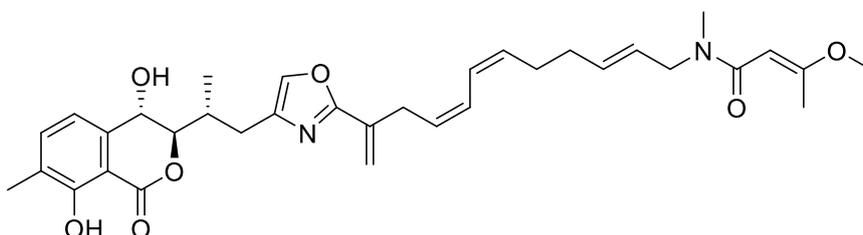


Die konvergente Totalsynthese von Ajudazol A über Oxazolmodifikationen



Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Philipp Wollnitzke

aus Herford

Bonn, 2020

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Erster Gutachter: Prof. Dr. Dirk Menche

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Andreas Gansäuer

Tag der Promotion: 27. Mai 2020

Erscheinungsjahr: 2020

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum November 2015 bis Juli 2019 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Anleitung von Professor Dr. Dirk Menche angefertigt.

Danksagung

Der erste Dank für diese Arbeit gebührt Prof. Dr. Dirk Menche. Vielen Dank für die Bereitstellung des spannenden Themas und das großzügige Vertrauen in meine Fähigkeiten, das Projekt erfolgreich abzuschließen. Die hervorragenden Rahmenbedingungen durch die sehr gute Laborausstattung und die produktive Arbeitsatmosphäre machten diese Arbeit erst möglich.

Prof. Dr. Andreas Gansäuer möchte ich für die Übernahme des Zweitgutachtens und für die Betreuung im Programm der Bonn International Graduate School bedanken.

Priv.-Doz. Dr. Gerhild van Echten-Deckert und danke ich für die Übernahme des fachnahen Gutachtens.

Des Weiteren möchte ich mich bei den von mir betreuten Bachelor- und Masterstudierenden bedanken, bei Julian Hüffel und Tim Treiber für ihre Beiträge zur Synthese und Derivatisierung der Ostseite von Ajudazol A, Florian Küst für seine Beiträge zur Westfragmentsynthese und ganz speziell H. Marie Reuter-Schniete für ihre Beiträge zur Oxazolsynthese, die mich auf die entscheidende Idee gebracht haben, die letztlich zum Erfolg der letzten Fragmentverknüpfung geführt haben.

Vielen Dank an unsere Kooperationspartner der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Prof. Dr. Oliver Werz und Dr. Karin von Schwarzenberg von der Ludwig-Maximilians-Universität München, sowie Priv.-Doz. Dr. Gerhild van Echten-Deckert für die Untersuchungen der biologischen Aktivitäten.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinen Kollegen für die zahlreichen Gespräche und angenehme und freundliche Atmosphäre. Jan Philipp Gölz danke ich für die Zusammenarbeit zu Beginn des Projektes. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meinen Labornachbarn Simon Dedenbach, Maximilian Heinemann und Wingkee C. Li für die unterhaltsamen Gespräche inner- und außerhalb des Labors bedanken. Stefanie Spindler danke ich außerdem für die unglaublich hilfreichen Korrektur- und Verbesserungsvorschläge zur schriftlichen Ausfertigung der vorliegenden Arbeit.

Ein großes Dankeschön möchte ich an die Analytikabteilungen der Chemischen Institute der Universität Bonn richten, ohne deren Einsatz diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich den Mitarbeitern der NMR-Abteilung (Herzlichen Dank an Ulrike Weynand!), sowie an Dr. Marianne Engeser, Christine Sondag und Karin Peters-Pflaumbaum aus der massenspektrometrischen Abteilung, die mir als Student sehr viel über die Fragmentierung und Interpretation von Massenspektren beigebracht haben. Danke an Lilly Hofmann für die zahlreichen GC/MS-Messungen und ebenso vielen Dank an

Andreas J. Schneider für die engagierte Unterstützung bei der Trennung der Endstufen, sowie die erweiternden Gespräche und die Einführung in die HPLC-Analytik.

Danke an die zahlreichen Mitarbeiter der Chemischen Institute der Universität Bonn von den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe, über die Verwaltungsangestellten, Reinigungskräfte, Elektrikern und Mechanikern, die durch ihre Arbeit eine Forschung überhaupt erst möglich machten.

Abschließend möchte ich mich bei Dr. Jochen Möllmann bedanken. Ohne sein Verständnis für größere und kleinere Probleme jeglicher Art, seine Offenheit, seinen Einsatz als Zuhörer und Ratgeber, sowie seinen Einsatz für mich, wäre vieles nicht möglich gewesen.

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
9-OBBD	9- <i>Oxa</i> -10-borabicyclo[3.3.2]decane	DMF	Dimethylformamid
A	Adenylierungsdomäne	DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
Abb.	Abbildung	DMP	Dess-Martin-Periodinan
ACP	Acyl-Carrierprotein	DMSO	Dimethylsulfoxid
AcOH	Essigsäure	DPPA	Diphenylphosphorylazid
Äquiv.	Äquivalente	dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen
aq.	<i>aqueous</i> (engl.: wässrige Lösung)	DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
AMP	Adenosylmonophosphat	<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
AT	Acyltransferase	dtbpf	1,1'-Bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocen
ATP	Adenosintriphosphat	$\Delta\chi$	Elektronegativitätsdifferenz
BAIB	(Diacetoxyiod)-benzol	E ⁺	Elektrophil
Bn	Benzyl	E _A	Aktivierungsenergie
brsm	<i>(Yield) based on recovered starting material</i>	EDA	Ethylendiamin
Bu	Butyl	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
CD	Circulardichroismus	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
CH	Cyclohexan	EI	Elektronenstoßionisation
CI	Chemische Ionisation	Enz	Enzym
CoA	Coenzym A	ER	Enoylreduktase
COD	1,5-Cyclooctadien	Et	Ethyl
Conc.	<i>concentrated</i> (engl.: konzentriert)	EtOAc	Ethylacetat
CSA	Camphersulfonsäure	<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (lat.: "und andere")
Cy	Cyclohexyl	ges.	gesättigt
d	Dublett	Hal	Halogen
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	HC	Heterocyclase
DCI	Desoprtions Cl	HD	Halogen Dance
DH	Dehydratase	HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
DHP	Dihydropyran	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy</i>
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid		
VI			

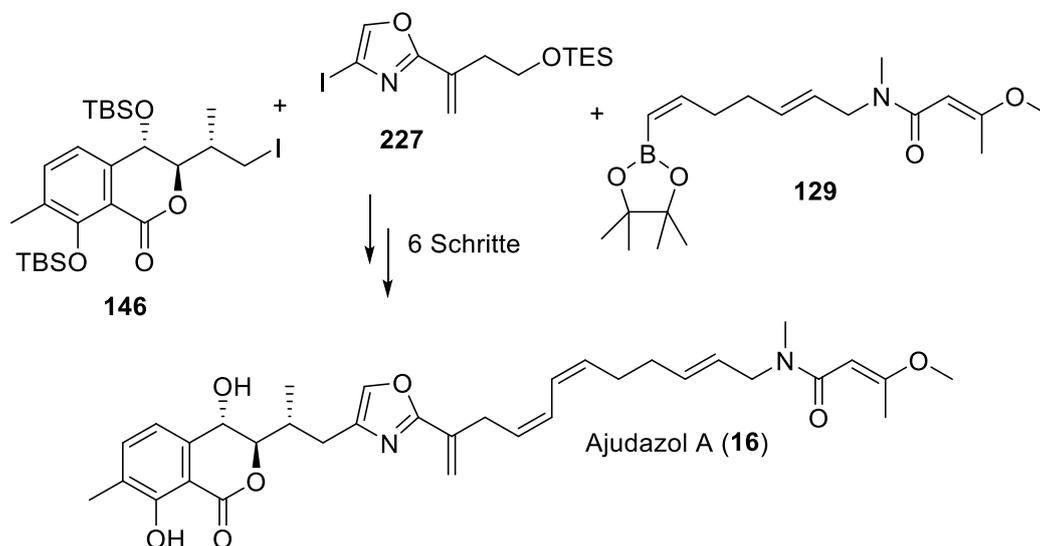
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration		Synthetase
lpc	Isopinocampheyl	O-MT	O-Methyltransferase
ⁱ Pr	Isopropyl	Oxy	Oxidase
KS	β-Ketoacylsynthase	PCC	Pyridiniumchlorochromat
KR	β-Ketoacylreduktase	PCP	Peptidyl-Carrierprotein
MAT	Malonylacyltransferase	Ph	Phenyl
Kap.	Kapitel	Pin	Pinakol
Kat.	Katalysator	PKS-I	Typ-I-Polyketidsynthase
KR	Ketoreduktase	<i>p</i> -NO ₂ Ph	<i>para</i> -Nitrophenyl
KS	Ketosynthase	PP _i	Diphosphat
LDA	Lithiumdisopropylamid	PPTS	Pyridinium-(<i>p</i> -toluolsulfonat)
LG	Abgangsgruppe	<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Toluyl
m	Multipllett	py	Pyridin
Mbp	Megabasenpaare	q	Quartett
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	quant.	quantitativ
MDG	Metallierungsdirigierende Gruppe	R	(organischer) Rest
Me	Methyl	r.t.	Raumtemperatur
Mp.	<i>Melting point</i> (<i>engl.</i> : Schmelzpunkt)	s	Singulett
Ms	Mesyl	s.	siehe
MW	Mikrowelle	SAM	S-Adenosylmethionin
NADH	Nicotinamidadenindinucleotid	sat.	<i>saturated</i> (<i>engl.</i> : gesättigt)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	<i>sp.</i>	Spezies
NBSH	2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid	t	Triplett
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid	tanδ	Dielektrischer Verlustfaktor
NMI	<i>N</i> -Methylimidazol	TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilikat
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i> (<i>engl.</i> : Kernspinresonanz)	TBAT	Tetrabutylammonium-difluorotriphenylsilikat
<i>N</i> -MT	<i>N</i> -Methyltransferase	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>	^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
NRPS	Nicht-ribosomale Peptid-	TE	Thioesterase
		TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
		TES	Triethylsilyl

Tf	Triflyl	TMS	Trimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran	TOS	<i>target-oriented synthesis</i>
THP	Tetrahydropyran	TS	<i>Transition state</i>
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> (<i>engl.</i> : Dünnschicht- chromatographie)	vgl.	vergleiche
		z.B.	zum Beispiel
TMEDA	Tetramethylethyldiamin		

Kurzzusammenfassung

Die konvergente Totalsynthese von Ajudazol A über Oxazolmodifikationen

In der vorliegenden Dissertation wird die erste Totalsynthese von Ajudazol A, einem Vertreter der Naturstofffamilie der Ajudazole, beschrieben. Da diese zu den Polyketiden gehörende Naturstoffklasse selektiv die mitochondriale Atmungskette im nanomolaren Bereich inhibiert, stellen sie einen potenziellen Wirkstoff für einen Einsatz in der Krebstherapie oder zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen dar. Über NMR-basierte Methoden konnte die Struktur einer (*Z,Z*)-dienhaltigen Methoxybutenamidseitenkette aufgeklärt werden, welche über ein Oxazolmotiv mit einem *anti,anti*-konfigurierten Isochromanonmotiv verbunden ist. Die absolute Konfiguration der Ajudazole wurde mittels bioinformatischer Methoden aufgeklärt und über eine Totalsynthese des zweiten Vertreters, Ajudazol B, bestätigt. Der stereoselektive Aufbau des *anti,anti*-konfigurierten Hydroxyisochromanonmotivs der Ajudazole stellte die größte Herausforderung dar, konnte jedoch elegant durch den Einsatz einer asymmetrischen *ortho*-Lithierung als Schlüsselschritt überwunden werden. Zum Aufbau des Oxazolgerüsts wurde eine Cyclodehydratisierungsstrategie angewandt, die jedoch die Linearität der Synthese erheblich steigerte. Cyclodehydratisierungen ermöglichen zwar einen zuverlässigen Zugang zu Oxazolmotiven, aber erschweren die Synthese von Naturstoffanaloga für die Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Durch geschicktes Ausnutzen der einzigartigen Chemie von Oxazolen konnte ein modularer Zugang zu den Ajudazolen, hier Ajudazol A (**16**), entwickelt werden. Der retrosynthetische Ansatz basiert auf drei Untereinheiten ähnlicher Komplexität, die über 6 Stufen zum Naturstoff miteinander verknüpft werden. Die Modularität und Vielseitigkeit des Syntheseansatzes konnte durch die erfolgreiche Synthese eines ersten Ajudazol-Analogs bestätigt werden.



Inhaltsverzeichnis

1.	Bedeutung und Biosynthese von sekundären Stoffwechselprodukten	- 1 -
1.1.	Wirkstoffsuche mit Hilfe von Naturstoffen aus Myxobakterien	- 4 -
2.	Die Naturstofffamilie der Ajudazole	- 7 -
2.1.	Strukturaufklärung und Isolierung der Ajudazole	- 8 -
2.2.	Biosynthese der Ajudazole	- 11 -
2.3.	Bioinformatische Genclusteranalyse zur Strukturabsicherung der Ajudazole	- 15 -
2.4.	Biologische Aktivität der Ajudazole	- 17 -
2.5.	Bisher veröffentlichte Arbeiten zur Totalsynthese der Ajudazole	- 18 -
2.5.1.	Die erste Synthese eines Isochromanons nach Marquez (2008)	- 18 -
2.5.2.	Die Synthese des Ajudazol-Isochromanons nach Marquez (2011)	- 20 -
2.5.3.	Taylor's Synthese der Methoxybutenamid-Seitenkette (2005)	- 22 -
2.5.4.	Rizzacasas Seitenkettensynthesen beider Ajudazole (2007)	- 23 -
2.5.5.	Rizzacasas Totalsynthesen von 8-Deshydroxyajudazol A und B (2011)	- 26 -
2.5.6.	Menches Totalsynthese von Ajudazol B (2012)	- 30 -
3.	Motivation und Zielsetzung	- 35 -
3.1.	Die Oxazolcyclodehydratisierung als linearer Syntheseansatz	- 37 -
3.2.	Modulare Oxazolmodifikationen als konvergenter Syntheseansatz	- 39 -
3.2.1.	Die Chemie der Oxazole	- 40 -
3.2.2.	Die Syntheseplanung für Ajudazol A	- 42 -
4.	Ergebnisse und Diskussion	- 44 -
4.1.	C ⁴ -Oxazolfunktionalisierung über die Halogen-Dance-Reaktion	- 44 -
4.2.	Erste Untersuchungen zur sp ² -sp ³ -Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen	- 49 -
4.3.	Erweiterte Studien zur sp ² -sp ³ -Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen	- 54 -
4.4.	Phase I: Fragmentsynthesen	- 58 -
4.4.1.	Westfragmentsynthese	- 58 -
4.4.2.	C ² -Funktionalisierung an Oxazolen	- 70 -
4.4.3.	Ostfragmentsynthese	- 80 -
4.5.	Phase II: Fragmentkupplungen	- 83 -

4.5.1.	Die sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung in der Anwendung	- 83 -
4.5.2.	Studien zur sp^2 - sp^3 -Negishi-Kreuzkupplung an Oxazolen	- 86 -
4.5.3.	Anpassung der Oxazolfragmentsynthese	- 89 -
4.5.4.	Abschluss der Totalsynthese von Ajudazol A	- 91 -
4.6.	Synthese von strukturmodifizierten Analoga.....	- 99 -
4.6.1.	Modifikation der Westseite	- 99 -
4.6.2.	Modifikation der Ostseite.....	- 102 -
5.	Zusammenfassung und Ausblick.....	- 103 -
6.	Experimenteller Teil.....	- 110 -
6.1.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	- 110 -
6.2.	C^4 -Oxazolfunktionalisierung über die Halogen-Dance-Reaktion	- 112 -
6.2.1.	2-(Phenylthio)oxazole (148)	- 112 -
6.2.2.	5-Bromo-2-(Phenylthio)oxazole (149).....	- 113 -
6.2.3.	5-Iodo-2-(phenylthio)oxazole (150).....	- 113 -
6.2.4.	4-Bromo-2-(phenylthio)oxazole (151)	- 114 -
6.2.5.	4-Iodo-2-(phenylthio)oxazole (152).....	- 115 -
6.2.6.	4-Bromo-2-Phenylsulfonyloxazole (153).....	- 115 -
6.2.7.	4-Iodo-2-Phenylsulfonyloxazole (154)	- 116 -
6.3.	Erste Untersuchungen zur sp^2 - sp^2 -Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen	- 117 -
6.3.1.	4-(1-Phenylethyl)-2-(phenylsulfonyloxazole (158) and 4-Phenethyl-2-(phenylsulfonyl)oxazole (157).....	- 117 -
6.4.	Erweiterte Studien zur sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen.....	- 118 -
6.4.1.	<i>tert</i> -Butyldimethyl(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)oxy)silane (165).....	- 118 -
6.4.2.	(<i>R</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propan-1-ol (165)	- 119 -
6.4.3.	<i>tert</i> -Butyl(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-((<i>R</i>)-1-iodopropan-2-yl)-5-methylcyclohexyl)oxy)dimethylsilane (166).....	- 120 -
6.4.4.	4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(phenylsulfonyl)oxazole (168).....	- 120 -

6.5.	Phase I: Fragmentsynthesen.....	- 121 -
6.5.1.	Westfragmentsynthese.....	- 121 -
6.5.1.1.	Allyl-2-(allyloxy)-3-methylbenzoate (115a).....	- 121 -
6.5.1.2.	2-(Allyloxy)-3-methylbenzoic acid (115b).....	- 122 -
6.5.1.3.	2-(Allyloxy)- <i>N,N</i> -diisopropyl-3-methylbenzamide (116).....	- 123 -
6.5.1.4.	(<i>S</i>)-2-(Allyloxy)- <i>N,N</i> -diisopropyl-3-methyl-6-(<i>p</i> -tolylsulfinyl)benzamide (118)	- 124 -
6.5.1.5.	Ethyl (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enoate (181)	- 125 -
6.5.1.6.	Ethyl-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-enoate (112).....	- 126 -
6.5.1.7.	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol (112a).....	- 126 -
6.5.1.8.	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-enal (182).....	- 127 -
6.5.1.9.	2-(Allyloxy)-6-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-hydroxy-3-methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)- <i>N,N</i> -diisopropyl-3-methylbenzamide (183).....	- 128 -
6.5.1.10.	2-(Allyloxy)-6-((5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-((<i>R</i>)-but-3-en-2-yl)-8,8-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)- <i>N,N</i> -diisopropyl-3-methylbenzamide (184)	- 129 -
6.5.1.11.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-But-3-en-2-yl)-4-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-7-methylisochroman-1-one (186)	- 130 -
6.5.1.12.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-But-3-en-2-yl)-4,8-bis((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-7-methylisochroman-1-one (188)	- 131 -
6.5.1.13.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,8-bis((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((<i>R</i>)-1-hydroxypropan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (189)	- 132 -
6.5.1.14.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,8-bis((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((<i>S</i>)-1-iodopropan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (146)	- 133 -
6.5.2.	C ² -Funktionalisierung an Oxazolen	- 134 -
6.5.2.1.	2-Iodoprop-2-en-1-ol (192)	- 134 -
6.5.2.2.	Triethyl((2-iodoallyl)oxy)silane (190).....	- 134 -
6.5.2.3.	2-(3-((Triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (193).....	- 135 -
6.5.2.4.	5-Iodo-2-(3-((triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (194).....	- 136 -
6.5.2.5.	<i>tert</i> -Butyl((2-iodoallyl)oxy)dimethylsilane (196).....	- 136 -
6.5.2.6.	2-(3-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (197)	- 137 -

6.5.2.7.	2-(3-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)-5-iodooxazole (198)	- 138 -
6.5.2.8.	2-(3-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)-4-iodooxazole (199)	- 138 -
6.5.2.9.	2-(4-Iodooxazol-2-yl)prop-2-en-1-ol (202)	- 139 -
6.5.2.10.	2-(3-Bromoprop-1-en-2-yl)-4-iodooxazole (203)	- 140 -
6.5.3.	Ostfragmentsynthese	- 140 -
6.5.3.1.	Pent-4-ynal (144a)	- 140 -
6.5.3.2.	Methyl (<i>E</i>)-hept-2-en-6-ynoate (209)	- 141 -
6.5.3.3.	(<i>E</i>)-Hept-2-en-6-yn-1-ol (209a)	- 142 -
6.5.3.4.	(<i>E</i>)-7-Bromohept-5-en-1-yne (210)	- 142 -
6.5.3.5.	Methyl (<i>E</i>)-3-methoxybut-2-enoate (212a)	- 143 -
6.5.3.6.	(<i>E</i>)-3-Methoxybut-2-enoic acid (64)	- 143 -
6.5.3.7.	(<i>E</i>)-3-Methoxy- <i>N</i> -methylbut-2-enamide (213)	- 144 -
6.5.3.8.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -((<i>E</i>)-Hept-2-en-6-yn-1-yl)-3-methoxy- <i>N</i> -methylbut-2-enamide (128)	- 145 -
6.5.3.9.	(<i>E</i>)-3-Methoxy- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -((2 <i>E</i> ,6 <i>Z</i>)-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hepta-2,6-dien-1-yl)but-2-enamide (129)	- 146 -
6.6.	Phase II	- 147 -
6.6.1.	Die sp ² -sp ³ -Suzuki-Kreuzkupplung in der Anwendung	- 147 -
6.6.1.1.	4-Iodo-2-(3-((triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (195)	- 147 -
6.6.1.2.	4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(3-((triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (214)	- 147 -
6.6.1.3.	(7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-4,9-bis((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-3,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -benzo[7]annulen-5-one (216)	- 148 -
6.6.2.	Studien zur sp ² -sp ³ -Negishi-Kreuzkupplung an Oxazolen	- 149 -
6.6.2.1.	4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(3-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (219)	- 149 -
6.6.2.2.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,8-bis((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-isopropyl-7-methylisochroman-1-one (220)	- 150 -
6.6.3.	Anpassung der Oxazolfragmentsynthese	- 151 -

6.6.4.	3-Iodobut-3-en-1-ol (223).....	- 151 -
6.6.4.1.	Triethyl((3-iodobut-3-en-1-yl)oxy)silane (224).....	- 152 -
6.6.5.	2-(4-((Triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (225).....	- 152 -
6.6.5.1.	5-Iodo-2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (226)	- 153 -
6.6.5.2.	4-Iodo-2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (227)	- 154 -
6.6.6.	Abschluss der Totalsynthese von Ajudazol A	- 155 -
6.6.6.1.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,8-bis((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-3-((<i>R</i>)-1-(2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazol-4-yl)propan-2-yl)isochroman-1-one (228) .	- 155 -
6.6.6.2.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,8-bis((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((<i>R</i>)-1-(2-(4-hydroxybut-1-en-2-yl)oxazol-4-yl)propan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (229).....	- 156 -
6.6.6.3.	3-(4-((<i>R</i>)-2-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,8-bis((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-1-oxoisochroman-3-yl)propyl)oxazol-2-yl)but-3-enal (230)	- 157 -
6.6.6.4.	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,8-bis((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((<i>R</i>)-1-(2-((<i>Z</i>)-5-iodopenta-1,4-dien-2-yl)oxazol-4-yl)propan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (145)	- 157 -
6.6.6.5.	3,8-bis- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-ajudazol A (231)	- 158 -
6.6.6.6.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-Hydroxypropan-2-yl)-5-methylcyclohexan-1-ol (232)	- 159 -
6.6.6.7.	Ajudazol A (16).....	- 160 -
6.7.	Synthese von strukturmodifizierten Analoga.....	- 161 -
6.7.1.	Modifikation der Westseite	- 161 -
6.7.1.1.	4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (232)	- 161 -
6.7.1.2.	3-(4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-oxazol-2-yl)but-3-en-1-ol (233)	- 163 -
6.7.1.3.	3-(4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)oxazol-2-yl)but-3-enal (234)	- 164 -
6.7.1.4.	4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-((<i>Z</i>)-5-iodopenta-1,4-dien-2-yl)oxazole (235).....	- 164 -
6.7.1.5.	<i>N</i> -((2 <i>E</i> ,6 <i>Z</i> ,8 <i>Z</i>)-11-(4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)oxazol-2-yl)dodeca-2,6,8,11-tetraen-1-yl)-3-methoxy- <i>N</i> -methylbutanamide (236)	- 165 -

6.7.1.6.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -((2 <i>E</i> ,6 <i>Z</i> ,8 <i>Z</i>)-11-(4-((<i>S</i>)-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Hydroxy-4-methylcyclohexyl)propyl)oxazol-2-yl)dodeca-2,6,8,11-tetraen-1-yl)-3-methoxy- <i>N</i> -methylbut-2-enamide (237)	- 166 -
6.7.2.	Modifikation der Ostseite	- 167 -
6.7.2.1.	(<i>E</i>)-Hept-2-en-6-yn-1-yl (<i>E</i>)-3-methoxybut-2-enoate (238).....	- 167 -
6.7.2.2.	(2 <i>E</i> ,6 <i>Z</i>)-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hepta-2,6-dien-1-yl- (<i>E</i>)-3-methoxybut-2-enoate (239).....	- 168 -
7.	Spektrenanhang	- 169 -
8.	Literaturverzeichnis	- 313 -

1. Bedeutung und Biosynthese von sekundären Stoffwechselprodukten

Sekundärmetabolite werden von verschiedenen Lebewesen als Stoffwechselprodukte gebildet und scheinen, im Gegensatz zu den primären Naturstoffen (proteinogene Aminosäuren, Kohlenhydrate und Lipide), für deren Wachstum und Überleben nicht notwendig zu sein. Der Nutzen mancher Sekundärmetabolite für den Produzenten ist nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise dienen sie zur chemischen Verteidigung gegen konkurrierende Organismen oder als Botenstoff zur Steuerung biologischer Funktionen. Aufgrund ihrer vielfältigen Wirkungen spielen sekundäre Naturstoffe bereits seit Jahrtausenden eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Krankheiten. Den Durchbruch erlangte die Naturstoffforschung mit der Isolierung des Alkaloids Morphin (**1**, Abb. 1) aus *Papaver somniferum*, denn die Isolierung des Wirkstoffs ermöglichte eine Anwendung in genauen Dosierungen.^[1] Das Zeitalter der mikrobiellen Naturstoffe begann mit der Entdeckung des Penicillin G (**2**) aus *Penicillium notatum* im Jahr 1928 durch Alexander Fleming.^[2] Seine Beobachtung führte zu einer intensiven Erforschung mikrobieller Naturstoffquellen mit der Erschließung weiterer Antibiotika, wie z.B. Erythromycin (**3**) oder Tetracyclin (**4**), welche aus der Klasse der Actinobakterien isoliert wurden.^[3] Mit der steigenden Resistenz von Krankheitserregern gegen gängige Arzneimittel und der zunehmenden Zahl an neuartigen Krankheiten steigt auch der Bedarf an innovativen Medikamenten.

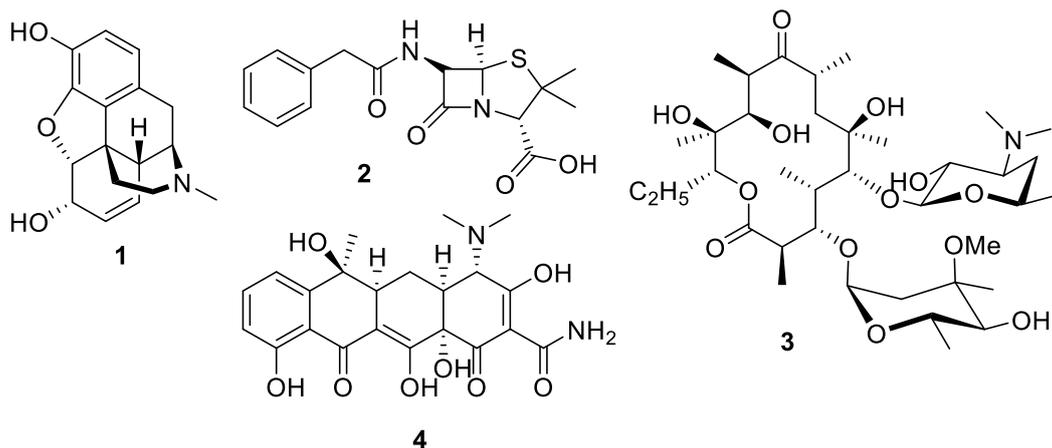


Abbildung 1.1. Strukturen medizinisch wichtiger Naturstoffe: Morphin (**1**), Penicillin G (**2**), Erythromycin (**3**) und Tetracyclin (**4**).

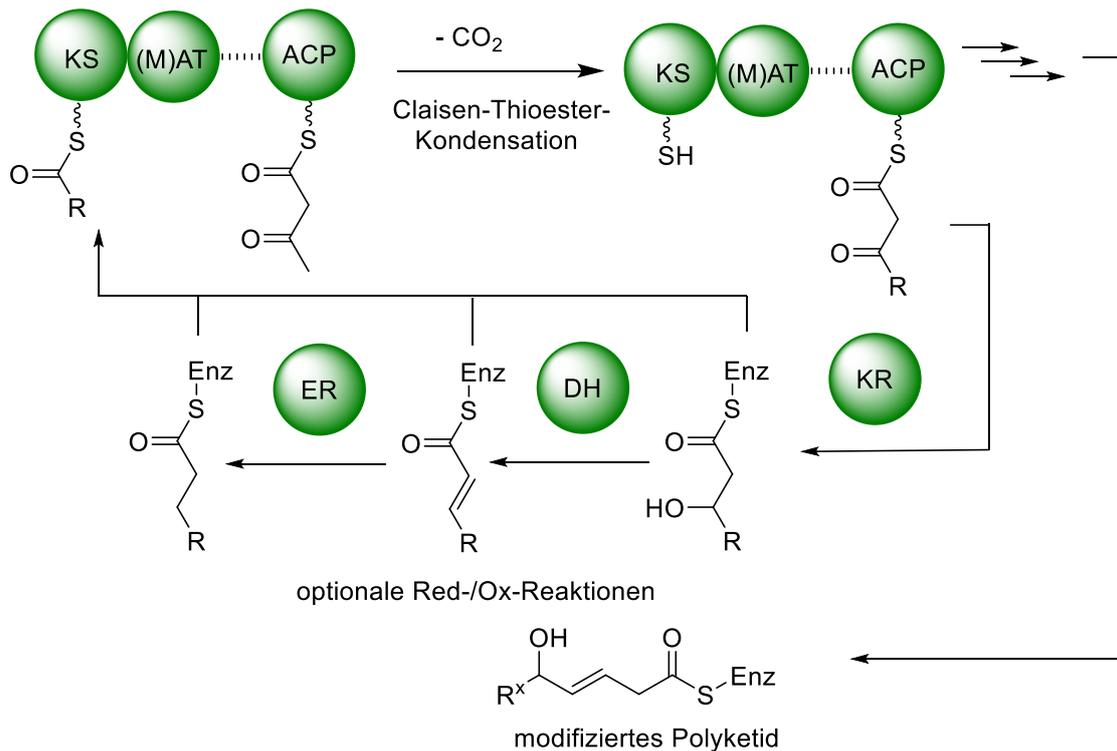
Naturstoffe oder deren Derivate machen etwa 39% der Medikamente auf dem Weltmarkt aus.^[4] Zusätzlich wurde ein wesentlicher Anteil der heute erhältlichen Medikamente ausgehend von Naturstoffen durch weitergehende chemische Abwandlung entwickelt.^[5] Dies

Bedeutung und Biosynthese von sekundären Stoffwechselprodukten

macht sowohl die Isolierung und Charakterisierung, als auch die Totalsynthese von Naturstoffen zu einem wichtigen Forschungsgebiet für die Arzneistoffentwicklung.

Aus pharmakologischer Sicht sind insbesondere Polyketide und Peptide von besonderem Interesse. Da diese große und sehr heterogene Naturstoffgruppe sowohl aliphatische, cyclische, acyclische und aromatische Verbindungen umfasst, besitzen ihre Vertreter sehr große strukturelle Unterschiede. Polyketide zeichnen sich durch einen gemeinsamen Biosyntheseweg aus. Spezielle Enzymkomplexe, die Polyketid-Synthasen (PKS), bilden aus Acetyl- oder Propionyl-Einheiten die Polyketid-Vorstufen. Peptide werden durch nichtribosomale Peptid-Synthetasen (NRPS) aufgebaut, verknüpfen allerdings Aminosäureeinheiten, anstatt Ketonkörper, zu einer Peptidkette. Mikrobielle Polyketide werden fast ausschließlich von modularen Typ-I-Polyketidsynthasen (PKS-I) synthetisiert.^[6] Diese großen Enzymkomplexe weisen eine enge Verwandtschaft zu den Enzymen der Fettsäurebiosynthese auf. Sowohl Polyketide als auch die Fettsäuren werden durch sich wiederholende decarboxylierende Claisen-Thioester-Kondensationen einer aktivierten Acyl-Startereinheit mit von Malonyl-CoA abgeleiteten Verlängerungseinheiten aufgebaut (Schema 1.1). An diesem Vorgang sind eine β -Ketoacylsynthase (KS) und eine optionale (Malonyl-)Acyltransferase (MAT/AT) beteiligt. Die Acyl-Carrier-Protein-Domäne (ACP) dient als Anker für das wachsende Polyketid-Intermediat und transportiert dieses während der Biosynthese durch die einzelnen katalytischen Zentren. Nach der Kettenverlängerung können weitere Modifizierungen der entstandenen β -Ketofunktion folgen. Die weitere Modifizierung ist vom Aufbau des PKS-Moduls abhängig und erfolgt durch Reduktionsschritte mit Hilfe von Ketoreduktase-Domänen (KR), Dehydratase-Domänen (DH) und/oder Enoylreduktase-Domänen (ER). Die Freisetzung des fertigen Moleküls erfolgt anschließend über eine hydrolytische Spaltung, katalysiert durch die Thioesterase-Domäne (TE).

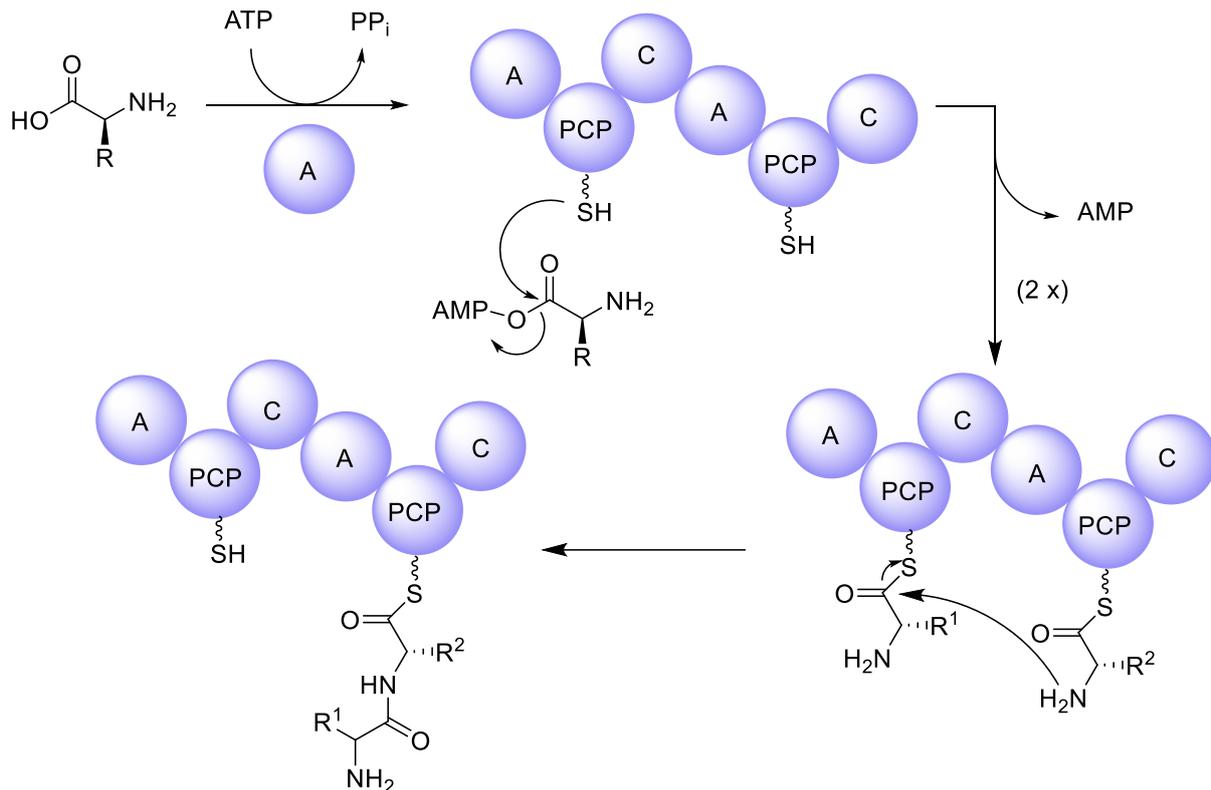
Bedeutung und Biosynthese von sekundären Stoffwechselprodukten



Schema 1.1 Prinzipieller Mechanismus der mikrobiellen Polyketid-Synthese mit den einzelnen Proteindomänen. Buchstabencode: ACP = Acyl-Carrier-Protein-Domäne, (M)AT = (Methyl-)Malonyl-Acyltransferase-Domäne, KR = Ketoreduktase-Domäne, DH = Dehydratase-Domäne, ER = Enoylreduktase-Domäne, TE = Thioesterase-Domäne.

Typische NRPS-Module weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zu den PKS-Modulen auf, verknüpfen allerdings Aminosäuren anstatt Acetyl- oder Malonyleinheiten zu einer Peptidkette (Schema 1.2).^[7] Adenylierungsdomänen (A) aktivieren unter ATP-Verbrauch selektiv eine bestimmte Aminosäure, welche an das Peptidyl-Carrierprotein (PCP) gebunden wird. Anschließend erfolgt – katalysiert durch die Kondensationsdomäne (C) – ein nucleophiler Angriff der freien Aminogruppe am gebundenen Substrat (Peptid oder Aminosäure) des benachbarten NRPS-Moduls. Analog zur Ketosynthase-Domäne im PKS-Modul verläuft der Mechanismus modular. Die strukturellen und katalytischen Ähnlichkeiten erlauben in der Natur auch deren Kombination.^[8] Aus diesen gemischten Enzymkomplexen entsteht somit ein hybrides PKS-NRPS-Produkt. Aus diesem Grund können im Kohlenstoffrückgrat von Polyketiden häufig auch Stickstofffunktionen inkorporiert sein. Weiterhin erhöhen post-PKS und post-NRPS-Modifikationen die Vielfalt dieser Naturstoffklasse.

Bedeutung und Biosynthese von sekundären Stoffwechselprodukten



Schema 1.2. Schematische Darstellung der Funktionsweise von nichtribosomalen Peptid-Synthetasen (NRPS). Buchstabencode: A = Adenylierungsdomäne, PCP = Peptidylcarrierproteindomäne, C = Kondensationsdomäne, TE = Thioesterasedomäne.

1.1. Wirkstoffsuche mit Hilfe von Naturstoffen aus Myxobakterien

Naturstoffe sind für die Entwicklung von neuen Wirkstoffen unverzichtbar. Die hohe Anzahl an Naturstoffen, die als Arzneistoffe, als Vorstufen für Arzneimittel oder als Leitstrukturen Verwendung finden, verdeutlicht die gegenwärtige und zukünftige Relevanz von Sekundärmetaboliten aus Pflanzen oder Mikroorganismen im Bereich der Arzneimittelforschung. Die Diversität der Moleküle, die sich in der Natur finden, korreliert mit der Vielfalt der Organismen und ihres Genpools. Myxobakterien besitzen – im Vergleich zu anderen Prokaryoten – sehr große Genome, beispielsweise besitzt der Stamm *Sorangium cellulosum* So0157-2 mit über 14.7 Mbp das bisher größte je veröffentlichte bakterielle Genom.^[9] Damit stellen Myxobakterien eine der reichhaltigsten Quellen diverser, strukturell einzigartiger Naturstoffe dar und führten ab den 70er Jahren zur Entdeckung einer Fülle biologisch aktiver Sekundärmetaboliten.^[10] Die Spezies *Sorangium cellulosum* und *Chondromyces crocatus* nehmen einen speziellen Platz ein, denn alleine die Gattung *Sorangium* produziert in etwa die Hälfte aller aus Myxobakterien isolierten Sekundärmetaboliten.^[11] Sowohl die biologische Aktivität als auch die molekularen Strukturen der myxobakteriellen Sekundärmetaboliten sind ebenso vielfältig wie ihr

Bedeutung und Biosynthese von sekundären Stoffwechselprodukten

Genom.^[12] Viele der bisher aus Myxobakterien isolierten Polyketide stellen bei ihrer Entdeckung neuartige Strukturen dar,^[13] somit sind die Sekundärmetaboliten nicht nur aus pharmazeutischer Sicht, sondern auch aus Sicht der chemischen Totalsynthese interessant.

So wurde beispielsweise das erste Archazolid (**5**, Abb. 1.2) im Jahr 2003 erstmals aus *Archangium gephyra* und *Cystobacter sp.* isoliert.^[14] Bei dieser Verbindung handelt es sich um ein makrocyclisches Lacton an einer Thiazol-Seitenkette, welches hohe Cytotoxizitätseigenschaften gegenüber mehreren Zelllinien besitzt. Vacuolare ATPasen (V-ATPasen) stellen eine attraktive Zielstruktur in der Krebstherapie dar und die inhibitorische V-ATPase-Aktivität der Archazolide wurde intensiv untersucht.^[14,15] Die erste Totalsynthese von Archazolid A gelang unserer Arbeitsgruppe im Jahr 2007,^[16] einige Jahre später konnte durch Derivatisierung des Naturstoffs der Wirkmechanismus an der Zielstruktur genauer untersucht werden.^[17]

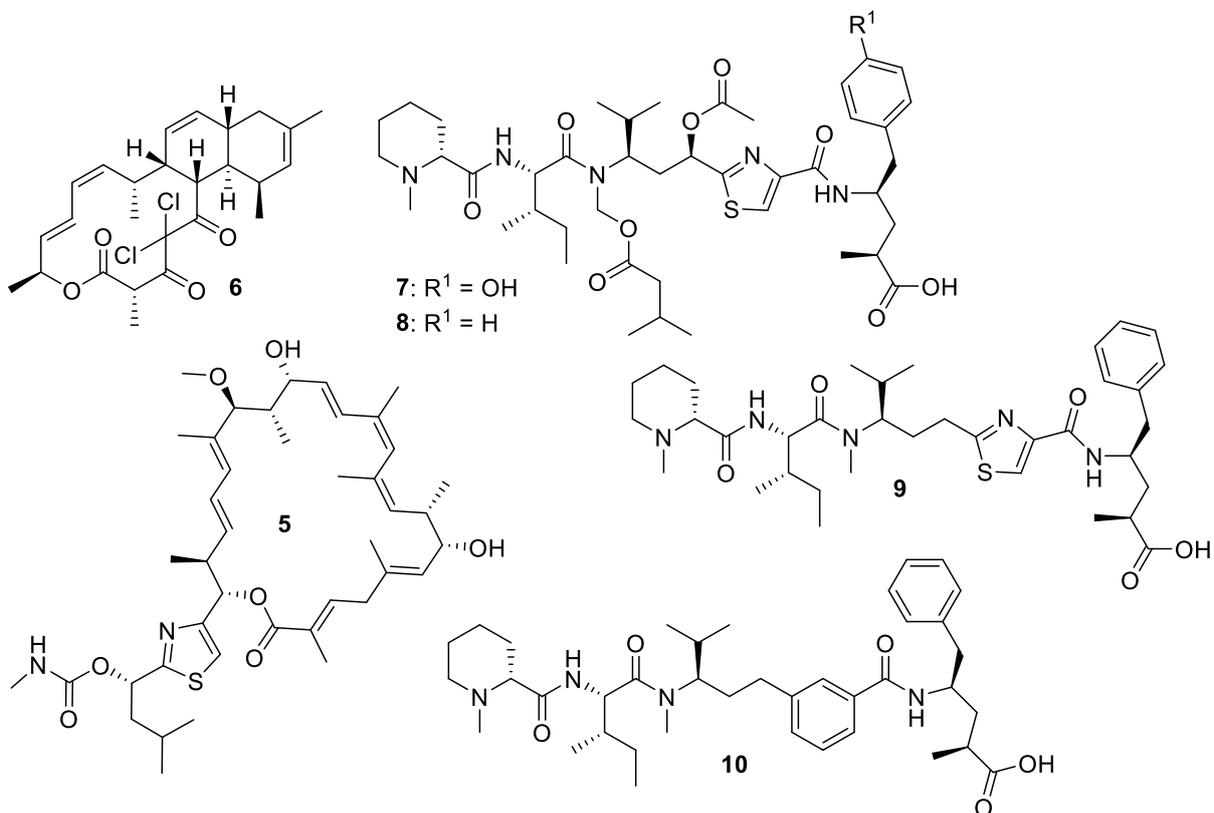


Abbildung 1.2. Archazolid A (**5**), Chlorotonil A (**6**), Tubulysin A (**7**), Tubulysin D (**8**), Pretubulysin (**9**) und Phenylpretubulysin (**10**).

Das antibiotisch wirksame Chlorotonil A (**6**) wurde aus *Sorangium cellulosum sp.* isoliert und besitzt eine einzigartige *gem*-Dichloromethylen (CCl₂) Einheit.^[18] Dieses einzigartige Makrolid wies in *in-vitro* Experimenten eine hohe Potenz gegenüber gram-positiven Pathogenen auf, aber eine schlechte cytotoxische Aktivität gegenüber eukaryotischen Zelllinien.^[19] Bemerkenswerte Aktivität wies Chlorotonil A (**6**) sowohl in *in-vitro*- als auch *in-vivo*-

Bedeutung und Biosynthese von sekundären Stoffwechselprodukten

Experimenten gegen *Plasmodium falciparum*, einem Krankheitserreger der lebensbedrohlichen Malaria, auf,^[20] aber seine schlechte Löslichkeit verhindert die klinische Entwicklung. Totalsynthetische Zugänge ermöglichen Derivatisierungen und die Synthese von Analoga, somit sollte mit der ersten veröffentlichten Totalsynthese von Chlorotonil A (**6**) die Entwicklung neuer Analoga und die Untersuchung des Wirkmechanismus möglich sein.^[21]

Bei den linearen Tetrapeptiden **7**, **8** und **9** handelt es sich um Vertreter der Tubulysine, welche ebenfalls aus *Archangium gephyra* sp. isoliert wurden. Die Tubulysine wiesen keine Aktivität gegenüber Bakterien auf, aber eine hohe cytostatische Aktivität gegen eukaryotische Zelllinien mit IC₅₀-Werten im picomolaren Bereich.^[22] Die erfolgreiche Totalsynthese von Pretubulysin (**9**) ebnete einen Zugang zum Naturstoff im Multigramm-Maßstab, sodass mehrere *in-vivo* Untersuchungen ermöglicht wurden.^[23] Zusätzlich erlaubte die erste Totalsynthese einen Zugang zu vereinfachten Analoga. Beispielsweise wies das Analogon Phenylpretubulysin (**10**) eine *in-vitro* Aktivität gegenüber verschiedener Krebszelllinien unterschiedlichen Ursprungs mit geringem Verlust der Potenz gegenüber der Leitstruktur **8**.^[24] Die Wirkung basiert auf einer induzierten Apoptose in Krebszellen durch die Depolymerisation von Mikrotubuli, hemmt die Einleitung der Mitose und reduziert somit die Fähigkeit der Metastasierung von Tumoren *in-vivo*.

Besondere Aufmerksamkeit erregten die beiden 16-gliedrigen Makrolide Epothilon A (**11**, Abb. 1.3) und B (**12**) des Myxobakteriums der Gattung *Sorangium cellulosum*, welche 1987 erstmals von G. Höfle und H. Reichenbach isoliert wurden (Abb. 1.3).^[25] Diese Naturstoffklasse sorgte nach ihrer Entdeckung für Aufsehen, als eine zu Paclitaxel (**13**) analoge Wirkung auf Tumorzellen festgestellt wurde.^[26] Die biologische Aktivität beruht auf einer Stabilisierung der Mikrotubuli, welche das Wachstum von Tumoren und Metastasen verhindern. Aufgrund der hohen Potenz und dem klinischen Bedarf als Antitumorthapeutikum waren die Epothilone das Ziel vieler Totalsynthesen. Danishefsky *et al.* veröffentlichten die ersten Totalsynthesen von Epothilon A und B im Jahr 1996.^[27] Zehn Jahre später gab die Schering AG das erste synthetische Epothilon ZK-EPO (Sagopilon, **14**) in die klinische Entwicklung.^[28] Ixabepilon (**15**) wurde als erstes semisynthetisches Analogon für die Chemotherapie zugelassen.^[29]

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

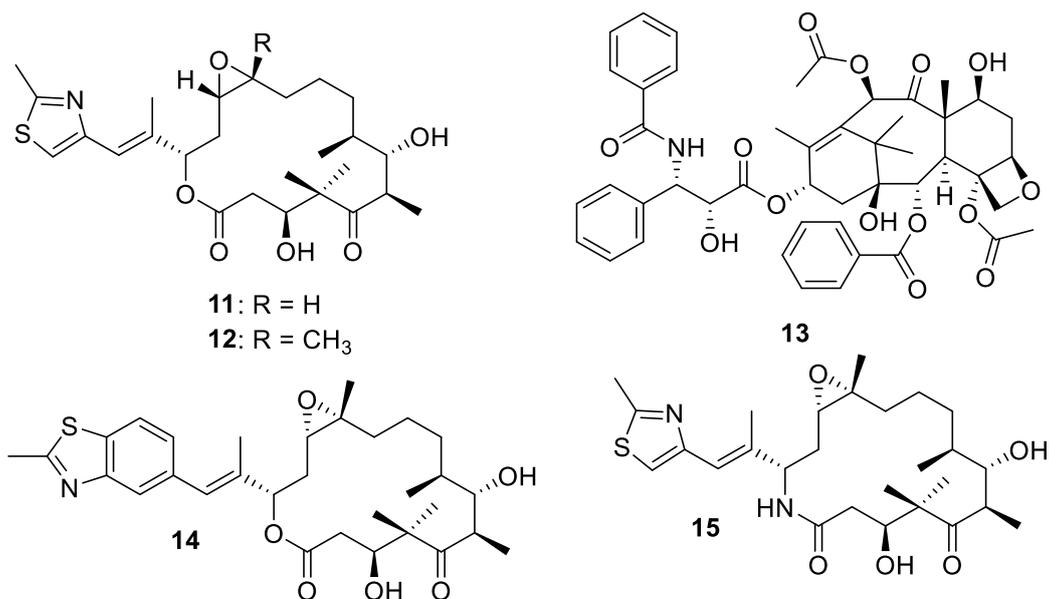


Abbildung 1.3. Die cytostatischen Wirkstoffe Epothilone A (**11**), B (**12**) und Paclitaxel (**13**) stabilisieren die Mikrotubuli in eukaryotischen Zellen, welchen eine wesentliche Rolle bei der Bekämpfung von Krebs zukommt. Die Epothilone dienten als Leitstruktur für die Entwicklung der synthetischen Analoga ZK-EPO (**15**) und Ixabepilone (**14**).

Alle dargestellten Beispiele demonstrieren die Relevanz der Naturstofftotalsynthese für die pharmazeutische Forschung, denn die Entwicklung einer Totalsynthese erlauben gelegentlich einen effizienteren Zugang zu den Naturstoffen. Die synthetische Bereitstellung größerer Mengen eines Naturstoffes ermöglichen umfangreichere klinische Studien. Zusätzlich dienen die Strategien der Totalsynthese häufig als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Syntheserouten zu Naturstoffanaloga, wie die letzten beiden Beispiele zeigen.

2. Die Naturstofffamilie der Ajudazole

Im Rahmen der groß angelegten Untersuchungen zur Identifikation biologisch aktiver Naturstoffe aus Myxobakterien durch die Arbeitsgruppe von Höfle und Reichenbach am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig hat sich neben *Sorangium cellulosum* ebenfalls das Genus von *Chondromyces crocatus* als ausgesprochen vielversprechend erwiesen, da bereits zahlreiche Naturstoffe mit unterschiedlichen Strukturen aus dieser Spezies isoliert werden konnten.^{[30][31]} Im Jahr 2002 wurden die bislang einzigen bekannten Vertreter der Ajudazole, Ajudazol A (**16**, Abb. 2.1) und Ajudazol B (**17**) isoliert und strukturell aufgeklärt.^[32] Die Ajudazole wurden neben den Chondramiden und Crocainen in den Rohextrakten der *Chondromyces crocatus* spp. Cm c1 bis Cm c13 detektiert.^[33] Bei beiden Vertretern handelt es sich um bisher einzigartige Isochromanon-

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

Derivate mit einem verknüpften Oxazolsystem, und (*Z,Z*)-Dienseitenkette mit Methoxybutenamideinheit als strukturelle Merkmale.

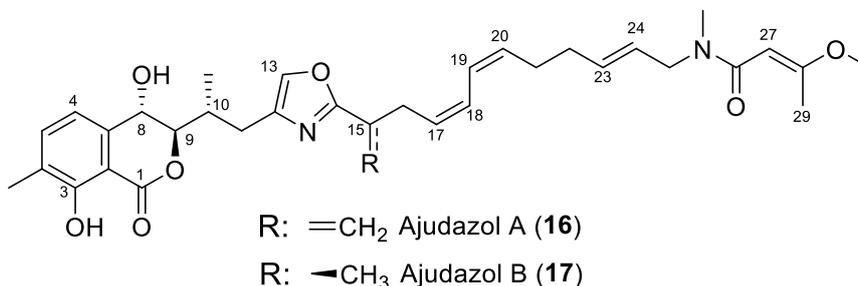


Abbildung 2.1. Die Ajudazole aus *Chondromyces crocatus*. Ajudazol A (**16**) besitzt an der C¹⁵-Position eine exo-Methylengruppe, während Ajudazol B (**17**) an dieser Position eine Methylgruppe besitzt.

2.1. Strukturaufklärung und Isolierung der Ajudazole

Für die Isolation der Ajudazole im großen Maßstab wird gewöhnlich der Stamm *Chondromyces crocatus* Cm c5 kultiviert (Abb. 2.2).^[33] Für die Fermentation wird eine zuvor hergestellte Keimfermentation in flüssigem Pol1-Medium (0.4% Probion, 0.3% Stärke, 0.2% MgSO₄(H₂O)₇, 0.05% CaCl₂(H₂O)₂, 0.25 mg/mL Vitamin B₁₂ und 1.0 mL/L Spurenelement-Standardlösung, pH = 7.0) unter Rühren für mehrere Tage bei 30 °C und einer Durchlüftungsrate von 80 L/min Luft gerührt. Der Fermentationsprozess wird durch HPLC-Analysen verfolgt. Nach knapp 4 Tagen kann Ajudazol A (**16**) mit ca. 3.8 mg/L und Ajudazol B (**17**) mit etwa einem Zehntel davon angereichert werden. Zur Isolierung wird die Zellmasse durch Zentrifugation abgetrennt und mit Aceton extrahiert. Lipophile Nebenprodukte werden über eine weitere Extraktion mit Methanol und Heptan abgetrennt. Aufeinanderfolgende chromatographische Trennungen über RP-18-Kieselgel und Sephadex LH-20 ermöglichen die Isolierung von Ajudazol A (**16**) und B (**17**) als farblose, amorphe Feststoffe. Als Grundlage für die Strukturaufklärung dienten EI-(+) und DCI-(+)-Massenspektren mit einem Molpeak m/z = 590.30 für Ajudazol A (**16**) und m/z = 592.31 für Ajudazol B (**17**), sowie die NMR-Daten von Ajudazol A (**16**).^[32] Die ¹H-NMR-Signale konnten über ein zweidimensionales H,C-HSQC-Spektrum eindeutig zugeordnet werden und die Zuordnung quartärer Kohlenstoffatome erfolgte über H,C-HMBC Spektren. Charakteristische Verschiebungen im Kohlenstoffspektrum, sowie ein aromatisches Singulett der C¹³-Methingruppe (δ = 7.68) weisen auf das Oxazolsystem hin, welches die beiden Teilbereiche des Moleküls miteinander verknüpft. Über die Ermittlung der Kopplungskonstanten im olefinischen Bereich wurden die relativen Konfigurationen der Doppelbindungen bestimmt: So konnte für die Doppelbindung zwischen C²³ und C²⁴ die (*E*)-Stereochemie ermittelt werden und für Doppelbindungen zwischen C¹⁷ und C¹⁸, sowie C¹⁹ und C²⁰ ergibt sich (*Z*)-Konfiguration beider Doppelbindungen des konjugierten Diens.

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

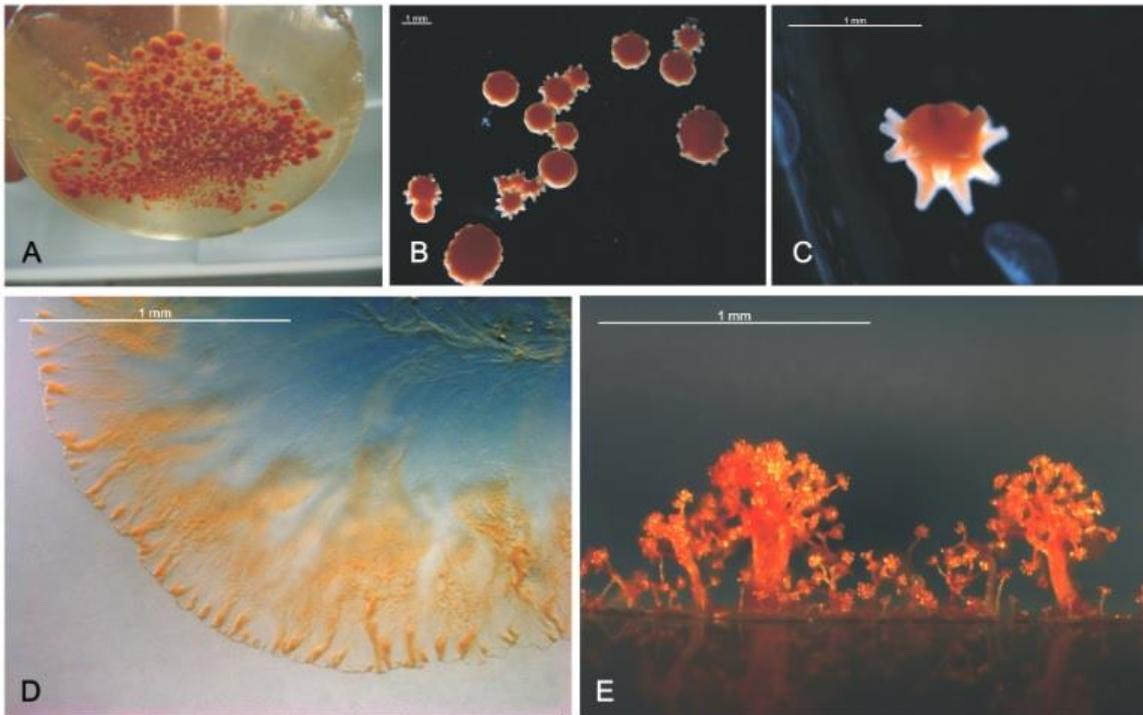


Abbildung 2.2. *C. crocatus* Cm c5.^[30] (A) Fermentationskultur. (B) Fruchtkörper verschiedener Größe. (C) Fruchtkörper. (D) Schwarmdecke auf Agar-Medium. (E) Fruchtkörper (Seitenansicht). Maßstabskala: 1mm.

Im rechten Bereich des Moleküls um C^{25} und die *N*-Methylgruppe wurde eine starke Signalverdoppelung beobachtet. Diese Beobachtung ist auf eine stark ausgeprägte Amidresonanz, bedingt durch eine tertiäre Amidstruktur, zurückzuführen. Durch dieses Phänomen wurde die genaue NMR-spektroskopische Charakterisierung erschwert, konnte jedoch durch Messung bei 80 °C in d_6 -DMSO/ D_2O umgangen werden. Die Verknüpfung der C^{15} -Vinylidengruppe konnte mit den entsprechenden HMBC-Korrelationen, sowie anhand von NOESY-Experimenten bestätigt werden. Zusätzlich ließ sich die relative Stereochemie der Ajudazole teilweise über NOESY-Experimente absichern (Abb. 2.3). So bestätigt die Beobachtung einer NOE-Wechselwirkung zwischen der C^{28} -Methoxygruppe und C^{27} -Methingruppe die (*Z*)-Konfiguration der Methoxybutenamideinheit, da keine Wechselwirkung zur C^{29} -Methylgruppe festgestellt werden kann. Mit der C^{25} -Methylengruppe endet die aliphatische Seitenkette, da eine Wechselwirkung zur isolierten Methylamidgruppe festgestellt werden kann. Der Aussagegehalt der NOE-Wechselwirkungen am Isochromanonsystem im linken Halbraum des Moleküls ist aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen geringer. Starke Korrelationen der C^8 -Hydroxymethingruppe zur C^{11} -Methylengruppe, sowie zur C^{10} -Methylgruppe wiesen auf das Vorliegen von mindestens zwei Konformeren hin. Mit einer Korrelation der C^{10} -Methylgruppe zu C^{11} -H_b, sowie der starken Korrelation zu C^8 -Methingruppe, wurde eine *syn*-Korrelation zueinander angenommen.

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

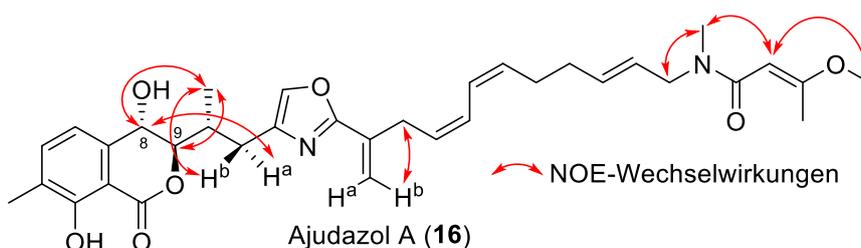


Abbildung 2.3. Beobachtete NOE-Wechselwirkungen von Ajudazol A (**16**) nach Jansen *et al.*:^[32] NOE-Wechselwirkungen des Methoxybutenamid-Arms ermöglichen die eindeutige Bestimmung der *E*-Konfiguration. Am Isochromanon sind komplexere Wechselwirkungen zu beobachten, sodass keine eindeutige Konfigurationsbestimmung möglich ist.

Für die relative Konfiguration der Protonen H⁸ und H⁹ wurde auf ihre gemeinsame vicinale Kopplungskonstante von $J_{8,9} = 6.7$ Hz zurückgegriffen, die zur Annahme einer *anti*-Stereochemie führt. Diese Theorie wird durch den Kopplungskonstantenvergleich mit Benaphthamycin (**18**), einem Naturstoff mit vergleichbarem Hydroxyisochromanonsystem, unterstützt (Abb. 2.4). Bei diesem System wurde ebenfalls die *anti*-Konfiguration bestimmt, aber diese Zuordnung wurde durch keine weiteren Daten abgesichert, somit übertrug sich die Unsicherheit ebenfalls auf die Ajudazole. Weiterhin bekräftigt der Vergleich von NOE-Spektren bei 80 °C und bei Raumtemperatur die relative *anti*-Konfiguration der Ajudazole, denn in diesen Spektren konnten starke Korrelationen zwischen H⁸ und der Isochromanon-Seitenkette, speziell H^{11a} und in geringerem Ausmaß zur C¹⁰-Methylgruppe, beobachtet werden.

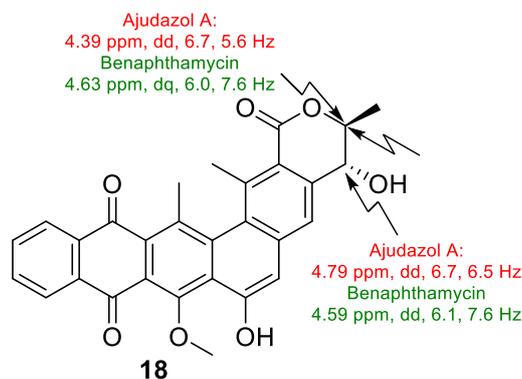


Abbildung 2.4. Aufklärung der relativen Konfiguration von C⁸-C¹⁰ des Isochromanongerüsts der Ajudazole durch Abgleich der ¹H-NMR-Daten von Ajudazol A (**16**) (d₆-DMSO, 80 °C) mit Benaphthamycin (**28**) (d₆-DMSO, r.t.).

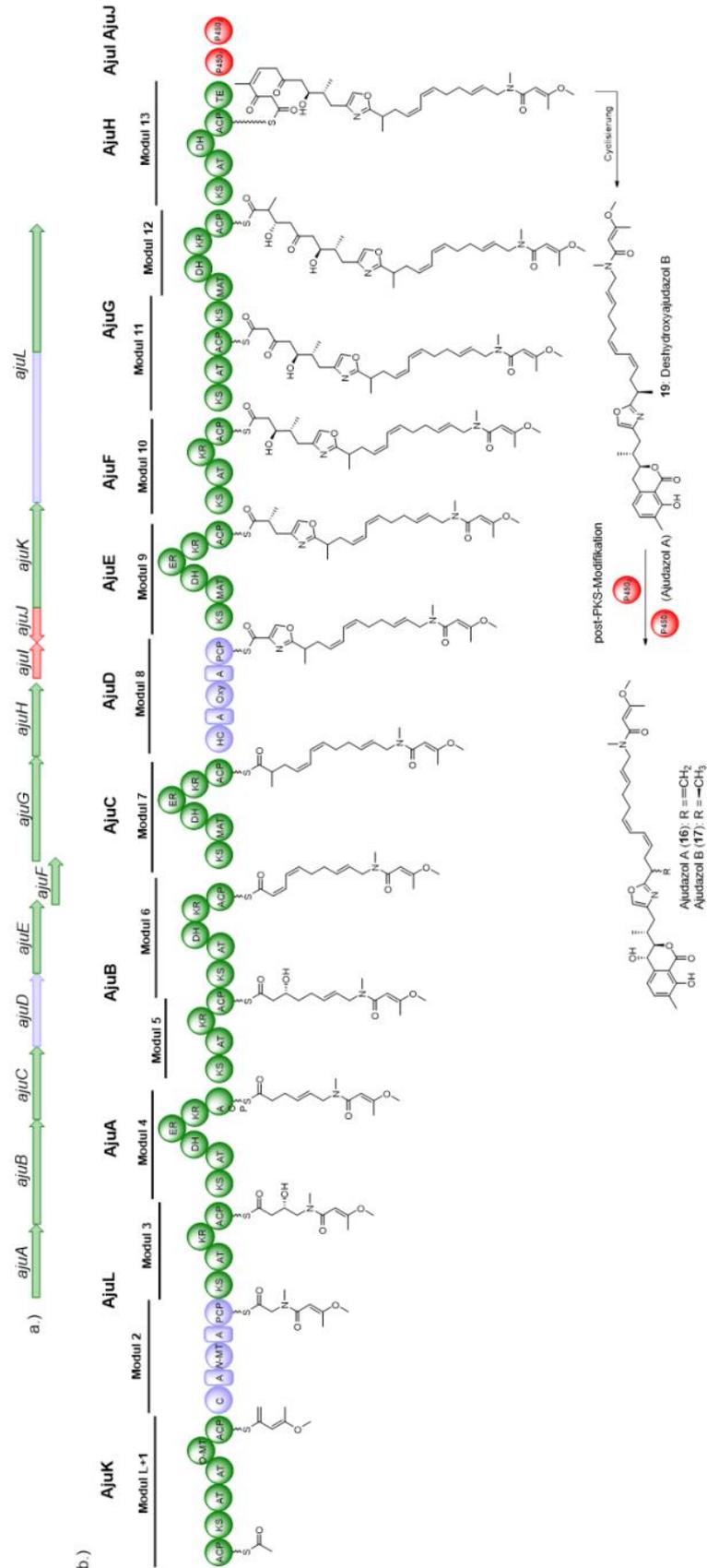
Da nur geringfügige Abweichungen der chemischen Verschiebungen im ¹³C-Spektrum ausgemacht werden konnten, scheint es sich bei Ajudazol B (**17**) um eine Strukturvariante von Ajudazol A (**16**) zu handeln. Mit identischem UV-Spektrum ist das Ajudazol-Chromophor konserviert und im ¹H-NMR-Spektrum sind identische Verschiebungen zu beobachten. Lediglich die prominenten Singulett-Signale der *exo*-Methylengruppe sind durch ein

Dublettsignal einer aliphatischen Methylgruppe, sowie einer Methingruppensignal ersetzt worden. Die C¹⁶-Methylengruppe tritt als diastereotopes AB-System auf und deutet auf die C¹⁵-Position als weiteres Stereozentrum hin. Eine Bestimmung der relativen Konfiguration der C¹⁵-Methylgruppe über NOE-Effekte war aufgrund der großen Entfernung zum Isochromanonsystem und der Flexibilität der Seitenkette nicht möglich.

2.2. Biosynthese der Ajudazole

Mit der tertiären Amidofunktion der Seitenkette und dem Oxazolsystem als mittlere Einheit muss es sich beim Biosynthesecluster der Ajudazole um ein hybrides PKS-NRPS-System handeln. Das Biosynthesecluster aus *Chondromyces crocatus* Cm c5 wurde von R. Müller *et al.* untersucht und im Jahr 2008 veröffentlicht (Schema 2.1).^[34-38] Die Biosynthesemaschinerie ist über zwölf Gene codiert und beinhaltet acht module Typ-I-PKS-Einheiten (*ajuA* – *ajuC*, *ajuE* – *ajuH* und *ajuK*), ein NRPS-PKS-Hybridprotein (*ajuL*), ein NRPS-Modul (*ajuD*) und zwei P450-Enzyme (*ajuI* und *ajuJ*) für post-PKS-Modifikationen. Die ersten Biosyntheseschritte werden vom Modul L+1 (*AjuK*) synthetisiert, welches Proteindomänen sowohl für den Kettenstart als auch für die Kettenverlängerung enthält und besitzt ebenfalls eine SAM-abhängige O-Methyltransferase (O-MT), die wahrscheinlich die Enolform der Diketid-Einheit methyliert.

Die Naturstofffamilie der Ajudazole



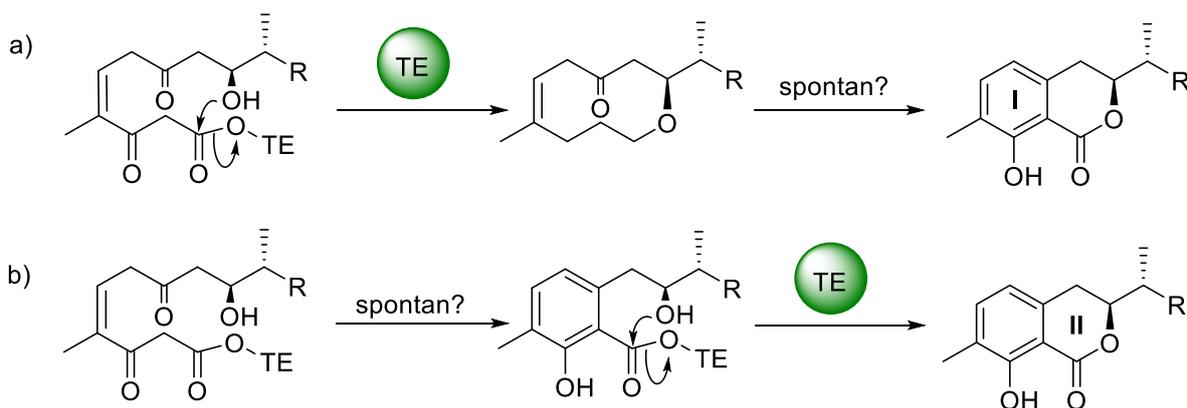
Schema 2.1. Biosynthese der Ajudazole in *Chondromyces crocatus* Cm c5.^[34–38] a.) Organisation des Biosynthesegenclusters. b.) Modell für die Biosynthese von Ajudazol A (**16**) und B (**17**) auf der gemischten PKS-NRPS-Ajudazolsynthese. Die Strukturen von Ajudazol A (**16**) und B (**17**) sind dargestellt. Die DH-Domänen in den Modulen 4, 6 und 13 werden vermutlich iterativ genutzt, während die DH in Modul 12 wahrscheinlich inaktiv ist.

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

Das PKS-NRPS-Hybridsystem (AjuL) beinhaltet zwei Module. Modul 2 ligiert die Aminosäure Glycin in das Diketid, die Amidfunktion wird anschließend mittels einer *N*-Methyltransferasedomäne (*N*-MT) methyliert. Die Ketoacylsynthase (KS) von Modul 3 erweitert die Kette um eine weitere Acyleinheit, welche von einer β -Ketoacylreduktasedomäne (KR) zum sekundären Alkohol reduziert wird. In Modul 4 (AjuA) wird mit einer weiteren Acetyleinheit verlängert, und die neu gebildete β -Ketofunktion wird zum Alkohol reduziert. Beide Alkoholfunktionen werden anschließend durch eine Dehydratasedomäne (DH) zu zwei (*E*)-Doppelbindungen reduziert. Eine Enoylreduktasedomäne (ER) reduziert anschließend die α,β -ungesättigte Doppelbindung zur Methylengruppe. Im Modul 5 (AjuB) wird zuerst um eine Acetyleinheit erweitert und durch eine KR-domäne zum β -Acylalkohol reduziert. Analog zu Modul 3 und 4 erfolgt anschließend in Modul 6 (AjuB) eine zweite Acetyl-Elongation, gefolgt von einer Ketoreduktion zum Alkohol. Beide Alkoholgruppen werden über eine DH-domäne abgespalten, um die (*Z,Z*)-Dien-Einheit der Seitenkette zu bilden. Während die bisherigen Acyltransferasen der jeweiligen Domänen Malonyl-CoA als Cosubstrat nutzten, erfolgt in Modul 7 (AjuC) eine Verlängerung mit Methylmalonyl-CoA, um die C¹⁵-Methylgruppe einzubauen. Bei Modul 8, dem Enzym AjuD, handelt es sich um das NRPS-System, welches die Oxazoleinheit aufbaut. Dazu wird die Polyketid-Kette mit einer Serin-Einheit an das Peptidyl-Carrier-Protein (PCP) elongiert. Die Heterocyclasedomäne (HC) cyclisiert die entstandene Peptid-Carbonylgruppe mit der primären Alkoholfunktion des Serinrestes zu einem Oxazolidin-Heterocyclus, welcher darauffolgend unter Katalyse der Oxidasedomäne (Oxy) zum Oxazol aromatisiert. Modul 9 (AjuE) verwendet, analog zu Modul 7, Methylmalonyl-CoA als Cofaktor, um die C¹⁰-Methylgruppe zu installieren. Enzym AjuF, also das Modul 10, führt die C⁹-Hydroxyfunktion für die Lactonisierung zur Bildung des Isochromanonsystems ein. Die Module 11 und 12 (AjuG) erweitern die Kette um eine weitere Acetyleinheit, sowie um eine Propionyleinheit als Precursor für die aromatische Methylgruppe. Die KR-domäne reduziert die β -Ketoacylfunktion zum Alkohol. In der DH-domäne vom Modul 12 fehlen die notwendigen konservierten Aminosäurereste im aktiven Zentrum, weshalb es sich vermutlich um eine inaktive Domäne handelt. Die iterative Nutzung der DH-domänen aus den Modulen 4 und 6, sowie dem nachfolgenden Modul 13 komplementieren jedoch die Bildung der γ,δ -Alkenylfunktion. In Bakterien erfolgt der Aufbau aromatischer Strukturen in der Regel von Typ-II oder Typ-III-PKS-Systemen. Eine Ausnahme stellt das Chromonsystem von Stigmatellin dar, dessen Vorstufe zuerst von einem Typ-I-PKS-System und anschließend mittels einer C-terminalen Cyclasedomäne aromatisiert wird.^[39] In der letzten Untereinheit, AjuH (Modul 13), befindet sich keine analoge Cyclasedomäne, die das Isochromanonringsystem bilden könnte. Am Ende der Untereinheit 13 befindet sich eine Thioesterasedomäne (TE). Diese katalysiert normalerweise die Produktfreisetzung durch Hydrolyse oder Lactonisierung vom

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

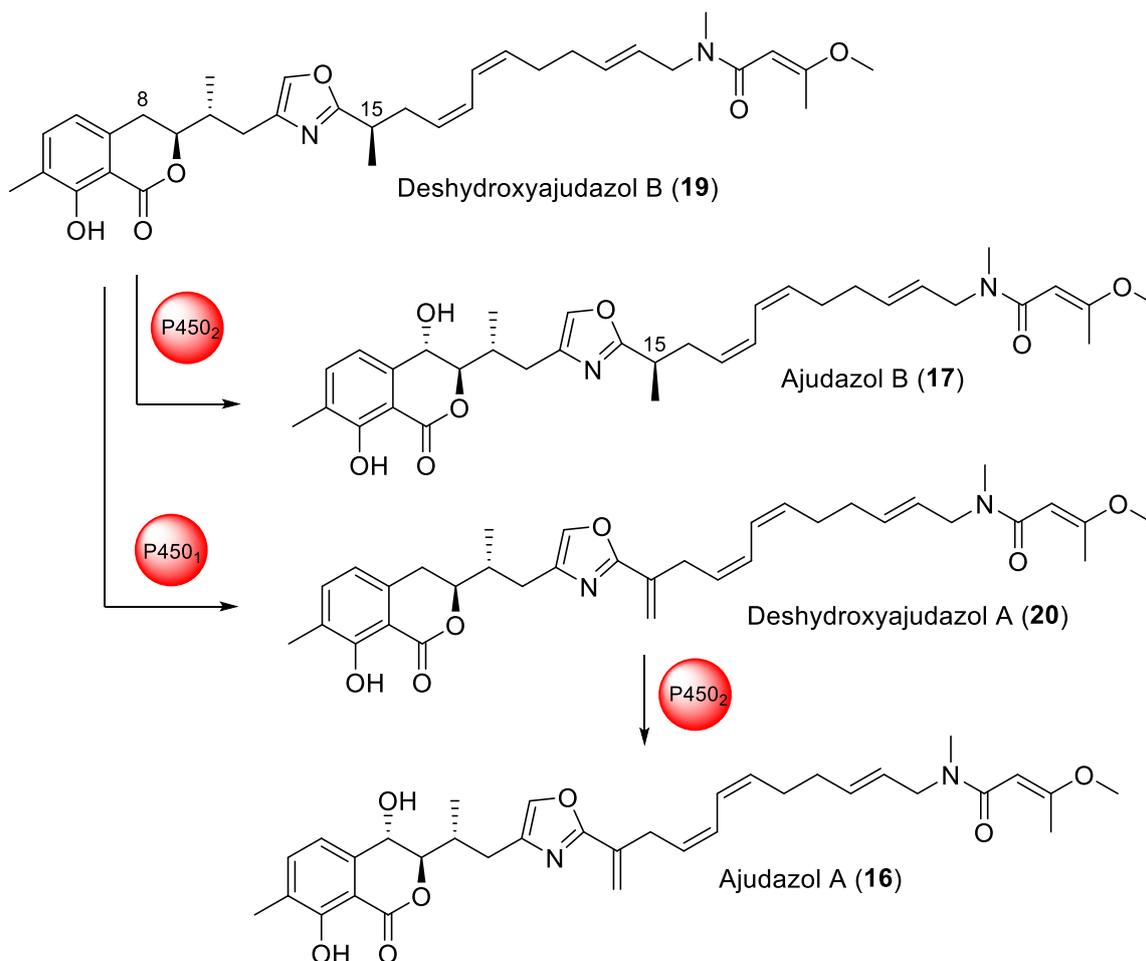
Carrierprotein.^[40] So ergeben sich für den acyclischen Ajudazol-Vorläufer zwei Möglichkeiten zur Cyclisierung zur Isochromanonstruktur (Schema 2.2): Im ersten möglichen Mechanismus erfolgt ein TE-katalysierter Angriff der C⁹-OH-Funktion auf den ACP-gebundenen Thioester und setzt ein 10-gliedriges Makrolid frei, welches nachfolgend in einer C²-C⁷-Aldoladdition zum Ring I aromatisiert. Der umgekehrte Fall ist ebenfalls möglich, indem zuerst die Aldoladdition/Aromatisierung stattfindet – dabei bleibt das Intermediat an der TE-Domäne gebunden – und das Produkt unter Bildung des Rings II unter der TE-katalysierten Lactonisierung freigesetzt wird.



Schema 2.2. Vorgeschlagene Reaktionsmechanismen für die Entstehung des Isochromanonringsystems und der Produktfreisetzung.^[38] a) Die TE katalysiert die Bildung des Lactonsrings; anschließend Aldoladdition und Aromatisierung von Ring I. b) Bildung von Ring I durch Aldoladdition und Aromatisierung; anschließend TE-katalysierte Lactonisierung und Produktfreisetzung, bei der Ring II entsteht.

Mutationsstudien und Strukturuntersuchungen bestätigten die Struktur von 8-Deshydroxyajudazol B (**19**) als freigesetztes Produkt (Schema 2.3, vgl. Schema 2.1). Die Umwandlung in die beiden Ajudazole erfolgt durch post-PKS-Modifikationen durch die beiden P450-Enzyme AjuI (P450₁) und AjuJ (P450₂). Wenn das Enzym P450₁ zuerst tätig wird, entsteht Ajudazol B (**17**), welches von P450₂ nicht mehr als Substrat erkannt wird. Wenn jedoch zuerst P450₂ die Bildung von Deshydroxyajudazol A (**20**) katalysiert, wird dieses von P450₁ erkannt und zu Ajudazol A (**16**) umgesetzt.

Die Naturstofffamilie der Ajudazole



Schema 2.3. Post-PKS-Modifikationen vom PKS-NRPS-Multienzymprodukt Deshydroxyajudazol B (19) in die jeweiligen Ajudazole A (16) und B (17).^[35] P450₁ katalysiert die Dehydrierung der C¹⁵-Methylgruppe. P450₂ ermöglicht die Umwandlung der jeweiligen Deshydroxyajudazole in die korrespondierenden Ajudazole.

2.3. Bioinformatische Genclusteranalyse zur Strukturabsicherung der Ajudazole

Sowohl die relative, als auch die absolute Konfiguration der vier Stereozentren in Ajudazol B (17, s. Schema 2.3) war vorher nicht bekannt. Die absolute Konfiguration wurde durch bioinformatische Genclusteranalysen bestimmt untermauert und konnte durch die Totalsynthese von Ajudazol B (17) vollständig abgesichert werden.^[41,42] Bioinformatische Methoden zur Strukturaufklärung erwiesen sich bereits in mehreren Fällen als erfolgreich und wurde daher auf das C⁹-Stereozentrum angewendet.^[43] Durch den bioinformatischen Vergleich der Aminosäuresequenzen durch Sequenzalignment des biosynthetischen Genclusters, welcher zuvor von Müller *et al.* bestimmt wurde,^[34] konnten die Stereozentren genauer vorhergesagt werden.

2003 wurde ein Modell sowohl von McDaniel *et al.* als auch von Caffrey *et al.* vorgeschlagen,^[44] in dem die An- oder Abwesenheit eines Aspartatrestes im Kettoreduktase-Enzym als Vorhersage der absoluten Konfiguration von sekundären Alkoholen verwendet

werden konnte. Diese Methode wurde bei den Ajudazolen auf das C⁹-Stereozentrum angewendet, welches bei der Kettoreduktion durch das KR-Enzym im Modul 10 gebildet wird. Die bioinformatische Analyse der Aminosäuresequenz im Gencluster *ajuF*, welcher die entsprechende KR-Domäne codiert, enthielt den entsprechenden Aspartatrest (Abb. 2.5, oben). Mit dem enthaltenen Aspartatrest konnte die absolute Konfiguration von C⁹ als (*R*) festgelegt werden. Mit der bereits bekannten relativen Konfiguration konnten die Stereozentren von C⁸ als (*S*) und von C¹⁰ als (*R*) bestimmt werden. Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C¹⁵ wurde die Enoylreduktase im Gencluster *ajuC* nach einem Modell von Leadlay *et al.* untersucht.^[45] Nach ihrem Modell gibt es eine Korrelation zwischen der An- und Abwesenheit eines Tyrosinrestes im aktiven Zentrum und der absoluten Konfiguration von Methylgruppen, die durch Enoylreduktasen eingeführt wurden (Abb. 2.5, unten). Die Zuverlässigkeit des Modells war zunächst mangels erfolgreicher Beispiele in der Anwendung nicht geklärt und teilweise gab es widersprüchliche Ergebnisse,^[46] jedoch zeigte die Methode im Fall der Myxobakterien perfekte Übereinstimmung, weshalb die Methode auch auf Ajudazol B (**17**) angewandt wurde. Die Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) bestätigte die bioinformatischen Vorhersagen und lieferte somit die endgültige Absicherung der Stereochemie.

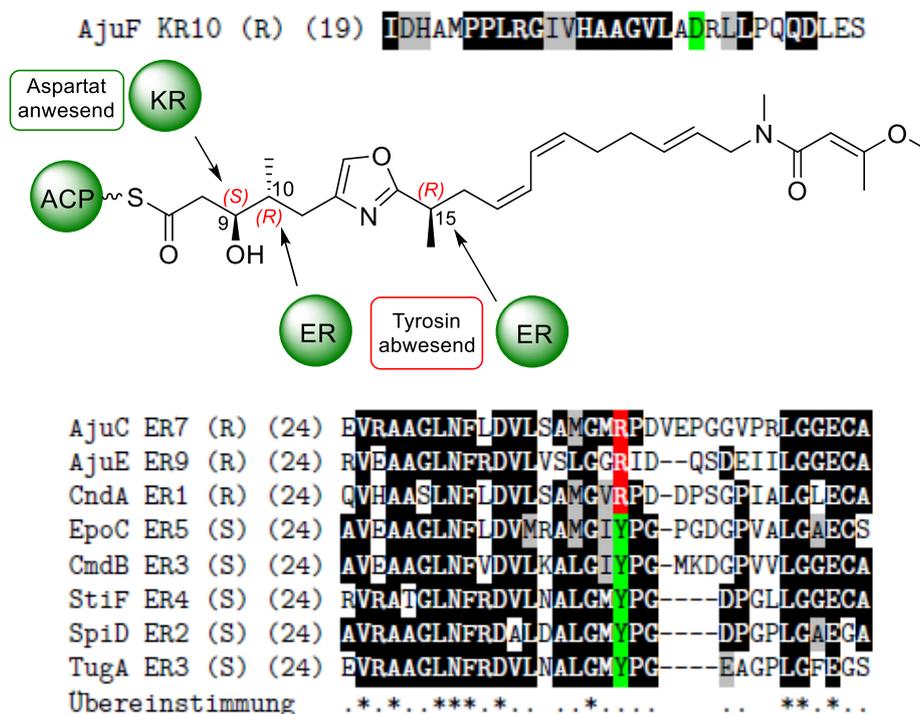


Abbildung 2.5. Die bioinformatische Bestimmung der Stereozentren C⁹, C¹⁰ und C¹⁵ von Ajudazol B (**17**), basierend auf dem Sequenzalignment von Genclusterdomänen.^[41,42,47] Der konservierte diagnostische Bereich ist rot für (*R*)-konfigurierte und grün für (*S*)-konfigurierte Stereozentren markiert. Oben: Ausschnitt aus dem Alignment der Ajudazol-Kettoreduktase-Domäne aus Modul 10. Unten: Ausschnitt der Enoylreduktase-Domänen aus Modul 7 und 9. Neben dem Ajudazol-Gencluster (*Aju*) wurden zur Absicherung weitere myxobakterielle Gencluster mit bekannter Stereochemie untersucht.

2.4. Biologische Aktivität der Ajudazole

In ersten Untersuchungen als Rohextrakt neben anderen biologisch aktiven Substanzen wiesen die Ajudazole keine nennenswerte biologische Aktivität auf.^[32] In weiteren Untersuchungen zeigt Ajudazol B (**17**) eine wachstumshemmende Wirkung gegen Pilze, die für eine Vielzahl von Pflanzenkrankheiten verantwortlich sind.^[33] Ajudazol A (**16**) wies nur eine geringe Aktivität gegen einige Pilze und gram-positive Bakterien auf. In Studien zur Untersuchung des Wirkungsmechanismus wurde der Einfluss der Ajudazole auf den Energiestoffwechsel von submitochondrialen Partikeln (SMP) in Rinderherzzellen untersucht. Mit IC_{50} -Werten von 13.0 ng/mL (22.0 nM) für Ajudazol A (**16**) bzw. 10.9 ng/mL (18.4 nM) für Ajudazol B (**17**) konnte eine potente Hemmung der Atmungskette beobachtet werden. Die Wirkung basiert vermutlich auf der selektiven Hemmung des Elektronenflusses an der NADH-Dehydrogenase (Komplex I der Atmungskette, auch bekannt als Coenzym I).^[33]

Die mitochondriale Atmungskette stellt die molekulare Grundlage der aeroben Energieerzeugung in eukaryotischen Zellen dar, somit besitzen Mitochondrien eine Schlüsselfunktion in der Steuerung einer Vielzahl zellulärer Prozesse. Sowohl angeborene als auch nachträglich erworbene Krankheiten stehen mit Fehlfunktionen der mitochondrialen Atmungskette im Zusammenhang. Neuere Studien bringen neurodegenerative Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Chorea Huntington oder die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) mit Störungen der mitochondrialen Atmungskette in Verbindung.^[48] Die Ajudazole stellen neben Myxothiazol (**21**, Abb. 2.6), Stigmatellin (**22**) und Crocacin D (**23**) die vierte Stoffklasse dar, die den Elektronentransport in der mitochondrialen Atmungskette inhibieren.

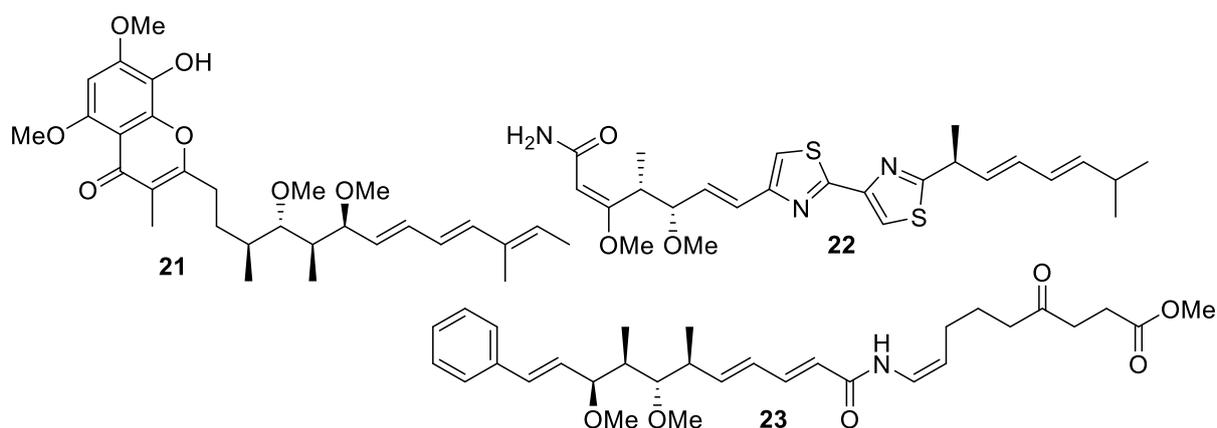


Abbildung 2.6. Weitere myxobakterielle Naturstoffe, welche die Atmungskette inhibieren: Stigmatellin (**21**), Myxothiazol (**22**) und Crocacin D (**23**).

Nach der erfolgreichen Totalsynthese von Ajudazol B (**17**, s. Kap. 2.5.6) konnte die 5-Lipoxygenase (5-LO) als weiteres Target identifiziert werden.^[41] 5-LO ist an der Synthese

von Leukotrienen aus Arachidonsäure verantwortlich, die im Zusammenhang mit allergischen und entzündlichen Reaktionen des Körpers stehen und sind neben anderen Stoffen für die Atemwegsverengung bei Asthma und Heuschnupfen verantwortlich.^[49] Zusätzlich hängen genetische Veränderungen des Enzyms mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko zusammen.^[50] Weiterhin ist das Enzym vermutlich für die Neubildung von Blutgefäßen in Tumoren mitverantwortlich, da die Expression des Enzyms bei diversen Krebsarten erhöht ist.^[51] Totalsynthetisches Ajudazol B (**17**) wies in zellfreien Tests einen IC₅₀-Wert von 6.9 µM, sowie 1.6 µM in Versuchen mit intakten menschlichen neutrophilen Granulozyten auf. Diese Werte sind mit Zileuton, dem bisher einzigen zugelassenen 5-LO-Hemmer, vergleichbar. Zileuton besitzt einen IC₅₀-Wert von 1.3 µM und findet Verwendung in der Behandlung von Asthmaerkrankungen.^[41]

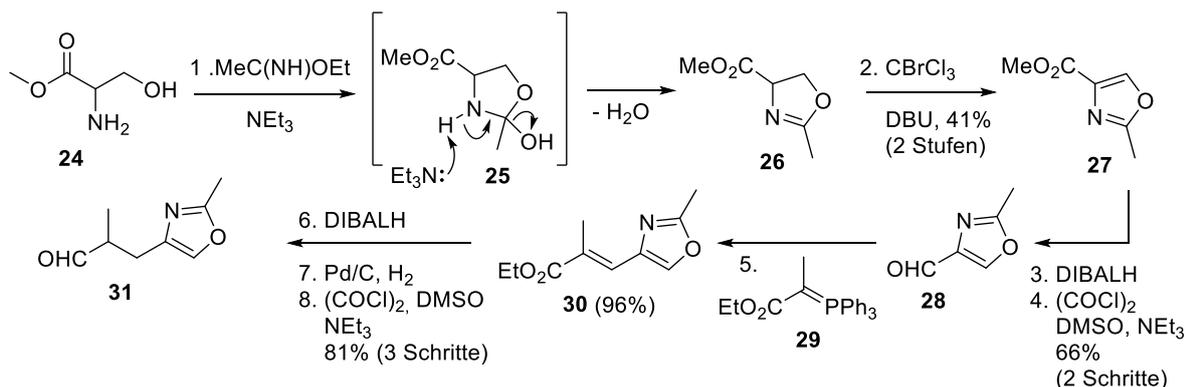
2.5. Bisher veröffentlichte Arbeiten zur Totalsynthese der Ajudazole

Seit der Isolierung der Ajudazole im Jahr 2002 wurden einige Versuche zur Totalsynthese der Ajudazole unternommen. Mit den Arbeitsgruppen von Taylor,^[52] Rizzacasa und Marquez arbeiteten drei unabhängige Gruppen an dieser Herausforderung,^[53–58] bis der Arbeitsgruppe von Menche die erste Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) gelang.^[42] Die bisher veröffentlichten Syntheseansätze für die Ajudazolfamilie, sowie die Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) werden im Folgenden beschrieben.^[42,52–58]

2.5.1. Die erste Synthese eines Isochromanons nach Marquez (2008)

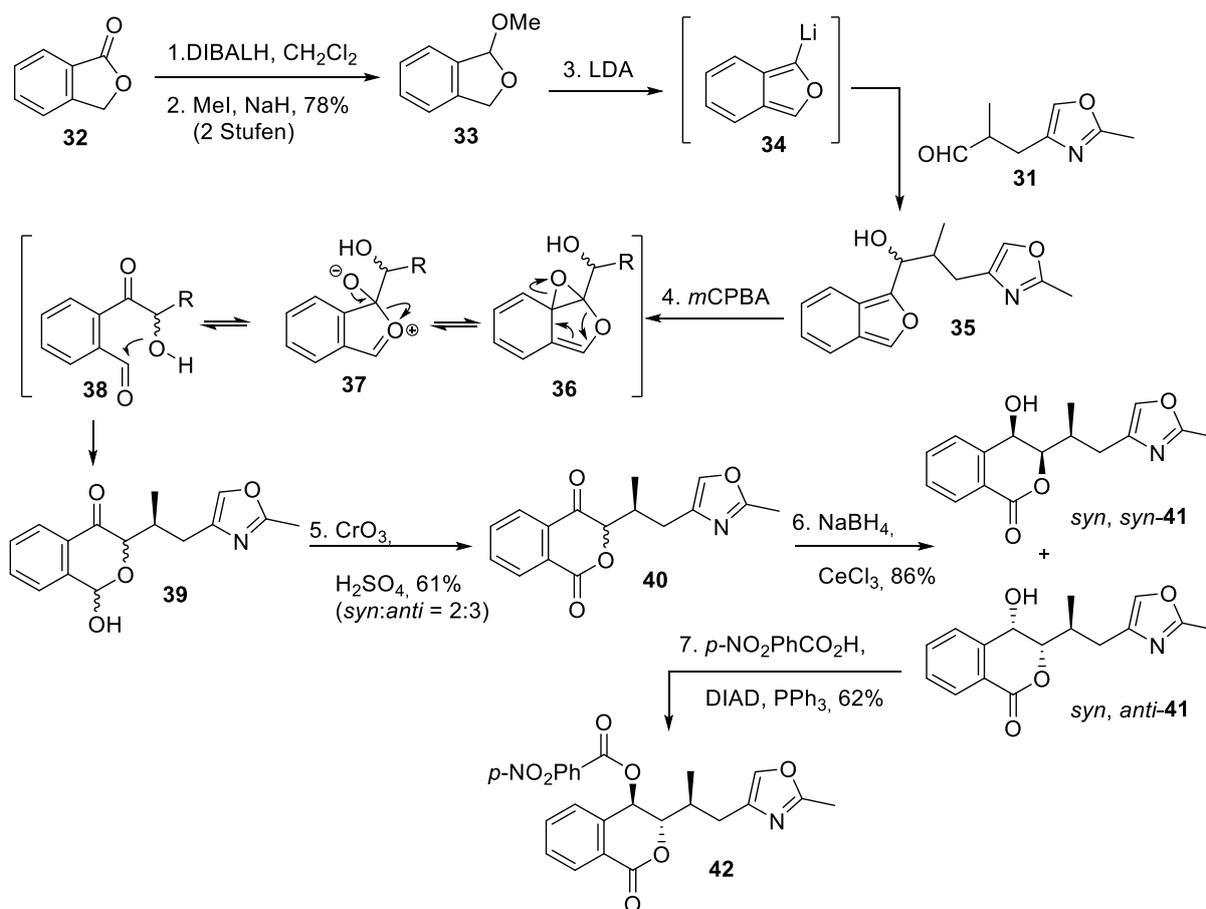
Erste Untersuchungen zur Synthese des Isochromanongrundgerüsts am Oxazol wurden von Marquez *et al.* berichtet.^[58] Der Aufbau des Oxazolsystems erfolgt ausgehend von Serinester **24** und Ethylacetimidat, die unmittelbar ein tetraedrisches Intermediat **25** bilden (Schema 2.4). Mittels Kondensation bildet sich ein Oxazolidinsystem **26**, welches in einer basenvermittelten Halogenierungs-Eliminierungsreaktion mit CBrCl₃ und DBU zum Oxazol **27** oxidiert wird.^[59] Die Esterfunktion wird anschließend über zwei Schritte zum Aldehyd **28** reduziert und mit dem Phosphorylid **29** mit vollständiger (*E*)-Selektivität zum Acrylat **30** umgesetzt. Eine Esterreduktion mit folgender Alken-Hydrierung und Swern-Oxidation beendet die Synthese des ersten Schlüsselbausteins **31**.

Die Naturstofffamilie der Ajudazole



Schema 2.4. Synthese des Oxazolsystems **31** nach Marquez *et al.*^[58]

Für das zweite Schlüsselfragment wird zuerst die Carbonylgruppe von Phthalid (**32**) zum Lactol reduziert und zu 1-Methoxyphthalan (**33**) methyliert (Schema 2.5). Eine LDA-vermittelte Eliminierung führt zu einem Isobenzofuran, welches durch ein weiteres LDA-Äquivalent zum lithiierten Isobenzofuran **34** deprotoniert wird. Furan **34** dient als Nucleophil für das Oxazolderivat **31** und generiert über die Addition an die Aldehydgruppe den Furfurylalkohol **35**.

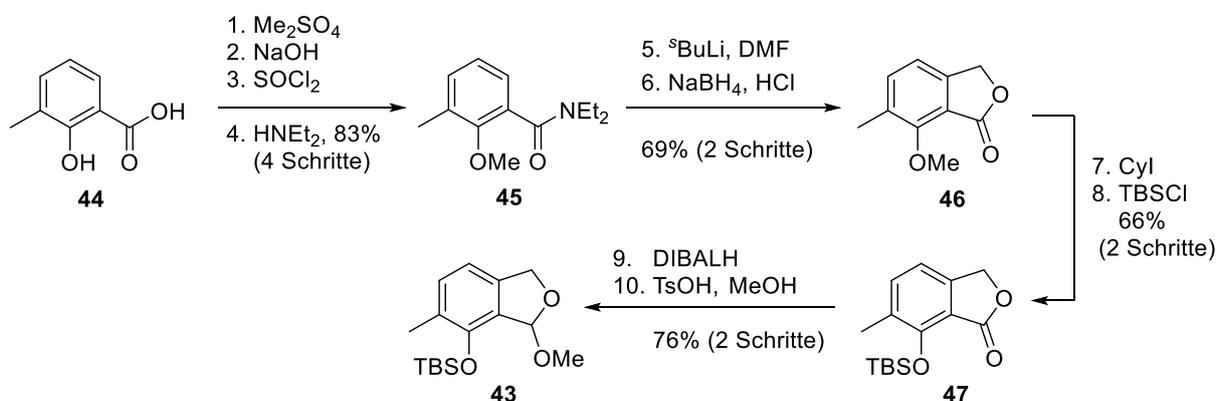


Schema 2.5. Erste Synthese eines Isochromanongrundkörpers nach Marquez *et al.*^[58]

Eine Achmatowicz-Umlagerung führt zum Aufbau des gewünschten Isochromanonsystems.^[60] Dafür wird zuerst in einer hydroxyl-dirigierten Oxidation mit *m*CPBA regioselektiv das Epoxid **36** gebildet, welches anschließend über das Zwitterion **37** zum Benzaldehyd **38** umlagert. Ein intramolekularer Ringschluss durch den nucleophilen Angriff der Hydroxyfunktion an der Carbonylgruppe erzeugt das Lactol **39**, welches in einer Jones-Oxidation zum Lacton **40** umgesetzt wird. Eine darauffolgende Luche-Reduktion ermöglicht die Trennung der Diastereomere *syn,syn*-**41** und *syn,anti*-**41** mittels Umkristallisation. Die C⁸-Alkoholfunktion der enantiomerenreinen Verbindung *syn,anti*-**41** wird unter Mitsunobu-Bedingungen zur Verbindung **42** invertiert, um die gewünschte *anti,anti*-Konfiguration zu erhalten. Die Hydrolyse der entstandenen Esterfunktion unter möglichst milden Bedingungen zum freien C⁸-Alkohol wurde erst 2011 für ein Analogon dieser Verbindung veröffentlicht.^[57]

2.5.2. Die Synthese des Ajudazol-Isochromanons nach Marquez (2011)

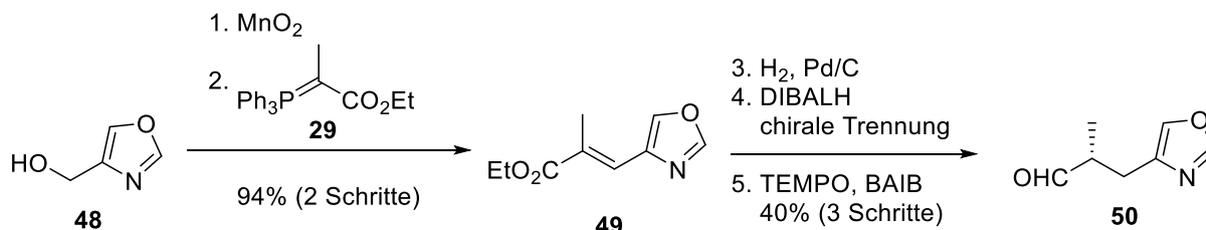
Mit dem kommerziell erhältlichen Phthalid **32** als Ausgangsmaterial wurde das aromatische Substitutionsmuster der Ajudazole nicht berücksichtigt (s. Schema 2.5). In einer zweiten Veröffentlichung von Marquez *et al.* im Jahr 2011 erfolgte die Synthese eines substituierten Phthalids **43** aus kommerziell erhältlicher 3-Methylsalicylsäure (**44**, Schema 2.6).^[56,57] Zuerst werden alle Sauerstofffunktionalitäten methyliert, daraufhin erfolgt die Hydrolyse der Esterfunktion. Die freie Säure wird mit Thionylchlorid zum korrespondierenden Säurechlorid aktiviert und in das Benzamid **45** überführt. Mittels einer regioselektiven *ortho*-Metallierung wird eine Aldehydfunktion installiert, welche zum Benzylalkohol reduziert wird und anschließend säurevermittelt zum Lacton **46** cyclisiert. Der phenolische Methylether wird mit Hilfe von Iodcyclohexan gespalten und durch eine TBS-Schutzgruppe zum Silylether **47** substituiert. Die Synthese des Phthalans **43** mit dem gewünschten Substitutionsmuster wird über eine Reduktion der Lactongruppe und darauffolgender Methylierung abgeschlossen.



Schema 2.6. Synthese eines substituierten Phthalans **43** für den Aufbau des Ajudazol-Isochromanons für die Totalsynthese der Ajudazole nach Marquez *et al.*^[56,57]

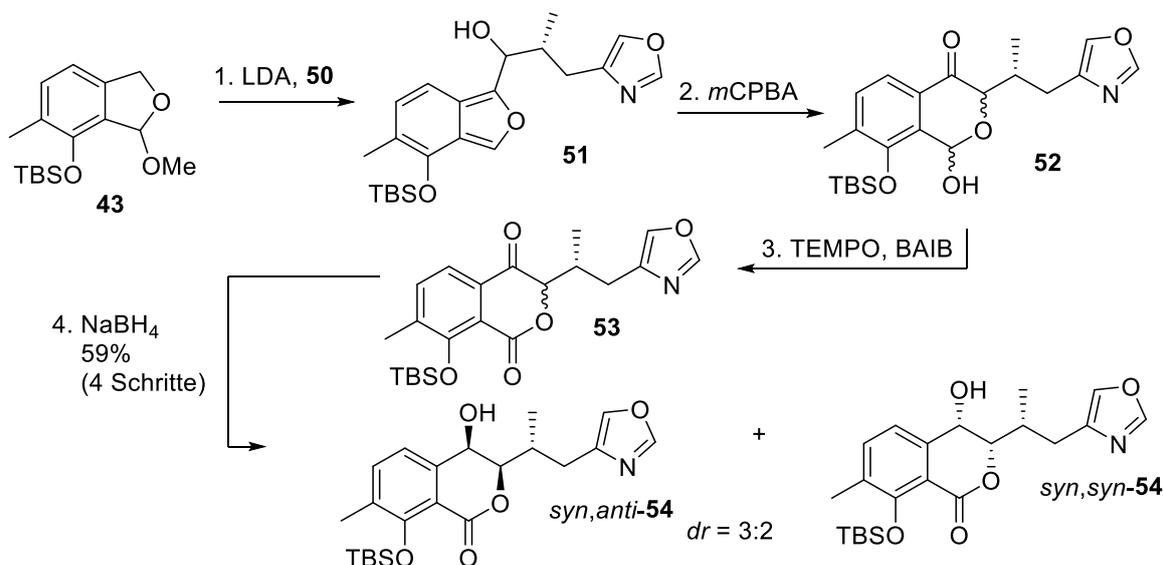
Die Naturstofffamilie der Ajudazole

Das Aldehydelektrophil wurde ausgehend von Oxazol-4-ylmethanol (**48**) synthetisiert (Schema 2.7). Zuerst wird der Alkohol zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert und in einer Wittig-Homologisierung mit Phosphorylid **29** zum Acrylat **49** transformiert. Die Hydrierung der Doppelbindung, eine Reduktion des Esters, sowie eine chirale Trennung über HPLC und eine erneute Oxidation liefern den Aldehyd **50** enantiomerenrein in 38% Ausbeute über fünf Schritte.



Schema 2.7. Synthese des chiralen Aldehyds **50** für die Isobenzofuran-Umlagerung nach Marquez *et al.*^[56,57]

Analog zur ersten Synthese (Schema 2.8, vgl. Schema 2.5) wird LDA eingesetzt, um eine Eliminierung der Methoxygruppe an Phthalan **43** einzuleiten, um ein lithiiertes Isobenzofuran zu erzeugen. Die sterisch anspruchsvolle TBS-Schutzgruppe beeinflusst die Regioselektivität der Metallierung, sodass bei einer Addition an dem Aldehydelektrophil **50** ausschließlich das Alkylierungsprodukt **51** entsteht. Mittels der hydroxyl-dirigierten *m*CPBA-Epoxidierung wird die Achmatowicz-Umlagerung initiiert, die zur Bildung des Lactols **52** führt. Aufgrund der säurelabilen TBS-Schutzgruppenfunktion erfolgt die Oxidation zum Lacton **53** mit Hilfe von TEMPO und BAIB. Eine anschließende Reduktion liefert den Benzylalkohol **54** als *syn,anti:syn,syn*-Diastereomerenmischung im Verhältnis 3:2. Da aus der Reduktion ausschließlich eine *syn*-Relation entsteht, kann die gewünschte *anti,anti*-Relation des Isochromanonsystems der Ajudazole über eine Mitsunobu-Inversion realisiert werden.^[58]



Schema 2.8. Abschluss der Synthese der Ajudazol-Isochromanon-Grundkörper **54** nach Marquez *et al.*^[56,57]

2.5.3. Taylors Synthese der Methoxybutenamid-Seitenkette (2005)

Die erste Synthese der Methoxybutenamid-Seitenkette von Ajudazol A (**16**) wurde 2005 von R. J. K. Taylor und O. Krebs beschrieben (**55**, Abb. 2.7).^[52] Ihr Ansatz basiert auf einer doppelten Acetylen-Carbocuprierung zur Erzeugung des (*Z,Z*)-Dienstrukturmotivs, sowie einer Stille-Kupplung zur Installation der Oxazoleinheit.

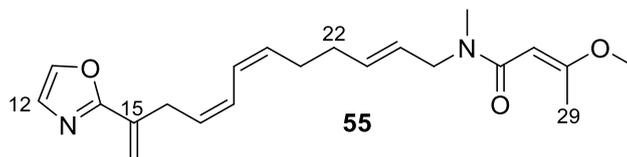
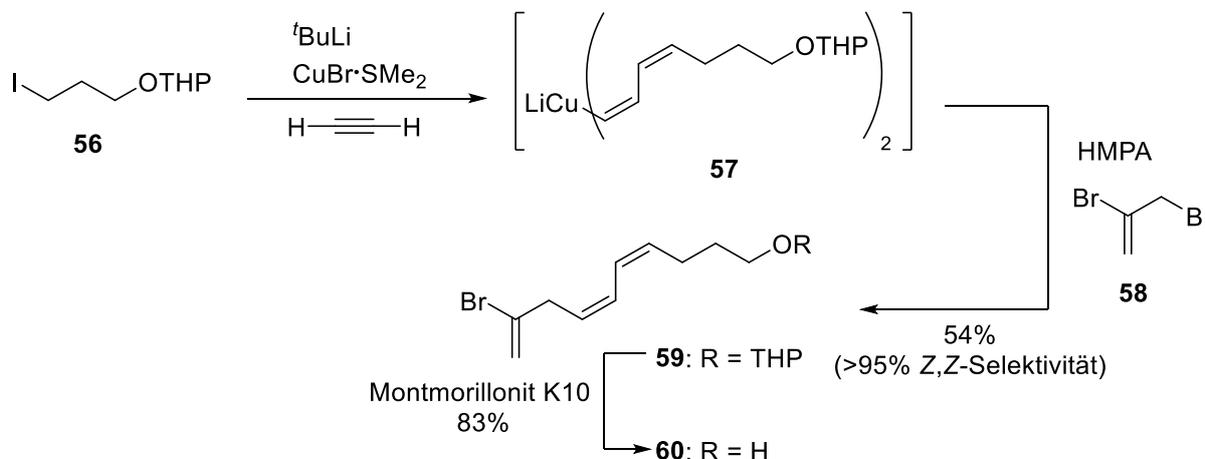


Abbildung 2.7. Die synthetische C¹²-C²⁹-Einheit von Ajudazol A nach Taylor *et al.*^[52]

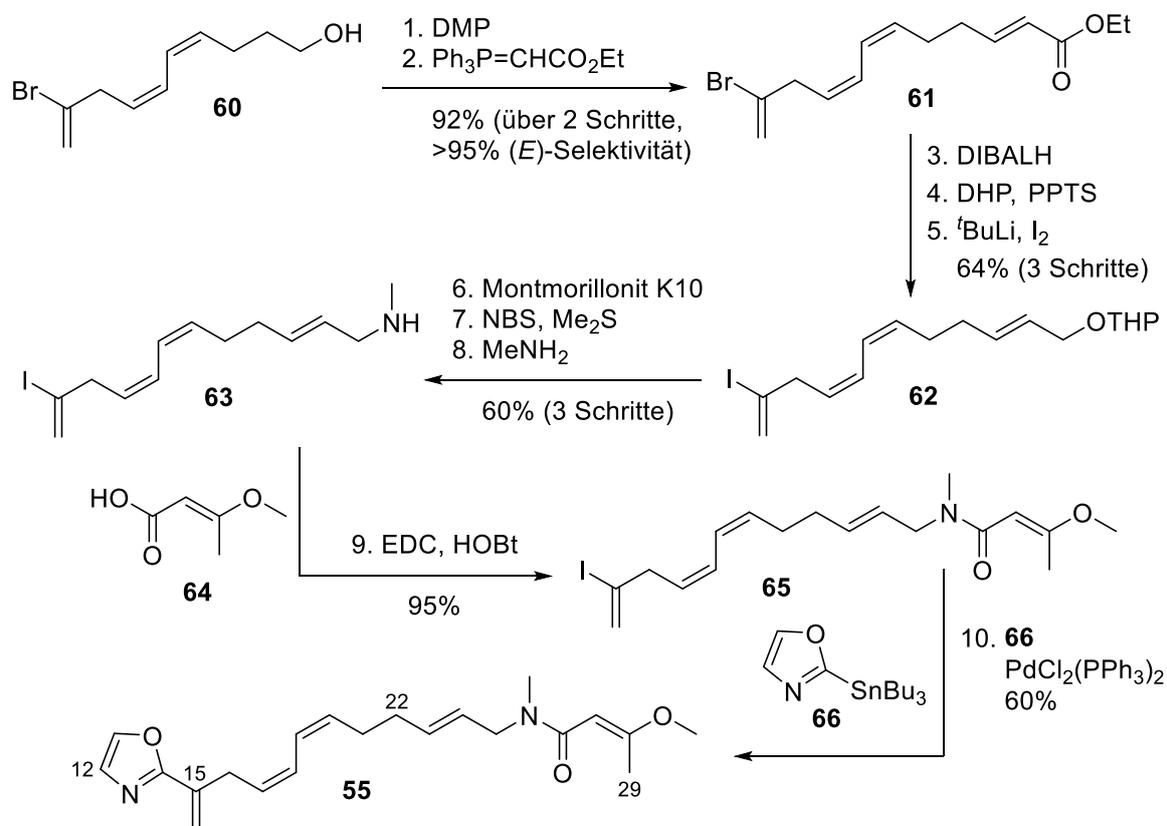
Über eine Normant-Reaktion wird THP-geschütztes 2-Iodpropanol (**56**) über einen Lithium-Halogen-Austausch, Zugabe von CuBr·SMe₂ und Behandlung mit Acetylen zum (*Z,Z*)-Dienylcuprat **57** umgesetzt (Schema 2.9). Dieses kupferorganische Intermediat wird mit 2,3-Dibrompropen (**58**) abgefangen, um das (*Z,Z*)-Dien **59** mit exzellenter Selektivität zu erhalten. Die THP-Schutzgruppe wird in methanolischer Lösung mit Montmorillonit, einem lewis-sauren Schichtsilikat, zum Alkohol **60** gespalten.



Schema 2.9. Taylors Eintopfsynthese des (*Z,Z*)-Diens **60**.^[52]

Nach DMP-Oxidation der Alkoholgruppe zum korrespondierenden Aldehyd erfolgt eine Wittig-Olefinierung zum (*E*)-Acrylat **61** mit >95% (*E*)-Selektivität (Schema 2.10). Auf die Reduktion der Estergruppe folgen eine erneute THP-Schützung, sowie eine Umwandlung des Vinylbromids zum Vinyljodid **62**. Nach der Entfernung der Schutzgruppe wird der Allylalkohol in das korrespondierende Allylbromid transformiert und mit Methylamin umgesetzt, um das Amin **63** zu erhalten. Eine Amidkupplung mit der Methoxybutensäure **64** schließt die Synthese des Methoxybutenamid-Segments **65** ab. Letztlich beendet eine Stille-Kupplung mit dem stannylierten Oxazol **66** die Darstellung des C¹²-C²⁹-Ajudazol A-

Fragments **55** mit 12 Schritten in der längsten linearen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 9%.



Schema 2.10. Synthese des C^{12} - C^{29} -Fragments der Ajudazole, ausgehend von Vinylbromid **60** nach Taylor *et al.* über eine Stille Kreuzkupplung.^[52]

2.5.4. Rizzacasas Seitenkettensynthesen beider Ajudazole (2007)

Basierend auf der Seitenketten-Synthese von Ajudazol nach Taylor *et al.* wurde im Jahr 2007 die Synthese eines C^9 - C^{29} -Modellsystems für beide Vertreter der Ajudazole beschrieben (**67**, Abb. 2.8).^[55] In Rizzacasas Ansatz erfolgt der Aufbau des (*Z,Z*)-Dienmotivs erst gegen Ende der Synthese über eine Sonogashira-Kupplung.

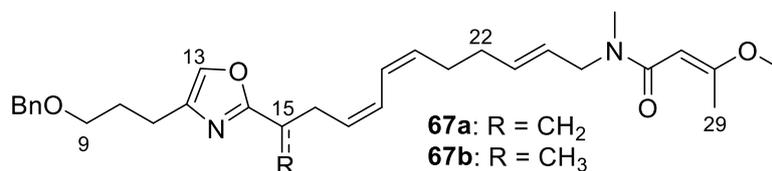
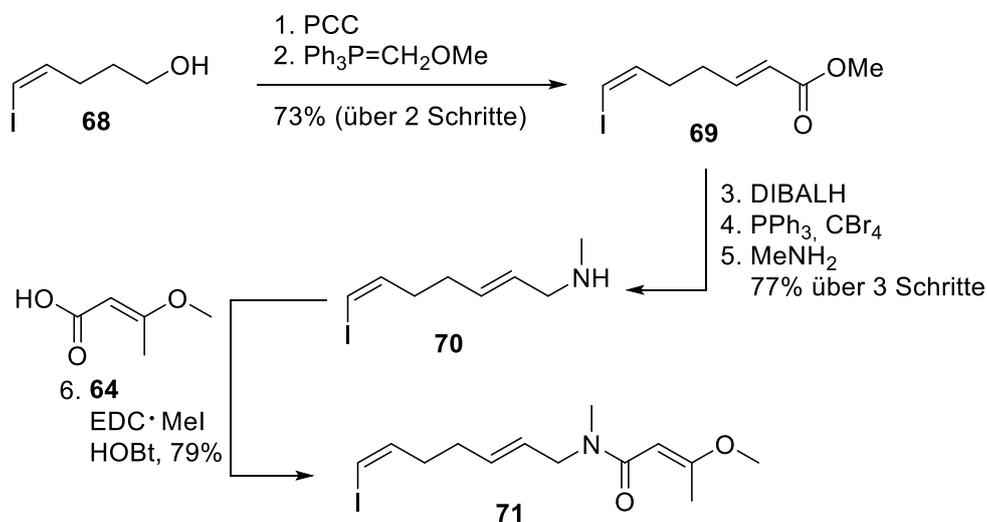


Abbildung 2.8. C^9 - C^{29} -Modellsystem der Ajudazole nach Rizzacasa *et al.*^[55] **67a:** Ajudazol A-Modellsystem (R = CH_2); **67b:** Ajudazol B-Modellsystem (R = CH_3).

Zuerst wird der literaturbekannte Alkohol **68** mit PCC zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert, welcher unmittelbar zum Acrylester **69** homologisiert wird. (Schema 2.11). Analog zu Taylors Ansatz wird die Estergruppe über drei Schritte zum Allylamin **70** transformiert und in

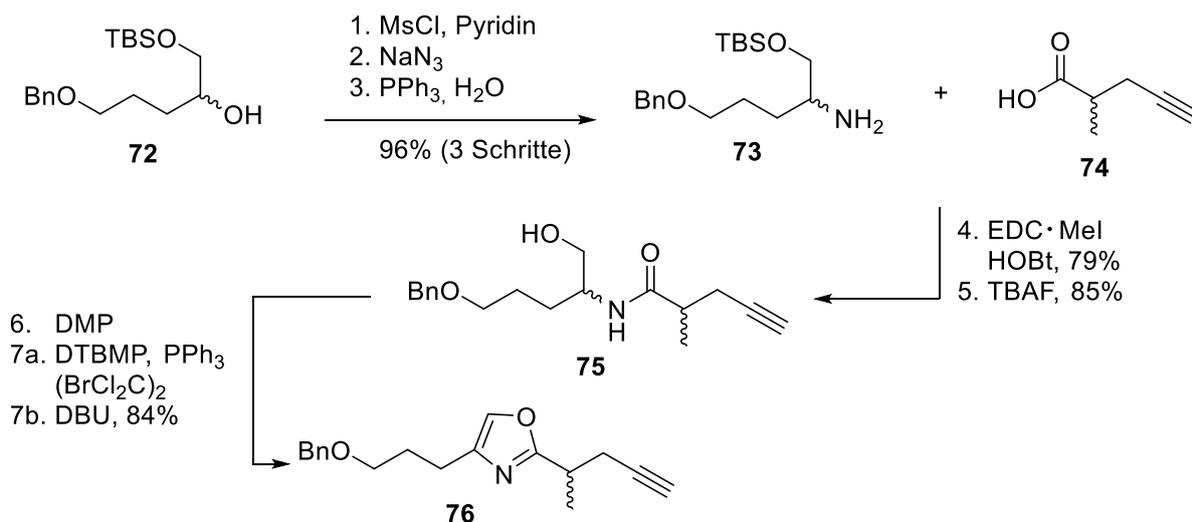
Die Naturstofffamilie der Ajudazole

einer Amidkupplung mit der Carbonsäure **64** zum tertiären Amid **71** verknüpft. Die β -Vinylidiodid-Gruppe ermöglicht die Sonogashira-Kupplung kurz vor dem Abschluss der Synthese.



Schema 2.11. Synthese von Vinylidiod **71** nach Rizzacasa *et al.*^[55]

Für das Ajudazol B-Modellsystem **67b** wird der racemische Alkohol **72** mesyliert, durch eine Azid-Gruppe substituiert und anschließend unter Staudinger-Bedingungen zum Amin **73** reduziert (Schema 2.12). Die Amidkupplung mit der racemischen Säure **74** mit folgender Silyl-Entschützung ergibt das Amid **75** als Diastereomerengemisch. DMP-Oxidation und Cyclodehydratisierung mit anschließender Bromwasserstoff-Eliminierung liefern das Modelloxazol **76** in hoher Ausbeute.

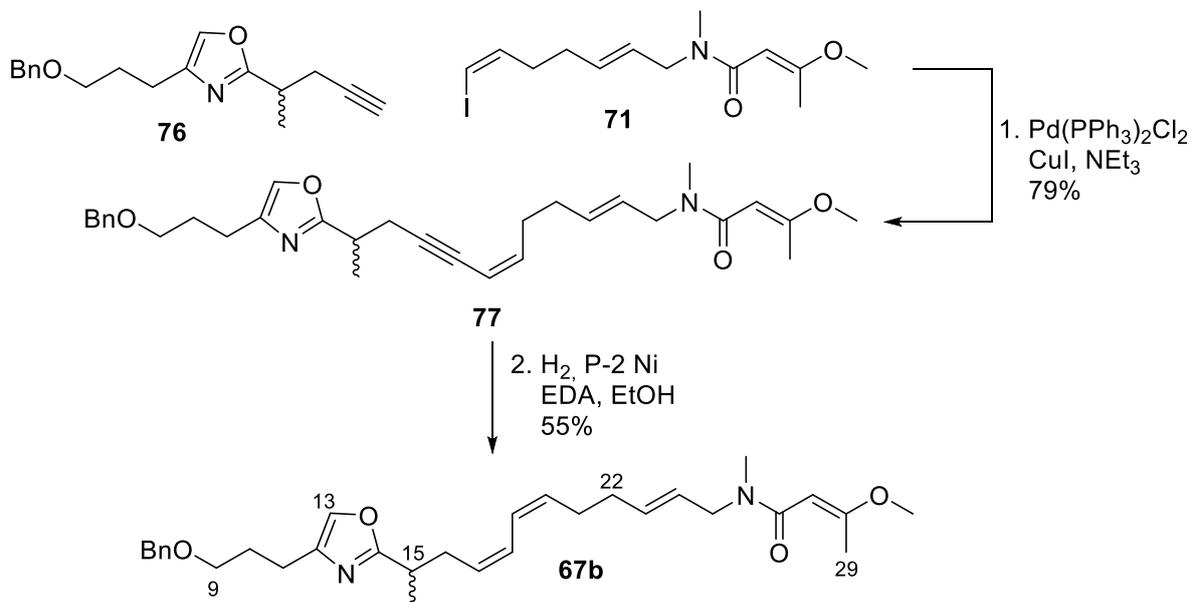


Schema 2.12. Synthese des Modelloxazols **76** für Ajudazol B (**17**) nach Rizzacasa *et al.*^[55]

Eine Sonogashira-Reaktion verknüpft das Vinylidiod **71** mit dem Oxazolsystem **76** zum Produkt **77** (Schema 2.13). Partielle Hydrierung des internen Alkins zum (*Z*)-Alken an einem

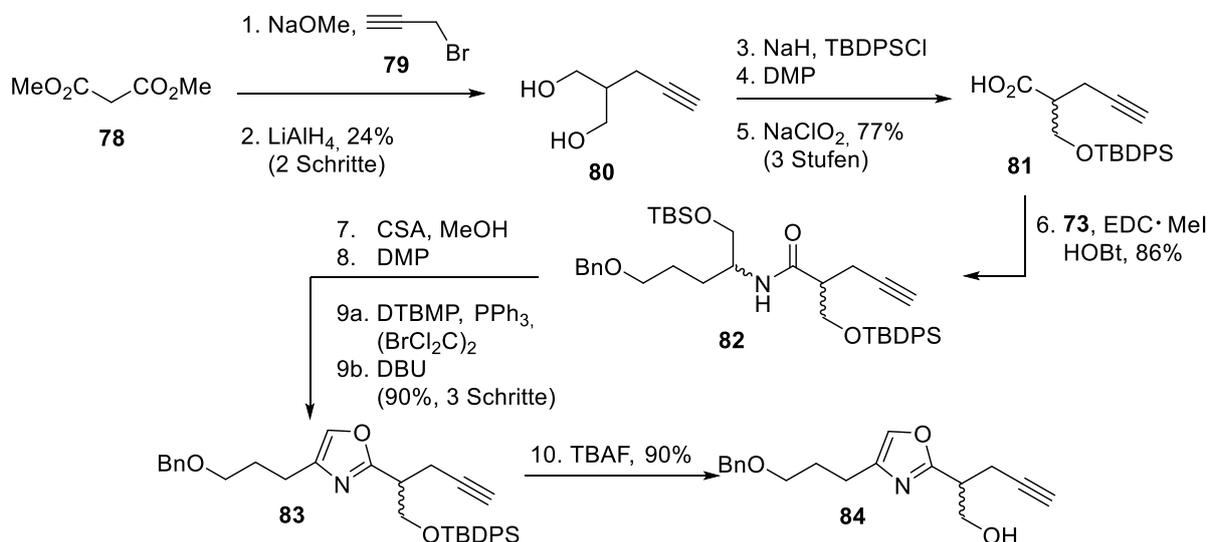
Die Naturstofffamilie der Ajudazole

heterogenen Nickel-Katalysator in Anwesenheit von Ethylendiamin schließt die Synthese des C⁹-C²⁹-Modellsystems **67b** ab.



Schema 2.13. Abschluss der Synthese des Modellsystems **67b** für Ajudazol B nach Rizzacasa *et al.*^[55]

Die Darstellung des Oxazolfragments für die Darstellung des Modellsystems **67a** beginnt mit der Alkylierung von Dimethylmalonat (**78**) mit Propargylbromid (**79**) und nachfolgender Reduktion der Esterfunktionalitäten zum Diol **80** (Schema 2.14).

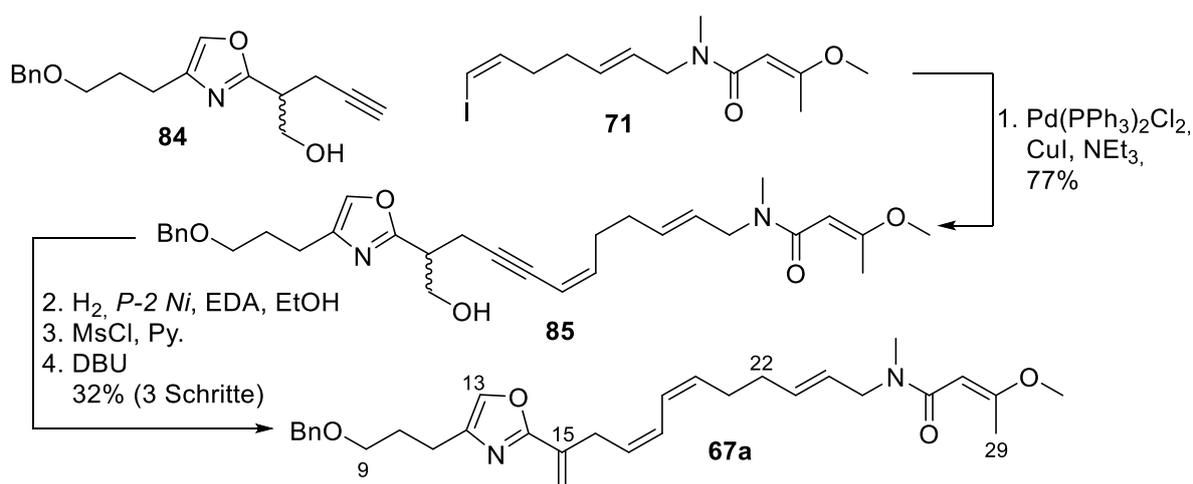


Schema 2.14. Synthese des Modelloxazols **84** für Ajudazol A (**16**) nach Rizzacasa *et al.*^[55]

Anschließend erfolgt die Desymmetrisierung durch Monosilylierung und eine zweistufige Oxidation zur Carbonsäure **81**, welche in einer Kupplungsreaktion mit **73** den Oxazolvorläufer **82** in hoher Ausbeute liefert. Nach selektiver Entfernung der TBS-Schutzgruppe erfolgen eine DMP-Oxidation der freien Alkoholgruppe und anschließend die

Cyclisierung zum Oxazol **83** in hoher Gesamtausbeute. Zuletzt liefert die TBAF-vermittelte Spaltung der TBDPS-Schutzgruppe den Modellvorläufer **84**.

Die Sonogashira Kreuzkupplung zwischen Alkin **84** und Vinyljodid **71** liefert Enin **85** in guten Ausbeuten (Schema 2.15). Eine partielle Hydrierung der Alkinylgruppe an P-2 Nickel bildet das (Z,Z)-Dienmotiv. Die *exo*-Methylengruppe am Modellsystem **67a** wird in einem zweistufigen Verfahren über eine DBU-induzierte Eliminierung erzeugt.



Schema 2.15. Abschluss der Synthese des Modellsystems **67a** für Ajudazol A nach Rizzacasa *et al.*^[55]

2.5.5. Rizzacasas Totalsynthesen von 8-Deshydroxyajudazol A und B (2011)

Die Deshydroxyajudazole A (**20**, Schema 2.3, vgl. Kap. 2.2) und B (**19**) wurden von Müller *et al.* als Intermediate in der Biosynthese beschrieben.^[34–38] Eine Synthese der vorgeschlagenen Struktur von 8-Deshydroxyajudazol B (**19**) wurde von Rizzacasa *et al.* im Jahr 2011 publiziert (Abb. 2.9).^[53] Da die absolute Konfiguration zu diesem Zeitpunkt noch umstritten war, handelt es sich bei dem synthetisierten Molekül **86b** um das C¹⁵-*epi*-Enantiomer zu 8-Deshydroxyajudazol B (**19**).

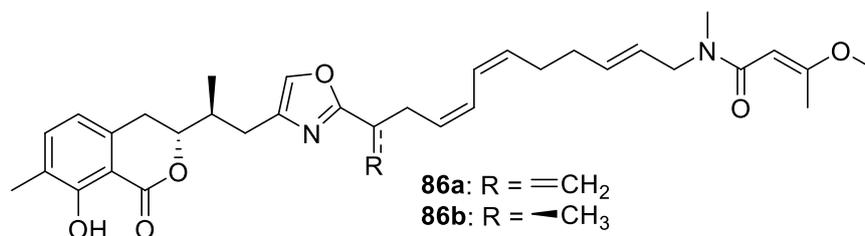
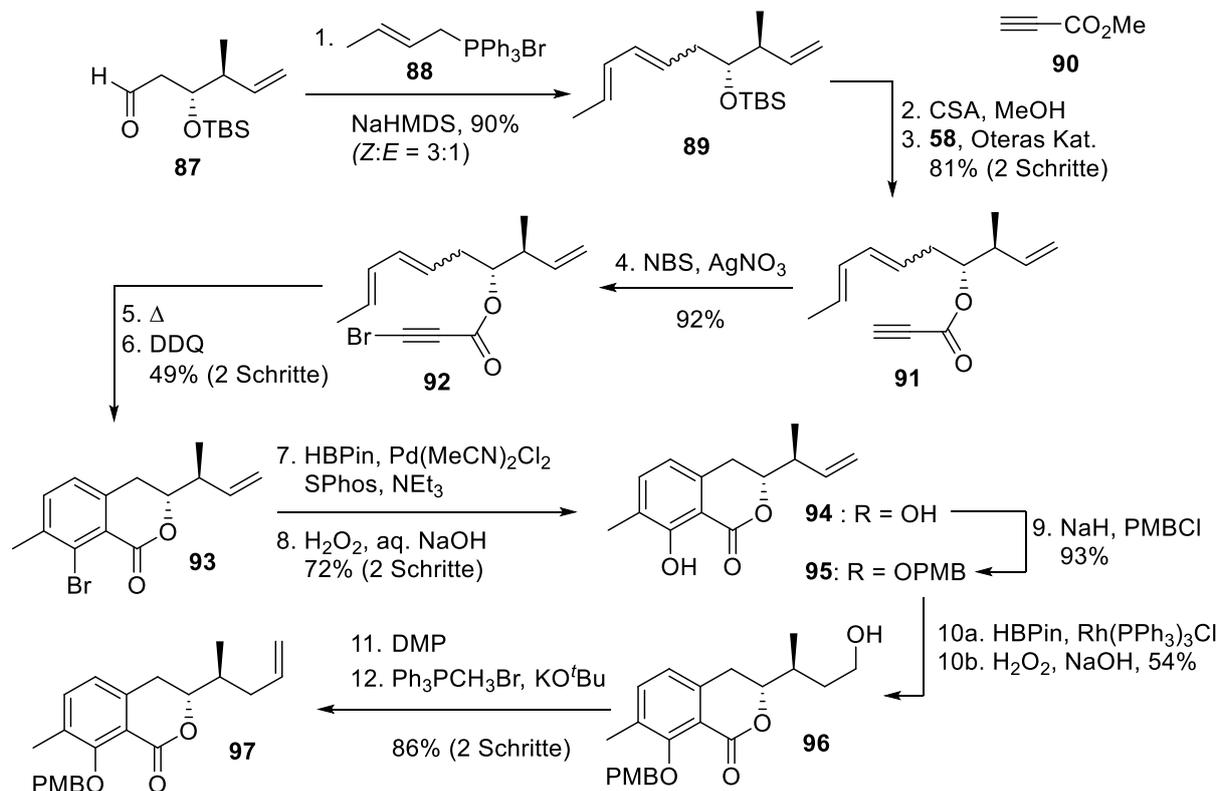


Abbildung 2.19. Die vorgeschlagenen Strukturen von 8-Deshydroxyajudazol A (**86a**) und 8-Deshydroxyajudazol B (**86b**) nach Rizzacasa *et al.*^[53] Die absolute Konfiguration war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht vollständig aufgeklärt. Verbindung **86a** stellt das Enantiomer zu Deshydroxyajudazol A (**20**) dar, während es sich bei Struktur **86b** um das C¹⁵-*epi*-Enantiomer zu Deshydroxyajudazol B (**19**) handelt.

Für den Aufbau des Isochromanonsystems erfolgt zuerst eine Wittig-Olefinierung am enantiomerenreinen Aldehyd **87** mit dem Phosphoniumsalz **88** zum Trien **89** (Schema 2.16). Die TBS-Schutzgruppe wird abgespalten, um eine Umesterung des Methylesters **90** zum Propiolat **91** mit dem Otera-Katalysator zu ermöglichen. Das terminale Alkin wird anschließend zum Brompropiolat **92** halogeniert, über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion cyclisiert und mit DDQ als Oxidationsmittel zum Isochromanon **93** aromatisiert.



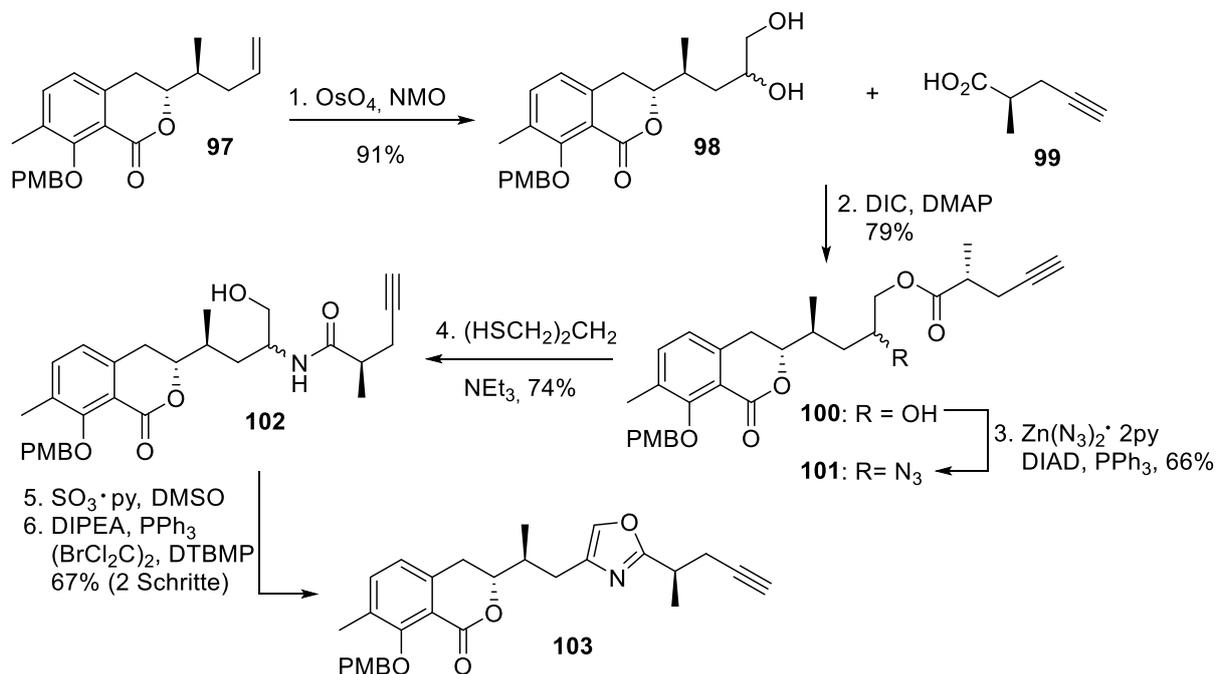
Schema 2.16. Die intramolekulare Diels-Alder-Synthese von Isochromanon **97** nach Rizzacasa *et al.*^[53]

Eine Palladium-katalysierte Borierung und darauffolgende oxidative Hydrolyse überführt das Arylbromid **93** in das Phenol **94**. Die Phenolgruppe wird zum PMB-Ether **95** transformiert, worauf eine Hydroborierung mit dem Wilkinson-Katalysator folgt. Eine erneute oxidative Hydrolyse des entstandenen Borans liefert den Alkohol **96**, der mittels DMP-Oxidation und einer Wittig-Homologisierung das Alken **97** als Oxazol-Vorläufer liefern.

Für den Aufbau des Oxazolsystems wird das terminale Alken **97** zum Glykol **98** unter Upjohn-Bedingungen umgesetzt (Schema 2.17). Die primäre Alkoholgruppe wird anschließend regioselektiv mit der (*R*)-konfigurierten Säure **99** zum Esterprodukt **100** verknüpft. Über eine Mitsunobu-Inversion mit einem Zinkazid-Pyridin-Komplex wird die sekundäre Alkoholfunktion in das Azid **101** umgewandelt und mit Propan-1,3-dithiol zum korrespondierenden Amin reduziert. Die simultane Anwesenheit von Triethylamin in der Reaktionslösung induziert eine *O,N*-Acylumlagerung und führt zur Bildung des β -Hydroxyamids **102**. Mittels einer Parikh-Doering-Oxidation der primären Hydroxyfunktion

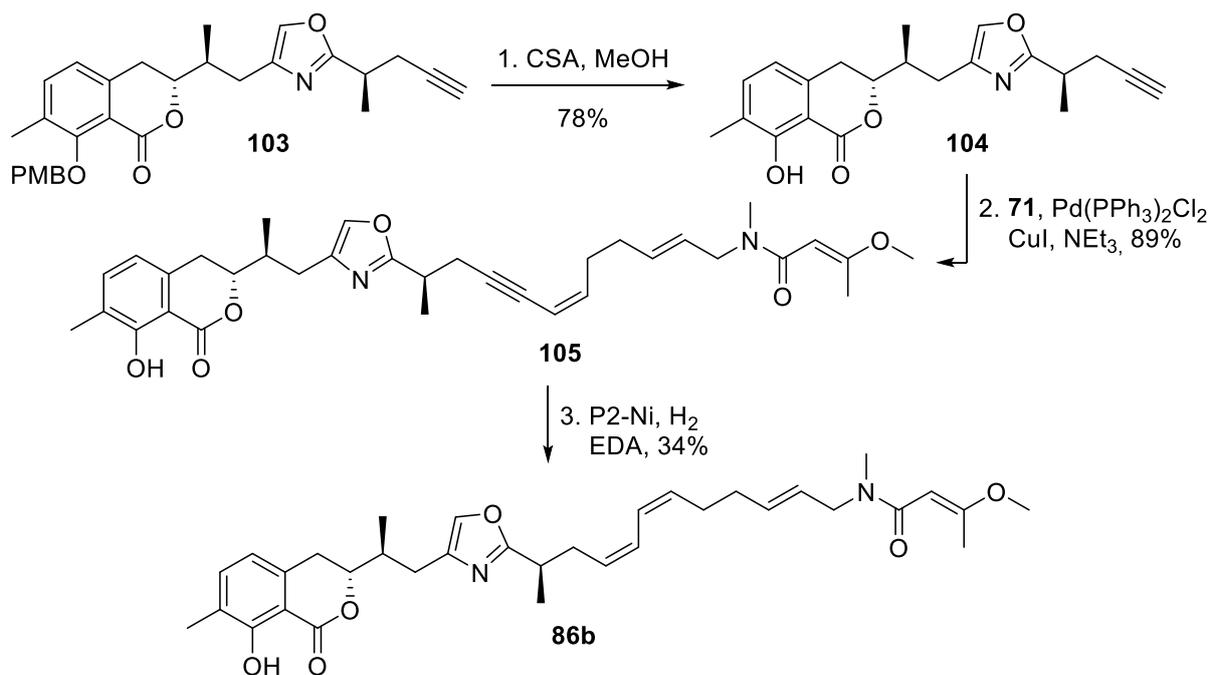
Die Naturstofffamilie der Ajudazole

wird die Cyclodehydratisierung zum Oxazolsystem **103** über insgesamt zwei Schritte eingeleitet.



Schema 2.17. Aufbau des Oxazolsystems **103** für C^{15} -*epi-ent*-Ajudazol B (**86b**) nach Rizzacasa *et al.*^[53]

Mittels CSA in Methanol wurde die PMB-Gruppe abgespalten, um das Phenol **104** zu erhalten (Schema 2.18). Analog zu den vorigen Synthesen der Modellajudazole (vgl. Kap. 2.5.4) wird die Kupplung mit dem Vinyljodid **71** über eine Sonogashira Reaktion zum Enin **105** realisiert, welches in einer Hydrierung zum Zielmolekül **86b** reduziert wird.

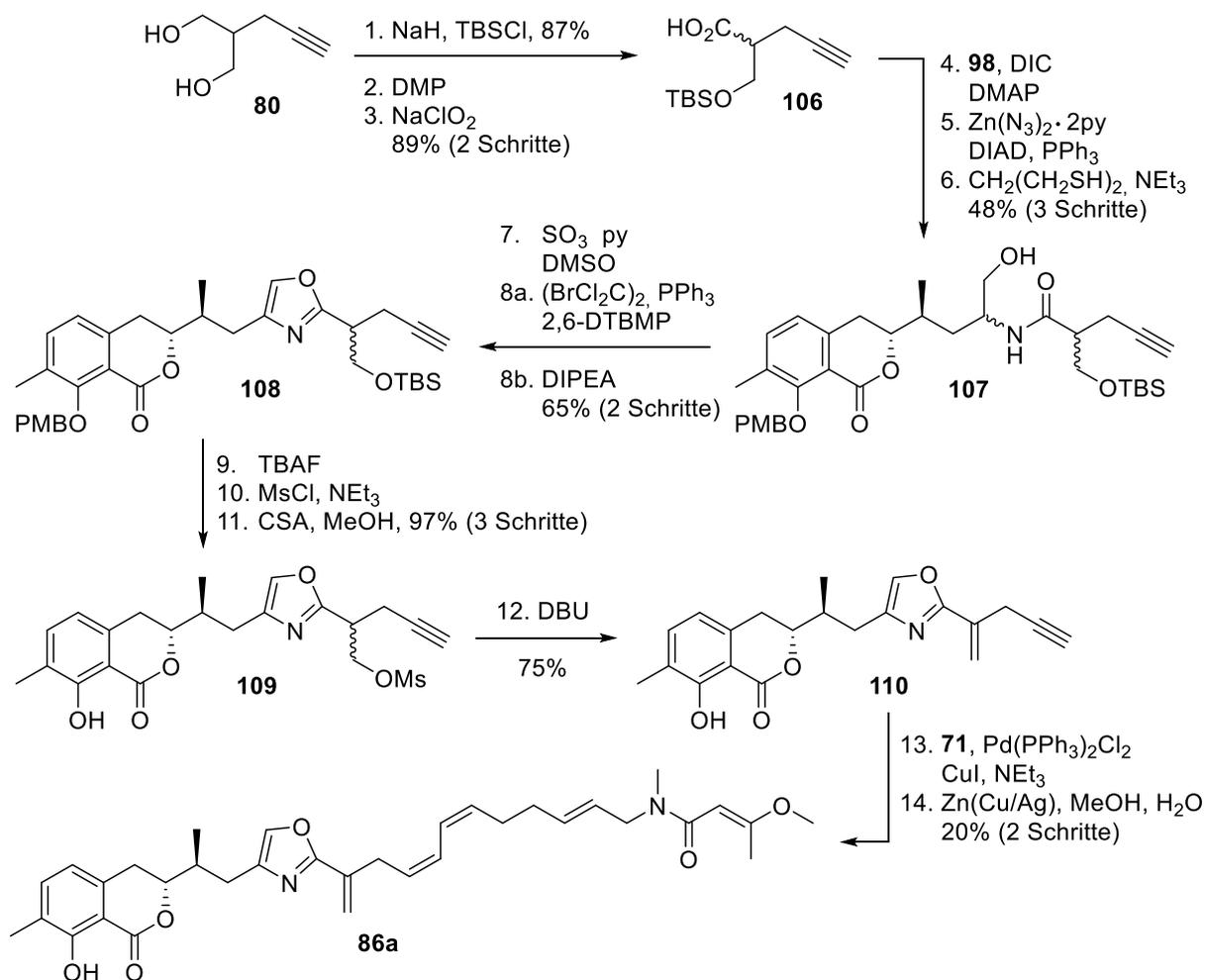


Schema 2.18. Abschluss der Synthese von *epi-C*¹⁵-*ent*-8-Deshydroxyajudazol B (**86b**) nach Rizzacasa *et al.*^[53]

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

Die Synthese von *ent*-8-Deshydroxyajudazol A (**86a**) wurde fast zeitgleich mit der Aufklärung der absoluten Stereochemie der Ajudazole veröffentlicht.^[42,54] Die Struktur beruht, ebenso wie die Synthese von Verbindung **86b**, auf den Ergebnissen von Müller *et al.* (s. Kap. 2.2): Der Aufbau erfolgt über eine ähnliche Strategie. Die Sequenz startet mit der Monosilylierung des literaturbekannten Diols **80** (vgl. Kap. 2.5.4). In einer zweistufigen Sequenz erfolgt zuerst die Oxidation zur Carbonsäure **106** (Schema 2.19). Die nächsten sechs Schritte entsprechen der Synthese von *epi*-C¹⁵-*ent*-8-Deshydroxyajudazol B (**86b**) zum Aufbau des Oxazolsystems (vgl. Schema 2.17): Zuerst wird die Carbonsäure **106** mit der primären Dioleneinheit des Isochromanonsystems **98** regioselektiv verestert, dann wird die sekundäre Alkoholfunktion durch eine Azidogruppe unter Mitsunobu-Bedingungen substituiert und zuletzt folgt die reduktive Umwandlung des Azids zur korrespondierenden Aminofunktion mit der simultan folgenden *O,N*-Acylumlagerung zum β -Hydroxyamid **107**. Mittels der Parikh-Doering Oxidation wird in den drei weiteren Schritten die Oxazoleinheit aufgebaut, um Oxazol **108** zu erhalten. Für höchstmögliche Konvergenz der Synthese wird hier die *exo*-Methylengruppe am Oxazolring vor der Kreuzkupplung aufgebaut. Nach TBAF-vermittelter Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe erfolgen die Mesylierung der freien Alkoholfunktion und die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe zu Phenol **109**. Eine DBU-induzierte Eliminierung liefert das Alkenin **110** für die Sonogashira-Kupplung mit dem Vinyljodid **71** und die partielle Hydrierung an Cu/Ag-aktiviertem Zink schließt die Totalsynthese von *ent*-8-Deshydroxyajudazol A (**86a**) ab.

Die Naturstofffamilie der Ajudazole

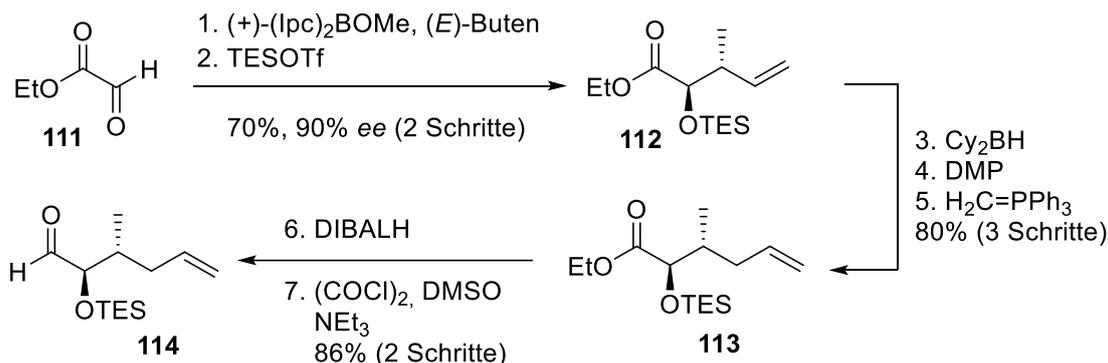


Schema 2.19. Synthese von *ent*-Deshydroxyajudazol A (**86a**), ausgehend vom literaturbekanntem Diol **80** nach Rizzacasa *et al.* mit dem Diol-Westfragment **98** und dem Vinylidid **71** aus vorherigen Synthesen.^[54]

2.5.6. Menches Totalsynthese von Ajudazol B (2012)

Die absolute Stereokonfiguration der Ajudazole konnte durch bioinformatische Analyse des Biosynthese-Genclusters (s. Kap. 2.3) vorhergesagt und durch die erste Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) bestätigt werden.^[42] Zum Aufbau der Lactoneinheit des Isochromanonsystems wird Ethylglyoxylat (**111**) in einer Brown-Crotylierung umgesetzt und die entstandene Alkoholfunktion zum Silylether **112** in einer Gesamtausbeute von 70% und mit einem Enantiomerenüberschuss (*ee*) von 90% umgesetzt (Schema 2.20). Die Vinylgruppe wird in einem dreistufigen Verfahren mittels Hydroborierung, Dess-Martin-Oxidation und Wittig-Olefinierung zum Ester **113** homologisiert. Zur Darstellung von Aldehyd **114** wird zuerst zum korrespondierenden Alkohol reduziert und anschließend eine Swern-Oxidation durchgeführt.

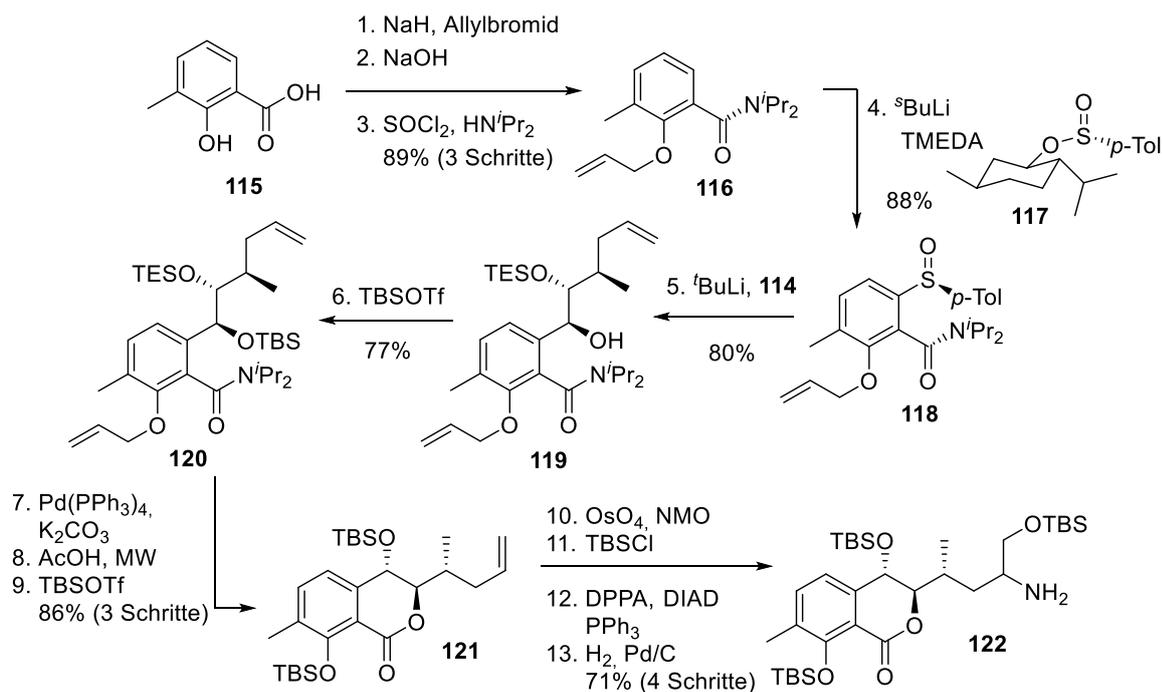
Die Naturstofffamilie der Ajudazole



Schema 2.20. Synthese des Aldehyds **114** für die Totalsynthese von Ajudazol B (**17** in unserer Arbeitsgruppe).^[42]

3-Methylsalicylsäure (**115**, Schema 2.21) dient als Startbaustein für das aromatische System der Isochromanonstruktur. Nach globaler Allylierung der Hydroxyfunktionen erfolgt die Spaltung des resultierenden Esters und die freie Carbonsäure wird anschließend über das Säurechlorid in das Diisopropylamid **116** umgewandelt. Um die atropisomere Amidachse zu fixieren wird mittels einer *ortho*-Lithiierung und dem Andersen-Reagenz (**117**) eine chirale Sulfoxidgruppe eingeführt, um das enantiomerenreine Atropisomer **118** zu erhalten. So führen eine erneute Lithiierung und die Zugabe des Aldehydelektrophils **114** ausschließlich zur Bildung des *anti,anti*-konfigurierten Produktes **119**. Die entstandene Benzylalkoholgruppe wird in den TBS-Ether **120** umgewandelt und die Palladium-katalysierte Spaltung des Allylethers ermöglicht die mikrowellenunterstützte Cyclisierung zum Isochromanonssystem. Nach erfolgter Cyclisierung wird an der aromatischen Hydroxyfunktion ebenfalls ein TBS-Ether installiert, um den bis-TBS-Ether **121** zu erhalten. Auf die Dihydroxylierung der terminalen Doppelbindung folgt die regioselektive Schützung des primären Alkohols als TBS-Ether. Die Synthese des Westfragments wird abgeschlossen, indem die sekundäre Alkoholfunktion unter Mitsunobu-Bedingungen in das korrespondierende Azid überführt und zum Amin **122** reduziert wird.

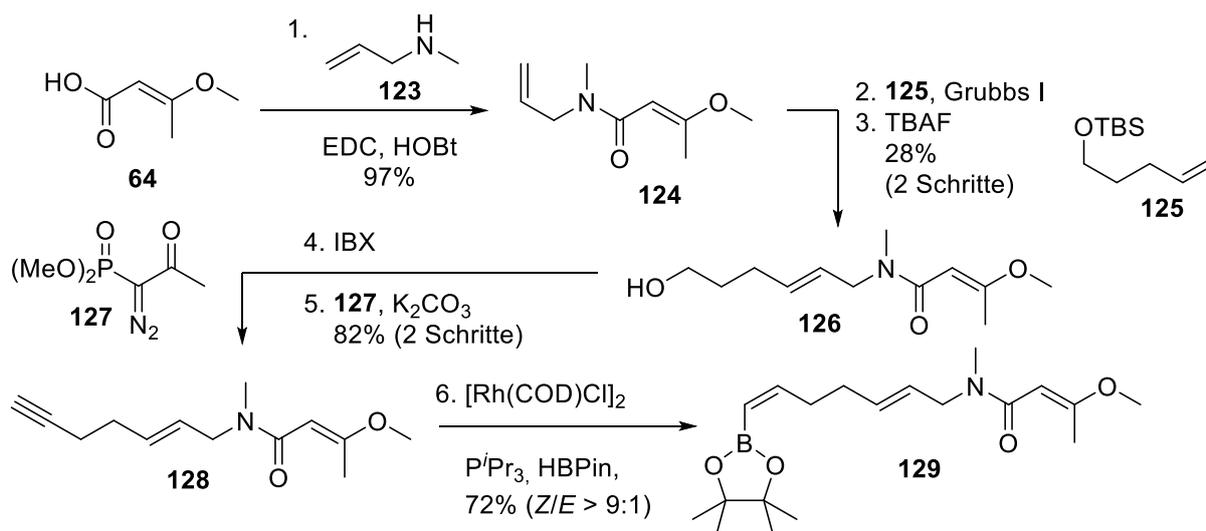
Die Naturstofffamilie der Ajudazole



Schema 2.21. Aufbau des Westfragments für die Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) in unserer Arbeitsgruppe.^[42]

Für den Aufbau der Ostfragment-Seitenkette wurde auf die literaturbekannte Säure **64** zurückgegriffen, die bereits in den Synthesen von Taylor (vgl. Kap. 2.5.3) und Rizzacasa (vgl. Kap. 2.5.4) zum Aufbau der Enamid-Struktur verwendet wurde (Schema 2.22). Eine Amidkupplung mit *N*-Allylmethylamin (**123**) liefert Butenamid **124**, welches in einer Kreuzmetathese mit dem Alken **125** und nachfolgender Silylether-Spaltung zum Alkohol **26** umgesetzt wird. Eine IBX-Oxidation überführt den Alkohol in den korrespondierenden Aldehyd, welcher mit dem Ohira-Bestmann-Reagenz (**127**) zum terminalen Alkin **128** transformiert wird. Letztlich schließt eine *trans*-selektive Hydroborierung mit guter Selektivität die Synthese des Ostfragments **129** ab.

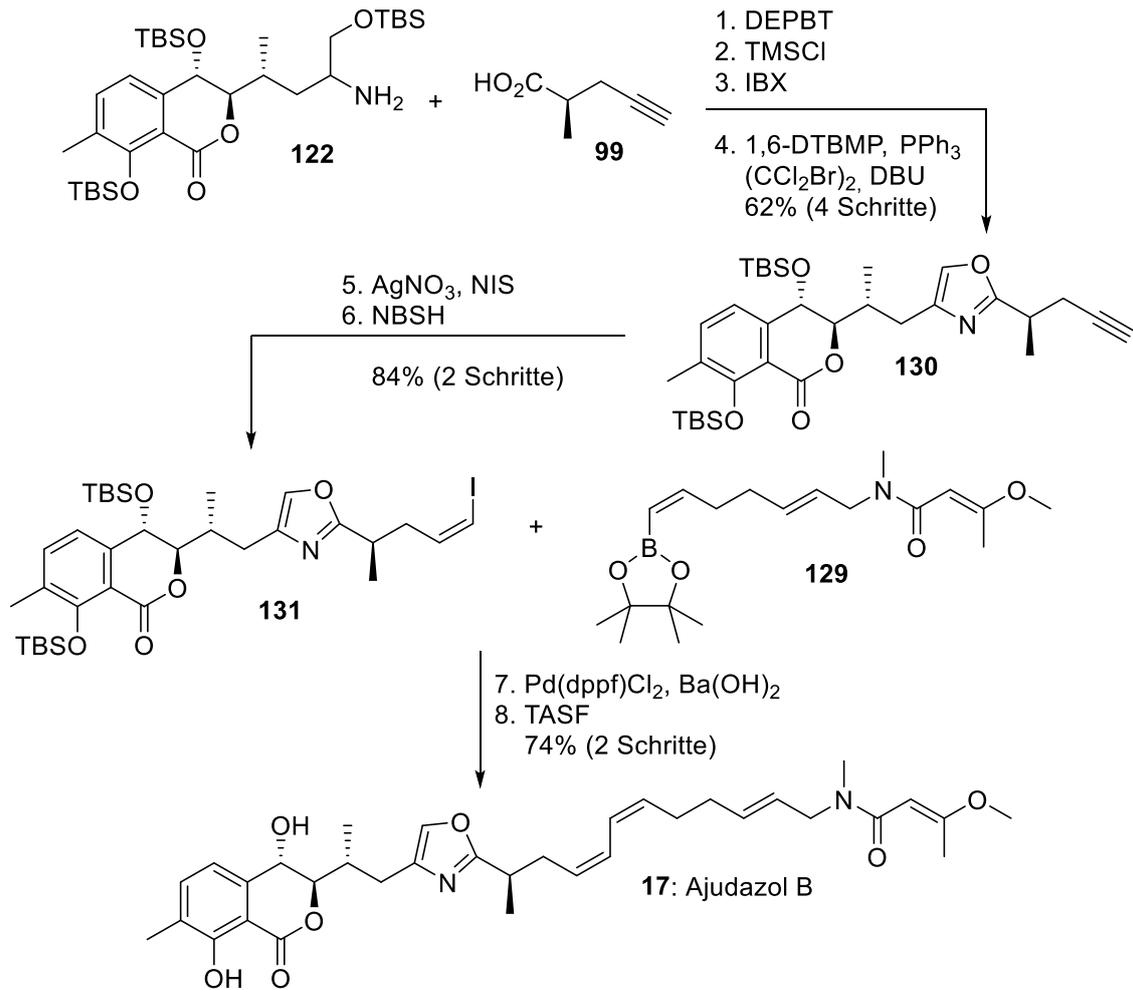
Die Naturstofffamilie der Ajudazole



Schema 2.22. Synthese des Ostfragments (**129**) für die Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) in unserer Arbeitsgruppe.^[42]

Für den Abschluss der Totalsynthese wird das Westfragment **122** mit der literaturbekannten Säure **99** in einer Amidkupplung verknüpft (Schema 2.23). Eine Spaltung des primären TBS-Ethers erfolgt mit katalytischen Mengen TMSCl in Wasser. Wie in den zuvor vorgestellten Synthesen von Rizzacasa *et al.* wird das entstandene β -Hydroxyamid zum Aldehyd oxidiert,^[53,54] um die Cyclodehydratisierung zum Oxazol **130** einzuleiten. Über Iodierung und Reduktion der terminalen Alkynylgruppe wird das (*Z*)-Vinyljodid **131** dargestellt, welches in einer Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Ostfragment **129** verknüpft wird. Die TASF-vermittelte Abspaltung der Silylschutzgruppen schließt die Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) in einer Gesamtausbeute von 7% über 24 Schritte ab, ausgehend von Ethylglyoxylat (**111**, Schema 2.20). Mit Abschluss der Totalsynthese und Vergleich der 1H - und ^{13}C -NMR-Daten, sowie ein Vergleich von CD-Spektren und Messung der spezifischen Rotation, konnte die absolute Stereokonfiguration aus den bioinformatischen Vorhersagen (s. Kap. 2.3) bestätigt werden.

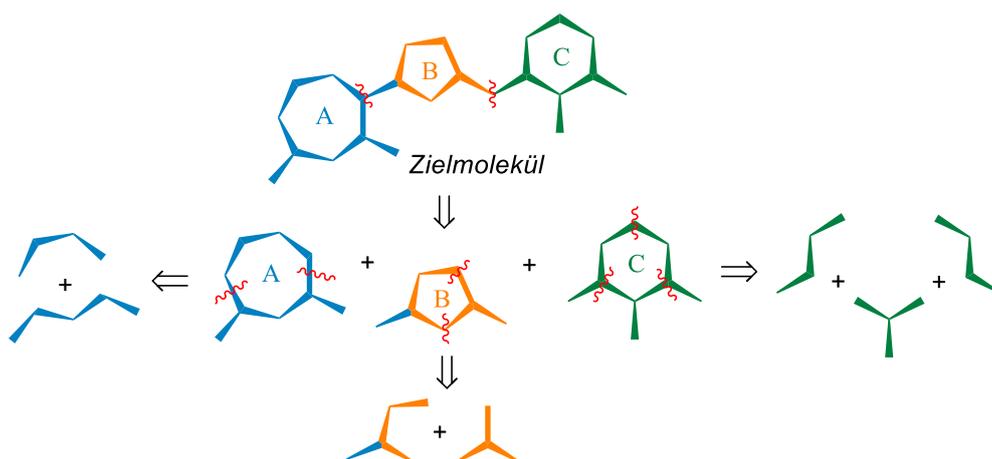
Die Naturstofffamilie der Ajudazole



Schema 2.23. Abschluss der ersten Totalsynthese von Ajudazol B (17) in unserer Arbeitsgruppe.^[42]

3. Motivation und Zielsetzung

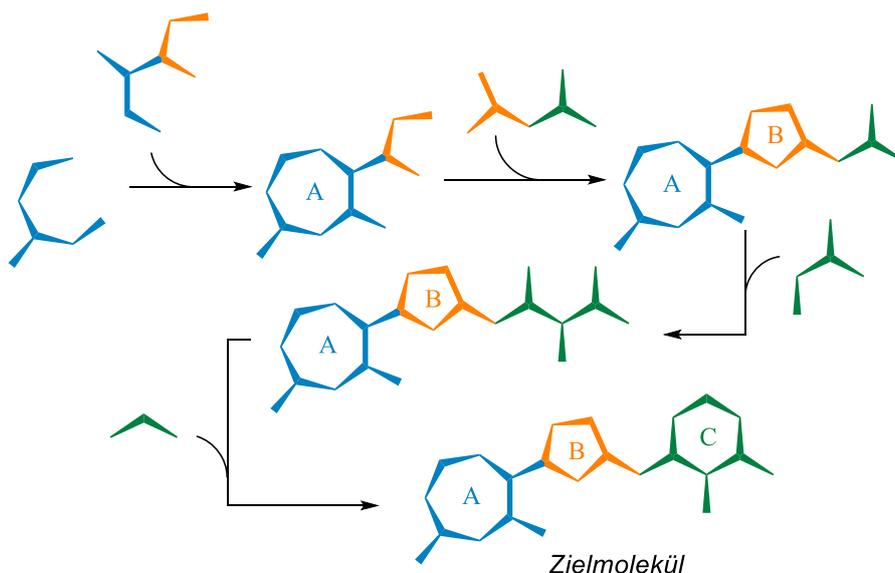
Nach der Totalsynthese von Naturstoffen steht häufig die Bereitstellung von Naturstoffen für die biomedizinische Anwendung im Fokus. Basierend auf der Entwicklung einer ersten Totalsynthese lassen sich nicht selten neue Analoga mit leichterem Zugang oder angepasster biologischer Aktivität herstellen. Sowohl Paclitaxel (**13**, s. Kap. 1.1), die Epothilone (**11**, **12**) und seine Derivate (**14**, **15**), als auch Chlorotonil A (**6**) demonstrieren diese Relevanz. Viele der ersten publizierten Totalsynthesen zu bestimmten Naturstoffen sind lang und umständlich, nicht stereoselektiv oder experimentell schwierig. Einer Totalsynthese geht häufig eine Retrosynthese voraus. Der retrosynthetische Ansatz ist eine Methode zur Zerlegung eines Zielmoleküls in kommerziell erhältliche, kleine Strukturen (Schema 3.1). Jede vereinfachte Struktur wird gegebenenfalls selbst zu einer Zielstruktur für weitere Retrosynthesen, bis kommerziell erhältliche Substrate für die chemische Synthese erhalten werden.



Schema 3.1. Schematische Darstellung einer Retrosynthese. Eine Zielstruktur wird sequenziell in vereinfachte Strukturen zerlegt, bis kommerziell erhältliche Startmaterialien erhalten werden.

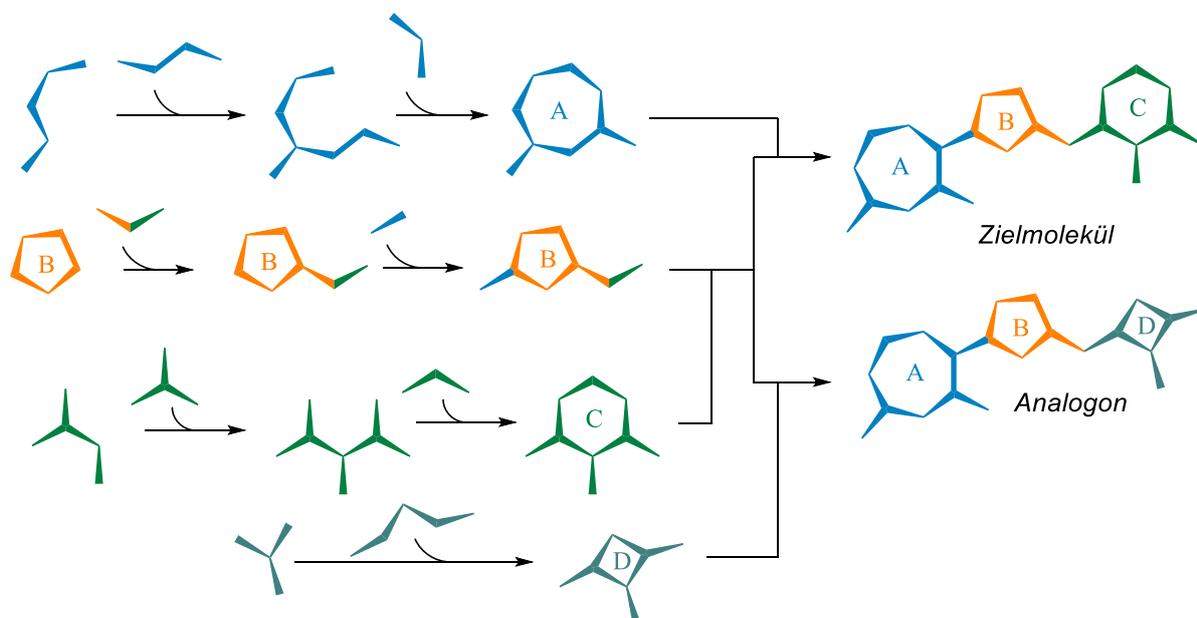
Oft stellen lineare Synthesestrategien den ersten Ansatz zum Zugang eines Naturstoffes oder einer Naturstofffamilie dar (Schema 3.2). Lineare Syntheseansätze haben eine lange Tradition in der organischen Synthese und werden auch als „target-oriented synthesis“ (TOS) bezeichnet.^[61] Hier steht die Darstellung des Zielmoleküls – auch „Target“ genannt – im Vordergrund. Mittels retrosynthetischer Analyse des Zielmoleküls („Target“) werden einzelne Strukturelemente in Reaktionsprodukte zerlegt, bis strukturell simple Verbindungen als Startmaterial, häufig kommerziell erhältliche Grundsubstanzen, für die Synthese erhalten werden. Über Verknüpfungsreaktionen werden die jeweiligen strukturellen Untereinheiten – hier A, B und C – konsekutiv aufgebaut. Die Komplexität der Reaktionsprodukte steigt mit jedem Reaktionsschritt, bis schließlich das Zielmolekül vollständig aufgebaut ist.

Motivation und Zielsetzung



Schema 3.2. Schematische Darstellung einer linearen Synthesestrategie. Jede strukturelle Untereinheit wird konsekutiv aufgebaut, bis schließlich die Zielstruktur erreicht ist.

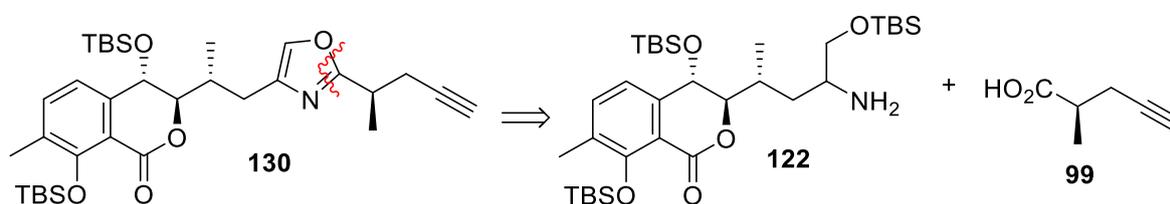
Im Idealfall sollte eine Totalsynthese atomökonomisch, effizient und möglichst ressourcenschonend von einfachen Grundbausteinen entwickelt werden. Naturstoffe enthalten oft eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, daher sind Schutzgruppen ein unverzichtbares Werkzeug für die Totalsynthese. Mit der Verwendung von Schutzgruppen sinkt jedoch die Atomökonomie und folglich die Effizienz. Zusätzlich haben die Ausbeuten der einzelnen Reaktionsschritte entscheidenden Einfluss: In einer linearen Sequenz sinkt die Gesamtausbeute mit jedem Reaktionsschritt, vor allem wenn die Ausbeuten pro Schritt unter 90% liegen. Für die Entwicklung von Arzneistoffen stellt nicht nur die strukturelle Komplexität, sondern auch die strukturelle Diversität einen wesentlichen Faktor. Mit dem linearen Aufbau einzelner Untereinheiten erschwert sich der flexible Austausch einzelner Bausteine, denn die Modifikationen müssen bereits vor Beginn der Synthese geplant werden. Somit beginnt die Analogsynthese häufig beim ersten Reaktionsschritt und erschwert den effizienten Zugang zu einer Substanzbibliothek einer Naturstoffklasse. Die Effizienz und Flexibilität einer Syntheseroute kann durch Zerlegung des Zielmoleküls in Fragmente mit ähnlicher Komplexität gesteigert werden. Der konvergente Ansatz beinhaltet zwei Phasen: In der ersten Phase (Phase I) erfolgt die unabhängige Synthese der einzelnen Strukturbausteine A, B und C (Schema 3.3). Die Phase II verknüpft die einzelnen Strukturelemente in wenigen Schritten zum Zielmolekül. Da die Synthese von komplexen Strukturelementen separat erfolgt, können einzelne Bausteine flexibel ausgetauscht werden.



Schema 3.3. Schematische Darstellung einer modularen Totalsynthesestrategie. In Phase I werden die Strukturelemente A, B und C unabhängig voneinander aufgebaut. Phase II beinhaltet die Verknüpfung der Strukturfragmente zum Zielmolekül über wenige Schritte. Der separate Aufbau ermöglicht einen flexiblen Austausch einzelner Strukturelemente zu Analoga. Beispielsweise kann das Strukturelement C durch ein simpleres Struktur analogon D substituiert werden.

3.1. Die Oxazolcyclodehydratisierung als linearer Syntheseansatz

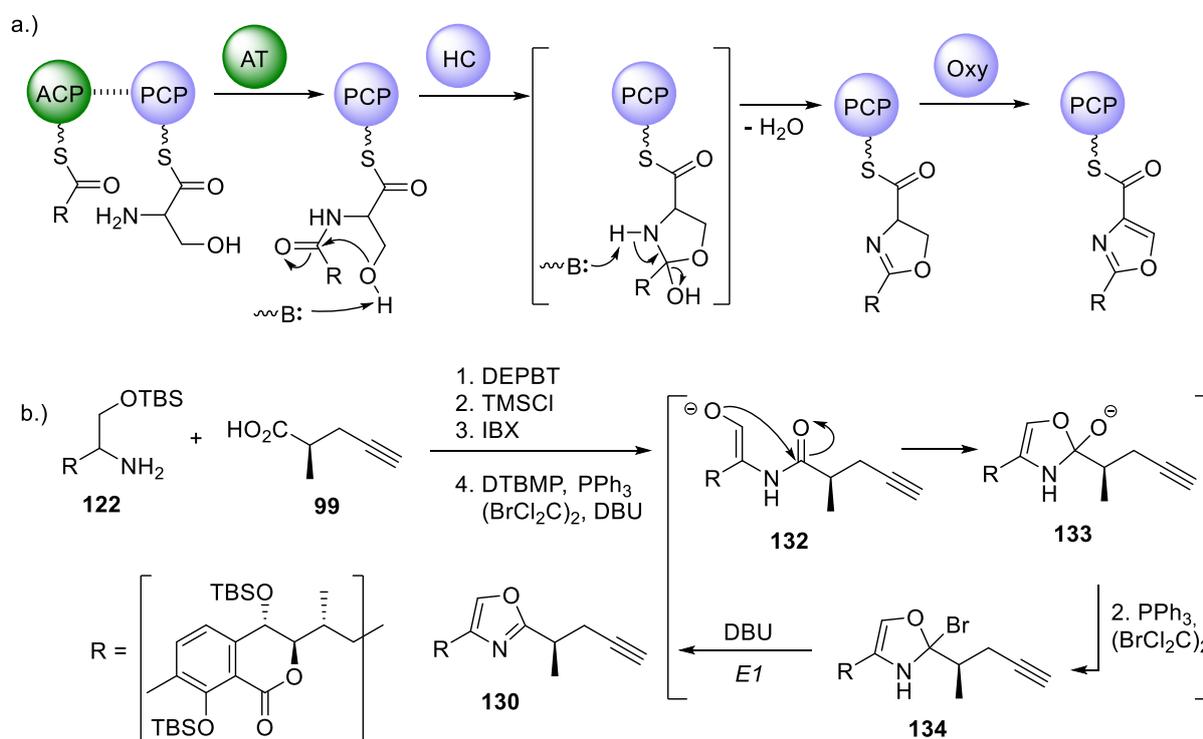
Für den Aufbau einer Zielstruktur und seine synthetischen Vorläufer werden funktionelle Gruppen oder Struktur motive analysiert.^[62] Häufig dienen funktionelle Gruppen als direkte Schnittstelle zur Vereinfachung eines Struktur motivs. Beispielsweise befindet sich die retrosynthetische Schnittstelle bei Oxazolmotiven üblicherweise zwischen dem Sauerstoff- und Stickstoffatom (Schema 3.4). Als Bausteine für die Darstellung, auch Synthon genannt,^[63] ergeben sich die Carbonsäure **99** und 1,2-Aminoalkohol **122**, welche in einer Amidkupplung zu einem β -Hydroxyamid als Oxazolvorläufer verknüpft werden.



Schema 3.4. Retrosynthetische Analyse des Oxazolmotivs aus der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**).^[42]

Die Verwendung von β -Hydroxyamiden als Vorläuferstruktur stellt eine zuverlässige Strategie zum Aufbau von Oxazolmotiven dar (vgl. Kap. 1.3.4 – 1.3.6) und ist biomimetisch inspiriert. In der Biosynthese von Oxazolen wird ein Acylrest vom ACP (bzw. PCP) auf eine PCP-gebundene Serineinheit übertragen (Schema 3.5a). Der N-acylierte Serinprecursor wird

unter Katalyse einer Heterocyclase in ein tetraedrisches Intermediat überführt.^[64] Durch Wasserabspaltung bildet sich anschließend ein Oxazolidinsystem, welches zuletzt über eine Oxidase in einer Zweielektronen-Oxidation zum Oxazol oxidiert wird. Schema 3.5b zeigt den Aufbau der Oxazolstruktur aus der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**).^[42] Die Sequenz startet mit der Amidkupplung der Fragmente **122** und **99**, gefolgt von einer TBS-Schützung und Oxidation des freien Alkohols zu einem α -Acylaminoketon, welches unter Einwirkung von DTBMP zum Enolat **132** deprotoniert wird.^[65] Der nucleophile Angriff des Sauerstoffatoms bildet das Oxazolidinsystem **133** in einer 5-*exo-trig*-Cyclisierung. Eine intermediäre Halogenierung von Oxazolidin **133** führt schließlich über eine DBU-vermittelte E1-Eliminierung zum Oxazolsystem **130**.



Schema 3.5. Synthese von Oxazolen. a.) Biosynthese.^[64] b.) Strukturzielbasierter Ansatz aus der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**).^[42] Das α -Acylaminoaldehydderivat **132** ist ein intermediäres Strukturziel.

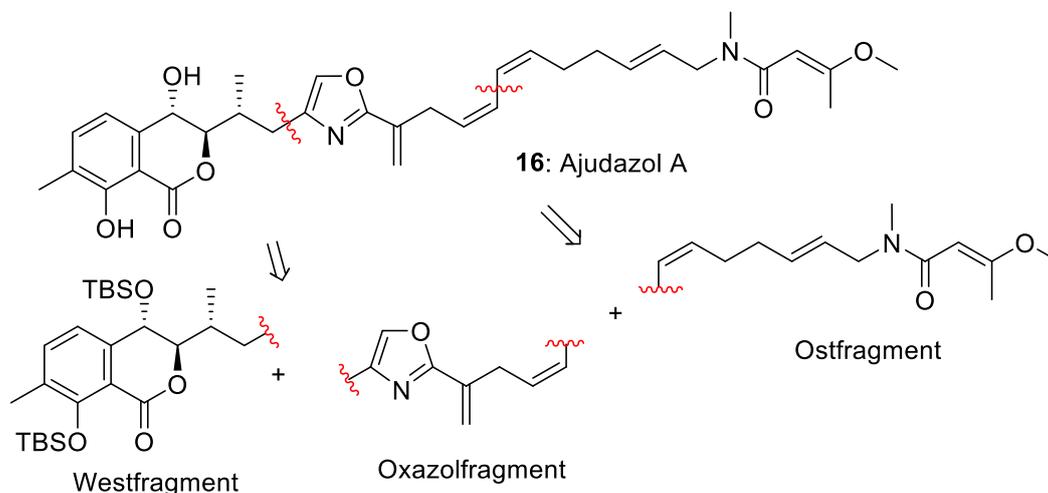
Mit dem pharmakologischen Potenzial als Atmungsketteninhibitor und ihrer einzigartigen Struktur stellen die Ajudazole einen interessanten Forschungsgegenstand dar. Die Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) hat eine Vielzahl von synthetischen Herausforderungen zu dieser Naturstoffklasse gelöst, aber besitzt einen stark linearen Charakter. Die hohe Linearität der Syntheseroute resultiert vorwiegend aus der Aufbaustrategie des Oxazolsystems, denn diese basiert nicht nur auf einer strukturzielbasierten, sondern auch auf einem transformationsbasierten Ansatz. Der strukturzielbasierte Aufbauplan zielt auf eine intermediäre Zielstruktur ab, um die Retrosynthese des Zielmoleküls zu vereinfachen. Das α -Acylaminoketonderivat **132** stellt das Hauptintermediat dar und wird über eine

Amidkupplung synthetisiert. Eine Kombination von Transformationen überführt das Zwischenprodukt in das Oxazol **130**. Ausgehend von den Synthonen **122** und **99** erfordert der Aufbau des Oxazolsystems eine Reaktionssequenz über vier Schritte. Dieser lineare Aufbau des Oxazolmotivs erschwert den flexiblen Austausch einzelner Strukturkomponenten für medizinisch-chemische Untersuchungen.

3.2. Modulare Oxazolmodifikationen als konvergenter Syntheseansatz

Basierend auf der linearen Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) ist für die Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) eine konvergente Synthesestrategie geplant. Konvergente Syntheseansätze beruhen häufig auf topologischen Strategien.^[66] Grundlegend werden entscheidende Struktur motive – beispielsweise Ringstrukturen – identifiziert und bei der retrosynthetischen Zerlegung konserviert. Unter diesen Voraussetzungen ist bei der theoretischen Teilung des Zielmoleküls ein wenig Kreativität notwendig. Ajudazol A (**16**) besitzt drei Ringsysteme: Das bicyclische Isochromanonsystem besteht aus einem Phenylring mit anelliertem δ -Lacton. Ein synthetischer Zugang zu diesem Isochromanon-Grundgerüst ist aufwändig, aber in der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) elegant gelöst worden. Basierend auf einer stereochemischen Strategie wurden bei der retrosynthetischen Zerlegung jegliche Stereozentren entfernt und während der Synthese unter Substratkontrolle eingeführt.^[66] Eine Beibehaltung der asymmetrischen *ortho*-Lithiierungsstrategie für den Aufbau der Isochromanonstruktur erfordert einen Bindungsbruch im δ -Lactonsystem. Folglich steigt hier die Linearität der Totalsynthese, aber die Strategie bietet eine exzellente Stereoselektivität. Für einen stärker konvergenten Ansatz muss daher das letzte Ringsystem erhalten bleiben. Das dritte Ringsystem, eine 2,4-disubstituierte Oxazoleinheit, dient als Verknüpfungseinheit zwischen dem Isochromanon und der Methoxybutenamid-Seitenkette. Setzt man die retrosynthetischen Schnitte an den Substituentenpositionen des Oxazols, so erhält die Syntheseplanung einen modularen Aufbau (Schema 3.6). Eine weitere retrosynthetische Teilung erfolgt, analog zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**), zwischen dem (*Z,Z*)-Dien der Methoxybutenamid-Seitenkette. Die darzustellenden Strukturelemente umfassen ein Westfragment, ein Oxazolfragment und ein Ostfragment. Gemäß einer modularen Totalsynthese erfolgt die Synthese der einzelnen Strukturfragmente (Module) unabhängig voneinander. Nach Abschluss der Fragmentsynthesen werden die Module über Kupplungsreaktionen miteinander verknüpft, um die Totalsynthese in möglichst wenigen Schritten zu beenden. Die Verknüpfung zwischen dem Oxazol- und dem Ostfragment soll analog zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) erfolgen. Mit der hohen Modularität dieser Synthesestrategie ergeben sich weitere Vorteile, denn nicht nur die Synthesestrategie für das West-, sondern auch für das Ostfragment können nahezu übernommen werden.

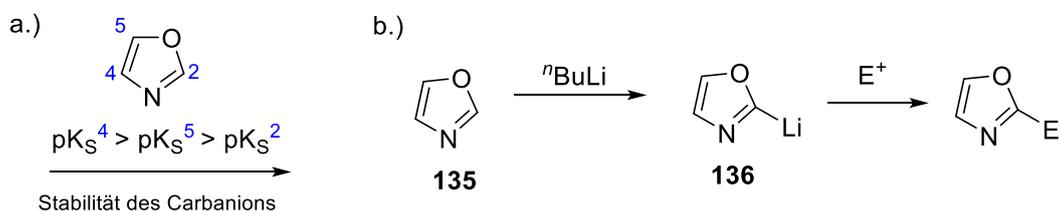
Zusätzlich können sowohl der linke als auch der rechte Molekülhalbraum beliebig und flexibel modifiziert werden, um den Zugang zu Naturstoffanaloga mit spezifischen Eigenschaften zu ermöglichen.



Schema 3.6. Schematische Retrosynthese von Ajudazol A für eine modular-konvergente Totalsynthese (spezifische Syntheseplanung s. Kap. 3.2.2). West-, Oxazol- und Ostfragment werden in Phase I unabhängig voneinander aufgebaut. Die iterative Verknüpfung der drei Fragmente beendet die Totalsynthese in möglichst wenigen Schritten (Phase II).

3.2.1. Die Chemie der Oxazole

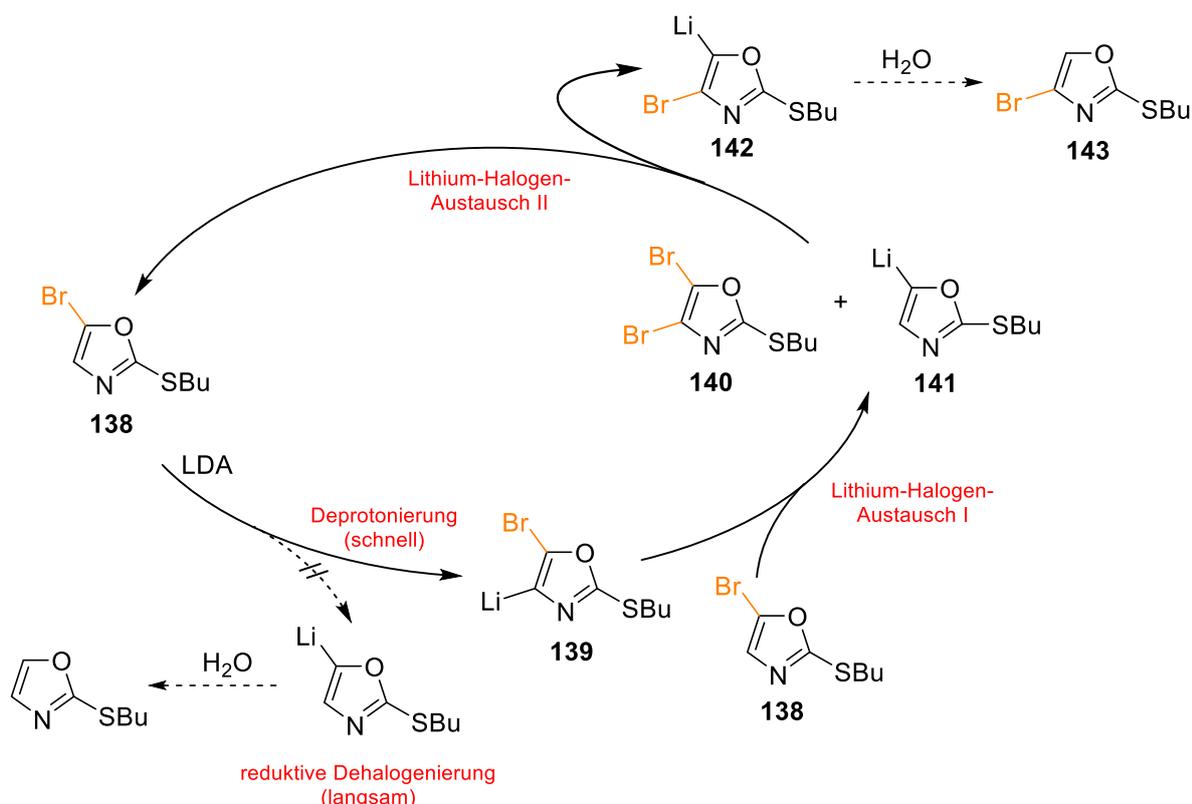
Oxazol (**135**) besitzt aufgrund der asymmetrischen Anordnung seiner Heteroatome interessante Aciditätseigenschaften, denn jedes Proton im Ringsystem besitzt einen anderen pK_s -Wert (Schema 3.7). Die C²-Position stellt mit zwei Heteroatomen als Bindungsnachbarn die acideste Position dar, gefolgt von der C⁵-Position mit direkter Nachbarschaft zum Sauerstoffatom. Unsubstituiertes Oxazol reagiert mit *n*-Butyllithium bereits bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu 2-Oxazolylithium (**136**), welches mit Elektrophilen abgefangen werden kann.



Schema 3.7. a.) Qualitative pK_s -Werte der Protonen am Oxazolringsystem. b.): Reaktion von Oxazol (**135**) mit *n*-Butyllithium. Das entstehende 2-Oxazolylithium (**136**) kann mit Elektrophilen abgefangen werden.

Die hohe Acidität der C²-Position erlaubt eine zuverlässige und effiziente Funktionalisierung von Oxazol (**135**) zu 2-substituierten Oxazolen. Nach erfolgreicher Installation eines C²-Substituenten führt eine zweite basenvermittelte Funktionalisierung ausschließlich zur Bildung von 2,5-disubstituierten Oxazolen. Eine basenvermittelte Funktionalisierung zu

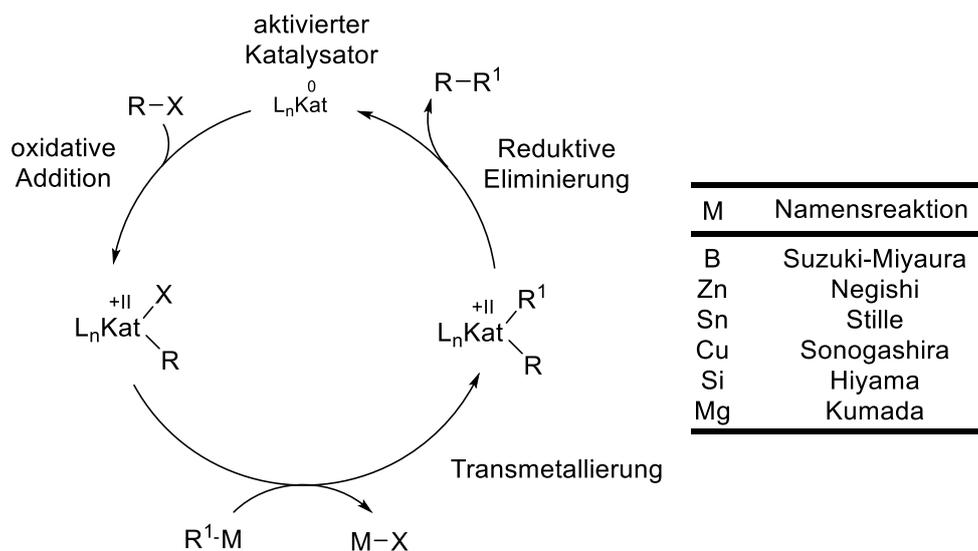
2,4-disubstituierten Oxazolen ist nicht direkt möglich, da die C⁴-Position die niedrigste Acidität aufweist. Die direkte C⁴-Funktionalisierung ist nur möglich, wenn die C²- und C⁵-Position bereits substituiert sind. Dennoch können die unterschiedlichen Aciditäten der C⁴- und C⁵-Position an 2-substituierten Oxazolderivaten geschickt ausgenutzt werden. Bei der Umsetzung von 2-substituierten 5-Bromoxazolen mit einem Überschuss LDA erfolgt die Migration des Bromatoms von der C⁵-Position auf die C⁴-Position (Schema 3.8).^[67] Formal handelt es sich um eine 1,2-Umlagerung des Bromatoms. Die Reaktion beginnt mit der LDA-vermittelten Lithiierung des 4-Bromoxazols **138**. Die lithiierte Spezies **139** reagiert mit dem Substrat **138** unter Bildung des 4,5-Dibromoxazols **140** und 5-Lithiooxazol **141**. Unter Rückbildung des Substrats **138** erfolgt ein zweiter Lithium-Halogen-Austausch zwischen den Intermediaten **140** und **141** zum lithiierten 4-Bromoxazol **142**. Die höhere Acidität der C⁵-Position stellt die Triebkraft der Halogen-Dance-Umlagerung dar. Wässrige Aufarbeitung ermöglicht die Isolierung des 2,4-disubstituierten Oxazols **143**. Eine reduktive Dehalogenierung über einen direkten Lithium-Halogen-Austausch über das 5-Lithiooxazol **144** zum dehalogenierten Oxazol **145** ist ebenfalls denkbar, aber der Reaktionspfad ist bei niedrigen Temperaturen kinetisch gehemmt.



Schema 3.8. Mechanismus der Halogen-Dance-Reaktion an Oxazolen.^[67]

Mit der Halogenfunktionalisierung an der sp²-hybridisierten C⁴-Position der Oxazole bieten sich Kreuzkupplungen als Verknüpfungsreaktion an. Kreuzkupplungen umfassen Kupplungsreaktionen zwischen einem Metallorganyl und einem Arylhalogenid, bei denen

metallorganisch katalysiert eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft wird. Die benötigten Metallorganylsubstrate sind über Metallierungen, Transmetallierungen, Halogen-Metallaustausch oder Metallinsertion in eine Halogen-Kohlenstoffbindung simpel und *in situ* darstellbar. Die meisten Kreuzkupplungen, welche in der organischen Synthesechemie eine Bedeutung haben, sind Palladium- oder Nickel-katalysiert.^[68] Die Bedeutung dieser Reaktionen als essentielles Werkzeug der Synthesechemie wurde durch die Vergabe des Nobelpreises im Jahr 2010 an Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki für ihre Entwicklungen an den Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen geehrt.^[69] Die heutige Vorstellung über den Mechanismus ist für alle Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen gleich (Schema 3.9): Der Katalysezyklus beginnt mit der Oxidativen Addition des Halogenaryls an den Katalysatorkomplex. Im nächsten Schritt erfolgt die Transmetallierung. Der organische Rest des Metallorganyls wird auf den Katalysator übertragen. Zuletzt wird der Katalysator in der reduktiven Eliminierung unter Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung regeneriert, um den Katalysekreislauf zu schließen.



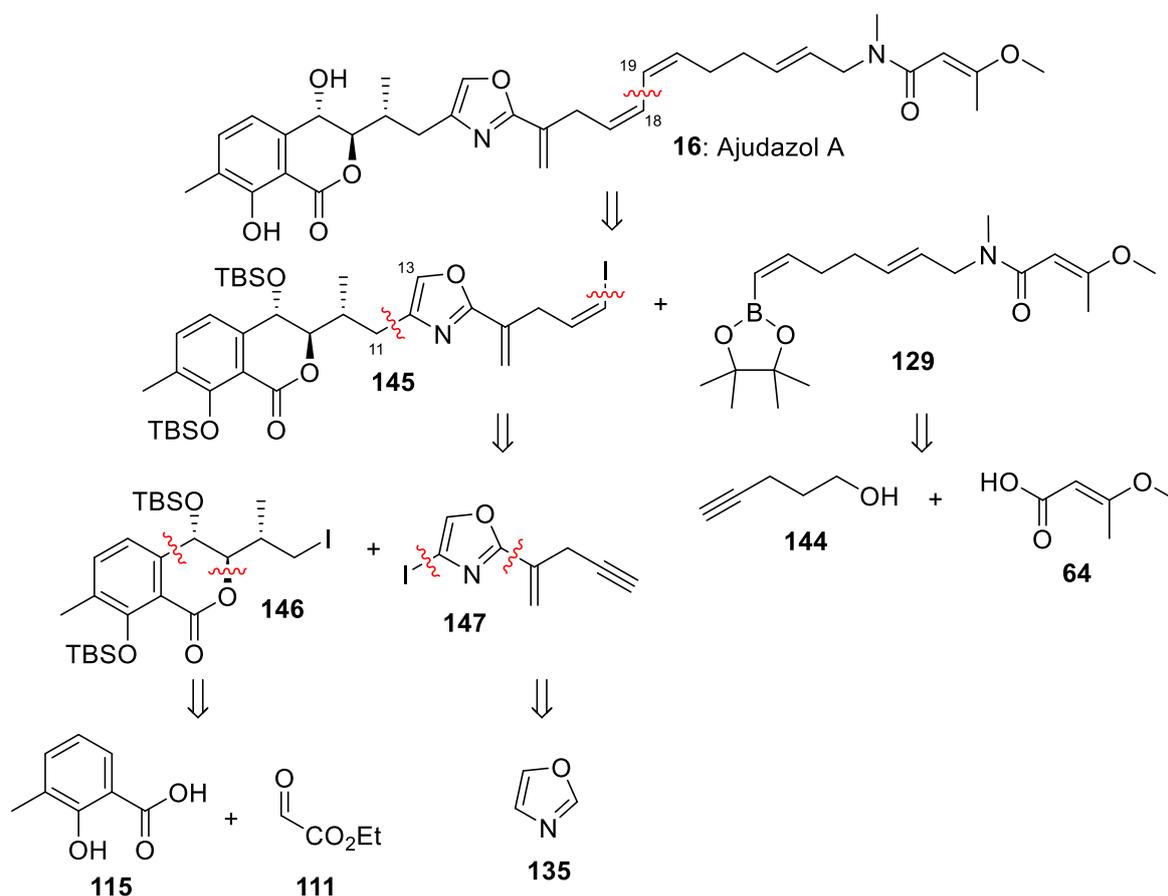
Schema 3.9. Allgemeiner Mechanismus der Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplung (M = Metall). Die verwendete Organometallverbindung bestimmt den Namen der Reaktion, benannt nach ihren Entdeckern.

Die metallorganischen Substrate können variiert werden und tolerieren, je nach verwendetem Metallorganyl, eine Vielzahl an funktionellen Gruppen. In Kombination mit den vielseitigen Darstellungsmethoden eignet sich die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung als attraktive Synthesemethode für die Endstufenverknüpfung einer modularen Totalsynthese.

3.2.2. Die Syntheseplanung für Ajudazol A

Die strategische Teilung des (*Z,Z*)-Diens und dem modularen Schnitt zwischen der C¹¹- und C¹²-Position erfordern die Einführung von funktionellen Gruppen als geeignete synthetische

Äquivalente für eine chemische Transformation (vgl. Schema 3.6). In der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) fand bereits eine Suzuki-Kreuzkupplung Anwendung, um das Ostfragment (**129**) mit dem restlichen Teil des Moleküls zu verbinden (s. Kap. 2.5.6, Schema 2.23). Die gleiche Strategie wird für die Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) übernommen (Schema 3.10). Pentinol **144** und die Methoxybutensäure **64** dienen als Ausgangsmaterial für die Synthese des Ostfragments (**129**). Die Verwendung von Boronat **129** als Metallorganyl erfordert das (*Z*)-Vinyljodid **145** als Kupplungspartner. Die Installation der β -Vinyljodidgruppe soll hier, analog zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**), aus der korrespondierenden Alkinylgruppe erfolgen. Grundsätzlich sollte daher zuerst die Kreuzkupplung des Oxazolfragments **146** mit dem Westfragment **145** über eine sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung durchgeführt werden, um potenzielle Selektivitätsprobleme zu vermeiden.



Schema 3.10. Retrosynthesebaum für die modulare Totalsynthese von Ajudazol A (**17**).

Für das Westfragment (**146**) wird die bereits angewandte *ortho*-Lithierungsstrategie aus der Ajudazol B-Totalsynthese übernommen,^[42] da sie mit ihrer hohen Selektivität eine zuverlässige Methode zur Darstellung von 8-Hydroxyisochromanonen bietet.^[70] Als Startmaterialien dienen 3-Methylsalicylsäure (**115**) und Ethylglyoxylat (**111**). Das Schlüsselfragment der Synthese stellt das Oxazolfragment **147** dar, da es als zentrales

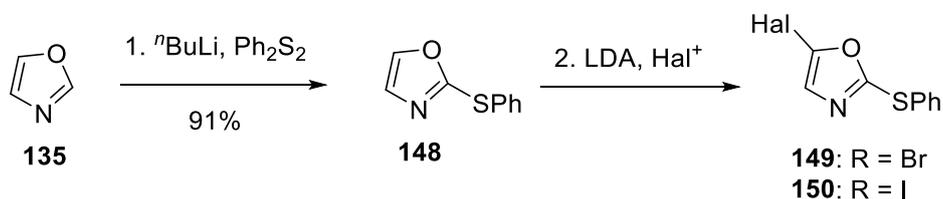
Verbindungsstück zwischen den Seitensystemen dient. Kommerziell erhältliches Oxazol (**135**) wird zuerst an der C²-Position funktionalisiert und anschließend an der C⁵-Position halogeniert. Die Halogen Dance Reaktion dient als Umlagerungstransformation vom 2,5-disubstituierten Oxazol zum korrespondierenden 4-Iodoxazol. Das Alkyljodid **146** wird *in situ* zu einem geeigneten Metallorganyl umgepolt, um die Oxazol-Isochromanon-Kreuzkupplung mit dem Aryliodid **147** zu ermöglichen.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. C⁴-Oxazolfunktionalisierung über die Halogen-Dance-Reaktion

Über Alkylkreuzkupplungen mit Heteroaromaten, insbesondere Oxazolen, ist bisher wenig bekannt; daher wurden als Erstes Studien zur Realisierbarkeit des Synthesepfades durchgeführt.^[71] Kommerziell erhältliches Oxazol (**135**) wurde zuerst über eine ⁿBuLi vermittelte Deprotonierung und Diphenyldisulfid als Elektrophil zum Thioether **148** umgesetzt, welcher LDA-vermittelt an der C⁵-Position halogeniert wurde (Tabelle 4.1).^[72] Entgegen dem Originalprotokoll gelang die Bromierung mit CBr₄ mit einer Ausbeute von 37% für Produkt **149** (Eintrag 1).^[73] Die Verwendung von frisch umkristallisiertem NBS (in CHCl₃) konnte die Ausbeute auf 57% steigern (Eintrag 2). Eine analoge Halogenierung wurde mit NIS als Elektrophil durchgeführt und lieferte deutlich bessere, sowie reproduzierbare Ausbeuten zum Produkt **150** (Eintrag 3).^[74] Der Wechsel auf elementares Iod als Halogenelektrophil lieferte eine exzellente Ausbeute von über 90% (Eintrag 4).

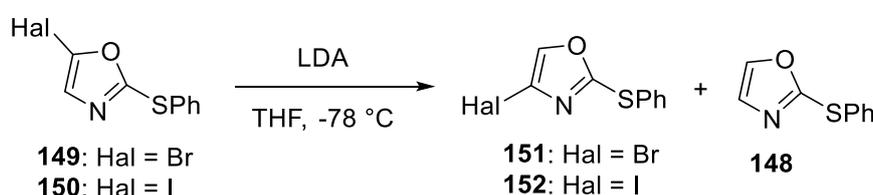
Tabelle 4.1. Thioethersynthese über C²-Funktionalisierung von Oxazol (**135**) und erster Versuch zur C⁵-Bromierung. Bedingungen: 1. **135** (1.00 Äquiv.), ⁿBuLi, (1.20 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, dann Ph₂S₂ (1.40 Äquiv.), 1 h → r.t., 43 h, 91%. 2. **148** (1.00 Äquiv.), LDA (1.10 Äquiv.), THF, -78 °C, 30 min, dann E⁺ (1.10 Äquiv.), 1 h.



Eintrag	Hal ⁺	Produkt	Ausbeute
1	CBr ₄	149	37%
2	NBS	149	57%
3	NIS	150	70%
4	I ₂	150	91%

Die erfolgreiche C⁵-Halogenierung am Arylthiooxazol **148** ebnete den Weg zur Untersuchung der Halogen-Dance-Reaktion zur C⁴-Funktionalisierung (Tab. 4.2). Das 4-Bromoxazol **151** war über die Halogen-Dance-Reaktion mit exzellenten Ausbeuten effizient ohne Nebenprodukte zugänglich (Eintrag 1), aber erwies sich als reaktionsträge in Aryl- und Alkyl-Kreuzkupplungen.^[47,71] Die erste Umsetzung des iodierten Analogons **150** ergab ohne Additive lediglich nur 21% des gewünschten 4-Iodoxazols **152** und 63% des dehalogenierten Produktes **148** (Eintrag 2). Gleichzeitig wurden Spuren des Ausgangsmaterials **150** isoliert, welche auf einen unvollständigen Umsatz der Reaktion hindeutete. Eine Erhöhung der LDA-Äquivalente führte zwar zu einem vollständigen Umsatz, aber vergleichbaren Ausbeuten (Eintrag 3).

Tabelle 4.2. Halogen-Dance-Reaktion an den Halogenoxazolen **149** und **150**.

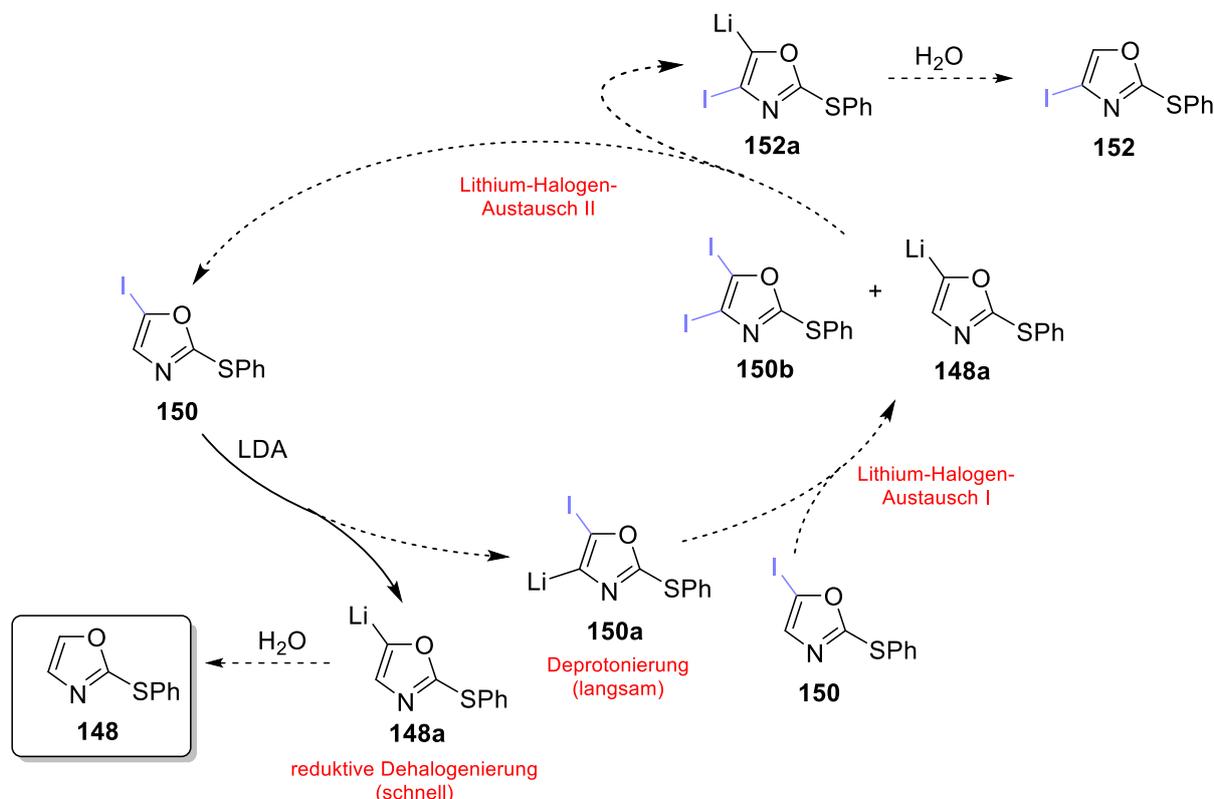


Eintrag	Substrat	Additiv (Äquiv.)	LDA (Äquiv.)	Reaktions- zeit	Ausbeute
1	149	–	1.30	50 min	151 (89%)
2	150	–	1.30	50 min	152 (23%), 148 (63%),
3	150	–	1.30	50 min	152 (25%), 148 (70%)
4	150	149 (0.10)	1.30	60 min ^[a]	152 (88%) ^[b] , 148 (10%)

^[a] Zugabezeit der LDA-Lösung. ^[b] enthält ≈ 8% des 4-Bromoxazols **151** als Verunreinigung (GC/MS-Analyse).

Die deutlich geringere Ausbeute an Iodoxazol **152** und das Auftreten des dehalogenierten Hauptproduktes **148** deuten auf eine reduktive Dehalogenierung an der C⁵-Position als dominierende Konkurrenzreaktion hin. Formal handelt es sich bei der reduktiven Eliminierung um einen Lithium-Halogen-Austausch. Deprotonierungen sind im Vergleich zu Lithium-Iod-Austauschreaktionen kinetisch benachteiligt,^[75] daher läuft die Deprotonierung des Substrats **150** zum Intermediat **150a** deutlich langsamer ab (Schema 4.1). Bei der Halogen Dance Reaktion handelt es sich um eine autokatalytische Reaktion, da das Substrat selbst als Katalysator dient: Das deprotonierte Substrat **150a** initiiert einen Lithium-Halogen-Austausch mit **150** zum Dihalogenoxazol **150b** und der dehalogenierten Spezies **148a**. Ein zweiter Austausch zwischen diesen beiden Intermediaten führt zur Bildung des thermodynamisch stabileren Carbanions **152b** und Regeneration des Substrates **150**. Für den Reaktionsmechanismus des Katalysezyklus müssen das Substrat **150** und seine deprotonierte Spezies **150a** gemeinsam in Lösung vorliegen, allerdings ist diese Bedingung aufgrund der schnelleren reduktiven Dehalogenierung nicht erfüllt. Für eine selektive und

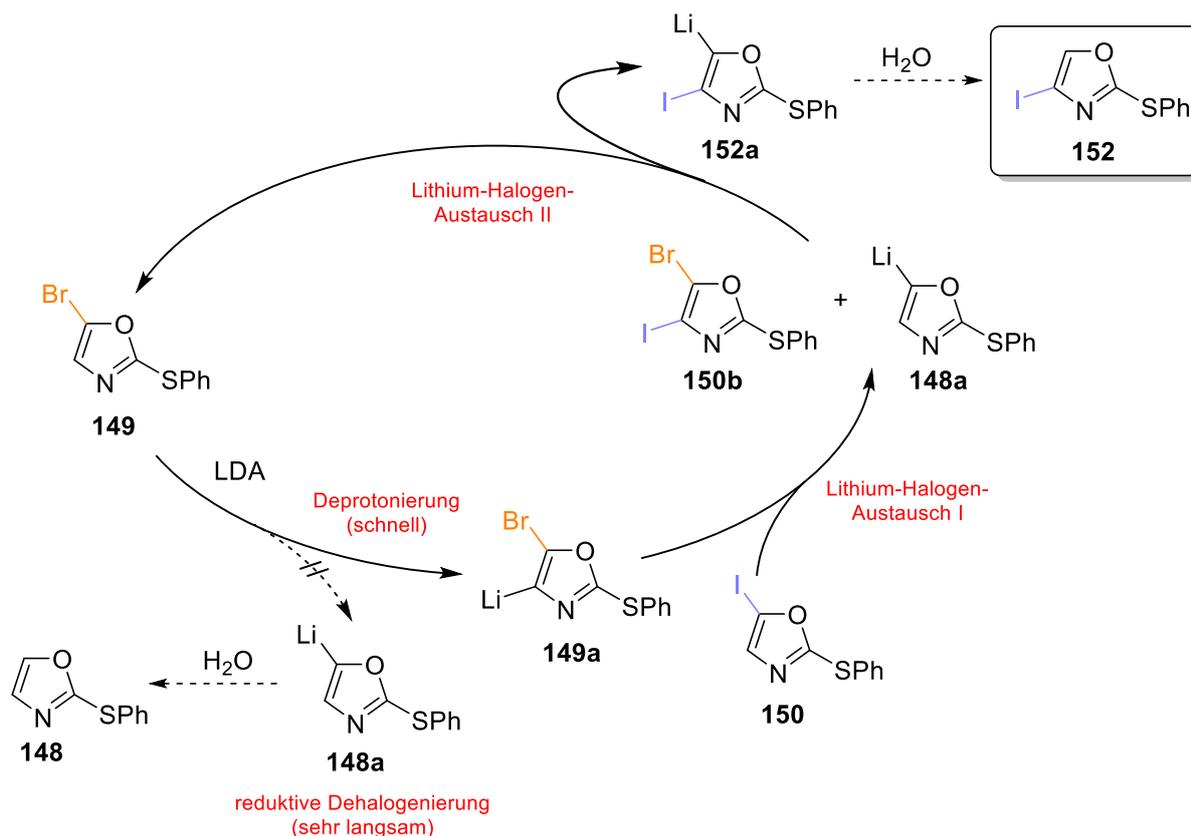
effizientere Bildung des gewünschten Produktes **152** muss der Lithium-Iod-Austausch am Substrat **150** unterdrückt werden.



Schema 4.1. Postulierter Mechanismus der Halogen Dance Reaktion am 5-Iodoxazol **152** ohne Additiv.^[73] Im Gegensatz zu den 5-Bromoxazolen (vgl. Schema 3.8) verläuft der Lithium-Halogen-Austausch schneller als die Deprotonierung an der C⁴-Position.

Die Zugabe vom Bromoxazol **149** als katalytisches Additiv führte zu einer erheblichen Ausbeutesteigerung des gewünschten 4-Iodoxazols **152** und die dominierende Konkurrenzreaktion konnte fast vollständig unterdrückt werden (Eintrag 4).^[73] Lediglich 10% des dehalogenierten Produktes **148** wurden isoliert und das gewünschte 2,4-disubstituierte Oxazol **152** wurde mit einer Ausbeute von 81% gewonnen. Mit einer höheren Bindungsdissoziationsenergie der Brom-Kohlenstoffbindung ($D_{298}^0(\text{CH}_3\text{CH}-\text{Br}) = 338.3 \pm 3.1 \text{ kJ mol}^{-1}$) als die Iod-Kohlenstoff-Bindung ($D_{298}^0(\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{I}) = 259.0 \pm 4.1 \text{ kJ mol}^{-1}$) ist der Lithium-Halogen-Austausch an Arylbromiden kinetisch gehemmt.^[76] Zusätzlich erhöht die höhere Elektronegativität des Bromatoms die Acidität der C⁴-Position. Die Deprotonierung des Additivs **149** zum Intermediat **149a** erfolgt selektiv unter einer langsamen Zugabe der LDA-Lösung und dient als Katalysator für diese Reaktion (Schema 4.2). Ein Lithium-Halogen-Austausch von Katalysatorspezies **149a** mit dem Substrat **150** führt zur Bildung der beiden gemischten Oxazole **150b** und **148a**. Analog zu Schema 4.1 bildet sich anschließend das thermodynamisch stabilere 4-Iodoxazol **152a** unter Rückbildung des katalytischen Additivs **149**.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.2. Postulierter Mechanismus der Halogen-Dance-Reaktion am 5-Iodoxazol **150** mit dem Additiv **149**.^[73] Langsame Zugabe der LDA-Lösung garantiert eine selektive Deprotonierung des Bromoxazols **149** und unterdrückt die Bildung des monosubstituierten Oxazols **148** als dominierendes Nebenprodukt.

Die jeweils unterschiedlichen R_f -Werte des Ausgangsmaterials und der entstandenen Produkte ermöglichten die problemlose säulenchromatographische Aufreinigung. Das ebenfalls entstandene 4-Bromoxazol **151** konnte nicht vom Produkt **152** abgetrennt werden, da beide Substanzen einen identischen R_f -Wert besitzen. Die regioisomeren Halogenoxazole unterscheiden sich nicht nur in ihrem chromatographischen Laufverhalten, sondern auch in ihren NMR-spektroskopischen Eigenschaften: Die Wanderung des Iodsubstituenten am Oxazolsystem ist besonders anschaulich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen (Abb. 4.1): Mit 7.31 ppm zeigt das H^4 -Signal des 5-Iodoxazols **152** eine Hochfeldverschiebung. Das H^5 -Signal des 4-Iodoxazols **154** befindet sich nach der Halogen-Dance-Reaktion im Tieffeld bei 7.65 ppm.

Ergebnisse und Diskussion

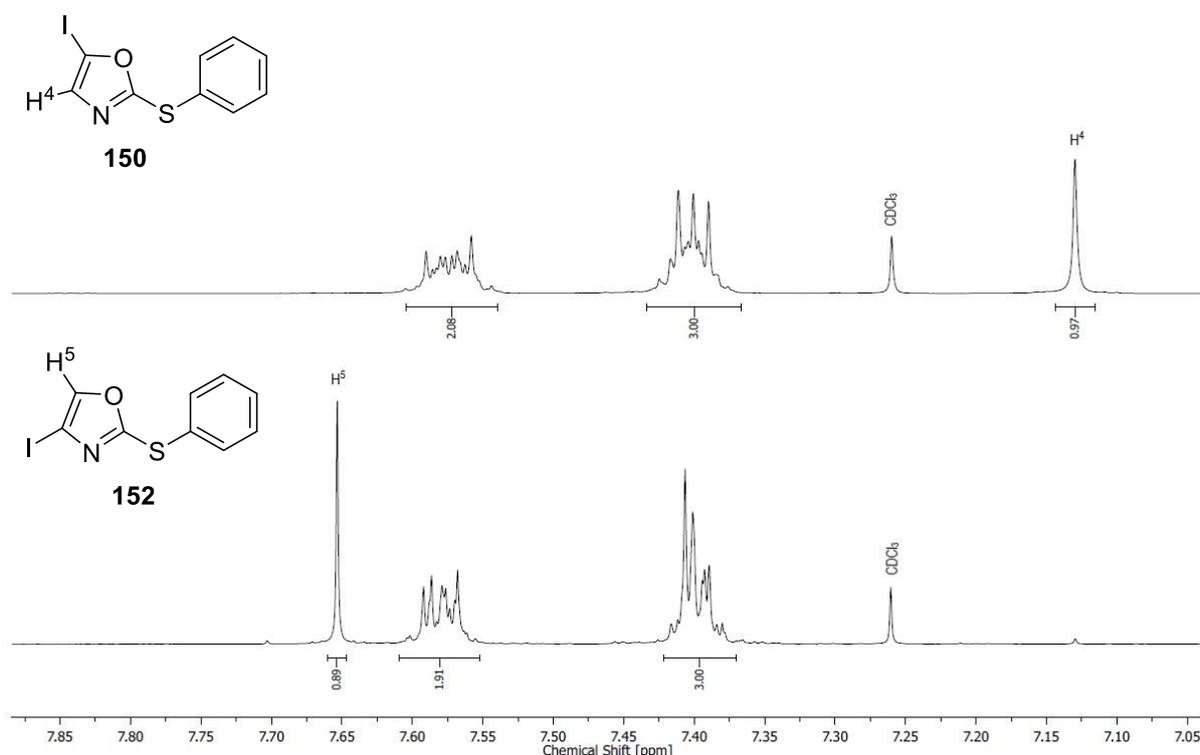
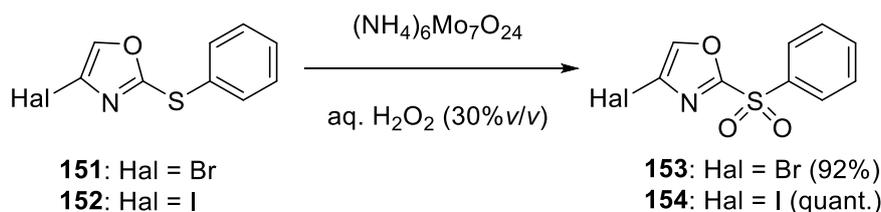


Abbildung 4.1. Vergleich der Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren von 5-Iodoxazol **150** (300 MHz, CDCl₃) und 4-Iodoxazol **152** (400 MHz, CDCl₃). Die Umlagerung des Iodatoms ist eindeutig an den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen im aromatischen Bereich zu erkennen.

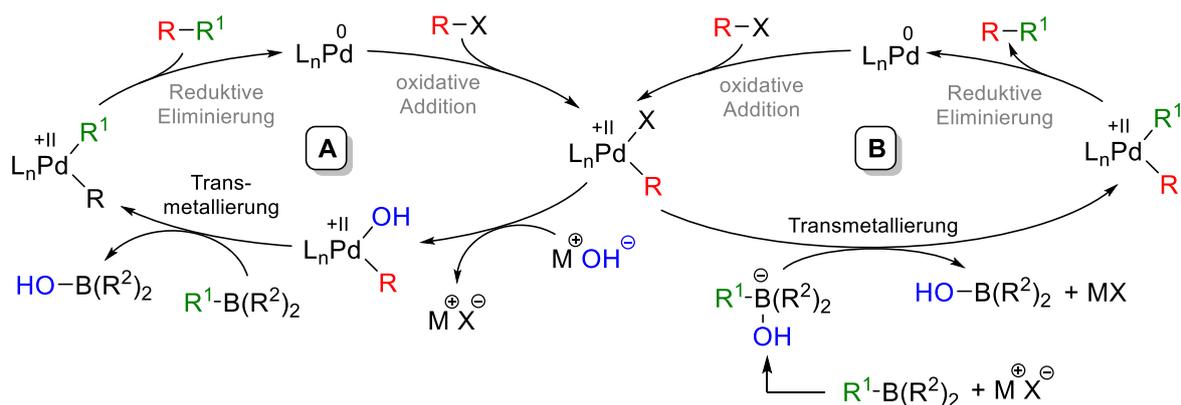
Nachdem das 4-Iodoxazol **152** in ausreichenden Mengen dargestellt werden konnte, wurde die Thioethergruppe zum jeweiligen Sulfon oxidiert (Schema 4.3).^[72] Die Oxidation erfolgte gemäß einem Standardprotokoll mit wässriger H₂O₂-Lösung (30% v/v) und Ammoniummolybdat in EtOH mit quantitativer Ausbeute. Die Sulfonylgruppe an der C²-Position dient als Abgangsgruppe für den eigentlichen Substituenten und kann zu einem späteren Zeitpunkt mit einem Lithiumorganyl substituiert werden. Strategien zur C²-Funktionalisierung über die Sulfonylgruppe wurden von *J. P. Götz* untersucht.^[77] In den ersten Kreuzkupplungsversuchen wies das Oxazol **153** eine geringe Reaktivität auf.^[47] Erste Kreuzkupplungsversuche mit dem Iodanalogon **154** ergaben deutlich höhere Ausbeuten.^[71]



Schema 4.3. Oxidation der Phenylthioether **151** und **152** zu den Sulfonen **153** und **154**.^[72] Bedingungen: 30% v/v aq. H₂O₂, (NH₄)₆Mo₇O₂₄ (2.20 Äquiv.), EtOH, 0 °C → r.t., über Nacht.

4.2. Erste Untersuchungen zur sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen

Die erfolgreiche Installation des C^4 -Iodosubstituenten zu 2,4-disubstituierten Oxazolen über die Halogen-Dance-Reaktion ebnete den Weg zur Evaluierung der sp^3 - sp^2 -Kreuzkupplung an 4-Iodoxazolen.^[78] Das am besten entwickelte Kreuzkupplungsverfahren ist die Suzuki-Kreuzkupplung, da der allgemein akzeptierte Reaktionsmechanismus dieser Reaktion am besten erforscht ist (Schema 4.4).^[79] Analog zu den anderen Kreuzkupplungsreaktionen (vgl. Schema 3.9) beginnt der Katalysezyklus mit der oxidativen Addition eines Organohalogenids an den Katalysator und endet mit der reduktiven Eliminierung. Die Suzuki-Reaktion verwendet Organoborane als Transmetallierungsreagenz, die eine Vielzahl funktioneller Gruppen tolerieren und in der Regel eine hohe Stabilität gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit aufweisen. Für den Ablauf der Reaktion ist der Einsatz einer Base entscheidend, denn diese ermöglicht erst den Organylgruppentransfer in der Transmetallierung. Im Transmetallierungsschritt sind grundsätzlich zwei Reaktionspfade denkbar:^[80] der Oxo-Palladium-Reaktionsweg (A) und der Boronat-Reaktionsweg (B). Im Reaktionspfad A wird das Halogenid-Ion X^- aus der Koordinationssphäre des Katalysators durch ein Hydroxid-Ion verdrängt, um anschließend den Organylrest des Organoborans auf den Pd^{II} -Komplex zu übertragen. Im alternativen Reaktionsweg B erfolgen die Quarternierung des Organoborans und eine konzertierte Substitution des Halogenid-Liganden durch den Boronatkomplex. Triebkraft der Transmetallierung stellt in beiden Reaktionspfaden die hohe Bindungsstärke der Bor-Sauerstoffbindung dar. Theoretische Berechnungen beider Reaktionswege lieferten uneindeutige Ergebnisse, dennoch scheint der Reaktionspfad A den primären Reaktionsweg zu bilden.^[81]



Schema 4.4. Reaktionspfade der Suzuki-Kreuzkupplung.^[80] A: Oxo-Palladium-Reaktionsweg. B: Boronat-Reaktionsweg.

Alkylborverbindungen können ebenfalls in der Suzuki-Kreuzkupplung verwendet werden. Kreuzkupplungen mit Alkylsubstraten konnten sich in der chemischen Synthese bisher nicht vollständig durchsetzen, da viele Nebenreaktionen und -produkte (z.B. Isomerisierungen und Eliminierungen) auftreten können. Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen fanden

bereits Anwendung in einigen Totalsynthesen, daher erschien diese Reaktion die vielversprechendste Methode zur Realisierung einer sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung.^[82] Die β -Alkyl-Kreuzkupplung ist an Oxazolsystemen bisher noch nicht beschrieben worden, daher waren genaue Reaktionsbedingungen für eine erfolgreiche Synthese unbekannt. Zur Untersuchung geeigneter Bedingungen wurde in den ersten Versuchen Phenethylboronsäure (**155**, Abb. 4.2) als sp^3 -hybridisiertes Modellsystem gewählt, da es kommerziell erhältlich ist und bereits in zahlreichen Kreuzkupplungsreaktionen verwendet wurde.^[83] In diesen Studien erwies sich $Pd(dppf)Cl_2$ (**156**) mit seinem niedrigen Bisswinkel als Katalysator der Wahl.

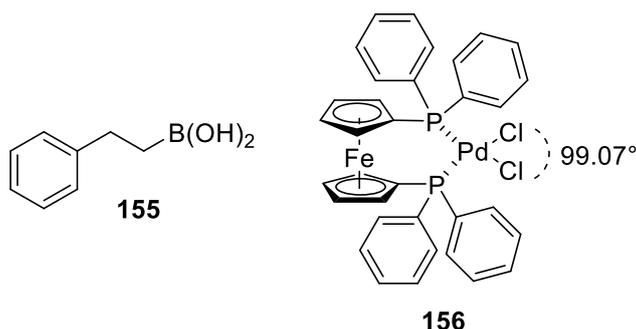
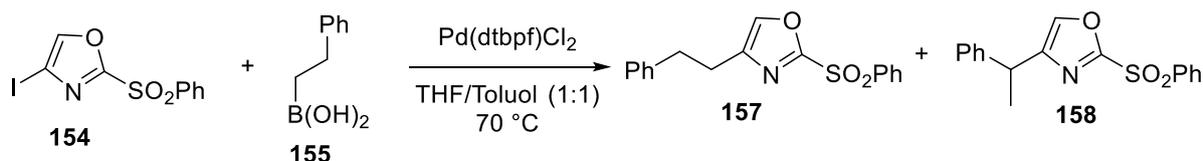


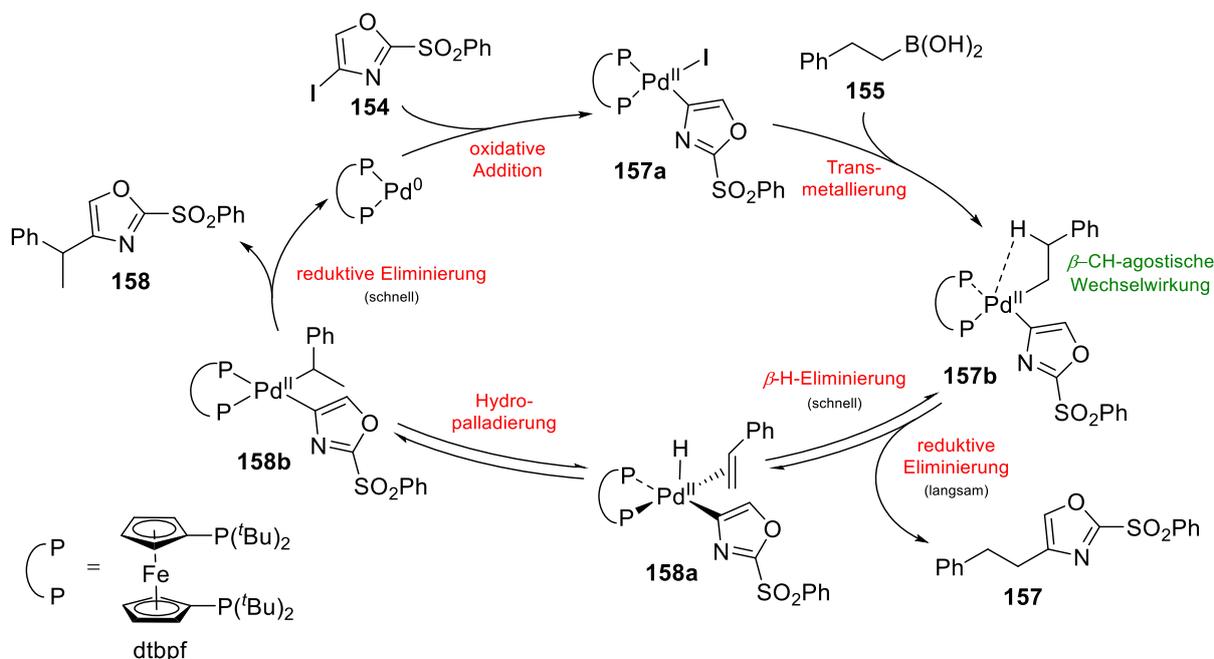
Abbildung 4.2. Strukturdarstellung von Phenethylboronsäure (**155**) und $Pd(dppf)Cl_2$ (**156**).^[83]

Bei Alkylkreuzkupplungen hat die Wahl des Katalysators entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf, da sp^3 -hybridisierte Organometallverbindungen zur β -Hydrideliminierung neigen. Der Einsatz von chelatisierenden Phosphanliganden – wie **156** – kann diese unerwünschte Nebenreaktion unterdrücken. Weiterhin ist der Bisswinkel des Katalysators entscheidend,^[84] der bei $Pd(dppf)Cl_2$ auf 99.07° mittels Röntgenbeugung bestimmt wurde.^[85] Ein geeigneter Bisswinkel favorisiert die *cis*-Geometrie der Liganden am Metallzentrum und bringt die Kupplungspartner in räumliche Nähe, sodass die reduktive Eliminierung gegenüber der β -Hydrideliminierung bevorzugt stattfindet. $Pd(dtbbpf)Cl_2$ stellt eine verwandte Katalysatorspezies von $Pd(dppf)Cl_2$ dar, mit der eine erfolgreiche Kreuzkupplungsreaktion zwischen Oxazol **154** und Alkylboronsäure **155** durchgeführt werden konnte (Schema 4.5).^[71] Die beiden entstandenen Regioisomere **157** und **158** konnten chromatographisch nicht getrennt werden, konnten aber über die NMR-Daten im Verhältnis 1:3 (**159:160**) bestimmt werden.



Schema 4.5. Erste erfolgreiche sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung an Oxazolen mit dem Modellsystem **157**.^[71] Bedingungen: **154** (1.00 Äquiv.), $Pd(dtbbpf)Cl_2$ (0.10 Äquiv.), **155** (2.00 Äquiv.), 2.0M aq. Na_2CO_3 , THF/Toluol (1:1), 70 C, 18h, 36%. Das Produktverhältnis wurde 1H -NMR-spektroskopisch ermittelt (**157:158** = 1:3).

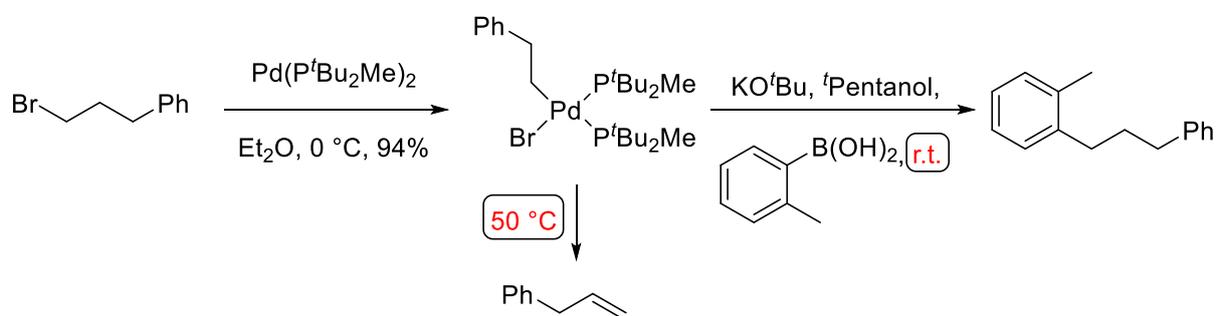
Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung, sowie HSQC- und HMBC-Spektren ermöglichten die Strukturaufklärung der Konstitutionsisomere. Das Hauptprodukt **158** ist ein unerwartetes Konstitutionsisomer, welches über eine β Hydrideliminierung entstanden sein muss. Daher wird folgender Mechanismus angenommen (Schema 4.6): Nach der oxidativen Addition des Aryliodids **154** an den Pd⁰-Katalysator zu Arylkomplex **157a** folgt die Transmetallierung zum Dialkylkomplex **157b**. Eine reduktive Eliminierung führt zum erwarteten Produkt **157**, allerdings ist ein zweiter Reaktionspfad möglich: Über eine β -C,H-agostische Wechselwirkung zwischen dem Metallzentrum und dem β -H-Atom des Alkyliganden kann sich alternativ der Hydrido- μ^2 -Olefinkomplex **158a** bilden. Eine darauffolgende Hydrometallierung bildet den Alkylkomplex **158b**, welcher nach der reduktiven Eliminierung das unerwartete Hauptprodukt **158** liefert. Hydrometallierungen favorisieren üblicherweise die Bildung des Anti-Markownikow-Produktes (vgl. Hydroborierung mit BH₃ an einfach substituierten Olefinen: Anti-Markownikow-Produkt: Markownikow-Produkt \approx 94:6),^[86] daher müssen sich die Schritte von Alkylkomplex **157b** zu Komplex **158b** in einem schnellen Gleichgewicht befinden. Da Produkt **157** das Anti-Markownikow- und Produkt **158** das Markownikow-Produkt darstellen, muss die reduktive Eliminierung am Komplex **158b** wesentlich schneller stattfinden als am Komplex **157b**. Diese Annahme ist auf den höheren sterischen Anspruch des isomerisierten Alkyliganden zurückzuführen, denn der höhere sterische Druck begünstigt die reduktive Eliminierung.



Schema 4.6. Postulierter Mechanismus für die Bildung der Produkte **157** und **158**. Die Isomerisierung von Komplex **157b** zu Komplex **158b** befindet sich in einem schnellen Gleichgewicht. Für die Bildung des Olefinkomplexes **158a** kann ein assoziativer Mechanismus angenommen werden.

Ergebnisse und Diskussion

Dieser erste erfolgreiche Kreuzkupplungsversuch mit dem Oxazol **154** und Phenethylboronsäure (**155**) führte zu einem unerwarteten Nebenprodukt, aber demonstrierte die Realisierbarkeit einer Alkyl-Kreuzkupplung an 4-Iodoxazolen. Der Einsatz von (dtbpf) als starker σ -Donorligand ermöglicht eine effiziente oxidative Insertion des Katalysatorkomplexes in ein träges Reaktionszentrum, allerdings stellt die β -Hydrideliminierung ein signifikantes Problem dar. In mechanistischen Studien von Fu *et al.* konnte eine thermische Abhängigkeit der β -Hydrideliminierung beobachtet werden. Mit starken σ -Donorliganden (P^tBu_2Me) am Pd-Komplex gelang die oxidative Addition eines Alkylbromids an den Pd-Komplex selbst bei niedrigen Temperaturen (s. Schema 4.7).^[87] In den Studien war die reduktive Eliminierung bei niedrigen Temperaturen favorisiert, während die β -Hydrideliminierung erst bei Temperaturen ab 50 °C dominierte.



Schema 4.7. Thermische Abhängigkeit der β -Hydrideliminierung und der reduktiven Eliminierung.

Dieser Befund unterstreicht die kritische Rolle von starken σ -Donorliganden und der Reaktionstemperatur. Sterisch gehinderte Liganden sollen die reduktive Eliminierung favorisieren, aber begünstigen bei hohen Temperaturen ebenfalls die Bildung von dreifach-koodinierten Pd^{II}-Addukten. Weiterhin liefert eine höhere Temperatur die benötigte Aktivierungsenergie E_A . Die Aktivierungsenergie der oxidativen Addition kann als Funktion des Bisswinkels betrachtet werden (Abb. 4.3).^[88] Mit größerem Bisswinkel sinkt die E_A und sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit der oxidativen Addition als auch der reduktiven Eliminierung nehmen zu.

Ergebnisse und Diskussion

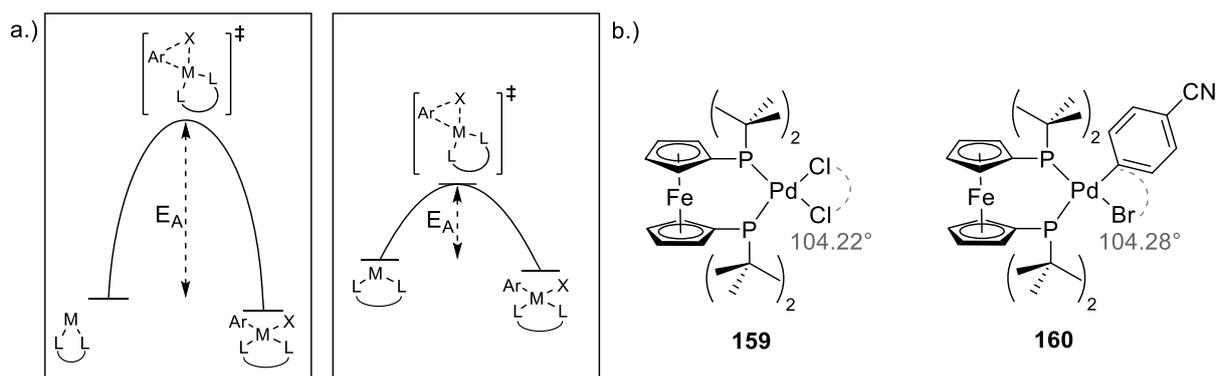
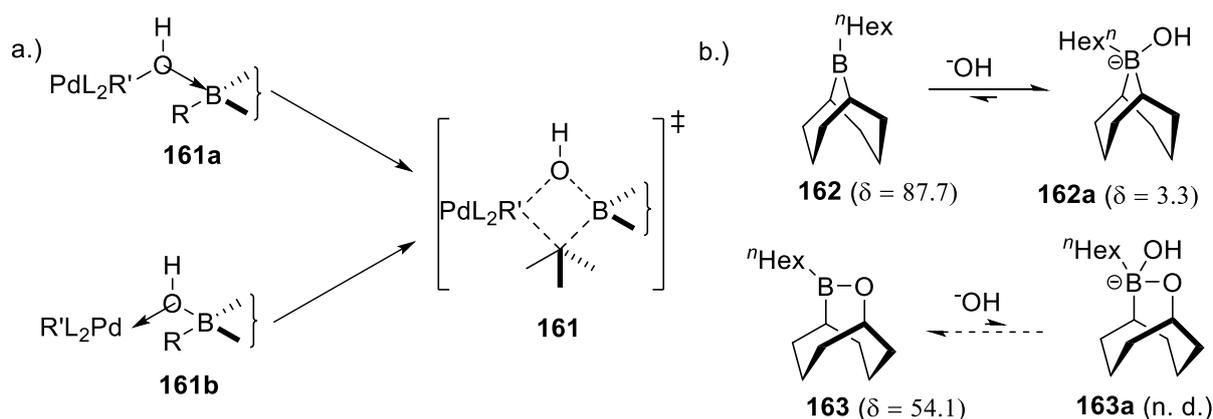


Abbildung 4.3. a.) Aktivierungsenergie E_A (Strichlinie) als Funktion des P–M–P-Bisswinkels (qualitativ). b.) $Pd(dtbpf)Cl_2$ (**159**) mit Bisswinkel und Arylpalladiumbromidkomplex (**160**) mit $Ar-Pd-Br$ -Bindungswinkel.

Mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse von $Pd(dtbpf)Cl_2$ (**159**) konnte einen Bisswinkel von 104.22° bestimmt werden.^[89] Damit besitzt dieser Katalysator nicht nur den größten P–Pd–P-Winkel aller Bisphosphinoferrocen-Komplexe, sondern der Katalysatorbisswinkel entspricht auch dem Winkel des Produktkomplexes **160** (104.28°), welcher von Hartwig *et al.* dokumentiert wurde.^[90] Daher sollte die Aktivierungsenergie für die oxidative Addition relativ niedrig liegen und eine Umsetzung bei niedrigen Temperaturen möglich sein. Da $Pd(dtbpf)Cl_2$ das optimale Katalysatorsystem repräsentiert, muss der Transmetallierungsschritt optimiert werden.

Theoretische Untersuchungen der Transmetallierung in der Suzuki-Miyaura-Reaktion zeigen eine sehr hohe Aktivierungsbarriere für eine „basenfreie“ Transmetallierung.^[80] Für den Mechanismus wird daher eine vierzentriger Übergangszustand **161** mit Drei-Zentren-Zwei-elektronen-Bindungen und Hydroxo- μ^2 -Verbrückung angenommen (Schema 4.8a). Der Übergangszustand entsteht entweder durch Adduktbildung des Bororganyls mit $R^1L_2Pd(OH)$ (**161a**, Oxo-Pd-Reaktionsweg) oder durch Koordination eines Hydroxyborans an den Pd^0 -Komplex (**161b**, Boronat-Reaktionsweg, vgl. Schema 4.4). Der Zerfall des Übergangszustandes **161** initiiert den Alkylgruppentransfer über einen $S_E2(coord)$ -Mechanismus.^[79,91] Jüngere Studien aus dem Jahr 2011 bezeichnen die Adduktbildung als Schlüsselkomplex für die Transmetallierung von Bororganylen und gleichzeitig eine Beschleunigung der reduktiven Eliminierung.^[81] Gemäß dieser Ergebnisse muss der Übergangszustand für Bororganyle mit höherer Lewis-Acidität leichter zugänglich sein. Tatsächlich konnte in mechanistischen Studien eine höhere Reaktivität vom *B*-Hexyl-9-BBN (**162**) im Vergleich zum korrespondierenden 9-OBBD-Derivat (**163**) beobachtet werden, da Alkylboran **162** in THF mit NaOH hauptsächlich als Boranatkomplex **162a** vorliegt (Schema 4.8b). Beim Borinsäurederivat **163** konnte keine wesentliche Bildung des Borinatkomplexes **163a** beobachtet werden.

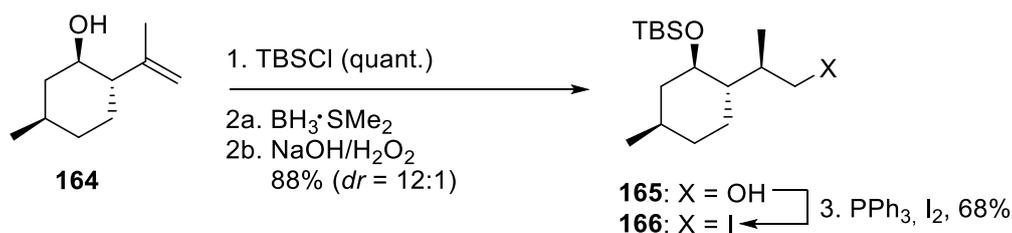
Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.8. a.) Bildung des Übergangszustandes **161** bei der Transmetallierung in der Suzuki-Miyaura-Kupplung. b.) Komplexe Gleichgewichte von 9-Hexyl-BBN (**162**) und 10-Hexyl-OBBD (**163**) mit den chemischen Verschiebungen der unterschiedlichen Spezies im ${}^{11}\text{B}$ -NMR-Spektrum.

4.3. Erweiterte Studien zur sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen

Ein Organoboran-Modellsystem sollte für erweiterte Studien eine bessere Transmetallierung und auch einen effizienten Umsatz bei niedrigen Temperaturen ermöglichen. Da sowohl ein Einfluss des aromatischen Systems des kommerziell erhältlichen Testsystems **155** als auch die Abwesenheit der β -Methylgruppe auf die β -Hyrideliminierung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde ein Modellsystem aus kommerziell erhältlichem (–)-Isopulegol (**164**) über drei Stufen synthetisiert (Schema 4.9). Nach Silylierung der Alkoholfunktion wurde die Alkenylgruppe über eine Hydroborierung zum Alkohol **165** umgesetzt und in einer Appel-Reaktion zum Alkyljodid **166** transformiert.

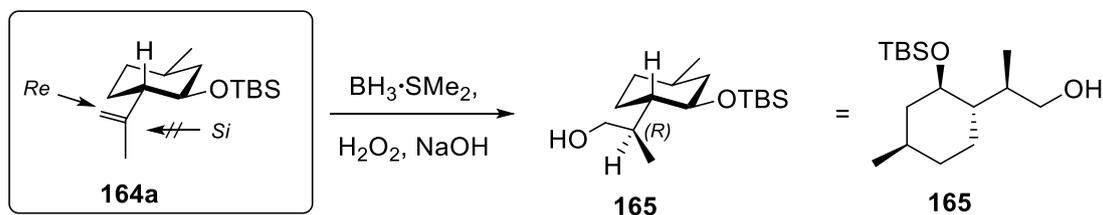


Schema 4.9. Synthese von Modellsystem **166**. Bedingungen: 1. **164** (1.00 Äquiv.) TBSCl (1.50 Äquiv.), Imidazol (1.50 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 16 h, quant. 2a. **165** (1.00 Äquiv.), $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.50 Äquiv.), THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 3 h, 2b. aq. NaOH (7.5M, 3.00 Äquiv.)/ H_2O_2 (30% v/v, 3.00 Äquiv.), $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ 88% ($dr = 12:1$). 3. **165** (1.00 Äquiv.), PPh_3 (1.70 Äquiv.), I_2 (1.50 Äquiv.), Imidazol (3.00 Äquiv.), 2.5 h, 68%.

Die Diastereoselektivität der Hydroborierung von (–)-Isopulegol (**164**) ist bekannt und wird hauptsächlich von sterischen Einflüssen bestimmt.^[92] Die konformative Anordnung des Ringsystems ist in Schema 4.10 dargestellt: Zur Minimierung der 1,3-Allylspannung richten sich in allylischen Systemen die kleinsten Substituenten in der Doppelbindungsebene aus.^[93] Da es sich beim Proton um den kleinsten Substituenten handelt, liegt hauptsächlich die energetisch favorisierte Konformation **164a** vor. Die faciale Selektivität der Addition des

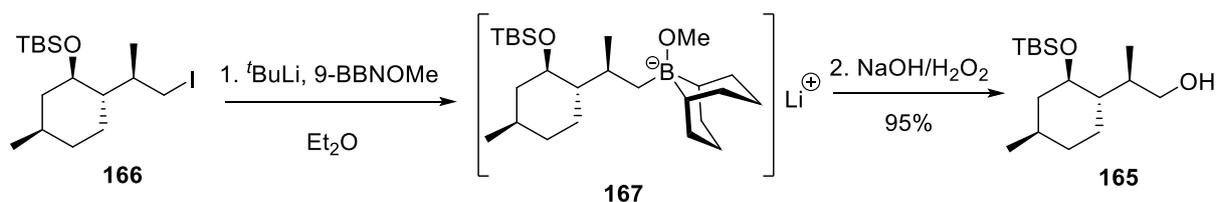
Ergebnisse und Diskussion

Borans aus dem sterischen Anspruch der Silylethergruppe. Durch den großen Substituenten ist die *Si*-Seite der Doppelbindung abgeschirmt, sodass die Addition von der weniger sterisch gehinderten *Re*-Seite erfolgt.



Schema 4.10. Erklärung der diastereoselektiven Hydroborierung von (–)-Isopulegol (**164**): Aufgrund Minimierung der 1,3-Allylspannung stellt **164a** die stabilste Konformation dar. Die Addition des Borans erfolgt von der weniger sterisch gehinderten *Re*-Seite.

Um das Alkylidiod **166** in ein geeignetes Transmetallierungsreagenz umzuwandeln, war eine Lithium-Austausch-Reaktion mit darauffolgender Transmetallierung notwendig. Da 9-BBN-Derivate eine höhere Lewis-Acidität – und somit effizientere Transmetallierungseigenschaften (vgl. Schema 4.8) – aufweisen, erfolgte zuerst die Lithiierung in Diethylether in Anwesenheit von MeO-9-BBN (Schema 4.11).

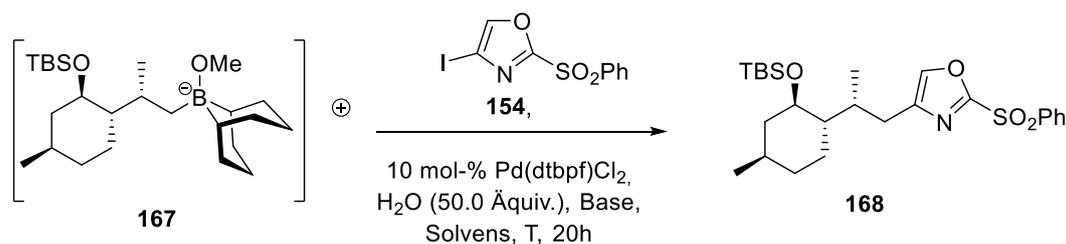


Schema 4.11. *In situ*-Darstellung von Boranat **167** und indirekter Nachweis mittels oxidativer Hydrolyse. Bedingungen: 1. **166** (1.00 Äquiv.), $t\text{BuLi}$ (2.00 Äquiv.), 9-BBNOMe (1.10 Äquiv.), Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 1 h, 2. aq. NaOH (7.5M, 3.00 Äquiv.)/ H_2O_2 (30% v/v, 3.00 Äquiv.), $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 1 h.

Da die direkte Hydroborierung des korrespondierenden Alkens mit 9-BBN scheiterte, war der Umweg über das Iodid **166** notwendig. Die oxidative Hydrolyse mit NaOH und H_2O_2 diente als hinreichender Nachweis der Borspezies **167** und lieferte den Alkohol **165** in einer Ausbeute von 95%. Mit der erfolgreichen *in situ*-Darstellung und Nachweis des 9-BBN-Derivats **167** konnten die Studien zur $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kreuzkupplung mit Oxazol **154** fortgesetzt werden. $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ erwies sich als ideales Katalysatorsystem, daher wurde der Einfluss von Lösungsmitteln, Base, Additiven und Reaktionstemperatur untersucht (Tabelle 4.3).

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.3. Untersuchung der geeigneten Bedingungen für eine sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung an Oxazolen.
Bedingungen: **167** (1.40 Äquiv.), **154** (1.00 Äquiv.), Pd(dtbbpf)Cl₂ (0.10 Äquiv.), aq. Base (50.0 Äquiv.), 20 h.



Eintrag	Solvens	aq. Base	Additiv (Äquiv.)	T	Umsatz [%]	Ausbeute
1	THF/Toluol (1:1)	2M Na ₂ CO ₃	–	70 °C	100	16%
2	THF/Toluol (1:1)	2M Na ₂ CO ₃	–	r.t.	100	13%
3	THF	2M Na ₂ CO ₃	–	r.t.	68	23%
4	1,4-Dioxan	2M Na ₂ CO ₃	–	r.t.	88	<1% ^[a]
5	DMF	3M Cs ₂ CO ₃	–	r.t.	100	–
6	DMF	3M Cs ₂ CO ₃	Ag ₂ O (2.00)	r.t.	100	–
7	DMF/THF (3:2)	3M Cs ₂ CO ₃	–	r.t.	100	7%
8	THF	3M Cs ₂ CO ₃	–	r.t.	100	58%
9	THF	3M Cs ₂ CO ₃	AsPh ₃ (0.30)	r.t.	100	69%

^[a] 3% brsm.

Zuerst wurden die Bedingungen aus dem ersten erfolgreichen Kreuzkupplungsexperiment getestet (Eintrag 1, vgl. Schema 4.5) und bei vollem Reaktionsumsatz wurden die ersten Spuren des Produktes **168** isoliert, allerdings konnte eine mögliche β -Hydrideliminierung aufgrund der erhöhten Reaktionstemperatur nicht ausgeschlossen werden. Analoge Bedingungen bei Raumtemperatur führten ebenfalls zu vollständigem Umsatz des Iodoxazols **154** sowie zu einer ähnlichen Ausbeute (Eintrag 2), somit ist die oxidative Insertion des Substrats **154** problemlos bei Raumtemperatur möglich. Ein Erwärmen der Reaktion war in weiteren Untersuchungen nicht notwendig. Da die Verwendung von THF zu einer geringfügigen Ausbeuteerhöhung bei unvollständigen Umsätzen führte (Eintrag 3), wurde der Einfluss des Lösungsmittels weiter untersucht. 1,4-Dioxan sollte als hochpolares, koordinierendes Lösungsmittel die Halogenid-Dissoziation des Aryl-Palladium-Komplexes nach der oxidativen Addition beschleunigen. Dieses Vorgehen verbesserte jedoch Ausbeute und Umsatz nicht (Eintrag 4). DMF in Kombination mit Cs₂CO₃ führte wieder zu vollständigen Umsätzen, aber es konnte kein Produkt isoliert werden (Einträge 5 und 6). Basierend auf den Ergebnissen der Einträge 4 bis 6 schien THF einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionserfolg zu haben, daher wurde im nächsten Versuch ein Solvenssystem aus DMF und THF (3:2) untersucht (Eintrag 7). In diesem Experiment konnte wieder Produkt isoliert werden, somit war die elementare Bedeutung von THF als Lösungsmittel bestätigt. Die Verwendung von THF in Kombination mit Cs₂CO₃ als Base führte zu einer erheblichen

Ergebnisse und Diskussion

Ausbeutesteigerung (Eintrag 8). Mit AsPh_3 als Cokatalysator konnte die Ausbeute auf 69% gesteigert werden (Eintrag 9). Zur Strukturvalidierung wurden zweidimensionale NMR-Daten aufgenommen. Der Erfolg der Kreuzkupplung konnte über die HMBC-Korrelationen von C^{10} ($\delta_{\text{C}} = 138.17$ ppm) und C^{11} ($\delta_{\text{C}} = 143.64$ ppm) zu den benzylichen Protonen $\text{H}^{8\text{a}}$ ($\delta_{\text{H}} = 2.25$ ppm) und $\text{H}^{8\text{b}}$ ($\delta_{\text{H}} = 2.62$ ppm) endgültig bestätigt werden (Abb. 4.4).

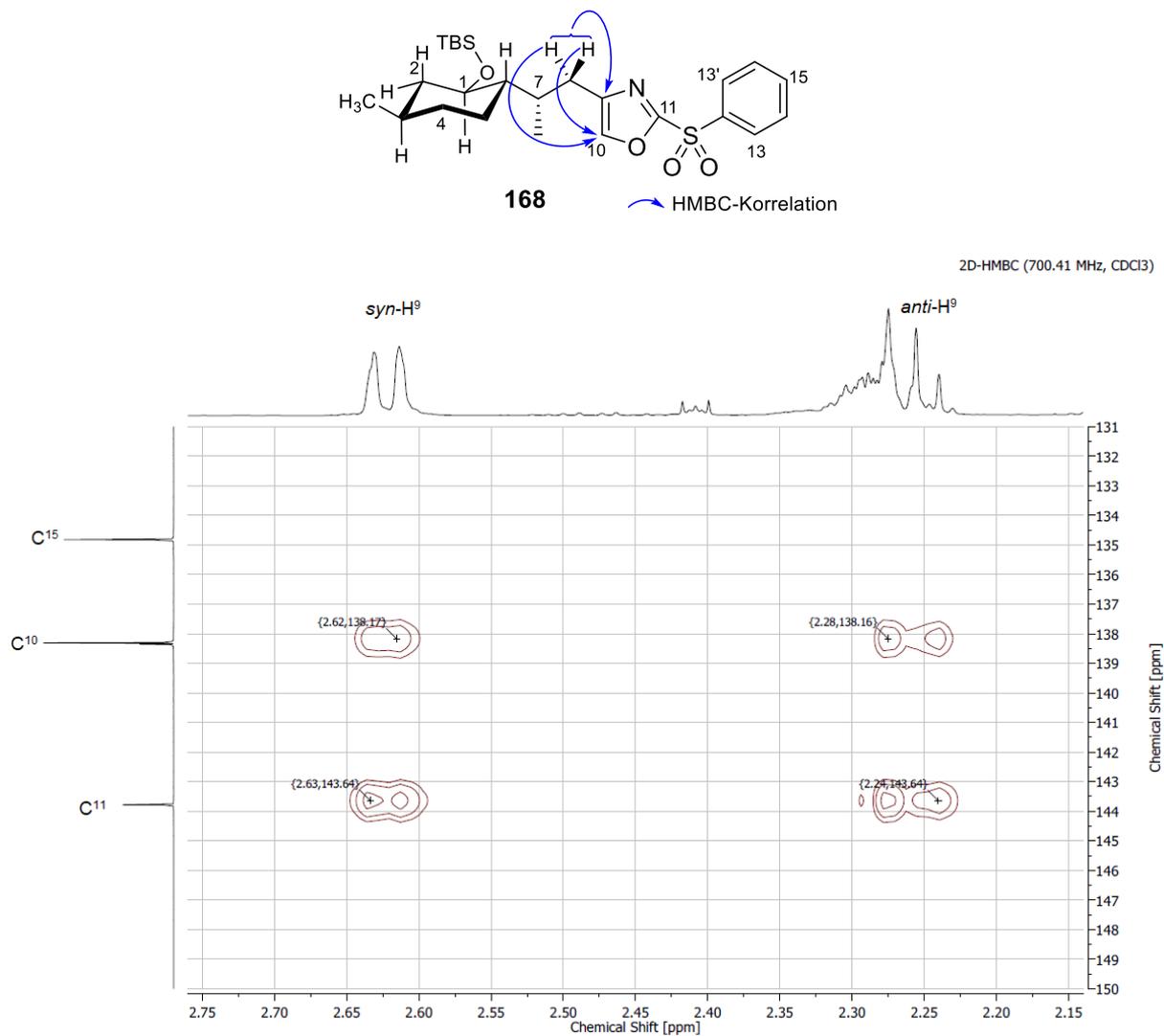
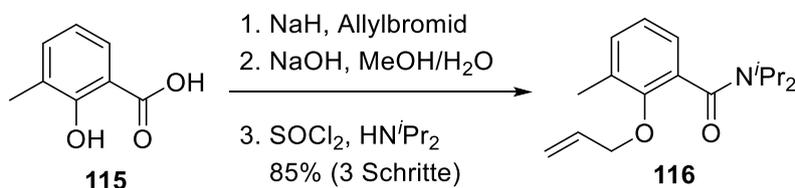


Abbildung 4.4. Ausschnitt aus dem HMBC-Korrelationspektrum von Verbindung **168**.

4.4. Phase I: Fragmentsynthesen

4.4.1. Westfragmentsynthese

Nach den abgeschlossenen Modellstudien der Alkyl-Suzuki-Kreuzkupplung an 4-Iodoxazolen mit dem neuen Modellsystem **166** wurde mit der Synthese des Westfragments **146** begonnen. Die retrosynthetische Zerlegung vom Isochromanon **146** erfolgte in Analogie zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**).^[70] Zum stereoselektiven Aufbau des *anti,anti*-konfigurierten Isochromanonfragments dient auch hier die asymmetrische *ortho*-Lithiierung als Schlüsselschritt für den Aufbau des C⁸-Stereozeentrums. 3-Methylsalicylsäure (**115**) stellt den Grundbaustein für das aromatische Modul des Isochromanons dar (Schema 4.12).



Schema 4.12. Synthese von Amid **116**.^[70] Bedingungen: 1. **115** (1.00 Äquiv.), NaH (2.40 Äquiv.), Allylbromid (3.00 Äquiv.), DMF, 1 h, 92%. 2. aq. NaOH (6.0M, 6.00 Äquiv.), MeOH, reflux, 4 h, 3. SOCl₂ (3.00 Äquiv.), 5 h, HN'Pr₂ (3.00 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C→r.t., 12 h, 85% (3 Schritte).

Die Allylierung der Phenolfunktion erfolgte über zwei Schritte mit Allylbromid als Alkylierungsmittel und anschließende alkalische Hydrolyse des entstandenen Allylcarbonsäureesters. Eine Carbonsäureaktivierung mit Thionylchlorid und Umsetzung mit Diisopropylamin lieferte Amid **116** in einer Ausbeute von 85% über 3 Schritte. Aus sterischen Gründen können tertiäre Amide nicht flach in der Ringebene des Aromaten liegen, sondern schließen, je nach Substitutionsmuster, einen Winkel von 57° bis 90° ein (Abb. 4.5).^[94] Durch die sterisch bedingte eingeschränkte Rotation ist die Amid-Aromat-Achse prinzipiell asymmetrisch substituiert, sodass ein racemisches Gemisch an Atropisomeren vorliegt.

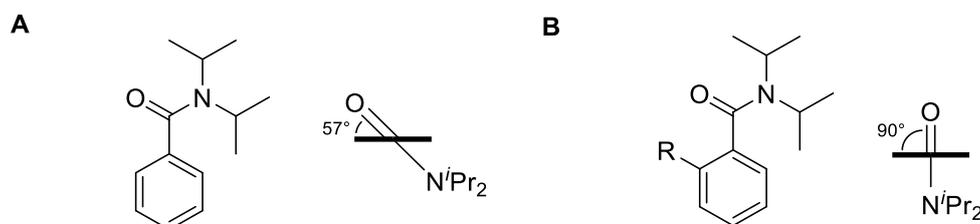
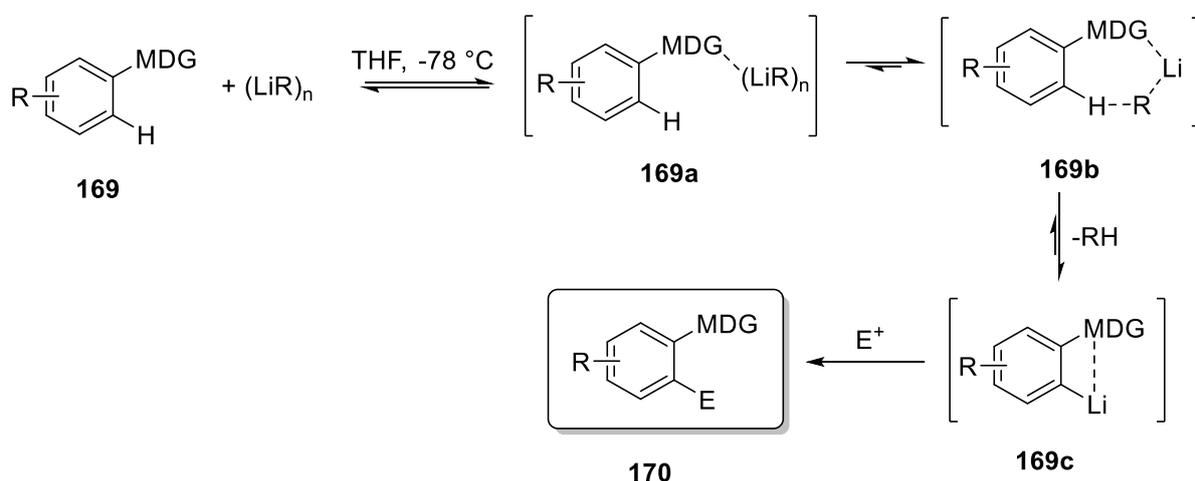


Abbildung 4.5. Räumliche Amidstruktur eines unsubstituierten Aromaten (**A**) und eines *ortho*-substituierten Aromaten (**B**) zur Erklärung ihrer Atropisomerie.

Die Diisopropylamid-Gruppe dient als metallierungsdirigierende Gruppe (MDG).^[95] Metallierungsdirigierende Gruppen sind inert gegen nucleophile Angriffe durch Organolithiumverbindungen und besitzen ein Heteroatom (N, O, S), welches durch Bildung von fünfgliedrigen Intermediaten die *ortho*-Regioselektivität bewirkt (Schema 4.13). Mechanistisch erfolgt die *ortho*-Metallierung formal über einen S_EAr-Mechanismus von Verbindung **169** zu Aryllithium **169c** über mehrere vorgeschaltete Gleichgewichtsreaktionen (**169a** und **169b**), sodass die Metallierungszeit zu Komplex **169c**, abhängig von Temperatur, Metallierungsreagenz und Konzentrationen, zwischen 5 min und 1 h liegen kann.^[96] Aryllithium **169c** kann anschließend mit einem Elektrophil zu Verbindung **170** funktionalisiert werden. Die verwendeten Lithiumorganyle liegen in unpolaren Lösungsmitteln als Aggregate vor, daher werden die Reaktionen in polaren, lewis-basischen Lösungsmitteln wie THF oder Diethylether mit bidentaten Liganden als Additiv, wie TMEDA, durchgeführt, um die Aggregate aufzubrechen und die Reaktivität zu erhöhen.^[75]



Schema 4.13. Mechanismus der dirigierten *ortho*-Metallierung.

Die Stabilität des metallierten Aromaten **169c** hängt hauptsächlich von der Temperatur ab, aber auch von der Konzentration. Die größte Stabilität ist bei tiefen Temperaturen gewährleistet, weshalb die Reaktion meist bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt wird.^[96]

Ortho-lithiierte Aromaten mit MDG = NR₂ (R ≠ H) weisen – analog zu den tertiären aromatischen Amiden (vgl. Abb. 4.5) – ebenfalls eine atropisomere Struktur auf. Röntgenstrukturanalysen konnten die Atropisomerie der lithiierten Amide **171** und **172** nachweisen (Abb. 4.6).^[94,97]

Ergebnisse und Diskussion

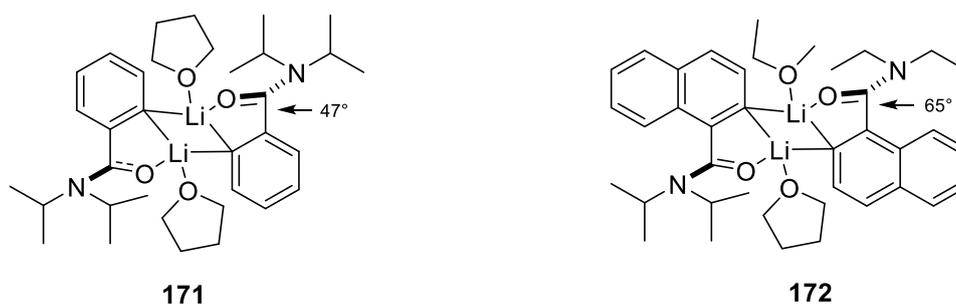
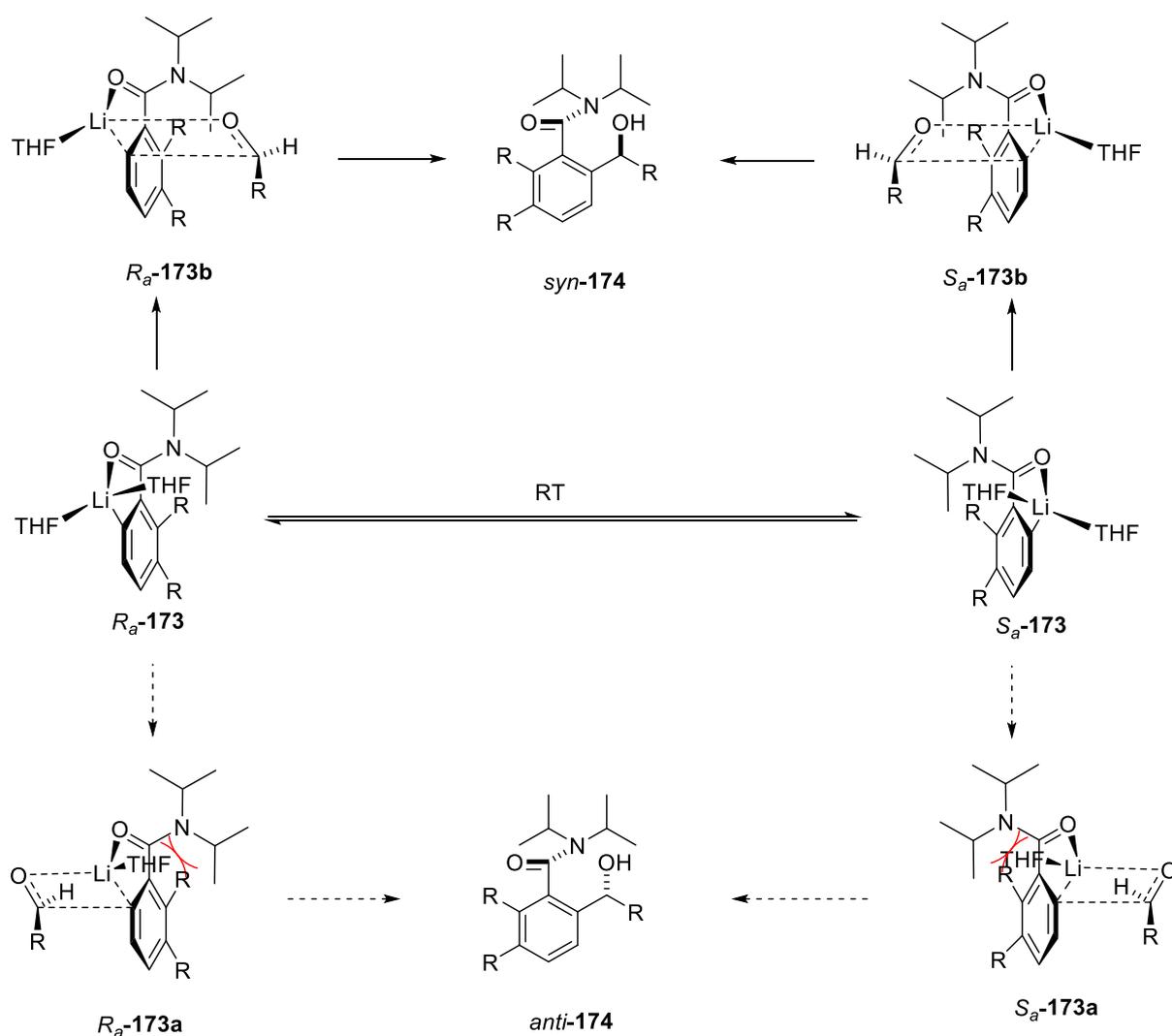


Abbildung 4.6. Die lithiierten Amide **171** und **172** besitzen eine atropisomere Achse.^[97] Die angegebene räumliche Struktur konnte durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Die ausgeprägte Dimerbildung wird auch in Lösung vermutet.

Mit der hohen Inversionsbarriere der atropisomeren Achse des Diisopropylamids folgt ein erheblicher Einfluss auf die Diastereoselektivität von Reaktionen (Schema 4.14).^[98] Sterische Wechselwirkungen zwischen dem Li-THF-Kontaktpaar und der sterisch anspruchsvollen Diisopropylamidgruppe (R_a -**173** und S_a -**173**) führen jeweils zu einer Abschirmung eines Molekülhalbraums, wodurch der Angriff auf das Elektrophil von einer der beiden diastereofacialen Seite bevorzugt stattfindet (R_a -**173b** und S_a -**173b**). Die andere Seite (R_a -**173a** bzw. S_a -**173a**) ist blockiert und der nucleophile Angriff erfolgt daher bevorzugt von der freien Seite zum *syn*-Diastereomer *syn*-**174** und nur in geringen Mengen von der blockierten Seite zum *anti*-Diastereomer *anti*-**174**.

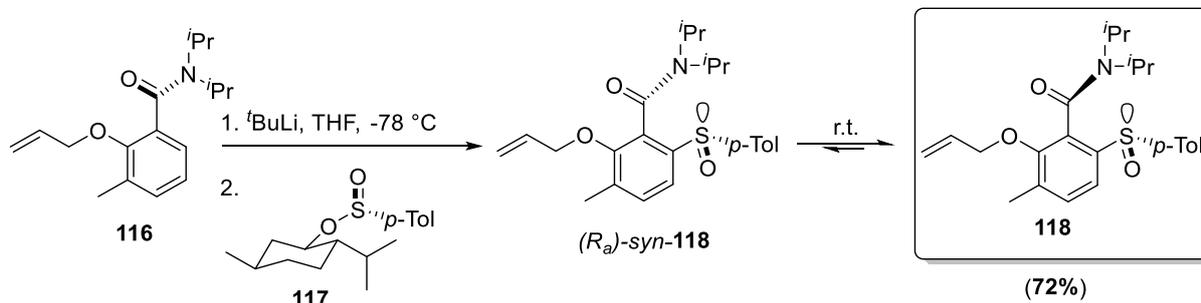
Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.14. Mechanismus der atropdiastereoselektiven *ortho*-Lithiierung von tertiären Amiden nach Clayden *et al.*^[99]

Mit Aldehydelektrophilen konnten gute Selektivitäten mit *syn/anti* = 7:3 bis 9:1 erreicht werden.^[99] Da keines der beiden enantiomeren Atropisomere R_a -173 und S_a -173 bevorzugt gebildet wird und diese bei höheren Temperaturen ineinander überföhrbar sind, verläuft die Reaktion diastereoselektiv, aber nicht asymmetrisch. Als Produkt wird ein Gemisch von Atropenantiomeren erhalten. Für eine asymmetrische Reaktionsführung muss die stereogene Achse der Amidgruppe fixiert werden. Zur Bildung einer bevorzugten stereogenen Achse kann ein Hilfsstereozentrum eingeföhrt werden (Schema 4.15). Die Einföhrtung erfolgt über eine *sec*-BuLi vermittelte *ortho*-Lithiierung von Amid **116** in THF mit TMEDA bei -78 °C und Überföhrtung des lithiierten Aromaten in eine 0.2M Lösung des Andersen-Reagenzes (**117**) in THF bei Raumtemperatur. Bei tiefen Temperaturen liegt zuerst eine Mischung der Atropisomere (R_a)-*syn*-**118** und **118** vor. Letzteres weist mit seiner (S_a)-*anti*-Konfiguration neben der geringeren sterischen Wechselwirkung zwischen der Diisopropylamidgruppe und dem Toluyrest zusätzlich eine günstigere Dipolausrichtung der

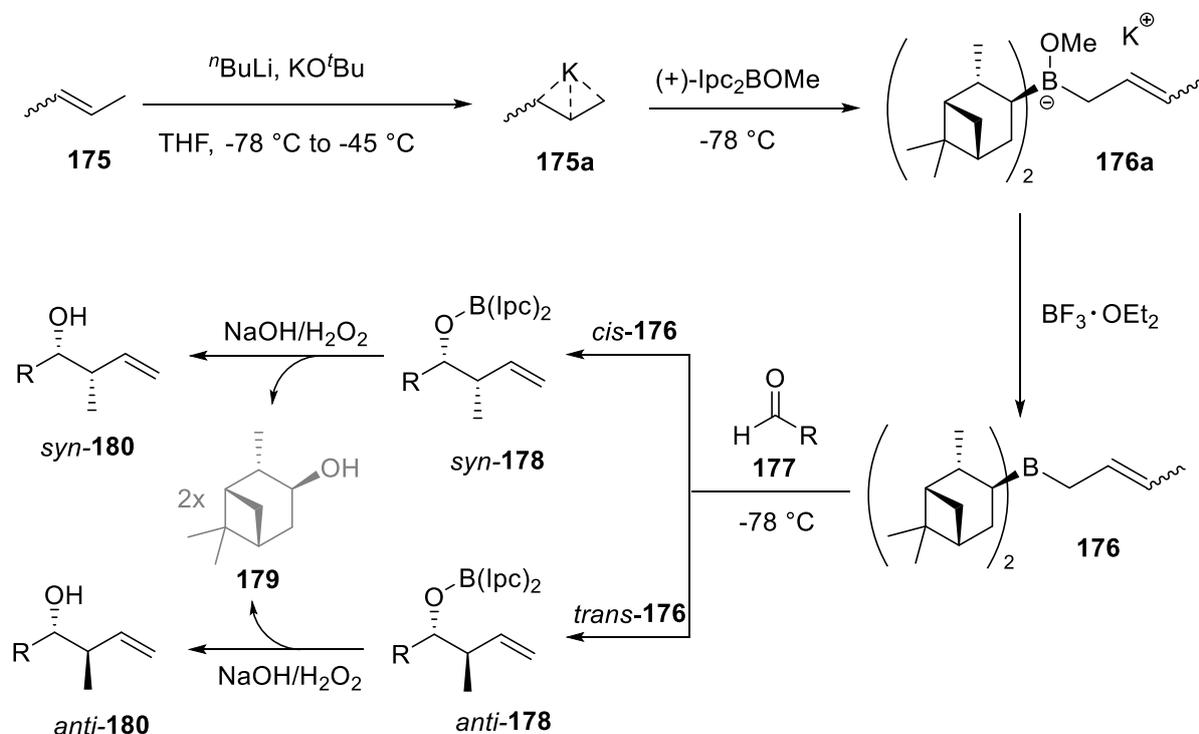
C=O- und S=O-Dipole auf, weshalb sich das R_a -konfigurierte *syn*-Diastereomer (R_a) *syn*-**118** in das (S_a)-*anti*-konfigurierte Diastereomer **118** umwandelt. Das diastereomerenreine Atropisomer **118** konnte mit 72% Ausbeute isoliert werden.



Schema 4.15. Einführung eines Hilfsstereozentrums für die asymmetrische *ortho*-Lithiierung nach Clayden *et al.*^[42,70,100] Bedingungen: 1. **116** (1.00 Äquiv.), $t\text{-BuLi}$ (1.10 Äquiv.), TMEDA (1.10 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min 2. **117** (2.00 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ →r.t., 90 min, 72%.

Das sulfoxidbasierte Hilfsstereozentrum kann bei tiefen Temperaturen von bis zu $-90\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt werden. So ermöglicht eine niedrige Temperatur in Kombination mit der hohen Inversionsbarriere die nahezu vollständige Überführung in die *ortho*-Lithiierungsspezies unter Erhalt der zuvor erzeugten Amidatropisomerie. Unter dieser Reaktionsführung besitzt das Molekül ein konformationell bedingtes, chirales Gedächtnis („chiral memory“)^[101] und verläuft bei einer Reaktion mit Elektrophilen hochgradig diastereo- und enantioselektiv.^[102] Mit einem Aldehyd als Elektrophil wurde diese asymmetrische *ortho*-Lithiierungsstrategie angewandt, um das benzyliche C^8 -Stereozentrum aufzubauen. Das Aldehydelektrophil wurde mittels einer Brown-Crotylborierung als Schlüsselschritt aufgebaut (Schema 4.16).^[103,104] Grundlegendes Prinzip der Brown-Crotylierung ist die Reaktion eines Crotylborans **176** mit einem Aldehyd **177** unter Knüpfung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Charakteristisches Produkt ist ein Homoallylkohol *syn*-**180** oder *anti*-**180**. Die Vorstufe vom benötigten Crotylboran (Ipc_2BOMe) ist über die Hydroborierung von α -Pinen darstellbar oder kommerziell erhältlich.^[105] Crotylborane werden *in situ* mittels Deprotonierung von 2-Buten (**175**) mittels Schlosser-Base dargestellt. Bei der Schlosser-Base handelt es um ein äquimolares Gemisch aus *n*-Butyllithium und Kalium-*tert*-butoxid, welches mit seinen superbasischen Eigenschaften die Deprotonierung von Kohlenwasserstoffen, speziell allylischen Methylgruppen, ermöglicht.^[106] Da der große Atomradius des Kaliumions eine η^3 -Bindung in Allyl-, Crotyl- und Prenylderivaten favorisiert, bildet sich bei Deprotonierung von Alken **175** das Ionenpaar **175a** aus.^[107] Die Transmetallierung mit Methoxy-Diisopinocampheylboran führt zur Ausbildung des stabilen Lewis-Säure-Base-Addukts **176a**, welches durch Zugabe von Bortrifluorid-Etherat zum freien Boran **176** transformiert wird. Da sowohl Boronat **176a**, als auch Boran **176** bei höheren Temperaturen zur Isomerisierung neigen, muss das Reagenz vor jeder Reaktion *in situ* dargestellt werden. Die Zugabe des

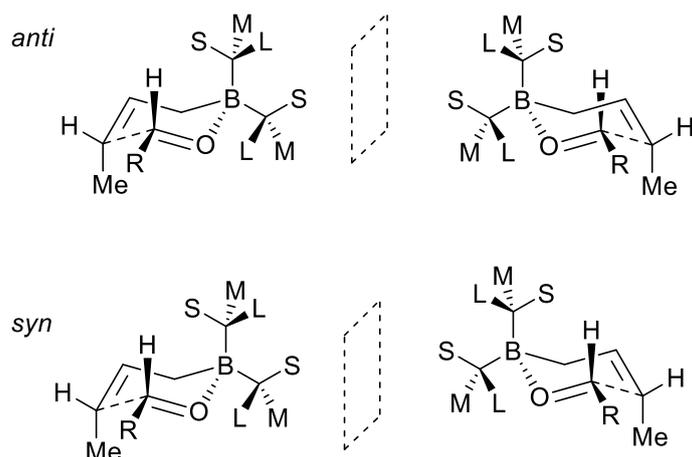
Aldehydelektrophils **177** führt zur Ausbildung der jeweiligen Borinsäureester *syn*-**178** und *anti*-**178**. Anhand der Doppelbindungskonfiguration vom verwendeten 2-Buten wird die relative Konfiguration der Produkte bestimmt: Unter Verwendung (*Z*)-Buten (*cis*-**176**) wird bevorzugt das *syn*-Produkt gebildet und mit (*E*)-Buten (*trans*-**176**) bildet sich bevorzugt das *anti*-Produkt.



Schema 4.16. Schematische Darstellung der Brown-Crotylierung mit (+)- Ipc_2BOMe .^[103] Die relative Konfiguration der Crotylalkohole *syn*-**180** und *anti*-**180** wird über interne chemische Kontrolle anhand der Doppelbindungskonfiguration bestimmt: Bei Verwendung von *cis*-Buten (*cis*-**175**) entstehen bevorzugt *syn*-Produkte, mit *trans*-Buten (*trans*-**175**) entstehen bevorzugt *anti*-Produkte.

Zuletzt erfolgt die Abspaltung des Borinat-Auxiliars mittels alkalischer Hydrolyse unter oxidativen Bedingungen zu den jeweiligen Crotylalkoholen *syn*-**180** und *anti*-**180**, sowie zwei Äquivalente Isopinocampheol (**179**) als Nebenprodukt. Mit dem enantiomeren Bor-Reagenz (–)- Ipc_2BOMe entstehen die jeweiligen korrespondierenden Enantiomere von **180**. Folglich wird die relative Konfiguration durch interne chemische Kontrolle, anhand der Doppelbindungskonfiguration vom 2-Buten (**175**), bestimmt, während die relative Konfiguration durch das Bor-Auxiliar bestimmt wird. Die asymmetrische Crotylborierung verläuft über eine Komplexbildung des Borans mit dem Carbonylsauerstoff, gefolgt von einem Crotylgruppentransfer vom Boratom auf das Carbonylkohlenstoffatom. Unter Berücksichtigung der Methylgruppe ergeben sich insgesamt acht mögliche Übergangszustände, wovon nur vier Übergangszustände dominieren (Schema 4.17).

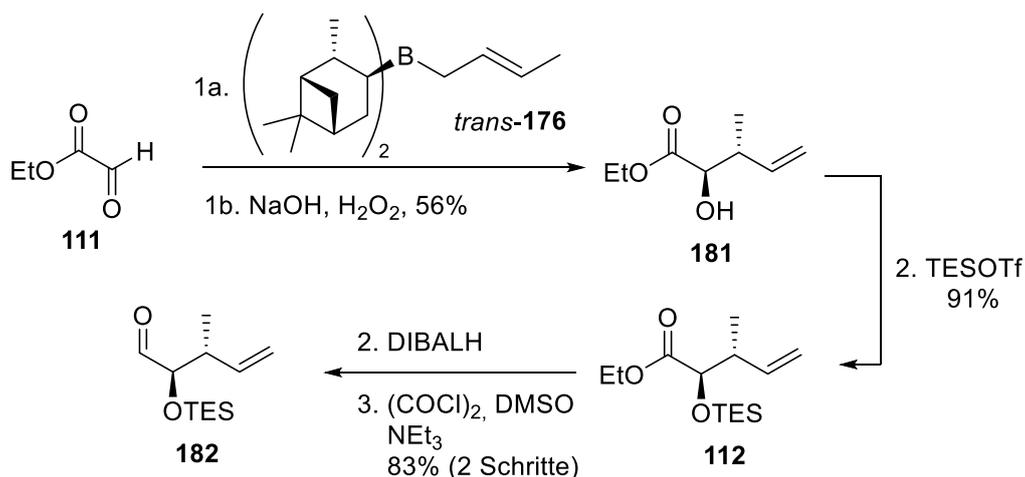
Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.17. Die vier dominierenden Übergangszustände, die aus der Verwendung der enantiomeren Borane (+)-(Ipc)₂BOMe (links) und (-)-(Ipc)₂BOMe (rechts) in Kombination mit (*E*)-Buten (oben) oder (*Z*)-Buten (unten) resultieren.^[103] S = Small, M = Medium, L = Large.

Diese vier Übergangszustände werden durch die Geometrie der asymmetrischen Ipc-Substituenten bestimmt und führen zu vier unterschiedlichen diastereomeren Produkten. Jeder der dargestellten Übergangszustände kann durch geeignete Kombination der enantiomerenreinen *B*-Methoxy-Diisopinocampheylborane mit (*E*)- oder (*Z*)-Buten, sowie darauffolgender Reaktion mit einer Aldehydkomponente, erreicht werden. So sind alle möglichen enantiomere und diastereomere Verbindungen mit hoher Stereoselektivität darstellbar. Da hier in einer Reaktion zwei Stereozentren hochselektiv konstruiert werden, stellt die Brown-Crotylborierung eine elegante Methode zum Aufbau der letzten benötigten Stereozentren (C⁹ und C¹⁰) dar. Für die gewünschte *anti*-Relation mit gewünschter absoluter Konfiguration (2*R*, 3*R*) dienten (*E*)-2-Buten und (+)-Ipc₂BOMe als Ausgangsmaterial für die Synthese des Crotylborans *trans*-**176**. Analog zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) diente Ethylglyoxylat (**111**) als Aldehydkomponente (Schema 4.18).^[42,70] Da bei der Reaktion erhebliche Mengen an Abfallprodukt **179** mit ähnlicher Polarität entstanden sind (s. Schema 3.16) und eine säulenchromatographische Aufreinigung erschwerten, wurde bei größeren Ansätzen eine Vakuumdestillation durchgeführt (64-65 °C, 5.4 mbar). Die Ausbeute für den Crotylalkohol **181** lag mit 56% genau im Rahmen der Literatursausbeute (56-70%).^[47] Auf eine Mosher-Esteranalyse zur Bestimmung des *ee* wurde verzichtet, da das Diastereomerenverhältnis über ¹H-NMR-Spektrenintegration bestimmt wurde und mit *dr* = 98:2 (*anti*:*syn*) exakt dem Literaturwert entsprach. Die Literatur gibt einen *ee* von 90% an.^[47,70]

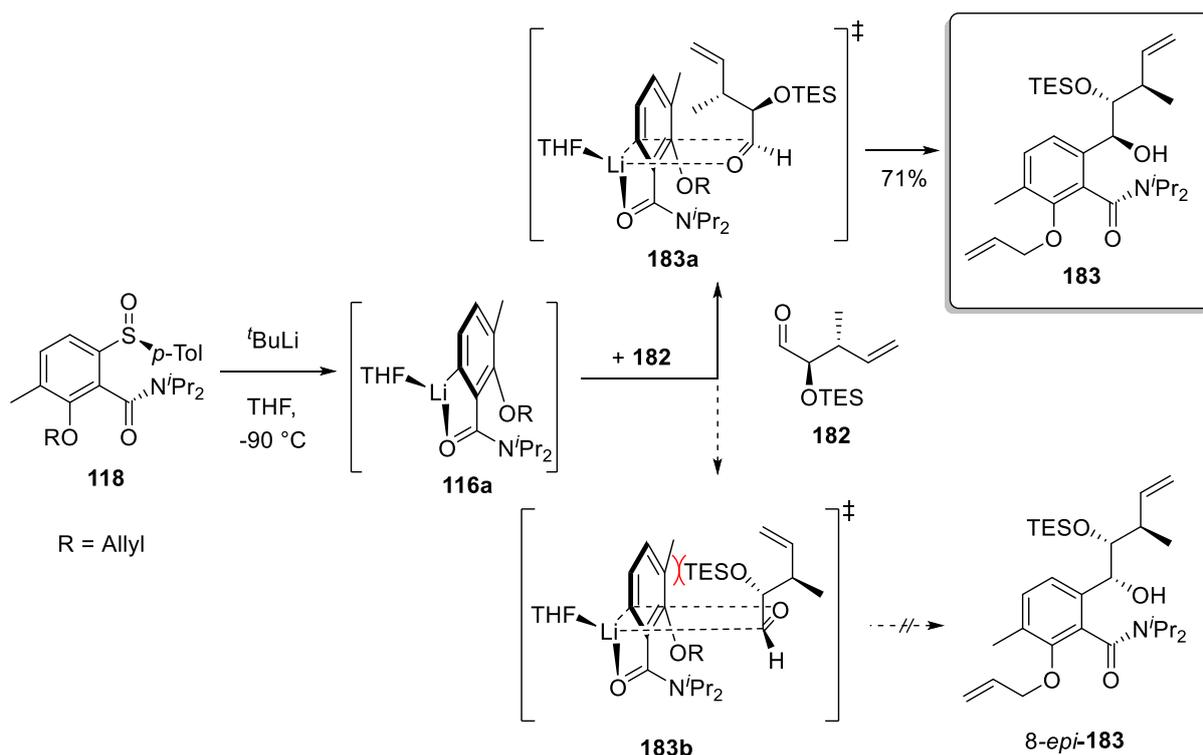
Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.18. Synthese von Aldehydelektrophil **182**.^[70] Bedingungen: 1a. *trans*-2-Buten (2.80 Äquiv.), KO^tBu (1.03 Äquiv.), ⁿBuLi (1.00 Äquiv.), THF, -78 °C → -45 °C → -78 °C, dann BF₃·OEt₂ (1.40 Äquiv.), 20 min, dann **111** (2.50 Äquiv.), 4 h, → r.t. 1b. aq. NaOH (1.0M, 2.25 Äquiv.)/aq. H₂O₂ (30% v/v, 2.76 Äquiv.), r.t., 2 h, 56%. 2. **181** (1.00 Äquiv.), TESOTf (1.25 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.50 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 1 h, 91%. 3. **112** (1.00 Äquiv.), DIBALH (2.10 Äquiv.), -78 °C → 0 °C, 1 h, quant. 4. DMSO (2.60 Äquiv.), (COCl)₂ (1.35 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 h, dann NEt₃ (4.00 Äquiv.), 30 min, -78 °C → r.t., 83%.

Nach TES-Schützung der neu generierten Alkoholfunktion zum Zwischenprodukt **112** in nahezu quantitativer Ausbeute wurde die Esterfunktion über zwei Schritte zum Aldehyd **182** reduziert. Mit einer Ausbeute von 83% über zwei Schritte entsprach die Ausbeute ungefähr dem Literaturwert.^[70] Sulfoxid **118** und Aldehyd **182** wurden anschließend in der asymmetrischen *ortho*-Lithiierung zum acyclischen Isochromanon-Precursor **183** vereint (Schema 4.19). Da das sulfoxid-basierte Hilfsstereozentrum selbst bei tiefen Temperaturen von bis zu -90 °C entfernt werden kann,^[108] ist die vollständige Überführung in die *ortho*-lithiierte Spezies **116a** unter Erhalt der zuvor erzeugten Amidatropisomerie möglich. Unter Tieftemperaturbedingungen bleibt die chirale Information des Auxiliars in der Konformation des Moleküls erhalten und es bildet sich ausschließlich der Lithium-THF-Komplex **116a**.^[101,102] Der nucleophile Angriff auf das Aldehydelektrophil **182** erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Seite und entspricht hier dem rechten Molekülhalbraum, da die Diisopropylamidgruppe weniger Raum beansprucht als der Lithium-THF-Cluster im linken Molekülhalbraum.^[98,99] Die Reaktion läuft bevorzugt über den oberen Übergangszustand **183a** ab, der zum *anti,anti*-konfigurierten Produkt **183** führt, da die Wechselwirkung zwischen den Substraten minimiert ist. Im unteren Übergangszustand **183b** führt eine ausgesprochen starke Wechselwirkung zwischen dem aromatischen System und der Silylschutzgruppe zu einer starken Disfavorisierung, woraus eine exklusive Stereoselektivität resultiert. Das Produkt **183** konnte mit einer Ausbeute von 71% isoliert werden, damit liegt die Ausbeute leicht über dem Literaturwert.^[70] Da das *syn,anti*-konfigurierte Produkt 8-*epi*-**183** nicht isoliert wurde, ist eine exklusive Stereoselektivität anzunehmen.

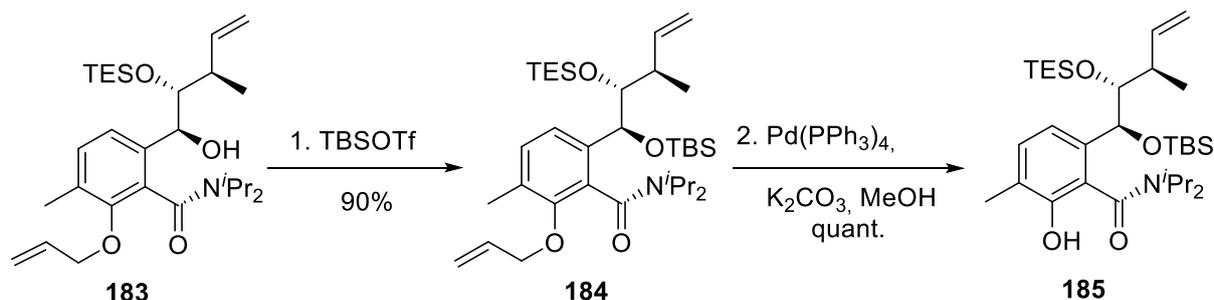
Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.19. Reaktionsmechanismus der asymmetrischen *ortho*-Lithierung zur Synthese vom acyclischen Isochromanon-Vorläufer **183**. Bedingungen: **118** (1.00 Äquiv.), $t\text{BuLi}$ (1.20 Äquiv), THF, $-90\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, dann **182** (1.40 Äquiv.), 1 h, $-90\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 71%.

Die absolute Konfiguration des neu generierten C⁸-Stereo-Zentrums entspricht formal der Konfiguration des Hilfsstereozentrums (vgl. **118**, Schema 4.15) und somit stellt die Reaktion eine direkte Anwendung von Seebachs „Prinzip der Selbstregeneration von Stereozentren“ (SRS) dar.^[109] Trotz kurzzeitigem Verlust des Stereozentrums nach der Abspaltung des Sulfoxids erfolgt die Addition an das Elektrophil mit Retention der Konfiguration. Die Atropisomerie der Amidachse blieb allerdings nicht erhalten, da die Verbindung bereits bei Raumtemperatur allmählich zum Atropisomer epimerisiert. Durch Silylierung von Benzylalkohol **183** wurde die Atropisomerenreinheit regeneriert (Schema 4.20). Der *bis*-Silylether **184** konnte mit einer Ausbeute von 90% isoliert werden. Für die mikrowellenunterstützte Cyclisierung zum Isochromanon musste die phenolische Alkoholfunktion frei vorliegen, daher wurde der Allylether mittels Isomerisierung zum korrespondierenden Allylether und wässrig-saurer Aufarbeitung zum freien Phenol **185** umgesetzt.^[110] Bei der sauren Aufarbeitung wurde eine partielle Spaltung des TES-Ethers beobachtet, daher wurde das Rohprodukt direkt im Mikrowellenreaktor umgesetzt.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.20. TBS-Schützung und Vorbereitung der mikrowellenunterstützten Zyklisierung. Bedingungen: 1. **183** (1.00 Äquiv.), TBSOTf (2.50 Äquiv.), 2,6-Lutidin (5.00 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → -78 °C, 21 h, 90%. 2. **184** (1.00 Äquiv.), Pd(PPh₃)₄ (0.01 Äquiv.), K₂CO₃ (3.00 Äquiv.), MeOH, 1 h, quant.

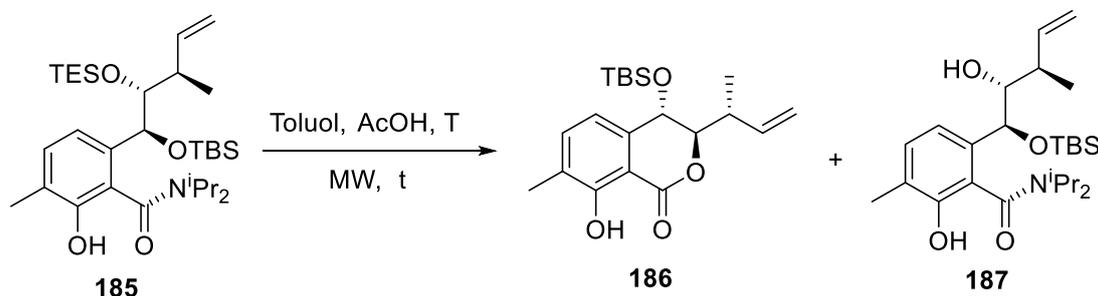
Im Vergleich zur konduktiven Erwärmung von Reaktionsgefäßen mittels externer Wärmequellen führt Mikrowellenstrahlung, völlig unabhängig von der Wärmeleitfähigkeit des Reaktionsgefäßes, zu einem schnellen Anstieg der Reaktionstemperatur. Die Reaktionslösung absorbiert die Strahlung und die Absorption führt zu einer lokalen Überhitzung. Bei den fundamentalen Mechanismen für den Strahlungsenergie transfer auf die Materie wird zwischen Dipolrotation und ionischer Konduktion unterschieden.^[111] Die Dipolrotation resultiert aus einer Wechselwirkung von polaren Molekülen im elektrischen Feld der Mikrowelle. Durch Drehbewegungen richten sich die Moleküle im schnell wechselnden elektrischen Feld aus. Benachbarte Moleküle erfahren ebenfalls ein Drehmoment und rotieren, wodurch sich die kinetische Energie der Lösung – und somit auch die Temperatur – erhöht. Der zweite Mechanismus basiert auf der Ionenleitfähigkeit. Die Neuausrichtung von (Partial)Ladungen im schnell wechselnden, elektrischen Feld führt zu Ionenbewegungen, woraus die oben genannte lokale Überhitzung resultiert. Mit zunehmender Temperatur sinkt die Viskosität der Lösung und die Effizienz des Energietransfers steigt.

Unter Literaturbedingungen konnte zwar vollständiger Umsatz erzielt werden, allerdings wurde das uncyclisierte Intermediat **187** als Hauptprodukt isoliert (Tabelle 4.4, Eintrag 1).^[42,47,70] Isochromanon **186** konnte nur in geringen Spuren (2%) isoliert werden. Die Fähigkeit, Mikrowellenstrahlung in Wärme umzuwandeln, wird durch den dielektrischen Verlustfaktor $\tan\delta$ quantifiziert. Die Einstufung der Solvenzien erfolgt in hoch absorbierende ($\tan\delta > 0.5$), moderat absorbierende ($0.1 < \tan\delta < 0.5$) und schlecht absorbierende Lösungsmittel ($\tan\delta < 0.1$).^[112] Je höher der dielektrische Verlustfaktor $\tan\delta$, desto effizienter die Mikrowellenabsorption und die Erwärmung des Lösungsmittels. Mit der beschriebenen Leistung von 60 W konnte nur eine maximale Temperatur von 138 °C im Reaktor erreicht werden, da es sich bei Toluol und Essigsäure um nahezu mikrowellentransparente Lösungsmittel handelt. Mit Toluol als schlecht absorbierendes Solvens ($\tan\delta = 0.040$) und Essigsäure als Cosolvens ($\tan\delta = 0.174$) schienen 60 W nicht ausreichend, um die gewünschte Reaktionstemperatur zu erreichen. Daher erfolgte die Erhöhung der Leistung

Ergebnisse und Diskussion

auf 80 W (Eintrag 2). So konnte die gewünschte Reaktionstemperatur zwar erreicht werden, aber das Zwischenprodukt **187** wurde weiterhin als Hauptprodukt isoliert.

Tabelle 4.4. Isochromanon-Cyclisierung. Bedingungen: **185** (1.00 Äquiv.), AcOH, Toluol.

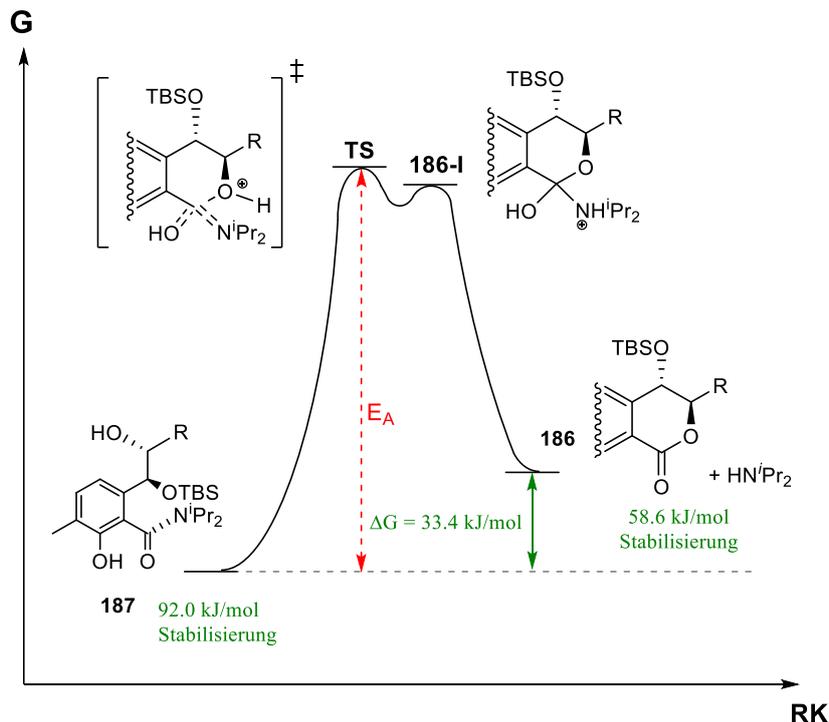


Eintrag	AcOH (Äquiv.)	Leistung [W]	T [°C]	t [min]	186 ^[a]	187 ^[a]
1	30.0	60	138	210	2%	87%
2	30.0	80	150	180	9%	57%
3	50.0	120	165	210	10%	45%
4	30.0	300	180	85	16%	65%
5	30.0	300	200	85	30%	58%
6	30.0	300	220	85	54%	25%
7	30.0	300	220	120	55%	37%
8	30.0	300	220	180	68%	19%
9	50.0	300	220	180	62%	19%
10	30.0	300	220	210	86%	5%
11	30.0	300	240	210	–	–

^[a] Ausbeute über 2 Schritte (ausgehend von **184**).

In weiteren Versuchen wurde die Leistung proportional zur Temperatur erhöht, um die benötigten Reaktionstemperaturen möglichst schnell zu erreichen (Eintrag 3). Eine erste Temperaturerhöhung um 15 °C erbrachte jedoch keine bemerkbare Ausbeuteerhöhung. Zur Optimierung der Reaktion wurden einige Theorien zur Thermodynamik und Kinetik der Reaktion aufgestellt (Schema 4.21): Aufgrund eines ausgeprägten +M-Effektes besitzt das Amid **187** mit ca. 92 kJ mol⁻¹ eine höhere Mesomeriestabilität als das Lacton **186** mit einer Mesomeriestabilisierung von ca. 58.6 kJ mol⁻¹.^[86] Mit Abnahme der Resonanzstabilisierung handelt es sich um eine endergonische Reaktion, da die freie Enthalpie ca. $\Delta G = 33.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ beträgt. Folglich ist die Reaktion thermodynamisch gehemmt. Einzige thermodynamische Triebkraft der Reaktion ist die Zunahme der Entropie, da sich bei der Cyclisierung die Anzahl der Moleküle verdoppelt. Die Bildung des Tetraeder-Intermediats **186-I** erfordert eine spezifische Trajektorie des Nucleophils (Bürgi-Dunitz-Winkel),^[113] verläuft über den Übergangszustand **TS** und ist durch transannulare und ekliptische Wechselwirkungen im Ringsystem kinetisch benachteiligt. Zusätzlich wird die elektrophile Natur des Carboxyl-Kohlenstoffs durch den +M-Effekt der tertiären Amidgruppe

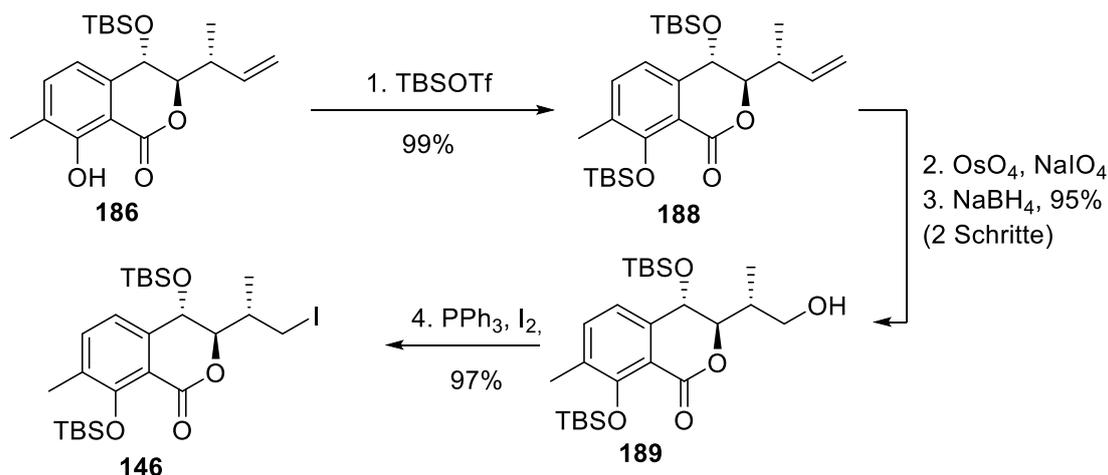
verringert. Somit ist die Reaktion nicht nur thermodynamisch, sondern auch kinetisch beeinträchtigt.



Schema 4.21. Qualitatives Energie-Reaktionsweg-Diagramm für die Cyclisierung von Amid **187** zu Isochromanon **186** über die Tetraeder-Zwischenstufe **186-I**. G = Gibbs-Energie (freie Enthalpie), RK = Reaktionskoordinate.

Aufgrund der endergonischen Natur der Reaktion sollte die Reaktionstemperatur erhöht werden, doch sowohl die thermische Stabilität der C^8 -TBS-Gruppe als auch der Einfluss „nonthermaler Mikrowelleneffekte“ waren bis dahin ungeklärt.^[114] Zur Untersuchung dieser Effekte wurde bei den ersten Temperaturerhöhungen die Reaktionszeit erniedrigt (Tabelle 4.4, Einträge 4-6). Die TBS-Schutzgruppe in benzyli-scher Position erwies sich bis zu einer Temperatur von $220 \text{ }^\circ\text{C}$ als stabil und die Ausbeute an Isochromanon **186** konnte auf bis zu 54% gesteigert werden (Eintrag 6). Da sich die Temperaturerhöhung als unproblematisch erwies, wurde schrittweise die Reaktionszeit angepasst (Einträge 7-10). Eine Erhöhung der AcOH-Äquivalente hatte keinen Einfluss auf die Produktausbeute (Einträge 8 und 9). Schließlich konnte Isochromanon **186** bei einer Leistung von 300 W , bei einer Reaktionstemperatur von $200 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer Reaktionszeit von 210 Minuten als Hauptprodukt mit einer exzellenten Ausbeute von 86% über zwei Schritte isoliert werden (Eintrag 10). In einem letzten Versuch wurde die Temperatur auf $240 \text{ }^\circ\text{C}$ erhöht, da immer noch Spuren des intermediären Produktes **187** isoliert wurden (Eintrag 11). Die Temperaturerhöhung ergab zwar vollständigen Umsatz des uncyclisierten Intermediates **187**, führte aber zur Abspaltung der C^8 -Schutzgruppe und Translactonisierung zum C^8 - γ -Lacton.

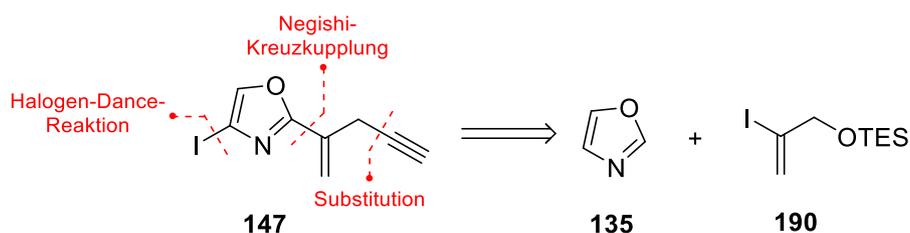
Nach erfolgreicher Cyclisierung des aromatischen Amids **184** zum Isochromanonsystem **186** wurde die freie Phenolfunktion als TBS-Ether geschützt, um den *bis*-Silylether **188** zu erhalten (Schema 4.22). Eine oxidative Spaltung der Vinylgruppe verlief quantitativ, aber der korrespondierende Aldehyd erwies sich als instabil und wurde unmittelbar zum Alkohol **189** reduziert. So konnte über zwei Schritte eine exzellente Ausbeute von 95% erreicht werden. Eine Appel-Reaktion mit elementarem Iod diente zur Transformation der primären Alkoholfunktion zum Alkyljodid **146**. Die Darstellung des Westfragments konnte mit 97% Ausbeute im letzten Schritt abgeschlossen werden.



Schema 4.22. Abschluss der Westfragmentsynthese. Bedingungen: 1. **186** (1.00 Äquiv.), TBSOTf (2.00 Äquiv.), 2,6-Lutidin (4.00 Äquiv.), 0 °C→r.t., 4 h, 99%. 2a. **188** (1.00 Äquiv.), OsO₄ (0.02 Äquiv.), NaIO₄ (4.00 Äquiv.), 2,6-Lutidin (4.00 Äquiv.), Dioxan/H₂O (3:1), r.t., 3 h. 2b. NaBH₄ (5.00 Äquiv.), MeOH, 0 °C→r.t., 20 min, 95% (2 Schritte). 3. **189** (1.00 Äquiv.), PPh₃ (1.30 Äquiv.), I₂ (1.30 Äquiv.), Imidazol (2.70 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C→r.t., 1.5 h, 97%.

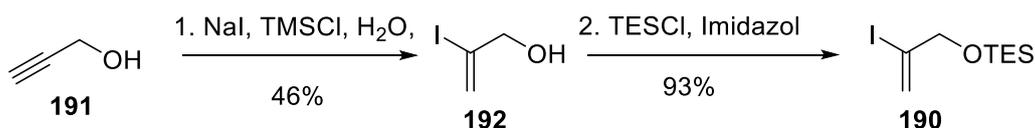
4.4.2. C²-Funktionalisierung an Oxazolen

Die ursprüngliche Idee zur Verknüpfung der Oxazoleinheit mit der Methoxybutenamid-Seitenkette war die C²-Substitution 2-Sulfonyloxazolen. Dieser Ansatz wurde von J. P. Gözl untersucht.^[77] Zeitgleich wurde im Rahmen dieser Arbeit ein alternativer Ansatz untersucht (Schema 4.23): Analog zur Totalsynthese von Taylor *et al.* kann die Verknüpfung über eine sp²-sp²-Kreuzkupplung erfolgen.^[52]



Schema 4.23. Retrosynthese von Oxazolfragment **147**.

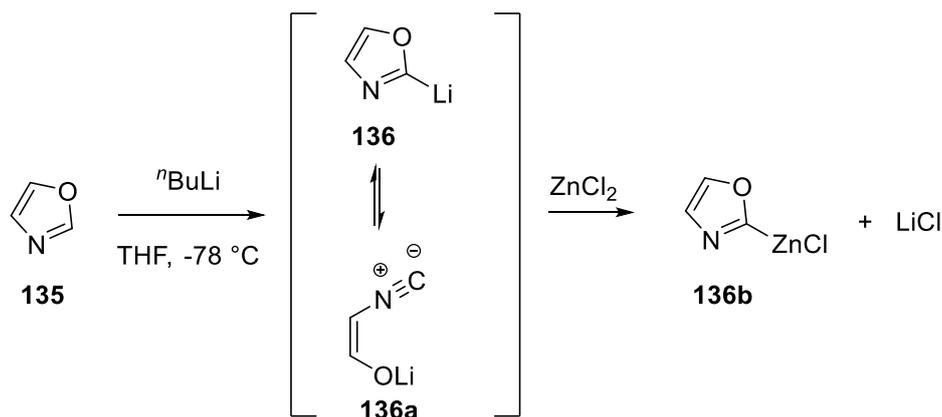
Eine Deprotonierung der C²-Position an Oxazol (**135**) und Transmetallierung mit ZnCl₂ eröffnet die Möglichkeit einer Negishi-Kupplung mit dem Vinyljodid **190**,^[115,116] welches über eine Hydrohalogenierung leicht zugänglich ist.^[117] Im Anschluss kann die C⁴-Funktionalisierung über die Halogen-Dance-Reaktion erfolgen (s. Kap. 4.1). Die Installation einer Alkynylgruppe ist durch die Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) inspiriert, da das Alkin **147** über zwei Schritte über eine NBSH-vermittelte Reduktion selektiv in ein (Z)-Vinyljodid transformiert werden kann.^[42] Die Synthesesequenz begann mit der Hydrohalogenierung von Propargylalkohol (**191**) zum Allylalkohol **192** (Schema 4.24).^[117]



Schema 4.24. Synthese von Vinyljodid **190**. Bedingungen: 1. **191** (1.00 Äquiv.), NaI (2.00 Äquiv.), TMSCl (2.00 Äquiv.), H₂O (1.00 Äquiv.), CH₃CN, 0 °C, 1.5 h, 46%. 2. **192** (1.00 Äquiv.), TESCl (1.40 Äquiv.), Imidazol (2.80 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C→r.t., 1.5 h, 93%.

Iodwasserstoffsäure wird *in situ* aus TMSCl, NaI und H₂O dargestellt und addiert nach der Markownikow-Regel an die Dreifachbindung.^[118] Der leicht flüchtige Allylalkohol **192** wurde anschließend mit TESCl in den Silylether überführt. Anstatt der bereits literaturbekannten Stille-Kupplung mit stannylierten Oxazolen,^[119] bekannt aus Taylors Ostfragmentsynthese,^[52] wurde eine Negishi-Kupplung als effizientere Alternative in Betracht gezogen, da sie mehrere Vorteile bietet: Zinkorganyle sind im Vergleich zu Organostannanen deutlich weniger toxisch und die Reaktion weist zusätzlich eine deutlich bessere Atomökonomie auf, da nur 1.40 anstatt 3.00 Äquivalente metalliertes Oxazol **136b** benötigt werden (Schema 4.25).^[115,116] Außerdem erfolgt die Darstellung des Zinkorganyls *in situ* über die C²-Lithiierung von Oxazol (**135**) in THF. Da die C²-Position die höchste Acidität aufweist (vgl. Kap. 3.2.1) entsteht ausschließlich Oxazolyl-2-lithium (**136**). Der ionische Charakter der Metall-Kohlenstoff-Bindung, sowie die hohe Oxophilie des Lithiumatoms, führen zu einem tautomeren Gleichgewicht mit dem offenkettigen α -Isonitrilenolat **136a**.^[120] Eine Transmetallierung mit Zinkhalogeniden überführt die lithiierte Spezies in ein Zinkorganyl mit einer stärker kovalenten Metall-Kohlenstoffbindung, sodass ausschließlich die cyclisierte Spezies **136b** vorliegt.

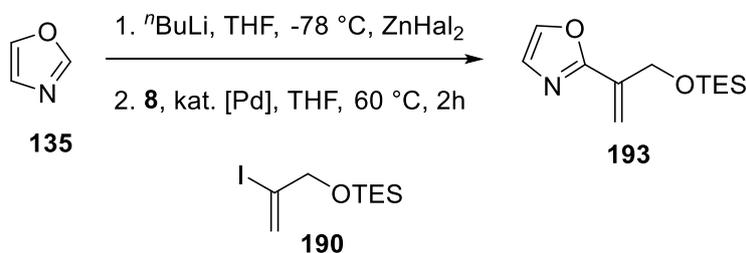
Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.25. Lithiierung von Oxazol (**135**). 2-Oxazolylithium (**136**) liegt in einem Gleichgewicht mit dem geöffneten Isonitril-Tautomer **136a** vor.^[120]

Erste Negishi-Kreuzkupplungen mit dem Vinyljodid **190** führten zwar zur Produktbildung in geringen Ausbeuten, aber niedrigen Umsätzen (Tabelle 4.5., Eintrag 1). Um die oxidative Addition zu untersuchen, wurde ein Pd^0 -Katalysator mit starken σ -Donorliganden eingesetzt, jedoch konnte mit dem neuen Katalysatorsystem keine bemerkbare Verbesserung in Umsatz und Ausbeute beobachtet werden (Eintrag 2).

Tabelle 4.5. Untersuchung der Negishi-Kreuzkupplung zur C^2 -Funktionalisierung von Oxazolen. Bedingungen: 1a. **135** (1.40 Äquiv.), $n\text{BuLi}$ (1.68 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h. 1b. ZnCl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, [Pd]-Kat., **190** (1.00 Äquiv.), $60\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h.



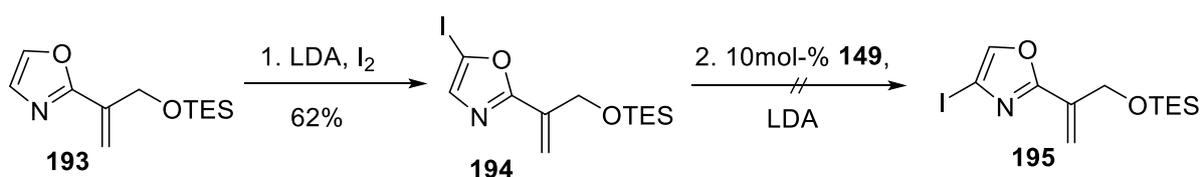
Eintrag	[Pd]-Kat. (mol-%)	ZnHal_2 (Äquiv.)	t [h]	193	190
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	ZnCl_2 (3.00)	2	14%	55%
2	$\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (10)	ZnCl_2 (3.00)	2	18%	46%
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10)	$\text{ZnCl}_2/\text{LiCl}$ (2.10/2.10)	20	16%	48%
4	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10)	ZnCl_2 (3.00)	18	5%	24%
5	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2/\text{DIBALH}$ (10/20)	ZnCl_2 (3.00)	20	1%	12%
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5)	ZnCl_2 (3.00) ^[a]	2	38%	34%
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5)	ZnBr_2 (3.00) ^[a]	2	29%	56%
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5)	ZnCl_2 (3.00) ^[b]	2	60%	11%

^[a] ZnHal_2 wurde bis zur Sublimation unter Hochvakuum ausgeheizt und getrocknet, ^[b] ZnCl_2 wurde über Nacht getrocknet ($270\text{ }^\circ\text{C}$, 3.00 mbar).

Aufgrund der abgeschlossenen d-Schale ähneln die Zinkorganyle den Grignard-Verbindungen, daher kann ein Schlenk-Gleichgewicht zwischen der heteroleptischen Form (R-ZnCl) und der dimeren Form (R-Zn-R) angenommen werden.^[121] Die niedrige Oxophilie

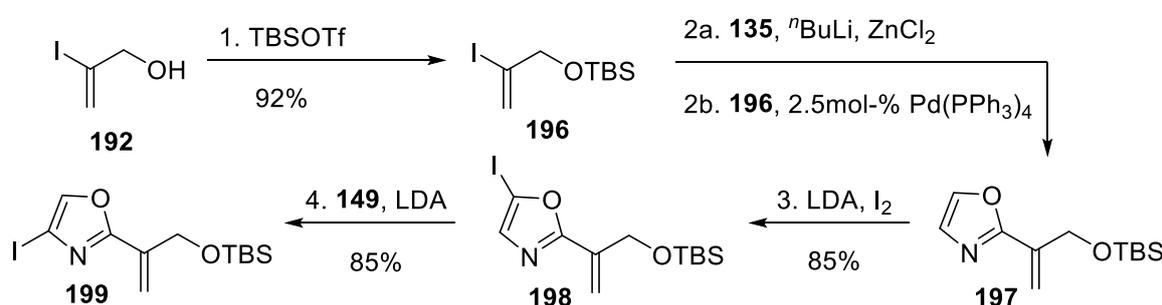
von Zink führt zu einer schlechten Komplexbildung mit etherischen Lösungsmitteln, daher ist ein geringer Einfluss der Konzentration anzunehmen. Die Konzentration von Halogenid-Ionen hat jedoch einen erheblichen Einfluss.^[122] Zinkchlorid besitzt eine höhere Lewis-Acidität als die korrespondierenden Organozinkchloride und begünstigt die Bildung von dimeren Organozinkverbindungen, da das Salz als "Chlorid-Schwamm" fungiert. Um den Einfluss des Schlenk-Gleichgewichtes auf die Kreuzkupplung zu untersuchen, wurde LiCl als Additiv eingesetzt, um die Bildung von heteroleptischen Organozinkat-Komplexen ($R-ZnX_3^{2-}$) zu begünstigen (Eintrag 3). Die Ausbeute blieb hier jedoch unverändert, sodass kein Einfluss des Schlenk-Gleichgewichtes auf die Transmetallierung angenommen werden kann. Da in diesem Versuch zusätzlich die Reaktionszeit verlängert wurde, konnte hier von einem Umsatzstopp ausgegangen werden. Um Schwierigkeiten bei der reduktiven Eliminierung auszuschließen, wurde ein Katalysatorsystem mit Chelatorligand eingesetzt (Einträge 4 und 5). Zwar wurden in beiden Ansätzen höhere Umsätze erzielt, aber deutlich weniger Produkt konnte isoliert werden. Somit konnten Probleme bei der oxidativen Addition (Einträge 2, 4 und 5), der Transmetallierung (Eintrag 3) und der reduktiven Eliminierung (Einträge 4 und 5) vorerst ausgeschlossen werden. Obwohl literaturgemäß nasses Zinkchlorid genutzt werden konnte, wurde das jeweilige Zinkhalogenid bis zur Sublimation erhitzt und unter Hochvakuum getrocknet (Einträge 6 und 7). Mit den getrockneten Zinkhalogeniden ließen sich erste erhebliche Ausbeuteverbesserungen feststellen. Die beste Ausbeute konnte erzielt werden, wenn das verwendete Zinkchlorid über Nacht über Vakuum getrocknet wurde (Eintrag 8). Dennoch ließ sich die Ausbeute nicht immer vollständig reproduzieren.

Die C⁴-Funktionalisierung war analog zur vorigen Strategie (vgl. Kap 4.1) geplant (Schema 4.26). Über die LDA-vermittelte Halogenierung sollte zuerst das 5-Iodoxazol **194** dargestellt werden, welches anschließend über die Halogen-Dance-Umlagerung in das 4-Iodoxazol **195** überführt wird. Die C⁵-Halogenierung zu Oxazol **194** war in moderaten Ausbeuten möglich, jedoch lieferte die Halogen Dance Reaktion nur geringe Ausbeuten. Sowohl die C⁵-Halogenierung, als auch die LDA vermittelte Umlagerung zum 4-Iodoxazol **195** war bei mehrmaligem Wiederholen unter identischen Bedingungen nicht zuverlässig reproduzierbar.



Schema 4.26. Ansatz zur C⁴-Halogenierung von Oxazol **193**. Bedingungen: 1. **193** (1.00 Äquiv.), LDA (1.10 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, dann I₂ (1.20 Äquiv.), 62%. 2. **194** (1.00 Äquiv.), **149** (0.10 Äquiv.), LDA (1.80 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h.

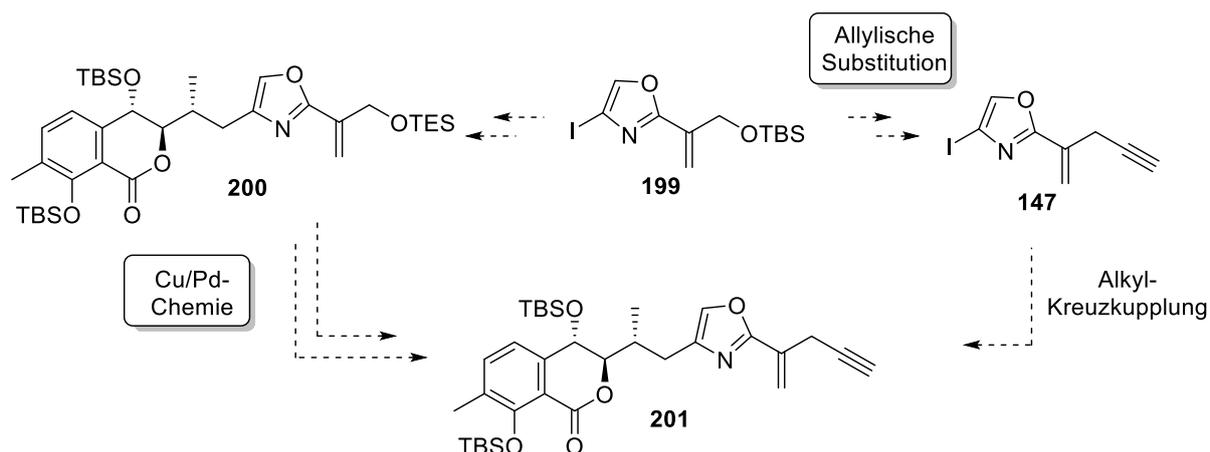
NMR-spektroskopische Untersuchungen des Produktes **195** nach Reaktionsaufarbeitung und Reinigung wiesen auf eine hohe Labilität der TES-Schutzgruppe hin. Basierend auf dieser Beobachtung wurde am Allylkohol **192** eine TBS-Schutzgruppe installiert, um eine höhere Stabilität gegenüber den Reaktionsbedingungen zu gewährleisten (Schema 4.27). Die darauffolgende Negishi-Kreuzkupplung lieferte das Oxazol **197** in moderater Ausbeute (48% brsm). Mit der TBS-Schutzgruppe erwies sich die C⁵-Halogenierung zum Oxazol **198** als reproduzierbar und konnte mit einer Ausbeute von 85% isoliert werden. Das Standardprotokoll für die Halogen-Dance-Reaktion (vgl. Kap. 4.1, Tab. 4.2) ergab mit einer Ausbeute von 67% für das Oxazol **199** ein gutes Ergebnis. Durch Verringerung der LDA-Äquivalente konnte die Ausbeute auf reproduzierbare 87% erhöht werden.



Schema 4.27. Synthese von 4-Iodoxazol **199**. Bedingungen: 1. **192** (1.00 Äquiv.), TBSOTf (1.20 Äquiv.), 2,6-Lutidin (2.40 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 1.5h, 92%. 2a. **135** (1.40 Äquiv.), ⁿBuLi (1.68 Äquiv.), THF, -78 °C, 30 min, dann ZnCl₂ (3.00 Äquiv.). 2b. **196** (1.00 Äquiv.), Pd(PPh₃)₄ (2.5mol-%), THF, 60 °C, 2 h, 42%. 3. **197** (1.00 Äquiv.), LDA (1.10 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, dann I₂ (1.10 Äquiv.), 30 min, 85%. 4. **198** (1.00 Äquiv.), **149** (0.10 Äquiv.), LDA (1.60 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, 85%.

Durch die erfolgreiche Darstellung von Oxazol **199** in optimalen Ausbeuten ergaben sich für den weiteren Verlauf zwei potenzielle Möglichkeiten zum Abschluss der Totalsynthese (Schema 4.28). Im konvergenten Ansatz erfolgt zuerst die Umwandlung des Allyloxysilyl ethers zum Alkin **147** in mehreren Reaktionsschritten und anschließend die Kreuzkupplung mit dem Isochromanon **146** zum C⁴-alkylierten Oxazol **201**. Für diese Strategie ist eine Kupfer-katalysierte Substitutionsreaktion mit einem Acetylid denkbar. Alternativ bietet sich die Kreuzkupplung vor der Alkinylierung an, aber diese Strategie besitzt einen stärker linearen Charakter. Um bei diesem Ansatz eine ausreichende Selektivität bei der Schutzgruppenabspaltung zu gewährleisten, sollte die TBS-Schutzgruppe zuerst zum TES-Ether **195** umfunktionalisiert werden. Eine kinetische Reaktionsführung sollte anschließend die problemlose, selektive Spaltung des TES-Ethers in Anwesenheit von zwei TBS-Gruppen ermöglichen. Für die lineare Strategie bieten sich sowohl kupferbasierte Reaktionen (Allylische Substitution) als auch innovative palladiumkatalysierte Reaktionen (Sonogashira-Kupplung/Tsuji-Trost-Reaktionen) an.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.28. Zwei mögliche Ansätze für die Fortsetzung der Totalsynthese von Ajudazol A (**16**): linearer Ansatz (links) oder konvergente Verknüpfung (rechts).

In beiden Strategien ist die Reduktion der Alkinylfunktion, analog zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**), zum (*Z*)-Vinyljodid **145** (s. Kap 3.2.2, Schema 3.10) über zwei Schritte geplant. Da die konvergente Verknüpfung eine höhere Modularität der Totalsynthese gewährleistet, wurde dieser Ansatz zuerst untersucht.

Die Spaltung von Silylether-Schutzgruppen kann unter sauren Bedingungen oder mittels Fluoridquellen erfolgen. Beide Methoden erwiesen sich beim Oxazol **199** als Problematisch (Tabelle 4.6). Durch Behandlung mit verdünnter Mineralsäure wurde Zersetzung beobachtet (Eintrag 1), daher wurde in den folgenden Ansätzen auf fluoridbasierte Spaltungsmethoden zurückgegriffen.

Tabelle 4.6. Ansätze zur Silylether-Entschützung an Oxazol **199**.

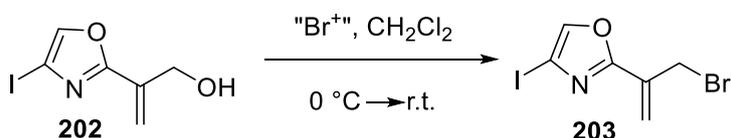


Eintrag	Reagenz (Aquiv.)	Solvens	T	t [min]	Aufarbeitung	202 [%]
1	1M HCl (1.26)	THF	r.t.	5	H ₂ O	–
2	TBAF (1.10)	THF	0 °C→r.t.	5	H ₂ O	8
3	TBAF (1.10)	THF	0 °C→r.t.	30	aq. sat. NH ₄ Cl ^[a]	67
4	TBAF (1.10)	THF	0 °C→r.t.	50	Amberlyst-15 CaCO ₃ (2.00)	64
5	TBAF (1.10)	THF	0 °C→r.t.	20	DOWEX 50WX8, CaCO ₃ (2.00)	75
6	CSA (0.10)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (7:3)	0 °C→r.t.	180	–	70
7	CSA (1.10)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (2:1)	0 °C→r.t.	180	NEt ₃	80

^[a] hoher Verunreinigungsanteil an NBu₄⁺Hal⁻ & H₂O im NMR-Spektrum detektiert.

Die fluoridvermittelte Entschützung mit TBAF verlief bereits im ersten Ansatz erfolgreich (Eintrag 2), allerdings wurde ein erheblicher Ausbeuteverlust durch die vermeintlich hohe Wasserlöslichkeit des Produktes **202** angenommen. Nach Aufarbeitung mit wässriger, gesättigter NH_4Cl -Lösung konnte die Ausbeute erheblich gesteigert werden (Eintrag 3), aber die Tetrabutylammoniumsalze ließen sich aufgrund der ähnlichen Polarität nicht säulenchromatographisch abtrennen. Um die Reaktion wasserfrei aufzuarbeiten, wurde Ionenaustauscherharz in Kombination mit Calciumcarbonat eingesetzt (Einträge 4 und 5).^[123] Die Calciumionen bilden mit den Fluoridionen schwerlösliches Calciumfluorid und die Ammoniumionen werden an das Adsorberharz gebunden. Anschließend können die Salze problemlos über Filtration abgetrennt werden. Mit dieser Methode konnten moderate Ausbeuten von bis zu 75% erreicht werden, jedoch war die Reinheit der Reaktionsprodukte nicht zuverlässig reproduzierbar. Da es sich beim Allylkohol **202** um ein scheinbar säurelabiles Reaktionsprodukt handelt und der pH-Wert mit dem Ionenaustauscherharz nicht zuverlässig eingestellt werden kann, wurden säurekatalytische Methoden zur Schutzgruppenspaltung untersucht. (Einträge 6 und 7) Zur Reaktionsaufarbeitung wurden einige Tropfen Triethylamin zur Neutralisation zugegeben (Eintrag 7) und über Säulenchromatographie aufgereinigt. Die säurekatalysierte Silyletherspaltung lieferte den reinen Allylkohol **202** in einer Ausbeute von 85%. Anschließend wurde die Transformation von Allylkohol **202** zum Allylbromid **203** untersucht (Tabelle 4.7).

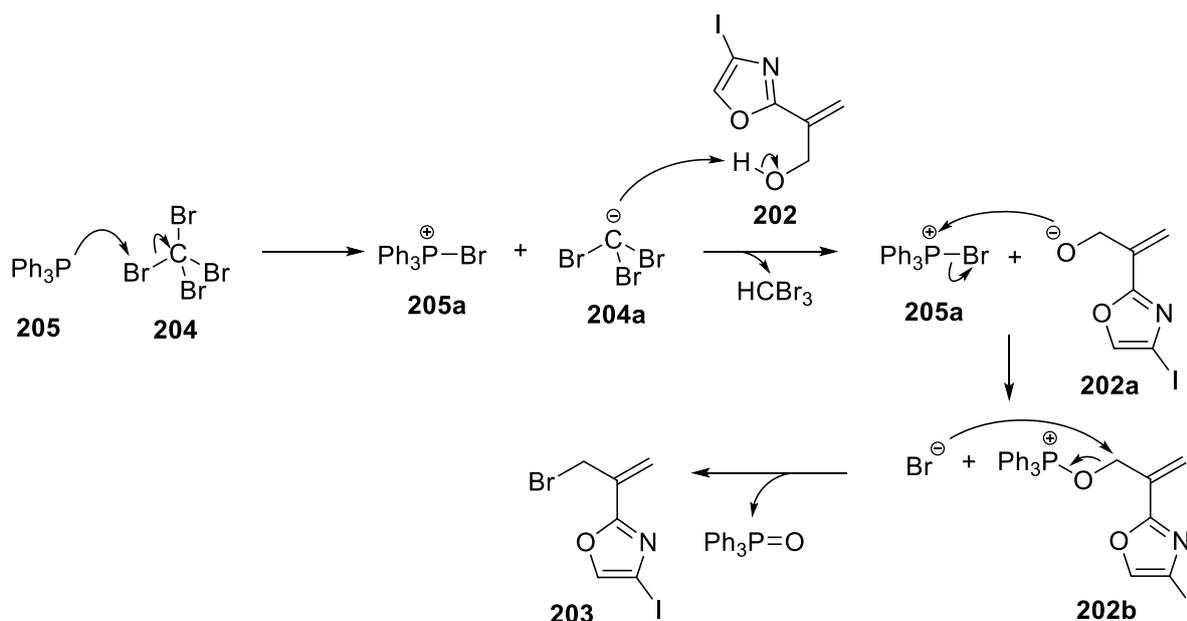
Tabelle 4.7. Appel-Reaktion von Alkohol **202** zum Allylbromid **203**.



Eintrag	“Br ⁺ “ (Äquiv.)	Solvens	t [min]	Ausbeute
1	$\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ (2x 1.20) ^[a]	CH_2Cl_2	180	45%
2	PPh_3/NBS (2x 1.20) ^[a]	CH_2Cl_2	180	72%
3	PPh_3/NBS (1.40)	$\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1)	180	41%
4	PBr_3 ^[b]	$\text{THF}/\text{Et}_2\text{O}$ (2:1)	30	quant.

^[a] Zweite Zugabe nach 1 h., ^[b] durchgeführt von H. M. Reuter-Schniete.^[124]

Die Überführung von Alkoholen in Alkylhalogenide mittels Triphenylphosphin ist ein Spezialfall der Mitsunobu-Reaktion und auch als Appel-Reaktion bekannt (Schema 4.29).^[125] Triphenylphosphin (**204**) wird im ersten Schritt von Tetrabrommethan (**205**) aktiviert und bildet Triphenylphosphoniumbromid (**204a**), sowie ein Bromoform-Anion (**205a**). Das Anion deprotoniert den Alkohol **202** zum korrespondierenden Alkoholat **202a** und anschließend wird ein Bromid-Ion durch Bildung von Phosphonium **202b** abgespalten. Im letzten Schritt wird unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid das Allylbromid **203** gebildet. Triebkraft der Reaktion stellt die Oxidation von P^{III} zu P^{V} , also die Bildung der $\text{P}=\text{O}$ Doppelbindung, dar.

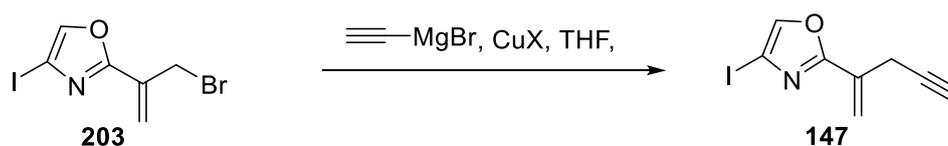


Schema 4.29. Mechanismus der Appel-Reaktion.^[125]

Die Verwendung von Tetrabrommethan erwies sich als ungeeignet (Eintrag 1), da nach 1.5 h Reaktionszeit mit superstöchiometrischen Mengen an *in situ* erzeugtem Phosphoniumbromid **205a** kein vollständiger Umsatz festgestellt wurde (TLC-Kontrolle). Voller Umsatz konnte mit einer zweiten Zugabe von Phosphoniumbromid erreicht werden. Da sich CBr_4 bereits bei der C^5 -Halogenierung zur Synthese des Katalysators **149** (s. Kap. 4.1, Tab. 4.1) als ungeeignet erwies, wurde auf NBS als Elektrophilquelle zurückgegriffen (Eintrag 2). Die Ausbeute stieg auf 72% an, jedoch konnten auch hier erst durch verzögerte Zugabe weiterer superstöchiometrischer Mengen an Phosphoniumsalz **205a** vollständiger Umsatz erzielt werden. Möglicherweise erklärt die Bildung von *N*-Phosphoranylidenskomplexen die notwendige zweite Zugabe von Phosphoniumbromid **205a** nach kurzen Reaktionszeiten, allerdings wurde dieser Verdacht nicht weiter untersucht.^[126] Weitere Untersuchungen erfolgten durch H. M. Reuter-Schniete im Rahmen ihrer Masterarbeit.^[124] Ihr gelang die PBr_3 -vermittelte Bromierung des Allylalkohols **202** in quantitativer Ausbeute zum Allylbromid **203** (Eintrag 3).^[127] Mit dieser Methode war eine schnelle und effiziente, sowie eine zuverlässige Reproduzierbarkeit gewährleistet, denn die Allylbromide mussten aufgrund ihrer beschränkten Lagerfähigkeit vor jeder Reaktion frisch hergestellt werden. Zur Darstellung des Oxazolfragments **147** wurden die ersten Substitutionsreaktionen mit Ethynylmagnesiumbromid untersucht (Tabelle. 4.8).^[128] In den Untersuchungen wurde ausschließlich kommerziell erhältliche Ethynylmagnesiumbromid-Lösung (0.5M in THF) verwendet. Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid-Komplex wurde als erstes Katalysatorsystem untersucht. Mit der niedrigsten Beladung (3 mol-%) konnte keinerlei Umsatz des Ausgangsmaterials **203** festgestellt werden (Eintrag 1.)

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.8. Untersuchung der Cu-vermittelten Substitution von Allylbromid **203** zum Alkenin **147**.



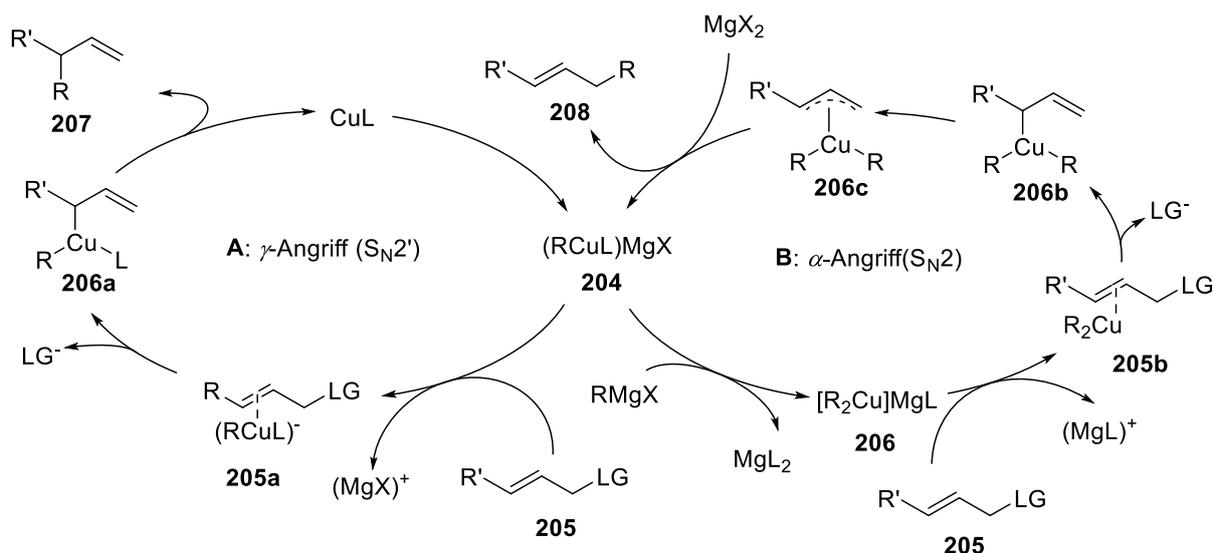
Eintrag	HC≡C-MgBr (Äquiv.)	CuHal (Äquiv.)	T	t [h]	Ausbeute
1	1.20	CuBr·SMe ₂ (0.03)	0°C→r.t.	2	–
2	1.20	CuBr·SMe ₂ (0.10)	0°C→r.t.	2	–
3	2.40	CuBr·SMe ₂ (2.40)	0°C→r.t.	2	–
4	2.40	–	0°C→r.t.	2	–
5	1.20	CuI (0.10)	0°C→r.t.	2	20% ^[a]
6	1.20	CuI (0.05)	0°C→60 °C	2	26%

^[a] Ausbeute über ¹H-NMR-Analyse bestimmt (42% brsm).

Sowohl eine Erhöhung der Katalysatoräquivalente auf 10 mol-% (Eintrag 2), als auch die Zugabe von äquimolaren Mengen an Kupfer(I)-Salz (Eintrag 3) führten zu keinerlei Umsatz.

Da bei einer Blindkontrolle ohne Cu⁺-Katalysator erwartungsgemäß ebenfalls kein Umsatz festgestellt wurde (Eintrag 4), schien das Katalysatorsystem ungeeignet: Gemäß HSAB-Theorie handelt es sich beim Cu⁺-Ion um eine weiche Lewis-Säure.^[129] Dialkylsulfide werden als weiche Lewis-Basen klassifiziert. Folglich kann CuBr einen stabilen Komplex mit Dimethylsulfid bilden, sodass der Katalysator durch die Bindung des Sulfid-Liganden inaktiviert bleibt. Um den Verdacht zu untersuchen, wurde das Katalysatorsystem durch Kupfer(I)-iodid ersetzt (Eintrag 5) und es konnten erste unvollständige Umsätze, sowie Spuren an Produkt **147** detektiert werden. Aufgrund der ähnlichen Polaritäten von Substrat **203** und Produkt **147** blieb eine saubere Trennung der beiden Verbindungen erfolglos. Im ¹H-NMR-Spektrum wurde über die Integration der Protonensignale eine Ausbeute von 20% ermittelt. Um die Reaktion zu beschleunigen, wurde die Temperatur auf 60 °C erhöht (Eintrag 6), jedoch hatte die Erwärmung nur wenig Einfluss auf den Umsatz. Lediglich eine Ausbeute von 26% (42% brsm) konnten über die ¹H-Integration im NMR-Spektrum ermittelt werden. Mit diesen Ergebnissen schien die Darstellung vom oxazolsubstituierten Allylacetylen **147** durch weitere Optimierungen realisierbar, jedoch weist das Feld der Organocuprat-Chemie eine unglaubliche Diversität auf. Als Nucleophile können beispielsweise Diorganozink, Grignard- oder Organolithiumreagenzien verwendet werden. Zusätzlich sind die Mechanismen der kupfervermittelten Reaktionen nicht genau erforscht, da die Mechanismen von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst werden. Diese Faktoren beinhalten die Struktur des Substrates, das verwendete Organocuprat, die Stöchiometrie, das verwendete Solvens und die Reaktionsbedingungen. In Schema 4.30 sind die prinzipiell möglichen Mechanismen von Normant-Cupraten (R₂CuMgHal) in der allylischen Substitution dargestellt.^[130]

Ergebnisse und Diskussion

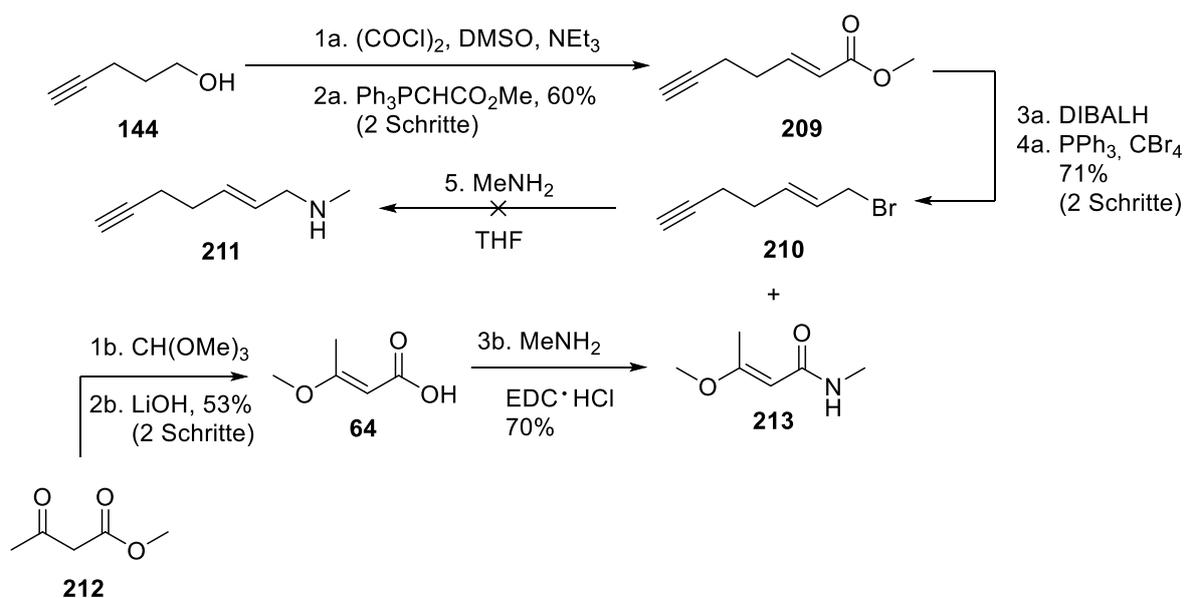


Schema 4.30. Mögliche Mechanismen der allylischen Substitution am Beispiel von Normant-Cupraten (**204**).^[130]
 X = Halogen, L = Hal⁻ oder CN⁻, LG = Abgangsgruppe (AcO, Cl oder Br)

CuL bildet im ersten Schritt mit einem Äquivalent Grignard-Reagenz die Monoalkylkupferspezies **204**. Nun gibt es zwei mögliche Reaktionszyklen: Das Cuprat **204** reagiert mit dem Allylsubstrat **205** (links, Fall A) oder es reagiert mit einem weiteren Äquivalent RMgX zur Dialkylkupferspezies **206**. Während die Monoalkylkupferspezies **204** die γ -Alkylierung nach einem S_N2'-Mechanismus bevorzugen und ein Prenylderivat **207** als Hauptprodukt liefern, bevorzugen die Dialkylkupferspezies **206** eine α -Alkylierung gemäß dem S_N2-Mechanismus. Höhere Temperaturen, eine langsame Zugabe des Grignard-Reagenzes und eine hohe CuL-Katalysatorbeladung beschleunigen den linken Katalysezyklus. Ein Substrat **205** mit hoher Reaktivität gegenüber dem Cuprat **204** (LG = Cl, Br) begünstigt ebenfalls die γ -Substitution. Katalysezyklus B (rechts) wird bei niedrigen Temperaturen, schneller Zugabe von RMgX und einem Substrat mit niedriger Reaktivität gegenüber dem Cuprat **204** bevorzugt (LG = OAc). In beiden Reaktionszyklen wird eine oxidative Addition von Cu(I) in die π -Komplexe **205a** und **205b** zu den σ -Allylintermediaten **206a** und **206b** angenommen. Bei diesen σ -Allylkomplexen haben die Liganden entscheidenden Einfluss auf die reduktive Eliminierung: Dialkylkomplexe **206a** mit L = Hal⁻ oder CN⁻ (**206a**) führen zu einer schnellen reduktiven Eliminierung.^[131] Beim Trialkyl-Komplex **206b** hingegen verläuft die reduktive Eliminierung langsamer, sodass eine Umlagerung zum η^3 -Allylkomplex **206c** möglich ist. Zusätzlich hat das verwendete Lösungsmittel einen erheblichen Effekt auf die Reaktionen: Beispielsweise liegt in Diethylether der Monoalkyltypus **204** als überwiegend katalytische Spezies vor,^[132] in THF hingegen agieren Alkylcuprate höherer Ordnung.^[133] Für die Substitution des Bromids **203** zum Acetylen **147** war somit einiges an Forschungsarbeit und Optimierungen notwendig, die freundlicherweise von H. M. Reuter-Schniete im Rahmen ihrer Abschlussarbeit übernommen wurden.^[124]

4.4.3. Ostfragmentsynthese

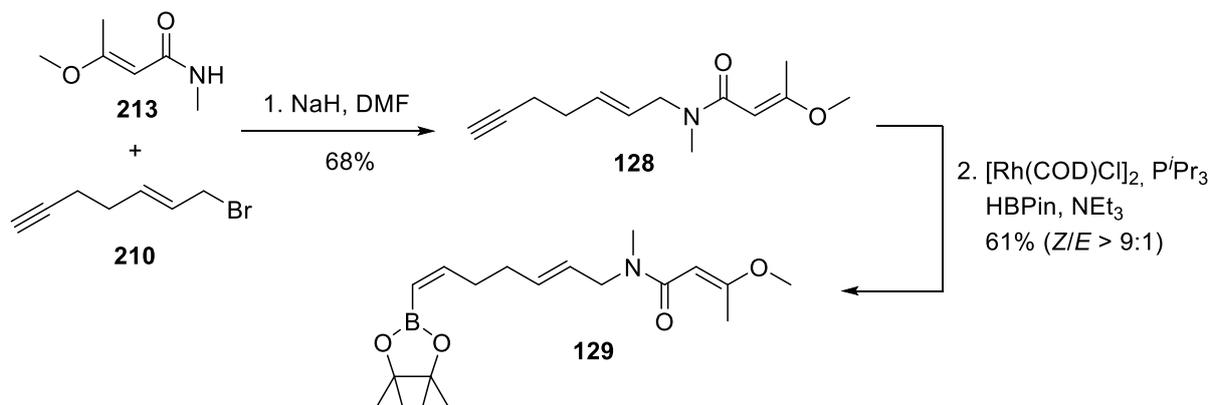
4-Pentin-1-ol (**144**) und die literaturbekannte Säure **64** dienen als Startmaterial für die Ostfragmentsynthese (Schema 4.31).^[47] Mittels einer Swern-Oxidation wurde der Alkohol **144** in den korrespondierenden Aldehyd transformiert und in einer Wittig-Homologisierung zum Acrylat **209** transformiert. Die Umwandlung in das Allylbromid **210** erfolgte über eine zweistufige Sequenz mittels DIBALH-Reduktion und Appel-Reaktion. Die nucleophile Substitution zum Allylamin **211** scheiterte, sodass die DEPBT-vermittelte Amidkupplung mit der Carbonsäure **64** nicht möglich war. Zwar wurde ein vollständiger Umsatz des Allylbromids detektiert, aber die Isolierung des Reaktionsproduktes **211** schlug fehl. Die Methoxybutensäure **64** wurde analog zu Taylor *et al.* dargestellt.^[52] Methylacetoacetat (**212**) wurde zuerst mit Trimethylorthoformiat zum korrespondierenden Ester umgesetzt,^[134] welcher anschließend zur Carbonsäure **64** hydrolysiert wurde. Da die Installation der Stickstofffunktion an der Seitenkette scheiterte, wurde die Methylamino-Gruppe an der Carbonsäure installiert, um das Amid **213** zu erhalten.



Schema 4.31. Erste Syntheseschritte zur Darstellung vom Ostfragment **129**. Bedingungen: 1a. DMSO (2.50 Äquiv.), (COCl)₂ (1.15 Äquiv.), -78 °C, 30 min, **144** (1.00 Äquiv.), 1 h, NEt₃ (4.00 Äquiv.), 1 h. 2a. Ph₃PCH₂CO₂Me (1.20 Äquiv.), CH₂Cl₂, r.t., 16 h, 60%. 3a. **209** (1.00 Äquiv.), DIBALH (2.50 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C→r.t., 1 h. 3b. PPh₃ (1.20 Äquiv.), CBr₄ (1.20 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C→r.t., 1.5h, 71%. 1b. **212** (1.00 Äquiv.), CH(OMe)₃ (1.00 Äquiv.), kat. H₂SO₄, 24 h, r.t., 98%. 2b. LiOH·H₂O (6.90 Äquiv.), THF/H₂O (3:1), reflux, 26 h, 54%. 3b. **64** (1.00 Äquiv.), EDC·HCl (1.25 Äquiv.), MeNH₂ (1.50 Äquiv.), 0°C→r.t., 20 h, 70%.

Sekundäre Amide können mittels Deprotonierung in Nucleophile umgewandelt werden (Schema 4.32). Über eine Natriumhydrid-vermittelte Deprotonierung wurde das Amid **213** in ein Nucleophil transformiert und mit dem Allylbromid **210** zum tertiären Amid **128** verknüpft. Die Ausbeute betrug moderate 68%. Der Abschluss der Ostfragmentsynthese erfolgte über

die rhodiumkatalysierte Hydroborierung mit hoher (*Z*)-Selektivität zum Pinakolboran **129**, analog zur Totalsynthese von Ajudazol B (**16**).^[42]



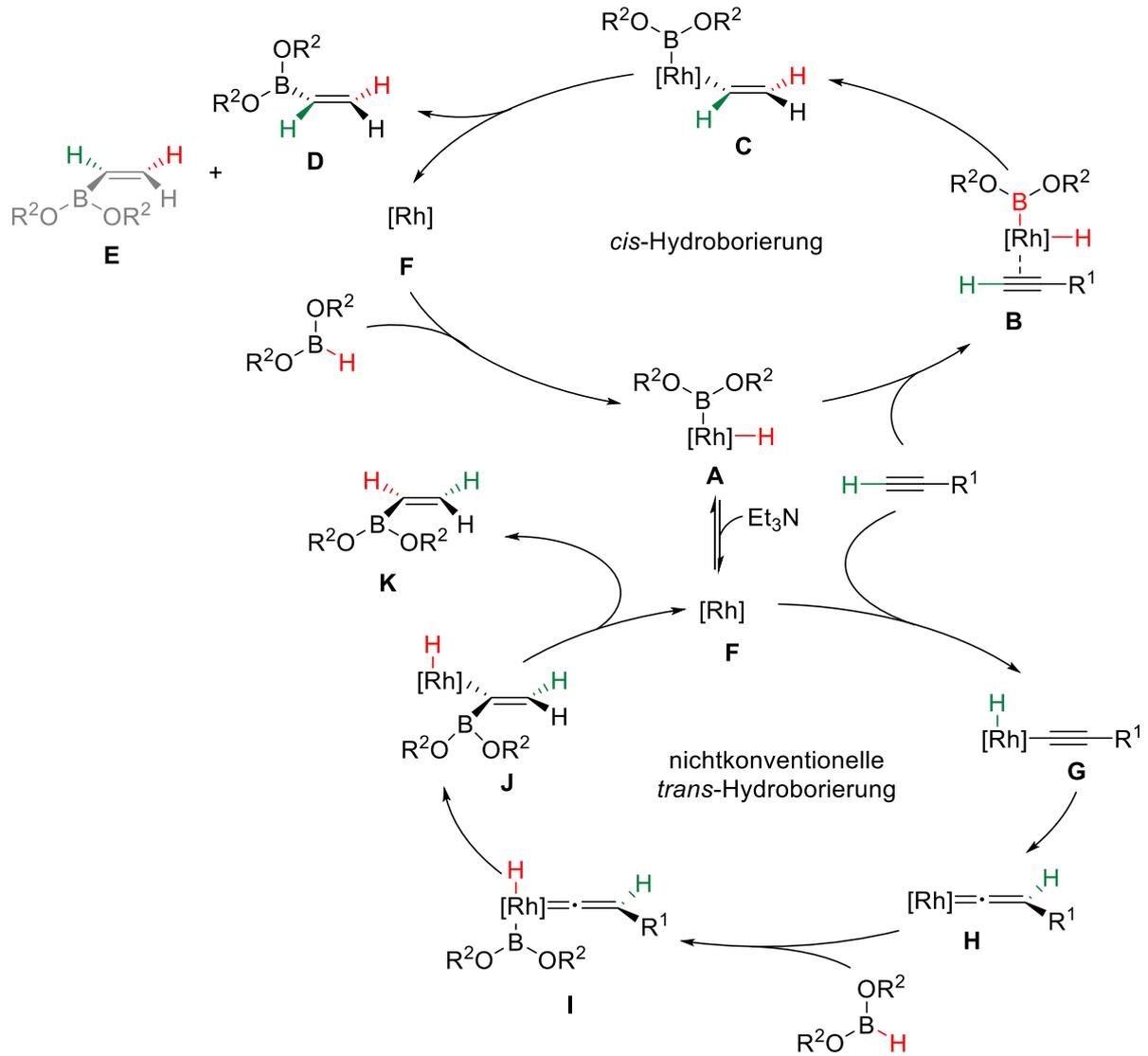
Schema 4.32. Verknüpfung von Allylbromid **210** mit Amid **213** und Abschluss der Ostfragmentsynthese. Bedingungen: 1. **213** (1.20 Äquiv.), NaH (3.50 Äquiv.), DMF, 0°C→r.t., 1.5 h, dann **210** (1.00 Äquiv.), 0°C→r.t., 1.5 h, 68%. 2. HBPIn (1.10 Äquiv.), [Rh(COD)Cl]₂ (0.03 Äquiv.), PⁱPr₃ (0.14 Äquiv.), **128** (1.15 Äquiv.), NEt₃ (5.00 Äquiv.), Cyclohexan, r.t., 3 h, 61%, *Z*/*E* > 9:1.

Die Ausbeute für die (*Z*)-selektive Hydroborierung lag bei 61% mit einer Diastereoselektivität von *Z*:*E* < 9:1 und damit nahe dem Literaturwert.^[42,47]

Klassische Hydroborierungen führen über einen *cis*-selektiven Mechanismus mit einem viergliedrigen, zyklischen Übergangszustand zu einer (*E*)-konfigurierten Boranverbindung.^[135] Mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysierten Hydroborierungen können sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-konfigurierte Boranverbindungen hergestellt werden (Schema 4.33). Die Übergangsmetallkatalysierte *cis*-Hydroborierung beinhaltet im ersten Schritt die oxidative Insertion des Katalysators in die B–H-Bindung über eine freie Koordinationsstelle zum Hydridkomplex **A** (Schema 4.33 oben). Die Koordination eines Alkins zum Komplex **B** initiiert eine Alkin-Insertion-Hydrid-Migration zum Komplex **C**,^[136] welcher nachfolgend über eine reduktive Eliminierung das (*E*)-Vinylboronats **D** freisetzt und den Katalysator **F** regeneriert. In dieser konventionellen *cis*-Hydroborierung tritt das (*Z*)-Produkt **E** nur in wenigen unselektiven Fällen als Nebenprodukt auf.^[137] Sowohl beim (*Z*)-Produkt, als auch beim (*E*)-Produkt wird das Hydrid des Borans (rot) auf die β -Position des Alkins übertragen. Eine umgekehrte Selektivität wird mit Hilfe von starken σ -Donorliganden und Triethylamin als Additiv erzeugt (Schema 4.33 unten). NEt₃ beschleunigt die reduktive Eliminierung vom Rhodium-Boranatkomplex **A**, während PⁱPr₃ mit seinen starken σ -Donoreigenschaften die oxidative Addition in den terminalen Alkinylrest begünstigt. Gemäß der mechanistischen Vorstellung findet zunächst eine oxidative Insertion des Rhodiumkomplexes **F** in die Alkin-Wasserstoff-Bindung zu Organometallkomplex **G** statt. Über eine Wasserstoffmigration bildet sich anschließend der Metallvinylidenkomplex **H**, welcher über oxidative Insertion in die Bor-Wasserstoff-Bindung den Hydridkomplex **I** bildet. Eine 1,2-Migration des Boronats auf das

Ergebnisse und Diskussion

α -Kohlenstoffatom führt zum *cis*-Komplex **J**, welcher anschließend unter Bildung des (*Z*)-Produktes **K** und Regeneration des Katalysators **F** reaktiv eliminiert.

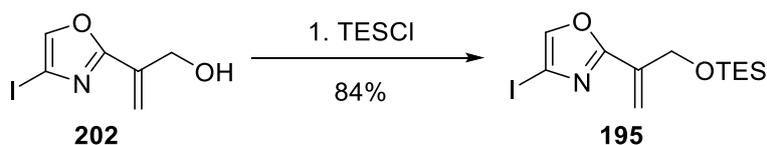


Schema 4.33. Angenommene Katalysezyklen für die übergangsmetallkatalysierte *cis*-Hydroborierung und die nichtkonventionelle *trans*-Hydroborierung.

4.5. Phase II: Fragmentkupplungen

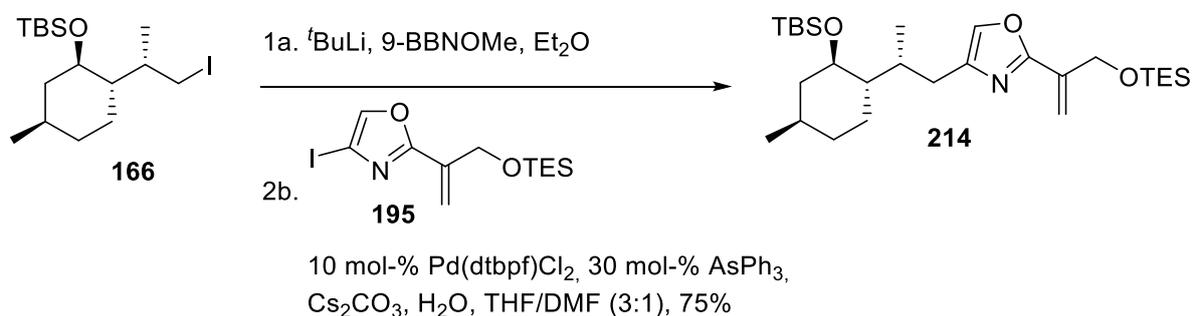
4.5.1. Die sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung in der Anwendung

Während weitere Arbeiten am Oxazolfragment **147** freundlicherweise von H. M. Reuter-Schniete übernommen wurden, wurde im Rahmen dieser Arbeit zeitgleich die sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung des Isochromanons **146** mit 4-Iodoxazolen untersucht. Für die ersten Experimente wurde der Allylkohol **202** mit TESCI zum Silylether **195** umgesetzt (Schema 4.34).



Schema 4.34. Synthese von **195**. Bedingungen: 1. **202** (1.00 Äquiv.), TESCI (1.20 Äquiv.), Imidazol (2.50 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 3 h, 84%.

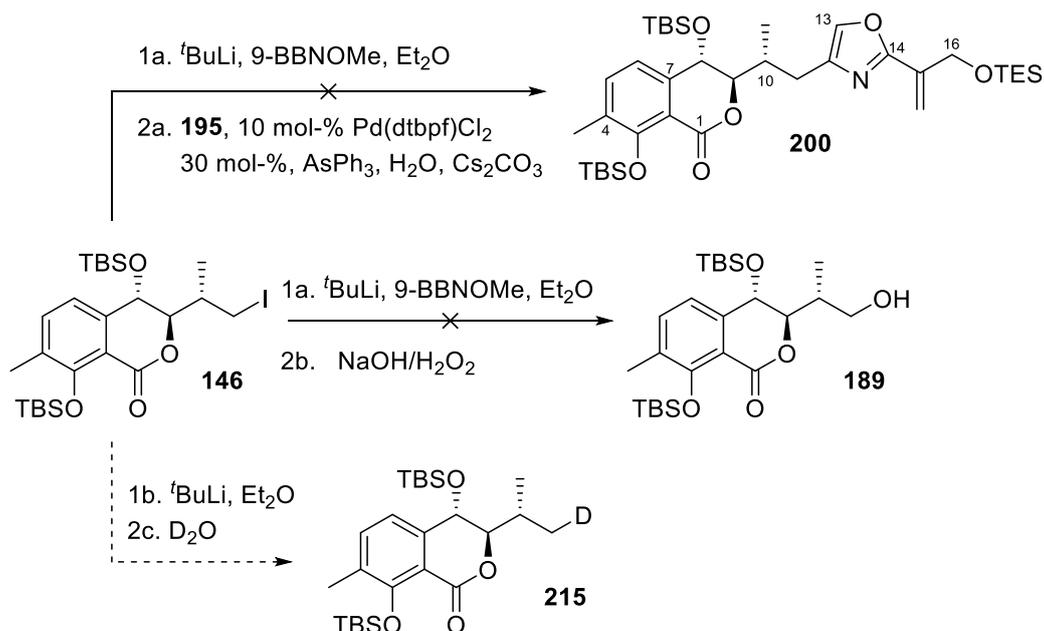
Die Darstellung von TES-Ether **195** sollte zuerst aus dem korrespondierenden 2-substituierten Oxazol erfolgen, aber die TES-Schutzgruppe erwies sich als instabil (s. Kap. 3.4.2). Mit der Installation der TES-Schutzgruppe soll eine selektive Entschützung zu den korrespondierenden Allylkoholen garantiert sein, sodass die Acetylengruppe nach der Kreuzkupplung eingeführt werden kann (vgl. Kap. 4.4.2, Schema 4.28) Um die Inkompatibilität der TES-Schutzgruppe ausschließen zu können, wurde zuerst eine Kreuzkupplung mit dem Modellsystem **166** durchgeführt (Schema 4.35). Unter den etablierten Kreuzkupplungsbedingungen war die Ausbeute für das Kupplungsprodukt **214** nahezu identisch (s. Kap. 4.3) und konnte sogar durch Zugabe von DMF als Cosolvens auf 75% erhöht werden.



Schema 4.35. sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung von Oxazol **195** mit dem Modellsystem **166** zur Überprüfung der Schutzgruppenkompatibilität mit den Reaktionsbedingungen: 1. **166** (1.40 Äquiv.), 9-BBNOMe (1.50 Äquiv.), $t\text{-BuLi}$ (2.80 Äquiv.), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 1 h. 1b. **195** (1.00 Äquiv.), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (0.10 Äquiv.), AsPh_3 (0.30 Äquiv.), H_2O (50.0 Äquiv.), Cs_2CO_3 (2.74 Äquiv.), THF/DMF (3:1), r.t., 1 h, 75%.

Ergebnisse und Diskussion

Die Kompatibilität der TES-Schutzgruppe mit den Reaktionsbedingungen war somit gegeben und die neu optimierten Bedingungen wurden auf die Verknüpfung des Westfragments **146** mit dem Oxazol **195** übertragen (Schema 4.36). Das vermeintliche Kreuzkupplungsprodukt **200** mit der Summenformel $C_{37}H_{63}NO_6Si_3$ konnte zwar massenspektrometrisch nachgewiesen werden, aber in den NMR-Korrelationsdaten der isolierten Reaktionsprodukte konnte keine Korrelation zwischen der Isochromanoneinheit und dem Oxazolfragment ($C^{11} \leftrightarrow H^{13}$, $C^{12} \leftrightarrow H^{11}$ und $C^{12} \leftrightarrow H^{10}$) beobachtet werden.



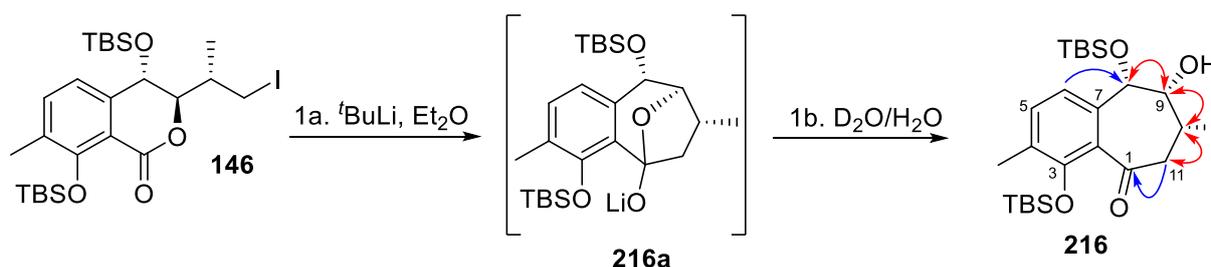
Schema 4.36. Untersuchungen zur Verknüpfung von **146** mit dem Oxazol **195** über eine sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung. Bedingungen: 1a. **146** (1.40 Äquiv.), 9-BBNOMe (1.50 Äquiv.), $t\text{BuLi}$ (2.80 Äquiv.), Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 1 h. 2a. **195** (1.00 Äquiv.), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.10 Äquiv.), AsPh₃ (0.30 Äquiv.), H₂O (50.0 Äquiv.), Cs₂CO₃ (2.74 Äquiv.), THF/DMF (3:1), r.t., 20 h. 2b. NaOH (7.5M in H₂O, 3.00 Äquiv.), H₂O₂ (30% v/v, 3.00 Äquiv.) $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ 1b. **146** (1.40 Äquiv.), $t\text{BuLi}$ (2.80 Äquiv.), Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 1 h. 2c. D₂O (150 Äquiv.).

Da die Kreuzkupplungsbedingungen zwischen Modellsystem **166** und dem Oxazol **195** erfolgreich verlief, wurde die Fehlerdiagnose auf den Lithium-Halogen-Austausch und die Transmetallierung mit *B*-Methoxy-9-BBN fokussiert. Um eine mögliche Wurtz-Reaktion zu vermeiden, sollte 9-BBNOMe bereits vor dem Lithium-Iod-Austausch zugegeben werden,^[138] daher sollte das korrespondierende Boranat von Isochromanon **146** zuerst als Alkohol **189** hinreichend nachgewiesen werden. Hierfür wurde zuerst die Metallierung von Alkyljodid **146** in Anwesenheit von 9-BBNOMe gemäß Protokoll durchgeführt und anschließend mit Natronlauge und Wasserstoffperoxid oxidativ aufgearbeitet. Diese wenig milden Bedingungen führten jedoch zu einer Zersetzung der Reaktionsprodukte. In einem zweiten Ansatz erfolgte die Lithiierung von Alkyljodid **146** ohne vorige Zugabe von 9-BBNOMe und eine anschließende Aufarbeitung mit Deuteriumoxid, um die Verbindung **215** als den notwendigen Nachweis für die erfolgreiche Lithiierung zu erhalten. Der Nachweis verlief

Ergebnisse und Diskussion

ebenfalls wenig erfolgreich, dennoch konnten Spuren eines Nebenproduktes unbekannter Struktur isoliert werden. Durch die Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrums konnten der Erhalt des aromatischen Systems, die aromatische und aliphatische Methylgruppe, sowie die beiden TBS-Schutzgruppen bestätigt werden, doch zugleich konnte im ^{13}C -NMR-Spektrum ein neues Signal im Carbonylbereich (190 – 220 ppm) beobachtet werden. Mit einer Ausbeute von 4% ist nicht das deuterierte Isochromanon **215** entstanden, sondern das Keton **216** (Tab. 4.7).

Tabelle 4.7. Reaktionsmechanismus und Strukturaufklärung von Keton **209** (500 MHz/125 MHz in CD_2Cl_2) anhand von H,H-COSY- (rot) und HMBC-Korrelationen (blau).



Atom	δ_{H} [ppm]	m	J [Hz]	δ_{C} [ppm]
1	–	–	–	203.97
2	–	–	–	130.50
3	–	–	–	151.86
4	–	–	–	131.89
4-Me	2.22	s	–	18.53
5	7.15	d	7.6	121.26
6	6.76	d	7.5	132.88
7	–	–	–	138.27
8	4.81	d	5.1	77.36
9	3.77	m	–	72.90
10	2.15	m ^[a]	–	32.74
10-Me	1.00	d	6.9	17.65
11	2.17	m ^[a]	–	44.96
	2.79	dd	19.0, 13.2	

^[a] Überlagerung $\text{H}^{10} \leftrightarrow \text{H}^{11}$.

Das Tieffeldsignal bei $\delta_{\text{C}} = 203.97$ ppm besitzt die höchste chemische Verschiebung und liegt im Carbonylbereich für nicht endständige Carbonylgruppen (Ketone). Anhand des HMBC-Spektrums wurde die Konnektivität zur C^{11} -Methylengruppe identifiziert, sowie eine Korrelation vom aromatischen Proton H^6 zu C^8 . Homonukleare COSY-Korrelationen von H^{11} zu H^{10} , H^{10} zu H^9 und H^9 zu H^8 bestätigen das Vorliegen eines siebengliedrigen Ringsystems. Die unerwartete Bildung von Keton **216** erklärt sich anhand der Eigenschaften von Lithiumorganyleen und den Baldwin-Regeln.^[139] Infolge der hohen Elektronegativitätsdifferenz zwischen Lithium ($\chi_{\text{Li}} = 0.98$ nach der Pauling-Skala)^[76] und

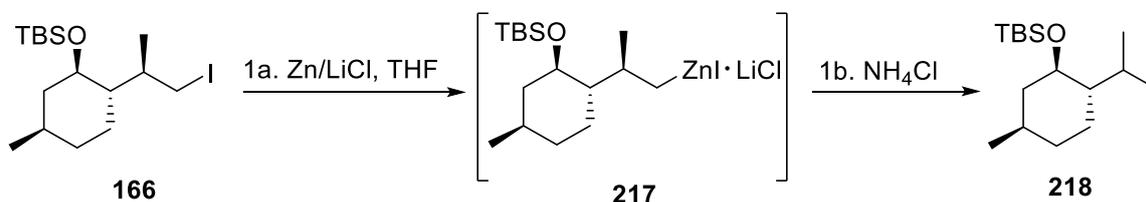
Kohlenstoff ($\chi_{\text{C}} = 2.55$) besitzt die Lithium-Kohlenstoffbindung einen stark ionischen Charakter. Bedingt durch die hochpolare Bindung besitzt das lithiierte Kohlenstoffatom carbanionische – und somit auch nucleophile – Eigenschaften. Mit der Carbonylgruppe im Lactonsystem besitzt das Isochromanon ein elektrophiles Zentrum, welches von Nucleophilen angegriffen werden kann. Erfolgt der Angriff des carbanionischen Zentrums an der Ester-Carbonylfunktion, so entsteht zuerst der Oxabicyclus **216a** (siehe Tab. 4.7 oben). Gemäß den Baldwin-Regeln ist dieser *5-exo-trig*-Ringschluss erlaubt. Wässrige Aufarbeitung protoniert das geminale Diol **216a** zum korrespondierenden Hemiacetal, welches anschließend zum Keton **216** umlagert.

Die Isolierung dieser unerwarteten Verbindung motivierte zur Inspiration alternativer Strategien zur Metallierung. Hydroborierungen mit 9-BBN-H von einem Alkenylprecursor wären eine denkbare Alternative, aber dieser Ansatz hätte einen neuen retrosynthetischen Ansatz für das Isochromanon erfordert. Zusätzlich wäre die Stereochemie der C¹⁰-Methylgruppe nicht vollständig abgesichert und die β -ständige Position verhinderte bereits die *in situ*-Darstellung des Modellsystems **167** für die Studien zur erfolgreichen Realisierung einer sp²-sp³-Kreuzkupplung an Oxazolen (vgl. Kap. 4.3, Schema 4.11). Um die ursprünglichen Strategien beibehalten zu können, ist die Umpolung der Alkylhalogenid-Bindung über eine „lithiumfreie“ Strategie erforderlich. Eine mögliche Methode ist die oxidative Insertion von Organohalogeniden in elementare Metalle, wie z.B. bei der Darstellung von Grignard-Reagenzien.^[140] Alkyl-Grignard-Reagenzien können anschließend in einer Kumada-Kupplung mit sp²-Zentren verknüpft werden.^[141] Da Grignard-Verbindungen ebenfalls eine hohe Nucleophilie besitzen und Bekanntheit durch ihre Reaktionsfreudigkeit mit Carbonylgruppen erlangt haben, wurde die Kumada-Reaktion als Alternative ausgeschlossen.^[142]

4.5.2. Studien zur sp²-sp³-Negishi-Kreuzkupplung an Oxazolen

Mit einer Elektronegativitätsdifferenz von $\Delta\chi_{\text{C,Zn}} = 0.85$ (nach Pauling)^[76] besitzen Zinkorganyle eine polare, kovalente Bindung und reagieren daher spezifischer als Lithiumorganyle und Grignard-Verbindungen. Zinkorganyle finden Anwendung in der palladium- oder nickeltakatalysierten Negishi-Kupplung, die bereits in der Oxazolsynthese dieser Arbeit angewandt wurde. (s. Kap. 4.4.2). Die Darstellung von Zinkorganylen kann nicht nur über die Transmetallierung von Lithiumorganylen, sondern auch – analog zur Darstellung von Grignard-Verbindungen – über die oxidative Insertion von elementaren Metallen in eine Alkylhalogenid-Bindung erfolgen.^[143] Knochel *et al.* berichten über die Synthese von Arylzinkiodiden mit Esterfunktionen mittels LiCl-vermittelter Zink-Insertionen in

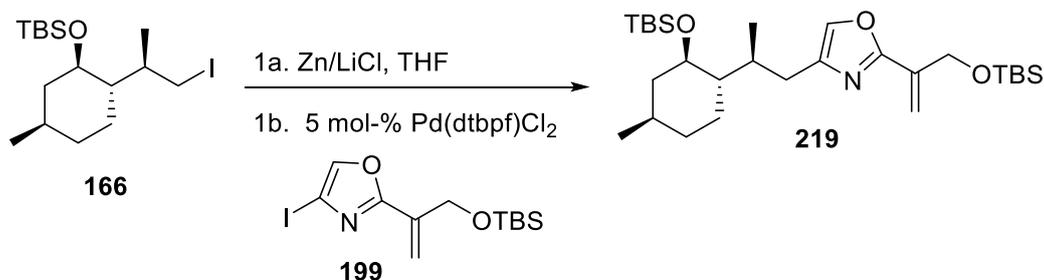
guten Ausbeuten.^[144] Über die Insertion in Alkylhalogenide wurde nicht berichtet, daher wurde die oxidative Insertion von elementarem Zink zuerst am Modellsystem **166** getestet (Schema 4.37).



Schema 4.37. Oxidative Insertion von elementarem Zink in Organohalogenide nach Knochel *et al.*^[144] Der hinreichende Nachweis des Zinkorganyls **217** erfolgte durch Aufarbeitung mit ges. aq. NH₄Cl und Ausbeutebestimmung des Produktes **218**. Bedingungen: 1a. **166** (1.00 Äquiv.), Zn (1.40 Äquiv.), LiCl (1.00 Äquiv.), C₂H₄Br₂ (5 mol-%), TMSCl (1 mol-%), THF, 50 °C, 2 h. 1b. ges. aq. NH₄Cl, 68%.

Für einen hinreichenden Nachweis der Organozinkverbindung **217** erfolgten nach vollständigem Umsatz der Verbindung **166** die wässrige Aufarbeitung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und die säulenchromatographische Aufreinigung. Mit einer Ausbeute von 68% für das Terpen **218** verlief die Zink-Insertion erfolgreich. Zur Entwicklung einer Alkyl-Negishi-Kreuzkupplung an Oxazolen wurde das Zinkorganyl **217** vor jeder Reaktion *in situ* dargestellt, bevor die Kreuzkupplung mit dem Oxazol **199** untersucht wurde (Tab. 4.8). Basierend auf der vorher entwickelten sp²-sp³-Suzuki-Kreuzkupplung (s. Kap. 4.3) wurde 5 mol-% Pd(dtbpf)Cl₂ als Katalysatorsystem verwendet.

Tabelle 4.8. Reaktionsbedingungen zur Entwicklung einer sp²-sp³-Negishi-Kreuzkupplung an Oxazolen.



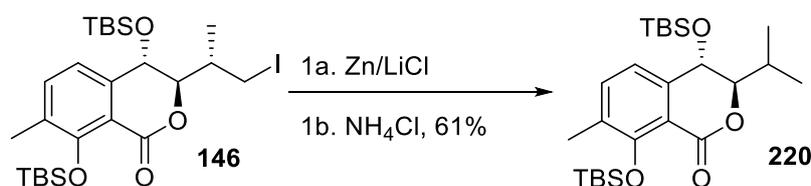
Eintrag	LiCl (Äquiv.) ^[a]	Solvens	Additive (Äquiv.) ^[b]	T [°C]	219
1	1.00	THF	AsPh ₃ (0.30)	60	–
2	2.00	THF	AsPh ₃ (0.30)	60	–
3	2.00	THF/DMI (2:1)	AsPh ₃ (0.30)	r.t.	26%
4	2.00	THF/NMP (2:1)	AsPh ₃ (0.30)	r.t.	35%
5	3.00	THF/NMP (2:1)	AsPh ₃ (0.30)	r.t.	51%
6	3.00	THF/NMP (2:1)	–	r.t.	45%
7	3.00	THF/NMP (2:1)	AsPh ₃ (0.30), NMI (1.30)	r.t.	44%

Bedingungen: 1a. **166** (1.40 Äquiv.), Zn (1.96 Äquiv.), LiCl, C₂H₄Br₂ (7 mol-%), TMSCl (1.4 mol-%), THF, 50 °C, 2 h. 1b. Pd(dtbpf)Cl₂ (5 mol-%), **199** (1.00 Äquiv.), 2 h. ^[a] Äquivalente relativ zum Alkylidiod **166**, ^[b] Äquivalente relativ zu Oxazol **199**.

Negishi-Kreuzkupplungen wurden im Rahmen dieser Arbeit bereits zur Darstellung des Oxazols **199** angewandt (s. Kap. 4.4.2). Da diese ersten angewandten Negishi-Kreuzkupplungen zur C²-Funktionalisierung eine Reaktionstemperatur von 60 °C erforderten, wurde die Reaktionstemperatur im ersten Ansatz ebenfalls von Raumtemperatur auf 60 °C erhöht (Eintrag 1). Der Reaktionsumsatz des Iodoxazols **199** war vollständig, aber es konnte kein Produkt **219** isoliert werden. Vermutlich verhalten sich Alkylzinkverbindungen in Kreuzkupplungen anders als Arylzinkverbindungen. Um das Schlenk-Gleichgewicht zur Bildung heteroleptischer Organozinkverbindungen (R–ZnHal) zu begünstigen,^[145] wurde zunächst die LiCl-Konzentration in der Reaktionslösung erhöht (Eintrag 2). Die alleinige Erhöhung der LiCl-Äquivalente hatte jedoch keinen Einfluss auf die Kupplung. Mit 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMI) als hochpolares Cosolvens konnte eine niedrige Ausbeute an Kupplungsprodukt **219** isoliert werden, jedoch wurde hier kein vollständiger Umsatz des Iodoxazols festgestellt, denn 24% des Substrates **199** konnten reisoliert werden. Bei Alkyl-Negishi-Kreuzkupplungen werden Organozinkate höherer Ordnung (R–ZnHal₃²⁻) als aktive transmetallierende Spezies angenommen.^[146] Polare Lösungsmittel wie DMI oder *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) ermöglichen die Stabilisierung dieser geladenen Spezies, daher scheint die Zugabe eines polaren Lösungsmittels die Voraussetzung für eine erfolgreiche Transmetallierung zu sein.^[147] Um weiterhin einer Temperaturerhöhung – und somit auch einer möglichen β -Hydrideliminierung – auszuweichen, sollten in weiteren Versuchen die Einflüsse der Solvenszusammensetzung untersucht werden. Mit einer Substitution von DMI durch NMP wurde bei Raumtemperatur vollständiger Umsatz und eine leichte Ausbeuteerhöhung beobachtet (Eintrag 3).^[148] Im Vergleich zu heteroleptischen Zinkorganyle (R–ZnHal) besitzen Zinkhalogenide (ZnHal₂) eine höhere Lewis-Acidität als die Zinkorganyle.^[147] In Anwesenheit von ZnHal₂ wird somit die Bildung von Organozinkaten höherer Ordnung (R–ZnHal₃²⁻) gehemmt, da sich bevorzugt Tri- oder Tetrahalogenidozinkat-Komplexe bilden.^[149] Mit jedem abgeschlossenen Katalysezyklus werden Zinkhalogenide freigesetzt und aufgrund der höheren Lewis-Acidität werden Halogenid-Ionen aus der Lösung mittels Komplexbildung aufgenommen. In Konsequenz verschiebt sich das Schlenk-Gleichgewicht entgegen der Bildung von Zinkaten höherer Ordnung und die Transmetallierung wird geblockt. Basierend auf dieser Theorie wurde die LiCl-Konzentration weiter erhöht (Eintrag 5). Schließlich konnten 51% des Kupplungsproduktes isoliert werden. Die Abwesenheit von AsPh₃ führte zwar nur zu leichten Ausbeuteverlusten (Eintrag 6), allerdings konnten 20% des Substrats **199** reisoliert werden. Vermutlich ist die Anwesenheit von AsPh₃ als Cokatalysator die Voraussetzung für eine effiziente oxidative Addition.^[150] Die Zugabe von *N*-Methylimidazol (NMI) führte in vorigen Untersuchungen zu einer verbesserten Ausbeute, konnte in diesen Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden (Eintrag 7).^[148,151] 44% des Kreuzkupplungsproduktes **219** und 14% Substrat **199** wurden nach der

Reaktionsaufarbeitung isoliert. DMI und NMI weisen ähnliche Struktureigenschaften auf, demnach scheinen Imidazolderivate die Reaktion zu hemmen.

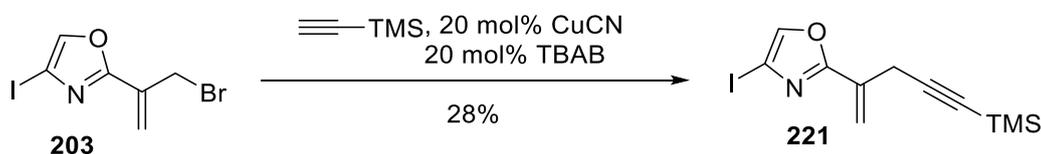
Mit der neu entwickelten Alkyl-Negishi-Kreuzkupplung wurde die Zink-Insertion in das Westfragment **146** untersucht. Die Kontrolle erfolgte analog zum Modellsystem **166** (vgl. Schema 4.37) über wässrige Aufarbeitung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung und darauffolgende säulenchromatographische Aufreinigung (Schema 4.38). Mit 61% Ausbeute für das Isochromanon **220** verlief die oxidative Zink-Insertion ohne Nebenprodukte erfolgreich. Bevor erneut mit der Phase II – der Fragmentverknüpfung – begonnen werden konnte, musste jedoch zuerst die Oxazolsynthese angepasst werden.



Schema 4.38. Oxidative Insertion von elementarem Zink in die Kohlenstoff-Iod-Bindung des Westfragments **146**. Der hinreichende Nachweis des Zinkorganyls **217** erfolgte durch Aufarbeitung mit ges. aq. NH_4Cl und Ausbeutebestimmung des Produktes **220**. Bedingungen: 1a. **146** (1.00 Äquiv.), Zn (1.40 Äquiv.), LiCl (1.00 Äquiv.), $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$ (5 mol-%), TMSCl (1 mol-%), THF, 50 °C, 2 h. 1b. ges. aq. NH_4Cl , 61%.

4.5.3. Anpassung der Oxazolfragmentsynthese

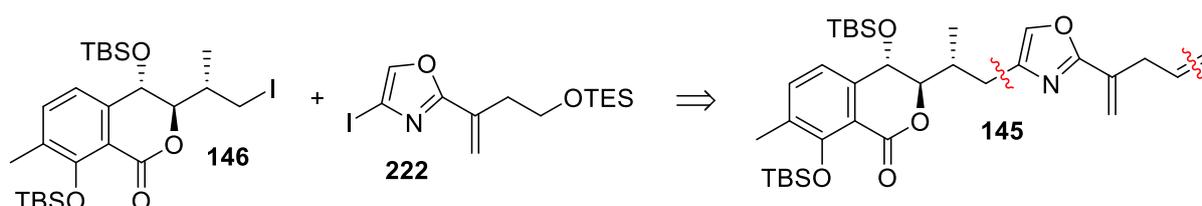
Zeitgleich zur Entwicklung der sp^2 - sp^3 -Negishi-Kreuzkupplung wurden die Arbeiten zur Alkinylierung des Oxazols **203** von H. M. Reuter-Schniete übernommen (Schema 4.39).^[124] Die Darstellung des Allylacetylen **221** gelang unter milden, biphasischen Bedingungen mit TMS-Acetylen als Pronucleophil und das Zielfragment konnte mit einer Ausbeute von 28% dargestellt werden.^[152] In allen Untersuchungen konnten nie vollständige Umsätze des Substrates **203** erreicht werden.



Schema 4.39. Allylische Alkinylierung mit TMS-Acetylen als Pronucleophil.^[124] Bedingungen: $\text{HC}\equiv\text{C-TMS}$ (1.60 Äquiv.), CuCN (0.20 Äquiv.), TBAB (0.20 Äquiv.), CH_2Cl_2 /ges. aq. K_2CO_3 (2:1), r.t., 23 h. 28% (46% brsm).

Weitere Untersuchungen ließen auf eine Produkt- oder Substratinhibition des Cu-Katalysators schließen. Zusätzlich war die Reproduzierbarkeit der Reaktion nicht gewährleistet, da häufig die Zersetzung des Katalysators durch Disproportionierung

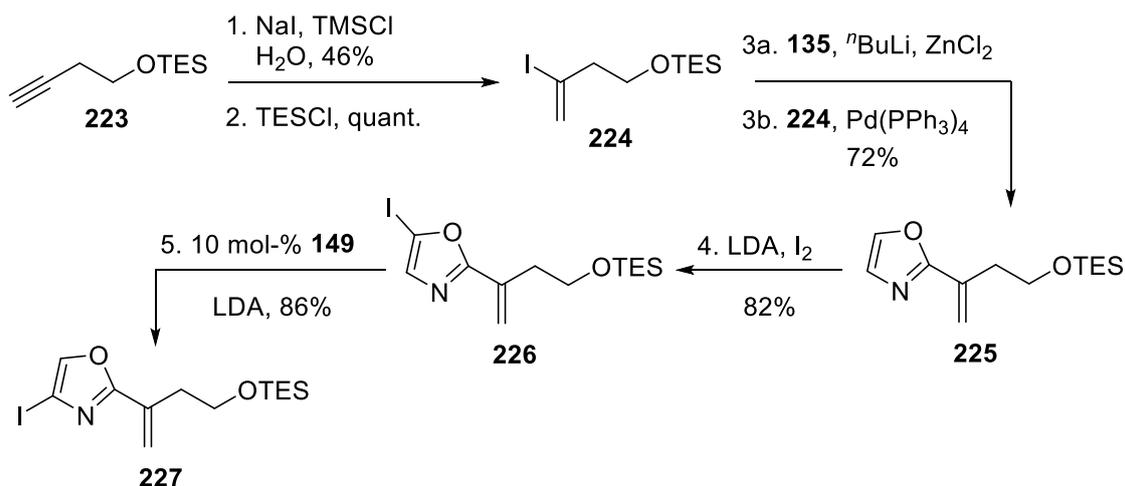
beobachtet wurde. Diese ungünstigen Parameter erschwerten die Reaktionsoptimierung.^[153] Die Alkynleinheit sollte ursprünglich als Vorläufer für das (*Z*)-Iodoalken dienen, welches als Reaktionspartner für eine Suzuki-Kupplung mit der Seitenkette dient. Basierend auf ihren Ergebnissen erforderte der neue Ansatz eine „kupferfreie“ Chemie. Als neue Strategie sollte die Funktionalisierung zum (*Z*)-Vinylidiodid **145** direkt aus der Alkoholgruppe von Oxazol **222** über eine Stork-Zhao-Reaktion erfolgen (Schema 4.40).^[154] Zusätzlich bietet diese „kupfer-freie“ Methode eine Verkürzung der linearen Sequenz, da sich die Anzahl der Synthesestufen um drei Reaktionsschritte reduziert.



Schema 4.40. Modifizierte Retrosynthese zum (*Z*)-Vinylidiodid **145** über eine Stork-Zhao-Olefinierung.^[154] Die Sequenz von **146** + **222** → **145** umfasst insgesamt vier Schritte: 1. sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung, 2. TES-Entschützung, 3. Oxidation, 4. Stork-Zhao-Olefinierung.

Die Darstellung vom Iodoxazol **222** erforderte eine neue Synthesesequenz, ausgehend von Oxazol (**135**) und Butinol **223** (Schema 4.41). Allylische TES-Ether erwiesen sich als instabil gegenüber den Bedingungen zur Halogenfunktionalisierung (vgl. Kap. 4.4.2), aber da es sich im modifizierten Fragment um eine homoallylische Gruppe handelt, sollte die Stabilität der TES-Schutzgruppe hinreichend gewährleistet sein. Die Verwendung der TES-Schutzgruppe war von entscheidender Bedeutung, um die selektive Entschützung der primären Alkoholgruppe in Anwesenheit des benzyllischen TBS-Ethers zu gewährleisten. 3-Butin-1-ol (**223**) wurde im ersten Schritt mit einer Ausbeute von 46% hydrohalogeniert und anschließend zum TES-Ether **224** transformiert. In der Negishi-Kupplung mit Oxazol (**135**) wurden vollständige Umsätze erzielt, sodass das C^2 -funktionalisierte Oxazol **225** mit einer reproduzierbaren Ausbeute von 72% dargestellt werden konnte. Die Kreuzkupplung mit iodfunktionalisierten Allylalkoholen war nie zuverlässig reproduzierbar (s. Kap. 4.4.2), daher wurde in den Untersuchungen nie ein vollständiger Umsatz der Substrate erzielt. Folglich scheint die Alkoholfunktion in allylischer Position einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsbereitschaft in Kreuzkupplungen zu haben. Unter den Bedingungen der C^5 -Halogenierung erwies sich die TES-Schutzgruppe als ausreichend stabil, denn das 5-Iodoxazol **226** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 82% isoliert werden. Mit einer Ausbeute von 86% an 4-Iodoxazol **227** lieferte die anschließende Halogen-Dance-Umlagerung ebenfalls eine exzellente Ausbeute.

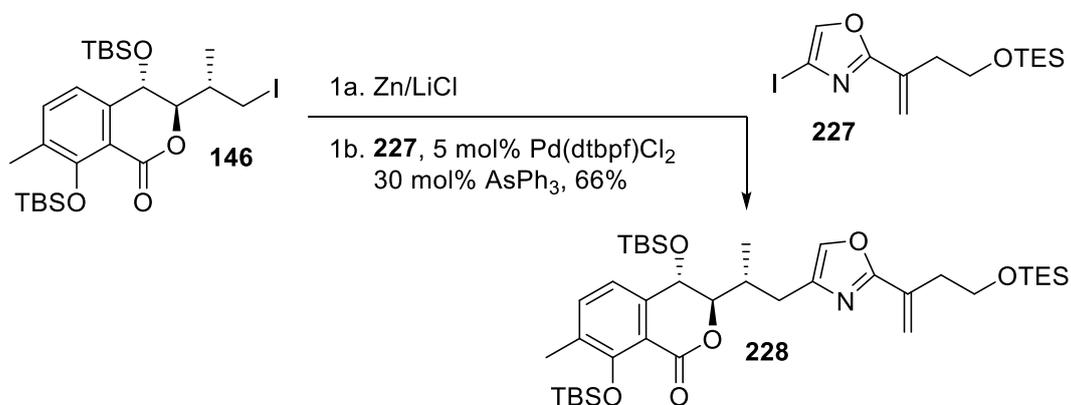
Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.41. Synthese von 4-Iodoxazol **227**. Bedingungen: 1. **223** (1.00 Äquiv.), NaI (2.00 Äquiv.), TMSCl (2.00 Äquiv.), H₂O (1.00 Äquiv.), CH₃CN, 0 °C, 1.5 h, 46%. 2. **192** (1.00 Äquiv.), TESCI (1.40 Äquiv.), Imidazol (2.80 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 1.5 h, quant. 3a. **135** (1.40 Äquiv.), ⁿBuLi (1.68 Äquiv.), THF, -78 °C, 30 min, dann ZnCl₂ (3.00 Äquiv.). 3b. **224** (1.00 Äquiv.), Pd(PPh₃)₄ (2.5 mol%), THF, 60 °C, 2 h, 72%. 4. **225** (1.00 Äquiv.), LDA (1.10 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, dann I₂ (1.10 Äquiv.), 30 min, 82%. 5. **225** (1.00 Äquiv.), **149** (0.10 Äquiv.), LDA (1.60 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, 85%.

4.5.4. Abschluss der Totalsynthese von Ajudazol A

Mit dem 4-Iodoxazol **227** und der erfolgreichen Umpolung von Alkyljodid **146** in ein Alkylzinkjodid *via* Direktsynthese konnte die sp²-sp³-Negishi-Kreuzkupplung zur Verknüpfung der beiden Fragmente angewandt werden (Schema 4.42). Für den Erfolg der oxidativen Metallinsertion in die Alkylhalogenid-Bindung waren hohe Molaritäten (*c* ≥ 0.8M) erforderlich, daher gelang die Kreuzkupplung nur in größeren Ansätzen (*n* (**146**) ≥ 190 μmol). Das Alkyloxazol **228** konnte mit 66% Ausbeute erfolgreich isoliert werden.



Schema 4.42. sp²-sp³-Negishi-Kreuzkupplung in der Anwendung. Bedingungen: 1a. **146** (1.40 Äquiv.), Zn (1.96 Äquiv.), LiCl (4.20 Äquiv.), C₂H₄Br₂ (7 mol%), TMSCl (1.4 mol%), THF, 50 °C, 2 h. 1b. **227** (1.00 Äquiv.), Pd(dtbpf)Cl₂ (5 mol%), AsPh₃ (0.30 Äquiv.), THF/NMP (2:1), r.t., 20h, 66%.

Ergebnisse und Diskussion

Zur Strukturabsicherung der Verbindung **228** wurden zweidimensionale NMR-Spektren aufgenommen (Abb. 4.7). Die erfolgreiche Verknüpfung der beiden Fragmente kann durch die schwache Korrelation von H¹⁰ zu C¹², sowie den deutlichen Korrelationen H¹¹-Methylenprotonen (2.96 ppm und 2.47 ppm) zum C¹³-Kohlenstoff des Oxazolsystems bestätigt werden. Im Ausschnitt ist ebenfalls die Korrelation der H¹⁶-Methylenprotonen (2.68 ppm) zur C¹⁵-Vinylgruppe (119.54 ppm), sowie zum C¹⁴-Atom des Oxazols deutlich zu erkennen.

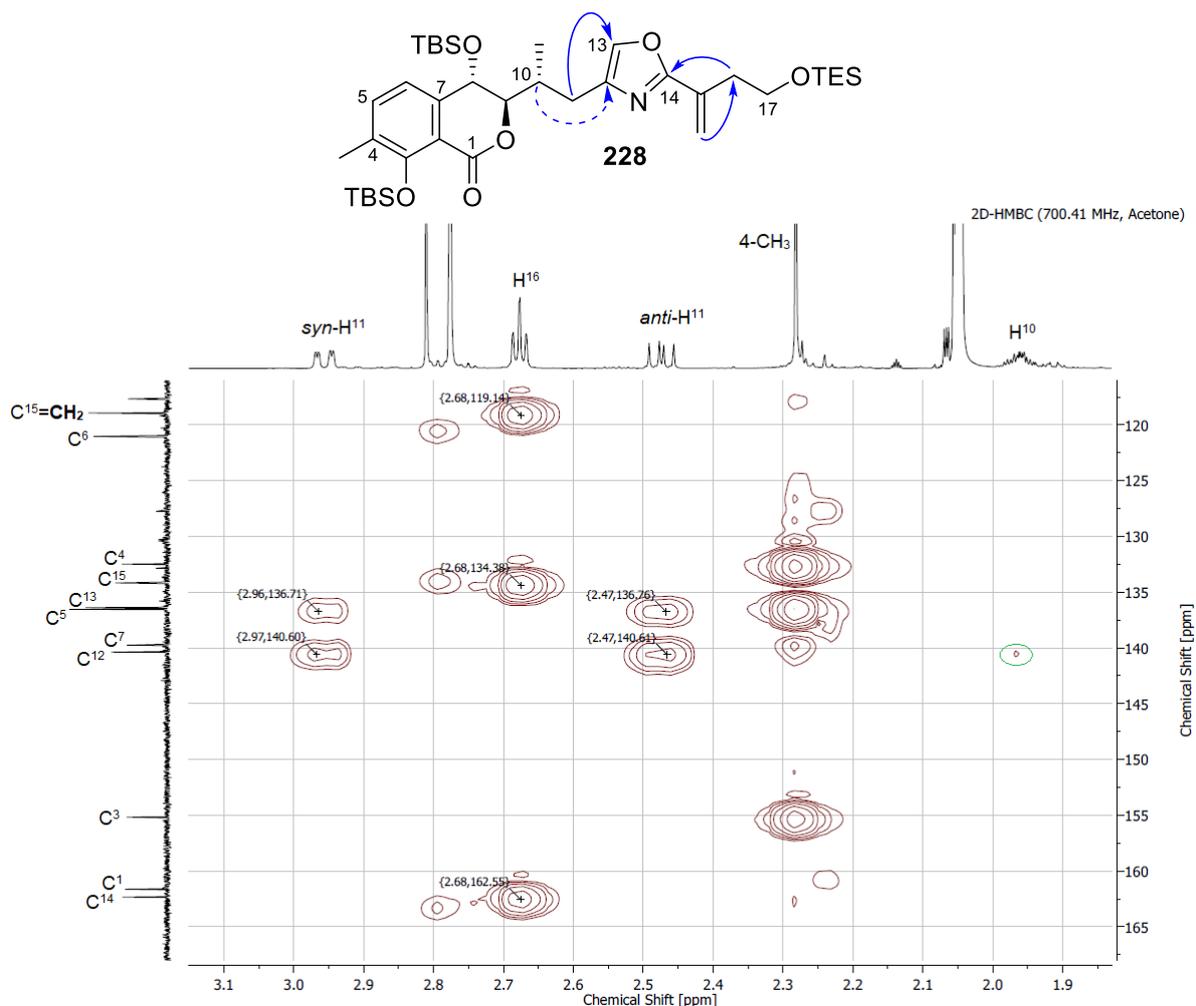
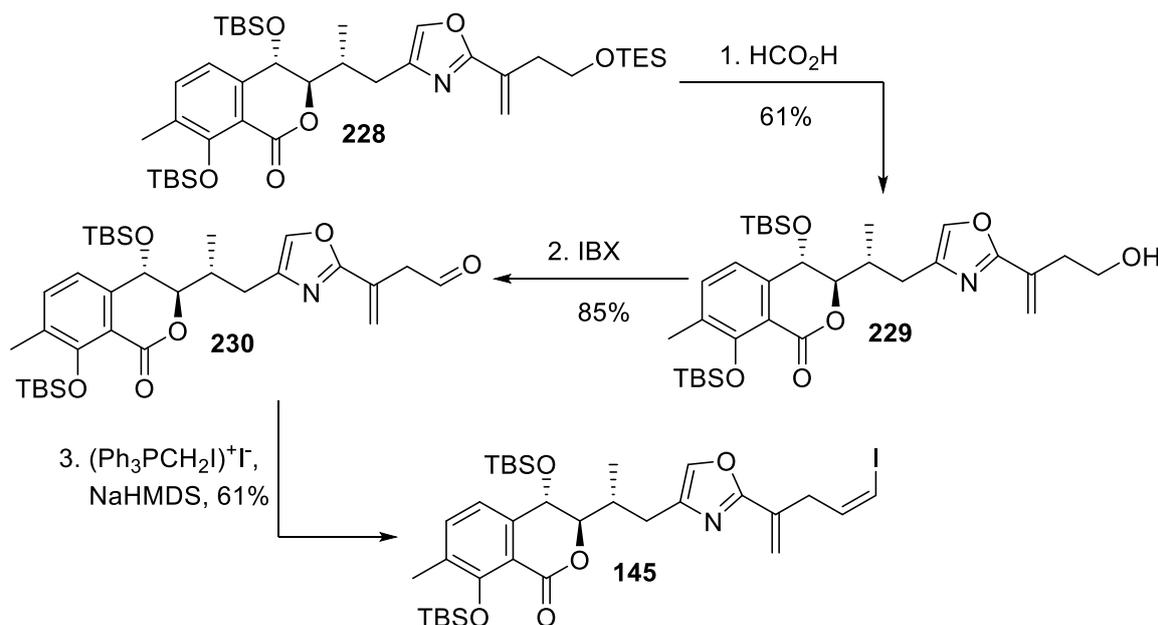


Abbildung 4.7. Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von Verbindung **228** (700 MHz/175 MHz, d₆-Aceton). Die wichtigsten HMBC-Signale zum Nachweis der Bindung sind rot dargestellt. Die Korrelation H¹⁰↔C¹² ist nur schwach sichtbar (grün markiert).

Mit der erfolgreichen Verknüpfung des Westfragmentes **146** mit dem Oxazol **227** sollte die Totalsynthese in wenigen Schritten abgeschlossen werden. Für die letzte Verknüpfung mit der Seitenkette **129** wurde die Verbindung **228** über drei Schritte in das (*Z*)-Iodoalken **145** transformiert (Schema 4.43). Zur selektiven TES-Entschützung des primären Alkohols wurden – inspiriert von der mikrowellenunterstützten Isochromanonzyklisierung – saure Bedingungen als Entschützungsmethode gewählt. Essigsäure erwies sich als zu schwach und führte zu schlechten Umsätzen, daher wurde auf Ameisensäure zurückgegriffen, um den

Ergebnisse und Diskussion

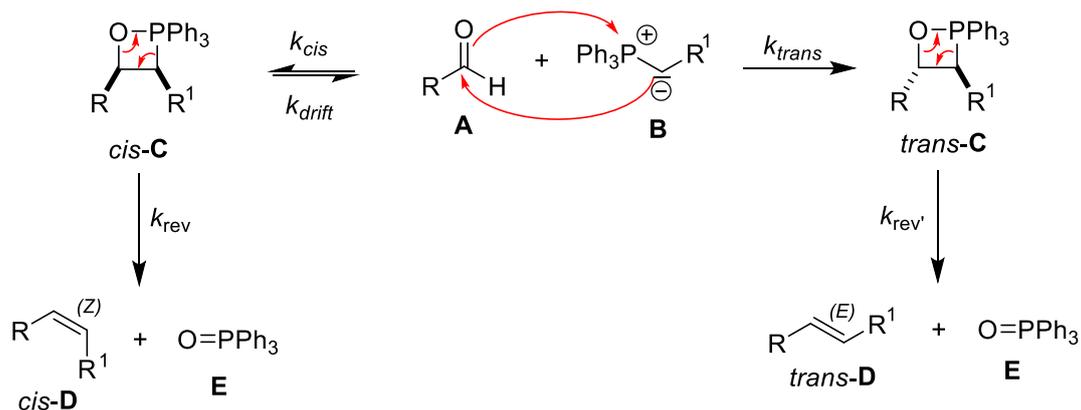
korrespondierenden Alkohol **229** mit einer Ausbeute von 61% darzustellen. Die DMP-Oxidation des primären Alkohols führte zwar zu vollständigen Umsätzen, aber die Ausbeute war nicht reproduzierbar. Grund ist die Labilität des Aldehyds **230**, welcher sich bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung über Kieselgel zersetzte. Der Einsatz von IBX als Oxidationsmittel ermöglichte eine schnellere und effiziente Aufarbeitung, indem sowohl das IBX-Reagenz, als auch die Nebenprodukte über eine schnelle Filtration über Kieselgel abgetrennt wurden. Bei der IBX-Oxidation lag die Ausbeute für den Aldehyd **229** bei reproduzierbaren 85%.



Schema 4.43. Synthese von (Z)-Vinyl iodid **145**. Bedingungen: 1. **228** (1.00 Äquiv.), HCO_2H (4.00 Äquiv.), $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 61%. 2. **229** (1.00 Äquiv.), IBX (3.00 Äquiv.), EtOAc , $85\text{ }^\circ\text{C}$ (reflux), 3 h, 85%. 3. $(\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I})^+\text{I}^-$ (1.30 Äquiv.), NaHMDS (1.25 Äquiv.), **229** (1.00 Äquiv.), THF/DMI (10:1), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 1 h, 61%.

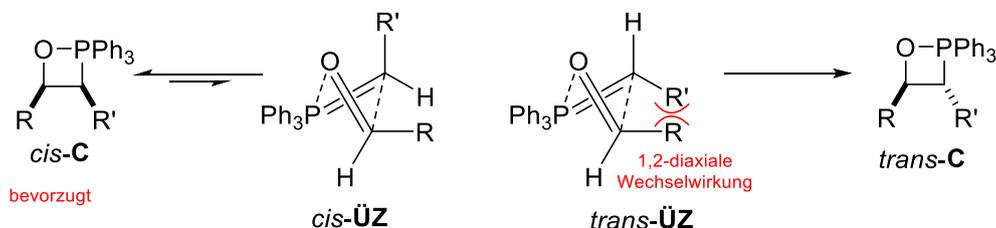
Aufgrund der hohen Labilität wurde Aldehyd **229** nach der Aufarbeitung direkt in einer Stork-Zhao-Reaktion umgesetzt. Das (Z)-Vinyl iodid **145** wurde exklusiv mit einer moderaten Ausbeute von 65% erhalten. Die Stork-Zhao-Olefinierung ähnelt der Wittig-Reaktion zur Darstellung von (Z)-Iodoalkenen. Mechanistisch verläuft die Wittig-Reaktion über zwei Schritte (Schema 4.44). Die Reaktion beginnt mit einer [2+2]-Cycloaddition des *P*-Ylids **B** an die Carbonylfunktion des Substrates **A** zu den jeweiligen Oxaphosphetan-Intermediaten *cis*-**C** und *trans*-**C**. Die Bildung der beiden cyclischen Oxaphosphetane ist stereogen, aber teilweise reversibel. Während das *trans*-konfigurierte Oxaphosphetan *trans*-**C** langsam, aber irreversibel gebildet wird, bildet sich das *cis*-Oxaphosphetan *cis*-**C** deutlich schneller und reversibel. In einem konzertierten zweiten Reaktionsschritt, der [2+2]-Cycloreversion, bildet sich unter Abspaltung von Triphenylphosphanoxid (**E**) ein Olefin **D**. Der Zerfall erfolgt stereoselektiv, denn das *cis*-disubstituierte Oxaphosphetan *cis*-**C** bildet ausschließlich das (Z)-Olefin und *trans*-konfigurierte Oxaphosphetan *trans*-**C** liefert ausschließlich das (*E*)-Olefin.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.44. Allgemeiner Mechanismus der Wittig-Reaktion.^[86,155]

Da die Bildung von Oxaphosphetan *cis*-C reversibel verläuft und ausschließlich das (*Z*)-Produkt isoliert wird, müssen für die Reaktionsgeschwindigkeiten nicht nur $k_{cis} \gg k_{trans}$ sondern auch $k_{cis} \gg k_{drift}$ und $k_{rev} \gg k_{drift}$ gelten. Die exklusive (*Z*)-Selektivität der Reaktion resultiert aus der labilen Natur des verwendeten Phosphor-Ylids und lässt sich anhand näherer Betrachtung der möglichen Übergangszustände erklären (Schema 4.45).^[156] Aufgrund ihrer geringen Stabilität reagieren labile Ylide über einen frühen Übergangszustand, die Annäherung der beiden Doppelbindungen erfolgt senkrecht. In diesem eduktähnlichen Übergangszustand ist die Bildung des *cis*-Oxaphosphetans bevorzugt, da keine 1,2-Wechselwirkungen zwischen den Resten auftreten. Nach der reversiblen Bindungsbildung relaxiert der Vierring zum planaren *cis*-Oxaphosphetan.

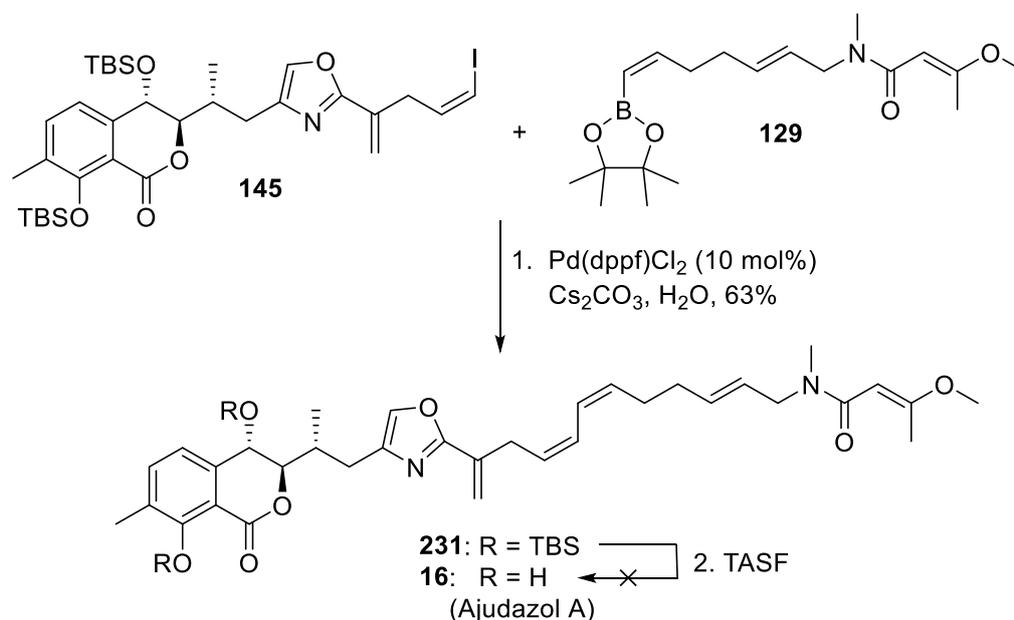


Schema 4.45. Übergangszustände der Wittig-Reaktion mit labilen Yliden. (Aus Übersichtsgründen wurde die Darstellung der 1,3-Wechselwirkungen vernachlässigt.)

Die letzte Fragmentverknüpfung von (*Z*)-Vinylidiodid **145** mit dem Ostfragment **129** wurde zuerst unter den literaturbeschriebenen Bedingungen mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ als Base durchgeführt, diese implizierte jedoch eine Zersetzung der Substrate und Produkte. Als deutlich mildere Alternative wurde auf Cs_2CO_3 zurückgegriffen, um schließlich bis-TBS-Ajudazol A (**230**) zu erhalten (Schema 4.46). Zu einem moderaten Anteil wurde die Abspaltung der phenolischen TBS-Gruppe beobachtet (Verhältnis 1:1). Mit der Vereinigung der drei Fragmente mussten die Schutzgruppen im letzten Schritt mittels einer Fluoridquelle abgespalten werden. Die Abspaltung der Schutzgruppen offenbarte sich bereits bei der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) als eine Herausforderung. Sowohl mild saure als auch zu

Ergebnisse und Diskussion

stark alkalische Reaktionsbedingungen könnten eine Translactonisierung des Isochromanons zum C⁸-γ-Lacton zur Folge haben. In der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) wurde die Silylentschützung unter neutralen Bedingungen mittels Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilikat (TASF) als Fluoridquelle erfolgreich realisiert, schlug jedoch im Rahmen der Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) fehl.

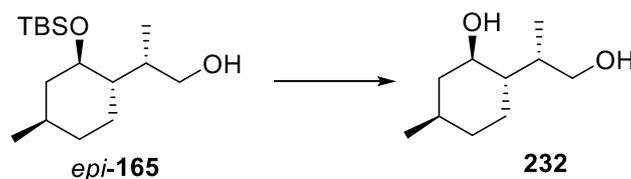


Schema 4.46. Finale Fragmentverknüpfung und TASF-vermittelte Entschützung zur Totalsynthese von Ajudazol A (**16**). Bedingungen: 1. **145** (1.00 Äquiv.), **129** (1.50 Äquiv.), Pd(dppf)Cl₂ (0.15 Äquiv.), Cs₂CO₃ (5.00 Äquiv.), H₂O (50.0 Äquiv.), r.t., 19 h, 63%. 2. **231** (1.00 Äquiv.), TASF (10.0 Äquiv.), H₂O (20.0 Äquiv.), DMF, r.t., 1.5 h.

Zur Entwicklung einer Silylentschützung unter möglichst neutralen Bedingungen wurde das Modellsystem *epi*-**165** eingesetzt (s. Tab. 4.9). Die angegebenen pH-Werte wurden mit angefeuchtetem pH-Indikatorpapier ermittelt. Eintrag 1 stellt die standardisierten Bedingungen dar, welche bereits in der Ajudazol B-Totalsynthese angewandt wurden, führten jedoch zu keinerlei Umsatz. Der Wechsel von TASF auf CsF führte zwar zu geringen Umsätzen, aber gleichzeitig zu einer Erhöhung des pH-Wertes (Eintrag 2). Um den pH-Wert konstant im neutralen Bereich zu halten, wurde pH 7-Pufferlösung zugegeben. Auch hier konnten nur geringe Spuren an Produkt **232** beobachtet werden (Eintrag 3). Ein Wechsel des Lösungsmittels auf THF (Eintrag 4) oder Acetonitril (Eintrag 5) führte zu gar keinem Umsatz, jedoch konnte ein vollständiger Umsatz und eine exzellente Ausbeute an Diol **232** in wasserfreiem DMF erzielt werden (Eintrag 6). Folglich scheint Wasser als Additiv die CsF-vermittelte Silyl-Entschützung zu inhibieren.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.9. Ansätze zur Silylether-Entschützung unter möglichst pH-neutralen Bedingungen.



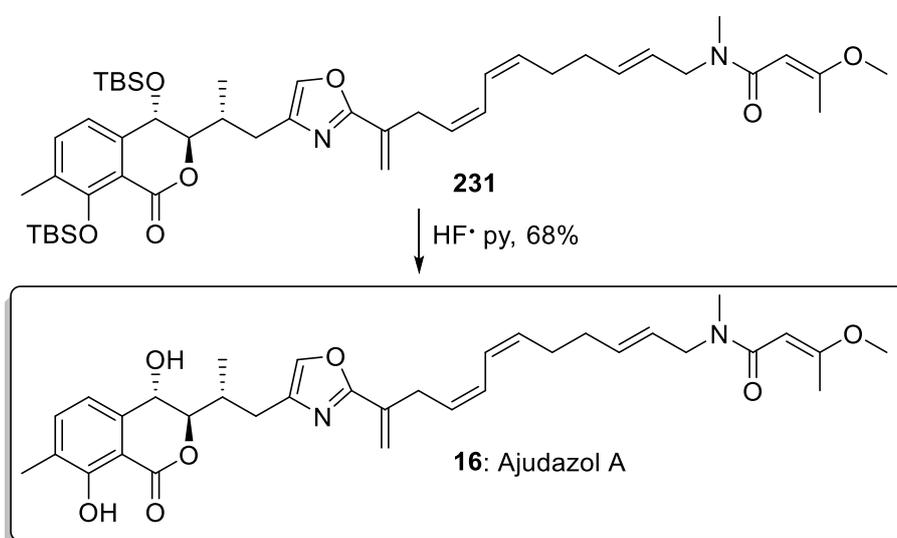
Eintrag	Reagenz (Äquiv.)	Additiv	Solvens	pH	T [h]	Ausbeute
1	TASF (10.0)	H ₂ O (20.0)	DMF	7	3	kein Umsatz
2	CsF (10.0)	H ₂ O (20.0)	DMF	7–8	3	Spuren
3	CsF (10.0)	pH 7 (20.0) ^[a]	DMF	7	3	Spuren
4	CsF (10.0)	H ₂ O (20.0)	THF	6–7	3	kein Umsatz
5	CsF (10.0)	–	MeCN	7–8	24	kein Umsatz
6	CsF (10.0)	–	DMF	7–8	24	79%
7	TBAT (10.0)	H ₂ O (20.0)	DMF	6–7	23	– ^[b]
8	TBAT (10.0)	H ₂ O (20.0)	THF	6–7	23	– ^[b]
9	TBAF (1.10)	AcOH (2.20)	THF	8–9	0.5	65%
10	KF·H ₂ O (1.00)	TMSCl (0.20)	MeCN	6	24	16%
11	KF·H ₂ O (1.00)	TMSCl (0.10)	MeCN	4–5	0.25	80%
12	KF·H ₂ O (1.00)	–	MeCN	8–9	24	kein Umsatz
13	HF, 70 wt-% in py (150)	–	THF/py	6–7	3	85%

^[a] Pufferlösung (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄) ^[b] Produkt konnte nicht sauber isoliert werden.

Auf Wasser sollte vorerst nicht verzichtet werden, da es als protisches Reagenz die entstehenden Alkoholat-Intermediate protonieren sollte, um die Translactonisierung zu unterbinden. Tetrabutylammoniumdifluorotriphenylsilikat (TBAT) stellt einen Verwandten von TASF dar und ist ebenfalls kommerziell verfügbar.^[157] Unter analogen Bedingungen konnten mit deutlich längerer Reaktionszeit vollständige Umsätze erzielt werden (Einträge 7 und 8), aber die absolute Ausbeute konnte nicht bestimmt werden, da sich das Diol **232** nicht von den Nebenprodukten abtrennen ließ. Als Verunreinigung wurden hauptsächlich Phenylderivate identifiziert. Um die Menge an Abfallprodukten, welche die Reaktionsaufreinigung erschwerten, zu reduzieren, wurde TBAF mit Essigsäure als Puffer eingesetzt (Eintrag 9).^[158] Der Ansatz führte beim Testsystem *epi-165* zu moderaten Ausbeuten von bis zu 65%, führte allerdings bei Übertragung auf das System **231** zur Zersetzung. Anschließend wurde ein katalytischer Ansatz mit TMSCl und KF·2H₂O untersucht (Eintrag 10),^[159] jedoch konnten nur geringe Ausbeuten bei geringem Umsatz isoliert werden. Mit äquimolaren Mengen an TMSCl verlief die Entschützung innerhalb weniger Minuten vollständig (Eintrag 11), aber der pH-Wert erwies sich als zu niedrig. Zur Negativkontrolle erfolgte ein Ansatz ohne den Zusatz von TMSCl (Eintrag 12). Da hier kein Umsatz detektiert wurde, war ein saurer pH-Wert für eine erfolgreiche Entschützung unter diesen Bedingungen essentiell. Diese Untersuchungen verlangten für eine erfolgreiche

Ergebnisse und Diskussion

Entschützung sowohl wasserfreie, als auch nahezu pH-neutrale Bedingungen. Zusätzlich sollte ein Protonendonator vorhanden sein, um das entstehende Alkoholat abzufangen und eine Translactonisierung zu unterbinden. HF-Pyridin schien diese Voraussetzungen zu erfüllen.^[160] Die sauren Eigenschaften konnten mit Pyridin als Cosolvens gepuffert werden, sodass der pH-Wert auf ca. pH = 6 eingestellt wurde (Eintrag 13).^[161] Da das Diol **231** mit einer Reaktionsausbeute von 85% isoliert wurde, erschien die Methode äußerst vielversprechend. Die Bedingungen konnten erfolgreich auf das authentische System **231** übertragen werden (Schema 4.47). Nach einer semi-präparativen HPLC-Trennung konnte totalsynthetisches Ajudazol A (**16**) mit einer Ausbeute von 53% im letzten Reaktionsschritt erfolgreich isoliert werden.

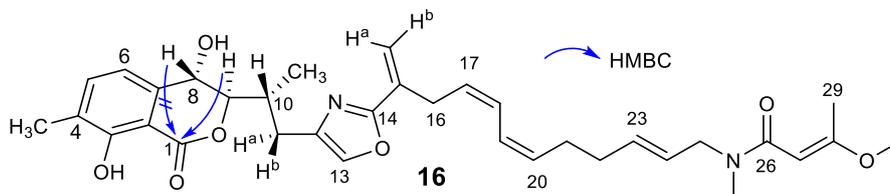


Schema 4.47. Abschluss der Totalsynthese von Ajudazol A (**16**). Bedingungen: **231** (1.00 Äquiv.), HF·py (150 Äquiv.), THF/py, 0 °C→r.t., 53%.

R_f -Wert, UV-Spektrum und massenspektrometrische Daten ($m/z = 591.3067$) sind identisch mit den publizierten Daten und die erhaltenen NMR-Daten stimmen gut mit den Literaturdaten überein. Ein graphischer Vergleich ist nicht möglich, da die publizierten Daten bei 80 °C in d_6 -DMSO gemessen wurden.^[32] Da sich der Naturstoff unter diesen Bedingungen allmählich zersetzt, wurden die NMR-Daten in d_6 -Aceton aufgenommen (Tab. 4.10). Das Vorliegen des δ -Lactonsystems kann durch Betrachtung des 2D-HMBC-Spektrums bestätigt werden, denn dort ist eine deutliche Korrelation von H^9 zu C^1 sichtbar. Da keine Korrelation von H^8 zu C^1 nachgewiesen werden kann, ist eine Translactonisierung zum γ -Lacton ausgeschlossen. Aufgrund der ausgeprägten Amidresonanz kann das Signal vom C^{26} -Kohlenstoff nicht beobachtet werden. Die Rekonstruktion des Signals erfolgte über das 2D-HMBC-Spektrum mittels der Korrelationen von H^{27} und die Methylamidgruppe zu C^{26} .

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.10. Vergleich der NMR-Daten von synthetischem (d_6 -Aceton, 700/175 MHz, r.t.) und natürlichem (d_6 -DMSO/ D_2O , 600/150 MHz, 80 °C) Ajudazol A (**16**). Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] angegeben.



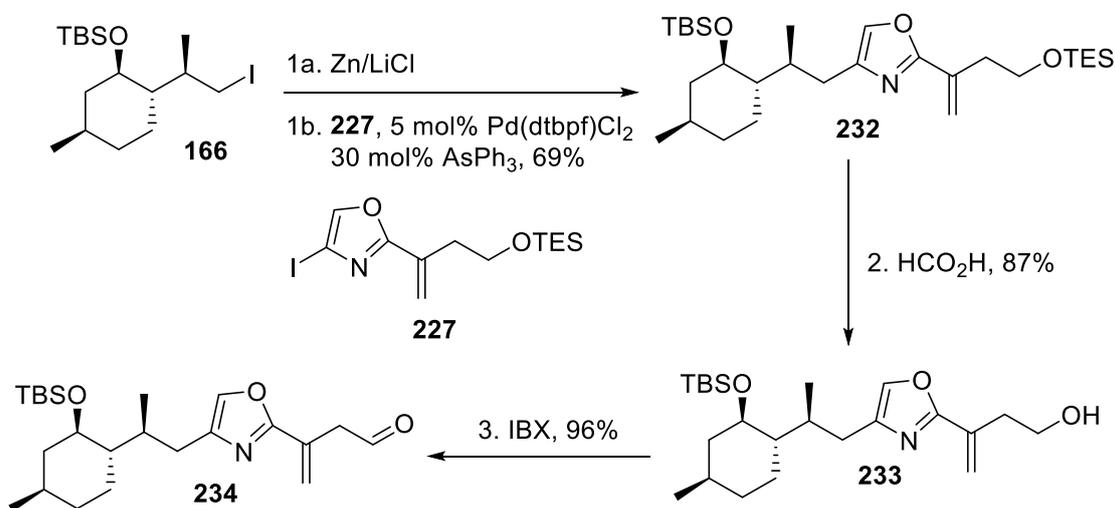
Synthetisch (700/175 MHz, d_6 -Aceton, r.t.)					Natürlich (600/150 MHz, d_6 -DMSO, 80 °C)			
Atom	δ_H	m	J [Hz]	δ_C	δ_H	m	J [Hz]	δ_C [ppm]
1	–	–	–	170.19	–	–	–	168.62
2	–	–	–	107.25	–	–	–	106.26
3	–	–	–	160.64	–	–	–	158.63
3-OH	11.29	s	–	–	11.10	s	br	–
4	–	–	–	125.79	–	–	–	125.11
4-CH ₃	2.22	s	–	15.45	2.17	s	br	14.82
5	7.47	d	7.6	137.99	7.44	dd	7.6, 0.8	137.24
6	7.05	d	7.6	116.71	6.95	d	7.6	116.63
7	–	–	–	140.91	–	–	–	140.21
8	5.00	t	6.71	65.37	4.79	d	6.7	63.87
9	4.47	dd	8.2, 4.6	88.09	4.39	dd	6.7, 5.6	87.26
10	2.48	dqt	8.9, 6.4, 4.5	34.04	2.20	m	–	33.29
10-CH ₃	–	–	–	16.72	0.94	d	6.9	15.78
11 _a	2.95	m	–	28.04	2.78	ddd	14.8, 4.7, 1.1	27.63
11 _b	2.57	dd	14.7, 8.6	–	2.45	dd	14.9, 8.7	–
12	–	–	–	140.37	–	–	–	139.39
13	7.71	s	–	136.51	7.68	s	–	135.75
14	–	–	–	162.43	–	–	–	161.02
15	–	–	–	135.83	–	–	–	134.36
15-CH _a	5.92	s	–	117.60	5.85	s	br	117.42
15-CH _b	5.41	s	–	–	5.35	s	br	–
16	3.38	m	–	31.02	3.27	d	7.8 br	30.03
17	5.60	m	–	128.45	5.52	m	–	127.64
18	6.40	m	–	126.25	6.29	m	–	125.20
19	6.40	m	–	124.67	6.28	m	–	123.64
20	5.45	m	–	132.68	5.45	m	–	131.97
21	2.30	q	7.4	27.94	2.19	m	–	26.75
22	2.17	m	–	33.25	2.08	m	–	31.36
23	5.60	m	–	132.78	5.54	ddt	15.4, 6.7, 1.4	131.97
24	5.51	m	–	126.86	5.39	dt	15.3, 5.7, br	125.70
25	3.92	dt	6.1, 1.3	52.46/49.28	3.84	d	5.7 br	50.05/49.21
25-NCH ₃	2.84/2.82	s	br	35.06/32.81	2.82	s	–	35.01/35.00
26	–	–	–	168.07	–	–	–	167.96
27	5.33	s	br	92.20	5.24	s	br	91.84
28	–	–	–	167.50	–	–	–	166.96
28-OCH ₃	3.62/3.60	s	br	55.29	3.53	s	–	54.76
29	2.13	s	br	18.73	2.04	s	br	18.10

Legende: br = breites Signal.

4.6. Synthese von strukturmodifizierten Analoga

4.6.1. Modifikation der Westseite

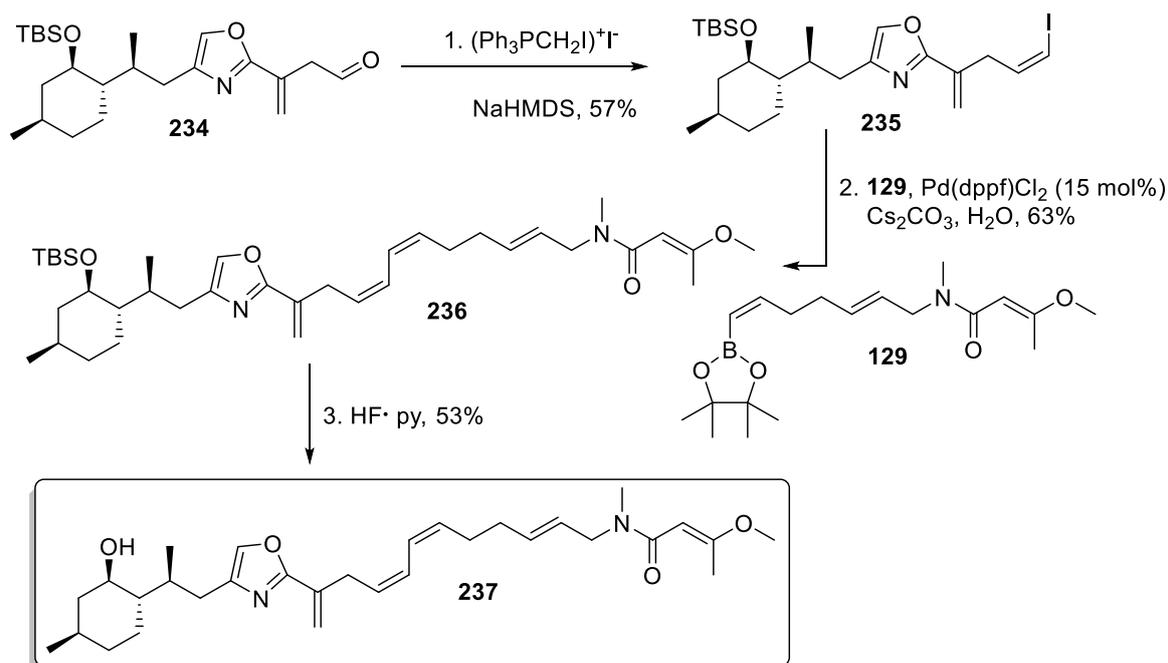
Mit Abschluss der einzelnen Fragmentsynthesen in Phase I und der erfolgreichen Verknüpfung der Fragmente in Phase II konnte die Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) erfolgreich abgeschlossen werden. Um die Modularität der Syntheseroute zu demonstrieren, wurde das Westfragment **146** (s. Kap. 4.4.1) durch das Modellsystem **166** (s. Kap. 4.3) substituiert. Die Verknüpfung von Oxazol **227** mit dem Terpen **166** über die Alkyl-Negishi-Kupplung lieferte eine Ausbeute von 69% für das Produkt **232** (Schema 4.48). Nach selektiver Entschützung zum primären Alkohol **233** konnte der Aldehyd **234** mit fast quantitativer Ausbeute isoliert werden.



Schema 4.48. Erste Schritte zur Westseitenmodifikation zur Derivatsynthese von Ajudazol A (**16**). Bedingungen: 1a. **166** (1.40 Äquiv.), Zn (1.96 Äquiv.), LiCl (4.20 Äquiv.), C₂H₄Br₂ (7 mol%), TMSCl (1.4 mol%), THF, 50 °C, 2 h. 1b. **227** (1.00 Äquiv.), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.05 Äquiv.), AsPh₃ (0.30 Äquiv.), THF/NMP (2:1), r.t., 20 h, 66%. 2. **232** (1.00 Äquiv.), HCO₂H (4.00 Äquiv.), MeOH/CH₂Cl₂ (2:1), 0 °C, 1.5 h, 87%. 3. **233** (1.00 Äquiv.), IBX (3.00 Äquiv.), EtOAc, 85 °C (reflux), 3 h, 96%.

Die letzten Schritte beinhalteten die Stork-Zhao-Olefinierung zum (*Z*)-konfigurierten β -Vinyljodid **234**, eine Suzuki-Kupplung mit dem Boronat **129** und die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe. Bei der Olefinierung entstand ebenfalls ausschließlich das (*Z*)-konfigurierte Produkt **234** mit einer Ausbeute von 57% (Schema 4.49) und die Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Ostfragment **129** lieferte das Kupplungsprodukt **235** mit einer Ausbeute von 60%. Eine Behandlung mit Flussäure in Pyridin bewerkstelligte die Spaltung des TBS-Ethers **235** unter gepufferten Bedingungen, um das erste Ajudazol-Analog **236** mit einer Ausbeute von 53% im letzten Reaktionsschritt darzustellen.

Ergebnisse und Diskussion

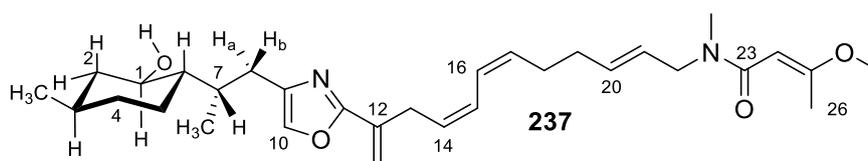


Schema 4.49. Abschluss der ersten Ajudazol-Analogs **237** von Ajudazol A (**16**). Bedingungen:
 1. $(\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I})^+\text{I}^-$ (1.30 Äquiv.), NaHMDS (1.25 Äquiv.), **234** (1.00 Äquiv.), THF/DMI (10:1), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 1 h, 61%.
 2. **235** (1.00 Äquiv.), **129** (1.50 Äquiv.), Pd(dppf)Cl₂ (0.15 Äquiv.), Cs₂CO₃ (5.00 Äquiv.), H₂O (50.0 Äquiv.), r.t., 19 h, 63%.
 5. **236** (1.00 Äquiv.), HF·py (150 Äquiv.), THF/py, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 3 h, 53%.

Zur Strukturvalidierung wurden sowohl eindimensionale ¹H- und ¹³C-NMR- als auch zweidimensionale NMR-Spektren aufgenommen (s. Tab. 4.11). Die H,H-COSY-Korrelation zwischen H¹⁵ und H¹⁶ bestätigt die erfolgreiche C,C-Bindungsknüpfung über die Suzuki-Kreuzkupplung. Aufgrund einer Signalüberlappung von H¹⁶ mit H²¹ ($\delta_{\text{H}} = 5.52\text{ ppm}$) können die Kopplungskonstanten von H¹⁵ nicht eindeutig zugeordnet werden, jedoch liegen alle Kopplungskonstanten unter 12 Hz. Da die ³J(¹H,¹H)-Kopplungskonstante im Bereich von 14-19 Hz liegt,^[162] gilt die (*Z*)-Geometrie dieser Bindungsknüpfung als bestätigt. Analog zu den erhaltenen NMR-Daten von Ajudazol A (**16**) werden Signalverbreiterungen in den ¹H- und ¹³C-Spektren beobachtet. Diese Signalverbreiterungen sind auf die ausgeprägte Amidresonanz der Seitenkette zurückzuführen, daher spalten sowohl die *N*-Methylgruppe als auch der Methoxybutenamidrest stark auf. Obwohl das Carboxylsignal C²³ aufgrund der schnellen Umwandlung in die jeweiligen Rotamere im ¹³C-Spektrum nahezu unsichtbar ist, kann das Signal über die HMBC-Korrelationen zur N-CH₃-Gruppe und H²⁴ rekonstruiert werden. Ausgehend von H¹ ($\delta_{\text{H}} = 3.45\text{ ppm}$) und H⁶ ($\delta_{\text{H}} = 1.25\text{ ppm}$) wurden die restlichen Protonen im Cyclohexylring über räumliche Kopplungen im zweidimensionalen NOESY-Korrelationsspektrum zugeordnet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.11. NMR-Daten von Verbindung **237** (d₆-Aceton, 700/175 MHz, r.t.).

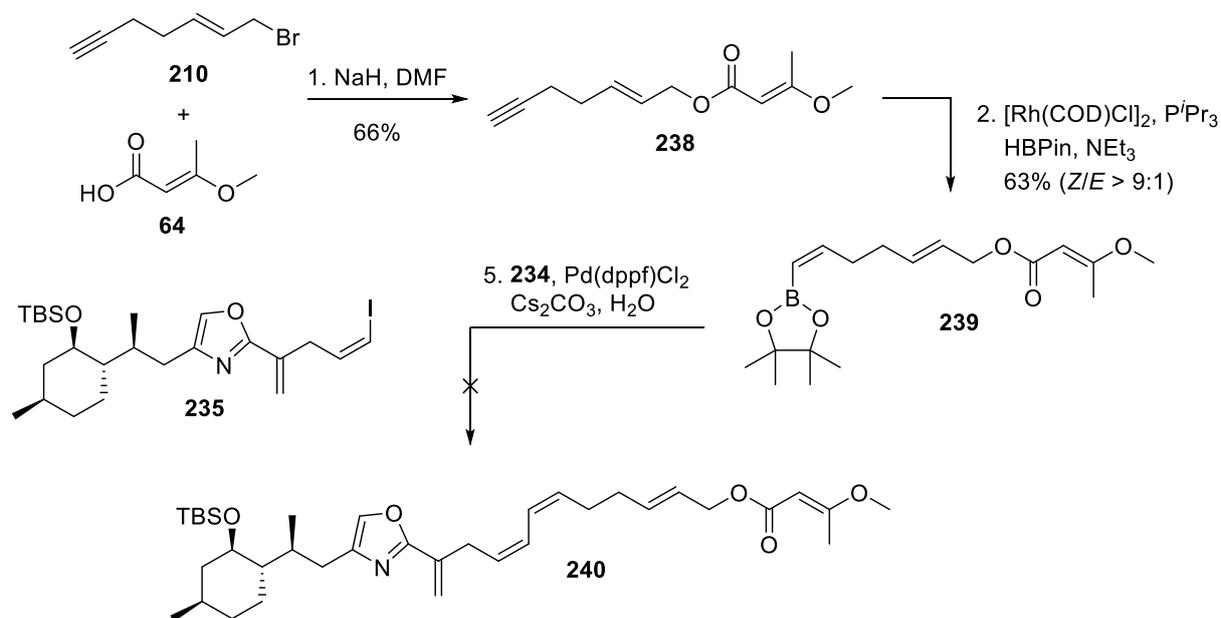


Atom	δ_{H} [ppm]	m	J [Hz]	δ_{C} [ppm]
1	3.45	td	10.4, 4.2	71.04
2 _{ax}	0.96	m	–	46.40
2 _{eq}	1.93	dtd	12.1, 3.9, 2.0	
3	1.43	dddt	15.4, 11.9, 6.7, 3.3	32.40
3-CH ₃	0.93	dd	6.9, 1.80	33.21
4 _{ax}	0.85	m	–	35.66
4 _{eq}	1.65	m	–	
5 _{ax}	1.14	qd	12.6, 3.14	26.61
5 _{eq}	1.65	m	–	
6	1.25	ddt	12.6, 10.1, 2.4	50.35
7	2.36	dddd	9.2, 6.7, 4.5, 2.3	31.02
7-CH ₃	0.89	dd	6.6, 1.8	17.69
8 _a	2.14	m	–	30.31
8 _b	2.71	ddd	14.1, 4.4, 1.4	
9	–	–	–	142.81
10	7.60	s	–	135.79
11	–	–	–	162.09
12	–	–	–	135.98
12-CH _a	5.91	dd	2.2, 1.2	117.16 ^[a]
12-CH _b	5.39	q	1.4	
13	3.40	d	7.6	29.84
14	5.62	m	–	128.60 ^[a]
15	6.42	ddt	9.2, 3.4, 1.6	124.66 ^[a]
16	5.52	m	–	126.87 ^[a]
17	5.46	m	–	132.70 ^[a]
18	2.31	m	–	27.96
19	2.17	m	–	32.83
20	5.62	m	–	133.25 ^[a]
21	5.52	m	–	127.26 ^[a]
22	3.92	m	–	52.45/49.26
22-NCH ₃	2.95/2.83	s	br	35.07 ^[a] /33.02
23	–	–	–	168.80 ^[a,b] /168.55 ^[b]
24	5.34/5.33	s	br	92.20
25	–	–	–	167.49/167.39
25-OCH ₃	3.62/3.60	s	br	55.28/54.97
26	2.14	m	br	18.72

^[a] Signalverbreiterung. ^[b] Rekonstruktion des ¹³C-Signals durch HMBC-Korrelationen.

4.6.2. Modifikation der Ostseite

Für die Ostseitenderivatisierung bot sich der Austausch der Amidgruppe durch eine Esterfunktion an, da die Carbonsäure **64** ein Zwischenprodukt der Ostfragmentsynthese (vgl. Kap. 4.4.3) darstellt (Schema 4.50). Zur Synthese der Ester-Seitenkette wurde die Säure **64** mit dem Allylbromid **210** – ebenfalls ein Intermediat für den Zugang zum Ostfragment – in einer nucleophilen Substitution zum Ester **238** alkyliert. Die terminale Alkinfunktion wurde anschließend mit Hilfe der nichtkonventionellen *trans*-Hydroborierung zum Vinylboronat **239** mit einer Selektivität von *Z*:*E* > 9:1 umgesetzt.



Schema 4.50. Strukturmodifikation des Ostfragments und erster Ansatz zur Kreuzkupplung. Bedingungen: 1. **64** (1.00 Äquiv.), NaH (1.20 Äquiv.), DMF, 0°C, 1h, dann **210** (1.10 Äquiv.), DMF, 0°C→r.t., 21 h, 66%. 2. HBPIn (1.10 Äquiv.), [Rh(COD)Cl]₂ (0.03 Äquiv.) P'Pr₃ (0.14 Äquiv.), **238** (1.15 Äquiv.), NEt₃ (5.00 Äquiv.), Cyclohexan, r.t., 3 h, 61%, *Z*:*E* > 9:1. 3. **235** (1.00 Äquiv.), **239** (1.50 Äquiv.), Pd(dppf)Cl₂ (0.15 Äquiv.), Cs₂CO₃ (5.00 Äquiv.), H₂O (50.0 Äquiv.), r.t., 20 h.

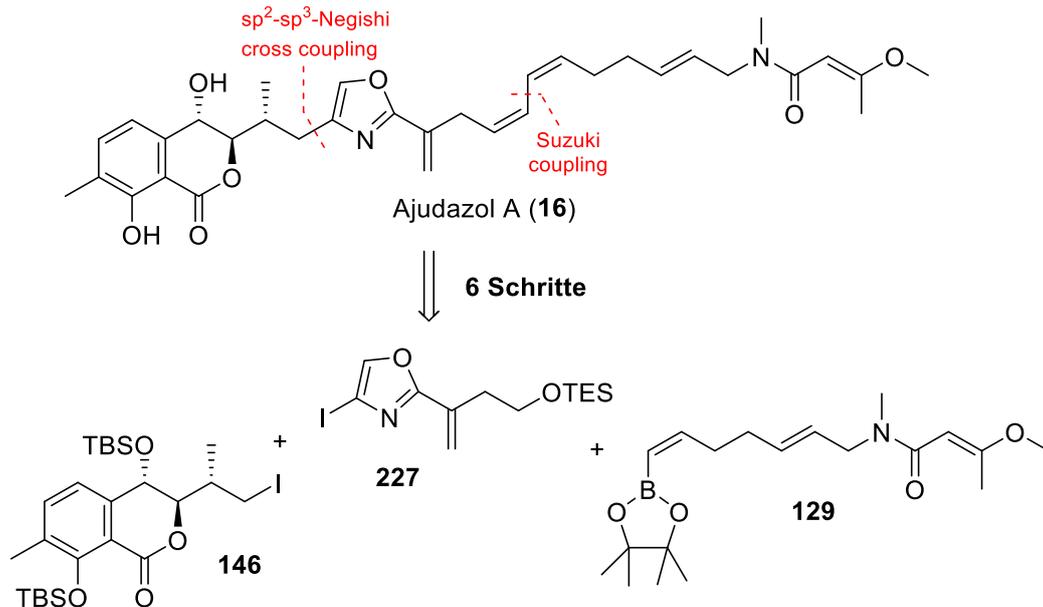
Die Kreuzkupplung zwischen Boronat **239** und dem β -Vinyljodid **235** verlief im ersten Versuch erfolglos, sollte aber prinzipiell möglich sein. Sowohl beim Vinyljodid **235**, als auch beim Boronat **238** handelt es sich um labile Verbindungen, sodass diese kurz vor der Verknüpfung über mehrere Stufen dargestellt werden müssen. Aufgrund des limitierten Ausgangsmaterials und dem erhöhten Arbeitsaufwand wurden bisher keine weiteren Optimierungsversuche zur Darstellung von Kupplungsprodukt **239** unternommen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Erkenntnis zur chemischen Synthese von Naturstoffen, also aus lebenden Quellen gewonnenen Substanzen, wurde erstmals von Wöhler durch die Synthese von Harnstoff aus anorganischem Ammoniumcyanat realisiert.^[163] Nach dem Fall dieser mentalen Barriere wurde die Bahn für die ersten gezielten Naturstoffsynthesen einfacher Struktur geebnet. Sowohl die Motivation, als auch die Maßstäbe, die an eine Totalsynthese gefordert werden, haben sich in den vergangenen zwei Jahrhunderten immer wieder verändert. In der frühen Neuzeit bis 1960 war eine erfolgreiche Totalsynthese die einzige Methode, um eine angenommene Struktur eines Naturstoffes abzusichern. Der große Fortschritt kam ab 1960 durch die Entdeckung der NMR-Spektroskopie, sodass spektroskopische Methoden neben Kristallstrukturanalysen die Strukturaufklärung von Naturstoffen übernahmen. Mit den neuen modernen Techniken befand sich die Naturstoffsynthese in einer ganz neuen Situation und entwickelte sich zu einer „Herausforderung zur Erfindung und Entwicklung neuer Wege zur Strukturumwandlung“.^[164] Zum Jahrtausendwechsel waren die Werkzeuge der organischen Synthesechemie nahezu ausgereift. Zahlreiche Totalsynthesen der letzten Jahre zeigen die Möglichkeiten zur Synthese von Naturstoffen mit beliebiger Komplexität und Größe mit den bestehenden Methoden, weshalb neue Syntheseverfahren rein auf Grundlage mechanistischer Überlegungen – und seltener im Rahmen einer komplexen Naturstoffsynthese – geplant werden. Die Entstehung der chemischen Biologie als interdisziplinäres Forschungsgebiet erweckte jedoch ein neues Interesse an Naturstoffen: Naturstoffe sind dazu qualifiziert in biologischen Systemen mit diversen Proteinen in Wechselwirkung zu treten und die Rolle dieser Proteine in den biologischen Vorgängen zu beeinflussen. Diese biologisch aktiven Substanzen in ausreichender Menge zugänglich zu machen, entwickelte sich zu einer zusätzlichen Aufgabe der Totalsynthese. Dennoch stellen die jeweiligen Naturstoffe nicht den optimalen Bindungspartner für ein Protein dar, weshalb oft kleine Strukturveränderungen in der Peripherie des Naturstoffes vorgenommen werden, um die Bindungseigenschaften zu verbessern. Die Möglichkeiten zur strukturellen Modifikation sind jedoch oft eingeschränkt.

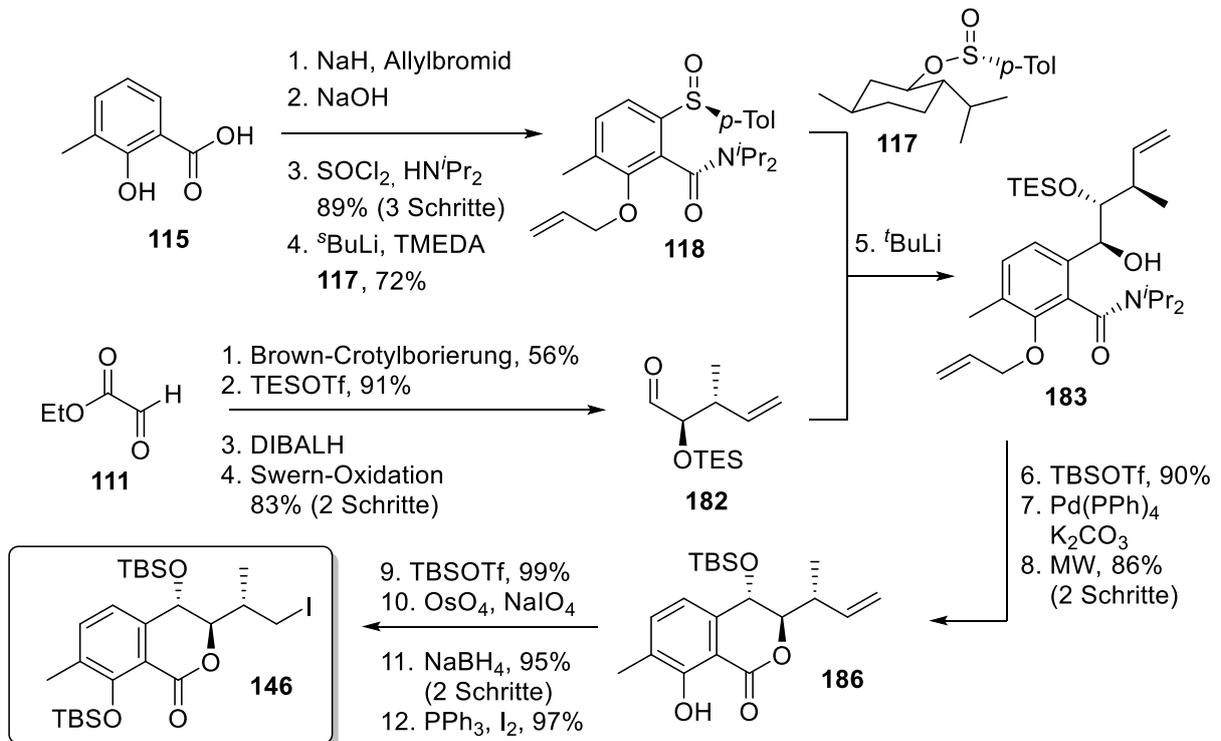
Die hier vorgestellte Synthese von Ajudazol A (**16**) ermöglicht – dank ihrer modularen Synthesepaltung – umfassende Optionen, sodass eine Diversität von modifizierten Produkten zugänglich wird. Eine modulare, retrosynthetische Zerlegung in das Westfragment **146**, das Oxazolfragment **227** und das Ostfragment **129** führte zur erfolgreichen Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) über sechs Schritte (Schema 5.1).

Zusammenfassung und Ausblick



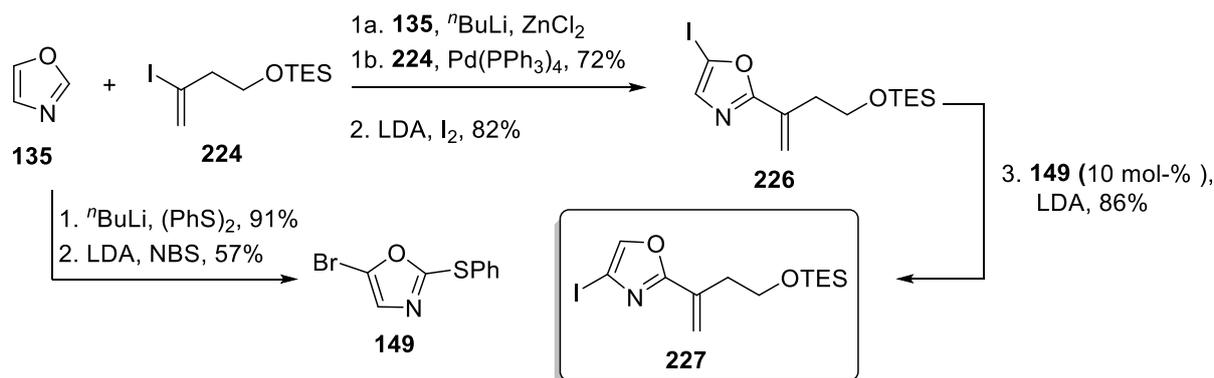
Schema 5.1. Modulare Retrosynthese von Ajudazol A (**16**) aus den drei Fragmenten **146**, **227** und **129**.

Basierend auf der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) wurde zuerst 3-Methylsalicylsäure (**115**) über vier Schritte in das chirale Sulfoxid **118** umgewandelt (Schema 5.2). Ethylglyoxylat (**111**) wurde ebenfalls über vier Reaktionen in den Aldehyd **182** überführt. Mit Hilfe einer asymmetrischen *ortho*-Lithiierung wurden beide Segmente zum Isochromanonvorläufer **183** miteinander verknüpft und über drei Stufen zum Bicyclus **186** transformiert.



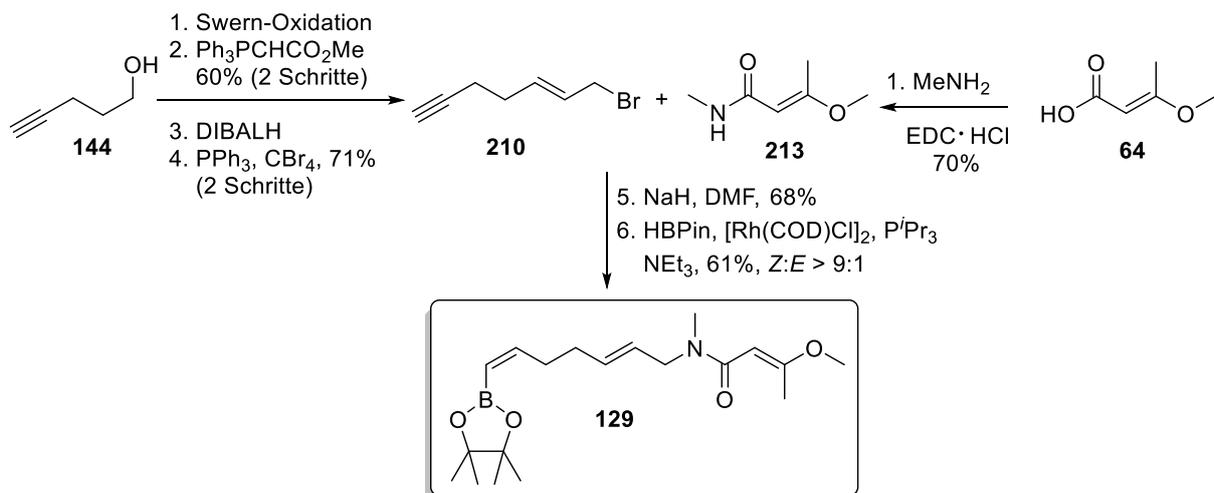
Schema 5.2. Synthese des Westfragments **146** für die modulare Totalsynthese von Ajudazol A (**16**).

Das 4-Iodoxazol **227** ist das Schlüsselfragment der Totalsynthese und wurde direkt aus kommerziell erhältlichem Oxazol (**135**) aufgebaut (Schema 5.3). Eine Negishi-Kreuzkupplung an der C²-Position diente zur Installation der *exo*-Methylengruppe und ebnete den Weg zur Darstellung von 5-Iodoxazol **226** über eine LDA-vermittelte C⁵-Halogenierung. Durch langsame Zugabe einer LDA-Lösung wurde die 1,2-Migration des Iodsubstituenten initiiert, um das Oxazol **227** mit dem benötigten 2,4-Disubstitutionsmuster darzustellen. Der benötigte Katalysator **149** für die Halogen-Dance-Reaktion wurde ebenfalls aus Oxazol (**135**) über zwei Stufen synthetisiert.



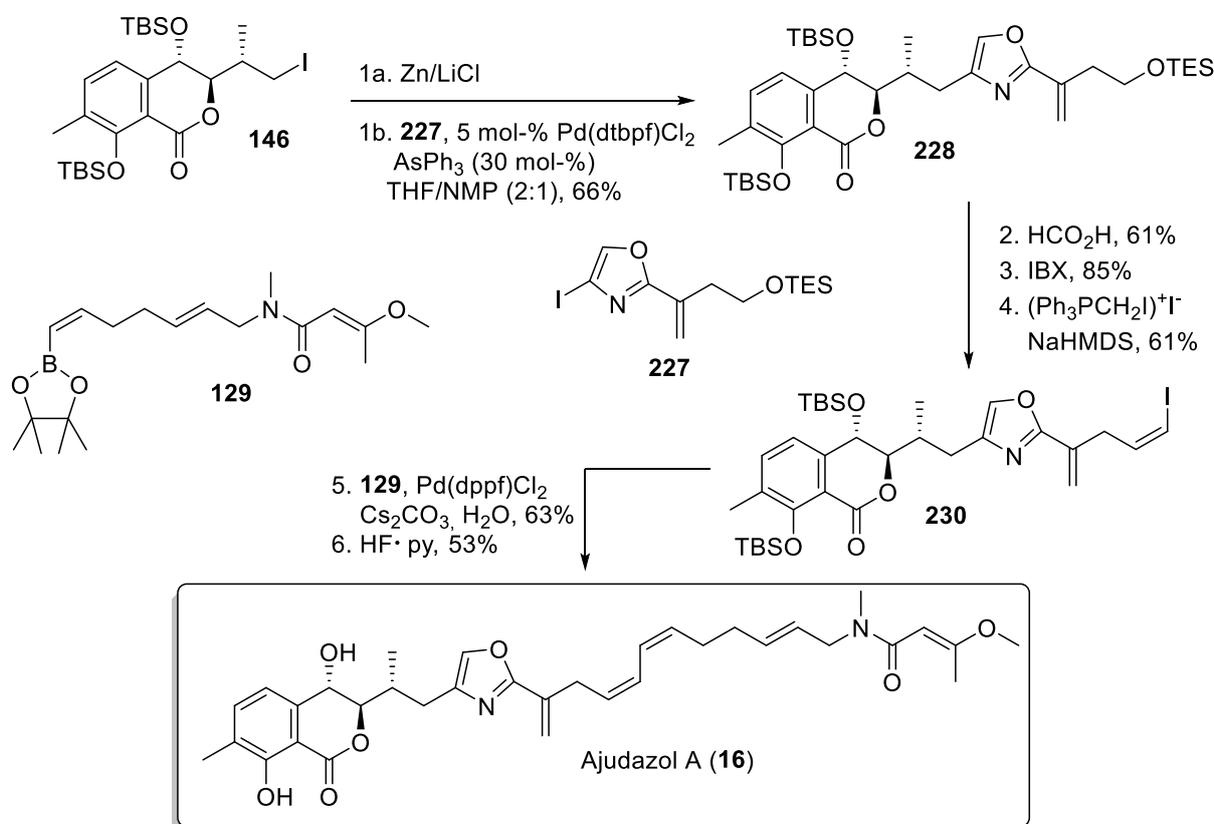
Schema 5.3. Synthese des Oxazolfragments **227** über eine Negishi-Kupplung und die Halogen Dance Reaktion.

Analog zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) wurde das Vinylboronat **129** ausgehend von Pentinol **144** und der literaturbekannten Säure **64** synthetisiert (Schema 5.4). Der Alkohol **144** wurde zuerst zum korrespondierenden Aldehyd oxidiert und nach einer Wittig-Homologisierung in das Allylbromid **210** überführt. Carbonsäure **64** wurde in einer Kupplungsreaktion mit Methylamin zum Amid **213** umgesetzt, in einer nucleophilen Substitution mit dem Bromid **210** alkyliert und die terminale Alkinylfunktion hydroboriert.



Schema 5.4. Synthese des Ostfragments (**129**) für die Ajudazole.

Mit Abschluss der Phase I konnte mit der Phase II begonnen werden. In den ersten Untersuchungen zur Alkyl-Oxazol-Kreuzkupplung wurde eine Suzuki-Reaktion erfolgreich realisiert (s. Kap. 4.2 & 4.3), jedoch erwies sich diese Strategie als ungeeignet (s. Kap. 4.5.1). Problem dieser Strategie war die lithiumbasierte Umpolung des Alkyljodids, daher wurde das Westfragment **146** mittels Direktsynthese in das korrespondierende Zinkorganyl umgewandelt und in einer Negishi-Reaktion mit dem Oxazol **227** umgesetzt (Schema 5.5). Über drei Stufen konnte anschließend das (*Z*)-Vinyljodid **145** mit exklusiver Selektivität synthetisiert werden. Die letzten beiden Syntheseschritte umfassten eine Fragmentverknüpfung mit dem Ostfragment **129** und eine fluoridvermittelte Entschützung der TBS-Ether, um die Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) abzuschließen.



Schema 5.5. Abschluss der modularen Totalsynthese von Ajudazol A (**16**).

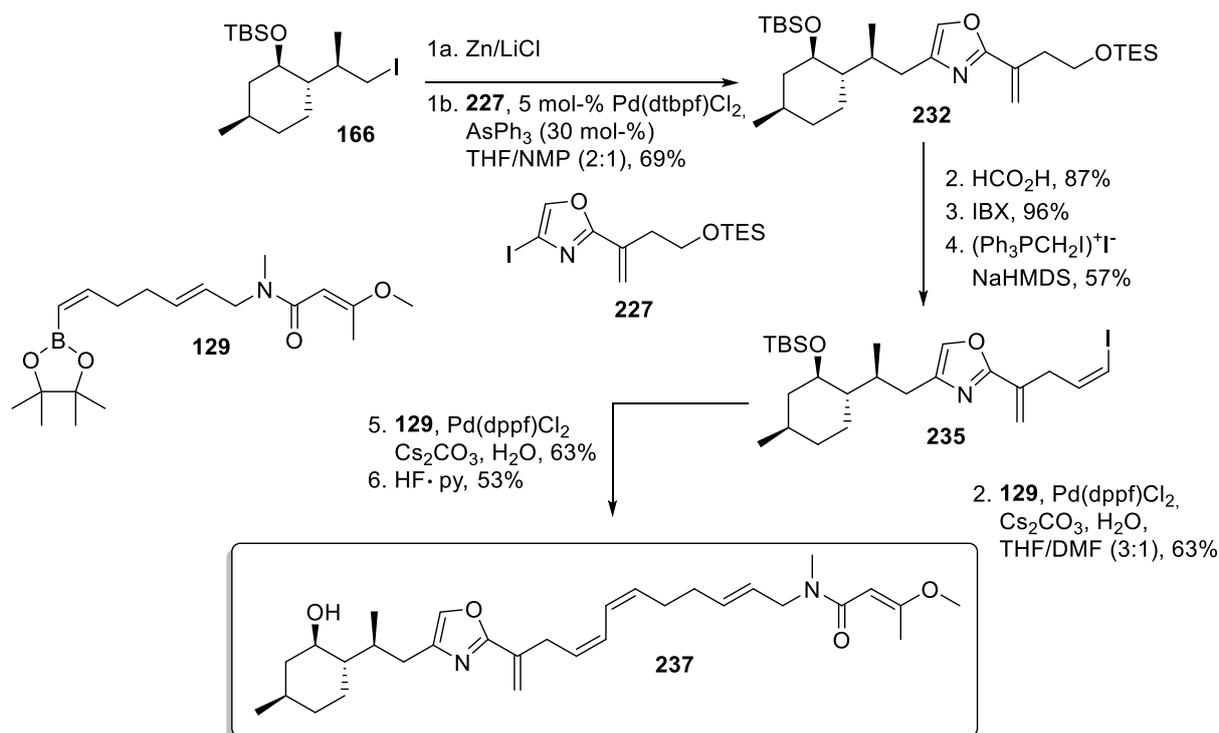
Oxazolmotive in Naturstoffen werden häufig biomimetisch über Cyclodehydratisierungsstrategien, ausgehend von Serin-Derivaten, synthetisiert (s. Kap. 2.5.1 und Kap. 2.5.4 bis 2.5.6). Somit stellt die hier vorgestellte Totalsynthese nicht nur die erste Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) dar, sondern ist auch eine der ersten Totalsynthesen, wo der Aufbau eines Oxazolmotivs über mehrere Schritte umgangen wird. Die retrosynthetischen Schnittstellen wurden unter Erhalt des Oxazolsystems gesetzt, um Fragmente mit ähnlicher Komplexität zu erhalten. Basierend auf diesem topologischen Ansatz wurde die ungewöhnliche Säure-Base-Chemie der Oxazole ausgenutzt, um das 2,4-Oxazolgrundgerüst über eine 1,2-Umlagerung (Halogen-Dance-Reaktion) aufzubauen (s. Kap. 3.2.1). Glücklicherweise

konnten die Synthesestrategien zum Aufbau der *anti,anti*-konfigurierten Isochromanonstruktur nahezu übernommen werden, denn diese verkörperte sowohl in vorigen Versuchen zur Totalsynthese, als auch in der Totalsynthese von Ajudazol B (**17**), die größte Herausforderung. Die Synthese und Verknüpfung mit der Methoxybutenamid-Seitenkette **129** wurde prinzipiell beibehalten und nur leicht modifiziert. Ursprünglich war eine sp^2 - sp^3 -Suzuki-Reaktion zwischen dem Isochromanonfragment **146** und einem 4-Iodoxazol geplant, scheiterte jedoch an der Lithiierung. Dennoch war dieser Ansatz mit einer weniger komplexen Struktur möglich (s. Kap. 4.3). Eine sp^2 - sp^3 -Negishi-Kupplung verlief sowohl mit einfacheren Systemen (s. Kap. 4.5.2) als auch mit dem Westfragment erfolgreich und war der entscheidende Schritt für die erfolgreiche Totalsynthese (s. Kap. 4.5.4). Die Gesamtausbeute der Synthesesequenz liegt bei 3.2% über 17 lineare Stufen und beinhaltet insgesamt 35 Stufen. Somit hat sich die längste lineare Sequenz – im Vergleich zur Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) – um 30% reduziert.^[42]

Mit der ersten Totalsynthese von Ajudazol B (**17**) wurden nicht nur synthetische Herausforderungen gelöst, sondern auch erste synthetische Zugänge zu dieser Naturstoffklasse bewerkstelligt. Dennoch waren die Möglichkeiten zur Strukturmodifikation durch die lineare Synthese stark eingeschränkt. Aufgrund der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und vielseitigen Reagenzien werden Kreuzkupplungen häufig in der Totalsynthese als Verknüpfungsstrategie angewandt. Diese Arbeit demonstriert die Weiterentwicklung dieser gebräuchlichen Reaktion im Rahmen einer komplexen Naturstoffsynthese, denn die hier entwickelten Alkyl-Oxazol-Kreuzkupplungsreaktionen stellten aufgrund der möglichen Nebenreaktionen eine synthetische Problemstellung dar, aber erwiesen sich als flexibles Verfahren für einen modularen Zugang oxazolhaltigen Naturstoffen oder Analoga. Mit der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen kann diese Methode ebenfalls bei der Totalsynthese weiterer Naturstoffe mit Oxazolstruktur Anwendung finden.

Der unabhängige Aufbau der charakteristischen Struktur motive gestattet die Synthese von Derivaten nach dem Baukastenprinzip: Die einzelnen Fragmente können bei Bedarf beliebig ausgetauscht werden. So wurde beispielsweise die Isochromanonstruktur von Ajudazol A (**16**) durch ein simpler aufgebautes Terpengerüst substituiert (Schema 5.6). Analog zur Totalsynthese (vgl. Schema 5.5) wurden die drei Fragmente **166**, **227** und **129** über sechs Stufen zum Ajudazol-Analoga **237** vereinigt. Erste Untersuchungen zum Austausch der Seitenkette wurden im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls durchgeführt, scheiterten jedoch bei der Verknüpfung in Phase II (s. Kap. 4.6.2).

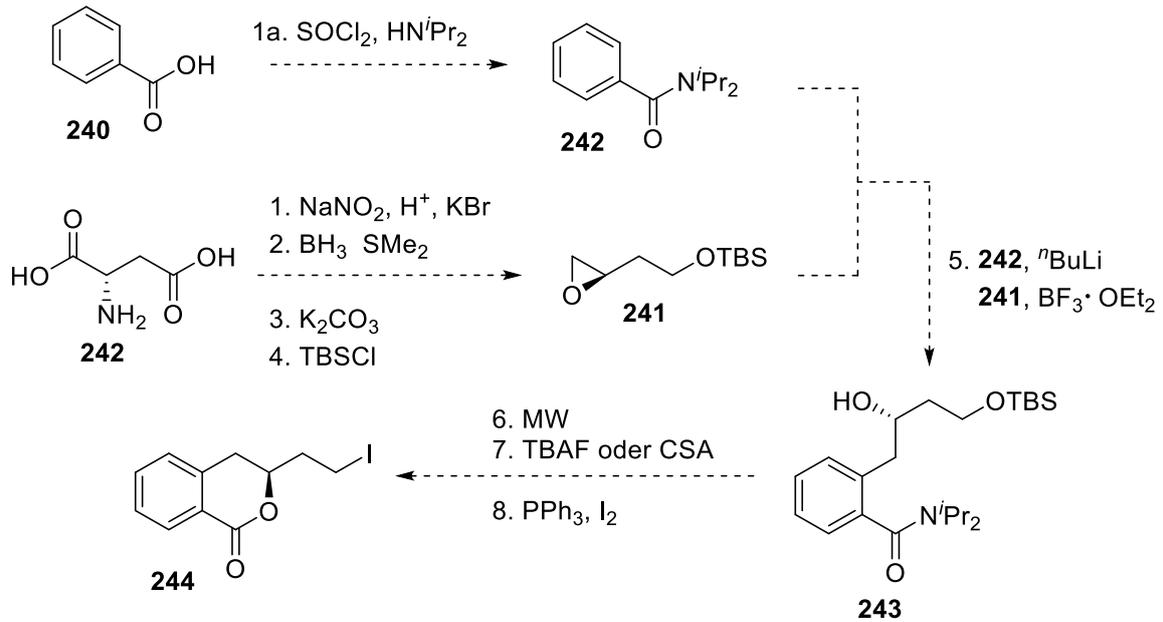
Zusammenfassung und Ausblick



Schema 5.6. Synthese des Ajudazol-Analogs **236** über sechs Schritte ausgehend von den drei Fragmenten **166**, **227** und **129**.

Untersuchungen zu weiteren biologischen Aktivitäten von Ajudazol A (**16**, Schema 5.5) und der biologischen Aktivität von Ajudazol-Analog **237** (Schema 5.6) stehen noch aus. Durch die Simplifizierung der Westseite und Erhalt der Methoxybutenamid-Seitenkette können erste Untersuchungen zur biologischen Aktivität und erste Modelle zum Pharmakophor entwickelt werden. Die Anzahl der Syntheseschritte erhöht sich erheblich durch den Aufbau des *anti,anti*-konfigurierten 8-Hydroxyisochromanongrundkörpers und erhöht die Labilität des Isochromanonsystems. Eine Vereinfachung der Struktur zu Dihydroisocoumarinen verkürzt die Sequenz zusätzlich, daher sollte die Struktur zu 8-Deshydroxyajudazolen simplifiziert werden. Potenzielle Ausgangsmaterialien für diese Derivatsynthese beinhalten Benzoesäurederivate **240** und Epoxide **241**, die mittels *ortho*-Lithierung an Amid **242** über eine Epoxidöffnung miteinander verbunden werden (Schema 4.7). Chirale Epoxide können ausgehend von α -Aminosäuren, wie beispielsweise Asparaginsäure (**242**), synthetisiert werden.^[165] Dihydroisocoumarin **245** sollte somit über insgesamt neun totale Stufen und acht Stufen in der längsten linearen Sequenz zugänglich sein. Damit verkürzt sich die Route um bis zu 25%, relativ zum Westfragment **146** (vgl. Schema 5.2). Analog zur Totalsynthese von Ajudazol A (**16**) (vgl. Schema 5.5) und seinem Analog **236** (vgl. Schema 5.6) kann die Verknüpfung mit dem Oxazol **226** über die sp^2 - sp^3 -Negishi-Reaktion realisiert werden.

Zusammenfassung und Ausblick



Schema 5.7. Synthesevorschlag zur Simplifizierung vom Westfragment, über eine Epoxidöffnung mittels einer *ortho*-Lithiierung. Epoxid **242** kann aus Asparaginsäure dargestellt werden.^[165]

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

Reaction handling: Unless stated otherwise, all non-aqueous reactions were performed in flame-dried glassware under an argon atmosphere. All flasks were equipped with rubber septa or were sealed with a glass stopper and a PTFE-collar. Temperatures above r. t. (23–27 °C) refer to oil bath temperatures, which were controlled by a temperature modulator. The following baths were used for cooling: water/ice (0 °C), acetone/dry ice (–78 °C) and acetone/liquid nitrogen (–90 °C). Reactions were magnetically stirred and monitored by TLC, unless otherwise noted.

Microwave reactions were carried out on a Discover SP-D 80 microwave reactor from CEM in septum-sealed microwave vessels.

Solvents and reagents: Unless stated otherwise, solvents were purchased from the central chemical store (ZVE) of the University of Bonn. Cyclohexane (CH) and ethyl acetate (EA) were distilled over a Vigreux column. Dry solvents like dichloromethane, toluene, diethyl ether and acetonitrile were taken out of a solvent purification system MB-SPS 800 from MBraun, Garching. THF was freshly distilled over sodium/benzophenone before use. Reagents were purchased from the following companies: Acros Organics, Geel (Belgium); Alfa-Aesar, Ward Hill, MA (USA); Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (USA) and TCI Chemicals, Antwerp (Belgium). Unless stated otherwise all of these chemicals were used without further purification.

The following reagents were prepared according to literature procedures: Andersen's reagent (**117**),^[1] IBX.^[2]

Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out with „Polygram® Sil G/UV254“ plastic sheets from Machery-Nagel GmbH & Co. KG, Düren. Detection was carried out using short wave UV-light (254 and 366 nm) and anisaldehyde staining solution (135 mL absolute ethanol, 5 mL concentrated sulfuric acid, 1.5 mL glacial acetic acid and 3.7 mL *p*-anisaldehyde), vanillin staining solution (2 g vanillin in 100 mL EtOH with 1 mL conc. H₂SO₄), potassium permanganate staining solution (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.25 mL 10% aq. NaOH in 200 mL water) or cerium(IV)-sulfate staining solution (5 g ammonium dimolybdate, 200 mL H₂O, 16 mL conc. H₂SO₄ with 2 g cerium(IV)-sulfate).

^[1] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93-95; G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synlett* **1987**, 173.

^[2] M. Figero, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.

Flash column chromatography was accomplished according to the method introduced by G. Nill^[3,4] using silica gel (pore size 60 Å, 0.040 – 0.063 mm) purchased from Merck Millipore, Massachusetts (USA). The given yields refer to the purified products.

Preparative High Performance Liquid Chromatography (PHPLC) was carried out on a Smartline Series instrument from Knauer with a Eurospher II C18P 100-5, 5 µm, 250 x 16 mm column with precolumn (30 x 16.0 mm) from Knauer. Operation and analysis were under control of Knauer ChromGate software (version 3.3.2).

Optical rotations were measured with a MCP 150 polarimeter (Anton Paar) in a 1 dm cuvette using a sodium lamp.

¹H-NMR spectra were recorded at room temperature (298 K) on Bruker Avance I spectrometers with a ¹H operating frequency of 300, 400 and 500 MHz and Bruker Avance III spectrometers with a ¹H operating frequency of 500 MHz and 700 MHz. Unless stated otherwise, all spectra were recorded at room temperature. All chemical shifts are given in δ units relative to the residual protiated solvent residual peak (CDCl₃: δH = 7.26 ppm, CD₂Cl₂: δH = 5.32, d₆-acetone: δH = 2.05 ppm).^[5] Analyses followed first-order principles and the following abbreviations were used throughout: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Coupling constants through n bonds (ⁿJ) are given in Hertz [Hz].

¹³C-NMR spectra were recorded at room temperature on Bruker Avance I spectrometers with a ¹³C operating frequency of 75 and 100 MHz and Bruker Avance III spectrometers with a ¹³C operating frequency of 125 and 175 MHz. Unless stated otherwise, all spectra were recorded at room temperature. All chemical shifts are given in δ units relative to the residual protiated solvent residual peak (CDCl₃: δC = 77.16 ppm, CD₂Cl₂: δC = 53.84 ppm, d₆-acetone: δH = 29.84 ppm).^[5]

* chem. shifts associated with the major rotamer are marked with an asterisk

chem. shifts associated with the major rotamer are marked with an asterisk

Gas-chromatography-Mass spectrometry (GC-MS) were recorded using a GCMS-QP2010 SE from *Shimadzu*, Duisburg (Germany).

Mass spectra (MS) and high-resolution- mass spectra (HR-MS) were recorded on a MAT 95 XL sector field device from Thermo Finnigan (Bremen), mircoTOF-Q from Bruker Daltonik (Bremen) and LTQ Orbitrap XL mass spectrometer from Thermo Fisher Scientific

^[3] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923

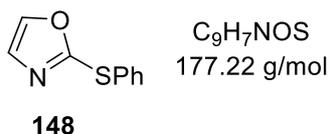
^[4] G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi, M. S. K. Youssef, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 63-65.

^[5] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.

(Bremen). Ionization processes and mol peaks were given in combination with characteristic fragmentations.

6.2. C⁴-Oxazolfunktionalisierung über die Halogen-Dance-Reaktion

6.2.1. 2-(Phenylthio)oxazole (148)



ⁿBuLi (2.5M in ⁿhexane, 20.0 mL, 50.0 mmol, 1.20 equiv.) was added dropwise to a stirring solution of oxazole (**135**, 2.66 g, 38.5 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (250 mL) at -78 °C and stirred for 1 h. A solution of diphenyl disulfide (12.8 g, 58.4 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (140 mL) was slowly added and stirred for 1 h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature slowly and stirred for 43 h. Aq. sat. NH₄Cl solution (150 mL) was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 50 mL). All organic phases were combined and washed with aq. sat. NaHCO₃ solution (80 mL) and brine (80 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 9:1) gave 2-(phenylthio)oxazole (**148**) as a yellow oil (6.24 g, 35.2 mmol, 91%).

R_f = 0.16 (CH/EA 9:1).

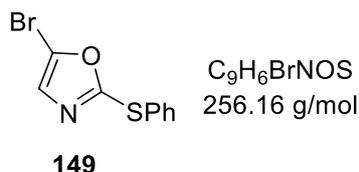
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.13 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.42 (m, 3H), 7.53 – 7.62 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75.0 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 128.96, 129.28, 129.61, 133.33, 140.99.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+Na⁺]: 200.0141, found: 200.0144.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[72]

6.2.2. 5-Bromo-2-(Phenylthio)oxazole (149)



ⁿBuLi (2.5M in ⁿhexane, 1.60 mL, 3.37 mmol, 1.10 equiv.) was slowly added to a stirring solution of (ⁱPr)₂NH (720 μL, 4.28 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (210 mL) at 0 °C. After 0.5 h the reaction mixture was cooled to -78 °C and oxazole **148** (1.6 g, 9.03 mmol, 1.00 equiv.) dissolved in THF (8 mL) was added. The reaction mixture was allowed to stir for 1 h at this temperature. A solution of NBS (600 mg, 3.37 mmol, 1.10 equiv.) in THF (10 mL) was slowly added dropwise and stirred for 0.5 h, before the solution was allowed to warm to room temperature slowly. Aq. sat. NH₄Cl solution (30 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 80 mL). All organic phases were combined and washed with brine (200 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 9:1) gave 5-bromooxazole **149** as an orange-yellowish oil (1.31 g, 5.11 mmol, 57%).

*R*_f = 0.30 (CH/EA 9:1).

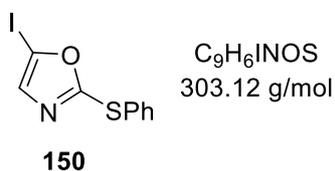
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.99 (s, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 3H), 7.54 – 7.61 (m, 2H).

¹³C-NMR (75.0 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 122.86, 128.49, 129.24, 129.57, 129.75, 133.45, 160.12.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M⁺]: 286.9353, found: 286.9350.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[72]

6.2.3. 5-Iodo-2-(phenylthio)oxazole (150)



ⁿBuLi (2.5M in ⁿhexane, 9.93 mL, 24.8 mmol, 1.10 equiv.) was slowly added to a stirring solution of (ⁱPr)₂NH (4.45 mL, 31.6 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (210 mL) at 0 °C and stirred for 15 min. The solution was cooled down to -78 °C and a solution of 2-(phenylthio)oxazole (**148**) (3.96 g, 22.3 mmol, 1.00 equiv.) in THF (30 mL) was added dropwise. The resulting yellow cloudy mixture stirred for 1 h at -78 °C and a solution of I₂ (6.83 g, 26.9 mmol, 1.20 equiv.) in dry THF (33 mL) was added slowly. The mixture stirred

Experimenteller Teil

for 0.5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ before it was quenched with 30% aq. NaHSO_3 solution (120 mL) and was allowed to warm to room temperature slowly. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x 100 mL). All organic extractes were combined and washed with brine (60 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and flash column chromatography over silica gel (CH/EA 9:1) gave 5-iodoxazole **150** as a white-yellowish powder (6.15 g, 20.3 mmol, 91%).

$R_f = 0.30$ (CH/EA 9:1).

Mp.: 52-53 $^{\circ}\text{C}$.

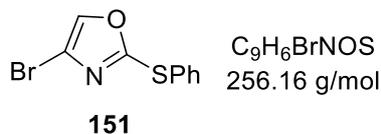
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.13 (s, 1H), 7.36 – 7.43 (m, 3H), 7.53 – 7.61 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.0 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 87.72, 129.56, 129.74, 133.47, 137.56, 163.03.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^{+}]$: 302.9215, found: 302.9215.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[71]

6.2.4. 4-Bromo-2-(phenylthio)oxazole (151)



$(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (270 μL , 1.92 mmol, 1.40 equiv.) was dissolved in dry THF (11 mL) and cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, then $n\text{BuLi}$ (2.5M in $n\text{hexane}$, 744 μL , 1.86 mmol, 1.30 equiv.) was added. After 5 min the solution was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and halogenoxazole **149** (350 mg, 1.37 mmol, 1.00 equiv.) in THF (2.5 mL) was added and the reaction stirred for 50 min. Aq. sat. NH_4Cl solution (3 mL) and H_2O (6 mL) were added and the solution was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x 10 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography (CH/EA 9:1) to gave compound **151** as a yellow oil (313 mg, 1.22 mmol, 89%).

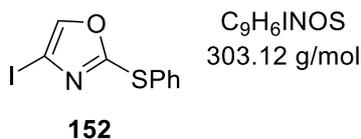
$R_f = 0.36$ (CH/EA 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.62 (s, 1H), 7.58–7.60 (m, 2H), 7.39–7.42 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.69, 139.03, 133.82, 129.73, 127.87, 116.80.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^{+}]$: 254.9353, found: 254.9350.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[71]

7. 4-Iodo-2-(phenylthio)oxazole (**152**)

A stirring solution of (*i*Pr)₂NH (282 μ L, 2.01 mmol, 2.00 equiv.) in dry THF (12 mL) was cooled to 0 °C and ^{*n*}BuLi (2.5M in ^{*n*}hexane, 720 μ L, 1.81 mmol, 1.80 equiv.) was added. The solution was allowed to stir for 5 min at this temperature, before it was cooled to -78 °C. 5-Bromooxazole **149** (25.7 mg, 100 μ mol, 0.10 equiv.) and 5-iodooxazole **152** (304 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv.) were solved in THF (6 mL) and cooled to -78 °C. The LDA solution was slowly transferred dropwise *via* cannula into the oxazole solution (addition time: 61 min) and stirred for 2 min. Aq. sat. NH₄Cl solution (3 mL) and water (3 mL) were added and the reaction was allowed to warm to r.t. slowly. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 15 mL). All organic extracts were combined and dried over MgSO₄. Concentration of the crude product *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 9:1) afforded 4-iodooxazole **152** as an orange oil containing 8% impurities of 4-bromooxazole **151** (268 mg, 884 μ mol, 88%).^[6]

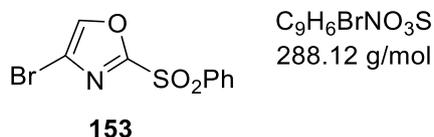
R_f = 0.36 (CH/EA 9:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.65 (s, 1H), 7.56–7.59 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.3, 144.8, 133.7, 129.7 (2C), 129.6, 128.1.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M⁺]: 254.9353, found: 254.9350.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[71]

7.1.1. 4-Bromo-2-Phenylsulfonyloxazole (**153**)

Ammonium molybdate tetrahydrate (1.71 g, 1.38 mmol, 2.20 equiv.) was dissolved in aq. hydrogen peroxide solution (30% v/v, 6.8 mL, 2.20 equiv.) at 0 °C. The resulting yellow solution was added dropwise to a solution of thiooxazole **151** (176 mg, 686 μ mol, 1.00 equiv.) in EtOH (12 mL) and the reaction was allowed to warm to r.t. and stirred overnight (18 h). Et₂O (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 20 mL). All organic extracts were combined and washed with

^[6] measured by GC-MS analysis

Experimenteller Teil

brine (20 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 3:2) gave sulfonyloxazole **153** as a pale yellow solid (183 mg, 635 μmol , 92%).

$R_f = 0.38$ (CH:EA 3:2).

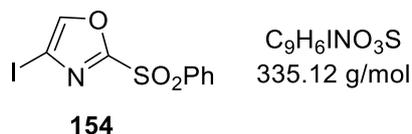
Mp.: 73 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.60–7.64 (m, 2H), 7.76–7.71 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.08–8.11 (m, 2H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 117.78, 129.20, 129.90, 137.40, 140.56, 158.81.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^+]$: 286.9252, found: 286.9251.

7.1.2. 4-Iodo-2-Phenylsulfonyloxazole (154)



Ammonium molybdate tetrahydrate (5.99 g, 4.84 mmol, 2.20 equiv.) was dissolved in aq. hydrogen peroxide solution (30% v/v, 25 mL, 2.20 equiv.) at 0 °C and stirred for 15 min. The resulting yellow solution was added dropwise to a solution of thiooxazole **152** (673 mg, 2.22 mmol, 1.00 equiv.) in EtOH (36 mL) and the reaction was allowed to warm to r.t. and stirred over night (18 h). Et_2O (50 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3x 80 mL). All organic extracts were combined and washed with brine (20 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 3:2) gave sulfonyloxazole **154** as white needles (744 mg, 2.22 mmol, quant.).

$R_f = 0.38$ (CH:EA 3:2).

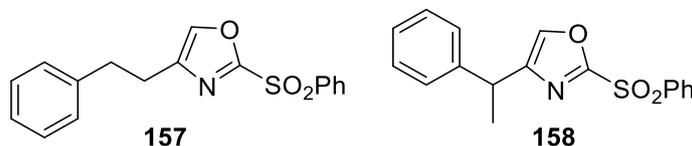
Mp.: 73 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.59–7.66 (m, 2H), 7.71–7.75 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.09–8.11 (m, 2H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 125.0, 129.2, 130.0, 129.9, 135.4, 137.5, 145.9, 159.9

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^+]$: 334.9113, found: 334.9105.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[71]

7.2. Erste Untersuchungen zur sp²-sp²-Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen7.2.1. 4-(1-Phenylethyl)-2-(phenylsulfonyloxazole (158)
and 4-Phenethyl-2-(phenylsulfonyl)oxazole (157)

4-Iodooxazole **154** (54.8 mg, 153.7 μ mol, 1.00 equiv.), Pd(dtbpf)Cl₂ (10.7 mg, 16.4 μ mol, 0.10 equiv.) and phenethylboronic acid (49.1 mg, 327.4 μ mol, 2.00 equiv.) were dissolved in dry THF (2 mL) and dry toluene (2 mL). To the stirring solution was added aq. Na₂CO₃ solution (2.0M, 1 mL) and the resulting mixture was degassed by an argon flow *via* cannula for 10 min. The reaction mixture was sealed, heated to 70 °C and stirred for 18 h. Water (3 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 7 mL). All organic phases were combined, washed with aq. HCl solution (1.0M, 7 mL) and brine (7 mL), and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 4:1) over silica gel, followed by semi-preparative HPLC (*Macherey-Nagel* Nucleodur Gravity 100-5 C-18, MeCN/H₂O 60:40, 16.0 mL/min, 188 bar) gave the products **158** and **157** in a ratio of 3:1 (**158:157**)^[7] as a yellow solid (18.6 mg, 58.5 μ mol, 36%).

Compound **158**:

R_f = 0.24 (CH:EA 4:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32–7.28 (m, 6H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.69–7.71 (m, 1H), 8.07–8.10 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.71, 37.91, 125.9, 127.53, 128.3, 128.82, 128.93, 138.21, 138.5, 140.5, 142.9, 148.35, 158.07

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M⁺]: 313.0773, found: 313.0772.

Compound **157**:

R_f = 0.24 (CH:EA, 4:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.85–2.97 (m, 4H), 7.32–7.28 (m, 6H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.69–7.71 (m, 1H), 8.07–8.10 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.96, 28.10, 34.27, 126.39, 128.59, 128.47, 129.71, 134.95, 138.36, 140.5, 142.73, 148.35, 158.07.

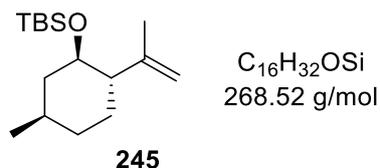
HRMS (EI (+), 70.0 eV): calcd. for [M⁺]: 313.0773, found: 313.0772.

^[7] GC-MS- and NMR-Analysis

The experimental data are in agreement with those previously published.^[71]

7.3. Erweiterte Studien zur sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung an Oxazolen

7.3.1. *tert*-Butyldimethyl(((1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)oxy)silane (**165**)



TBSCl (2.58 g, 17.1 mmol, 1.50 equiv.) was added slowly to a solution of (–)-isopulegol (**164**, 2.02 g, 13.1 mmol, 1.00 equiv.) and imidazole (1.34 g, 19.7 mmol, 1.50 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 16 h. Water (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 20 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 99:1) yielded TBS ether **165a** as a colourless liquid (3.52 g, 13.1 mmol, quant.).

R_f = 0.55 (CH/EA 99:1).

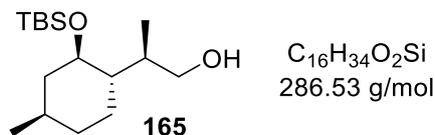
$[\alpha]_D^{23}$ = –31.1° (CHCl₃, c = 1.0).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (td, J = 12.3, 10.6 Hz, 1H), 1.23 – 1.37 (m, 1H), 1.37 – 1.49 (m, 1H), 1.57 – 1.64 (m, 2H), 1.68 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 3.47 (ddd, J = 10.6, 9.8, 4.4 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.70, –3.73, 18.25, 21.00, 22.48, 26.01, 30.67, 31.82, 34.54, 45.32, 53.66, 73.47, 111.17, 148.09.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 269.2295 found: 269.2290.

7.3.2. (R)-2-((1S,2R,4R)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylcyclohexyl)propan-1-ol (165)



BH₃ (1.0M in THF, 39 mL, 39 mmol, 1.50 equiv.) was slowly added to a stirring solution of protected alcohol **245** (9.39 g, 35.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (244 mL) at 0 °C and stirred for 3 h. Water (9 mL) was added, followed by careful addition of aq. NaOH solution (7.5M, 14 mL, 3.00 equiv.) and H₂O₂ (30 vol% in water, 13 mL, 3.00 equiv.). The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 30 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 200 mL). All organic phases were combined and washed with brine (200 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 12:1) gave alcohol **166** as a colourless oil (8.82 g, 30.8 mmol, 88%, *dr* = 12:1). *R_f* = 0.22 (CH/EA 12:1).

[α]_D²⁰ = -17.9 (CHCl₃, c = 1.0).

Major epimer: ¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 0.79 – 0.88 (m, 1H), 0.88 – 0.91 (m, 12H), 0.94 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 3H), 0.96 – 1.01 (m, 1H), 1.03 – 1.11 (m, 1H), 1.33 – 1.41 (m, 2H), 1.59 – 1.65 (m, 2H), 1.77 (br. s, 1H), 1.86 – 1.92 (m, 1H), 2.04 (dq, *J* = 12.9, 7.2, 2.3 Hz, 1H), 3.42 – 3.46 (m, 1H), 3.54 (td, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.6, 5.8 Hz, 1H).

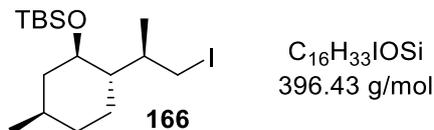
¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.09, -3.43, 14.31, 18.28, 22.40, 26.17, 27.36, 31.72, 34.88, 36.52, 45.74, 48.05, 66.18, 72.74.

Minor epimer: ¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.77 (dt, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (dddd, *J* = 18.8, 13.0, 9.3, 3.4 Hz, 2H), 1.33 – 1.44 (m, 2H), 1.52 (dq, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.62 (dp, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 1.88 (dtd, *J* = 12.4, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 2.21 (hd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 3.42 (td, *J* = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 3.47 – 3.50 (m, 2H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.57, -3.57, 11.07, 18.24, 22.47, 23.82, 27.07, 31.69, 34.07, 34.50, 45.38, 45.52, 67.45, 72.10.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 287.2401; found: 287.2409.

7.3.3. *tert*-Butyl(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-((*R*)-1-iodopropan-2-yl)-5-methylcyclohexyl)oxy)dimethylsilane (166)



I₂ (1.46 g, 5.76 mmol, 1.50 equiv.) was added to a stirring solution of triphenylphosphine (1.71 g, 6.53 mmol, 1.70 equiv.) and imidazole (784 mg, 11.5 mmol, 3.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ at 0 °C and stirred for 15 min. A solution of alcohol **165** (1.13 g, 4.10 mmol, 1.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (84 mL) was added slowly and the reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 2.5 h. Aq. pH 7-buffer solution (7 mL) and aq. sat. Na₂SO₃ solution (7 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 35 mL). All organic phases were combined and washed with brine (60 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 99:1) yielded alkyl iodide **166** as a colourless liquid (1.10 g, 2.78 mmol, 68%).

$R_f = 0.55$ (CH/EA 99:1).

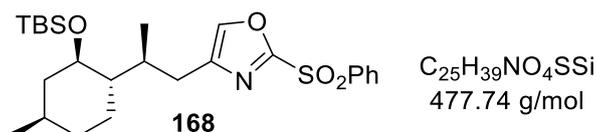
$[\alpha]_D^{20} = -51.4$ (CHCl₃, c = 0.5).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.79 – 0.88 (m, 1H), 0.89 (m, 12H), 0.94 – 1.04 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (td, *J* = 11.0, 10.3, 4.0 Hz, 2H), 1.63 (ddt, *J* = 13.2, 9.8, 3.2 Hz, 2H), 1.84 – 1.91 (m, 1H), 2.32 (tp, *J* = 11.0, 7.4, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 11.0, 9.3 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.38, -3.43, 13.12, 18.18, 18.80, 22.36, 24.71, 26.17, 31.67, 34.55, 36.04, 45.49, 50.51, 72.26.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M⁺-^tBu]⁺: 339.0641; found: 339.0640.

7.3.4. 4-((*S*)-2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(phenylsulfonyl)oxazole (168)



9-BBN-OMe (1.0M in ⁿhexane, 74 μL, 73.8 μmol, 1.50 equiv.) was added to a stirring solution of alkyl iodide **166** at -78 °C. ^tBuLi (1.7M in ⁿpentane, 80 μL, 134 μmol, 2.80 equiv.) was added and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h.

Experimenteller Teil

Aq. Cs₂CO₃ solution (3.0M in water, 43 µL, 2.74 equiv.) was added to a solution of iodoxazole **154** (15.7 mg, 46.9 µmol, 1.00 equiv.), AsPh₃ (4.31 mg, 14.1 µmol, 0.30 equiv.) and Pd(dtpbpf)Cl₂ (3.06 mg, 4.69 µmol, 0.10 equiv.) in dry THF (280 µL). The solution was degassed *via* freeze-pump-thaw cycles (3x) and the reaction was sealed and covered in aluminium foil and was allowed to stir for 20 h at r.t. Water (2 mL) and Et₂O (4 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 3 mL). All organic phases were combined and washed with aq. sat. NaHCO₃ solution (4 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/CH₂Cl₂ 1:1) yielded alkyl oxazole **168** as a yellow oil (15.6 mg, 31.2 µmol, 69%).

R_f = 0.38 (CH:EA, 3:2).

[α]_D²⁰ = -20.0° (CHCl₃, c = 0.3)

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 – 0.90 (m, 4H), 0.93 – 1.00 (m, 2H), 1.20 – 1.27 (m, 2H), 1.36 (tdt, J = 12.0, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.62 (tdt, J = 12.9, 6.2, 3.4 Hz, 2H), 1.87 (dtd, J = 12.3, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 2.23 – 2.26 (m, 1H), 2.27 – 2.31 (m, 1H), 2.62 (ddd, J = 13.6, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.61 (m, 2H), 7.66 – 7.71 (m, 1H), 8.06 – 8.11 (m, 2H).

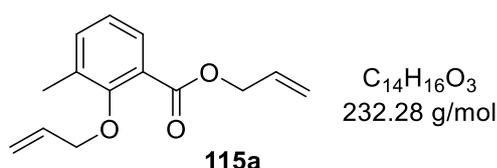
¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.32, -3.35, 17.47, 18.20, 22.40, 25.13, 26.14, 27.07, 28.82, 31.25, 31.71, 34.68, 45.64, 49.94, 72.17, 128.93, 129.61, 134.82, 138.33, 143.78, 157.68.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 500.2261; found: 500.2267.

7.4. Phase I: Fragmentsynthesen

7.4.1. Westfragmentsynthese

7.4.1.1. Allyl-2-(allyloxy)-3-methylbenzoate (115a)



NaH (60% suspension in paraffin liquid, 11.4 g, 284 mmol, 2.40 equiv.) was added in six portions over 30 min to a stirring solution of 3-methylsalicylic acid (18.0 g, 118 mmol,

Experimenteller Teil

1.00 equiv.) in dry DMF (240 mL) at 0 °C and stirred for 1.5 h. Allyl bromide (30.7 mL, 355 mmol, 3.00 equiv.) was slowly added dropwise, the reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 1 h. Water (300 mL) and Et₂O (250 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 100 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* yielded allyl benzoate **115a** as a yellow liquid, which was used in the next step without further purification (25.3 g, 109 mmol, 92%).

$R_f = 0.33$ (CH/EA 9:1).

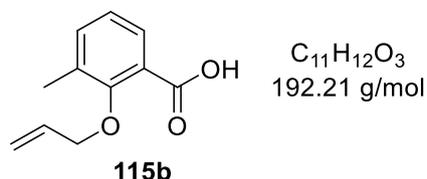
¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.32 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 4.44 (dt, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 2H), 4.81 (dt, $J = 5.8, 1.4$ Hz, 2H), 5.26 (ddq, $J = 26.5, 10.4, 1.3$ Hz, 2H), 5.40 (ddq, $J = 17.6, 16.1, 1.6$ Hz, 2H), 6.04 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 6.11 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (ddq, $J = 7.5, 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 0.7$ Hz, 1H).

¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.51, 65.85, 75.14, 117.70, 118.70, 123.73, 125.09, 129.29, 132.31, 133.12, 134.00, 135.25, 157.20, 166.28.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+Na]⁺: 255.099 found: 255.099.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.2. 2-(Allyloxy)-3-methylbenzoic acid (**115b**)



To a stirring solution of ester **115b** (28.2 g, 121 mmol, 1.00 equiv.) in MeOH (400 mL) was added aq. NaOH (6.0M, 103 mL, 6.00 equiv.) and the reaction was heated to reflux for 4 h. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was diluted with water (300 mL) and acidified with aq. H₂SO₄ (1.0M) to pH = 2–3. Et₂O (100 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 150 mL). All organic phases were combined and washed with water (150 mL). Drying over MgSO₄ and removal of the solvent *in vacuo* yielded carboxylic acid **115b** as a white solid (23.3 g, 121 mmol, quant.), which was used in the next step without further purification.

$R_f = 0.19$ (CH/EA 5:1).

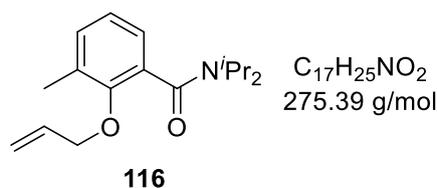
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H), 4.51 (dt, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 2H), 5.39 (dq, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.48 (dq, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.11 (ddt, $J = 16.7, 10.3, 6.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.48 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.31, 76.15, 120.74, 122.67, 125.32, 130.87, 131.56, 131.74, 137.08, 156.23, 166.02.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M-H]⁻: 191.071 found: 191.08.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.3. 2-(Allyloxy)-*N,N*-diisopropyl-3-methylbenzamide (116)



C₁₇H₂₅NO₂
275.39 g/mol

To a stirring solution of carboxylic acid **115b** (4.83 g, 20.8 mmol, 1.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (50 mL) was added SOCl₂ (4.52 mL, 62.4 mmol, 3.00 equiv.) and the reaction was heated to reflux for 5.5 h. Excess SOCl₂ was removed *in vacuo* (80 °C, 20 mbar) and the residue was dissolved in dry CH₂Cl₂ (50 mL). A solution of ^tPr₂NH (8.77 mL, 62.44 mmol, 3.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (25 mL) was slowly added at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred overnight (12 h). Water (30 mL) was added, the phases were separated and aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 30 mL). All organic phases were combined and washed with H₂O (30 mL) and brine (30 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 5:1) yielded amide **116** as a white crystalline solid (5.27 g, 19.1 mmol, 92%).

R_f = 0.35 (CH/EA 5:1).

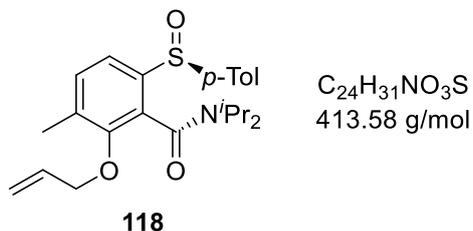
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.55 (dd, *J* = 6.8, 3.7 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.49 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.67 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.34 (ddt, *J* = 12.3, 5.6, 1.5 Hz, 1H), 4.55 (ddt, *J* = 12.3, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 5.19 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.37 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 6.04 (ddt, *J* = 17.2, 10.8, 5.5 Hz, 1H), 6.98 – 7.03 (m, 2H), 7.13 – 7.17 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.35, 16.37, 20.36, 20.65, 20.84, 20.87, 45.79, 51.16, 74.75, 117.05, 124.32, 124.74, 131.22, 131.84, 133.43, 134.21, 152.98, 169.03.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+Na]⁺: 298.1778 found: 298.1780.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.4. (S)-2-(Allyloxy)-N,N-diisopropyl-3-methyl-6-(p-tolylsulfinyl)benzamide (118)



^tBuLi (1.7M in pentane, 17.4 mL, 29.5 mmol, 1.10 equiv.) was added over a period of 15 min to a stirring solution of amide **116** (7.38 g, 26.8 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (130 mL) at -78 °C. After 0.5 h the solution was transferred *via* cannula to a stirring solution of the Andersen reagent (**117**) in dry THF (130 mL) at r.t. and the reaction was allowed to stir for 90 min at ambient temperature. Aq. sat. NH₄Cl solution (100 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 100 mL). All organic phases were combined and washed with brine (150 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 3:1) yielded enantiomeric pure sulfoxide **118** as a white solid (7.96 g, 19.3 mmol, 72%).

$R_f = 0.31$ (CH/EA 5:1).

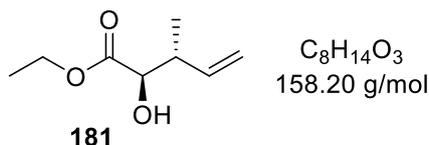
$[\alpha]_D^{20} = -107.9$ (CHCl₃, c = 1.0).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.60 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.76 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.32 (ddt, *J* = 12.1, 5.6, 1.5 Hz, 1H), 4.57 (ddt, *J* = 12.1, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 5.22 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.37 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.97 – 6.08 (m, 1H), 7.24 – 7.27 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.54, 20.40, 20.53, 20.80, 21.12, 21.51, 46.41, 51.95, 75.05, 117.48, 120.86, 124.68, 129.89, 132.52, 133.61, 135.54, 140.84, 142.18, 142.25, 152.41, 165.49.

HRMS (ESI(+), 5.0 eV): calculated for [M+Na]⁺: 436.1917 found: 436.1920.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.5. Ethyl (2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enoate (**181**)

trans-2-Butene (19 mL, 195 mmol, 2.80 equiv.) was added via transfer cannula to a stirring suspension of KO^tBu (8.03 g, 71.6 mmol, 1.03 equiv.) in dry THF (38 mL) at -78 °C. ⁿBuLi (2.5M in hexane, 28.0 mL, 69.5 mmol, 1.00 equiv.) was added over a period of 30 min. After 30 min the solution was warmed up to -45 °C and stirred for 10 min. A solution of (+)-Ipc₂BOMe (26.0 g, 82 mmol, 1.18 equiv.) in dry Et₂O (83 mL) was added over a period of 30 min at -78 °C, followed by addition of BF₃·OEt₂ (12.3 mL, 97.3 mmol, 1.40 equiv.) over a period of 20 min. Ethyl glyoxylate (**111**, 4.9M in toluene, 35.5 mL, 174 mmol, 2.50 equiv.) was added over a period of 30 min and stirring was continued for 4 h at -78 °C. NaOH (1.0M in water, 157 mL, 2.25 equiv.) was added at r.t., followed by careful addition of aq. H₂O₂ solution (30 %v/v, 21.7 mL, 2.76 equiv.). The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 2 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 100 mL). All organic phases were combined and washed with water (30 mL) and brine (30 mL). Drying over MgSO₄, careful removal of the solvent *in vacuo* (40 °C, 50 mbar) and vacuum distillation (64-65 °C, 5.4 mbar) yielded crotyl alcohol **181** as a colourless liquid (6.10 g, 38.6 mmol, 56%).

R_f = 0.14 (CH/EA 10:1).

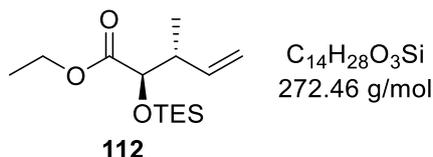
[α]_D²⁰ = -2.3 (CHCl₃, c = 1.0).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.61 – 2.70 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.16 – 4.32 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 17.8, 9.8, 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.42, 16.45, 42.05, 61.79, 74.46, 116.55, 137.78, 174.33.

HRMS (ESI(+), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 159.1016; found: 159.1018.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.6. Ethyl-(2*R*,3*R*)-3-methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-enoate (**112**)

TESOtf (9.10 mL, 47.5 mL, 1.25 equiv.) was slowly added to a stirring solution of crotyl alcohol **181** (6.02 g, 38.0 mmol, 1.00 equiv.) and 2,6-lutidine (11.1 mL, 95.1 mmol, 2.50 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (130 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 1 h. Water (100 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 100 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 30:1) yielded TES ether **112** as a colourless liquid (9.43 g, 34.6 mmol, 91%).

$R_f = 0.30$ (CH/EA 30:1).

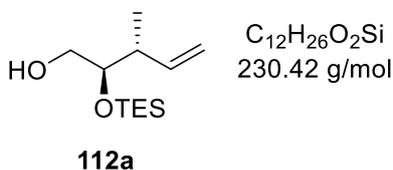
$[\alpha]_D^{20} = +18.9$ (CHCl₃, c = 1.0).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.61 (qd, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.54 – 2.65 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.11 – 4.22 (m, 2H), 4.98 – 5.05 (m, 2H), 5.82 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 8.0$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.78, 6.87, 14.44, 16.56, 42.89, 60.70, 76.31, 115.44, 139.16, 173.00.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+Na]⁺: 295.1700; found: 295.1719.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.7. (2*R*,3*R*)-3-Methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol (**112a**)

DIBALH (1.0M in CH₂Cl₂, 41.0 mL, 2.10 equiv.) was slowly added to a stirring solution of Ester **112** (2.67 g, 9.80 mmol, 1.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ at -78 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 1 h. Et₂O (100 mL) was added, the solution was poured into aq. sat. Rochelle-salt solution (100 mL) and stirred vigorously until two phases appeared. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 50 mL). Drying over MgSO₄ and removal of the solvent *in vacuo* yielded alcohol **112a** as a colourless

liquid, which was used in the next step without further purification (2.26 g, 9.81 mmol, quant.).

$R_f = 0.29$ (CH/EA 9:1).

$[\alpha]_D^{20} = +2.6$ (CHCl₃, c = 1.0).

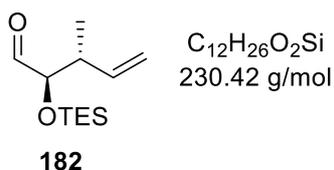
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.63 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.35 – 2.45 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.65 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.95 – 5.09 (m, 2H), 5.81 (ddd, $J = 17.5, 10.4, 7.5$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.24, 7.00, 15.34, 41.43, 64.39, 114.88, 140.62.

HRMS (ESI(+), 6.0 eV): calculated for [M+Na]⁺: 253.1594; found: 253.1591.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.8. (2R,3R)-3-Methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-enal (**182**)



DMSO (425 μ L, 5.93 mmol, 2.60 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (3.50 mL) was slowly added over a period of 5 min to a stirring solution of (COCl)₂ (270 μ L, 3.08 mmol, 1.35 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (10.5 mL) at -78 °C. After 25 min alcohol **112a** (525 mg, 2.28 mmol, 1.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (3.50 mL) was added and the solution stirred for 1 h. NEt₃ (1.25 mL, 9.12 mmol, 4.00 equiv.) was slowly added dropwise, stirring was continued for additional 30 min and the reaction was allowed to warm to r.t. over 1 h. Water (11 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). All organic phases were combined and washed with brine (15 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 50:1) yielded aldehyde **182** as a yellow liquid (432 mg, 1.89 mmol, 83%).

$R_f = 0.30$ (CH/EA 50:1).

$[\alpha]_D^{20} = +16.6$ (CHCl₃, c = 1.0).

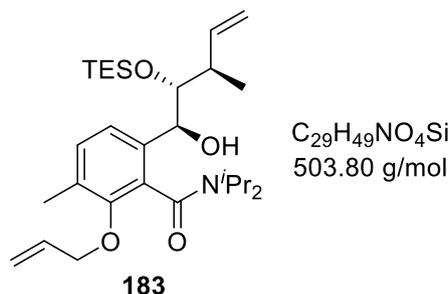
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.61 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.53 – 2.62 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 4.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.04 – 5.07 (m, 1H), 5.76 – 5.87 (m, 1H), 9.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.93, 6.83, 16.17, 41.81, 81.02, 116.04, 138.40, 204.55.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[M+H]^+$: 251.1438; found: 251.1445.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.9. 2-(Allyloxy)-6-((1*S*,2*R*,3*R*)-1-hydroxy-3-methyl-2-((triethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)-*N,N*-diisopropyl-3-methylbenzamide (183)



t -BuLi (1.7M in pentane, 4.06 mL, 6.91 mmol, 1.20 equiv.) was slowly added to a solution of amide **117** (2.38 g, 5.76 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (50 mL) at -90 °C and stirred for 15 min. Aldehyde **182** (1.84 g, 8.06 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (6.70 mL) was slowly added and the solution was allowed to stir for 1 h, before it was allowed to warm to -78 °C and stirred for additional 30 min. Aq. sat. NH_4Cl solution (40 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 50 mL). All organic phases were combined and washed with brine (50 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 6:1) yielded benzylic alcohol **183** as a colourless, viscid oil (2.03 g, 4.03 mmol, 71%).

R_f = 0.28 (CH/EA 6:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +39.5 (CHCl_3 , c = 1.0).

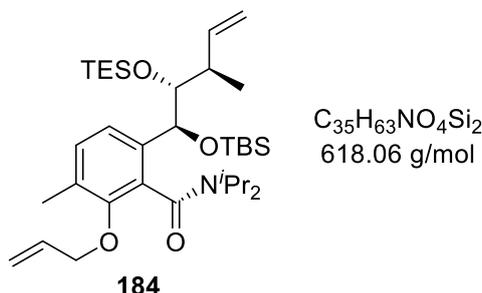
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.43 (qd, J = 7.9, 1.8 Hz, 6H), 0.77 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 – 1.64 (m, 1H), 2.27 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.75 – 2.83 (m, 1H), 3.50 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.76 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.25 (ddt, J = 12.3, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (ddt, J = 12.3, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 5.02 (ddd, J = 10.3, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 5.12 (ddd, J = 17.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.20 (dq, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.36 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.92 (ddd, J = 17.4, 10.3, 8.5 Hz, 1H), 6.03 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.19 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.60, 7.00, 16.08, 17.27, 20.35, 20.52, 20.64, 20.86, 24.38, 32.47, 41.46, 45.96, 51.73, 72.13, 76.65, 115.30, 117.07, 123.01, 130.64, 131.05, 134.14, 134.15, 138.69, 140.50, 152.46, 168.94.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504.3504; found: 504.3480.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.10. 2-(Allyloxy)-6-((5S,6R)-6-((R)-but-3-en-2-yl)-8,8-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecan-5-yl)-N,N-diisopropyl-3-methylbenzamide (184)



TBSOTf (600 μL , 2.61 mmol, 2.50 equiv.) was added to a stirring solution of benzylic alcohol **183** (526 mg, 1.04 mmol, 1.00 equiv.) and 2,6-lutidine (610 μL , 5.22 mmol, 5.00 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (18 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred overnight (21 h). Water (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x 10 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 50:1) yielded TBS ether **184** as a colourless oil (580 mg, 980 μmol , 90%).

R_f = 0.36 (CH/EA 50:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.8 (CHCl_3 , c = 0.8).

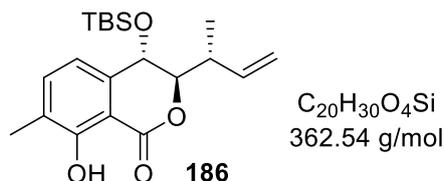
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.37 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.28 (dq, J = 15.0, 8.1 Hz, 3H), 0.38 (dq, J = 15.0, 8.1 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.82 (s, 9H), 1.10 – 1.15 (m, 9H), 1.55 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.79 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.48 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.83 (m, 2H), 4.17 (ddt, J = 12.4, 5.5, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (ddt, J = 12.5, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 4.98 – 5.06 (m, 2H), 5.16 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.35 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.86 (ddd, J = 17.3, 10.3, 9.0 Hz, 1H), 6.02 (ddt, J = 17.2, 10.7, 5.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.24, -4.98, 5.52, 7.23, 16.07, 18.10, 19.21, 20.46, 20.74, 21.05, 21.51, 26.08, 41.16, 45.83, 50.82, 71.48, 74.68, 81.72, 115.46, 116.68, 123.74, 130.41, 130.75, 134.19, 134.37, 138.98, 140.46, 152.86, 167.53.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[M+Na]^+$: 640.4188; found: 640.4189.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.11. (3R,4S)-3-((R)-But-3-en-2-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-7-methylisochroman-1-one (186)



Pd(PPh₃)₄ (3.30 mg, 2.85 μmol, 0.01 equiv.) was added to a stirring suspension of allyl ether **184** (176 mg, 285 μmol, 1.00 equiv.) in dry MeOH (2.40 mL) at r.t. and stirred for 10 min. Dry K₂CO₃ (118 mg, 855 μmol, 3.00 equiv.) was added and stirring was continued for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, diluted in CH₂Cl₂ (3 mL) and H₂O (5 mL) and was acidified with aq. HCl (1.0M) to pH = 6. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 3 mL). All organic phases were combined and washed with brine (5 mL). Drying over MgSO₄ and removal of the solvent gave a red oil, which was transferred into a septum sealed microwave vessel. Dry toluene (2.30 mL) and AcOH (490 μL, 8.55 mmol, 30.0 equiv.) were added and the solution was heated up to 220 °C in a microwave reactor for 3.5 h (max. Power 300 W). Water (2 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 10 mL). All organic phases were combined and washed with brine (10 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 30:1) gave isochromanone **186** as a white solid (88.4 mg, 244 μmol, 86%).

$R_f = 0.29$ (CH/EA 30:1).

$[\alpha]_D^{20} = +70.2$ (CHCl₃, c = 1.0).

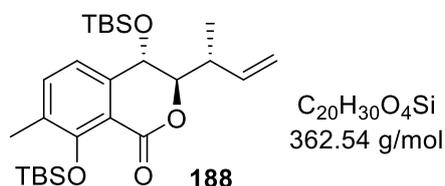
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.01 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.40 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 5.07 (dt, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 11.27 (s, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.10, -4.01, 15.80, 17.18, 18.24, 25.87, 39.29, 66.88, 88.19, 106.99, 116.66, 117.35, 127.23, 136.94, 137.62, 138.07, 160.21, 168.66.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[M+H]^+$: 363.1986; found: 363.1991.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.12. (3*R*,4*S*)-3-((*R*)-But-3-en-2-yl)-4,8-bis((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-methylisochroman-1-one (188**)**



TBSOTf (950 μ L, 4.12 mmol, 2.00 equiv.) was added to a stirring solution of phenol **186** (746 mg, 2.06 mmol, 1.00 equiv.) and 2,6-lutidine (960 μ L, 8.24 mmol, 4.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (8.0 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 2.5 h. Water (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 30:1) yielded bis-silyl ether **188** as a colourless paste (982 mg, 2.06 mmol, quant.).

R_f = 0.36 (CH/EA 30:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +86.0 (MeOH, c = 0.5).

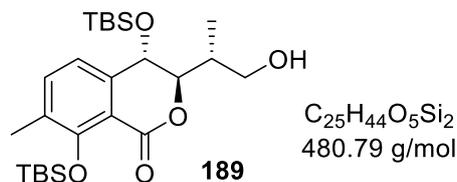
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.02 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.26 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.39 (ht, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.09 (dt, J = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (ddd, J = 17.4, 10.5, 7.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.02, -3.91, -3.26, -3.21, 17.25, 17.73, 18.27, 18.81, 25.93, 26.16, 27.07, 38.38, 67.86, 86.42, 116.09, 116.31, 119.26, 131.81, 135.71, 138.66, 139.61, 154.94, 161.91.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺ : 477.2856; found: 477.2860.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47,70]

7.4.1.13. (3*R*,4*S*)-4,8-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (189**)**



2,6-Lutidine (100 μ L, 868 μ mol, 2.00 equiv.), NaIO₄ (372 mg, 1.74 mmol, 4.00 equiv.) and OsO₄ (2.5 wt% in ^tBuOH, 110 μ L, 0.02 equiv.) were added to a stirring solution of alkene **188** (207 mg, 434 μ mol, 1.00 equiv.) in dioxane/H₂O (3:1, 4.3 mL) at r.t. and stirred for 3 h. Water (4 mL) and CH₂Cl₂ (4 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 3 mL). All organic phases were combined and washed with brine (6 mL). Drying over MgSO₄ and removal of the solvent *in vacuo* gave a green-brownish oil, which was immediately dispensed in MeOH (8 mL) and cooled to 0 °C. NaBH₄ (82.1 mg, 2.17 mmol, 5.00 equiv.) was added to the stirring solution, the reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 20 min. CH₂Cl₂ (3 mL) and aq. sat. NaHCO₃ solution (3 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 4 mL). All organic phases were combined and washed with brine (4 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography yielded alcohol **189** as a colourless oil (199 mg, 414 μ mol, 95%).

R_f = 0.31 (CH/EA 4:1).

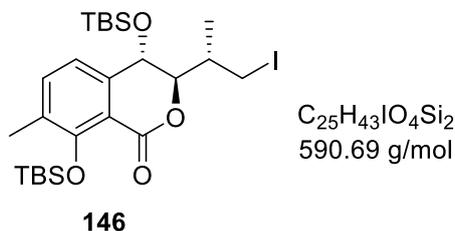
$[\alpha]_D^{20}$ = +70.0 (MeOH, c = 0.2).

¹H-NMR (500 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 0.01 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.49 – 1.60 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.59 – 3.65 (m, 1H), 3.66 – 3.72 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = –4.43, –4.16, –3.19, –3.06, 13.94, 17.76, 18.60, 19.21, 26.07, 26.47, 38.43, 63.27, 63.40, 68.64, 84.78, 117.69, 121.29, 132.55, 136.37, 139.46, 155.17, 161.65.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 481.2800; found: 481.2807.

7.4.1.14. (3*R*,4*S*)-4,8-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*S*)-1-iodopropan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (146)



I_2 (118 mg, 465 μ mol, 1.30 equiv.) was added to a solution of PPh_3 (122 mg, 465 μ mol, 1.30 equiv.) and imidazole (66.0 mg, 966 μ mol, 2.70 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (2.3 mL) at 0 °C and stirred for 15 min. A solution of alcohol **189** (172 mg, 358 μ mol, 1.00 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (2.3 mL) was added slowly and the reaction was allowed to warm to r.t. After 1.5 h. the solution was filtered over a plug of silica gel and rinsed with CH/EA (4:1). Aq. pH 7-buffer solution (5 mL) and aq. sat. Na_2SO_3 solution (5 mL) were added to the filtrate, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 10 mL). All organic phases were combined and washed with brine (15 mL). Drying over $MgSO_4$, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 30:1) yielded alkyl iodide **146** as a colourless oil (206 mg, 348 μ mol, 97%).

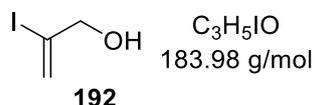
R_f = 0.29 (CH/EA 30:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +72.5 (MeOH, c = 0.4).

1H -NMR (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 12H), 1.36 – 1.47 (m, 1H), 2.27 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 3.42 (dd, J = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = -4.42, -4.15, -3.18, -3.04, 13.86, 17.56, 17.72, 18.60, 19.18, 26.04, 26.44, 37.25, 68.23, 86.46, 117.42, 121.22, 132.83, 136.62, 139.32, 155.26, 161.19.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calculated for $[M+H]^+$: 591.1817; found: 591.1831.

7.4.2. C²-Funktionalisierung an Oxazolen7.4.2.1. 2-Iodoprop-2-en-1-ol (**192**)

TMSCl (44 mL, 346 mmol, 2.00 equiv.), water (3.12 mL, 173 mmol, 1.00 equiv.) and propargyl alcohol (**191**, 10 mL, 173 mmol, 1.00 equiv.) were added to a stirring solution of NaI (51.9 g, 346 mmol, 2.00 equiv.) in CH₃CN (430 mL) at 0 °C and stirred for 1.5 h. Water (150 ml) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 150 mL). All organic phases were combined and washed with aq. sat. NaSO₃ solution (200 mL) and brine (200 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 5:1) yielded allyl alcohol **192** as an orange liquid (14.8 g, 80.4 mmol, 46%).

$R_f = 0.26$ (CH/EA 5:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.06 (br. s, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.86 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.39 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 71.21, 110.60, 124.62.

GC-MS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M]⁺: 183.94; found: 183.85.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[117]

7.4.2.2. Triethyl((2-iodoallyl)oxy)silane (**190**)

TESCl (3.85 mL, 23.8 mmol, 1.40 equiv.) was added dropwise to a stirring solution of allyl alcohol **192** (6.16 g, 33.5 mmol, 1.00 equiv.) and imidazole (6.38 g, 93.8 mmol, 2.80 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (120 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 1.5 h. Water (100 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 100 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 99:1) yielded TES ether **190** as a clear liquid (9.27 g, 31.1 mmol, 93%).

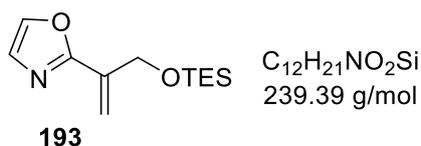
$R_f = 0.38$ (CH/EA 99:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 4.18 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 5.82 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.44 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.62, 6.87, 70.96, 109.78, 123.11.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^+-\text{Et}]^+$: 298.0250; found: 298.0244.

7.4.2.3. 2-(3-((Triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (193)



ZnCl_2 (444 mg, 3.26 mmol, 3.00 equiv., dried overnight at 270 °C, 2.6 mbar) was heated under vacuum until free-flowing, recooled to r.t. and suspended in dry THF (1.60 mL). $^n\text{BuLi}$ (2.5M in $^n\text{hexane}$, 730 μL , 1.82 mmol, 1.68 equiv.) was slowly added dropwise to a stirring solution of oxazole (**135**, 100 μL , 1.52 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (11 mL) at -78 °C and stirred for 30 min. The solution was transferred *via* cannula to the stirring ZnCl_2 suspension and was allowed to warm up to r.t. over a period of 15 min. A solution of iodoalkene **190** (320 mg, 1.07 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (550 μL) was slowly added, followed by addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (62.4 mg, 54 μmol , 0.05 equiv.) in dry THF (1.2 mL). The reaction was sealed and heated to 60 °C, stirred for 2 h and was concentrated *in vacuo*. EtOAc (12 mL) and aq. sat. NH_4Cl solution (6 mL) were added, the layers were separated and aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 8 mL). All organic phases were combined and washed with brine (6 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 19:1) yielded oxazole **193** as a yellow liquid (156 mg, 652 μmol , 61%).

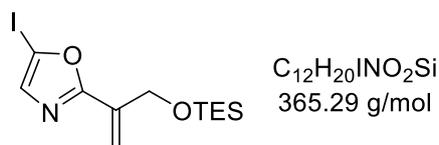
$R_f = 0.22$ (CH/EA 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.67 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 4.62 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.79 (td, $J = 2.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.08 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.58, 6.91, 61.38, 116.01, 127.95, 135.37, 138.33, 160.69.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240.1414; found: 240.1424.

7.4.2.4. 5-Iodo-2-(3-((triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (194)



194

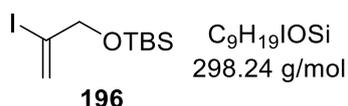
ⁿBuLi (2.5M in ⁿhexane, 300 μ L, 747 μ mol, 1.10 equiv.) was added to a stirring solution of ⁱPr₂NH (134 μ L, 950 μ mol, 1.40 equiv.) in dry THF (6.4 mL) at 0 °C and stirred for 10 min. A solution of oxazole **193** (163 mg, 679 μ mol, 1.00 equiv.) in dry THF (920 μ L) was slowly added dropwise at -78 °C and stirred for 1 h. I₂ (207 mg, 815 μ mol, 1.20 equiv.) in dry THF (800 μ L) was slowly added dropwise and the reaction stirred for additional 30 min. Aqueous NaHSO₃ solution (30 wt%) was added and the reaction was allowed to warm to r.t. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 5 mL). All organic phases were combined and washed with brine (5 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 19:1) yielded 5-iodooxazole **194** as a yellow liquid (155 mg, 424 μ mol, 62%).

R_f = 0.36 (CH/EA 19:1).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.66 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 4.57 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.79 (td, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 6.08 (td, *J* = 1.9, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.56, 6.89, 61.08, 86.86, 116.95, 134.72, 136.55, 165.19.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M⁺-Et]⁺: 335.9917; found: 335.9915.

7.4.2.5. *tert*-Butyl((2-iodoallyl)oxy)dimethylsilane (196)

196

TBSOTf (6.37 mL, 27.7 mmol, 1.20 equiv.) was added dropwise to a solution of allyl alcohol **192** (4.25 g, 21.1 mmol, 1.00 equiv.) and 2,6-lutidine (6.44 mL, 55.4 mmol, 2.40 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (83 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 1.5 h. Water (80 mL) was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO₄.

Experimenteller Teil

Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 99:1) yielded TES ether **196** as a clear liquid (6.34 g, 21.3 mmol, 92%).

$R_f = 0.48$ (CH/EA 99:1).

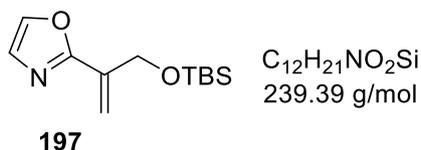
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.09 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 4.17 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 5.81 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.42 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.18, 18.50, 25.96, 71.23, 109.87, 123.11.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^+ - ^t\text{Bu}]^+$: 241.1223 found: 241.1211.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[47]

7.4.2.6. 2-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (**197**)



ZnCl_2 (12.0 g, 87.9 mmol, 1.40 equiv.) was heated under vacuum until free-flowing, recooled to r.t. and suspended in dry THF (44 mL). $^n\text{BuLi}$ (2.5M in $^n\text{hexane}$, 19.7 mL, 49.2 mmol, 1.68 equiv.) was added dropwise to a stirring solution of oxazole (100 μL , 1.52 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (190 mL) at -78 $^\circ\text{C}$ and stirred for 0.5 h. The solution was transferred *via* cannula to the ZnCl_2 suspension and was allowed to warm up to r.t. over a period of 15 min. A solution of iodoalkene **196** (8.74 g, 29.3 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (8.0 mL) was slowly added, followed by addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (847 mg, 733 μmol , 2.5mol-%). The reaction was sealed, heated to 60 $^\circ\text{C}$ and stirred for 19 h and was concentrated *in vacuo*. EtOAc (150 mL) and aq. sat. NH_4Cl solution (100 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 100 mL). All organic phases were combined and washed with brine (150 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 19:1) yielded oxazole **197** as a colourless liquid (2.97 g, 12.4 mmol, 42%).

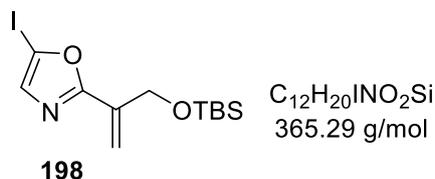
$R_f = 0.18$ (CH/EA 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.12 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 4.62 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.77 (td, $J = 2.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.08 (q, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.25, 18.54, 26.06, 27.08, 61.72, 115.98, 127.92, 135.39, 138.33, 160.67.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]^+$: 224.1101; found: 224.1106.

7.4.2.7. 2-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)-5-iodooxazole (198)



ⁿBuLi (2.5M in ⁿhexane, 5.15 mL, 12.9 mmol, 1.10 equiv.) was slowly added to a solution of ^tPr₂NH (2.30 mL, 16.4 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (110 mL) at 0 °C and stirred for 15 min. A solution of oxazole **197** (2.80 g, 11.7 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (12 mL) was added at -78 °C and stirred for 1 h. I₂ (3.27 g, 12.9 mmol, 1.10 equiv.) in dry THF (33 mL) was slowly added dropwise and the reaction stirred for additional 30 min. The solution was poured into a separating funnel with aq. sat. NH₄Cl solution (100 mL) and aq. sat. Na₂SO₃ solution (100 mL) and was shaken vigorously until decolouration. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 100 mL). All organic phases were combined and washed with brine (150 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 19:1) yielded 5-iodooxazole **198** as a yellow oil (3.62 g, 9.92 μmol, 85%).

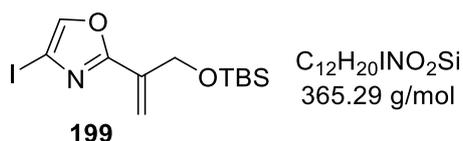
*R*_f = 0.36 (CH/EA 19:1).

¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0.15 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 4.58 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 5.77 (td, J = 2.1, 1.3 Hz, 1H), 6.08 (td, J = 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = -5.74, 18.22, 25.61, 61.37, 86.71, 116.32, 134.93, 136.47, 165.00.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M⁺-CH₃]⁺: 350.0068; found: 350.0072.

7.4.2.8. 2-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)-4-iodooxazole (199)



A stirring solution of (^tPr)₂NH (700 μL, 4.97 mmol, 1.80 equiv.) in dry THF (30 mL) was cooled to 0 °C and ⁿBuLi (2.5M in ⁿhexane, 1.77 mL, 4.42 mmol, 1.60 equiv.) was added. The solution was allowed to stir for 15 min at this temperature, before it was cooled to -78 °C. 5-bromooxazole **149** (70.1 mg, 274 μmol, 0.10 equiv.) and 5-iodooxazole **198** (1.01 g,

Experimenteller Teil

2.76 mmol, 1.00 equiv.) were solved in THF (14 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The LDA solution was transferred dropwise *via* a syringe pump into the oxazole solution over a period of 1 h and stirred for additional 2 min. Aq. sat. NH_4Cl solution (40 mL) was added and the reaction was allowed to warm to r.t. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3x 15 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 50:1) afforded 4-iodooxazole **199** as an orange liquid (875 mg, 2.39 mmol, 87%).

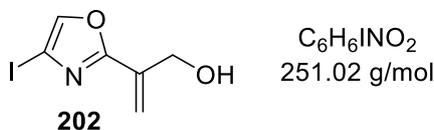
$R_f = 0.33$ (CH/EA 50:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.11 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 4.58 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.80 (td, $J = 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.09 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = $-5.23, 18.50, 26.03, 61.55, 82.72, 117.13, 134.75, 142.19, 161.91$.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]^+$: 350.0068; found: 350.0072.

7.4.2.9. 2-(4-Iodooxazol-2-yl)prop-2-en-1-ol (**202**)



(+)-CSA (27.8 mg, 120 μmol , 0.10 equiv.) was added to a solution of TBS Ether **199** (440 mg, 1.20 mmol, 1.00 equiv.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2:1, 7.2 mL) at r.t. and stirred for 4 h. NEt_3 (500 μL) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 3:1) yielded allyl alcohol **202** as a yellowish oil (256 mg, 1.02 mmol, 85%).

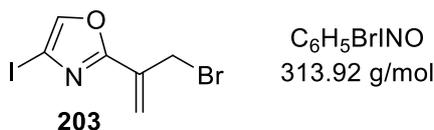
$R_f = 0.24$ (CH/EA 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.52 (ddd, $J = 6.8, 1.4, 0.7$ Hz, 2H), 5.67 (td, $J = 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = $63.24, 82.63, 119.12, 134.47, 142.47, 162.22$.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calcd for $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 273.9335; found: 273.9344.

7.4.2.10. 2-(3-Bromoprop-1-en-2-yl)-4-iodooxazole (203)



NBS (20.0 mg, 112 μ mol, 1.20 equiv.) was added to a solution of PPh₃ (29.5 mg, 112 μ mol, 1.20 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (2.3 mL) at 0 °C and stirred for 15 min. A solution of alcohol **189** (23.5 mg, 93.6 μ mol, 1.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (2.3 mL) was added slowly and the reaction was allowed to warm to r.t. After 1.5 h the reaction was recooled to 0 °C, a solution of PPh₃ (29.5 mg, 112 μ mol, 1.20 equiv.) and NBS (20.0 mg, 112 μ mol, 1.20 equiv.) in dry CH₂Cl₂ was added and stirring was continued for additional 1.5 h. The solution was filtered over a plug of silica gel and rinsed with EtOAc. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel yielded allyl bromide **203** as a yellow liquid (21.1 mg, 67.2 μ mol, 72%).

R_f = 0.27 (CH/Ea 15:1)

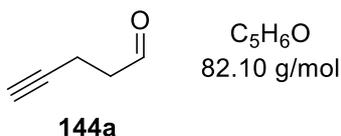
¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 4.37 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.17 (s., 1H), 7.70 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 30.0, 83.5, 123.2, 133.0, 143.7, 161.7.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 313.8672; found: 313.8682.

7.4.3. Ostfragmentsynthese

7.4.3.1. Pent-4-ynal (144a)



A solution of DMSO (13.9 mL, 195 mmol, 2.50 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (29 mL) was added slowly dropwise to a stirring solution of (COCl)₂ (7.16 mL, 83.4 mmol, 1.15 equiv) in dry CH₂Cl₂ (250 mL) at -78 °C and stirred for 0.5 h. A solution of 4-pentyn-1-ol (**144**) in dry CH₂Cl₂ (21 mL) was slowly added and stirred for 1 h. NEt₃ (40.0 mL, 290 mmol, 4.00 equiv.) was added and the solution stirred for 0.5 h before it was allowed to warm to r.t. over a period of 0.5 h. Water (200 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 100 mL). All organic phases were combined, washed with brine (2x 100 mL) and dried over MgSO₄. The crude product was concentrated *in vacuo*, the precipitate was filtered over a plug of silica gel and rinsed with CH₂Cl₂. Removal of the solvent yielded aldehyde **144a** as a yellow liquid (5.11 g, 62.2 mmol, 86%).

$R_f = 0.5$ (CH/EA 9:1).

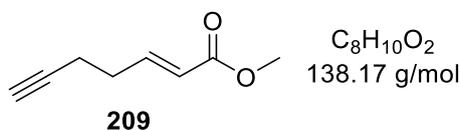
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.96 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.51 (tdd, $J = 7.1, 2.7, 0.7$ Hz, 2H), 2.70 (tt, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 2H), 9.80 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.81, 42.51, 69.43, 82.42, 200.18.

MS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}^+ - \text{H}]^+$: 81.0; found: 81.0.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47]

7.4.3.2. Methyl (*E*)-hept-2-en-6-ynoate (**209**)



Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (23.8 g, 71.2 mmol, 1.20 equiv.) was added to a stirring solution of aldehyde **144a** (4.87 g, 59.3 mmol, 1.00 equiv.) at room temperature and stirred for 16 h. Sat. aq. NH_4Cl (60 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x 70 mL). All organic phases were combined and washed with brine (60 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 15:1) yielded acrylate **209** as a colourless liquid (4.95 g, 35.8 mmol, 60%).

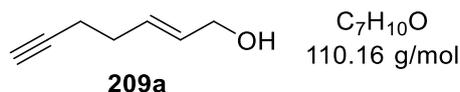
$R_f = 0.24$ (CH/EA 15:1)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.00 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.36 (tdd, $J = 7.0, 2.7, 0.9$ Hz, 2H), 2.40 – 2.46 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.90 (dt, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.56, 31.16, 51.67, 69.59, 82.78, 122.29, 146.77, 166.93.

MS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[\text{M}]^+$: 138.0675; found: 183.0660.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47]

7.4.3.3. (E)-Hept-2-en-6-yn-1-ol (**209a**)

DIBALH (1.0M in CH₂Cl₂, 32.2 mL, 32.2 mmol, 2.50 equiv.) was added to a solution of ester **209** (1.78 g, 12.9 mmol, 1.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (6.3 mL) at -78 °C. The reaction was allowed to warm up to r.t. and stirred for 1 h. Et₂O (40 mL) was added, the solution was poured into sat. aq. Rochelle-salt solution (100 mL) and stirred vigorously until two phases were formed. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 100 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* yielded alcohol **209a** as a colourless liquid, which was used in the next step without further purification (1.43 g, 12.9 mmol, quant.).

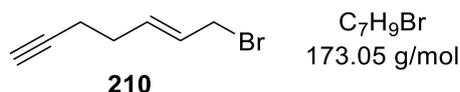
$R_f = 0.12$ (CH/EA 5:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.30 (s, 1H), 1.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.28 (t, J = 2.1 Hz, 4H), 4.12 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 5.66 – 5.80 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.60, 31.26, 63.69, 68.89, 83.86, 130.62, 130.76.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for [M+Na]⁺: 133.0624; found: 130.0620.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47]

7.4.3.4. (E)-7-Bromohept-5-en-1-yne (**210**)

PPh₃ (1.94 g, 7.41 mmol, 1.20 equiv.) was added in several portions to a solution of CBr₄ (2.46 g, 7.41 mmol, 1.20 equiv.) and alcohol **209a** (680 mg, 6.18 mmol, 1.00 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (45 mL) was added at 0 °C. The solution was allowed to warm up to r.t. and stirred for 1.5 h. Silica gel was added, the solvent was removed carefully *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (ⁿPentane/CH₂Cl₂ 90:1) to afford allyl bromide **210** as a colourless oil (759 mg, 4.39 mmol, 71%).

$R_f = 0.21$ (ⁿPentane/CH₂Cl₂ 90:1).

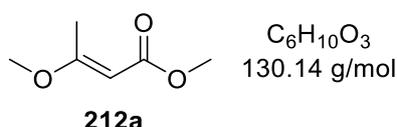
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.94 – 2.00 (m, 1H), 2.23 – 2.36 (m, 4H), 3.95 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.70 – 5.91 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.34, 31.08, 33.02, 69.14, 83.46, 127.94, 134.01.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M]⁺: 171.9888; found: 171.9833.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47]

7.4.3.5. Methyl (*E*)-3-methoxybut-2-enoate (**212a**)



Conc. H₂SO₄ (9 drops) was added to a stirring solution of methyl acetoacetate (**212**, 28 mL, 260 mmol, 1.00 equiv.) and trimethyl orthoformate (28.5 mL, 260 mmol, 1.00 equiv.) at r.t. and stirred for 24 h. Quinoline (18 drops) was added and the crude product was purified by vacuum distillation (110 °C, 47 mbar) to afford ester **212a** as a colourless liquid (33.1 g, 254 mmol, 98%).

$R_f = 0.26$ (CH/EA, 15:1).

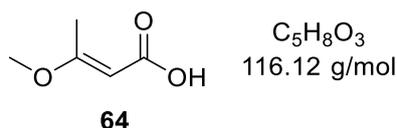
¹H-NMR (500 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 2.23 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.05 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 18.77, 50.69, 55.95, 91.09, 168.39, 173.55.

MS (EI (+), 70.0 eV): calculated for [M]⁺: 130.0624; found: 130.0630.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[52]

7.4.3.6. (*E*)-3-Methoxybut-2-enoic acid (**64**)



LiOH·H₂O (19.1 g, 456 μmol, 6.90 equiv.) was added to a stirring solution of ester **212a** (8.60 g, 66.1 mmol, 1.00 equiv.) in THF/H₂O (3:1, 427 mL) and heated to reflux for 26 h. The solution was acidified with aq. conc. HCl (37 wt-%) to pH = 3. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 200 mL). All organic phases were combined

Experimenteller Teil

and washed with brine (200 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and recrystallization of the residue in n hexane/ Et_2O (1:1) gave carboxylic acid **64** as a white powder (4.13 g, 35.5 mmol, 54%).^[52]

$R_f = 0.22$ (CH/Ea, 2:1).

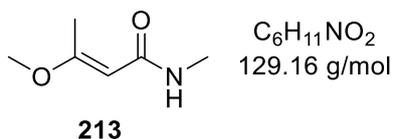
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.30 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 11.42 (br. s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.42, 55.80, 90.45, 173.12, 175.43.

HRMS (APCI (+), 5.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 117.0546; found: 117.0550.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[52]

7.4.3.7. (*E*)-3-Methoxy-*N*-methylbut-2-enamide (**213**)



EDC·HCl (2.56 g, 13.4 mmol, 1.25 equiv.) was added in several portions to a solution of carboxylic acid **213** (1.24 g, 10.7 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (21 mL) at 0 °C. A solution of MeNH_2 (2.0M in THF, 8 mL, 16.0 mmol, 1.50 equiv.) was added and the suspension was allowed to warm to room temperature and stirred for 20 h. Water (10 mL) and EtOAc (15 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 20 mL). All organic phases were combined and washed with brine (10 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (EtOAc 100%) yielded amide **213** as a white solid (947 mg, 7.47 mmol, 70%).

$R_f = 0.26$ (EtOAc 100%).

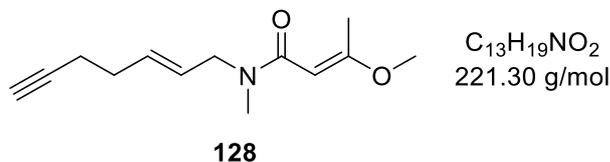
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 2.24 (br. s, 3H), 2.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 3.54 (s, 3H), 5.11 (s, 1H), 6.71 (br. s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.09, 25.89, 55.09, 94.45, 167.92, 168.16.

HRMS (ESI(+), 5.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 130.0784; found: 130.0860.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[47]

7.4.3.8. **(E)-N-((E)-Hept-2-en-6-yn-1-yl)-3-methoxy-N-methylbut-2-enamide**
(128)



A solution of Amide **213** (150 mg, 1.16 mmol, 1.20 equiv.) in dry DMF (800 μ L) was slowly added dropwise to a stirring suspension of NaH (60 wt-% in paraffin liquid, 162 mg, 4.06 mmol, 3.50 equiv) in dry DMF (3.4 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 1.5 h before the mixture was recooled to 0 °C. A solution of bromide **210** (168 mg, 968 μ mol, 1.00 equiv.) in dry DMF (800 μ L) was slowly added dropwise and stirred for 1.5 h. Water (4 mL) was carefully added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 6 mL). All organic phases were combined and washed with brine (6 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography (CH/EA 1:1) yielded amide **128** as a yellow liquid (146 mg, 659 μ mol, 68%).

R_f = 0.21 (CH/EA 1:1).

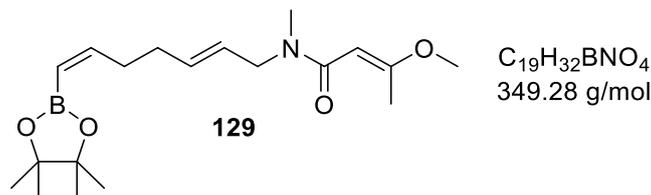
¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 2.14 (s, 3H), 2.21 – 2.29 (m, 4H), 2.32 – 2.36 (m, 1H), 2.86 (s, 2H)^{*}, 2.97 (s, 1H)[#], 3.57 – 3.66 (m, 3H), 3.93 – 3.97 (m, 2H), 5.34 (s, 1H)[#], 5.36 (s, 1H)^{*}, 5.40 – 5.62 (m, 1H), 5.67 (dd, J = 15.4, 6.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 18.84, 19.16, 30.44, 32.13^{*}, 33.41[#], 49.22[#], 52.51^{*}, 55.42, 70.41, 84.43, 92.34, 127.87^{*}, 128.17[#], 131.51^{*}, 132.16[#], 167.75, 168.17.

HRMS (APCI (+), 5.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 221.1416; found: 221.1416.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47]

7.4.3.9. (E)-3-Methoxy-N-methyl-N-((2E,6Z)-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hepta-2,6-dien-1-yl)but-2-enamide (129)



P^iPr_3 (16 μ L, 82.6 μ mol, 0.14 equiv.), NEt_3 (410 μ L, 2.95 mmol, 5.00 equiv.) and pinacolborane (86 μ L, 590 μ mol, 1.00 equiv.) were added to a stirring solution of $[Rh(COD)Cl]_2$ (8.73 mg, 17.7 μ mol, 0.03 equiv.) in dry cyclohexane (1.7 mL) at r.t. and stirred for 0.5 h. A solution of alkyne **128** (150 mg, 678 μ mol, 1.15 equiv.) in dry cyclohexane (1.15 mL) was added and the reaction was allowed to stir for 3 h. MeOH (0.5 mL) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 1:1) yielded vinyl boronate **129** as a red oil (126 mg, 360 μ mol, 61%, *Z:E* > 9:1).

R_f = 0.21 (CH/EA 1:1).

1H -NMR (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 1.24 (s, 12H), 2.14 (m, 5H), 2.50 (qd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H)^{*}, 2.95 (s, 3H)[#], 3.61 (br. s, 3H), 3.92 (dd, J = 5.9, 1.4 Hz, 2H), 5.29 (dt, J = 13.5, 1.4 Hz, 1H), 5.34 (br. s, 1H), 5.38 – 5.54 (m, 1H), 5.55 – 5.67 (m, 1H), 6.40 (dt, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 18.71, 25.17, 32.52, 32.91, 33.28^{*}, 34.96[#], 49.20[#], 52.47^{*}, 55.26, 83.52, 92.22, 118.68 – 119.88 (m), 126.72[#], 127.03^{*}, 132.81^{*}, 133.45[#], 154.47, 167.58[#], 168.00^{*}, 168.54^{*}, 168.84[#].

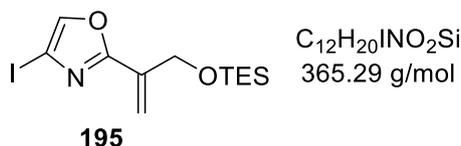
HRMS (EI (+), 70.0 eV): calculated for $[M]^+$: 221.1416; found: 221.1416.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[42,47]

7.5. Phase II

7.5.1. Die sp^2 - sp^3 -Suzuki-Kreuzkupplung in der Anwendung

7.5.1.1. 4-Iodo-2-(3-((triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (195)



TESCI (200 μ L, 1.20 mmol, 1.20 equiv.) was added to a solution of alcohol **202** (250 mg, 996 μ mol, 1.00 equiv.) and imidazole (163 mg, 2.48 mmol, 2.50 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (8 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. Water (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x 4 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 50:1) yielded TES ether **195** as a yellow liquid (305 mg, 834 μ mol, 84%).

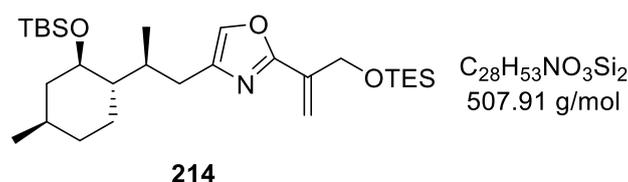
R_f = 0.33 (CH/EA 50:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.71 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 1.01 (q, J = 8.3 Hz, 9H), 4.60 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 5.75 – 5.91 (m, 1H), 6.11 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 4.33, 6.49, 61.05, 82.45, 116.70, 134.82, 142.27, 161.73.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calcd. for $[\text{M}^+ - \text{Et}]^+$: 335.9917; found: 335.9910.

7.5.1.2. 4-((S)-2-((1S,2R,4R)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(3-((triethylsilyl)oxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (214)



9-BBN-OMe (1.0M in n hexane, 24 μ L, 73.8 μ mol, 1.50 equiv.) was added to a stirring solution of alkyl iodide **166** at -78 °C. $t\text{BuLi}$ (1.7M in n pentane, 26 μ L, 43.9 μ mol, 2.80 equiv.) was added and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. A solution of $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (997 μ g, 1.53 μ mol, 0.10 equiv.) in dry DMF (28 μ L), a solution of

Experimenteller Teil

iodooxazole **195** (5.60 mg, 15.3 μmol , 1.00 equiv.) and AsPh_3 (1.41 mg, 4.60 μmol , 0.30 equiv.) were added, followed by addition of aq. Cs_2CO_3 solution (3.0M, 43 μL , 2.74 equiv.). The solution was degassed via freeze-pump-thaw cycles (3x), sealed and the flask was covered in aluminium foil. The reaction stirred over night (20 h). Water (400 μL) and CH_2Cl_2 (600 μL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x 400 μL). All organic phases were combined and washed with aq. sat. NaHCO_3 solution (400 μL) and brine (400 μL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 100:0 \rightarrow 50:1) yielded alkyl oxazole **214** as a yellow oil (5.80 mg, 11.4 μmol , 75%).

$R_f = 0.28$ (CH/EA 50:1).

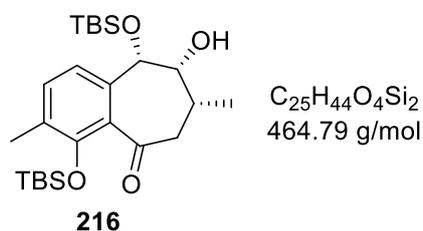
$[\alpha]_D^{23} = -15.7^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.0$).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.67 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.81 – 0.89 (m, 4H), 0.88 – 0.90 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.98 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 9H), 1.01 – 1.08 (m, 1H), 1.22 – 1.29 (m, 1H), 1.41 (tdt, $J = 11.8, 6.6, 3.4$ Hz, 1H), 1.62 – 1.71 (m, 2H), 1.90 – 1.97 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 14.4, 11.5$ Hz, 1H), 2.37 – 2.44 (m, 1H), 2.54 (ddd, $J = 14.4, 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.69 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.96 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 – 7.32 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -4.22, -3.33, 4.95, 7.11, 18.11, 18.54, 22.63, 24.85, 26.42, 28.54, 30.70, 32.21, 35.26, 46.21, 51.01, 61.88, 72.41, 114.80, 117.30, 134.67, 136.53, 142.04, 142.85, 160.10.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.3637; found: 508.3634.

7.5.1.3. (7R,8R,9S)-4,9-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-8-hydroxy-3,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-one (**216**)



$t\text{BuLi}$ (1.7M in n pentane, 40 μL , 67 μmol , 2.00 equiv.) was added to a stirring solution of alkyl iodide **146** at -96°C and stirred for 1 h. D_2O (91 μL , 5.03 mmol, 150 equiv.) was added and the solution was allowed to warm to r.t. Water (600 μL) and CH_2Cl_2 (600 μL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x 800 μL). All organic phases were combined and dried over MgSO_4 . Removal of

the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 30:1) yielded ketone **216** as a colourless oil (0.6 mg, 1.29 μmol , 4%).

$R_f = 0.13$ (CH/EA 30:1).

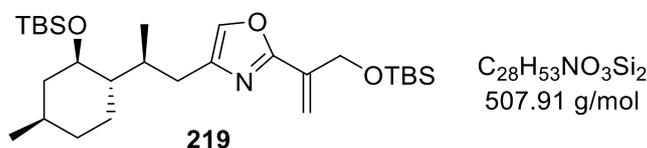
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -0.32 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.17 (dd, $J = 18.1, 2.2$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 2.54 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 19.0, 13.2$ Hz, 1H), $3.73 - 3.84$ (m, 1H), 4.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (dq, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = $-5.35, -4.78, -3.12, -3.02, 18.53, 26.05, 26.29, 32.74, 44.96, 72.90, 77.36, 121.26, 131.89, 132.88, 138.27, 151.86, 203.97$.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 487.2670; found: 487.2670.

7.5.2. Studien zur $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Negishi-Kreuzkupplung an Oxazolen

7.5.2.1. 4-((S)-2-((1S,2R,4R)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(3-((tert-butyldimethylsilyloxy)prop-1-en-2-yl)oxazole (219)



Anhydrous LiCl (12.7 mg, 300 μmol , 4.20 equiv.) was heated under vacuum at 150–170 $^\circ\text{C}$ for 5 min. Zinc powder (325 mesh, 9.15 mg, 140 μmol , 1.96 equiv.) was added and dried again under vacuum at 150–170 $^\circ\text{C}$ for 5 min. The reaction flask was flushed with argon (3x) and dry THF (160 μL) was added. $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$ (0.2 g/mL in dry THF, 6 μL , 5.00 μmol , 0.07 equiv.) and TMSCl (7.5 mg/mL in dry THF, 16 μL , 1.00 μmol , 1.40 mol-%) were added to the stirring suspension and the reaction was heated to 50 $^\circ\text{C}$ for 10 min. A solution of alkyl iodide **166** (39.6 mg, 100 μmol , 1.40 equiv.) in dry THF (540 μL) was added and stirred for 2 h. The solution was allowed to cool down to r.t. and a solution of $\text{Pd}(\text{dtpbf})\text{Cl}_2$ (12.6 mg, 19.3 μmol , 0.05 equiv.) in dry NMP (690 μL), a solution of AsPh_3 (35.4 mg, 116 μmol , 0.30 equiv) and iodooxazole **199** (26.1 mg, 71.4 μmol , 1.00 equiv.) in dry THF (690 μL) were added. The flask was covered in aluminium foil and the reaction was allowed to stir for 2 h. EtOAc (2 mL) and aq sat. NH_4Cl solution (2 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 5 mL). All organic phases were combined, washed with water (2x 15 mL) and brine (5 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel

Experimenteller Teil

(CH 100%→CH/EA 50:1) yielded alkyl oxazole **219** as a yellow oil (18.5 mg, 36.4 μmol , 51%). $R_f = 0.38$ (CH/EA 50:1).

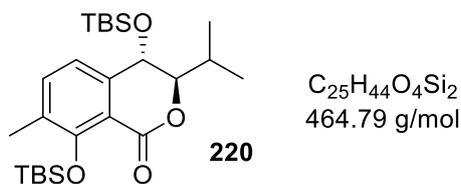
$[\alpha]_D^{20} = -24.4^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.9$).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.92 – 0.97 (m, 12H), 0.97 – 1.00 (m, 1H), 0.99 – 1.08 (m, 1H), 1.22 – 1.28 (m, 1H), 1.41 (tqt, $J = 16.6, 6.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.63 – 1.71 (m, 2H), 1.91 – 1.96 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 1H), 2.37 – 2.44 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 14.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H), 5.66 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.96 (q, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -5.14, -4.22, -3.33, 1.33, 18.09, 18.54, 18.82, 22.62, 24.86, 26.23, 26.43, 27.49, 28.54, 30.71, 32.20, 46.20, 50.99, 62.27, 72.41, 114.77, 134.66, 136.54, 142.04, 160.07.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508.3637$; found: 508.3642.

7.5.2.2. (3*R*,4*S*)-4,8-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-isopropyl-7-methylisochroman-1-one (**220**)



Anhydrous LiCl (3.25 mg, 76.7 μmol , 3.00 equiv.) was heated under vacuum at 240 $^\circ\text{C}$ for 5 min. Zinc powder (325 mesh, 2.34 mg, 35.8 μmol , 1.40 equiv.) was added and dried again under vacuum at 240 $^\circ\text{C}$ for 5 min. The reaction flask was flushed with argon (3x) and dry THF (26 μL) was added. $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$ (0.1 g/mL in dry THF, 3 μL , 1.28 μmol , 0.05 equiv.) and TMSCl (7.5 mg/mL in dry THF, 4 μL , 0.26 μmol , 0.01 equiv.) were added to the stirring suspension and the reaction was heated to 50 $^\circ\text{C}$ for 10 min. A solution of alkyl iodide **146** (539 μmol , 1.40 equiv.) in dry THF (20 μL) was added and stirred for 2 h. The reaction was allowed to cool down to r.t and EtOAc (800 μL) and sat. aq. NH_4Cl (800 μL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 1.0 mL). All organic phases were combined, washed with brine (1 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 30:1) yielded compound **220** as a clear oil (7.3 mg, 15.7 μmol , 61%).

$R_f = 0.29$ (CH/EA 30:1).

$[\alpha]_D^{20} = +47.5^\circ$ (MeOH, $c = 0.4$)

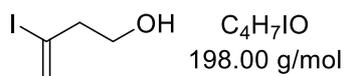
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.03 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.73 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 4.02 (dd, $J = 7.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -4.09, -3.99, -3.32, -3.23, 17.85, 18.54, 18.56, 19.01, 19.60, 26.06, 26.30, 29.59, 68.16, 88.61, 116.89, 119.87, 132.21, 135.96, 140.03, 155.02, 162.16.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.2851$; found: 465.2857.

7.5.3. Anpassung der Oxazolframentsynthese

7.5.4. 3-Iodobut-3-en-1-ol (**223**)



223

TMSCl (78 mL), 616 mmol, 2.00 equiv.), water (5.55 mL), 308 mmol, 1.00 equiv.) and 3-butyn-1-ol (**223**, 20 mL, 308 mmol, 1.00 equiv.) were added to a stirring solution of NaI (92.4 g, 616 mmol, 2.00 equiv.) in CH_3CN (590 mL) at 0°C and stirred for 1.5 h. Aq. sat. Na_2SO_3 solution (150 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3x 200 mL). All organic phases were combined and washed with brine (400 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 4:1) yielded alcohol **223** as an orange liquid (14.8 g, 80.4 mmol, 46%).

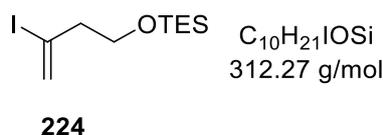
$R_f = 0.22$ (CH/EA 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 2.60 (tdd, $J = 6.4, 1.3, 0.6$ Hz, 2H), 3.58 – 3.77 (m, 3H), 5.76 (dt, $J = 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 6.16 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 49.21, 61.35, 108.97, 127.91.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calcd for $[\text{M}]^+ : 283.0015$ found: 283.0013.

The experimental data are in agreement with those previously published.^[47]

7.5.4.1. Triethyl((3-iodobut-3-en-1-yl)oxy)silane (**224**)

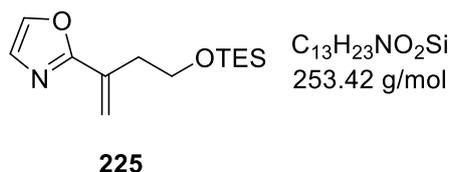
TESCI (3.61 mL, 21.5 mmol, 1.40 equiv.) was added dropwise to a stirring solution of alcohol **223** (3.04 g, 15.4 mmol, 1.00 equiv.) and imidazole (2.93 g, 93.8 mmol, 2.80 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (55 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to r.t. and stirred for 2 h. Water (40 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 40 mL). All organic phases were combined and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 99:1) yielded TES ether **224** as a yellow liquid (9.27 g, 31.1 mmol, quant.).

R_f = 0.43 (CH/EA 99:1).

¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 0.56 (qd, J = 8.0, 1.1 Hz, 3H), 0.62 (qd, J = 8.0, 1.1 Hz, 3H), 0.96 (td, J = 8.0, 7.1 Hz, 9H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.05 – 6.48 (m, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 4.13, 6.12, 48.19, 61.24, 107.75, 127.31.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calcd for [M]⁺: 283.0015; found: 283.0013.

7.5.5. 2-(4-((Triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (**225**)

ZnCl₂ (5.94 g, 43.6 mmol, 1.40 equiv.) was heated under vacuum until free-flowing, recooled to r.t. and suspended in dry THF (22 mL). ⁿBuLi (2.5M in ⁿhexane, 9.77 mL, 24.4 mmol, 1.68 equiv.) was added dropwise to a stirring solution of oxazole (**135**, 1.34 mL, 20.4 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (80 mL) at -78 °C and stirred for 30 min. The solution was transferred via cannula to the ZnCl₂ suspension and was allowed to warm up to r.t. over a period of 15 min. A solution of iodoalkene **224** (4.54 g, 14.5 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (8.0 mL) was slowly added, followed by addition of Pd(PPh₃)₄ (420 mg, 360 μ mol, 2.5mol-%). The reaction was sealed and heated to 60 °C, stirred for 2 h and was concentrated *in vacuo*. EtOAc (50 mL) and aq. sat. NH₄Cl solution (50 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 50 mL). All organic phases were combined and washed with brine (50 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent

Experimenteller Teil

in vacuo and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 19:1) yielded oxazole **225** as a colourless liquid (2.66 g, 10.5 mmol, 72%).

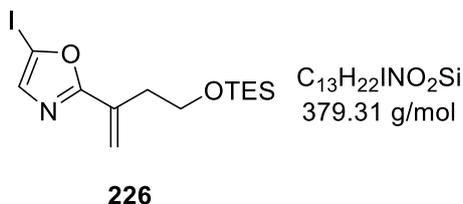
$R_f = 0.18$ (CH/EA 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.57 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 2.74 (td, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.43 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 4.92, 7.06, 36.94, 62.03, 119.30, 128.52, 133.67, 138.90, 162.83.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.1571 found: 254.1563.

7.5.5.1. 5-Iodo-2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (**226**)



$n\text{BuLi}$ (2.5M in $n\text{hexane}$, 4.36 mL, 10.9 mmol, 1.10 equiv.) was slowly added to a solution of $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.96 mL, 13.9 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (100 mL) at 0 °C and stirred for 15 min. The solution was cooled to -78 °C and oxazole **225** (2.51 g, 9.90 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (11 mL) was added and the reaction stirred for 1 h. A solution of I_2 (3.27 g, 12.9 mmol, 1.10 equiv.) in dry THF (28 mL) was slowly added and the reaction stirred for additional 0.5 h. Aq. sat. NH_4Cl solution (30 mL) and aq. sat. Na_2SO_3 solution (30 mL) were added and the reaction was allowed to warm up to r.t. The layers were separated and aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 80 mL). All organic phases were combined and washed with brine (80 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 19:1) yielded 5-iodooxazole **226** as an orange solid (3.07 g, 8.09 mmol, 82%).

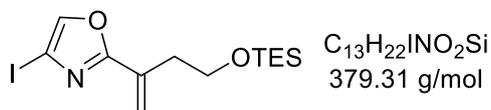
$R_f = 0.39$ (CH/EA 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.57 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 2.71 (td, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.44 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 4.92, 7.07, 36.55, 61.93, 87.07, 120.16, 132.97, 137.25, 167.39.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calcd. for $[\text{M}^+ - \text{Et}]^+$: 350.0068; found: 350.0076.

7.5.5.2. 4-Iodo-2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (227)

**227**

A stirring solution of $(iPr)_2NH$ (1.90 mL, 13.4 mmol, 1.80 equiv.) in dry THF (80 mL) was cooled to 0 °C and $nBuLi$ (2.5M in n hexane, 4.78 mL, 11.9 mmol, 1.60 equiv.) was added. The solution was allowed to stir for 15 min, before it was cooled to -78 °C. 5-bromooxazole **149** (191 mg, 746 μ mol, 0.10 equiv.) and 5-iodooxazole **226** (2.83 g, 7.46 mmol, 1.00 equiv.) were solved in THF (37 mL) and cooled to -78 °C. The LDA solution was transferred dropwise *via* a syringe pump into the oxazole solution over a period of 1 h and was allowed to stir for additional 2 min. Aq. sat. NH_4Cl (80 mL) was added and the solution was allowed to warm to r.t. slowly. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 60 mL). All organic phases were combined and dried over $MgSO_4$. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 50:1) afforded 4-iodooxazole **227** as an orange liquid (2.44 g, 6.43 mmol, 86%).

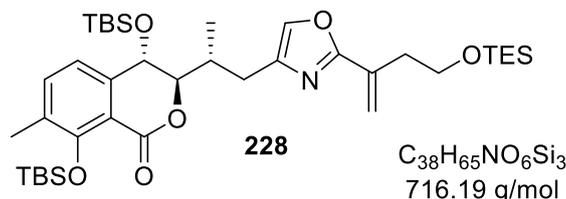
R_f = 0.22 (CH/EA 50:1).

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.57 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 0.93 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 2.71 (td, J = 6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.48 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 4.92, 7.07, 36.58, 61.84, 83.22, 120.61, 130.15, 132.90, 142.90, 164.10.

HRMS (EI (+), 70.0 eV): calcd. for $[M^+ - Et]^+$: 350.0068; found: 350.0074.

7.5.6. Abschluss der Totalsynthese von Ajudazol A

7.5.6.1. (3*R*,4*S*)-4,8-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-3-((*R*)-1-(2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazol-4-yl)propan-2-yl)isochroman-1-one (**228**)

Anhydrous LiCl (68.7 mg, 1.62 mmol, 4.20 equiv.) was heated under vacuum at 170 °C for 5 min. Zinc powder (325 mesh, 49.3 mg, 755 μmol, 1.96 equiv.) was added and dried again under vacuum at 150 – 170 °C for 5 min. The reaction flask was flushed with argon (3x) and dry THF (160 μL) was added. C₂H₄Br₂ (0.2 g/mL in dry THF, 27 μL, 26.9 μmol, 0.07 equiv.) and TMSCl (0.07M in dry THF, 81 μL, 5.39 μmol, 1.40 mol-%) were added to the stirring suspension and the reaction was heated to 50 °C for 10 min. A solution of alkyl iodide **146** (318 mg, 539 μmol, 1.40 equiv.) in dry THF (540 μL) was added and stirred for 2 h at this temperature. The solution was allowed to cool down to r.t. and a solution of Pd(dtpbf)Cl₂ (12.6 mg, 19.3 μmol, 0.05 equiv.) in dry NMP (690 μL), followed by a solution of AsPh₃ (35.4 mg, 116 μmol, 0.30 equiv.) and iodooxazole **227** (146 mg, 385 μmol, 1.00 equiv.) in dry THF (690 μL) were added. The reaction flask was covered in aluminium foil and the reaction was allowed to stir for 20 h. EtOAc (5 mL) and aq. sat. NH₄Cl solution (5 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 10 mL). All organic phases were combined, washed with water (2x 10 mL) and brine (10 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 19:1) yielded alkyl oxazole **228** as a yellow oil (181 mg, 253 μmol, 66%). *R*_f = 0.29 (CH/EA 30:1).

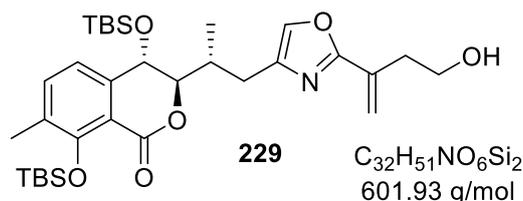
$[\alpha]_D^{20} = +70.0$ (MeOH, *c* = 0.2).

¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 0.04 (s, 3H), 0.17 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 0.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 0.53 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.93 – 0.94 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.93 – 1.99 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.45 – 2.51 (m, 1H), 2.68 (td, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 2H), 2.96 (ddd, *J* = 14.5, 3.3, 1.2 Hz, 1H), 3.81 (tt, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.41 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (dq, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = –4.34, –4.01, –3.03, –2.98, 5.02, 7.06, 15.64, 17.73, 18.63, 19.18, 26.12, 26.49, 27.52, 29.23, 34.79, 37.15, 62.13, 68.46, 87.60, 117.66, 118.93, 121.02, 132.48, 134.16, 136.54, 139.76, 140.38, 155.16, 161.64, 162.34.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calculated for $[M+H]^+ = C_{26}H_{44}O_5Si_2H^+$: 716.4192; found: 716.4181.

7.5.6.2. (3*R*,4*S*)-4,8-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((*R*)-1-(2-(4-hydroxybut-1-en-2-yl)oxazol-4-yl)propan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (229)



Formic acid (38 μ L, 1.01 mmol, 4.00 equiv.) was added to a solution of TES ether **228** (181 mg, 253 μ mol, 1.00 equiv.) in MeOH/CH₂Cl₂ (2:1, 3.9 mL) at 0 °C and stirred for 1.5 h. Aq. sat. NaHCO₃ solution (5 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL) were added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 4 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 4:1) yielded alcohol **229** as a colourless oil (93.1 mg, 155 μ mol, 61%).

$R_f = 0.22$ (CH/EA, 4:1).

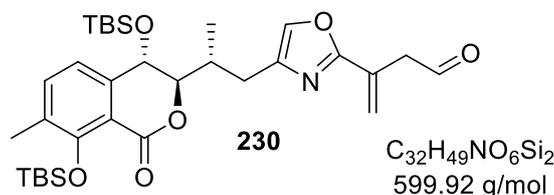
$[\alpha]_D^{20} = +66.7$ (MeOH, $c = 0.3$).

¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 7.63 (s, 1H), 7.46 (dq, $J = 7.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.42 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.94 (ddd, $J = 14.5, 3.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 14.5, 9.9$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

¹³C-NMR (175 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = -4.34, -4.02, -3.04, 15.66, 17.73, 18.63, 19.18, 26.12, 26.48, 29.23, 34.85, 37.19, 61.44, 68.44, 87.52, 118.71, 121.03, 136.39, 140.30, 155.19, 161.64, 162.58.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calculated for $[M+H]^+$: 602.3328; found: 602.3328.

7.5.6.3. 3-(4-((R)-2-((3R,4S)-4,8-bis((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methyl-1-oxoisochroman-3-yl)propyl)oxazol-2-yl)but-3-enal (230)



IBX (64.1 mg, 229 μ mol, 3.00 equiv.) was added to a stirring solution of alcohol **229** (45.9 mg, 76.3 μ mol, 1.00 equiv.) in EtOAc (820 μ L) and heated to 85 °C under reflux for 3 h. The solution was allowed to cool down to r.t. and filtered through a plug of silica gel to yield aldehyde **230** as a yellow oil (38.9 mg, 64.8 μ mol, 85%).

R_f = 0.24 (CH/EA 9:1).

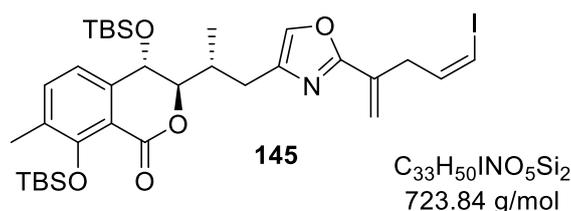
$[\alpha]_D^{20}$ = +70.0 (MeOH, c = 0.2).

1H -NMR (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 0.04 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.22 (s, 6H), 0.87 (s, 12H), 1.06 (s, 9H), 1.93 (dddd, J = 10.0, 9.1, 6.9, 3.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.43 – 2.56 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 14.5, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 2.8, 1.3 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.68 (dt, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = -4.34, -4.02, -3.06, -3.05, 15.66, 17.71, 26.12, 26.47, 29.13, 34.75, 47.60, 68.40, 87.50, 117.63, 121.01, 121.05, 129.72, 132.49, 136.39, 137.13, 139.78, 140.62, 155.18, 161.62, 161.88, 198.95.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[M+H]^+$: 600.3171; found: 600.3175.

7.5.6.4. (3R,4S)-4,8-bis((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-((R)-1-(2-((Z)-5-iodopenta-1,4-dien-2-yl)oxazol-4-yl)propan-2-yl)-7-methylisochroman-1-one (145)



NaHMDS (1.0M in THF, 153 μ L, 1.25 equiv.) was added to a stirring solution of (iodomethyl)-triphenylphosphonium iodide (84.3 mg, 159 μ mol, 1.30 equiv.) in dry THF (570 μ L) at r.t. and

Experimenteller Teil

stirred for 5 min. DMI (260 μ L) was added and the solution was cooled down to -78 $^{\circ}$ C. A precooled solution of aldehyde **230** (73.4 mg, 122 μ mol, 1.00 equiv.) was added and the reaction stirred for 1 h. Aq. sat. NH_4Cl solution (6 mL) and EtOAc (6 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 6 mL). All organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography (CH/EA 19:1) yielded (*Z*)-Vinyl iodide **145** as a yellow oil (57.6 mg, 79.6 μ mol, 65%).

R_f = 0.26 (CH/EA 19:1).

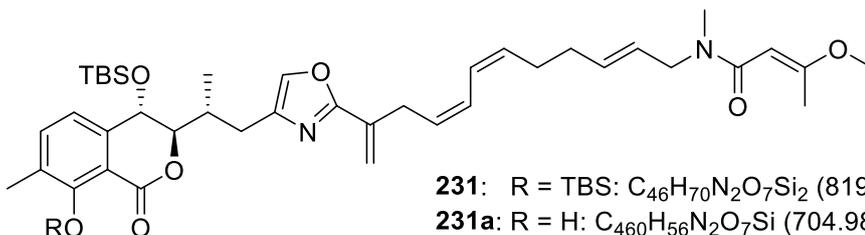
$[\alpha]_D^{20}$ = +70.0 (MeOH, c = 0.2).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 0.04 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.94 – 2.02 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.46 – 2.52 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 14.6, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 3.32 (ddq, J = 6.5, 5.0, 1.2 Hz, 2H), 4.34 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.40 – 5.44 (m, 1H), 5.92 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 6.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (dt, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = -4.32 , -4.01 , -2.98 , -2.92 , 15.66, 17.73, 26.13, 26.50, 29.24, 34.81, 38.55, 68.48, 85.19, 87.54, 117.71, 121.08, 132.53, 133.85, 136.39, 136.94, 138.94, 139.71, 140.54, 155.18, 161.63, 161.98.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 724.2345; found: 724.2340.

7.5.6.5. 3,8-bis-*tert*-Butyldimethylsilyl-ajudazol A (231)



To a solution of (*Z*)-vinylboronate **129** (41.7 mg, 119 μ mol, 1.50 equiv.) and Cs_2CO_3 (130 mg, 398 μ mol, 5.00 equiv.) in H_2O (57 μ L, 50.0 equiv.) was added a solution of $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8.70 mg, 11.9 μ mol, 0.15 equiv.) in dry DMF (70 μ L) and a solution of (*Z*)-vinyl iodide **230** (20.3 mg, 28.0 μ mol, 1.00 equiv.) in dry THF (210 μ L) subsequently. The solution was degassed by freeze-pump-thaw-cycles (3x) and stirred in the dark for 19 h. Et_2O (3 mL) and aq. sat. NaHCO_3 solution (3 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3x 4 mL). All organic extracts were combined and washed with aq. sat. NaHCO_3 solution (4 mL), water (2x 4 mL) and brine (4 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column

Experimenteller Teil

chromatography (CH:EA 3:1) yielded bis-silylated Ajudazol A (**231**) and 8-*tert*-butyldimethylsilyl-Ajudazol A (**231a**) as an orange oil (39 mg, 50 μ mol, 63%).

R_f = 0.21 (CH/EA 3:1).

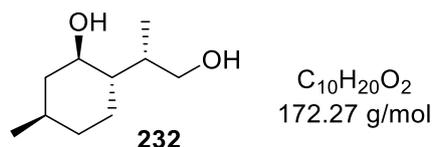
$[\alpha]_D^{20}$ = -20.0 (MeOH, c = 0.1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 0.04 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.25 (s, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.89 – 2.02 (m, 1H), 2.14 (br. s, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.44 – 2.53 (m, 1H), 2.75 – 2.78 (m, 1H), 2.85 (br. s, 3H), 2.93 – 3.00 (m, 4H), 3.34 (td, J = 16.4, 14.6, 7.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 2H), 4.34 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.38 – 5.54 (m, 1H), 5.52 – 5.70 (m, 3H), 5.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.30 – 6.48 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = -4.33, -4.02, -3.02, -3.00, 15.65, 17.74, 26.12, 26.48, 27.97, 29.29, 30.97, 32.84, 33.30, 34.25, 34.85, 49.21, 52.46, 55.27, 68.46, 87.55, 92.20, 117.25, 117.71, 121.07, 124.62, 126.15, 126.73, 128.49, 132.53, 132.69, 135.91, 136.39, 136.76, 139.69, 140.42, 155.18, 161.64, 162.33.

HRMS-ESI(+): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 819.4794 and 705.3930; found: 819.4786 and 705.3930.

7.5.6.6. (1*R*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl)-5-methylcyclohexan-1-ol (**232**)



To an ice-cooled solution of silyl ether *epi*-**165** (14.8 mg, 51.6 μ mol, 1.00 equiv.) in dry THF (3.7 mL) were added dry pyridine (1.38 mL) and HF·Pyridine (920 μ L). The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. pH 7 buffer (4 mL) and EtOAc (4 mL) were added at 0 °C, the layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 5 mL) and the combined organic extracts were washed with aq. pH 7 buffer solution (3x 4 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel yielded diol **232** as a white solid (7.6 mg, 43.9 μ mol, 85%).

R_f = 0.21 (CH/EA 1:2).

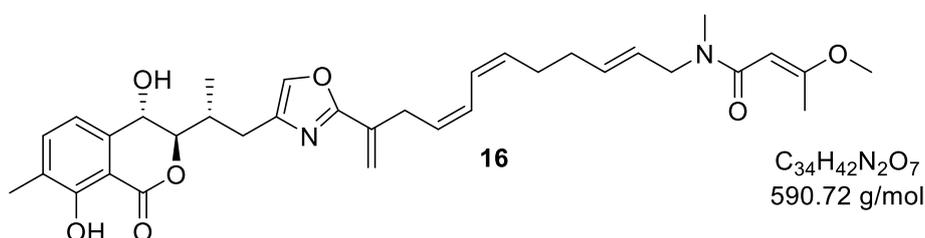
$[\alpha]_D^{20}$ = -38.0° (CHCl_3 , c = 1.0).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95 – 1.10 (m, 2H), 1.34 (ddt, *J* = 12.2, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 1.43 (dddq, *J* = 15.1, 12.0, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 1.64 (dtd, *J* = 16.4, 6.7, 6.2, 3.3 Hz, 2H), 1.74 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 2.09 (m, 2H), 3.46 (td, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.7, 7.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.7, 5.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.86, 22.29, 25.66, 31.66, 34.49, 36.11, 45.33, 46.06, 66.98, 71.90.

HRMS-ESI(+): calculated for [M+H]⁺: 172.1536; found: 172.1533.

7.5.6.7. Ajudazol A (16)



To an ice-cooled solution of compound **231** and **231a** (**231**, 37.9 mg, 46.3 μmol, 1.00 equiv.) in dry THF (1.9 mL) were added dry pyridine (860 μL) and HF·Pyridine (570 μL). The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. pH 7 buffer solution (4 mL) and EtOAc (4 mL) were added at 0 °C and the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 5 mL), All organic extracts were combined washed with pH 7 buffer solution (3x 4 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by preparative HPLC (MeOH/H₂O 80:20 → 100:0 → 80:20, RP C-18, flow: 14 mL/min, pressure 173 – 89 mbar, retention time 9.30 min) yielded Ajudazol A (**16**) as a white solid (14.6 mg, 24.7 μmol, 53%).

R_f = 0.31 (CH/Ea 1:1).

[α]_D²⁰ = +3.3 (MeOH, c = 0.8).

¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.15 – 2.19 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (dq, *J* = 8.9, 6.8, 4.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 14.7, 8.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.90 – 3.00 (m, 1H), 3.34 – 3.43 (m, 2H), 3.56 – 3.68 (m, 3H), 3.92 (dt, *J* = 6.1, 1.3, 1.3 Hz, 2H), 4.47 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.41 (p, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 5.51 (dq, *J* = 11.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.66 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.36 – 6.43 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 11.29 (s, 1H).

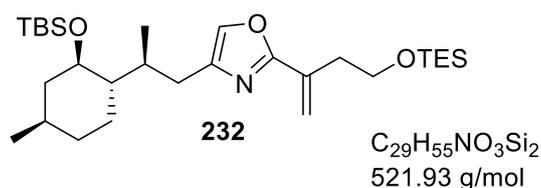
$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, $\text{d}_6\text{-acetone}$): δ [ppm] = 15.45, 16.72, 18.73, 27.94, 28.04, 31.02, 32.81, 33.25, 34.04, 35.06, 49.28, 52.46, 55.29, 65.37, 88.09, 92.20, 107.25, 116.71, 117.60, 124.67, 125.79, 126.25, 126.87, 128.45, 132.68, 132.78, 135.83, 136.51, 137.99, 140.91, 160.64, 162.43, 168.07, 170.19.

HRMS-ESI(+): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 591.3065; found: 591.3067.

7.6. Synthese von strukturmodifizierten Analoga

7.6.1. Modifikation der Westseite

7.6.1.1. 4-((S)-2-((1S,2R,4R)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-(4-((triethylsilyl)oxy)but-1-en-2-yl)oxazole (232)



Anhydrous LiCl (159 mg, 3.75 mmol, 4.20 equiv.) was heated under vacuum at 150–170 °C for 5 min. Zinc powder (325 mesh, 114 mg, 1.75 mmol, 1.96 equiv.) was added and dried also under vacuum at 150–170 °C for 5 min. The reaction flask was flushed with argon (3x) and dry THF (360 μL) was added. $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$ (6 μL , 62.5 μmol , 0.07 equiv.) and TMSCl (0.07M in dry THF, 180 μL , 13.8 μmol , 1.40 mol%) were added to the stirring suspension and the reaction was heated to 50 °C for 10 min. A solution of alkyl iodide **166** (1.25 mmol, 1.40 equiv.) in dry THF (540 μL) was added and stirred for 2 h. The solution was allowed to cool down to r.t. and a solution of Pd(dtpbf) Cl_2 (29.1 mg, 44.7 μmol , 0.05 equiv.) in dry NMP (1.1 mL), followed by a solution of AsPh_3 (82.1 mg, 268 μmol , 0.30 equiv) and iodooxazole **227** (339 mg, 893 μmol , 1.00 equiv.) in dry THF (1.1 mL) were added. The flask was covered in aluminium foil and was allowed to stir for 2 h. EtOAc (4 mL) and aq. sat. NH_4Cl solution (4 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x 9 mL). All organic phases were combined and washed with brine (10 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography over silica gel (CH/EA 50:1) yielded alkyl oxazole **232** as a yellow oil (321 mg, 615 μmol , 69%). R_f = 0.26 (CH/EA 50:1).

Experimenteller Teil

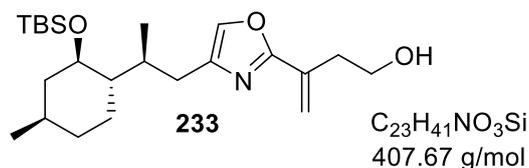
$[\alpha]_D^{20} = -27.0$ (MeOH, $c = 1.0$).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 0.12 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.57 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 – 0.90 (m, 1H), 0.89 – 0.96 (m, 12H), 1.00 (td, $J = 12.2$, 10.5 Hz, 1H), 1.11 (qd, $J = 14.5$, 13.8, 4.1 Hz, 1H), 1.27 (ddd, $J = 11.9$, 10.0, 3.7 Hz, 1H), 1.47 (dddt, $J = 15.3$, 8.9, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.65 – 1.73 (m, 2H), 1.99 (dddd, $J = 12.2$, 4.3, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 2.12 – 2.19 (m, 1H), 2.49 – 2.56 (m, 1H), 2.59 (ddd, $J = 14.2$, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 2.73 (tdd, $J = 6.6$, 2.3, 1.1 Hz, 2H), 3.66 (td, $J = 10.2$, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (td, $J = 6.6$, 2.1 Hz, 2H), 5.42 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = -4.18, -3.34, 5.06, 7.08, 18.26, 18.66, 22.64, 24.85, 26.54, 28.33, 30.78, 32.30, 35.49, 37.32, 46.60, 51.54, 62.19, 72.51, 118.63, 134.34, 135.67, 142.39, 162.11.

HRMS (ESI (+), 5.0 eV): calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 522.3793; found: 522.3791.

7.6.1.2. 3-(4-((S)-2-((1S,2R,4R)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-oxazol-2-yl)but-3-en-1-ol (**233**)



HCO₂H (5 wt-% in MeOH, 4 mL, 12.0 equiv.) was added to a stirring solution of TES ether **232** (215 mg, 413 μmol, 1.00 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL) at 0°C and stirred for 1.5 h. Aq. sat. NaHCO₃ solution (9 mL) was added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x 5 mL). All organic phases were combined, washed with brine (9 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash column chromatography (CH/EA 4:1) yielded alcohol **233** as a colourless oil (146 mg, 358 μmol, 87%).

R_f = 0.31 (CH/EA 4:1).

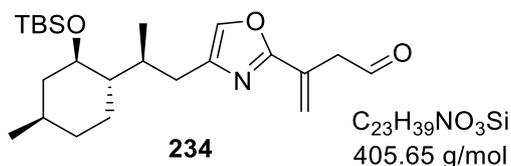
$[\alpha]_D^{20}$ = -32.0 (MeOH, c = 1.0).

¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 0.12 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.00 (td, J = 12.2, 10.5 Hz, 1H), 1.11 (qd, J = 14.4, 13.7, 4.1 Hz, 1H), 1.26 (tdd, J = 9.9, 3.2, 2.2 Hz, 1H), 1.47 (dddt, J = 15.3, 8.8, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.65 – 1.73 (m, 2H), 1.99 (dddd, J = 12.3, 4.3, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 2.12 – 2.19 (m, 1H), 2.46 – 2.54 (m, 1H), 2.59 (ddd, J = 14.3, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 2.73 (tdd, J = 6.4, 4.9, 1.1 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.82 (m, 2H), 5.43 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.4, 0.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (175 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = -4.20, -3.35, 18.27, 22.64, 24.86, 26.51, 28.38, 30.82, 32.29, 35.48, 37.35, 46.59, 51.53, 61.41, 61.54, 72.51, 118.46, 134.82, 135.68, 142.35, 162.36.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calculated for [M+H]⁺: 408.2928 found: 408.32924.

7.6.1.3. 3-(4-((S)-2-((1S,2R,4R)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)oxazol-2-yl)but-3-enal (234)



IBX (309 mg, 1.10 mmol, 3.00 equiv.) was added to a stirring solution of alcohol **233** (149.8 mg, 368 μ mol, 1.00 equiv.) in EtOAc (3.7 mL) and refluxed for 4 h. The precipitate was filtered off over a plug of silica gel and rinsed with EtOAc. Concentration of the filtrate *in vacuo* yielded aldehyde **234** as a yellow oil (143 mg, 352 μ mol, 96%).

R_f = 0.26 (CH/EA 15:1).

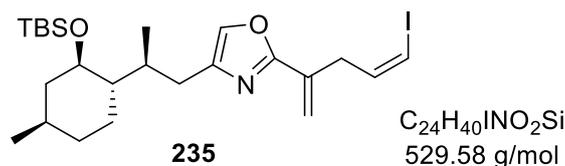
$[\alpha]_D^{20}$ = -32.5 (MeOH, c = 0.4).

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 0.83 – 0.85 (m, 3H), 0.86 – 0.91 (m, 1H), 0.90 – 0.93 (m, 15H), 0.93 – 1.03 (m, 2H), 1.10 (qd, J = 14.2, 13.6, 3.9 Hz, 1H), 1.20 (td, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 1.22 – 1.29 (m, 1H), 1.47 (dddd, J = 16.4, 14.2, 11.2, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 1.64 – 1.74 (m, 3H), 1.98 (dtd, J = 12.2, 4.1, 1.9 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 14.2, 11.5 Hz, 1H), 2.44 – 2.54 (m, 2H), 2.57 (ddd, J = 14.2, 3.3, 1.4 Hz, 1H), 3.61 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 3.62 – 3.67 (m, 1H), 5.56 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.73 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (175 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = -4.18, -3.37, 18.25, 18.65, 22.63, 24.79, 26.51, 28.23, 30.71, 32.28, 35.47, 46.58, 47.69, 51.52, 72.49, 120.74, 129.87, 136.29, 142.64, 161.69, 198.99.

HRMS (APCI (+), 5.0 eV): calcd for $[M+H]^+$: 406.2772; found: 406.2772.

7.6.1.4. 4-((S)-2-((1S,2R,4R)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)-2-((Z)-5-iodopenta-1,4-dien-2-yl)oxazole (235)



NaHMDS (1.0M in THF, 60 μ L, 1.30 equiv.) was added to a stirring suspension of (iodomethyl)triphenylphosphonium iodide (31.9 mg, 60.3 mmol, 1.30 equiv.) in dry THF (200 μ L) at r.t. and stirred for 5 min. The suspension was cooled to -78 $^{\circ}C$ and a

Experimenteller Teil

solution of aldehyde **234** (18.8 mg, 46.3 μmol , 1.00 equiv.) was added, followed by addition of dry DMI (50 μL). The reaction stirred for 40 min before it was allowed to warm up to r.t. and stirred for additional 20 min. Cyclohexane (1 mL) and aq. sat. NH_4Cl solution (1 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with cyclohexane (3x 1.5 mL). All organic phases were combined, washed with brine (1.5 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 50:1) yielded vinyl iodide **235** as a yellow oil (13.9 mg, 26.3 μmol , 57%).

$R_f = 0.39$ (CH/EA 50:1).

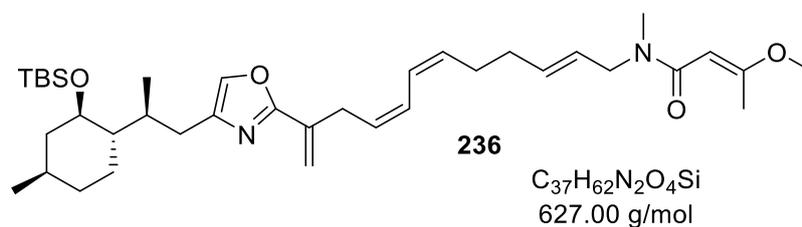
$[\alpha]_D^{20} = -26.7$ (MeOH, $c = 0.2$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 0.12 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 (td, $J = 12.2, 10.4$ Hz, 1H), 1.11 (qd, $J = 14.0, 13.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.21 – 1.28 (m, 1H), 1.47 (dddd, $J = 15.3, 12.1, 6.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.64 – 1.75 (m, 2H), 1.99 (dq, $J = 12.2, 4.3, 3.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.12 – 2.20 (m, 1H), 2.50 – 2.55 (m, 1H), 2.56 – 2.64 (m, 1H), 3.31 – 3.42 (m, 2H), 3.66 (td, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H), 5.44 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.94 (q, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.49 (dt, $J = 7.4, 6.7$ Hz, 1H), 6.55 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = s –4.14, –3.31, 18.32, 22.64, 24.77, 28.29, 30.69, 32.29, 35.47, 38.62, 46.58, 51.56, 72.48, 85.13, 117.41, 134.01, 136.09, 139.03, 142.53, 161.78.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 530.1946; found: 530.1944.

7.6.1.5. *N*-((2*E*,6*Z*,8*Z*)-11-(4-((*S*)-2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylcyclohexyl)propyl)oxazol-2-yl)dodeca-2,6,8,11-tetraen-1-yl)-3-methoxy-*N*-methylbutanamide (**236**)



To a solution of (*Z*)-Vinylboronate **129** (36.2 mg, 104 μmol , 1.50 equiv.) and Cs_2CO_3 (113 mg, 346 μmol , 5.00 equiv.) in H_2O (50 μL , 50.0 equiv.) was added a solution of $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7.61 mg, 10.4 μmol , 0.15 equiv.) in dry DMF (170 μL) and a solution of (*Z*)-Vinyl iodide **235** (36.6 mg, 69.0 μmol , 1.00 equiv.) in dry THF (520 μL) subsequently. The solution was degassed by freeze-pump-thaw-cycles (3x), the flask was covered in aluminium

foil and the reaction stirred for 20 h. Et₂O (2 mL) and aq. sat. NaHCO₃ solution (2 mL) were added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 4 mL). All organic extracts were combined and washed with aq. sat. NaHCO₃ solution (4 mL), water (2x 4 mL) and brine (4 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue yielded (*Z,Z*)-diene **236** as an orange oil (25.7 mg, 41.1 μmol, 60%).

$R_f = 0.12$ (CH/EA, 4:1).

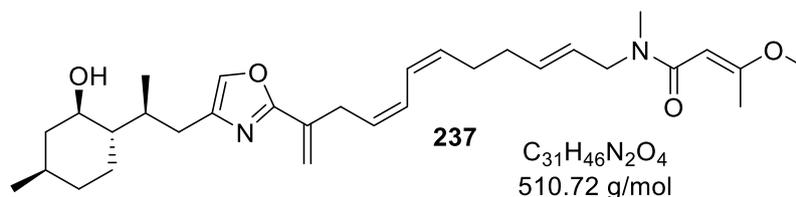
$[\alpha]_D^{20} = -14.0$ (MeOH, $c = 0.5$).

¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 0.12 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.83 – 0.90 (m, 4H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 (td, $J = 12.2, 10.5$ Hz, 1H), 1.11 (qd, $J = 12.6, 12.2, 3.0$ Hz, 1H), 1.23 – 1.29 (m, 1H), 1.47 (dddd, $J = 15.3, 8.8, 6.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.64 – 1.74 (m, 1H), 1.99 (dddd, $J = 12.2, 4.3, 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 2.12 – 2.15 (m, 5H), 2.15 – 2.18 (m, 2H), 2.31 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.50 – 2.56 (m, 1H), 2.59 (ddd, $J = 14.1, 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.41 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 2H), 3.56 – 3.64 (m, 3H), 3.66 (td, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.92 (dq, $J = 6.0, 1.3$ Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.38 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.39 – 5.47 (m, 1H), 5.47 – 5.55 (m, 2H), 5.58 – 5.68 (m, 2H), 5.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.36 – 6.45 (m, 1H), 7.58 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = –4.18, –3.31, 18.33, 18.67, 18.72, 22.65, 24.80, 26.56, 27.52, 28.35, 30.74, 30.97, 32.30, 32.84, 33.32, 35.01, 35.48, 46.59, 49.22, 51.56, 52.48, 55.27, 72.50, 92.20, 116.93, 124.64, 126.11, 126.81, 126.92, 128.66, 132.68, 133.25, 135.87, 136.08, 142.46, 162.12.

HRMS (ESI(+), 6.0 eV): calcd for [M+H]⁺: 625.4395; found: 625.4399.

7.6.1.6. (*E*)-*N*-((2*E*,6*Z*,8*Z*)-11-(4-((*S*)-2-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-Hydroxy-4-methylcyclohexyl)propyl)oxazol-2-yl)dodeca-2,6,8,11-tetraen-1-yl)-3-methoxy-*N*-methylbut-2-enamide (237**)**



To an ice-cooled solution of silyl ether **236** (25.7 mg, 41.1 μmol, 1.00 equiv.) in dry THF (1.7 mL) were added dry pyridine (760 μL) and HF-pyridine (500 μL). The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. Aq. pH 7 buffer solution (8 mL) and EtOAc (6 mL) were added at 0 °C, the layers were separated, the aqueous phase was extracted with

Experimenteller Teil

EtOAc (3x 10 mL). All organic extracts were combined and washed with aq. pH 7 buffer solution (2x 8 mL). Drying over MgSO₄, removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography (CH/EA 1:1) yielded alcohol **237** as a yellow oil (14.6 mg, 24.7 μmol, 53%).

$R_f = 0.12$ (CH/EA 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -33.3$ (MeOH, $c = 0.6$).

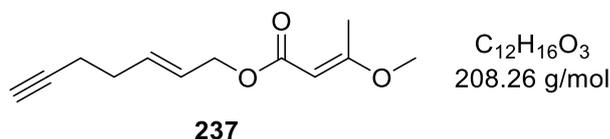
¹H-NMR (700 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 0.81 – 0.88 (m, 1H), 0.89 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 3H), 0.93 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 3H), 0.94 – 1.04 (m, 1H), 1.14 (qd, $J = 12.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.25 (ddt, $J = 12.6, 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 1.43 (dddt, $J = 15.4, 11.9, 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.60 – 1.69 (m, 2H), 1.93 (dtd, $J = 12.1, 3.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.12 – 2.16 (m, 4H), 2.16 – 2.18 (m, 1H), 2.27 – 2.33 (m, 2H), 2.36 (dddd, $J = 9.2, 6.7, 4.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 14.0, 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 2.77 – 2.87 (m, 5H), 2.95 (s, 1H), 3.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.45 (td, $J = 10.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 20.6$ Hz, 0H), 3.60 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.91 – 3.95 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.39 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.40 – 5.50 (m, 1H), 5.49 – 5.55 (m, 1H), 5.57 – 5.68 (m, 2H), 5.91 (dd, $J = 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.42 (ddt, $J = 9.2, 3.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, d₆-acetone): δ [ppm] = 17.69, 18.72, 22.63, 26.61, 27.96, 30.31, 31.02, 32.40, 32.83, 33.02, 33.21, 35.07, 35.66, 46.40, 49.26, 50.35, 52.45, 54.97, 55.28, 71.04, 92.20, 117.16, 124.66, 126.87, 127.26, 128.54, 128.66, 132.64, 132.75, 133.25, 135.79, 135.98, 142.81, 162.09, 167.39, 167.49.

HRMS (ESI +), 6.0 eV): calcd for [M+H]⁺: 511.3530; found: 511.43531.

7.6.2. Modifikation der Ostseite

7.6.2.1. (E)-Hept-2-en-6-yn-1-yl (E)-3-methoxybut-2-enoate (238)



NaH (60 wt% in paraffin liquid, 33 mg, 820 μmol, 1.20 equiv.) was added in portions to a stirring solution of carboxylic acid **64** (79.4 mg, 683 μmol, 1.00 equiv.) in dry DMF (1.5 mL) at 0 °C and stirred for 1 h. A solution of bromide **210** (130 mg, 751 μmol, 1.10 equiv.) in dry DMF (380 μL) was added. The suspension was allowed to warm to r.t. and stirred for 21 h. Water (2 mL) was carefully added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x 3 mL). All organic phases were combined and washed with brine

(3 mL). Drying over MgSO_4 , removal of the solvent *in vacuo* and purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 19:1) yielded ester **238** as a yellowish liquid (94.6 mg, 454 μmol , 66%).

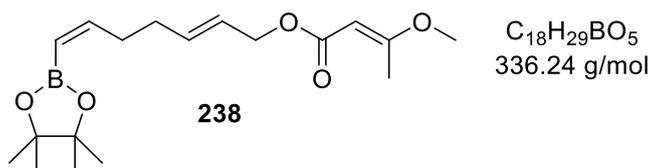
$R_f = 0.24$ (CH/EA 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 2.24 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.25 – 2.28 (m, 4H), 2.34 – 2.37 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.51 (dt, $J = 6.2, 1.0$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.64 – 5.74 (m, 1H), 5.77 – 5.90 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 18.73, 18.84, 32.02, 55.99, 64.13, 70.31, 84.18, 91.27, 127.14, 133.58, 167.70, 173.69.

HRMS (ESI (+), 6.0 eV): calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 209.1172; found: 209.1171.

7.6.2.2. (2E,6Z)-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hepta-2,6-dien-1-yl-(E)-3-methoxybut-2-enoate (239)



P^iPr_3 (13 μL , 66.6 μmol , 0.14 equiv.), NEt_3 (330 μL , 2.38 mmol, 5.00 equiv.) and Pinacolborane (70 μL , 476 μmol , 1.00 equiv.) were added to a stirring solution of $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (7.05 mg, 14.3 μmol , 0.03 equiv.) in dry cyclohexane (1.3 mL) at room temperature and stirred for 0.5 h. A solution of alkyne **237** (114 mg, 547 μmol , 1.15 equiv.) in dry cyclohexane (1.3 mL) was added and the reaction was allowed to stir for 3 h. MeOH (0.2 mL) was added and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography over silica gel (CH/EA 19:1) yielded vinyl boronate **238** as a green oil (101 mg, 300 μmol , 63%, $Z:E > 9:1$).

$R_f = 0.17$ (CH/EA, 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 2.08 – 2.19 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.50 (qd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.49 (dq, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.30 (dt, $J = 13.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.62 (dtt, $J = 15.4, 6.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.79 (dtt, $J = 14.8, 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.41 (dt, $J = 14.0, 7.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, d_6 -acetone): δ [ppm] = 18.83, 20.42, 25.16, 32.22, 32.86, 55.97, 64.36, 83.52, 91.34, 126.24, 135.10, 154.24, 167.72, 173.59.

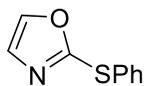
HRMS (APCI (+), 5.0 eV): calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.2180; found: 337.218.

8. Spektrenanhang

– NMR-Spektren beginnen auf der nächsten Seite –

Spektrenanhang

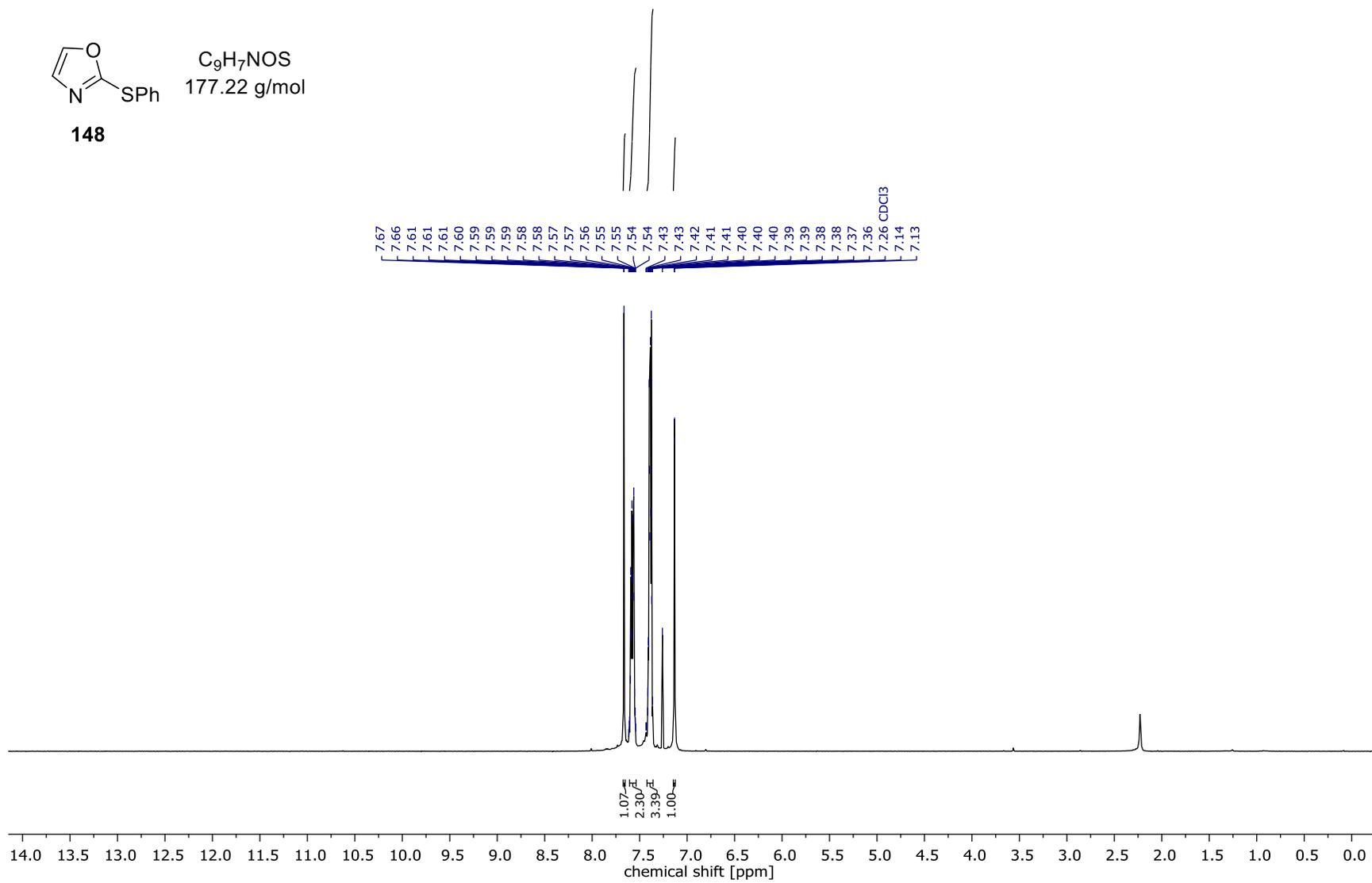
1H-NMR, 300.13 MHz,
CDCl3



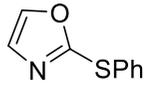
C₉H₇NOS
177.22 g/mol

148

Spektrenanhang



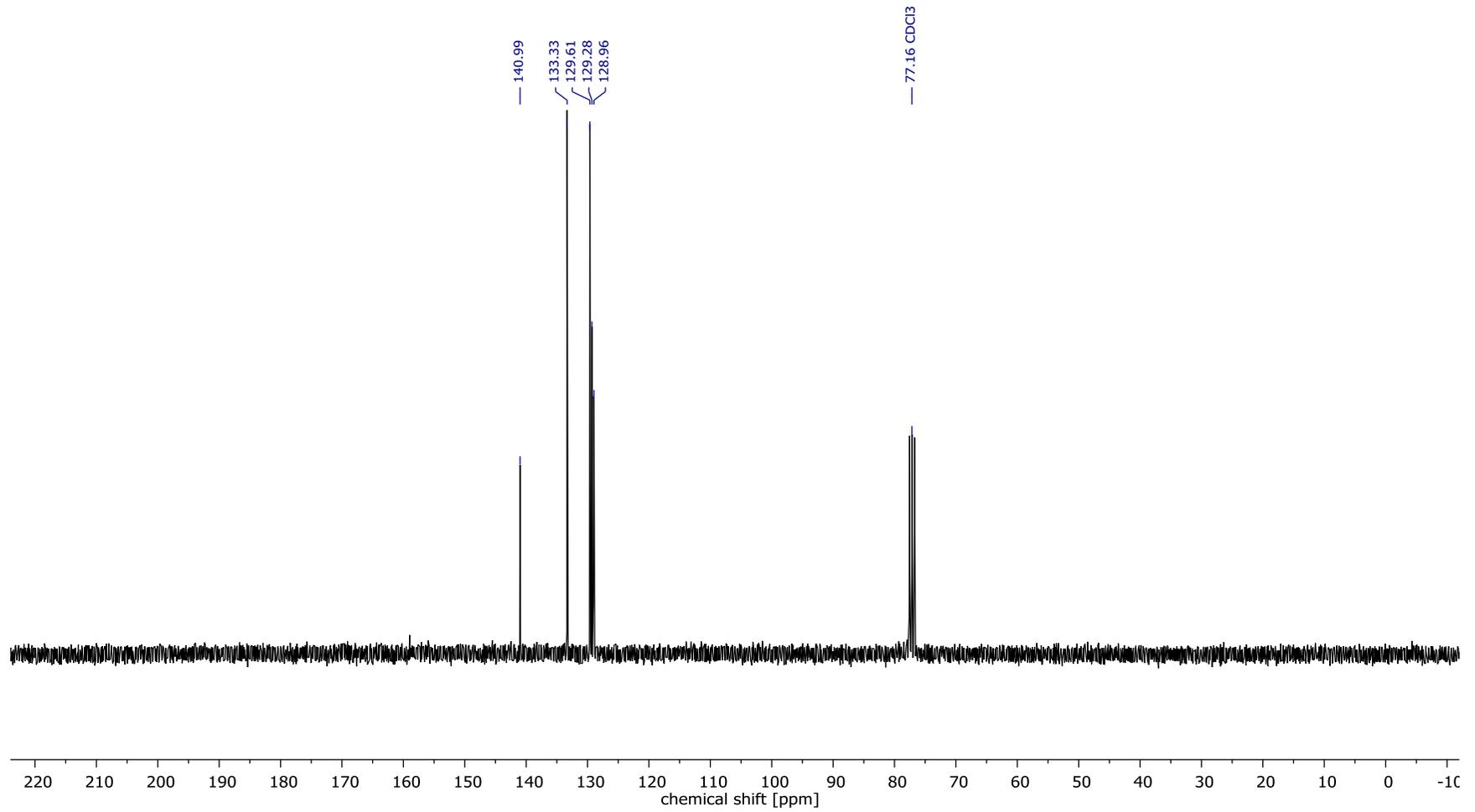
¹³C-NMR, 75.48 MHz,
CDCl₃



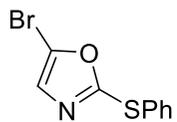
C₉H₇NOS
177.22 g/mol

148

Spektrenanhang

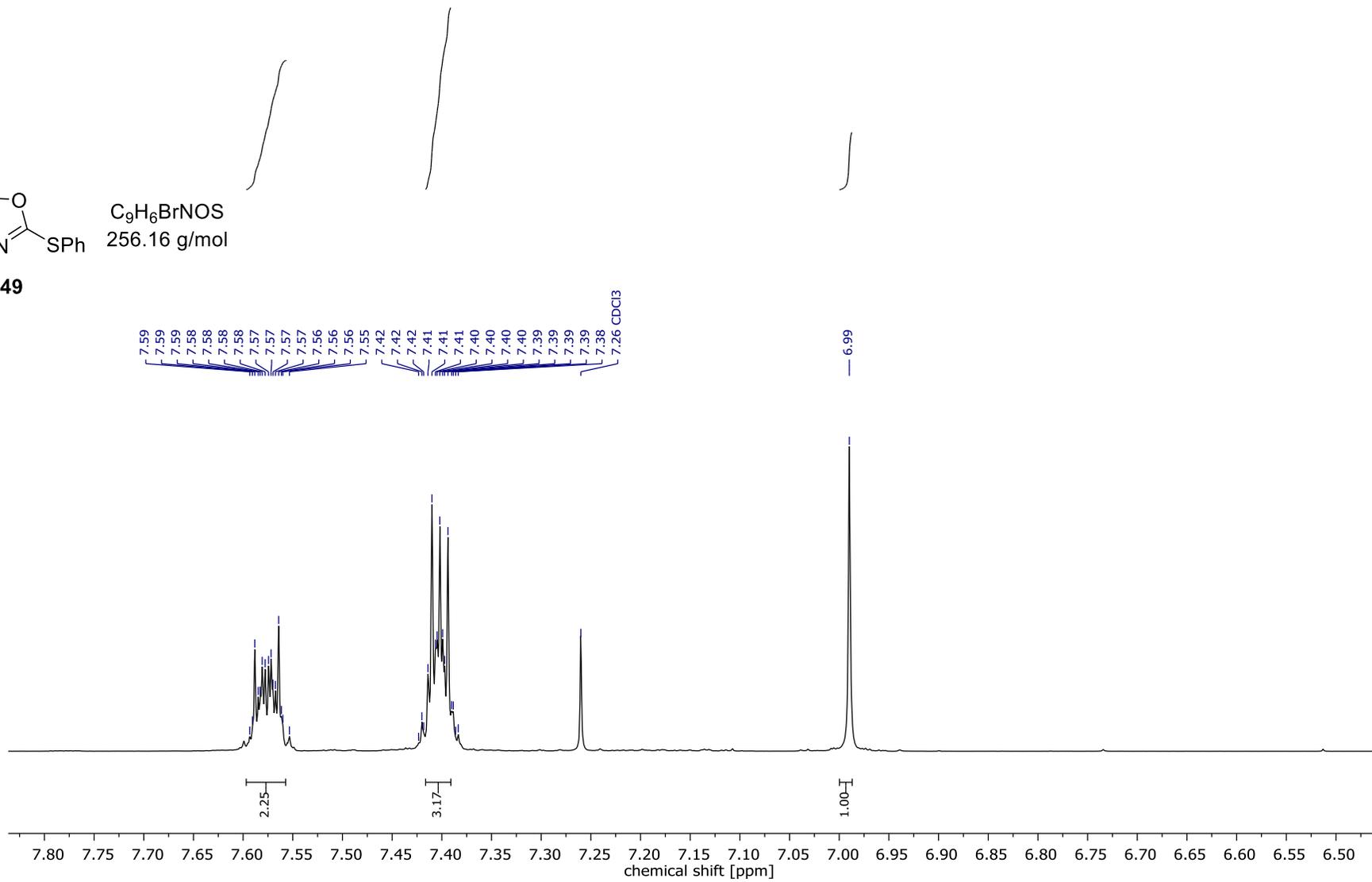


¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃

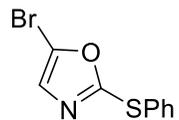


C₉H₆BrNOS
256.16 g/mol

149

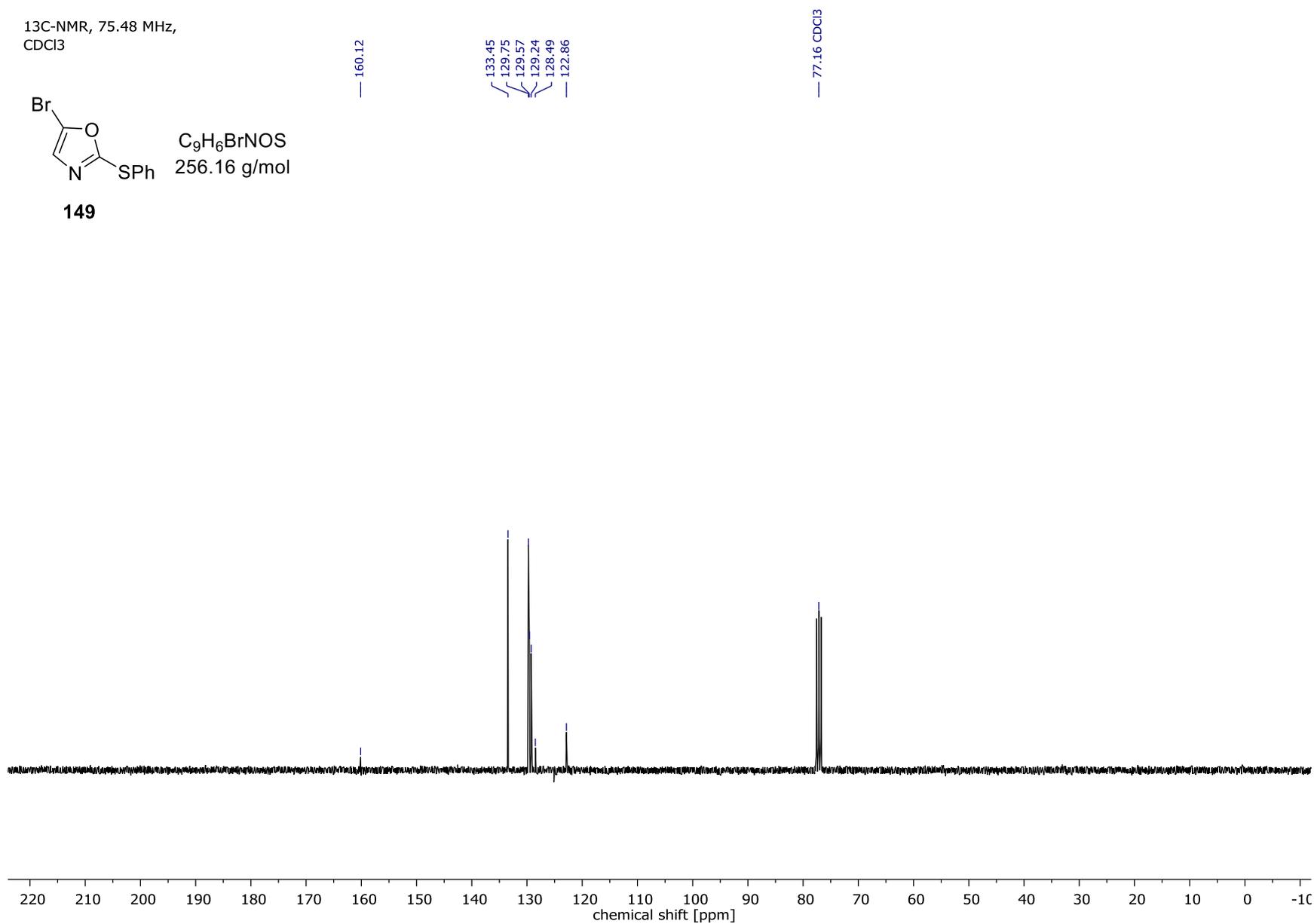


¹³C-NMR, 75.48 MHz,
CDCl₃



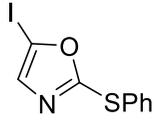
C₉H₆BrNOS
256.16 g/mol

149



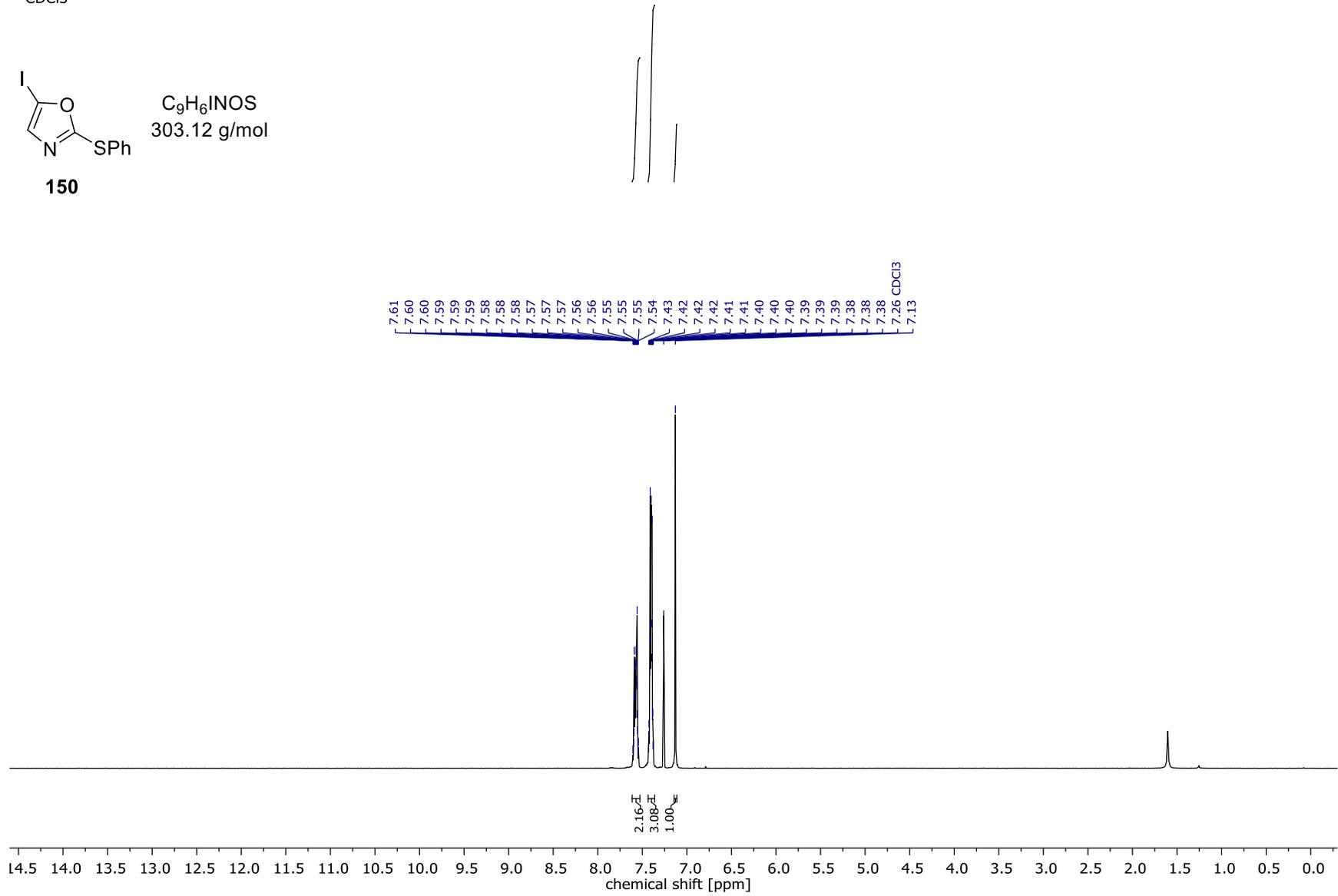
Spektrenanhang

¹H-NMR, 300.13 MHz,
CDCl₃

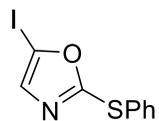


150

C₉H₆INOS
303.12 g/mol



¹³C-NMR, 75.48 MHz,
CDCl₃



C₉H₆INOS
303.12 g/mol

150

— 163.03

— 137.56

— 133.47

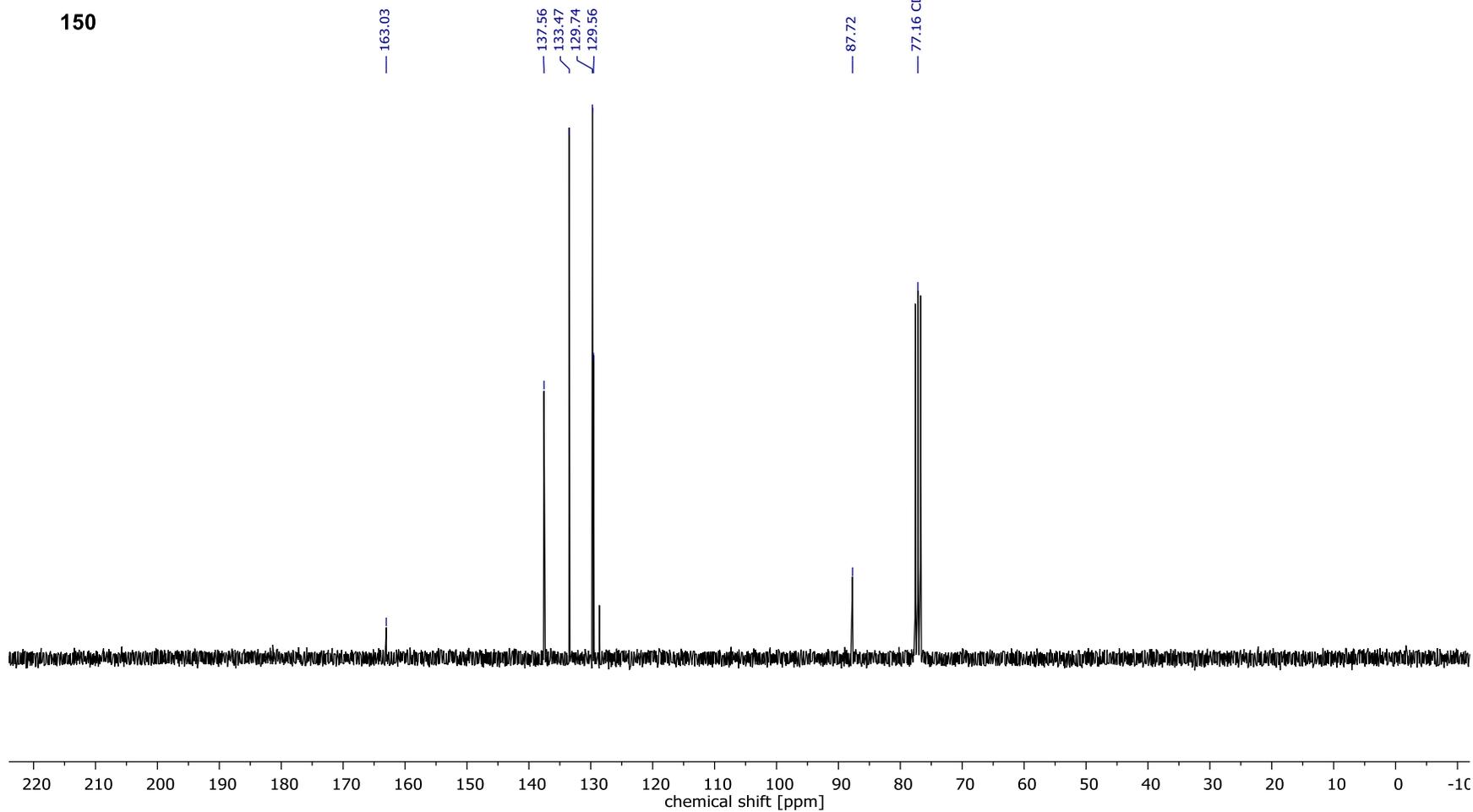
— 129.74

— 129.56

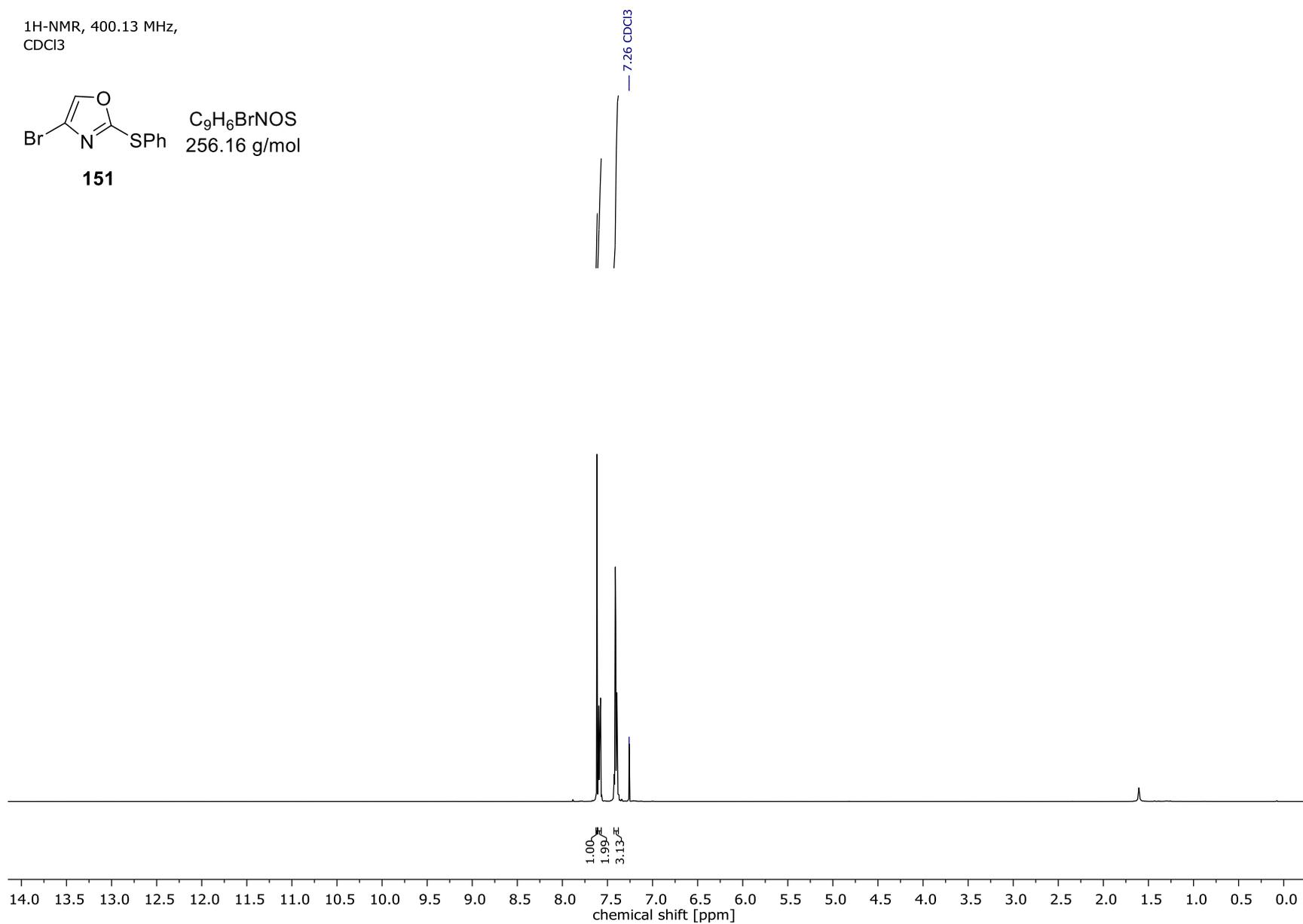
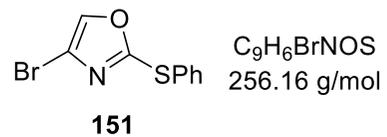
— 87.72

— 77.16 CDCl₃

Spektrenanhang

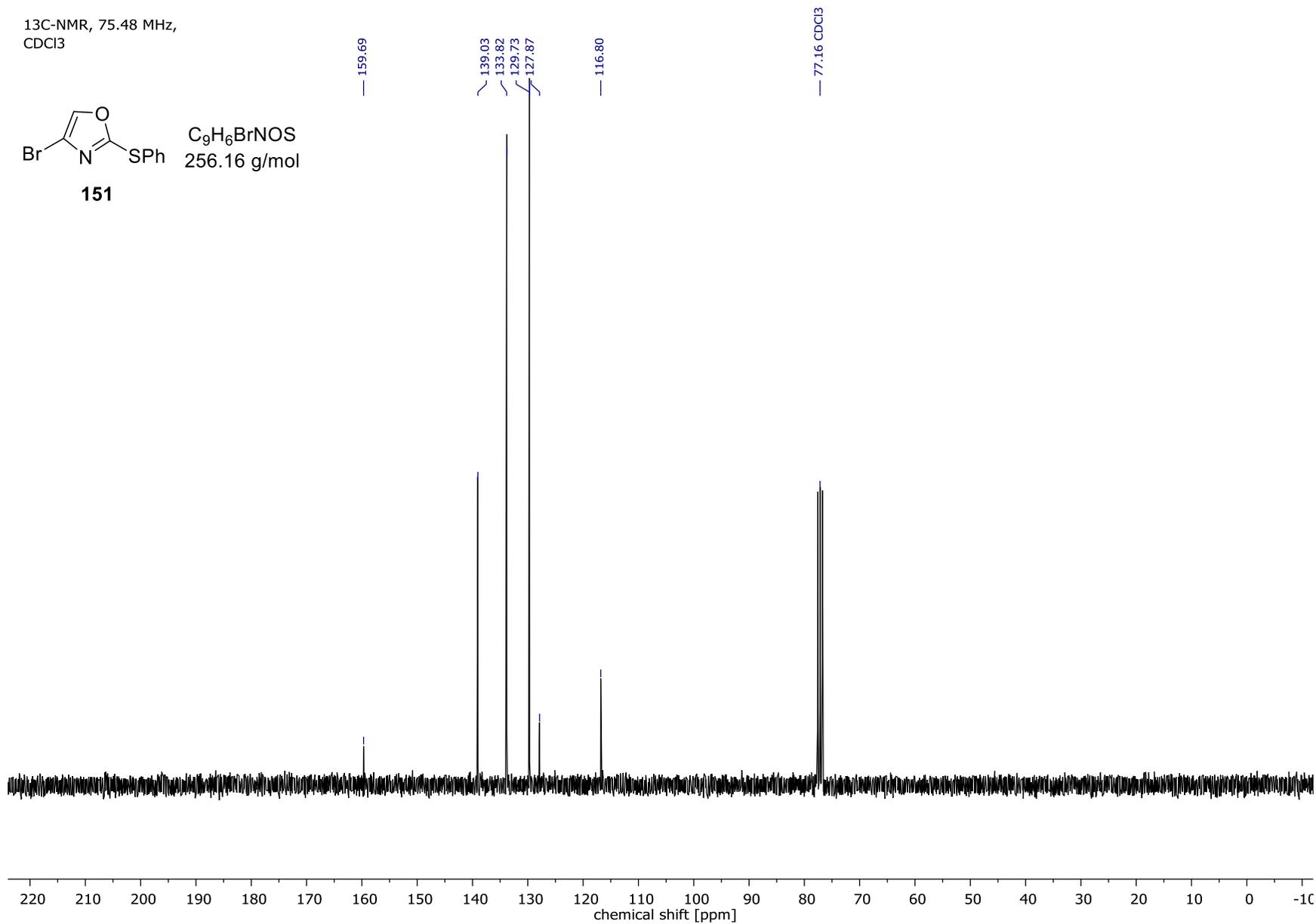
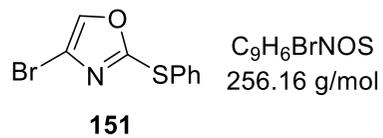


¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃

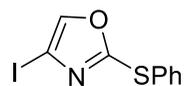


Spektrenanhang

¹³C-NMR, 75.48 MHz,
CDCl₃

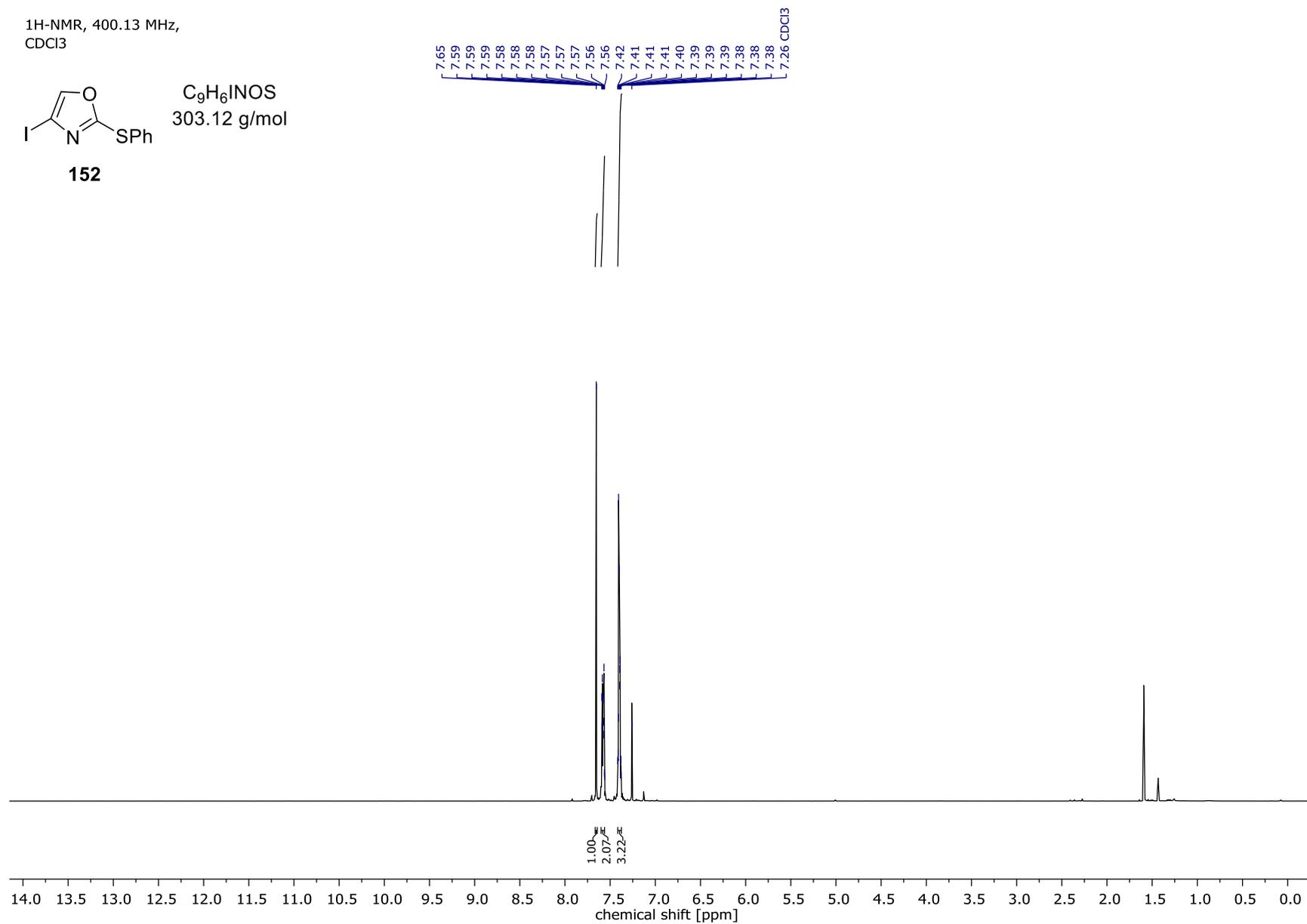


¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃

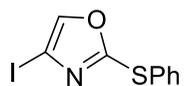


152

C₉H₆INOS
303.12 g/mol



¹³C-NMR, 100.63 MHz,
CDCl₃

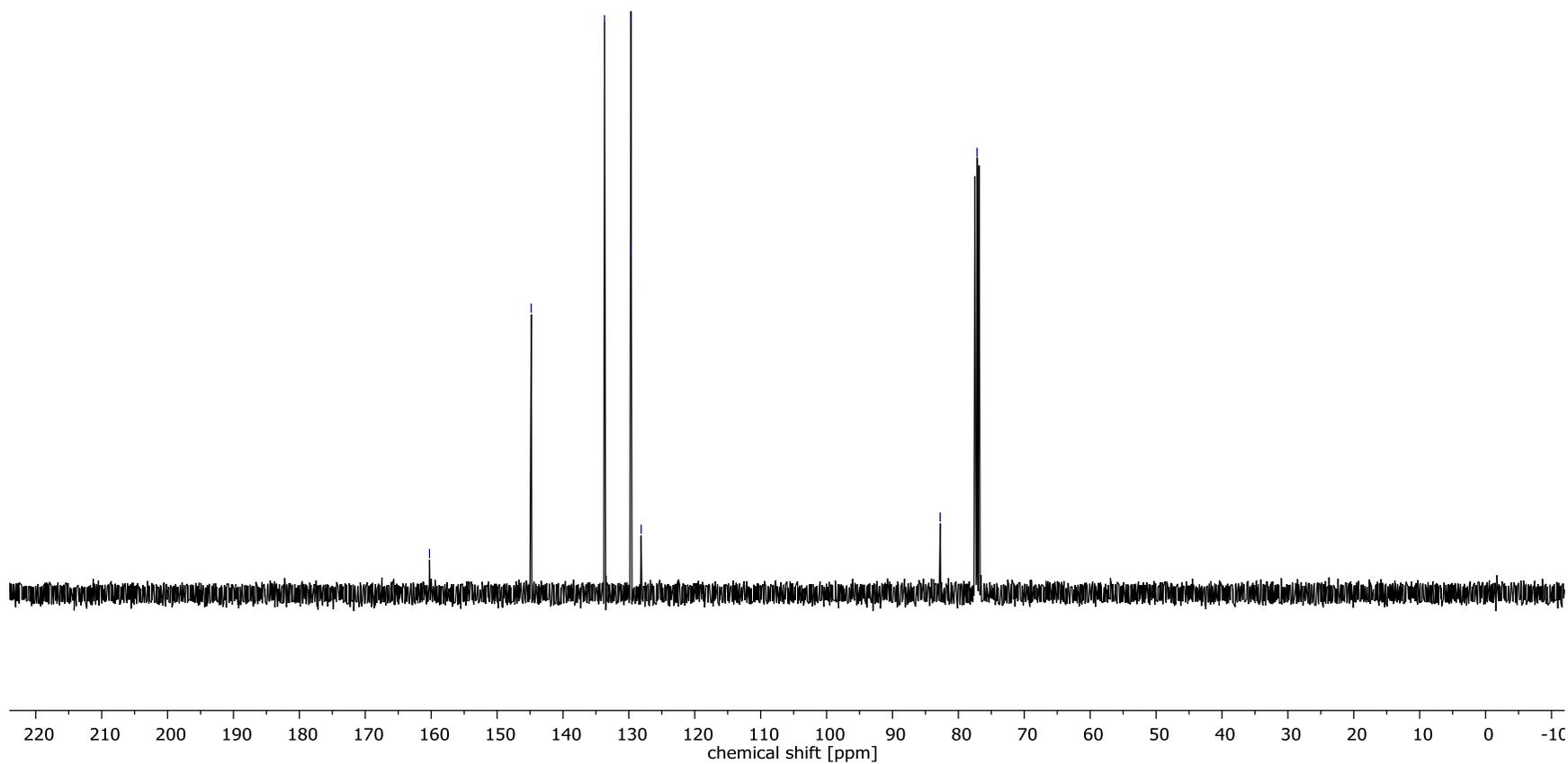


C₉H₆INOS
303.12 g/mol

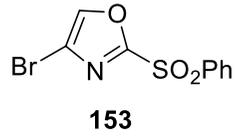
152

— 160.25
— 144.82
— 133.69
— 129.71
— 129.63
— 128.14

— 82.76
— 77.16 CDCl₃

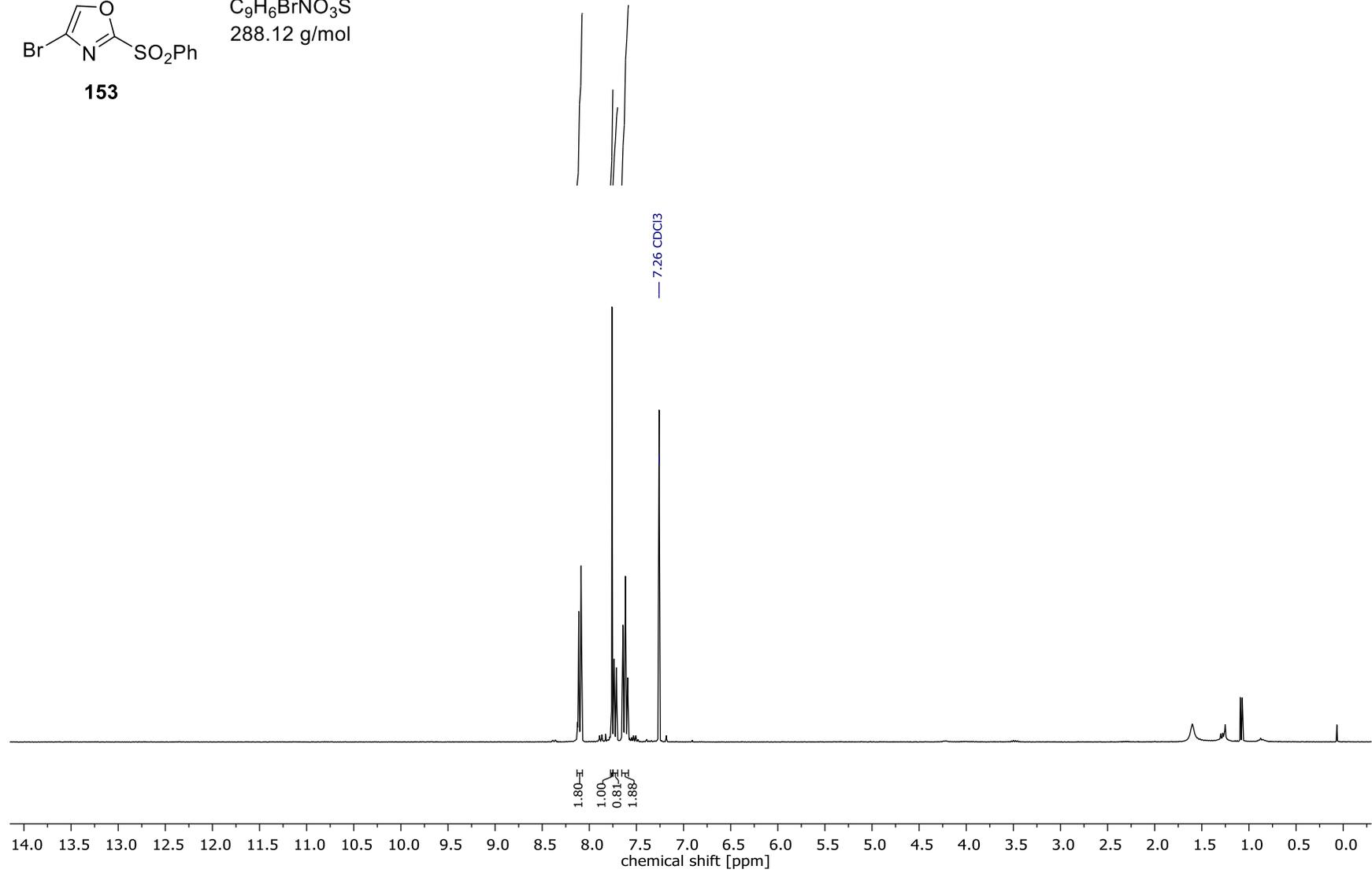


¹H-NMR, 300.13 MHz,
CDCl₃



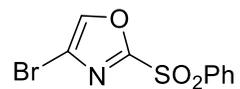
C₉H₆BrNO₃S
288.12 g/mol

Spektrenanhang



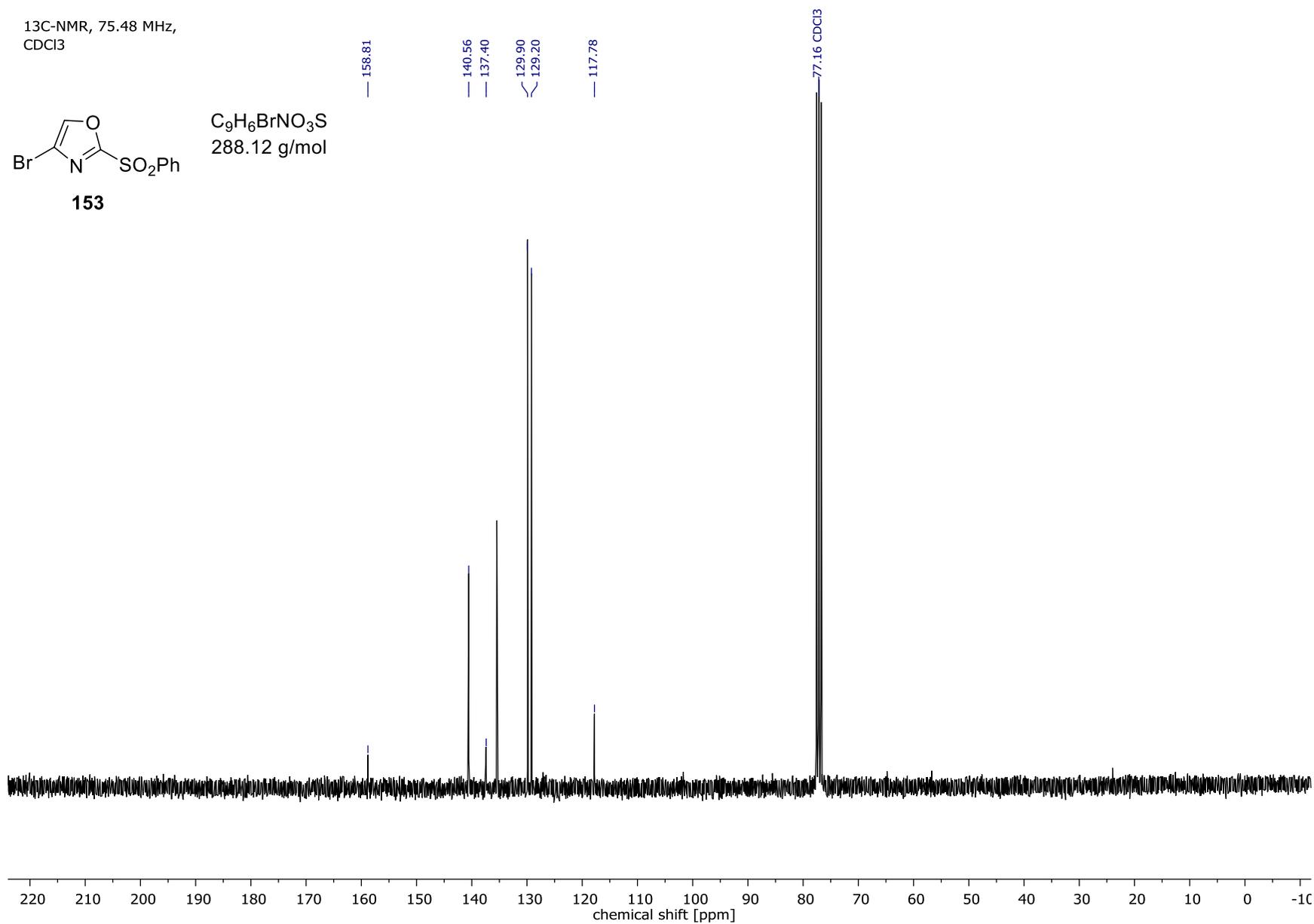
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 75.48 MHz,
CDCl₃



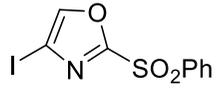
153

C₉H₆BrNO₃S
288.12 g/mol



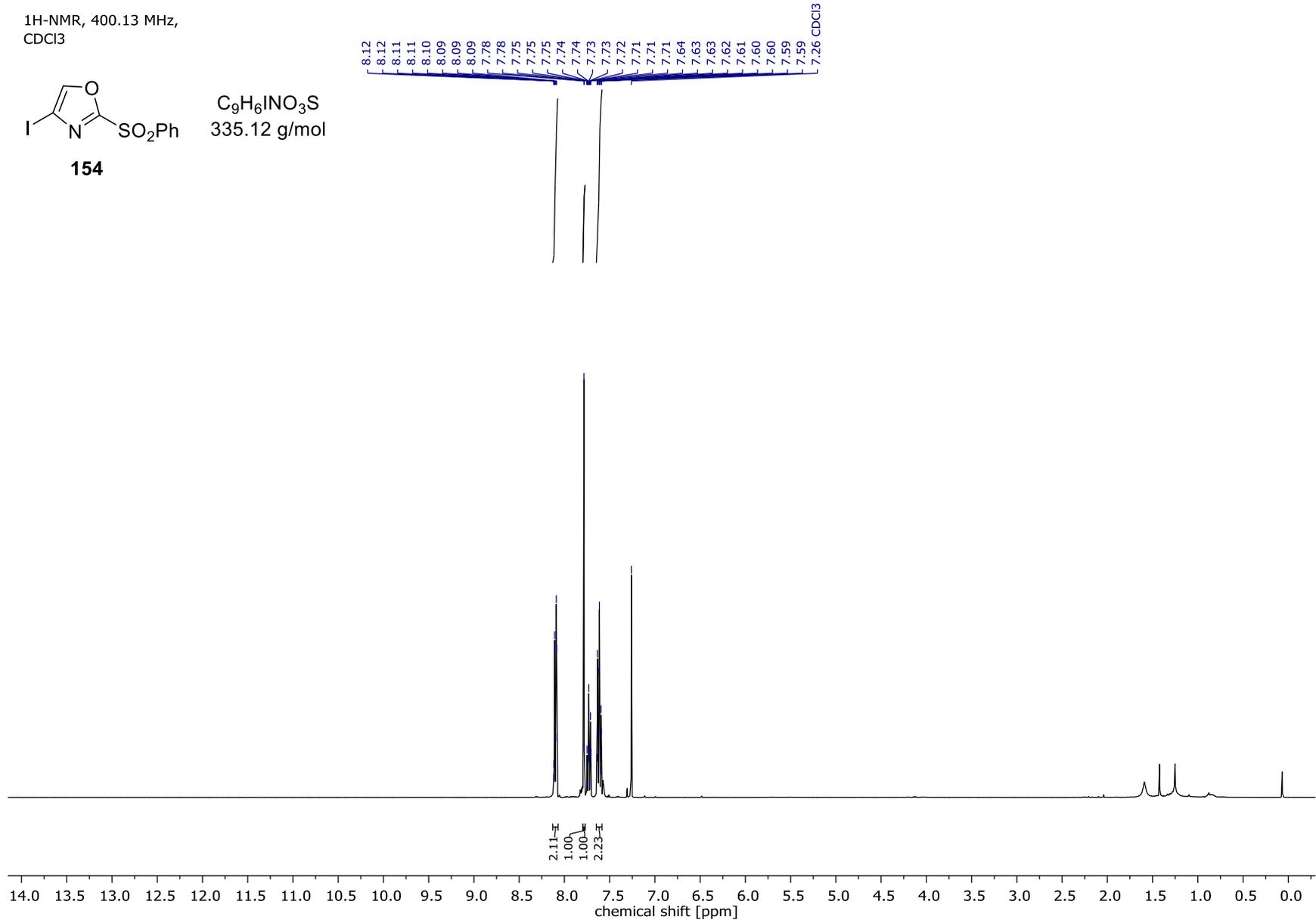
Spektrenanhang

¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃



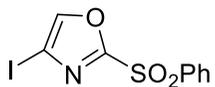
154

C₉H₆INO₃S
335.12 g/mol



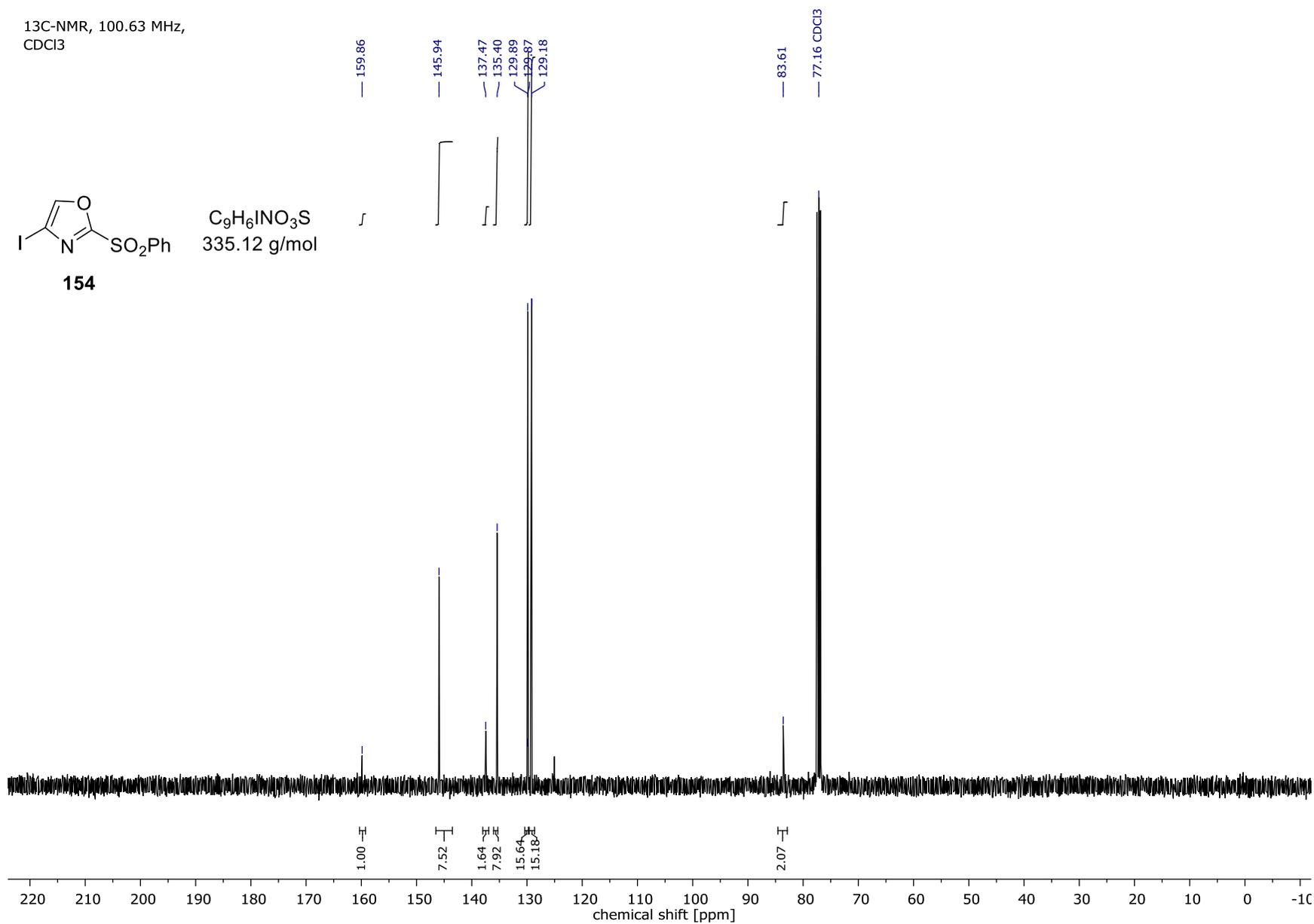
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 100.63 MHz,
CDCl₃



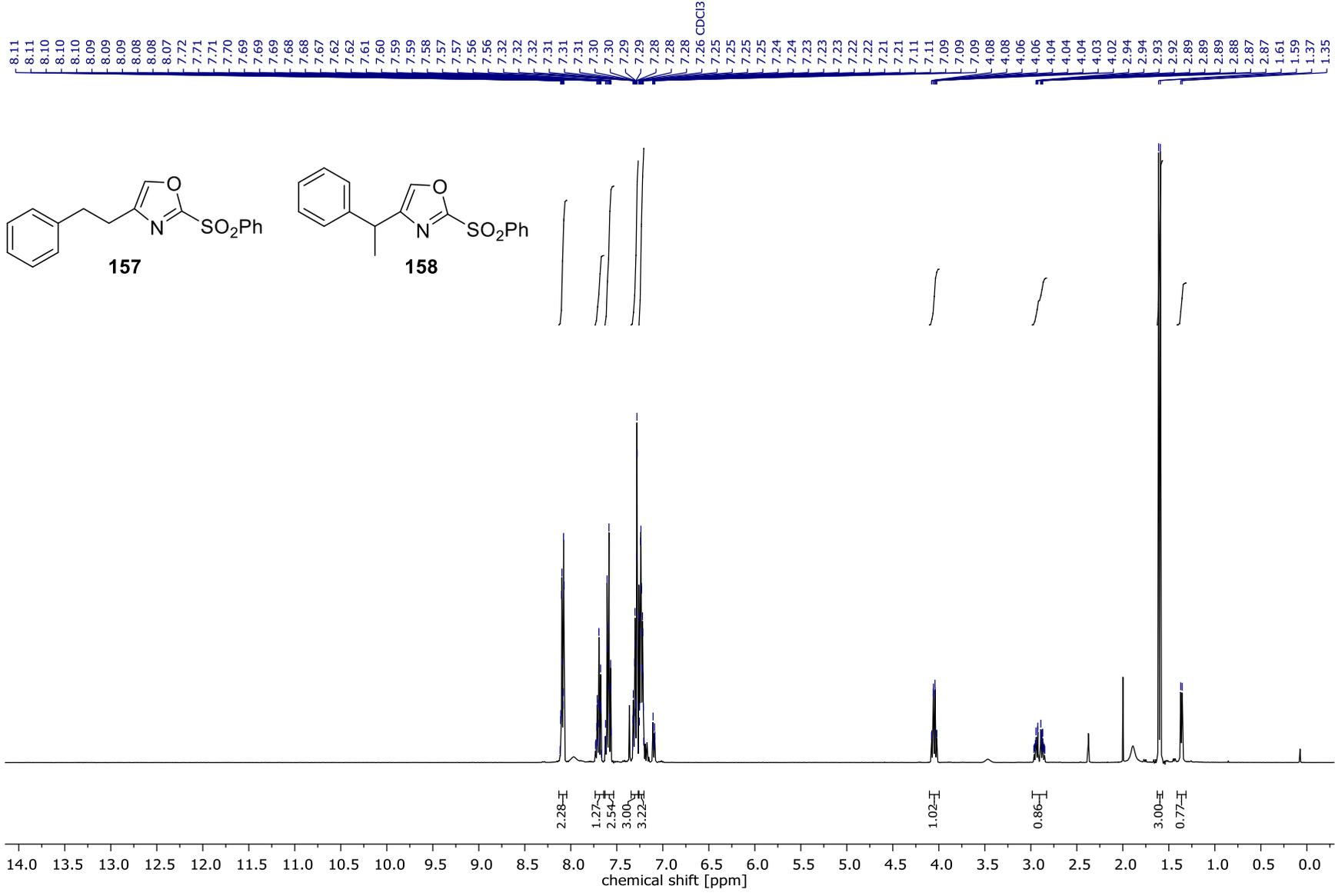
154

C₉H₆INO₃S
335.12 g/mol



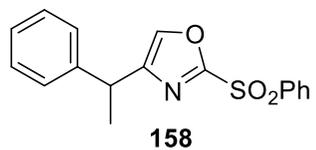
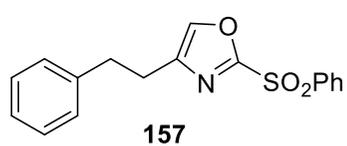
Spektralanhang

¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃



Spektrenanhang

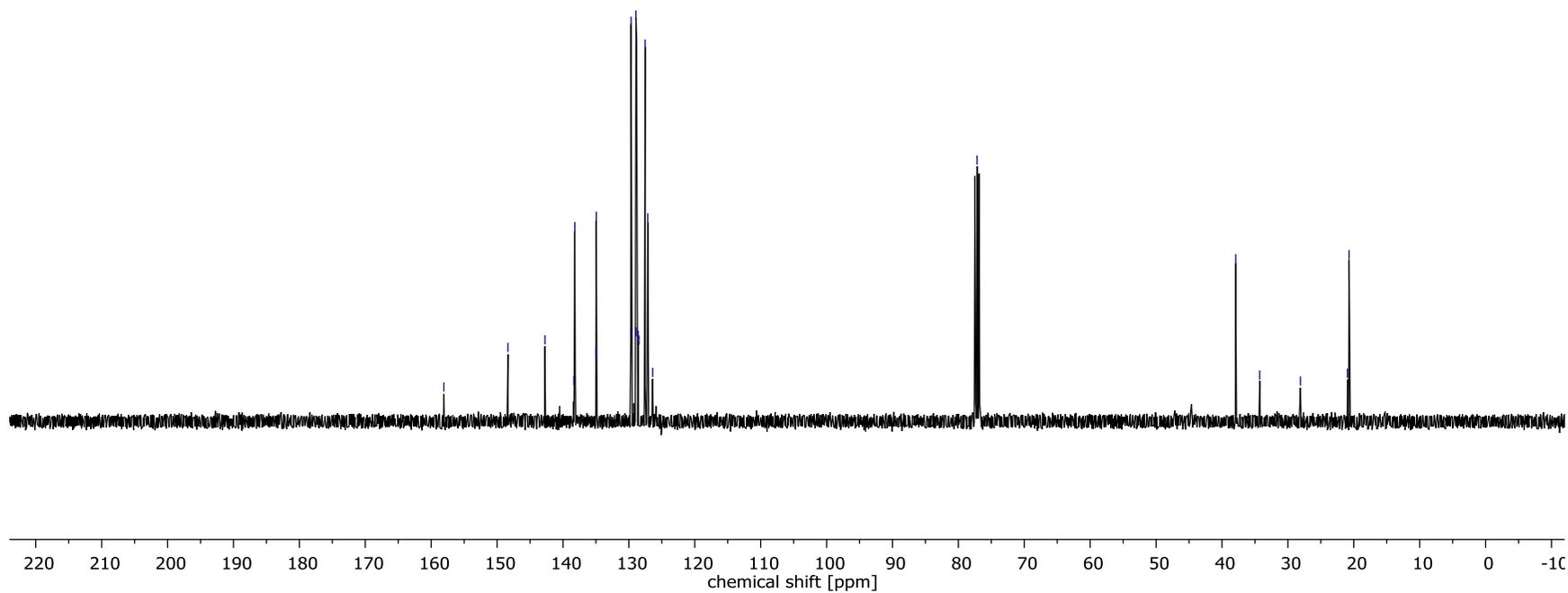
¹³C-NMR, 100.63 MHz,
CDCl₃



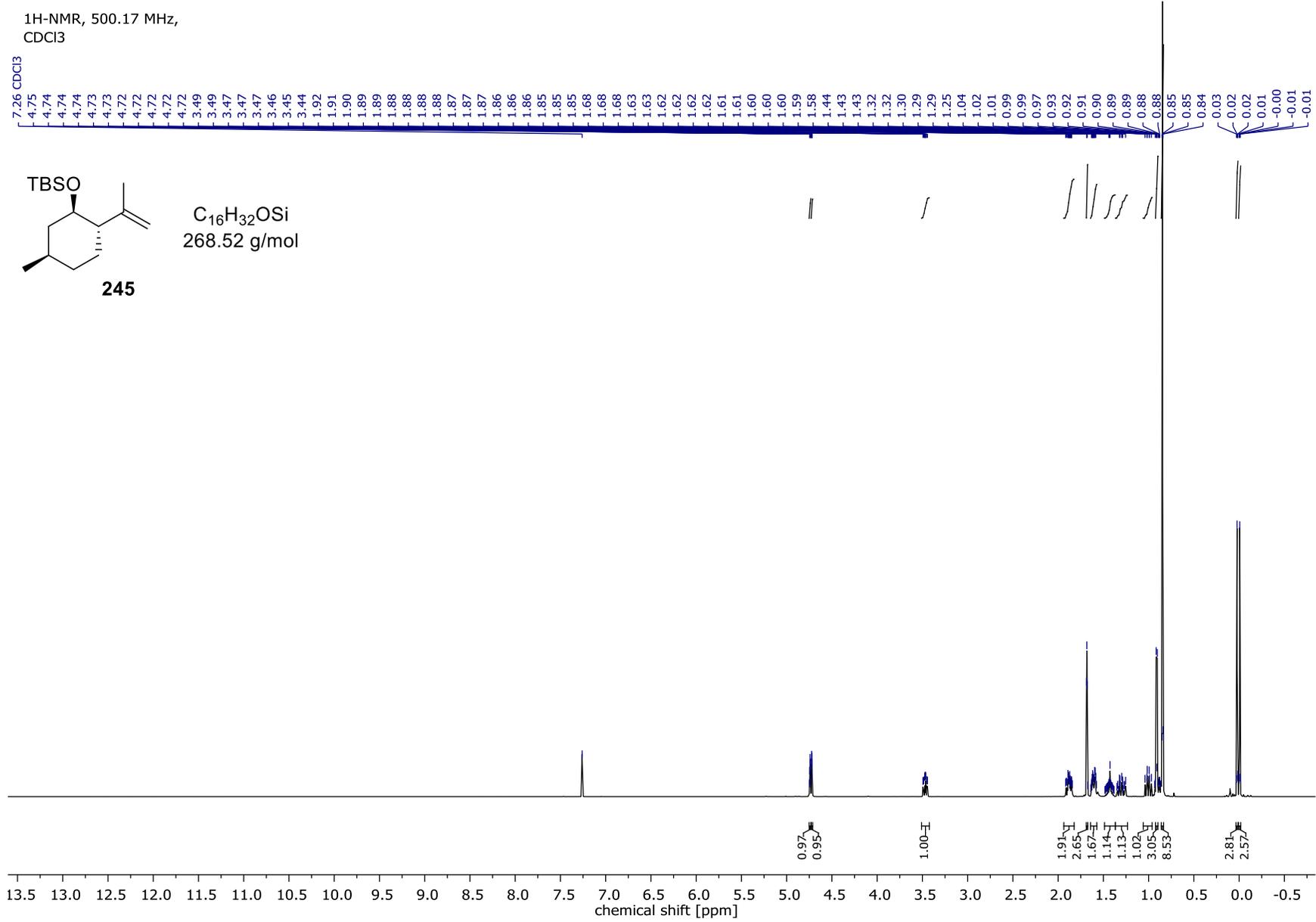
158.07
148.35
142.73
138.36
138.21
134.96
134.95
129.71
129.67
128.93
128.88
128.82
128.59
128.47
127.53
127.13
126.39

77.16 CDCl₃

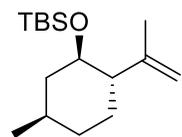
37.91
34.27
28.10
20.96
20.71



Spektrenanhang

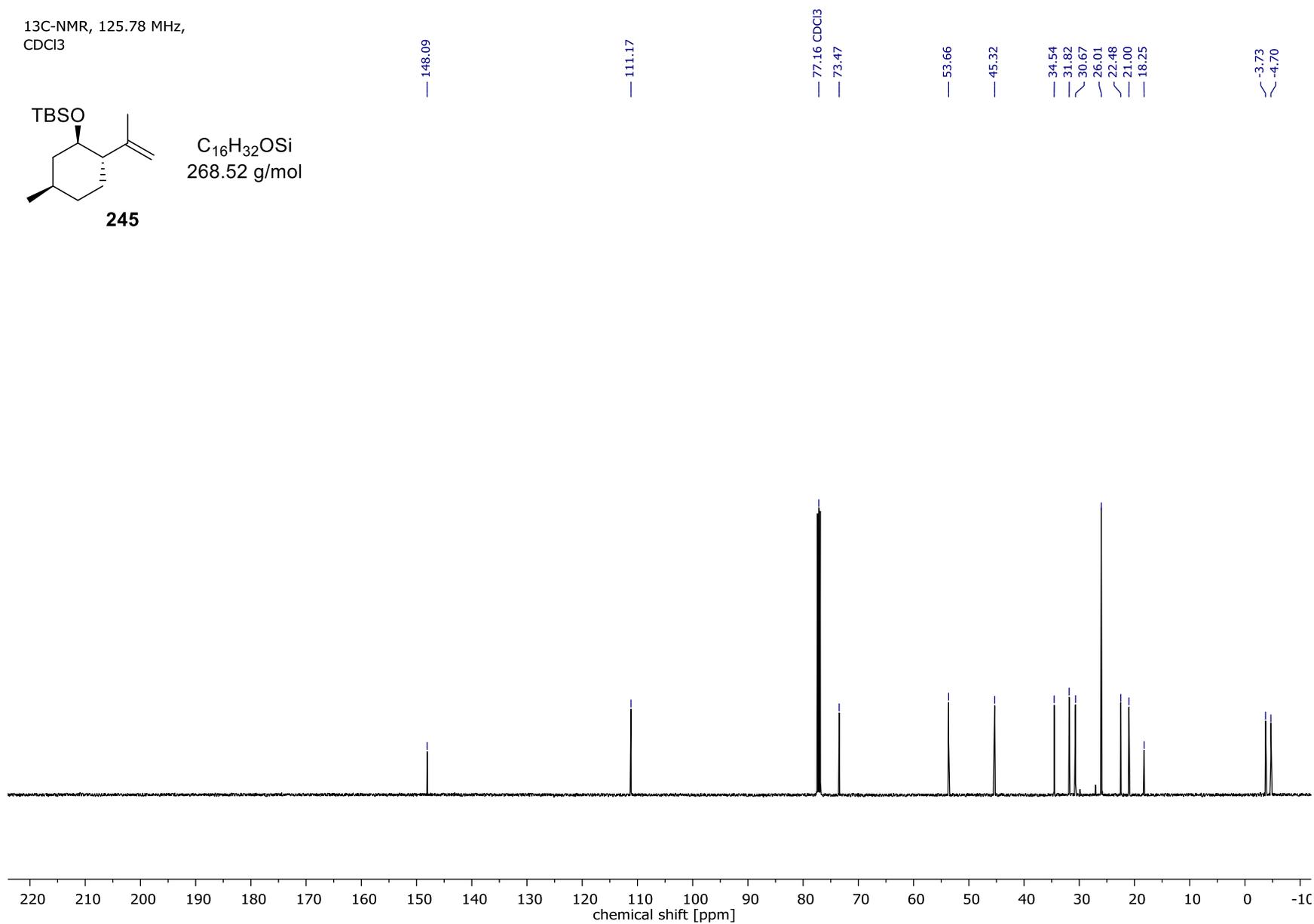


13C-NMR, 125.78 MHz,
CDCl3

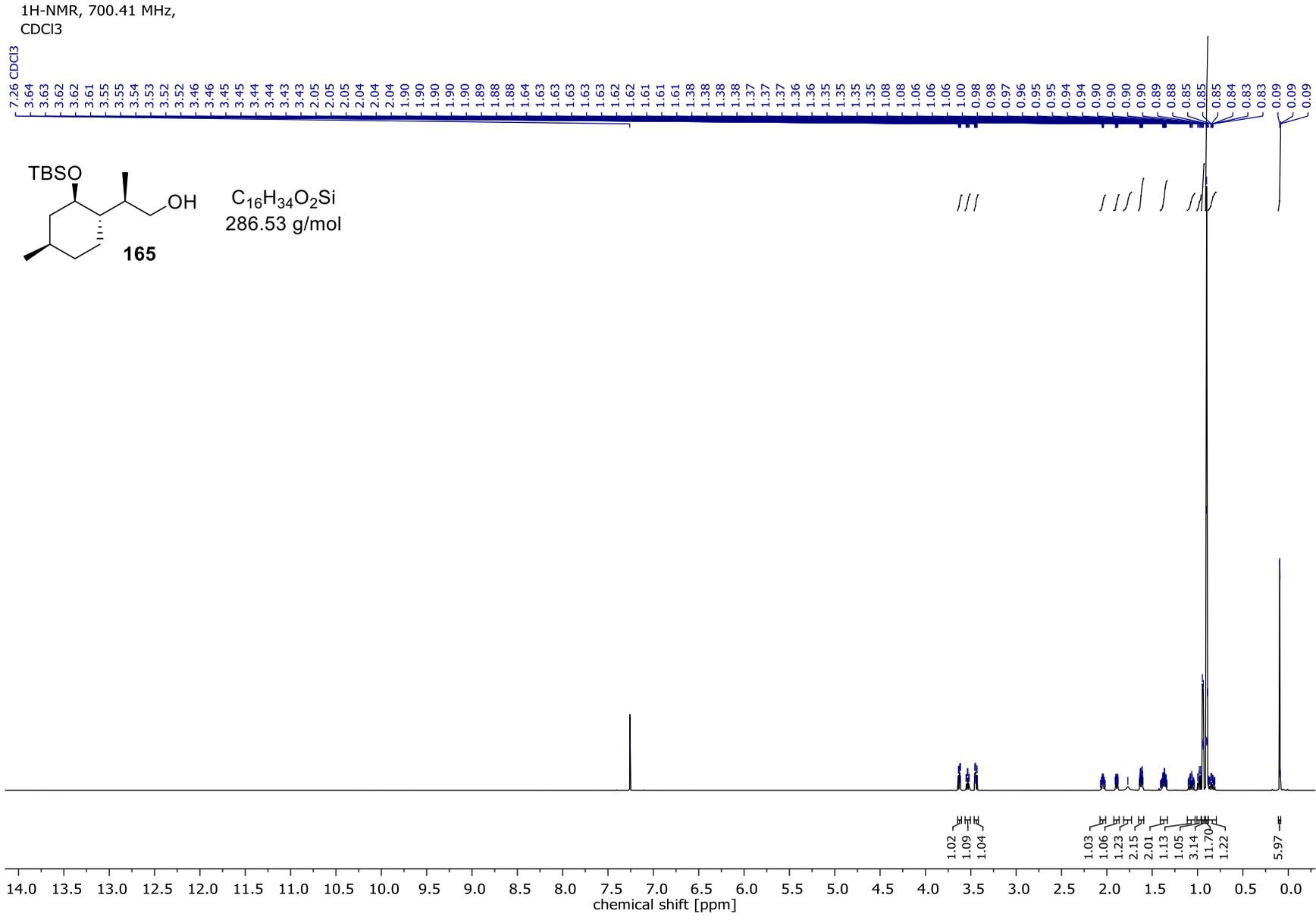


245

C₁₆H₃₂OSi
268.52 g/mol

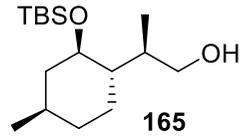


Spektrenanhang

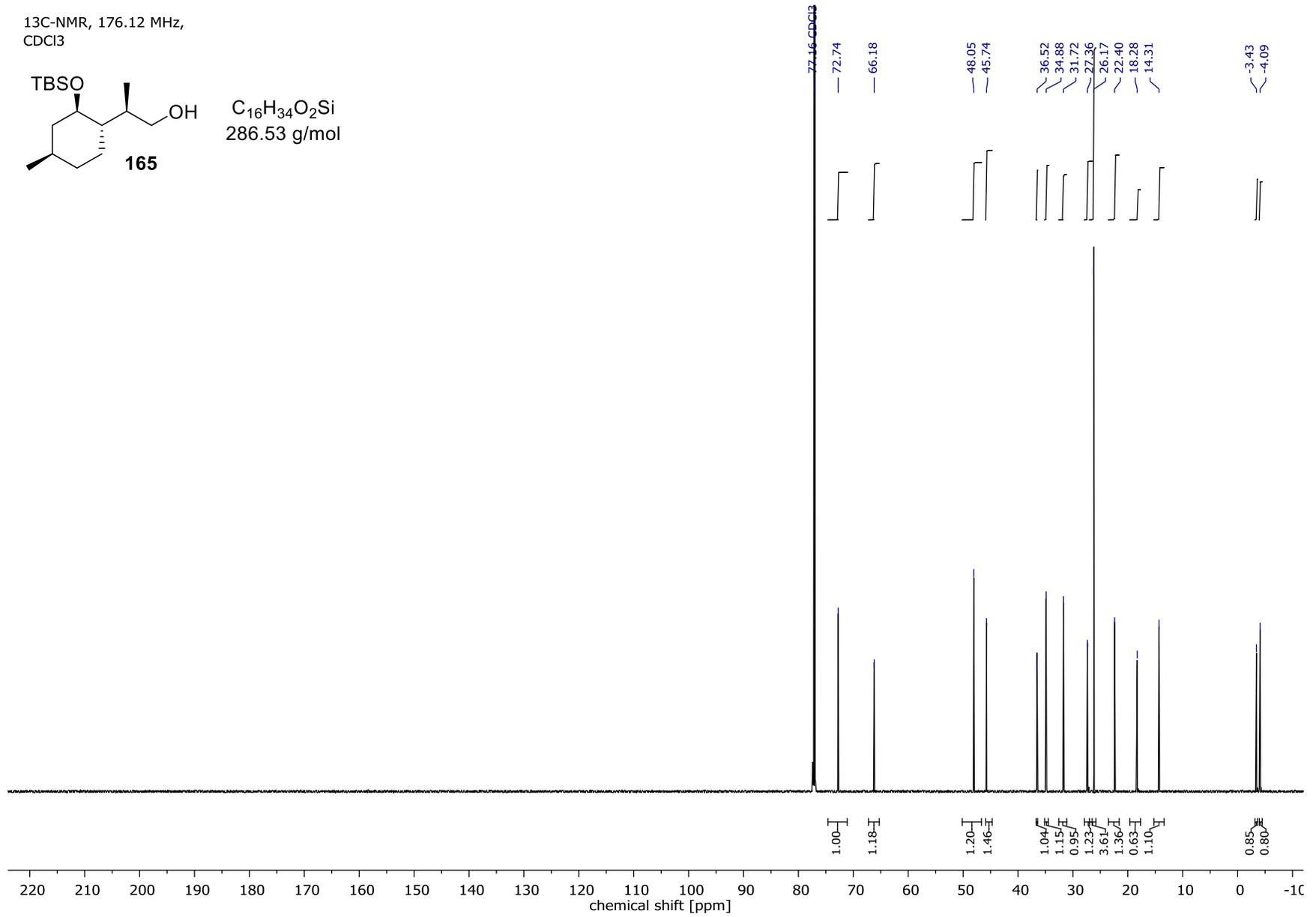


Spektrenanhang

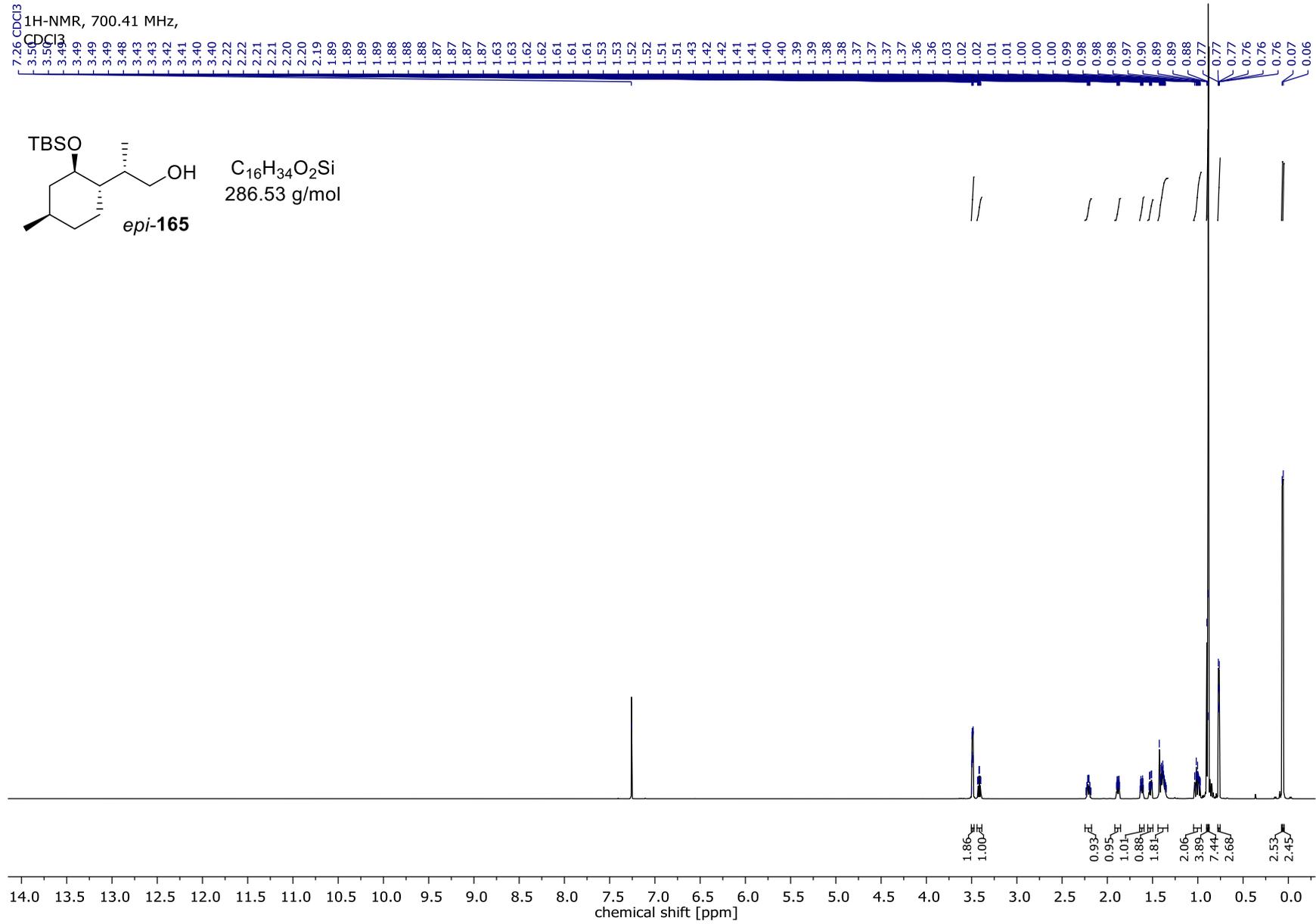
¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃



C₁₆H₃₄O₂Si
286.53 g/mol

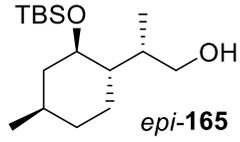


Spektrenanhang

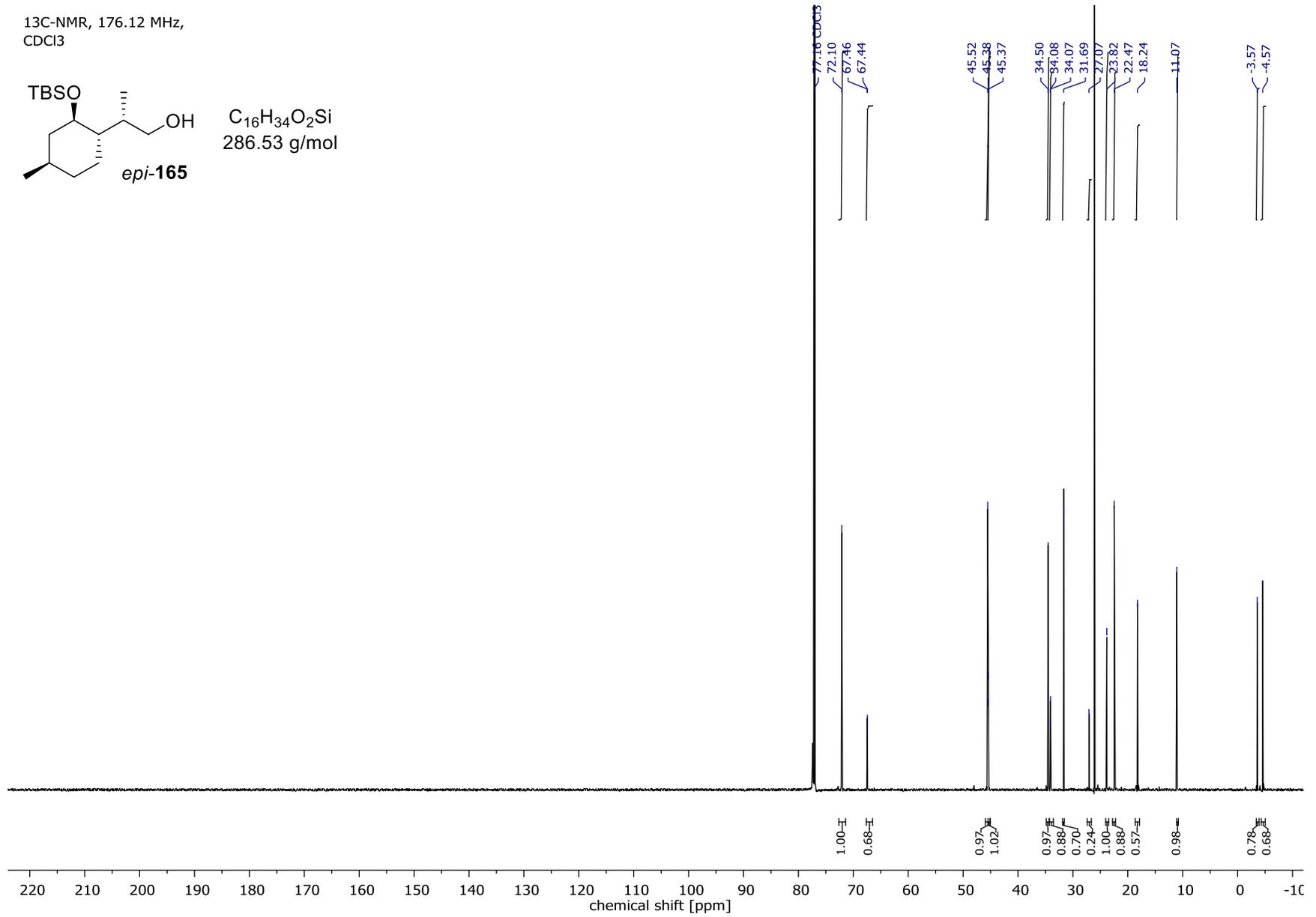


Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃

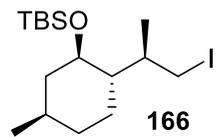


C₁₆H₃₄O₂Si
286.53 g/mol

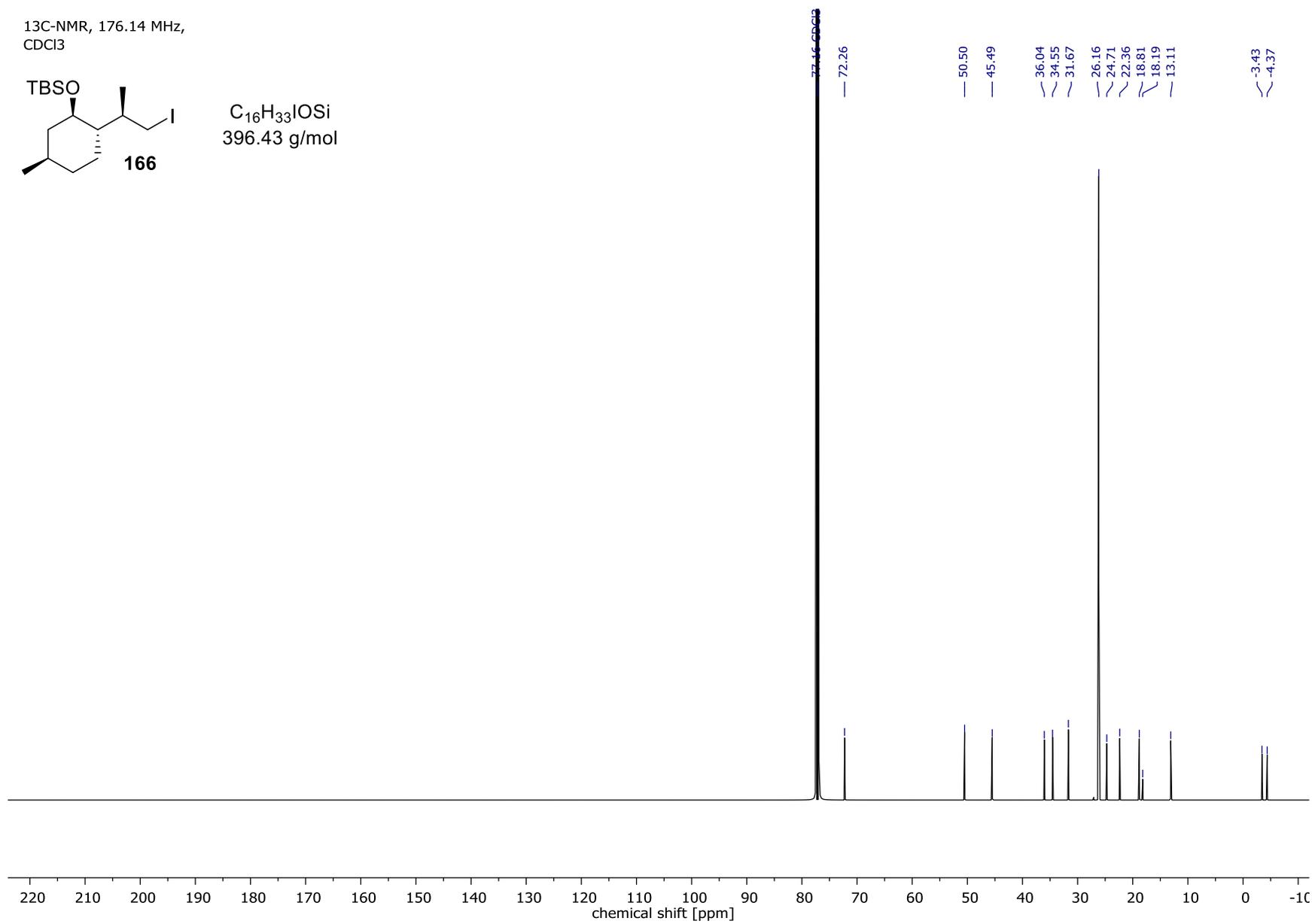


Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.14 MHz,
CDCl₃

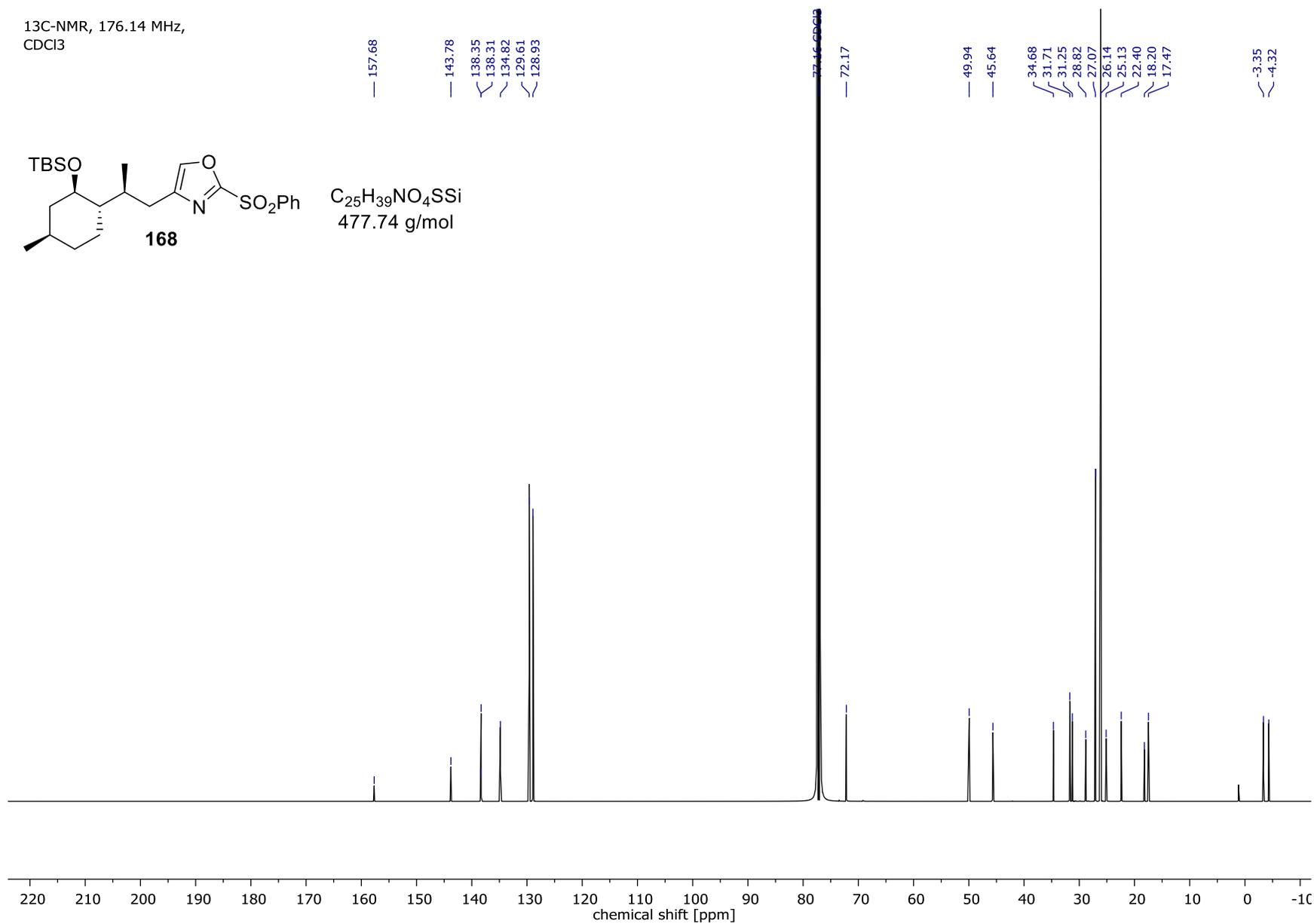
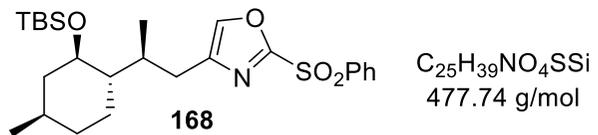


C₁₆H₃₃IOSi
396.43 g/mol

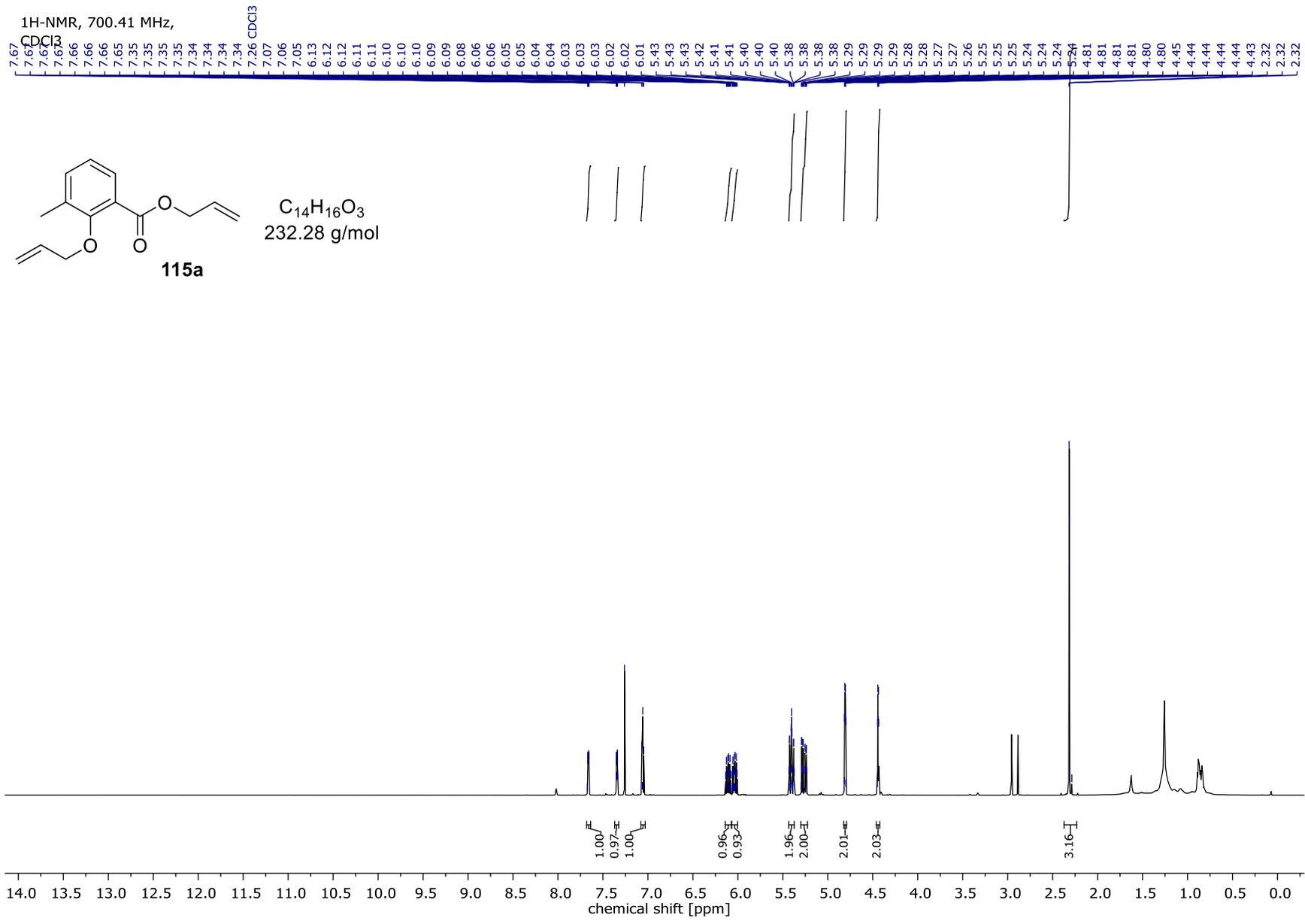


Spektrenanhang

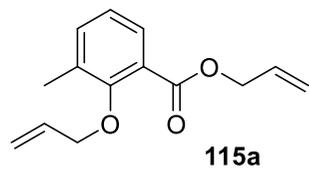
¹³C-NMR, 176.14 MHz,
CDCl₃



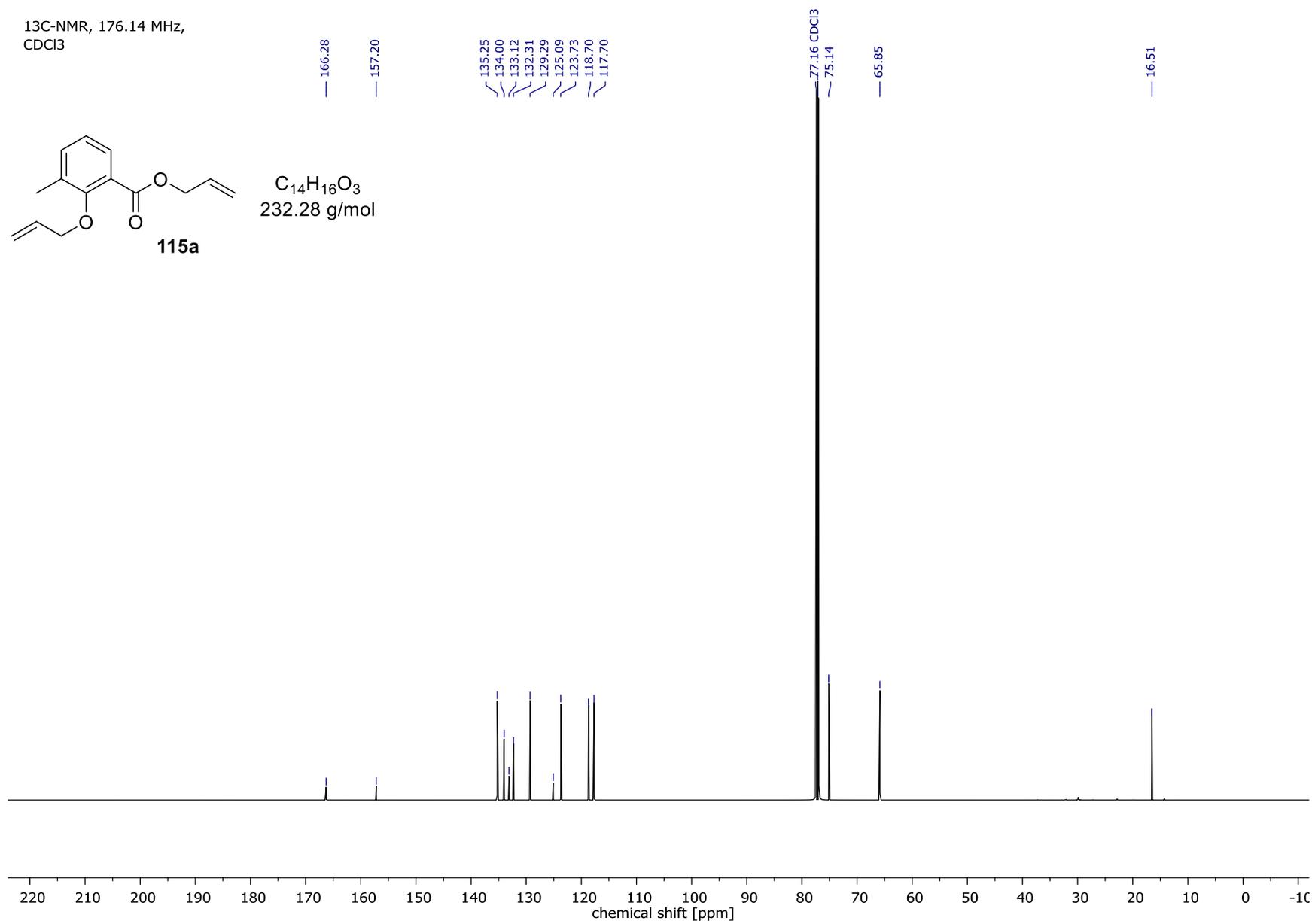
Spektrenanhang



¹³C-NMR, 176.14 MHz,
CDCl₃

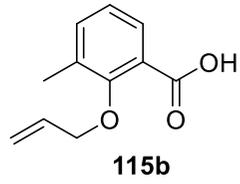


C₁₄H₁₆O₃
232.28 g/mol

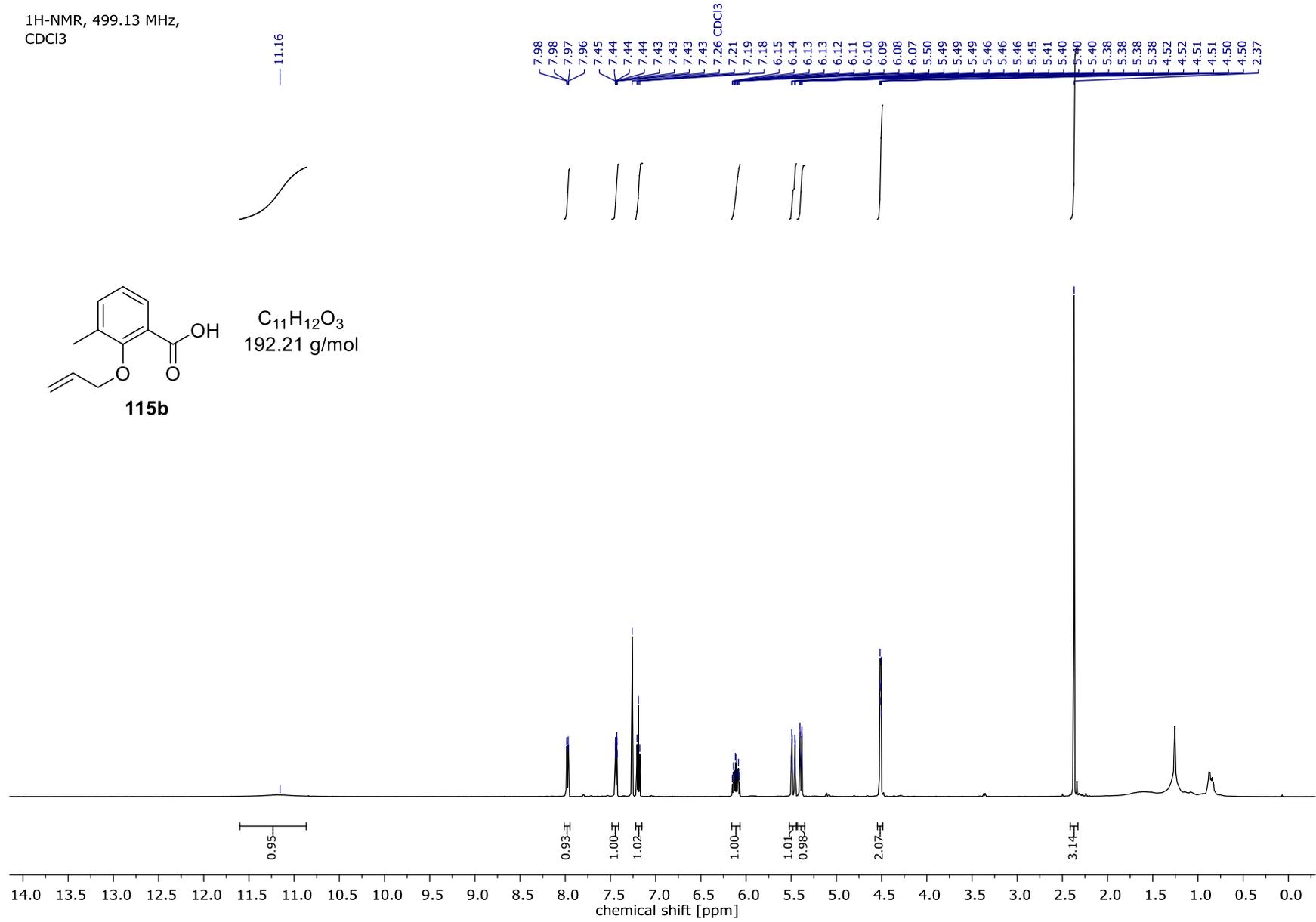


Spektrenanhang

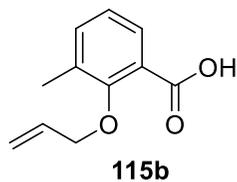
¹H-NMR, 499.13 MHz,
CDCl₃



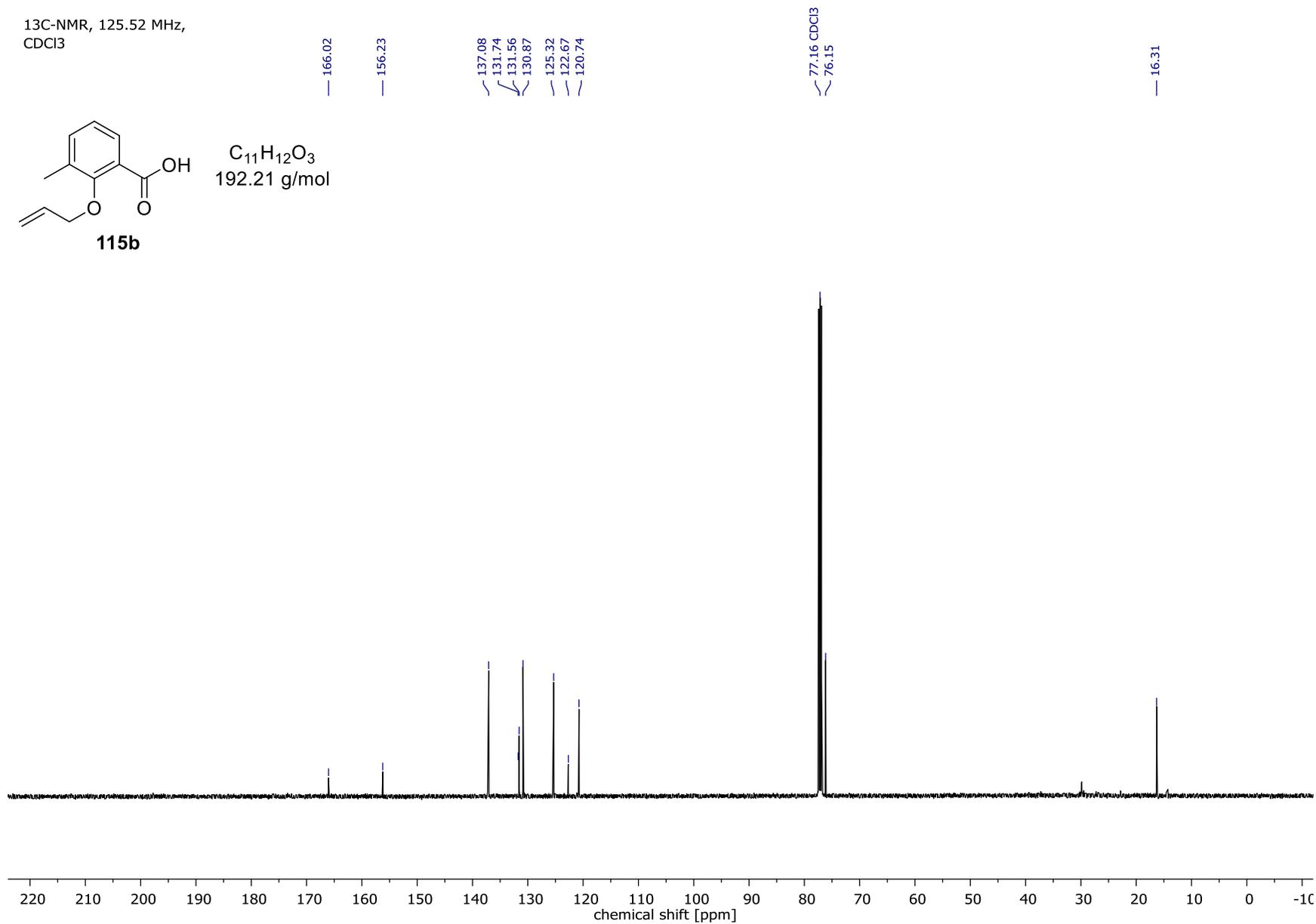
C₁₁H₁₂O₃
192.21 g/mol



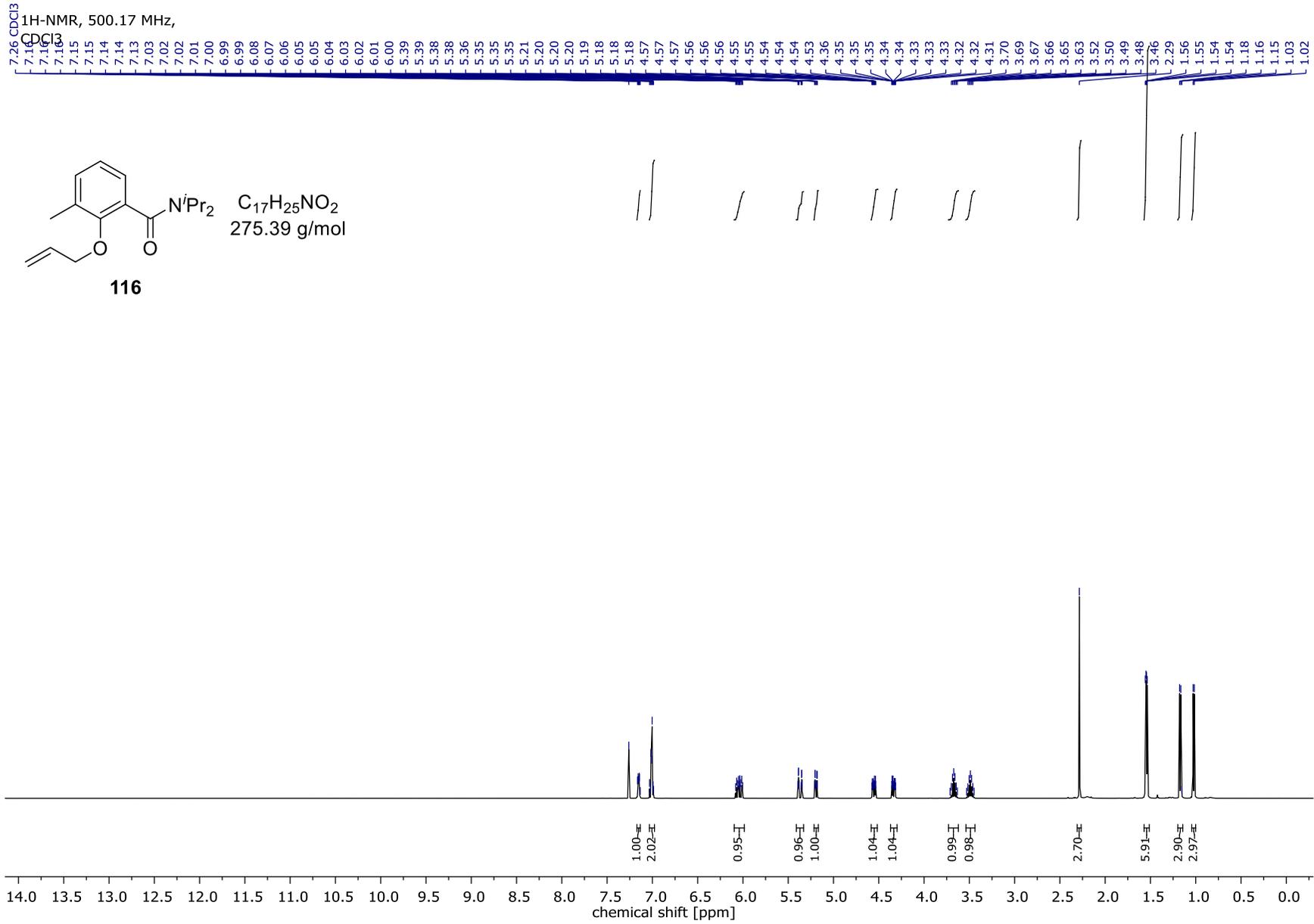
¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CDCl₃



C₁₁H₁₂O₃
192.21 g/mol

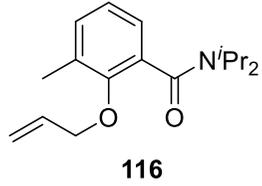


Spektrenanhang

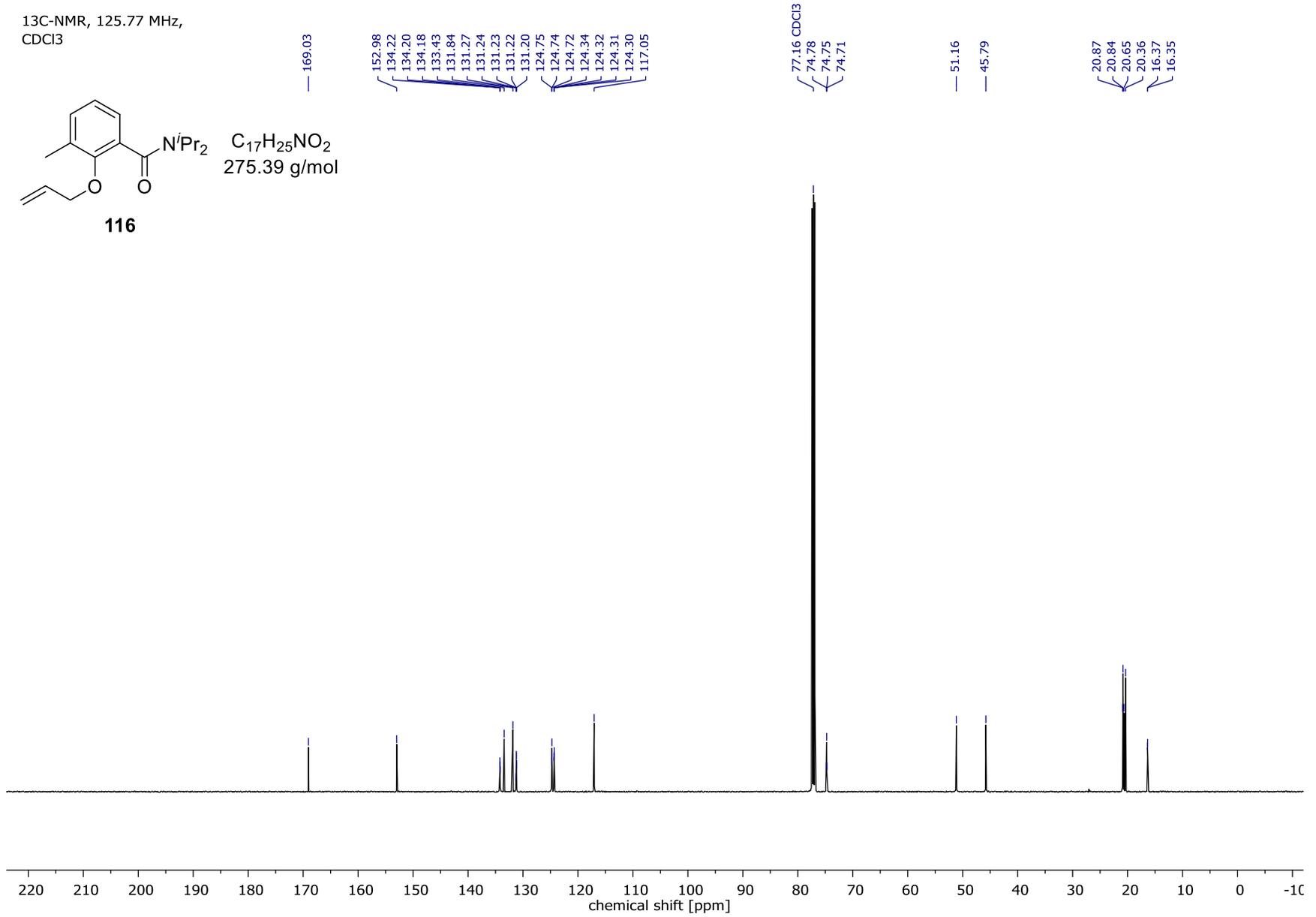


Spektrenanhang

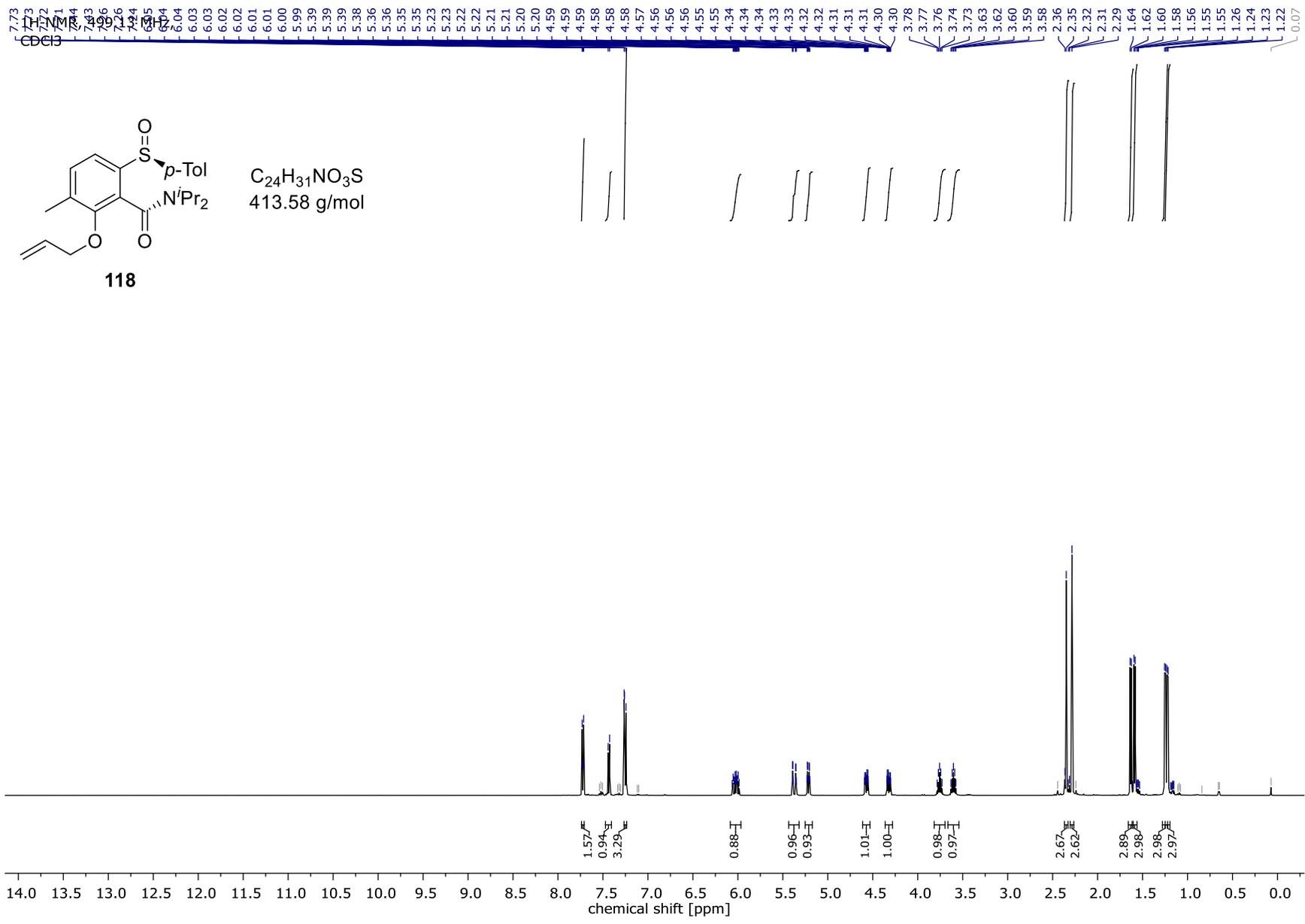
¹³C-NMR, 125.77 MHz,
CDCl₃



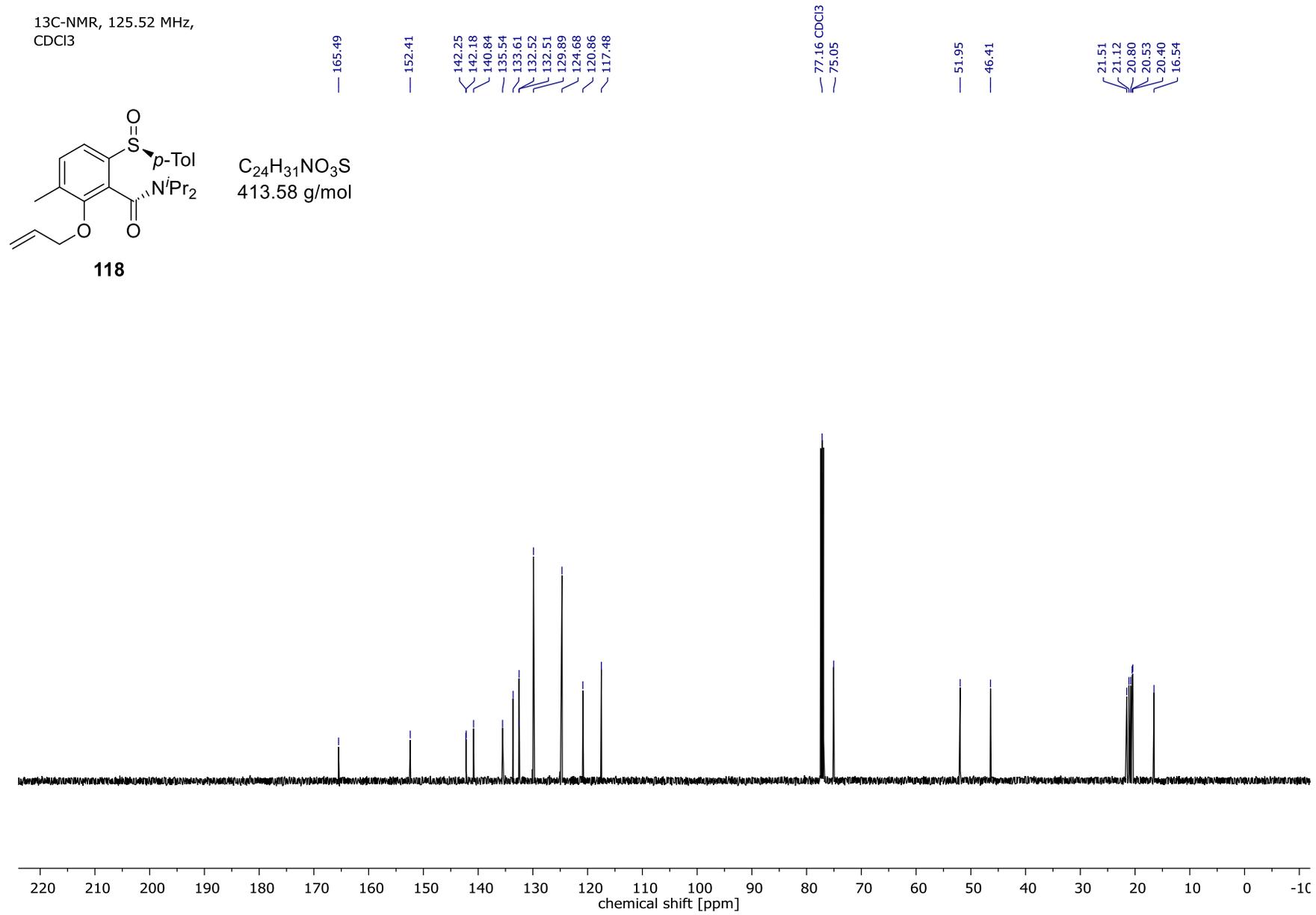
C₁₇H₂₅NO₂
275.39 g/mol



Spektrenanhang

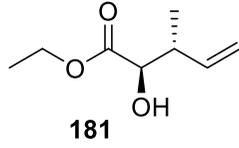


Spektrenanhang

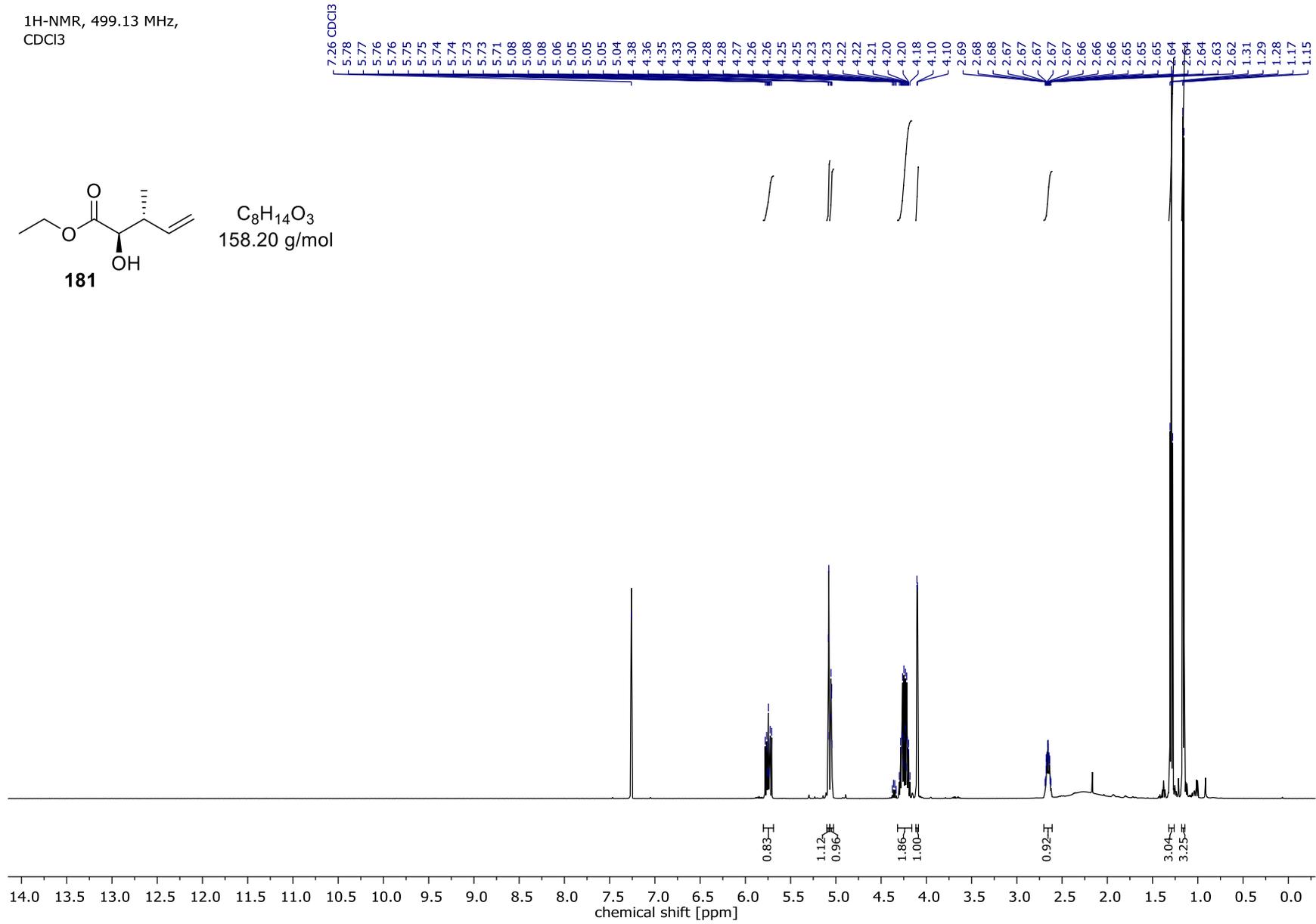


Spektrenanhang

¹H-NMR, 499.13 MHz,
CDCl₃

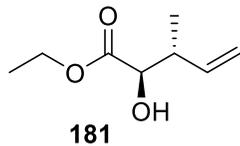


C₈H₁₄O₃
158.20 g/mol

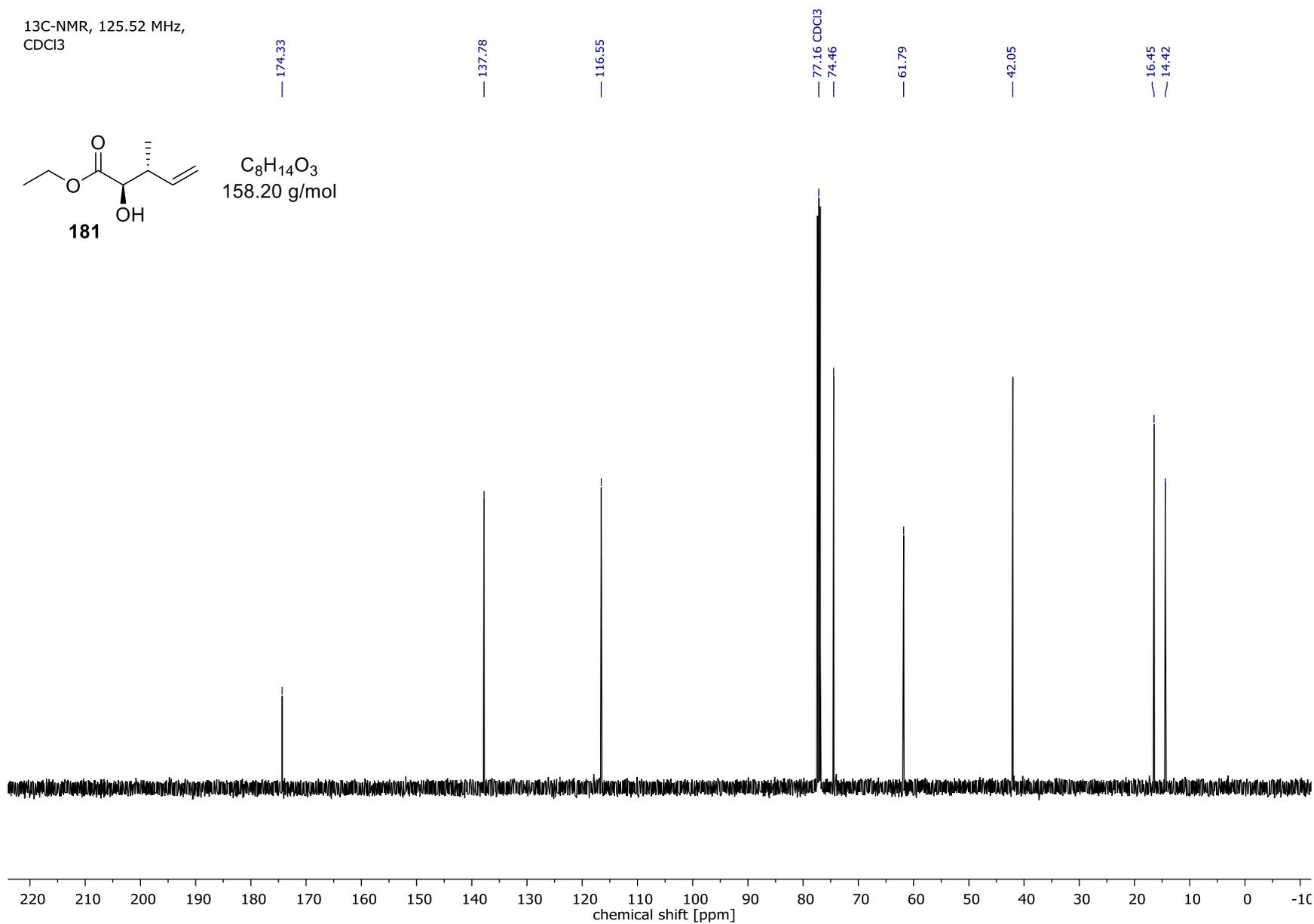


Spektrenanhang

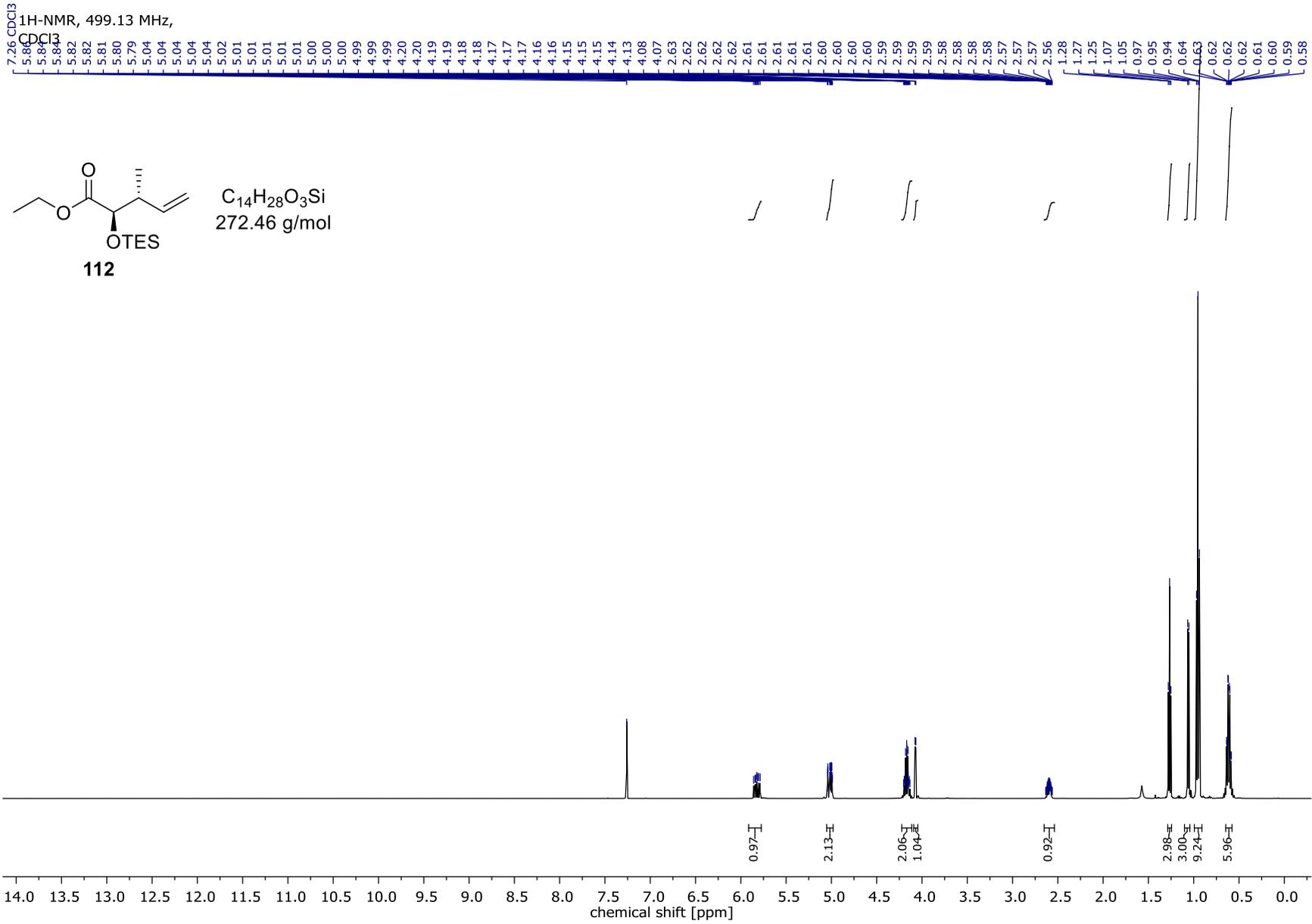
¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CDCl₃



C₈H₁₄O₃
158.20 g/mol

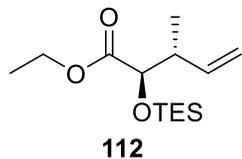


Spektrenanhang

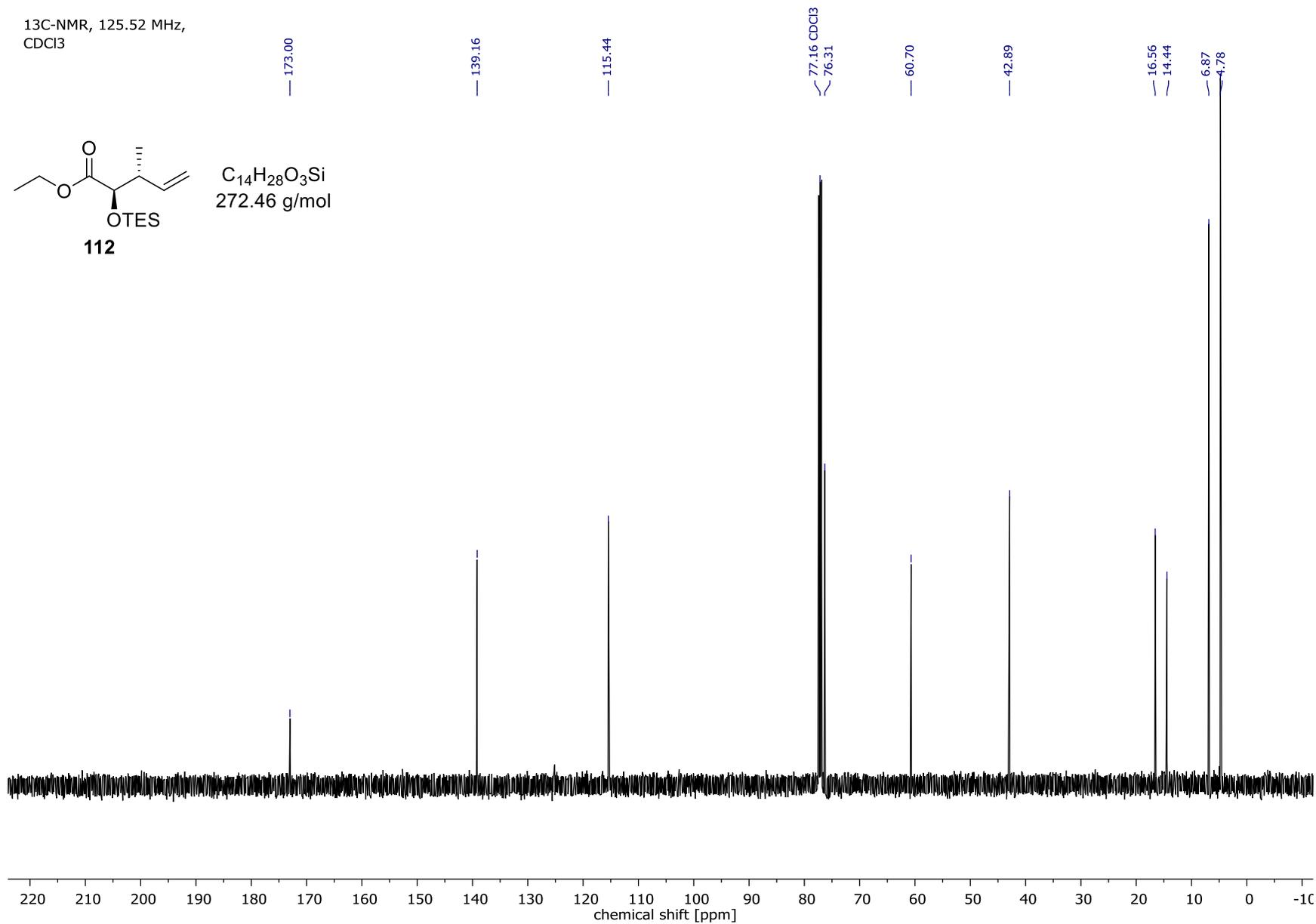


Spektrenanhang

¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CDCl₃

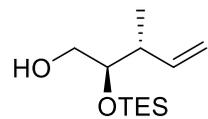


C₁₄H₂₈O₃Si
272.46 g/mol



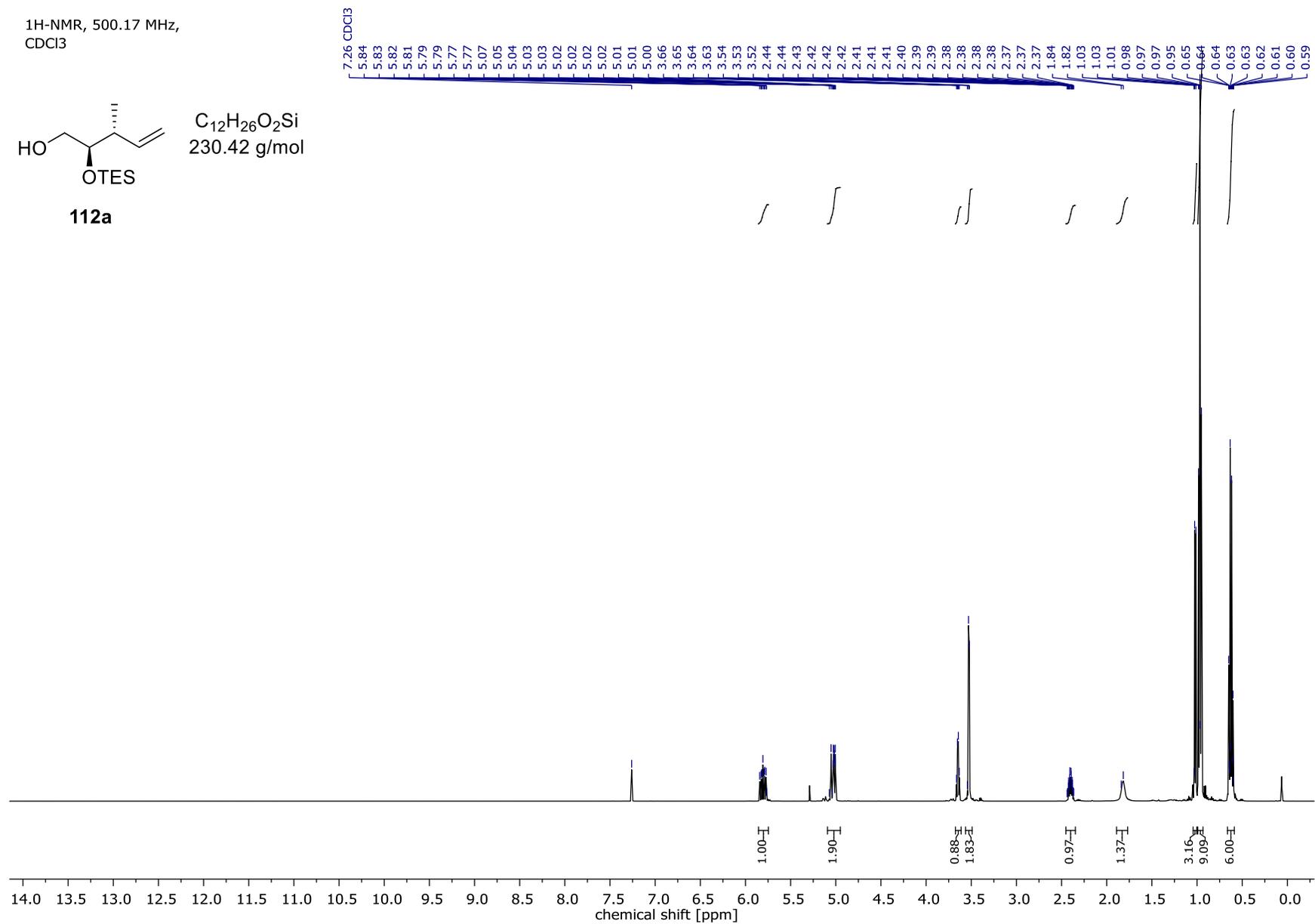
Spektrenanhang

¹H-NMR, 500.17 MHz,
CDCl₃

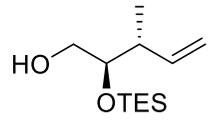


112a

C₁₂H₂₆O₂Si
230.42 g/mol



¹³C-NMR, 125.77 MHz,
CDCl₃



C₁₂H₂₆O₂Si
230.42 g/mol

112a

— 140.62

— 114.88

77.16 CDCl₃
76.29

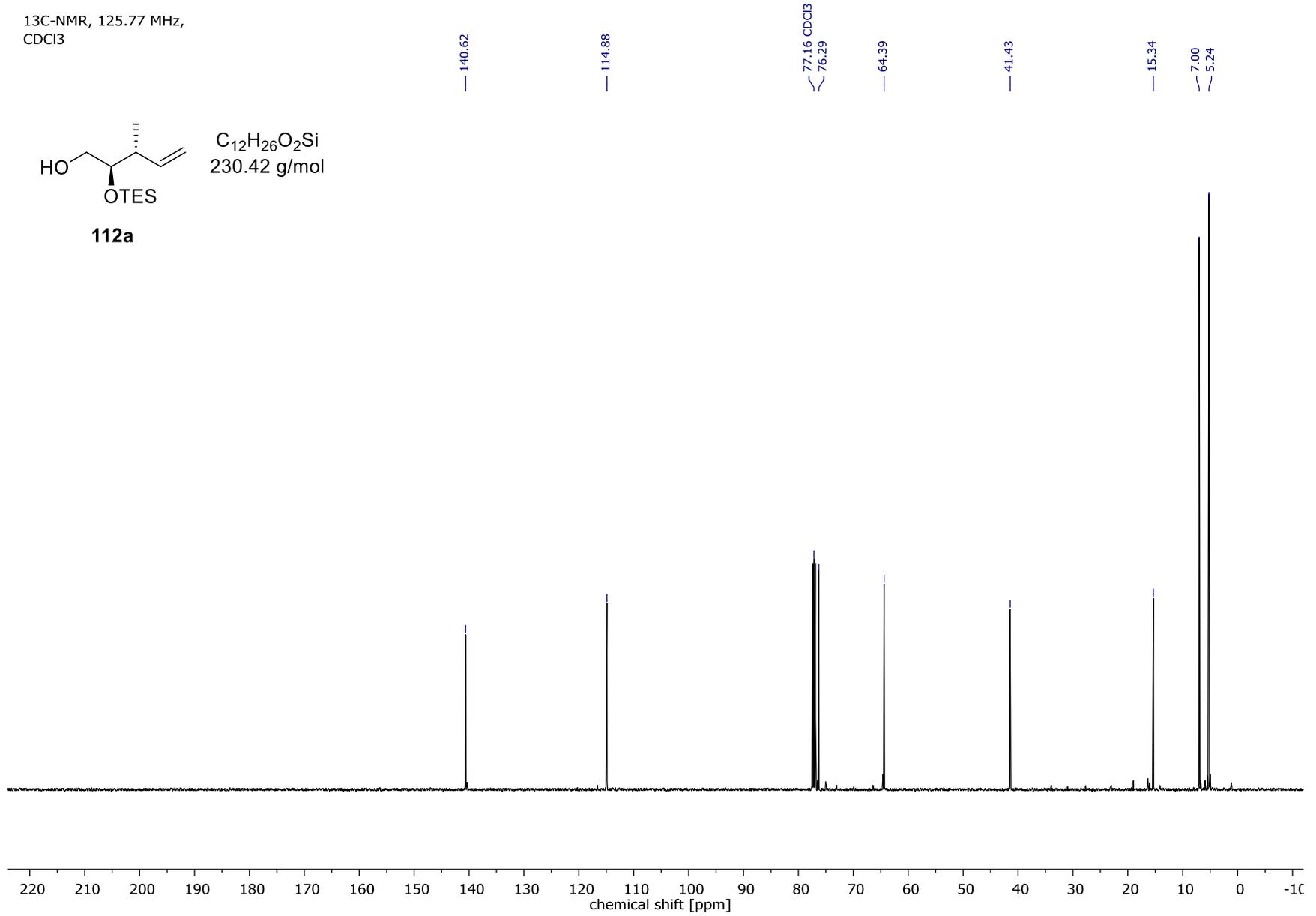
— 64.39

— 41.43

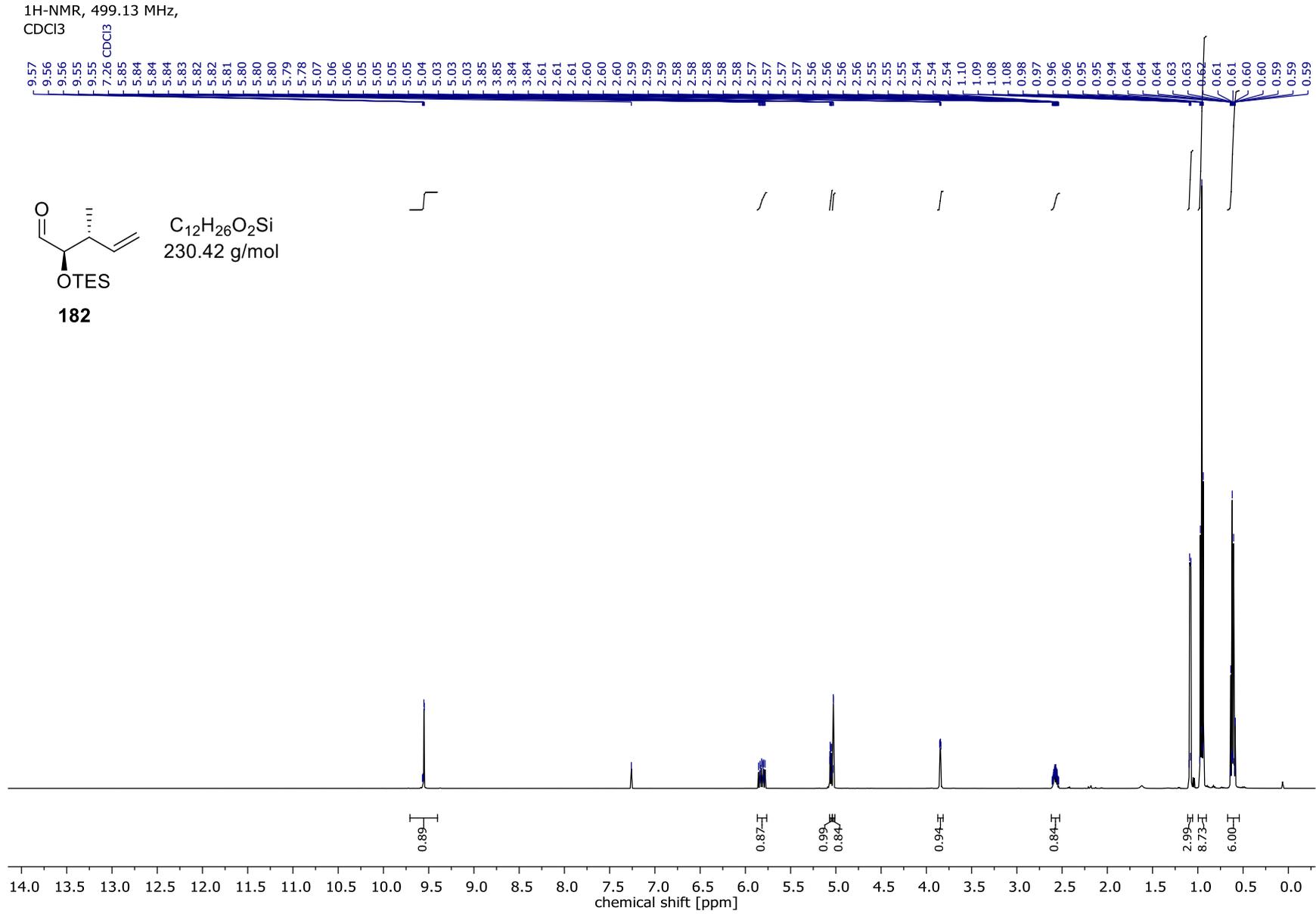
— 15.34

7.00
5.24

Spektrenanhang

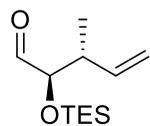


Spektrenanhang



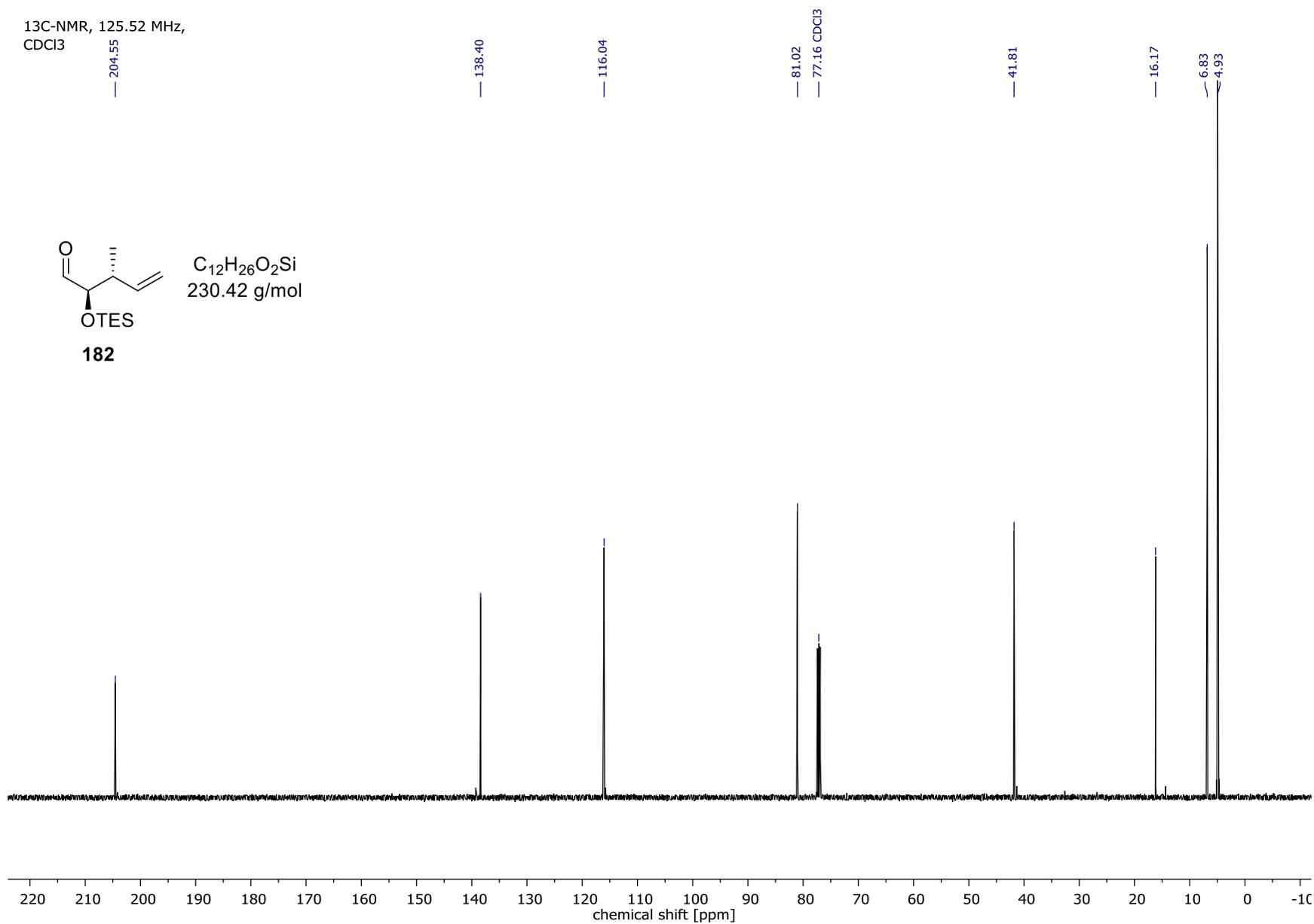
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CDCl₃

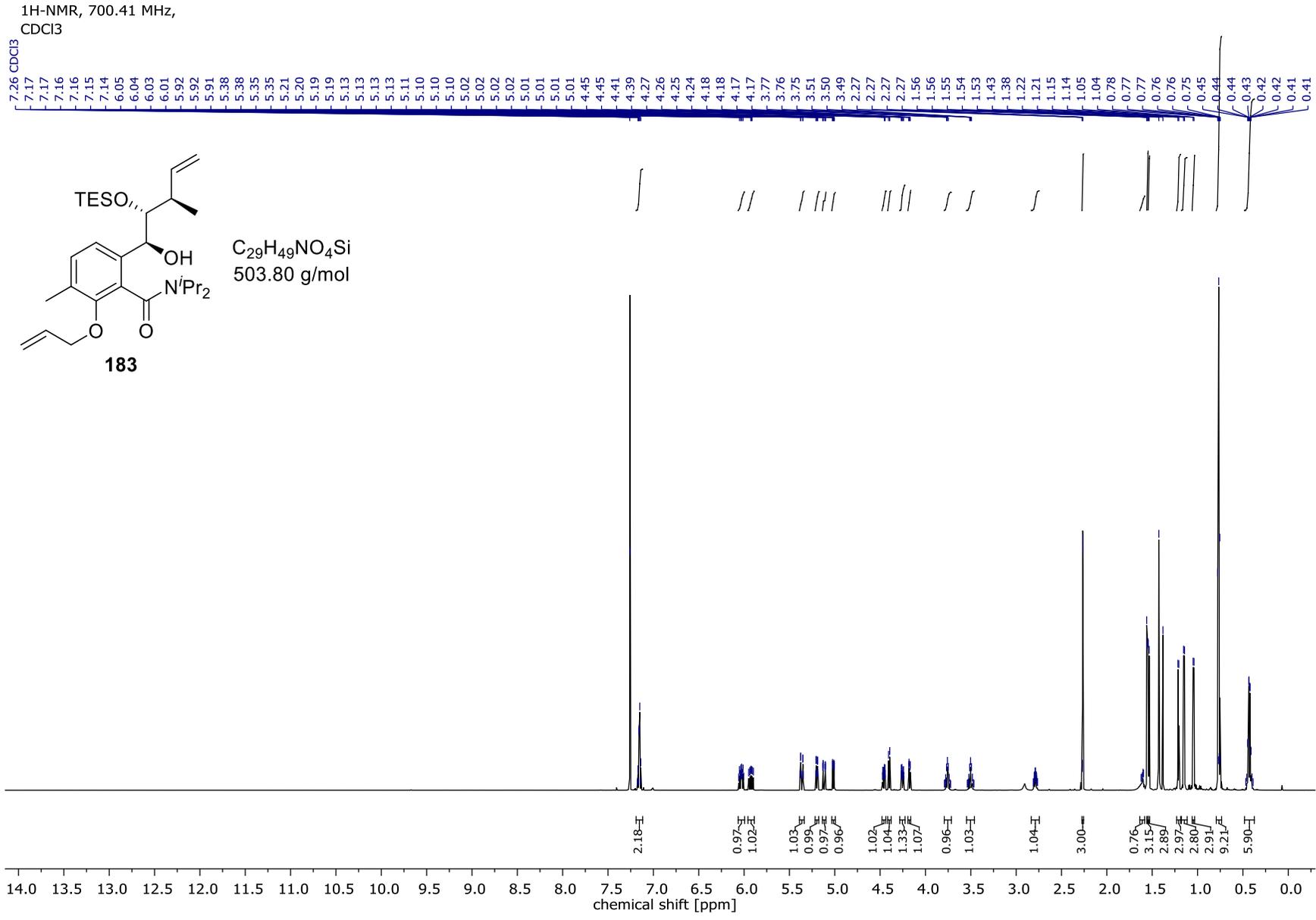


C₁₂H₂₆O₂Si
230.42 g/mol

182

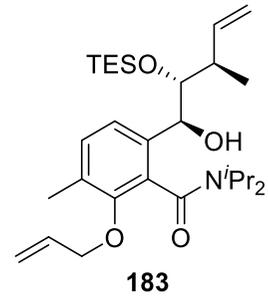


Spektrenanhang

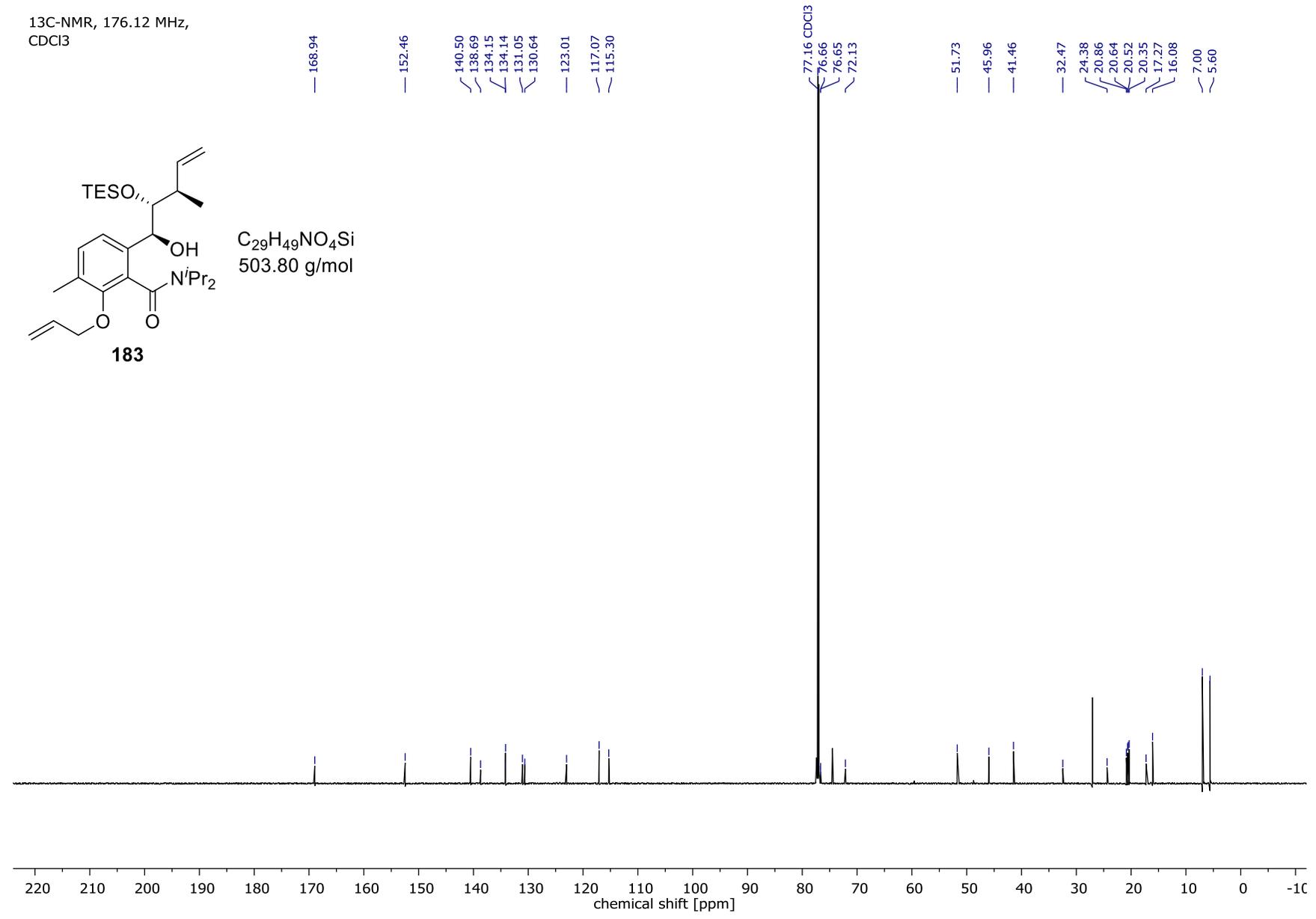


Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃



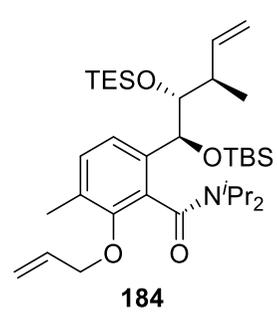
C₂₉H₄₉NO₄Si
503.80 g/mol



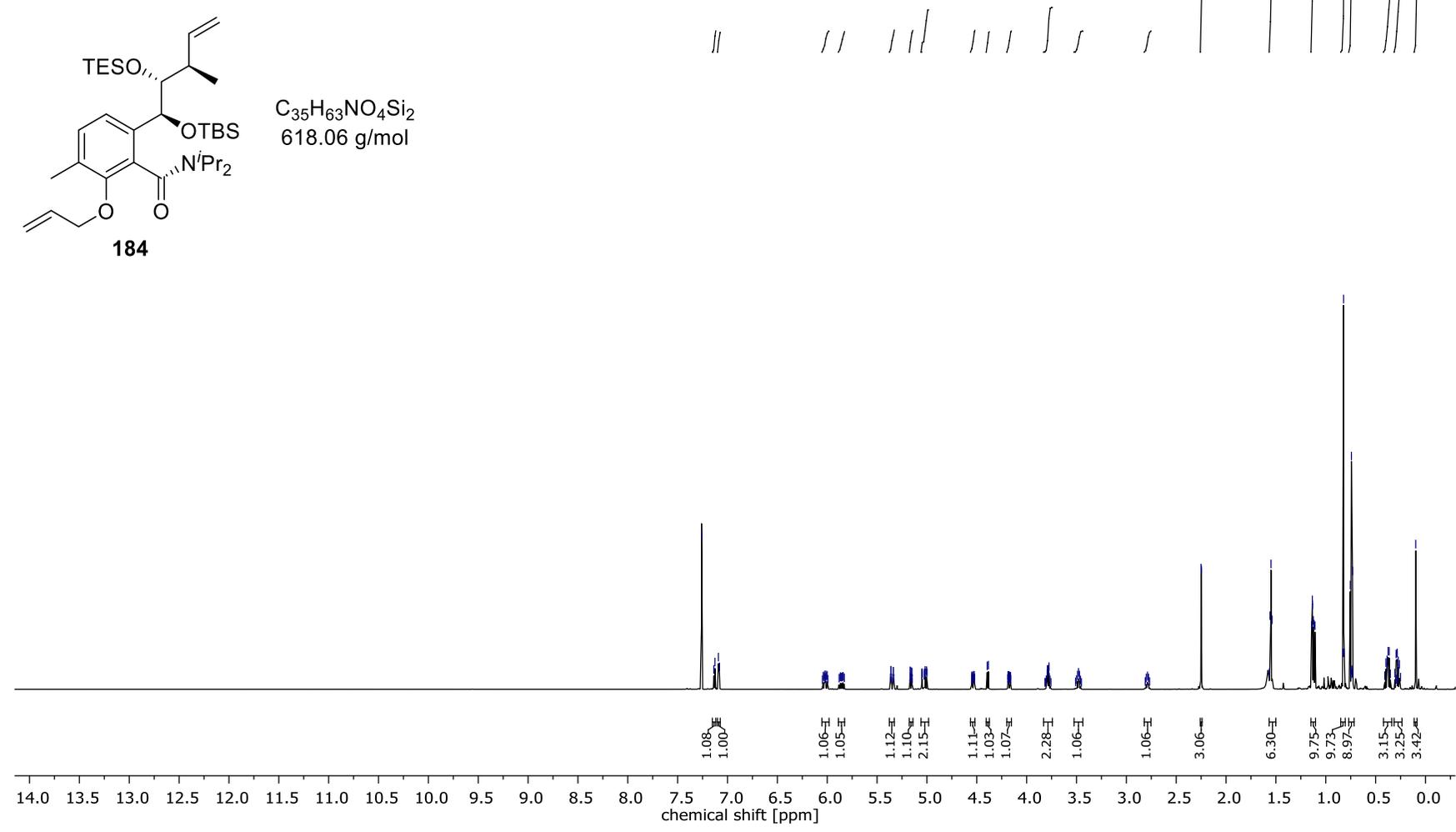
Spektrenanhang

1H-NMR, 700.41 MHz,
CDCl3

7.26 CDCl3
7.14
7.13
7.09
7.08
6.04
6.03
6.02
6.00
5.84
5.36
5.34
5.34
5.17
5.17
5.15
5.15
5.05
5.05
5.05
5.03
5.03
5.02
5.02
5.02
5.01
5.00
5.00
4.55
4.54
4.53
4.52
4.40
4.38
4.19
4.18
4.18
4.17
4.16
3.79
3.79
3.78
3.78
3.78
3.49
3.48
3.47
2.79
2.25
2.25
1.56
1.56
1.55
1.54
1.14
1.13
1.13
1.12
1.12
1.11
0.83
0.82
0.75
0.75
0.75
0.74
0.74
0.74
0.73
0.41
0.40
0.39
0.39
0.38
0.36
0.35
0.31
0.30
0.28
0.27
0.27
0.26
0.10

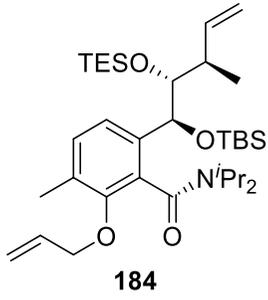


$C_{35}H_{63}NO_4Si_2$
618.06 g/mol

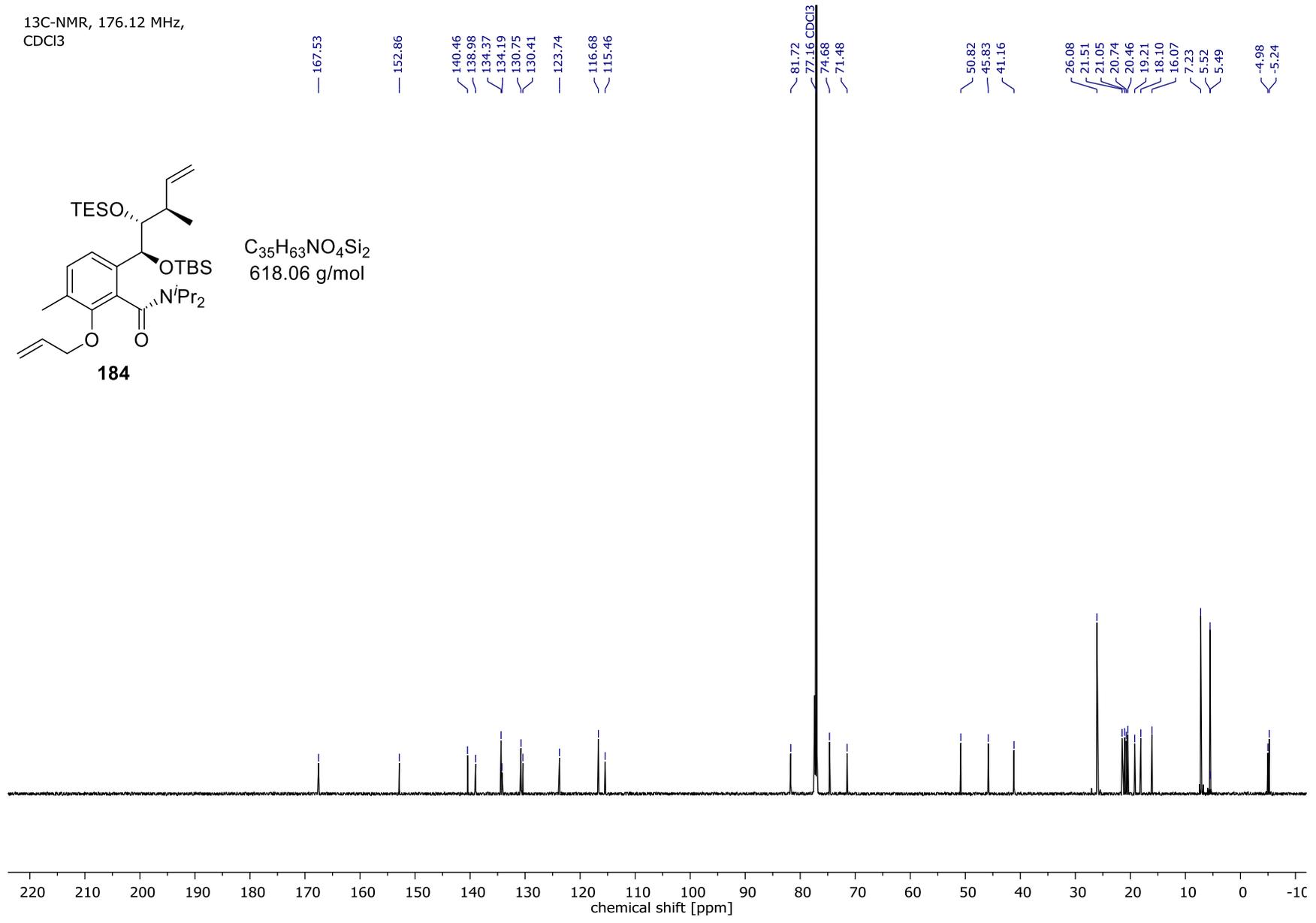


Spektrenanhang

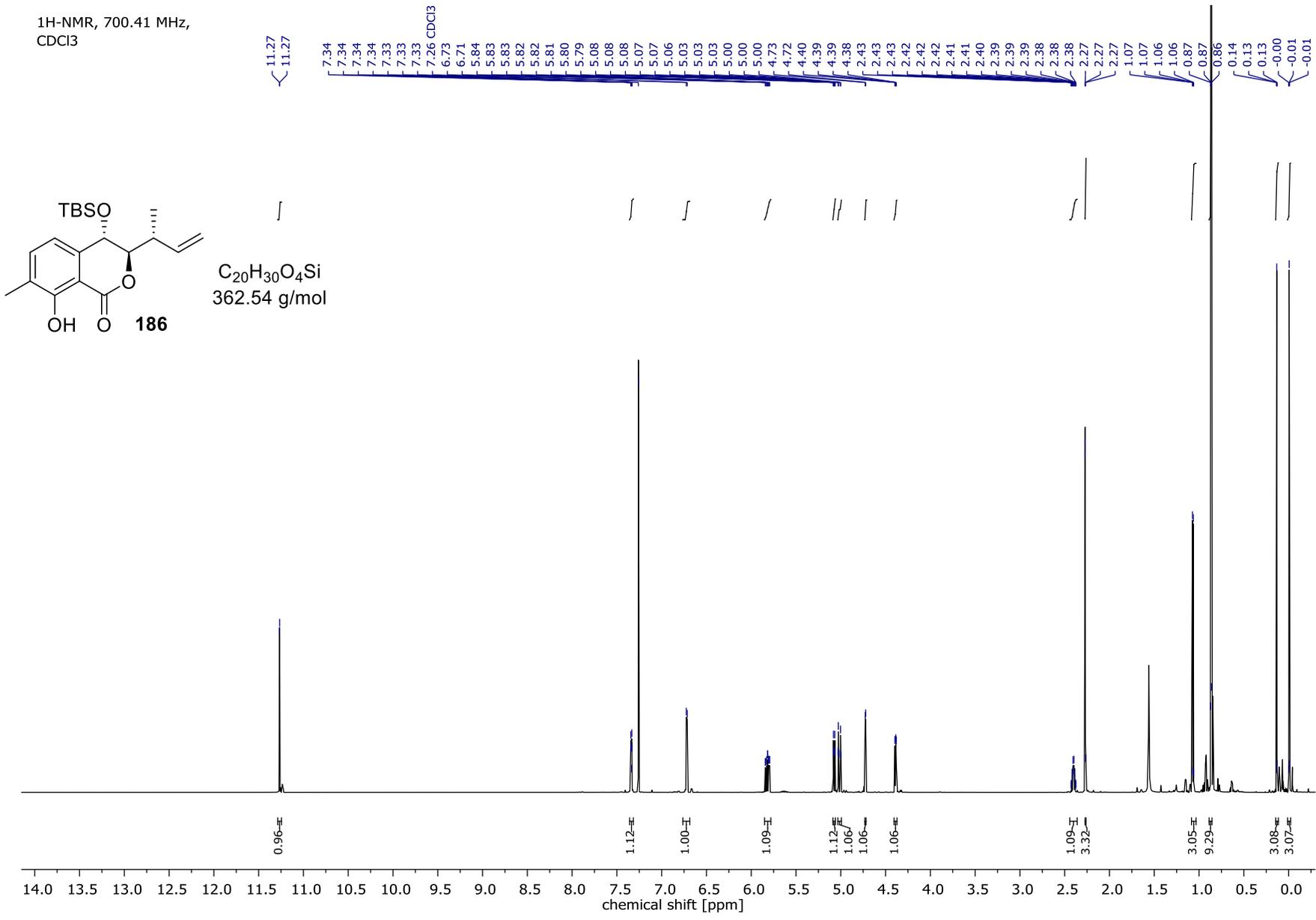
¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃



C₃₅H₆₃NO₄Si₂
618.06 g/mol

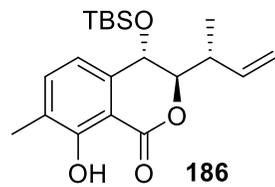


Spektrenanhang

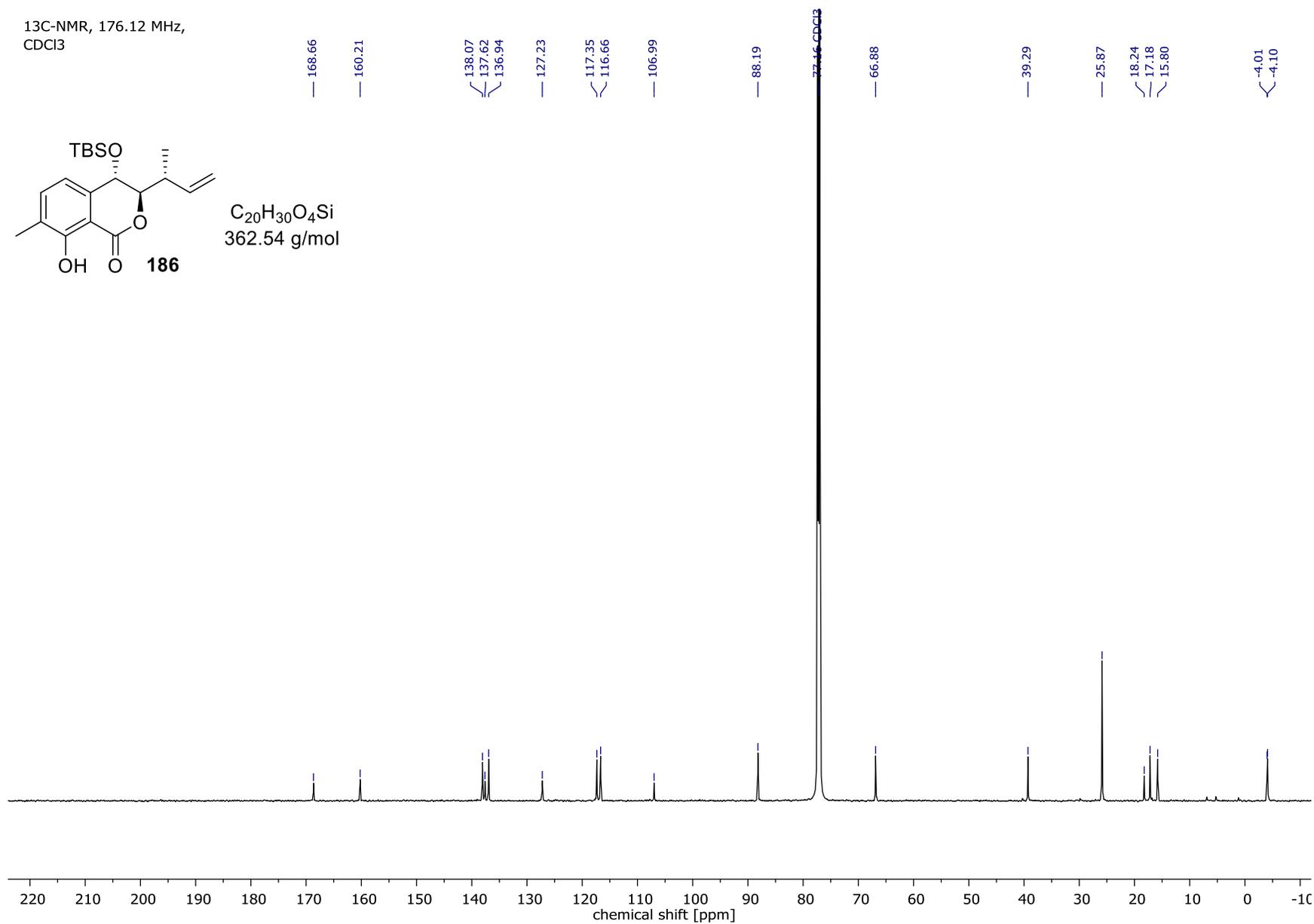


Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃

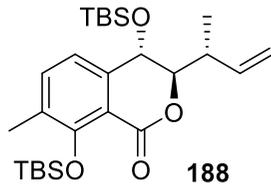


C₂₀H₃₀O₄Si
362.54 g/mol

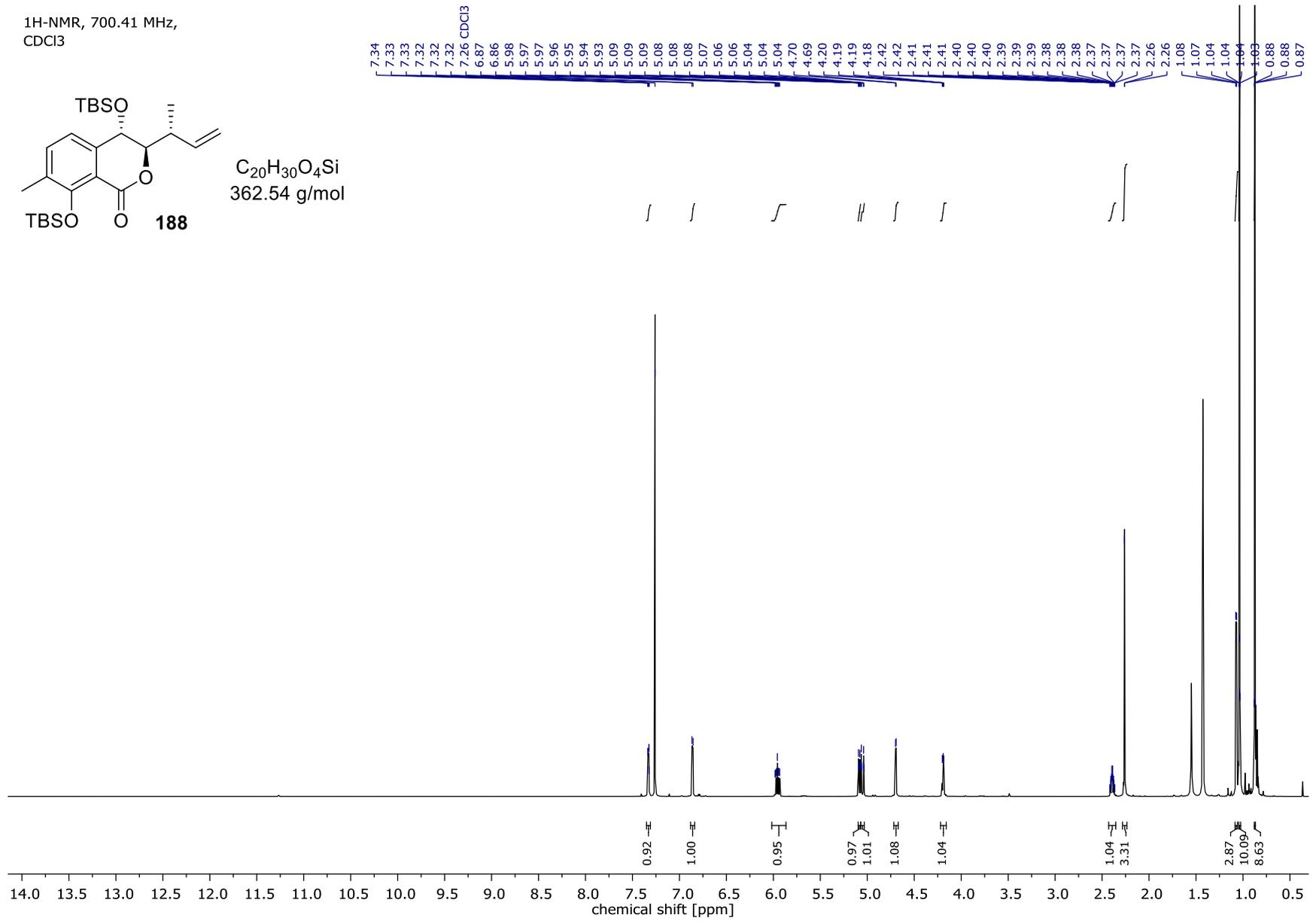


Spektrenanhang

1H-NMR, 700.41 MHz,
CDCl3

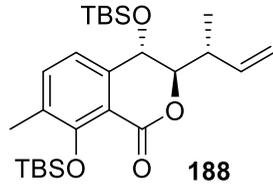


$C_{20}H_{30}O_4Si$
362.54 g/mol

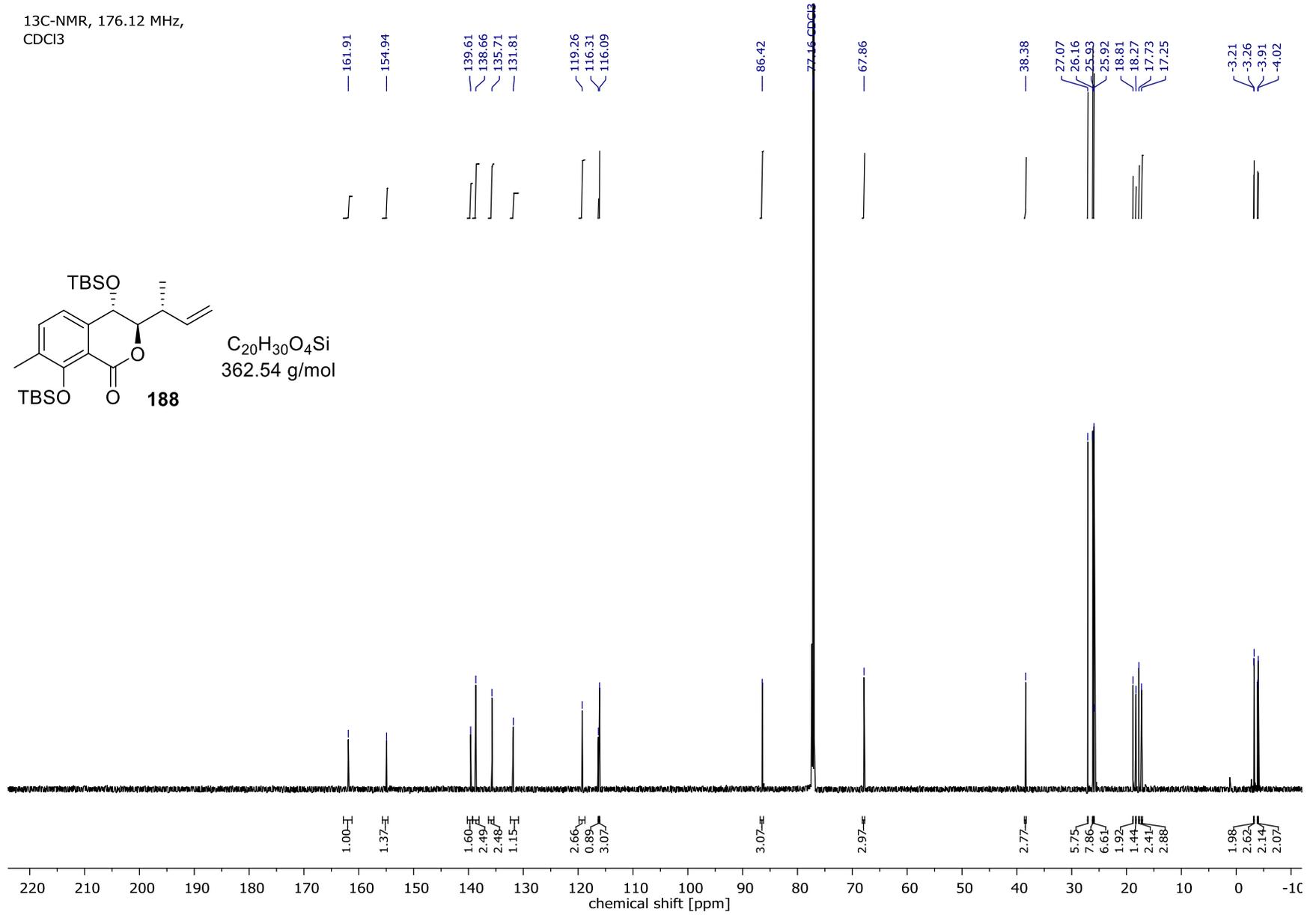


Spektrenanhang

13C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl3

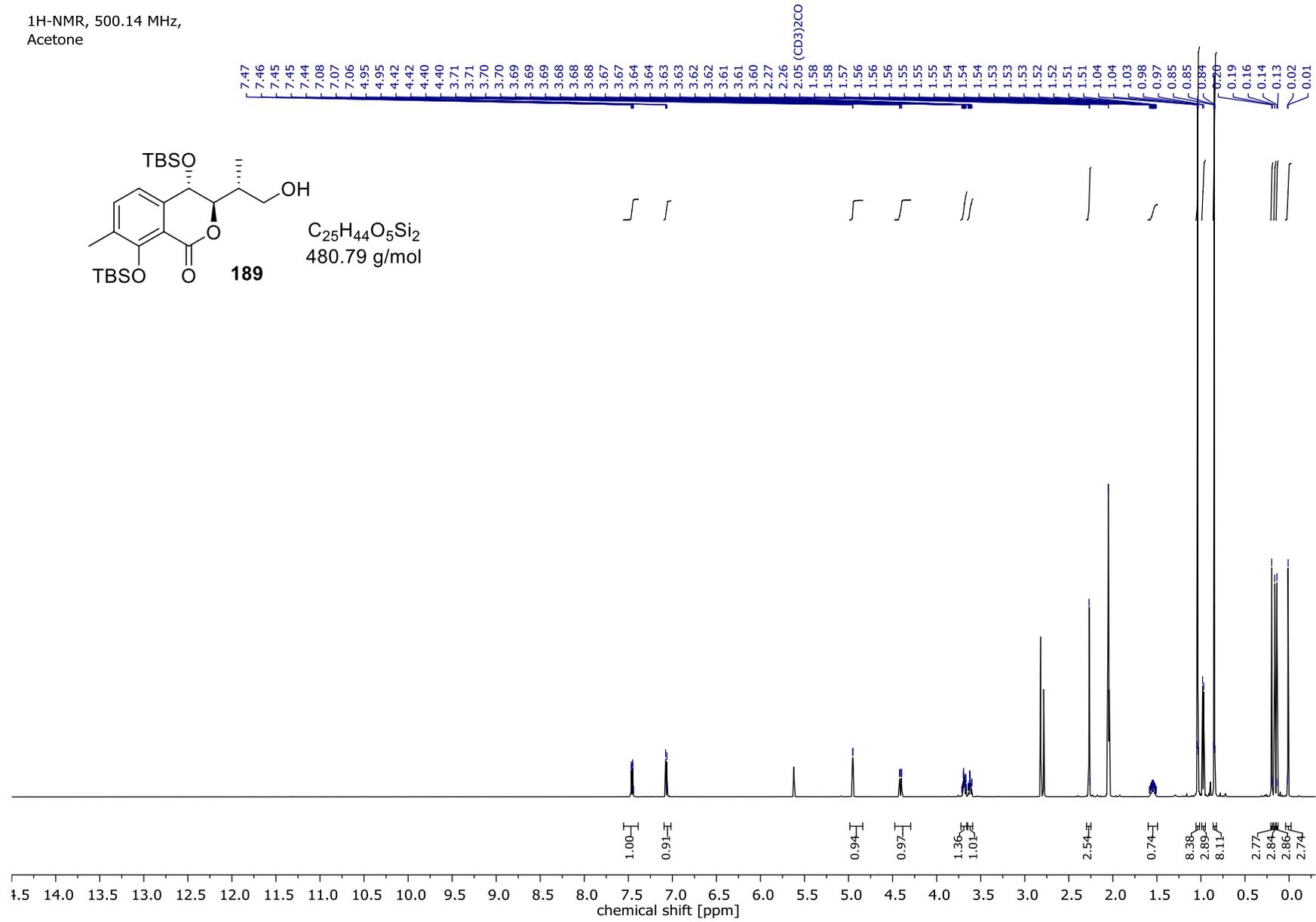
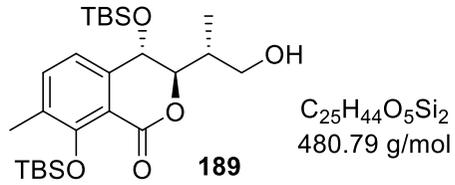


$C_{20}H_{30}O_4Si$
362.54 g/mol

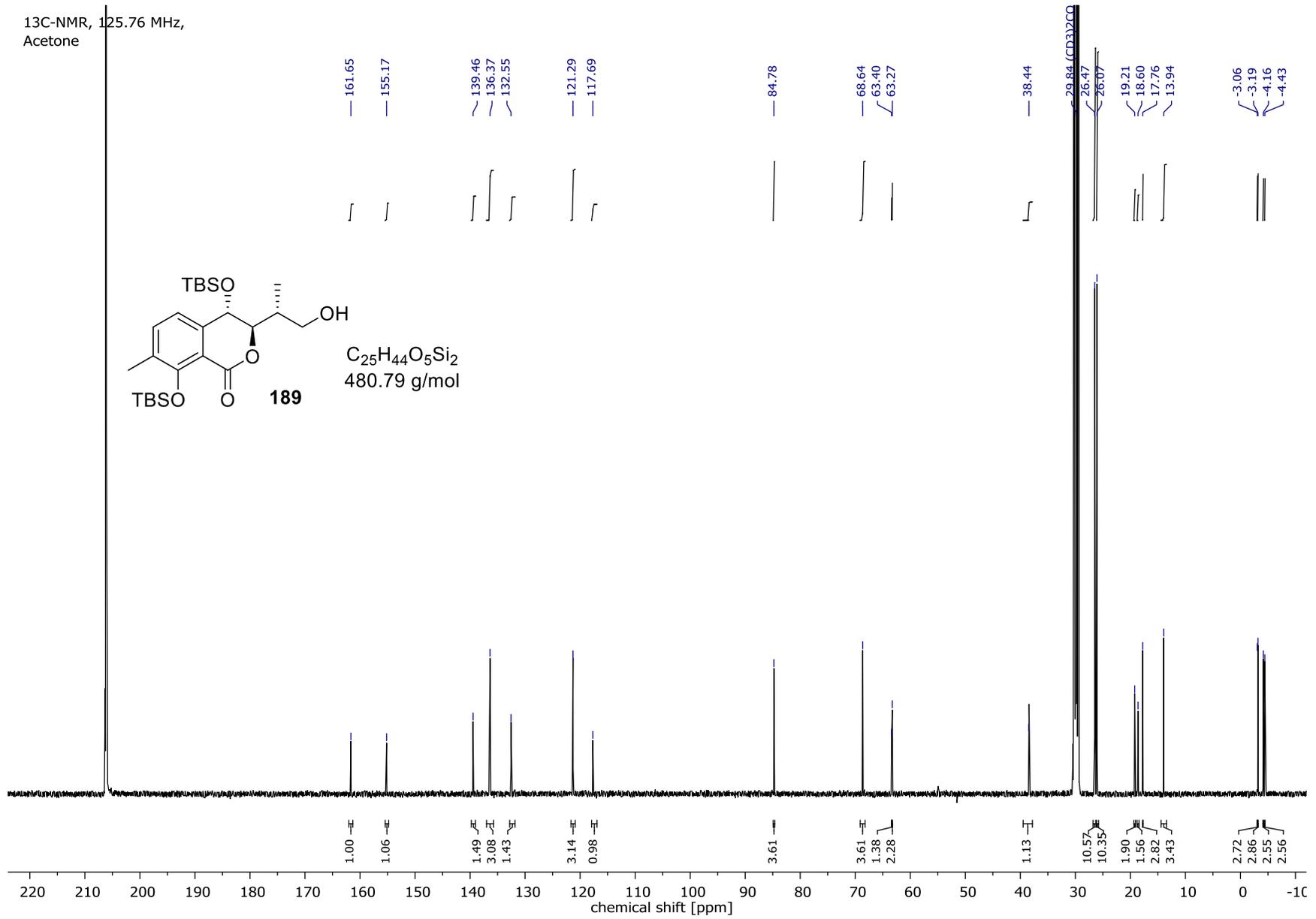


Spektrenanhang

1H-NMR, 500.14 MHz,
Acetone

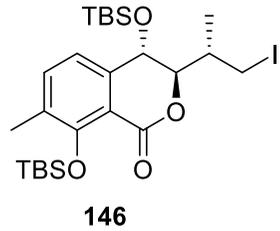


Spektrenanhang

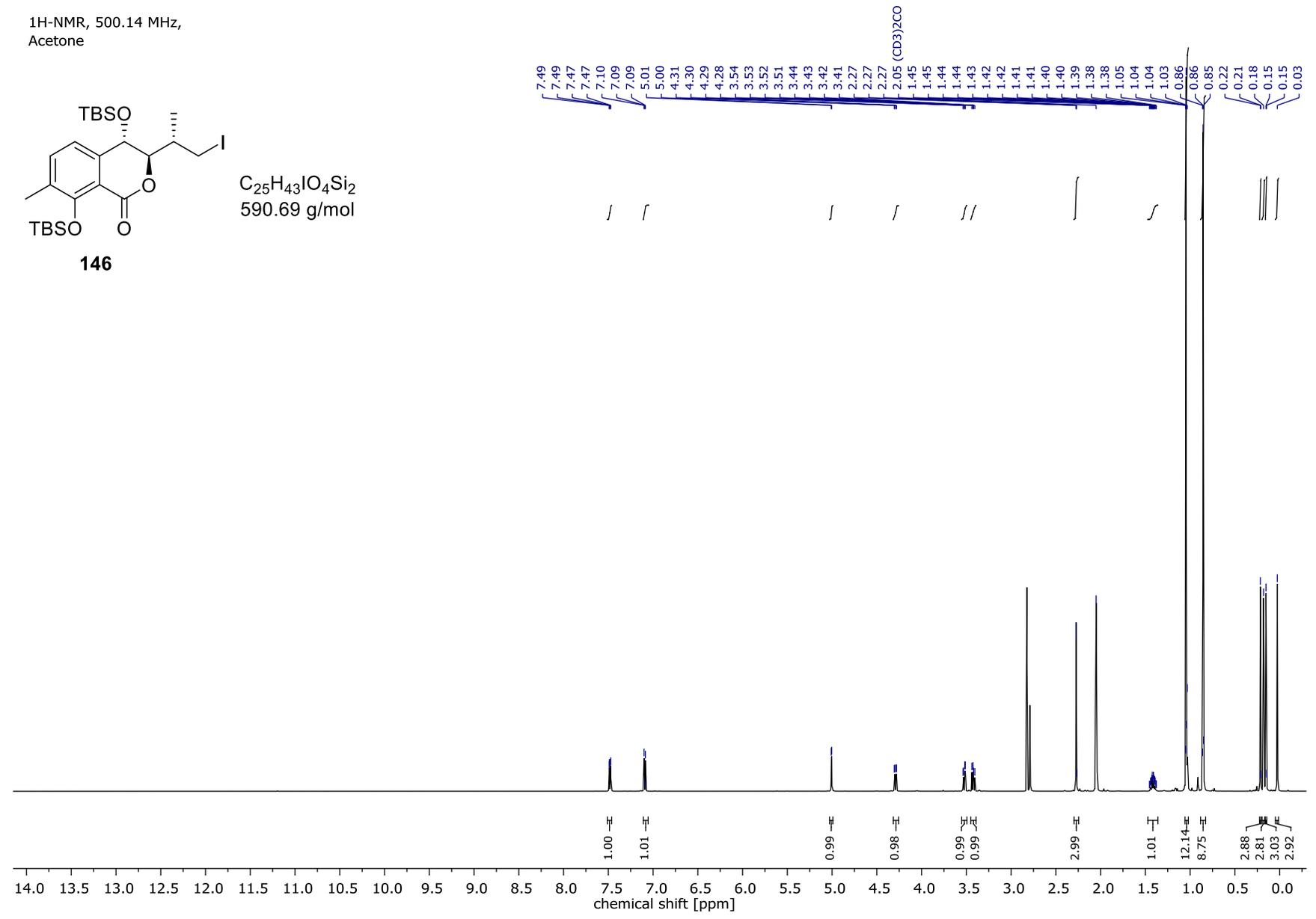


Spektrenanhang

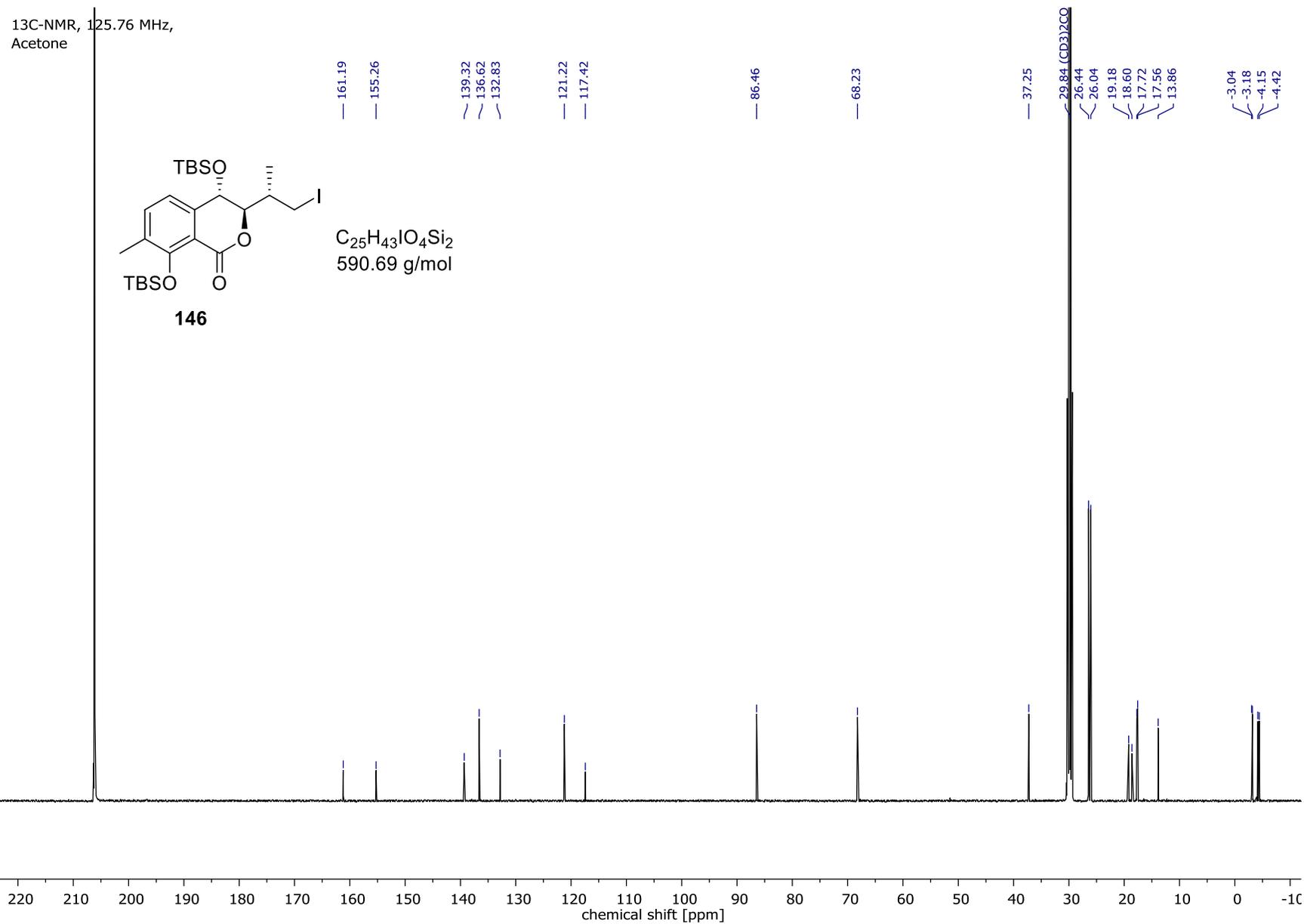
1H-NMR, 500.14 MHz,
Acetone



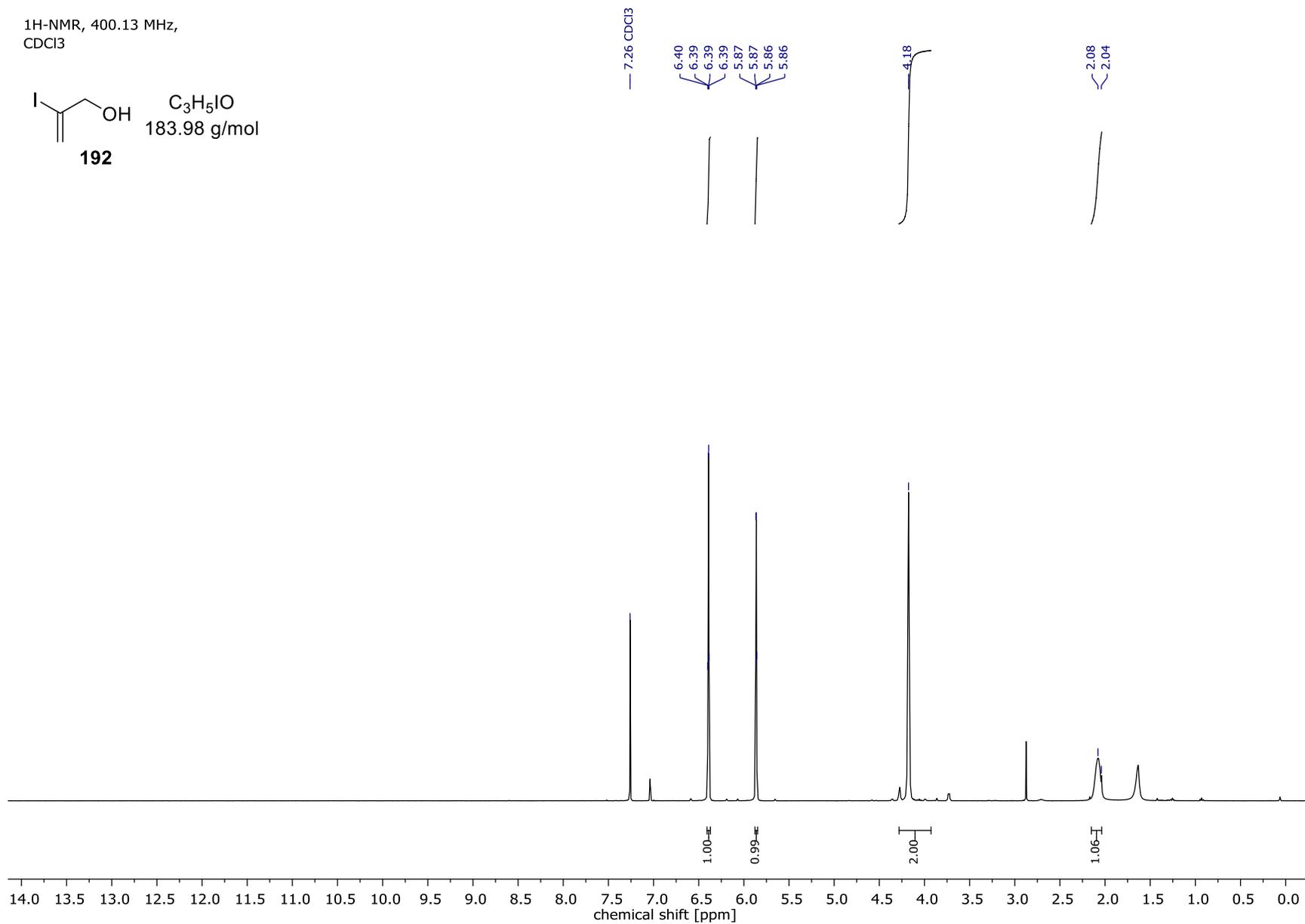
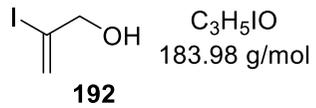
$C_{25}H_{43}IO_4Si_2$
590.69 g/mol



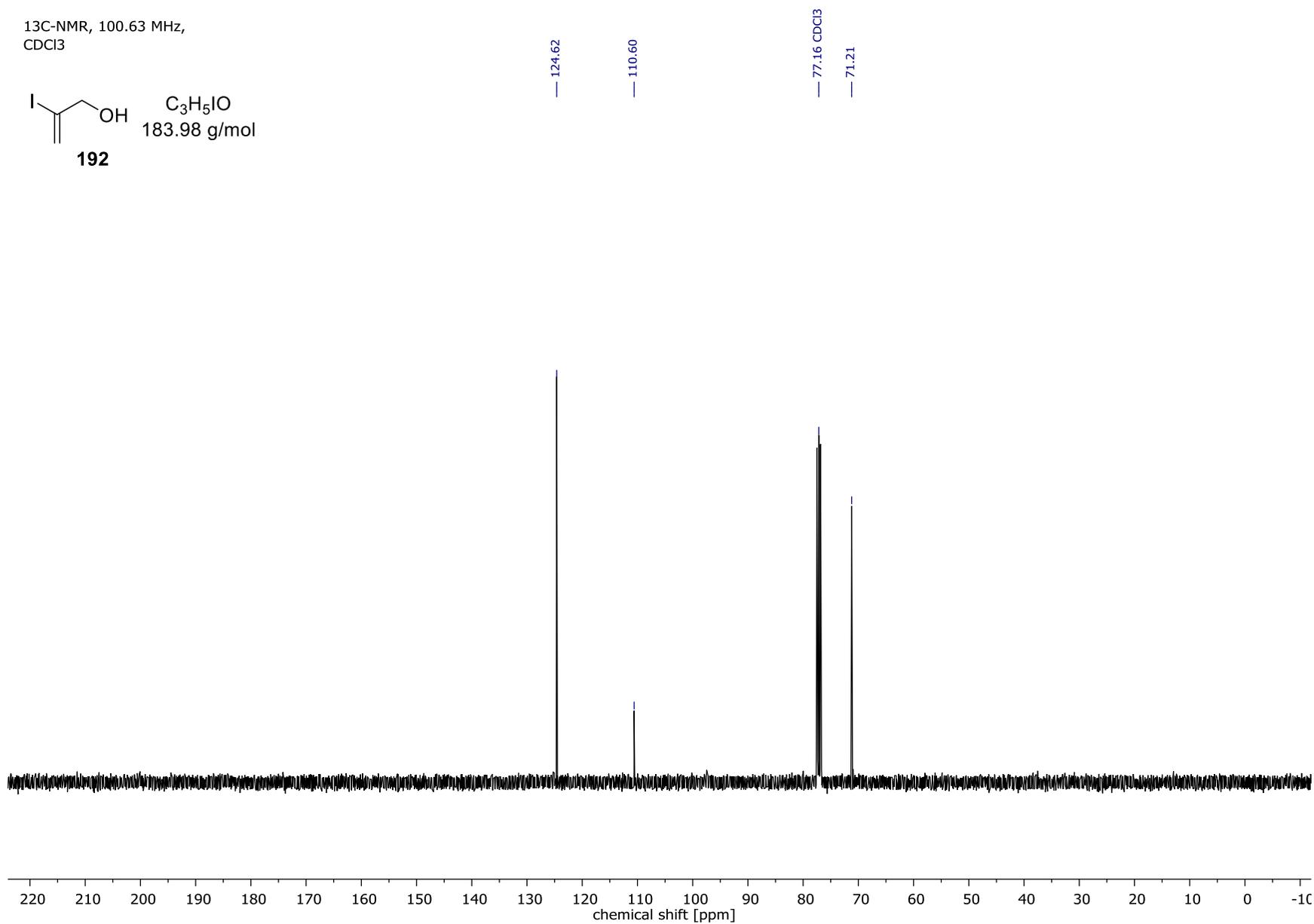
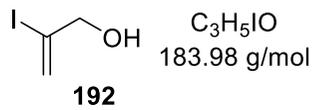
Spektrenanhang



¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃

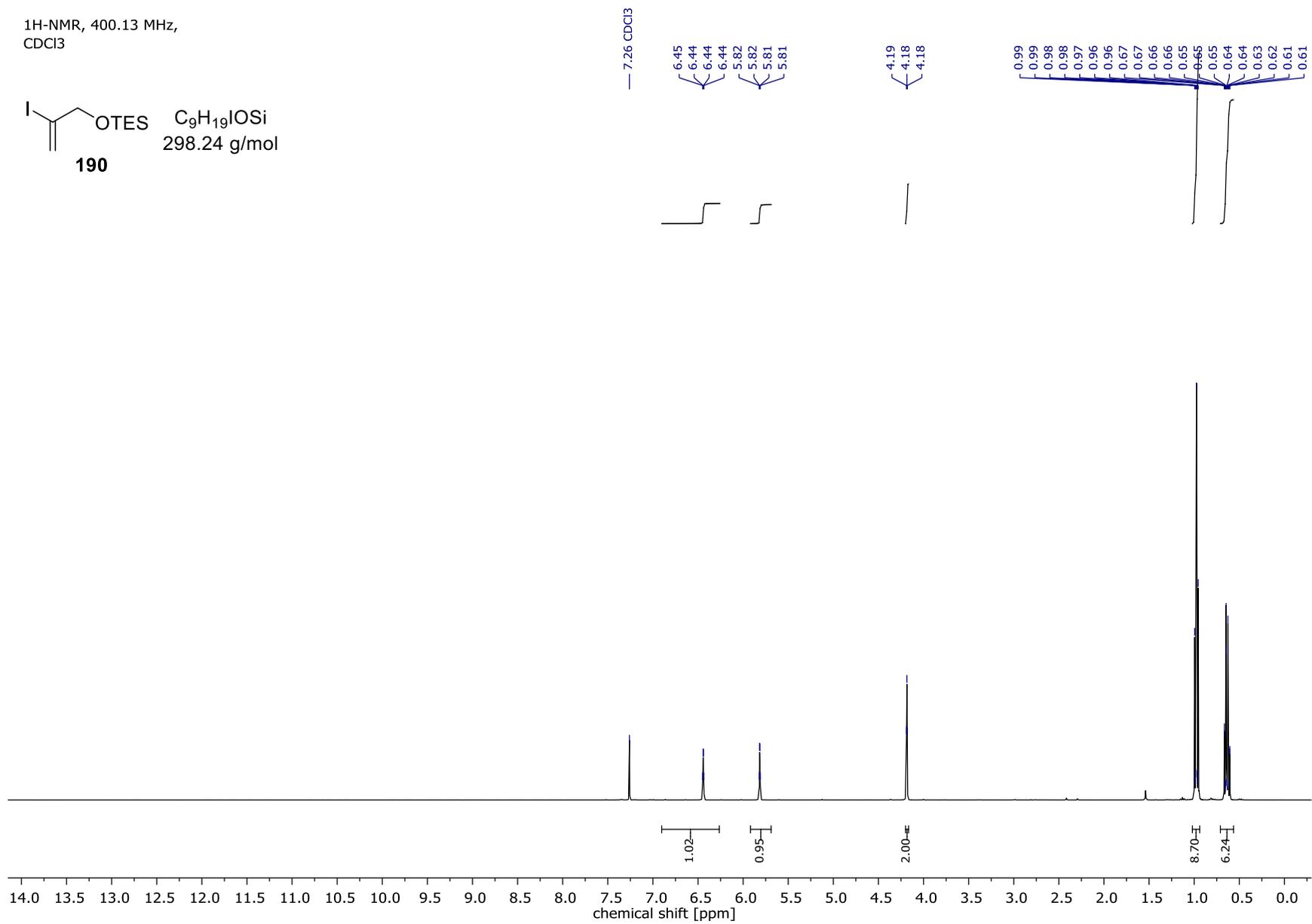


¹³C-NMR, 100.63 MHz,
CDCl₃

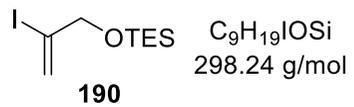


Spektrenanhang

¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃

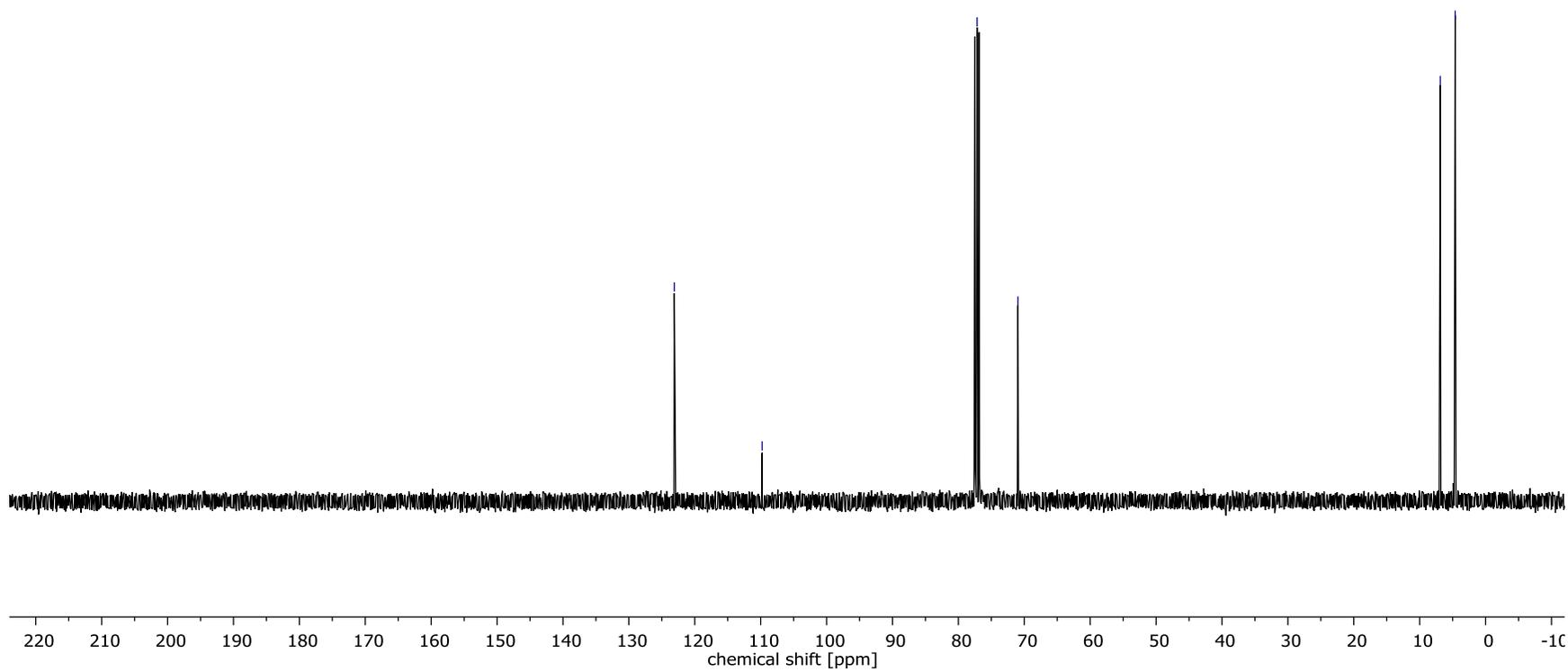


¹³C-NMR, 100.63 MHz,
CDCl₃



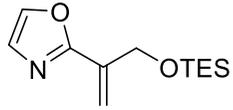
— 123.11 — 109.78 — 77.16 CDCl₃
— 70.96 — 6.87 — 4.62

Spektrenanhang



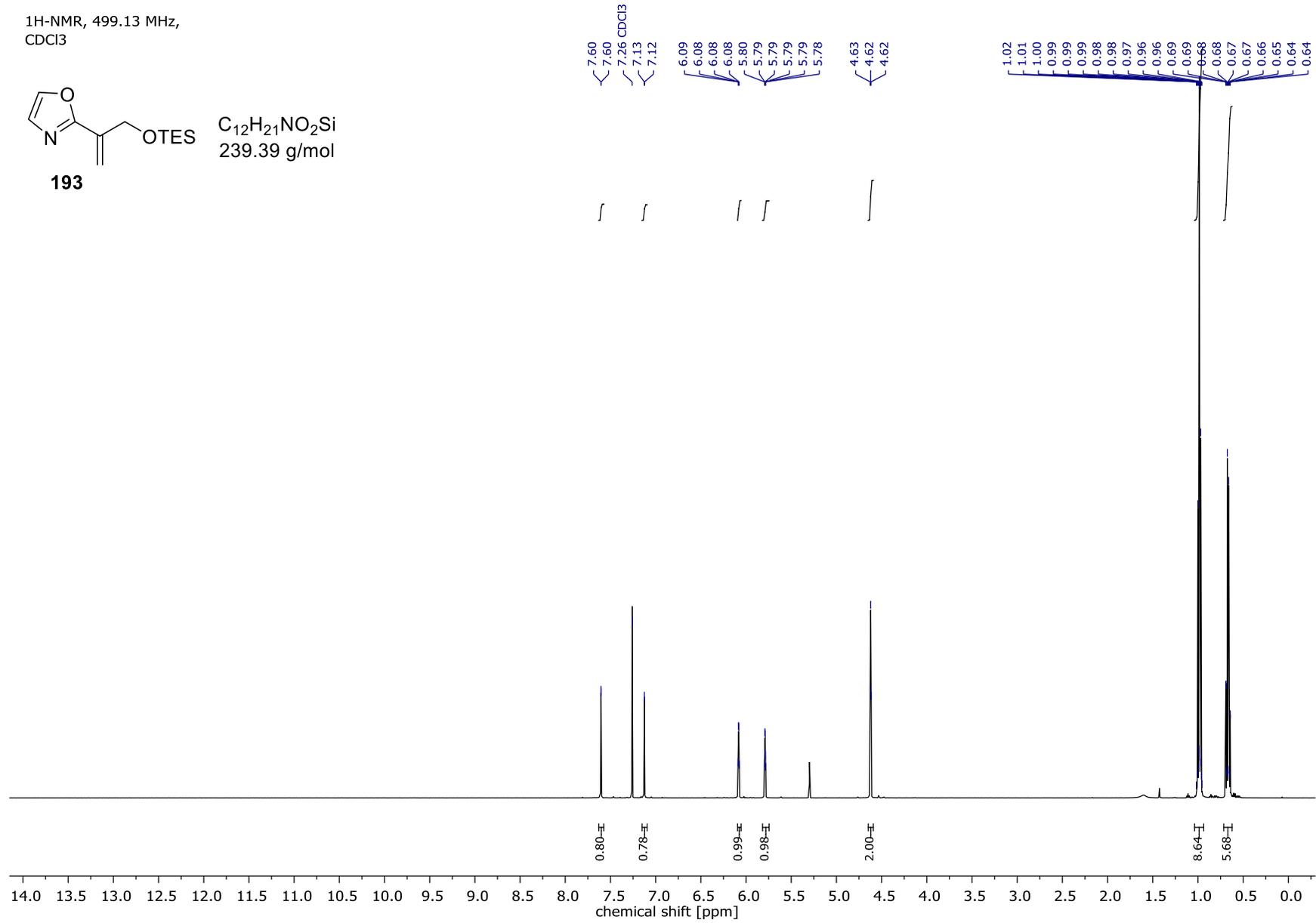
Spektrenanhang

¹H-NMR, 499.13 MHz,
CDCl₃



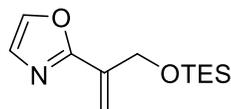
193

C₁₂H₂₁NO₂Si
239.39 g/mol



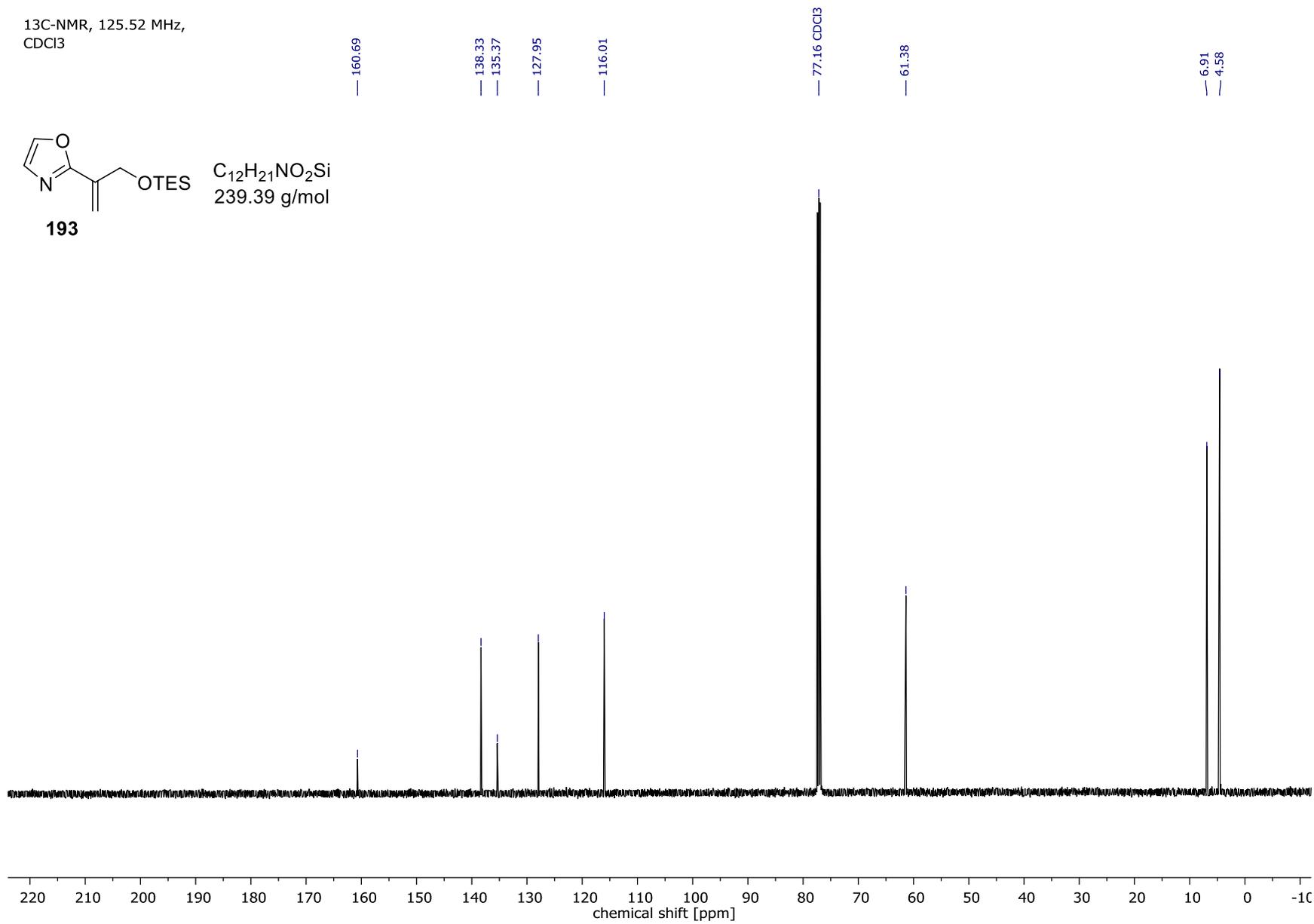
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CDCl₃

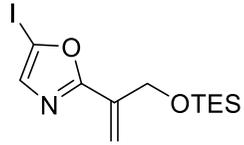


193

C₁₂H₂₁NO₂Si
239.39 g/mol

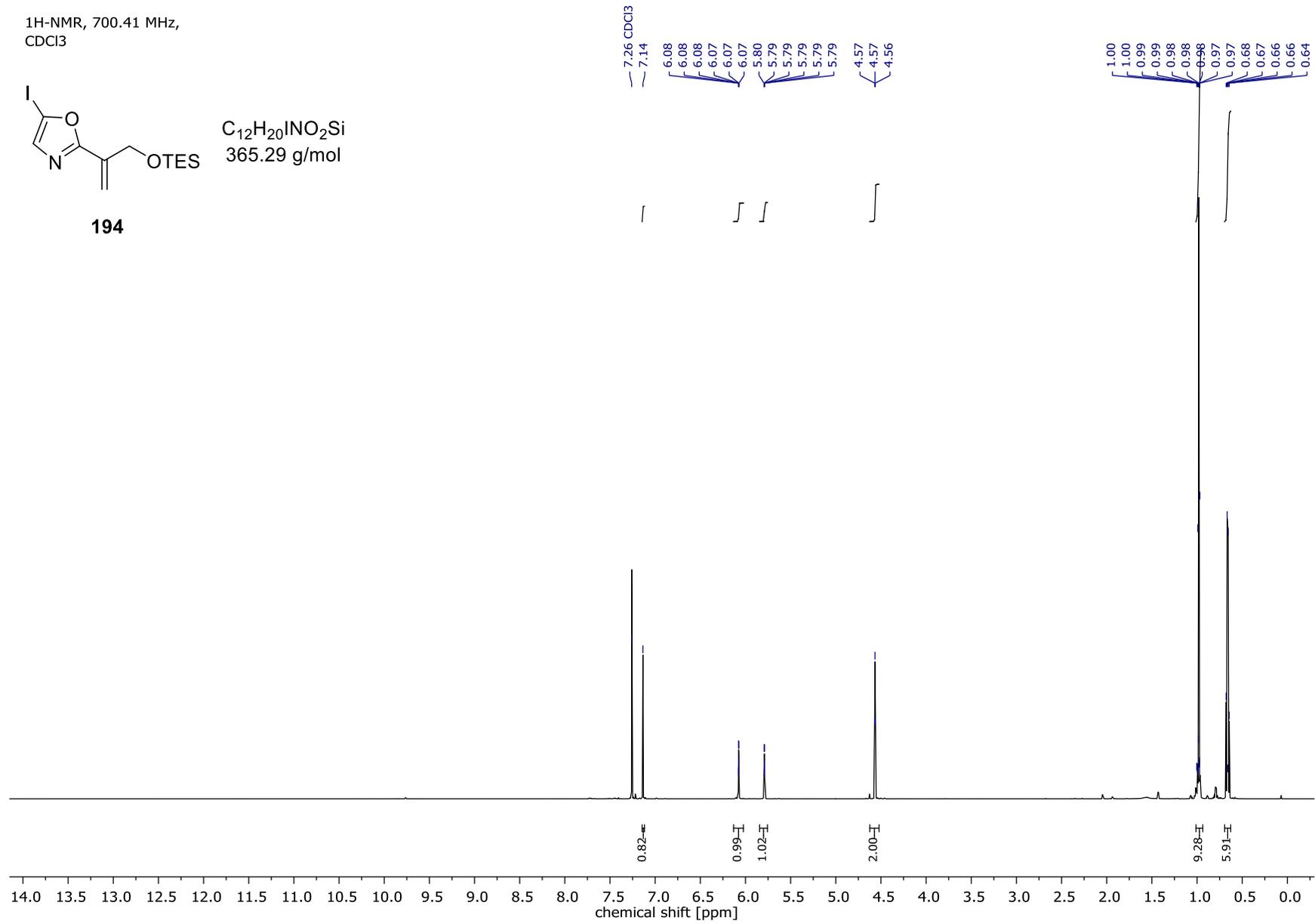


¹H-NMR, 700.41 MHz,
CDCl₃

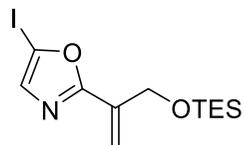


194

C₁₂H₂₀INO₂Si
365.29 g/mol

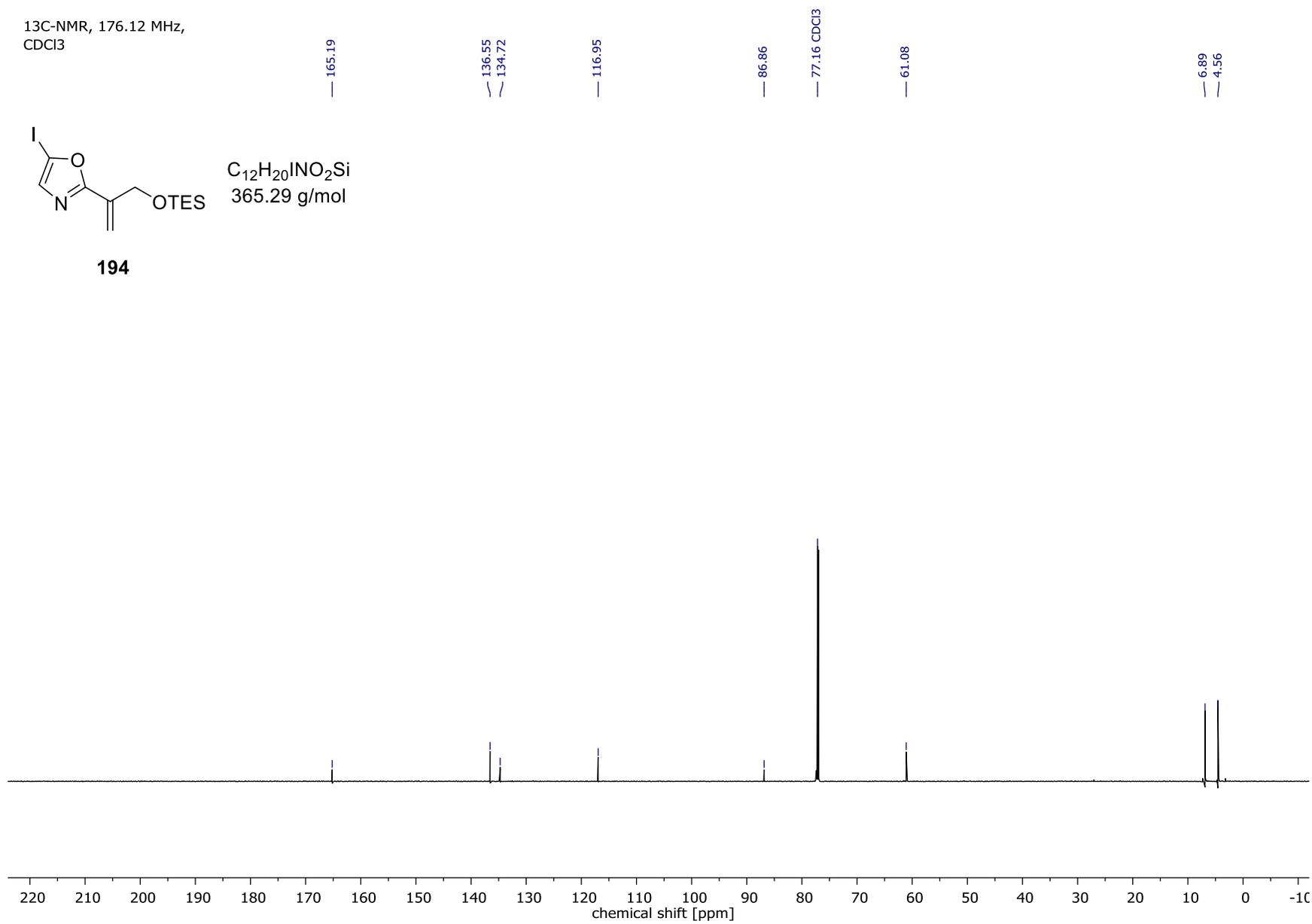


13C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl3



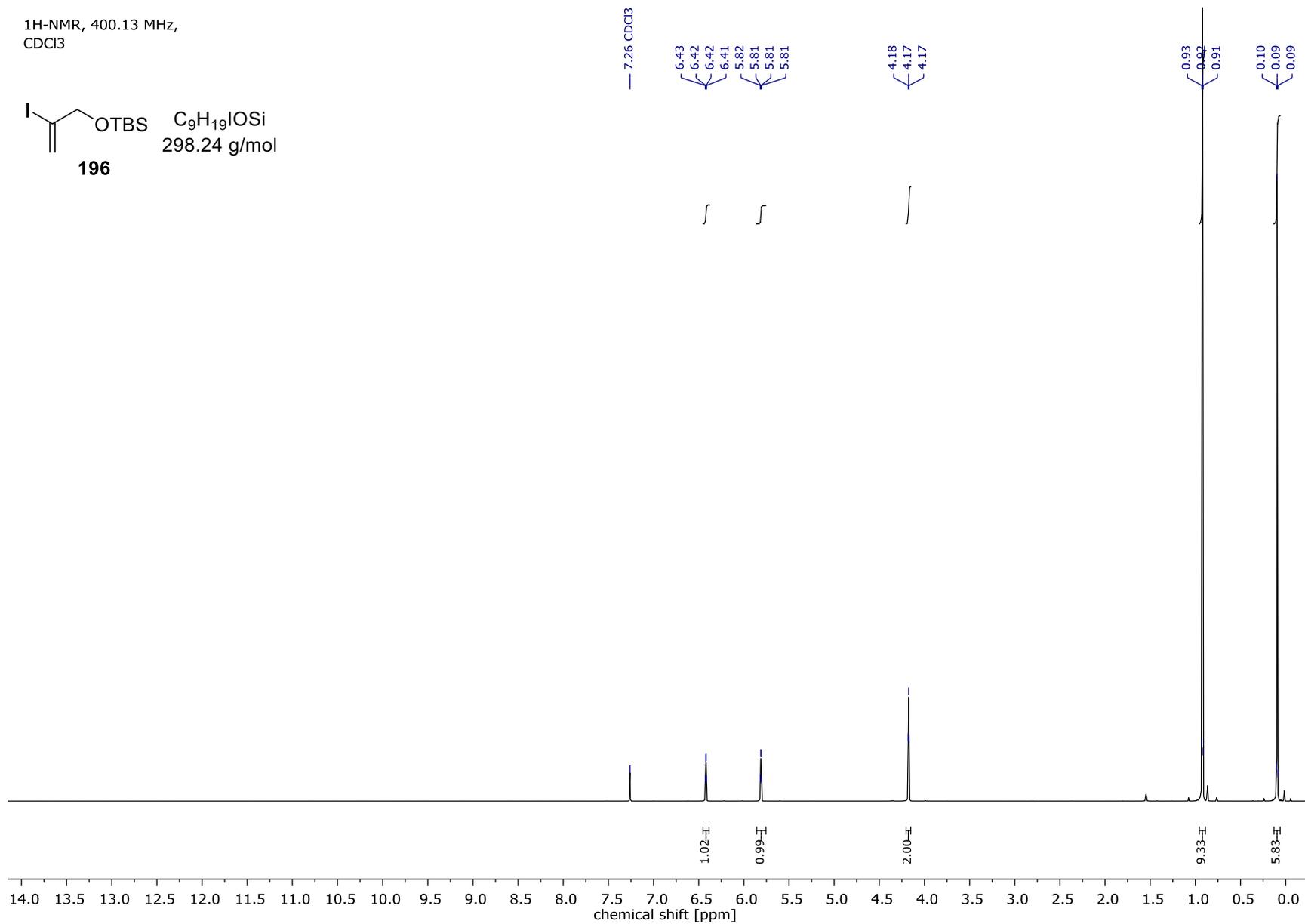
$C_{12}H_{20}INO_2Si$
365.29 g/mol

194

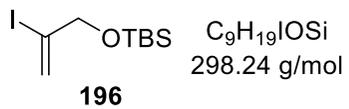


Spektrenanhang

¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃

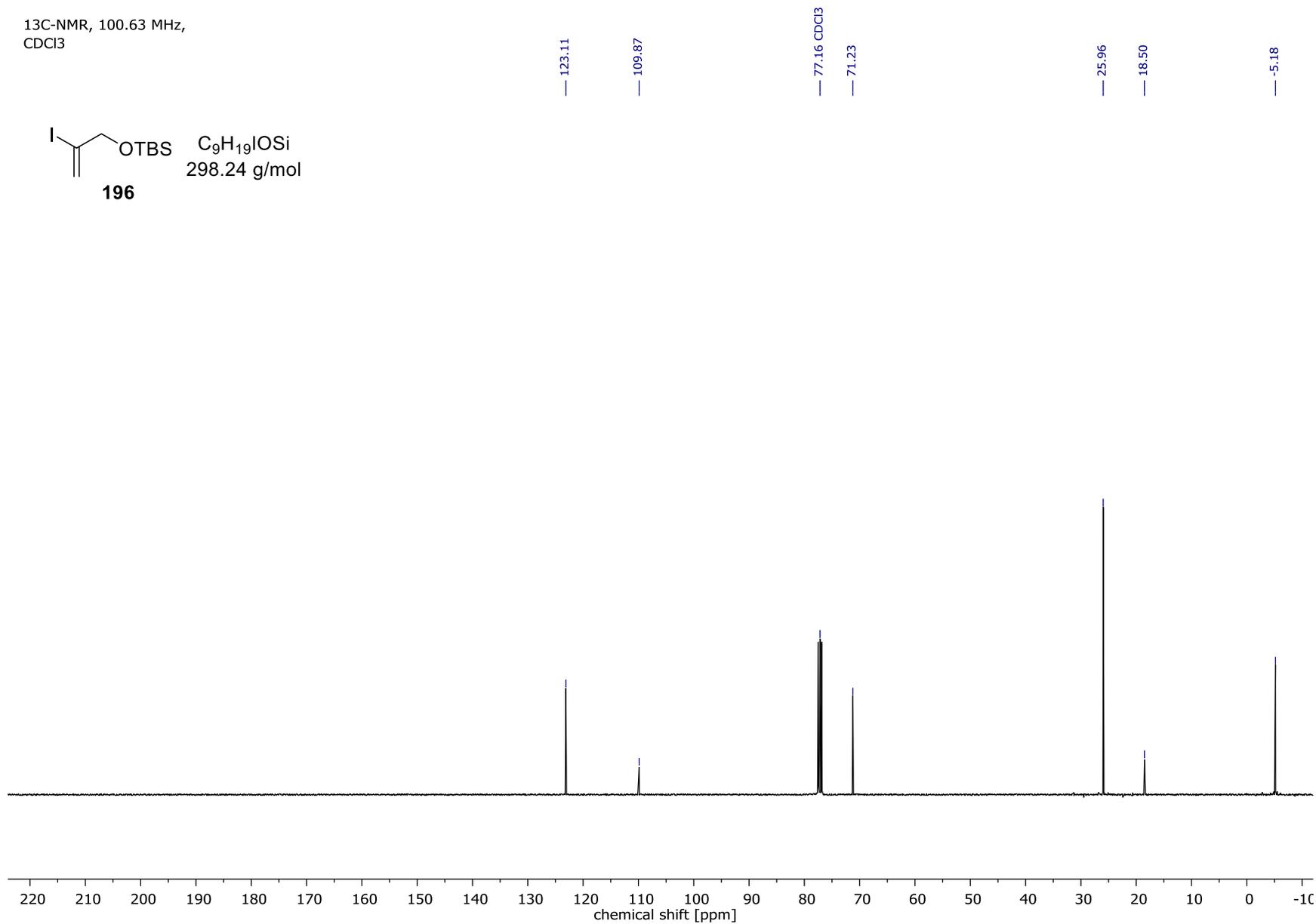


¹³C-NMR, 100.63 MHz,
CDCl₃

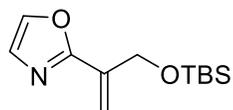


— 123.11
— 109.87
— 77.16 CDCl₃
— 71.23
— 25.96
— 18.50
— -5.18

Spektrenanhang

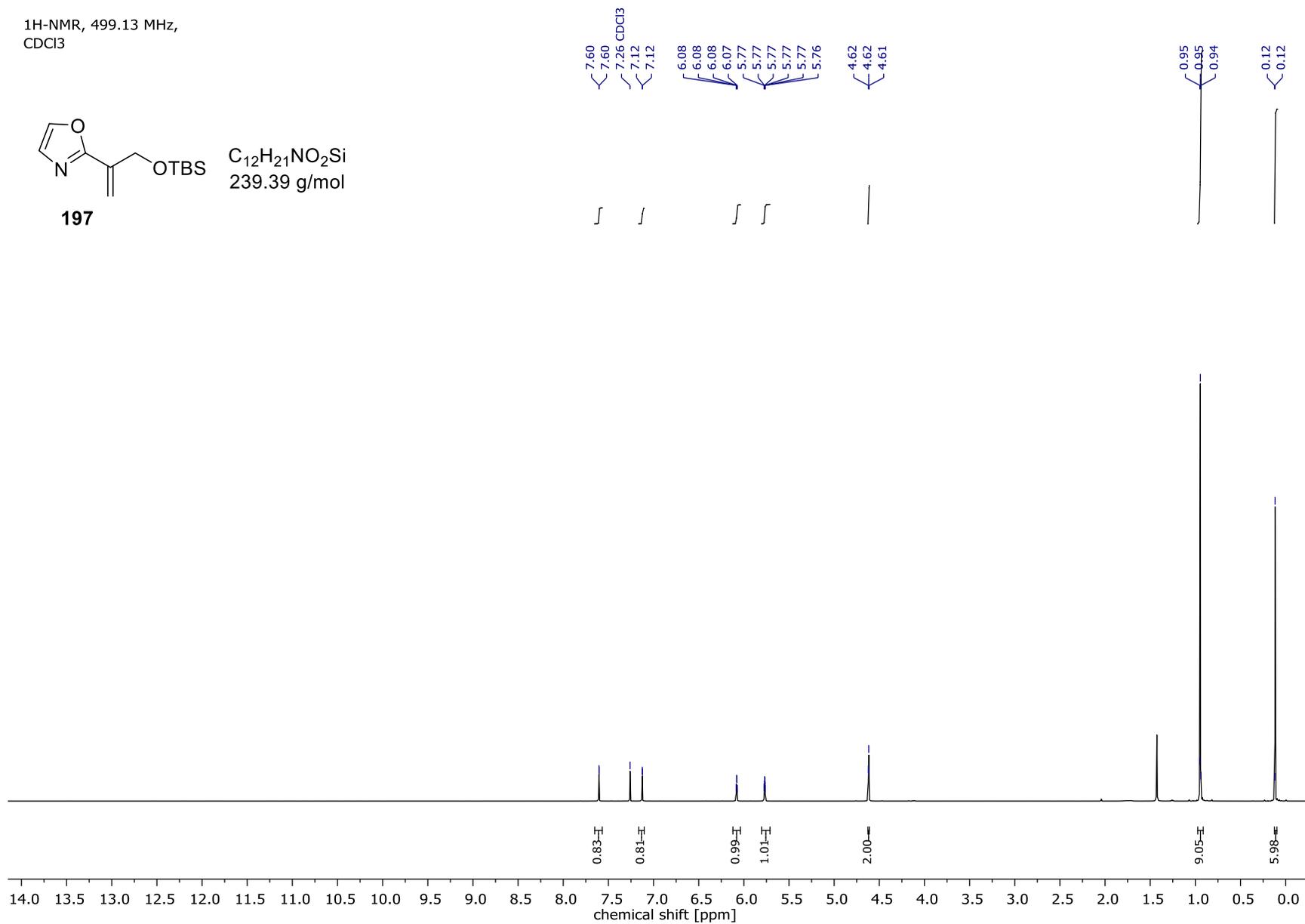


¹H-NMR, 499.13 MHz,
CDCl₃

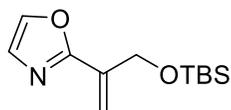


197

C₁₂H₂₁NO₂Si
239.39 g/mol

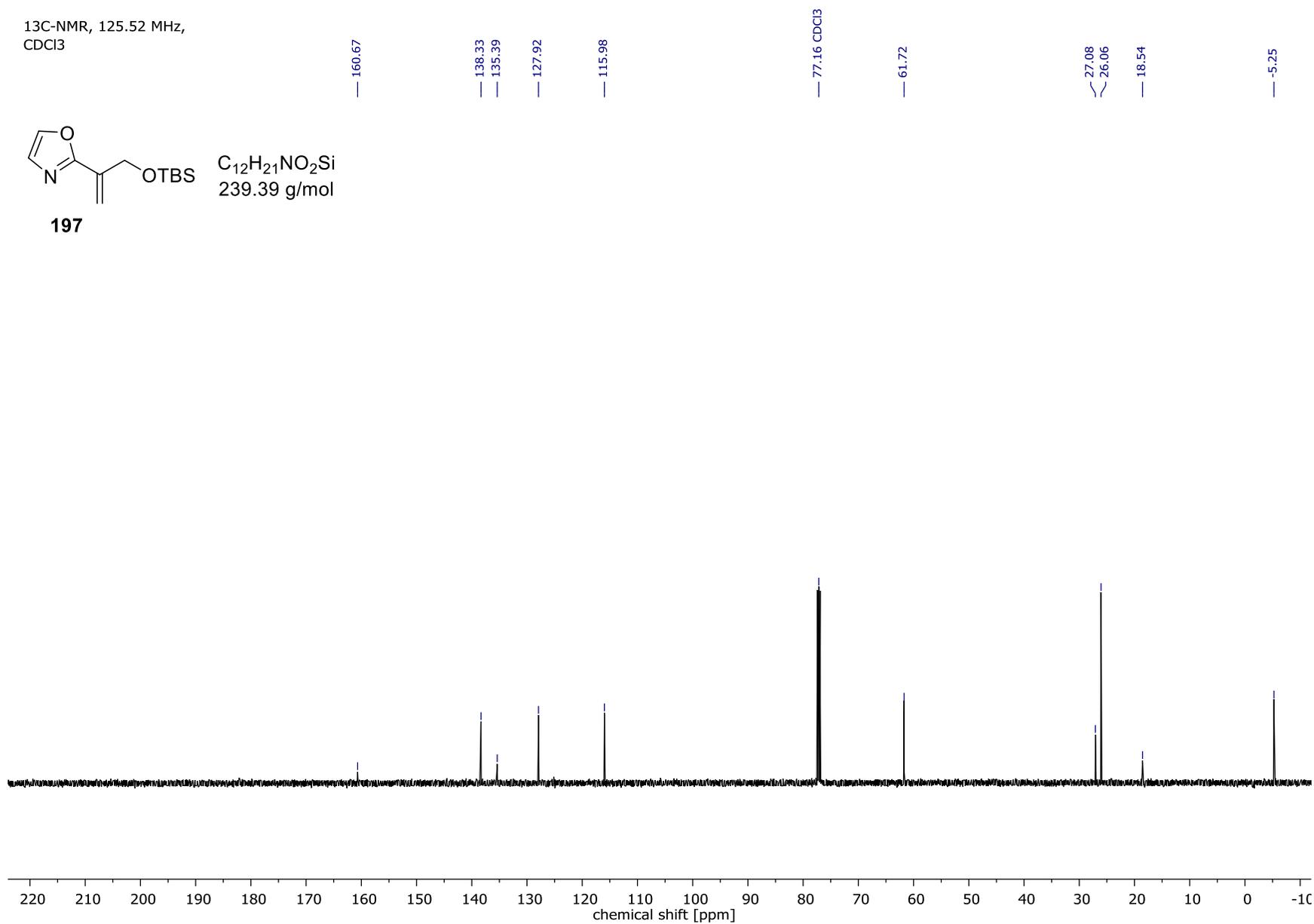


¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CDCl₃

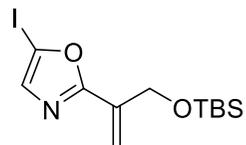


197

C₁₂H₂₁NO₂Si
239.39 g/mol

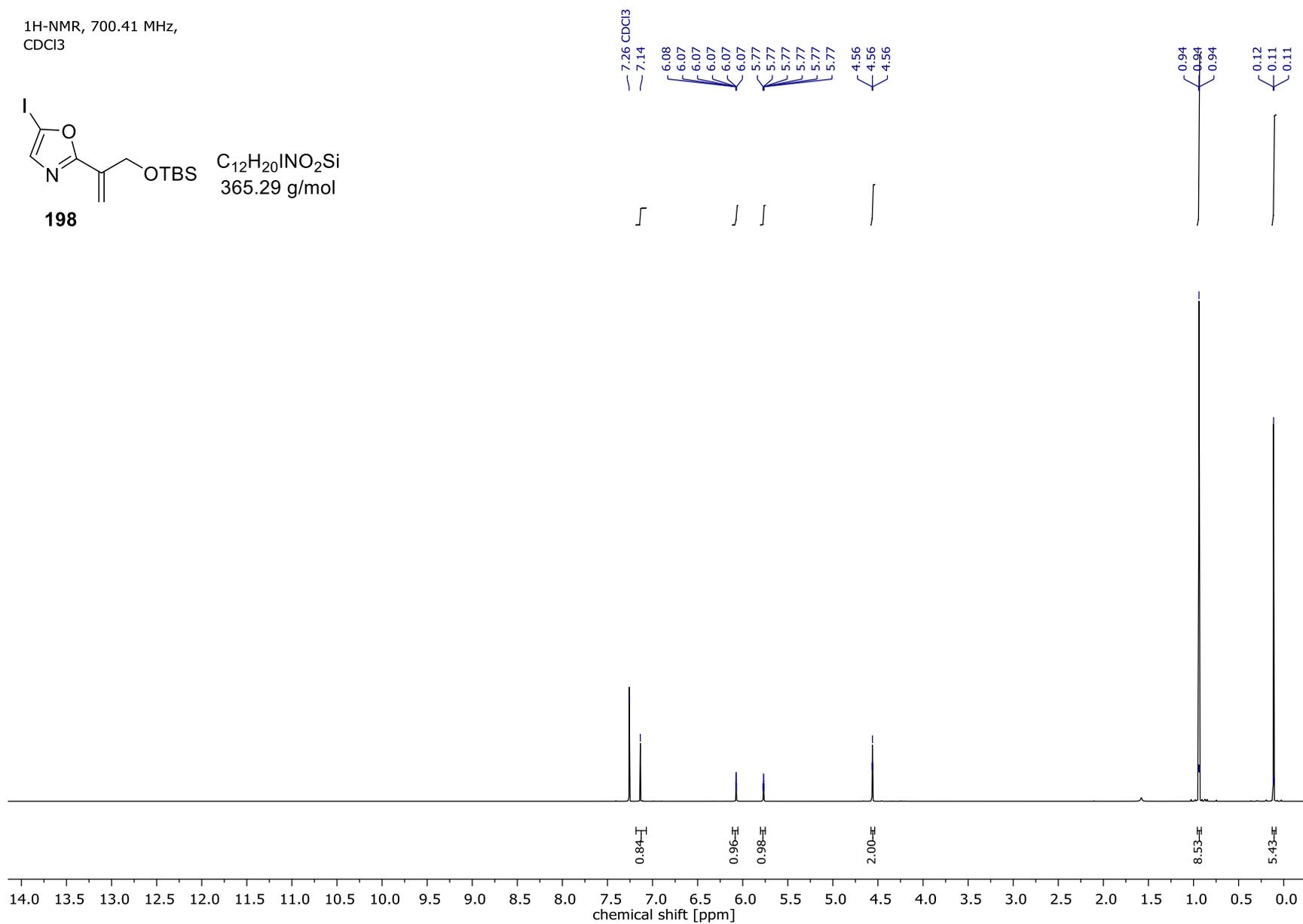


¹H-NMR, 700.41 MHz,
CDCl₃



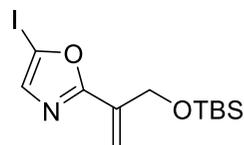
198

C₁₂H₂₀INO₂Si
365.29 g/mol



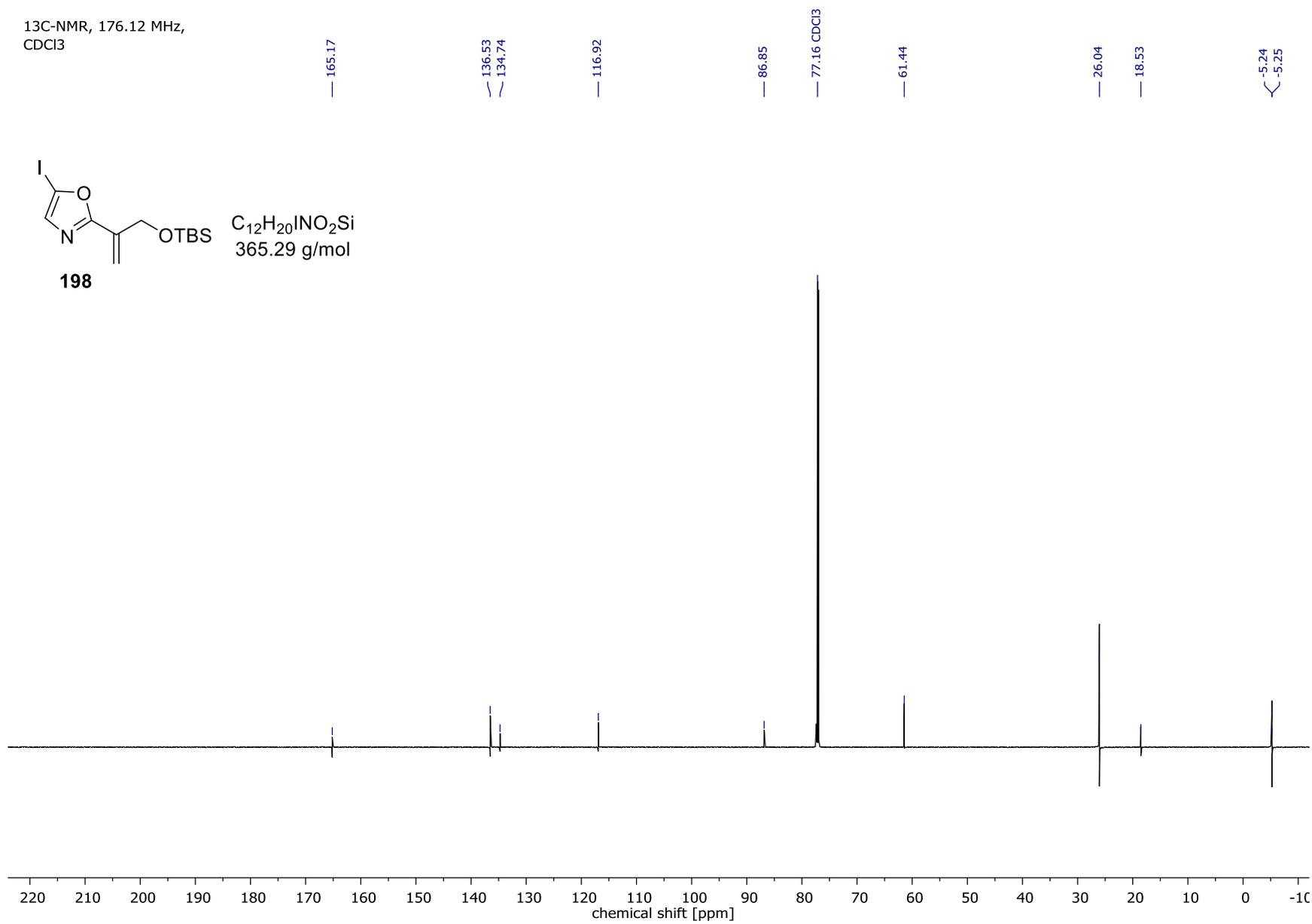
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃

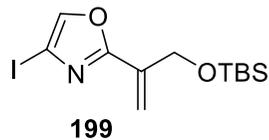


198

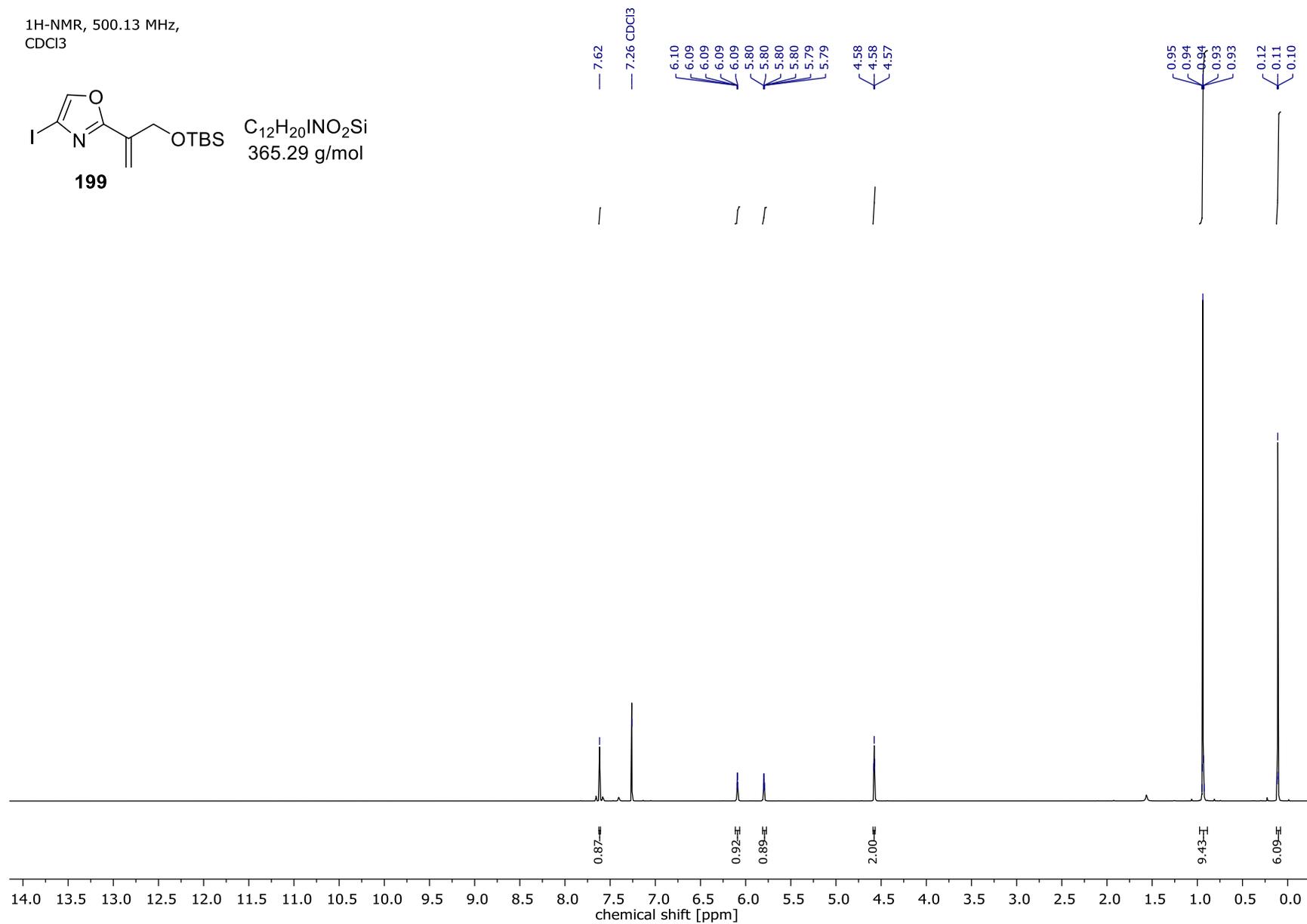
C₁₂H₂₀INO₂Si
365.29 g/mol



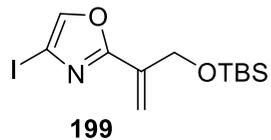
¹H-NMR, 500.13 MHz,
CDCl₃



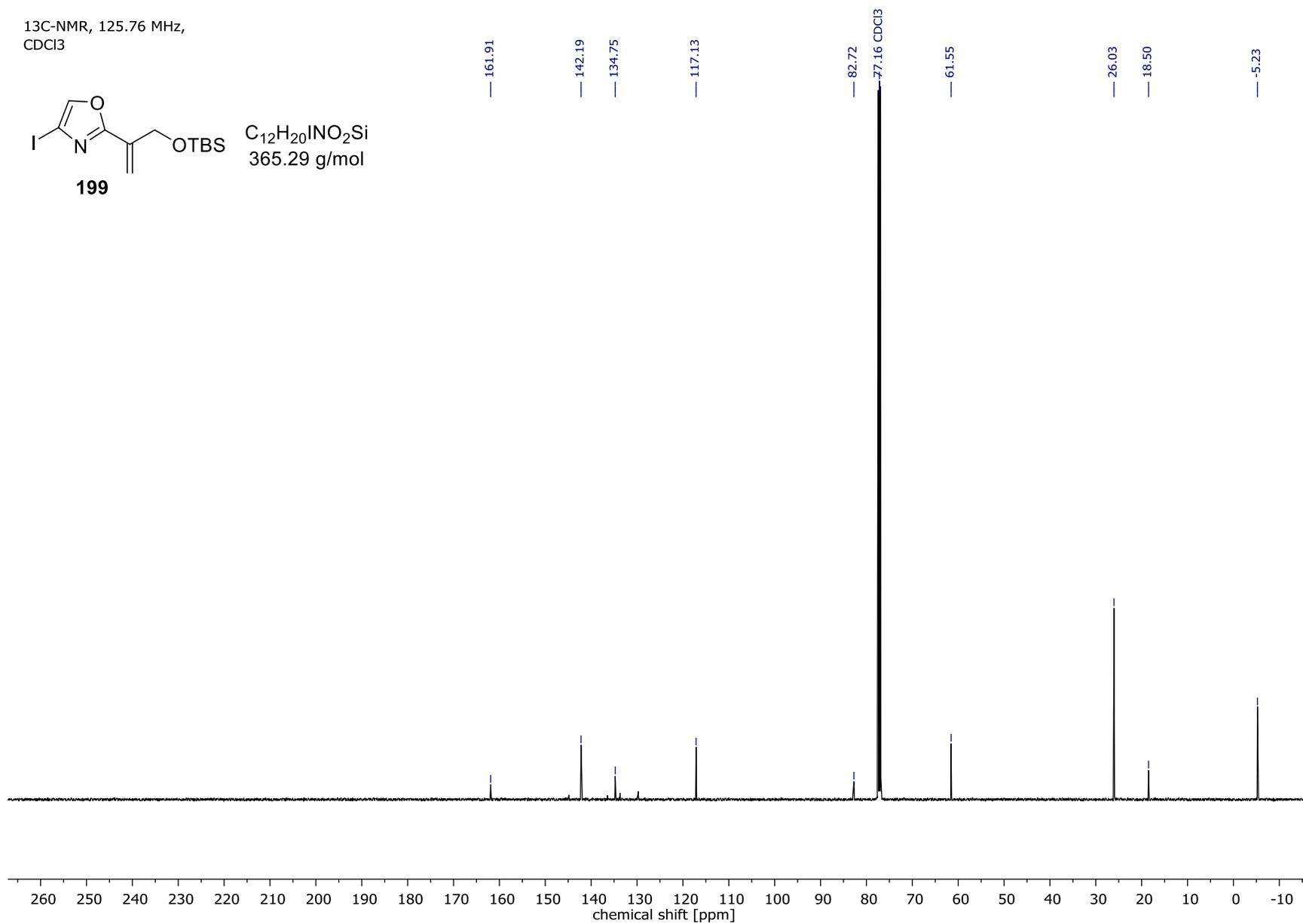
C₁₂H₂₀INO₂Si
365.29 g/mol



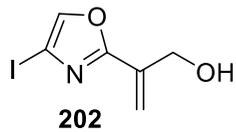
¹³C-NMR, 125.76 MHz,
CDCl₃



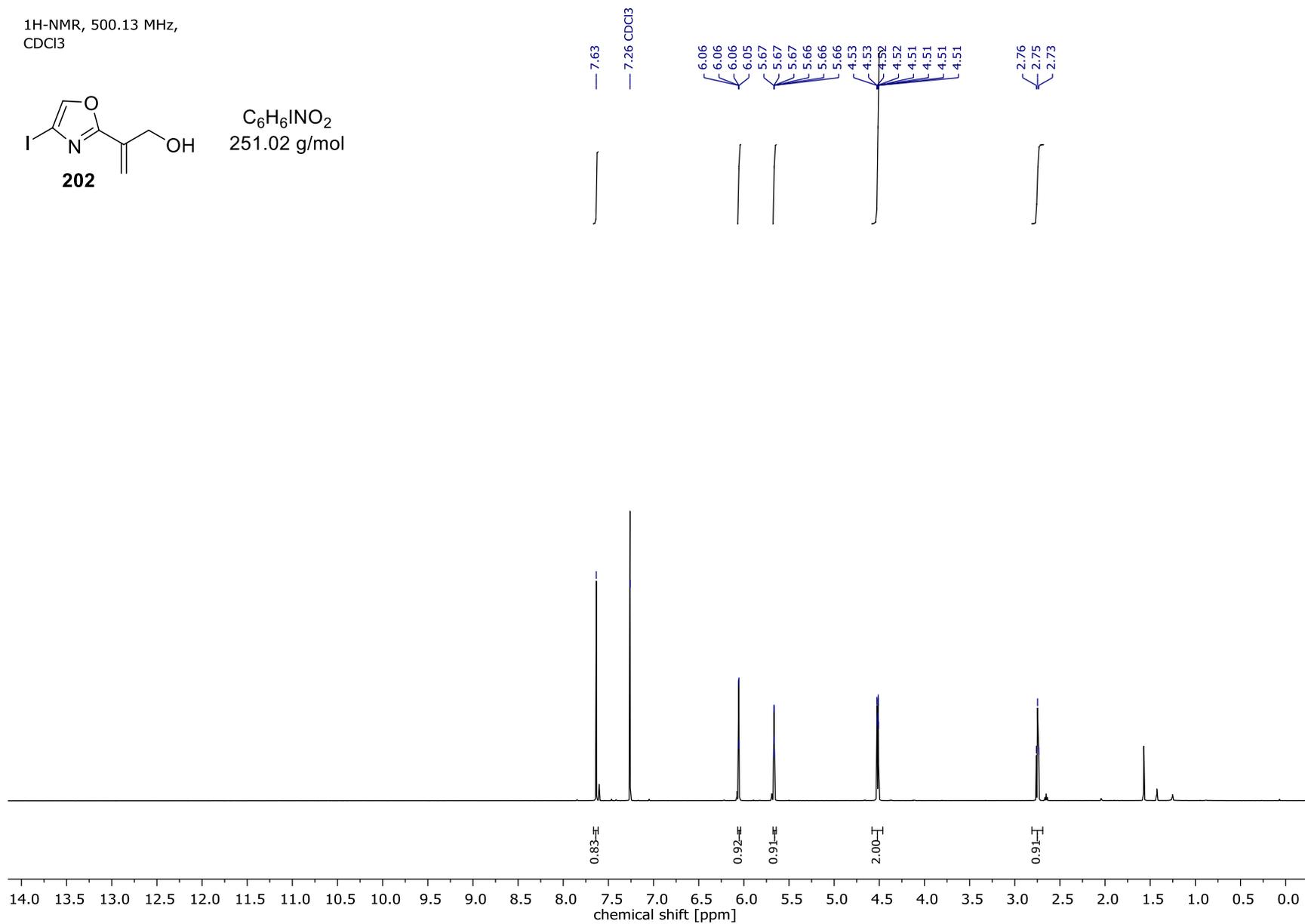
C₁₂H₂₀INO₂Si
365.29 g/mol



¹H-NMR, 500.13 MHz,
CDCl₃

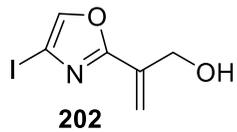


C₆H₆INO₂
251.02 g/mol

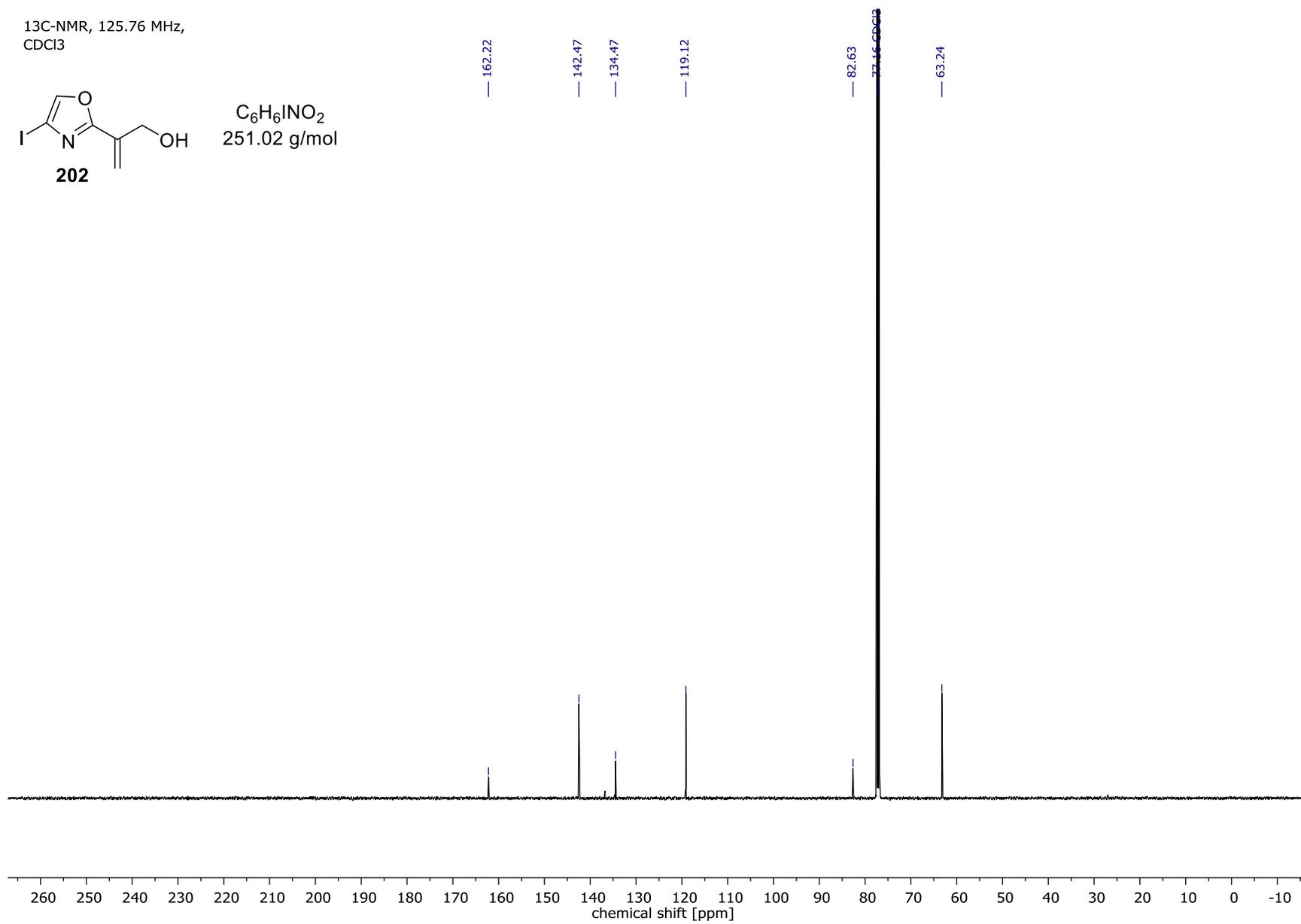


Spektrenanhang

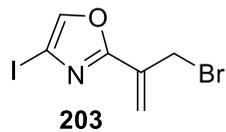
¹³C-NMR, 125.76 MHz,
CDCl₃



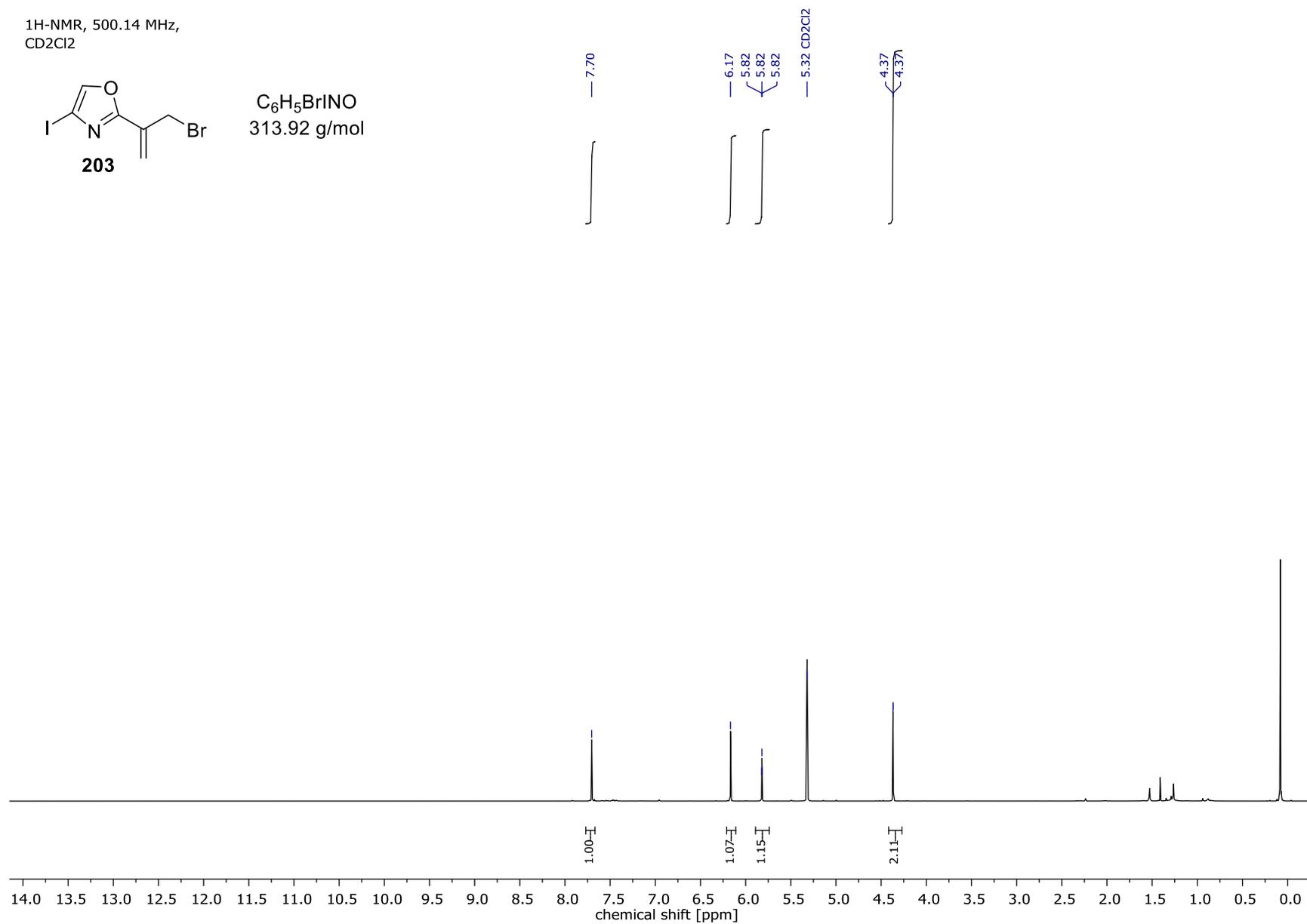
C₆H₆INO₂
251.02 g/mol



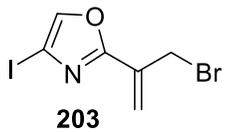
¹H-NMR, 500.14 MHz,
CD₂Cl₂



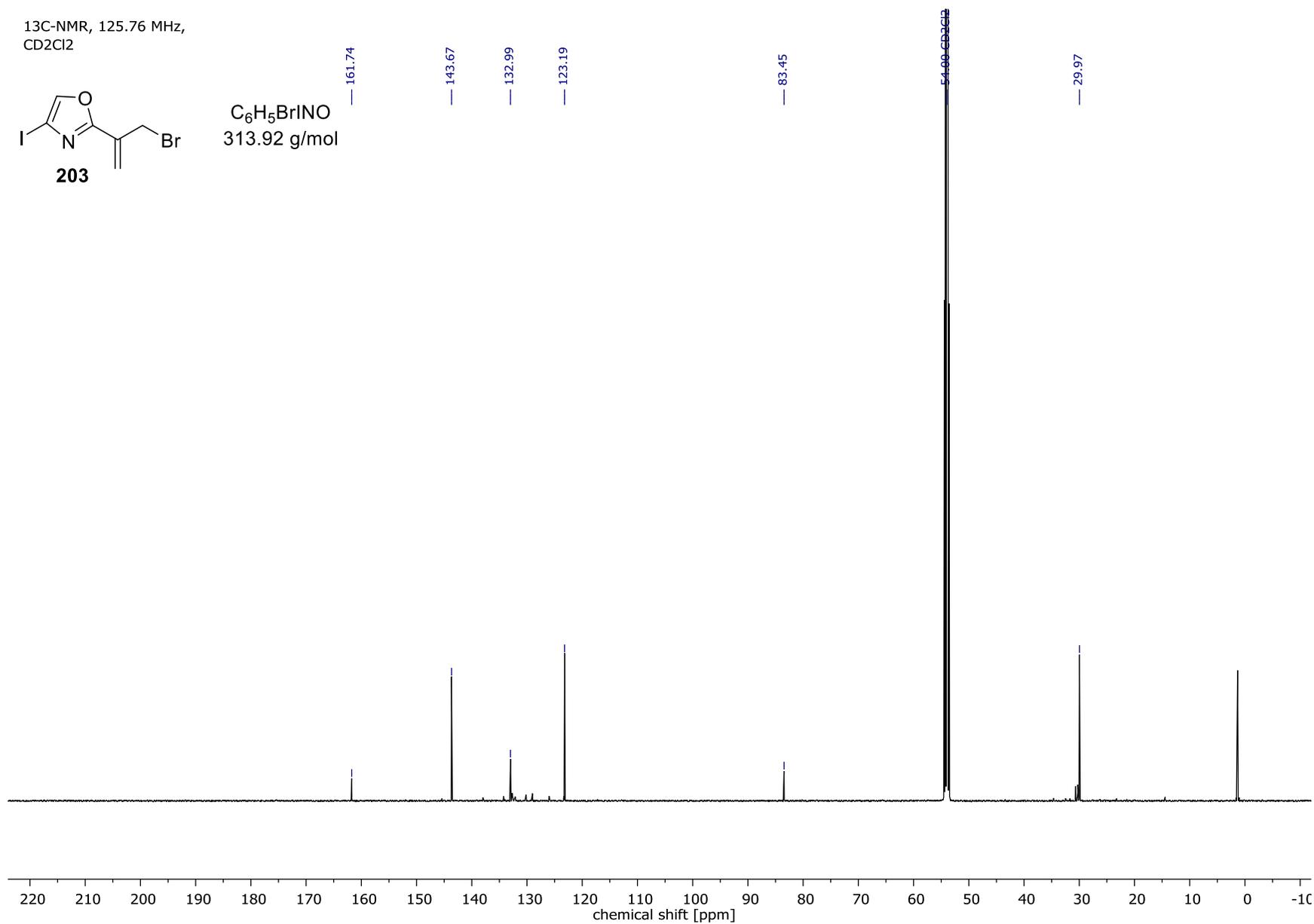
C₆H₅BrINO
313.92 g/mol



¹³C-NMR, 125.76 MHz,
CD₂Cl₂

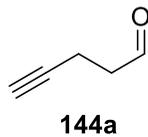


C₆H₅BrINO
313.92 g/mol

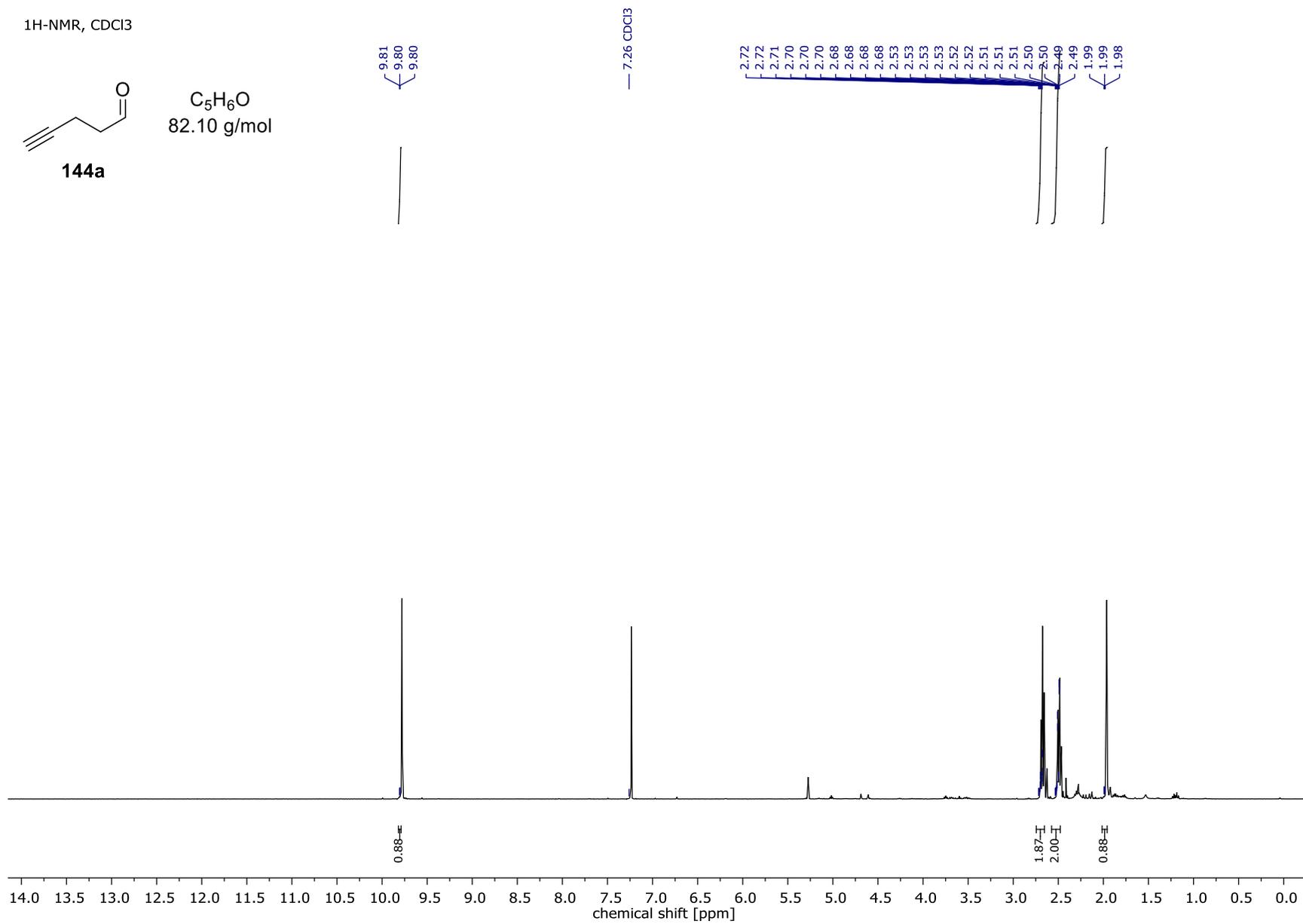


Spektrenanhang

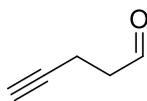
¹H-NMR, CDCl₃



C₅H₆O
82.10 g/mol

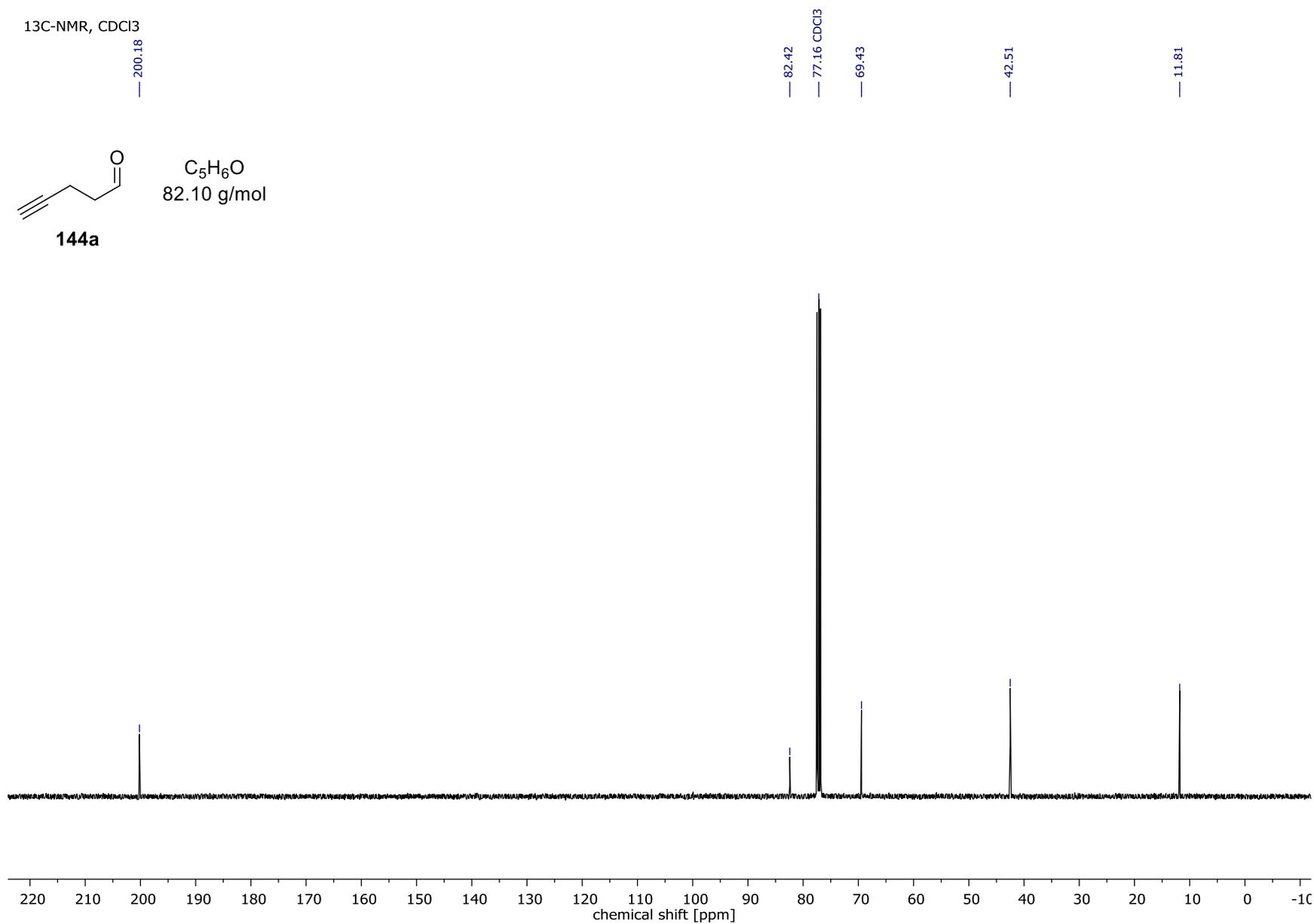


¹³C-NMR, CDCl₃



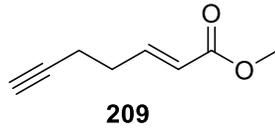
144a

C₅H₆O
82.10 g/mol

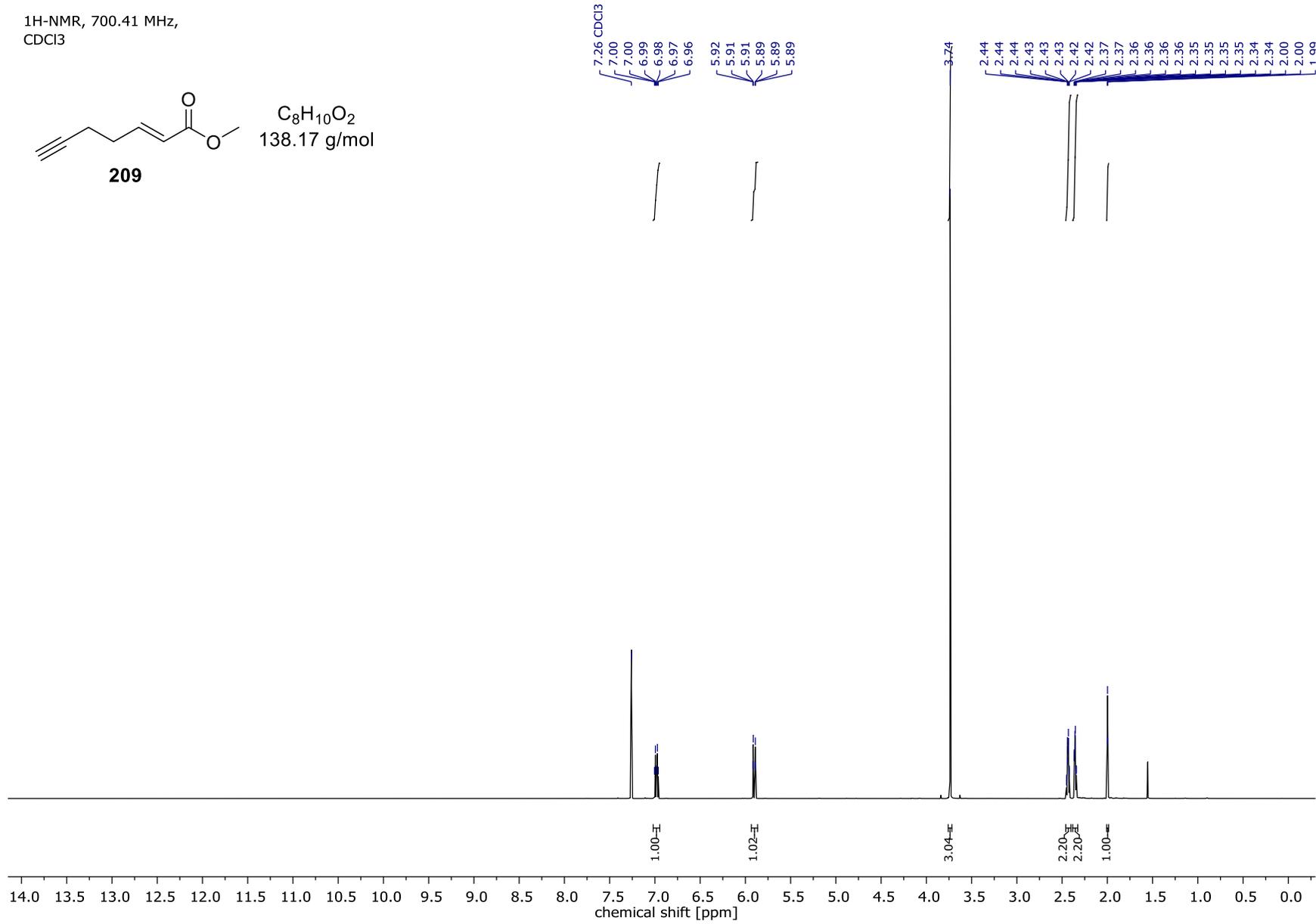


Spektrenanhang

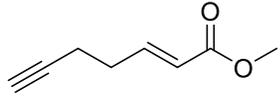
¹H-NMR, 700.41 MHz,
CDCl₃



C₈H₁₀O₂
138.17 g/mol



¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃



209

C₈H₁₀O₂
138.17 g/mol

— 166.93

— 146.77

— 122.29

— 82.78

— 77.16 CDCl₃

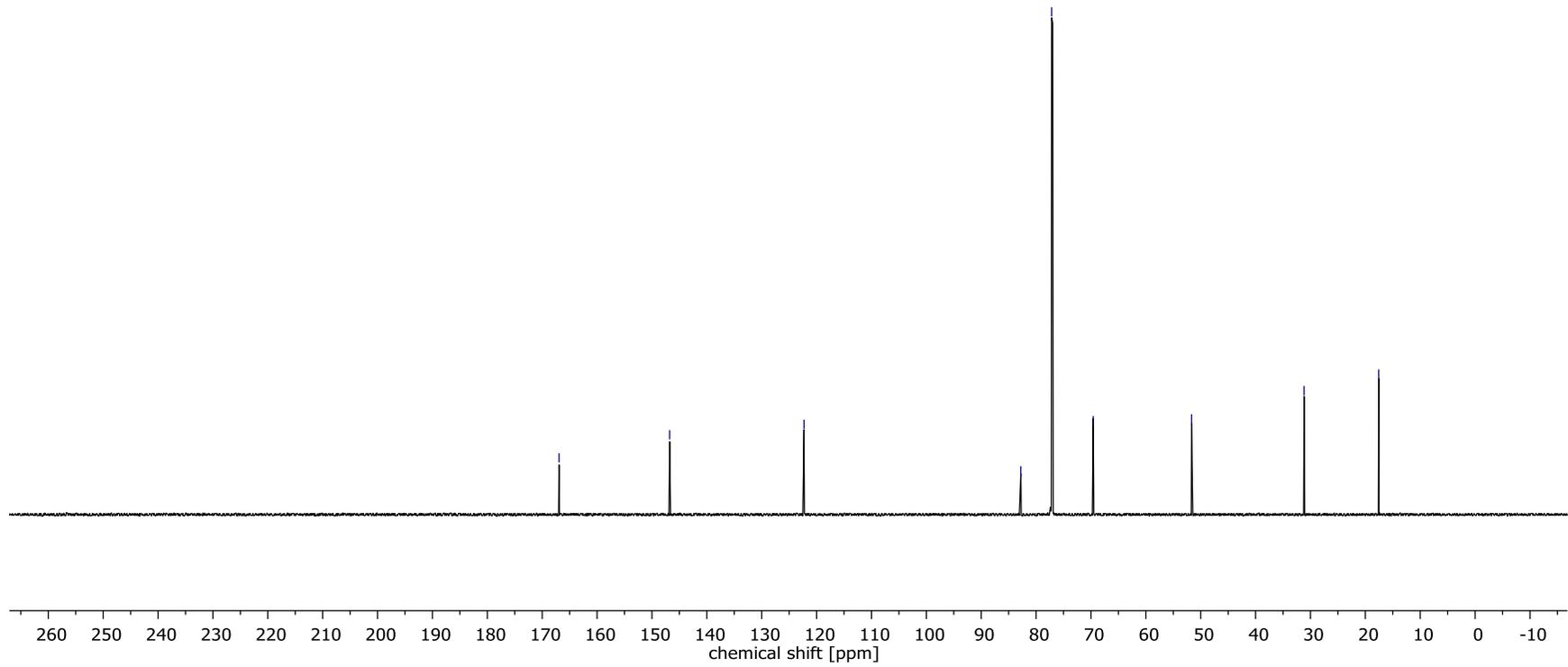
— 69.59

— 51.67

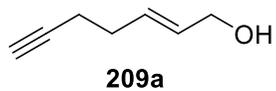
— 31.16

— 17.56

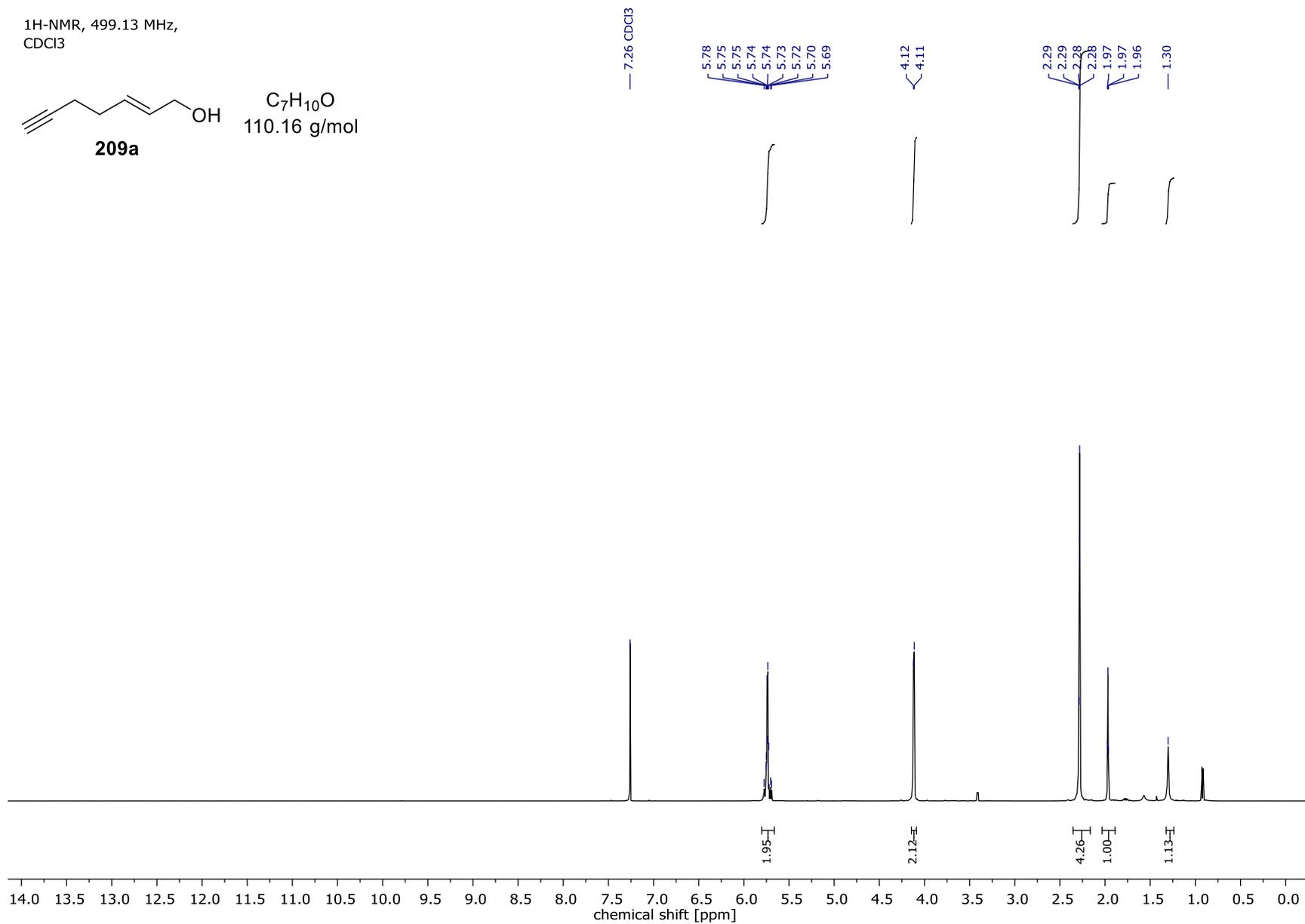
Spektrenanhang



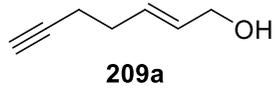
¹H-NMR, 499.13 MHz,
CDCl₃



C₇H₁₀O
110.16 g/mol



¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CDCl₃



C₇H₁₀O
110.16 g/mol

130.76
130.62

83.86

77.16 CDCl₃

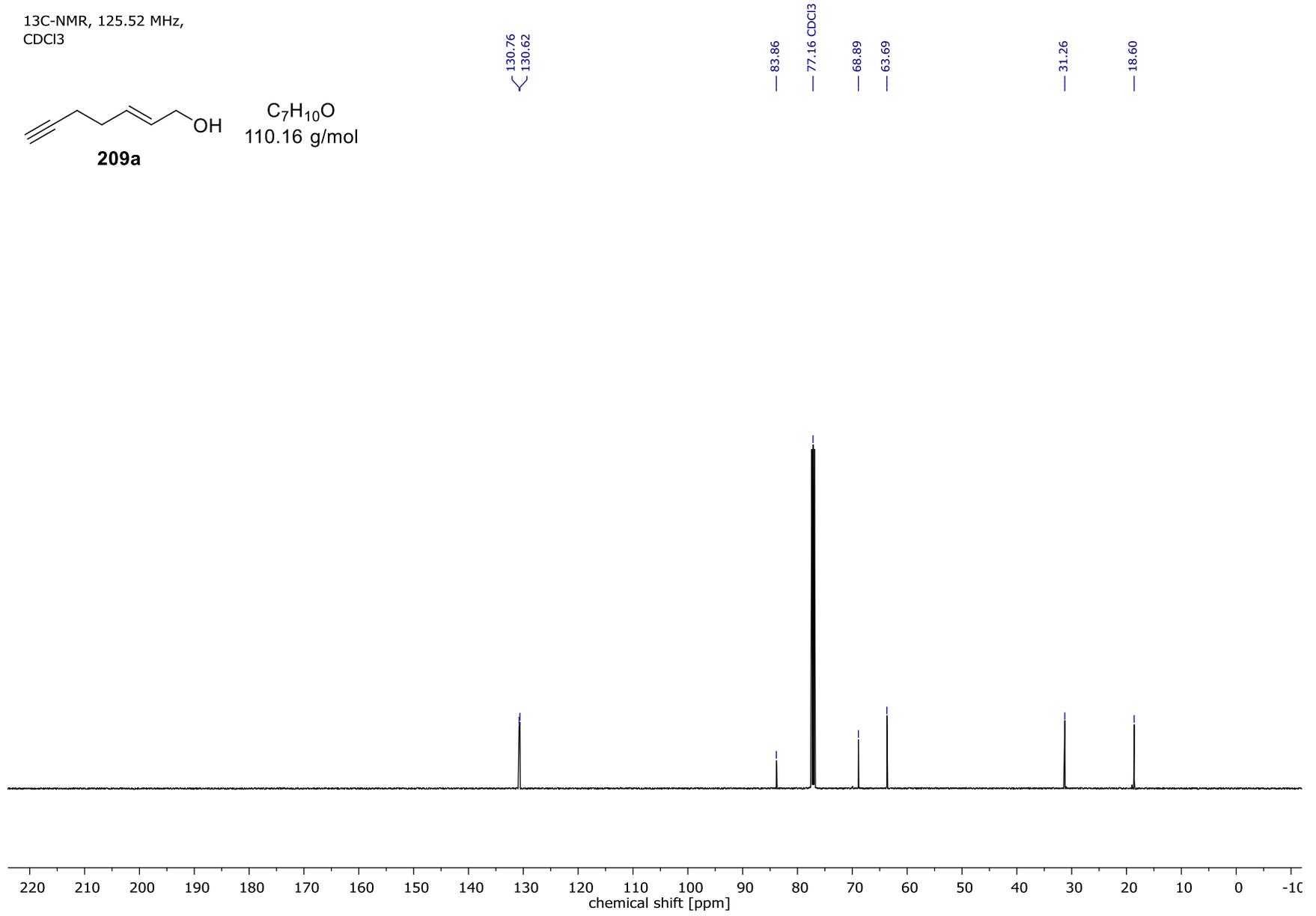
68.89

63.69

31.26

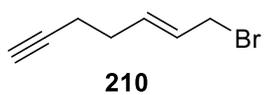
18.60

Spektrenanhang

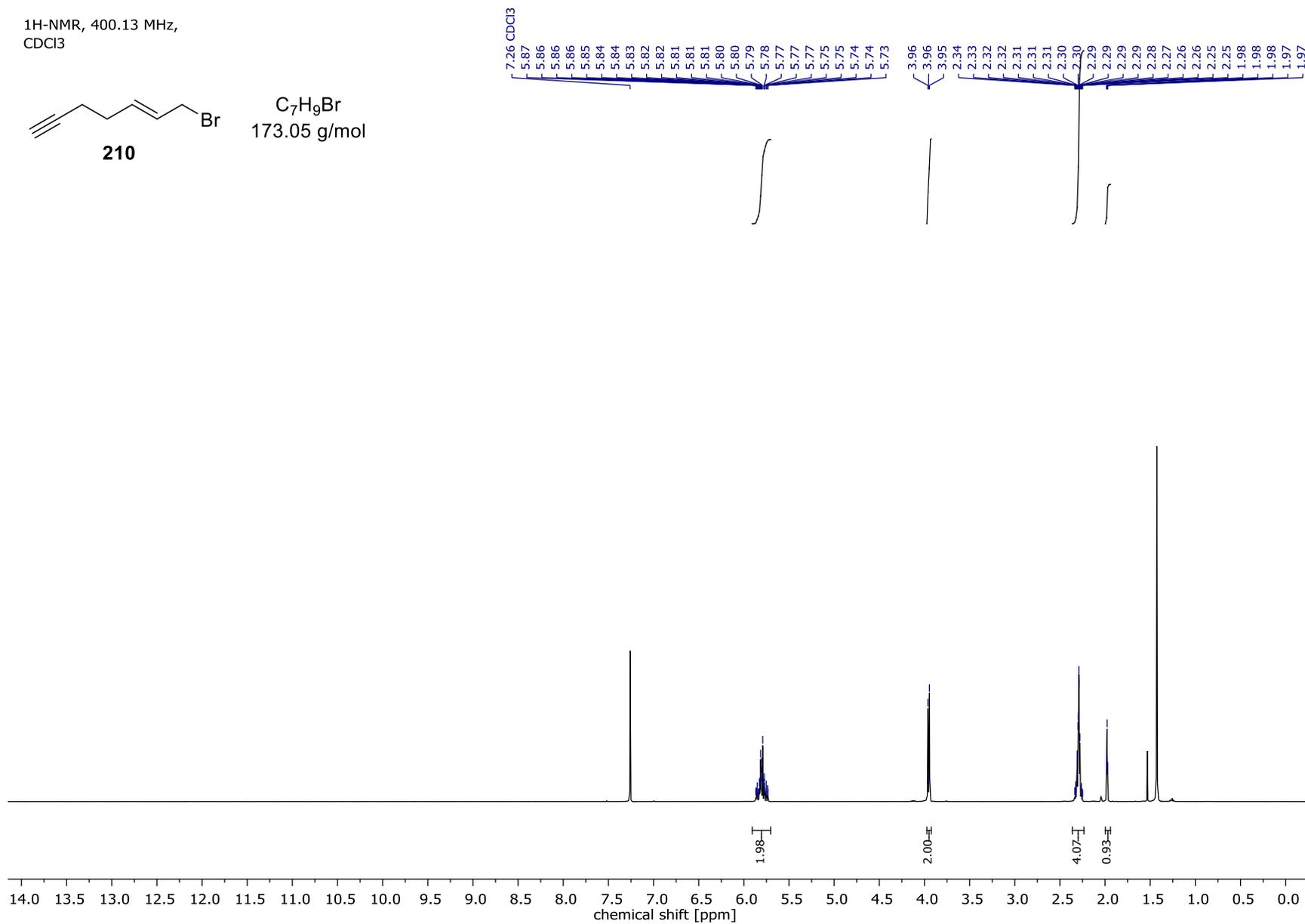


Spektrenanhang

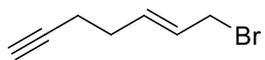
¹H-NMR, 400.13 MHz,
CDCl₃



C₇H₉Br
173.05 g/mol

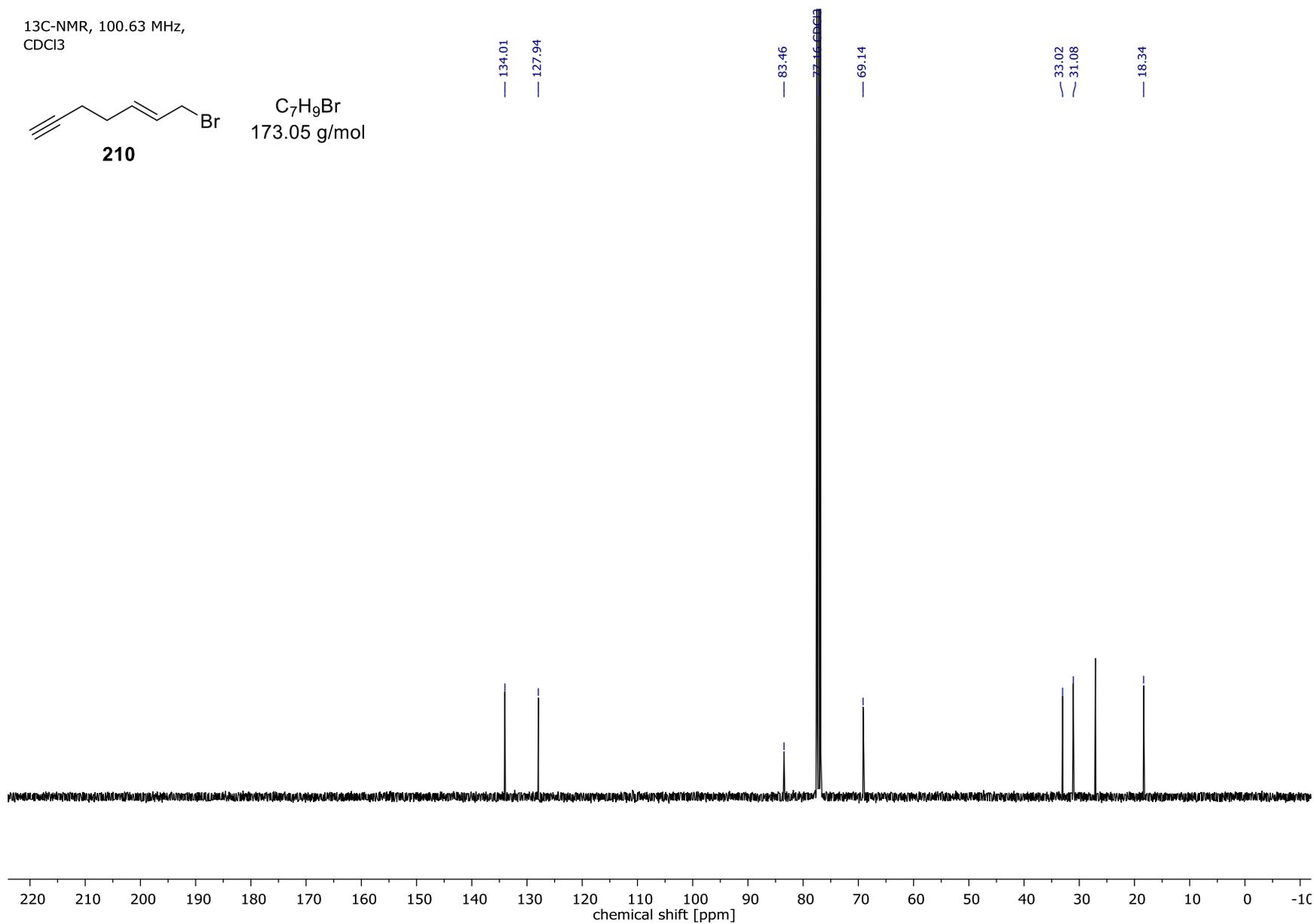


¹³C-NMR, 100.63 MHz,
CDCl₃

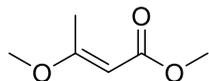


210

C₇H₉Br
173.05 g/mol

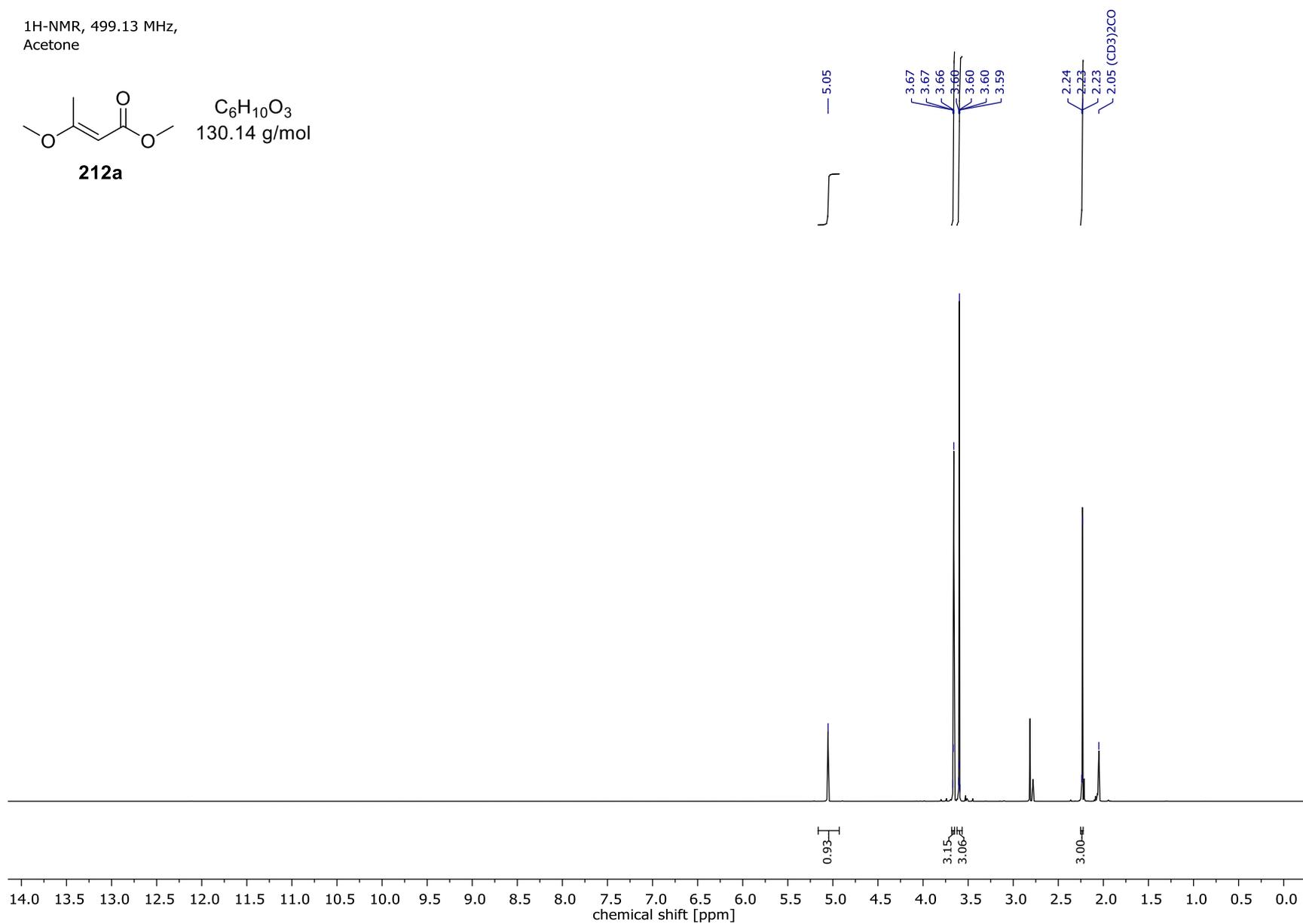


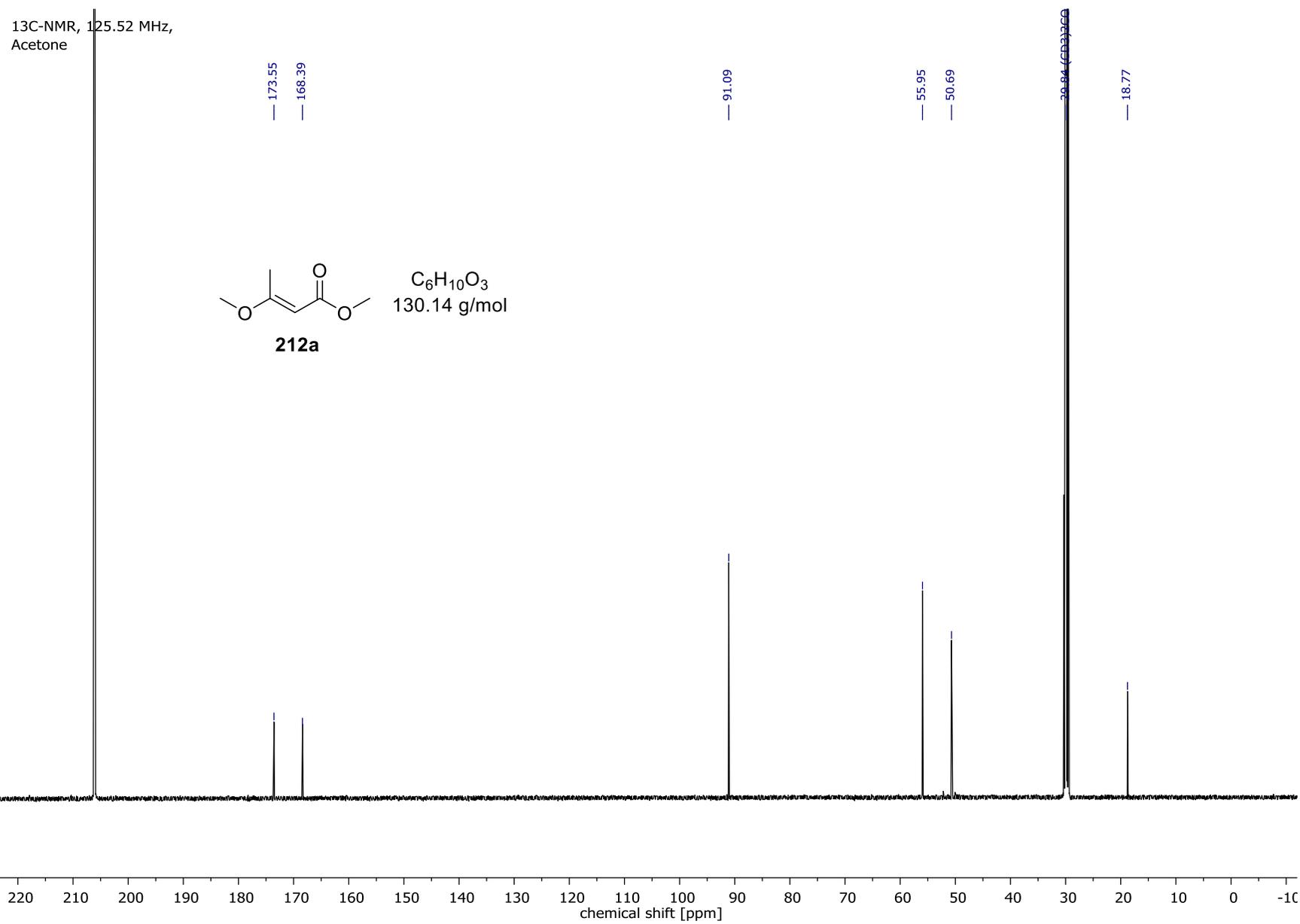
¹H-NMR, 499.13 MHz,
Acetone



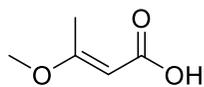
212a

C₆H₁₀O₃
130.14 g/mol



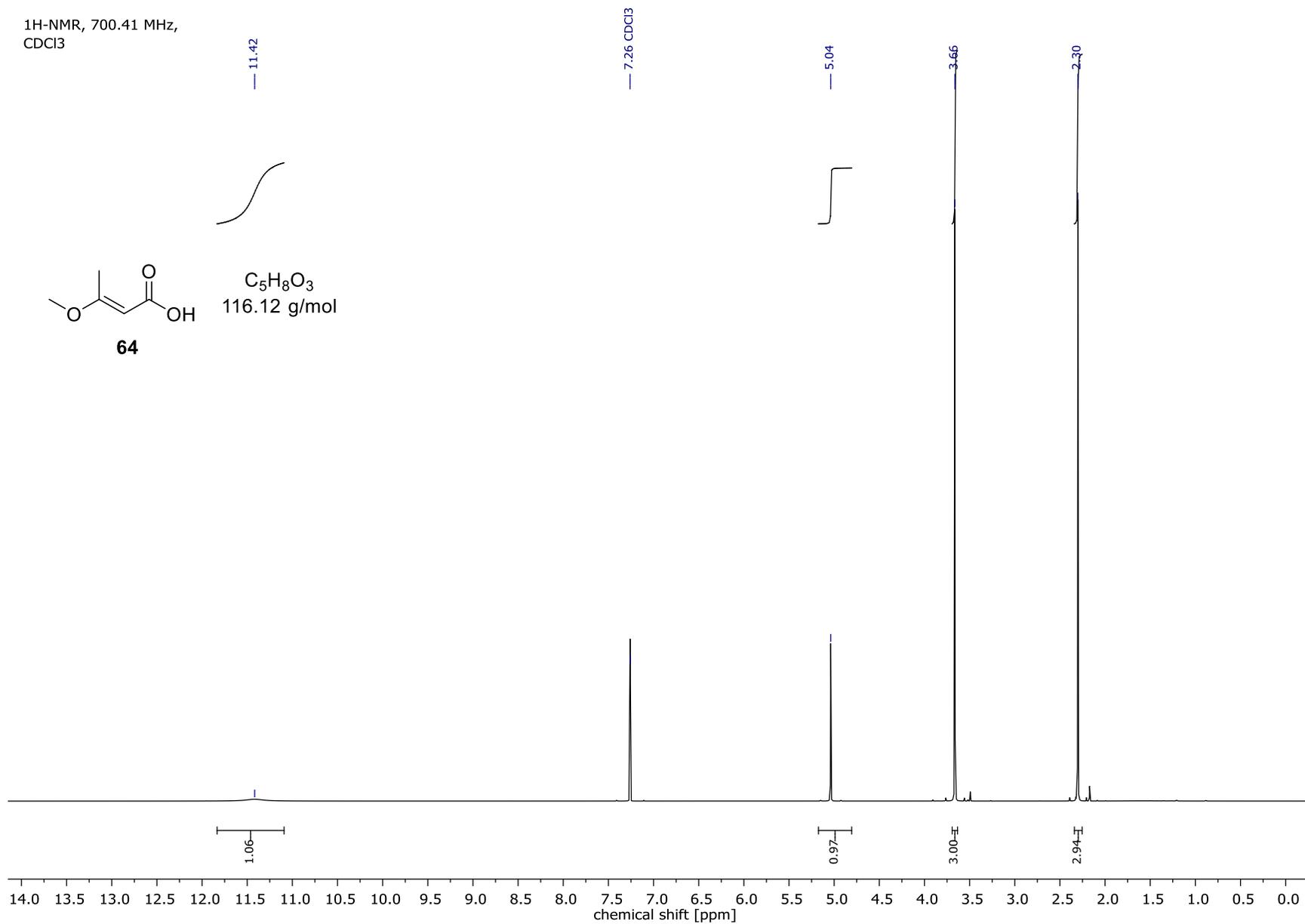


¹H-NMR, 700.41 MHz,
CDCl₃



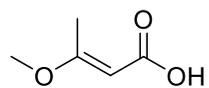
64

C₅H₈O₃
116.12 g/mol



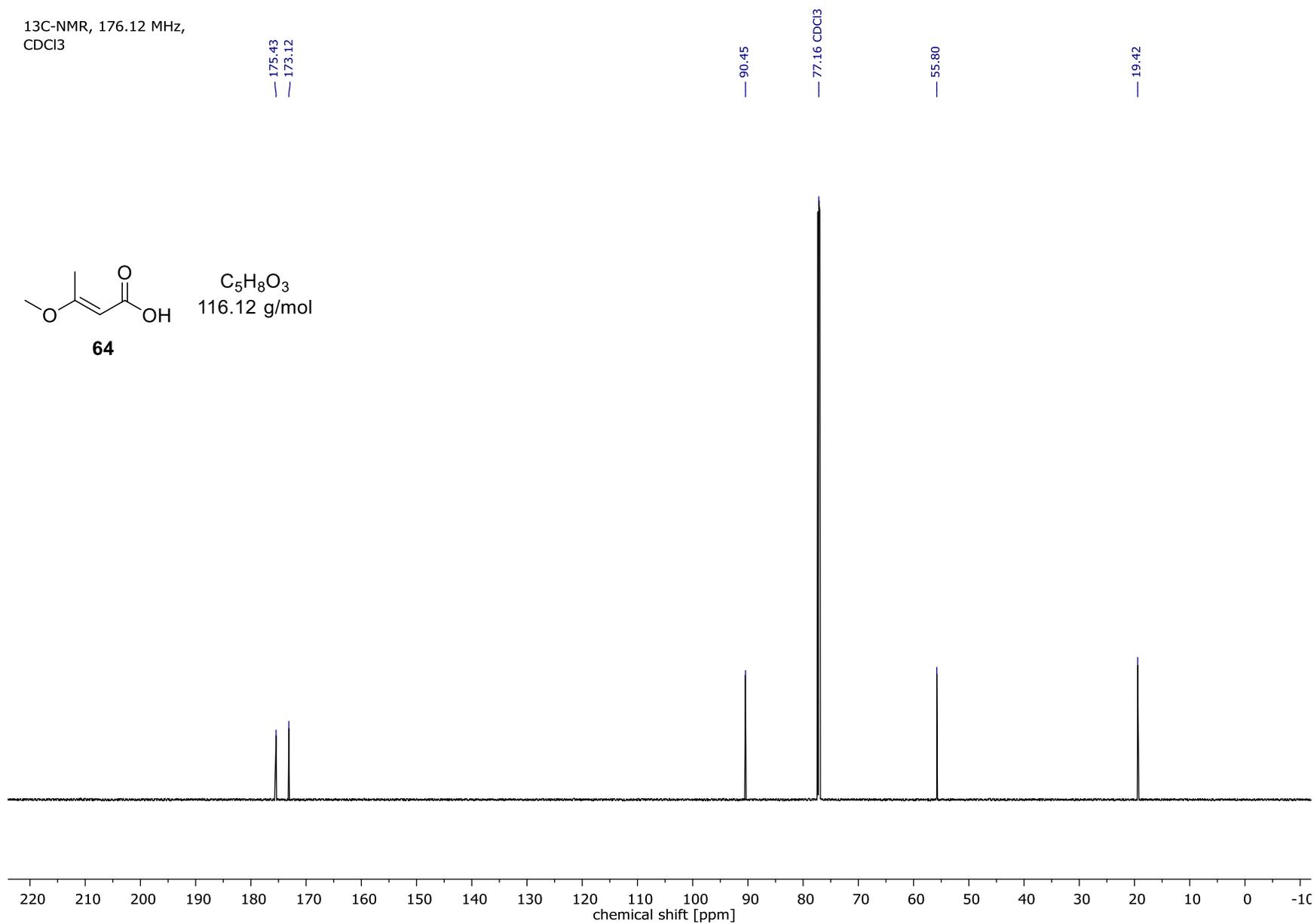
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CDCl₃

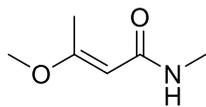


64

C₅H₈O₃
116.12 g/mol

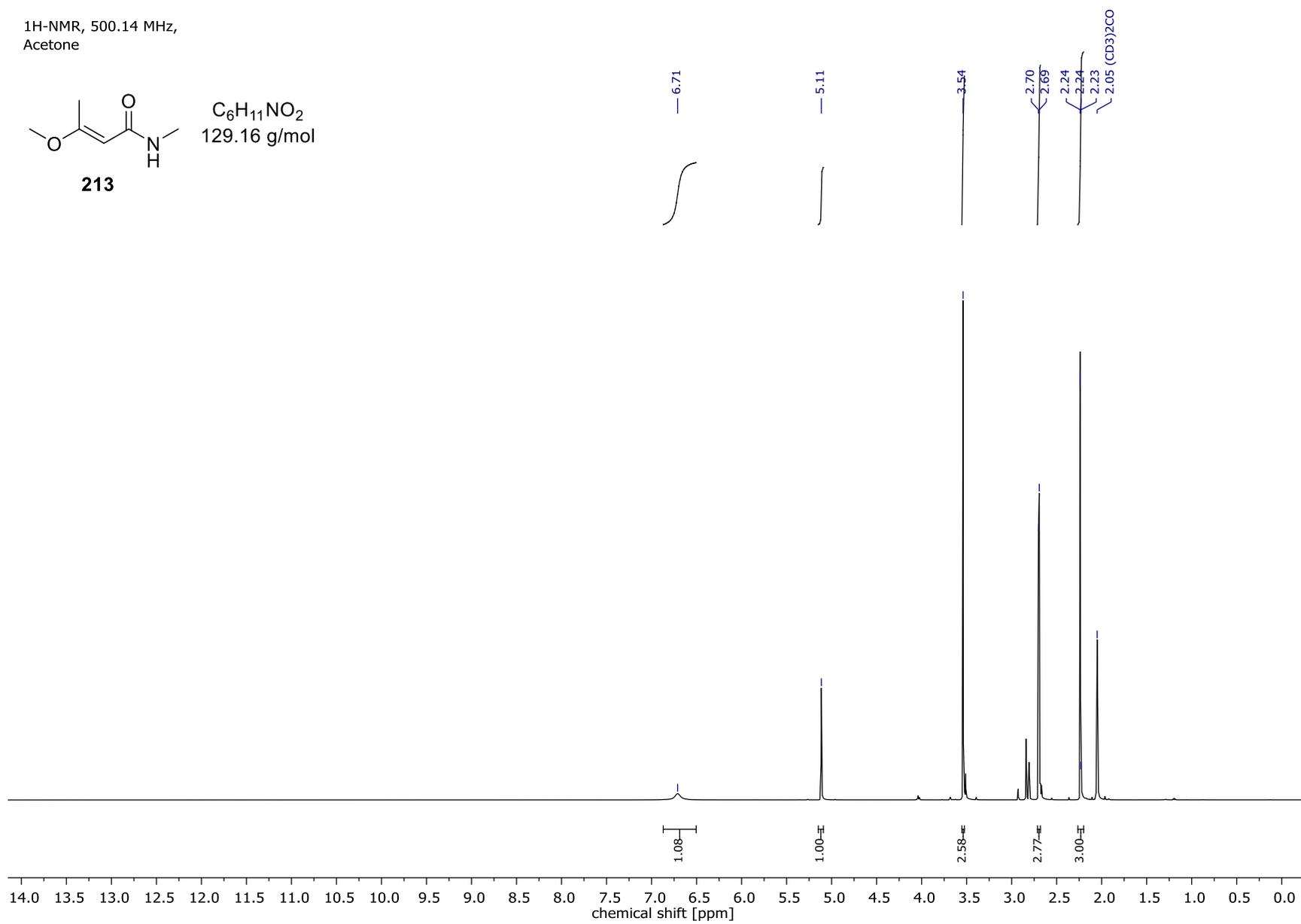


¹H-NMR, 500.14 MHz,
Acetone



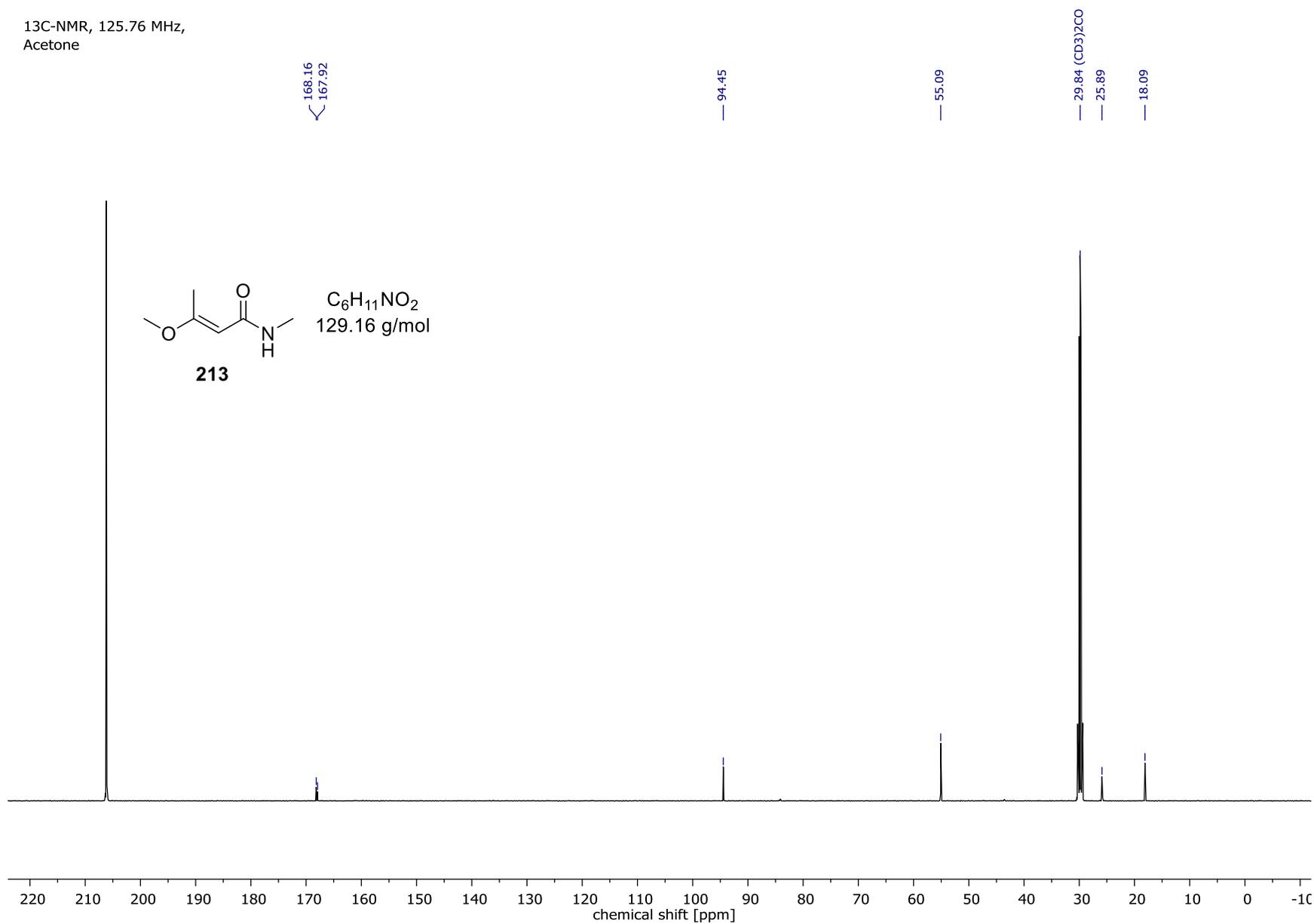
213

C₆H₁₁NO₂
129.16 g/mol



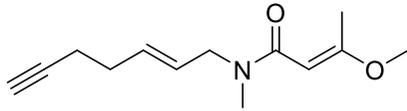
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 125.76 MHz,
Acetone



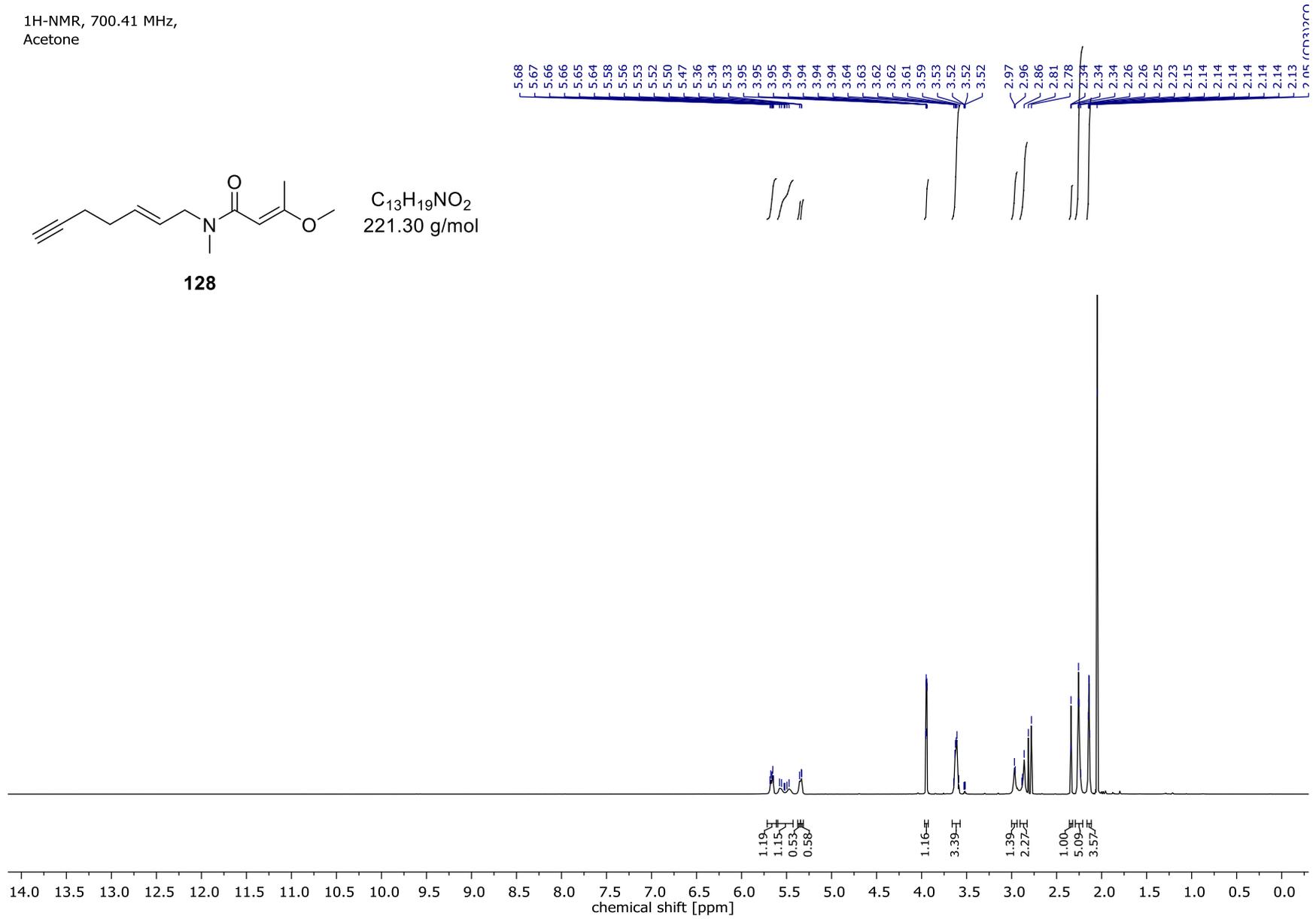
Spektrenanhang

1H-NMR, 700.41 MHz,
Acetone

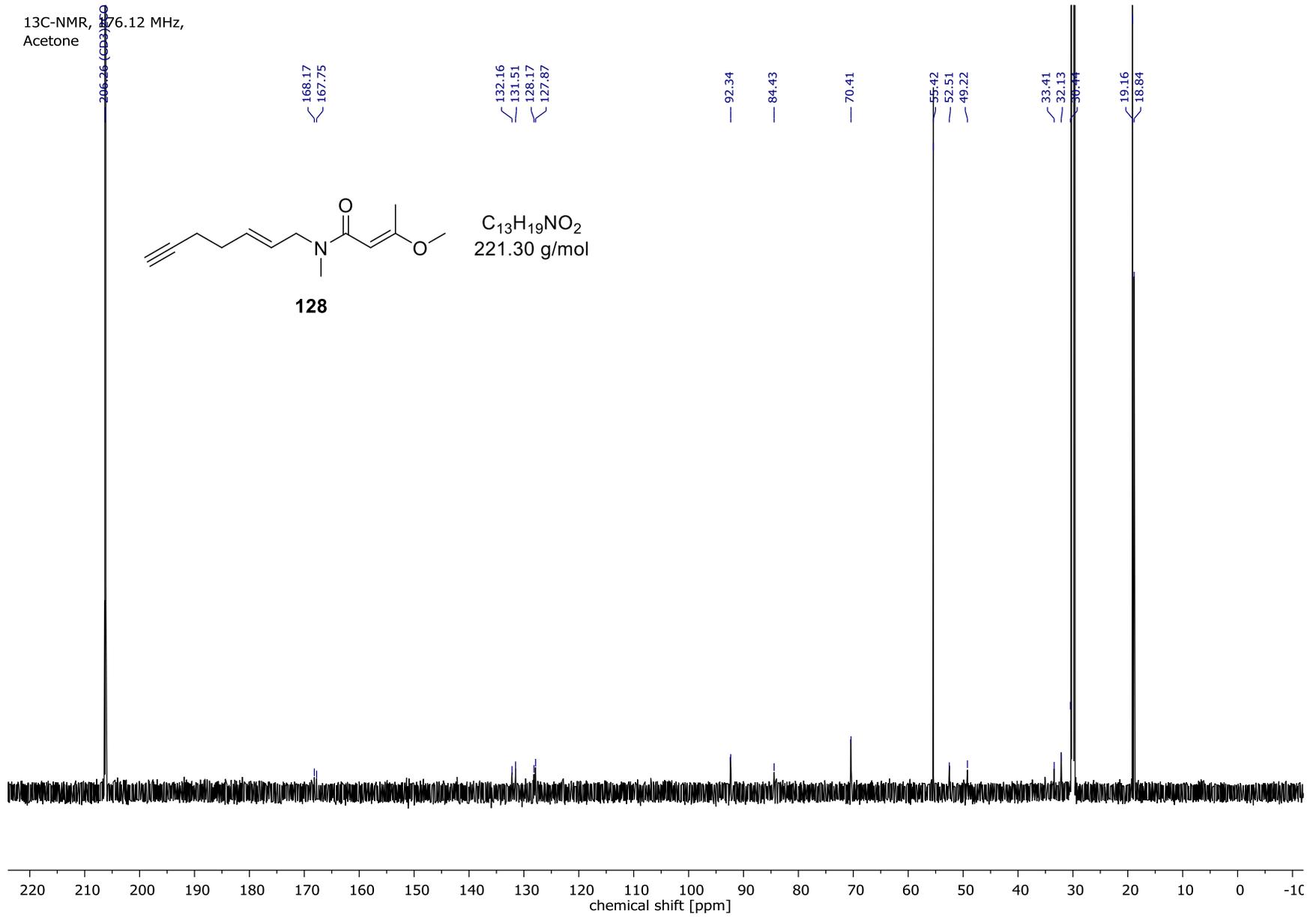


128

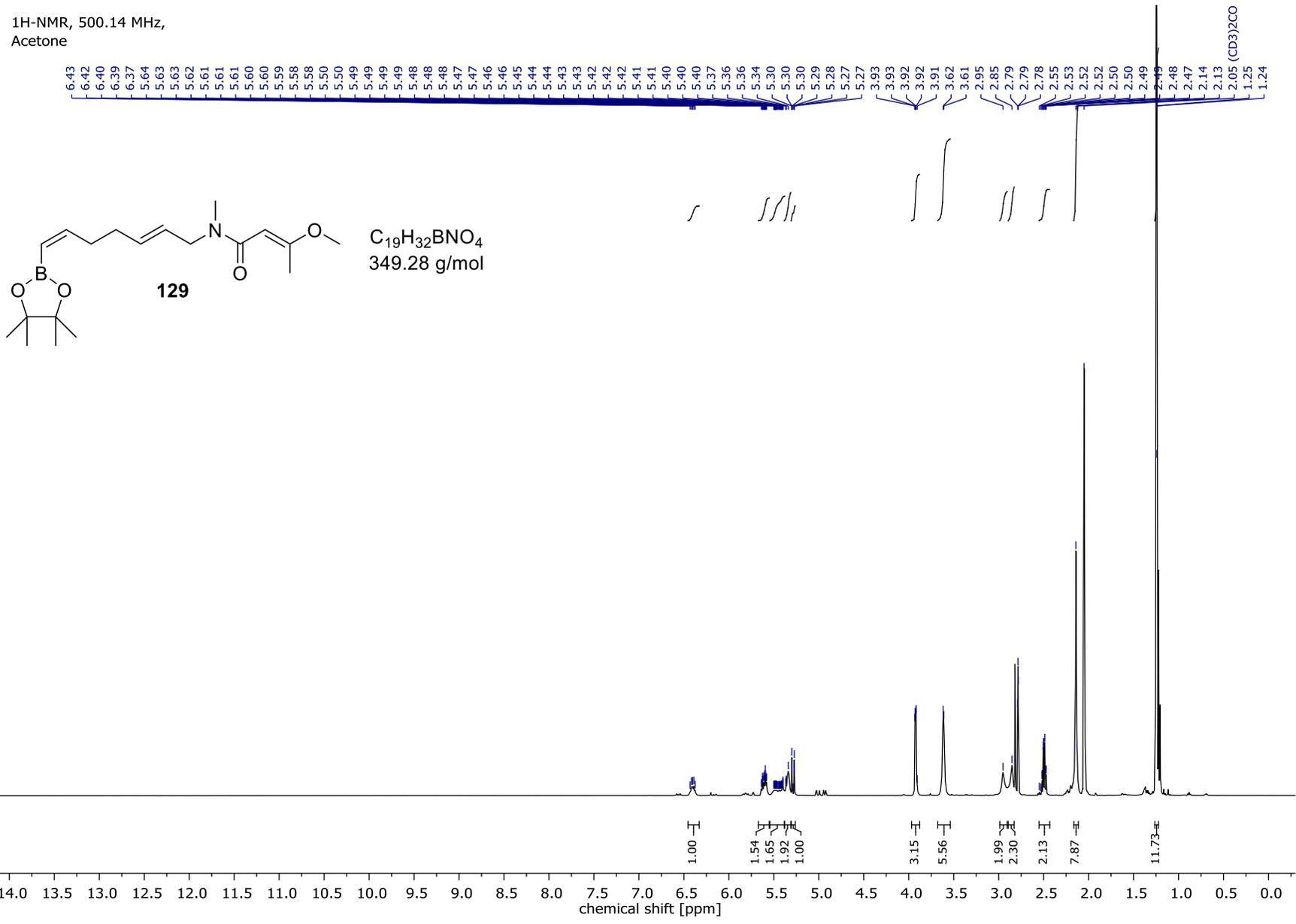
C₁₃H₁₉NO₂
221.30 g/mol



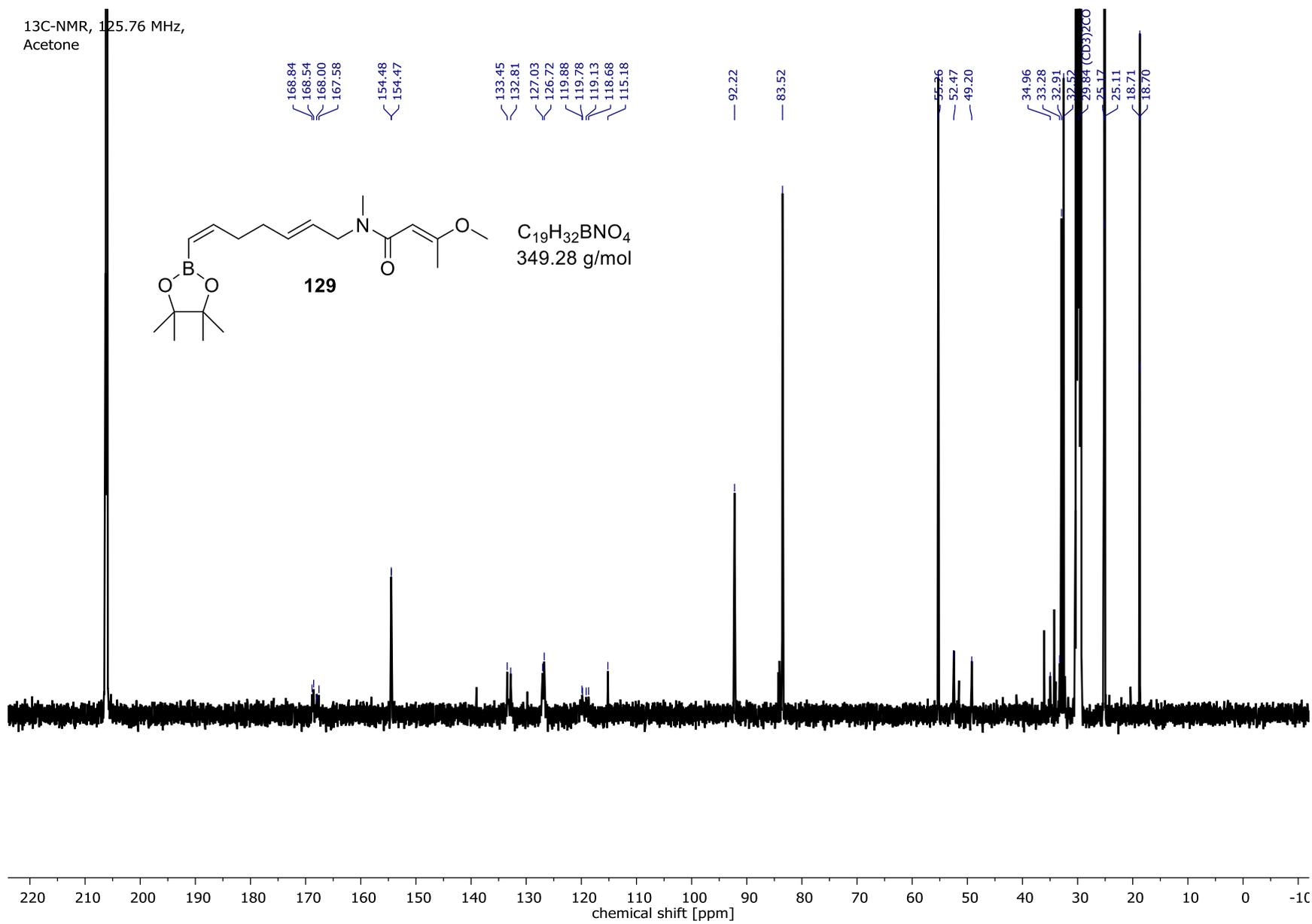
Spektrenanhang



Spektrenanhang

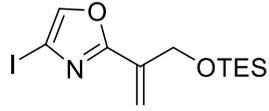


Spektrenanhang



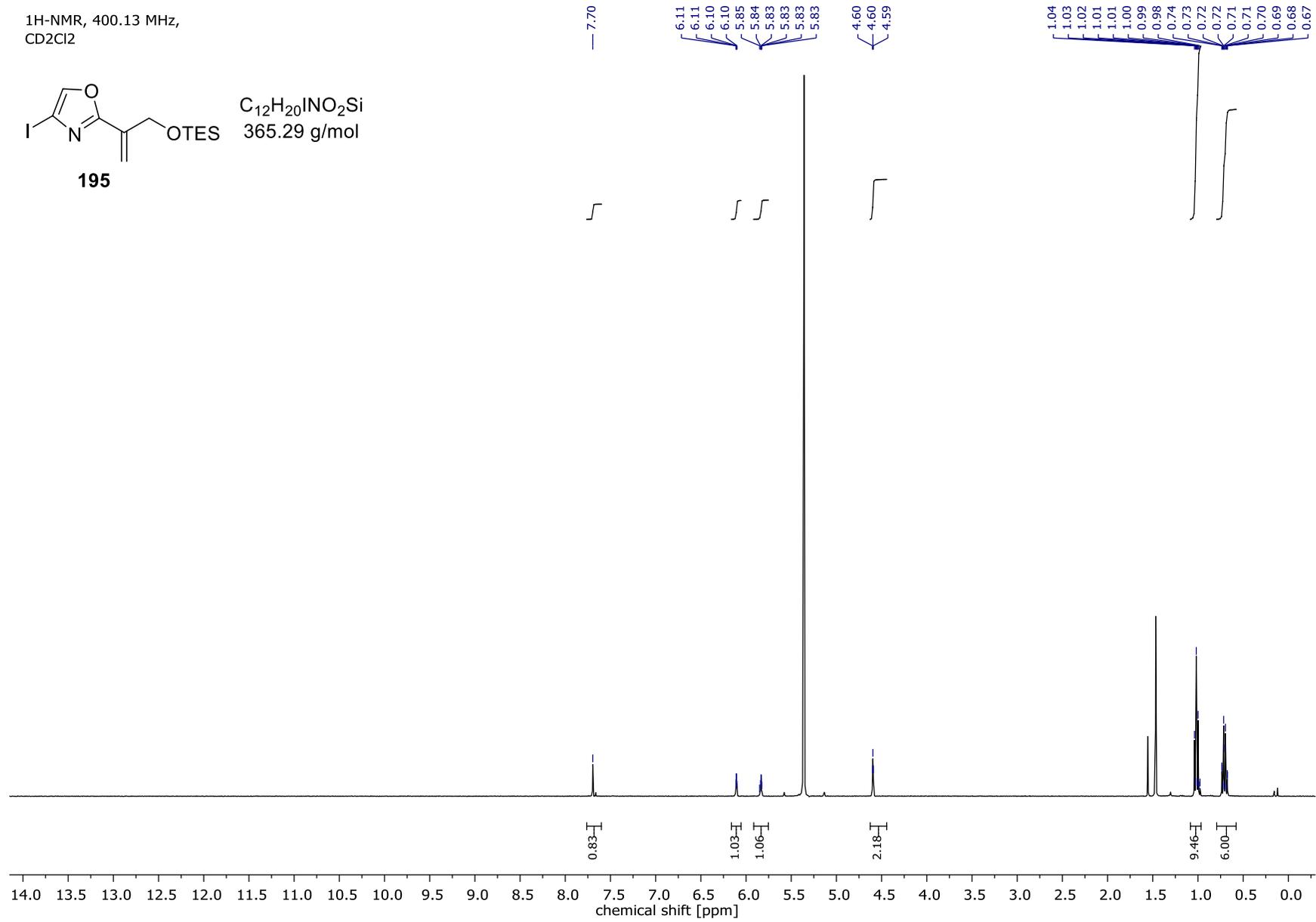
Spektrenanhang

¹H-NMR, 400.13 MHz,
CD₂Cl₂



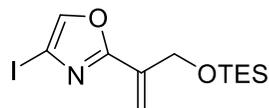
195

C₁₂H₂₀INO₂Si
365.29 g/mol



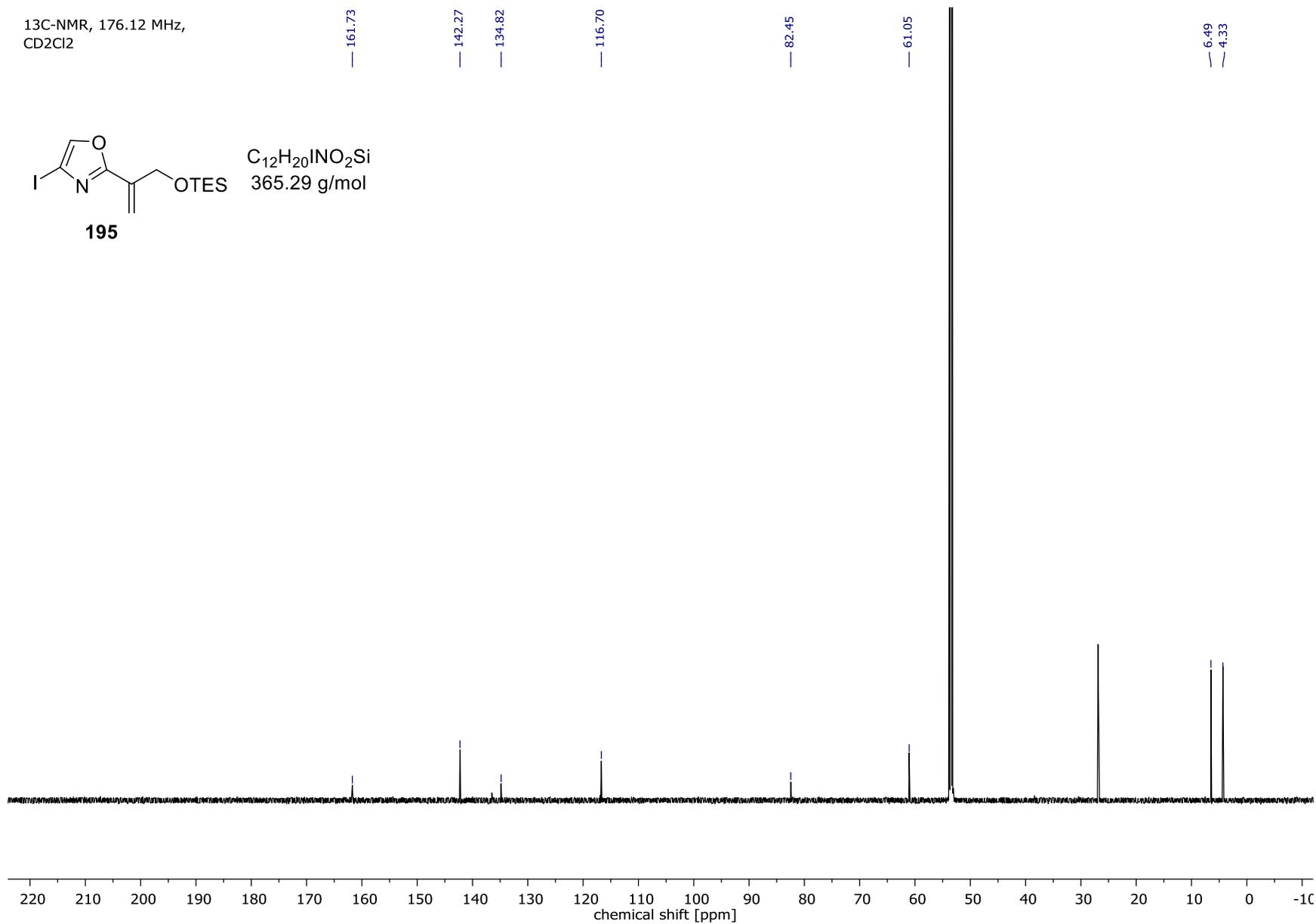
Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CD₂Cl₂

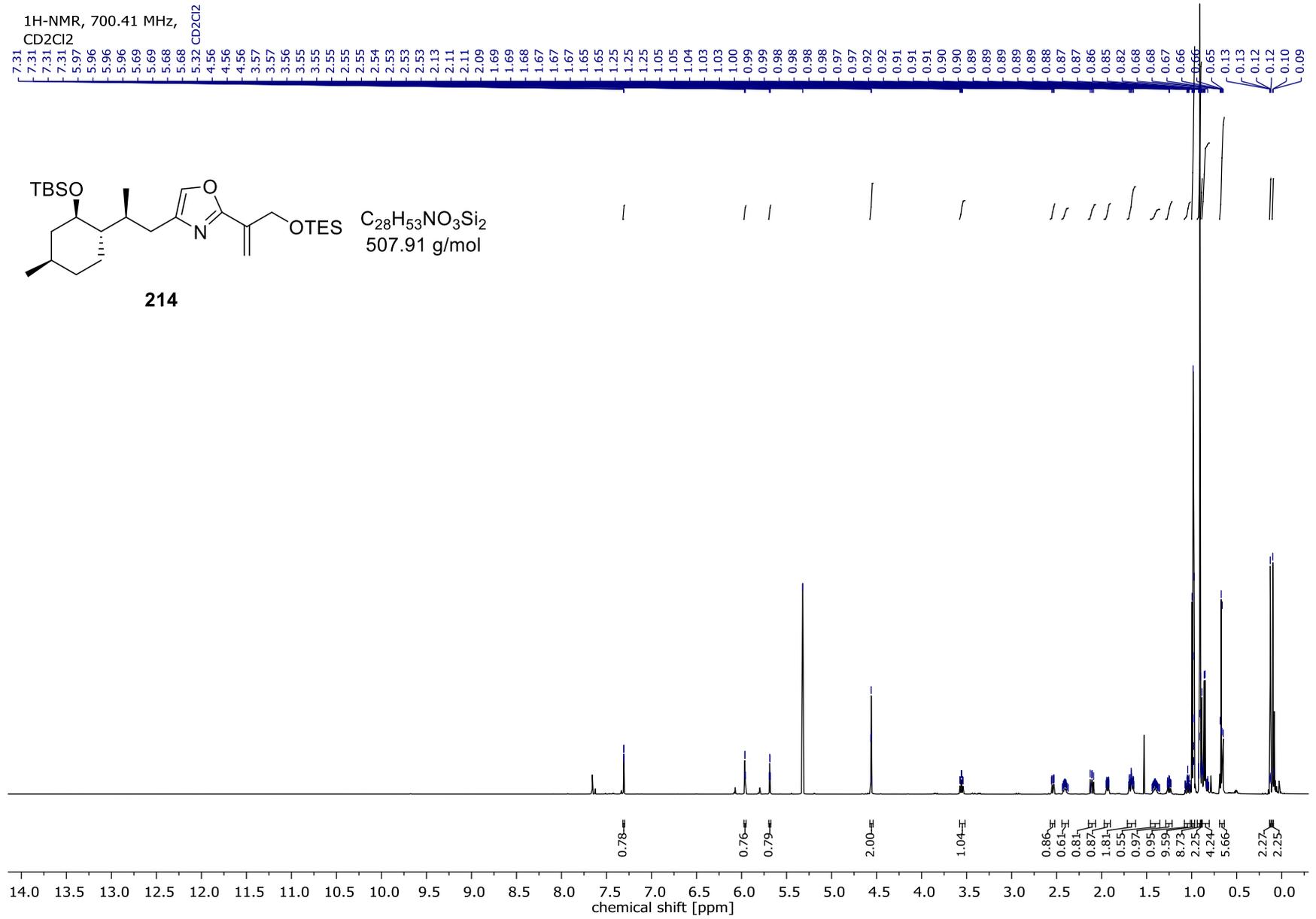


195

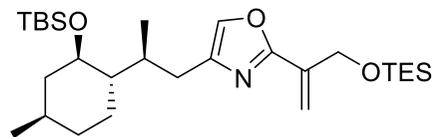
C₁₂H₂₀INO₂Si
365.29 g/mol



Spektrenanhang

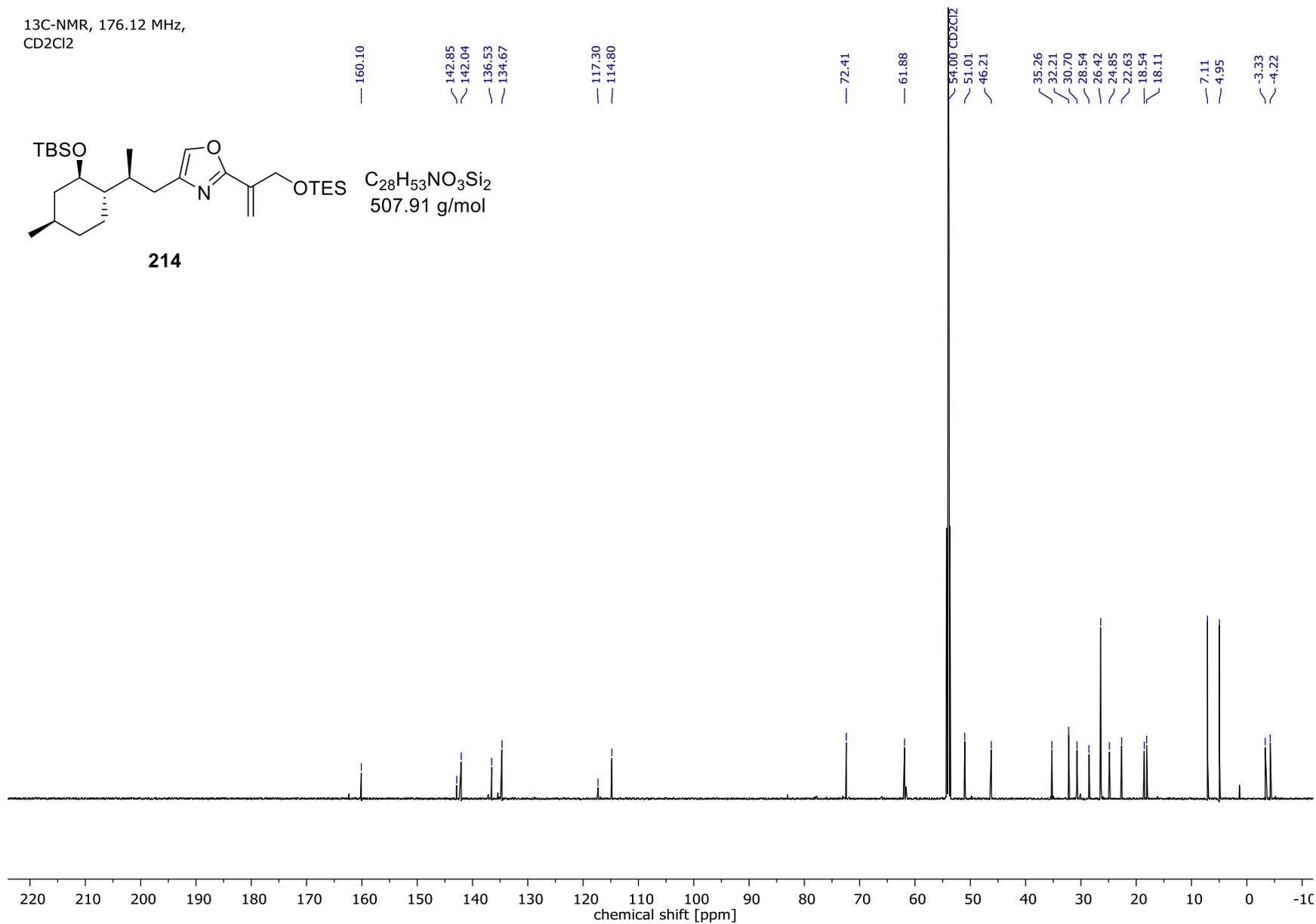


¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CD₂Cl₂



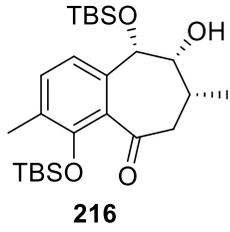
214

C₂₈H₅₃NO₃Si₂
507.91 g/mol

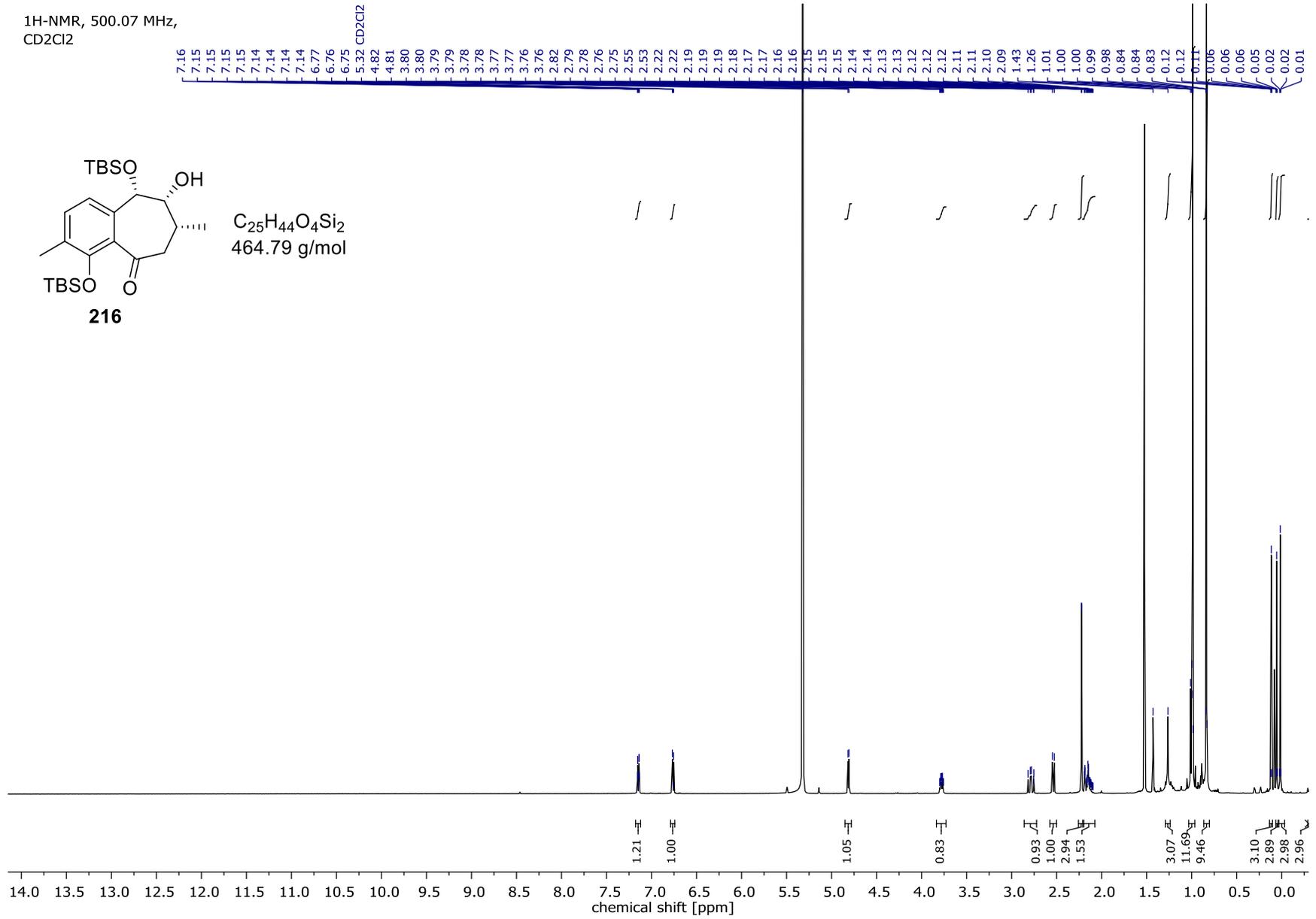


Spektrenanhang

1H-NMR, 500.07 MHz,
CD2Cl2

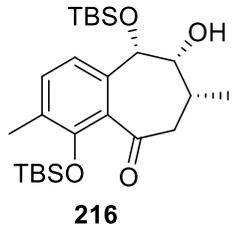


$C_{25}H_{44}O_4Si_2$
464.79 g/mol

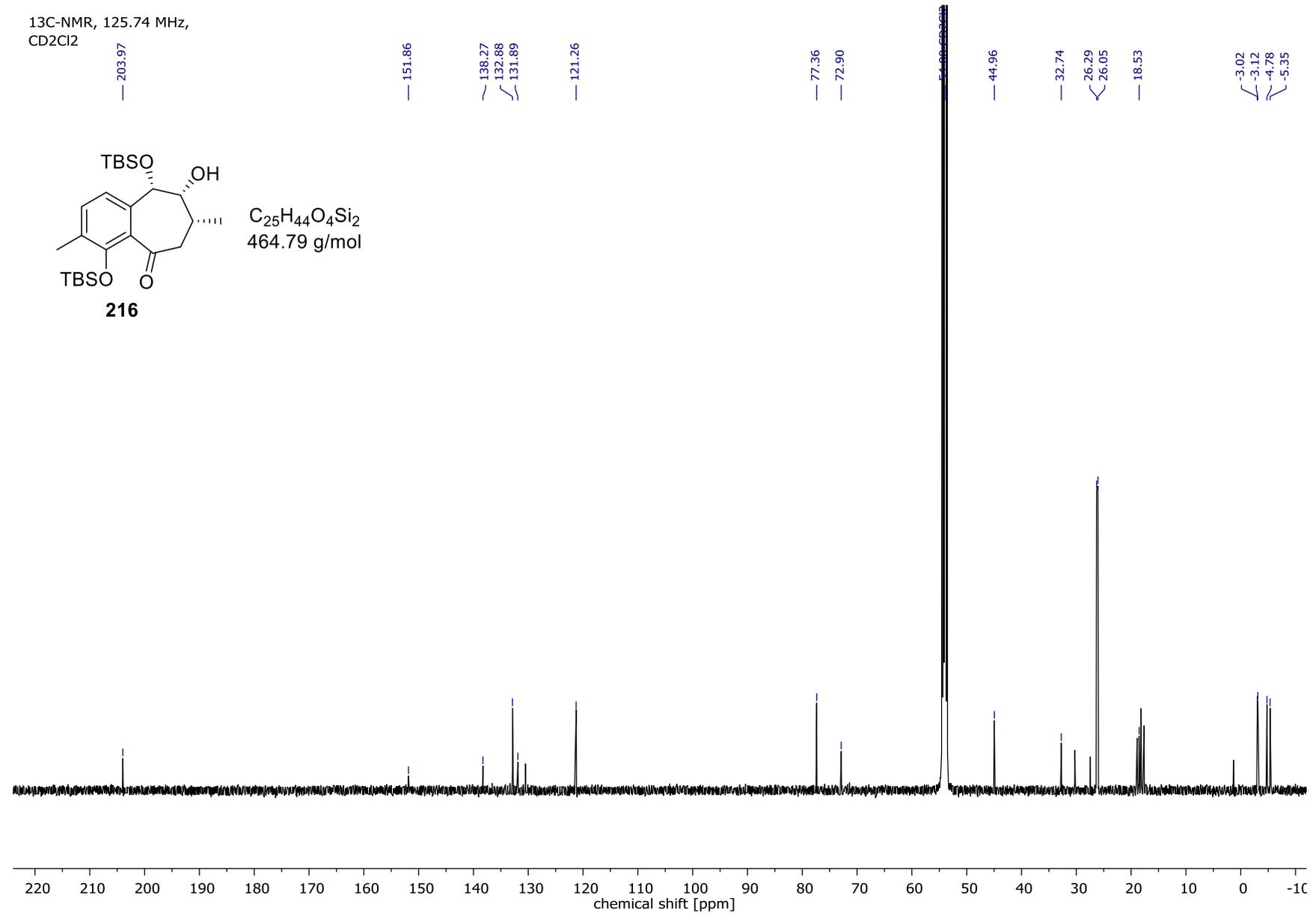


Spektrenanhang

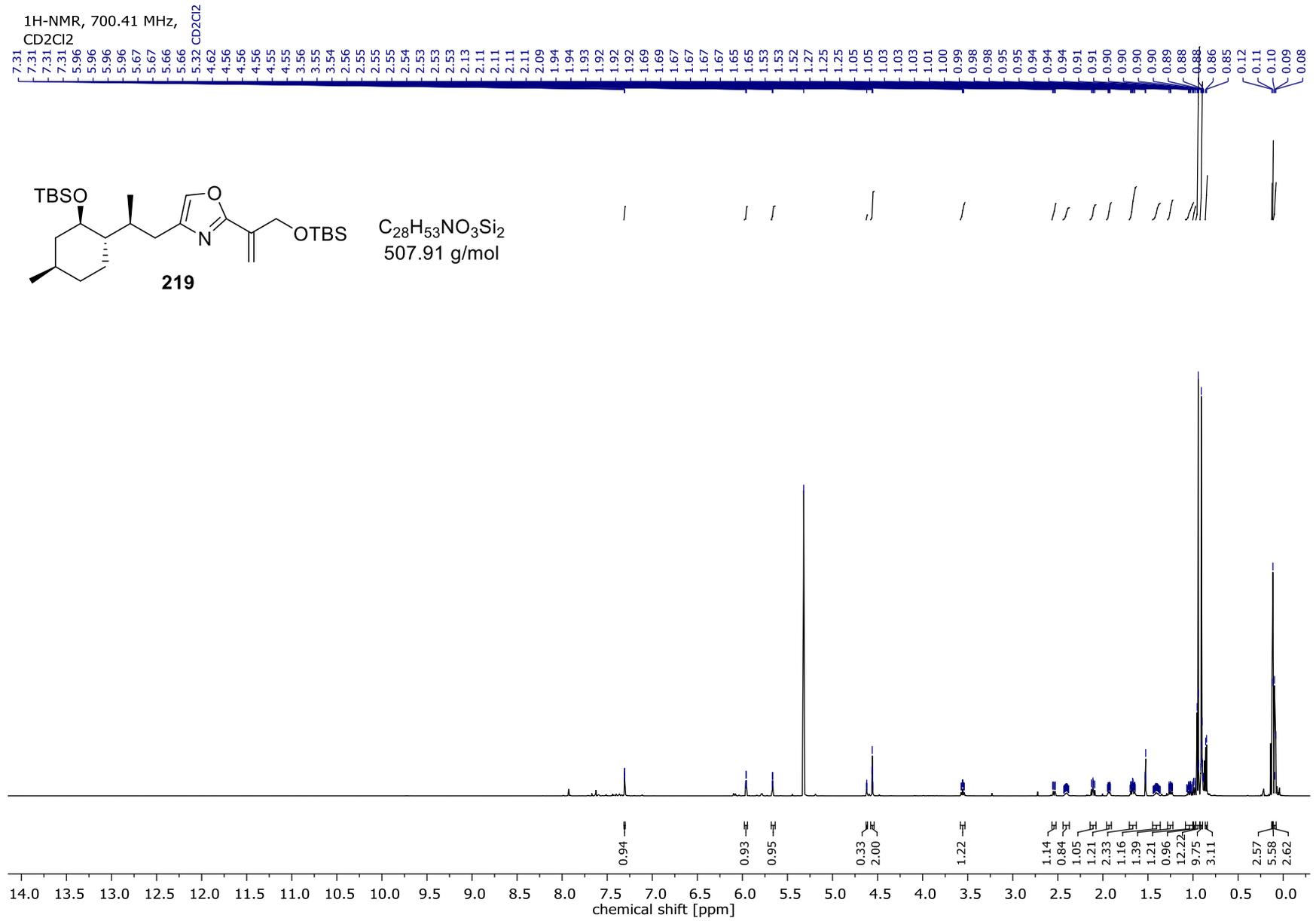
¹³C-NMR, 125.74 MHz,
CD₂Cl₂



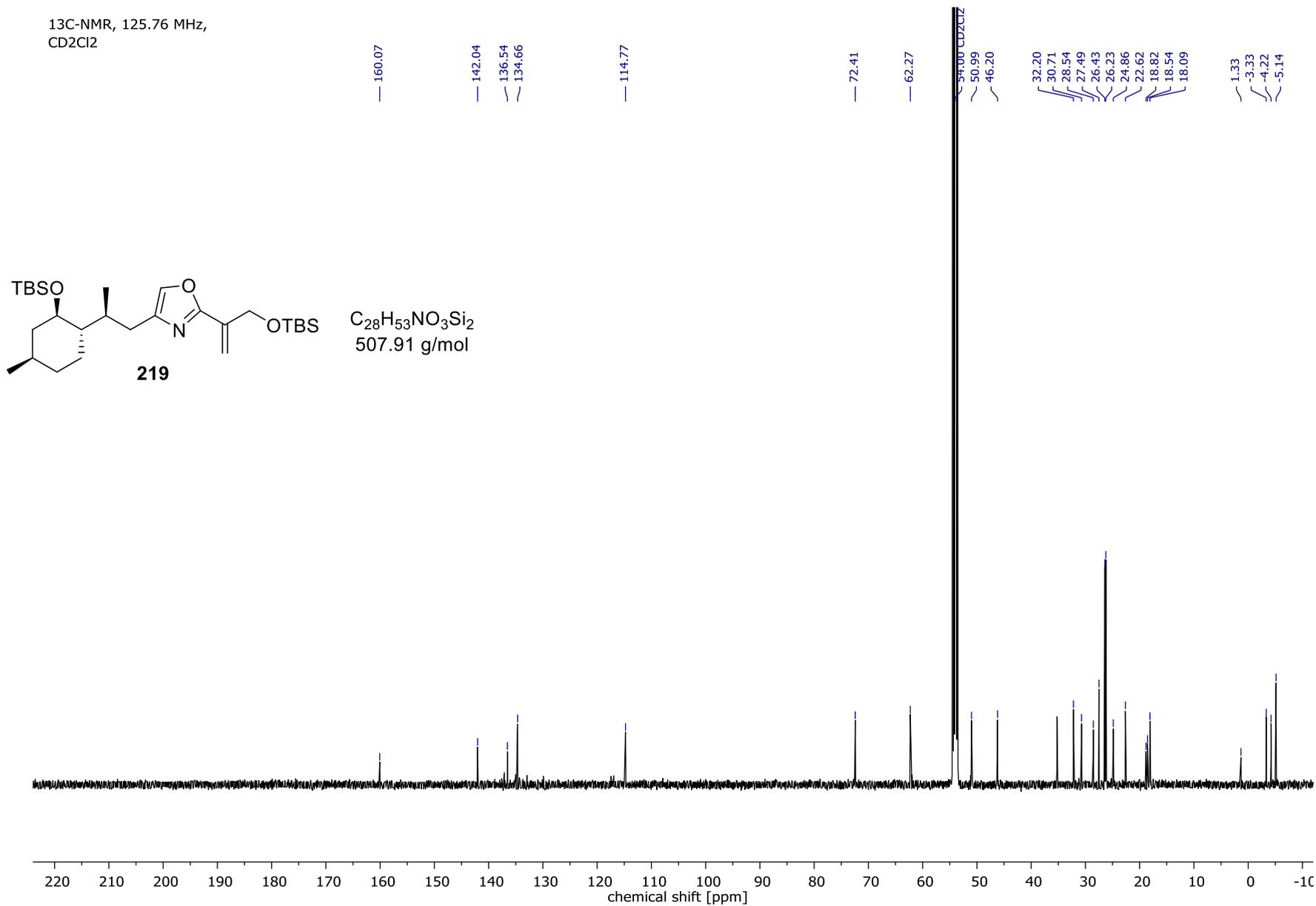
$C_{25}H_{44}O_4Si_2$
464.79 g/mol



Spektrenanhang

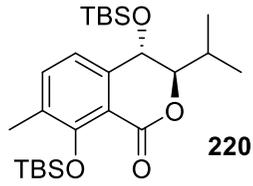


Spektrenanhang

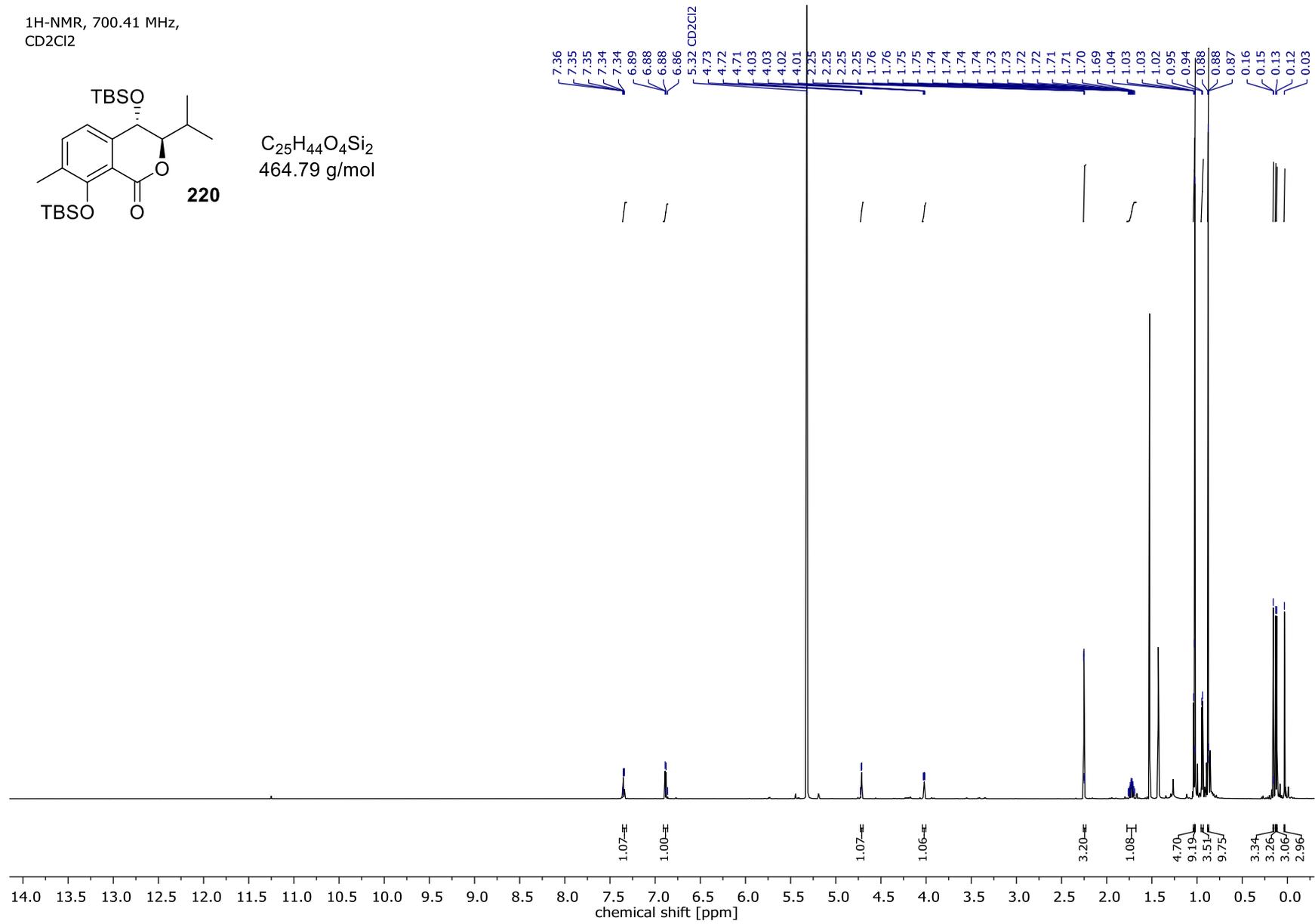


Spektrenanhang

¹H-NMR, 700.41 MHz,
CD₂Cl₂

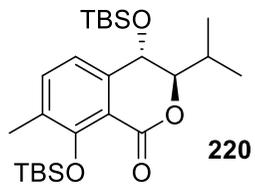


C₂₅H₄₄O₄Si₂
464.79 g/mol

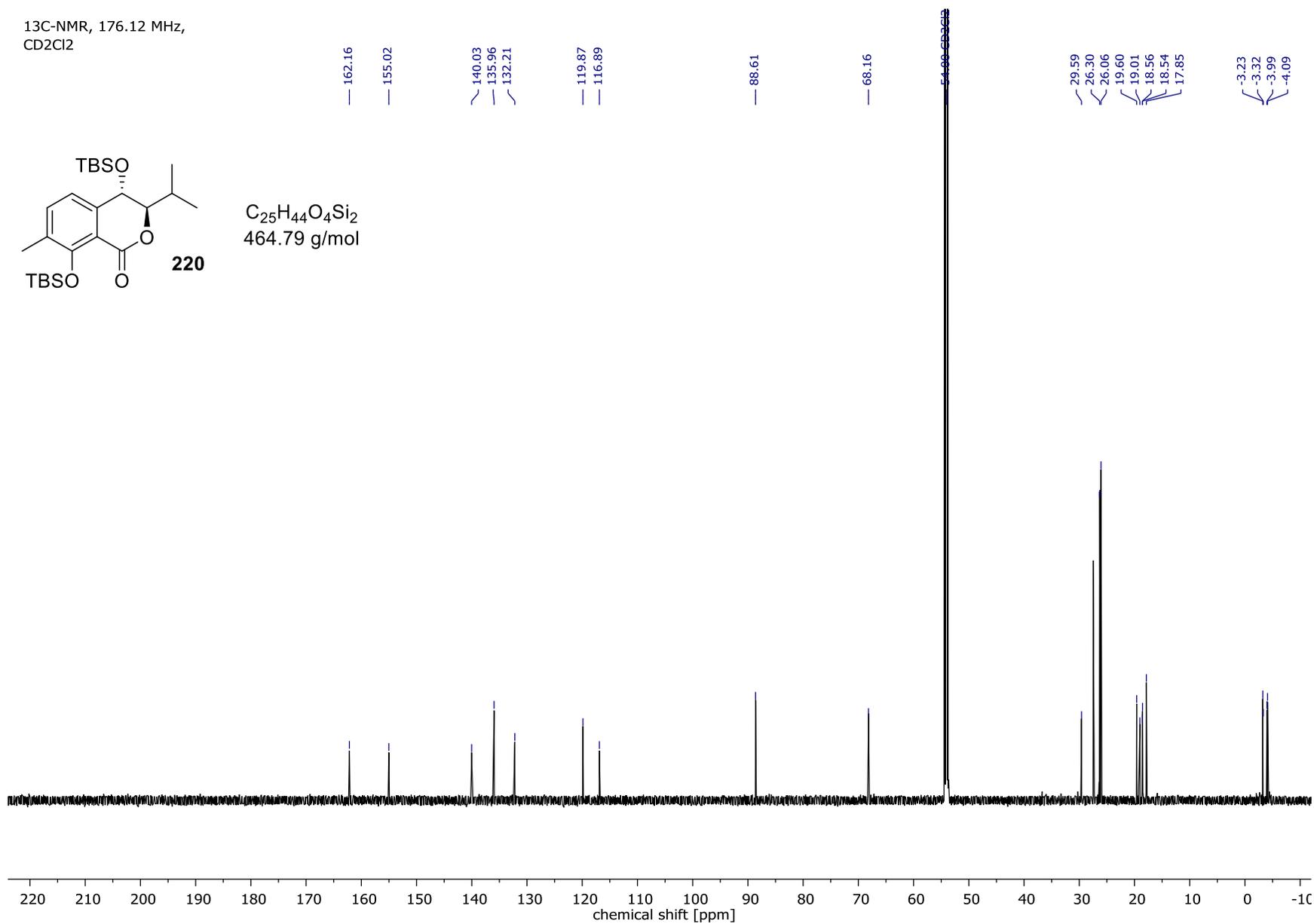


Spektrenanhang

¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CD₂Cl₂

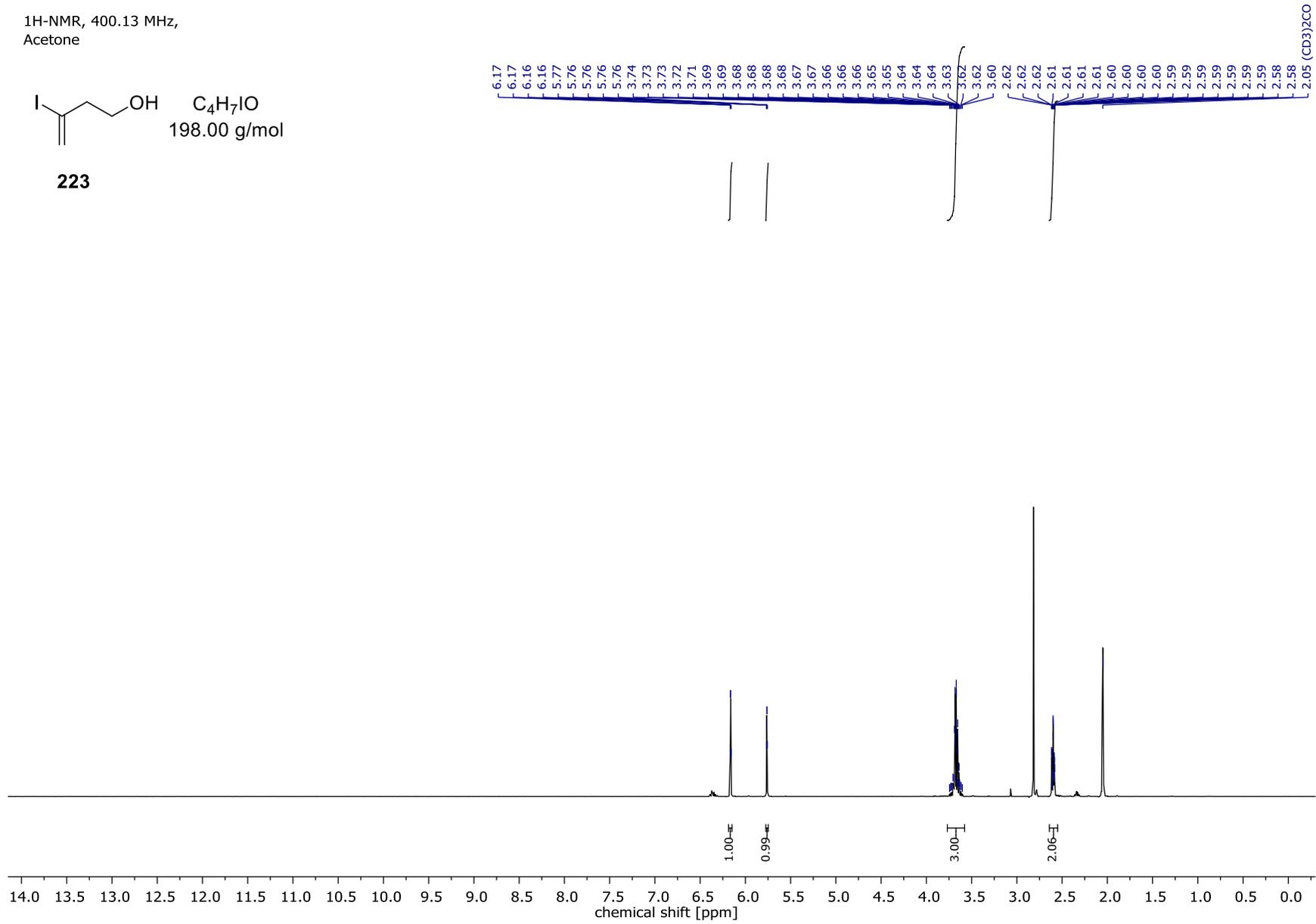
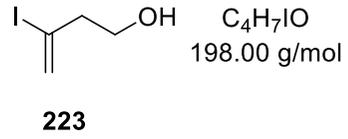


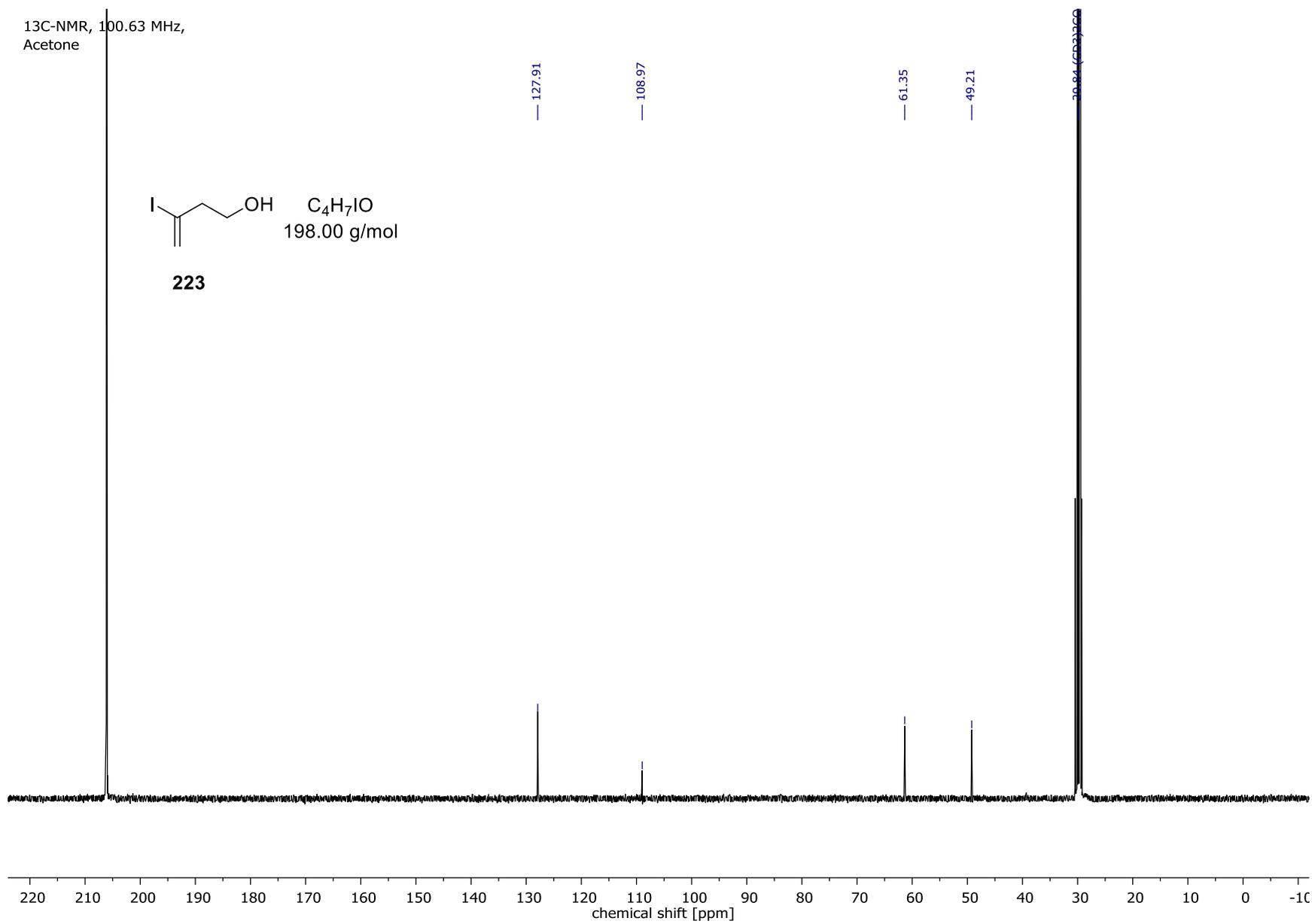
C₂₅H₄₄O₄Si₂
464.79 g/mol



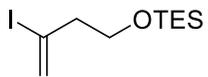
Spektrenanhang

¹H-NMR, 400.13 MHz,
Acetone



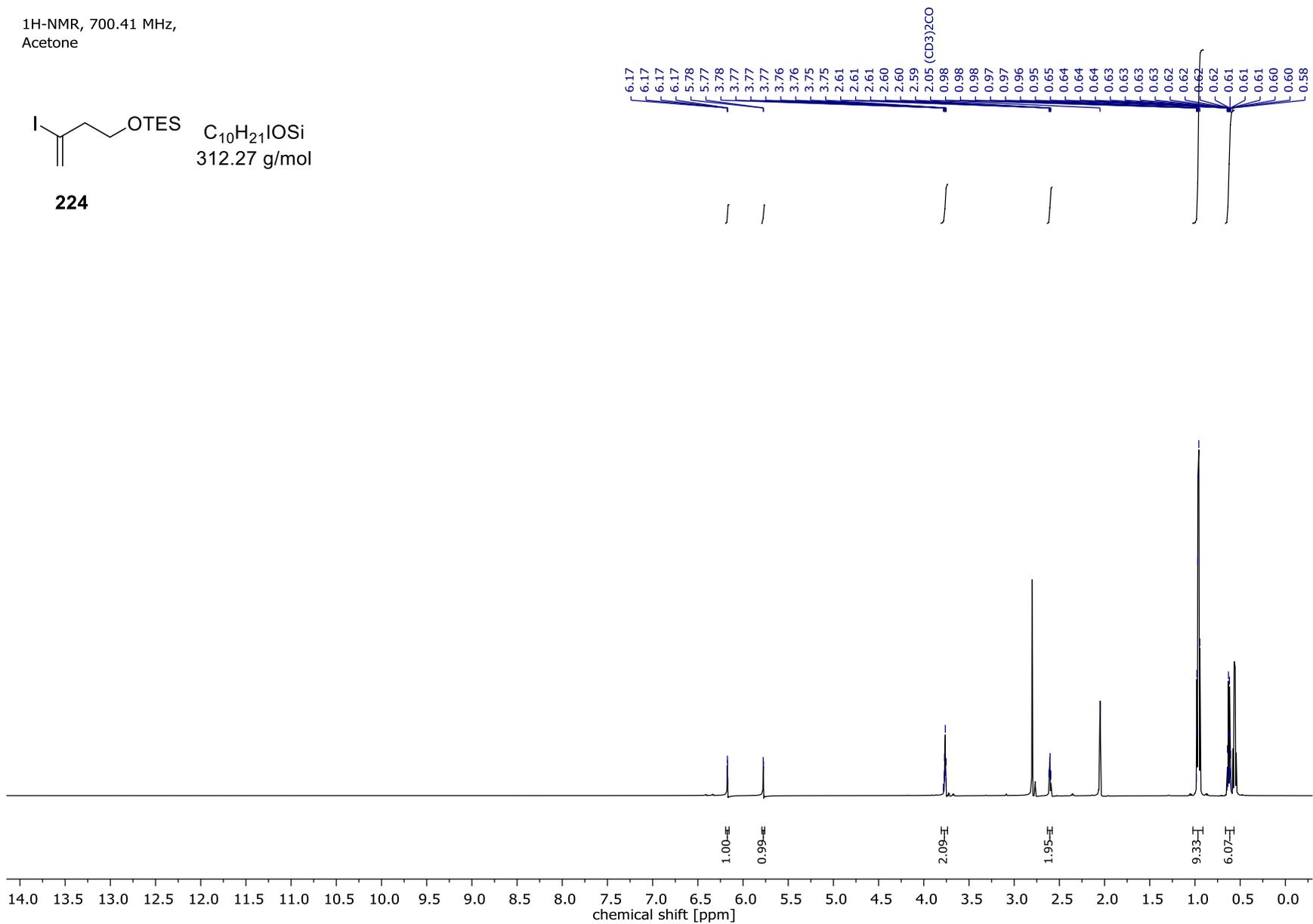


¹H-NMR, 700.41 MHz,
Acetone

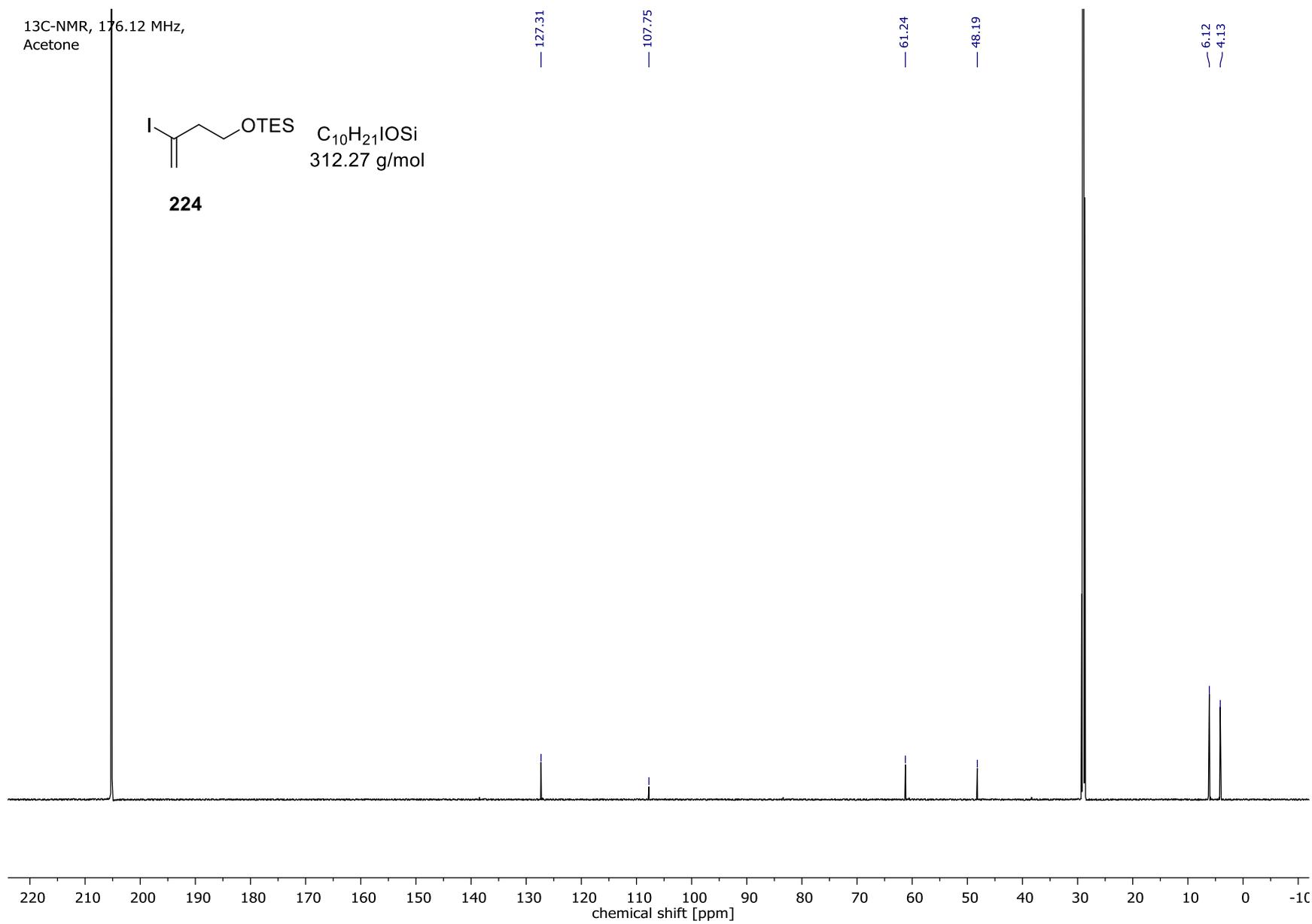


224

C₁₀H₂₁IOSi
312.27 g/mol

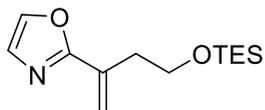


Spektrenanhang



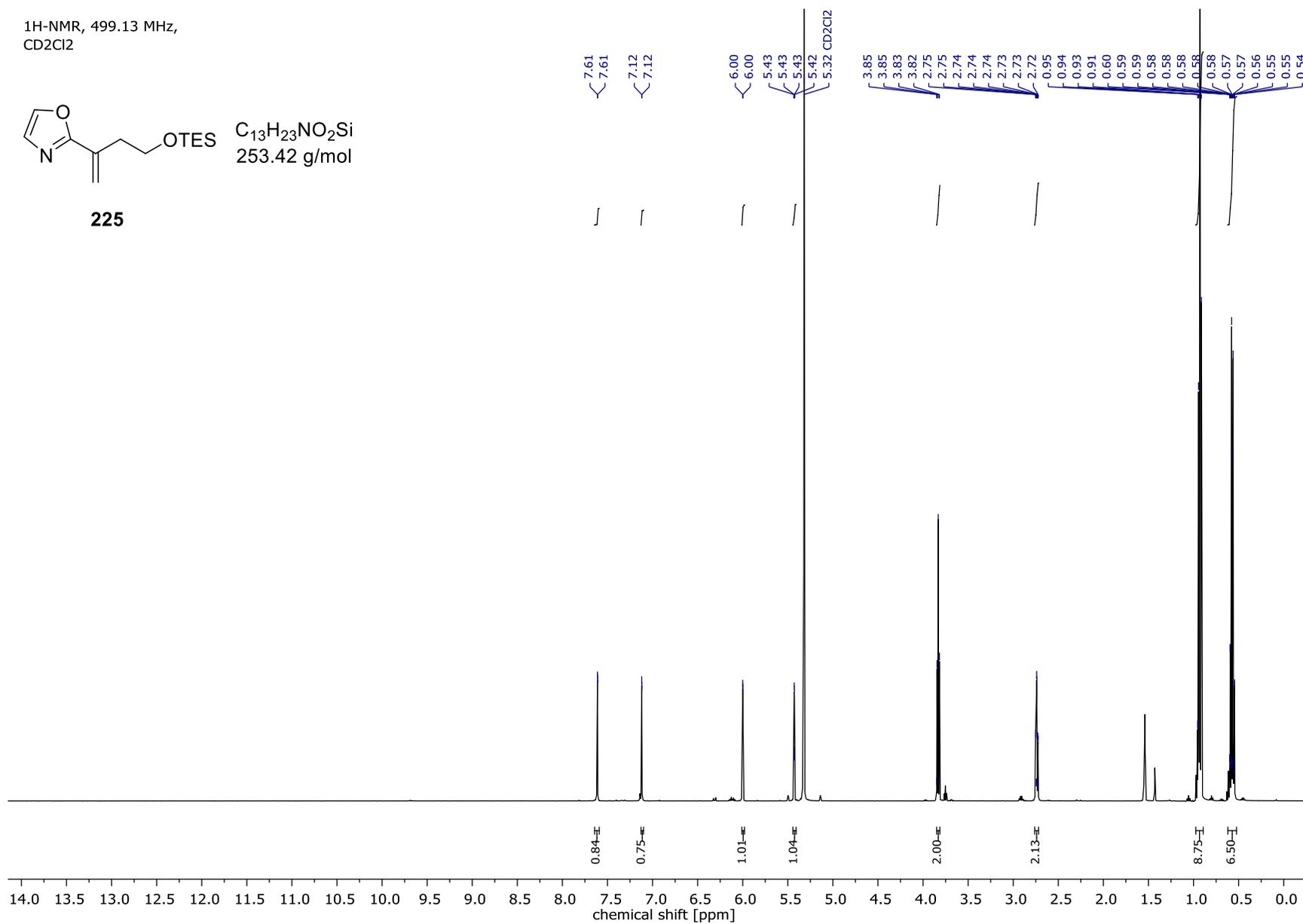
Spektrenanhang

¹H-NMR, 499.13 MHz,
CD₂Cl₂

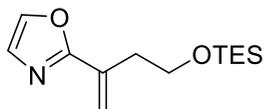


225

C₁₃H₂₃NO₂Si
253.42 g/mol

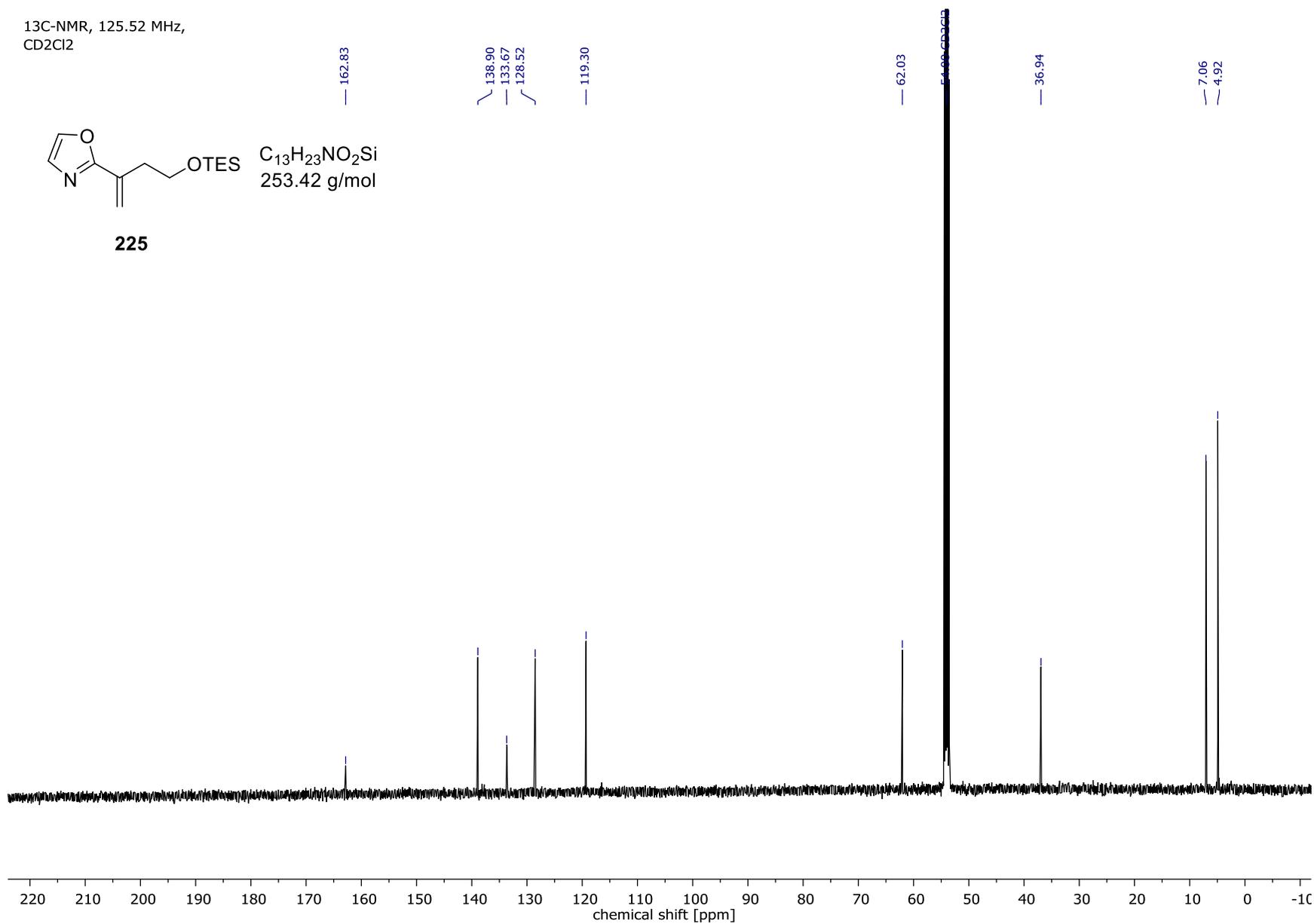


¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CD₂Cl₂

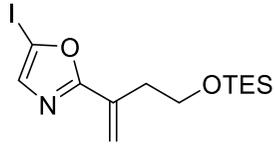


225

C₁₃H₂₃NO₂Si
253.42 g/mol

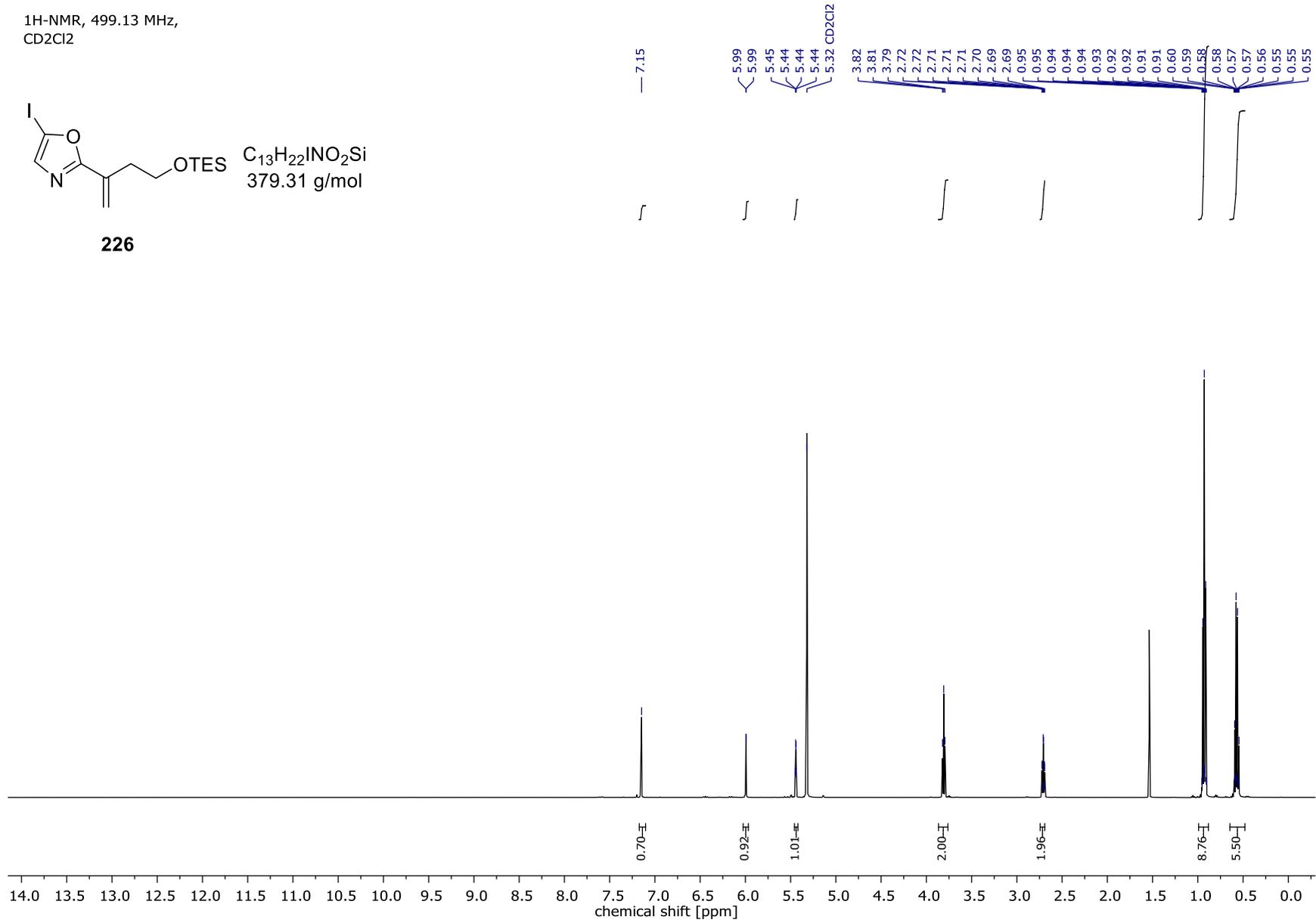


¹H-NMR, 499.13 MHz,
CD₂Cl₂

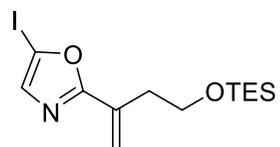


C₁₃H₂₂INO₂Si
379.31 g/mol

226

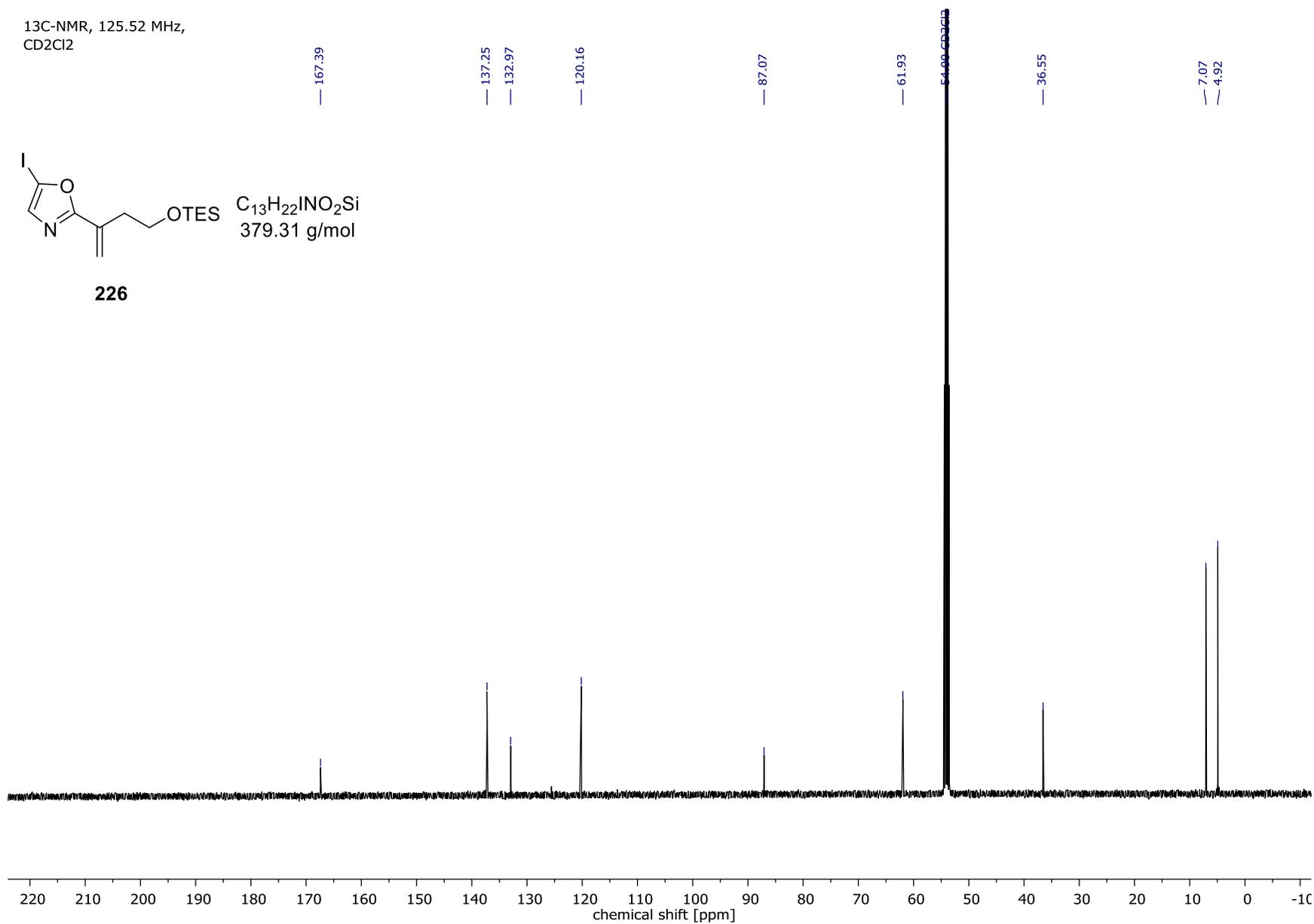


¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CD₂Cl₂

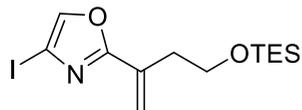


226

C₁₃H₂₂INO₂Si
379.31 g/mol

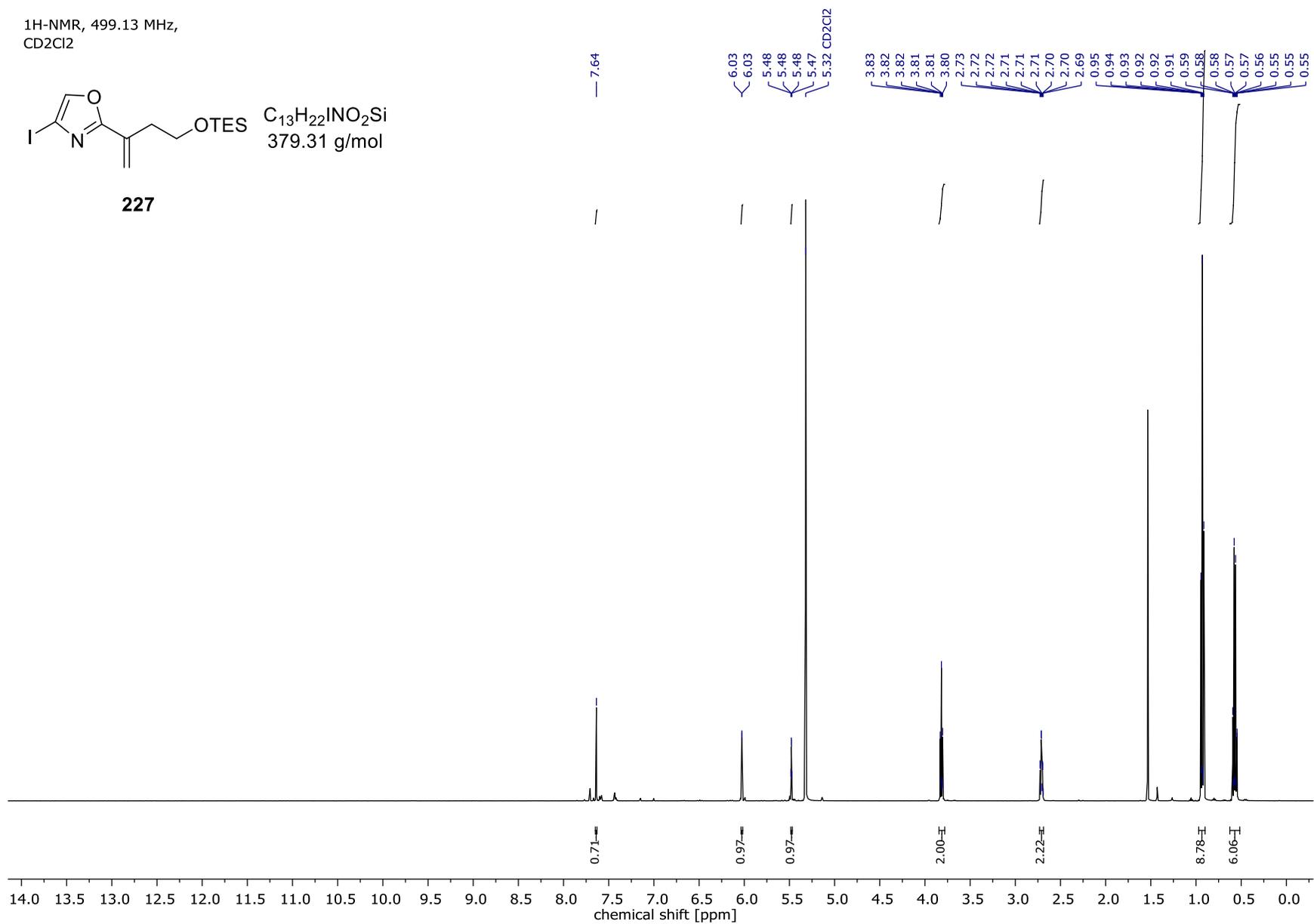


¹H-NMR, 499.13 MHz,
CD₂Cl₂

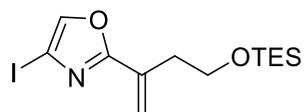


227

C₁₃H₂₂INO₂Si
379.31 g/mol

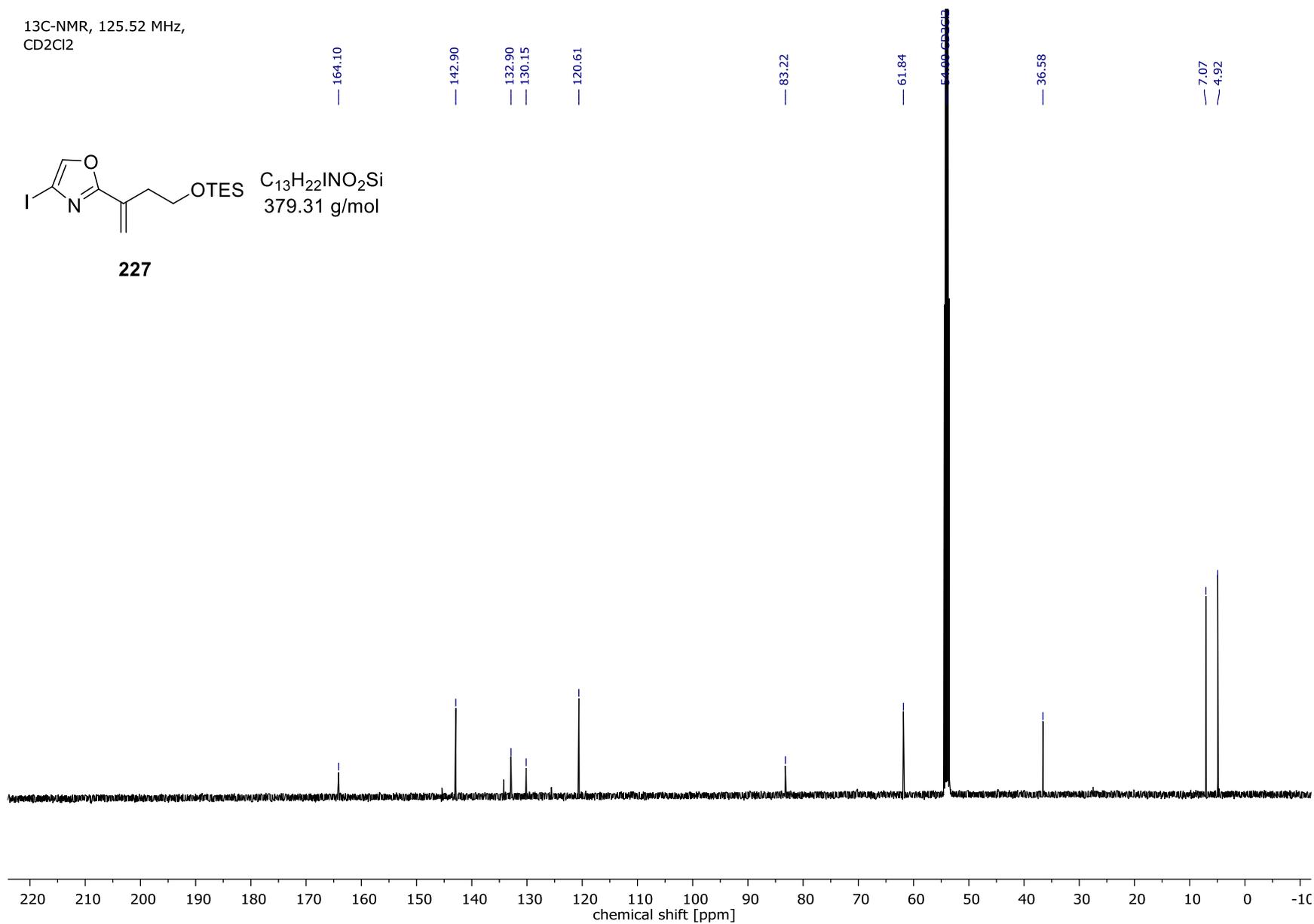


¹³C-NMR, 125.52 MHz,
CD₂Cl₂

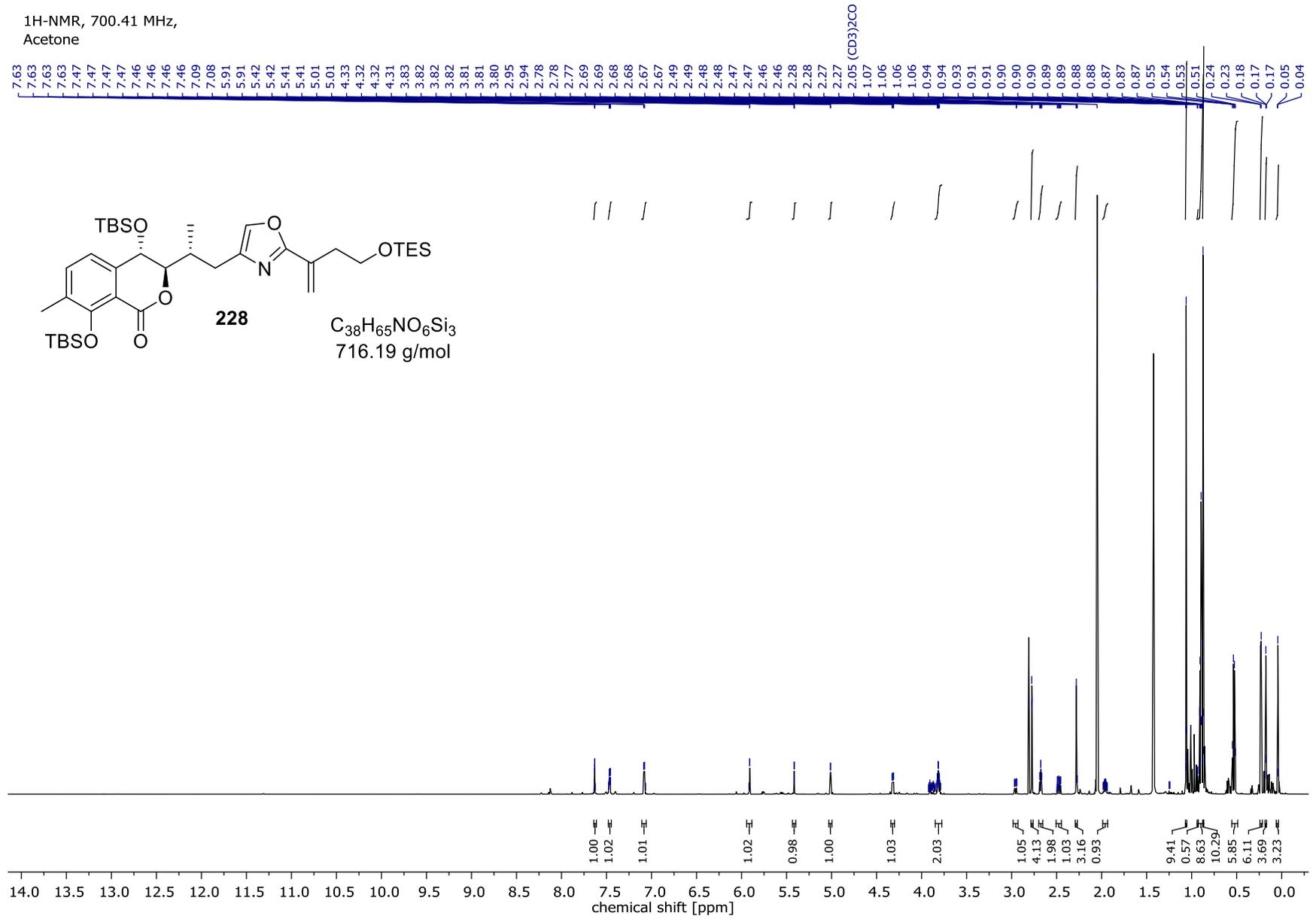


C₁₃H₂₂INO₂Si
379.31 g/mol

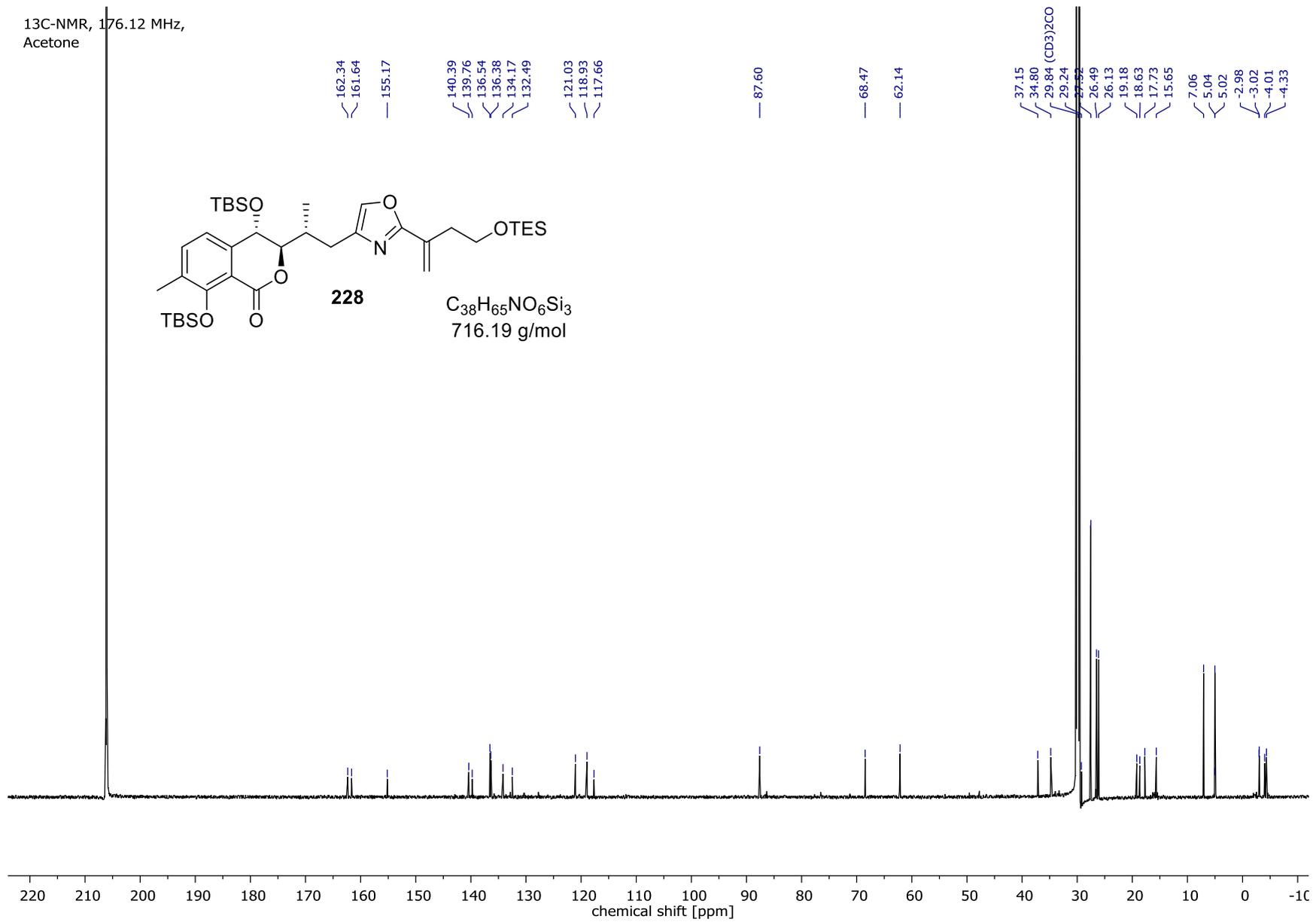
227



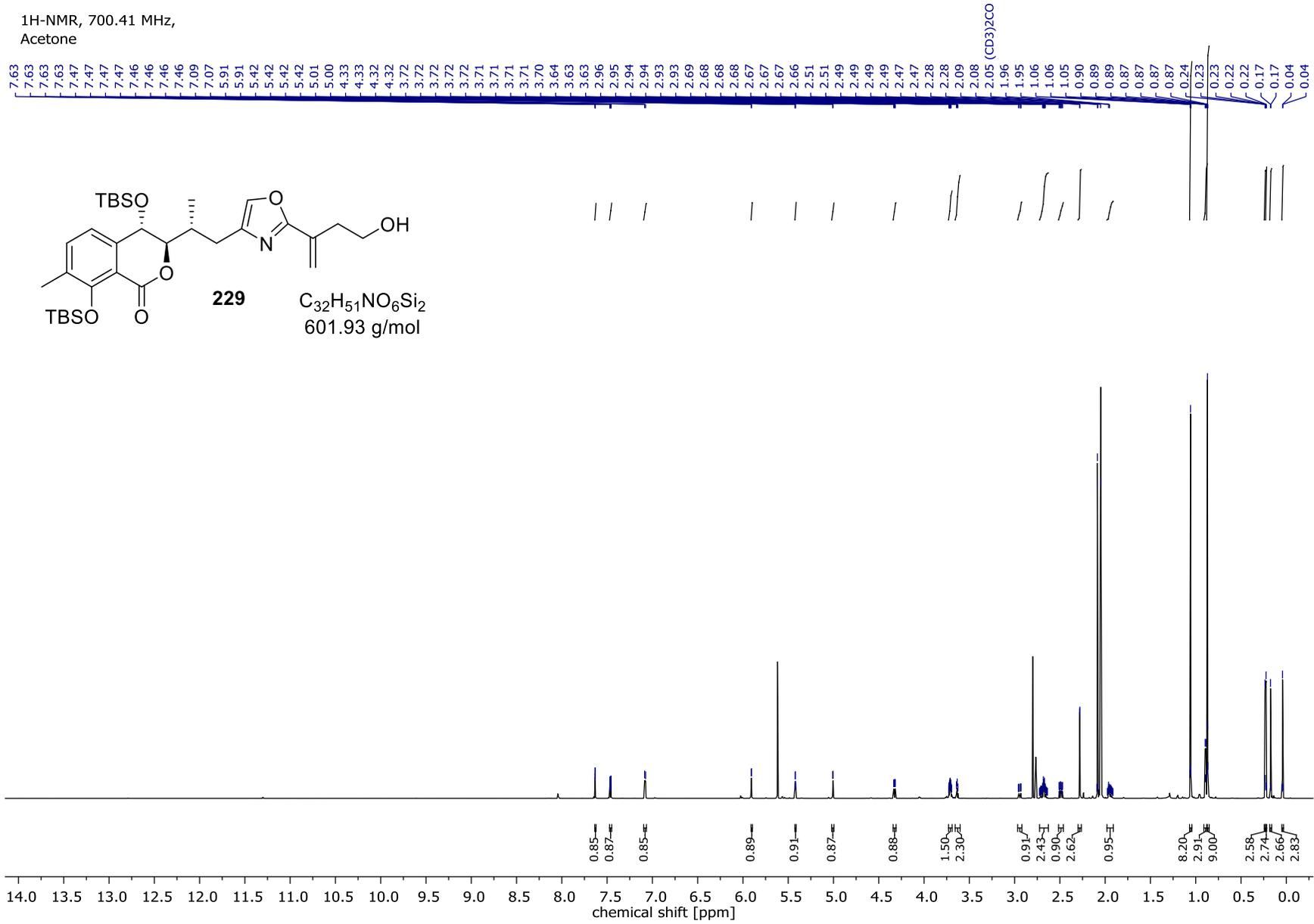
Spektrenanhang



Spektrenanhang

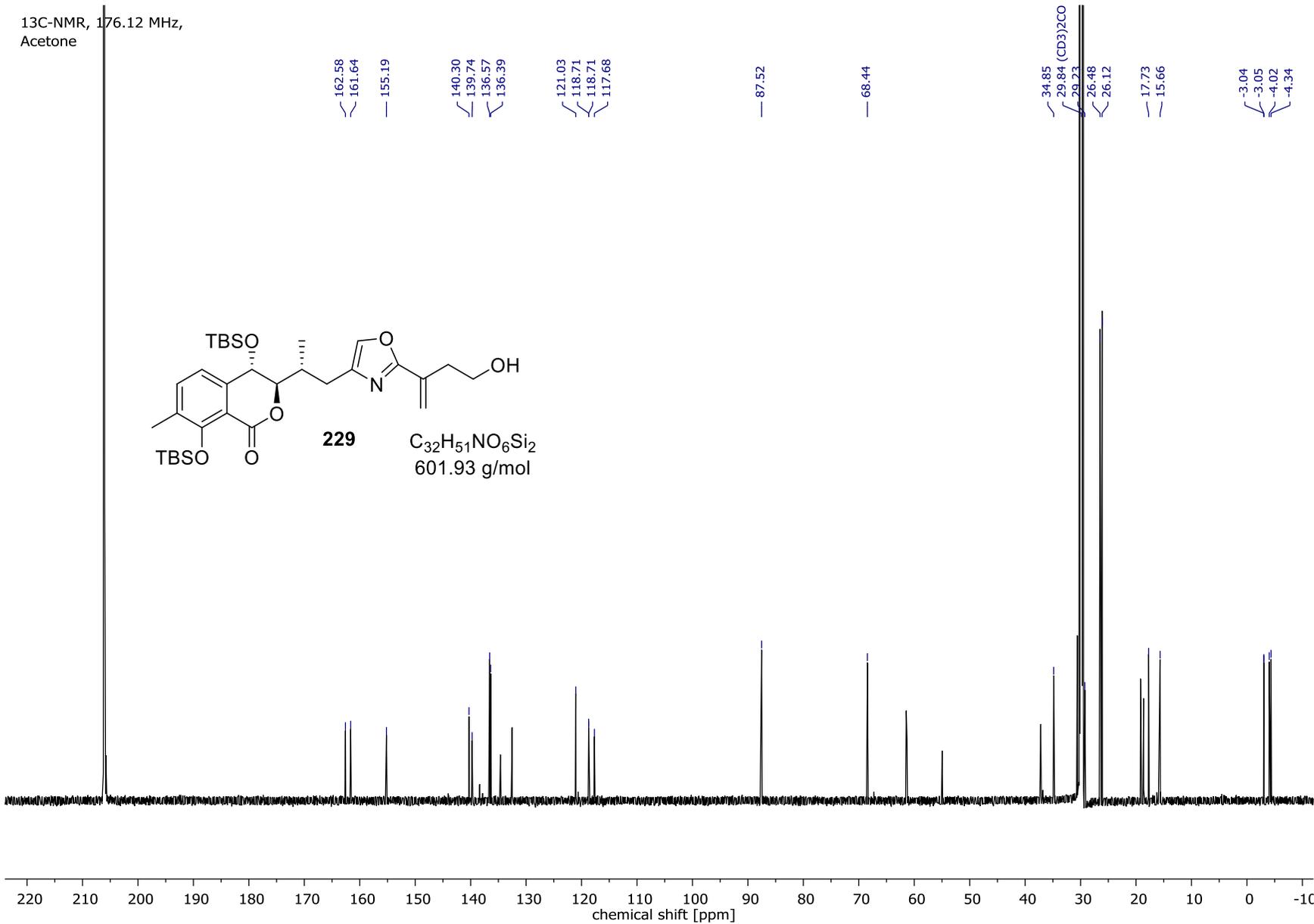
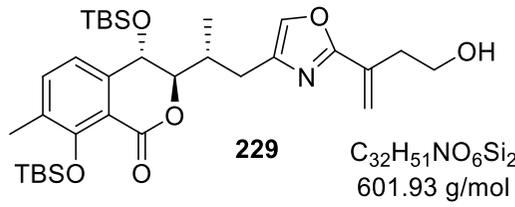


Spektrenanhang

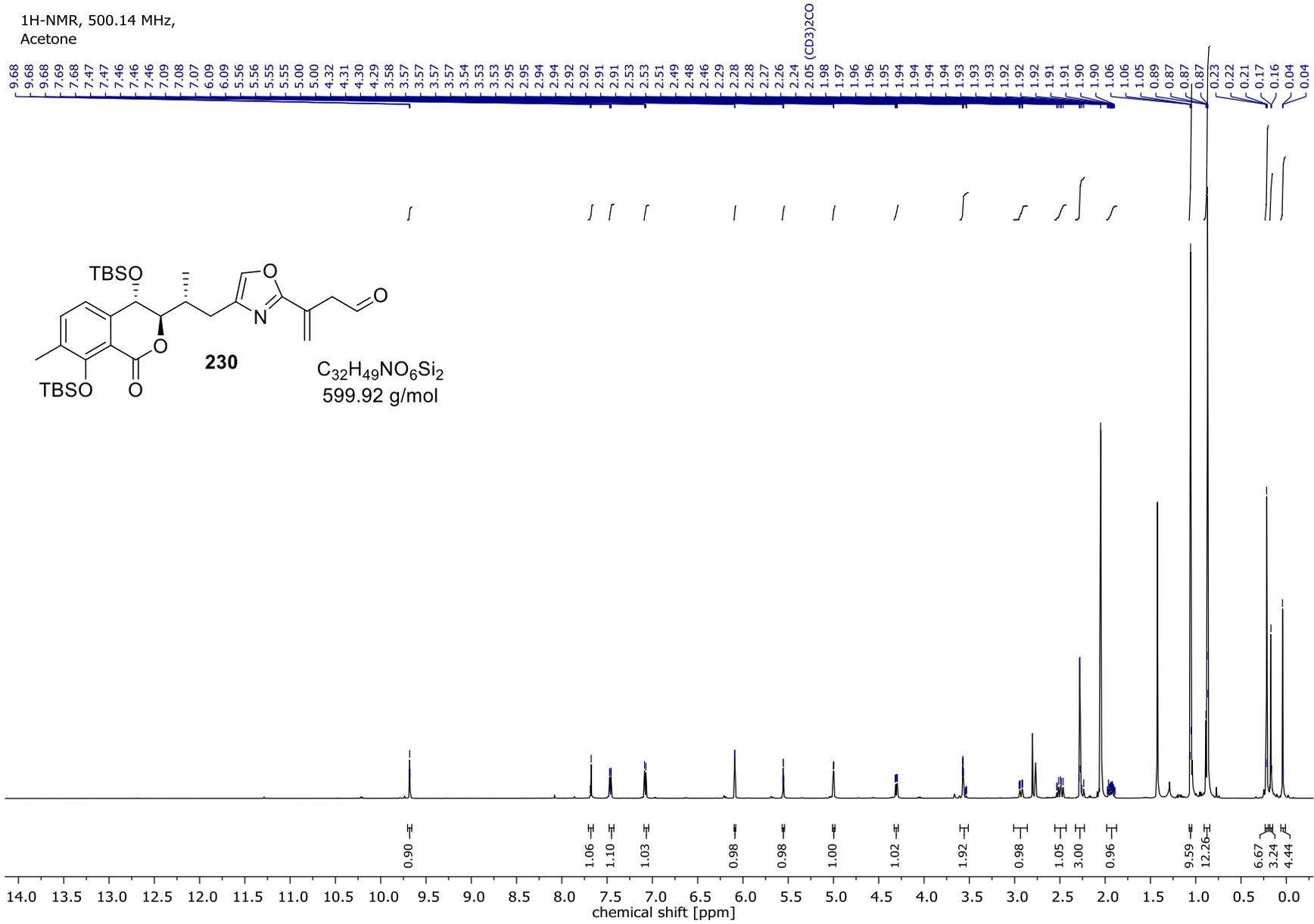


Spektrenanhang

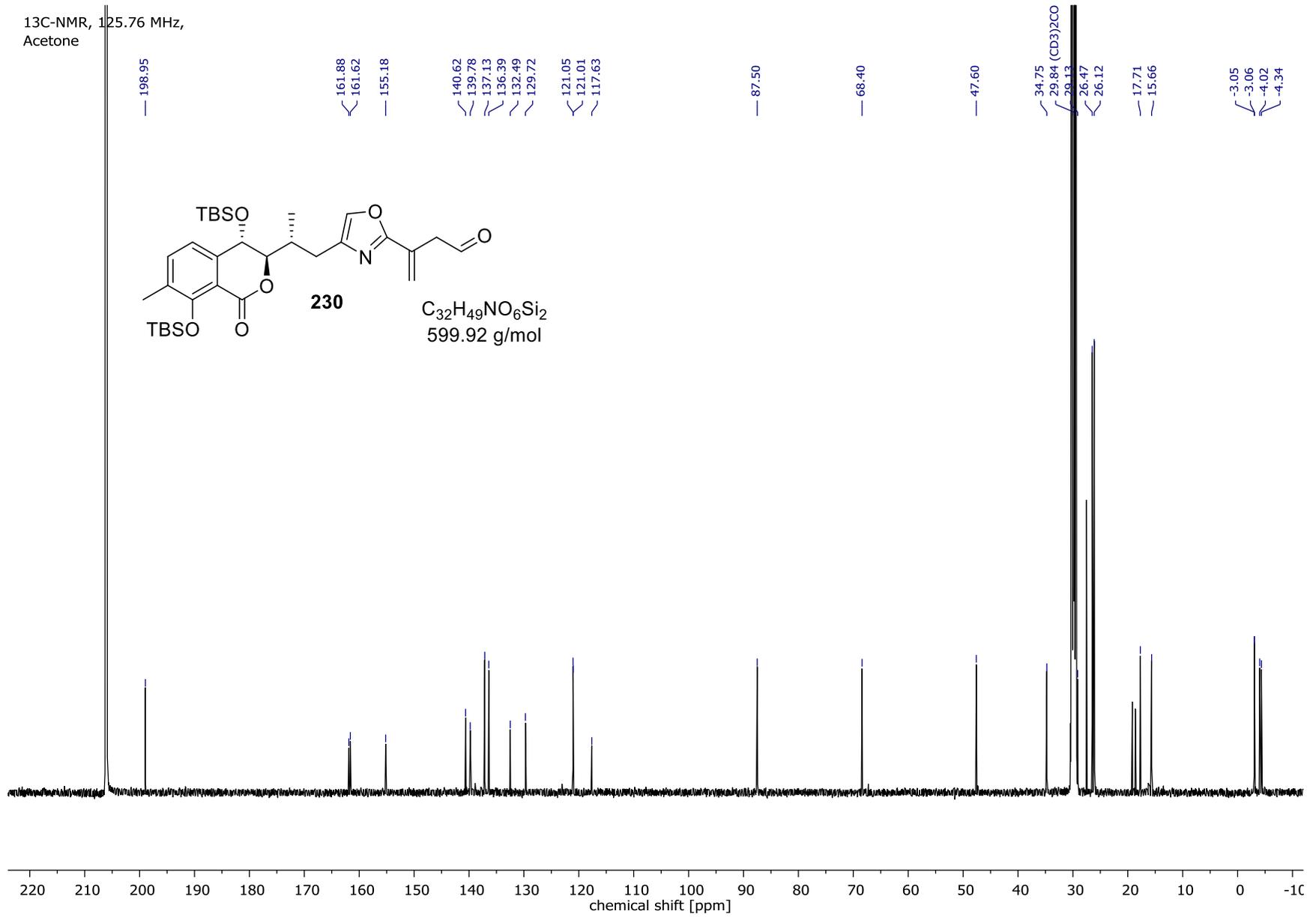
13C-NMR, 176.12 MHz,
Acetone



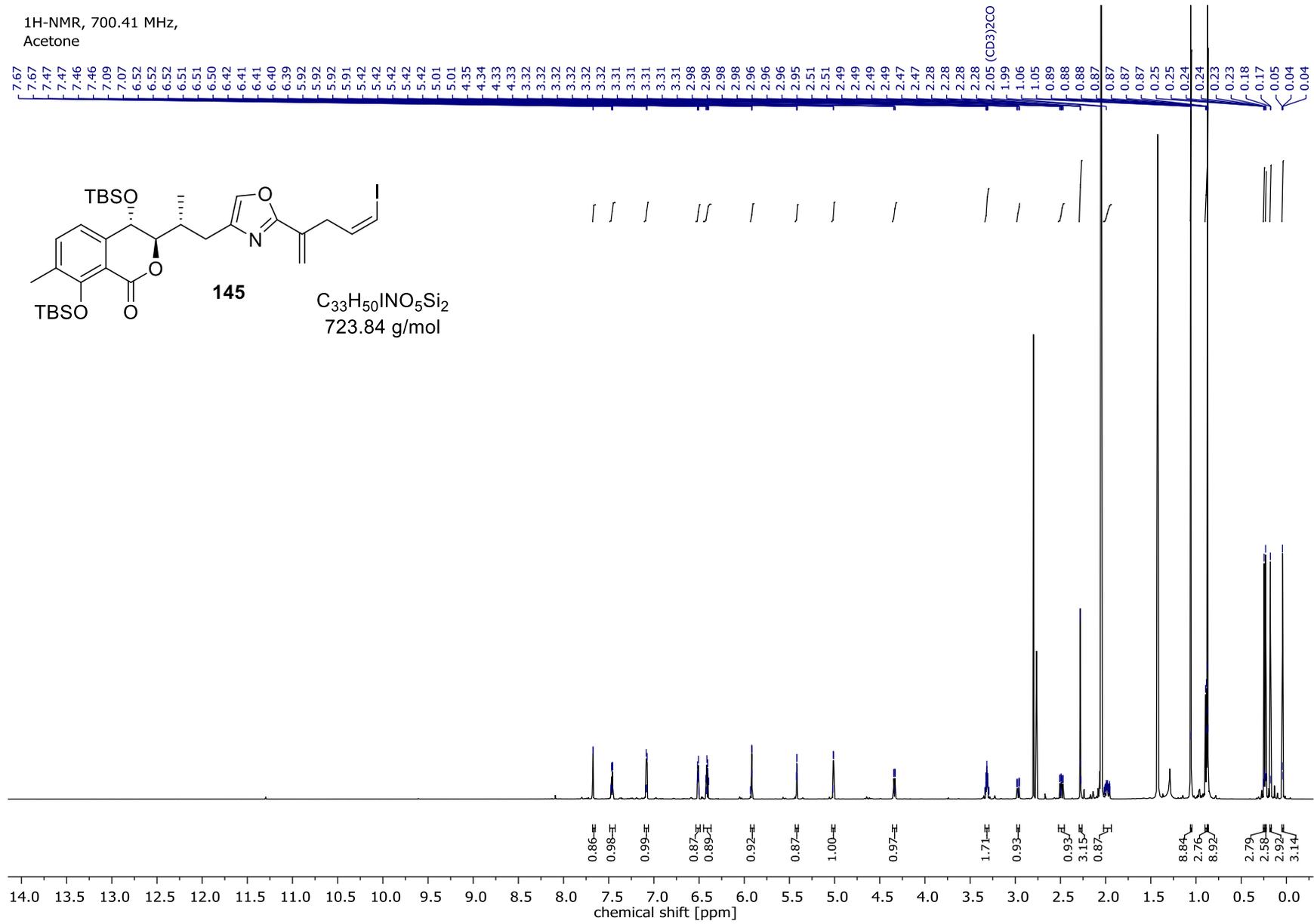
Spektrenanhang



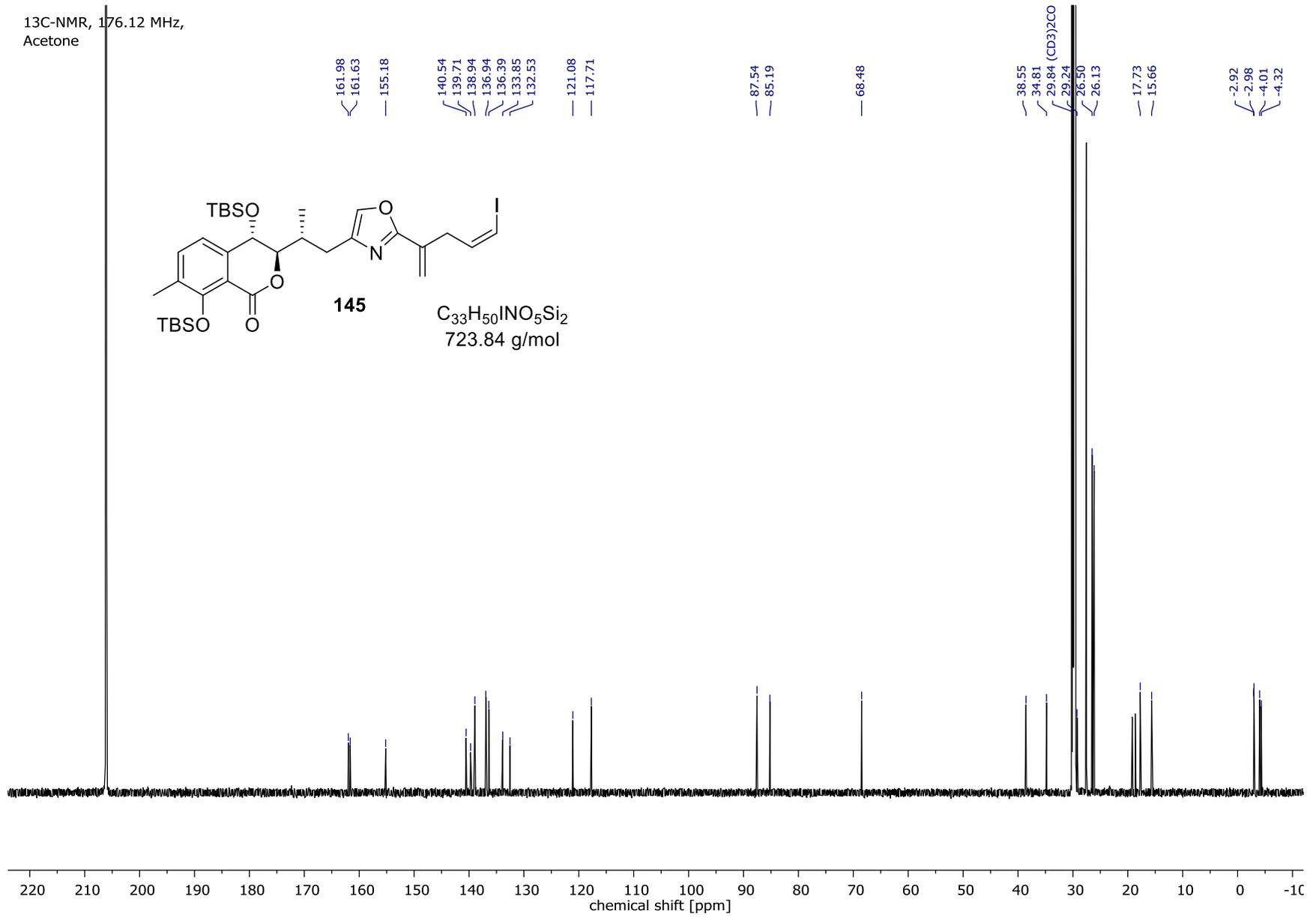
Spektrenanhang



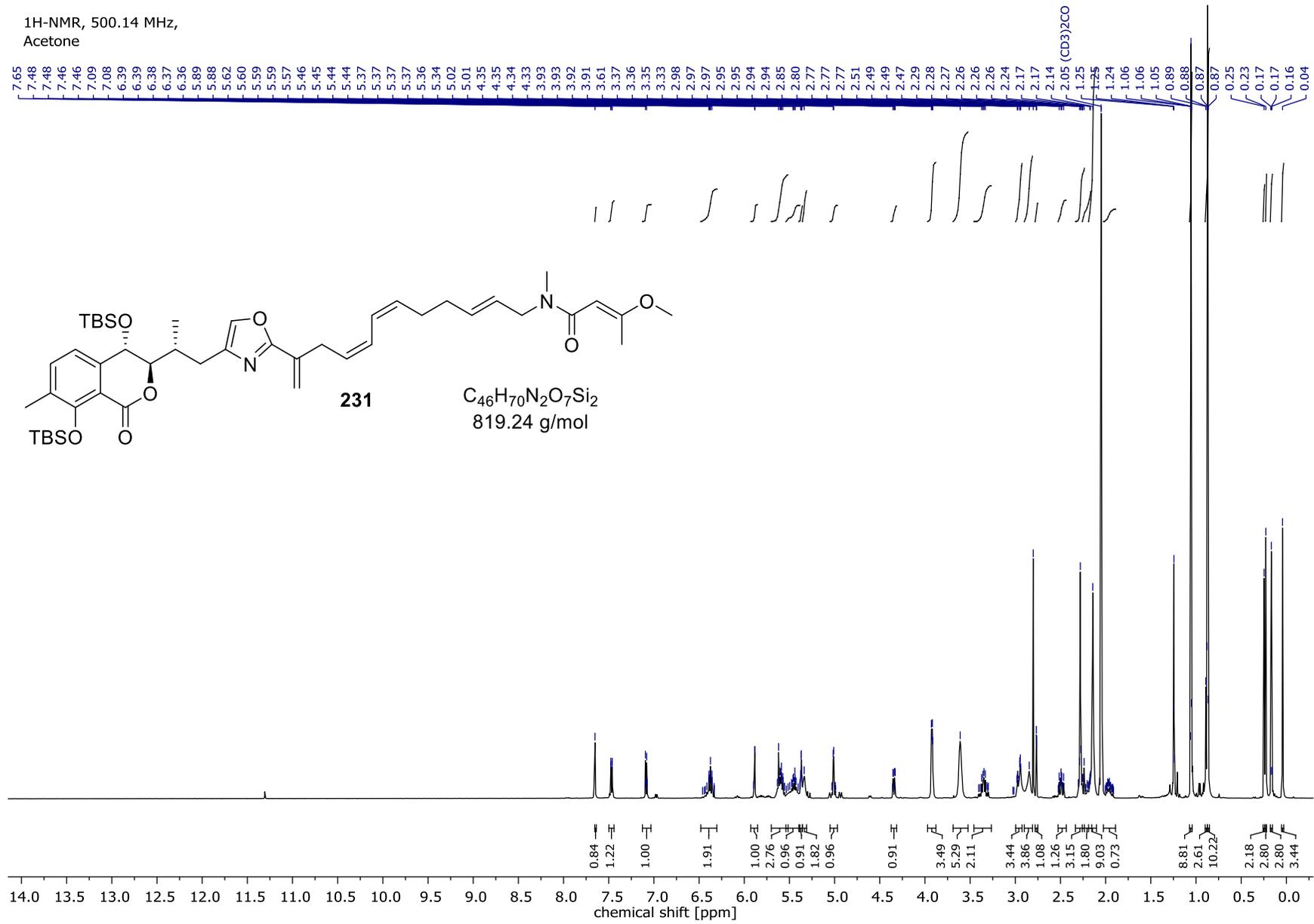
Spektrenanhang



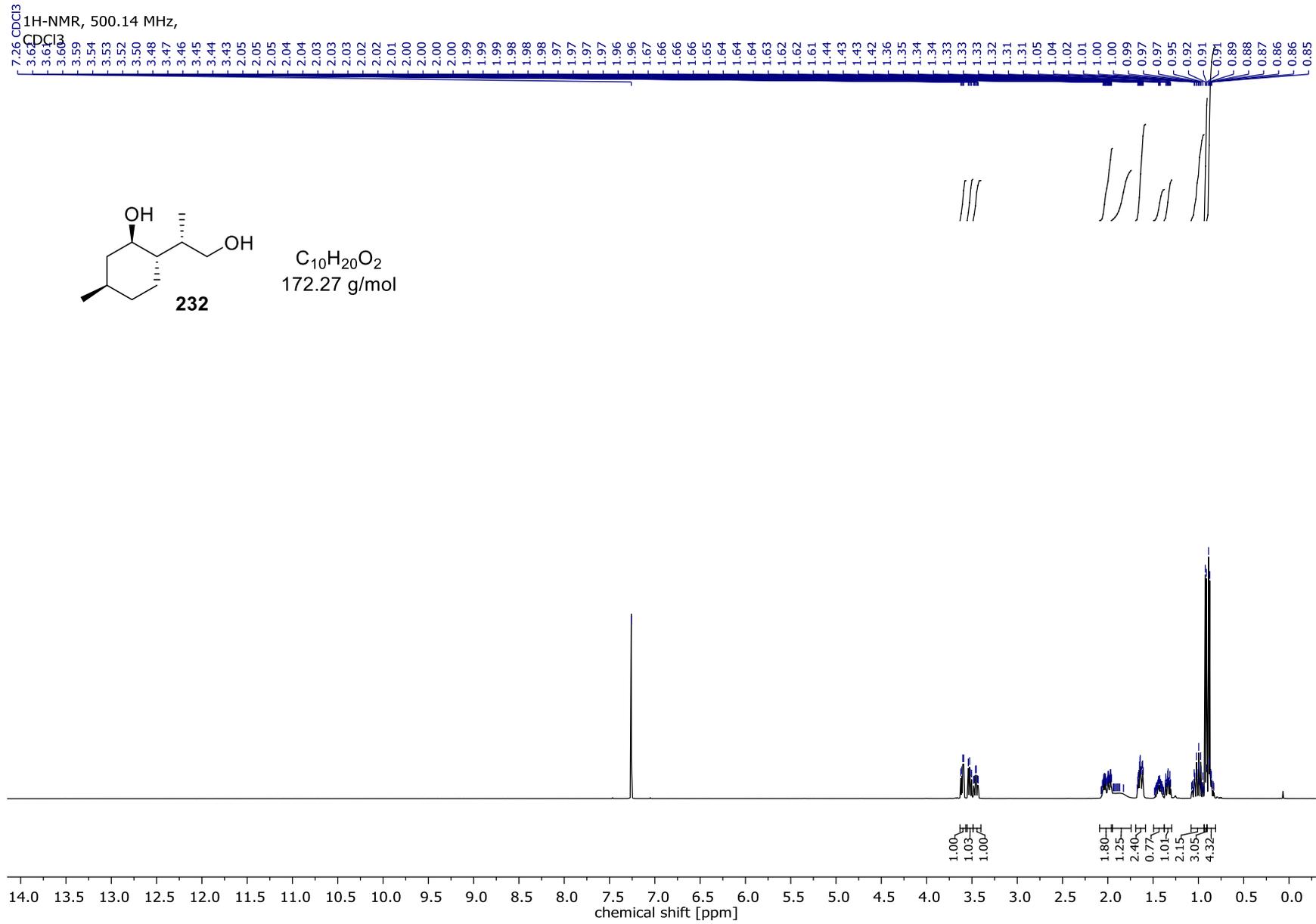
Spektrenanhang



Spektrenanhang

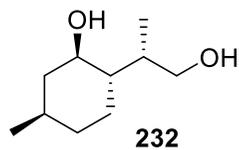


Spektrenanhang

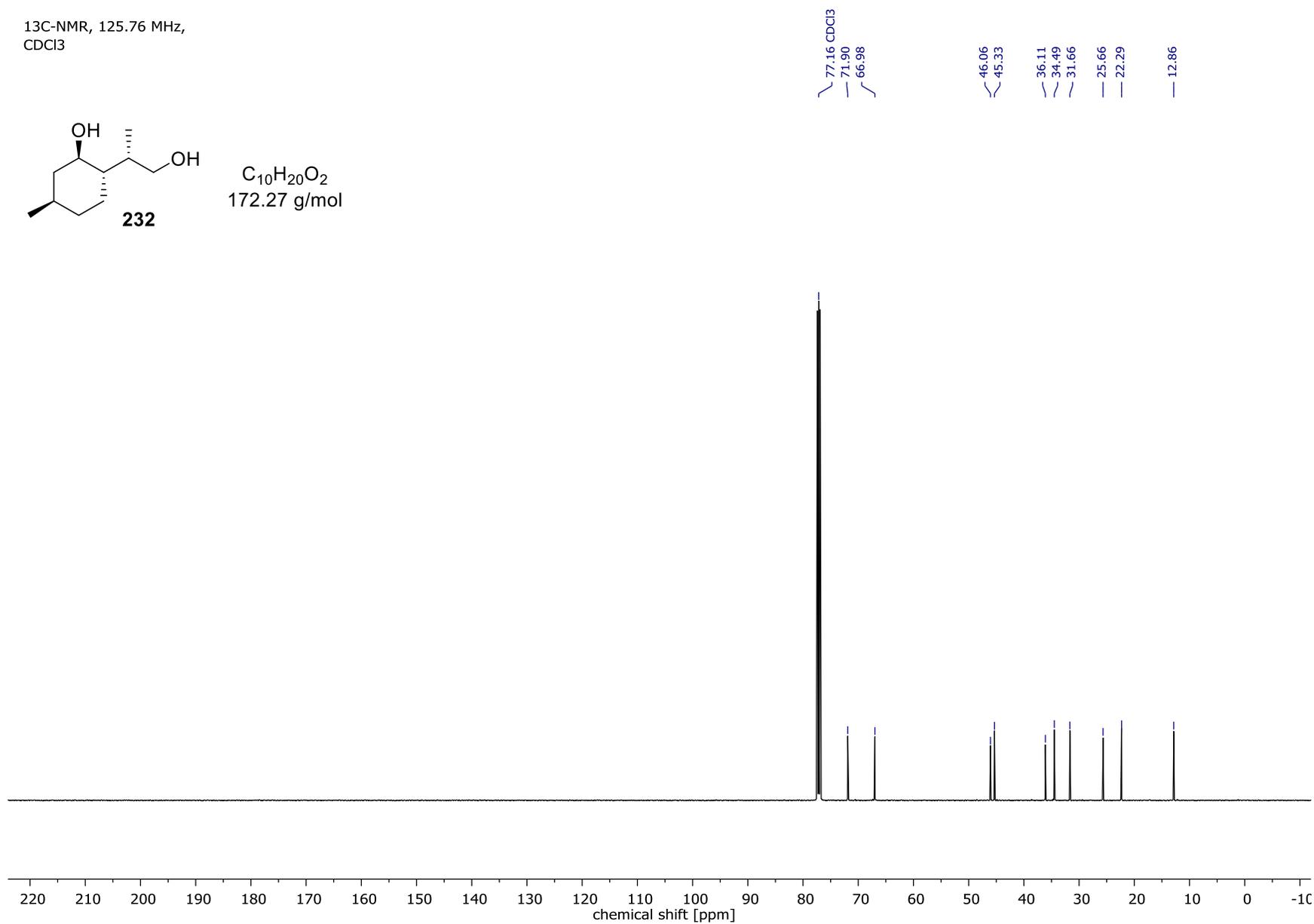


Spektrenanhang

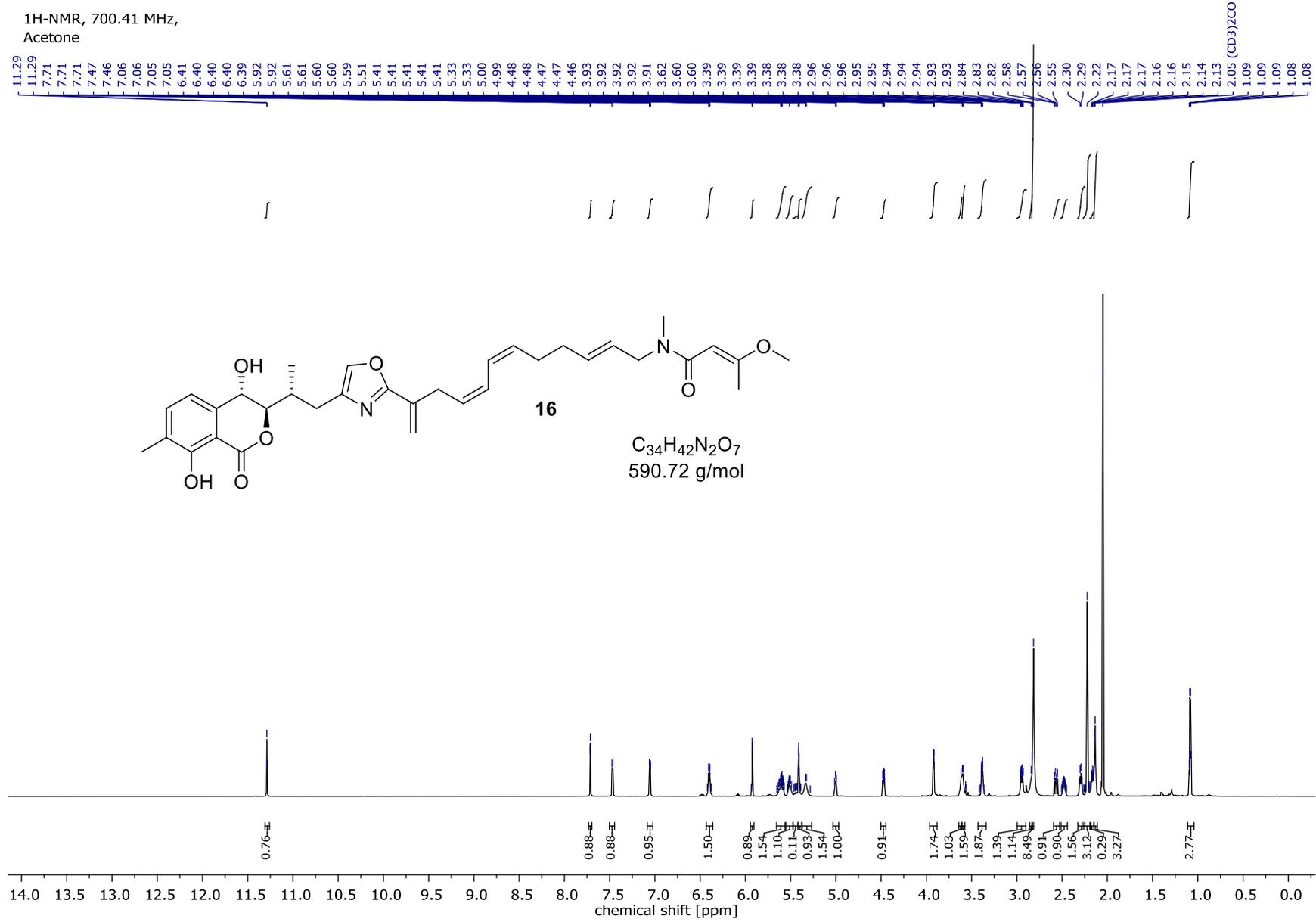
¹³C-NMR, 125.76 MHz,
CDCl₃



C₁₀H₂₀O₂
172.27 g/mol

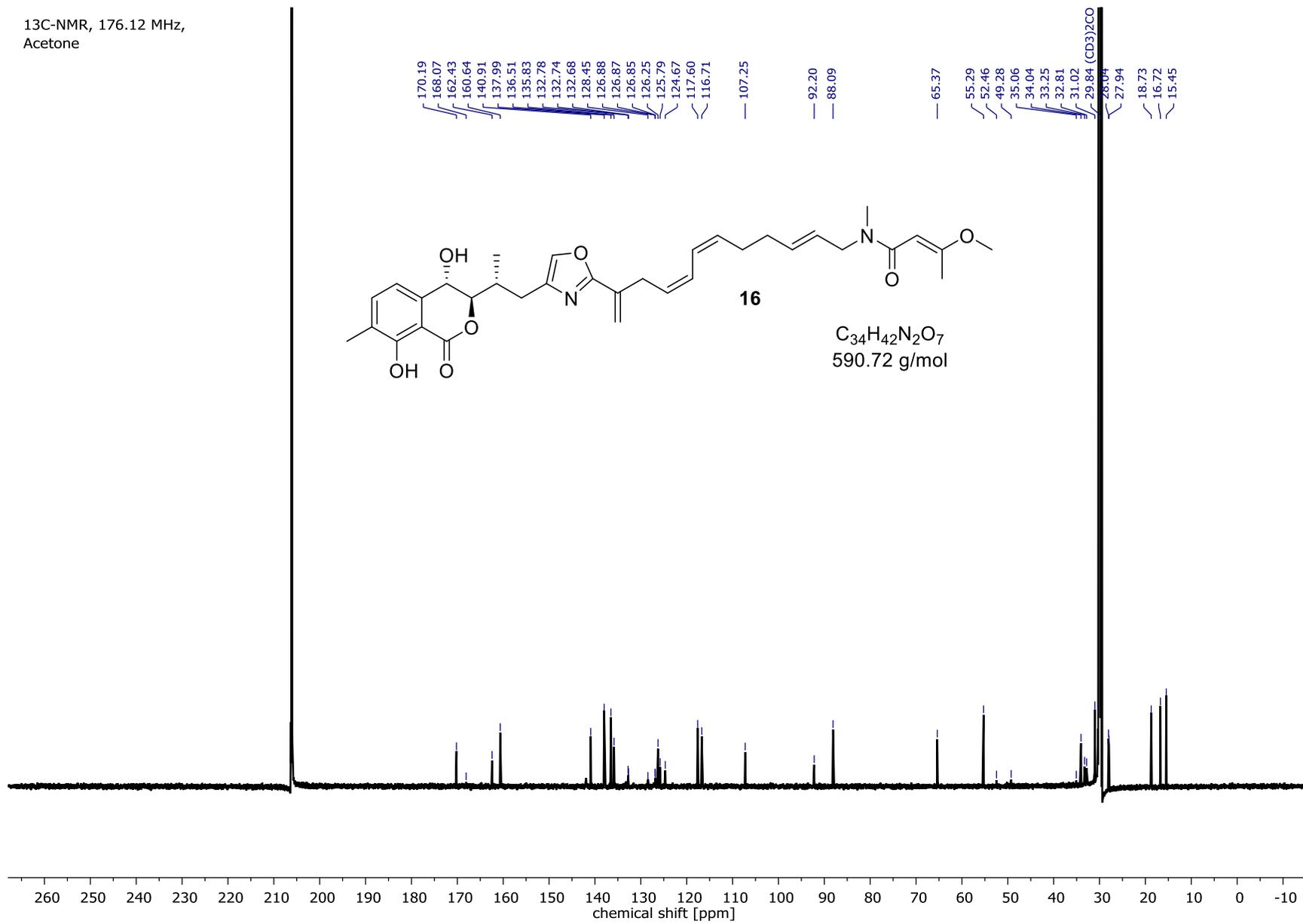


Spektrenanhang

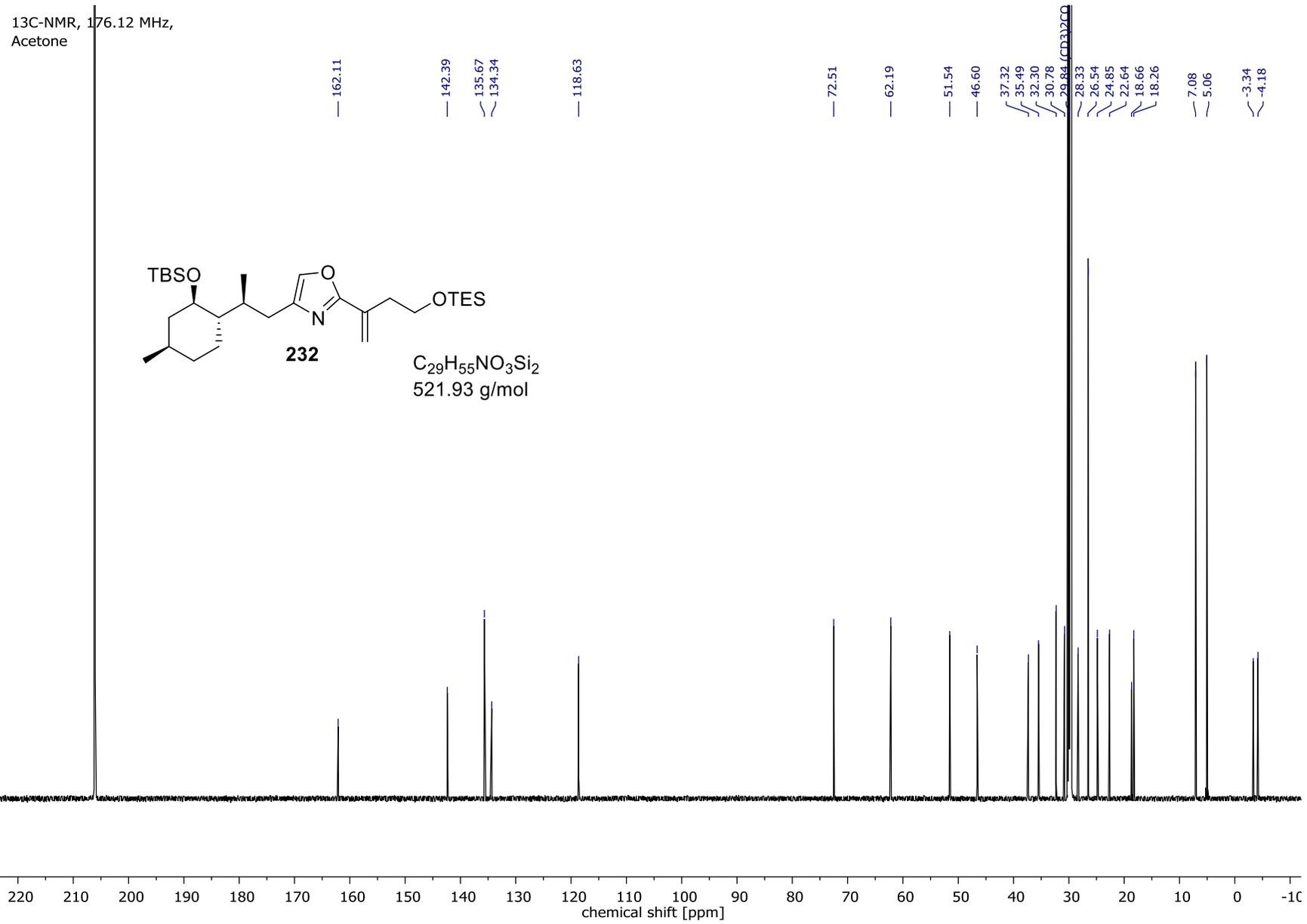


Spektrenanhang

13C-NMR, 176.12 MHz,
Acetone

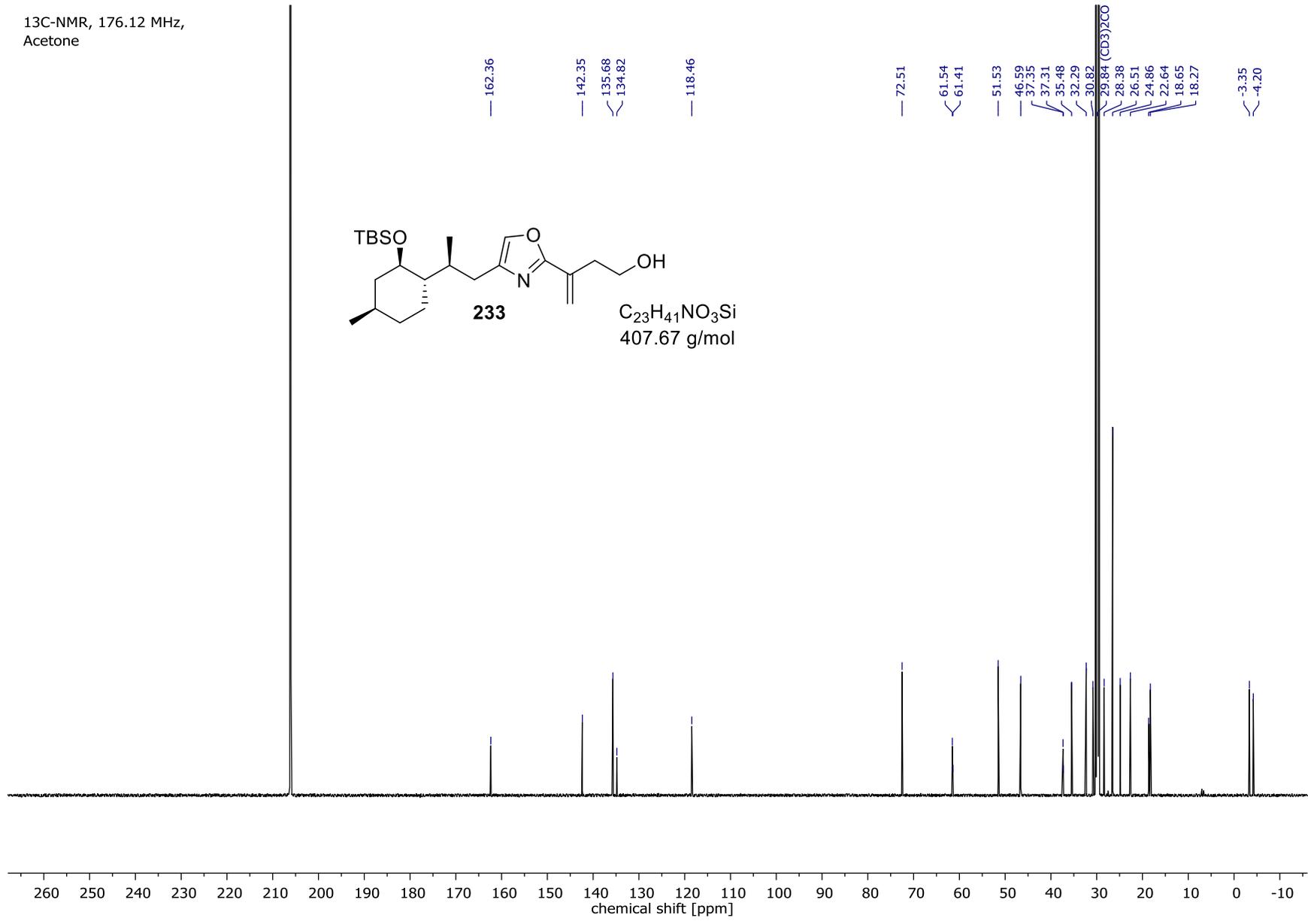


Spektrenanhang



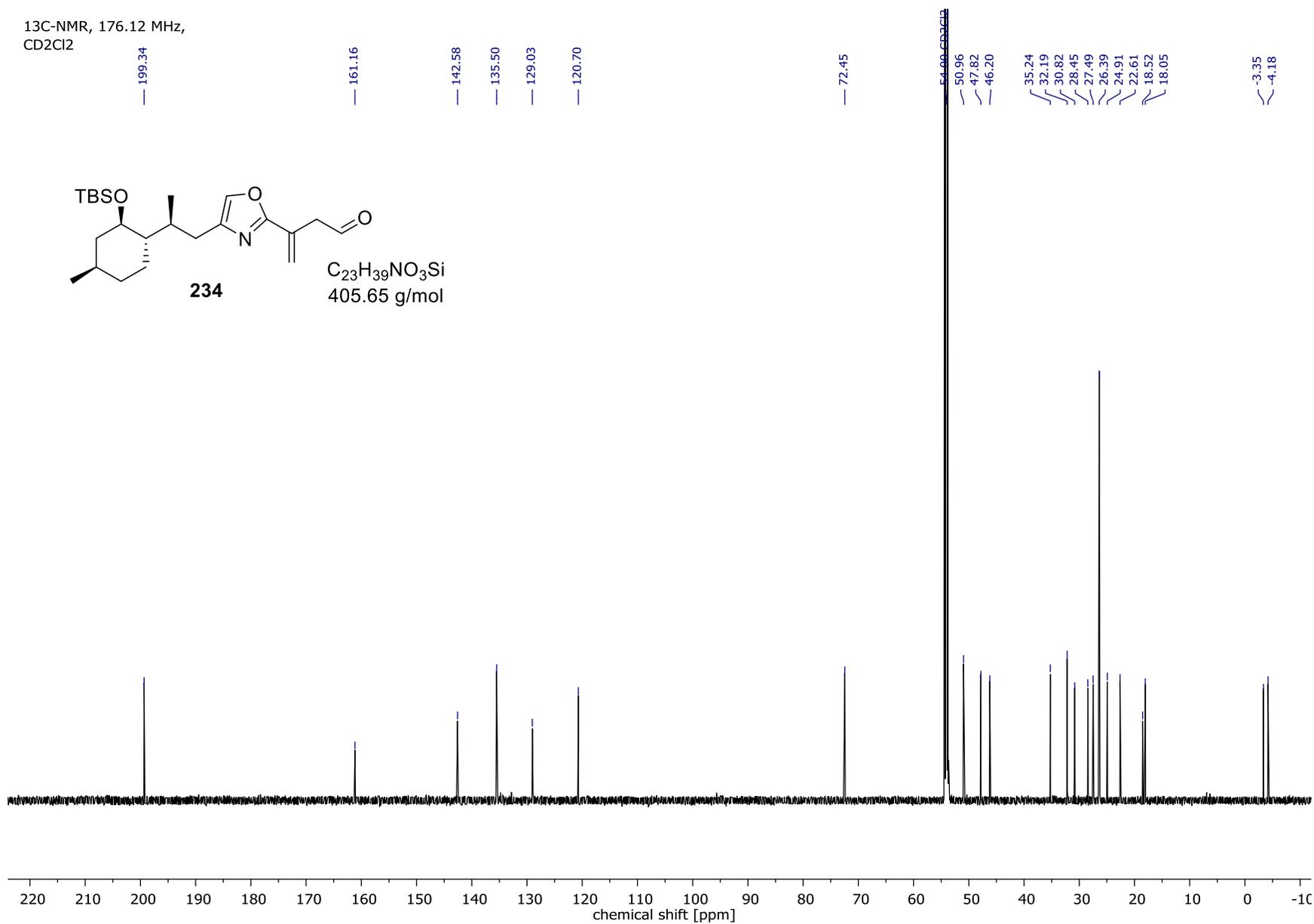
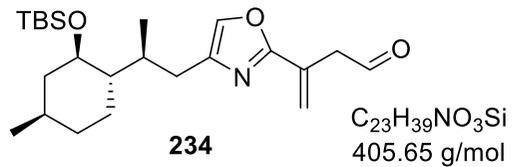
Spektrenanhang

13C-NMR, 176.12 MHz,
Acetone

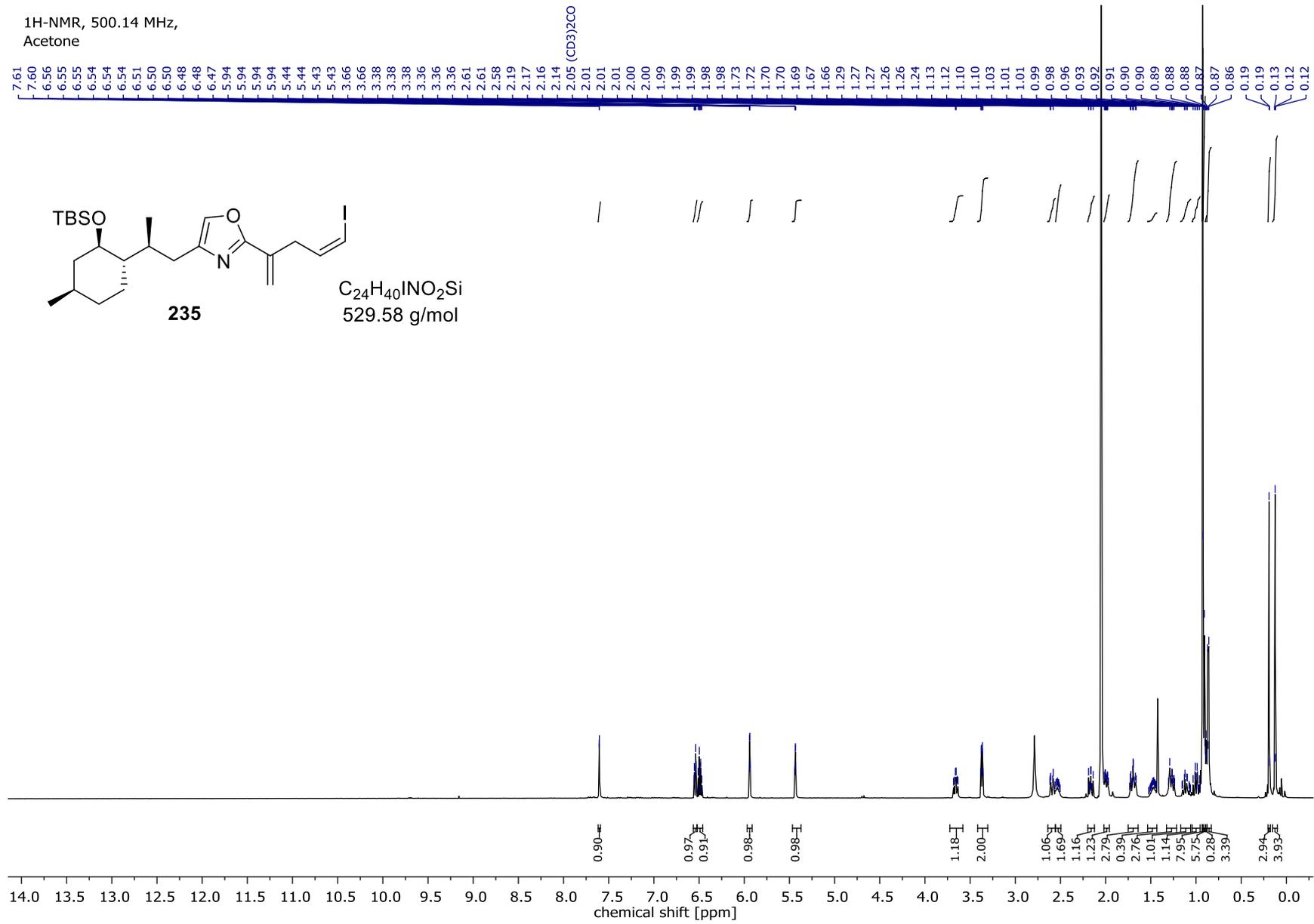


Spektrenanhang

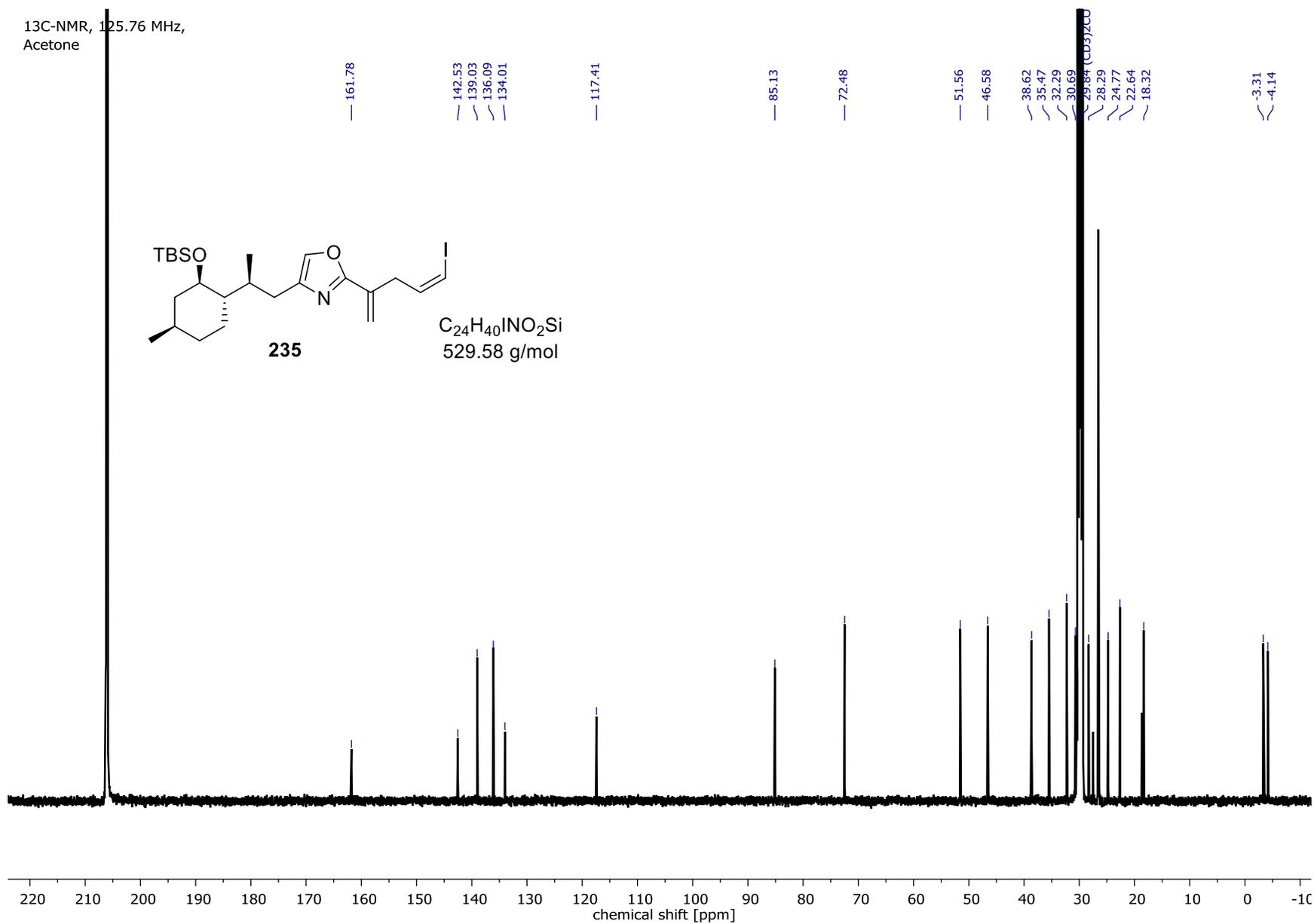
¹³C-NMR, 176.12 MHz,
CD₂Cl₂



Spektrenanhang

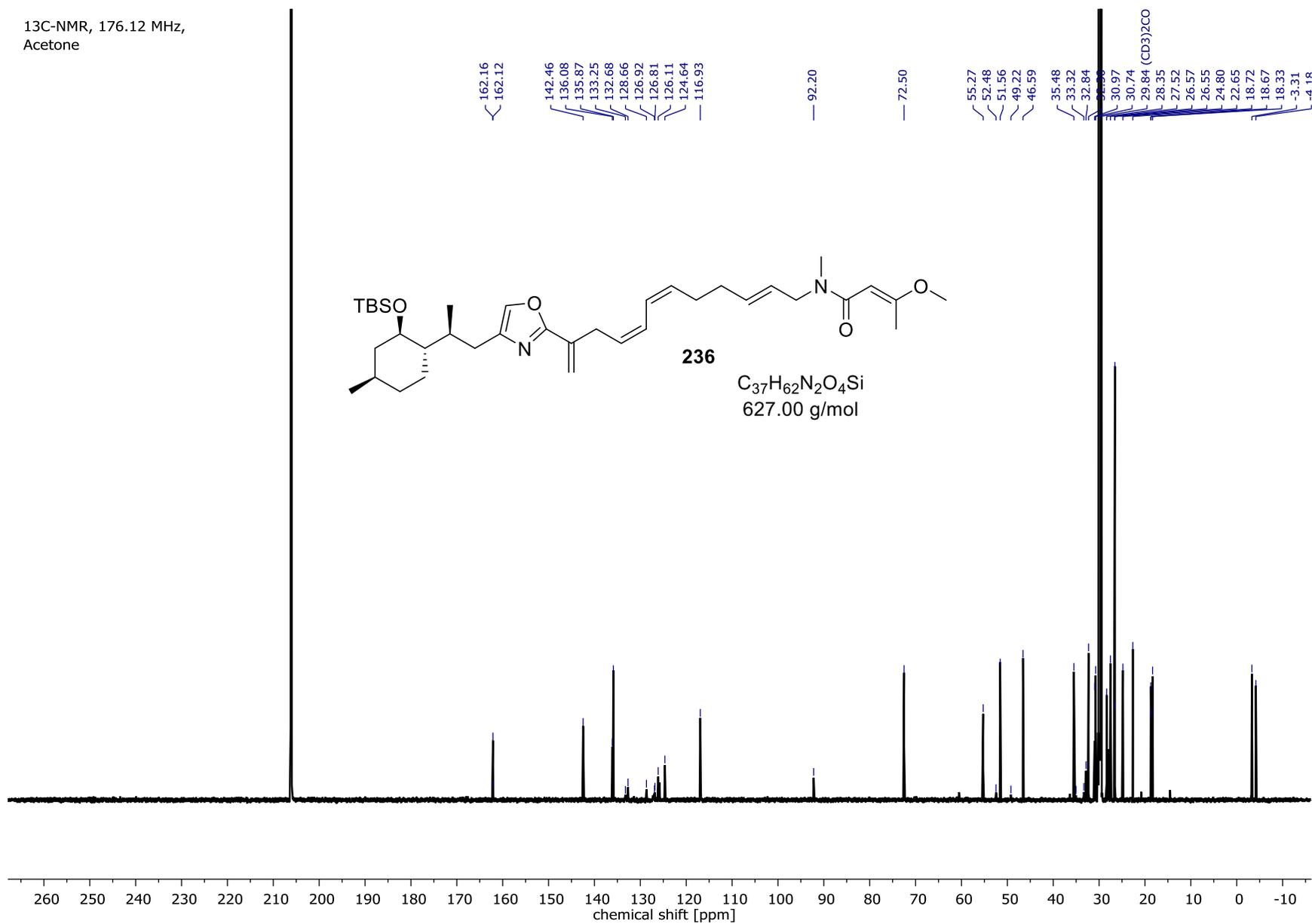


Spektrenanhang



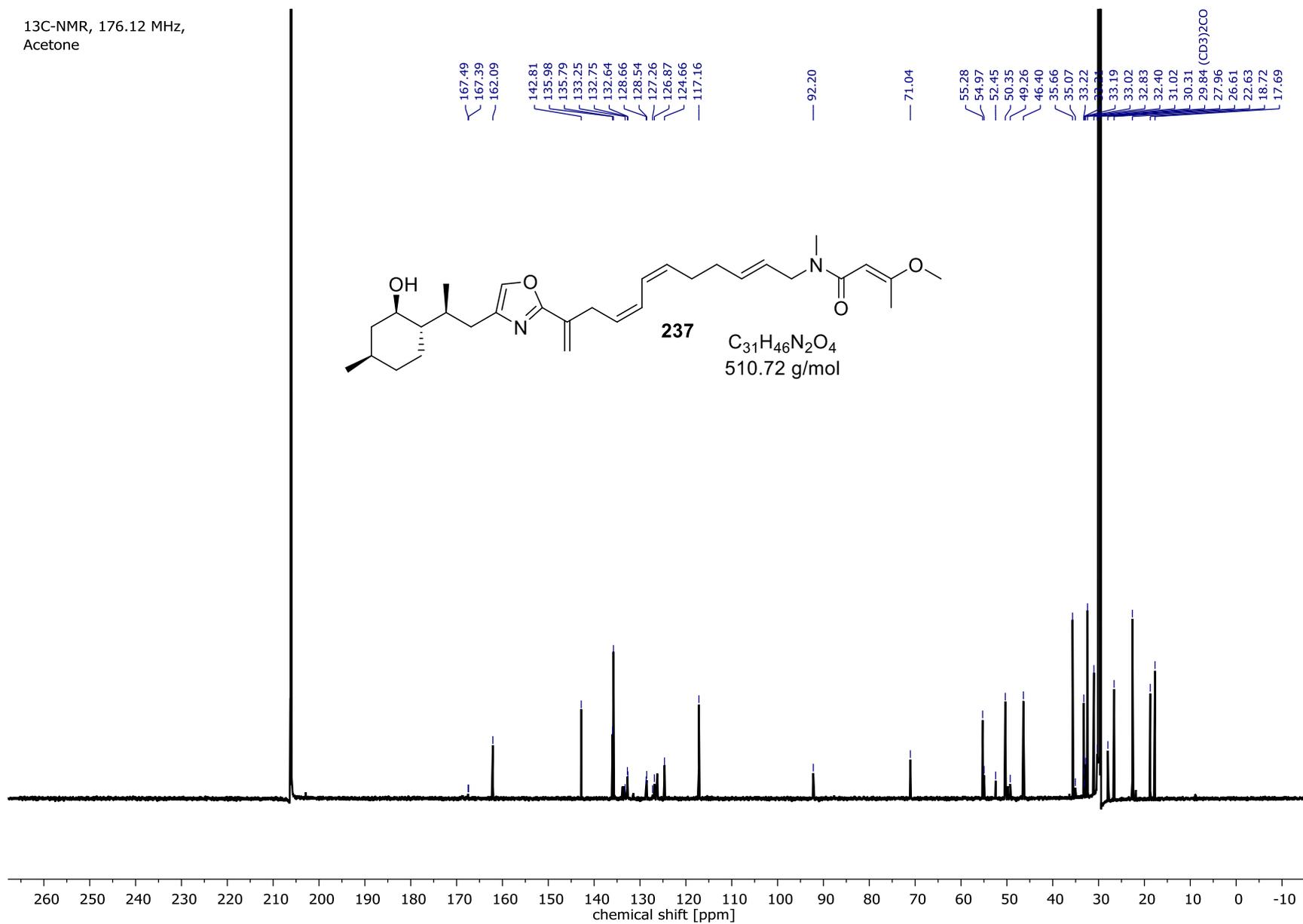
Spektrenanhang

13C-NMR, 176.12 MHz,
Acetone



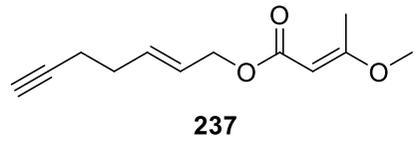
Spektrenanhang

13C-NMR, 176.12 MHz,
Acetone

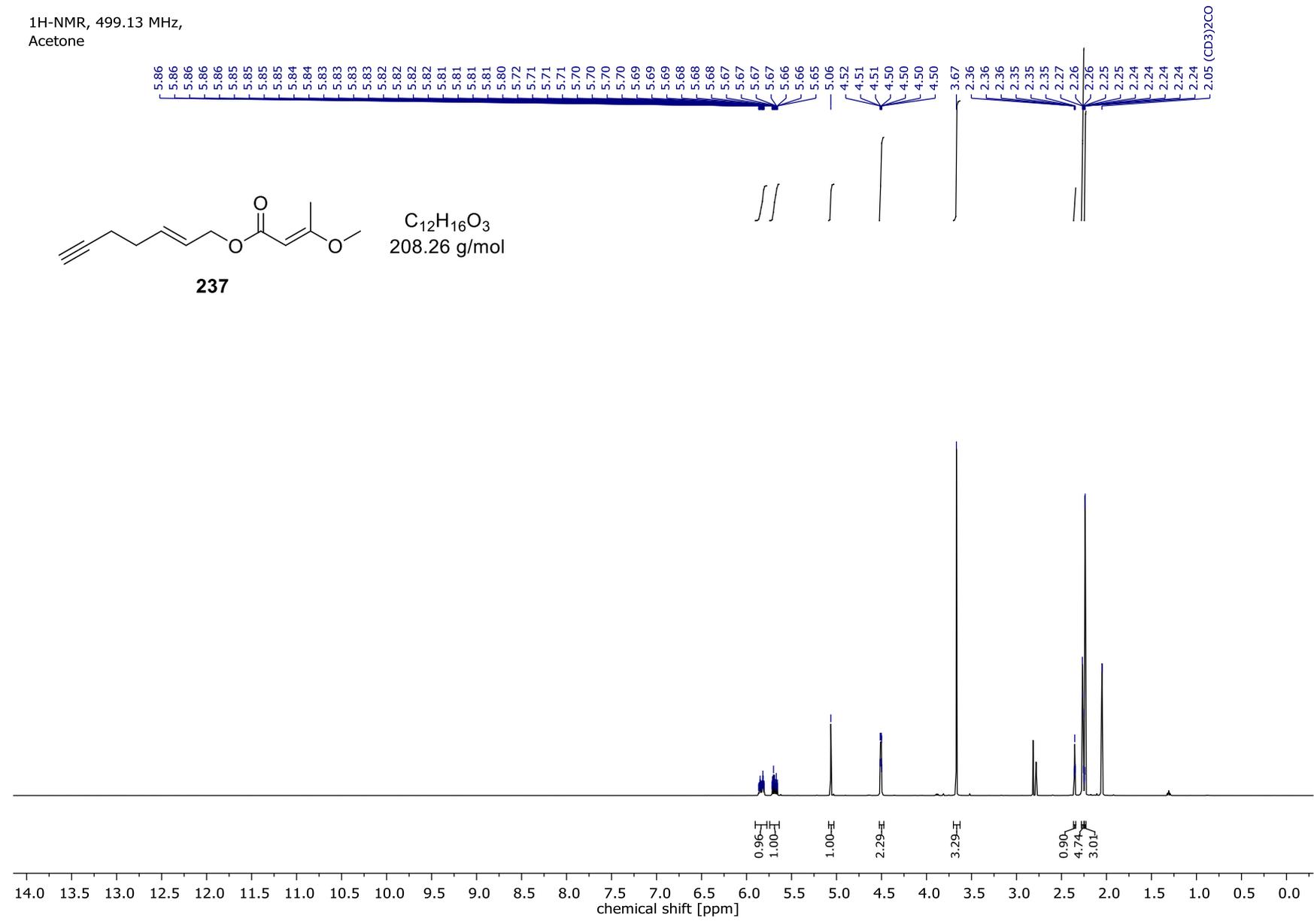


Spektrenanhang

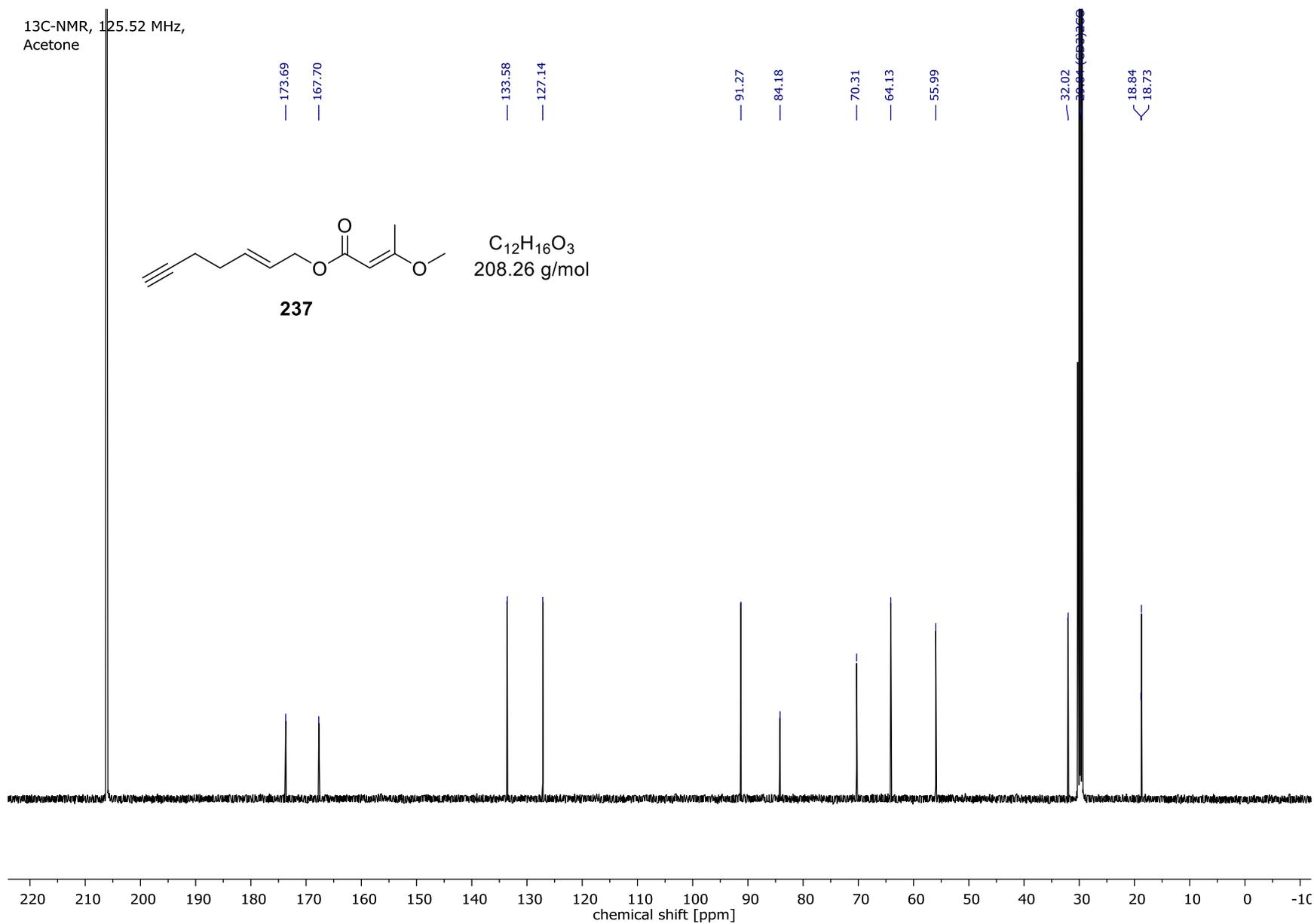
¹H-NMR, 499.13 MHz,
Acetone



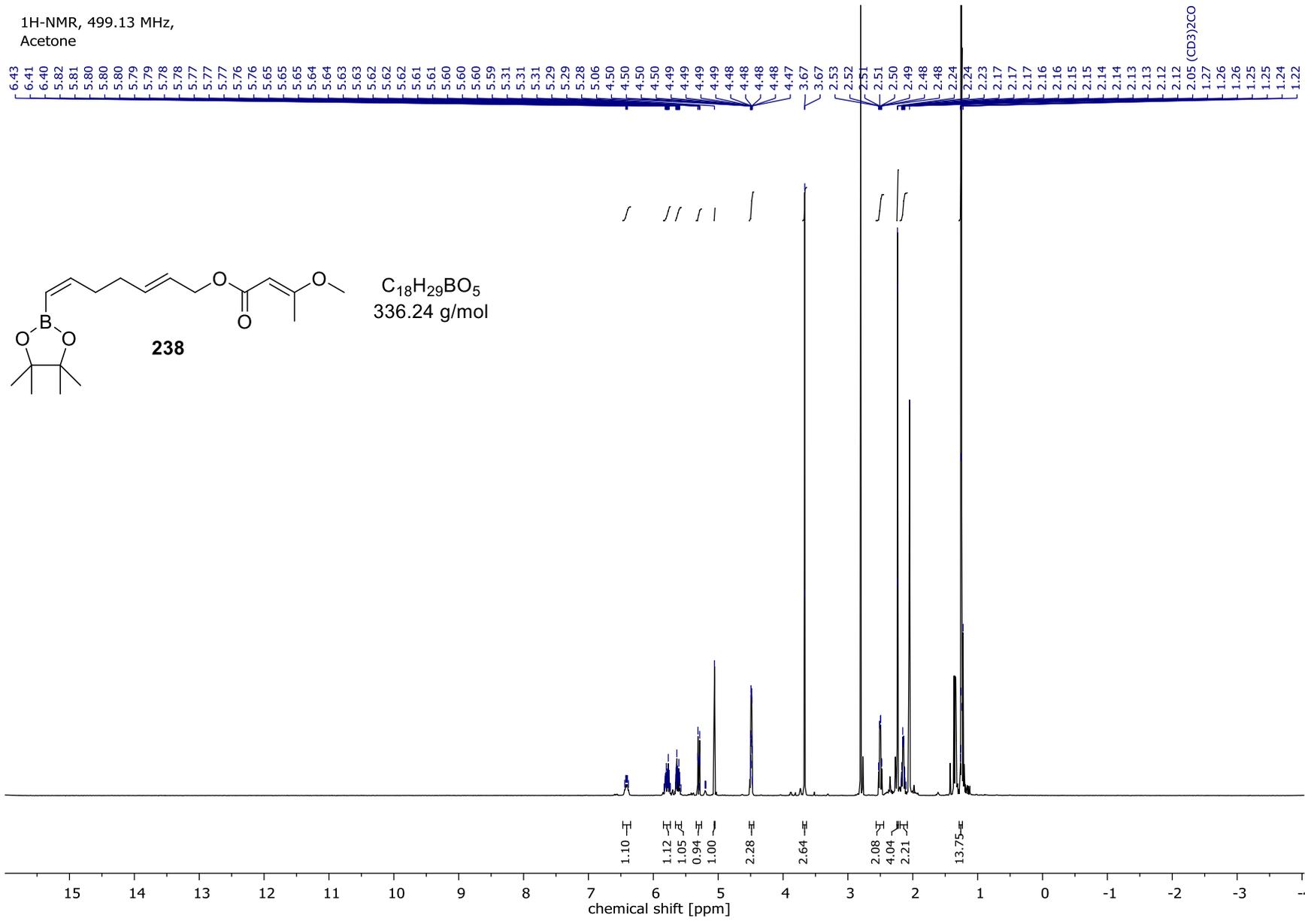
C₁₂H₁₆O₃
208.26 g/mol



Spektrenanhang

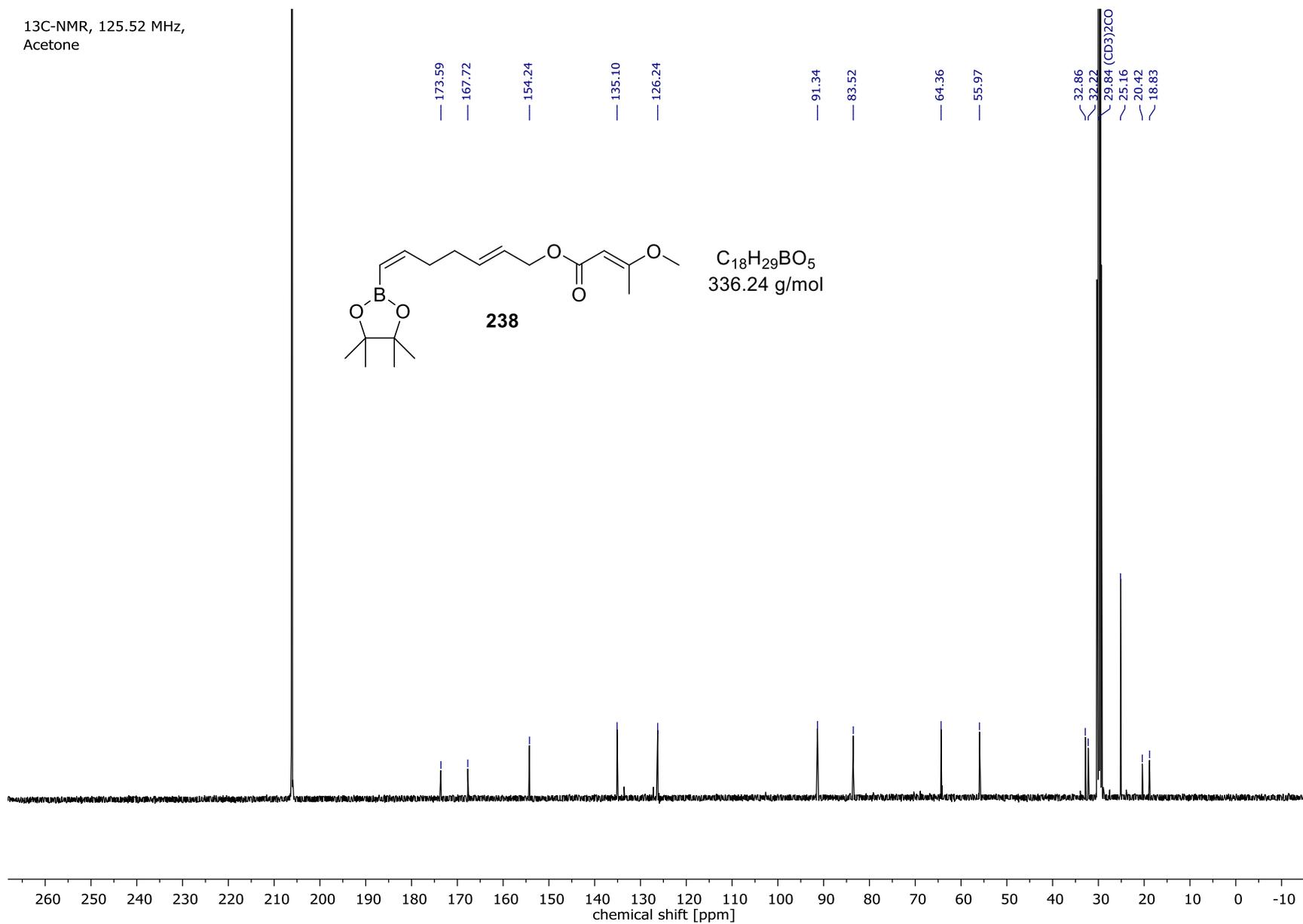


Spektrenanhang



Spektrenanhang

13C-NMR, 125.52 MHz,
Acetone



9. Literaturverzeichnis

- [1] G. R. Hamilton, T. F. Baskett, *CAN J ANESTH.* **2000**, *47*, 367.
- [2] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
- [3] M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Science (New York, N.Y.)* **2009**, *325*, 1089.
- [4] R. Bade, H.-F. Chan, J. Reynisson, *Eu. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5646.
- [5] a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215; b) Y.-W. Chin, M. J. Balunas, H. B. Chai, A. D. Kinghorn, *AAPS J.* **2006**, *8*, E239-53.
- [6] C. Hertweck, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782.
- [7] M. Strieker, A. Tanović, M. A. Marahiel, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2010**, *20*, 234.
- [8] M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468.
- [9] K. Han, Z.-f. Li, R. Peng, L.-p. Zhu, T. Zhou, L.-g. Wang, S.-g. Li, X.-b. Zhang, W. Hu, Z.-h. Wu et al., *Scientific reports* **2013**, *3*, 2101.
- [10] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276.
- [11] S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, M. O. Altmeyer, D. Bartels, T. Bekel, S. Beyer, E. Bode et al., *Nature Biotech.* **2007**, *25*, 1281.
- [12] J. Herrmann, A. A. Fayad, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 135.
- [13] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. and Biotechnol.* **2001**, *27*, 149.
- [14] M. Huss, F. Sasse, B. Kunze, R. Jansen, H. Steinmetz, G. Ingenhorst, A. Zeeck, H. Wieczorek, *BMC Biochemistry* **2005**, *6*, 13.
- [15] S. Bockelmann, D. Menche, S. Rudolph, T. Bender, S. Grond, P. von Zezschwitz, S. P. Muench, H. Wieczorek, M. Huss, *J. Biol. Ch.* **2010**, *285*, 38304.
- [16] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100.
- [17] J. P. Gölz, S. Bockelmann, K. Mayer, H.-J. Steinhoff, H. Wieczorek, M. Huss, J. P. Klare, D. Menche, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 420.
- [18] K. Gerth, H. Steinmetz, G. Höfle, R. Jansen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 600.
- [19] K. Jungmann, R. Jansen, K. Gerth, V. Huch, D. Krug, W. Fenical, R. Müller, *ACS Ch. Biol.* **2015**, *10*, 2480.
- [20] J. Held, T. Gebru, M. Kalesse, R. Jansen, K. Gerth, R. Müller, B. Mordmüller, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 6378.
- [21] N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 597.
- [22] F. Sasse, H. Steinmetz, J. Heil, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 879.

- [23] a) S. Braig, R. M. Wiedmann, J. Liebl, M. Singer, R. Kubisch, L. Schreiner, B. A. Abhari, E. Wagner, U. Kazmaier, S. Fulda et al., *Cell Death Dis.* **2014**, *5*, e1001; b) S. Rath, J. Liebl, R. Fürst, A. Ullrich, J. L. Burkhart, U. Kazmaier, J. Herrmann, R. Müller, M. Günther, L. Schreiner et al., *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *167*, 1048; c) V. K. Kretzschmann, D. Gellrich, A. Ullrich, S. Zahler, A. M. Vollmar, U. Kazmaier, R. Fürst, *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2014**, *34*, 294.
- [24] R. Kubisch, M. von Gamm, S. Braig, A. Ullrich, J. L. Burkhart, L. Colling, J. Hermann, O. Scherer, R. Müller, O. Werz et al., *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 536.
- [25] a) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567.
- [26] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325.
- [27] a) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801; b) D.-S. Su, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 757.
- [28] U. Klar, B. Buchmann, W. Schwede, W. Skuballa, J. Hoffmann, R. B. Lichtner, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8110.
- [29] E. S. Thomas, H. L. Gomez, R. K. Li, H.-C. Chung, L. E. Fein, V. F. Chan, J. Jassem, X. B. Pivot, J. V. Klimovsky, F. H. de Mendoza et al., *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2007**, *25*, 5210.
- [30] N. Zaburanyi, B. Bunk, J. Maier, J. Overmann, R. Müller, *Appl. Environ. Microbiol.* **2016**, *82*, 1945.
- [31] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2684.
- [32] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 917.
- [33] B. Kunze, R. Jansen, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 151.
- [34] K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weissman, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 4595.
- [35] K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weissman, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 9773.
- [36] K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weissman, R. Müller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4671.
- [37] K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weissman, R. Müller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9957.
- [38] K. Buntin, K. J. Weissman, R. Müller, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1137.

Literaturverzeichnis

- [39] N. Gaitatzis, B. Silakowski, B. Kunze, G. Nordsiek, H. Blöcker, G. Höfle, R. Müller, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 13082.
- [40] R. M. Kohli, C. T. Walsh, *Chem. Commun.* **2003**, 297.
- [41] S. Essig, B. Schmalzbauer, S. Bretzke, O. Scherer, A. Koeberle, O. Werz, R. Müller, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1333.
- [42] S. Essig, S. Bretzke, R. Müller, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19362.
- [43] a) D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898; b) T. Brodmann, D. Janssen, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13610; c) D. Menche, F. Arikan, O. Perlova, N. Horstmann, W. Ahlbrecht, S. C. Wenzel, R. Jansen, H. Irschik, R. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14234.
- [44] R. Reid, M. Piagentini, E. Rodriguez, G. Ashley, N. Viswanathan, J. Carney, D. V. Santi, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Biochemistry* **2003**, *42*, 72.
- [45] D. H. Kwan, Y. Sun, F. Schulz, H. Hong, B. Popovic, J. C. C. Sim-Stark, S. F. Haydock, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 1231.
- [46] C. Jahns, T. Hoffmann, S. Müller, K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Reichenbach, M. Kalesse, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5239.
- [47] Sebastian Essig, *Die Totalsynthese von Ajudazol B im Kontext eines interdisziplinären Forschungsansatzes*. Inaugural-Dissertation, Universität Heidelberg **2013**.
- [48] a) C. Carvalho, S. C. Correia, S. Cardoso, A. I. Plácido, E. Candeias, A. I. Duarte, P. I. Moreira, *Expert. Rev. Neurother.* **2015**, *15*, 867; b) S. DiMauro, E. A. Schon, *Annu. Rev. Neurosci.* **2008**, *31*, 91; c) L. J. Martin, *Prog Mol Biol Transl Sci* **2012**, *107*, 355; d) W. E. Müller, A. Eckert, C. Kurz, G. P. Eckert, K. Leuner, *Mol. Neurobiol* **2010**, *41*, 159; e) A. H. V. Schapira, *Lancet* **2008**, *7*, 97; f) B. Su, X. Wang, L. Zheng, G. Perry, M. A. Smith, X. Zhu, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1802*, 135.
- [49] a) C. L. Malmsten, *Crit. Rev. Immunol.* **1984**, *4*, 307; b) O. Rådmark, O. Werz, D. Steinhilber, B. Samuelsson, *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1851*, 331; c) B. Samuelsson, *Science (New York, N.Y.)* **1983**, *220*, 568.
- [50] H. Allayee, A. Baylin, J. Hartiala, H. Wijesuriya, M. Mehrabian, A. J. Lusic, H. Campos, *Am. J. Clin. Nutr* **2008**, *88*, 934.
- [51] a) V. Barresi, E. Vitarelli, G. Tuccari, G. Barresi, *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2008**, *132*, 1807; b) J. Ghosh, C. E. Myers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 13182; c) B. Sveinbjörnsson, A. Rasmuson, N. Baryawno, M. Wan, I. Pettersen, F. Ponthan, A. Orrego, J. Z. Haeggström, J. I. Johnsen, P. Kogner, *FASEB J.* **2008**, *22*, 3525; d) L. G. Melstrom, D. J. Bentrem, M. R. Salabat, T. J. Kennedy, X.-Z. Ding, M. Strouch, S. M. Rao, R. C. Witt, C. A. Ternent, M. S. Talamonti et al., *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 6525.
- [52] O. Krebs, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1063.

- [53] S. Birkett, D. Ganame, B. C. Hawkins, S. Meiries, T. Quach, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1964.
- [54] S. Birkett, D. Ganame, B. C. Hawkins, S. Meiries, T. Quach, M. A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 116.
- [55] D. Ganame, T. Quach, C. Poole, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5841.
- [56] B. A. Egan, M. Paradowski, L. H. Thomas, R. Marquez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2086.
- [57] B. A. Egan, M. Paradowski, L. H. Thomas, R. Marquez, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9700.
- [58] S. J. Hobson, A. Parkin, R. Marquez, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2813.
- [59] H. A. SMITH, G. GORIN, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 820.
- [60] O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973.
- [61] S. L. Schreiber, *Science (New York, N.Y.)* **2000**, *287*, 1964.
- [62] E. J. Corey, A. K. Long, S. D. Rubenstein, *Science (New York, N.Y.)* **1985**, *228*, 408.
- [63] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19.
- [64] R. S. Roy, A. M. Gehring, J. C. Milne, P. J. Belshaw, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.
- [65] H. H. Wasserman, F. J. Vinick, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2407.
- [66] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111.
- [67] P. Stanetty, M. Spina, M. D. Mihovilovic, *Synlett* **2005**, 1433.
- [68] M. J. West, A. J. B. Watson, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5055.
- [69] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- [70] S. Essig, D. Menche, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1943.
- [71] Philipp Wollnitzke, *Studien zur modularen Totalsynthese von Ajudazol A*, Masterarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2015**.
- [72] D. R. Williams, L. Fu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 808.
- [73] N. Proust, M. Chellat, J. Stambuli, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3083.
- [74] D. R. Williams, L. Fu, *Synlett* **2009**, *2010*, 591.
- [75] C. A. Stein, T. H. Morton, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4933.
- [76] D. R. Lide, H. P. R. Frederikse, *CRC handbook of chemistry and physics. A ready-reference book of chemical and physical data : 1997-1998*, CRC Press, Boca Raton, New York, **op.** **1997**.
- [77] J. P. Gölz, *Dissertation*. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2019**.
- [78] R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

Literaturverzeichnis

- [79] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [80] A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.
- [81] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492.
- [82] a) V. Domingo, L. Silva, H. R. Diéguez, J. F. Arteaga, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6151; b) C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129; c) T. Hu, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806; d) A. K. Mandal, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2043; e) J. A. Marshall, M. P. Bourbeau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751; f) C. Schnabel, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2555; g) A. B. Smith, A. H. Davulcu, L. Kürti, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665; h) C. Taillier, V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2149; i) C. Tsukano, M. Ebine, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4326; j) H. Yamanaka, K. Sato, H. Sato, M. Iida, T. Oishi, N. Chida, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9188; k) Y. Yuan, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720.
- [83] G. A. Molander, C.-S. Yun, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1465.
- [84] M. Kranenburg, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Ber.* **1998**, *1998*, 155.
- [85] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.
- [86] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen. Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2015**.
- [87] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
- [88] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519.
- [89] G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5489.
- [90] G. Mann, Q. Shelby, A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2003**, *22*, 2775.
- [91] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.
- [92] K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, *HCA* **1967**, *50*, 153.
- [93] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- [94] P. Beak, S. T. Kerrick, D. J. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628.
- [95] P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34.
- [96] P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306.
- [97] J. Clayden, R. P. Davies, M. A. Hendy, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1238.
- [98] P. Bowles, J. Clayden, M. Helliwell, C. McCarthy, M. Tomkinson, N. Westlund, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2607.
- [99] J. Clayden, N. Westlund, R. L. Beddoes, M. Helliwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1351.
- [100] J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5266.

- [101] K. Fuji, T. Kawabata, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 373.
- [102] J. Clayden, C. C. Stimson, M. Keenan, *Synlett* **2005**, 1716.
- [103] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919.
- [104] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.
- [105] H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065.
- [106] M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627.
- [107] M. Schlosser, M. Stähle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 487.
- [108] a) M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1855; b) O. Riant, G. Argouarch, D. Guillaneux, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511.
- [109] D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708.
- [110] D. R. Vutukuri, P. Bharathi, Z. Yu, K. Rajasekaran, M.-H. Tran, S. Thayumanavan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146.
- [111] B. L. Hayes, *Microwave synthesis. Chemistry at the speed of light*, CEM Pub, Matthews, NC, **2002**.
- [112] C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. Michael P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213.
- [113] a) H. B. Burgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563; b) H. B. Burgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065.
- [114] a) C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088; b) G. B. Dudley, A. E. Stiegman, M. R. Rosana, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7918.
- [115] B. A. Anderson, N. K. Harn, *Synthesis* **1996**, 1996, 583.
- [116] M. R. Reeder, H. E. Gleaves, S. A. Hoover, R. J. Imbordino, J. J. Pangborn, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 696.
- [117] N. Kamiya, Y. Chikami, Y. Ishii, *Synlett* **1990**, 675.
- [118] W. Markownikoff, *Eur. J. Org. Chem.* **1870**, *153*, 228.
- [119] A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *Synthesis* **1987**, *1987*, 693.
- [120] B. Iddon, *Heterocycles* **1994**, *37*, 1321.
- [121] a) W. Schlenk, W. Schlenk, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1929**, *62*, 920; b) J. Bacsá, F. Hanke, S. Hindley, R. Odedra, G. R. Darling, A. C. Jones, A. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11685.
- [122] R. Neufeld, T. L. Teuteberg, R. Herbst-Irmer, R. A. Mata, D. Stalke, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4796.
- [123] Y. Kaburagi, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 723.

Literaturverzeichnis

- [124] H. M. Reuter-Schniete, *Contributions to the Total Synthesis of Ajudazol A*, Masterarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn **2018**.
- [125] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.
- [126] R. Appel, R. Kleinstück, K.-D. Ziehn, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2250.
- [127] J. Backenköhler, B. Reck, M. Plaumann, P. Spitteller, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2806.
- [128] S. Nunomoto, Y. Kawakami, Y. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1912.
- [129] a) R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581; b) R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 643; c) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
- [130] J. E. Baeckvall, M. Sellen, B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615.
- [131] a) T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3350; b) T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3360.
- [132] B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, C. M. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3197.
- [133] B. H. Lipshutz, E. L. Elsworth, T. J. Siahaan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1351.
- [134] E. E. Smisman, A. N. Voldeng, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3161.
- [135] H. C. Brown, *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117.
- [136] J. Cid, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1512.
- [137] S. Pereira, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283.
- [138] A. Wurtz, *Eur. J. Org. Chem.* **1855**, *96*, 364.
- [139] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [140] J. F. Garst, M. P. Soriaga, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 623.
- [141] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- [142] H. Gilman, R. H. Kirby, *Org. Synth.* **1925**, *5*, 75.
- [143] R. D. Rieke, *Science (New York, N.Y.)* **1989**, *246*, 1260.
- [144] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2006**, *45*, 6040.
- [145] L. C. McCann, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4386.
- [146] L. C. McCann, H. N. Hunter, J. A. C. Clyburne, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7024.
- [147] H. N. Hunter, N. Hadei, V. Blagojevic, P. Patschinski, G. T. Achonduh, S. Avola, D. K. Bohme, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7845.
- [148] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527.

- [149] G. T. Achonduh, N. Hadei, C. Valente, S. Avola, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4109.
- [150] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- [151] S. Inoue, Y. Yokoo, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, 11.
- [152] X.-Y. Cui, Y. Ge, S. M. Tan, H. Jiang, D. Tan, Y. Lu, R. Lee, C.-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8448.
- [153] Q. Zhang, P. Wilson, Z. Li, R. McHale, J. Godfrey, A. Anastasaki, C. Waldron, D. M. Haddleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7355.
- [154] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173.
- [155] E. Vedejs, T. J. Fleck, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861.
- [156] R. Robiette, J. Richardson, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13468.
- [157] A. S. Pilcher, H. L. Ammon, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166.
- [158] B. M. Trost, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16403.
- [159] Y. Peng, W.-D. Li, *Synlett* **2006**, *2006*, 1165.
- [160] U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885.
- [161] S. Scheeff, D. Menche, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 271.
- [162] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, New York, **2005**.
- [163] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *87*, 253.
- [164] A. Eschenmoser, *Die Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513.
- [165] N. P.H. Tan, C. D. Donner, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4007.