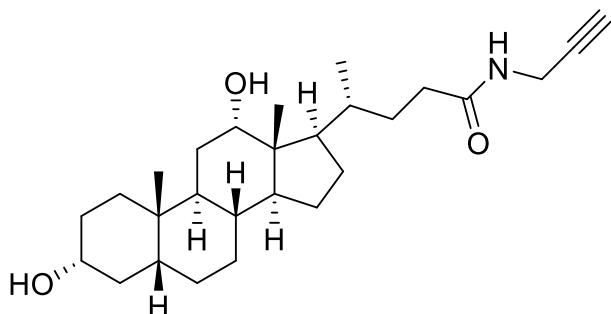
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.96 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.59 (tt, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.65 (ddd, *J* = 15.5, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 2.53 (dt, *J* = 15.6,

7.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.45 (m, 14H), 1.40 – 1.26 (m, 7H), 1.10 (tdd, J = 23.7, 12.3, 4.6 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.98 – 0.93 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 169.4, 169.2, 73.2, 71.9, 60.5, 48.3, 47.2, 46.7, 42.2, 36.5, 36.2, 35.4, 35.0, 34.2, 33.8, 30.7, 30.6, 28.8, 28.1, 27.5, 27.3, 27.0, 26.3, 25.7, 23.8, 23.3, 17.4, 12.8.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[153]

(*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,12-Dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)pentanamid [2-71]



429.65 g/mol

Aktivester **2-70** (380 mg, 0.78 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF gelöst (c = 0.1 mol/L). Propargylamin (54.7 μL , 0.85 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (214 μl , 1.55 mmol, 2 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5 \rightarrow 9:1). Das Produkt **2-71** wurde als weißer Feststoff erhalten (242 mg, 0.56 mmol, 73%).

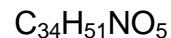
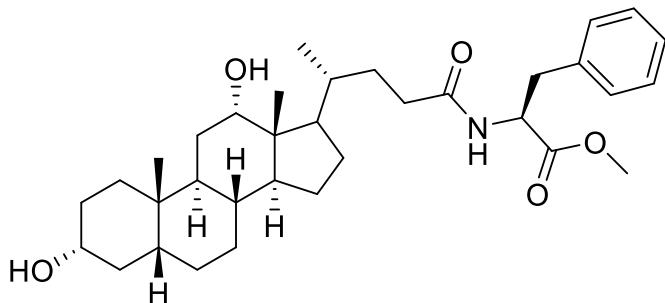
DC (DCM/MeOH 9:1, CAM): $R_f = 0.37$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 5.80 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.63 (td, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J = 14.8, 10.4, 4.7$ Hz, 1H), 2.23 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.90 – 1.03 (m, 23H), 1.02 – 0.93 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 173.4, 73.4, 72.0, 71.7, 48.4, 47.3, 46.6, 42.2, 36.5, 36.2, 35.3, 35.3, 34.3, 33.8, 33.2, 31.6, 30.6, 29.4, 28.8, 27.6, 27.3, 26.3, 23.8, 23.3, 17.6, 12.9 (ein Signal fehlt).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[154]

Methyl-((4*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*)-3,12-dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pentanoyl)-*L*-phenylalaninat [2-72]



553.78 g/mol

Aktivester **2-70** (400 mg, 0.82 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF gelöst ($c = 0.1$ mol/L). *L*-Phe-OMe*HCl (194 mg, 0.90 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (226 μ l, 1.64 mmol, 2 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter

vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5 → 9:1). Das Produkt **2-72** wurde als weißer Feststoff erhalten (363 mg, 0.66 mmol, 80%).

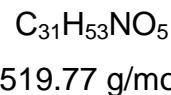
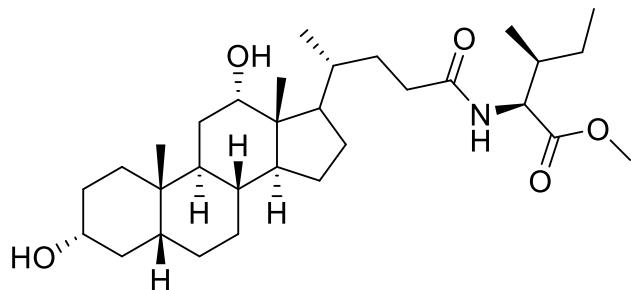
DC (DCM/MeOH 9:1, CAM): $R_f = 0.35$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 5.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.89 (dt, $J = 7.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 13.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 15.1, 10.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 14.4, 10.0, 6.3$ Hz, 1H), 1.88 – 1.48 (m, 12H), 1.45 – 1.21 (m, 9H), 1.10 (dqd, $J = 35.8, 12.6, 5.0$ Hz, 2H), 0.96 (dd, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 173.2, 172.4, 136.0, 129.4, 128.7, 127.3, 73.3, 72.0, 53.1, 52.4, 48.4, 47.3, 46.7, 42.2, 38.1, 36.6, 36.2, 35.4, 35.2, 34.3, 33.9, 33.4, 31.6, 30.7, 28.8, 27.6, 27.3, 26.3, 23.8, 23.3, 17.6, 12.9.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[155]

Methyl-((4*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*)-3,12-dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pentanoyl)-*L*-isoleucinat [2-73]



Aktivester **2-70** (750 mg, 1.53 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF gelöst ($c = 0.1$ mol/L). *L*-Ile-OMe*HCl (306 mg, 1.68 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (425 μ l, 3.06 mmol, 2 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5 \rightarrow 9:1). Das Produkt **2-73** wurde als weißer Feststoff erhalten (548 mg, 1.06 mmol, 69%).

DC (DCM/MeOH 9:1, CAM): $R_f = 0.38$

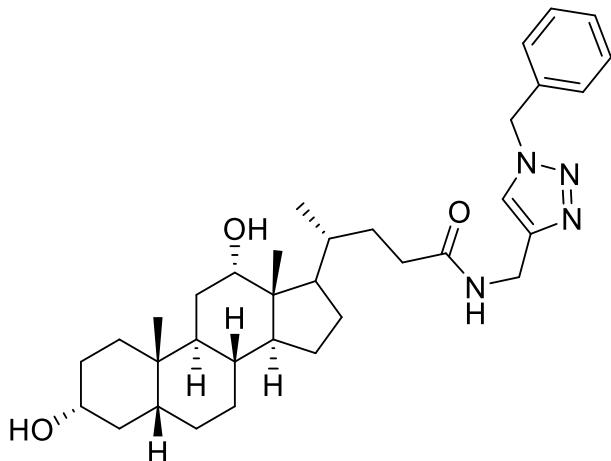
¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 5.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.7$, 5.0 Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (tt, $J = 10.8$, 4.6 Hz, 1H), 2.30 (ddd, $J = 14.8$, 10.0, 5.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.90 – 1.24 (m, 23H), 1.21 – 1.03 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 0.94 – 0.88 (m, 9H), 0.67 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 173.4, 172.9, 73.3, 72.0, 56.3, 52.2, 48.4, 47.4, 46.7, 42.3, 38.2, 36.6, 36.2, 35.4, 35.3, 34.3, 33.9, 33.6, 31.7, 30.7, 28.8, 27.6, 27.3, 26.3, 25.4, 23.8, 23.3, 17.6, 15.6, 12.9, 11.7.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3370, 2934, 2864, 1733, 1654, 1537, 1449, 1378, 1206, 1043, 915, 732.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NNaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 542.3816, gefunden: 542.3813.

(4*R*)-*N*-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl**)-4-
(**(3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*)-3,12-dihydroxy-10,13-
dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl**)pentanamid
[2-74]²**



562.80 g/mol

Das Alkin **2-71** (1.23 g, 2.86 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus DMF/Wasser (9:1, $c = 0.1$ mol/L) gelöst. Kupfer(II)-sulfat-pentahydrat (214 mg, 0.86 mmol, 0.3 Äq.), Natriumaskorbat (340 mg, 1.72 mmol, 0.6 Äq.) und Benzylazid **1-89** (381 mg, 2.86 mmol, 1 Äq.) wurden zugesetzt und die resultierende Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Schließlich wurde für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der wässrige Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Über Natriumsulfat wurde getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter verminderterem Druck noch einmal entfernt wurde. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5 → 8:2), wobei 1.15 g (2.04 mmol, 71%) des Triazols **2-74** erhalten wurden.

DC (DCM/MeOH 9:1, CAM): $R_f = 0.38$

² Die Verbindung wurde im Rahmen eines zweiwöchigen Praktikums von M. Quambusch synthetisiert.

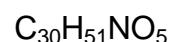
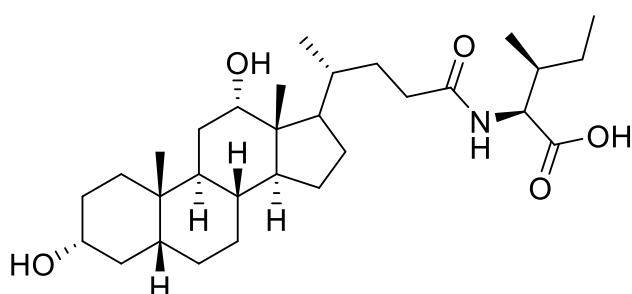
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 3.97 – 3.94 (m, 1H), 3.60 (tt, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.03 (m, 5H), 1.89 – 1.47 (m, 10H), 1.47 – 1.30 (m, 6H), 1.28 – 0.95 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 173.8, 144.9, 134.1, 129.2, 128.9, 128.2, 122.5, 73.1, 71.8, 54.4, 48.3, 46.9, 46.5, 42.1, 36.4, 36.0, 35.3, 34.6, 34.1, 33.6, 33.2, 31.5, 30.9, 30.5, 28.6, 27.5, 27.1, 26.1, 23.7, 23.1, 17.4, 12.7.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3358, 2932, 2863, 2358, 1649, 1541, 1455, 1375, 1045, 725, 418.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₄H₅₀N₄NaO₃ (M+Na⁺): 585.3775, gefunden: 585.3774.

((4*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*)-3,12-Dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pentanoyl)-*L*-isoleucin [2-75]



505.74 g/mol

Das Desoxycholsäureamid **2-73** (433 mg, 0.83 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF/Wasser (2:1, c = 0.15 mol/L) gelöst. Lithiumhydroxid-monohydrat (105 mg, 2.50 mmol, 3 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das

Lösungsmittel weitestgehend unter verminderter Druck entfernt und der pH-Wert der wässrigen Lösung mit 1 M Salzsäure auf 1-2 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Carbonsäure **2-75** wurde als weißer Feststoff erhalten (357 mg, 0.71 mmol, 85%).

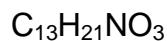
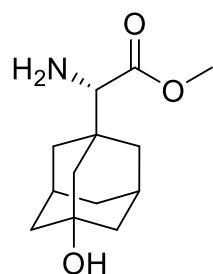
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 12.49 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.19 (td, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 13.5, 9.3, 6.5 Hz, 1H), 1.85 – 0.94 (m, 25H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 – 0.80 (m, 10H), 0.58 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 173.3, 172.9, 71.0, 69.9, 56.1, 47.5, 46.3, 46.0, 41.6, 36.3, 35.7, 35.2, 35.1, 33.8, 32.9, 32.2, 31.8, 30.2, 28.6, 27.8, 27.2, 27.0, 26.1, 24.7, 23.5, 23.1, 17.1, 15.6, 12.5, 11.2.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2931, 2865, 1715, 1651, 1538, 1450, 1378, 1266, 1219, 1040, 736.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₀H₅₁NNaO₅ (M+Na⁺): 528.3659, gefunden: 528.3659.

Methyl-(S)-2-amino-2-((1*R*,3*R*,5*R*,7*S*)-3-hydroxyadamantan-1-yl)acetat [2-77]



239.15 g/mol

Die unnatürliche Aminosäure **2-76** (5.00 g, 15.4 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF vorgelegt (c = 0.3 mol/L). Kaliumcarbonat (4.25 g, 30.7 mmol, 2 Äq.) und

Iodmethan (957 μ l, 15.4 mmol, 1 Äq.) wurden nacheinander zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol aufgenommen und 5 M Salzsäure (7.50 ml, 37.5 mmol, 4 Äq.) unter Rühren zugetropft. Das Fortschreiten der Reaktion wurde mit einem Blasenzähler verfolgt. Nach nur wenigen Minuten kam die Gasentwicklung zum Erliegen, sodass die Reaktionslösung anschließend bei 35 °C für 60 Stunden und eine weitere Stunde bei 45 °C gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde als Nächstes mit 5 M Natronlauge vorsichtig basisch gestellt (pH = 14) und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderem Druck entfernt. Das Produkt **2-77** (1.52 g, 6.35 mmol, 41% über zwei Stufen) wurde als kristalliner weißer Feststoff erhalten, der ohne weitere Aufarbeitung verwendet werden konnte.

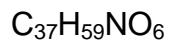
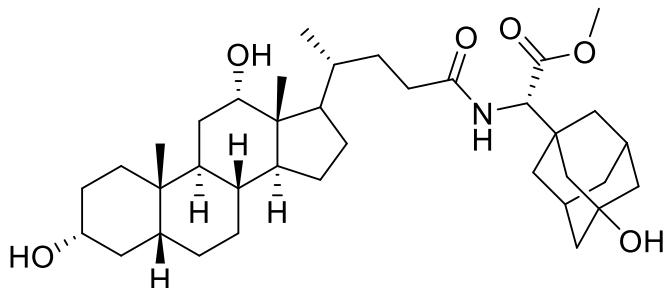
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.70 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.22 (p, J = 3.3 Hz, 2H), 1.82 – 1.18 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 174.9, 69.0, 63.5, 51.6, 46.4, 44.8, 44.7, 39.8, 37.3, 37.3, 35.5, 30.5, 30.5.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3344, 3265, 2929, 2904, 2851, 1719, 1194, 1175, 1147, 1014, 998, 952, 941.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 240.1594, gefunden: 240.1596.

Methyl-(2*S*)-2-((4*R*)-4-((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*)-3,12-dihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pentanamido)-2-((1*R*,3*R*,5*R*,7*S*)-3-hydroxyadamantan-1-yl)acetat [2-78]



613.88 g/mol

Aktivester **2-70** (800 mg, 1.63 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF gelöst ($c = 0.1$ mol/L). Die unnatürliche Aminosäure **2-77** (430 mg, 1.80 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (679 μ l, 3.26 mmol, 2 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5 \rightarrow 9:1). Das Produkt **2-78** wurde als weißer Feststoff erhalten (812 mg, 1.32 mmol, 80%).

DC (DCM/MeOH 9:1, CAM): $R_f = 0.27$

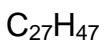
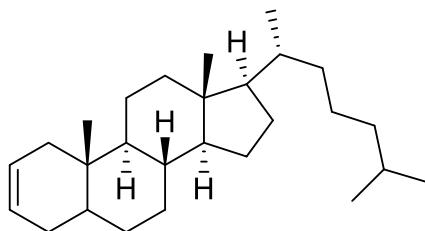
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 6.11 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J = 14.6$, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 2.23 (q, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.16 (dt, $J = 14.9$, 7.6 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.91 – 1.42 (m, 24H), 1.42 – 1.33 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.17 – 1.01 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.96 (dd, $J = 14.2$, 3.4 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 173.6, 171.8, 73.4, 72.0, 68.9, 59.9, 52.0, 48.5, 47.0, 46.7, 46.3, 44.6, 44.6, 42.2, 40.2, 37.7, 37.7, 36.5, 36.2, 35.4, 35.4, 35.3, 34.3, 33.8, 33.3, 31.5, 30.6, 30.4, 30.4, 28.8, 27.7, 27.3, 26.3, 23.8, 23.3, 17.6, 12.9.

IR (ATR) ν [cm⁻¹]: 3381, 2927, 1729, 1659, 1524, 1449, 1337, 1043, 910, 732.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₇H₅₉NNaO₆ (M+Na⁺): 636.4235, gefunden: 636.4234.

(8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-Dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren [2-80]



370.67 g/mol

Cholestanol **2-79** (2.00 g, 5.15 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.4 mol/L) und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden Pyridin (2.50 ml, 30.9 mmol, 6 Äq.) und Trifluormethansulfansäureanhydrid (1.30 ml, 7.72 mmol, 1.5 Äq.) tropfenweise der Reaktionslösung unter Stickstoff-Atmosphäre zugeführt. Die Reaktionslösung wurde daraufhin fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit eiskaltem Wasser quenched. Mit Dichlormethan wurde dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde das Rohprodukt umkristallisiert (9:1 MeOH:DCM). Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und die Mutterlauge auf ca. die Hälfte ihres Volumens am Rotationsverdampfer eingeengt. Über Nacht wurde die Mutterlauge ins Gefrierfach

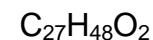
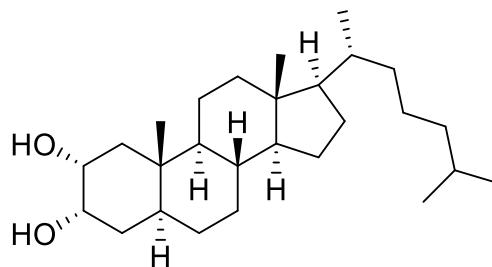
gestellt, wobei weiteres Produkt ausfiel. Das Produkt wurde abfiltriert und das gesammelte Produkt wurde am Rotationsverdampfer unter Vakuum getrocknet. 1.22 g (3.29 mmol, 64%) des Alkens **2-80** konnten isoliert werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 5.59 (pd, *J* = 9.7, 4.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.67 (ddt, *J* = 19.8, 12.4, 4.5 Hz, 3H), 1.55 (ddt, *J* = 26.4, 13.2, 8.5 Hz, 3H), 1.47 – 0.94 (m, 18H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (dd, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 6H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 4H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 126.1, 126.0, 56.7, 56.5, 54.3, 42.7, 41.7, 40.2, 40.0, 39.7, 36.4, 36.0, 35.8, 34.8, 32.0, 30.5, 29.0, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.1, 18.9, 12.2, 11.8.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[128]

(2*R*,3*S*,5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-Dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)hexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthre-2,3-diol [2-81]



Das Alken **2-80** (422 mg, 1.14 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF/Wasser (4:1, c = 0.06 mol/L) gelöst. Eine 4%-ige wässrige Lösung aus Osmium(VIII)-oxid (348 µl, 0.06 mmol, 0.05 Äq) wurde hinzugegeben gefolgt von NMO [*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid] (400 mg, 3.42 mmol, 3 Äq.). Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gequencht und mit Dichlormethan viermal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit

Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 9:1). Es wurden 282 mg (0.70 mmol, 61%) des Diols **2-81** isoliert.

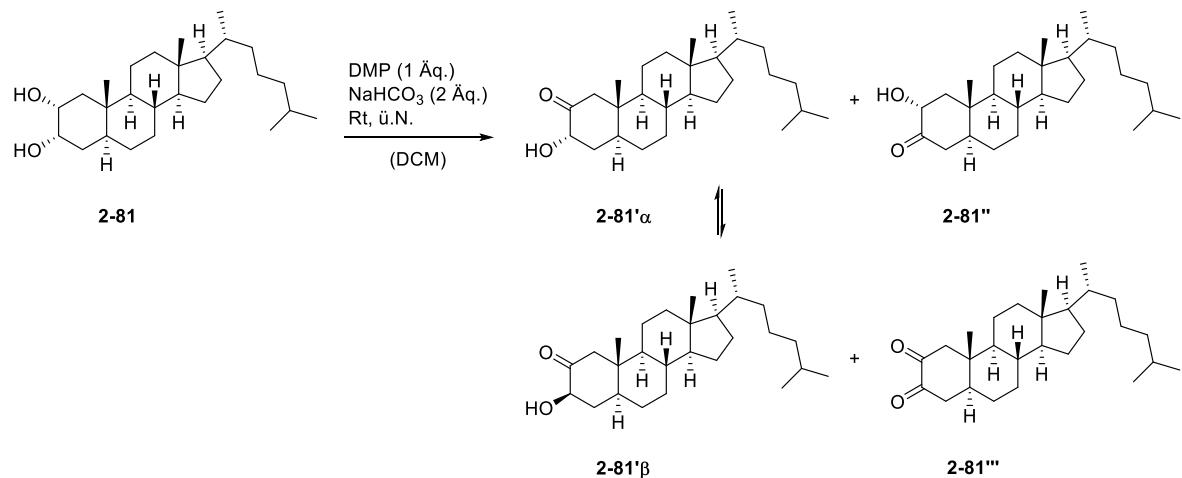
DC (DCM/MeOH 9:1, CAM): $R_f = 0.18$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 4H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 5H), 1.41 – 0.93 (m, 16H), 0.89 (dd, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 3H), 0.86 (dd, $J = 6.7, 1.9$ Hz, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.77 – 0.73 (m, 1H), 0.64 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 69.4, 69.3, 56.5, 56.4, 54.3, 42.7, 41.1, 40.1, 39.7, 38.3, 37.1, 36.3, 35.9, 34.9, 34.4, 32.0, 28.4, 28.2, 27.8, 24.3, 24.0, 23.0, 22.7, 21.1, 18.8, 12.6, 12.2.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[134]

Oxidation von Diol **2-81 zur Isolation der einzelnen Oxidationsprodukte
2-81'α, 2-81'β, 2-81'' und 2-81'''**



Diol **2-81** (161 mg, 0.40 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.4$ mol/L). Natriumhydrogencarbonat (66.8 mg, 0.80 mmol, 2 Äq.) wurde

zugesetzt gefolgt von DMP (174 mg, 0.40 mmol, 1 Äq.). Die resultierende Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel schließlich unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1 → 8:2). 17 mg (0.04 mmol, 11%) des Dioxo-Produktes **2-81“**, 13.3 mg (0.03 mmol, 8%) eines nicht trennbaren Gemisches aus 3-Oxo-Produkt **2-81“** und 2-Oxo-Produkt **2-81‘β** und 10.0 mg (0.02 mmol, 6%) des 2-Oxo-Produktes **2-81‘α** konnten isoliert werden.

*2-Oxo-Produkt **2-81‘α**:*

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.55

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **4.07** (ddd, J = 5.0, 3.3, 1.2 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 14.2, 1.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 14.2, 1.2 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 12.7, 3.4 Hz, 2H), 1.91 – 1.62 (m, 4H), 1.61 – 0.91 (m, 21H), 0.90 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 3H), 0.86 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H).

*2-Oxo-Produkt **2-81‘β** und 3-Oxo-Produkt **2-81“**:*

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.60

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **4.22** (ddd, J = 12.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), **4.13** (ddd, J = 11.5, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.35 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 4H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.71 (dddd, J = 19.4, 10.6, 5.2, 2.3 Hz, 2H), 1.59 – 1.10 (m, 40H), 1.09 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.07 – 0.92 (m, 6H), 0.89 (dd, J = 6.6, 1.2 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 0.73 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 0.67 – 0.64 (m, 6H).

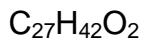
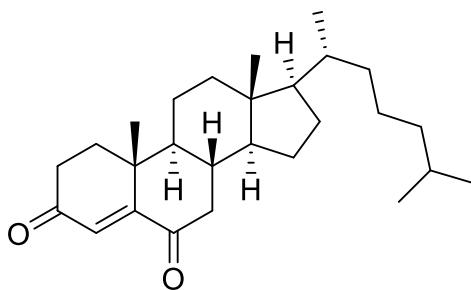
*Dioxo-Produkt **2-81“** (beide Enole + Diketon):*

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.70

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **6.38** (s, 1H), **5.69** (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.11 (m, 8H), 2.06 – 1.44 (m, 33H), 1.41 – 1.24 (m, 21H), 1.21 – 1.03 (m, 21H), 1.02 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 8H), 0.92 – 0.89 (m, 9H), 0.86 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 18H), 0.73 – 0.64 (m, 9H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[121,156]

(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-Dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)-1,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthren-3,6(2H)-dion [2-83]



398.63 g/mol

Cholesterin **2-82** (500 mg, 1.29 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.2 mol/L). PCC (836 mg, 3.88 mmol, 3 Äq.) wurde zugegeben und die resultierende Suspension 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und der Filterkuchen mit Dichlormethan mehrmals nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5). 423 mg (1.06 mmol, 82%) des Dienons **2-83** konnten isoliert werden.

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.8

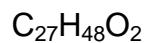
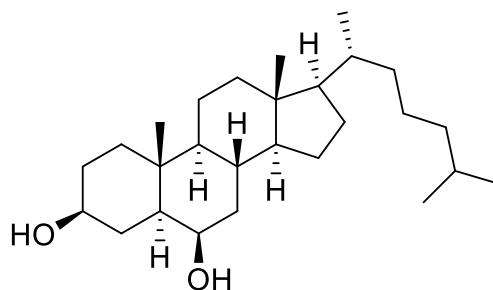
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.17 (s, 1H), 2.68 (dd, J = 16.1, 4.1 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 17.1, 14.7, 5.2 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 17.5, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 2.17 –

2.08 (m, 2H), 2.03 (dd, $J = 16.1, 12.4$ Hz, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 3H), 1.66 – 1.46 (m, 5H), 1.42 – 1.17 (m, 7H), 1.16 (s, 3H), 1.14 – 1.08 (m, 4H), 1.01 (q, $J = 9.1$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.7, 2.6$ Hz, 6H), 0.72 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 202.4, 199.6, 161.2, 125.6, 56.7, 56.1, 51.2, 47.0, 42.7, 40.0, 39.6, 39.3, 36.2, 35.8, 35.7, 34.4, 34.1, 28.2, 24.1, 24.0, 22.9, 22.7, 21.0, 18.8, 17.7, 12.0.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[130]

(3S,5S,6R,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-Dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3,6-diol [2-84]



Das Dienon **2-83** (1.50 g, 3.76 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol gelöst ($c = 0.03$ mol/L). Unter Röhren wurde Nickel(II)-chlorid (488 mg, 3.76 mmol, 1 Äq.) zugesetzt gefolgt von Natriumborhydrid (427 mg, 11.3 mmol, 3 Äq.). Die resultierende schwarze Lösung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht wurde. Es wurde mit Wasser weiter verdünnt und das wässrige Gemisch viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde schließlich unter verminderter Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 9:1), sodass 574 mg (1.42 mmol, 38%) des Diols **2-84** erhalten werden konnten.

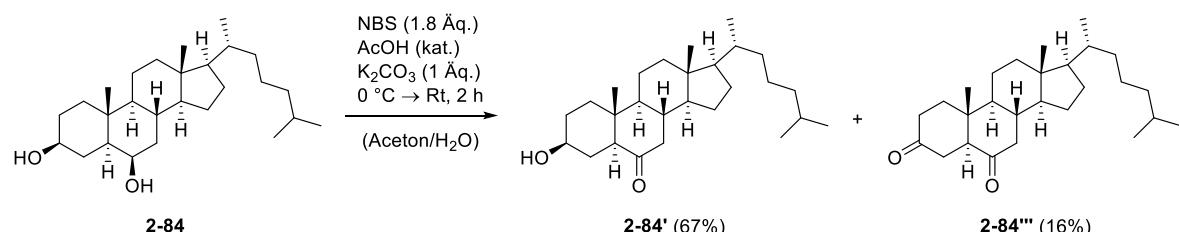
DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.15

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **3.79** (q, J = 2.8 Hz, 1H), 3.64 (tt, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 1.81 (dq, J = 14.0, 4.9 Hz, 3H), 1.75 – 1.21 (m, 15H), 1.12 (ddt, J = 27.1, 17.5, 6.0 Hz, 7H), 1.03 (s, 3H), 1.03 – 0.92 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 72.2, 71.9, 56.5, 56.4, 54.4, 47.6, 42.8, 40.1, 39.8, 39.7, 38.7, 36.3, 35.9, 35.6, 31.7, 30.5, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.2, 18.8, 15.9, 12.3.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[130]

Oxidation von Diol 2-84 zur Isolation der einzelnen Oxidationsprodukte 2-84'³ und 2-84''³



Diol **2-84** (50 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Aceton/Wasser (3:1, c = 0.41 mol/L) gelöst. Ein Tropfen Essigsäure wurde zugesetzt und das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt. NBS (40.2 mg, 0.23 mmol, 1.8 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben gefolgt von Kaliumcarbonat (17.1 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung wurde gequencht und die wässrige Phase mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und zuletzt über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2 →

³ Die Reaktion wurde im Rahmen eines zweiwöchigen Praktikums von J. M. Figge durchgeführt.
[186]

6:4). 33.3 mg (0.08 mmol, 67%) des 6-Oxo-Produktes **2-84'** und 7.90 mg (0.02 mmol, 16%) des Dioxo-Produktes **2-84''** konnten isoliert werden.

*6-Oxo-Produkt **2-84'**:*

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.4

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **3.57** (tt, J = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.74 (m, 6H), 1.65 – 0.95 (m, 20H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 6H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[157]

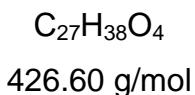
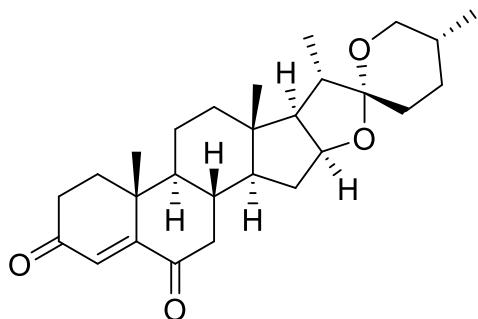
*Dioxo-Produkt **2-84''**:*

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.78

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **2.64 – 2.53** (m, 2H), 2.46 – 2.26 (m, 4H), 2.14 – 1.94 (m, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 0.97 (m, 18H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[158]

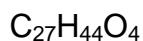
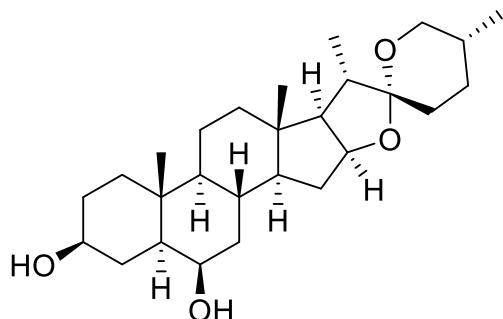
**(5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-Tetramethyl-
1,3',4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-
octadecahydrospiro[naphtho[2',1':4,5]indeno[2,1-*b*]furan-10,2'-pyran]-2,4-
dion [2-86]**



Diosgenin **2-85** (3.00 g, 7.24 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.15$ mol/L). PCC (7.80 g, 36.2 mmol, 5 Äq.) wurde zugegeben und die resultierende Suspension 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und der Filterkuchen mit Dichlormethan mehrmals nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5). 1.62 g (3.79 mmol, 52%) des Dienons **2-86** konnten isoliert werden und wurden ohne jegliche spektroskopische Analysen weiter umgesetzt.

DC (CH/EE 1:1, $KMnO_4$): $R_f = 0.77$

(2*R*,2*aS*,4*S*,5'*R*,6*a**R*,6*b**S*,8*a**S*,8*b**R*,9*S*,10*R*,12*a**S*,12*b**R*)-5',6*a*,8*a*,9-Tetramethyldocosahydrospiro[naphtho[2',1':4,5]indeno[2,1-*b*]furan-10,2'-pyran]-2,4-diol [2-87]**



432.65 g/mol

Das Dienon **2-86** (1.60 g, 3.75 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol gelöst ($c = 0.03$ mol/L). Unter Rühren wurde Nickel(II)-chlorid (486 mg, 3.75 mmol, 1 Äq.) zugesetzt gefolgt von Natriumborhydrid (568 mg, 15.0 mmol, 4 Äq.). Die resultierende schwarze Lösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht wurde. Es wurde mit Wasser weiter verdünnt und das wässrige Gemisch viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde schließlich unter verminderter Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 9:1), sodass 835 mg (1.93 mmol, 51%) des Diols **2-87** erhalten werden konnten.

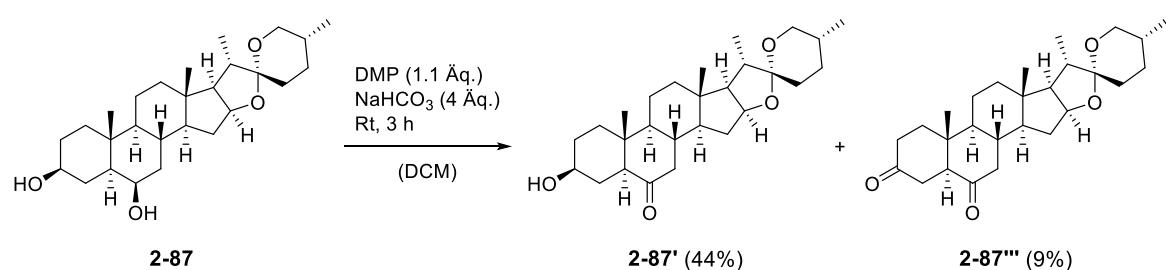
DC (CH/EE 1:1, $KMnO_4$): $R_f = 0.12$

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 4.39 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), **3.80** (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.63 (tt, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.36 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.01 – 1.56 (m, 12H), 1.54 – 1.19 (m, 6H), 1.18 – 1.07 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.98 – 0.91 (m, 4H), 0.80 – 0.74 (m, 7H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 109.4, 80.9, 72.0, 71.8, 67.0, 62.3, 56.2, 54.5, 47.6, 41.8, 40.8, 40.2, 39.9, 38.6, 35.7, 35.5, 31.9, 31.6, 31.5, 30.5, 30.2, 28.9, 21.0, 17.3, 16.7, 15.9, 14.6.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[159]

Oxidation von Diol 2-87 zur Isolation der einzelnen Oxidationsprodukte 2-87‘ und 2-87““



Diol **2-87** (123 mg, 0.28 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.2 mol/L). Natriumhydrogencarbonat (95.5 mg, 1.14 mmol, 4 Äq.) und DMP (137 mg, 0.31 mmol, 1.1 Äq.) wurden nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für drei Stunden gerührt. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2 → 6:4). 53.7 mg (0.12 mmol, 44%) des 6-Oxo-Produktes **2-87'** und 11.5 mg (0.03 mmol, 9%) des Dioxo-Produktes **2-87““** konnten isoliert werden.

6-Oxo-Produkt 2-87':

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.37

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 4.42 – 4.37 (m, 1H), **3.55** (tt, J = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 11.0, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J =

8.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 12.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.02 – 1.73 (m, 10H), 1.68 – 1.55 (m, 5H), 1.52 – 1.16 (m, 8H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.79 – 0.75 (m, 9H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[159]

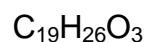
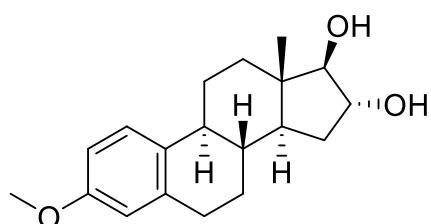
Dioxo-Produkt 2-87“:

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): $R_f = 0.75$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 4.44 – 4.39 (m, 1H), 3.47 (dt, $J = 10.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.36 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 4H), 2.12 – 1.99 (m, 3H), 1.95 (ddd, $J = 11.6, 7.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 3H), 1.64 (dtd, $J = 28.1, 11.4, 6.5$ Hz, 6H), 1.45 (qdd, $J = 11.7, 8.7, 3.2$ Hz, 2H), 1.39 – 1.22 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 0.82 – 0.77 (m, 6H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[159]

(8R,9S,13S,14S,16R,17R)-3-Methoxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-16,17-diol [2-89]



302.41 g/mol

Estriol **2-88** (980 mg, 3.30 mmol, 1 Äq) wurde in trockenem DMF gelöst ($c = 0.11$ mol/L). Iodmethan (1.23 ml, 19.8 mmol, 6 Äq.) und Kaliumcarbonat (2.28 g, 16.5 mmol, 5 Äq.) wurden nacheinander der Reaktionslösung zugesetzt und die resultierende Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-
[191]

Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde schließlich unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 99:1), sodass 380 mg (1.26 mmol, 38%) des gewünschten Diols **2-89** isoliert werden konnten.

DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): $R_f = 0.14$

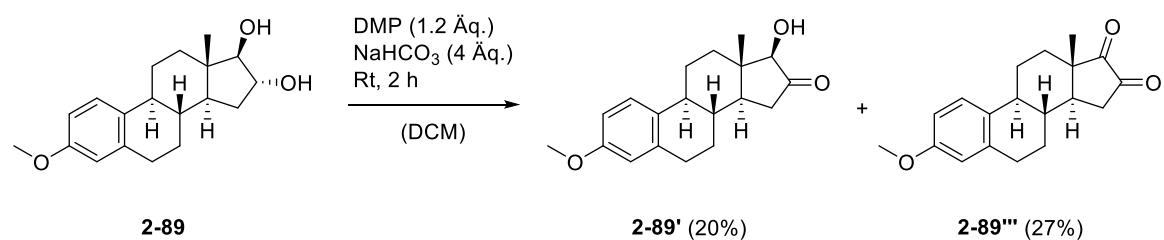
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ [ppm]: 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.6$, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.03 (ddd, $J = 9.2$, 5.9, 2.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 3H), **3.45** (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.78 (h, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 3H), 1.59 – 1.26 (m, 5H), 0.79 (qdd, $J = 15.4$, 9.4, 6.2 Hz, 1H), 0.73 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ [ppm]: 157.4, 138.0, 132.7, 126.2, 113.9, 111.5, 89.5, 78.1, 55.2, 47.9, 43.9, 43.8, 38.3, 36.6, 33.4, 29.7, 27.2, 25.9, 12.2.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3335, 2933, 1612, 1505, 1447, 1321, 1252, 1163, 1078, 1058, 1040, 906, 843, 790.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₉H₂₆NaO₃ (M+Na⁺): 325.1774, gefunden: 325.1772.

Oxidation von Diol **2-89 zur Isolation der einzelnen Oxidationsprodukte **2-89'** und **2-89'''****



Diol **2-89** (134 mg, 0.44 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.2 mol/L). Natriumhydrogencarbonat (149 mg, 1.77 mmol, 4 Äq.) und DMP (233 mg, 0.53 mmol, 1.2 Äq.) wurden nacheinander zugegeben und das

Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1 → 7:3). 26.0 mg (0.09 mmol, 20%) des 16-Oxo-Produktes **2-89^c** und 36.2 mg (0.12 mmol, 27%) des Dioxo-Produktes **2-89^{“c}** konnten isoliert werden.

*16-Oxo-Produkt **2-89^c**:*

DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.35

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), **3.85** (s, 1H), 3.78 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.89 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 2.13 (dt, J = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 18.8, 12.8 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 12.5, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.73 (td, J = 11.9, 7.9 Hz, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 3H), 1.48 (qd, J = 11.9, 7.2 Hz, 1H), 0.76 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 217.0, 157.8, 137.7, 132.0, 126.3, 114.0, 111.8, 86.6, 55.4, 44.3, 44.1, 43.1, 37.7, 36.7, 35.4, 29.7, 27.9, 26.1, 11.5.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2925, 1746, 1609, 1500, 1454, 1255, 1150, 1085, 1040.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₉H₂₄NaO₃ (M+Na⁺): 323.1618, gefunden: 323.1618

*Dioxo-Produkt **2-89^{“c}**:*

DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.57

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.96 – 2.90 (m, 2H), **2.64** (dd, J = 18.2, 6.7 Hz, 1H), 2.51 (dq, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H),

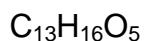
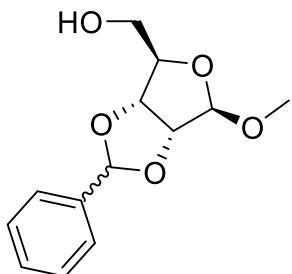
2.26 (dd, $J = 18.2, 14.2$ Hz, 1H), 2.15 (dt, $J = 13.0, 3.3$ Hz, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.50 (tdd, $J = 12.2, 10.3, 8.0$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 204.3, 204.1, 158.0, 137.5, 131.4, 126.3, 114.1, 112.0, 55.4, 48.6, 43.7, 43.3, 37.8, 36.0, 31.2, 29.6, 26.9, 25.7, 13.9.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm $^{-1}$]: 2933, 1748, 1608, 1501, 1255, 1046, 731.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 321.1461, gefunden: 321.1460.

((2*R*,3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-Methoxy-2-phenyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)methanol [2-91]



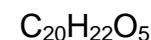
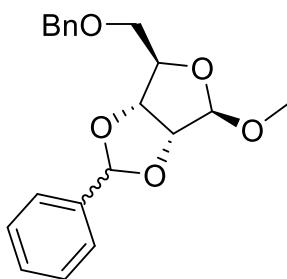
252.27 g/mol

Methyl- β -D-Ribofuranose **2-90** (500 mg, 3.05 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF gelöst ($c = 0.5$ mol/L). Benzaldehyd-dimethylacetal (480 μl , 3.20 mmol, 1.05 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (29.0 mg, 0.15 mmol, 0.05 Äq.) wurden hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde sechs Stunden bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Produkt **2-91** wurde als farbloses Öl erhalten (693 mg, 2.75 mmol, 90%) und direkt weiter umgesetzt.

d.r. = 6:1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H).

(2*R*,3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-((Benzylxy)methyl)-6-methoxy-2-phenyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol [2-92]



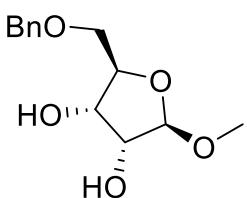
342.39 g/mol

Das Benzylidenacetal **2-91** (693 mg, 2.75 mmol, 1. Äq.) wurde in trockenem DMF gelöst (c = 0.1 mol/L). Natriumhydrid (60% Dispersion auf Mineralöl, 143 mg, 3.57 mmol, 1.3 Äq.) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre und Rühren zugesetzt und die Reaktionslösung 15 Minuten gerührt. Benzylbromid (359 µl, 3.02 mmol, 1.1 Äq.) wurde zugetropft und die Reaktionslösung wurde für weitere 2.5 Stunden gerührt. 2.5 ml Methanol wurden hinzugegeben und die Reaktionslösung für weitere 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde erneut unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1 → 7:3). Das Produkt **2-92** wurde als gelbes Öl erhalten (786 mg, 2.30 mmol, 84%) und direkt weiter umgesetzt.

DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.34

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.52 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.79 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 5.9, 1.6 Hz, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 3H), 3.59 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-((Benzylxy)methyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3,4-diol
[2-93]



C₁₃H₁₈O₅
254.38 g/mol

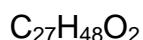
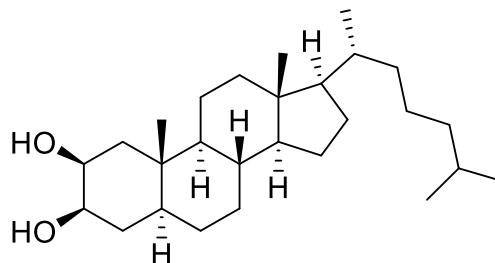
Benzylidenacetal **2-92** (786 mg, 2.30 mmol, 1 Äq.) wurde in 80%-iger Essigsäure vorgelegt (c = 0.1 mol/L) und zwei Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung abgekühlt und 50 ml Toluol zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1 → 1:2). Das Produkt wurde als blassgelbes Öl erhalten (242 mg, 0.95 mmol, 41%).

DC (CH:EE 1:1, KMnO₄): R_f = 0.13

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.35 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.23 (dd, *J* = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[133]

(2S,3R,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-Dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-2,3-diol [2-94]



404.68 g/mol

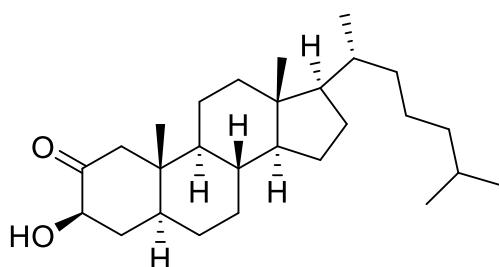
Alken **2-80** (1.04 g, 2.81 mmol, 1 Äq.) wurde in Eisessig gelöst ($c = 0.04 \text{ mol/L}$). Kupfer(II)-acetat (1.23 g, 6.75 mmol, 2.4 Äq) und Iod (1.43 g, 5.62 mmol, 2 Äq.) wurden nacheinander zugeführt und die Reaktionslösung sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Schließlich wurden Toluol und Natriumchlorid hinzugegeben und die unlöslichen Salze abfiltriert. Dem Filtrat wurde Diethylether zugesetzt und die vereinten organischen Phasen mit Wasser mehrmals und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt in einem Gemisch aus Ethanol/Dichlormethan (4:1) gelöst. 1 ml 1 M Natronlauge wurde der Reaktionslösung zugegeben und die Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung mehrmals gewaschen. Zuletzt wurde mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2) und 571 mg (1.41 mmol, 50%) des Diols **2-94** konnten isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 4.01 (q, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.62 (ddd, $J = 11.5, 4.9, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.05 (dd, $J = 14.6, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.7, 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.85 – 1.44 (m, 8H), 1.40 – 1.00 (m, 18H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (dd, $J = 6.6, 2.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.85 (dd, $J = 6.6, 1.8 \text{ Hz}$, 6H), 0.64 (s, 3H), 0.57 (ddd, $J = 12.3, 10.4, 4.1 \text{ Hz}$, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 72.6, 70.4, 56.6, 56.4, 55.4, 45.5, 43.3, 42.8, 40.2, 39.7, 36.3, 35.9, 35.4, 35.0, 32.7, 32.1, 28.5, 28.4, 28.2, 24.3, 24.0, 23.0, 22.7, 21.5, 18.8, 14.7, 12.3.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[134]

**(3*R*,5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3-Hydroxy-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)hexadecahydro-2*H*-cyclopenta[a]phenanthren-2-on
[2-81'β]**



C₂₇H₄₆O₂
402.66 g/mol

Diol 2-94 (70.0 mg, 0.17 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.4 mol/L). DMP (90.8 mg, 0.21 mmol, 1.2 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt wurde, wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), sodass 28 mg (0.07 mmol, 40%) des Produkts **2-81'β** isoliert werden konnten.

DC (CH:EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.60

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: **4.12** (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.53 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 13.0, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 1.82 (dtd, J = 13.4, 9.4, 5.8 Hz, 1H),

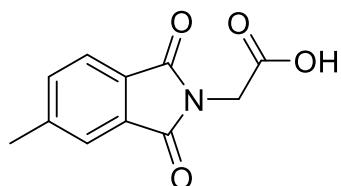
1.70 (dt, $J = 15.9, 12.8, 3.3$ Hz, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 4H), 1.43 – 1.22 (m, 8H), 1.17 – 0.91 (m, 10H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (dd, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 6H), 0.73 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 211.7, 75.1, 56.4, 54.2, 51.4, 43.8, 42.7, 42.2, 39.9, 39.7, 39.0, 36.3, 35.9, 35.0, 31.8, 28.4, 28.2, 27.8, 24.4, 24.0, 22.9, 22.7, 21.5, 18.8, 12.8, 12.2.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm $^{-1}$]: 2932, 2867, 1711, 1466, 1445, 1383, 1191.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 425.3390, gefunden: 425.3389.

2-(5-Methyl-1,3-dioxoisooindolin-2-yl)essigsäure [2-104]



219.20 g/mol

Methylphthalsäureanhydrid **2-101** (2.87 g, 17.3 mmol, 1.3 Äq.) und Glycin (1.00 g, 13.3 mmol, 1 Äq.) wurden in trockenem Toluol vorgelegt ($c = 0.5$ mol/L). Triethylamin (2.40 ml, 17.3 mmol, 1.3 Äq.) wurde hinzugegeben und das resultierende Gemisch in einer *Dean-Stark*-Apparatur über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und das Toluol unter verminderter Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in etwas Wasser suspendiert und unter Rühren mit 1 M Salzsäure sauer gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und an der Luft getrocknet. Das Produkt **2-104** wurde als weißes Pulver erhalten (2.85 g, 13.0 mmol, 98%).

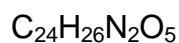
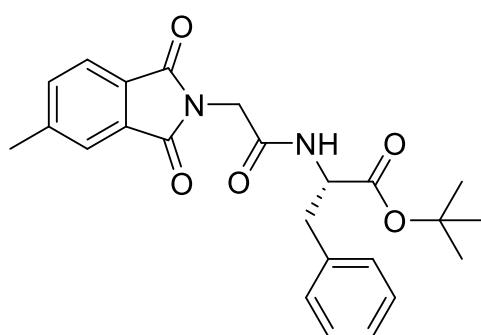
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ [ppm]: 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ [ppm]: 169.4, 168.0, 167.9, 145.7, 134.8, 132.4, 129.4, 124.1, 123.5, 38.8, 21.9.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 1775, 1712, 1415, 1390, 1225, 1114, 962, 751.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₁H₉NNaO₄ (M+Na⁺): 242.0424, gefunden: 264.0256 (M+2Na⁺-H⁺).

tert-Butyl-(2-(5-methyl-1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)phenylalaninat [2-105]



422.48 g/mol

Carbonsäure **2-104** (1.09 g, 4.97 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF vorgelegt (c = 0.2 mol/L). DCC (1.23 g, 5.47 mmol, 1.1 Äq.) und HOBr [1-Hydroxybenzotriazol] (854 mg, 5.47 mmol, 1.1 Äq.) wurden zugesetzt und die Reaktionslösung bei 0 °C 30 Minuten lang gerührt. *L*-Phe-O^tBu*HCl (1.28 g, 4.97 mmol, 1 Äq.) und DIPEA (1.75 ml, 9.94 mmol, 2 Äq.) wurden zugesetzt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde der entstandene Harnstoff filtriert und das Filtrat mit reichlich Wasser verdünnt. Es wurde mit Ethylacetat dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3). Das Produkt **2-105** wurde als weißer Feststoff erhalten (1.17 g, 2.76 mmol, 56%).

DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.2

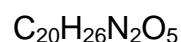
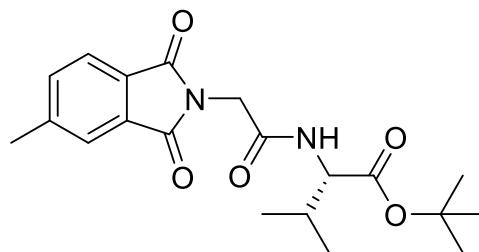
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 5H), 6.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.73 (dt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 170.2, 168.0, 167.8, 165.6, 145.7, 136.0, 134.9, 132.6, 129.8, 129.6, 128.5, 127.1, 124.3, 123.7, 82.8, 54.0, 40.9, 37.9, 28.1, 22.2.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2978, 1776, 1717, 1531, 1415, 1394, 1370, 1317, 1252, 1225, 1156, 1111, 959, 843, 740, 702.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₂₄H₂₆N₂NaO₅ (M+Na⁺): 445.1734, gefunden: 445.1732.

tert-Butyl-(2-(5-methyl-1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)valinat [2-106]



374.44 g/mol

Carbonsäure **2-104** (376 mg, 1.72 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF vorgelegt (c = 0.2 mol/L). DCC (389 mg, 1.89 mmol, 1.1 Äq.) und HOBr (295 mg, 1.89 mmol, 1.1 Äq.) wurden zugesetzt und die Reaktionslösung bei 0 °C 30 Minuten lang gerührt. L-Val-O^tBu*HCl (360 mg, 1.72 mmol, 1 Äq.) und DIPEA (604 µl, 3.43 mmol, 2 Äq.) wurden zugesetzt und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde der entstandene Harnstoff filtriert

und das Filtrat mit reichlich Wasser verdünnt. Es wurde mit Ethylacetat dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde aus einem Cyclohexan/Diethylether-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und an der Luft getrocknet. Aus der Mutterlauge konnte nach teilweisem Entfernen des Lösungsmittelgemisches unter verminderterem Druck und Verweilen im Gefrierfach weiteres Produkt gewonnen werden. In Summe konnten 375 mg (1.00 mmol, 58%) des Produktes **2-106** isoliert werden.

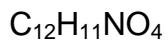
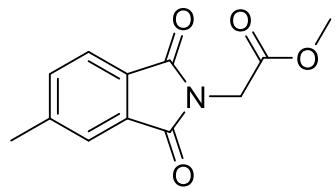
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 2.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.15 (pd, *J* = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.92 (dd, *J* = 11.5, 6.9 Hz, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 170.9, 168.1, 167.9, 166.0, 145.7, 134.9, 132.6, 129.6, 124.3, 123.7, 82.5, 57.9, 41.0, 31.8, 28.2, 22.2, 18.9, 17.8.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2969, 2934, 1777, 1717, 1541, 1415, 1394, 1370, 1313, 1225, 1146, 1112, 958.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₂₀H₂₆N₂NaO₅ (M+Na⁺): 397.1734, gefunden: 397.1738.

Methyl-2-(5-methyl-1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetat [2-109]



Carbonsäure **2-104** (126 mg, 0.57 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol gelöst ($c = 0.3$ mol/L) und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Thionylchlorid (71.3 μ l, 0.98 mmol, 1.7 Äq.) wurde langsam hinzugeropft und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderem Druck entfernt. Das Produkt **2-109** wurde als gelblich-weißer Feststoff erhalten (116 mg, 0.50 mmol, 87%) und konnte ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden.

DC (CH/EE 7:3, KMnO_4): $R_f = 0.25$

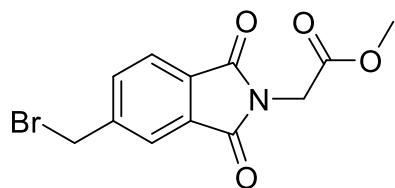
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.76 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (dt, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.52 (ddq, $J = 8.3, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 167.9, 167.8, 167.6, 145.7, 134.9, 132.6, 129.6, 124.3, 123.7, 52.7, 38.9, 22.1.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 1778, 1754, 1714, 1437, 1414, 1395, 1371, 1219, 1112, 958, 751.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 256.0580, gefunden: 256.0579.

Methyl-2-(5-(bromomethyl)-1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetat [2-110]



Der Ester **2-109** (503 mg, 2.16 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.4$ mol/L) und nacheinander wurden NBS (422 mg, 2.37 mmol, 1.1 Äq.) und AIBN (17.7 mg, 0.11 mmol, 0.05 Äq.) unter Stickstoff-Atmosphäre zugegeben. Die resultierende Reaktionslösung wurde 27 Stunden bei 39 °C gerührt, wobei der Umsatz über ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt wurde. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 6:4). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (490 mg, 1.46 mmol, 68%).

DC (CH/EE 7:3, KMnO_4): $R_f = 0.26$

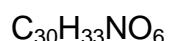
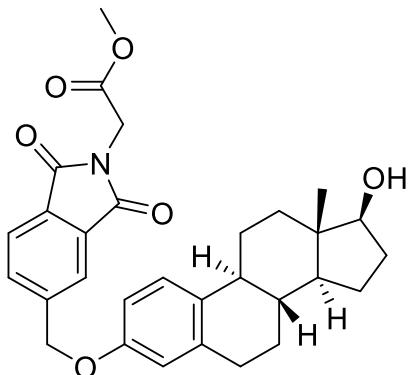
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.92 – 7.91 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 167.7, 167.0, 167.0, 144.9, 134.9, 132.9, 131.8, 124.3, 124.3, 52.9, 39.0, 31.4.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 1780, 1751, 1717, 1439, 1414, 1395, 1372, 1214, 963, 754.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 333.9685, gefunden: 333.9686.

Methyl-2-((((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)oxy)methyl)-1,3-dioxoisooindolin-2-yl)acetat [2-113]



503.60 g/mol

Estradiol (70.0 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Aceton vorgelegt (c = 0.14 mol/L) und Kaliumcarbonat (48.7 mg, 0.35 mmol, 1.4 Äq.) wurde unter Rühren und Stickstoff-Atmosphäre hinzugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Bromid **2-110** (86.5 mg, 0.28 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Schließlich wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 6:4). Das Produkt **2-113** wurde als weißer Feststoff erhalten (101 mg, 0.20 mmol, 80%).

DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): R_f = 0.32

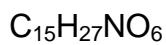
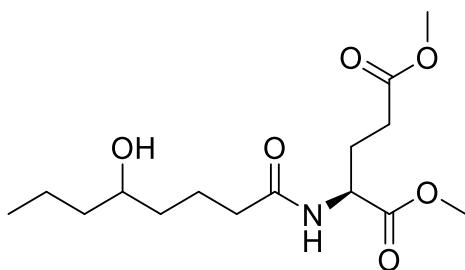
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.96 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (ddt, J = 7.7, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 1.95 (ddd, J = 12.6, 3.8, 2.6 Hz, 1H), 1.89 (ddt, J = 12.6, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 1.70 (dddd, J = 12.5, 9.8, 7.0, 3.1 Hz, 1H), 1.56 – 1.15 (m, 7H), 0.78 (d, J = 0.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 167.8, 167.4, 167.3, 156.1, 145.2, 138.5, 133.9, 132.7, 132.7, 131.5, 126.7, 124.0, 122.2, 115.1, 112.4, 82.0, 69.1, 52.8, 50.2, 44.1, 43.4, 39.0, 39.0, 36.9, 30.8, 29.9, 27.3, 26.5, 23.3, 11.2.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2930, 2360, 1753, 1715, 1498, 1415, 1395, 1365, 1254, 1217, 1184, 1110, 1057, 960, 752.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₀H₃₃NNaO₆ (M+Na⁺): 526.2200, gefunden: 526.2202.

Dimethyl-(5-hydroxyoctanoyl)-L-glutamat [2-117]



317.38 g/mol

Lacton **2-114** (500 mg, 3.52 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Toluol gelöst (c = 0.1 mol/L). H-Glu(OMe)-OMe*HCl (1.49 g, 7.03 mmol, 2 Äq.) wurde dem Gemisch zugesetzt gefolgt von Triethylamin (1.95 ml, 14.1 mmol, 4 Äq.). Die resultierende Suspension wurde über Nacht bei 115 °C gerührt und weitere sieben Stunden bei 120 bis 130 °C. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 9:1), sodass 288 mg (0.91 mmol, 26%) des Produktes **2-117** als braunes Öl mit leichten Verunreinigungen gewonnen werden konnten.

DC (DCM/MeOH 9:1, KMnO₄): R_f = 0.34

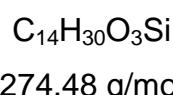
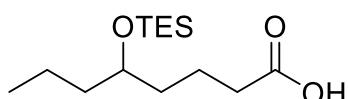
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.55 (s, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 2.61 – 1.36 (m, 15H), 0.94 – 0.87 (m, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 178.1, 172.6, 172.1, 80.4, 55.4, 52.7, 38.0, 29.6, 29.3, 27.9, 24.9, 18.6, 18.3, 13.9.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2956, 2936, 2875, 1734, 1240, 1170, 1072, 1016, 1004, 740.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₅H₂₇NNaO₆ (M+Na⁺): 340.1731, gefunden: 340.1734.

5-((Triethylsilyl)oxy)octansäure [2-119]



Lacton **2-114** (578 mg, 4.06 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF/Wasser gelöst (4:1, c = 0.1 mol/L). Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und Kaliumhydroxid (85%, 295 mg, 4.47 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Es wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und unter Kühlung mit 1 M Salzsäure vorsichtig sauer gestellt. Die wässrige Phase wurde dann dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser mehrmals gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und 614 mg (3.83 mmol, 94%) der Octansäure **2-118** als Rohprodukt erhalten, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

Octansäure **2-118** (364 mg, 2.27 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.3 mol/L). TESCI [Chlortriethylsilan] (763 µl, 4.54 mmol, 2 Äq.) und DIPEA (799 µl, 4.54 mmol, 2 Äq.) wurden nacheinander dem Reaktionsgemisch zugeführt und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur

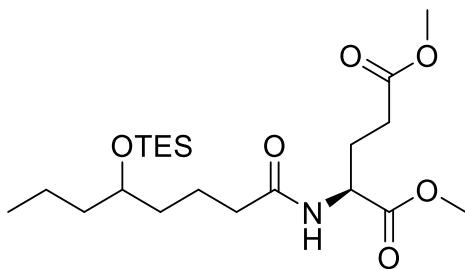
gerührt. Schließlich wurde mit reichlich gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und das zweiphasige Gemisch für zwei Stunden stark gerührt. Die wässrige Phase wurde dann mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 95:5). 496 mg (1.19 mmol, 53%) des gewünschten Produktes **2-119** konnten mit einer Reinheit von 66% erhalten werden. Weitere Aufreinigungsmaßnahmen wurden unterlassen und das Produkt direkt für die nächste Reaktion weiterverwendet.

DC (DCM/MeOH 9:1, KMnO₄): R_f = 0.46

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.66 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 – 1.23 (m, 8H), 0.99 – 0.92 (m, 9H), 0.91 – 0.87 (m, 3H), 0.63 – 0.56 (m, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 178.9, 71.7, 39.4, 36.4, 34.1, 20.6, 18.6, 14.3, 6.9, 5.1.

Dimethyl-(5-((triethylsilyl)oxy)octanoyl)-L-glutamat [2-120]



Die Octansäure **2-119** (66%, 480 mg, 1.15 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF gelöst (c = 0.13 mol/L). H-Glu(OMe)-OMe*HCl (366 mg, 1.73 mmol, 1.5 Äq.), HATU [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat] (680 mg, 1.79 mmol, 1.55 Äq.) und DIPEA (914 µl, 5.19 mmol, 4.5 Äq.)

wurden zugesetzt und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase viermal mit dem gleichen Volumen Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2). Das gewünschte Produkt **2-120** konnte als gelb-braunes Öl isoliert werden (142 mg, 0.33 mmol, 28%).

DC (DCM/MeOH 9:1, KMnO₄): R_f = 0.57

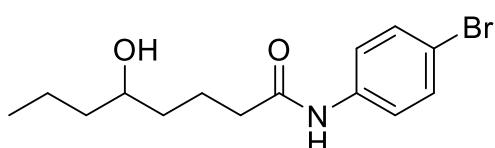
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (tdd, J = 7.6, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 – 3.64 (m, 1H), 2.43 (dt, J = 15.6, 7.5 Hz, 1H), 2.35 (dt, J = 16.6, 7.2 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 15.2, 7.4 Hz, 3H), 1.99 (dq, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.50 – 1.25 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.59 (q, J = 8.0 Hz, 6H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, mit * markierten Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 173.4, 173.0*, 173.0*, 172.6, 72.0*, 72.0*, 52.6, 52.0, 51.7, 39.6, 36.8, 36.7, 30.2, 27.6, 21.6*, 21.6*, 18.7, 14.4, 7.1, 5.3.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2956, 1743, 1651, 1537, 1438, 1206, 1010, 741.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₂₁H₄₁NNaO₆Si (M+Na⁺): 454.2595, gefunden: 454.2591.

N-(4-Bromophenyl)-5-hydroxyoctanamid [2-121]



p-Bromanilin (605 mg, 3.52 mmol, 2 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan vorgelegt ($c = 0.61$ mol/L). Unter einer Stickstoff-Atmosphäre wurde der Reaktionslösung tropfenweise Trimethylaluminium (2 M Lösung in Toluol, 879 μ L, 1.76 mmol, 1 Äq.) zugesetzt und die Reaktionslösung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde auf 0 °C heruntergekühlt und eine Lösung aus Lacton **2-114** (250 mg, 1.76 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan ($c = 2.45$ mol/L) der Reaktionslösung zugeführt. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit einer verdünnten Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung gequencht und weitere 30-60 Minuten lang gerührt. Der unlösliche Feststoff wurde filtriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nachdem unter Hochvakuum über Nacht getrocknet wurde, wurden 426 mg (1.36 mmol, 77%) des gewünschten Anilids **2-121** erhalten.

DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.31$

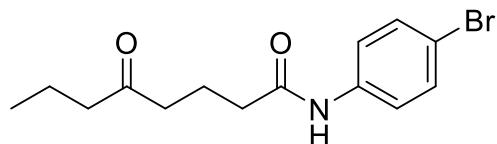
¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 3.56 (tt, $J = 7.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.37 (tt, $J = 10.2, 5.2$ Hz, 2H), 1.84 (ddtd, $J = 12.9, 10.2, 7.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.73 (ddq, $J = 17.1, 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.55 – 1.33 (m, 6H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃OD) δ [ppm]: 174.6, 139.3, 132.7, 122.8, 117.3, 71.8, 40.7, 37.9, 37.8, 23.1, 19.9, 14.4.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3408, 2953, 1677, 1590, 1538, 1491, 1396, 1306, 826.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₄H₂₀BrNNaO₂ (M+Na⁺): 336.0570, gefunden: 336.0574.

N-(4-Bromophenyl)-5-oxooctanamid [2-121']



312.21 g/mol

Das Anilid **2-121** (40.0 mg, 0.13 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.16$ mol/L). DMP (58.4 mg, 0.13 mmol, 1.05 Äq.) wurde hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), sodass 18.0 mg (0.06 mmol, 45%) des gewünschten Produktes **2-121'** isoliert werden konnten.

DC (CH/EE 6:4, $KMnO_4$): $R_f = 0.45$

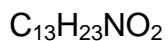
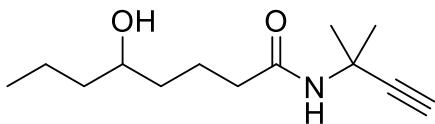
1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 7.68 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 2.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.38 (dt, $J = 17.5, 7.3$ Hz, 4H), 1.97 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.60 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 211.6, 171.0, 137.2, 132.1, 121.4, 116.8, 45.0, 41.4, 36.6, 19.7, 17.4, 13.8.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm $^{-1}$]: 3340, 2961, 1698, 1655, 1595, 1526, 1491, 1391, 1306, 1070, 827, 510.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $C_{14}H_{18}BrNNaO_2$ ($M+Na^+$): 334.0413, gefunden: 334.0414.

5-Hydroxy-N-(2-methylbut-3-yn-2-yl)octanamid [2-122]



225.33 g/mol

2,2-Dimethylpropargylamin (1.56 ml, 14.1 mmol, 2 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan vorgelegt ($c = 0.61$ mol/L). Unter einer Stickstoff-Atmosphäre wurde der Reaktionslösung tropfenweise Trimethylaluminium (2 M Lösung in Toluol, 3.52 ml, 7.03 mmol, 1 Äq.) zugesetzt und die Reaktionslösung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde auf 0 °C heruntergekühlt und eine Lösung aus Lacton **2-114** (1.00 g, 7.03 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan ($c = 2.45$ mol/L) der Reaktionslösung zugeführt. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und weitere 10 Stunden bei 40 °C. Schließlich wurde mit einer verdünnten Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung quenched und weitere 45 Minuten lang gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde zuletzt über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereingt (CH:EE 6:4) und 992 mg (4.40 mmol, 63%) des gewünschten Produktes **2-122** konnten isoliert werden.

DC (CH:EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.12$

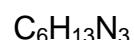
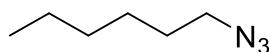
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 5.69 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 1.75 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.55 – 1.28 (m, 6H), 0.94 – 0.86 (m, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 172.4, 87.4, 71.1, 69.2, 47.7, 39.8, 36.9, 36.7, 29.1, 21.4, 19.0, 14.2.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3306, 2933, 1656, 1542, 1453, 649.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₃H₂₃NNaO₂ (M+Na⁺): 248.1621, gefunden: 248.1622.

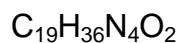
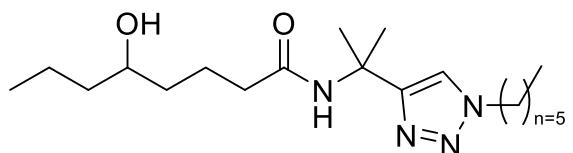
1-Azidohexan [2-124]



127.19 g/mol

Bromhexan **2-123** (1.00 ml, 7.12 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF vorgelegt (c = 0.5 mol/L). Natriumazid (926 mg, 14.3 mmol, 2 Äq.) wurde hinzugegeben und das resultierende Reaktionsgemisch wurde 12 Stunden bei 80 °C gerührt. Schließlich wurde mit reichlich Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und das gewünschte Azid **2-124** als farbloses Öl erhalten (846 mg, 6.65 mmol, 93%), sodass es unter Verzicht spektroskopischer Analysen direkt weiter umgesetzt werden konnte.

N-(2-(1-Hexyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-yl)-5-oxooctanamid [2-125]



352.52 g/mol

Das Alkin **2-122** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF/Wasser (1:1, c = 0.1 mol/L) gelöst. Kupfer(II)-sulfat-pentahydrat (16.6 mg,

0.07 mmol, 0.3 Äq.), Natriumaskorbat (26.4 mg, 0.13 mmol, 0.6 Äq.) und das Azid **2-124** (28.2 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.) wurden zugesetzt und die resultierende Reaktionsmischung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und der wässrige Rückstand wurde mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM:MeOH 9:1), wobei 58.7 mg (0.17 mmol, 75%) des Triazols **2-125** erhalten wurden.

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): $R_f = 0.13$

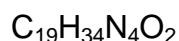
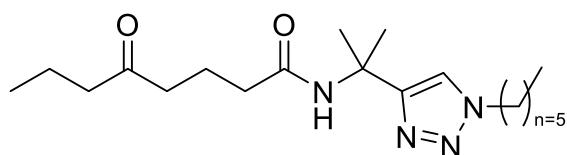
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.51 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.54 (tt, $J = 7.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.33 – 2.13 (m, 5H), 1.89 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.74 (s, 8H), 1.49 – 1.27 (m, 9H), 0.88 (dt, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 172.9, 70.9, 60.5, 51.4, 50.6, 39.8, 37.0, 36.6, 31.2, 30.3, 28.1, 26.3, 22.5, 21.4, 19.0, 14.2, 14.0. (Signale der beiden Triazol-Kohlenstoffe fehlen.)

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3305, 2931, 2871, 2358, 1655, 1531, 1458.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₉H₃₆N₄NaO₂ (M+Na⁺): 375.2730, gefunden: 375.2730.

N-(2-(1-hexyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-yl)-5-hydroxyoctanamid [2-125']



Das Triazol **2-125** (48.8 mg, 0.14 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.16$ mol/L). DMP (63.6 mg, 0.15 mmol, 1.05 Äq.) wurde hinzugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 1:1), sodass 30.7 mg (0.09 mmol, 63%) des gewünschten Produktes **2-125'** isoliert werden konnten.

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): $R_f = 0.27$

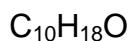
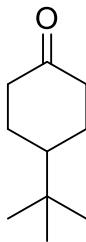
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.45 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.85 (dp, $J = 25.4, 7.2$ Hz, 4H), 1.72 (s, 6H), 1.56 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 6H), 0.87 (dt, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 6H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 211.0, 172.0, 153.4, 120.3, 51.4, 50.5, 44.8, 41.6, 36.3, 31.2, 30.3, 28.1, 26.3, 22.5, 19.8, 17.4, 14.0, 13.8.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3307, 2958, 2931, 2872, 1708, 1656, 1526, 1457, 1380, 1362, 1210, 1051.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₁₉H₃₄N₄NaO₂ (M+Na⁺): 373.2574, gefunden: 373.2573.

4-(*tert*-Butyl)cyclohexan-1-on [2-97']



154.25 g/mol

4-*tert*-Butylcyclohexanol **2-126** (50.0 mg, 0.32 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan vorgelegt ($c = 0.3$ mol/L). DMP (140 mg, 0.32 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 9:1). 32.1 mg (0.21 mmol, 65%) des Ketons **2-97'** konnten isoliert werden.

DC (CH/EE 1:1, KMnO₄): $R_f = 0.48$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.38 (ddt, $J = 15.1, 4.3, 2.1$ Hz, 2H), 2.29 (td, $J = 13.7, 5.7$ Hz, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 3H), 0.93 – 0.87 (m, 9H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 212.6, 46.9, 41.4, 32.6, 27.7, 27.7.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[121]

2.5.2. Herstellung der Peptid-Katalysatoren – Allgemeine Durchführungen^[102,113]

Für die automatisierte Synthese der Peptid-Katalysatoren nach der Fmoc-Strategie wurde der Syro I der Firma *MultiSynTech* genutzt. Als Reaktionsgefäß dienten Polypropylen-Spritzen, die mit einer PTFE-Fritte versehen waren.

Vorbereitung des Harzes:

Das Polystyrol-Ethylamin-Harz (148/174 mg, 0.20 mmol, 1.36/1.16 mmol/g) wird in der Filterspritze vorgelegt und fünf Minuten in Dichlormethan gequollen. Das Dichlormethan wird abgesaugt und das Harz nachgewaschen.

1. Aminosäure-Kupplung

Eine 0.51 M Aminosäure-Lösung (1.60 ml, 0.80 mmol, 4 Äq.) in DMF, eine 0.49 M HBTU-Lösung in DMF (1.60 ml, 0.80 mmol, 4 Äq.) und eine 2 M DIPEA-Lösung in NMP (oder DMF) (0.40 ml, 0.80 mmol, 4. Äq) werden hinzugegeben. Es wird 40 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Anschließend wird das Harz unter verminderterem Druck filtriert und mit DMF und Dichlormethan mehrmals nachgewaschen.

1.1. Fmoc-Dap(Boc)-OH-Kupplung

Fmoc-Dap(Boc)-OH **2-41** (0.17 g, 0.40 mmol, 2 Äq.), eine 0.49 M HBTU-Lösung in DMF (1.6 ml, 0.80 mmol, 4 Äq.) und eine 2 M DIPEA-Lösung in NMP (DMF) (0.40 ml, 0.80 mmol, 4 Äq) werden hinzugegeben. Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Anschließend wird das Harz unter verminderterem Druck filtriert und mit DMF und Dichlormethan mehrmals nachgewaschen.

2. Fmoc-Entschützung

Eine 40%-ige Piperidin-Lösung in DMF (2.40 ml, 9.60 mmol, 48 Äq.) wird der Filterspritze hinzugegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt. (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Anschließend wird das Harz unter verminderem Druck filtriert und mit DMF und Dichlormethan mehrmals nachgewaschen.

3. Acetylierung

Das Harz wird in 2 ml Dichlormethan fünf Minuten gequollen, mit 2 ml Essigsäureanhydrid versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur geschüttelt. (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Anschließend werden die Reste Essigsäureanhydrid unter verminderem Druck entfernt und das Harz mit DMF und Dichlormethan mehrmals nachgewaschen.

4. Boc-Entschützung

Das Harz wird mit ca. 2 ml eines 1:1 Gemisches aus TFA und Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verdichtet und vier Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Das Harz wird unter verminderem Druck filtriert und mit DMF und Dichlormethan wird mehrmals nachgewaschen.

5. IBS-Kupplung

Der IBS-Baustein **2-46** (140 mg, 0.40 mmol, 2 Äq.), HATU (152 mg, 0.40 mmol, 2 Äq.) und eine 2 M DIPEA-Lösung in NMP (oder DMF) (0.40 ml, 0.80 mmol, 4 Äq) werden in der Filterspritze dem Harz hinzugegeben. Das Gemisch wird mit 1.5 ml DMSO versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Das Harz wird filtriert und mit DMSO, DMF und Dichlormethan mehrmals gewaschen.

6. Oxidation zum hypervalenten Iod(V)

Das Harz wird zu Anfang fünf Minuten in Dichlormethan gequollen. Methansulfonsäure (0.06 ml, 1.00 mmol, 5 Äq.) und TBA-Oxone⁴ (81%, 0.44 g, 1.00 mmol, 5 Äq.) wird zugesetzt und die Filterspritze mit Stopfen und Parafilm abgedichtet. Das Gemisch wird fünf Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Schließlich wird das Harz unter verminderem Druck filtriert und mit DMF und Dichlormethan mehrmals gewaschen, am Rotationsverdampfer getrocknet und unter Argon im Kühlschrank gelagert.

7. Verseifung der Ester-Seitenketten^[161]

Das Harz wird in 2 ml Dichlormethan fünf Minuten gequollen. Nachdem das Dichlormethan entfernt wird, wird eine 0.13 M Lösung an Natronlauge (3 ml, 0.40 mmol, 2 Äq.) in DCM:MeOH (6:1) zugegeben und das Gemisch für 30 Minuten geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Die Reaktionslösung wird daraufhin entfernt und die gleiche Menge an Lösung erneut zugesetzt. Es wird erneut für 30 Minuten geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause) und die basische Lösung entfernt. Dieser Prozess wird weitere dreimal wiederholt und die basische Lösung unter Vakuum entfernt. Das Harz wird mit DMF und Dichlormethan gewaschen und eine 0.52 M TFA-Lösung in Dichlormethan (2 ml, 1.04 mmol, 5 Äq.) zugesetzt. Das Gemisch wird für 45 Minuten geschüttelt (20 Sekunden Schütteln, zwei Minuten Pause). Die saure Lösung wird unter Vakuum entfernt und das Harz mit DMF und Dichlormethan gewaschen.

SPPS – Allgemeiner Ablauf zur Synthese eines Peptid-Katalysators

Polystyrol-Ethylamin-Harz → (1. → 2.)ⁿ → 1.1. → 2. → (1. → 2.)ⁿ → 3. → 4. → 5.
→ 3. (Endcapping) → 6. → (7.)

⁴ TBA-Oxone wurde nach der Vorschrift von A. Rezaeifard *et al.* hergestellt und der Peroxidgehalt iodometrisch ermittelt.^[160]

Bestimmung der theoretischen Beladung der Peptid-Katalysatoren:

B = Beladung des unbehandelten Harzes, **L** = theoretische Beladung des Harzes, **M** = Molmasse der Aminosäuresequenz ohne Schutzgruppen, **P** = Molmasse des Abspaltungsproduktes (in diesem Fall H₂O).

$$L \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = B \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \times \frac{1000}{[1000 + (B \left(\frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \times (M - P))] \quad (1)}$$

Bestimmung der realen Beladung der Peptid-Katalysatoren:

L(-)-Borneol **2-64** (4.70 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) wird in Acetonitril (c = 0.15 mol/L) gelöst. Oxidiertes Harz (30 mol%) wird hinzugegeben und die Mischung für 24 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat mittels GC-FID analysiert. Der ermittelte Umsatz zum Keton **2-65** wird durch den theoretisch möglichen Umsatz (30%) dividiert und dieser Faktor mit der vorher berechneten theoretischen Beladung des Peptid-Katalysators multipliziert, sodass die Realbeladung in mmol/g erhalten werden kann.

2.5.2.1. Über SPPS hergestellte Peptid-Katalysatoren und ihre Realbeladung

Tabelle 16: Die über SPPS hergestellten Katalysatoren und ihre ermittelten Realbeladungen.

#	Katalysator	Aminosäuresequenz	Realbeladung ^[1] [mmol/g]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	0.22
2	FP-IBS-2-Ox	AFXAF	0.30
3	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	0.38
4	FP-IBS-4-Ox	VAXAV	0.31
5	FP-IBS-5-Ox	AVXVA	0.17
6	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	0.16
7	FP-IBS-7-Ox	FFXFF	0.20
8	FP-IBS-8-Ox	FVXVF	0.07
9	FP-IBS-9-Ox	ALXLA	0.31
10	FP-IBS-10-Ox	LLXLL	0.26
11	FP-IBS-11-Ox	LAXAL	0.32
12	FP-IBS-12-Ox	FLXLF	0.23
13	FP-IBS-13-Ox	LFXFL	0.22

14	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	0.23
15	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	0.31
16	FP-IBS-16-Ox	FPXPF	0.22
17	FP-IBS-17-Ox	PAXAP	0.24
18	FP-IBS-18-Ox	APXPA	0.16
19	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	0.20
20	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	0.16
21	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	0.07
22	FP-IBS-22-Ox	LXPPP	0.05
23	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	0.30
24	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	0.35
25	FP-IBS-25-Ox	AXQQQ	0.38
26	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	0.37
27	FP-IBS-27-Ox	QQQXQ	0.30
28	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	0.32
29	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	0.35
30	FP-IBS-30-Ox	PPPXF	0.25
31	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	0.37
32	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	0.25
33	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	0.45
34	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	0.40
35	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	0.35
36	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	0.41
37	FP-IBS-37-Ox	E'E'XAA	0.31
38	FP-IBS-38-Ox	E'E'XE'E'	0.34
39	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	0.38
40	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	0.32
41	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	0.38
42	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	0.38
43	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	0.38
44	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	0.40
45	FP-IBS-45-Ox	K'AXAK'	0.38
46	FP-IBS-46-Ox	AK'XK'A	0.41
47	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	0.40
48	FP-IBS-48-Ox	K'E'XE'K'	0.36
49	FP-IBS-49-Ox	E'K'XK'E'	0.33
50	FP-IBS-50-Ox	PK'XK'P	0.39
51	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	0.45
52	FP-IBS-52-Ox	K'VXVK'	0.53
53	FP-IBS-53-Ox	AAAXAAA	0.21
54	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	0.32
55	FP-IBS-55-Ox	PPPXA	0.38
56	FP-IBS-56-Ox	PPPXP	0.29
57	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	0.24
58	FP-IBS-58-Ox	LLLXLLL	0.24
59	FP-IBS-59-Ox	PPPXL	0.30
60	FP-IBS-60-Ox	PPPXF	0.29
61	FP-IBS-61-Ox	LLLXFFF	0.30
62	FP-IBS-62-Ox	FFFXL	0.23
63	FP-IBS-63-Ox	PPLXLPP	0.41
64	FP-IBS-64-Ox	LLPXPLL	0.33

65	FP-IBS-65-Ox	FFLXLFF	0.24
66	FP-IBS-66-Ox	LLFXFLL	0.05
67	2-18	---	0.50

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, [1] Ermittlung wie für **FP-IBS-1-Ox** beschrieben.

2.6. Selektivitätstests

2.6.1. Regioselektive Oxidationen – Allgemeine Durchführung

Ein Eppendorf-Reaktionsgefäß (2 ml) wird mit einem *Diol* (1 Äq.), Oxone® (1.2 - 1.6 Äq.), *n*Bu₄NHSO₄ (0.4 Äq.) und dem **Peptid-Katalysator** (0.05 – 0.10 Äq.) befüllt. Acetonitril (oder AcOH) wird als Lösungsmittel zugesetzt [c = 0.25 mol/L (c = 0.15 mol/L)], das Reaktionsgefäß verschlossen und mit Isolierband und Parafilm abgedichtet. In einem temperierten Schüttler wird für 24 (15) Stunden bei 70 °C geschüttelt. (AcOH wird unter Zusatz von festem Kaliumcarbonat neutralisiert.) Danach wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand mithilfe von ¹H-NMR-Spektroskopie analysiert.

2.6.1.1. Selektive Oxidation von **2-67**

Tabelle 17: Im Hauptteil nicht gezeigte Ergebnisse der Selektivitätstests von **2-67**.

#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [2-67':2-67'']	2-67'''^[3] [%]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	54	11:89	5
2 ^[2]	FP-IBS-9-Ox	ALXLA	47	14:86	8
3 ^[2]	FP-IBS-10-Ox	LLXLL	45	15:85	5
4 ^[2]	FP-IBS-16-Ox	FPXPF	25	1:99	n.d.
5 ^[2]	FP-IBS-17-Ox	PAXAP	47	9:91	8
6	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	86	26:74	28
7	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	78	23:77	15
8	FP-IBS-30-Ox	PPPFX	79	30:70	17
9	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	89	23:77	26
10	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	68	26:74	11
11	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	66	23:77	10
12	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	85	25:75	20
13	Präkatalysator	---	49	4:96	6
14	---	---	21	1:99	n.d.

A= Alanin, F= Phenylalanin, L= Leucin, P= Prolin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-67'''** ist inkludiert. [2] 48 h Reaktionszeit. [3] über ¹H-NMR bestimmt.

2.6.1.2. Selektive Oxidation von 2-69

Tabelle 18: Im Hauptteil nicht gezeigte Ergebnisse der Selektivitätstests von 2-69.

#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [2-69 [“] :2-69 [“]]	2-69 ^{““} ^[3] [%]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	3	58:42	0.5
2	FP-IBS-2-Ox	AFXAF	56	63:37	6
3	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	51	68:32	4
4	FP-IBS-4-Ox	VAXAV	30	71:29	n.d.
5	FP-IBS-5-Ox	AVXVA	38	72:28	1
6	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	8	78:22	n.d.
7	FP-IBS-7-Ox	FFXFF	17	62:38	n.d.
8	FP-IBS-8-Ox	FVXVF	70	62:38	11
9	FP-IBS-9-Ox	ALXLA	80	71:29	16
10	FP-IBS-10-Ox	LLXLL	73	65:35	13
11	FP-IBS-11-Ox	LAXAL	51	60:40	5
12	FP-IBS-12-Ox	FLXLF	79	73:27	16
13	FP-IBS-13-Ox	LFXFL	83	64:36	19
14	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	74	68:32	14
15	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	82	69:31	17
16	FP-IBS-17-Ox	PAXAP	78	64:36	15
17	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	57	73:27	5
18	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	72	69:31	12
19	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	62	66:34	9
20	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	70	69:31	11
21	FP-IBS-25-Ox	AXQQQ	59	65:35	8
22	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	37	71:29	2
23	FP-IBS-27-Ox	QQQXQ	46	61:39	5
24	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	37	66:34	3
25	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	84	78:22	20
26	FP-IBS-30-Ox	PPPXF	82	70:30	17
27	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	59	68:32	7
28	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	72	74:26	9
29	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	77	69:31	14
30	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	83	70:30	19
31	FP-IBS-37-Ox	E'E'XAA	74	73:27	11
32 ^[2]	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	84	67:33	16
33 ^[2]	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	78	67:33	12
34 ^[2]	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	84	64:36	18
35 ^[2]	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	80	65:35	16
36 ^[2]	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	67	64:36	10
37 ^[2]	FP-IBS-46-Ox	AK'XK'A	65	66:34	10
38 ^[2]	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	73	69:31	13
39 ^[2]	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	86	70:30	17
40 ^[2]	FP-IBS-53-Ox	AAAXAAA	60	74:26	5

41 ^[2]	2-18	---	70	70:30	12
42	<i>Präkatalysator</i>	---	36	57:43	8
43 ^[2]	---	---	8	50:50	n.d.

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-69“** ist inkludiert. [2] 1.2 Äq. Oxone® statt 1.6 Äq. [3] über ¹H-NMR bestimmt.

Tabelle 19: Aus dem ¹H-NMR ermittelten Verhältnisse der Oxidationsprodukte von **2-69** für ausgewählte Katalysatoren und die daraus berechneten Selektivitäten für das 3-Oxo Produkt **2-69‘** und das 12-Oxo-Produkt **2-69“** unter Einbezug des Dioxo-Produktes **2-69“**.

#	Katalysator	2-69‘ [%]	2-69“ [%]	2-69““ [%]	C3- Selektivität [%] ^[1]	C12- Selektivität [%] ^[2]	Normierte C12- Selektivität ^[3]
1	FVXVF	37	22	11	52,9	31,4	0,94
2	LVXVL	41	19	14	55,4	25,7	0,77
3	APXPA	26	0,3	0	99,0	1,00	0,03
4	VPXPV	22	0,2	0	99,0	1,00	0,03
5	DAXAD	42	22	16	52,5	27,5	0,83
6	AD'XD'A	36	21	10	53,7	31,3	0,94
7	AAAXPPP	59	12	13	70,2	14,3	0,43
8	AAXAA	1,5	1,1	0,5	48,3	35,0	1,05
9	LAXAL	28	18	5,0	54,9	35,3	1,06
10	FLXLF	46	17	16	58,2	21,5	0,65
11	LFXFL	41	23	19	49,4	27,7	0,83
12	AE'XE'A	46	22	16	54,8	26,2	0,79
13	E'AXAE'	44	22	12	56,4	28,2	0,85
14	VVXVV	6,2	1,8	0	78,0	22,0	0,66
15	2-18	41	17	12	58,6	24,3	0,73
16	2-46	16	12	8	44,4	33,3	1,00

[1] C3-Selektivität = $\frac{3\text{-Oxo}/(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo})}{12\text{-Oxo}/(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo})} \cdot 100$. [2] C12-Selektivität = mit der C12-Selektivität des Präkatalysators **2-46** normiert. [3] Die C12-Selektivitäten wurden

2.6.1.3. Selektive Oxidation von **2-78**

Tabelle 20: Vollständige Ergebnisse der Selektivitätstests von **2-78**.

#	Katalysator	Aminosäure- Sequenz	Umsatz ^[1,4] [%]	Selektivität ^[4] [2-78‘ : 2-78“]	2-78““ ^[4] [%]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	81	51:49	33
2	FP-IBS-2-Ox	AFXAF	83	65:35	37
3	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	80	59:41	32
4	FP-IBS-4-Ox	VAXAV	89	61:39	40
5	FP-IBS-5-Ox	AVXVA	75	68:32	30
6	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	74	64:36	29
7	FP-IBS-7-Ox	FFXFF	69	67:33	25
8	FB-IBS-8-Ox	FVXVF	68	62:38	25
9	FP-IBS-9-Ox	ALXLA	70	60:40	19

10	FP-IBS-10-Ox	LLXLL	66	81:19	21
11 ^[2]	FP-IBS-11-Ox	LAXAL	61	56:44	19
12	FP-IBS-12-Ox	FLXLF	73	58:42	27
13	FP-IBS-13-Ox	LFXFL	85	54:46	33
14	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	61	66:34	23
15	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	85	57:43	32
16	FP-IBS-16-Ox	FPXPF	67	44:56	23
17	FP-IBS-17-Ox	PAXAP	77	52:48	34
18	FP-IBS-18-Ox	APXPA	81	55:45	29
19	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	45	54:46	11
20	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	80	78:22	21
21 ^[2]	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	84	65:35	31
22 ^[2]	FP-IBS-22-Ox	LXPPP	70	78:22	14
23	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	89	59:41	40
24	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	81	62:38	26
25 ^[3]	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	84	64:36	37
26 ^[3]	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	84	72:28	35
27 ^[3]	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	78	60:40	29
28 ^[3]	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	73	63:37	25
29 ^[3]	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	86	56:44	39
30 ^[3]	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	71	82:18	28
31 ^[3]	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	86	60:40	37
32	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	82	54:46	31
33	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	81	53:47	31
34	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	86	51:49	33
35	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	84	40:60	33
36	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	88	44:56	39
37	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	70	39:61	23
38	FP-IBS-46-Ox	AK'XK'A	72	54:46	26
39	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	68	57:43	21
40	FP-IBS-50-Ox	PK'XK'P	89	56:44	36
41	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	78	59:41	32
42 ^[3]	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	75	81:19	29
43	FP-IBS-56-Ox	PPPXP _{PP}	63	65:35	18
44	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	85	76:24	31
45	FP-IBS-58-Ox	LLLXL _{LL}	71	73:27	37
46	FP-IBS-59-Ox	PPPXL _{LL}	78	63:37	26
47	FP-IBS-60-Ox	PPPXF _{FF}	71	64:36	21
48	FP-IBS-63-Ox	PPLXL _{PP}	85	66:34	32
49	FP-IBS-64-Ox	LLPXP _{LL}	91	75:25	28
50	2-18	---	88	50:50	34
51	<i>Präkatalysator</i>	---	59	59:41	12
52	---	---	4	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-78**“ ist inkludiert. [2] 0.05 Äq Peptid-Kat., 40 h. [3] 40 h. [4] über ¹H-NMR bestimmt.

Tabelle 21: Aus dem $^1\text{H-NMR}$ ermittelten Verhältnisse der Oxidationsprodukte von **2-78** für ausgewählte Katalysatoren und daraus berechneten Selektivitäten für das 3-Oxo Produkt **2-78'** und das 12-Oxo-Produkt **2-78''** unter Einbezug des Dioxo-Produktes **2-78'''**.

#	Katalysator	2-78' [%]	2-78'' [%]	2-78''' [%]	C3- Selektivität [%] ^[1]	C12- Selektivität [%] ^[2]	Normierte C12- Selektivität ^[3]
1	FVXVF	27	16	25	39,7	23,5	0,73
2	LVXVL	25	13	23	41,0	21,3	0,66
3	APXPA	29	23	29	35,8	28,4	0,88
4	VPXPV	18	16	11	40,0	35,6	1,10
5	DAXAD	20	31	33	23,8	36,9	1,15
6	AD'XD'A	22	27	39	25,0	30,7	0,95
7	AAAXPPP	37	15	29	45,7	18,5	0,58
8	2-18	27	27	34	30,7	30,7	0,95
9	2-46	28	19	12	47,5	32,2	1,00

[1] C3-Selektivität = $\frac{3\text{-Oxo}}{12\text{-Oxo} + 3\text{-Oxo} + 12\text{-Oxo} + \text{Dioxo}} \times 100$. [2] C12-Selektivität = $\frac{12\text{-Oxo}}{3\text{-Oxo} + 12\text{-Oxo} + \text{Dioxo}} \times 100$. [3] Die C12-Selektivitäten wurden mit der C12-Selektivität des Prækatalysators **2-46** normiert.

2.6.1.4. Selektive Oxidation von **2-72**

Tabelle 22: Vollständige Ergebnisse der Selektivitätstests von **2-72**.

#	Katalysator	Aminosäure- Sequenz	Umsatz ^[1,6] [%]	Selektivität ^[6] [2-72':2-72'']	2-72''' ^[6] [%]
1 ^[2]	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	65	34:66	13
2 ^[2]	FP-IBS-2-Ox	AFXAF	53	60:40	16
3 ^[2]	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	65	63:37	24
4 ^[2]	FP-IBS-4-Ox	VAXAV	72	61:39	32
5 ^[2]	FP-IBS-5-Ox	AVXVA	70	64:36	28
6	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	80	63:37	36
7	FP-IBS-7-Ox	FFXFF	67	55:45	42
8	FB-IBS-8-Ox	FVXVF	51	61:39	16
9 ^[3]	FP-IBS-9-Ox	ALXLA	67	53:47	27
10 ^[3]	FP-IBS-10-Ox	LLXLL	61	67:33	26
11 ^[3,4]	FP-IBS-11-Ox	LAXAL	76 (72)	58:42 (55:45)	29 (28)
12 ^[5]	FP-IBS-12-Ox	FLXLF	82 (59)	59:41 (62:38)	44 (23)
13 ^[5]	FP-IBS-13-Ox	LFXFL	80 (61)	65:35 (59:41)	42 (24)
14	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	60	52:48	22
15	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	70	59:41	25
16	FP-IBS-16-Ox	FPXPF	67	48:52	24
17	FP-IBS-17-Ox	PAXAP	68	54:46	29
18	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	36	57:43	6
19	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	54	53:47	11
20	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	65	62:38	25
21	FP-IBS-22-Ox	LXPPP	56	72:28	14
22	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	63	60:40	23
23	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	66	61:39	27

24	FP-IBS-25-Ox	AXQQQ	58	51:49	25
25	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	44	60:40	16
26	FP-IBS-27-Ox	QQQXQ	53	51:49	21
27	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	51	48:52	22
28	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	67	72:28	30
29	FP-IBS-30-Ox	PPPXF	98	57:43	63
30	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	83	68:32	40
31	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	84	59:41	45
32	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	61	62:38	24
33	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	81	47:53	43
34	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	66	63:37	26
35	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	65	57:43	29
36	FP-IBS-37-Ox	E'E'XAA	57	30:70	25
37	FP-IBS-38-Ox	E'E'XE'E'	60	45:55	25
38	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	68	35:65	37
39	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	48	33:67	20
40	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	66	49:51	31
41	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	48	39:61	19
42	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	63	38:62	28
43	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	60	41:59	25
44	FP-IBS-45-Ox	K'AXAK'	67	76:24	15
45	FP-IBS-46-Ox	AK'XK'A	53	53:47	20
46	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	46	55:45	13
47	FP-IBS-48-Ox	K'E'XE'K'	67	57:43	25
48	FP-IBS-50-Ox	PK'XK'P	66	59:41	23
49	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	60	58:42	19
50	FP-IBS-52-Ox	K'VXVK'	58	59:41	21
51	FP-IBS-53-Ox	AAAXAAA	60	58:42	25
52	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	78	74:26	32
53	FP-IBS-55-Ox	PPPXA	76	64:36	37
54	FP-IBS-56-Ox	PPPXP	77	75:25	31
55	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	66	76:24	22
56	FP-IBS-58-Ox	LLLXLLL	63	64:36	25
57	FP-IBS-59-Ox	PPPXL	77	64:36	36
58	FP-IBS-60-Ox	PPPXF	83	65:35	40
59	FP-IBS-61-Ox	LLLXF	70	61:39	28
60	FP-IBS-62-Ox	FFFXL	74	64:36	27
61	FP-IBS-63-Ox	PPLXL	75	64:36	28
62	FP-IBS-64-Ox	LLPXP	79	68:32	26
63	FP-IBS-65-Ox	FFLXL	66	65:35	23
64	FP-IBS-66-Ox	LLFXF	68	60:40	25
65	2-18	---	71	43:56	29
66 ^[3]	<i>Präkatalysator</i>	---	51	54:46	17
67	---	---	3	<i>n.d.</i>	<i>n.d.</i>

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.d. = nicht detektiert. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-72**“ ist inkludiert. [2] 30 h Reaktionszeit. [3] 40 h Reaktionszeit. [4] Zweiachbestimmung. [5] Zweiachbestimmung - erster Testlauf: 40 h Reaktionszeit, zweiter Testlauf: 24 h Reaktionszeit. [6] über ¹H-NMR bestimmt.

Tabelle 23: Aus dem $^1\text{H-NMR}$ ermittelten Verhältnisse der Oxidationsprodukte von **2-72** für ausgewählte Katalysatoren und daraus berechneten Selektivitäten für das 3-Oxo Produkt **2-72'** und das 12-Oxo-Produkt **2-72''** unter Einbezug des Dioxo-Produktes **2-72'''**.

#	Katalysator	2-72' [%]	2-72'' [%]	2-72''' [%]	C3- Selektivität [%] ^[1]	C12- Selektivität [%] ^[2]	Normierte C12- Selektivität ^[3]
1	AAXAA	18	34	13	27,2	52,8	1,72
2	LAXAL	27	20	29	35,9	26,0	0,85
3	FLXLF	22	16	44	27,3	19,0	0,62
4	LFXFL	22	15	24	35,8	24,9	0,81
5	E'E'XAA	28	15	40	33,7	18,1	0,59
6	AE'XE'A	11	20	37	16,0	29,6	0,97
7	E'AXAE'	9	19	20	19,3	39,1	1,27
8	2-18	18	24	29	25,4	33,7	1,10
9	2-46	18	16	17	36,0	30,7	1,00

[1] C3-Selektivität = $\frac{3\text{-Oxo}}{(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo})} \times 100$. [2] C12-Selektivität = $\frac{12\text{-Oxo}}{(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo})} \times 100$. [3] Die C12-Selektivitäten wurden mit der C12-Selektivität des Präkatalysators **2-46** normiert.

2.6.1.5. Selektive Oxidation von **2-75**

Tabelle 24: Vollständige Ergebnisse der Selektivitätstests von **2-75**.

#	Katalysator	Aminosäure- Sequenz	Umsatz ^[1,3] [%]	Selektivität ^[3] [2-75':2-75'']	2-75''' ^[3] [%]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	59	55:45	14
2	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	22 ^[2]	10:90	n.q.
3	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	48	43:57	7
4	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	72	51:49	19
5	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	56	53:47	14
6	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	58	42:58	20
7	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	65	48:52	11
8	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	64	38:62	22
9	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	69	34:66	27
10	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	57	31:69	12
11	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	76	27:73	38
12	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	67	36:64	20
13	FP-IBS-53-Ox	AAAXAAA	54	36:64	10
14	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	66	51:49	20
15	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	64	51:49	19
16	FP-IBS-64-Ox	LLPXPLL	66	51:49	25
17	2-18	---	76	31:69	38
18 ^[4]	Präkatalysator	---	53 (51)	43:57 (50:50)	25 (13)

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase, n.q. = nicht quantifizierbar. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-75'''** ist inkludiert. [2] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt war nicht quantifizierbar und ist deswegen nicht im Gesamtumsatz einbezogen. [3] über $^1\text{H-NMR}$ bestimmt. [4] Zweifachbestimmung.

Tabelle 25: Aus dem $^1\text{H-NMR}$ ermittelten Verhältnisse der Oxidationsprodukte von **2-75** für ausgewählte Katalysatoren und daraus berechneten Selektivitäten für das 3-Oxo Produkt **2-75'** und das 12-Oxo-Produkt **2-75''** unter Einbezug des Dioxo-Produktes **2-75'''**.

#	Katalysator	2-75' [%]	2-75'' [%]	2-75''' [%]	C3- Selektivität [%] ^[1]	C12- Selektivität [%] ^[2]	Normierte C12- Selektivität ^[3]
1	VVXVV	2,2	19,8	0 ^[4]	10,0	90,0	2,64
2	DAXAD	14	31	12	24,6	54,4	1,60
3	AD'XD'A	10	28	38	13,6	36,4	1,07
4	2-46	15	18	19	29,4	34,0	1,00

[1] C3-Selektivität = $3\text{-Oxo}/(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo}) \cdot 100$. [2] C12-Selektivität = $12\text{-Oxo}/(3\text{-Oxo}+12\text{-Oxo}+\text{Dioxo}) \cdot 100$. [3] Die C12-Selektivitäten wurden mit der C12-Selektivität des Präkatalysators **2-46** normiert. [4] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt war nicht quantifizierbar und wurde hier als „0“ definiert, da er auch nicht im Gesamtumsatz inkludiert wurde.

2.6.1.6. Selektive Oxidation von **2-81**

Tabelle 26: Vollständige Ergebnisse der Selektivitätstests von **2-81**.

#	Katalysator	Aminosäure- Sequenz	Umsatz ^[1,2] [%]	Selektivität ^[2] [2-81'α : 2-81'β : 2-81'']	2-81''' ^[2] [%]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	45	23:52:25	4
2	FP-IBS-2-Ox	AFXAF	64	20:62:18	7
3	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	60	21:41:38	8
4	FP-IBS-4-Ox	VAXAV	62	21:60:19	9
5	FP-IBS-5-Ox	AVXVA	52	21:48:31	10
6	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	49	21:60:19	5
7	FP-IBS-7-Ox	FFXFF	54	20:45:35	6
8	FP-IBS-9-Ox	ALXLA	55	18:55:27	10
9	FP-IBS-10-Ox	LLXLL	53	20:61:19	3
10	FP-IBS-11-Ox	LAXAL	61	23:54:23	6
11	FP-IBS-12-Ox	FLXLF	60	21:60:19	5
12	FP-IBS-13-Ox	LFXFL	57	17:60:23	1
13	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	58	16:70:14	10
14	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	63	18:60:22	10
15	FP-IBS-16-Ox	FPXPF	58	15:59:26	8
16	FP-IBS-17-Ox	PAXAP	54	14:55:31	9
17	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	52	17:56:27	6
18	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	57	21:60:19	6
19	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	32	18:69:13	1
20	FP-IBS-22-Ox	LXPPP	42	24:51:25	2
21	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	65	16:50:34	9
22	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	63	15:62:23	9
23	FP-IBS-25-Ox	AXQQQ	62	21:59:20	9
24	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	54	12:73:15	9
25	FP-IBS-27-Ox	QQQXQ	49	22:55:23	7
26	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	47	25:67:8	7
27	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	61	23:56:21	9

28	FP-IBS-30-Ox	PPPXF	60	24:54:22	5
29	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	68	21:53:26	10
30	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	65	24:58:18	7
31	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	68	21:60:19	17
32	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	64	28:55:17	8
33	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	64	23:57:20	16
34	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	66	22:59:19	9
35	FP-IBS-37-Ox	E'E'XAA	62	23:52:25	11
36	FP-IBS-38-Ox	E'E'XE'E'	53	20:51:19	11
37	FP-IBS-39-Ox	AE'XE'A	60	28:26:46	16
38	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	50	29:42:29	12
39	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	60	21:45:34	17
40	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	55	27:33:40	10
41	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	57	25:34:41	13
42	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	49	29:18:53	10
43	FP-IBS-45-Ox	K'AXAK'	63	30:37:33	25
44	FP-IBS-46-Ox	AK'XK'A	69	24:37:39	28
45	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	60	21:34:45	28
46	FP-IBS-48-Ox	K'E'XE'K'	65	24:35:41	35
47	FP-IBS-49-Ox	E'K'XK'E'	65	29:42:29	36
48	FP-IBS-50-Ox	PK'XK'P	66	26:36:38	31
49	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	63	29:41:30	32
50	FP-IBS-52-Ox	K'VXVK'	71	36:31:33	43
51	FP-IBS-53-Ox	AAAXAAA	67	43:17:40	27
52	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	74	20:54:26	33
53	FP-IBS-55-Ox	PPPXA	64	15:53:32	26
54	FP-IBS-56-Ox	PPPXP	67	25:48:27	25
55	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	59	11:41:48	23
56	FP-IBS-58-Ox	LLLXLLL	64	29:35:36	20
57	FP-IBS-59-Ox	PPPXL	58	25:37:38	16
58	FP-IBS-60-Ox	PPPXF	58	15:52:33	19
59	2-18	---	47	24:27:49	12
60	<i>Präkatalysator</i>	---	71	0:54:46	18

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-81**“ ist inkludiert. [2] über ¹H-NMR bestimmt.

2.6.1.7. Selektive Oxidation von **2-84**

Tabelle 27: Im Hauptteil nicht gezeigte Ergebnisse der Selektivitätstests von **2-84**.

#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1,2] [%]	Selektivität ^[2] [2-84 ': 2-84 ““]
1	FP-IBS-1-Ox	AAXAA	86	86:14
2	FP-IBS-2-Ox	AFXAF	60	72:28
3	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	61	70:30
4	FP-IBS-4-Ox	VAXAV	71	70:30
5	FP-IBS-5-Ox	AVXVA	74	67:33
6	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	48	75:25
7	FP-IBS-7-Ox	FFXFF	65	76:24
8	FP-IBS-9-Ox	ALXLA	77	68:32

9	FP-IBS-10-Ox	LLXLL	80	76:24
10	FP-IBS-11-Ox	LAXAL	82	70:30
11	FP-IBS-12-Ox	FLXLF	82	68:32
12	FP-IBS-13-Ox	LFXFL	80	68:32
13	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	85	67:33
14	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	94	72:28
15	FP-IBS-16-Ox	FPXPF	84	77:23
16	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	71	87:13
17	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	95	80:20
18	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	83	86:14
19	FP-IBS-22-Ox	LXPPP	73	85:15
20	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	70	85:15
21	FP-IBS-24-Ox	LXLLL	63	80:20
22	FP-IBS-25-Ox	AXQQQ	63	73:27
23	FP-IBS-26-Ox	VXQQQ	64	77:23
24	FP-IBS-27-Ox	QQQXQ	71	72:28
25	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	55	75:25
26	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	60	83:17
27	FP-IBS-30-Ox	PPPXF	74	83:17
28	FP-IBS-31-Ox	FXPPP	63	82:18
29	FP-IBS-32-Ox	PXFFF	73	81:19
30	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	60	79:21
31	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	76	82:18
32	FP-IBS-35-Ox	AXPPP	89	82:18
33	FP-IBS-36-Ox	PXAAA	91	83:17
34	FP-IBS-37-Ox	E'E'XAA	71	69:31
35 ^[3]	FP-IBS-38-Ox	E'E'XE'E'	63 (71)	77:23 (87:13)
36	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	77	85:15
37	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	76	84:16
38	FP-IBS-45-Ox	K'AXAK'	69	85:15
39	FP-IBS-46-Ox	AK'XK'A	66	81:19
40	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	85	83:17
41	FP-IBS-49-Ox	E'K'XK'E'	95	84:16
42	FP-IBS-50-Ox	PK'XK'P	81	86:14
43	FP-IBS-51-Ox	K'PXPK'	99	84:16
44	FP-IBS-52-Ox	K'VXVK'	50	87:13
45	FP-IBS-53-Ox	AAAXAAA	27	78:22
46	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	71	81:19
47	FP-IBS-55-Ox	PPPXAAA	57	82:18
48	FP-IBS-56-Ox	PPPXP _{PP}	84	77:23
49	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	69	84:16
50	FP-IBS-58-Ox	LLLXLLL	62	78:22
51	FP-IBS-59-Ox	PPPXL _{LL}	82	83:17
52	2-18	---	77	81:19
53	Präkatalysator	---	77	72:28

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase. [1] Der Umsatz zum Dioxo-Produkt **2-84**“ ist inkludiert. [2] über ¹H-NMR bestimmt. [3] Zweifachbestimmung.

2.6.2. Substrat-induzierte Oxidation – Allgemeine Durchführung

Ein Eppendorf-Reaktionsgefäß (2 ml) wird mit einem *Diastereomerengemisch eines Alkohols* (1:1, 1 Äq.), Oxone® (0.5 Äq.), *n*Bu₄NHSO₄ (0.2 Äq.) und dem **Peptid-Katalysator** (0.05 Äq.) befüllt. Acetonitril wird als Lösungsmittel zugesetzt (c = 0.25 mol/L), das Reaktionsgefäß verschlossen und mit Isolierband und Parafilm abgedichtet. In einem temperierten Schüttler wird für 36 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Schließlich wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand mithilfe von ¹H-NMR-Spektroskopie analysiert.

2.6.2.1. Substrat-induzierte Oxidation von 2-126

Tabelle 28: Im Hauptteil nicht gezeigte Ergebnisse der Substrat-induzierten Oxidation von 2-126.

#	Katalysator	Aminosäure-Sequenz	Umsatz ^[1,2] [%]	Selektivität ^[2] [2-97:2-98] ^[3]	2-127 ^[2] [%]
1	FP-IBS-3-Ox	AFXFA	1	51:49	0.9
2	FP-IBS-5-Ox	AVXVA	8	43:57	5
3	FP-IBS-6-Ox	VVXVV	8	50:50	7
4	FP-IBS-7-Ox	FFXFF	9	39:61	5
5	FP-IBS-14-Ox	LVXVL	29	45:55	2
6	FP-IBS-15-Ox	PFXFP	33	37:63	20
7	FP-IBS-16-Ox	FPXPF	10	28:72	5
8	FP-IBS-19-Ox	VPXPV	25	48:52	4
9	FP-IBS-20-Ox	PLXLP	11	49:51	6
10	FP-IBS-37-Ox	E'E'XAA	24	44:56	10
11	FP-IBS-38-Ox	E'E'XE'E'	31	42:58	20
12	FP-IBS-40-Ox	E'AXAE'	19	34:66	11
13	FP-IBS-41-Ox	D'AXAD'	19	45:55	12
14	FP-IBS-42-Ox	DAXAD	14	44:56	10
15	FP-IBS-43-Ox	AD'XD'A	27	37:63	15
16	FP-IBS-44-Ox	ADXDA	15	48:52	12
17	FP-IBS-47-Ox	K'K'XK'K'	17	44:56	12
18	FP-IBS-48-Ox	K'E'XE'K'	14	46:54	9
19	FP-IBS-52-Ox	K'VXVK'	15	49:51	11
20	FP-IBS-21-Ox	LLLXL	24	40:60	10
21	FP-IBS-23-Ox	PPPXL	18	50:50	11
22	FP-IBS-25-Ox	AXQQQ	18	39:61	13
23	FP-IBS-27-Ox	QQQXQ	25	47:53	18
24	FP-IBS-28-Ox	QQQXV	18	50:50	15

25	FP-IBS-29-Ox	FFFXP	15	35:65	11
26	FP-IBS-33-Ox	AAAXP	10	46:54	6
27	FP-IBS-34-Ox	PPPXA	24	40:60	7
28	FP-IBS-53-Ox	AAAXAAA	17	44:56	8
29	FP-IBS-54-Ox	AAAXPPP	7	51:49	1
30	FP-IBS-56-Ox	PPPXP _{PP}	15	40:60	9
31	FP-IBS-57-Ox	LLLXPPP	25	42:58	5
32	FP-IBS-59-Ox	PPPXL _{LL}	15	32:68	10
33	FP-IBS-62-Ox	FFFXL _{LL}	30	35:65	22
34	FP-IBS-63-Ox	PPLXL _{PP}	10	50:50	1
35	FP-IBS-64-Ox	LLPXP _{LL}	26	39:61	10
36	2-18	---	33	39:61	13
37	<i>Präkatalysator^[4]</i>	---	19	43:57	5
38	---	---	6	51:49	5

A= Alanin, D'= Asparaginsäuremethylester, D= Asparaginsäure, E'= Glutaminsäuremethylester, F= Phenylalanin, K'= Lysin-NHAc, L= Leucin, P= Prolin, Q= Glutamin, V= Valin, X= Linker **2-41**, FP= Feste Phase. [1] Der Umsatz zum Lacton **2-127** ist inkludiert. [2] über ¹H-NMR bestimmt. [3] Verhältnis der nach der Reaktion verbleibenden Isomere im Reaktionsgemisch. [4] c = 0.3 M.

Kapitel 3 - Studien zur Totalsynthese von Melohenin B

3. Studien zur Totalsynthese von Melohenin B

3.1. Einleitung

Die Pflanzenfamilie *Apocynaceae* gilt schon seit Jahrzehnten als potente Quelle für Indol- und Chinolon-Alkaloide, die erwiesenermaßen über bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften verfügen, darunter entzündungshemmende-, zytotoxische und antibakterielle Aktivität.^{[162][163]} Diese Eigenschaften machen Alkaloide aus der Pflanzenfamilie der *Apocynaceae* bis heute zum Ziel von Totalsynthesen.^{[164][165][166]} Ein prominentes Beispiel dafür ist die Totalsynthese von (+)-Vinblastin **3-1** durch die Arbeitsgruppe von *T. Fukuyama* im Jahr 2002, die zum ersten Mal vollsynthetisch gelang (Abbildung 27).^[167]

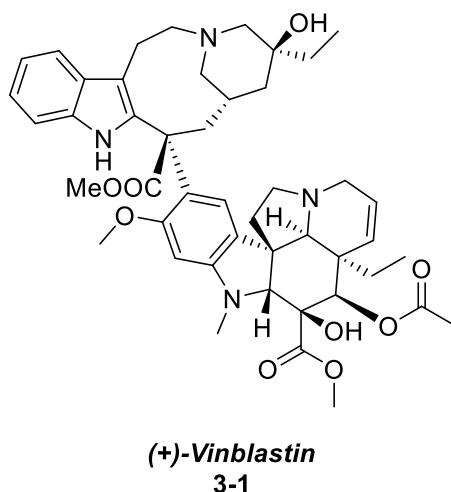
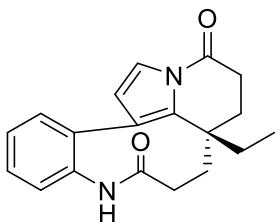
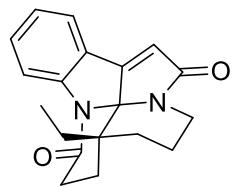


Abbildung 27: Struktur von (+)-Vinblastin **3-1**.^[167]

Melodinus henryi, eine Pflanzenspezies der Gattung *Melodinus*, gleichermaßen aus der Pflanzenfamilie der *Apocynaceae*, hat ebenfalls potente Alkaloide hervorgebracht, wie z.B. Rhazinilam **3-2** oder Melodinin E **3-3** (Abbildung 28).^[168-171] Im asiatischen Raum wird die Pflanze zur Behandlung von Meningitis, rheumatischer Herzerkrankung und Frakturen verwendet.^[170]



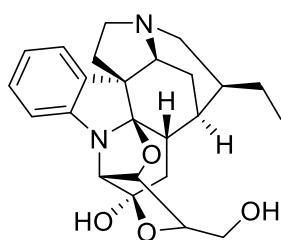
(-)-Rhazinilam
3-2



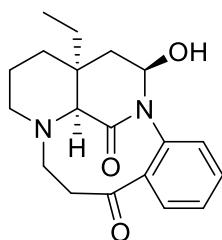
Melodinin E
3-3

Abbildung 28: Struktur von *(-)-Rhazinilam* und *Melodinin E*.^[169,170]

Die Arbeitsgruppe von X. D. Luo konnte 2009 zwei neue Alkaloide [Melohenin A 3-4 und Melohenin B 3-5, Abbildung 29] aus der Pflanze *Melodinus henryi* isolieren und ihre chemische Struktur über spektroskopische Analysen und später auch über Kristallstrukturanalyse aufklären.^[172] Auch wenn Melohenin B 3-5 keine signifikante Zytotoxizität aufwies,^[172] eignet sich der Naturstoff und seine Derivate für die Synthese von biologisch hochwirksamen Chinolon-Alkaloiden über eine einfache intramolekulare Aldol-Kondensation.^[171,173] Die Verwendung von Melohenin B 3-5 und seiner Derivate als Vorläufer zur Erschließung diverser Chinolon-Alkaloide untermauert den synthetischen Nutzen dieser Verbindungen für die Wirkstoffentwicklung.

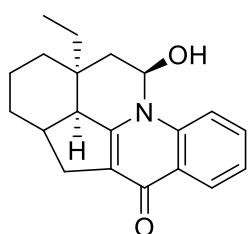


Melohenin A
3-4



Melohenin B
3-5

NaOMe
(MeOH)

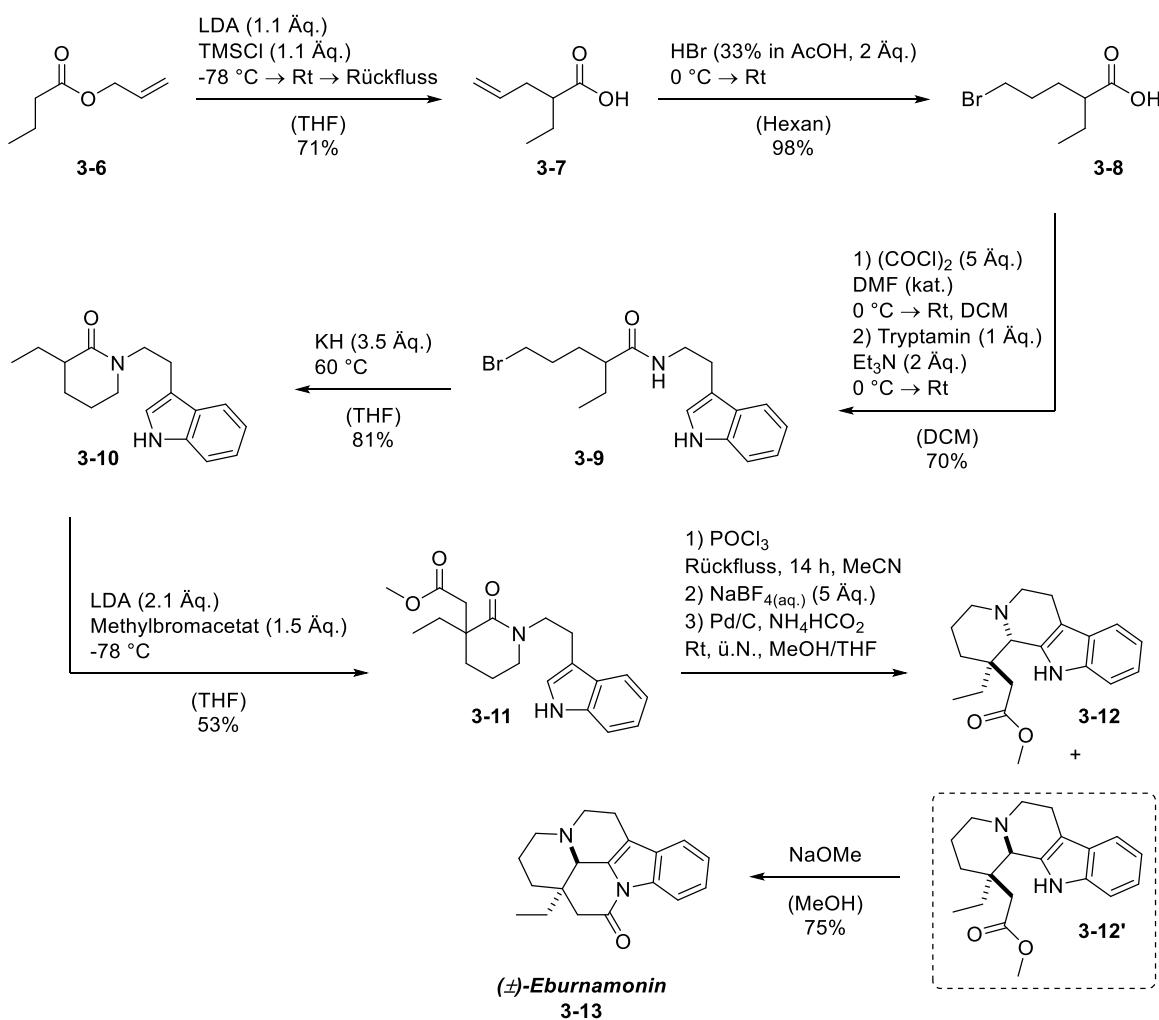


Chinolon-Derivat
3-5'

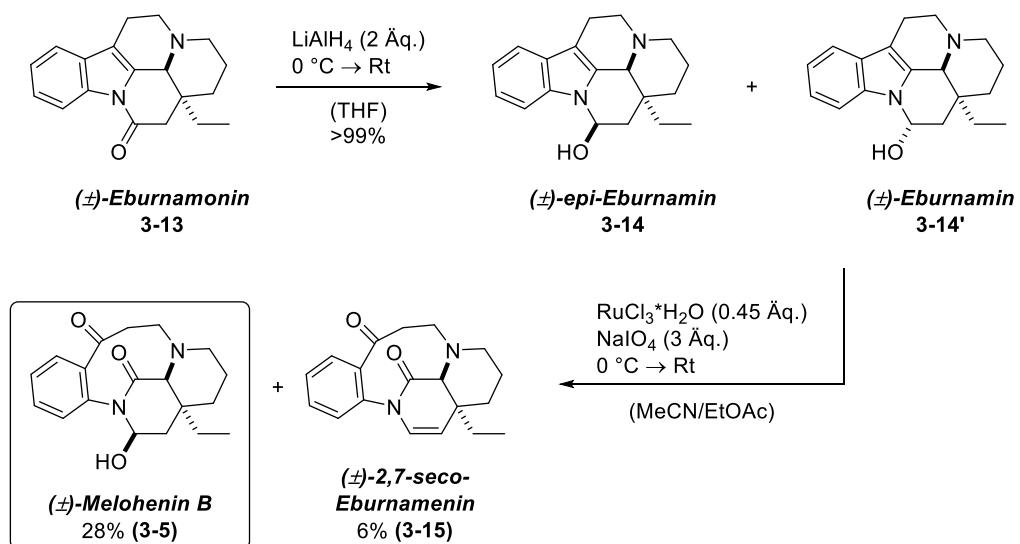
Abbildung 29: Strukturen von Melohenin A 3-4, Melohenin B 3-5 und seines Chinolon-Derivats 3-5'.^[171-173]

3.1.1. Totalsynthese von Melohenin B durch Westwood et al.

Westwood und Mitarbeiter haben 2012 die erste und bis dato letzte Totalsynthese von Melohenin B publiziert.^[173] Dafür wurde (\pm)-Eburnamonin **3-13** in Anlehnung an Vorarbeiten von Schlessinger et al. synthetisiert (Schema 116), wenn auch mit leichten Modifikationen.^[174] Ausgehend von Allylbutyrat **3-6** konnte (\pm)-Eburnamonin **3-13** in zehn Stufen zugänglich gemacht werden. Anschließend folgte eine Reduktion von (\pm)-Eburnamonin **3-13** mit Lithiumaluminiumhydrid unter Erhalt eines Gemisches an (\pm)-epi-Eburnamin **3-14** und (\pm)-Eburnamin **3-14'**, welches unter oxidativen Bedingungen zu (\pm)-Melohenin B **3-5** (28% Ausbeute) und (\pm)-2,7-seco-Eburnamenin **3-15** (6% Ausbeute) umgesetzt werden konnte (Schema 117).



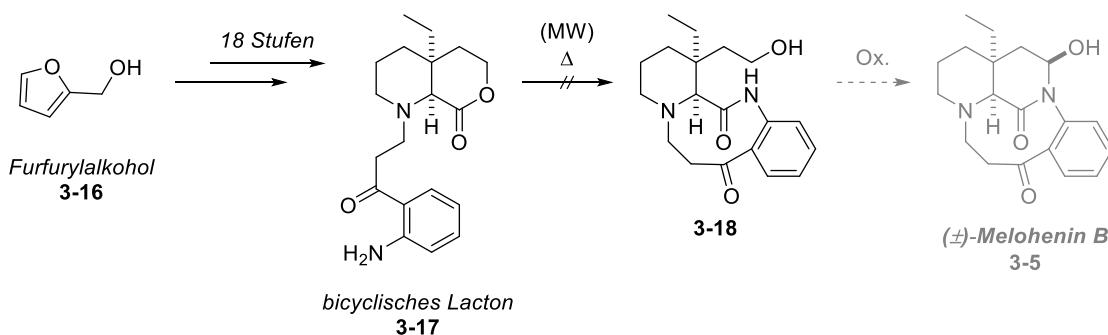
Schema 116: Totalsynthese von *rac.* Eburnamonin **3-13** in Anlehnung an Schlessinger et al.^[173,174]



Schema 117: Synthese von (\pm) -Melohenin B **3-5** aus Eburnamonin **3-13** nach Westwood *et al.*^[173]

3.2. Zielsetzung

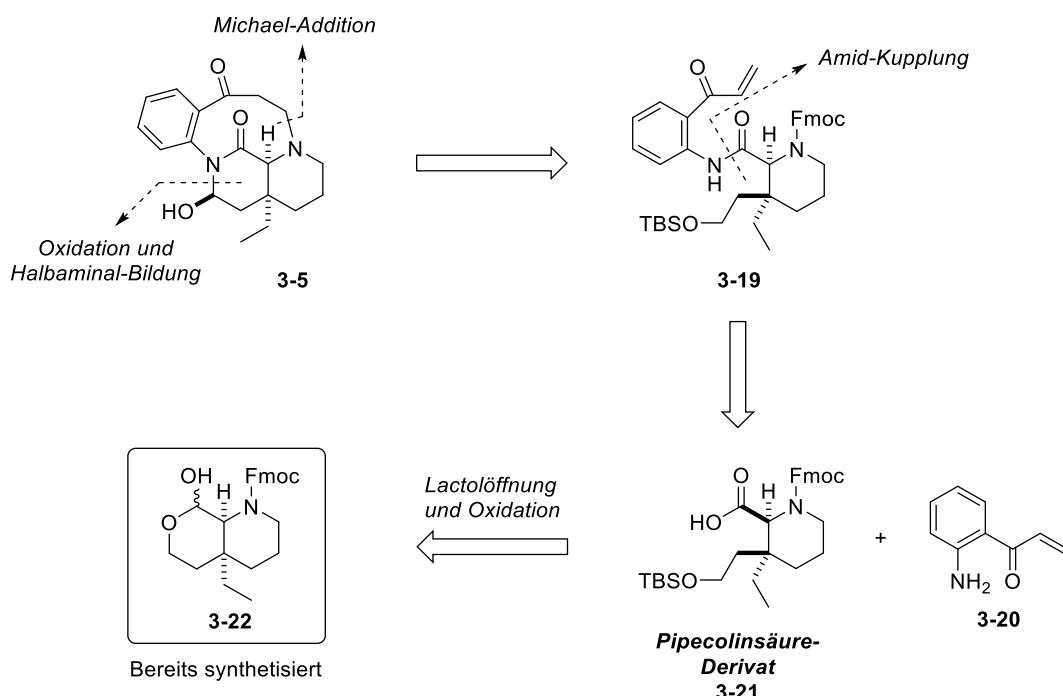
Vor dem Hintergrund, dass bisher nur die Totalsynthese von Westwood *et al.* als möglicher Zugang zu Melohenin B **3-5** existiert und ausgehend von (\pm) -Eburnamonin **3-13** in zwei nicht selektiven Stufen synthetisiert wurde, sollte eine neue Synthese von Melohenin B bereits im Rahmen der Dissertationen von A. Palisse und S. Schlempp entwickelt werden.^{[175][176]} Obwohl die Totalsynthese des Naturstoffs keine der beiden gelang, konnte ausgehend von Furfurylalkohol **3-16** eine Reaktionssequenz über 18 Stufen ausgearbeitet und optimiert werden (Schema 118). Das so erhaltene bicyclische Lacton **3-17** hätte in nur zwei weiteren Stufen zum gewünschten Naturstoff überführt werden sollen, allerdings hatte die Öffnung des Lactons in der Mikrowelle unter Ausbildung des Anilids **3-18** lediglich Zersetzung zur Folge.^[176] Anknüpfend an den Studien von A. Palisse und S. Schlempp sollte im Rahmen dieser Arbeit die Synthese des Naturstoffs wieder aufgenommen und fertiggestellt werden.



Schema 118: Bisherigen Ergebnisse der Studien zur Totalsynthese des Naturstoffs **3-5**.^[175,176]

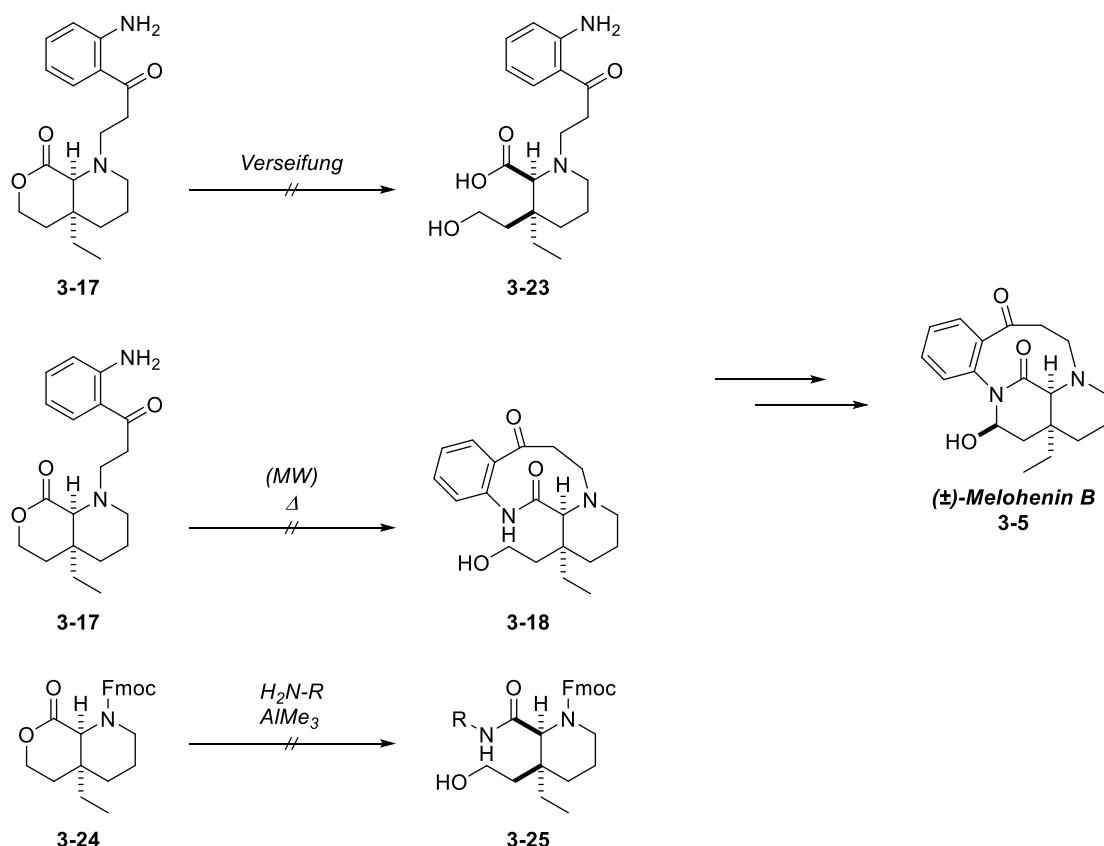
3.3. Retrosynthetischer Ansatz

Zur Fertigstellung des Naturstoffs sollte der illustrierte retrosynthetische Ansatz aufgegriffen werden, der in vorangegangenen Studien im Rahmen der Dissertation von S. Schlempp bereits als möglicher Zugang zum Naturstoff eingestuft worden war (Schema 119).^[176] Der Bicyclus **3-22** konnte in den Vorarbeiten von S. Schlempp zur Synthese des Naturstoffs bereits zugänglich gemacht werden und sollte im Rahmen dieser Arbeit den Ausgangspunkt zur Vollendung der Totalsynthese ausmachen. In den Studien von S. Schlempp waren vom Lactol **3-22** abgeleitete Derivate (**3-17** und **3-24**, Schema 120) von zentraler Bedeutung



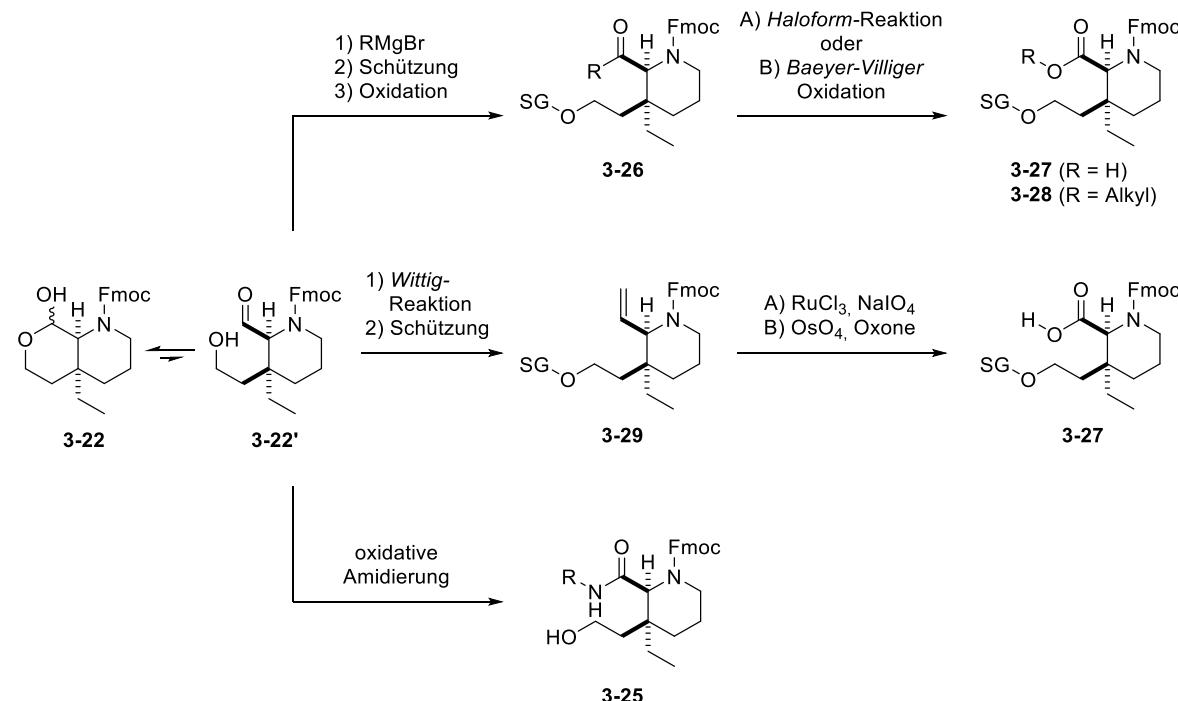
Schema 119: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Melohenin B **3-5**.^[176]

und hätten nach erfolgreicher Öffnung der Lacton-Funktionalität einen großen Schritt in Richtung der Totalsynthese des Naturstoffs bedeutet.^[176] Die entscheidende Verseifung des Lactons **3-17** oder die nukleophile Ringöffnung von **3-17** und **3-24** unter Ausbildung der Amid-Funktionalität waren allerdings nicht zielführend (Schema 120). Die prekäre Öffnung des Lactons verlangte nach einer Alternative, um allen Widrigkeiten zum Trotz zum Naturstoff zu gelangen. Aus diesem Grund sollte die Lactonöffnung umgangen und stattdessen die Vorstufe des Lactons **3-24**, das Lactol **3-22**, verwendet werden. Es wurde angenommen, dass das Lactol **3-22**, welches im Gleichgewicht zu seiner offenkettigen Form **3-22'** stehen sollte (Schema 121), durch gezielte Funktionalisierung in Letztere gezwungen werden könnte. Aus dieser sollte sich das in Schema 119 gezeigte **Pipecolinsäure-Derivat 3-21** einfacher herstellen lassen, welches als „Schlüsselintermediat“ der Totalsynthese angesehen wird. Von diesem Punkt aus sollten die anschließende Amid-Kupplung, Fmoc-Entschützung und *Michael-Addition* gefolgt von der TBS-Entschützung und Oxidation des primären Alkohols unter Ausbildung des Halbaminals problemlos ablaufen.



Schema 120: In der Vergangenheit missglückten Versuche der Öffnung diverser Lacton-Vorstufen des Naturstoffs.^[176]

In Schema 121 sind Möglichkeiten zur Öffnung des Lactols **3-22** und seiner nachfolgenden Überführung in die benötigten Pipecolinsäure-Derivate **3-25**, **3-27** oder **3-28** aufgezeigt. So könnte das offenkettige Isomer **3-22'** des Lactols durch eine *Grignard*-Reaktion abgefangen werden und über die Schützung des primären- und Oxidation des sekundären Alkohols das Keton **3-26** erzeugt werden. Dieses könnte nachfolgend über eine *Haloform*-Reaktion in die gewünschte Pipecolinsäure **3-27** überführt werden.^[177] Alternativ könnte durch eine *Baeyer-Villiger*-Oxidation das Keton **3-26** zum Ester **3-28** oxidiert werden, unter der Voraussetzung, dass der Rest R im Keton **3-26** mindestens ein sekundäres Alkan ist.^[178] Anstelle der *Grignard*-Reaktion könnte auch eine *Wittig*-Reaktion durchgeführt werden, um das Lactol in seine offenkettige Form zu zwingen. Die nachfolgende Schützung würde zum Olefin **3-29** führen, welches unter Verwendung von Ruthenium(III)-chlorid und Natriumperiodat oder Osmium(IV)-oxid und Oxone® zur Pipecolinsäure **3-27** oxidiert werden könnte.^{[179][180]} Eine direkte Amidierung unter oxidativen Bedingungen mit einem geeigneten Anilin sollte ebenfalls getestet werden. In diesem Fall würde die Darstellung der Pipecolinsäure **3-27** sogar übersprungen werden und direkt das Amid **3-25** gebildet werden.^[181]

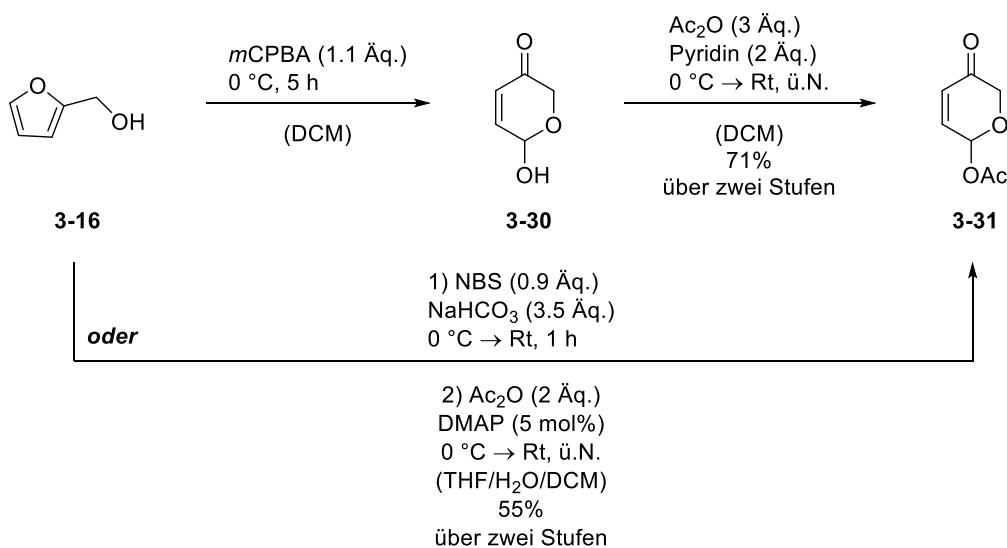


Schema 121: Mögliche Reaktionssequenzen zur Öffnung des Lactols **3-22** und Überführung in die Pipecolinsäure-Derivate **3-25**, **3-27** und **3-28**. SG = Schutzgruppe.

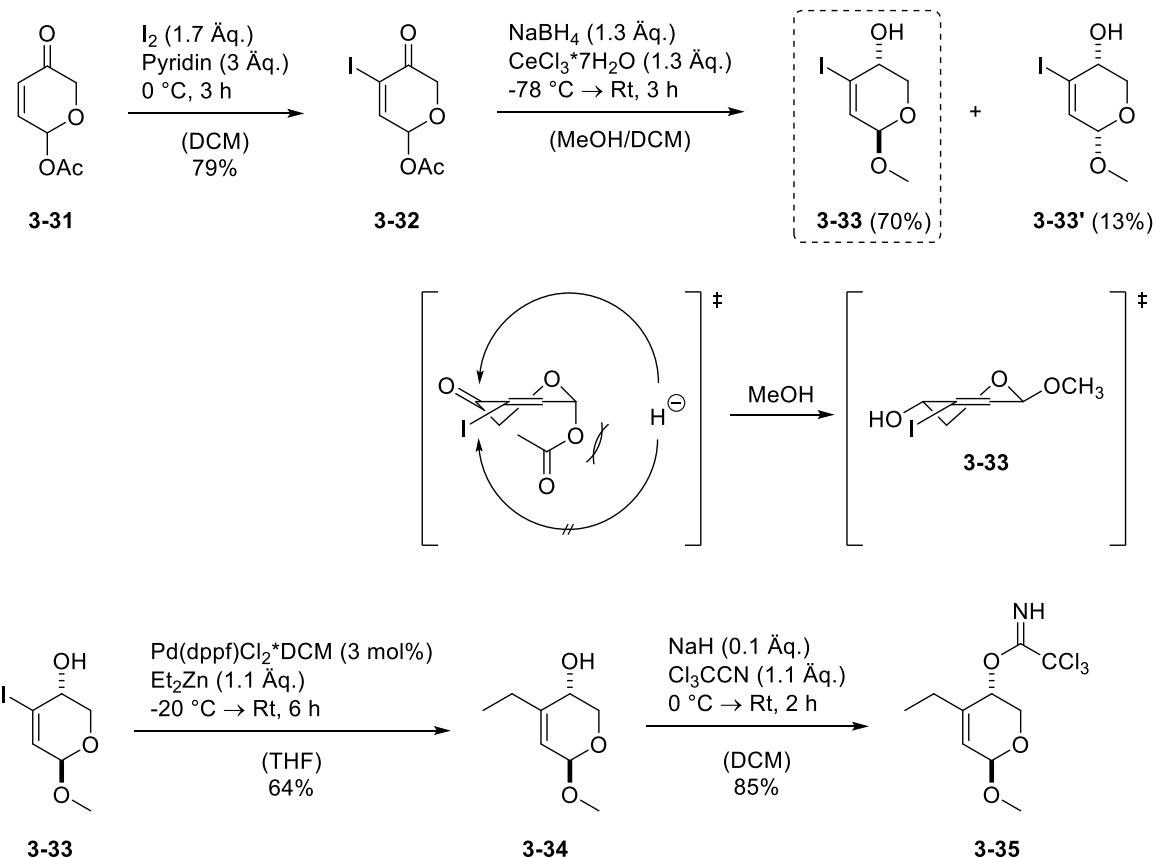
3.4. Ergebnisse und Diskussion

3.4.1. Synthese des bicyclischen Lactols 3-22

Um die Studien zur Totalsynthese des Naturstoffs wieder aufzunehmen, musste zuerst das bicyclische Lactol **3-22** gemäß den bereits erarbeiteten und optimierten Reaktionsbedingungen nach A. *Palisse* und S. *Schlempp* synthetisiert werden.^[175,176] Dazu wurde Furfurylalkohol **3-16** im ersten Schritt einer Achmatowicz-Reaktion unterzogen und ohne weitere Aufarbeitung direkt zum Acetat **3-31** weiter umgesetzt. Je nach Methode konnten hier 55-71% des Acetates **3-31** über zwei Stufen isoliert werden, wobei die Methode mit NBS und der nachfolgenden Acetylierung ohne Pyridin als Base trotz der geringeren Ausbeute leichter zu reproduzieren und somit insgesamt nützlicher war (Schema 122). Die nachfolgende Iodierung lieferte das Vinyliodid **3-32** mit 79% Ausbeute, welches in einer *Luche*-Reduktion zu den Allylalkoholen **3-33** und **3-33'** überführt werden konnte (Schema 123). Die Stereoselektivität der Reduktion kann durch den gezeigten Übergangszustand rationalisiert werden. Durch den sterisch anspruchsvollen Acetat-Rest wird die Unterseite des Moleküls abgeschirmt, sodass der Angriff des Hydrid-Ions bevorzugt von der Oberseite erfolgt.^{[182][183]} Dies führt in erster Linie zu einem *syn*-Intermediat, welches unter stereoinvertiver Substitution des Acetat-Restes am anomeren Zentrum durch Methanol zum beobachteten *anti*-Isomer **3-33** führt. Das relevante *anti*-Isomer **3-33** wurde in



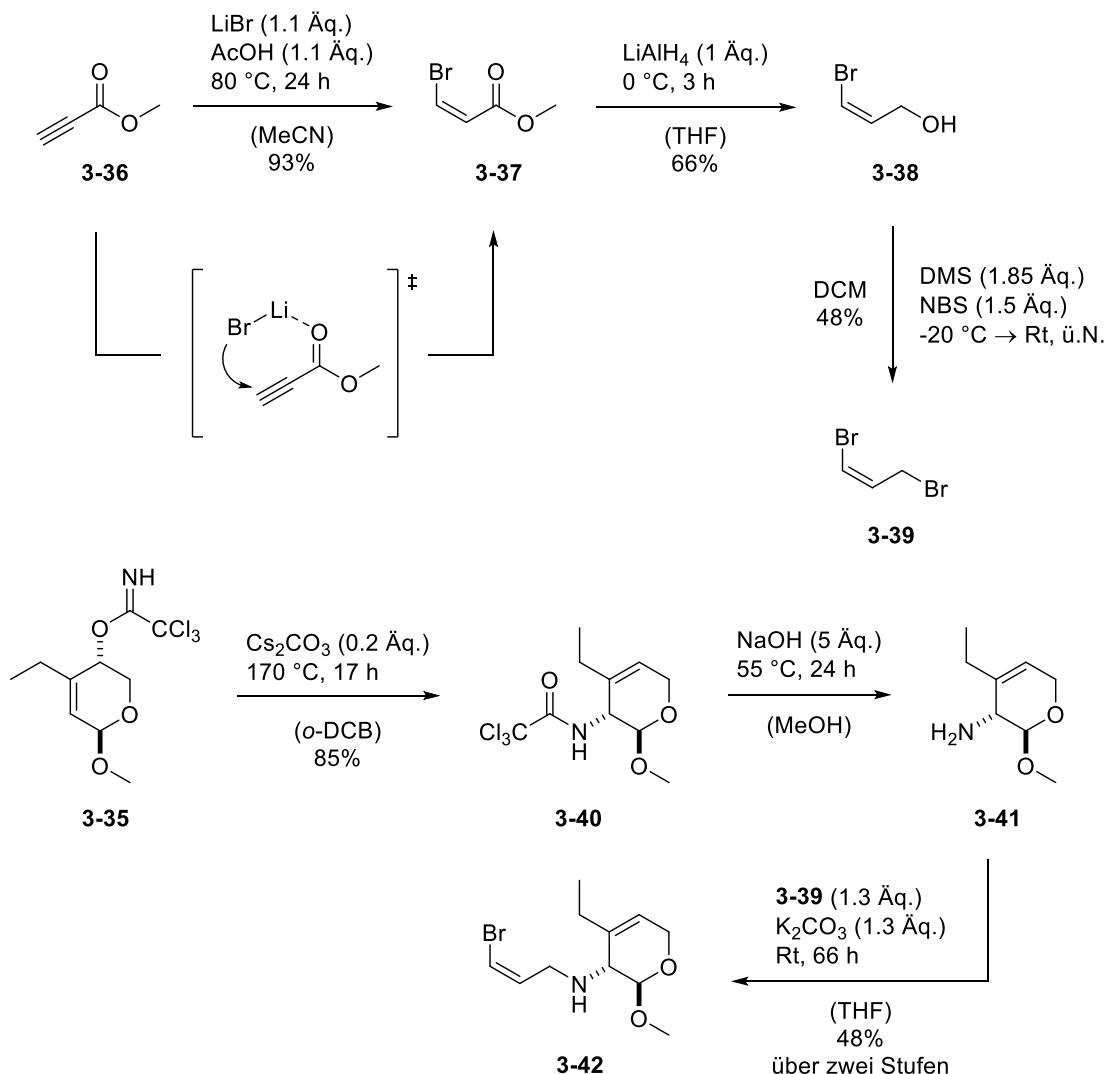
Schema 122: Synthese der Pyranose **3-31**.
[242]



Schema 123: Reaktionssequenz zur Synthese des Trichloracetimidats **3-35** ausgehend vom Acetat **3-31**.

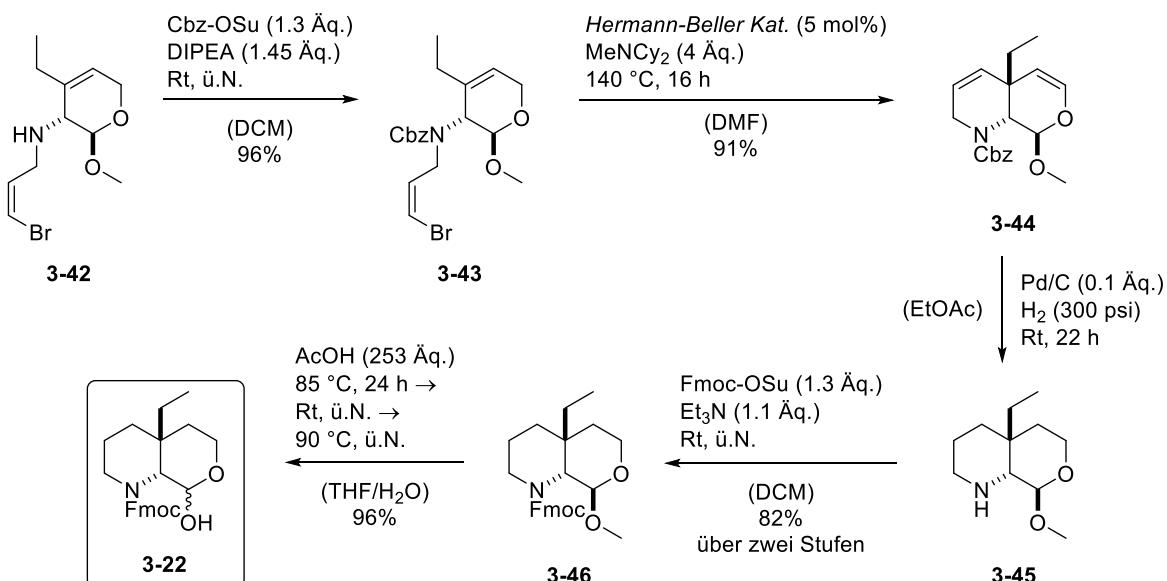
einer *Negishi*-Kupplung weiter umgesetzt und der Allylalkohol **3-34** mit einer Ausbeute von 64% erhalten. Der sekundäre Alkohol wurde unter Verwendung von Trichloracetonitril geschützt und das Trichloracetimidat **3-35** hergestellt.

Ausgehend von Methylpropiolat **3-36** sollte daraufhin das Allylbromid **3-39** synthetisiert werden (Schema 124). Dafür wurde **3-36** mit Lithiumbromid in siedendem Acetonitril zur Reaktion gebracht. Über die Koordination des Lithium-Atoms am Carbonyl-Sauerstoff des Methylpropiolats **3-36** konnte eine selektive Addition zum *syn*-Olefin beobachtet werden.^[184] Das Vinylbromid **3-37** wurde sodann mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **3-38** reduziert, welcher im finalen Schritt zum Allylbromid **3-39** umgesetzt wurde. Das Trichloracetimidat **3-35** wurde schließlich einer *Overman*-Umlagerung unterzogen, wobei das Acetamid **3-40** mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden konnte. Die Trichloracetylgruppe wurde



Schema 124: Synthese des Allylbromids **3-39** und des Allylamins **3-42**.

unter basischen Bedingungen abgespalten und das Amin **3-41** erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung mit dem zuvor hergestellten Allylbromid **3-39** umgesetzt wurde und das Allylamin **3-42** mit 48% Ausbeute über zwei Stufen ergab (Schema 124). Das Allylamin **3-42** wurde anschließend Cbz-geschützt und das so erhaltene geschützte Vinylbromid **3-43** einer *Heck*-Reaktion unterzogen (Schema 125). Der Bicyclus **3-44** wurde dann im Autoklaven mit einem Wasserstoffdruck von 300 psi reduziert und der gesättigte Bicyclus **3-45** erhalten. Nach erneuter Schützung des sekundären Amins mit einer Fmoc-Schutzgruppe wurde der benötigte Bicyclus **3-22** schließlich durch saure Hydrolyse des cyclischen Acetals **3-46** erhalten.

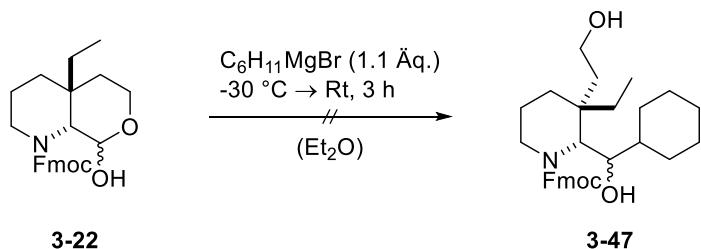


Schema 125: Synthese des Bicyclus **3-22** aus dem Allylamin **3-42**.

3.4.2. Versuche zur Ringöffnung des bicyclischen Lactols **3-22**

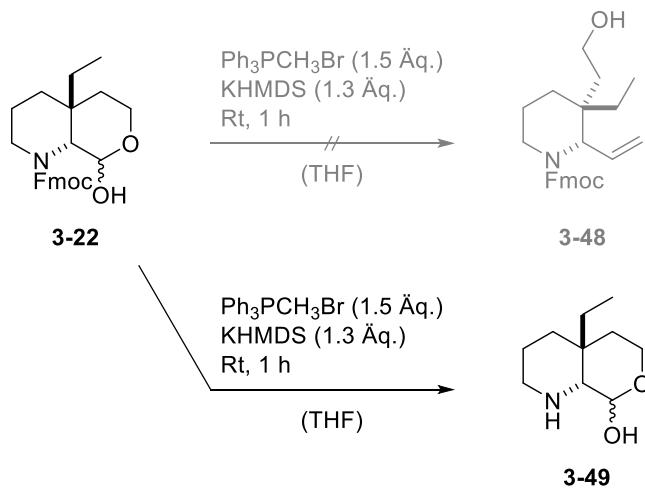
Wie in Schema 121 illustriert, sollte das Lactol **3-22** in seine offenkettige Form gezwungen werden. Wenngleich vermutet wurde, dass das Gleichgewicht sehr weit auf der Seite des geschlossenen Ringes liegen sollte, könnte dieses Gleichgewicht unter gesonderten Bedingungen gebrochen und Stück für Stück der Aldehyd **3-22** „abgefangen“ werden. Dazu wurde einleitend eine *Grignard*-Reaktion getestet, um aus dem Lactol **3-22** den sekundären Alkohol **3-47** zu bilden (Schema 126).^[185] Nach Zugabe des *Grignard*-Reagenzes fiel sehr rasch ein weißer Feststoff aus, welcher rein optisch auf die Ausbildung eines Magnesium-Salzes hindeutete. Diese Entwicklung war anfangs ein gutes Zeichen, weswegen die Reaktion fortgesetzt und für weitere drei Stunden gerührt wurde, während sich die Reaktionslösung dabei sukzessiv auf Raumtemperatur erwärmte. Nichtsdestotrotz zeigte sich in der Reaktionskontrolle keine nennenswerte Veränderung; lediglich Edukt war zu erkennen. Nach Quenching der Reaktionslösung konnte schließlich das Edukt zurückgewonnen werden. Die Bildung des weißen Feststoffes nach Zugabe des *Grignard*-Reagenzes war demnach mit großer Sicherheit der Deprotonierung des Lactols zuzuschreiben, welche beim Quenching mit Ammoniumchlorid-Lösung wieder rückgängig gemacht wurde. Schlussfolgernd hätte eine Reaktion unter drastischeren Reaktionsbedingungen mit überstöchiometrischen Mengen des *Grignard*-

Reagenzien erzwungen werden können. Diese Möglichkeit wurde allerdings aufgrund der basenlabilen Fmoc-Schutzgruppe verworfen.



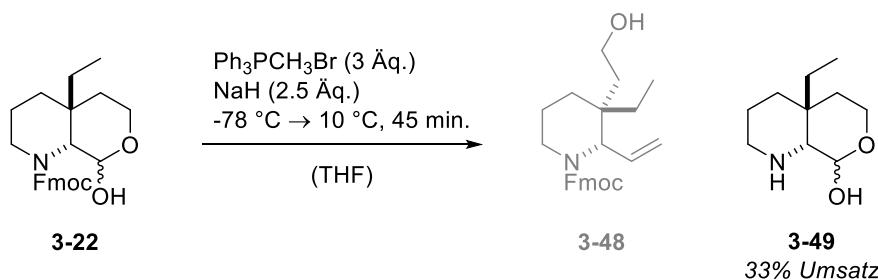
Schema 126: Versuchte Grignard-Reaktion von **3-22**.^[185]

Schließlich wurde die ebenfalls vorgeschlagene *Wittig*-Reaktion versucht, um den Aldehyd **3-22'** in das gezeigte terminale Olefin **3-48** umzuwandeln.^[186] Unter den in Schema 127 visualisierten Reaktionsbedingungen wurde zwar das Startmaterial vollständig umgesetzt, jedoch hatte die Reaktion lediglich eine Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe zur Folge, was durch NMR-Analyse des Rohproduktes bestätigt werden konnte.



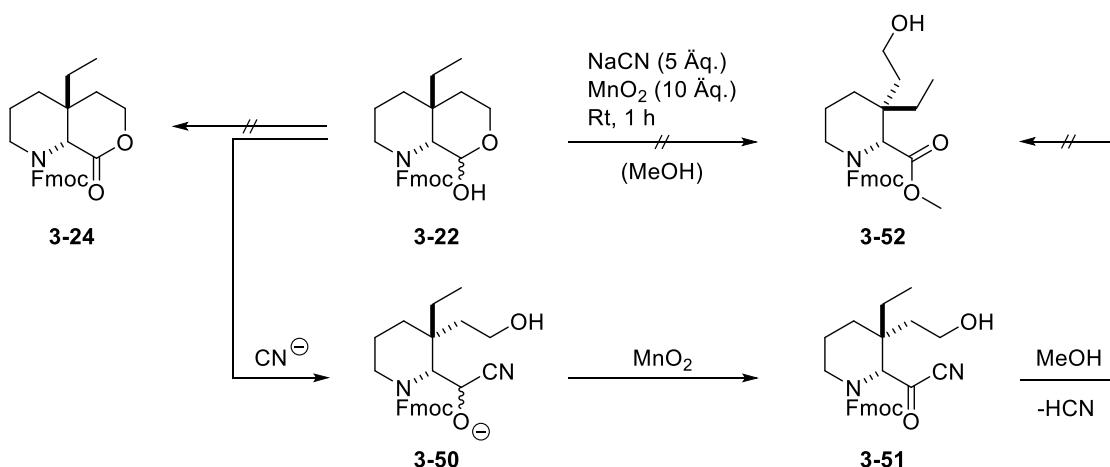
Schema 127: Versuchte Wittig-Reaktion von Lactol **3-22**.^[186]

Unter angepassten Bedingungen wurde dann die *Wittig*-Reaktion wiederholt. KHMDS (Kaliumhexamethyldisilazid) wurde als Base durch Natriumhydrid substituiert und die Reaktion bei -78 °C durchgeführt. Nichtsdestotrotz wurde erneut, wenn auch nur mit einem Umsatz von 33%, das entschützte Produkt **3-49** beobachtet (Schema 128).



Schema 128: Erneute Wittig-Reaktion von **3-22** unter angepassten Bedingungen.^[186]

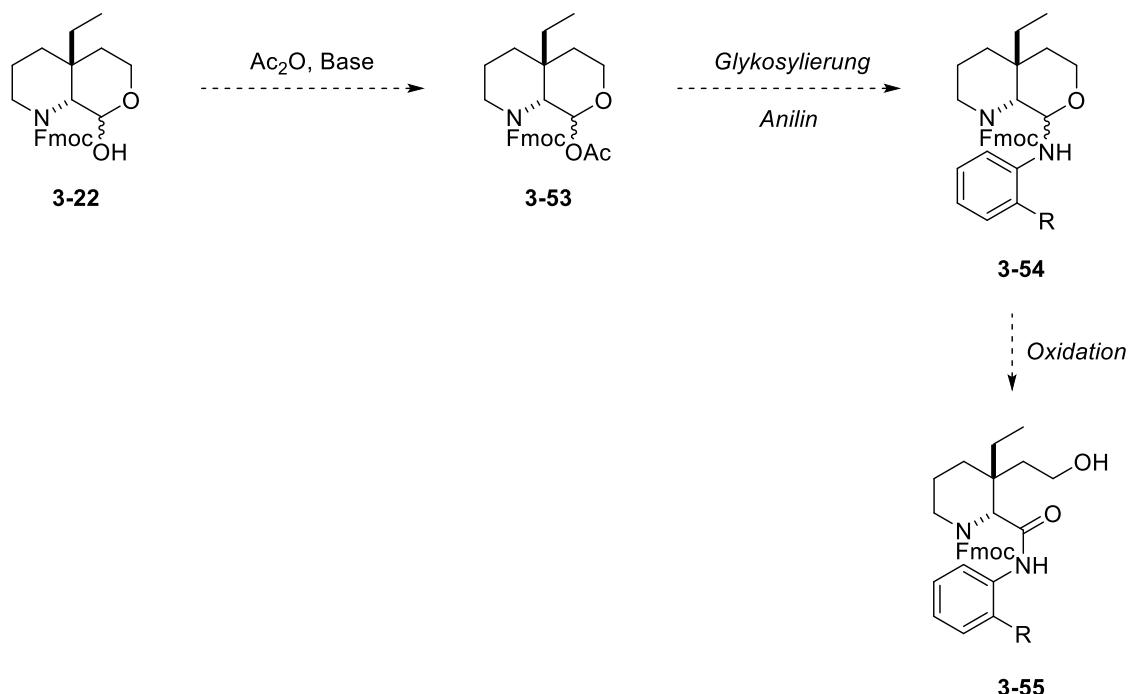
Die offensichtlich zu harschen Bedingungen im Rahmen der *Wittig*-Reaktion verlangten nach einer milderen Reaktionsführung. Aus diesem Grund wurde eine *Corey-Gilman-Ganem*-Reaktion durchgeführt, in deren Verlauf das Lactol **3-22** durch Cyanid-Anionen abgefangen werden sollte (Schema 129).^[187] Das so entstehende Cyanhydrin-Anion **3-50** würde durch Mangan(IV)-oxid zum Ketonitril **3-51** oxidiert werden, welches wiederum unter Reaktion mit dem Lösungsmittel (MeOH) zum gezeigten Ester **3-52** reagieren würde. Nach einer Stunde konnte zwar eine mögliche, konkurrierende Oxidation des Lactols **3-22** zum Lacton **3-24** ausgeschlossen werden, allerdings wurde erneut eine partielle Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe beobachtet, die dem relativ basischen Charakter der Cyanid-Anionen zugeschrieben werden könnte.



Schema 129: Versuchte *Corey-Gilman-Ganem*-Reaktion des Lactols **3-22**.^[187,188]

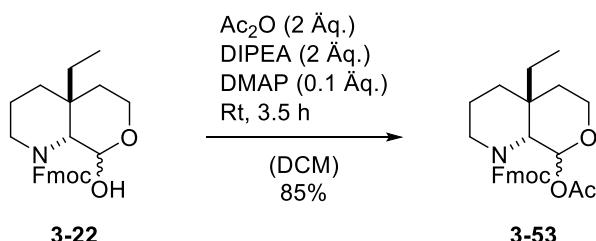
3.4.3. Glykosylierung als Schlüsselschritt der Totalsynthese

Die Öffnung des Lactols **3-22** wurde schließlich verworfen. Als weitere Option wurde eine Glykosylierung am anomeren Zentrum des Lactols **3-22** vorgesehen, um zuerst das Anilin einzuführen und im Anschluss unter oxidativen Bedingungen das *N*,*O*-Aminal **3-54** in das gewünschte Amid **3-55** zu überführen (Schema 130).



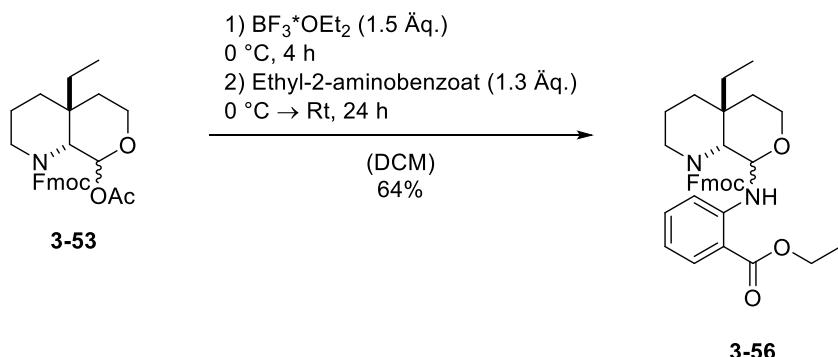
Schema 130: Geplante Glykosylierung von **3-22** zum Aminal **3-54** und Oxidation zum Amid **3-55**.

Um diesem Plan nachzugehen wurde das Lactol **3-22** eingangs acyliert, um eine Abgangsgruppe für die nachgeschaltete Glykosylierungsreaktion zu schaffen.^[189] Das Acetat **3-53** konnte mit sehr guter Ausbeute erhalten werden (Schema 131).



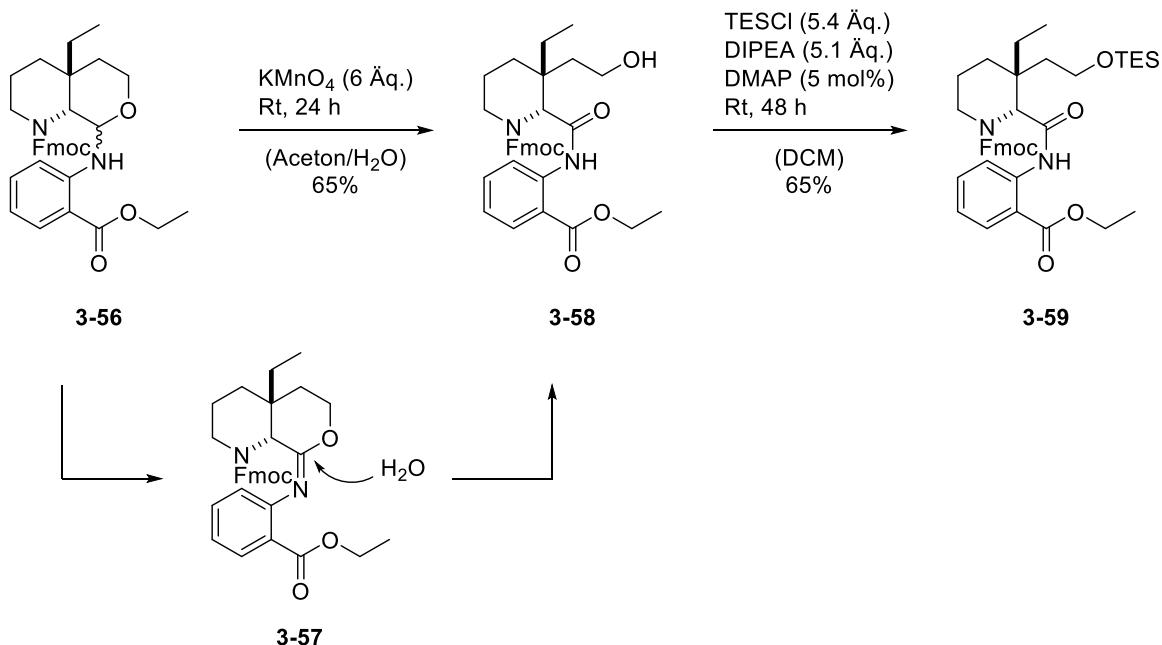
Schema 131: Acylierung des Lactols **3-22**.^[189]

Schließlich wurde die Glykosylierungsreaktion getestet. Als Anilin-Baustein diente Ethyl-2-aminobenzoat. Unter den gezeigten Bedingungen (Schema 132) konnte die Glykosylierung erfolgreich durchgeführt werden und das Aminal **3-56** mit einer Ausbeute von 64% isoliert werden.^[190] Die Stereoselektivität der Reaktion wurde nicht ermittelt, da im Anschluss das Stereozentrum durch die vorgesehene Oxidation zum Amid eliminiert werden würde.



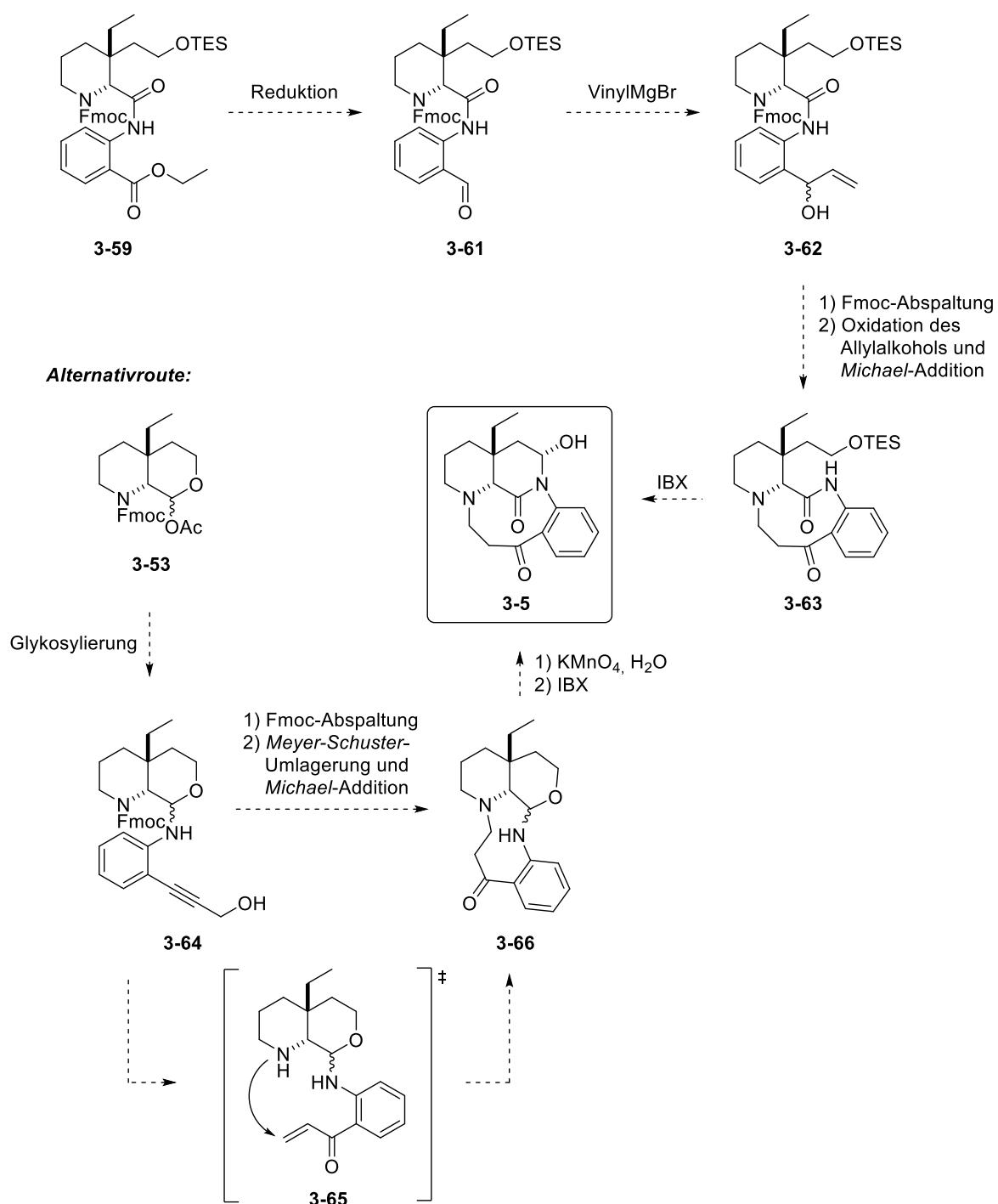
Schema 132: Glykosylierung des Acetates **3-53**.^[190]

Der nächste Schritt war die Oxidation des *N*,*O*-Aminals zum Amid. Dazu wurde **3-56** in einer Lösung aus Aceton und Wasser mit Kaliumpermanganat umgesetzt.^[191] Wie in Schema 133 erkennbar ist, wird zunächst ein Imidat (**3-57**) gebildet, welches über den Angriff eines Wassermoleküls final zum Amid **3-58** hydrolysiert wird. Die Reaktion konnte erfolgreich durchgeführt und das Amid mit 65% Ausbeute isoliert werden. Anschließend wurde der primäre Alkohol **3-58** geschützt und der Silylether **3-59** erhalten.^[192] Die überraschend effektiv und leicht durchführbare Glykosylierungs-Oxidations-Sequenz zur Einführung eines Anilin-Bausteins in den Naturstoff mit konsekutiver Oxidation zum Anilid erschloss diverse Möglichkeiten zur Vollendung der Totalsynthese (Schema 134):



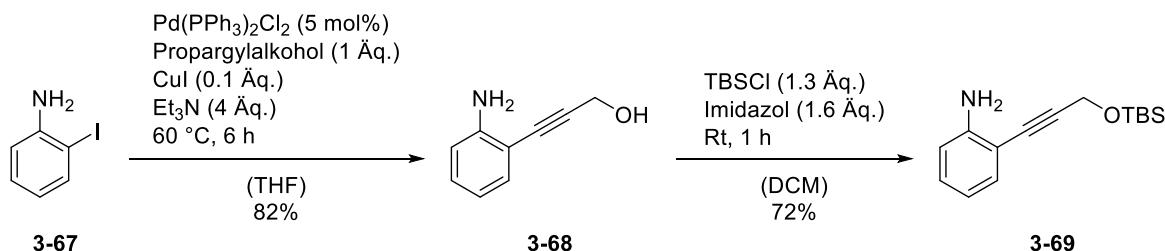
Schema 133: Oxidation von **3-56** zum Amid **3-58** und nachgeschaltete Schützung zum Silyl-Ether **3-59**.^[191]

Nach Erhalt des Amids **3-59** sollte der Ester zum Aldehyd **3-61** reduziert werden gefolgt von einer Überführung in den Allylalkohol **3-62** mithilfe von Vinylmagnesiumbromid. Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe war die Oxidation des Allylalkohols vorgesehen, die das *Michael*-System hervorbringen sollte, welches direkt im Anschluss durch das zuvor entschützte, sekundäre Amin angegriffen werden und **3-63** erzeugen sollte. Eine Oxidation von **3-63** mit beispielsweise IBX zum Aldehyd mit anschließender Bildung des Halbaminals hätte die Ausbildung des Naturstoffs **3-5** zur Folge (Schema 134). Alternativ sollte das *Michael*-System *in situ* über eine *Meyer-Schuster*-Umlagerung eingeführt werden.^[193] Dazu sollte ausgehend vom Acetat **3-53** das Anilin **3-64** aufgebaut werden, welches nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe der *Meyer-Schuster*-Umlagerung unterzogen werden sollte. Das so generierte *Michael*-System **3-65** sollte dann über eine 1,4-Addition des zuvor entschützten sekundären Amins zum Aminal **3-66** führen, welches wiederum zwei Oxidationen vom Naturstoff entfernt wäre. Die Alternativroute war ausgehend vom Acetat **3-53** zwei Stufen kürzer und wurde im weiteren Verlauf bevorzugt (Schema 134).



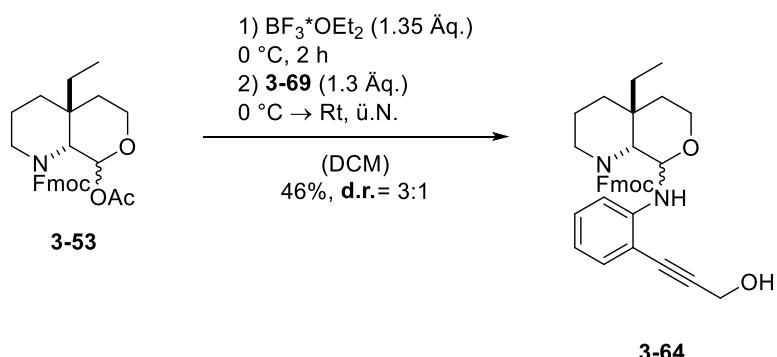
Schema 134: Mögliche Synthesesequenzen zur Totalsynthese des Naturstoffs ausgehend von 3-59 und 3-64.

Zur Synthese des *N,O*-Aminals 3-64 musste zunächst das Anilin 3-69 hergestellt werden. Dazu wurde *o*-Iodanilin 3-67 im Rahmen einer *Sonogashira*-Kupplung mit Propargylalkohol gekuppelt und das Anilin 3-68 mit einer Ausbeute von 82% isoliert.^[194] Dem folgte eine TBS-Schützung des primären Alkohols zum Anilin 3-69 (Schema 135).^[195]



Schema 135: Synthese des Anilins 3-69.^[194,195]

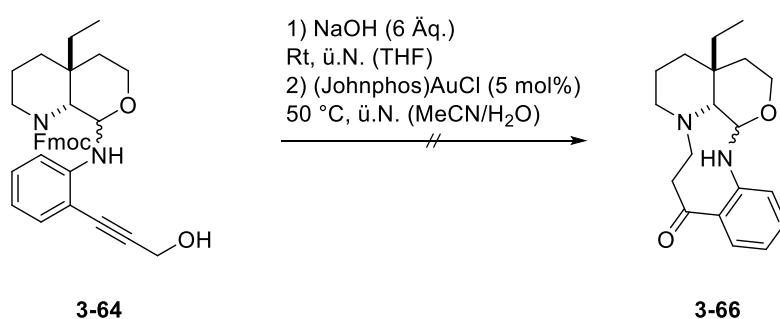
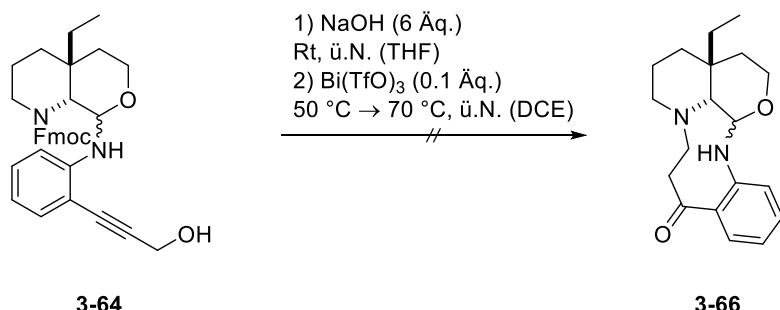
Im weiteren Verlauf wurde dann das Anilin 3-69 in der Glykosylierungsreaktion des Acetates 3-53 eingesetzt, wobei das *N*,*O*-Aminal 3-64 mit 46% Ausbeute und einem **d.r.** = 3:1 isoliert werden konnte (Schema 136).^[190]



Schema 136: Glykosylierung des Acetates 3-53 mit dem Anilin 3-69.^[190]

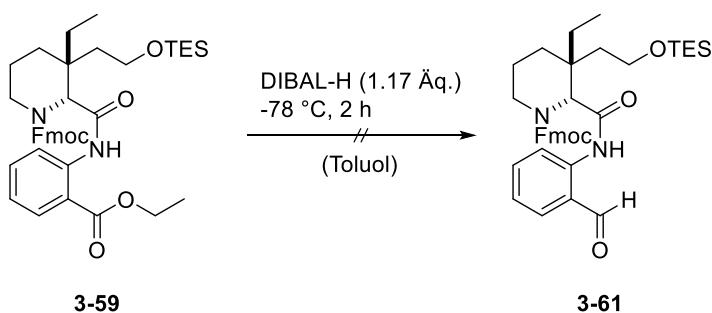
Der Glykosylierungsreaktion sollte sich die *Meyer-Schuster*-Umlagerung anschließen, wobei im Vorfeld die Fmoc-Schutzgruppe entfernt und das sekundäre Amin freigelegt werden sollte. Im Zuge der *Meyer-Schuster*-Umlagerung würde das *Michael*-System aufgebaut werden, das durch zwei konkurrierende Stickstoff-Atome angegriffen werden könnte. Dies sind zum einen das zuvor freigelegte sekundäre Amin des Piperidin-Kerns und zum anderen, der Anilin-Stickstoff. In Anbetracht der deutlich unterscheidbaren Nukleophilie der beiden Stickstoffe, sollte der Piperidin-Stickstoff schneller reagieren und zum gewünschten Cyclisierungsprodukt 3-66 führen.^[68] Auf Basis dieser Überlegungen wurde 3-64 mit Natriumhydroxid versetzt und die Fmoc-Schutzgruppe über Nacht gespalten.^[196] Nach wässriger Aufarbeitung wurde schließlich die *Meyer-Schuster*-Umlagerung mit Bismut(III)-triflat untersucht, blieb allerdings erfolglos.^[197] In einem zweiten Versuch wurde auf einen Gold-Katalysator zurückgegriffen, wobei auch hierbei kein Umsatz verzeichnet werden konnte (Schema 137).^[193] Die

umgekehrte Reihenfolge der Reaktionsschritte (Meyer-Schuster-Umlagerung → Fmoc-Abspaltung) oder die Erhöhung der Lewis-Säure auf (über)stöchiometrische Mengen (mind. 2 Äq.) hätte eine Wende herbeibringen können, da eine Koordination der Lewis-Säure an den freien Aminen nicht auszuschließen war.



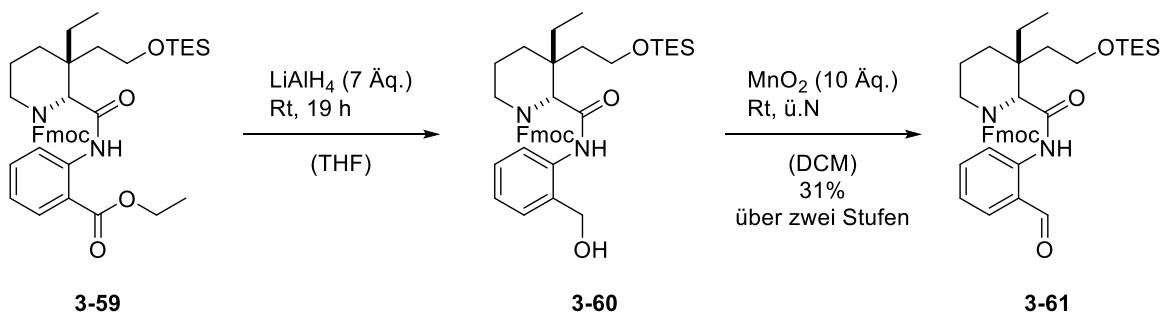
Schema 137: Versuchten Meyer-Schuster-Umlagerungen von 3-64. [193,197]

Angesichts der erfolglosen Meyer-Schuster-Umlagerung wurde erneut auf das Amid **3-59** zurückgegriffen. Zum Aufbau des *Michael*-Systems sollte eine Reduktion des Esters zum Aldehyd **3-61** mit DIBAL-H (Diisobutylaluminiumhydrid) durchgeführt werden.^[198] Die Verwendung von DIBAL-H führte jedoch nicht zum gewünschten Aldehyd **3-61**, sondern lediglich zu einer partiellen Abspaltung der TES-Schutzgruppe, die auf den *Lewis-aciden* Charakter des Reduktionsmittels zurückgeführt werden könnte (Schema 138).



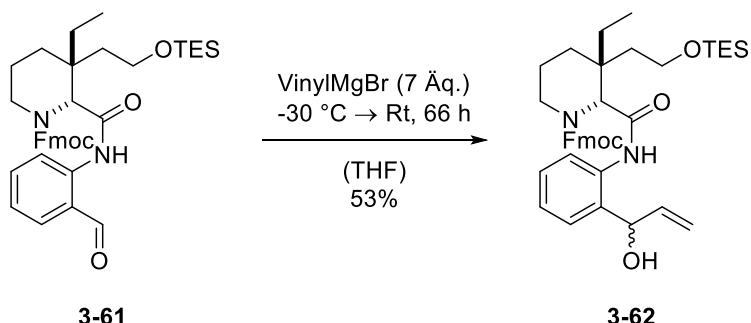
Schema 138: Missglückte DIBAL-H Reduktion des Esters **3-59**.^[198]

Letztendlich konnte der Aldehyd **3-61** über die Reduktion des Esters **3-59** zum Alkohol **3-60** mit Lithiumaluminiumhydrid gefolgt von der Oxidation des Letzteren zum Aldehyd **3-61** über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 31% hergestellt werden (Schema 139).^[199,200]



Schema 139: Synthese des Aldehyds **3-61**.^[199,200]

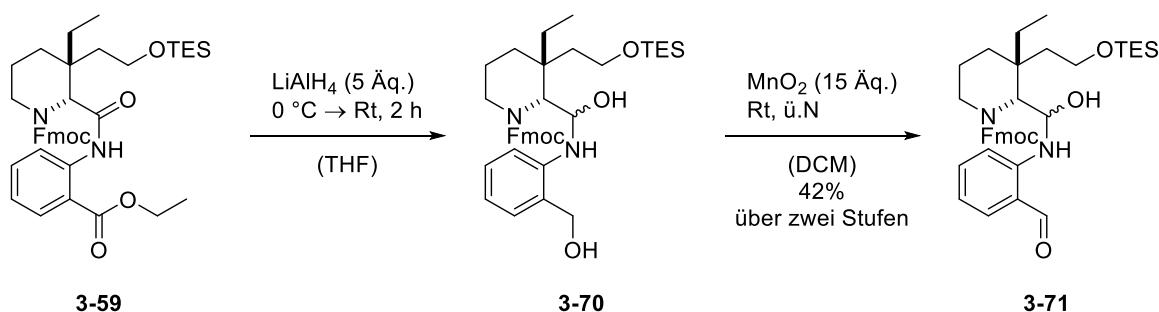
Der Aldehyd **3-61** wurde anschließend mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt (Schema 140). Der Umsatz konnte selbst nach 66 Stunden Reaktionszeit unter Zugabe von 7 Äquivalenten Vinylmagnesiumbromid nicht zur Vollständigkeit vorangetrieben werden. Nichtsdestotrotz konnte der Allylalkohol **3-62** mit einer Ausbeute von 53% isoliert und über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und HR-MS nachgewiesen werden.^[201]



Schema 140: Synthese des Allylalkohols **3-62**.^[201]

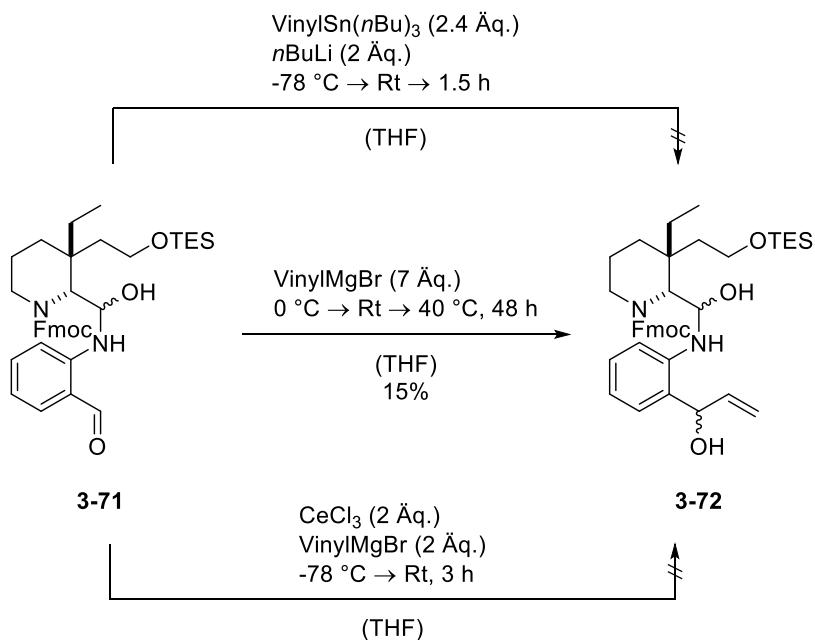
Die Reaktionssequenz konnte bis zum Amid **3-59** reproduziert werden, die Reduktion von **3-59** und folgende benzylische Oxidation führte allerdings im zweiten Versuch nicht zum Aldehyd **3-61**, sondern zum Halbaminal **3-70**, was vermutlich einer präparativen Änderung im Vergleich zum ersten Versuch der Reduktion von **3-59** zu verantworten war (Schema 141). So wurde im ersten Testlauf das Lithiumaluminiumhydrid in weitaus mehr und kleineren Portionen dem

Reaktionsgemisch über eine größere Zeitspanne zugesetzt. Im Vergleich dazu erfolgte die Zugabe des Reduktionsmittels im zweiten Anlauf in einem Schub in überstöchiometrischen Mengen. Diese kleine aber entscheidende Änderung sorgte höchstwahrscheinlich für eine zu hohe punktuelle Konzentration an Lithiumaluminiumhydrid in der Reaktionslösung, die im Umkehrschluss eine Überreduktion zur Folge hatte. Nach anknüpfender Oxidation von **3-70** mit Mangan(IV)-oxid konnte der Aldehyd **3-71** mit 42% über zwei Stufen isoliert und über ^1H -NMR-Spektroskopie, ^{13}C -NMR-Spektroskopie und HR-MS verifiziert werden. Die bemerkenswert stabile Natur des Halbaminals **3-71** erlaubte eine Fortführung der linearen Reaktionssequenz, zumal das Halbaminal spätestens bei der geplanten IBX-Oxidation wieder zum Amid oxidiert werden würde.



Schema 141: Versuchte Reproduktion der Synthese des Aldehyds **3-61**. Die Reduktions-Oxidations-Sequenz führte hier zum Aldehyd **3-71**.

Die *Barbier*-Reaktion des Aldehyds **3-71** entwickelte sich schließlich zum „Flaschenhals“ der Totalsynthese, die auch nach einem Wechsel der Strategie nur 15% des Allylalkohols **3-72** hervorbrachte und die letzten Reste des Aldehyds **3-71** einforderte (Schema 142).^[201–203] An dieser Stelle kam die Totalsynthese ausgehend vom Lactol **3-22** zum Erliegen und konnte mangels Zeit nicht fortgeführt werden.



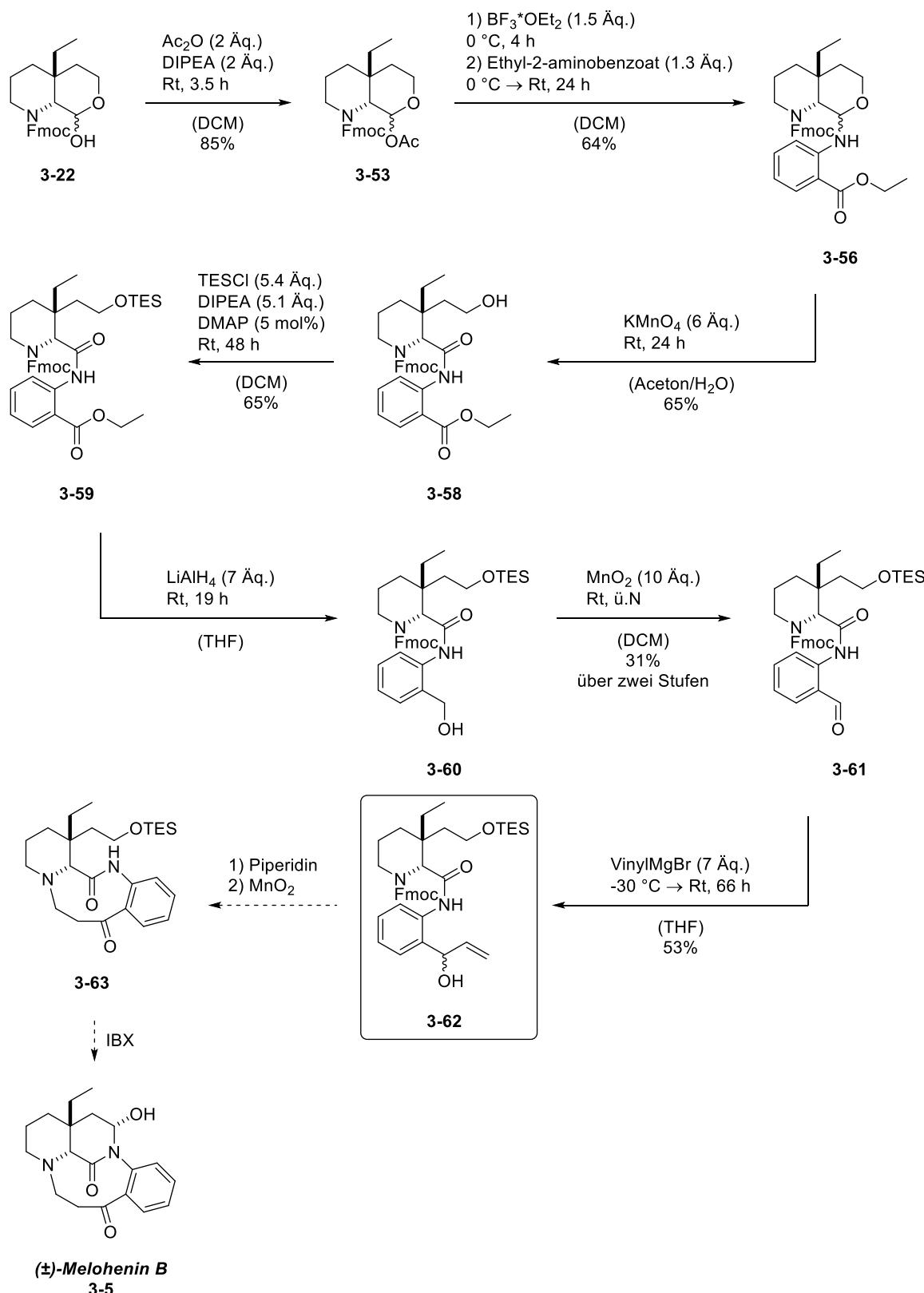
Schema 142: Versuchte Barbier-Reaktionen des Aldehyds **3-71**.^[201–203]

3.5. Zusammenfassung und Ausblick

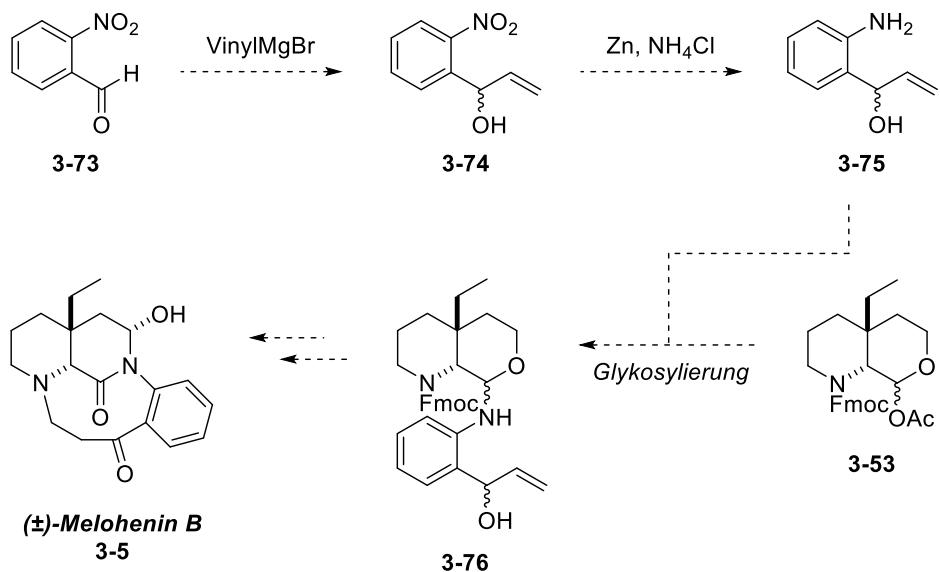
Aufbauend auf den Vorarbeiten von *A. Palisse* und *S. Schlempp* konnte ausgehend von Lactol **3-22** die lineare Reaktionssequenz zur Totalsynthese des Naturstoffs um sieben weitere Stufen ausgeweitet werden (Schema 143). Unterdessen wurde die problematische Öffnung des Lactols **3-22** umgangen und das Pipecolinsäureamid **3-59** über eine Glykosylierungs-Oxidations-Sequenz zuverlässig aufgebaut. Die Studien kamen mangels Zeit und Material beim Allylalkohol **3-62** zum erliegen, wobei zur Totalsynthese des Naturstoffs von diesem Punkt aus nur drei weitere Stufen nötig gewesen wären.

Für zukünftige Studien könnte die gezeigte Reaktionssequenz bis zum Allylalkohol **3-62** reproduziert und die letzten drei Reaktionen zum Naturstoff durchgeführt werden. Alternativ könnte der konvergente Schlüsselschritt, die Glykosylierung, effizienter gestaltet werden. So könnte ausgehend von Nitrobenzaldehyd **3-73** der Vinylalkohol **3-75** über eine literaturbekannte Synthese hergestellt und mit dem Acetat **3-53** zum Allylalkohol **3-76** umgesetzt werden (Schema 144). Die problematische Reduktion des Benzoesäure-Esters **3-59** und die gleichermaßen schwierige *Grignard*-Reaktion von **3-61** würden so umgangen werden. Der

Allylalkohol **3-76** ließe sich im Optimalfall in nur vier weiteren Stufen zum Naturstoff überführen.



Schema 143: Ergebnisse der Studien zur Totalsynthese von Melohenin B.

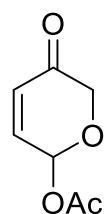


Schema 144: Alternativer Weg zum Naturstoff über die Glykosylierung von 3-53 mit 3-75.

3.6. Experimenteller Teil 3

3.6.1. Versuchsdurchführungen und spektroskopische Daten

5-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl-acetat [3-31]



C₇H₈O₄

156.14 g/mol

Methode 1:

Furfurylalkohol **3-16** (10.0 ml, 113 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.5 mol/L) und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. *m*CPBA (28.6 g, 124 mmol, 1.1 Äq.) wurde unter Rühren portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung fünf Stunden bei 0 °C gerührt. Schließlich wurde die Reaktionslösung auf -78 °C heruntergekühlt und die ausgefallene *m*CBA abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter verminderter Druck entfernt und 12.9 g (113 mmol, >99%) des Dihydropyrans **3-30** erhalten. Dieses wurde sofort in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.4 mol/L) und das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt. Pyridin (18.3 ml, 226 mmol, 2 Äq.) und Essigsäureanhydrid (32.0 ml, 339 mmol, 3 Äq.) wurden nacheinander hinzugegeben und das resultierende Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde

säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), sodass 12.5 g (80.2 mmol, 71% über zwei Stufen) der Dihydropyranose **3-31** erhalten werden konnten.

Methode 2:

Furfurylalkohol **3-16** (10.0 ml, 113 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF/Wasser (2:1, $c = 0.25$ mol/L) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und Natriumhydrogencarbonat (33.2 g, 395 mmol, 3.5 Äq.) hinzugegeben. NBS (18.1 g, 102 mmol, 0.9 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.35$ mol/L) und die resultierende Lösung über einen Tropftrichter langsam dem Reaktionsgemisch unter Rühren zugeführt (Kleinstmengen NBS, die sich nicht gelöst hatten, wurden nach Ende der Zugabe in einem Rutsch mit etwas Dichlormethan dem Reaktionsgemisch zugegeben). Nachdem das NBS komplett hinzugegeben wurde, wurde noch 15 Minuten weitergerührt. Schließlich wurden Essigsäureanhydrid (21.3 ml, 226 mmol, 2 Äq.) und DMAP (690 mg, 5.64 mmol, 0.05 Äq.) zugesetzt und das resultierende Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde so lange festes Natriumhydrogencarbonat (*Vorsicht, starke Gasentwicklung! → Langsame Zugabe*) hinzugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu verzeichnen war. Dann wurde mit reichlich Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2 → 7:3), wobei 9.71 g (62.2 mmol, 55%) des gewünschten Produktes **3-31** über zwei Stufen erhalten werden konnten.

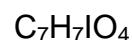
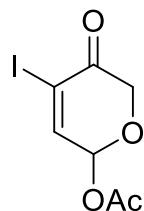
DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.38$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.46 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 17.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 17.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 193.4, 169.5, 142.3, 128.8, 86.7, 67.5, 20.9.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

4-Iodo-5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl-acetat [3-32]



282.03 g/mol

Die Dihydropyranose **3-31** (10.3 g, 65.8 mmol, 1 Äq.) wurde in Dichlormethan ($c = 0.25$ mol/L) gelöst und das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt. Pyridin (16.0 ml, 197 mmol, 3 Äq.) wurde zugesetzt gefolgt von Iod (28.4 g, 112 mmol, 1.7 Äq.) portionsweise. Nachdem das Iod komplett zugegeben wurde, wurde für weitere drei Stunden bei 0 °C gerührt. Schließlich wurde mit reichlich Ammoniumchlorid-Lösung gequenched und das zweiphasige System für zwei weitere Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Ammoniumchlorid-Lösung, Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Danach wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2). 14.6 g (51.8 mmol, 79%) des Vinyliodids **3-32** konnten isoliert werden.

*Das Vinyliodid **3-32** sollte entweder direkt weiter umgesetzt werden oder unter Lichtausschluss bei -20 °C gelagert werden. Rückstände an Pyridin beschleunigen die Zersetzung des Materials.*

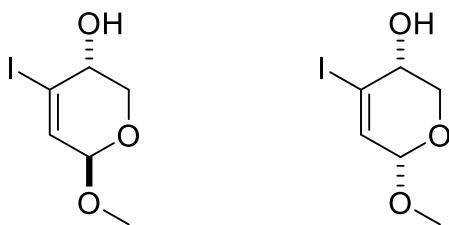
DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.6$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.65 (dd, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 16.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 16.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.16 – 2.13 (m, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 187.1, 169.3, 150.9, 103.9, 88.6, 67.1, 21.0.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

***trans*-(±)-4-Iodo-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol [3-33] und *cis*-(±)-4-Iodo-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol [3-33']**



256.04 g/mol

Das Vinyliodid **3-32** (5.55 g, 19.7 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus DCM/MeOH gelöst (4:1, c = 0.25 mol/L). Das Reaktionsgemisch wurde auf -78 °C gekühlt und Cer(III)-chlorid-heptahydrat (9.53 g, 25.6 mmol, 1.3 Äq.) wurde hinzugegeben. Natriumborhydrid (967 mg, 25.6 mmol, 1.3 Äq.) wurde portionsweise zugegeben, das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch drei Stunden gerührt, wobei es sich in dieser Zeit auf Raumtemperatur erwärmte. Unter Zugabe von Wasser wurde gequencht und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Weiterhin wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3 → 6:4). 3.55 g (13.9 mmol, 70%) des *trans*-Produktes **3-33** und 669 mg (2.61 mmol, 13%) des *cis*-Produktes **3-33'** konnten isoliert werden.

***trans*-Produkt 3-33:**

DC (CH/EE 6:4, CAM): R_f = 0.31

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 3.3, 0.5 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 12.2, 2.6, 0.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.89 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.1, 1.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 137.6, 102.3, 96.2, 70.8, 64.2, 55.8.

cis-Produkt **3-33'**:

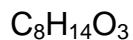
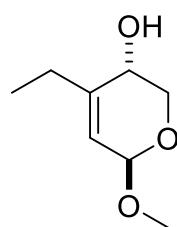
DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): R_f = 0.45

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.47 (dd, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (ddd, *J* = 2.9, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 11.2, 8.2, 0.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 137.4, 108.9, 97.3, 68.2, 63.8, 55.9.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(±)-4-Ethyl-6-methoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-ol [3-34]



158.20 g/mol

Der *trans*-Alkohol **3-33** (6.90 g, 27.0 mmol, 1 Äq.) und Pd(dppf)Cl₂*DCM (660 mg, 0.81 mmol, 0.03 Äq.) wurden in trockenem THF vorgelegt (c = 0.15 mol/L). Die resultierende Reaktionslösung wurde 30 Minuten mit Stickstoff begast und schließlich auf -20 °C gekühlt. Unter Stickstoff-Atmosphäre wurde Diethylzink (1 M Lösung in Hexan, 29.6 ml, 29.6 mmol, 1.1 Äq.) über eine Zeitspanne von 30 Minuten der Reaktionslösung tropfenweise zugeführt. Die Reaktionslösung [263]

wurde sechs Stunden gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Es wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und mit Wasser weiter verdünnt, bevor die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert wurde. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), sodass 2.72 g (17.2 mmol, 64%) des gewünschten Produktes **3-34** isoliert werden konnten.

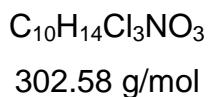
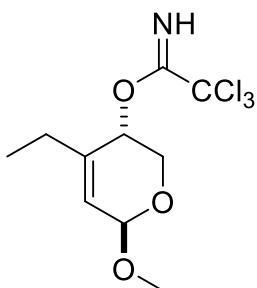
DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.22$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 5.52 (dt, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.83 (ddd, $J = 2.8, 1.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.02 (ddd, $J = 12.1, 2.3, 0.5$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 12.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.28 (dqt, $J = 16.4, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 143.4, 120.6, 95.1, 64.8, 64.5, 55.7, 26.6, 11.5.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(±)-4-Ethyl-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl-2,2,2-trichloroacetimidat [3-35]



Der Alkohol **3-34** (2.64 g, 16.7 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.17$ mol/L). Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und Natriumhydrid (60% Dispersion auf Mineralöl, 66.7 mg, 1.67 mmol, 0.1 Äq.) hinzugegeben. Trichloracetonitril (1.88 ml, 18.4 mmol, 1.1 Äq.) wurde langsam zugetropft und die resultierende Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Schließlich wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und für 30 Minuten weitergerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde schließlich über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 8:2) lieferte 4.29 g (14.2 mmol, 85%) des gewünschten Imidats **3-35**.

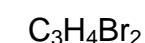
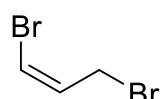
DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.67$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.39 (s, 1H), 5.78 (dt, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.96 (dt, $J = 3.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 13.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 13.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 162.7, 138.6, 124.2, 95.1, 91.6, 70.7, 60.5, 55.7, 26.6, 11.4.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(Z)-1,3-Dibromoprop-1-en [3-39]



199.87 g/mol

Methylpropiolat **3-36** (8.00 ml, 95.7 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Acetonitril gelöst ($c = 1$ mol/L). Essigsäure (6.03 ml, 105 mmol, 1.1 Äq.) wurde zugesetzt gefolgt von Lithiumbromid (9.15 g, 105 mmol, 1.1 Äq.) und das resultierende Gemisch wurde 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war wurde mit reichlich Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde zuletzt über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt (maximal bis auf 200 mbar, da das Produkt flüchtig ist). 14.7 g (89.0 mmol, 93%) des Vinylbromids **3-37** konnten isoliert werden und wurden direkt weiter umgesetzt.

In einer trockenen Apparatur bestehend aus einem Zweihalskolben und einem Rückflusskühler wurde Lithiumaluminiumhydrid (766 mg, 20.2 mmol, 1 Äq.) unter einer Stickstoff-Atmosphäre in trockenem THF ($c = 0.5$ mol/L) suspendiert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und das Vinylbromid **3-37** (3.33 g, 20.2 mmol, 1 Äq.) in THF gelöst ($c = 1$ mol/L) tropfenweise der Suspension zugeführt. Nach erfolgter Zugabe wurde drei Stunden bei 0 °C gerührt und mit Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether dreimal extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt (maximal bis auf 200 mbar, da das Produkt flüchtig ist) und 1.81 g (13.2 mmol, 66%) des gewünschten Produktes **3-38** erhalten. Das Produkt wurde direkt weiter umgesetzt.

NBS (9.28 g, 52.1 mmol, 1.5 Äq.) wurde in Dichlormethan vorgelegt ($c = 0.3$ mol/L) und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Dimethylsulfid (4.72 ml, 64.3 mmol, 1.85 Äq.) wurde langsam zugetropft und nach erfolgter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf -20 °C gekühlt. Der Allylalkohol **3-38** (68%, 7.00 g, 34.8 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan gelöst ($c = 0.3$ mol/L) wurde dann tropfenweise dem Reaktionsgemisch zugeführt und die resultierende Lösung über Nacht weitergerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Schließlich wurde reichlich Wasser zugesetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt (maximal bis

300 mbar, Badtemperatur auf 30 °C). Das Rohprodukt wurde per Flash-Säulenchromatographie (Elution mit Pentan) aufgereinigt, sodass 4.05 g (16.8 mmol, 48%) des Allylbromids **3-39** mit einer Reinheit von 83% erhalten werden konnten.

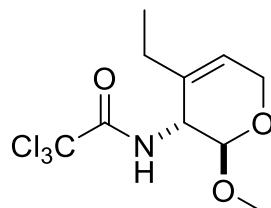
DC (*n*-Pantan, KMnO₄): R_f = 0.9

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.45 – 6.36 (m, 2H), 4.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 130.5, 113.2, 27.4.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(±)-2,2,2-Trichloro-N-(4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)acetamid
[3-40]



302.58 g/mol

Das Imidat **3-35** (1.56 g, 5.15 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem *o*-Dichlorbenzol gelöst (c = 0.15 mol/L). Cäsiumcarbonat (336 mg, 1.03 mmol, 0.2 Äq.) wurde zugesetzt und die resultierende Suspension 17 Stunden bei 170 °C gerührt. Nachdem das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde es direkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Zuerst wurde das Lösungsmittel mit Cyclohexan eluiert. Anschließend wurde das Produkt abgetrennt (CH:EE 8:2 → 6:4), sodass 1.33 g (4.40 mmol, 85%) des Allylamins **3-40** isoliert werden konnten.

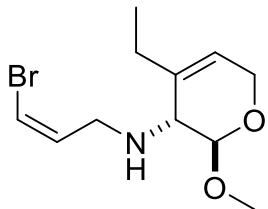
DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.31

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 4.11 (dq, *J* = 16.5, 2.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 161.8, 133.3, 122.5, 99.3, 92.6, 59.4, 56.2, 50.0, 27.1, 11.6.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(±)-(Z)-N-(3-Bromoallyl)-4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-amin
[3-42]



276.17 g/mol

Allylamin **3-40** (2.65 g, 8.76 mmol, 1 Äq.) wurde in MeOH gelöst (c = 0.2 mol/L). 3 M Natronlauge (14.6 ml, 43.8 mmol, 5 Äq.) wurde zugesetzt und die resultierende Reaktionslösung wurde 24 Stunden bei 55 °C gerührt. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M Salzsäure sauer gestellt und die wässrige Phase mit Dichlormethan gewaschen. Dann wurde die wässrige Phase mit 2 M Natronlauge wieder basisch gestellt und mit Diethylether viermal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt (maximal bis 300 mbar, da das Produkt flüchtig ist). Das so erhaltene Allylamin **3-41** wurde direkt weiter umgesetzt.

1.34 g (8.52 mmol, 1 Äq.) des Allylamins **3-41** (*Rohprodukt*) wurden in trockenem THF gelöst (c = 0.15 mol/L). Kaliumcarbonat (1.53 g, 11.1 mmol, 1.3 Äq.) wurde zugesetzt gefolgt vom Allylbromid **3-39** (2.22 g, 11.1 mmol, 1.3 Äq.) und die

resultierende Suspension wurde 66 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde reichlich Wasser zugesetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), wobei 1.16 g (4.2 mmol, 48% über zwei Stufen) des gewünschten Produktes **3-42** erhalten werden konnten.

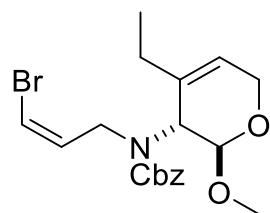
DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.23

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 6.29 – 6.20 (m, 2H), 5.52 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.06 (ddddd, J = 16.6, 9.6, 7.3, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 136.0, 133.7, 119.7, 109.4, 99.5, 59.6, 56.1, 56.0, 46.3, 26.9, 11.6.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(±)-Benzyl-(Z)-(3-bromoallyl)(4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)carbamat [3-43]



410.31 g/mol

Das Allylamin **3-42** (750 mg, 2.72 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.1 mol/L). Nacheinander wurden DIPEA (693 µl, 3.94 mmol, 1.45 Äq.) und N-(Benzylloxycarbonyloxy)succinimid (898 mg, 3.53 mmol, 1.3 Äq.)

zugegeben und die resultierende Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde Wasser hinzugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), wobei 1.07 g (2.60 mmol, 96%) des gewünschten Produktes **3-43** isoliert werden konnten.

DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.7$

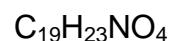
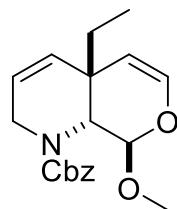
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.⁵) δ [ppm]: 7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.22 – 6.05 (m, 2H), 5.80 – 5.72 (m, 1H), 5.23 – 5.16 (m, 2H), 4.64 (dd, $J = 18.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 52.7$ Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 3H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 2H), 1.01 (dt, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen. Mit * markierten Signale sind nicht betroffen.) δ [ppm]: 156.9, 156.4, 136.7, 136.6, 133.0*, 132.6, 132.5, 128.6*, 128.2*, 128.0, 127.9, 123.6, 123.4, 107.7, 107.6, 101.1, 100.9, 67.7, 67.5, 59.8, 59.7, 55.8*, 54.7, 54.4, 43.8, 43.2, 26.6, 26.5, 11.1*.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

⁵ Moleküle, die von einer Rotationsisomerie betroffen waren, ergaben je zwei (oder mehr) Signale im ¹³C-NMR-Spektrum pro Kohlenstoff-Atom. Eine Zuordnung der Signale zu einem Kohlenstoffatom war dennoch möglich. Bei einer „ausgeprägten Rotationsisomerie“ war die Aufspaltung der Signale so gravierend, dass eine Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Kohlenstoffatomen nicht möglich war. In diesem Fall wurde die Gesamtheit der Signale als „Fingerabdruck“ (Fingerprint) für das jeweilige Molekül betrachtet. Eine Unterscheidung zwischen Stereo- und Rotationsisomeren war nicht möglich.

(\pm)-Benzyl-4a-ethyl-8-methoxy-2,4a,8a-tetrahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridine-1-carboxylat [3-44]



329.40 g/mol

In einer ausgeheizten Rückfluss-Apparatur wurde das Vinylbromid **3-43** (1.50 g, 3.66 mmol, 1 Äq.) unter einer Argon-Atmosphäre in trockenem DMF (c = 0.07 mol/L) gelöst. *N,N*-Dicyclohexylmethylamin (3.23 ml, 14.6 mmol, 4 Äq.) und der *Hermann-Beller*-Katalysator (177 mg, 0.18 mmol, 0.05 Äq.) wurden nacheinander zugegeben und das resultierende Gemisch wurde 16 Stunden bei 140 °C gerührt. Nachdem sich die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, wurde mit reichlich Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt wurde, wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), sodass 1.10 g (3.33 mmol, 91%) des gewünschten bicyclischen Produktes **3-44** erhalten werden konnten.

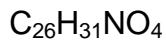
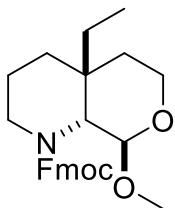
DC (CH/EE 7:3, KMnO₄): R_f = 0.59

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.38 – 7.26 (m, 5H), 6.29 (dd, J = 15.1, 6.0 Hz, 1H), 5.63 – 5.45 (m, 2H), 5.25 – 5.16 (m, 2H), 4.68 (dd, J = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.23 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 4H), 1.45 (dqd, J = 26.7, 7.2, 4.7 Hz, 2H), 0.84 (dt, J = 56.7, 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen. Mit * markierten Signale sind nicht betroffen.) δ [ppm]: 156.6, 156.4, 141.0, 140.8, 137.1, 137.0, 132.8, 132.4, 128.6, 128.5, 128.1*, 127.9, 127.9, 127.8, 119.3, 118.8, 107.5, 107.4, 98.6, 98.5, 67.4, 67.3, 57.2, 56.7, 54.9, 54.2, 40.5, 40.5, 39.9, 39.8, 32.1, 31.8, 8.5, 8.3.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(±)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-4a-ethyl-8-methoxyoctahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridin-1-carboxylat [3-46]



421.54 g/mol

Der Bicyclus **3-44** (537 mg, 1.63 mmol, 1 Äq.) wurde in Ethylacetat vorgelegt (c = 0.11 mol/L). Der Reaktionslösung wurde Pd/C (10%, 173 mg, 0.16 mmol, 0.1 Äq.) zugesetzt und das Reaktionsgefäß im Autoklaven platziert. Der Autoklav wurde versiegelt und mit Wasserstoff so lange geflutet, bis ein Druck von 300 psi erreicht war. Die Reaktionslösung wurde bei diesem Druck 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Zurück blieb der reduzierte Bicyclus **3-45** (282 mg, 1.42 mmol), der ohne jegliche Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt wurde.

Der Bicyclus **3-45** (282 mg, 1.42 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.1 mol/L). Der Reaktionslösung wurden nacheinander *N*-(Fluorenyl-9-methoxycarbonyloxy)succinimid (633 mg, 1.84 mmol, 1.3 Äq.) und Triethylamin (216 µl, 1.56 mmol, 1.1 Äq.) zugesetzt und das resultierende Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und die

wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 95:5 → 9:1), sodass 565 mg (1.34 mmol, 82% über zwei Stufen) des Bicyclus **3-46** isoliert werden konnten.

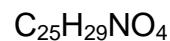
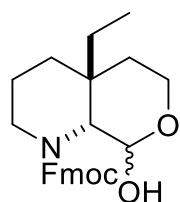
DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): R_f = 0.42

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.79 – 7.70 (m, 3H), 7.59 (ddq, J = 7.5, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (ttd, J = 7.4, 4.4, 1.2 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 17.4, 8.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (ttd, J = 14.3, 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.83 (td, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.91 – 1.19 (m, 7H), 0.79 (td, J = 7.5, 6.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen. Mit * markierten Signale sind nicht betroffen.) δ [ppm]: 157.1, 156.2, 144.6, 144.3, 144.2, 141.5, 141.4, 127.6, 127.1, 125.7, 125.5, 125.2, 125.1, 120.0, 119.9, 119.9, 98.9, 98.8, 67.9, 67.0, 61.5*, 59.6*, 58.5*, 56.6, 56.5, 47.7, 47.5, 39.9, 39.6, 35.8*, 35.4, 35.3, 30.0, 29.7, 25.6, 25.5, 21.0, 20.8, 7.1, 7.0.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(±)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-4a-ethyl-8-hydroxyoctahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridin-1-carboxylat [3-22]



407.51 g/mol

Der Bicyclus **3-46** (380 mg, 0.90 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF/Wasser (1:1, $c = 0.15$ mol/L) vorgelegt. Essigsäure (13.1 ml, 228 mmol, 253 Äq.) wurde hinzugegeben und die resultierende Reaktionslösung wurde zunächst 24 Stunden bei 85 °C und nochmal über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da in der Reaktionskontrolle weiterhin Startmaterial sichtbar war, wurde noch einmal über Nacht bei 90 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde unter Rühren portionsweise Kaliumcarbonat zugesetzt, bis kaum noch Gasbildung zu verzeichnen war. Das wässrige Gemisch wurde dann dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Zuletzt wurde über Natriumsulfat und Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt, sodass 351 mg (0.86 mmol, 96%) des gewünschten Lactols **3-22** in ausreichend reiner Form erhalten werden konnten.

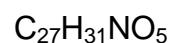
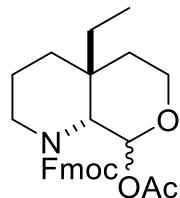
DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): $R_f = 0.1$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.59 (dt, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.86 (dd, $J = 132.5, 8.7$ Hz, 1H), 4.58 (h, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.02 (ddd, $J = 37.4, 13.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.78 – 3.56 (m, 2H), 2.97 – 2.67 (m, 1H), 1.83 – 1.18 (m, 8H), 0.66 (dt, $J = 161.6, 7.5$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen. Mit * markierten Signale sind nicht betroffen.) δ [ppm]: 158.2, 156.3, 144.4, 144.2, 144.0, 141.5*, 128.1, 127.8, 127.8, 127.5, 127.4, 127.2, 125.1, 125.1, 124.7, 124.7, 120.2, 120.1, 120.1, 120.1, 93.1, 91.8, 67.7, 67.0, 61.8, 61.7, 61.4, 61.3, 47.6, 47.5, 40.2, 39.4, 36.0, 35.8, 35.4, 35.1, 30.2, 29.6, 25.6, 25.3, 20.6, 20.4, 7.0, 6.7.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[176]

(\pm)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-8-acetoxy-4a-ethyloctahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridin-1-carboxylat [3-53]



449.55 g/mol

Das Lactol **3-22** (321 mg, 0.79 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.3$ mol/L). Nacheinander wurden Essigsäureanhydrid (149 μl , 1.58 mmol, 2 Äq.), DIPEA (277 μl , 1.58 mmol, 2 Äq.) und DMAP (9.62 mg, 0.08 mmol, 0.1 Äq) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), wobei 301 mg (0.67 mmol, 85%) des Acetates **3-53** isoliert werden konnten.

Das Produkt ist selbst bei -20 °C bedingt stabil und sollte zügig weiter umgesetzt werden.

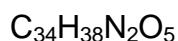
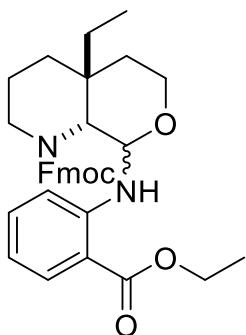
DC (CH/EE 6:4, KMnO_4): $R_f = 0.42$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.77 (dt, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 2H), 7.68 (td, $J = 7.5, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.55 (ddq, $J = 16.8, 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.40 (dddt, $J = 8.6, 5.8, 2.9, 1.0$ Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 6.09 (dd, $J = 9.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 3H), 2.86 (td, $J = 37.4, 13.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.87 (tdd, $J = 15.2, 9.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.78 – 1.10 (m, 7H), 0.79 (td, $J = 7.5, 5.6$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.)
δ [ppm]: 170.1, 169.8, 156.6, 156.0, 144.2, 143.9, 141.5, 141.5, 127.9, 127.8, 127.2, 127.2, 125.4, 125.1, 125.1, 124.9, 120.1, 120.0, 90.1, 89.7, 67.9, 67.2, 62.5, 62.5, 58.5, 57.7, 47.6, 47.5, 40.0, 39.7, 36.0, 36.0, 34.9, 34.8, 29.8, 29.6, 25.3, 25.1, 21.2, 21.1, 20.7, 20.4, 7.0, 6.9.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₂₇H₃₁NNaO₅ (M+Na⁺): 472.2094, gefunden: 472.2090.

(±)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-8-((2-(ethoxycarbonyl)phenyl)amino)-4a-ethyloctahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridin-1-carboxylat [3-56]



554.69 g/mol

Das Acetat **3-53** (270 mg, 0.60 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.1 mol/L). Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und BF₃*OEt₂ (111 µl, 0.90 mmol, 1.5 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde vier Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend wurde Ethyl-2-aminobenzoat (109 µl, 0.78 mmol, 1.3 Äq.) der Reaktionslösung tropfenweise zugeführt. Das resultierende Gemisch wurde 24 Stunden gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmte. Schließlich wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenched und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), wobei 212 mg (0.38 mmol, 64%) des gewünschten Produktes **3-56** erhalten werden konnten.

DC (CH/EE 8:2, KMnO₄): R_f = 0.36

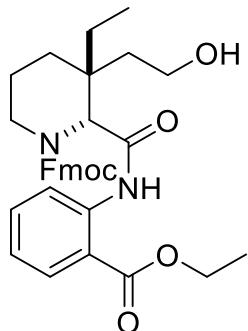
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 8.44 (dd, J = 68.8, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 30.8, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.09 (m, 5H), 6.89 (ddd, J = 9.8, 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.63 (m, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 4.37 – 4.20 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 1H), 3.91 – 3.75 (m, 2H), 2.74 (dtd, J = 37.5, 13.5, 3.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.01 (m, 10H), 0.84 (dt, J = 9.3, 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 168.0, 156.3, 149.3, 145.3, 144.2, 141.4, 134.4, 131.5, 127.7, 127.6, 127.0, 125.7, 125.3, 125.1, 120.0, 116.8, 112.8, 112.6, 112.3, 79.2, 78.6, 68.2, 61.7, 60.4, 59.3, 57.9, 47.4, 39.4, 36.0, 35.7, 35.4, 30.7, 27.1, 24.7, 21.0, 20.6, 14.5, 14.2, 7.1.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 3339, 2940, 2869, 1690, 1584, 1516, 1450, 1424, 1244, 1098, 1073, 757, 740.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₄H₃₈N₂NaO₅ (M+Na⁺): 577.2673, gefunden: 577.2674.

(\pm)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl-2-((2-(ethoxycarbonyl)phenyl)carbamoyl)-3-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-carboxylat [3-58]



$C_{34}H_{38}N_2O_6$

570.69 g/mol

Das *N*,*O*-Aminal **3-56** (27.0 mg, 0.05 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Aceton/Wasser (7:3, $c = 0.02$ mol/L) gelöst. Kaliumpermanganat (46.2 mg, 0.29 mmol, 6 Äq.) wurde hinzugegeben und die Suspension 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit verdünnter Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3). 18.0 mg (0.03 mmol, 65%) des gewünschten Produktes **3-58** konnten isoliert werden.

Das Produkt ist instabil und sollte nach Isolation zeitnah umgesetzt werden.

DC (CH:EE 6:4, CAM): $R_f = 0.44$

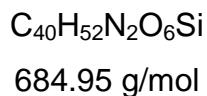
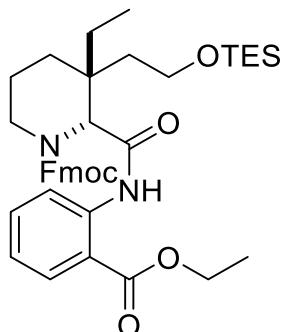
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, Signale sind von Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 8.47 (dd, $J = 121.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.96 – 7.77 (m, 2H), 7.70 – 7.11 (m, 7H), 6.91 (dd, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 – 6.62 (m, 1H), 5.20 (ddd, $J = 27.0, 9.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 76.8, 11.6$ Hz, 1H), 4.38 – 4.05 (m, 5H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 2.75 (dtd, $J = 30.7, 13.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.02 (td, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.78 – 1.10 (m, 10H), 0.79 (dt, $J = 45.1, 7.6$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, mit * markierten Signale sind von Rotationsisomerie betroffen, Amid-Signal fehlt.) δ [ppm]: 169.0, 156.6, 149.5, 147.0*, 146.3*, 140.0*, 139.8*, 134.9, 131.7, 129.4*, 129.1*, 127.9*, 127.7*, 125.4, 124.3, 120.2*, 120.2*, 117.0, 112.7*, 111.6*, 80.9, 78.1, 72.4, 61.6, 61.2, 59.6, 39.8, 35.8*, 35.8*, 30.3, 24.9, 20.5, 14.3*, 14.3*, 6.9.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 3358, 2936, 2870, 1691, 1585, 1517, 1450, 1424, 1259, 1246, 1097, 1074, 757, 737.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₄H₃₈N₂NaO₆ (M+Na⁺): 593.2622, gefunden: 593.2621.

(±)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-2-((2-(ethoxycarbonyl)phenyl)carbamoyl)-3-ethyl-3-(2-((triethylsilyl)oxy)ethyl)piperidin-1-carboxylat [3-59]



Der primäre Alkohol **3-58** (115 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.2 mol/L). TESCI (182 µl, 1.08 mmol, 5.4 Äq.), DIPEA (181 µl, 1.02 mmol, 5.1 Äq.) und DMAP (1.23 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.) wurden der Reaktionslösung zugesetzt und das resultierende Gemisch 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 9:1) konnten 90 mg (0.13 mmol, 65%) des gewünschten Silyl-Ethers **3-59** erhalten werden.

DC (CH/EE 6:4, KMnO₄): R_f = 0.75

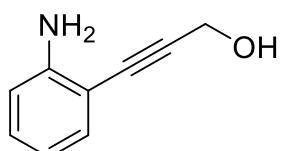
¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.95 (dd, J = 33.0, 7.3 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 11.9, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.16 (m, 4H), 6.80 (dd, J = 25.4, 8.5 Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 5.05 – 4.94 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 94.4, 10.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.10 (m, 3H), 3.89 (dd, J = 26.0, 11.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.59 – 3.35 (m, 1H), 2.48 (qd, J = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (dtd, J = 38.3, 13.9, 4.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.51 – 1.27 (m, 7H), 1.16 – 0.82 (m, 2H), 0.78 – 0.55 (m, 12H), 0.17 (dq, J = 25.8, 7.9 Hz, 6H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₂Cl₂, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 168.1, 156.3, 155.9, 149.9, 149.8, 147.4, 147.0, 140.9, 140.8, 140.6, 134.5, 134.4, 132.0, 131.6, 129.8, 129.7, 129.7, 129.5, 128.1, 128.1, 125.7, 125.6, 125.1, 120.3, 120.2, 120.2, 120.1, 117.0, 116.8, 113.4, 113.3, 112.9, 112.4, 82.6, 79.2, 78.9, 71.1, 70.6, 62.0, 61.9, 61.0, 60.8, 59.7, 58.5, 40.0, 39.6, 36.4, 36.1, 36.0, 35.9, 30.5, 30.3, 27.5, 25.6, 24.6, 21.2, 21.0, 14.7, 7.3, 7.0, 6.9, 6.4, 6.2, 6.1, 1.4.

IR (ATR) ν [cm⁻¹]: 2955, 1693, 1584, 1518, 1423, 1244, 1099, 1009, 737.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₄₀H₅₂N₂NaO₆Si (M+Na⁺): 707.3487, gefunden: 707.3483.

3-(2-Aminophenyl)prop-2-yn-1-ol [3-68]



C₉H₉NO

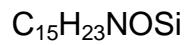
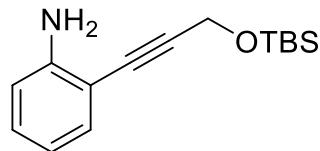
147.18 g/mol

o-Iodanilin **3-67** (1.00 g, 4.57 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF vorgelegt ($c = 0.4 \text{ mol/L}$). $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (160 mg, 0.23 mmol, 0.05 Äq.), Kupfer(I)-iodid (87.0 mg, 0.46 mmol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (2.53 ml, 18.3 mmol, 4 Äq.) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 30 Minuten mit Stickstoff begast. Anschließend wurde Propargylalkohol (264 μl , 4.57 mmol, 1 Äq.) tropfenweise zugegeben und das resultierende Gemisch unter Stickstoff-Atmosphäre sechs Stunden bei 60°C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{CH:EE} 7:3$) und 548 mg (3.72 mmol, 82%) des gewünschten Produktes **3-68** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 2H), 4.54 (s, 2H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[194]

2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)anilin [3-69]



261.44 g/mol

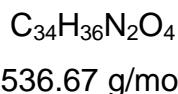
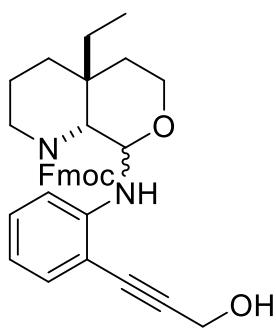
Propargylalkohol **3-68** (424 mg, 2.88 mmol 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.2 \text{ mol/L}$). TBSCl [*tert*-Butyldimethylsilylchlorid] (564 mg, 3.75 mmol, 1.3 Äq.) und Imidazol (314 mg, 4.61 mmol, 1.6 Äq.) wurden zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung quenched und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch

aufgereinigt (CH:EE 9:1), sodass 545 mg (2.08 mmol, 72%) des gewünschten Produktes **3-69** isoliert werden konnten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.^[195]

(±)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-4a-ethyl-8-((2-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)amino)octahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridin-1-carboxylat [3-64]



Das Acetat **3-53** (50.0 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan gelöst (c = 0.1 mol/L). Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und unter Stickstoff-Atmosphäre wurde BF₃*OEt₂ (18.5 µl, 0.15 mmol, 1.35 Äq.) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt und das Anilin **3-69** (37.8 mg, 0.14 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und schließlich mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2 → 7:3), sodass **3-64** als Diastereomerengemisch mit 20 mg (0.04 mmol, 34%) und 7 mg (0.01 mmol, 12%) der einzelnen Diastereomere erhalten werden konnte.

d.r. = 3:1

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.58 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.11 – 6.99 (m, 1H), 6.72 – 6.52 (m, 2H), 5.18 – 5.04 (m, 1H), 4.76 – 4.06 (m, 6H), 4.05 – 3.64 (m, 2H), 3.62 – 3.34 (m, 2H), 2.37 – 0.83 (m, 8H), 0.83 – 0.66 (m, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 157.8, 156.8, 156.4, 148.4, 148.3, 147.0, 144.4, 144.3, 144.2, 144.2, 144.0, 143.8, 141.5, 141.4, 132.4, 131.2, 129.9, 129.9, 129.6, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.2, 127.1, 125.2, 125.2, 125.0, 125.0, 124.9, 120.1, 120.0, 117.8, 117.6, 114.4, 114.4, 110.1, 108.2, 107.3, 98.2, 97.9, 94.6, 90.4, 90.3, 82.9, 82.8, 81.6, 78.5, 67.7, 67.3, 61.4, 58.6, 57.0, 56.8, 56.0, 55.8, 55.7, 51.5, 47.5, 47.5, 47.5, 40.7, 40.5, 40.1, 35.6, 35.6, 35.5, 35.4, 32.9, 30.9, 30.7, 30.2, 27.1, 25.2, 25.2, 25.1, 20.5, 20.0, 19.6, 7.1, 6.7, 6.6.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2943, 1690, 1450, 1423, 1347, 1313, 1271, 1145, 1097, 1031, 983, 758, 741.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₄H₃₆N₂NaO₄ (M+Na⁺): 559.2567, gefunden: 559.2568.

Diastereomer 2:

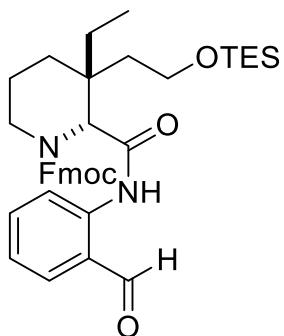
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.80 – 7.67 (m, 4H), 7.66 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.17 (m, 4H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 14.4, 8.7 Hz, 1H), 4.66 – 4.45 (m, 4H), 4.30 – 4.10 (m, 2H), 3.95 – 3.65 (m, 3H), 2.95 – 2.77 (m, 1H), 1.85 (qd, J = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 1.78 – 1.47 (m, 5H), 1.40 – 1.20 (m, 2H), 0.96 – 0.74 (m, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 157.2, 156.3, 148.5, 148.3, 144.6, 144.3, 144.1, 141.6, 141.4, 132.5, 132.3, 130.0, 130.0, 127.7, 127.6, 127.2, 125.6, 125.5, 125.1, 120.1, 120.0, 120.0, 119.9, 117.8, 117.7, 114.4, 114.3, 107.1, 107.0, 95.7, 95.4, 90.6, 90.2, 83.2, 82.8, 67.9, 66.9, 61.7, 59.4, 58.4, 56.5, 56.1, 47.8, 47.5, 40.0, 39.8, 35.9, 35.4, 35.2, 30.0, 29.8, 29.7, 27.1, 25.6, 20.9, 20.7, 7.1, 7.1.

IR (ATR) ̄ [cm⁻¹]: 2939, 2873, 1692, 1450, 1426, 1349, 1307, 1270, 1083, 982, 758, 741.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für C₃₄H₃₆N₂NaO₄ (M+Na⁺): 559.2567, gefunden: 559.2576.

(±)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-3-ethyl-2-((2-formylphenyl)carbamoyl)-3-(2-((triethylsilyl)oxy)ethyl)piperidin-1-carboxylat [3-61]



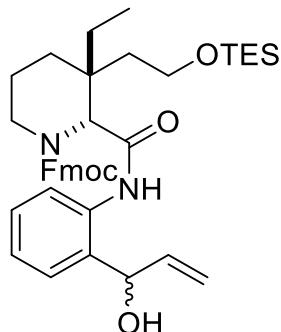
Der Ester **3-59** (28.0 mg, 0.04 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF gelöst (c = 0.14 mol/L). Lithiumaluminiumhydrid (3.10 mg, 0.08 mmol, 2 Äq.) wurde unter einer Stickstoff-Atmosphäre dem Reaktionsgemisch zugeführt und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. In der Reaktionskontrolle wurde ein unvollständiger Umsatz des Startmaterials detektiert, sodass weitere 2 Äq. an Lithiumaluminiumhydrid zugesetzt wurden. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde erneut Lithiumaluminiumhydrid (4.66 mg, 0.12 mmol, 3 Äq.) zugegeben und für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Schließlich war das Startmaterial in der Reaktionskontrolle nicht mehr sichtbar, sodass mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck wurde der Rückstand in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.1$ mol/L) und aktiviertes Mangan(IV)-oxid (35.7 mg, 0.41 mmol, 10 Äq.) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und ohne weitere Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), sodass 8.00 mg (0.01 mmol, 31% über zwei Stufen) des gewünschten Aldehyds **3-61** isoliert werden konnten.

Aufgrund einer ausgeprägten Zersetzungsneigung des Produktes wurde auf spektroskopische Analysen verzichtet und der Aldehyd direkt weiter umgesetzt.

DC (CH/EE 6:4, CAM): $R_f = 0.32$

(\pm)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl-3-ethyl-2-((2-(1-hydroxyallyl)phenyl)carbamoyl)-3-(2-((triethylsilyl)oxy)ethyl)piperidin-1-carboxylat [3-62]



$C_{40}H_{52}N_2O_5Si$
668.95 g/mol

Der Aldehyd **3-61** (8.00 mg, 0.01 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF gelöst ($c = 0.1$ mol/L). Das Reaktionsgemisch wurde auf -30 °C gekühlt und Vinylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF, 18.7 μ l, 0.02 mmol, 1.5 Äq.) wurde tropfenweise unter einer Stickstoff-Atmosphäre zugegeben. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Nach dieser [285]

Zeit konnte in der Reaktionskontrolle kein Umsatz verzeichnet werden, sodass sukzessive Vinylmagnesiumbromid hinzugegeben wurde, bis dies der Fall war. Insgesamt wurden weitere 68.7 μ l (0.07 mmol, 5.5 Äq) Vinylmagnesiumbromid über eine Zeitspanne von drei Stunden bei Raumtemperatur zugegeben und die Reaktion für weitere 62 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Schließlich war das Startmaterial kaum noch sichtbar, sodass mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), sodass 4.40 mg (0.01 mmol, 53%) des gewünschten Allylalkohols **3-62** erhalten werden konnten.

Aufgrund der Isolation von nur 4.4 mg an Substanz und ihrer begrenzten Stabilität wurde auf die Aufnahme eines ^{13}C -NMR-Spektrums verzichtet.

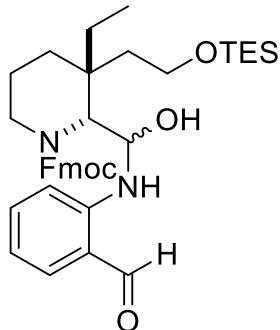
DC (CH/EE 6:4, CAM): R_f = 0.42

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.68 – 7.26 (m, 8H), 7.25 – 6.90 (m, 2H), 6.74 (ddt, J = 35.3, 15.5, 7.4 Hz, 1H), 6.53 – 6.19 (m, 1H), 6.11 – 5.90 (m, 1H), 5.33 – 5.13 (m, 1H), 5.07 – 4.90 (m, 2H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.54 – 4.19 (m, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.99 – 3.47 (m, 4H), 2.56 (dd, J = 28.4, 13.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.05 (m, 5H), 0.99 – 0.79 (m, 3H), 0.79 – 0.63 (m, 12H), 0.15 (dtd, J = 16.0, 8.0, 4.2 Hz, 6H).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2953, 2931, 2875, 1693, 1451, 1424, 1268, 1253, 1101, 1077, 1007, 737.

HR-MS (ESI) m/z: Berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 691.3538, gefunden: 691.3538.

(\pm)-(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-3-ethyl-2-(((2-formylphenyl)amino)(hydroxy)methyl)-3-(2-((triethylsilyl)oxy)ethyl)piperidin-1-carboxylat [3-71]



$C_{38}H_{50}N_2O_5Si$

642.91 g/mol

Der Ester **3-59** (17.6 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF gelöst ($c = 0.14$ mol/L). Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und Lithiumaluminiumhydrid (4.88 mg, 0.13 mmol, 5 Äq.) unter Stickstoff-Atmosphäre dem Reaktionsgemisch zugeführt. Die Suspension wurde zwei Stunden gerührt, wobei sie sich in dieser Zeit auf Raumtemperatur erwärmte. Es wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde in trockenem Dichlormethan gelöst ($c = 0.1$ mol/L) und aktiviertes Mangan(IV)-oxid (33.9 mg, 0.39 mmol, 15 Äq.) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und schließlich ohne weitere Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 7:3), sodass 6.90 mg (0.01 mmol, 42% über zwei Stufen) des Aldehyds **3-71** isoliert werden konnten.

DC (CH/EE 6:4, CAM): $R_f = 0.3$

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 9.69 (dd, $J = 7.2, 0.7$ Hz, 1H), 8.11 – 7.67 (m, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 3H), 7.44 – 7.04 (m, 6H), 6.72 – 6.51 (m, 2H), 4.80 (t, $J = [287]$

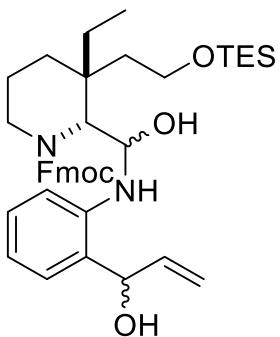
10.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.04 (m, 2H), 3.97 – 3.79 (m, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.57 – 3.07 (m, 3H), 2.53 (td, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 1.65 – 1.02 (m, 8H), 0.95 – 0.55 (m, 12H), 0.20 – 0.06 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2 , Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 194.1, 193.8, 156.1, 155.8, 151.0, 150.9, 147.3, 140.8, 140.7, 137.0, 137.0, 136.1, 131.5, 129.7, 129.5, 129.4, 128.1, 128.1, 128.0, 125.6, 125.5, 125.4, 125.2, 120.3, 120.2, 119.9, 119.1, 115.4, 115.2, 111.5, 111.3, 82.6, 82.1, 76.9, 76.4, 75.4, 75.0, 73.6, 72.1, 70.8, 70.3, 67.7, 66.2, 66.1, 58.5, 58.4, 57.0, 56.2, 50.2, 39.5, 39.1, 38.9, 38.5, 38.3, 37.8, 37.4, 32.5, 29.5, 28.7, 28.1, 24.8, 24.8, 24.3, 23.4, 20.8, 20.6, 18.8, 18.6, 17.6, 17.2, 10.9, 7.6, 7.1, 6.9, 6.1.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm $^{-1}$]: 2954, 1659, 1577, 1521, 1429, 1261, 1126, 1011, 737.

HR-MS (FD) m/z: Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ (M^+): 642.3489, gefunden: 642.3488.

(\pm)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl-3-ethyl-2-(hydroxy((2-(1-hydroxyallyl)phenyl)amino)methyl)-3-((triethylsilyl)oxy)ethyl)piperidin-1-carboxylat [3-72]



Der Aldehyd **3-71** (32.7 mg, 0.05 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF gelöst (c = 0.15 mol/L). Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und [288]

Vinylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF, 102 μ l, 0.10 mmol, 2 Äq.) wurde tropfenweise unter einer Stickstoff-Atmosphäre zugegeben. Die Reaktion wurde eine Stunde gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. In der Reaktionskontrolle konnte kein Umsatz verzeichnet werden, sodass erneut Vinylmagnesiumbromid (153 μ l, 0.15 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben wurde und für eine weitere Stunde gerührt wurde. Es war weiterhin Startmaterial in der Reaktionskontrolle sichtbar, sodass erneut Vinylmagnesiumbromid (102 μ l, 0.10 mmol, 2 Äq.) hinzugegeben und acht Stunden bei 40 °C gerührt wurde. Der Umsatz war auch dann nicht vollständig, sodass über Nacht bei dieser Temperatur weitergerührt wurde. Schließlich wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Es wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EE 8:2), sodass 5.00 mg (0.01 mmol, 15%) des Allylalkohols **3-72** erhalten werden konnten.

Aufgrund der raschen Zersetzungseigung der Substanz konnte eine HR-MS nicht gemessen werden.

DC (CH/EE 6:4, CAM): R_f = 0.44

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 7.71 – 7.50 (m, 4H), 7.45 – 7.18 (m, 4H), 7.15 – 6.97 (m, 2H), 6.80 – 6.65 (m, 2H), 5.98 (dd, J = 53.3, 17.0, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 3H), 4.70 (dd, J = 31.5, 10.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 55.5, 10.5 Hz, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 3H), 3.52 – 3.33 (m, 1H), 2.65 – 2.46 (m, 1H), 2.00 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.01 (m, 5H), 0.88 (ddd, J = 17.6, 9.3, 5.7 Hz, 2H), 0.80 – 0.64 (m, 12H), 0.22 – 0.10 (m, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂, Signale sind von einer ausgeprägten Rotationsisomerie betroffen.) δ [ppm]: 157.1, 156.2, 147.2, 146.9, 145.3, 144.5, 140.7, 140.5, 140.5, 139.0, 138.8, 129.9, 129.8, 129.8, 129.3, 129.0, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.3, 127.2, 125.6, 125.4, 125.2, 120.5, 120.4, 120.3, 118.7, 118.5, 116.4, 116.1, 115.4, 113.8, 113.3, 82.6, 82.5, 80.3, 79.9, 76.9, 75.4, 75.2,

75.0, 73.6, 73.3, 71.4, 66.2, 61.9, 61.7, 60.5, 58.9, 50.2, 40.1, 39.7, 36.5, 36.1, 36.0, 32.4, 31.2, 30.6, 30.5, 30.3, 28.1, 25.7, 24.8, 24.4, 23.4, 21.1, 20.9, 18.6, 17.6, 17.2, 10.9, 7.3, 7.0, 6.9, 6.1.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2954, 1694, 1589, 1519, 1451, 1253, 1099, 1007, 737.

4. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
2D	Zweidimensional
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Äq.	Äquivalente
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
Ar	Aryl
AS	Aminosäure
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bn	Benzyl
°C	Grad Celsius
c	Konzentration (mol/L)
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CH	Cyclohexan
Cp	Cyclopentadienyl
Δ	Delta
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
d.r.	Diastereomerenverhältnis
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
Dap	2,3-Diaminopropionsäure
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethen
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat

DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	3-(Ethyliminomethylidenamino)-N,N-dimethylpropan-1-amin
% ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
e.r.	Enantiomerenverhältnis
Et	Ethyl
et al.	und andere
Et ₂ O	Diethylether
EWG	Elektronenziehende Gruppe
FID	Flammenionisationsdetektor
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
G	Gibbs-Energie
g	gramm
Gew.%	Gewichtsprozent
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
H ₂	Wasserstoff
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOSu	N-Hydroxysuccinimid
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HR-MS	Hochauflöste Massenspektroskopie
Hz	Hertz
IBA	Iodoxolbenzoësäure
IBS	Iodoxybenzoësulfonsäure

IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L/l	Liter
LC	Flüssigchromatographie
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LRMS	Niederaufgelöste Massenspektrometrie
L-Selektrid	Lithium-tri-sec-butyl-borhydrid
M	Molarität (mol/L)
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	milli
m	Multiplett
μ	mikro
<i>m</i> CBA	<i>meta</i> -Chlorbenzoësäure
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoësäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min.	Minuten
mol	Stoffmenge
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektroskopie
<i>m/z</i>	Masse zu Ladungsverhältnis
MW	Mikrowelle
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimyd
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimyd
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Kernspinresonanz-Spektroskopie
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>o</i> -DCB	<i>ortho</i> -Dichlorbenzol
Ox	Oxidiert

Oxone®	$\text{KHSO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{KHSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{K}_2\text{SO}_4$
pABSA	4-Acetamidobenzolsulfonylazid
<i>p</i>	<i>para</i>
p	Pentett
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pd/C	Palladium auf Kohle
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PIFA	Phenyliod(III)bis(trifluoracetat)
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
psi	Pfund pro Quadratzoll
PTFE	Polytetrafluorethylen
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
R	Rest
<i>rac.</i>	Racemisch/Racemat
r.r.	Regioisomerenverhältnis
Red-Al®	Natrium- <i>bis</i> (2-methoxy-ethoxy)-aluminium-dihydrid
R_f	Retentionsfaktor
Rt	Raumtemperatur
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
s	Singulett
s-BuLi	<i>sec</i> -Butyllithium
SG	Schutzgruppe
SPPS	Solid-Phase-Peptide-Synthesis (Festphasensynthese)
t	Triplet
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TCT	Cyanurchlorid

TEAB	Tetraethylammoniumbromid
TESCl	Chlortriethylsilan
TFA	Trifluoressigsäure
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMSCF ₃	Trifluormethyltrimethylsilan
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Trt	Trityl
UV	Ultraviolett
ü.N.	über Nacht
ÜZ	Übergangszustand
VIS	„sichtbar“ (visible)
Vol.%	Volumenprozent
̄	Wellenzahl

5. Literaturverzeichnis

- [1] D. M. Hodgson, C. I. Pearson, M. Kazmi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 856-859.
- [2] A. Hassner, A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2051-2053.
- [3] J. C. Guillemin, J. M. Denis, A. Lablache-Combier, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 468-469.
- [4] G. Szeimies, J. Harnisch, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3914-3933.
- [5] D. Bormann, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *725*, 124-129.
- [6] M. R. Gatazka, E. C. McFee, C. H. Ng, E. R. Wearing, C. S. Schindler, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 9052-9068.
- [7] E. J. Culp, D. Sychantha, C. Hobson, A. C. Pawlowski, G. Prehna, G. D. Wright, *Nat. Microbiol.* **2022**, *7*, 451-462.
- [8] C. Xu, R. Cheng, Y.-C. Luo, M.-K. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18741-18747.
- [9] F. Reiners, E. Joseph, B. Nißl, D. Didier, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8533-8537.
- [10] K. Hemming, M. N. Khan, V. V. R. Kondakal, A. Pitard, M. I. Qamar, C. R. Rice, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 126-129.
- [11] J. Barluenga, A. Gómez, J. Santamaría, M. Tomás, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1328-1330.
- [12] M. Keihanfar, B. B. F. Mirjalili, *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 1-12.
- [13] K. O. Marichev, K. Dong, L. A. Massey, Y. Deng, L. de Angelis, K. Wang, H. Arman, M. P. Doyle, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1-10.
- [14] W. Fischer, J. P. Anselme, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5284.
- [15] J. Marchand-Brynaert, M. Moya-Portuguez, D. Lesuisse, L. Ghosez, J. C. S. *Chem. Comm.*, **1980**, 173-174.
- [16] A. N. Koronatov, N. V. Rostovskii, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1185-1189.
- [17] J. Barluenga, L. Riesgo, G. Lonzi, M. Tomás, L. A. López, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9221-9224.
- [18] M. Colella, P. Musci, D. Cannillo, M. Spennacchio, A. Aramini, L. Degennaro, R. Luisi, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13943-13954.
- [19] S. Hara, S. Ito, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 788-792.

- [20] S. Pang, X. Yang, Z.-H. Cao, Y.-L. Zhang, Y. Zhao, Y.-Y. Huang, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5193-5199.
- [21] E. R. Wearing, D. E. Blackmun, M. R. Becker, C. S. Schindler, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16235-16242.
- [22] V. N. Telvekar, B. S. Takale, H. M. Bachhav, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5056-5058.
- [23] F. W. Fowler, L. A. Levy, A. Hassner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077-2082.
- [24] Z. Liu, P. Liao, X. Bi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3668-3671.
- [25] J. C. Lorenz, J. Long, Z. Yang, S. Xue, Y. Xie, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327-334.
- [26] Y. Xiang, X. Fan, P.-J. Cai, Z.-X. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 582-590.
- [27] G. Zhang, H. Ni, W. Chen, J. Shao, H. Liu, B. Chen, Y. Yu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5967-5969.
- [28] M. A. Marsini, J. T. Reeves, J.-N. Desrosiers, M. A. Herbage, J. Savoie, Z. Li, K. R. Fandrick, C. A. Sader, B. McKibben, D. A. Gao et al., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5614-5617.
- [29] V. Suryanarayana Rao, D. Knittel, *Monatsh. Chem.* **1986**, *117*, 1185-1193.
- [30] M. C. Pirrung, A. T. Morehead, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162-8163.
- [31] P. Gu, Y. Su, X.-P. Wu, J. Sun, W. Liu, P. Xue, R. Li, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2246-2249.
- [32] H. Keipour, T. Ollevier, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5736-5739.
- [33] M. Grohmann, *Iron-Catalyzed Carbene Insertion Reactions of α -Diazoesters into Si-H Bonds*. Dissertation, Universität Ulm, **2007**.
- [34] B. M. K. Tong, S. Chiba, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2948-2951.
- [35] D. Marcoux, P. Bindschädler, A. W. H. Speed, A. Chiu, J. E. Pero, G. A. Borg, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3758-3761.
- [36] H. Choi, J. Choi, J. Han, K. Lee, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4316-4322.
- [37] O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6141-6146.
- [38] H. Lebel, O. Leogane, K. Huard, S. Lectard, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 363-375.
- [39] J. Ivanova, R. Žalubovskis, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, *52*, 535-537.

- [40] J. M. Mahoney, C. R. Smith, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1354-1355.
- [41] H. Zhang, M. Riomet, A. Roller, N. Maulide, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2376-2380.
- [42] J. M. Yun, T. B. Sim, H. S. Hahm, W. K. Lee, H.-J. Ha, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7675-7680.
- [43] L. Argenti, F. Bellina, A. Carpita, N. Dell'Amico, R. Rossi, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 3167-3188.
- [44] M. M. Hussain, H. Li, N. Hussain, M. Ureña, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6516-6524.
- [45] W.-M. Ren, Y. Liu, X.-B. Lu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9771-9777.
- [46] F. Durrat, M. V. Sanchez, F. Couty, G. Evano, J. Marrot, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3286-3297.
- [47] D. G. van Greunen, W. Cordier, M. Nell, C. van der Westhuyzen, V. Steenkamp, J.-L. Panayides, D. L. Riley, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 671-690.
- [48] J. D. White, C.-S. Lee, Q. Xu, *Chem. Commun.* **2003**, 2012-2013.
- [49] A. R. Rivero, I. Fernández, M. A. Sierra, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1359-1366.
- [50] S. Vice, T. Bara, A. Bauer, C. A. Evans, J. Ford, H. Josien, S. McCombie, M. Miller, D. Nazareno, A. Palani et al., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2487-2492.
- [51] S. V. Jadhav, R. Misra, S. K. Singh, H. N. Gopi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16256-16262.
- [52] L. Song, V. Servajean, J. Thierry, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3509-3516.
- [53] M. Regitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 733-749.
- [54] D. Dar'in, G. Kantin, M. Krasavin, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5239-5242.
- [55] H. Li, R. P. Hughes, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6288-6296.
- [56] Y. Yu, M. Li, Y. Zhang, Y. Liu, L. Shi, W. Wang, H. Li, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 904-907.
- [57] B. C. Kim, W. K. Lee, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12117-12124.
- [58] G. Pupo, A. C. Vicini, D. M. H. Ascough, F. Ibba, K. E. Christensen, A. L. Thompson, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2878-2883.
- [59] S. Stanković, S. Catak, M. D'hooghe, H. Goossens, K. Abbaspour Tehrani, P. Bogaert, M. Waroquier, V. van Speybroeck, N. de Kimpe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2157-2167.

- [60] S. Stanković, M. D'hooghe, K. Abbaspour Tehrani, N. de Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 107-110.
- [61] G. Parisi, M. Zenzola, E. Capitanelli, C. Carlucci, G. Romanazzi, L. Pisano, L. Degennaro, R. Luisi, *Pure Appl. Chem.* **2016**, 88, 631-648.
- [62] W. Seide, S. E. Watson, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 995-1002.
- [63] D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.
- [64] S. V. Bergmeier, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576.
- [65] Z. Lai, R. Zhang, Q. Feng, J. Sun, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 9945-9949.
- [66] J. J. Rojas, R. A. Croft, A. J. Sterling, E. L. Briggs, D. Antermite, D. C. Schmitt, L. Blagojevic, P. Haycock, A. J. P. White, F. Duarte et al., *Nat. Chem.* **2022**, 14, 160-169.
- [67] M. Imran, R. Mehmood, R. Hussain, A. Irfan, S. H. Sumrra, S. Abbas, M. A. Assiri, N. Khalid, A. Fareed, M. Saleem et al., *Arab. J. Sci. Eng.* **2021**, 46, 5681-5690.
- [68] T. A. Nigst, A. Antipova, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8142-8155.
- [69] S.-H. Wan, Y.-C. Lin, L.-K. Liu, Y.-H. Liu, *Chem. Asian. J.* **2016**, 11, 2889-2896.
- [70] P. W. Davies, N. Martin, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 159-164.
- [71] M. Yoshida, T. Mizuguchi, K. Namba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 14550-14554.
- [72] Z. He, D. Dobrovolsky, P. Trinchera, A. K. Yudin, *Org. Lett.* **2013**, 15, 334-337.
- [73] M. Chen, N. Sun, W. Xu, J. Zhao, G. Wang, Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 18571-18575.
- [74] C.-W. Li, K. Pati, G.-Y. Lin, S. M. A. Sohel, H.-H. Hung, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 122, 10087-10090.
- [75] D. M. Allwood, D. C. Blakemore, A. D. Brown, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 328-338.
- [76] M.-H. Yang, S. S. Matikonda, R. A. Altman, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3894-3897.
- [77] D. Hoffmann, B. D. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5810-5811.
- [78] X. Ning, Y. Chen, F. Hu, Y. Xia, *Org. Lett.* **2021**, 23, 8348-8352.
- [79] M. Eisold, D. Didier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15884-15887.
- [80] A. Claraz, F. Serpier, S. Darses, *ACS Catal.* **2017**, 7, 3410-3413.
- [81] Z. Meng, J. Yan, C. Ning, M. Shi, Y. Wei, *Chem. Sci.* **2023**, 14, 7648-7655.

- [82] Y.-F. Wang, G. H. Lonca, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1067-1071.
- [83] G. Hernández-Torres, B. Tan, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1858-1861.
- [84] Y. Su, Y.-Q. Tu, P. Gu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4204-4207.
- [85] J. H. Lee, S. Gupta, W. Jeong, Y. H. Rhee, J. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10851-10855.
- [86] J. M. Andres, N. de Elena, R. Pedrosa, A. Perez-Encabo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14137-14144.
- [87] J. C. Kappel, G. Barany, *J. Pept. Sci.* **2005**, *11*, 525-535.
- [88] S.-H. Kim-Lee, I. Alonso, P. Mauleón, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8993-9005.
- [89] Y. Kavanagh, C. M. Chaney, J. Muldoon, P. Evans, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8601-8604.
- [90] H.-J. Li, R. Guillot, V. Gandon, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8435-8449.
- [91] C. Hartmann, V. Meyer, *Chem. Ber.* **1893**, 1727.
- [92] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [93] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, and Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *144*, 2245-2258.
- [94] a) S. S. Deshmukh, K. H. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synlett*, 81-83; b) Q. Yang, L.-L. Mao, B. Yang, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3460-3463.
- [95] S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10210-10212.
- [96] E. V. Bellale, D. S. Bhalerao, K. G. Akamanchi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9473-9475.
- [97] T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814.
- [98] V. Satam, A. Harad, R. Rajule, H. Pati, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659-7706.
- [99] A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524-1552.
- [100] M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251-262.
- [101] M. Mülbaier, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393-4394.
- [102] F. Ballaschek, S. F. Kirsch, *Green Chem.* **2019**, *21*, 5896-5903.
- [103] T. Kawabata, *Site-Selective Catalysis*, Springer International Publishing, Cham, **2016**.
- [104] a) P. A. Jordan, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2907-2911; b) S. Han, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12414-12421.
- [105] P. A. Lichor, S. J. Miller, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 990-995.

- [106] C. K. Hill, J. F. Hartwig, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 1213-1221.
- [107] M. Mikhael, S. A. Adler, S. E. Wengryniuk, *Org. Lett.* **2019**, 21, 5889-5893.
- [108] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301-312.
- [109] K. Ravindar, P.-Y. Caron, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2013**, 15, 6270-6273.
- [110] E. Lindbäck, S. Dawaigher, K. Wärnmark, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13432-13481.
- [111] Y. H. Lau, D. R. Spring, *Synlett* **2011**, 1917-1919.
- [112] U. Schmidt, K. Mundinger, B. Riedl, G. Haas, R. Lau, *Synthesis* **1992**, 1201-1202.
- [113] F. Ballaschk, *Oxidation von Alkoholen mit festphasengebundenen hypervalenten Iod(V)-Verbindungen und Studien zur Totalsynthese von Marinomycin A, B und Harzialacton A*. Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **2021**.
- [114] C. A. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852.
- [115] S. M. Pauff, S. C. Miller, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 711-716.
- [116] a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149-2154; b) C. D. Chang, J. Meienhofer, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1978**, 11, 246-249.
- [117] A. Perino, K. Schoonjans, *Nat. Metab.* **2022**, 4, 416-423.
- [118] M. G. Simpson, M. Pittelkow, S. P. Watson, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1173-1180.
- [119] P. S. Dangate, C. L. Salunke, K. G. Akamanchi, *Steroids* **2011**, 76, 1397-1399.
- [120] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334-338.
- [121] M. Kaspar, E. Kudova, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 9157-9170.
- [122] J. A. Malla, A. Roy, P. Talukdar, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5991-5994.
- [123] M. Noël, C. Clément-Blanc, A. Meyer, J.-J. Vasseur, F. Morvan, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 14854-14860.
- [124] O. Jurček, M. Cametti, M. Pontini, E. Kolehmainen, K. Rissanen, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4585-4590.
- [125] L. Zhang, C. Song, G. Miao, L. Zhao, Z. Yan, J. Li, Y. Wang, *Sci. Rep.* **2017**, 7, 1-14.
- [126] P. Fatás, J. Bachl, S. Oehm, A. I. Jiménez, C. Cativiela, D. Díaz Díaz, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8861-8874.

- [127] K. Makino, Y. Hiroki, Y. Hamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5784-5785.
- [128] R. R. Kumar, S. D. Haveli, H. B. Kagan, *Synlett*, 2011, 1709-1712.
- [129] V. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, 54, 2211-2217.
- [130] J. Cui, H. Wang, Y. Huang, Y. Xin, A. Zhou, *Steroids* **2009**, 74, 1057-1060.
- [131] S. S. Muddana, A. M. Price, M. M. MacBride, B. R. Peterson, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4985-4988.
- [132] M. Uyanik, T. Mutsuga, K. Ishihara, *Molecules* **2012**, 17, 8604-8616.
- [133] A. M. Riley, D. J. Jenkins, R. D. Marwood, B. V. L. Potter, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1067-1082.
- [134] M. M. Cruz Silva, S. Riva, M. L. Sá e Melo, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3065-3073.
- [135] S. Silva, A. C. Simão, A. Tatibouët, P. Rollin, A. P. Rauter, *Tet. Lett.* **2008**, 49, 682-686.
- [136] M. J. Terrey, C. C. Perry, W. B. Cross, *Org. Lett.* **2019**, 21, 104-108.
- [137] M. C. Hillier, J. P. Davidson, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1657-1671.
- [138] R. P. Kopreski, J. B. Briggs, W. Lin, M. Jazdzyk, G. P. Miller, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1308-1315.
- [139] J. G. Nathanael, U. Wille, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3405-3418.
- [140] Y. A. Mostafa, S. D. Taylor, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1535-1544.
- [141] C. R. Zwick, H. Renata, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 1165-1169.
- [142] F. Fazio, M. P. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 811-814.
- [143] C. Frank Lee, C. E. Brown, A. J. Nielsen, C. Kim, I. Livne-Bar, P. J. Parsons, C. Boldron, F. Autelitano, D. F. Weaver, J. M. Sivak et al., *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202200360.
- [144] L. A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F. J. Ferrer, G. Zhang, Y. Lee, B. M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Mügge et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 441-445.
- [145] E. I. Vrettos, N. Sayyad, E. M. Mavrogiannaki, E. Stylos, A. D. Kostagianni, S. Papas, T. Mavromoustakos, V. Theodorou, A. G. Tzakos, *RSC Adv.* **2017**, 7, 50519-50526.
- [146] Y. Lu, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3108-3111.
- [147] S. Das, A. W. Ehlers, S. Patra, B. de Bruin, B. Chattopadhyay, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 14599-14607.

- [148] J. M. William, M. Kuriyama, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6589-6592.
- [149] R. V. R. Rao, S. J. Tantry, V. V. S. Babu, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2901-2912.
- [150] J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2193-2196.
- [151] F. W. Friese, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1-7.
- [152] L. Huang, H. Zhu, X. Xu, C. Zhang, Y.-M. Shen, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3247-3253.
- [153] D. B. Salunke, B. G. Hazra, V. S. Pore, M. K. Bhat, P. B. Nahar, M. V. Deshpande, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1591-1594.
- [154] N. S. Vatmurge, B. G. Hazra, V. S. Pore, F. Shirazi, M. V. Deshpande, S. Kadreppa, S. Chattopadhyay, R. G. Gonnade, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3823-3830.
- [155] M. Maity, U. Maitra, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 1713-1720.
- [156] D. Musumeci, G. N. Roviello, D. Sica, *Steroids* **2004**, 69, 173-179.
- [157] M. A. Iglesias-Arteaga, E. M. Simuta-Lopez, S. Xochihua-Moreno, O. Vinas-Bravo, M. S. Smith, S. M. Reyes, J. Sandoval-Ramirez, *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 381-385.
- [158] Y. Miura, S.-P. Hui, R. Shrestha, T. Hiruma, S. Takeda, H. Fuda, S. Ikegawa, K. Hirano, H. Chiba, *Steroids* **2016**, 107, 1-9.
- [159] M. A. Iglesias-Arteaga, R. Pérez Gil, C. S. P. Martínez, F. C. Manchado, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 261-266.
- [160] A. Rezaeifard, M. Jafarpour, A. Farrokhi, S. Parvin, F. Feizpour, *RSC Adv.* **2016**, 6, 64640-64650.
- [161] V. Theodorou-Kassioumis, N. Biris, C. Sakarellos, V. Tsikaris, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7703-7705.
- [162] K. S. Au, D. E. Gray, *Biochem. Pharmacol.* **1969**, 18, 2673.
- [163] Y. Lu, T. J. Khoo, C. Wiart, *Pharmacol. pharm.* **2014**, 05, 540-550.
- [164] J.-Y. Du, C. Zeng, X.-J. Han, H. Qu, X.-H. Zhao, X.-T. An, C.-A. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4267-4273.
- [165] F. Sirindil, J.-M. Weibel, P. Pale, A. Blanc, *Nat. Prod. Rep.* **2022**, 39, 1574-1590.

- [166] H. Xu, H. Huang, C. Zhao, C. Song, J. Chang, *Org. Lett.* **2019**, 21, 6457-6460.
- [167] S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2137-2139.
- [168] S.-F. Teng, F.-R. Li, Q.-M. Cui, A. Khan, T. He, X.-D. Luo, Y.-P. Liu, G.-G. Cheng, *Phytochem. Rev.* **2023**.
- [169] J. He, F.-L. Zhang, Z.-H. Li, H.-X. Yang, Q. Shao, T. Feng, J.-K. Liu, *Fitoterapia* **2019**, 138, 1-6.
- [170] T. Feng, X.-H. Cai, Y.-P. Liu, Y. Li, Y.-Y. Wang, X.-D. Luo, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 22-26.
- [171] G. Donelli (Hrsg.) *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health*, Vol. 1282, Springer International Publishing; Imprint Springer, Cham, **2020**.
- [172] T. Feng, X.-H. Cai, Y. Li, Y.-Y. Wang, Y.-P. Liu, M.-J. Xie, X.-D. Luo, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4834-4837.
- [173] C. S. Lancefield, L. Zhou, T. Lébl, A. M. Z. Slawin, N. J. Westwood, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6166-6169.
- [174] J. L. Herrmann, R. J. Cregge, J. E. Richman, G. R. Kieczykowski, S. N. Normandin, M. L. Quesada, C. L. Semmelhack, A. J. Poss, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1540-1544.
- [175] A. Palisse, *Cascade Reactions Initiated by pi-Activation. A Flexible Way to Heterocycles & Studies toward the Total Synthesis of Melohenine B.* Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **2013**.
- [176] S. Schlempp, *Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B.* Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **2019**.
- [177] X. Lu, J. Tang, Z. Liu, M. Li, T. Zhang, X. Zhang, K. Ding, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5916-5919.
- [178] S. P. Panchgalle, U. R. Kalkote, P. S. Niphadkar, P. N. Joshi, S. P. Chavan, G. M. Chaphekar, *Green Chem.* **2004**, 6, 308-309.
- [179] B. R. Travis, R. S. Narayan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824-3825.
- [180] Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12225-12231.
- [181] W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13064-13065.

- [182] M. Lang, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 768-776.
- [183] C. Zhao, F. Li, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1820-1824.
- [184] A. V. Malkov, C. MacDonald, P. Kočovský, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1173-1175.
- [185] L. B. Smith, R. J. Armstrong, D. Matheau-Raven, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 2514-2523.
- [186] T. Abegg, J. Cossy, C. Meyer, *Org. Lett.* **2022**, 24, 4954-4959.
- [187] T. Nemoto, M. Hayashi, D. Xu, A. Hamajima, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 1133-1137.
- [188] E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5616-5617.
- [189] J. Liu, S.-S. Wen, J. Wang, J.-A. Xiao, S.-J. Huang, H. Yang, *Tetrahedron* **2015**, 71, 4629-4634.
- [190] D. Giguère, J. Martel, T. C. Shiao, R. Roy, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9687-9698.
- [191] D. François, E. Poupon, N. Kunesch, H.-P. Husson, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 4823-4829.
- [192] K. Ishigami, R. Katsuta, H. Watanabe, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2224-2230.
- [193] F. Justaud, A. Hachem, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 514-542.
- [194] C. Maitra, P. D. Jadhav, D. Barik, Y.-S. Ho, C.-C. Cheng, M.-J. Cheng, Y.-W. Chiang, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2023**, 25, 82-86.
- [195] D. C. Tymann, L. Benedix, L. Iovkova, R. Pallach, S. Henke, D. Tymann, M. Hiersemann, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 11974-11978.
- [196] Z. Wei, J. Wang, M. Liu, S. Li, L. Sun, H. Guo, B. Wang, Y. Lu, *Molecules* **2013**, 18, 3872-3893.
- [197] N. Okamoto, T. Sueda, R. Yanada, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9854-9859.
- [198] F. A. Khan, S. Ahmad, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2389-2397.
- [199] B. J. Evison, J. T. Palmer, G. Lambert, H. Treutlein, J. Zeng, B. Nativel, K. Chemello, Q. Zhu, J. Wang, Y. Teng et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115344.
- [200] N. R. Mente, J. D. Neighbors, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7963-7970.
- [201] H. Zhang, G.-M. Zhang, S. He, Z.-C. Shi, X.-M. Zhang, J.-Y. Wang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 8337-8344.

- [202] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763-4766.
- [203] T. Yoshida, Y. Honda, T. Morofuji, N. Kano, *Org. Lett.* **2021**, 23, 9664-9668.