

# Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B



## Dissertation

zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.

angefertigt an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften  
der Bergischen Universität Wuppertal

von **Svenja Schlempp**

geboren am 26.01.1989 in Aurich

Mai 2019

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20190724-104740-9

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20190724-104740-9>]

DOI: 10.25926/skk3-eh21

[<https://doi.org/10.25926/skk3-eh21>]

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2015 bis Mai 2019 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Bergischen Universität Wuppertal unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch angefertigt.

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.





***Meinen Lieben***

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan F. Kirsch für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, die zur Verfügung gestellten Mittel und seine stetige Unterstützung während der letzten Jahre danken.

Für die Erstellung des Zweitgutachtens danke ich Prof. Dr. Fabian Mohr. Weiterhin danke ich Prof. Dr. Thorsten Benter und Prof. Dr. Claudia Bohrmann-Linde für die Teilnahme an meiner Prüfungskommission.

Darüber hinaus danke ich den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, Dr. Markus Roggel, Dr. Andreas Kotthaus, Christine Schneiderei, Ilka Polanz, Simone Bettinger und Andreas Siebert, für ihre stete Unterstützung in den unterschiedlichsten Belangen.

Die Laborkollegen bleiben einem immer besonders im Gedächtnis. Ich danke euch allen für die oft lustige Zeit im Labor, die einem das Leben doch sehr erleichtert hat: Andreas Häring, Christian Wagner, Marcel Jaschinski, Martin Jübermann, Marvin Kemper, Kevin Kunz und Ibrahim Çelik. Immer laut und lustig: G.12.27 und V.10.015!

Den Mitstreitern meiner Generation verdanke ich unvergessliche Momente, auf die ich immer gerne zurückblicken werde: Kristina Holzschneider, My Linh Tong, Phillip Biallas, Torsten Cellnik und Martin Jübermann.

An dieser Stelle geht mein Dank natürlich auch an die nachkommende Generation sowie die aktuellen Masteranden und ich wünsche euch noch viel Erfolg: Frederic Ballaschk, Marcel Jaschinski, Yasemin Özkaya, Ibrahim Çelik, Kevin Kunz, Federica Borghi, Fabia Mittendorf und Moritz Ottenbruch.

»My heart will go on!« - ein Hoch auf unsere Hymne!

Den höchsten Stellenwert in meinem Leben nehmen meine Freunde und meine Familie ein. Ihr alle wart eine große Stütze und habt immer an mich geglaubt. Euch allen ist diese Arbeit gewidmet!

Mit Sandra, Lena, Ann Kristin und Krissi habe ich ganz außergewöhnlich tolle Menschen an meiner Seite. Die Zeit, die ich mit euch verbringe, ist geprägt von Ehrlichkeit und Humor. Ich bin dankbar dafür, dass ich euch meine Freunde nennen darf!

Einen ganz besonderen Platz in meinem Leben nimmst du ein, Marco. Du hast mir die Kraft, das Durchhaltevermögen und die Geduld gegeben, die es brauchte um an diesen Punkt zu gelangen. Ich danke dir für alles!



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1 Naturstoffsynthese .....	10
1.2 Naturstoffklassen .....	15
1.3 Melohenin B .....	18
<b>2. Aufgabenstellung</b> .....	<b>20</b>
<b>3. Ergebnisse &amp; Diskussion</b> .....	<b>22</b>
3.1 Retrosynthese .....	22
3.2 Aufbau des allylierten Bausteins als Iodid .....	23
3.3 Aufbau des allylierten Bausteins als Bromid.....	34
3.4 Intramolekulare <i>Heck</i> -Cyclisierung .....	36
3.5 Versuche zur Folgechemie: <i>Michael</i> -Addition, Hydrierung und Lacton-Aufbau .....	44
3.6 Aufbau des bicyclischen Lactons.....	49
3.7 Einführung der Amidbindung.....	56
<b>4. Zusammenfassung &amp; Ausblick</b> .....	<b>62</b>
<b>5. Experimenteller Teil</b> .....	<b>67</b>
5.1 Allgemeiner Teil .....	67
5.2 Analytik.....	68
5.3 Synthesevorschriften .....	70
<b>6. Verzeichnisse</b> .....	<b>107</b>
6.1 Literaturverzeichnis.....	107
6.2 Abkürzungsverzeichnis.....	113

## 1. Einleitung

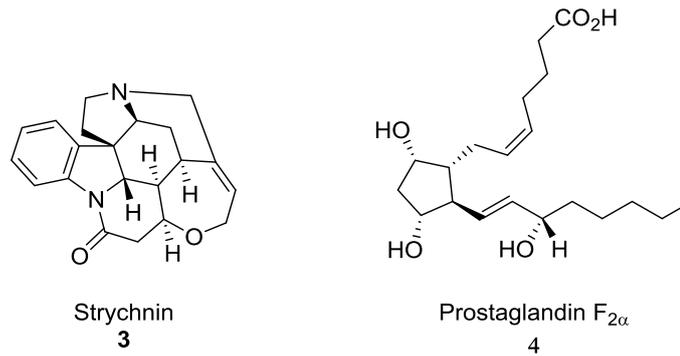
### 1.1 Naturstoffsynthese

Im klassischen Verständnis handelt es sich bei einem Naturstoff um eine Substanz, die von einem lebenden Organismus hergestellt wurde.<sup>[1]</sup> Die chemische Synthese der Naturstoffe kennzeichnete den Beginn der organischen Chemie Anfang des 19. Jahrhunderts und ist somit eine recht junge Wissenschaft.<sup>[2]</sup> Als Startpunkt kann die von *Friedrich Wöhler* 1828 veröffentlichte Synthese des Harnstoffs **2**, ausgehend von Ammoniumcyanat **1**, genannt werden (Abbildung 1).<sup>[3]</sup> Die Synthese eines Naturstoffs aus einer anorganischen Verbindung zeigte neue Denkweisen und damit verbundenen Möglichkeiten auf.<sup>[2]</sup>



**Abbildung 1:** Wöhlers Harnstoffsynthese ausgehend von Ammoniumcyanat<sup>[4]</sup>

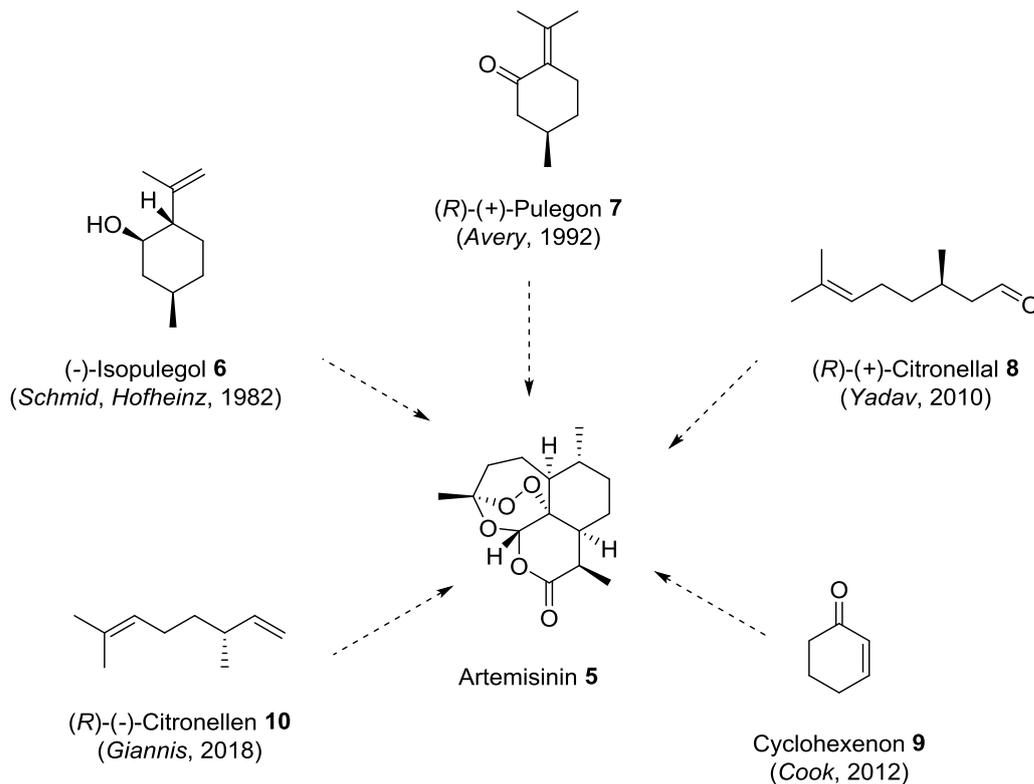
Im Laufe des 20. Jahrhunderts konnte eine Vielzahl von Naturstoffen hergestellt werden. Dabei prägten insbesondere zwei Namen diese Zeit, *Robert. B. Woodward* und *Elias J. Corey*.<sup>[5]</sup> Beiden war es möglich eine Fülle an Naturstoffsynthesen zu entwickeln. *Woodward* publizierte beispielsweise die Synthese von Strychnin **3** (Abbildung 2) im Jahr 1954.<sup>[6]</sup> *Corey* befasste sich vermehrt mit der Synthese von Prostaglandinen, wie die des Prostaglandins F<sub>2α</sub> **4** (1969) (Abbildung 2).<sup>[7]</sup> Für ihre außerordentlichen Verdienste innerhalb der organischen Synthese erhielten sie jeweils den Nobelpreis für Chemie (*Woodward* 1965, *Corey* 1990).<sup>[5]</sup>



**Abbildung 2:** Ausgewählte Beispiele für synthetisierte Naturstoffe durch *Woodward* und *Corey*<sup>[5]</sup>

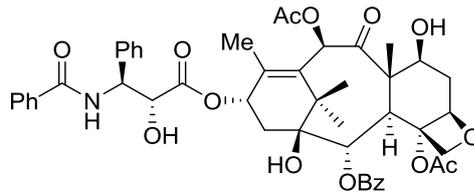
Die Frage, weshalb es überhaupt von Interesse ist Naturstoffe herzustellen, lässt sich recht unkompliziert klären. Aufgrund ihrer strukturellen Mannigfaltigkeit und ihrer potentiellen biologischen Aktivität wurden einige Substanzen aus ihren natürlichen Ursprüngen, wie Pflanzen, isoliert. Sie dienen häufig als Leitstrukturen in der medizinischen Chemie.<sup>[8]</sup> Jedoch ist ihre Isolierung sehr zeitintensiv und kompliziert.<sup>[9]</sup> Somit ist die Entwicklung von entsprechenden Synthesen von großer Bedeutung. Dabei finden sich in der Regel zwei Arten von Herangehensweisen. Zum einen kann die Struktur selbst das Ziel sein oder aber die Vielseitigkeit einer neu entwickelten Methode soll innerhalb einer Naturstoffsynthese demonstriert werden.<sup>[10]</sup> Da Naturstoffsynthesen häufig Grenzen bekannter Methoden aufzeigten, brachten sie eine Reihe von Innovationen mit sich.<sup>[1]</sup> Die immense Bedeutung der Naturstoffe kann auch dadurch zum Ausdruck gebracht werden, dass zwischen 1981 und 2010 64% der neuen chemischen Substanzen in pharmazeutischen Studien entweder selbst Naturstoffe waren, Derivate dieser oder sie zumindest auf Naturstoffen basierten.<sup>[11]</sup> Die Fortschritte des 20. Jahrhunderts, insbesondere die Entdeckung und Entwicklung neuer Medikamente, erhöhten die Lebenserwartung in einem Großteil der Welt von 40 auf mehr als 77 Jahre.<sup>[12]</sup>

## Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B - Einleitung



**Abbildung 3:** verschiedene Ausgangsstoffe der Totalsynthesen von Artemisinin<sup>[15]</sup>

Malaria ist eine besonders ernst zu nehmende Erkrankung in der heutigen Welt. Im Jahr 2010 gab es mehr als 200 Millionen Fälle und mindestens 655.000 Tote. Artemisinin 5 (Abbildung 3) ist ein Naturstoff aus der Pflanze *Artemisia annua* und wurde 1971 von der chinesischen Chemikerin *Y. Tu* entdeckt. Speziell seine Derivate werden in Form einer Kombinationstherapie als Malariamedikament eingesetzt und sind der Weltgesundheitsorganisation zufolge das Mittel der Wahl.<sup>[13][14]</sup> Aufgrund der Relevanz dieses Naturstoffs wurden im Laufe der Zeit einige Total- und Semisynthesen geschaffen. In Abbildung 3 sind die Ausgangsstoffe von fünf bekannten Totalsynthesen dargestellt. Es fällt dabei auf, dass Isopulegol 6, Pulegon 7, Citronellal 8 und Citronellen 10 alle zur Klasse der Monoterpene gehört. Auch Cyclohexenon 9 weist eine Ähnlichkeit auf, da es die Grundstruktur des Terpens Carvon ist. Letztendlich sind kleine, leicht zugängliche Naturstoffe die Grundlage dieser Synthesen.<sup>[15]</sup>

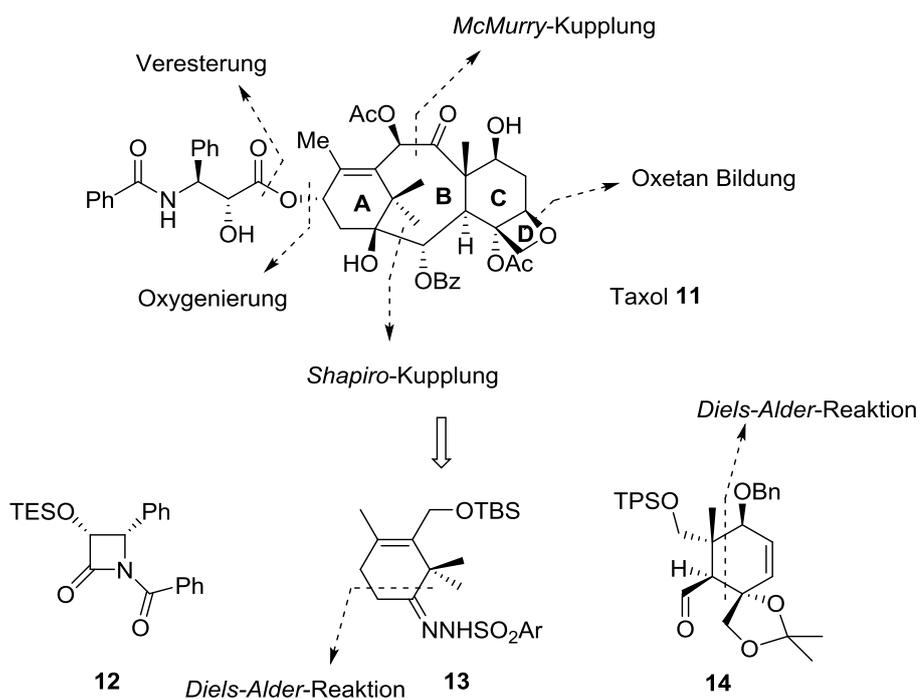


Taxol 11

**Abbildung 4:** Struktur von Taxol<sup>[16]</sup>

Ein weiteres Beispiel für einen außergewöhnlichen Naturstoff ist Taxol **11** (Abbildung 4). Der Naturstoff wurde 1971 erstmalig aus der Rinde der westlichen Eibe *Taxus brevifolia* isoliert.<sup>[16]</sup> Es handelt sich dabei um ein äußerst wirksames Krebsmedikament und wird von der Weltgesundheitsorganisation auf der Liste der wertvollsten Medikamente geführt.<sup>[5][17]</sup> Erst über 20 Jahre nach seiner Entdeckung wurden zeitgleich die ersten beiden Totalsynthesen von Taxol veröffentlicht.<sup>[18]</sup> 1994 konnten sowohl *Holton et al.* als auch *Nicolaou et al.* ihre Synthesen vorstellen.<sup>[19][20]</sup> Nur kurze Zeit später berichteten ebenfalls *Danishefsky et al.* (1996), *Wender et al.* (1997), *Mukaiyama et al.* (1997) und *Kuwajima et al.* (1998) über die Fertigstellung ihrer Totalsynthesen dieses Naturstoffs.<sup>[21][22][23][24]</sup> Die verwendeten Strategien unterschieden sich jedoch. *Danishefsky* beispielsweise nutzte eine intramolekulare *Heck*-Reaktion<sup>[25]</sup> innerhalb einer konvergenten Synthese, *Wender* hingegen die Fragmentierung eines Epoxy-Alkohols ausgehend von  $\alpha$ -Pinen innerhalb einer linearen Route.<sup>[21][22]</sup>

## Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B - Einleitung

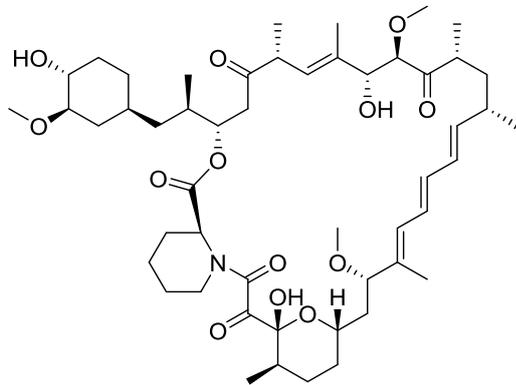


**Abbildung 5:** Retrosynthese von Taxol nach Nicolaou<sup>[18]</sup>

Auch die Synthese von Nicolaou *et al.* basiert auf einer konvergenten Strategie.<sup>[5]</sup> Die retrosynthetische Zerlegung von Taxol brachte die in Abbildung 5 gezeigten Bausteine **12**, **13** und **14** hervor.<sup>[18]</sup> Die Bausteine **13** und **14** stellen dabei die Vorstufen der Ringe **A** und **C** dar und werden jeweils über eine *Diels-Alder*-Reaktion<sup>[26]</sup> hergestellt. Sie werden mit Hilfe einer *Shapiro*-Kupplung<sup>[27]</sup> miteinander verbunden. Der weitere Aufbau des **ABC** Gerüsts erfolgt mittels einer *McMurry*-Kupplung<sup>[28]</sup>. Abschließend wird der Oxetan-Ring **D** eingeführt, oxygeniert und die Seitenkette über eine Veresterung eingebracht.<sup>[18]</sup> Zum damaligen Zeitpunkt demonstrierten die Synthesen von Taxol den »State of the Art« der Totalsynthesen und inspirierten weitere Fortschritte auf dem Gebiet.<sup>[5]</sup>

## 1.2 Naturstoffklassen

Die von Pflanzen produzierten Naturstoffe werden Sekundärmetabolite genannt. Im Gegensatz zu den Naturstoffen des primären Stoffwechsels, sind sie nicht essentiell für den Organismus und wurden anfangs als Abfallprodukte betrachtet. Im Laufe der Zeit stellte sich allerdings heraus, dass sie sehr wohl wichtige Funktionen übernehmen und beispielsweise der Abwehr von Schädlingen und somit dem Schutz des Organismus dienen. Die Naturstoffe werden in verschiedene Klassen unterteilt. Die wohl bekanntesten Vertreter sind dabei die Polyketide, die Isoprenoide und die Alkaloide.<sup>[29]</sup>

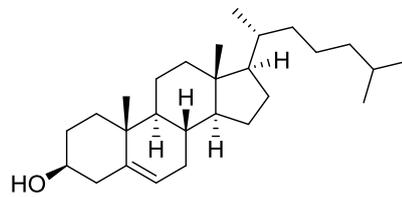


Rapamycin 15

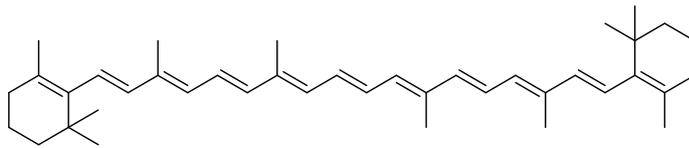
**Abbildung 6:** Struktur von Rapamycin<sup>[31]</sup>

Die Polyketide repräsentieren eine vielfältige Gruppe, die sich durch ihre besonderen Kohlenstoffgerüste auszeichnen. Sie kommen im medizinischen Bereich unter anderem als Antibiotika, Immunsuppressiva, Cholesterinsenker oder auch als Zytostatikum zum Einsatz.<sup>[30]</sup> Das hier aufgeführte Rapamycin findet beispielsweise Anwendung als Immunsuppressivum (Abbildung 6).<sup>[31]</sup> Die Einnahmen, die mit dem Verkauf von Polyketidnaturstoffen in der Pharmazie erreicht werden, betragen jährlich ca. zehn Millionen US-Dollar. Dies verdeutlicht den Stellenwert, den sie erlangt haben.<sup>[32]</sup> Aufgrund ihrer häufig auftretenden biologischen Aktivität sind sie das Ziel zahlreicher Synthesen. Dabei konnten wichtige Methoden entwickelt werden, wie Aldol-Additionen, Makrocyclisierungen und Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen.<sup>[33]</sup> Die Biosynthese der Polyketide ist eine sich wiederholende Kondensation von Acetat-Einheiten oder anderen kleinen Carbonsäuren über einen enzymatischen Mechanismus.

Diese enzymatischen Reaktionen werden von den sogenannten Polyketid-Synthasen katalysiert.<sup>[34]</sup>



Cholesterol 16



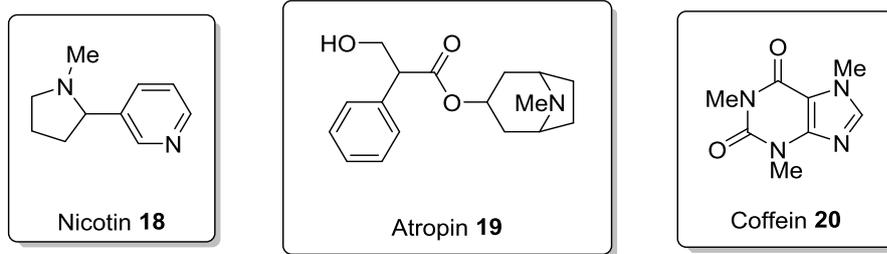
$\beta$ -Carotin 17

**Abbildung 7:** Beispiele für Isoprenoide<sup>[36]</sup>

Die Isoprenoide sind, mit über 55.000 bereits bekannter Substanzen, die größte Klasse der Naturstoffe und es werden jährlich viele weitere entdeckt.<sup>[35]</sup> Sie sind in fast allen Lebensformen anzutreffen und erfüllen neben strukturellen Aufgaben, wie Cholesterol 16 in der Zellmembran (Abbildung 7), auch funktionelle Zwecke, wie die Carotenoide, die zur Absorption von Licht in der Photosynthese notwendig sind.<sup>[36]</sup> Die Isoprenoide werden aus den zwei einfachen C<sub>5</sub>-Bausteinen Isopentenyl (IPP) und Dimethylallyldiphosphat (DMAPP) natürlich hergestellt.<sup>[37]</sup> Diese Monomere werden durch Oligoprenyldiphosphat-Synthasen zu Geranyl- (GPP), Farnesyl- (FPP) und Geranylgeranyldiphosphat (GGPP) kondensiert. Dabei handelt es sich um die linearen Vorstufen der Mono-, Sesqui- und Diterpene.<sup>[38]</sup>

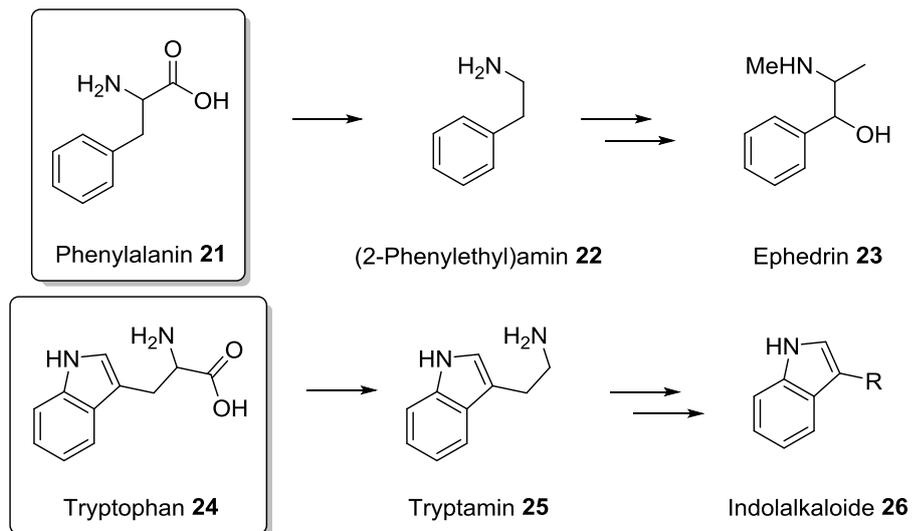
Die letzte Klasse der Naturstoffe, die thematisiert werden soll, ist die der Alkaloide. Sie werden traditionell als heterocyclische, stickstoffhaltige Substanzen definiert, die in der Natur aus Aminosäuren hergestellt werden. Es existieren über 12.000 Strukturen, wobei auch Substanzen, aus historischen Gründen oder aufgrund ihrer biologischen Aktivität, dazu gezählt werden, auf die diese Definition nicht unbedingt zutrifft.<sup>[29]</sup> Eine strikte Definition ist jedoch ein generelles Problem, da es keine exakte Grenze zwischen Alkaloiden und komplexen Aminen gibt. Auch innerhalb der Alkaloide gibt es einige bekannte Vertreter (Abbildung 8).<sup>[39]</sup>

Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B - Einleitung



**Abbildung 8:** bekannte Vertreter der Alkaloide<sup>[39]</sup>

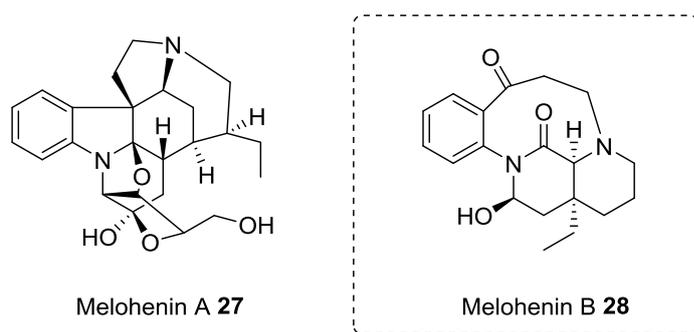
Wie bereits erwähnt wurde, sind Aminosäuren die Vorläufer der Alkaloide innerhalb ihrer Biosynthese. In Abbildung 9 sind zwei Beispiele dafür gegeben. Zunächst werden die Aminosäuren zu den Aminen decarboxyliert, wie beispielsweise Tryptophan **24** zu Tryptamin **25**. Die Amine können verschiedene weiterführende Modifikationen durchlaufen, wie Ringschlussreaktionen, Oxidationen/Reduktionen oder auch die Einführung weiterer funktioneller Gruppen.<sup>[40]</sup>



**Abbildung 9:** ausgewählte Beispiele von Aminosäuren als Ausgangsstoffe für Alkaloide<sup>[40]</sup>

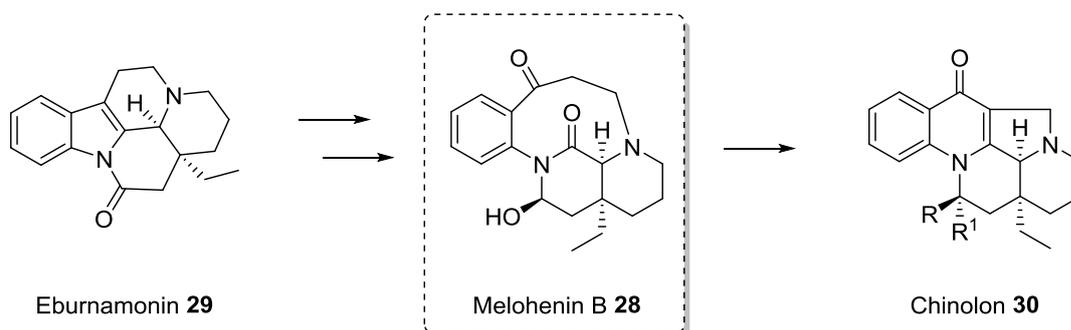
### 1.3 Melohenin B

Zur Familie der *Apocynaceae* gehört auch die Gattung *Melodinus*, welche 53 Spezies umfasst. Sie sind zumeist in den tropischen und subtropischen Gegenden Asiens und Australiens anzutreffen. Die Liane *Melodinus Henryi*, deren Kulturfläche sich in Westmalaysia, Indo- und Südchina befindet, gehört zu dieser Art. Die Früchte dieser Pflanze werden, wie einige andere Vertreter dieser Gattung, in der Volksheilkunde eingesetzt und zum Beispiel gegen Meningitis bei Kindern verwendet.<sup>[41][42]</sup>



**Abbildung 10:** Strukturen von Melohenin A und B<sup>[43]</sup>

Im Jahr 2009 konnten *Luo et al.* die Isolierung von zwei unbekanntem Naturstoffen aus *Melodinus Henryi* vermelden. Dabei handelte es sich um Melohenin A **27** und B **28** (Abbildung 10), die beide zur Gruppe der Alkaloide zählen. Melohenin A **27** ist aus acht Ringen aufgebaut und somit recht starr. Das Ketolactamderivat Melohenin B **28** hingegen besitzt ein äußerst interessantes 6/9/6/6 tetracyclisches Grundgerüst.<sup>[43][44]</sup>

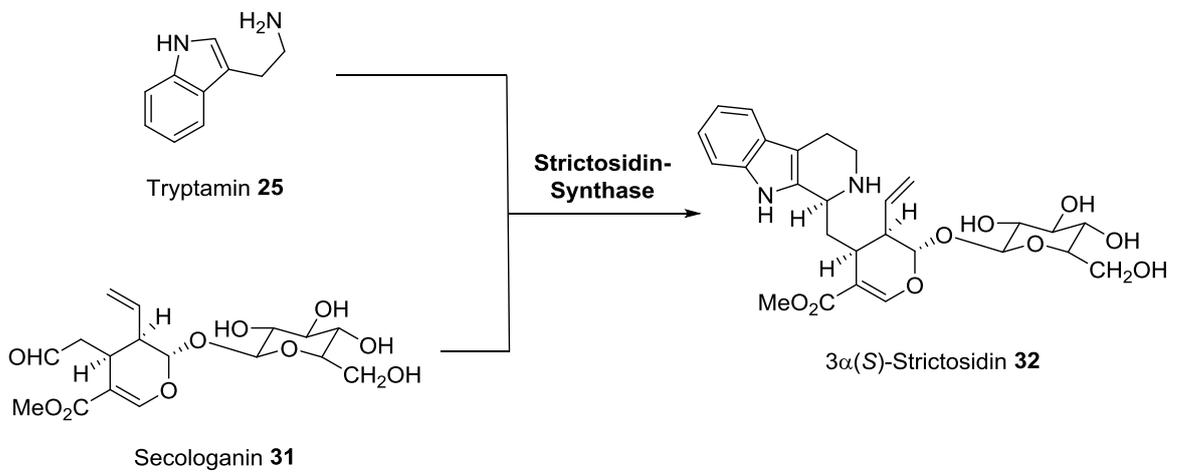


**Abbildung 11:** Melohenin B als Schlüsselintermediat in der Synthese von Chinolonen<sup>[44]</sup>

Melohenin B **28** soll ein Schlüsselintermediat in der Biosynthese von Indol- zu Chinolinalkaloiden sein.<sup>[43]</sup> *Westwood et al.* konnten 2012 eine biomimetische, diastereoselektive Semisynthese von Melohenin B **28** ausgehend von Eburnamonin **29**

durchführen und aus dem Ketolactam **28** über eine intramolekulare Aldolkondensation Chinolon **30** herstellen (Abbildung 11).<sup>[44]</sup>

Die Pflanzen der Familie der *Apocynaceae* sind mittlerweile eine bekannte Quelle für monoterpenoide Indolalkaloide.<sup>[45]</sup> Die Biosynthese der monoterpenoiden Indolalkaloide erfolgt über 3 $\alpha$ (S)-Strictosidin **32** als Schlüsselintermediat (Abbildung 12). Dieses wiederum wird durch das Enzym Strictosidin-Synthase aus Tryptamin **25** und Secologanin **31** hergestellt.<sup>[46]</sup>

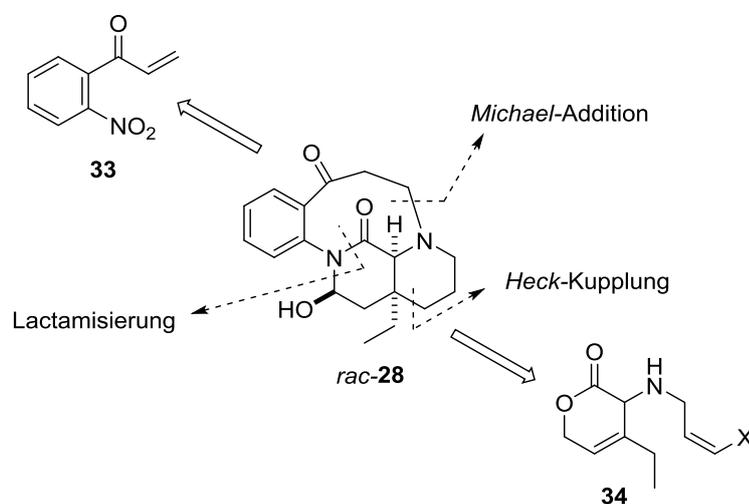


**Abbildung 12:** Strictosidin Biosynthese<sup>[46]</sup>

Die Alkaloide, die aus den Pflanzen der Gattung *Melodinus* gewonnen werden konnten, zeigten in pharmakologischen Tests vielversprechende biologische Aktivitäten.<sup>[41]</sup> Somit handelt es sich hierbei um interessante Ziele für Leitstrukturen in der medizinischen Chemie.

## 2. Aufgabenstellung

Der Naturstoff Melohenin B **28** soll, im Rahmen dieser Arbeit, über eine *de-novo*-Synthese hergestellt werden. Dafür wurde er zunächst in kleinere Bausteine zerlegt. Die retrosynthetischen Schnitte, die dafür durchgeführt wurden, ergaben die zwei Bausteine **33** und **34** (Abbildung 13). Bei dem Nitroaromaten **33** handelt sich um eine literaturbekannte Substanz, die über zwei Schritte hergestellt werden kann.<sup>[47]</sup> Den Schlüsselschritt der Synthese stellt eine *Heck*-Kupplung dar, die den quaternären Kohlenstoff aufbauen soll.



**Abbildung 13:** Retrosynthetische Zerlegung des Naturstoffs Melohenin B

Aufbauend auf vorangegangenen Arbeiten innerhalb unserer Arbeitsgruppe von *Adeline Palisse*<sup>[48]</sup>, war es mir bereits während meiner Master Thesis möglich, die von *Palisse* entwickelten ersten sieben Stufen bis zum Acetamid **42** zu optimieren und die Synthese des Amins **43** zu ermöglichen (Abbildung 14, Abbildung 15). Ausgehend von Furfurylalkohol **35** wurde eine *Achmatowicz*-Umlagerung<sup>[49]</sup>, über eine Methode nach *Lefebvre et al.*<sup>[50]</sup>, durchgeführt. Nach Einführung der Acetat-Gruppe und des Iodids wurde **38** in einer *Luche*-Reduktion<sup>[51]</sup> umgesetzt (Abbildung 14).

Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B - Aufgabenstellung

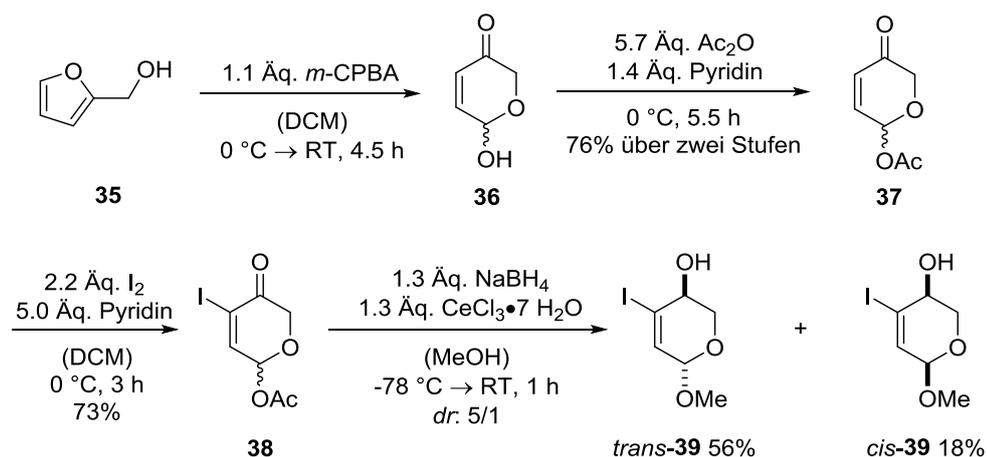


Abbildung 14: die ersten vier Stufen der Totalsynthese

Das erhaltene *trans*-Diastereomer **39** wurde in einer *Negishi*-Kupplung<sup>[52]</sup> weiter eingesetzt, was dem Einbau der Ethyl-Gruppe diente. Der Alkohol **40** wurde in das Imidat **41** überführt, welches in einer *Overman*-Umlagerung<sup>[53][54]</sup> zum Acetamid **42** reagierte. Dabei konnte die Optimierung der ersten sieben Stufen mit einer Erhöhung der Gesamtausbeute von 9% auf 25% verbucht werden. Die Freisetzung des Amins **43** erfolgte unter basischen Bedingungen in einer Ausbeute von 90% (Abbildung 15).

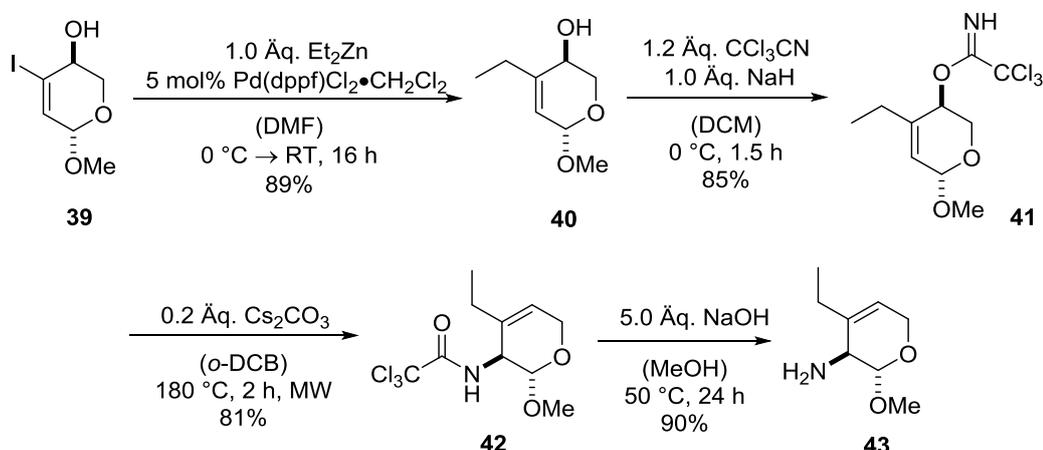


Abbildung 15: die Stufen fünf bis acht der Totalsynthese

Die Aufgabe besteht schließlich darin, die Totalsynthese weiter fortzuführen. Somit muss zunächst der allylierte Baustein **34** zugänglich gemacht werden und danach geeignete Bedingungen für die *Heck*-Reaktion gefunden werden.

### 3. Ergebnisse & Diskussion

#### 3.1 Retrosynthese

Die retrosynthetischen Überlegungen ergaben, dass das Zielmolekül **28** über eine Lactamisierung erhalten wird. Darüber hinaus muss eine Hydrierung vorgenommen werden. Das dafür benötigte System **44** wird, ausgehend von den beiden Bausteinen **33** und **45**, aufgebaut. Ihre Verknüpfung erfolgt über eine *Michael-Addition*.<sup>[55]</sup> Die Synthese des Nitroaromaten **33** umfasst eine zweistufige, literaturbekannte Sequenz.<sup>[47]</sup> Mit Hilfe der *Heck-Kupplung* wird das bicyclische Molekül **45** hergestellt und somit der quaternäre Kohlenstoff gebildet, was es zum Schlüsselschritt der Totalsynthese macht. Über eine nucleophile Substitution wird der Baustein **34** zugänglich gemacht.

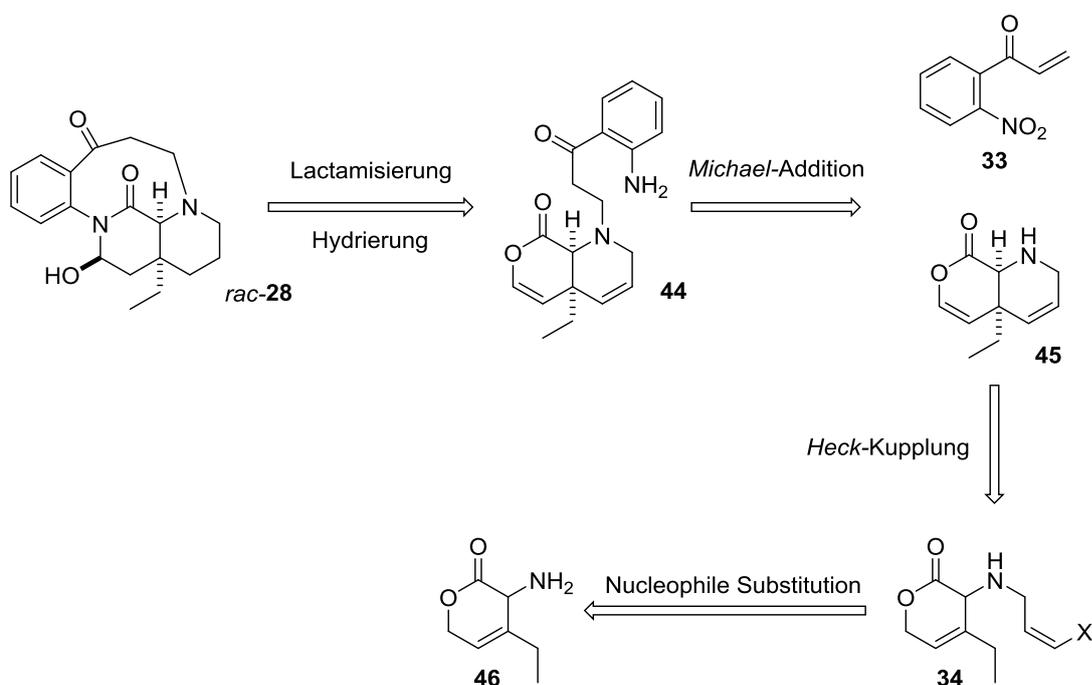
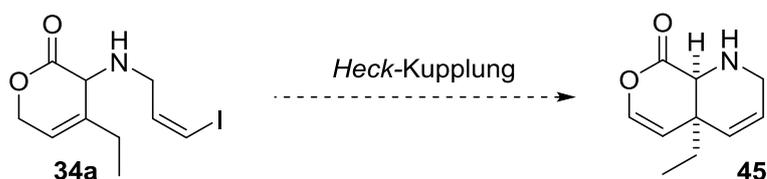


Abbildung 16: Retrosynthese von Melohenin B

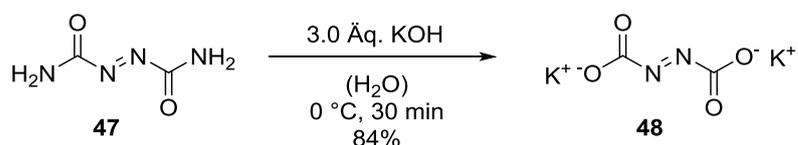
### 3.2 Aufbau des allylierten Bausteins als Iodid

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Darstellung des allylierten Bausteins **34a**. Hierbei soll, während dieses Syntheseschrittes, das entsprechende Iodid aufgebaut werden und mit dieser Verbindung die *Heck*-Kupplung durchgeführt werden (Abbildung 17).



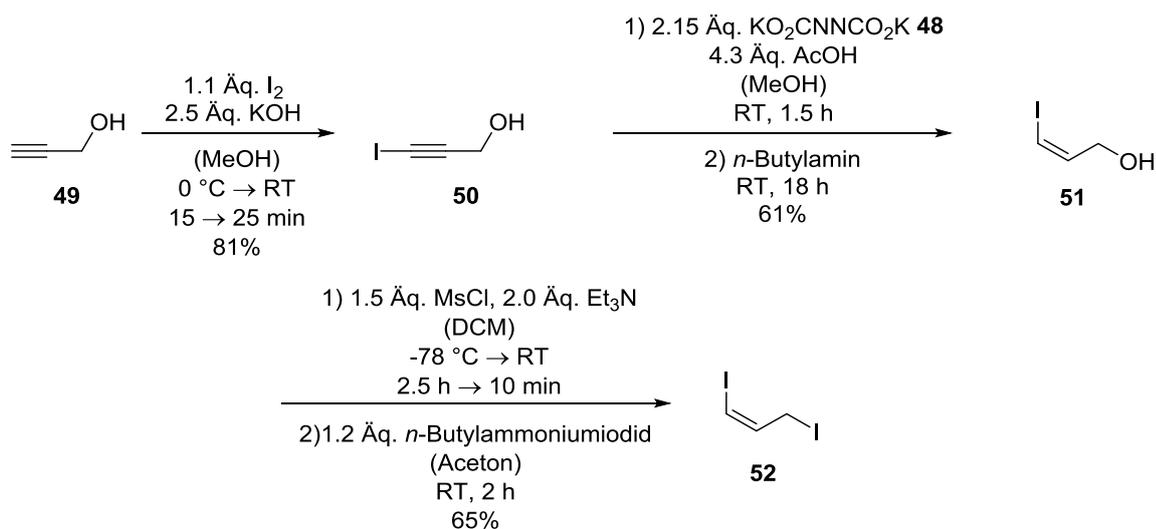
**Abbildung 17:** *Heck*-Kupplung unter Verwendung von **34a** als Edukt

Innerhalb meiner Master Thesis konnte bereits das Allyliodid **52**, welches für die Einführung des Allyl-Rests benötigt wird, erfolgreich hergestellt werden. Ausgehend von Propargylalkohol **49**, welcher mit Kaliumhydroxid und Iod umgesetzt wurde, konnte das Iodalkinol **50** in einer Ausbeute von 81% gebildet werden (Abbildung 19). Für die *cis*-selektive Reduktion des Alkins **50** zum Alken **51** wurde Kaliumdiazendicarboxylat **48**, welches zuvor aus Azodicarbonamid **47** und Kaliumhydroxid mit einer Ausbeute von 84% hergestellt wurde (Abbildung 18), verwendet.

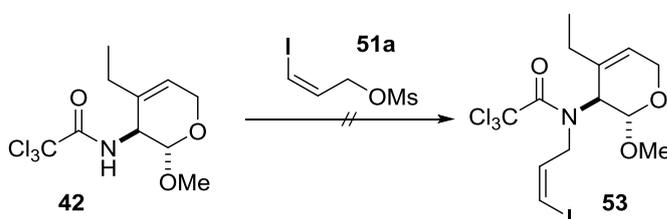


**Abbildung 18:** Synthese des Kaliumdiazendicarboxylats **48**

Unter den essigsauren Bedingungen bildet dieses *in situ* das Diimid, welches die Dreifachbindung selektiv reduziert. Schließlich war es möglich, den Allylalkohol **51** isomerenrein in einer Ausbeute von 61% herzustellen.<sup>[56]</sup>


**Abbildung 19:** Synthese des Allyliodids **52**

Der Allylalkohol **51** wurde zunächst in das Mesylat **51a** überführt, welches anschließend durch Iodid substituiert wurde. Somit lag in einer Ausbeute von 65% das gewünschte *cis*-Iodallyliodid **52** vor.<sup>[57]</sup> Über die drei Stufen konnte eine Gesamtausbeute von 32% erreicht werden.

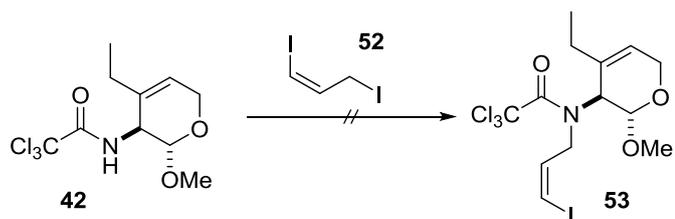
**Tabelle 1:** Allylierung des Acetamids **42** unter Verwendung des Allylmesylats **51a**


#	LM	Base	Äquivalente	T [°C]	Zeit
Allylmesylat					
1	DCM	1.1 Äq. NaH	3.1	0 → RT	40 min → 1 h 40 min
2	DCM	1.0 Äq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.0	RT → 40	16 h → 5 h
3	DMF	1.1 Äq. NaH	1.1	RT → 60 → 70	16 h → 6 h → 1 h
4	THF	1.2 Äq. LDA	1.1	-78 → 0 → -78	30 min → 10 min → 2 h
5	DMF	1.1 Äq. NaH	2.3	RT → 40	4 min → 46.5 h

Da es sich bei Substrat **43** um ein primäres Amin handelt, musste davon ausgegangen werden, dass es im Rahmen der Allylierung zu Selektivitätsproblemen kommen wird. Um dies zu umgehen, wurden Versuche unternommen, die Allylierung am Acetamid **42** durchzuführen (Tabelle 1). Dabei wurde zunächst das Mesylat **51a** als Allylierungsreagenz eingesetzt. Es wurden verschiedene Bedingungen getestet, die jedoch alle nicht zur Produktbildung führten.<sup>[58]</sup>

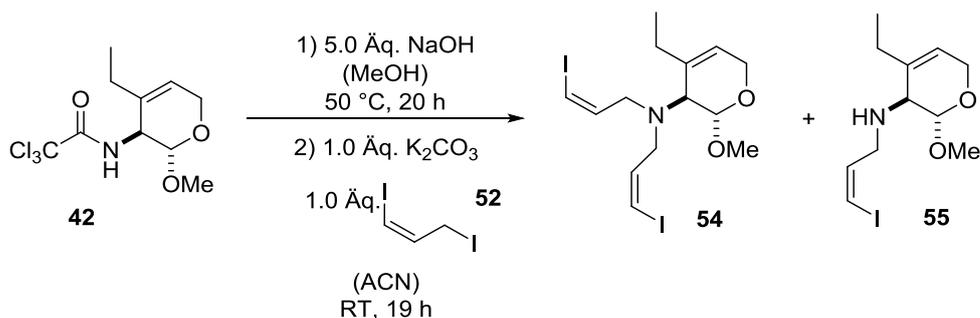
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein Wechsel zum Allyliodid **52** vorgenommen. Aber auch in diesem Fall war es nicht möglich, das Produkt zu generieren (Tabelle 2). Es zeigt sich verwunderlich, dass das System **42** nicht in **53** überführt werden konnte, da die Anwesenheit eines geminalen  $\alpha$ -trichlorierten Acetamids nicht nur die Azidität der N-H-Bindung, sondern damit auch die Nucleophilie steigern sollte.

**Tabelle 2:** Allylierung des Acetamids **42** unter Verwendung des Allyliodids **52**



#	LM	Base	Äquivalente Allyliodid	T [°C]	Zeit
1	ACN	1.0 Äq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.0	40 → 60 → 85	2.5 h → 2.5 h → 2.5 h
2	DMF	1.5 Äq. NaH	1.2	0 → RT	0.5 h → 6 h
3	DMF	1.1 Äq. NaH	1.3	40	22 h

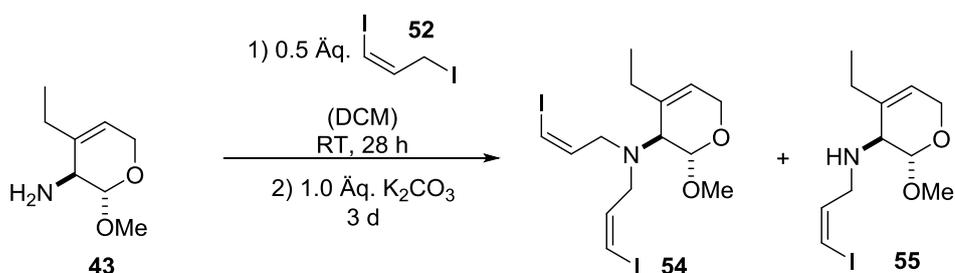
Schließlich wurde die Allylierung doch am Amin **43** getestet. Es wurde einmalig versucht, das allylierte Produkt **55** über eine zweistufige Synthese zu generieren. Dafür wurden die erfolgreich eingesetzten Bedingungen zur Freisetzung des Amins **43** genutzt, um dieses als Rohprodukt mit dem Allyliodid **52** in Anwesenheit von Kaliumcarbonat in Acetonitril umzusetzen (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Versuch zur Herstellung des allylierten Produktes **55** über eine zweistufige Synthese

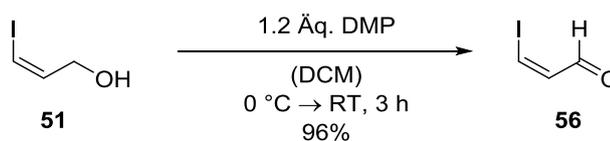
Die NMR spektroskopischen Untersuchungen ließen den Schluss zu, dass als Hauptprodukt der Reaktion das zweifach allylierte Amin **54** vorlag und nur in einem geringen Anteil das gewünschte einfach allylierte Amin **55** (8:1).

Um die zweifache Substitution zu minimieren, wurde das isolierte Amin **42** mit einem Unterschuss des Allyliodids **52** eingesetzt und zunächst keine Base verwendet. Da nach 28 h kein vollständiger Umsatz zu erkennen war, wurde Kaliumcarbonat zugegeben und für weitere drei Tage gerührt. Obwohl, wie bereits erwähnt, ein Unterschuss des Allylierungsreagenzes eingesetzt wurde, wurde erneut das ungewünschte System **54** als Hauptprodukt ausgemacht.



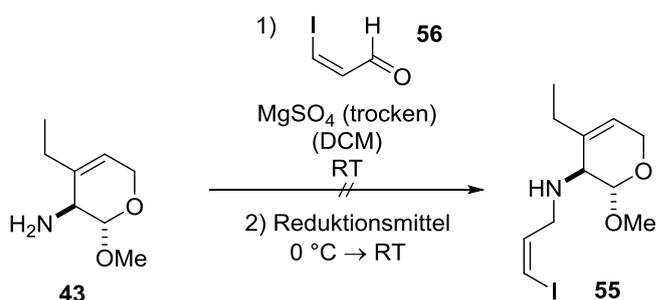
**Abbildung 21:** Versuch zur Herstellung des allylierten Produktes **55**

Da die Versuche der Allylierung nicht erfolgreich verliefen, wurde ein anderer Ansatz angestrebt. Für den Aufbau einer C-N-Bindung bietet sich die reduktive Aminierung als geeignete Methode an. Dafür musste zunächst der entsprechende Aldehyd **56** hergestellt werden. Ausgehend vom bereits synthetisierten Alkohol **51** konnte eben dieser unter Verwendung von *Dess-Martin-Periodinan* (DMP)<sup>[59]</sup> oxidativ in einer Ausbeute von 96% generiert werden (Abbildung 22).<sup>[60]</sup>



**Abbildung 22:** Synthese des Aldehyds **56**

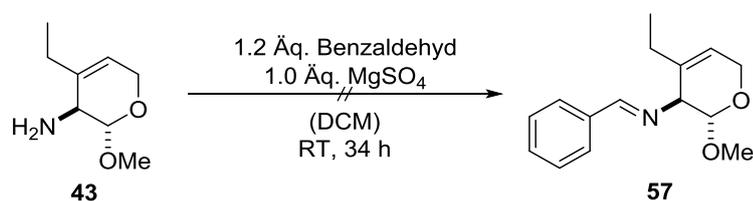
Somit konnten schließlich Bedingungen für die reduktive Aminierung getestet werden (Tabelle 3).<sup>[61]</sup> Für die Bildung des Imins wurde stets der Aldehyd **56** zusammen mit trockenem Magnesiumsulfat in Dichlormethan (DCM) eingesetzt. Anzumerken sei an dieser Stelle, dass der Nachweis des Imins nicht eindeutig möglich war. Im Allgemeinen wurden die Äquivalente des Aldehyds und die Reaktionszeiten variiert. Daneben wurde einmalig unter Rückfluss gerührt, was jedoch keinen nachweislichen Effekt zur Folge hatte (Eintrag 2). Zunächst wurde Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet (Eintrag 1, 2). Zwischen Eintrag 1 und 2 liegt der Unterschied in der Reaktionszeit der Iminbildung, da ausgeschlossen werden sollte, dass sich das Imin nicht oder nicht vollständig gebildet hat. Jedoch konnte in keinem Fall das Produkt isoliert werden. Daraufhin kam Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel zum Einsatz. Beim ersten Versuch wurden auch 4 Äq. Essigsäure zugesetzt (Eintrag 3).<sup>[62]</sup> Dies ist in der Regel notwendig, um die erforderliche Nucleophilie des Hydrid-Donors zu erreichen. Die sauren Bedingungen in Verbindung mit einem Nucleophil führten jedoch zu einer Zersetzung des Substrates aufgrund des vorhandenen Acetals. Zusammengefasst musste festgestellt werden, dass es nicht möglich war, das gewünschte Produkt zu erhalten.

**Tabelle 3:** Reduktive Aminierung


#	1) Äquivalente Aldehyd	1) Zeit [h]	2) Reduktionsmittel	2) LM	2) Zeit [h]
1	1.1	5.5	1.0 Äq. $\text{NaBH}_4$	MeOH	17
2	1.0	22 <sup>a</sup>	1.0 Äq. $\text{NaBH}_4$	MeOH	17
3	1.2	5	2.8 Äq. $\text{NaBH}_3\text{CN}^b$	MeOH	16
4	1.2	2.5	2.8 Äq. $\text{NaBH}_3\text{CN}$	MeOH/DCM	16
5	1.2	1.5	2.8 Äq. $\text{NaBH}_3\text{CN}$	DCM	6

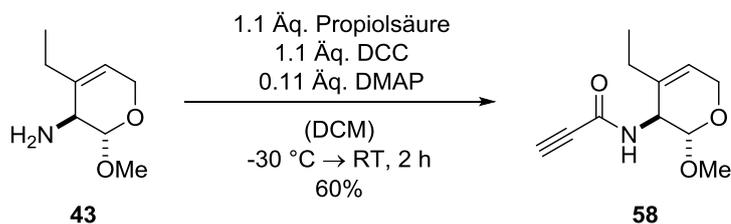
a: wurde zusätzlich 3 h unter Rückfluss gerührt b: Zusatz von 4 Äq. AcOH

Um zu überprüfen in welchem Schritt das Problem lag, wurde das Amin **43** unter den gleichen Bedingungen mit Benzaldehyd umgesetzt (Abbildung 23). Es zeigte sich, dass eine Iminbildung selbst mit diesem einfachen Aldehyd nicht erfolgte, da 100% des Edukts reisoliert wurden. Somit konnte zu diesem Zeitpunkt festgehalten werden, dass das Amin **43** nicht die notwendige Reaktivität aufweist.


**Abbildung 23:** Umsetzung des Amins **43** mit Benzaldehyd

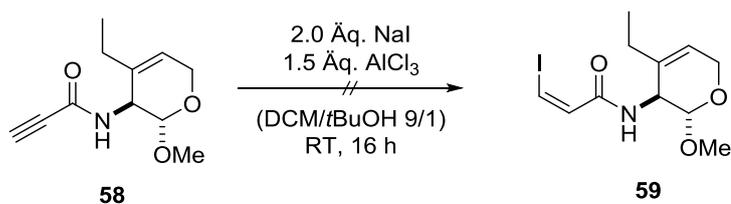
Die nächste Überlegung war, dass die C-N-Bindung über eine Amid Kupplung aufgebaut werden sollte. Somit wurde zunächst das Amin **43** mit Propiolsäure, unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) als

Kupplungsreagenzien, umgesetzt, was in einer Ausbeute von 60% zum gewünschten Produkt führte (Abbildung 24).<sup>[63]</sup>



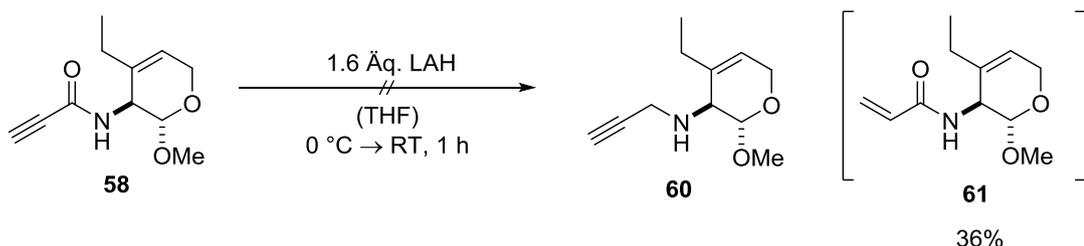
**Abbildung 24:** Umsetzung des Amins **43** mit Propiolsäure

Die Einführung des Iodids über eine Hydroiodierung erwies sich mit den gängigen Methoden als schwierig umsetzbar. Diese nutzen in der Regel Lewis-saure Bedingungen, was erneut zu Problemen mit dem Acetal des Moleküls und demnach zu einer Zersetzung führte (Abbildung 25).<sup>[64]</sup>



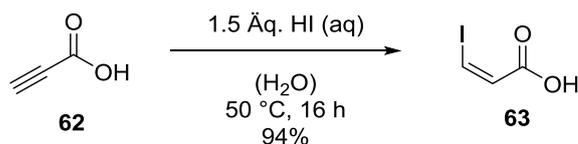
**Abbildung 25:** Versuch der Herstellung des Vinyliodids **59**

Auch die selektive Reduktion der Carbonyl-Gruppe mittels Lithiumaluminiumhydrid (LAH) war nicht möglich. Stattdessen konnte lediglich das reduzierte Alkin **61** isoliert werden (Abbildung 25).<sup>[65]</sup>



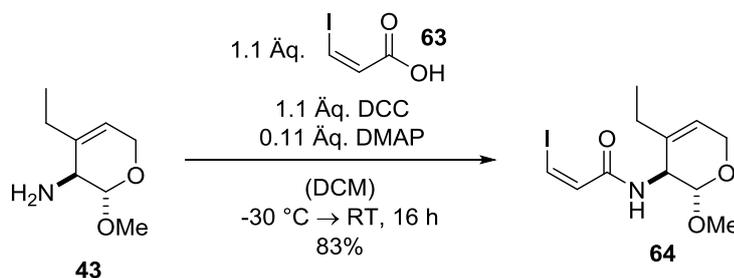
**Abbildung 26:** Reduktion der Carbonyl-Gruppe des Amids **58**

Schließlich wurde Iodacrylsäure **63** hergestellt. Propiolsäure **62** wurde dabei mit wässriger HI-Lösung in einer Ausbeute von 94% umgesetzt (Abbildung 27).<sup>[66]</sup>



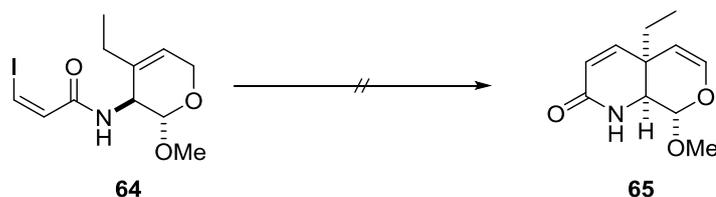
**Abbildung 27:** Synthese der Iodacrylsäure **63**

Diese konnte anschließend erfolgreich mit Amin **43** umgesetzt werden (Abbildung 28). Auch an dieser Stelle wurden DCC und DMAP als Kupplungsreagenzien eingesetzt. Das Produkt **64** konnte in einer Ausbeute von 83% isoliert werden.<sup>[63]</sup>



**Abbildung 28:** Herstellung des Amids **64**

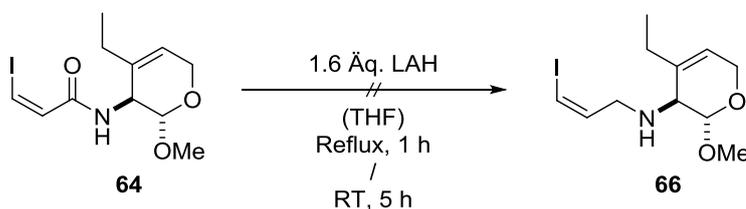
Mit Substrat **64** konnten erste Versuche zur *Heck*-Cyclisierung durchgeführt werden. In Tabelle 4 sind die Experimente dargestellt. Es wurden verschiedene Katalysatoren, Liganden, Basen und Lösemittel eingesetzt. Die Variation der Temperatur und der Reaktionszeit war gering. Trotz der Bandbreite an Reaktionsbedingungen war es nicht möglich, das gewünschte Produkt zu detektieren. Vielmehr musste festgestellt werden, dass das Edukt in fast allen Fällen zersetzt wurde oder aber Nebenreaktionen einging, die aber nicht weiter aufgeklärt wurden. Es kann spekuliert werden, dass das recht starre Amidsystem nicht dazu in der Lage ist, die Cyclisierung einzugehen oder aber, dass sich das Edukt bereits so schnell zersetzt, dass es zu keiner Reaktion kommen kann.

**Tabelle 4:** Versuche zur *Heck*-Cyclisierung mit Amid **64**


#	10 mol% Katalysator	20 mol% Ligand	2.0 Äq. Base	LM [0.25 M]	T [°C]	t [h]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ACN/DMF	RT → 50	1 → 3
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	JohnPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	80	2
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	XPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	80	2
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(2-Furyl) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	80	2
5	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> •CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	80	2
6	PdCl <sub>2</sub> <sup>a</sup>	P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> <sup>b</sup>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	80	2
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	-	Et <sub>3</sub> N	Toluol	80	2
8 <sup>d</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	Toluol <sup>c</sup>	RT → 80	40
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	ACN	80	3
10	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppe	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ACN	80	3

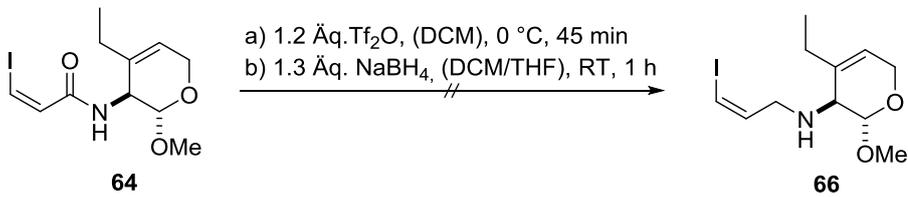
a: 20 mol% Katalysator b: 50 mol% Ligand c: [0.15 M] d: 29% reisoliertes Edukt e: 100% Umsatz

Aufgrund dieser Überlegungen wurde versucht das Amid System **64** zum sekundären Amin **66** zu reduzieren. Die Reduktion mit Hilfe von LAH führte nicht zur Produktbildung (Abbildung 29), erneut musste die Zersetzung des Edukts festgestellt werden.<sup>[65]</sup>


**Abbildung 29:** Versuch der Reduktion zum sekundären Amin **66**

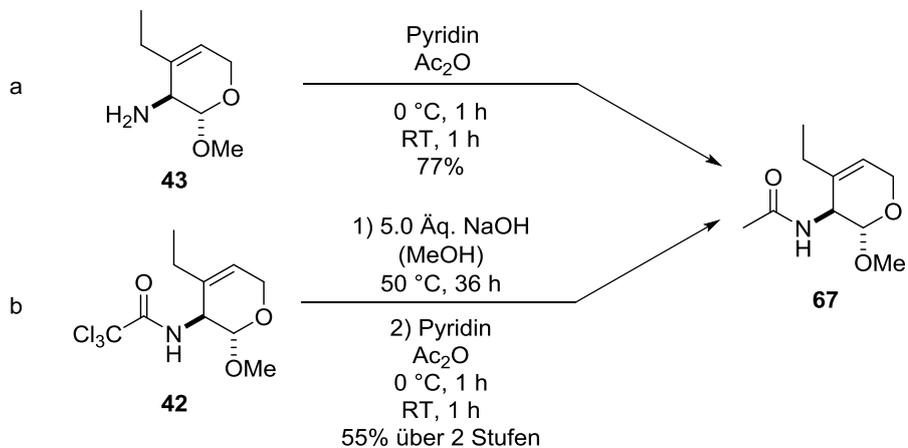
Weiter wurden weniger harsche Bedingungen getestet. Der Einsatz von Trifluormethansulfonsäureanhydrid sollte die Carbonyl-Gruppe des Amids aktivieren, um eine Reduktion mit Natriumborhydrid zu ermöglichen (Abbildung 30).<sup>[67]</sup> Auch unter

diesen Bedingungen war es nicht möglich, das Produkt zu isolieren. Somit wurde auch diese Strategie verworfen und ein neuer Syntheseweg getestet.



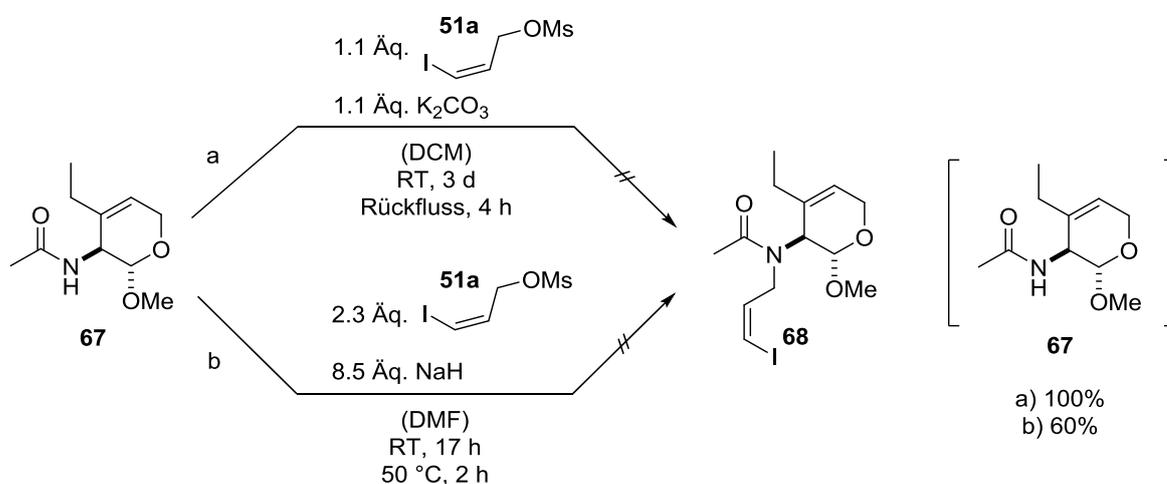
**Abbildung 30:** weiterer Versuch der Reduktion zum Amin **66**

Durch den Wechsel zum Acetamid-System **67** wurde erhofft, dass die mangelnde Reaktivität des Trichloracetamid-Systems umgangen werden kann. Für die Herstellung des Acetamids **67** wurden Pyridin und Essigsäureanhydrid in großem Überschuss verwendet. Ausgehend vom Amin **43** konnte das Produkt in einer Ausbeute von 77% erhalten werden (Abbildung 31, a).<sup>[68]</sup> Darüber hinaus war es möglich, ausgehend vom Trichloracetamid **42**, in einer zweistufigen Synthese das gewünschte Produkt **67** zu generieren. Dabei lag eine Ausbeute von 55% über zwei Stufen vor (Abbildung 31, b).



**Abbildung 31:** Synthese des Acetamids **67**

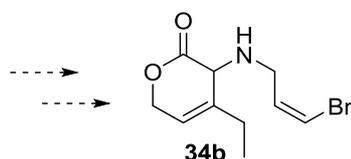
Das Amid **67** konnte nun in der Allylierungsreaktion getestet werden. Wie Abbildung 32 zu entnehmen ist, wurde auch im Falle des Acetamids **67** eine unzureichende Reaktivität bezüglich der Substitution festgestellt. Sowohl bei Reaktion a als auch bei Reaktion b wurde das Edukt reisoliert. Daraus resultierte, dass diese Ansätze generell keine geeignete Grundlage für die folgenden Syntheseschritte darstellten. Ebenso muss zusammengefasst vermerkt werden, dass das System mit dem Vorhandensein des vinylischen Iodids deutlich an Stabilität verliert. Folglich musste an einen Wechsel des Halogenids gedacht werden. Die Umsetzung dessen wird im nachfolgenden Kapitel beschrieben.



**Abbildung 32:** Allylierung unter Verwendung des Acetamids **67**

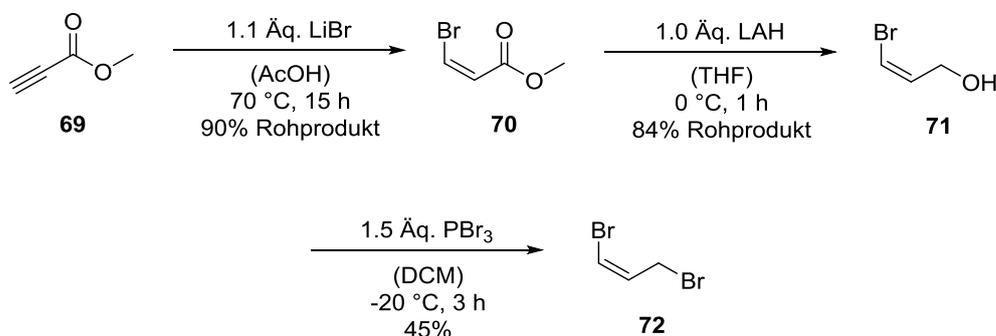
### 3.3 Aufbau des allylierten Bausteins als Bromid

Es sollte nun der bromierte Baustein **34b** hergestellt werden (Abbildung 33). Dafür sah die neue Strategie vor, die Allylierung mit Bromallylbromid **72** durchzuführen (Abbildung 34).



**Abbildung 33:** gewünschter Baustein **34b**

Dessen literaturbekannte Synthese ist in Abbildung 34 dargestellt.<sup>[69]</sup> Methylpropiolat **69** wurde mit Hilfe von Lithiumbromid in Essigsäure zum Alken **70** umgesetzt. Die Rohausbeute betrug 90%. Der Ester **70** wurde anschließend mit LAH zum Alkohol **71** in einer Rohausbeute von 84% reduziert. Im letzten Schritt der Synthese wurde die Hydroxy-Gruppe durch Bromid unter Verwendung von Phosphortribromid substituiert. In diesem Fall lag eine Ausbeute von 45% vor.

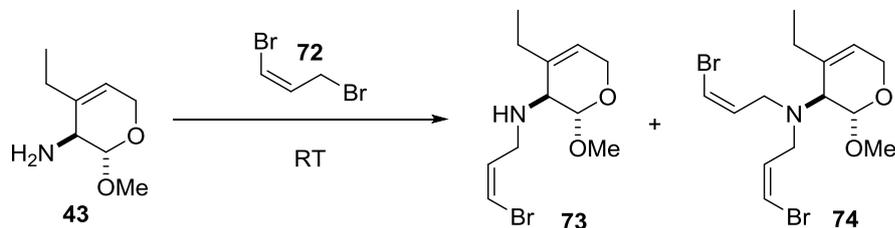


**Abbildung 34:** Synthese des Bromallylbromids **72**

Mit dem Reagenz **72** konnten schließlich neue Versuche zur Allylierung des Amins **43** unternommen werden (Tabelle 5). Dafür wurden die verschiedenen Lösemittel Dichlormethan (DCM), Dimethylformamid (DMF), Dioxan und Tetrahydrofuran (THF) getestet. Gleichzeitig wurden die Base, die stöchiometrische Zusammensetzung, die Konzentration und die Reaktionsdauer variiert. Die Experimente zeigten, dass das gewünschte Produkt erhalten werden konnte. Die erhoffte Selektivität konnte ebenfalls festgestellt werden, jedoch ging dies einher mit Umsatzproblemen. Eine Erhöhung der Temperatur, wie Eintrag 11 zu entnehmen, führte nicht zur Lösung des Problems.

Letztendlich konnten, unter Verwendung von Kaliumcarbonat in THF bei Raumtemperatur (Eintrag 14), 85% des Produktes erzielt werden.

**Tabelle 5:** Allylierung des Amins **43** unter Verwendung des Allylbromids **72**

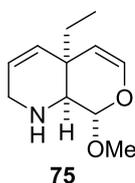


#	LM	Konz. [M]	Äq.	Base	Äq. 72	t [h]	74 [%]	73 (brsm) [%]
1	DCM	0.35	1.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.1	6	-	26 (41)
2	DCM	0.25	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.1	22	5	31 (74)
3 <sup>a</sup>	DCM	0.25	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.0	4 → 14	-	18
4	DMF	0.25	1.1	NaH	1.1 + 0.2	6 → 16	3	32
5	DMF	0.25	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.5	47	9	46 (66)
6	Dioxan	0.25	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.5	47	(3) <sup>b</sup>	36 (45)
7	THF	0.25	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.5	47	5	55 (88)
8	THF	0.25	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.0	47	17	45
9	THF	0.25	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.6	24	(5) <sup>b</sup>	62
10	THF	0.25	1.1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.5	24	(7) <sup>b</sup>	64
11 <sup>c</sup>	THF	0.15	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.6	5	-	34
12	THF	0.35	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.6	24	(3) <sup>b</sup>	33 (46)
13	THF	0.15	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.1	24	(12) <sup>b</sup>	60 (81)
14	THF	0.15	1.3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.3	24	-	85

a: Allylbromid **72** wurde über 4 h mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugegeben b: verunreinigt c: 40 °C

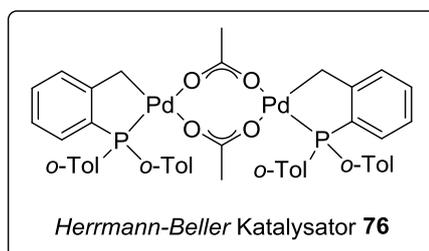
### 3.4 Intramolekulare Heck-Cyclisierung

Mit dem vorliegenden Substrat **73** konnten erneut Bedingungen zur Heck-Reaktion getestet werden, die dem Aufbau des bicyclischen Systems **75** dienen sollten (Abbildung 35).

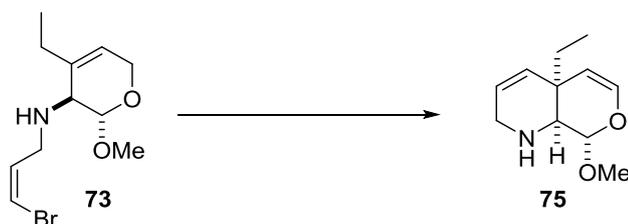


**Abbildung 35:** Struktur des Bicyclus **75**

Zu Beginn der Untersuchungen wurden eine Reihe unterschiedlichster Bedingungen angewandt, wie der nachfolgenden Tabelle 6 zu entnehmen ist. Klassische Katalysatorsysteme wie Palladiumacetat in Kombination mit Liganden wie Triphenylphosphan (Eintrag 1) zeigten keine Produktbildung. Genauso verhielt es sich für einige weitere Palladium-Katalysatoren. Auch die Variation der Base, der Lösemittel und anderer Faktoren führten nicht zum gewünschten Produkt (Einträge 2-16). Schließlich wurde der recht außergewöhnliche *Herrmann-Beller* Katalysator **76** verwendet. Es handelt sich dabei um einen sogenannten Palladacyclus (Abbildung 36), der 1995 von *Herrmann* und *Beller et al.* vorgestellt wurde und eine deutlich erhöhte Aktivität gegenüber klassischen Palladium-Katalysatoren aufwies. Der Katalysator wurde, wie in der Literatur beschrieben, aus Palladiumacetat und Tris(*o*-tolyl)phosphan in 25% Ausbeute hergestellt.<sup>[70]</sup>



**Abbildung 36:** Struktur des *Herrmann-Beller* Katalysators

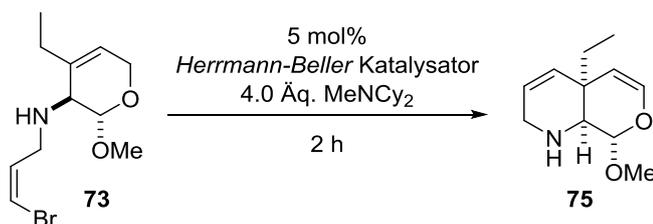
**Tabelle 6:** Versuche zur *Heck*-Cyclisierung mit Amin **73**


#	Katalysator	Ligand	Base	LM [0.10 M]	T [°C]	t [h]	rsm [%]	75 [%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> <sup>a</sup>	PPh <sub>3</sub> <sup>d</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	Toluol	80 → 100	4 → 19	-	-
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>a</sup>	PPh <sub>3</sub> <sup>d</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	Toluol	80	6	80	-
3	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> •CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	-	Et <sub>3</sub> N <sup>i</sup>	DMF	80	22	33	-
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>a</sup>	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> <sup>d</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	Dioxan	80	22	-	-
5	PdCl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> <sup>e</sup>	NaOAc <sup>h</sup>	DMSO	80	24	-	-
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	JohnPhos <sup>f</sup>	Bu <sub>3</sub> N <sup>h</sup>	ACN	80	24	30	-
7	Pd(acac) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	dppe <sup>f</sup>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	NMP	80	24	27	-
8	PdCl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	P(Cy) <sub>3</sub> <sup>f</sup>	Et <sub>3</sub> N <sup>j</sup>	DMA	80	24	-	-
9	Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> (BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	SPhos <sup>f</sup>	NaOAc <sup>h</sup>	Toluol	60	24	(78) <sup>o</sup>	-
10	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	P(2-furyl) <sub>3</sub> <sup>f</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	<i>o</i> -Xylol	60	24	-	-
11	Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	XPhos <sup>f</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	<i>o</i> -DCB	60	24	54	-
12	Pd(COD)Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> <sup>f</sup>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	DMF	60	24	(42) <sup>o</sup>	-
13	Pd(OAc) <sub>2</sub> <sup>a</sup>	-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>k</sup>	DMF	60	24	-	-
14	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>c</sup>	XPhos <sup>g</sup>	KOtBu <sup>h</sup>	Toluol	130	7	-	-
15	Pd(OAc) <sub>2</sub> <sup>a</sup>	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> <sup>d</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	DMF	130	4	-	-
16	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>c</sup>	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> <sup>d</sup>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>h</sup>	DMF <sup>n</sup>	130	1	(40) <sup>o</sup>	-
17	<i>Herrmann-Beller</i> <sup>c</sup>	-	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>l</sup>	DMF <sup>n</sup>	140	2	38	-
18	<i>Herrmann-Beller</i> <sup>c</sup>	-	MeNCy <sub>2</sub> <sup>m</sup>	DMF <sup>n</sup>	140	5	-	45

a: 10 mol% Katalysator b: 20 mol% Katalysator c: 5 mol% Katalysator d: 20 mol% Ligand e: 900 mol% Ligand f: 40 mol% Ligand g: 10 mol% Ligand h: 2 Äq. Base i: 20 Äq. Base j: 3 Äq. Base k: 5 Äq. Base l: 1 Äq. Base m: 4 Äq. Base n: [0.05 M] o: verunreinigt

Bei der ersten Anwendung des Katalysators kam Silberacetat zum Einsatz, was erneut nicht das Produkt generierte (Eintrag 17). Unter Verwendung von Dicyclohexylmethylamin als Base, konnte das Produkt jedoch in einer Ausbeute von 45% erhalten werden (Eintrag 18).

Da die Isolierung des Produktes ein zeitintensiver Arbeitsschritt war und dies störend ist bei der Optimierung einer Reaktion, wurde im weiteren Verlauf darauf verzichtet. Stattdessen wurde mit Anisol als internem Standard eine NMR Ausbeute bestimmt. Im Vergleich zur erstmalig isolierten Ausbeute, lag die NMR Ausbeute der fast identischen Bedingungen mit 21% deutlich darunter (Eintrag 1, Tabelle 7). Zwar war der Umsatz nicht komplett vollständig, doch mit 10% reisolierem Edukt konnte die Differenz nicht erklärt werden. Die Überprüfung des internen Standards führte aber stets zu richtigen Ergebnissen. Somit konnte angenommen werden, dass die NMR Ausbeuten korrekt waren. Im ersten Schritt der Optimierung wurde lediglich das Lösemittel und die Reaktionstemperatur variiert. Temperaturen unterhalb von 140 °C, aber auch der Einsatz bestimmter Lösemittel wie Toluol, führten zu einem Einbruch des Umsatzes und nicht zur Produktbildung. Als Ausnahme muss Eintrag 12 genannt werden. Dort wurde die Reaktionszeit auf 16 h erhöht, was zwar zu einem vollständigen Umsatz, aber größtenteils zur Zersetzung führte. Es musste also angenommen werden, dass abgesehen von der gewünschten Reaktion auch eine Nebenreaktion abläuft, die zur Zersetzung der Substanzen führte.

**Tabelle 7:** Optimierung der *Heck*-Cyclisierung I


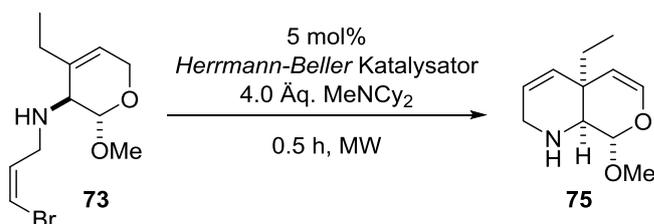
#	LM [0.05 m]	T [°C]	73 [%] <sup>a</sup>	75 [%] <sup>a</sup>
1	DMF	140	10	21
2	NMP	140	-	30
3	DMA	140	-	16
4	DMSO	140	-	25
5	DMSO	100	74	-
6 <sup>b</sup>	DMSO	100	55	1
7	Toluol	100	74	-
8	Dioxan	100	65	-
9	DMSO	120	53	2
10	<i>o</i> -Xylol	120	62	>1
11	<i>o</i> -DCB	120	55	2
12 <sup>b</sup>	DMSO	120	-	6

a: die Ausbeuten wurden über NMR mit Anisol als internem Standard bestimmt b: 16 h

Als nächstes wurden Versuche unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung durchgeführt. Da deren Einsatz für gewöhnlich zu einer Verkürzung der Reaktionszeit führt, wurde erhofft, dass die ungewollte Nebenreaktion dadurch unterdrückt werden konnte. Die Ergebnisse (Tabelle 8) zeigten einen ähnlichen Trend bezüglich der Lösemittel wie zuvor. Ebenso konnte keine Erhöhung der Ausbeute festgestellt werden.

Im weiteren Verlauf wurde auf den Einsatz von Mikrowellenstrahlung verzichtet, auch wenn die Reaktionszeit dadurch tatsächlich verkürzt werden konnten, da die erforderlichen inerten Bedingungen nicht genau so gut gewährleistet werden konnten, wie es unter Schlenkbedingungen in einem Kolben der Fall ist.

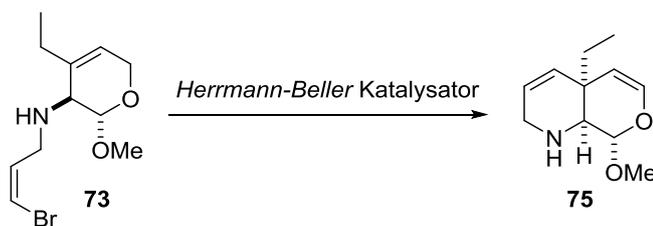
**Tabelle 8:** Optimierung der Heck-Cyclisierung II



#	LM [0.05 M]	73 [%] <sup>a</sup>	75 [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	DMSO	-	13
2 <sup>b</sup>	<i>o</i> -DCB	33	7
3 <sup>c</sup>	DMF	13	15
4 <sup>c</sup>	NMP	-	28
5 <sup>c</sup>	ACN	33	15

a: die Ausbeuten wurden über NMR mit Anisol als internem Standard bestimmt b: 180 °C c: 160 °C

Weiterführend wurde insbesondere der Einfluss und das Zusammenspiel der eingesetzten Base und des Lösemittels betrachtet (Tabelle 9). Die verwendeten Basen waren alle organische Amine mit unterschiedlichen Basizitäten. Das beste Ergebnis, mit einer NMR Ausbeute von 36%, wurde mit Cyclohexylamin in DMF bei 150 °C erzielt (Eintrag 12). Dies war aber nur eine geringfügige Verbesserung.

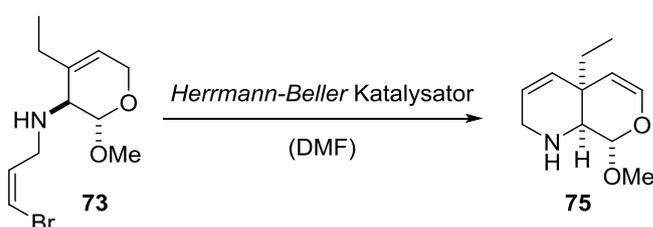
**Tabelle 9:** Optimierung der *Heck*-Cyclisierung III


#	Beladung [mol%]	Base	Äq.	LM	Konz. [M]	T [°C]	73 [%] <sup>a</sup>	75 [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	10	Et <sub>3</sub> N	2.2	NMP	0.10	140	-	9
2 <sup>b</sup>	20	Bu <sub>3</sub> N	3	DMSO	0.02	140	-	-
3 <sup>b</sup>	5	DIPEA	4	DMF	0.05	140	-	29
4 <sup>c</sup>	5	Piperidin	5	Toluol	0.01	120	86	-
5 <sup>b</sup>	10	DBU	1.7	<i>o</i> -DCB	0.20	140	-	12
6 <sup>c</sup>	5	Lutidin	5	DMA	0.02	130	-	11
7 <sup>c</sup>	20	DIPA	4	<i>o</i> -Xylol	0.05	130	18	-
8 <sup>c</sup>	5	Pr <sub>3</sub> N	3	NMP	0.05	130	-	13
9 <sup>c</sup>	10	Cy <sub>i</sub> PrNH	2.5	DMF	0.10	130	-	26
10 <sup>c</sup>	10	Pyrrrol	5	DMSO	0.20	130	-	-
11 <sup>b</sup>	5	TMP	5	DMF	0.05	150	-	23
12 <sup>b</sup>	10	CyNH <sub>2</sub>	4	DMF	0.10	150	-	36
13 <sup>b</sup>	20	<i>s</i> BuNH <sub>2</sub>	3.5	NMP	0.02	150	-	26
14 <sup>b</sup>	10	Cy <sub>2</sub> NH	3	DMA	0.20	150	-	10
15 <sup>b</sup>	5	MeNCy <sub>2</sub>	3	DMSO	0.05	150	-	11

a: die Ausbeuten wurden über NMR mit Anisol als internem Standard bestimmt b: 2 h c: 3 h

Scheinbar war DMF besonders gut für die Reaktion geeignet und konnte im Gegensatz zu *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), welches teilweise bessere Ergebnisse erzielte, leichter vom Produkt abgetrennt werden. Dies war für die später notwendige Isolierung äußerst wichtig. Somit wurde an dem Lösemittel festgehalten und nochmals ein Basen-Screening durchgeführt (Tabelle 10). Gleichzeitig wurde die Reaktionszeit deutlich verkürzt. Die Reaktionen bei 140 °C wurden nur 1 h, die bei 150 °C nur 0.5 h gerührt. Das Problem der Nebenreaktion konnte darüber aber nicht gelöst werden.

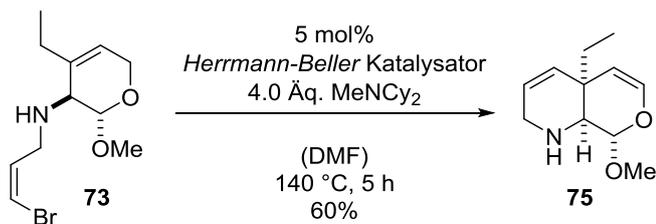
**Tabelle 10:** Optimierung der Heck-Cyclisierung IV



#	Beladung [mol%]	Base	Äq.	Konz. [M]	73 [%] <sup>a</sup>	75 [%] <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	5	Et <sub>3</sub> N	3	0.20	-	10
2 <sup>b</sup>	10	DBU	4	0.10	-	-
3 <sup>b</sup>	10	Piperidin	4	0.05	-	17
4 <sup>b</sup>	20	DIPA	5	0.02	-	12
5 <sup>c</sup>	5	DIPEA	4	0.02	15	20
6 <sup>c</sup>	10	Lutidin	4	0.02	26	-
7 <sup>c</sup>	5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	0.10	-	4
8 <sup>c</sup>	10	Pyrrrol	4.5	0.10	4	-
9 <sup>c</sup>	3	MeNCy <sub>2</sub>	4	0.05	13	15
10 <sup>b</sup>	5	MeNCy <sub>2</sub>	4	0.05	7	17

a: die Ausbeuten wurden über NMR mit Anisol als internem Standard bestimmt b: 140 °C, 1 h c: 150 °C, 0.5 h

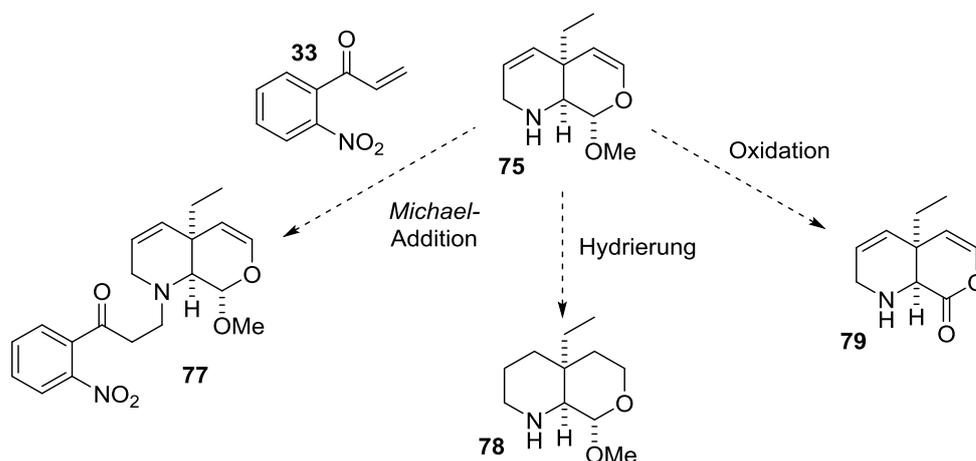
Gleichzeitig zu den unternommenen Versuchen zur Optimierung der Reaktion, wurden auch die anfänglichen Bedingungen weiter im größeren Maßstab eingesetzt und das Produkt isoliert. Da die dort erzielten Ausbeuten oftmals besser waren, als die NMR Ausbeuten und keine Bedingungen gefunden werden konnten, die eine wirkliche Verbesserung mit sich brachten, wurde schlussendlich an ihnen festgehalten (Abbildung 37).



**Abbildung 37:** höchste erzielte isolierte Ausbeute der *Heck*-Reaktion

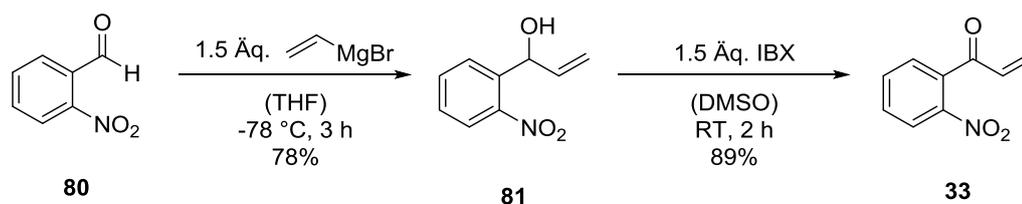
### 3.5 Versuche zur Folgechemie: *Michael*-Addition, Hydrierung und Lacton-Aufbau

Es zeigte sich, dass das vorliegende System **75** recht instabil ist. Waren die NMR Spektren immer sehr sauber und eindeutig, wiesen die massenspektrometrischen Untersuchungen Verunreinigungen auf. Die Zersetzung nach der sauberen Isolierung konnte mittels Dünnschichtchromatographie bestätigt werden. Dieser Umstand wurde aber erst im späteren Verlauf der Untersuchungen festgestellt. Deshalb wurden zunächst aufbauende Reaktionen mit eben dieser Verbindung **75** durchgeführt. An dieser Stelle gab es verschiedene Möglichkeiten weiter fortzuschreiten. Neben der Durchführung der *Michael*-Addition, könnte zunächst auch hydriert oder oxidiert werden (Abbildung 38).



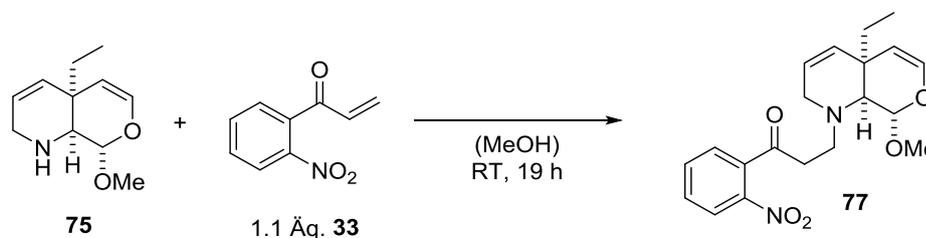
**Abbildung 38:** mögliche weiterführende Reaktionen ausgehend von **75**

Für die Umsetzung der *Michael*-Addition wurde der benötigte *Michael*-Akzeptor **33** hergestellt. Dafür wurde im ersten Schritt die literaturbekannte *Grignard* Reaktion<sup>[71]</sup> nach *Danishefsky et al.* unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid in THF in einer Ausbeute von 78% durchgeführt (Abbildung 39).<sup>[72]</sup> Im nächsten Schritt wurde 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)<sup>[73]</sup>, anstatt toxischer Chrom(VI)-Verbindungen, wie in der Literatur üblich, zur Oxidation des Alkohols zum gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **33** benutzt. Die Ausbeute konnte mit 89% festgehalten werden.



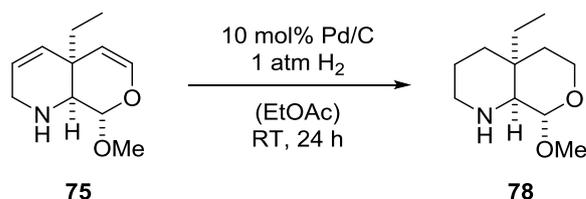
**Abbildung 39:** Herstellung des *Michael*-Akzeptors **33**

Mit nun beiden vorliegenden Bausteinen konnten erste Versuche zur *Michael*-Addition unternommen werden. Nachdem die beiden Komponenten, der Bicyclus **75** und der *Michael*-Akzeptor **33**, für 19 h in Methanol (MeOH) gerührt wurden, konnte das gewünschte Produkt **77** bei der massenspektrometrischen Analyse des Rohprodukts identifiziert werden (Abbildung 40). Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte jedoch nur Spots der Edukte und nach einer säulenchromatographischen Reinigung war es nicht möglich die gewünschte Substanz zu isolieren. Somit lag der Schluss nahe, dass die Verbindung unter leicht sauren Bedingungen, die bei den verwendeten Materialien gegeben sind, nicht stabil ist. Die Zugabe von Base, sowohl in der Reaktion, als auch bei der Reinigung, führte jedoch nicht zum Erfolg. Es war also anzunehmen, dass die Rückreaktion, die *retro-Michael*-Reaktion, unter sauren und basischen Bedingungen leicht stattfindet.

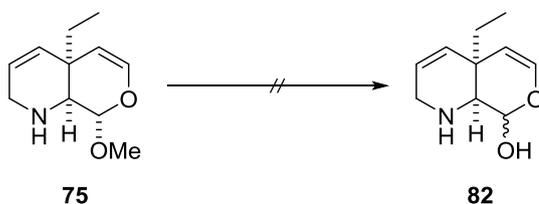


**Abbildung 40:** *Michael*-Addition zwischen Bicyclus **75** und dem *Michael*-Akzeptor **33**

Um dieser Problematik aus dem Weg zu gehen, sollte die Reaktion möglichst am Ende der Syntheseroute durchgeführt werden und dementsprechend die anderen, in Abbildung 38 gezeigten, Wege zunächst ausprobiert werden. Die Versuche zur Hydrierung des Bicyclus **75**, mit Palladium auf Kohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre, führten in einigen Fällen zur Produktbildung (Abbildung 41). Die saubere Isolierung war dabei sehr anspruchsvoll, aber vor allem die fehlende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse führte zu einem erneuten Wechsel der Strategie.


**Abbildung 41:** Hydrierung des Bicyclus **75**

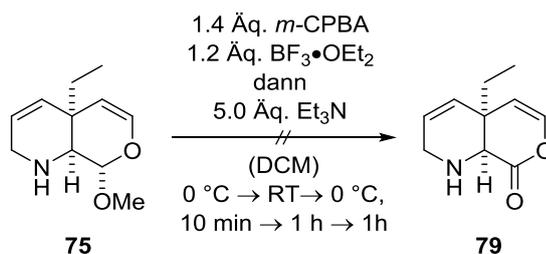
Schließlich wurde versucht das Acetal **75** in ein Halbacetal **82** zu überführen, welches im Anschluss zum Lacton **79** oxidiert werden sollte. Dafür wurden verschiedene Bedingungen getestet (Tabelle 11), die innerhalb der Literatur für ähnliche Systeme benutzt wurden.

**Tabelle 11:** Halbacetalbildung ausgehend von **75**


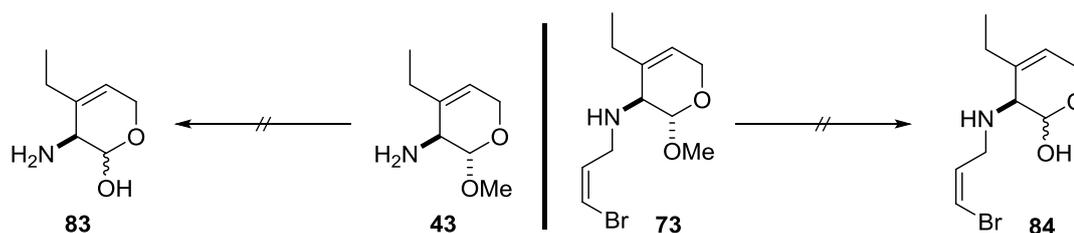
#	Äq.	Säure	LM	T [°C]	t [h]
<b>1<sup>a</sup></b>	0.13	PPTS	Aceton/H <sub>2</sub> O	RT	18
<b>2<sup>a</sup></b>	0.17	<i>p</i> TsOH	Aceton/H <sub>2</sub> O	RT	17
<b>3<sup>a</sup></b>	0.20	<i>p</i> TsOH	Aceton/H <sub>2</sub> O	40	17
<b>4<sup>a</sup></b>	1.00	<i>p</i> TsOH	Aceton/H <sub>2</sub> O	RT	17
<b>5<sup>b</sup></b>	0.25	3 N HCl	THF/H <sub>2</sub> O	RT	24
<b>6<sup>c</sup></b>	130	50% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	100	1.5

a: kein Umsatz b: wenig Umsatz, komplexe Mischung c: Zersetzung

Es zeigte sich, dass die angewandten, stets sauren Bedingungen, nicht zum gewünschten Produkt führten. Bei der Verwendung von Pyridinium *para*-toluolsulfonat (PPTS) oder auch *para*-Toluolsulfonsäure (*p*TsOH) war, auch bei erhöhter Temperatur, kein Umsatz erkennbar (Einträge 1-4).<sup>[74][75]</sup> Der Einsatz von Salzsäure brachte zwar ein wenig Umsatz, jedoch war das Ergebnis eine komplexe Mischung von Substanzen (Eintrag 5).<sup>[76]</sup> Schließlich wurde halbkonzentrierte Schwefelsäure bei 100 °C getestet, dabei wurde die Zersetzung der Substanz festgestellt (Eintrag 6).<sup>[77]</sup>


**Abbildung 42:** direkte Umsetzung des Acetals **75** zum Lacton **79**

Darüber hinaus wurden literaturbekannte Bedingungen einer direkten Umsetzung des Acetals **75** zum Lacton **79** versucht.<sup>[78]</sup> Die Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) und Bortrifluoriddiethyletherat für diese Reaktion, hatte allerdings nur die Zersetzung des Substrates zur Folge (Abbildung 42). Schließlich musste davon abgesehen werden, die Oxidation auf dieser Stufe der Syntheseroute durchzuführen und es wurde angestrebt eben diese auf vorangegangenen Stufen zu bewerkstelligen.

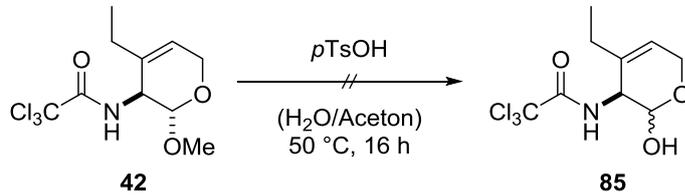
**Tabelle 12:** Acetalöffnung des Amins **43** und des allylierten Amins **73**


#	Äq.	Säure	LM	t [h]
<b>1<sup>a</sup></b>	0.1	PPTS	Aceton/H <sub>2</sub> O	16 <sup>c</sup>
<b>2<sup>a</sup></b>	0.1	<i>p</i> TsOH	Aceton/H <sub>2</sub> O	16 <sup>c</sup>
<b>3<sup>a</sup></b>	1.5	<i>p</i> TsOH	Aceton/H <sub>2</sub> O	24 <sup>c</sup>
<b>4<sup>a</sup></b>	1.5	1 N HCl	THF	24 <sup>c</sup>
<b>5<sup>b</sup></b>	3.5	<i>p</i> TsOH	Aceton/H <sub>2</sub> O	17 <sup>d</sup>

a: kein Umsatz b: Zersetzung c: RT d: 50 °C

Zunächst wurde parallel versucht das primäre Amin **43** und das sekundäre Amin **73** in das jeweilige Halbacetal **83** und **84** zu überführen. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse dieser Experimente zusammengetragen worden. Erstaunlicherweise waren diese für alle Bedingungen für beide Substrate gleich. Wie bereits bei den Versuchen der Acetalöffnung des Bicyclus **75** (Tabelle 11), konnte bei Verwendung von PPTS, *p*TsOH

oder Salzsäure bei Raumtemperatur kein Umsatz festgestellt werden (Einträge 1-4). Die Erhöhung der Temperatur und der Säureäquivalente führten zur Zersetzung der Ausgangsmaterialien (Eintrag 5).



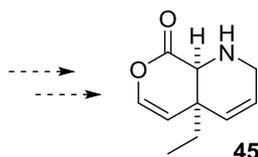
**Abbildung 43:** Halbacetalbildung ausgehend vom Acetamid **42**

Abschließend wurde zusätzlich noch die Halbacetalbildung auf der Stufe des Acetamids **42** untersucht, was aber unter den angewandten Bedingungen auch die Zersetzung des Edukts zur Folge hatte (Abbildung 43).

Letztendlich konnte davon ausgegangen werden, dass die ungesättigten Verbindungen nicht gut geeignet waren für die benötigte Acetalöffnung. Dies gilt insbesondere beim Bicyclus **75**, da nach der Öffnung ein Enol vorliegt, welches Nebenreaktionen eingehen kann. Außerdem war es auffällig, dass so viele Verbindungen Probleme in ihrer Stabilität zeigten, nicht nur bei der Bildung des Halbacetals, auch bei anderen Stufen und Reaktionen, wie zum Beispiel bei der *Heck*-Cyclisierung.

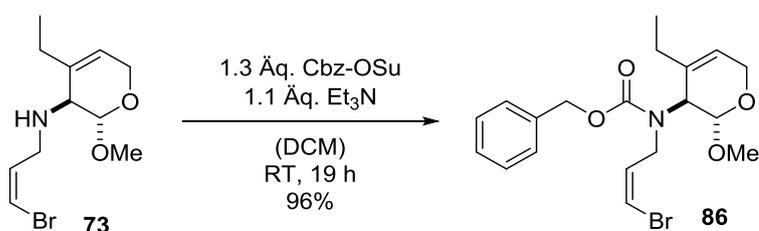
### 3.6 Aufbau des bicyclischen Lactons

Vor dem Hintergrund der bis dahin erlangten Erkenntnisse, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, dem System die benötigte Stabilität zu geben. Denn schließlich sollte das bicyclische Lacton **45** erhalten werden, um die Synthese, nach dem retrosynthetischen Plan, in ihre abschließende Phase zu bringen (Abbildung 44).



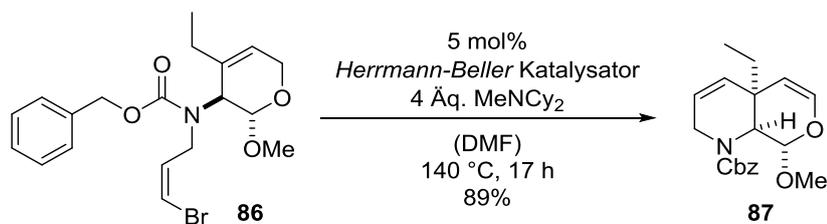
**Abbildung 44:** bicyclisches Lacton **45**

Um die gewünschte Stabilität zu erhalten, wurde das sekundäre Amin **73** mit einer Schutzgruppe versehen (Abbildung 45). Die Wahl fiel dabei auf Benzyloxycarbonyl (Cbz), da es sich dabei zum einen um eine hydrogenolytisch abspaltbare und zum anderen um eine sterisch etwas anspruchsvollere Schutzgruppe handelt. Aufgrund ihrer Stabilität gegenüber sauren und basischen Bedingungen, bot sie sich darüber hinaus besonders für die sich anschließenden erforderlichen Schritte an. Unter Verwendung von *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid (Cbz-OSu) und Triethylamin in DCM konnte das Produkt **86** in einer Ausbeute von 96% erhalten werden.



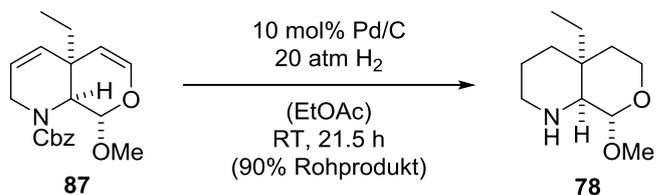
**Abbildung 45:** Einführung der Cbz-Schutzgruppe

Für die Umsetzung des Cbz-geschützten Amins **86** in der *Heck*-Cyclisierung, wurden zunächst die gleichen Bedingungen getestet, wie für das vorangegangene System **73** (Abbildung 37). Erfreulicherweise erwiesen sich gerade diese als voller Erfolg. Der erneute Einsatz des *Herrmann-Beller* Katalysators mit Dicyclohexylmethylamin in DMF bei 140 °C brachte den gewünschten Cbz-geschützten Bicyclus **87** in einer Ausbeute von 89% hervor (Abbildung 46).



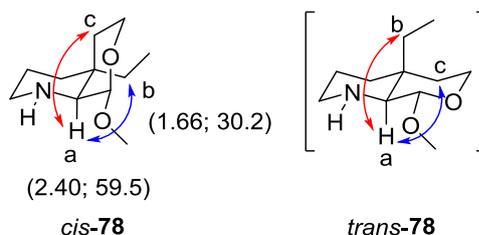
**Abbildung 46:** Heck-Cyclisierung zum System **87**

Das nun vorliegende Substrat **87** zeigte auch nicht die bisher vorhandenen Stabilitätsprobleme. Als nächstes konnte die Hydrierung durchgeführt werden. Diese sollte zur Folge haben, dass neben den Doppelbindungen, auch die Cbz-Schutzgruppe entfernt werden würden. Der Gebrauch von Palladium auf Kohle in Ethylacetat (EtOAc) erforderte einen erhöhten Wasserstoffdruck von 20 atm, um eine vollständige Hydrierung zum gesättigten Amin **78** zu erreichen (Abbildung 47). Die Reaktion verlief sehr sauber, sodass das Rohprodukt, welches in 90% Rohausbeute erhalten wurde, weiter eingesetzt und auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden konnte.



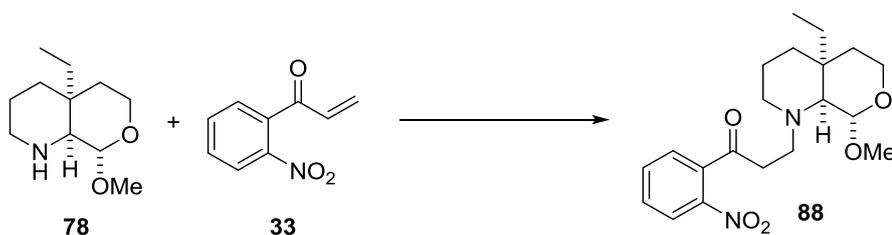
**Abbildung 47:** erfolgreiche Hydrierung des Systems **87**

Mit Verbindung **78** wurden NOESY-NMR-Spektren aufgenommen. Diese sollten die theoretische Annahme bestätigen, dass das Produkt der Heck-Reaktion ein *cis*-verknüpfter Bicyclus ist. Dabei ist das *cis*-Isomer stabiler als das *trans*-Isomer, da es weniger sterische Interaktionen aufweist. In Abbildung 48 sind beide Isomere dargestellt. Beim gewünschten *cis*-Isomer sollte, aufgrund ihrer räumlichen Nähe, ein NOESY-Kontakt zwischen a und b erkennbar sein, zwischen a und c jedoch nicht. Dies konnte durch die NOESY-Spektren bestätigt werden. Beim *trans*-Isomer wäre es der gegenteilige Fall.



**Abbildung 48:** NOESY-Kontakt der Verbindung **78**

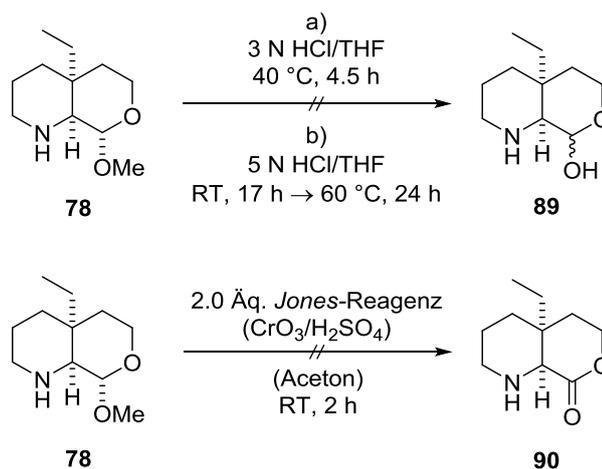
Im nächsten Schritt wurde die *Michael*-Addition zwischen Substrat **78** und dem *Michael*-Akzeptor **33** versucht. In Tabelle 13 können die verschiedenen Bedingungen entnommen werden, die für die Reaktion angewandt wurden. Die Ergebnisse dieser Versuche, welche über die jeweiligen Roh-NMR-Spektren bestimmt wurden, werden im Folgenden etwas näher erläutert. Die Umsetzung in MeOH, sowohl mit als auch ohne den Zusatz von Base, hatte zur Folge, dass dieses selbst mit dem *Michael*-Akzeptor **33** reagierte (Einträge 1-2). Das gewünschte Produkt **88** konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Im Falle der Bedingungen der Einträge 3-6 war das Amin **78** noch vorhanden, der Aromat **33** aber zersetzt. Der organokatalytische Ansatz mit Hilfe von Pyrrolidin unter Eintrag 7 brachte das Gegenteil hervor. Das Amin **78** war umgesetzt worden, der Aromat **33** nicht. Die Experimente unter Einträge 8-11 zeigten schließlich Produktbildung.<sup>[79][80][81]</sup> Dabei waren die Bedingungen unter Eintrag 9, substöchiometrische Mengen Zinkchlorid in Chloroform, die einzigen, die vollständigen Umsatz vorwiesen.

**Tabelle 13:** Versuche zur *Michael*-Addition mit Substrat **78**


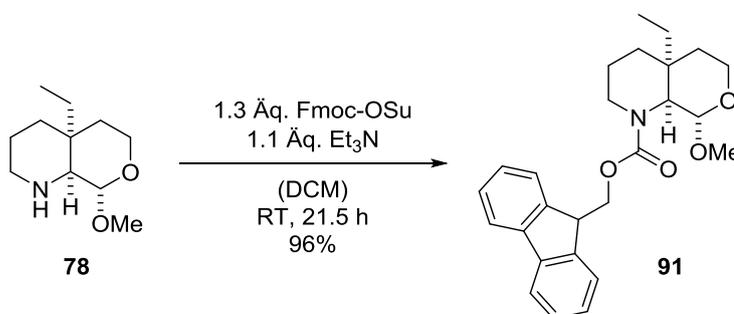
#	Äq.	Additiv	LM	T [°C]	t [h]	Produktbildung <sup>d</sup>
<b>1<sup>a</sup></b>	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	RT	4	✗
<b>2<sup>a</sup></b>	-	-	MeOH	50	24	✗
<b>3<sup>a</sup></b>	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	RT	6	✗
<b>4<sup>a</sup></b>	1.1	KOtBu	DMF	RT	4	✗
<b>5<sup>a</sup></b>	1.2	Et <sub>3</sub> N	DMF	RT → 80	20 → 6	✗
<b>6<sup>a</sup></b>	-	-	DMF	RT → 80	20 → 6	✗
<b>7<sup>b</sup></b>	0.1	Pyrrolidin	CHCl <sub>3</sub>	RT → 60	24 → 22	✗
<b>8<sup>a</sup></b>	-	-	Et <sub>3</sub> N	RT → 50	19 → 4	✓
<b>9<sup>b</sup></b>	0.4	ZnCl <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	RT	23	✓
<b>10<sup>c</sup></b>	0.04	CAN	H <sub>2</sub> O/ACN	RT	19	✓
<b>11<sup>b</sup></b>	0.5	NaOMe	DMSO	RT	4	✓

a: **78** = 1.0 Äq. **33** = 1.1 Äq. b: **78** = 1.0 Äq. **33** = 1.0 Äq. c: **78** = 1.2 Äq. **33** = 1.0 Äq. d: wurde über das NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt

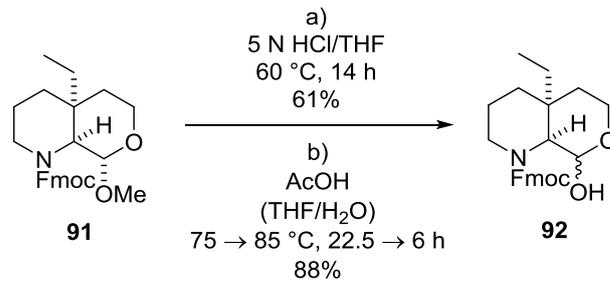
Allerdings zeigte sich, wie bereits bei den vorangegangenen Experimenten mit dem Bicyclus **75**, dass auch hier auf die Benutzung von Kieselgel zur Reinigung verzichtet werden musste. Auch die Verbindung **88** war sehr labil bezüglich der *retro-Michael*-Reaktion, weswegen zunächst die Bildung des Lactons **90** erfolgen sollte. Die Versuche der Halbacetalbildung der gesättigten Verbindung **78** waren jedoch nicht erfolgreich (Abbildung 49). Die Bedingungen unter a führten nicht zum Umsatz des Edukts und die Bedingungen unter b wiederum zur Zersetzung dessen. Auch eine direkte Umsetzung mit Hilfe des sauren *Jones*-Reagenz<sup>[82]</sup> brachte nicht das gewünschte Produkt hervor.<sup>[83]</sup>


**Abbildung 49:** Aufbau des Lactons **90**

Da anscheinend erneut eine erhöhte Stabilität erforderlich war, wurde eine Schutzgruppe am Amin eingeführt. In diesem Fall wurde Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) gewählt. Dieses ist sterisch noch anspruchsvoller als Cbz und sollte damit die notwendigen Voraussetzungen erfüllen. Das Amin **78** wurde mit *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimid (Fmoc-OSu) und Triethylamin in DCM umgesetzt (Abbildung 50). Das Fmoc-geschützte Produkt **91** konnte dabei in einer Ausbeute von 96% erhalten werden.

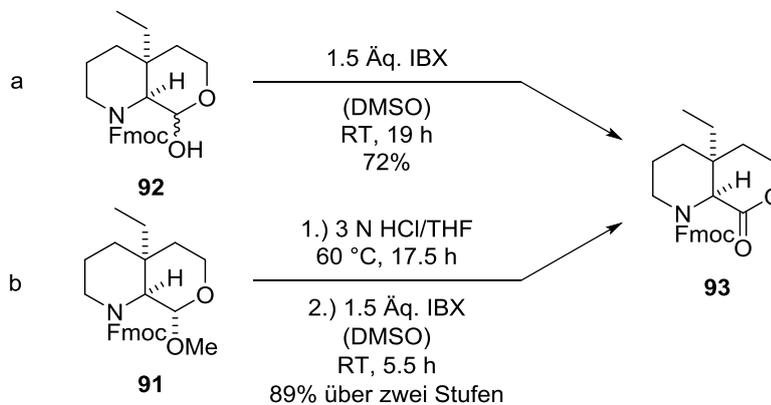

**Abbildung 50:** Fmoc-Schätzung von **78**

Die Fmoc-geschützte Verbindung **91** konnte anschließend erfolgreich zum Lactol **92** umgesetzt werden (Abbildung 51). Damit war ein großes Problem gelöst. Anfangs wurde **92** unter Verwendung von Salzsäure in THF bei 60 °C in 61% Ausbeute erhalten. Im späteren Verlauf zeigte sich aber, dass der Einsatz von Essigsäure in einer THF/Wasser-Mischung sogar eine Ausbeute von 88% erlangte.<sup>[84]</sup>



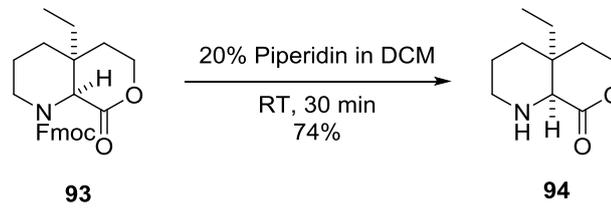
**Abbildung 51:** Bildung des Lactols **92**

Für die Oxidation zum Lacton **93** wurde IBX in DMSO gewählt. Dies führte in 72% Ausbeute zum gewünschten Produkt (Abbildung 52, a). Da die Isolierung von **91** recht anspruchsvoll war, sollte dies über eine direkte Umsetzung des Rohproduktes umgangen werden, was mit einer Ausbeute von 89% über zwei Stufen durchgeführt werden konnte (Abbildung 52, b). Aber auch diese Isolierung erwies sich als sehr aufwendig. Deshalb war es umso erfreulicher, dass die Verwendung von Essigsäure bei der Lactolbildung nicht nur in besseren Ausbeuten verlief, sondern auch deutlich sauberer.



**Abbildung 52:** Oxidation zum Lacton **93**

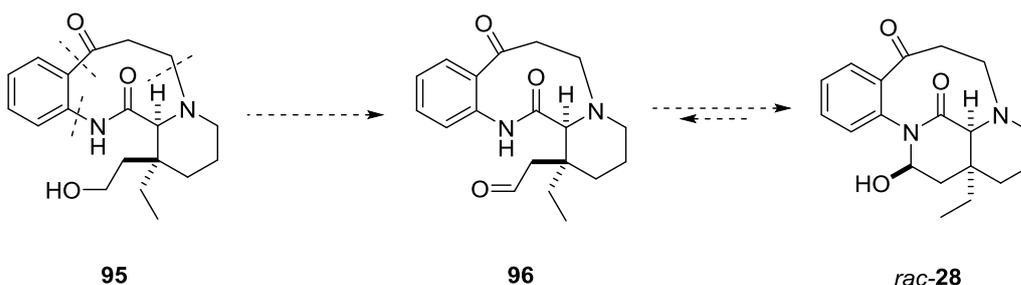
Im Anschluss daran wurde die Fmoc-Schutzgruppe klassisch mit Piperidin in DCM abgespalten und das gewünschte Lacton **94** konnte in einer Ausbeute von 74% hergestellt werden (Abbildung 53).<sup>[85]</sup>



**Abbildung 53:** Fmoc-Abspaltung zum sekundären Amin **94**

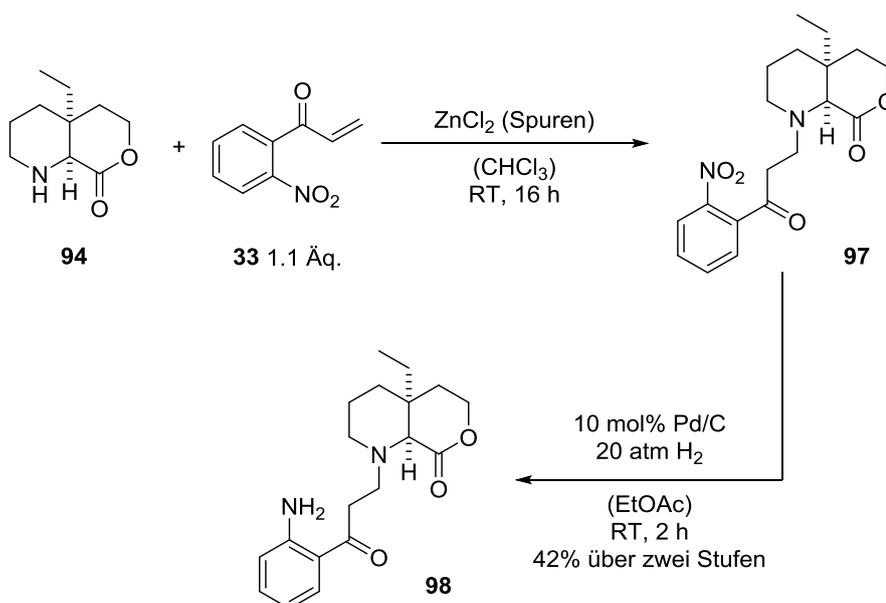
### 3.7 Einführung der Amidbindung

Im letzten Kapitel der Diskussion werden verschiedene Strategien zum Aufbau des Amidsystems **95** aufgezeigt. Eine erfolgreiche Darstellung dessen hätte zur Folge, dass nur noch der primäre Alkohol selektiv zum Aldehyd **96** oxidiert werden müsste (Abbildung 54). Dieser wiederum sollte theoretisch im Gleichgewicht stehen mit dem gewünschten Naturstoff Melohenin B **28**, welcher thermodynamisch bevorzugt ist.



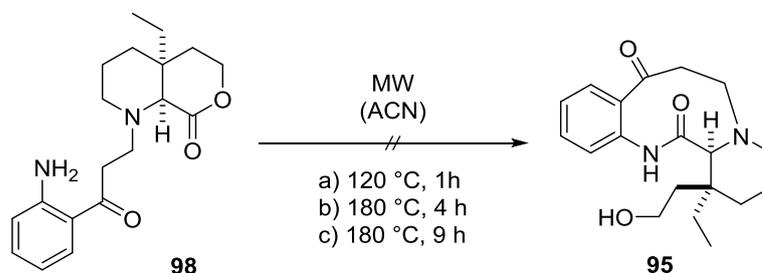
**Abbildung 54:** mögliche letzte Schritte zur Darstellung von Melohenin B **28**

Das sekundäre Amin **94** wurde durch die Verwendung von Zinkchlorid in Chloroform über 16 h mit dem *Michael*-Akzeptor **33** umgesetzt (Abbildung 55). Aufgrund der bisherigen Probleme mit dieser Reaktion wurde das Rohprodukt ohne Reinigung weiter eingesetzt. Die Reduktion der Nitro-Gruppe am Aromaten mit Palladium auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre konnte in einer Ausbeute von 42% über die zwei Stufen erfolgreich durchgeführt und das System **98** hergestellt werden.



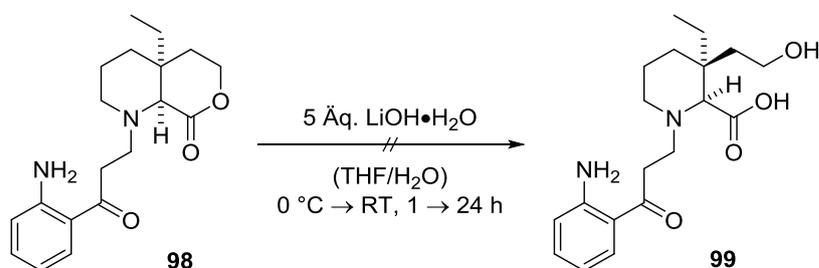
**Abbildung 55:** zweistufiger Aufbau des Systems **98**

Bei Betrachtung der Verbindungen **98** und **95** zeigt sich, dass es sich dabei schlicht um einen Ester und ein Amid handelt (Abbildung 56). Da das Amid **95** dabei das stabilere Molekül ist, sollte sich der Ester **98** thermisch darin überführen lassen. Die Umsetzung dessen brachte jedoch lediglich seine Zersetzung mit sich.



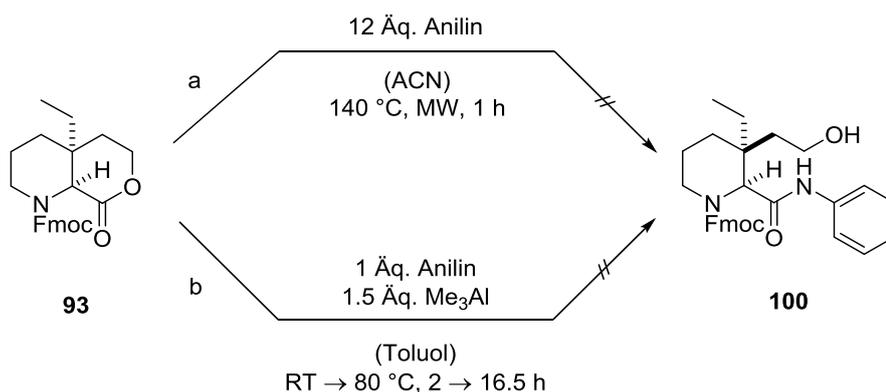
**Abbildung 56:** thermische Umsetzung zum Amid **95**

Auch die Öffnung des Lactons **98** zur Carbonsäure **99** über eine basische Verseifung führte zur Zersetzung des Ausgangsmaterials (Abbildung 57). Das Substrat **98** zeigte schließlich eine ähnliche Labilität wie vorangegangene Systeme, was sich auch in der schwierigen Reproduzierbarkeit seiner Herstellung verdeutlichte. Es musste also erneut ein strategischer Wechsel unternommen werden und die Einführung des Aromaten so spät wie möglich in die Route eingebaut werden.



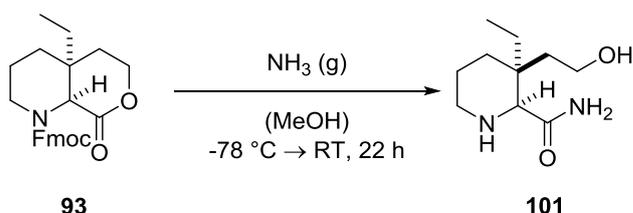
**Abbildung 57:** Verseifung des Esters **98** zur Carbonsäure **99**

Es wurde auf die Fmoc-geschützte Verbindung **93** zurückgegriffen und unter Verwendung von Anilin als Stickstoffquelle versucht das Amid **100** aufzubauen. Im Falle der thermischen Umsetzung führte dies zu keinem Umsatz des Edukts (Abbildung 58, a), der Einsatz von Trimethylaluminium wiederum zur Zersetzung eben dieses (Abbildung 58, b).<sup>[86]</sup>



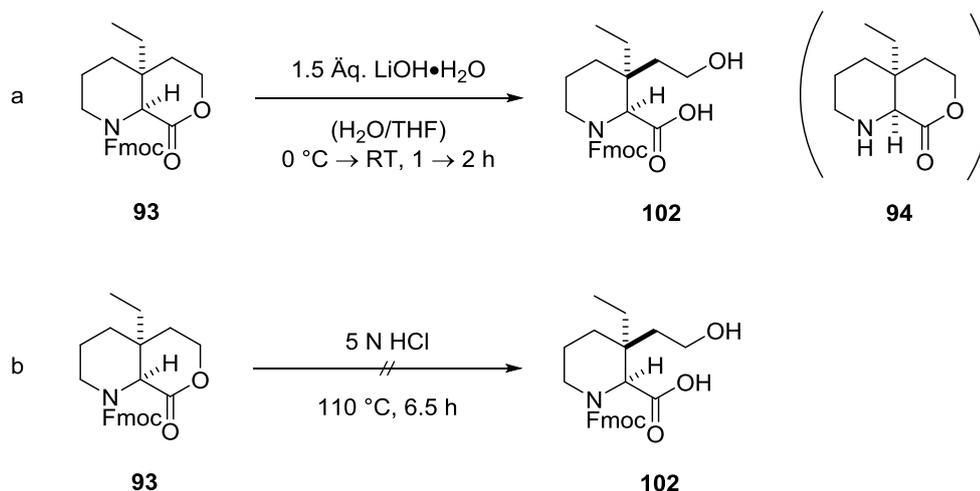
**Abbildung 58:** Einführung des Stickstoffs über Anilin

Nachfolgend wurden weitere Wege ausprobiert, den Aufbau des Amids zu ermöglichen. In der Literatur ist zum Beispiel die Verwendung von Ammoniak zum Aufbau eines primären Amids bekannt.<sup>[87]</sup> Durch das Einleiten von gasförmigem Ammoniak in eine auf  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlte, methanolische Reaktionslösung, sollte sich dieses anreichern und beim Erwärmen auf Raumtemperatur mit dem Edukt zur Reaktion gebracht werden (Abbildung 59). Das Rohprodukt war so gut wie unlöslich in allen geläufigen Lösemitteln. Nur Spuren konnten in Lösung gebracht werden und bei der massenspektrometrischen Untersuchung wurde festgestellt, dass zwar die Produktmasse vorlag, aber auch die Massen des Fmoc-entschützten Edukts und Produkts. Dieser Ansatz war somit nicht praktikabel und wurde verworfen.



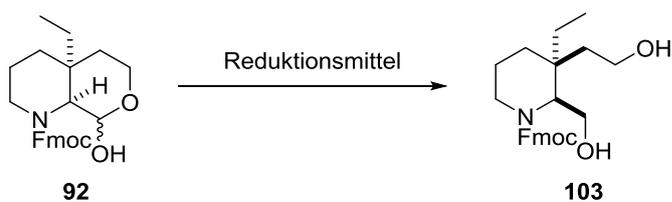
**Abbildung 59:** Amidbildung durch Ammoniak

Die nächste Idee war erneut, erst eine Verseifung durchzuführen, um dann den Stickstoff einfacher einbauen zu können. Das Lacton **93** wurde dafür den basischen Bedingungen, wie in Abbildung 60 unter a dargestellt, ausgesetzt. Trotz der umsichtigen Versuchsführung, war es nicht möglich die Reaktion kinetisch zu kontrollieren. Die Fmoc-Abspaltung war zu schnell im Vergleich zur Bildung der Carbonsäure **102**. Im salzsauren Milieu bei  $110 \text{ }^\circ\text{C}$  konnte gleichwohl kein Umsatz verbucht werden (Abbildung 60, b).



**Abbildung 60:** Verseifung zur Carbonsäure **102**

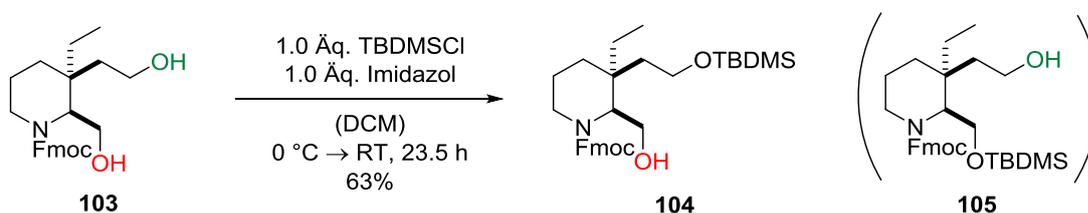
Es musste gedanklich also noch ein Schritt zurückgegangen werden. Die Carbonsäure könnte auch oxidativ hergestellt werden. Dafür war es notwendig das Diol **103** zu generieren. Dies sollte durch die Reduktion des Halbacetals **92** ermöglicht werden. Die dazu durchgeführten Experimente sind in Tabelle 14 aufgeführt. Eingangs wurde Natriumborhydrid getestet, was nicht zum Produkt führte (Eintrag 1). Durch den Zusatz von Cer(III)-chlorid jedoch, konnte das Produkt in einer Ausbeute von 12% erhalten werden (Eintrag 2). Allerdings war der Umsatz, mit 69% reisoliertem Edukt, sehr gering. Aufgrund dessen wurde mit Lithiumborhydrid ein stärkeres Reduktionsmittel verwendet (Einträge 3-5). Zwar konnte so die bisher höchste Ausbeute mit 36% verzeichnet werden, aber auch dort lagen die Probleme beim Umsatz noch vor. Weder die Erhöhung der Reduktionsmittelmenge, noch eine Temperaturerhöhung oder die Zugabe einer Lewis-Säure konnten diesen Umstand verbessern. Die Verwendung noch stärkerer Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid (LAH) oder Lithiumtriethylborhydrid, auch bekannt als Super-Hydride<sup>®</sup>, führte schließlich zur Zersetzung der Substanzen.

**Tabelle 14:** Reduktion des Lactols **92** zum Diol **103**


#	Äq.	Reduktionsmittel	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1 <sup>a</sup>	22	NaBH <sub>4</sub>	MeOH	0 → RT	48	-
2 <sup>b</sup>	1.3	NaBH <sub>4</sub>	MeOH	0 → RT	0.5 → 22	12
3	2.0	LiBH <sub>4</sub>	THF	0 → RT	1.5 → 24	36
4 <sup>a</sup>	4.0	LiBH <sub>4</sub>	THF	0 → RT → 40	21 → 18	28
5 <sup>c</sup>	4	LiBH <sub>4</sub>	THF	0 → RT → 70	25 → 4.5	17
6 <sup>a</sup>	8	LAH	THF	0 → RT	31.5	-
7 <sup>a</sup>	4	LiEt <sub>3</sub> BH	THF	0 → RT	1 → 26.5	-

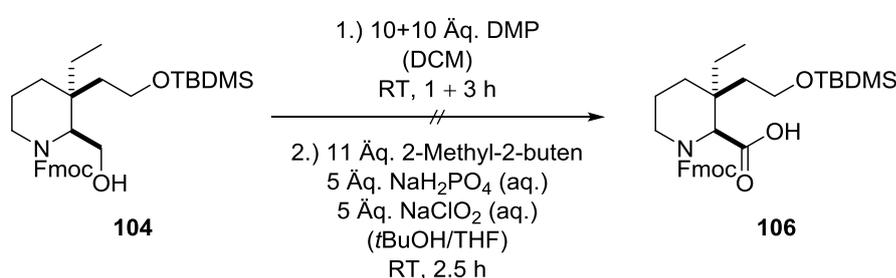
a: Reduktionsmittel wurde sukzessive zugegeben b: 1.3 Äq. CeCl<sub>3</sub>•7 H<sub>2</sub>O c: 1.0 Äq. LiCl

Das nun vorliegende Diol **103** musste im Anschluss selektiv geschützt werden, damit ebenso selektiv oxidiert werden kann. Dafür wurde ein Protokoll nach *Panda et al.* angewandt, welches die Silylierung eines primären Alkohols neben einem sterisch zwar mehr gehinderten, aber ebenfalls primären Alkohols ermöglichen sollte.<sup>[88]</sup> Dementsprechend wurden äquimolare Mengen *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) und Imidazol in DCM verwendet (Abbildung 61).


**Abbildung 61:** Silylierung des Diols **103**

Durch den geringeren Abstand zum Ringsystem der rot dargestellten Hydroxy-Gruppe, erfährt sie die größere sterische Hinderung. Somit sollte der gewünschte, grün dargestellte Alkohol, leichter zugänglich sein und eher geschützt werden. Es konnte ein Produkt isoliert werden, welches nach einer hochaufgelösten massenspektrometrischen

Untersuchung die Masse des einfach silylierten Produkts aufwies. Dieses Produkt konnte in einer Ausbeute von 63% synthetisiert werden. Zu diesem Zeitpunkt war es nicht möglich festzustellen, ob es sich dabei um das gewünschte Produkt **104** oder doch um **105** handelte. Eine Unterscheidung dieser beiden Verbindungen ist durch NMR-spektroskopische Methoden äußerst schwierig und da nur sehr geringe Mengen der Substanz vorlagen, wurde dieser Umstand noch weiter erschwert. Eine eindeutige Charakterisierung wäre durch die Aufnahme einer Kristallstruktur möglich, wenn sich zugleich ein geeigneter Kristall erzeugen lassen würde. Dies konnte in Ermangelung ausreichender Substanz nicht durchgeführt werden.

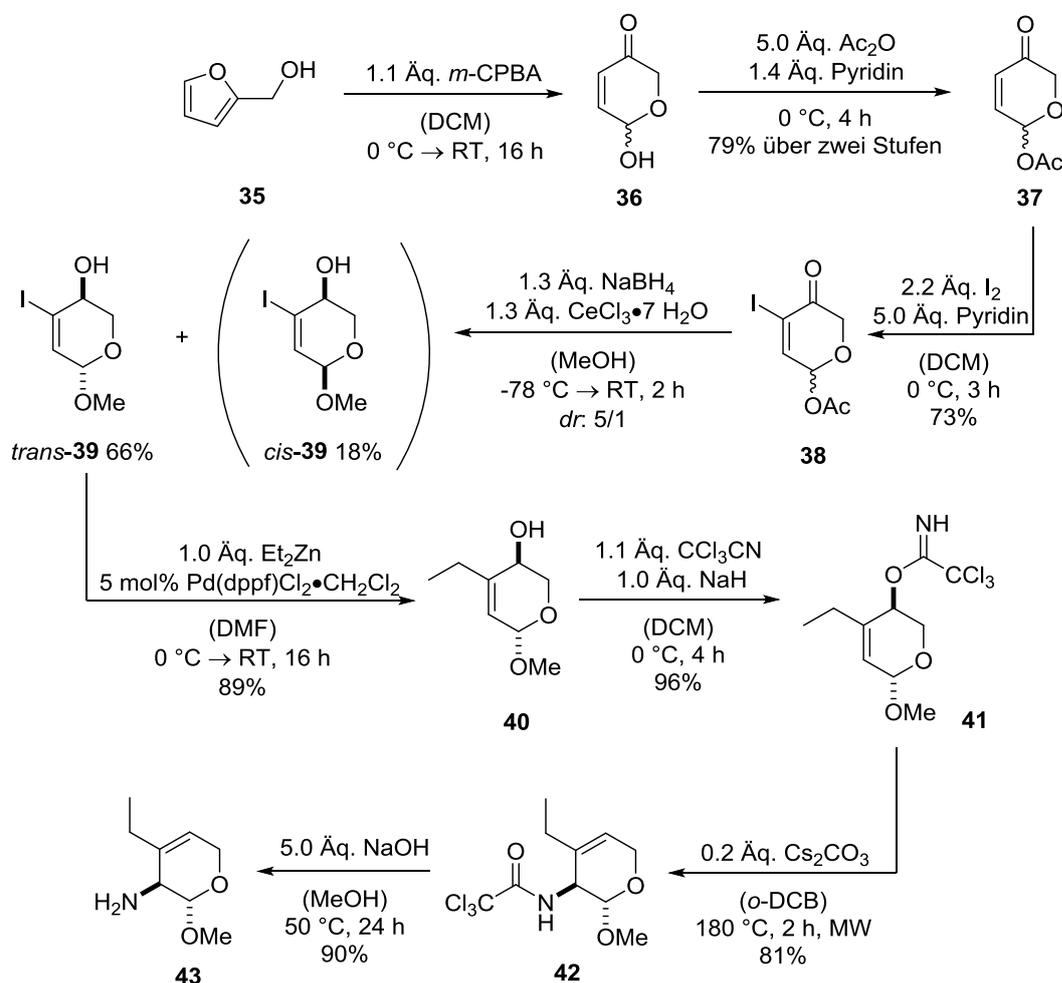


**Abbildung 62:** Oxidation zur Carbonsäure **106**

Eine einfachere Unterscheidung sollte aber möglich sein, wenn es zur Oxidation zu der entsprechenden Carbonsäure käme. Somit lag der Schluss nahe, dass diese trotz der fehlenden Analytik durchgeführt werden sollte. Hierfür wurde eine zweistufige Methode gewählt. Im ersten Schritt sollte der Alkohol **104** in einer *Dess-Martin*-Oxidation zum Aldehyd umgesetzt werden (Abbildung 62).<sup>[84]</sup> Daran angeschlossen wurden Bedingungen einer *Pinnick*-Oxidation<sup>[89]</sup> zum Aufbau der Carbonsäure **106** benutzt.<sup>[90]</sup> Eine Analyse des Rohproduktes zeigte jedoch eine komplexe Mischung, in der auch das Edukt nicht mehr eindeutig nachgewiesen werden konnte. Somit konnte nicht mehr bewiesen werden, dass es sich nach der TBS-Schätzung um das gewünschte Produkt handelte. Eine Wiederholung dieser Versuche wäre zum Abschluss dieser Studien wünschenswert.

#### 4. Zusammenfassung & Ausblick

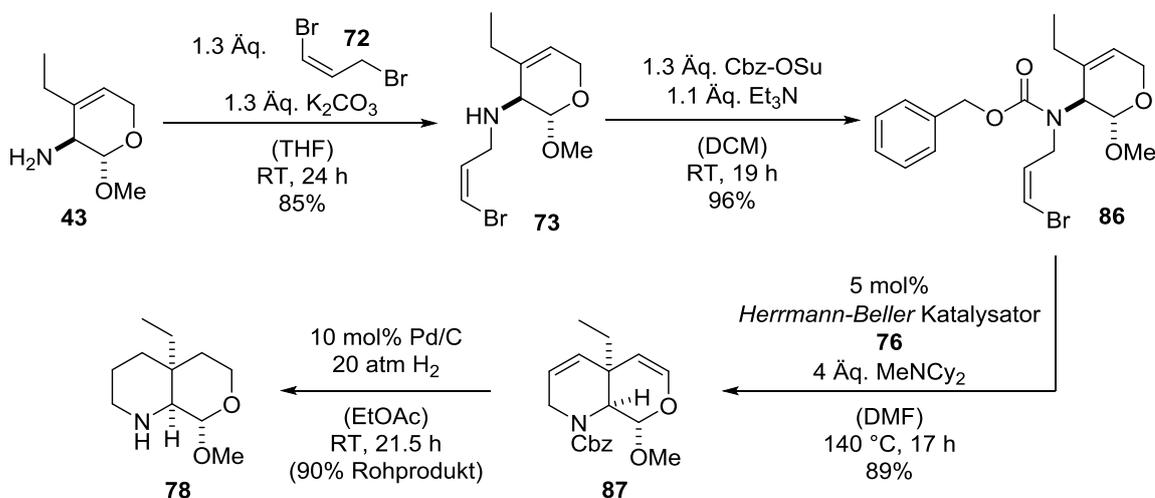
Im Zuge der hier vorliegenden Arbeit war es möglich, aufbauend auf vorangegangenen Studien, die Totalsynthese von Melohenin B weiterzuentwickeln. Nachdem es mir bereits in meiner Master Arbeit gelang, die ersten sieben Stufen bis hin zum Acetamid **42** zu optimieren und darüber hinaus das Amin **43** herzustellen, konnten in der vorliegenden Arbeit teils noch höhere Ausbeuten innerhalb dieser Teilsequenz erzielt werden (Abbildung 63).



**Abbildung 63:** beste Ergebnisse der ersten acht Stufen der Totalsynthese

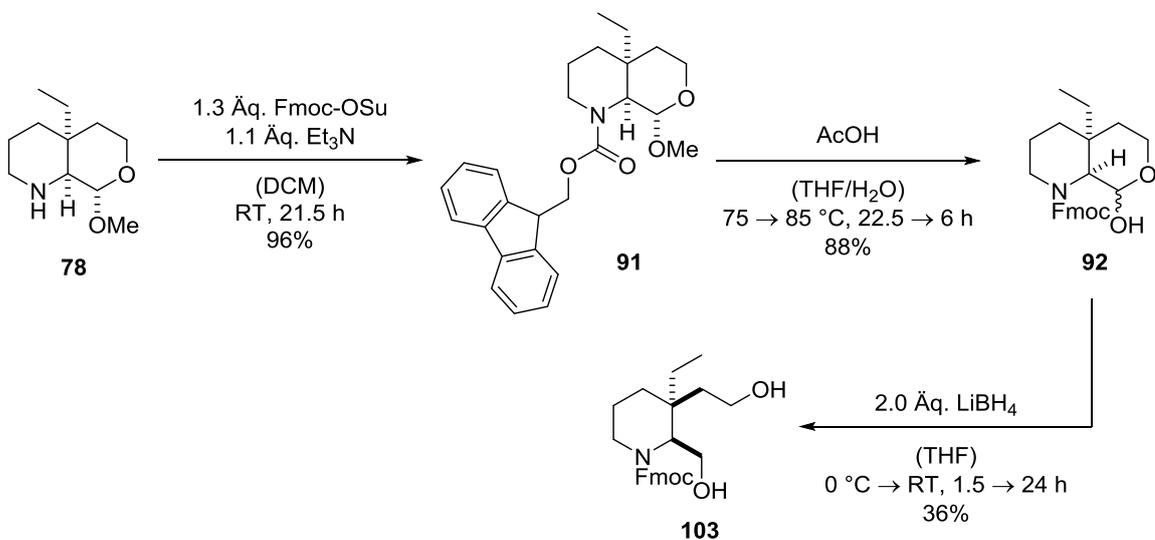
Ausgehend von Furfurylalkohol **35** wurde, nach einer *Achmatowicz*-Umlagerung, das entstandene Halbacetal **36** in das Acetat **37** überführt. Im Anschluss an eine Iodierung der Doppelbindung, wurde eine diastereoselektive *Luche*-Reduktion durchgeführt. Das *trans*-Produkt **39** wurde in einer *Negishi*-Reaktion umgesetzt und nach der Herstellung des Imidats **41** eine *Overman*-Umlagerung angewandt. Das dabei entstandene Acetamid

**42** wurde zum Amin **43** freigesetzt. Es konnte eine Ausbeute von 30% über die ersten acht Stufen erreicht werden.



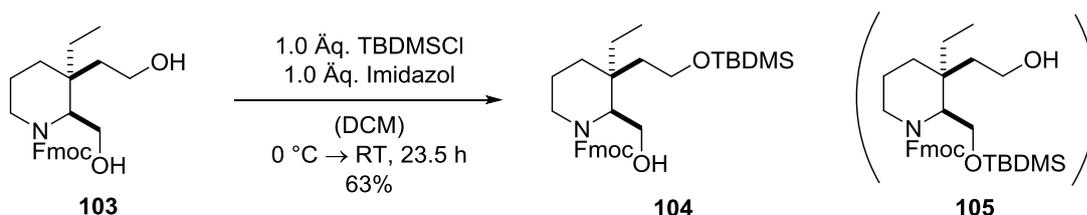
**Abbildung 64:** Heck-Reaktion als Schlüsselschritt der Synthese

Das Amin **43** konnte schließlich erfolgreich und äußerst selektiv mit dem Bromallylbromid **72** in einer Ausbeute von 85% umgesetzt werden (Abbildung 64). Es zeigte sich, dass die Cbz-Schätzung des sekundärenamins **73** notwendig war für die Stabilität des Systems. Diese Reaktion konnte in 96% Ausbeute durchgeführt werden. Als nächstes erfolgte der Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts über eine intramolekulare Heck-Reaktion als Schlüsselschritt der Totalsynthese. Dabei konnte eine Ausbeute von 89% erhalten werden. Die vollständige Hydrierung von **87** brachte das zugleich entschützte System **78** hervor.



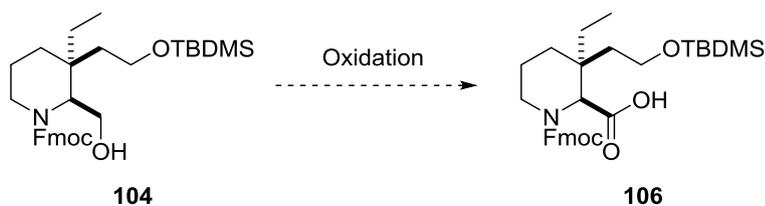
**Abbildung 65:** Aufbau des Diols **103**

Nachdem einige Varianten an Folgechemie mit **78** unternommen wurden, brachten die in Abbildung 65 dargestellten Schritte die vielversprechendsten Ergebnisse. Das Fmoc-geschützte Amin **91**, welches in 96% Ausbeute generiert wurde, konnte erfolgreich zum Lactol **92** umgesetzt werden. Dabei konnte eine Ausbeute von 88% erreicht werden. Die bis dato höchste Ausbeute bei der Reduktion zum Diol **103** konnte, unter Verwendung von Lithiumborhydrid, mit 36% vermeldet werden.



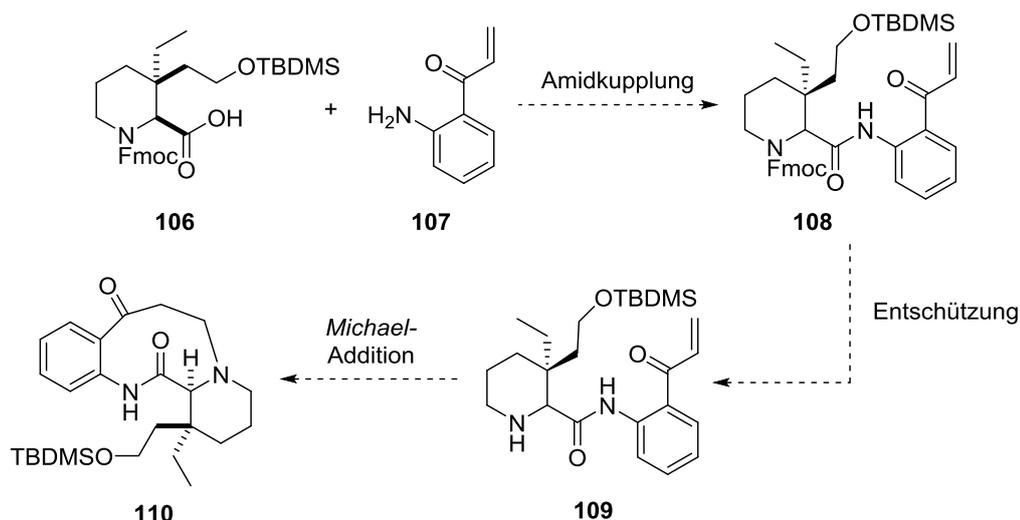
**Abbildung 66:** selektive TBS-Schätzung

Die TBS-Schätzung des Diols **103** muss regioselektiv ablaufen, damit im Anschluss nur die benötigte Carbonsäure **106** hergestellt wird (Abbildung 66). Zwar konnte in 63% Ausbeute ein Produkt isoliert werden, welches nach hochauflösenden massenspektrometrischen Messungen die richtige Masse aufwies, aber unter den gegebenen Umständen war es nicht möglich festzustellen, ob es sich dabei um das gewünschte Produkt **104** oder doch um **105** handelte, wobei Letzteres theoretisch eher unwahrscheinlich ist.



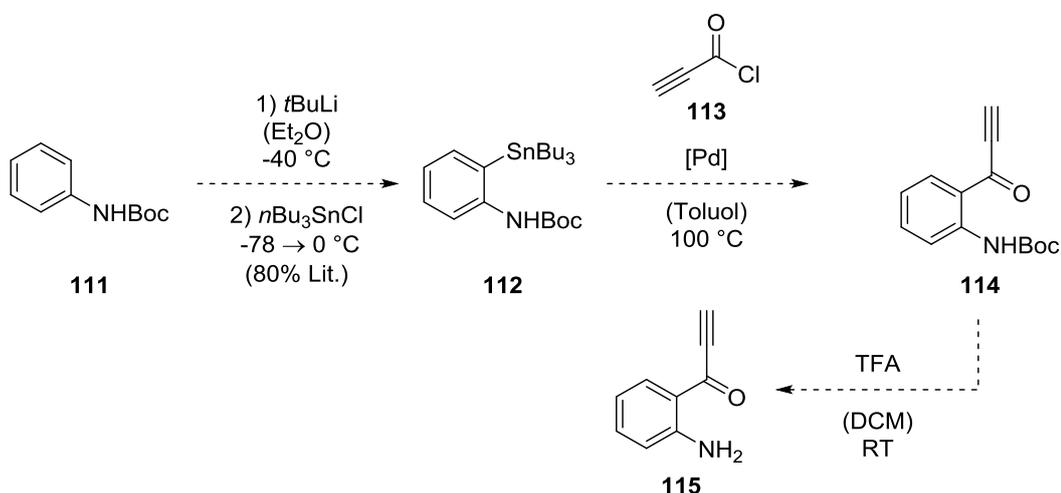
**Abbildung 67:** notwendige Oxidation zur Carbonsäure **106**

Die Oxidation vom vermeintlichen System **104** zur Carbonsäure **106** wurde einmalig versucht, brachte aber das Produkt nicht hervor und die Untersuchungen wurden zu diesem Zeitpunkt eingestellt (Abbildung 67). Mit der Verbindung **106** hätte eine genaue Strukturaufklärung möglich sein sollen. In aufbauenden Arbeiten zu diesem Projekt sollte also zunächst daran angeknüpft werden und erneut Experimente zur Herstellung der Carbonsäure **106** unternommen werden.



**Abbildung 68:** mögliche Route zum Amid **110**

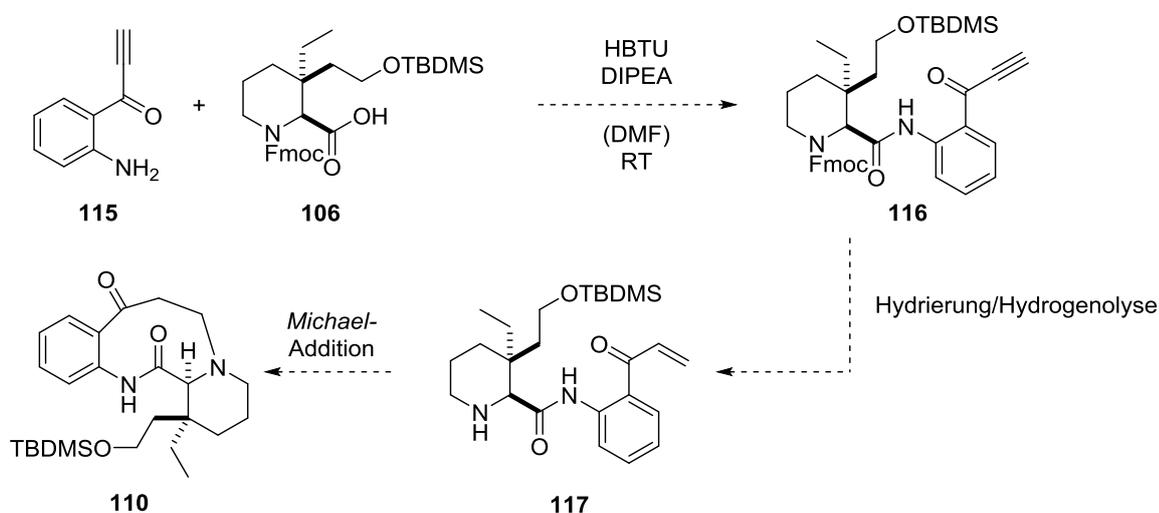
Sobald die Carbonsäure **106** vorliegen würde, müsste sie mit dem Amin **107** zum Amid **108** gekuppelt werden (Abbildung 68). Danach würde eine Fmoc-Entschützung folgen, damit die Umsetzung in der *Michael*-Addition möglich wäre und die Verbindung **110** hergestellt werden könnte. Es ist nur sehr unwahrscheinlich, dass die Verbindung **107** ohne Probleme, zum Beispiel hinsichtlich einer möglichen Polymerisationsreaktion, hergestellt werden kann. Somit bedarf es dafür einen synthetischen Umweg.



**Abbildung 69:** Syntheseroute zum neuartigen Baustein **115**

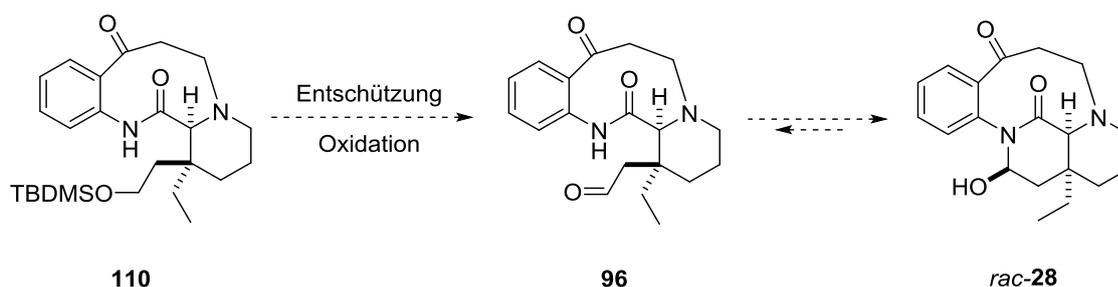
Das *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-geschützte Anilin **111** könnte, nach einer literaturbekannten Synthesemethode, in das Stannan **112** überführt werden (Abbildung 69).<sup>[91]</sup> Danach würde das Säurechlorid **113** in einer *Stille*-Kupplung<sup>[92]</sup> mit dem Stannan **112** umgesetzt werden.<sup>[93]</sup> Abschließend würde, unter Verwendung von

Trifluoressigsäure (TFA), die Schutzgruppe entfernt werden und das Anilin **115** vorliegen.<sup>[94]</sup>



**Abbildung 70:** Amidkupplung zum Amid **116**

Das Amid **116** könnte dann aus den beiden Bausteinen **115** und **106** hergestellt werden (Abbildung 70). Dazu würde sich zum Beispiel die Verwendung von *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)uronium-Hexafluorosphat (HBTU) als Kupplungsreagenz anbieten.<sup>[95]</sup> Im nächsten Schritt würde die Dreifachbindung hydriert werden, was zugleich die Hydrogenolyse, also die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe zur Folge haben sollte. Die Verbindung **117** sollte nun eine intramolekulare *Michael*-Addition ausüben und das gewünschte Produkt **110** generieren.



**Abbildung 71:** die letzten Schritte der Totalsynthese

Damit wäre nicht mehr viel nötig um die Totalsynthese zu vollenden. Nach Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe und Oxidation zum Aldehyd **96**, sollte Melohenin B **28** im Gleichgewicht bevorzugt vorliegen (Abbildung 71).

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeiner Teil

Alle Arbeiten mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in standardmäßiger Schlenktechnik unter einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre in absolutierten Lösemitteln durchgeführt. Dabei wurden Feststoffe im Gegenstrom und Flüssigkeiten mit Hilfe einer sterilen Einwegspritze über ein Septum zugegeben.

Wenn Temperaturen über 25 °C erforderlich waren, wurden sie über Paraffinölbäder erhalten, deren Temperatur durch ein Kontaktthermometer eingestellt wurde. Eine Temperatur von 0 °C wurde über ein Wasser/Eis-Bad erreicht. Mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Bades wurde eine Temperatur von -78 °C erreicht. Für Temperaturen zwischen -10 °C und -60 °C, oder auch -78 °C über einen längeren Zeitraum, wurde ein *Dewar*-Gefäß und ein Kryostat der Firma *Jolabo Labortechnik* (Modell FT902) und Aceton oder Isopropanol als Lösungsmittel verwendet.

Die benötigten absolutierten Lösemittel (DCM, THF, ACN, Et<sub>2</sub>O) wurden einer Trocknungsanlage *MB SPS-800* der Firma *M. Braun* entnommen. Andere trockene Lösemittel, die zum Einsatz kamen, wurden bei den Firmen *Sigma-Aldrich*, *Acros Organics*, *Fluka* und *Merck* erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Lösemittel für Chromatographie und Extraktion waren von technischer Qualität und wurden ebenfalls ohne weitere Reinigung eingesetzt, mit Ausnahme von Ethylacetat, welches durch einfache Destillation bei Atmosphärendruck gereinigt wurde.

Prozentwerte (%) beziehen sich, falls nicht näher beschrieben, immer auf den Massenanteil. Bei gesättigten Lösungen und Maßlösungen handelt es sich, falls nicht anders vermerkt, um wässrige Lösungen.

Mikrowelleninduzierte Reaktionen wurden in einem Gerät der Firma *Biotage* des Typs *Initiator+* durchgeführt.

## 5.2 Analytik

### Flash Chromatographie

Für säulenchromatographische Reinigungen wurden Glassäulen mit Kieselgel der Firma VWR (40-63  $\mu\text{m}$  Korngröße) eingesetzt. Die jeweiligen Eluenszusammensetzungen sind bei den einzelnen Experimenten aufgeführt.

### Dünnschichtchromatographie

Bei der qualitativen Dünnschichtchromatographie kamen mit Kieselgel beschichtete Aluminiumplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60, F<sub>254</sub>) zum Einsatz. Die Detektion der Substanzen erfolgte per Fluoreszenz bei 254 nm oder durch Anfärben der Platten und anschließender Wärmebehandlung. Als Färbereagenzien wurden Kaliumpermanganat-[KMnO<sub>4</sub>], Cerammoniummolybdat-[CAM] oder Ninhydrin-Lösungen [Ninhydrin] verwendet:

- [KMnO<sub>4</sub>]: 1.5 g KMnO<sub>4</sub>, 10 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1.25 mL 10%ige NaOH-Lösung und 200 mL H<sub>2</sub>O
- [CAM]: 10 g Cer(IV)sulfat, 25 g Ammoniumheptamolybdat und 100 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 1 L H<sub>2</sub>O
- [Ninhydrin]: 600 mg Ninhydrin, 3 mL Essigsäure und 200 mL Ethanol

### NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren (NMR) wurden an Geräten der Firma *Bruker* (*Avance III 600*, *Avance 400*) bei Raumtemperatur gemessen. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm auf der  $\delta$ -Skala relativ zu Tetramethylsilan ( $\delta = 0$  ppm) angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf die Restprotonensignale des deuterierten Lösemittels (z. B. CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 77.16$  ppm).<sup>[96]</sup> Für die Multiplizitäten der Signale wurden folgende Abkürzungen gewählt: (brs) breites Singulett, (s) Singulett, (d) Dublett, (t) Triplett, (q) Quartett, (quint) Quintett, (sext) Sextett, (m) Multipllett. Die angegebenen Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hz angegebene Mittelwerte der experimentell gefundenen Werte.

### **Infrarotspektroskopie**

Infrarot-Spektren wurden an einem FTIR-Spektrometer der Firma *Bruker* (Modell *ALPHA*) direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR) aufgenommen. Die charakteristischen Banden wurden in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben.

### **Gaschromatographie**

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Gerät der Firma *Agilent* vom Typ *7890 A* GC-System mit Flammenionisationsdetektor verwendet.

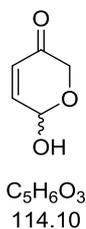
### **Massenspektrometrie**

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden entweder an einem *micrOTOF* Massenspektrometer der Firma *Bruker* in Kombination mit einem vorgeschalteten *1100* Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent* mittels Elektrosprayionisation (ESI) oder chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) oder an einem *AccuTOF GCX* Massenspektrometer der Firma *JEOL* mit einem vorgeschalteten *7890B* Gaschromatographen der Firma *Agilent* mittels Feldionisation (FI) oder Felddesorption (FD) aufgenommen.

Niederaufgelöste Massenspektren (LRMS) wurden an einem *5975C* Massenspektrometer in Kombination mit einem vorgeschalteten *7890A* Gaschromatographen der Firma *Agilent* mittels Elektronenstoßionisation (EI) oder an einem *6120 Quadropole* Massenspektrometer in Kombination mit einem vorgeschalteten *1260 Infinity* Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent* mittels Elektrosprayionisation (ESI) aufgenommen.

### 5.3 Synthesevorschriften

#### 6-Hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on (36)



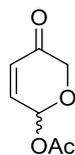
In 140 mL trockenem DCM wurde Furfurylalkohol **35** (7.000 g, 69.93 mmol, 98%, 1.0 Äq.) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. *m*-CPBA (18.96 g, 76.92 mmol, 70%, 1.1 Äq.) wurde portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde auf -20 °C gekühlt, wobei die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure ausfiel und abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum abgedampft und es blieb ein weißgelber Feststoff zurück. Die *m*-Chlorbenzoesäure konnte nicht vollständig gefällt werden. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f$ (PE/EtOAc 6:4) = 0.20 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, Benzoessäure), 8.02 – 7.95 (m, 1H, Benzoessäure), 7.59 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H, Benzoessäure), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Benzoessäure), 6.95 (dd, *J* = 10.4, 3.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

**5-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ylacetat (37)**



C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>  
156.14

6-Hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on **36** (7.979 g, 69.93 mmol, 1.0 Äq.) wurde vorgelegt und Essigsäureanhydrid (33 mL, 349.7 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und Pyridin (7.9 mL, 97.90 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde für 4 h bei 0 °C gerührt. Ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde vorsichtig zugegeben und das Gemisch drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert (PE:EtOAc 8:2). 5-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ylacetat **37** (8.660 g, 55.46 mmol) wurde in einer Ausbeute von 79% über zwei Stufen erhalten.

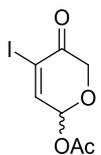
R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4) = 0.40 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.92 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 2.13 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 193.4, 169.6, 142.4, 128.9, 86.8, 67.5, 21.0

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

**4-Iodo-5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ylacetat (38)**



5-Oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ylacetat **37** (4.938 g, 31.62 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 190 mL DCM vorgelegt und Pyridin (12.8 mL, 158.3 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und portionsweise Iod (17.66 g, 69.57 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Ges.  $NH_4Cl$ - und ges.  $Na_2S_2O_3$ -Lösung wurden zugegeben und das Gemisch drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum abgedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 8:2) wurde 4-Iodo-5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ylacetat **38** in einer Ausbeute von 73% (6.498 g, 23.04 mmol) erhalten.

$R_f$  (PE/EtOAc 6:4) = 0.64 [ $KMnO_4$ ]

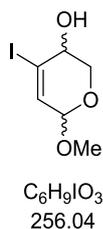
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.65 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 6.34 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)

$^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 187.1, 169.3, 150.9, 103.9, 88.6, 67.1, 21.0

HRMS (FI)  $m/z$ : berechnet für  $C_7H_7O_4I$  ( $M^+$ ): 281.9389, gefunden: 281.9325

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

**4-Iodo-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (39)**



Das Acetat **38** (4.831 g, 17.13 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 60 mL Methanol vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. CeCl<sub>3</sub>•7 H<sub>2</sub>O (8.297 g, 22.27 mmol, 1.3 Äq.) und NaBH<sub>4</sub> (842 mg, 22.27 mmol, 1.3 Äq.) wurden zugegeben und die Lösung wurde auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben bis die Lösung klar war. Das Gemisch wurde drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc 9:1→8:2) gereinigt. *trans*-4-Iodo-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol **39a** (2.908 g, 11.36 mmol, 66%) und *cis*-4-Iodo-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol **39b** (777 mg, 3.03 mmol, 18%) wurden als einzelne Diastereomere erhalten.

***trans*-Diastereomer (39a)**

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4) = 0.31 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 12.2, 2.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.2, 1.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 137.7, 102.3, 96.2, 70.9, 64.2, 55.8

HRMS (FI) *m/z*: berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>I (M<sup>+</sup>): 255.9596, gefunden: 255.9623

***cis*-Diastereomer (39b)**

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4) = 0.47 [KMnO<sub>4</sub>]

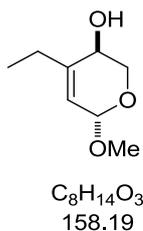
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.48 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.71 (m, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 137.7, 108.6, 97.4, 68.4, 63.8, 55.9

**HRMS** (FI)  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{I}$  ( $\text{M}^+$ ): 255.9596, gefunden: 255.9541

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

**(±)-4-Ethyl-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-ol (40)**



Das *trans*-Diastereomer **39a** (782 mg, 3.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (125 mg, 0.153 mmol, 5 mol%) in 12.8 mL trockenem DMF unter einer Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (3.1 mL, 3.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde auf RT erwärmt und die Reaktionslösung wurde für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde zugegeben und das Gemisch drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc 6:4) gereinigt und es lag das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 89% (430 mg, 2.72 mmol) vor.

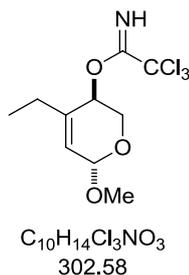
$R_f$  (PE/EtOAc 6:4) = 0.24 [ $\text{KMnO}_4$ ]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.53 (dt,  $J$  = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 4.85 (dt,  $J$  = 2.7, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 12.1, 1.2 Hz, 1H), 3.64 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 3.43 (s,  $J$  = 2.5 Hz, 3H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.85 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 1.08 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 143.4, 120.7, 95.2, 64.9, 64.5, 55.7, 26.7, 11.6

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

**(±)-4-Ethyl-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl-2,2,2-trichloroacetimidat (41)**



Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde das Edukt **40** (955 mg, 6.04 mmol, 1.0 Äq.) in 30 mL trockenem DCM vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. NaH (242 mg, 6.04 mmol, 1 Äq., 60 % in Paraffin) wurde zugegeben, gefolgt von Trichloroacetonitril (0.741 mL, 7.24 mmol, 98%, 1.1 Äq.). Die Reaktionslösung wurde 4 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet und das Gemisch drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc:NEt<sub>3</sub> 90:9:1) ergab das Imidat **41** in einer Ausbeute von 96% (1.750 g, 5.79 mmol).

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4) = 0.65 [KMnO<sub>4</sub>]

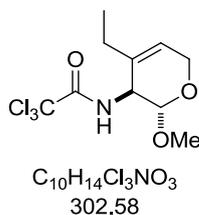
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.39 (s, 1H), 5.79 (dt, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.00 – 4.95 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 13.3, 1.0 Hz, 1H), 3.44 (s, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.30 – 2.08 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 162.8, 138.6, 124.2, 95.1, 91.6, 70.7, 60.5, 55.8, 26.6, 11.4

HRMS (FI) *m/z*: berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 301.0039, gefunden: 301.0040

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

**(±)-2,2,2-Trichloro-*N*-(4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)acetamid (**42**)**



Das Imidat **41** (503 mg, 1.66 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 11 mL *o*-DCB gelöst und  $CS_2CO_3$  (108 mg, 333  $\mu$ mol, 0.2 Äq.) wurde zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h bei 180 °C in der Mikrowelle gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt und über Silicagel chromatographiert (PE:EtOAc 98:2→9:1). Das gewünschte Produkt lag als farblose Flüssigkeit (409 mg, 1.35 mmol, 81%) vor.

$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.34 [ $KMnO_4$ ]

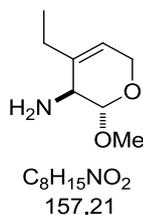
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.58 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J$  = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.07 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H)

$^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 161.9, 133.34, 122.5, 99.3, 92.6, 59.4, 56.2, 50.0, 27.1, 11.6

HRMS (FI)  $m/z$ : berechnet für  $C_{10}H_{14}NO_3Cl_3$  ( $M^+$ ): 301.0039, gefunden: 301.0016

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

**(±)-4-Ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-amin (43)**



Das Acetamid **42** (409 mg, 1.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 13.5 mL MeOH vorgelegt und 3 N NaOH-Lösung (2.3 mL, 6.90 mmol, 5.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 50 °C gerührt. Es wurde 1 N HCl-Lösung zugegeben bis ein pH-Wert von 1 vorlag und einmal mit DCM extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 10%iger NaOH-Lösung basifiziert, mit NaCl gesättigt und drei Mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM:MeOH 98:2→9:1) gereinigt und es lag das gewünschte, leicht flüchtige (nicht unter 250 mbar am Rotationsverdampfer) Amin **43** in einer Ausbeute von 90% (191 mg, 1.21 mmol) vor.

$R_f$  (DCM/MeOH 9:1) = 0.25 [KMnO<sub>4</sub>/Ninhydrin]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 5.44 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.27 – 2.01 (m, 2H), 1.42 (brs, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

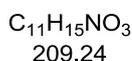
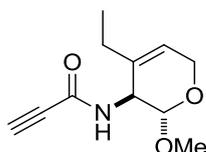
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 138.5, 118.5, 103.8, 60.4, 56.1, 51.2, 26.7, 11.6

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3375, 3300, 2961, 2926, 2850, 1737, 1679, 1600, 1455, 1246, 1198, 1142, 1053, 1014, 954, 811, 724, 635, 607

LRMS (EI) *m/z* (%): 97 (50) [M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 82 (100), 80 (8), 67 (12), 55 (9)

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 158.1176, gefunden: 158.1163

**(±)-N-(4-Ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)propiolamid (58)**



Propiolsäure **62** (22 mg, 0.31 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 1.2 mL DCM vorgelegt. Bei -30 °C wurden 65 mg DCC (0.31 mmol, 1.1 Äq.) und 4 mg DMAP (31 µmol, 0.11 Äq.) zugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe des in 0.3 mL DCM gelösten Amins **43** (45 mg, 0.29 mmol, 1 Äq.). Die Reaktionslösung wurde bei RT für 2 h gerührt. Danach wurde über Celite® filtriert und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 8:2→6:4) konnten 36 mg des Produktes (0.17 mmol, 60%) isoliert werden.

$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.10 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 151.9, 133.7, 121.7, 99.6, 74.0, 59.3, 56.1, 48.3, 26.9, 11.4

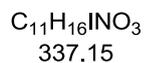
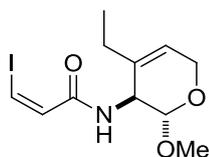
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3282, 3189, 2964, 2930, 2855, 2103, 1643, 1542, 1248, 1148, 1093, 1052

LRMS (ESI) *m/z* (%): 232 (14) [(M+Na)<sup>+</sup>], 210 (11) [(M+H)<sup>+</sup>], 179 (12), 178 (100), 160 (22), 150 (48), 122 (9), 110 (8), 109 (87)

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>): 232.0944 gefunden: 232.0938

Das Signal des quartären Kohlenstoff-Atoms der Doppelbindung, welches im Bereich 130-140 ppm erwartet wird, konnte im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum nicht detektiert werden.

**(±)-(Z)-N-(4-Ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)-3-iodoacrylamid (64)**



(Z)-3-Iodoacrylsäure **63** (323 mg, 1.63 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 3 mL DCM vorgelegt. Bei -30 °C wurden 336 mg DCC (1.63 mmol, 1.1 Äq.) und 20 mg DMAP (0.16 mmol, 0.11 Äq.) zugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe des in 1.5 mL DCM (spülen mit 1.5 mL DCM) gelösten Amins **43** (233 mg, 1.48 mmol, 1.0 Äq.). Die Reaktionslösung wurde bei RT für 16 h gerührt. Danach wurde über Celite® filtriert und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 9:1→6:4) konnten 414 mg des Produktes (1.23 mmol, 83%) isoliert werden.

$R_f$  (PE/EtOAc 6:4) = 0.22 [UV/KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

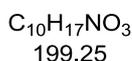
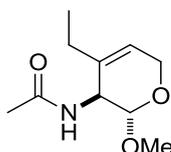
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 164.3, 134.2, 133.0, 121.4, 99.8, 88.5, 59.4, 56.1, 48.0, 27.0, 11.5

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3268, 3049, 2964, 2932, 2901, 2854, 2834, 1643, 1602, 1539, 709

LRMS (ESI) m/z (%): 697 (4), 360 (11) [(M+Na)<sup>+</sup>], 307 (11), 306 (100), 278 (7), 181 (14), 153 (6), 127 (5), 126 (60), 109 (7)

HRMS (ESI) m/z: berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>3</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>): 360.0067, gefunden: 360.0071

**(±)-N-(4-Ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)acetamid (67)**



Das Amin **43** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1 mL Pyridin vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und 1 mL Essigsäureanhydrid zugegeben. Es wurde für 1 h bei 0 °C und nochmal für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von ges.  $NaHCO_3$ -Lösung abgebrochen und drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und bei vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM:MeOH 98:2→9:1) und es konnten 49 mg des Acetamids **67** (0.25 mmol, 77%) erhalten werden.

$R_f$  (DCM/MeOH 9:1) = 0.56 [ $KMnO_4$ ]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 5.59 (dd,  $J$  = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.25 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.04 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H)

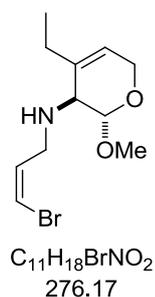
$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 169.7, 134.6, 121.1, 100.2, 59.4, 56.1, 48.1, 27.0, 23.5, 11.5

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3246, 3056, 2963, 2940, 2913, 2896, 2856, 2836, 1638, 1545, 1144, 1057

LRMS (ESI)  $m/z$  (%): 222 (5) [ $(M+Na)^+$ ], 200 (3) [ $(M+H)^+$ ], 169 (6), 168 (64), 149 (3), 140 (4), 127 (8), 126 (100), 109 (20), 108 (4)

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $C_{10}H_{17}NO_3Na$  ( $M+Na^+$ ): 222.1101, gefunden: 222.1099

**(±)-N-((Z)-3-Bromallyl)-4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-amin (73)**



Das Amin **43** (100 mg, 0.636 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF zusammen mit 114 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.827 mmol, 1.3 Äq.) vorgelegt. Das in 1.8 mL THF gelöste Allylbromid **72** (165 mg, 0.827 mmol, 1.3 Äq.) wurde mit Hilfe einer Spritze, welche zwei Mal mit 0.2 mL THF nachgespült wurde, bei RT zugegeben. Die Reaktionslösung rührte weiter bei RT für 24 h. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck abgedampft und nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 8:2→7:3; DCM:MeOH 9:1) konnten 149 mg des gewünschten Produktes (0.540 mmol, 85%) isoliert werden.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 8:2) = 0.25 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.28 – 6.20 (m, 2H), 5.51 (dd, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.55 (brs, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

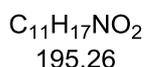
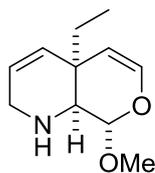
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 136.1, 133.8, 119.7, 109.3, 99.6, 59.7, 56.2, 56.0, 46.4, 27.0, 11.6

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3329, 2962, 2928, 2848, 1722, 1621, 1594, 1505, 1285, 1142, 1115, 1086, 1054, 959, 826, 663

LRMS (EI) *m/z* (%): 200 (55) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 136 (71) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-Br)<sup>+</sup>], 121 (64) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-Br)<sup>+</sup>], 96 (100) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>Br)<sup>+</sup>], 68 (56) [(M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>Br)<sup>+</sup>]

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 276.0594, gefunden: 276.0593

**(±)-4a-Ethyl-8-methoxy-2,4a,8,8a-tetrahydro-1H-pyrano[3,4-b]pyridine (75)**



Das allylierte Amin **73** (38 mg, 140  $\mu$ mol, 1.0 Äq.), *Herrmann-Beller* Katalysator (7 mg, 7  $\mu$ mol, 5.00 mol%) und *N,N*-Dicyclohexylmethylamin (0.122 mL, 550  $\mu$ mol, 97%, 4.0 Äq.) wurden in 2.8 mL trockenem DMF unter einer Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt und bei 140 °C für 5 h gerührt. Es wurde Et<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, über Celite® filtriert und bei vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM:MeOH 100:0→95:5) gereinigt und das Produkt **75** (16 mg, 82  $\mu$ mol) konnte in einer Ausbeute von 60% erhalten werden.

$R_f$  (DCM/MeOH; 9:1) = 0.47 [KMnO<sub>4</sub>/Ninhydrin]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 6.20 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 5.65 (dt,  $J$  = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 5.51 (dt,  $J$  = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.75 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 3.23 (ddd,  $J$  = 17.5, 3.3, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 1.71 – 1.52 (m, 2H), 0.85 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

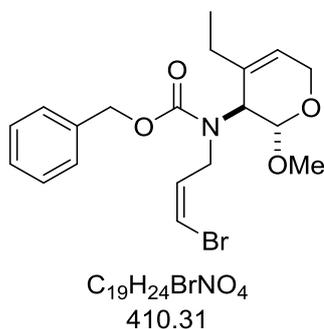
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 138.7, 132.6, 123.6, 108.8, 100.1, 56.8, 55.2, 41.6, 37.3, 32.2, 8.3.

LRMS (ESI)  $m/z$ : 196 [(M+H)<sup>+</sup>], 165, 164, 153, 152, 135, 134, 120

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 196.1332, gefunden: 196.1334

Es musste festgestellt werden, dass das Produkt instabil ist.

**Benzyl ((Z)-3-bromallyl)((±)-4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)carbamat  
(86)**



Das allylierte Amin **73** (100 mg, 362  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in 1.2 mL DCM vorgelegt und 55.2  $\mu$ L  $Et_3N$  (398  $\mu$ mol, 1.1 Äq.) zugegeben. Es folgte die Zugabe von 120 mg *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid (471  $\mu$ mol, 98%, 1.3 Äq.). Die Reaktionslösung rührte bei RT für 19 h. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Danach wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 10:0→8:2) konnten 143 mg des gewünschten Produktes **86** (348  $\mu$ mol, 96%) isoliert werden.

$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.38 [ $KMnO_4$ ]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.37 – 7.28 (m, 5H), 6.22 – 6.06 (m, 2H), 5.80 – 5.72 (m, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 2H), 4.64 (dd,  $J$  = 18.3, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 53.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.41 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 3H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.01 (dt,  $J$  = 15.2, 7.4 Hz, 3H).

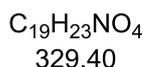
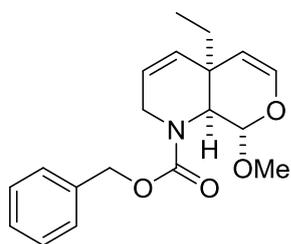
$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 156.7 (d), 136.6 (d), 133.0, 132.5 (d), 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 123.5 (d), 107.6 (d), 101.0 (d), 67.6 (d), 59.8 (d), 55.7, 54.6 (d), 43.5 (d), 26.5 (d), 11.1.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2957, 2928, 2855, 1728, 1701, 1451, 1407, 1275, 1251, 1173, 1143, 1085, 964, 697

LRMS (ESI)  $m/z$ : 381, 380, 379, 378, 378, 376, 336, 334, 124

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $C_{19}H_{24}BrNNaO_4$  ( $M+Na^+$ ): 432.0781, gefunden: 432.0784

**Benzyl ( $\pm$ )-4a-ethyl-8-methoxy-2,4a,8,8a-tetrahydro-1H-pyrano[3,4-b]pyridin-1-carboxylat (**87**)**



Benzyl ((*Z*)-3-bromallyl)(( $\pm$ )-4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)carbamate **86** (159 mg, 388  $\mu$ mol, 1.0 Äq.), *Herrmann-Beller* Katalysator (19 mg, 20  $\mu$ mol, 97%, 5.00 mol%) und *N,N*-Dicyclohexylmethylamin (0.342 mL, 1.55 mmol, 97%, 4.0 Äq.) wurden in 5.5 mL trockenem DMF unter einer Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei 140 °C für 17 h gerührt. Die Mischung wurde über Celite® filtriert. Danach wurden EtOAc und ges. NaCl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bei vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc 10:0→8:2) gereinigt und das Produkt **87** (114 mg, 346  $\mu$ mol) konnte in einer Ausbeute von 89% erhalten werden.

$R_f$  (PE/EtOAc 7:3) = 0.61 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.29 (dd, *J* = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.65 – 5.42 (m, 2H), 5.28 – 5.13 (m, 2H), 4.68 (dd, *J* = 9.6, 8.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.46 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 3H).

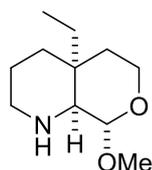
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 156.5 (d), 140.9 (d), 137.1, 132.6 (d), 128.6, 128.5, 128.1, 127.9 (d), 127.8, 119.0 (d), 107.5 (d), 98.6 (d), 67.4 (d), 57.2, 54.9, 40.5 (d), 31.9 (d), 8.4 (d).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2960, 2927, 2853, 1698, 1448, 1418, 1300, 1206, 1142, 1053, 964, 756, 697

**LRMS** (EI)  $m/z$ : 329 [ $M^+$ ], 256, 225, 194, 177, 162, 134, 107, 91, 65

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $C_{19}H_{23}NNaO_4$  ( $M+Na^+$ ): 352.1519, gefunden: 352.1517

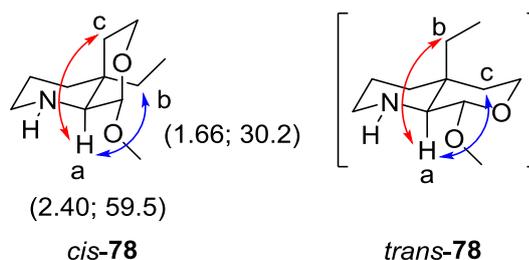
**(±)-4a-Ethyl-8-methoxyoctahydro-1H-pyrano[3,4-b]pyridin (78)**



$C_{11}H_{21}NO_2$   
199.29

Benzyl (±)-4a-ethyl-8-methoxy-2,4a,8,8a-tetrahydro-1H-pyrano[3,4-b]pyridin-1-carboxylat **87** (96 mg, 290  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit 62 mg 5 % Pd/C (29  $\mu$ mol, 10 mol%) vorgelegt und in 2.9 mL EtOAc gelöst. Unter Verwendung eines Autoklaven wurde die Reaktion unter eine Wasserstoff-Atmosphäre (20 atm) gesetzt. Die Reaktion rührte für 21.5 h bei RT. Die Mischung wurde über Celite® filtriert und mit EtOAc nachgespült. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt **78** (52 mg, 260  $\mu$ mol, 90%) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

**NOESY Kontakt:**



$R_f$  (DCM/MeOH 9:1) = 0.20 [ $KMnO_4$ /Ninhydrin]

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 4.57 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.84 (ddd,  $J$  = 11.7, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.58 (ddd,  $J$  = 11.6, 6.7, 3.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.60 (ddd,  $J$  = 12.6, 7.5, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.66 (tq,  $J$  = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.49 (m, 1H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 0.80 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

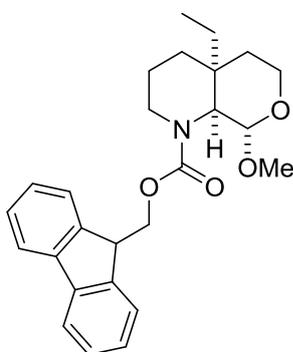
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 101.6, 59.5, 58.8, 56.0, 43.6, 33.2, 30.9 (2C), 30.2, 22.2, 7.3.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2955, 2925, 2854, 1736, 1464, 1257, 1136, 1087

LRMS (EI)  $m/z$ : 199 [ $\text{M}^+$ ], 184, 168, 138, 124, 111, 96, 82, 68, 55

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 200.1645, gefunden: 200.1646

**(9H-Fluoren-9-yl)methyl ( $\pm$ )-4a-ethyl-8-methoxyoctahydro-1H-pyrano[3,4-b]pyridin-1-carboxylat (91)**



$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4$   
421.54

Das sekundäre Amin **78** (46 mg, 230  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 0.77 mL DCM vorgelegt und 35.2  $\mu\text{L}$   $\text{Et}_3\text{N}$  (254  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) wurde zugegeben. Es folgte die Zugabe von 101 mg 9-Fluorenylmethyl *N*-succinimidyl carbonat (300  $\mu\text{mol}$ , 1.3 Äq.). Die Reaktionslösung rührte bei RT für 21.5 h. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Danach wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Die Reinigung über Silicagel (PE:EtOAc 10:0 $\rightarrow$ 6:4) brachten 96% des Produktes **91** (93 mg, 220  $\mu\text{mol}$ ) hervor.

$R_f$  (PE/EtOAc 6:4) = 0.44 [UV/ $\text{KMnO}_4$ ]

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 4.72 (dd,  $J$  = 25.1, 8.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.23 (m, 3H), 4.19 (dd,  $J$  = 13.9, 5.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.45 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 3H), 2.82 (td,  $J$  = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.63 (m, 4H), 1.57 – 1.50 (m, 1H), 1.42 – 1.30 (m, 3H), 0.79 (q,  $J$  = 7.7 Hz, 3H).

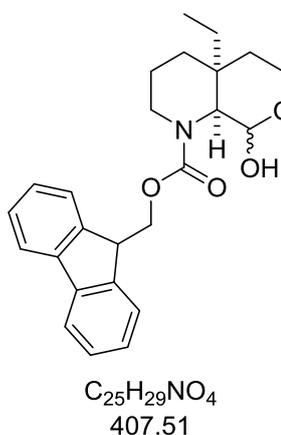
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 157.1, 144.5 (d), 141.4 (d), 127.7 (d), 127.1 (d), 125.6 (d), 125.1 (d), 120.0 (dd), 98.9 (d), 67.9, 61.5, 59.6, 56.5 (d), 47.6 (d), 39.8 (d), 35.9, 35.4 (d), 29.9 (d), 25.6 (d), 20.8, 7.1 (d).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2955, 2926, 2868, 1694, 1425, 1270, 1201, 1138, 1087, 983, 759, 741

LRMS (ESI)  $m/z$ : 391, 390, 212

HRMS (FD)  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 421.2253, gefunden: 421.2236

**(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl ( $\pm$ )-4a-ethyl-8-hydroxyoctahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridin-1-carboxylat (**92**)**



#### Methode A:

Das Acetal **91** (98 mg, 230  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 1.2 mL THF vorgelegt und 0.6 mL einer 5 N HCl zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 60 °C für 14 h gerührt. Es wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase je einmal mit  $\text{H}_2\text{O}$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$  und ges.  $\text{NaCl}$  gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel (PE:EtOAc 6:4→4:6) chromatographiert und es konnten 58 mg eines Diastereomergemischs des Lactols **92** (140  $\mu\text{mol}$ , 61%) isoliert werden.

#### Methode B:

Das Acetal **91** (34 mg, 81  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 1.0 mL einer 1/1-Mischung THF/ $\text{H}_2\text{O}$  vorgelegt und 1.6 mL AcOH zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 75 °C für 22.5 h

und bei 85 °C für weitere 6 h gerührt. Nachdem auf RT abgekühlt war, wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase wurde einmal mit H<sub>2</sub>O, zwei Mal mit ges. NaHCO<sub>3</sub> und einmal mit ges. NaCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel (PE:EtOAc 6:4→4:6) chromatographiert und es konnten 29 mg eines Diastereomeregemischs des Lactols **92** (71 µmol, 88%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** (PE/EtOAc 6:4) = 0.11 [UV/CAM]

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (dddd, *J* = 10.2, 7.5, 2.8, 1.3 Hz, 2H), 4.87 (dt, *J* = 72.2, 8.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.39 (m, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 4.01 (ddd, *J* = 35.0, 14.1, 4.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.70 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.82 (dtd, *J* = 84.1, 13.3, 3.6 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.92 – 1.30 (m, 8H), 0.67 (dt, *J* = 93.3, 7.5 Hz, 3H).

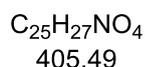
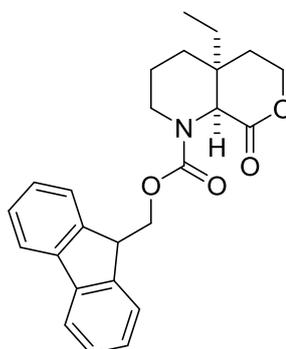
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 157.2 (d), 144.3 (d), 144.1 (d), 141.5 (d), 128.0, 127.7 (d), 127.4 (d), 127.1 (d), 124.9 (dd), 120.3 – 119.9 (m), 92.3 (d), 67.3 (d), 61.7 (d), 61.3 (d), 47.5 (d), 39.7 (d), 35.9 (d), 35.2 (d), 29.8 (d), 25.4 (d), 20.5 (d), 6.8 (d).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3417, 2938, 2872, 1690, 1426, 1350, 1273, 1145, 1095, 982, 758, 740

**LRMS** (ESI) *m/z*: 430 [(M+Na)<sup>+</sup>], 391, 390, 212

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>4</sub> (M+Na<sup>+</sup>): 430.1989, gefunden: 430.1995

**(9H-Fluoren-9-yl)methyl ( $\pm$ )-4a-ethyl-8-oxooctahydro-1H-pyrano[3,4-b]pyridin-1-carboxylat (**93**)**



**Methode A:**

Das Lactol **92** (56 mg, 140  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in 0.69 mL DMSO vorgelegt und 58 mg IBX (210  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) wurden zugegeben. Die Reaktion rührte bei RT für 19 h. Es wurde DCM zugegeben und die Mischung über Celite<sup>®</sup> filtriert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub> versetzt und abgetrennt. Die wässrige Phase wurde weitere zwei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 8:2→6:4) konnten 72% des Lactons **93** (40 mg, 99  $\mu$ mol) erhalten werden

**Methode B:**

Das Acetal **91** (14 mg, 33  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in 0.2 mL THF vorgelegt und 0.1 mL einer 3 N HCl zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 60 °C für 17.5 h gerührt. Es wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase je einmal mit H<sub>2</sub>O, ges. NaHCO<sub>3</sub> und ges. NaCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft.

Das Rohprodukt wurde in 0.33 mL DMSO aufgenommen und 14 mg IBX (33  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) wurden zugegeben. Die Reaktion rührte bei RT für 5.5 h. Es wurde DCM zugegeben und die Mischung über Celite<sup>®</sup> filtriert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub> versetzt und abgetrennt. Die wässrige Phase wurde weitere zwei Mal mit DCM

extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 8:2→6:4) konnten 89% des Lactons **93** (12 mg, 30 μmol) über zwei Stufen erhalten werden

**R<sub>f</sub>** (PE/EtOAc 6:4) = 0.31 [UV/CAM]

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.75 (dddt, *J* = 15.5, 7.5, 3.6, 1.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.39 (dddd, *J* = 8.6, 4.4, 3.3, 1.9, 1.0 Hz, 2H), 7.32 (qdd, *J* = 7.4, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 4.79 (t, *J* = 1.2 Hz, 0.5H(+4.14)), 4.59 – 4.43 (m, 2H), 4.33 – 4.20 (m, 3H), 4.14 (s, 0.5H(+4.79)), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 3.00 (dtd, *J* = 131.2, 13.2, 3.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.80 (m, 1H), 1.72 – 1.38 (m, 7H), 0.78 (dt, *J* = 124.4, 7.5 Hz, 3H).

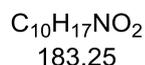
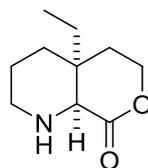
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 170.6 (d), 156.4 (d), 144.2 (d), 143.9 (d), 141.5 (d), 141.4 (d), 127.8 (d), 127.7, 127.3 (d), 127.2 (d), 125.2 (d), 124.8 (d), 120.0 (d), 119.8 (d), 67.4 (d), 65.0 (d), 58.2 (d), 47.4 (d), 40.8 (d), 35.7 (d), 34.8 (d), 32.4 (d), 28.5 (d), 20.4 (d), 7.5 (d).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2945, 2876, 2862, 1751, 1698, 1449, 1424, 1341, 1325, 1309, 1255, 1196, 1131, 1105, 760, 740

**LRMS** (ESI) *m/z*: 407, 406 [(M+H)<sup>+</sup>], 228, 185, 184

**HRMS** (FD) *m/z*: berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 405.1940, gefunden: 405.1929

**(±)-4a-Ethyl-8-oxooctahydro-1H-pyrano[3,4-b]pyridin-8-on (94)**



(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl (±)-4a-ethyl-8-oxooctahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]pyridin-1-carboxylat **93** (12 mg, 30 μmol, 1.0 Äq.) wurde vorgelegt und 0.25 mL einer 20%igen Piperidin in DCM Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung rührte bei RT für 30 min. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Reinigung über Silicagel (PE:EtOAc 7:3→6:4 → DCM:MeOH 95:5→9:1) konnte das Amin **94** in einer Ausbeute von 74% erhalten werden (4 mg, 22 μmol).

$R_f$  (DCM/MeOH 9:1) = 0.39 [Ninhydrin/KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 4.45 – 4.14 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 2.94 – 2.63 (m, 2H), 2.53 – 2.20 (m, 1H), 1.96 – 1.36 (m, 8H), 0.90 – 0.85 (m, 3H).

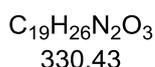
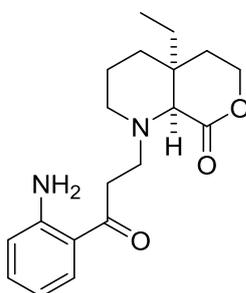
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 172.9, 65.2, 61.6, 45.1, 36.5, 35.3, 34.3, 28.9, 21.8, 7.8.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2959, 2932, 2855, 1741, 1463, 1448, 1277, 1254, 1183, 1121, 1070

LRMS (ESI) *m/z*: 185, 184 [(M+H)<sup>+</sup>]

HRMS (FD) *m/z*: berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 183.1259, gefunden: 183.1247

**(±)-1-(3-(2-Aminophenyl)-3-oxopropyl)-4a-ethyloctahydro-8H-pyrano[3,4-b]pyridin-8-on (98)**



Das Amin **94** (4 mg, 22 µmol, 1.0 Äq.) wurde vorgelegt und der Nitroaromat **33** (4 mg, 22 µmol, 1.1 Äq.) gelöst in 0.22 mL CHCl<sub>3</sub> zugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von ein wenig ZnCl<sub>2</sub>. Die Reaktionsmischung rührte bei RT für 16 h. Es wurde H<sub>2</sub>O zugegeben und die wässrige Phase drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4) = 0.52 [UV/KMnO<sub>4</sub>]

Das Rohprodukt wurde zusammen mit 4.7 mg 5% Pd/C (2.18 µmol, 10 mol%) vorgelegt und in 0.22 mL EtOAc gelöst. Unter Verwendung eines Autoklaven wurde die Reaktion unter eine Wasserstoff-Atmosphäre (20 atm) gesetzt. Die Reaktion rührte für 2 h bei RT. Die Mischung wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert und mit EtOAc nachgespült. Das Lösemittel wurde bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc 8:2→1:1) und das Produkt **98** (3 mg, 9 µmol) konnte in einer Ausbeute von 42% über zwei Stufen erhalten werden.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 6:4) = 0.45 [UV/Ninhydrin]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.74 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 – 6.60 (m, 2H), 6.24 (brs, 2H), 4.35 (dt, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J* = 11.5, 9.3, 4.4 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 3.19 – 3.02 (m, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.60 (dt, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 1.82 (ddd, *J* = 14.6, 5.4, 4.4 Hz, 1H), 1.65 – 1.42 (m, 7H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 202.4, 172.8, 150.5, 134.3, 131.5, 118.6, 117.4, 115.9, 66.6, 65.3, 52.4, 46.8, 38.2, 36.7, 34.3, 33.2, 29.7, 21.9, 7.7.

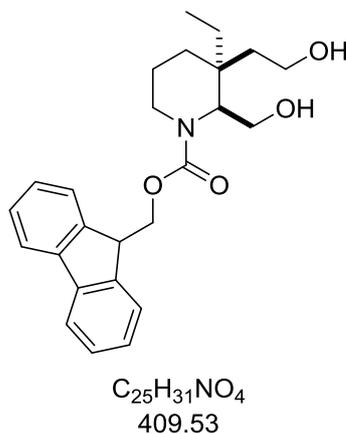
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3460, 3341, 2960, 2934, 2856, 1736, 1644, 1615, 1583, 1550, 1451, 1184, 1160, 1115, 1068, 750

LRMS (ESI)  $m/z$ : 332, 331 [(M+H) $^+$ ]

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$  (M+H $^+$ ): 331.2016, gefunden: 331.2017

Es musste festgestellt werden, dass das Produkt recht instabil ist.

**(9H-Fluoren-9-yl)methyl ( $\pm$ )-3-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (**103**)**



Das Lactol **92** (14 mg, 34  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde unter einer Schutzgasatmosphäre in 0.34 mL trockenem THF vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und 2 mg  $\text{LiBH}_4$  (69  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1.5 h bei 0 °C und anschließend noch für 24 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc verdünnt und  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc 6:4 $\rightarrow$ 0:1  $\rightarrow$  DCM:MeOH 9:1) ergab 5 mg des Diols **103** (12  $\mu\text{mol}$ , 36%).

$R_f$  (DCM/MeOH 9:1) = 0.41 [UV/CAM]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.59 (td,  $J$  = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (q,  $J$  = 8.4, 7.8 Hz, 2H), 4.67 – 4.42 (m, 2H), 4.28 – 4.18 (m,

<sup>1</sup>H), 4.05 – 3.84 (m, 2H), 3.82 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 2.89 – 2.58 (m, 1H), 1.56 – 1.29 (m, 8H), 0.65 (dt, *J* = 100.1, 7.4 Hz, 3H).

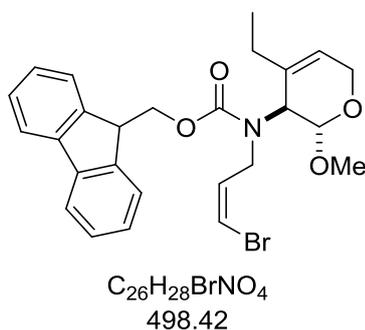
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 156.6, 144.5 (d), 144.2 (d), 141.7 (d), 141.5 (d), 127.8, 127.4 (d), 127.2, 125.1, 124.8, 120.0 (d), 66.9 (d), 59.4 (d), 59.1 (d), 58.3, 47.6 (d), 38.9 (d), 37.4 (d), 36.9 (d), 29.1 (d), 24.6 (d), 20.3 (d), 7.1 (d).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3388, 2924, 2361, 2334, 1671, 1448, 1378, 1346, 1266, 1145, 1100, 1044, 1015, 759, 740

LRMS (ESI) *m/z*: 432 [(M+Na)<sup>+</sup>], 411, 410 [(M+H)<sup>+</sup>]

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 410.2326, gefunden: 410.2327

**(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl ((*Z*)-3-bromallyl)((±)-4-ethyl-2-methoxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)carbamat (**118**)**



Das allylierte Amin **73** (61 mg, 221 μmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.74 mL DCM vorgelegt und 33.7 μL Et<sub>3</sub>N (243 μmol, 1.1 Äq.) wurden zugegeben. Es folgte die Zugabe von 97 mg 9-Fluorenylmethyl *N*-succinimidyl carbonat (287 μmol, 1.3 Äq.). Die Reaktionslösung rührte bei RT für 18 h. Die Reaktionslösung rührte weiter bei 40 °C für 5 h. Es wurden erneut 75 mg 9-Fluorenylmethyl *N*-succinimidyl carbonat (221 μmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung rührte nochmal bei RT für 1.5 h, bis ein vollständiger Umsatz erzielt werden konnte. Die organische Phase wurde je einmal mit 1 N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Danach wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel bei vermindertem Druck abgedampft. Die Reinigung über Silicagel (PE:EtOAc 10:0→6:4) brachten 67% des Produktes **118** (74 mg, 149 μmol) hervor.

*R<sub>f</sub>* (PE/EtOAc 6:4) = 0.76 [UV/KMnO<sub>4</sub>]

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.40 (tdd, *J* = 7.3, 2.2, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 6.17 – 6.11 (m, 1H), 6.02 – 5.76 (m, 1H), 5.76 – 5.73 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.16 (p, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.14 – 3.67 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 18.8 Hz, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 0.98 (dt, *J* = 30.4, 7.5 Hz, 3H).

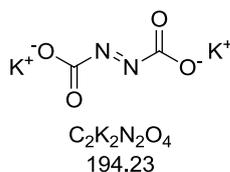
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 156.6 (d), 144.0 (d), 143.9 (d), 141.5 (d), 132.9, 132.5 (d), 127.8 (d), 127.2 (d), 125.0 (d), 123.5, 120.1 (d), 107.4 (d), 101.0 (d), 67.4, 59.6, 55.7 (d), 54.4, 47.6 (d), 43.1, 26.5, 11.1 (d).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2959, 2928, 2851, 1697, 1449, 1408, 1274, 1249, 1142, 1112, 1086, 966, 758, 740

**LRMS** (ESI) *m/z*: 467, 466 [(M-OMe)<sup>+</sup>], 290, 289

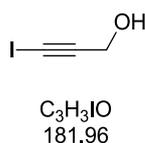
**HRMS** (FD) *m/z*: berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 497.1201, gefunden: 497.1198

**Dikalium-(E)-1,2-diazendicarboxylat (48)**<sup>[56]</sup>



Kaliumhydroxid (43.5 g, 0.775 mol, 3.0 Äq.) wurde in 66 mL Wasser gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Azodicarbonamid **47** (30.0 g, 0.258 mol, 1.0 Äq.) wurde portionsweise zugegeben und 30 min gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser, MeOH und Et<sub>2</sub>O gewaschen. Es wurden 42.6 g (0.219 mol, 84%) des gewünschten Produktes als hellgelber Feststoff erhalten.

**3-Iodprop-2-yn-1-ol (50)**



Es wurden 2.0 mL Propargylalkohol **49** (34.26 mmol, 1.0 Äq.) in 35 mL MeOH vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine wässrige Kaliumhydroxid-Lösung (12.78 M, 6.7 mL, 85.65 mmol, 2.5 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung wurde 10 min gerührt. Danach erfolgte die Zugabe von Iod (9.565 g, 37.69 mmol, 1.1 Äq.). Es wurde 5 min bei 0 °C gerührt, bevor die Lösung auf RT aufgetaut wurde und 25 min gerührt wurde. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in 35 mL Et<sub>2</sub>O und 35 mL H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft. Das Produkt lag als leicht gelber Feststoff vor (5.032 g, 27.65 mmol, 81%).

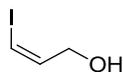
$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.26 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.42 (s, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.68 (brs, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 92.7, 52.8, 2.8

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[56]</sup>

**(Z)-3-Iodprop-2-en-1-ol (51)**



C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>IO  
183.98

Das Iodalkinol **50** (2.000 g, 10.99 mmol, 1.00 Äq.) und Dikaliumdiazocarboxylat **48** (4.600 g, 23.68 mmol, 2.15 Äq.) wurden in 28 mL MeOH vorgelegt. Eine Lösung von Essigsäure in MeOH (7.150 M, 9.3 mL, 47.16 mmol, 4.30 Äq.) wurde langsam zugegeben, sodass keine Gasentwicklung zu erkennen war. Die Lösung wurde 1.5 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Wasser und DCM aufgenommen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft.

Der Rückstand wurde 18 h in 4.0 mL *n*-Butylamin gerührt. Wasser und DCM wurden zugegeben. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 8:2) lag das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 61% (1.230 g, 6.686 mmol) vor.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 8:2) = 0.18 [KMnO<sub>4</sub>]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.50 (dt, *J* = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 6.37 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.8 Hz, OH), 4.25 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 140.1, 82.8, 65.9

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[56]</sup>

**(Z)-1,3-Diiodprop-1-en (52)**



Der Iodallylalkohol **51** (1.23 g, 6.69 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 38 mL DCM unter einer Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Triethylamin (1.9 mL, 13.7 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Es folgte die langsame Zugabe von Methansulfonylchlorid (0.78 mL, 10.1 mmol, 1.5 Äq.), bevor die Lösung wurde 2.5 h gerührt. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 10 min gerührt. Die organische Phase wurde mit  $H_2O$ , 1 N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum abgedampft.

Der Rückstand wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in 38 mL Aceton gelöst, welches über basisches  $Al_2O_3$  getrocknet wurde, und über 15 min wurde *n*-Butylammoniumiodid (2.96 g, 8.02 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Ausschluss von Licht 2 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Badtemperatur  $30\text{ }^\circ\text{C}$  nicht überschreiten durfte. Der orange Rückstand wurde mit Hexan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum abgedampft, wobei auch an dieser Stelle die Badtemperatur nicht über  $30\text{ }^\circ\text{C}$  steigen durfte. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc 8:2) und es lagen 1.27 g (4.32 mmol, 65%) des Produktes vor.

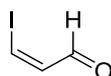
$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.69 [ $KMnO_4$ ]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.49 (dd,  $J$  = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 137.6, 87.6, 5.4

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[57]</sup>

**(Z)-3-Iodacrylaldehyd (56)**



C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>IO  
181.96

(Z)-3-Iodprop-2-en-1-ol **51** (200 mg, 1.09 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.4 mL DCM vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von 3.78 g DMP (1.34 mmol, 1.2 Äq., 15 wt.% in DCM). Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und rührte für 3 h bei dieser Temperatur. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (flüchtige Substanz: nicht unter 200 mbar). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:Et<sub>2</sub>O 8:2) und es lagen 190 mg des Aldehyds **56** (1.04 mmol, 96%) vor. Aufgrund der Instabilität wurde das Produkt gelöst in Et<sub>2</sub>O/DCM bei -20 °C gelagert.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 8:2) = 0.55 [KMnO<sub>4</sub>]

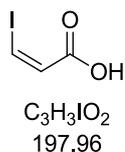
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.69 (dd, J = 6.6, 0.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 195.4, 136.6, 102.4

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3399, 3062, 2959, 2931, 2849, 2149, 1683, 1657, 1570, 1287, 1095, 1042, 1005, 700, 569

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[97]</sup>

**(Z)-3-Iodacrylsäure (63)**



Zu einer Lösung aus 0.73 mL HI (5.34 mmol, 1.5 Äq., 55 wt.% in H<sub>2</sub>O) und 1.1 mL H<sub>2</sub>O wurde Propiolsäure **62** (0.22 mL, 3.56 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die Lösung rührte bei 50 °C für 16 h. Nachdem die Lösung Raumtemperatur erreicht hatte, wurde etwas DCM zugegeben und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde einmal mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die wässrige Phase wurde einmal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die Et<sub>2</sub>O-Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, mit der DCM-Phase vereinigt und eingeeignet. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 94% (663 mg, 3.35 mmol) erhalten werden.

$R_f$  (DCM/MeOH 9:1) = 0.33 [KMnO<sub>4</sub>]

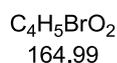
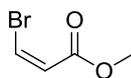
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.67 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 129.3, 98.0

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3054, 3038, 2904, 2811, 2713, 2604, 2530, 1672, 1595, 1403, 1321, 1220, 910, 807, 732

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. Sowohl das Proton als auch der Kohlenstoff der Carboxyl-Gruppe konnten im jeweiligen NMR-Spektrum nicht detektiert werden.<sup>[66]</sup>

**(Z)-Methyl 3-bromacrylat (70)**



Methylpropiolat **69** (4.000 g, 47.58 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 4.545 g LiBr (52.34 mmol, 1.1 Äq.) in 48 mL AcOH (47.58 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und bei 70 °C für 19.5 h gerührt. Sobald die Reaktionslösung auf RT abgekühlt war, wurde EtOAc und vorsichtig ges.  $NaHCO_3$  zugegeben. Die organische Phase wurde drei Mal mit je 100 mL ges.  $NaHCO_3$  ausgeschüttelt (bis die wässrige Phase basisch war), anschließend über  $Na_2SO_4$  getrocknet und bei vermindertem Druck (nicht unter 300 mbar) abgedampft. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 90% (7.090 g, 42.97 mmol) isoliert werden.

$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.60 [ $KMnO_4$ ]

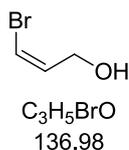
$^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)

$^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 164.5, 124.3, 121.7, 51.8

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2953, 1728, 1611, 1434, 1325, 1209, 1162, 997, 915, 807, 605

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>

**(Z)-3-Bromprop-2-en-1-ol (71)**



LAH (1.631 g, 42.97 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 60 mL trockenem THF unter einer Schutzgasatmosphäre vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Der Ester **70** (7.090 g, 42.97 mmol, 1.0 Äq.) wurde, gelöst in 25 mL trockenem THF, tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung rührte bei 0 °C für 1 h. Die Reaktion wurde durch die vorsichtige Zugabe von 20 mL H<sub>2</sub>O abgebrochen. Danach wurde Et<sub>2</sub>O zugegeben und die Mischung über Celite® filtriert. Es folgte die Zugabe von 80 mL wässriger 1 N HCl-Lösung. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde einmal mit ges. NaCl gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bei vermindertem Druck abgedampft (nicht unter 300 mbar). Es lagen 4.930 g (35.99 mmol, 84%) des gewünschten Produktes vor.

R<sub>f</sub> (PE/EtOAc 8:2) = 0.28 [KMnO<sub>4</sub>]

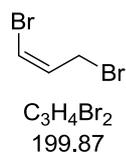
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.36 (dt, J = 7.2, 5.9 Hz, 1H), 6.28 (dt, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 134.1, 109.1, 61.2

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3321, 2927, 2875, 1622, 1457, 1424, 1290, 1010, 660, 554

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[99]</sup>

**(Z)-1,3-Dibromprop-1-en (72)**



Der Alkohol **71** (1.015 g, 7.410 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL trockenem DCM vorgelegt und die Lösung auf -20 °C gekühlt. PBr<sub>3</sub> (1.05 ml, 11.12 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung rührte für 3 h bei -20 °C. Die Reaktion wurde durch die vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen und die wässrige Phase drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wurde weitestgehend am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 30 °C (max. 450-400 mbar) entfernt und das Rohprodukt über eine Short-Pad-Säule (100% DCM) filtriert. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 45% (660.0 mg, 3.302 mmol) isoliert werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.45 – 6.36 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H)

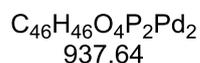
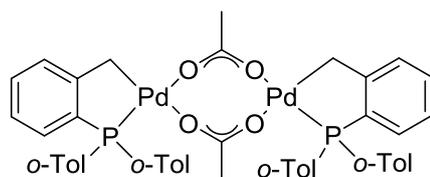
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 130.6, 113.2, 27.3

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3082, 2963, 2929, 1734, 1616, 1459, 1436, 1378, 1310, 1204, 1175, 985, 731, 674

LRMS (EI) *m/z* (%): 121 (77) [(M-Br)<sup>+</sup>], 119 (100) [(M-Br)<sup>+</sup>]

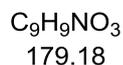
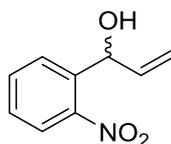
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[100]</sup>

***trans*-Bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II)(76)<sup>[70]</sup>**



In einem ausgeheizten und unter Schutzgasatmosphäre stehenden 50 mL Einhalskolben wurden 150 mg Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.670 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und in 13.5 mL entgastem Toluol gelöst. P(*o*-tol)<sub>3</sub> (264 mg, 0.870 mmol, 1.3 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 min bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde mit Hilfe eines Eisbades schnell auf RT gekühlt und für weitere 60 min gerührt. Das Lösemittel wurde bis auf 1/4 seines Volumens im Vakuum abgedampft. Zur Fällung des Komplexes wurden 15 mL Cyclohexan zugegeben. Der Feststoff wurde abfiltriert und an der Luft getrocknet. Für die Umkristallisation wurde eine 1:1 Mischung Toluol:Cyclohexan (10 mL:10 mL) eingesetzt. Dabei wurde die Lösung über Nacht im Gefrierschrank aufbewahrt und vor der Filtration auf -35 °C gekühlt. Der Rückstand wurde mit ein wenig kaltem Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 159 mg des Katalysators **76** (0.170 mmol, 25%) in Form eines gelben Feststoffs erhalten werden.

**1-(2-Nitrophenyl)prop-2-en-1-ol (81)**



In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurden 3.000 g des 2-Nitrobenzaldehyds **80** (19.85 mmol, 1.0 Äq.) unter einer Schutzgasatmosphäre in 50 mL trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und 29.8 mL Vinylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in THF, 29.78 mmol, 1.5 Äq.) mit einer Spritze über 20 min langsam zugegeben. Die Reaktionslösung rührte für 3 h bei dieser Temperatur. Anschließend wurde die Lösung in 75 mL einer 1 N HCl-Lösung gegeben und für 10 min bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde mit einmal  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, anschließend mit NaCl gesättigt und erneut zwei Mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde einmal mit ges. NaCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 10:0→8:2) konnten 2.790 g des Alkohols **81** (15.57 mmol, 78%) isoliert werden.

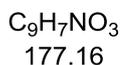
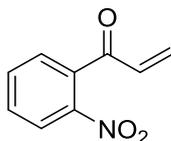
$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.34 [UV/ $\text{KMnO}_4$ ]

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.91 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 6.08 (ddd,  $J$  = 17.1, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 5.80 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 5.42 (dt,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 148.5, 138.1, 137.7, 133.7, 129.0, 128.7, 124.7, 116.4, 70.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[47]</sup>

**1-(2-Nitrophenyl)prop-2-en-1-on (33)**



Der Alkohol **81** (500 mg, 2.79 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL DMSO vorgelegt und IBX (1.17 g, 4.19 mmol, 1.5 Äq.) wurde bei RT zugegeben. Die Reaktion rührte bei RT für 2 h. Es wurde Wasser und EtOAc zugegeben und die Mischung über Celite® filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc 10:0→8:2) gereinigt und das Produkt **33** (438 mg, 2.47 mmol) konnte in einer Ausbeute von 89% erhalten werden.

$R_f$  (PE/EtOAc 8:2) = 0.26 [UV/ $KMnO_4$ ]

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 8.16 (dd,  $J$  = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J$  = 17.7, 10.7 Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J$  = 10.7, 0.5 Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J$  = 17.8, 0.5 Hz, 1H).

$^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 193.5, 147.0, 136.7, 135.6, 134.2, 131.3, 130.9, 129.0, 124.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[47]</sup>

## 6. Verzeichnisse

### 6.1 Literaturverzeichnis

- [1] W.-J. Bai, X. Wang, *Nat. Prod. Rep.*, **2017**, *34*, 1345–1358
- [2] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 123–130
- [3] F. Wöhler, *Ann. Phys.*, **1828**, *88*, 253–256
- [4] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, N. Winssinger, *J. Chem. Ed.*, **1998**, *75*, 1226-1258
- [5] K. C. Nicolaou, *Proc. R. Soc. A.*, **2014**, *470*: 20130690
- [6] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 4749-4751
- [7] E.J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*,5675-5677
- [8] M. Gordaliza, *Clin Transl Oncol*, **2007**, *9*, 767-776
- [9] M. E. Maier, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5302-5343
- [10] M. Barbazanges, L. Fensterbank, *Synlett*, **2018**, *29*, 2108-2116
- [11] T. Classen, J. Pietruszka, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2018**, *26*, 1285-1303
- [12] J. W.-H. Li, John C. Vederas, *Science*, **2009**, *325*, 161-165
- [13] C. J. Paddon, P. J. Westfall, D. J. Pitera, K. Benjamin, K. Fisher, D. McPhee, M. D. Leavell, A. Tai, A. Main, D. Eng, D. R. Polichuk, K. H. Teoh, D. W. Reed, T. Treynor, J. Lenihan, M. Fleck, S. Bajad, G. Dang, D. Dengrove, D. Diola, G. Dorin, K. W. Ellens, S. Fickes, J. Galazzo, S. P. Gaucher, T. Geistlinger, R. Henry, M. Hepp, T. Horning, T. Iqbal, H. Jiang, L. Kizer, B. Lieu, D. Melis, N. Moss, R. Regentin, S. Secrest, H. Tsuruta, R.Vazquez, L. F.Westblade, L.Xu,M. Yu, Y. Zhang, L. Zhao, J. Lievense, P. S. Covello, J. D. Keasling, K. K. Reiling, N. S. Renninger, J. D. Newman, *Nature*, **2013**, *496*, 528-532
- [14] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2013**, *1830*, 3670-3695
- [15] a) G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 624-625; b) M. A. Avery,W. K. M. Chong, C. Jennings-White, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 974-979; c) J. S. Yadav, B. Thirupathaiiah, P. Srihari, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2005-2009; d) C. Zhu, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13577-13579; e) J. Krieger, T.

- Smeilus, M. Kaiser, E.-J. Seo, T. Efferth, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 8293-8296
- [16] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2325-2327
- [17] World Health Organization "20th WHO Model List of Essential Medicines (March **2017**)"
- [18] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 44-122
- [19] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Llu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature*, **1994**, *367*, 630-634
- [20] R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1599-1600
- [21] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843-2859
- [22] P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2757-2758
- [23] T. Mukaiyama, I. Shina, H. Iwadare, H. Sakoh, Y-i. Tani, M. Hasegawa, K. Saitoh, *Proc. Japan Acad.*, **1997**, *73*, 95-100
- [24] K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12980-12981
- [25] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322
- [26] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, *460*, 98-122
- [27] R. H. Shapiro, M. F. Lipton, K.J. Kolonko, R. L. Buswell, L.A. Capuano, *Tetrahedron Letters*, **1975**, *16*, 1811-1814
- [28] J. E. Mc Murry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4708-4709

- [29] K. Springob, T.M. Kutchan, **2009**, *Introduction to the Different Classes of Natural Products*. In: A. Osbourn, V. Lanzotti (eds) *Plant-derived Natural Products*. Springer, New York, NY
- [30] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4688-4716
- [31] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, *18*, 380-416
- [32] E. K. Davison, M. A. Brimble, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2019**, *52*, 1-8
- [33] A. K. Miller, D. Trauner, *Synlett*, **2006**, *14*, 2295-2316
- [34] J. Huffman, R. Gerber, L. Du, *Biopolymers*, **2010**, *93*, 764-776
- [35] H. V. Thulasiram, H. K. Erickson, C. D. Poulter, *Science*, **2007**, *316*, 73-76
- [36] E. Oldfield, F.-Y. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1124-1137
- [37] M. Baunach, J. Franke, C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 2604-2626
- [38] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.*, **2016**, *33*, 87-110
- [39] B. Debnath, W. S. Singh, M. Das, S. Goswami, M. K. Singh, D. Maiti, K. Manna, *Materials Today Chemistry*, **2018**, *9*, 56-72
- [40] M. B. Quin, C. M. Flynn, J. J. Ellinger, C. Schmidt-Dannert, *Science of Synthesis: Biocatalysis in Organic Synthesis*, **2015**, *3*, 361-402
- [41] K. Ma, J.-S. Wang, J. Luo, L.-Y. Kong, *Fitoterapia*, **2015**, *100*, 133-138
- [42] J.-Q. Yua, X.-W. Sunb, Z.-W. Wanga, L. Fang, X. Wang, *Alkaloids from *Melodinus henryi* with anti-inflammatory activity*, *Journal of Asian Natural Products Research*, **2018**, 1-6
- [43] 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
- [44] C. S. Lancefield, L. Zhou, T. Lébl, A. M. Z. Slawin, N. J. Westwood, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6166-6169
- [45] T. Feng, X.-H. Cai, Y.-P. Liu, Y. Li, Y.-Y. Wang, X.-D. Luo, *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 22-26
- [46] T. M. Kutchan, *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 493-506
- [47] R. A. Bunce, B. Nammalwar, *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, *48*, 613-619
- [48] 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**, 184-271

- [49] O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1973-1996
- [50] Y. Lefebvre, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2, 133-136
- [51] J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2226-2227
- [52] E.-I. Negishi, M. Ay, Y. V. Gulevich, Y. Noda, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1437-1440
- [53] L. E. Overman, , *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2901-2910
- [54] L. E. Overman, , *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 597-599
- [55] A. Michael, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **1887**, 35, 349-356
- [56] M. Passiniemi, A. M. P. Koskinen, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1774-1783
- [57] A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4526-4527
- [58] a) B. Rajagopal, C.-H. Chou, C.-C. Chung, P.-C. Lin, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3752-3755; b) J. Barluenga, F. J. Fananás, R. Sanz, C. Marcos, J. M. Ignacio, *Chem. Commun.*, **2005**, 933-935; c) B. Seashore-Ludlow, J. Danielsson, P. Somfai, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 205-216; d) H. Kim, C. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 12303-12306
- [59] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4156-4158
- [60] I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, P. Maltas, O. Loiseleur, J. Genovino, C. Moessner, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5861-5872
- [61] S. Mukherjee, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11336-11337
- [62] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2897-2904
- [63] L. Zhu, Y. Xiong, C. Li, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 628-633
- [64] L. Feray, P. Perfetti, M. Bertrand, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8733-8737
- [65] G. Wei, J. M. Chalker, T. Cohen, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7912-7917
- [66] R. Takeuchi, K. Tanabe, S. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1558-1561
- [67] P.-Q. Huang, H. Geng, *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 150-158
- [68] C. A. Iriarte Capaccio, O. Varela, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4945-4954
- [69] Z. Shen, Z. Ni, S. Mo, J. Wang, Y. Zhu, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 4859-4865
- [70] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 1844-1848
- [71] V. Grignard, *C. R. Acad. Sci.*, **1900**, 130, 1322-1324

- [72] W. Shen, C. A. Coburn, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 611-617
- [73] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7272-7276
- [74] M. Asano, M. Inoue, K. Watanabe, H. Abe, T. Katoh, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6942-6951
- [75] K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3059-3061
- [76] G. Zanoni, A. Porta, E. Brunoldi, G. Vidari, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8459-8466
- [77] K. Bogdanowicz-Szwed, A. Palasz, *Monatshefte für Chemie*, **1997**, *128*, 1157-1172
- [78] S. Wan, H. Gunaydin, K. N. Houk, P. E. Floreancig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7915-7923
- [79] H. Suga, H. Takemoto, A. Kakehi, *Heterocycles*, **2007**, *71*, 361-371
- [80] R. Varala, N. Sreelatha, S. R. Adapa, *Synlett*, **2006**, *10*, 1549-1553
- [81] A. Entrena, M. E. Camacho, M. D. Carrión, L. C. López-Cara, G. Velasco, J. León, G. Escames, D Acuna-Castroviejo, V. Tapias, M. A. Gallo, A. Vivó, A. Espinosa, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8174-8181
- [82] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, **1946**, *13*, 39-45
- [83] J.-P. Dulcere, J. K. Crandall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 561-563
- [84] J. Moreno, E. Picazo, L. A. Morrill, J. M. Smith, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 1162-1165
- [85] X. Wu, L. Wang, Y. Han, N. Regan, P.-K. Li, M. A. Villalona, X. Hu, R. Briesewitz, D. Pei, *ACS Comb. Sci.*, **2011**, *13*, 486-495
- [86] W. Zhang, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 5336-5340
- [87] M. W. Ha, H. Lee, H. Y. Yi, Y. Park, S. Kim, S. Hong, M. Lee, M.-h. Kim, T.-S. Kim, H.-g. Park, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 637-642
- [88] Shagufta, G. Panda, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 360-366
- [89] B. S. Bal, W. E. Childers, Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2091-2096
- [90] K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 1804-1807
- [91] E. C. Izgu, T. R. Hoye, *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 4938-4941
- [92] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636-3638

- [93] B. F. McGuinness, K.-K. Ho, T. M. Stauffer, L. L. Rokosz, N. Mannava, S. G. Kultgen, K. Saionz, A. Klon, W. Chen, H. Desai, W. L. Rogers, M. Webb, J. Yin, Y. Jiang, T. Li, H. Yan, K. Jing, S. Zhang, K. K. Majumdar, V. Srivastava, S. Saha, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, *20*, 7414-7420
- [94] T. J. Greshock, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4946-4947
- [95] L. Chen, J. Tilley, R. V. Trilles, W. Yun, D. Fry, C. Cook, K. Rowan, V. Schwinge, R. Campbell, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2002**, *12*, 137-140
- [96] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512-7515
- [97] I. Marek, C. Meyer, J.-F. Normant, *Organic Syntheses*, **1997**, *74*, 194-199
- [98] R. Rossi, F. Bellina, A. Catanese, L. Mannina, D. Valensin, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 479-487
- [99] N. R. Patel, C. B. Kelly, M. Jouffroy, G. A. Molander, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 764-767
- [100] A. Khrimian, J. E. Oliver, R. C. Hahn, N. H. Dees, J. White, V. C. Mastro, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 2890-2895

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Ac <sub>2</sub> O	Essigsäureanhydrid
acac	Acetylaceton
ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization, engl. für Chemische Ionization bei Atmosphärendruck
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
ATR	Attenuated Total Reflection, engl. für abgeschwächte Totalreflexion
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu <sub>3</sub> N	Tributylamin
Bz	Benzoyl
CAM	Cerammoniummolybdat
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cbz-OSu	<i>N</i> -(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid
COD	1,5-Cyclooctadien
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin

Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B - Verzeichnisse

DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan; 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FD	Felddesorption
FI	Feldionisation
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Fmoc-OSu	<i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimid
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorphosphat
<i>Herrmann-Beller</i> Katalysator	<i>trans</i> -Bis(acetato)bis[ <i>o</i> -(di- <i>o</i> -tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry, engl. für hochaufgelöste Massenspektrometrie
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstanten

Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B - Verzeichnisse

JohnPhos	(2-Biphenyl)di- <i>tert</i> -butylphosphan
Jones Reagenz	CrO <sub>3</sub> in H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LM	Lösemittel
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry, engl. für niederaufgelöste Massenspektrometrie
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungsverhältnis
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
MsCl	Methansulfonylchlorid
MW	Mikrowelle
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance Spectroscopy, engl. für Kernresonanzspektroskopie
NOESY	engl.: nuclear overhauser enhancement spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OAc	Acetat
<i>o</i> -DCB	<i>ortho</i> -Dichlorbenzol
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -Tolyl
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphan

Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B - Verzeichnisse

PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
sBu	<i>sec</i> -Butyl
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'- dimethoxybiphenyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMP	Tetramethylpiperidin
TPS	Triphenylsilyl
UV	Ultraviolett
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'- triisopropylbiphenyl
δ	chemische Verschiebung