



# Synthese und biologische Evaluierung neurotropher Substanzkollektionen

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

von der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
der Technischen Universität Dortmund angenommene

## Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Peter Schröder**

aus Bad Salzuflen

Dekanin: Prof. Dr. Insa Melle  
1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann  
2. Gutachter: Prof. Dr. Daniel Rauh



Die vorliegende Dissertation entstand im Zeitraum von Februar 2010 bis Oktober 2014 unter Anleitung von Prof. Dr. H. Waldmann an der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund und dem Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund.



*Für Lisaweta  
und meine Eltern*



„Wer das Höchste will, muß das Ganze wollen; wer vom Geiste handelt,  
muß die Natur, wer von der Natur spricht, muß den Geist voraussetzen  
oder im Stillen mitverstehen“

*Johann Wolfgang von Goethe*

(1749-1832)



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Allgemeine Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretischer Hintergrund</b>	<b>5</b>
2.1	Pathologische Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen und aktuelle Therapieansätze	5
2.2	Naturstoffe als Basis für die Entwicklung von Substanzkollektionen	12
2.2.1	Einleitung	12
2.2.2	Beziehungen zwischen Naturstoffen und Proteinen	14
2.2.3	Biologie-orientierte Synthese	19
2.3	Pyridonalkaloide und Iridoide als Ausgangspunkte für die Synthese von Substanzkollektionen	23
2.3.1	Pyridonalkaloide	23
2.3.2	Iridoide	27
<b>3</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1	Synthese und biologische Untersuchung einer Militarion-inspirierten Substanzkollektion	35
4.1.1	Synthese einer Militarion-inspirierten Substanzkollektion	35
4.1.2	Untersuchung der neurotrophen Eigenschaften der Substanzkollektion	57
4.1.3	Untersuchung der inhibitorischen Eigenschaften der Substanzkollektion auf die Wnt- und Hedgehog-Signalkaskaden	74
4.2	Synthese und biologische Untersuchung einer Iridoid-inspirierten Substanzkollektion	97
4.2.1	Synthese einer Iridoid-inspirierten Substanzkollektion	97
4.2.2	Biologische Evaluierung der Iridoid-inspirierten Substanzkollektion	114
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>117</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>127</b>
6.1	Allgemeine Methoden und Messgeräte	127
6.2	Synthese einer Militarion-inspirierten Substanzkollektion	129

6.2.1	Synthese von 3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin	129
6.2.2	Synthese von (3,4-Bis(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure	130
6.2.3	Synthese 3,5-funktionalisierter Pyridine: Synthesestrategie I	132
6.2.4	Synthese 3,5-funktionalisierter Pyridine: Synthesestrategie II	149
6.2.5	Darstellung von derivatisierten 4-Hydroxy-2-pyridon-Verbindungen	235
6.3	Synthese molekularer Sonden für Proteom-Profilierungsexperimente	253
6.4	Synthese einer Iridoid-inspirierten Substanzkollektion	262
6.4.1	Synthese von 6/5-bicyclischen Gerüststrukturen	262
6.4.2	Synthese von 5/5-bicyclischen Gerüststrukturen	269
6.4.3	Veresterung der 5/5- und 6/5-bicyclischen Gerüststrukturen	277
6.5	Allgemeine Hinweise zu den biologischen Experimenten	307
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>309</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>325</b>
8.1	Biologische Daten zu Kapitel 4.1.3	325
8.1.1	Untersuchung der Inhibition von Proteinphosphatase 1	325
8.1.2	Untersuchung der Inhibition von Palmitoyl-Proteinthioesterase 1	326
8.1.3	Untersuchung der Inhibition von Deoxycytidinkinase	327
8.2	Kristallographische Daten	328
8.2.1	Kristallographische Daten der Verbindung 269	328
8.2.2	Kristallographische Daten der Verbindung 276	333
8.2.3	Kristallographische Daten der Verbindung 320	338

## Danksagungen

Zunächst möchte ich Prof. Dr. Herbert Waldmann für die interessante und vielseitige Themenstellung danken, die ich in einer hervorragenden wissenschaftlichen Arbeitsumgebung bearbeiten konnte. Des Weiteren möchte ich mich besonders für das entgegengebrachte Vertrauen, die stetige Unterstützung und die wissenschaftliche Freiheit bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben. Ich danke Dr. Kamal Kumar für seine ständige Diskussionsbereitschaft und Unterstützung sowie viele inspirierende Gedanken bezüglich meiner Arbeit. Dr. Slava Ziegler möchte ich für zahlreiche Ideen und Diskussionen hinsichtlich der biologischen Fragestellungen sowie für die ausführliche Durchsicht dieser Arbeit danken. Bei Herrn Prof. Dr. Rauh möchte ich mich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens bedanken. Des Weiteren möchte ich Prof. Dr. Rauh, Stefan Kleine, Dr. Andre Richters und Christian Becker für die gute und effektive Zusammenarbeit und die Anfertigung der Co-Kristallstruktur danken. Einen besonderen Dank möchte ich Tim Förster, Dr. Sayantani Roy, Bernd Rathmer und Dr. Dennis Schade für die hervorragende Kooperation und Zusammenarbeit aussprechen. Dr. Petra Janning, Andreas Brockmeyer, Chantale Martin und Jens Warmers möchte ich für die zahlreichen massenspektrometrischen Messungen und die Durchführung und Auswertung der Proteomanalysen danken. Bernhard Griewel, Dr. Wolf Hiller und seinem Team danke ich für die Aufnahme der zahllosen NMR-Spektren und die Durchführung der Sondermessungen. Bei Prof. Dr. Steinhilber, Dr. Thorsten Maier und Jessica Roos möchte ich mich für die Kooperation und die Messungen hinsichtlich der 5-Lipoxygenaseaktivität bedanken. Ein großer Dank geht an Dr. Jonathan O. Bauer und Prof. Dr. Strohmann für die schnelle Anfertigung der Kristallstrukturen hinsichtlich des Iridoid-Projektes. Bei Frau Dr. Sievers und dem Team des COMAS möchte ich mich für die zahlreichen Screenings meiner Verbindungen bedanken. Dem gesamten Arbeitskreis von Prof. Dr. Waldmann und speziell meinen jetzigen und ehemaligen Büro- und Laborkollegen möchte ich für die langjährige kollegiale Arbeitsatmosphäre danken. Einen besonderen Dank möchte ich an Anja Richter, Hannah Schuster, Kathrin Wittstein, Kristina Görmer, Tobias Zimmermann, Melanie Schwalfenberg, Kirsten Tschapalda, Rebecca Meiß, Jochen Spiegel, Philipp Kuchler, Philipp Ochtrop und Gunther Zimmermann richten, mit denen ich nicht nur im Institut, sondern auch in der Freizeit viele schöne und unvergessliche Momente in

Dortmund erlebt habe. Insbesondere möchte ich mich bei Melanie Schwalfenberg und Jochen Spiegel für die sorgfältige und kritische Durchsicht meiner Doktorarbeit bedanken. Ein weiteres Dankeschön geht an meine Freunde aus Bielefeld und Umgebung, die mich während meiner Zeit in Dortmund immer unterstützt haben und den Kontakt ständig aufrecht erhielten. Allen jetzigen und ehemaligen Mitgliedern der „GROOVEmbH“ möchte ich für die tolle Zeit, die super Atmosphäre in der Band sowie viele hervorragende Konzerte danken. Einen ganz besonderen Dank möchte ich an meine gesamte Familie richten, die mich während der Promotion immer unterstützt hat und für mich da war. Insbesondere danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, die mir in jeder Situation meines Lebens zur Seite standen und mich nach allen Möglichkeiten unterstützt haben. Ohne sie hätte ich sicherlich all das heute nicht erreicht. Ich bin sehr froh, dass wir diesen Moment in meinem Leben noch zusammen erleben dürfen. Ein ganz herzlicher Dank gilt ebenfalls Lisaweta, die während meiner Promotion immer für mich da war und mir in jeder Situation mit Rat und Tat zur Seite stand – Danke für alles! Ihr und meinen Eltern möchte ich diese Arbeit widmen.

## Abkürzungen

ACN	Acetonitril
Äq.	Äquivalent
ALOX5	<i>arachidonate 5-lipoxygenase</i>
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
APC	<i>adenomatous polyposis coli</i>
APP	<i>amyloid precursor protein</i>
ATP	Adenosintriphosphat
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BIOS	Biologie-orientierte Synthese
CDK5	<i>cyclin-dependent kinase 5</i>
CKI	<i>casein kinase 1</i>
CML	chronische myeloische Leukämie
d	Dublett
1D	eindimensional
2D	zweidimensional
$\delta$	delta, chemische Verschiebung
DAPI	4',6-Diamidino-2-phenylindol
DC	Dünnschichtchromatographie
DCK	Deoxycytidinkinase
DCM	Dichlormethan
DHH	<i>desert hedgehog</i>
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i>
DNP	<i>dictionary of natural products</i>
DOS	Diversitäts-orientierte Synthese
DVL	<i>Dishevelled</i>

EI	Elektronenstoß-Ionisation
ERK	<i>extracellular-signal regulated kinase</i>
ESI	<i>electro spray ionization</i>
Et	Ethyl
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
ges.	gesättigt
Glc	Glucose
GSK3	Glykogensynthase-Kinase 3
HH	<i>hedgehog</i>
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
11 $\beta$ HSD1	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1
HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i>
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IHH	<i>indian hedgehog</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JNK	c-Jun N-terminale Kinase
konz.	konzentriert
LEF	<i>lymphoid enhancer factor</i>
5-LO	5-Lipoxygenase
LTD <sub>4</sub>	Leukotrien D <sub>4</sub>
LTK	<i>leukocyte receptor tyrosine kinase</i>
m	Multipllett
M	molar (mol/L)
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MAP4K4	Mitogen-aktivierte Proteinkinase Kinase Kinase Kinase 4
Me	Methyl
<i>n</i>	normal
NFB	neurofibrilläre Bündel
NGF	<i>nerve growth factor</i>

NMR	Nuklear-Magnet-Resonanzspektroskopie
PHF	paarige helikale Filamente
PI4K $\beta$	Phosphatidylinositol-4-kinase $\beta$
PKA	Proteinkinase A
PKB	Proteinkinase B
PKC	Proteinkinase C
PMNL	Polymorphonukleäre Leukozyten
PP1	Proteinphosphatase 1
PPT1	Protein-Palmitoylthioesterase 1
PSSC	<i>protein structure similarity clustering</i>
PTCH1	<i>patched 1</i>
q	Quartett
R	Rest
rel. NW	relatives Neuritenwachstum
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RNAi	<i>ribonucleic acid interference</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s	sekundär
SAPK	<i>stress-activated protein kinase</i>
Schmp.	Schmelzpunkt
SCONP	<i>structural classification of natural products</i>
SDS	<i>sodium dodecyl sulfate</i>
SHH	<i>sonic hedgehog</i>
SILAC	<i>stable isotope labeling in culture</i>
siRNA	<i>small interfering RNA</i>
SMO	<i>smoothened</i>
SUFU	<i>suppressor of fused</i>
t	Triplett
t	tertiär

TAK1	<i>transforming growth factor <math>\beta</math>-activated kinase 1</i>
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCF	<i>T-cell factor</i>
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
$\beta$ -TrCP	<i><math>\beta</math>-transducin repeats-containing protein</i>
TRKA	<i>tropomyosin receptor kinase A</i>

# 1 Allgemeine Einleitung

Die Suche nach selektiven und nebenwirkungsarmen Wirkstoffen ist ein fundamentaler und notwendiger Prozess zur Behandlung von Krankheiten und zur Verbesserung der Lebensqualität. Es ist zu bemerken, dass die Arzneistoffforschung im letzten Jahrhundert einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung der Medizin beigesteuert hat.<sup>1</sup> Ständige Herausforderungen wie Infektionskrankheiten oder die pharmakologische Behandlung von Krebs verlangen die konstante Suche und Weiterentwicklung von potentiellen Wirkstoffstrukturen sowie die Identifizierung neuer biologischer und biochemischer Mechanismen als Grundlage für innovative Therapieansätze. Die Fortschritte auf den Gebieten der Biotechnologie und Molekularbiologie in den letzten Jahrzehnten haben zu bemerkenswerten Erkenntnissen und Techniken geführt, die beispielsweise die Sequenzierung von Genen, die Strukturaufklärung von Proteinen und die Expression von monoklonalen Antikörpern ermöglicht haben. Im Verbund mit organischer und biophysikalischer Chemie macht sich die Chemische Biologie als eigenständiges interdisziplinäres Forschungsgebiet diese Errungenschaften zu Nutze, um komplexe biologische Mechanismen auf molekularer und zellulärer Ebene zu untersuchen und zu modifizieren. Hierbei steht die gezielte Anwendung von niedermolekularen Substanzen und Naturstoffen zur Modulation von Proteinaktivitäten und Protein-Protein-Wechselwirkungen in einem besonderen Fokus. Im Vergleich zu rein genetischen Methoden, die durch Genmanipulationen einen chronischen Einfluss ausüben, bewirkt die Anwendung von niedermolekularen Proteinmodulatoren eine akute und meist reversible Änderung eines biologischen Systems und verändert somit nicht das natürliche Netzwerk der miteinander interagierenden zellulären Komponenten.<sup>2</sup>

Die Interaktion von niedermolekularen Verbindungen mit Proteinen kann nur dann erfolgen, wenn eine komplementäre Beziehung zwischen beiden Bindungspartnern vorhanden ist und sich spezifische Wechselwirkungen ausbilden können. Daraus ergibt sich, dass die räumliche Struktur von Protein und Ligand diesen Prozess maßgeblich beeinflusst. Der gesamte chemische Raum, der alle möglichen Strukturen von niedermolekularen Verbindungen erfasst, ist durch Synthese zeitlich und synthetisch

gesehen nicht zu erreichen.<sup>3</sup> Daher ist für das Design und die Synthese von Substanzkollektionen mit angereicherter biologischer Aktivität die Identifizierung von biologisch relevanten Ausgangspunkten im nahezu unerschöpflichen chemischen Raum eine wichtige Voraussetzung.<sup>4</sup> Naturstoffe sind durch ihren biosynthetischen Hintergrund und ihre größtenteils biologische Wirkung mit struktureller Information angereichert um an Proteine zu binden und somit als biologisch vorvalidierte Strukturen anzusehen. Die Natur hat während der Evolution nur einen kleinen Teil des chemischen Raums sondiert, weshalb die Gerüststrukturen von Naturstoffen strukturell gesehen hoch konserviert sind.<sup>2,4</sup> Analoge Beobachtungen ergeben sich für Proteine, da nicht alle möglichen Kombinationen von Aminosäuresequenzen in der Natur existieren und ihre dreidimensionale Struktur stärker konserviert ist, als die zugrundeliegende Aminosäuresequenz.<sup>5</sup> Das Konzept der „Biologie-orientierten Synthese“ (BIOS) vereint diese evolutionären Gegebenheiten zwischen Naturstoff- und Proteinstrukturen und liefert Ausgangspunkte für die Synthese von Substanzkollektionen im biologisch relevanten chemischen Raum. Basierend auf dieser Grundlage lassen sich Kollektionen generieren, die bereits mit einer hohen Rate an biologisch aktiven Verbindungen angereichert sind. Die aktiven Substanzen können dann zur Identifizierung neuer Zielproteine und biologischer Netzwerke verwendet werden, oder als neue Ausgangsstrukturen für die medizinische Chemie dienen.<sup>2,6</sup>

Ein besonderes Interesse gilt der Synthese und Identifizierung von Substanzen mit neurotogenen und neuroprotektiven Eigenschaften. Neurodegenerative Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose gelten derzeit als unheilbar, da keine effektiven Therapieansätze existieren, die die pathologische Ursache signifikant beeinflussen oder beheben können.<sup>7,8</sup> Aufgrund des demographischen Wandels wird erwartet, dass die Zahl dieser Erkrankungen in den kommenden Jahren stark ansteigen wird. Charakteristisches Merkmal aller neurodegenerativer Krankheiten ist die Dysfunktion und das progressive Absterben von Neuronen. Die pathologischen Ursachen sind bisher nur zum Teil auf molekularer Ebene verstanden und die Komplexität der fehlregulierten Physiologie und Signalwege ist nicht nur ein wesentliches Merkmal dieser Erkrankungen, sondern erschwert auch die Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapieansätze.<sup>9,10</sup> Die Suche nach Substanzen, die

gezielt Proteinfunktionen beeinflussen können, die mit neurodegenerativen oder aber neuroprotektiven Mechanismen in Zusammenhang stehen, ist von großer Bedeutung. Naturstoffe mit neurotrophen Eigenschaften sind daher als vorvalidierte Strukturen anzusehen und bilden hervorragende Ausgangspunkte für das Design und die Synthese von Substanzkollektionen mit analogen Eigenschaften.<sup>2</sup> Biologisch aktive „Hits“ aus den Kollektionen können dann als molekulare Sonden für die weitere Untersuchung relevanter Signalwege dienen, oder als Inspiration für die Entwicklung von neuen Wirkstoffen fungieren.



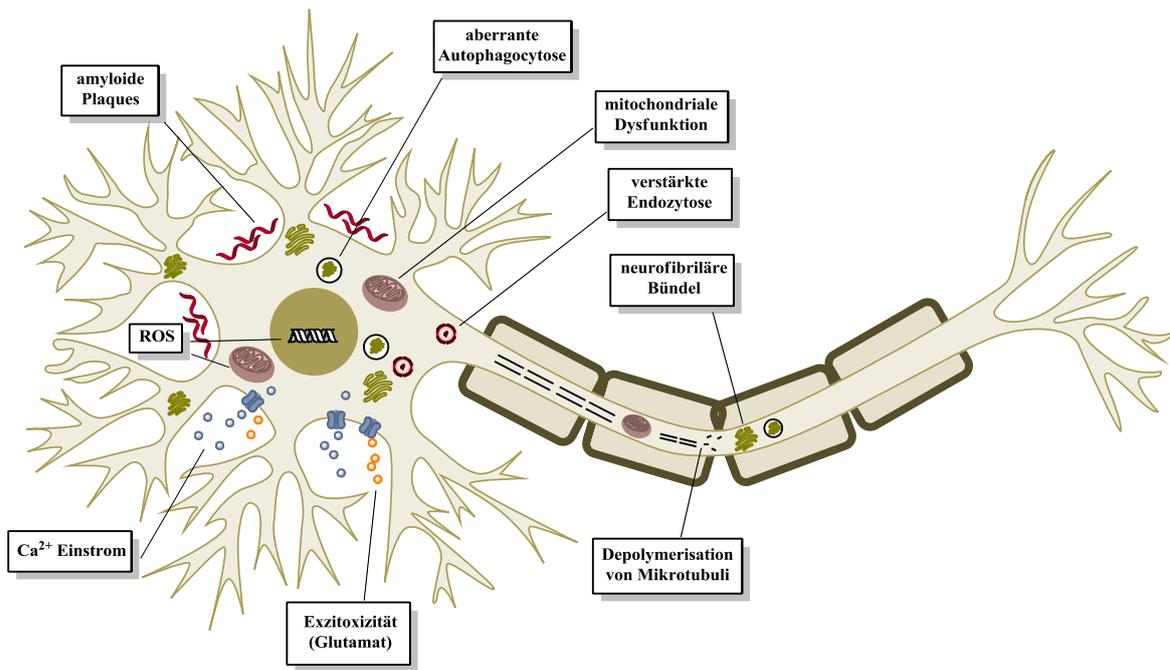
## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Pathologische Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen und aktuelle Therapieansätze

Degenerative Erkrankungen des Nervensystems sind aufgrund des demographischen Wandels unserer Gesellschaft von immer größerer Bedeutung. Schätzungen zufolge wird im Jahr 2050 eine von 85 Personen an Morbus Alzheimer erkranken.<sup>11</sup> Ein gemeinsames Merkmal neurodegenerativer Krankheiten ist eine komplexe Fehlregulation diverser physiologischer Prozesse, die sich gegenseitig beeinflussen und verstärken können und letztendlich ein Absterben von Neuronen hervorrufen.<sup>10,12</sup> In vielen Fällen wird das Krankheitsbild sowie die vielfältige Dysregulation der physiologischen Prozesse durch eine pathologische Proteinaggregation ausgelöst und ist charakteristisch für die jeweilige Erkrankung.<sup>13</sup> Die wichtigsten Erkenntnisse, die in den letzten Jahren diesbezüglich gewonnen wurden, sind die Amyloid-Hypothese und die aberrante Funktion des Tau-Proteins als Ursache von vielen neurodegenerativen Krankheiten.<sup>9,14,15</sup> Die Hauptfunktion von Tau besteht in der Stabilisierung von Mikrotubuli, die in dem Axon einer Nervenzelle das zytoskeletale Grundgerüst für den anterograden und retrograden Transport von Vesikeln und Zellkompartimenten bilden.<sup>16,17</sup> Eine aberrante Hyperphosphorylierung von Tau führt zu einem Verlust der Bindungsaffinität an die Mikrotubuli, wodurch eine Destabilisierung und Depolymerisation der Mikrotubuli induziert wird (Abb. 2.1).<sup>16,17</sup> Die hyperphosphorylierte Form von Tau besitzt zudem die Eigenschaft Aggregate auszubilden, die sich im weiteren Verlauf zu „paarigen helikalen Filamenten“ (PHF) und „neurofibrillären Bündeln“ (NFB) formieren.<sup>9,16</sup> Die Folge ist eine starke Beeinflussung der zellulären Prozesse, wobei den Aggregaten vermutlich noch eine zytotoxische Eigenschaft zuzuschreiben ist. Im Fall von Morbus Alzheimer beobachtet man zusätzlich zu der Bildung von Tau-Aggregaten die Entstehung von extrazellulären amyloiden Plaques.<sup>15</sup> Hintergrund ist eine aberrante proteolytische Prozessierung des Membranproteins Amyloid-Vorläuferprotein (APP, *amyloid precursor protein*), was zu einer erhöhten Bildung des Amyloid- $\beta$ 42-Peptids (A $\beta$ 42) führt, das eine besondere Neigung zur

Aggregatbildung aufweist (Abb. 2.1).<sup>9,18</sup> Dies führt extrazellulär zu einer Oligomerisierung und Fibrillenbildung des Peptids und letztendlich zur Entstehung von amyloiden Plaques, die als wesentliches pathologisches Merkmal angesehen werden.<sup>19-21</sup> Die gebildeten Aggregate stehen mit der Nervenzelle in komplexen Wechselwirkungen, wobei zurzeit noch Uneinigkeit herrscht, ob oligomere Aggregate, amyloide Plaques, oder unter Umständen das A $\beta$ 42 selbst für die Zytotoxizität verantwortlich ist.<sup>19,22,23</sup> Der aberranten Bildung von Proteinaggregaten schließt sich im weiteren Verlauf eine pathogene Kaskade an, die auf komplexe Weise zelluläre Vorgänge beeinflusst und noch nicht im Detail verstanden ist.<sup>9</sup>

Neurodegenerative Erkrankungen lassen sich jedoch nicht nur alleine auf der Basis einer pathologischen Proteinaggregation diskutieren. Die Behinderung des intrazellulären Transports durch neurofibrilläre Bündel und die Depolymerisation von Mikrotubuli führt nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Neurotransmission sondern ebenfalls zu einem synaptischen Energiemangel durch fehlende Mitochondrien.<sup>9,10</sup> Auf diese Stressfaktoren reagieren Neuronen häufig mit Initiation einer Makroautophagie und einer gesteigerten Endozytose als Schutzmechanismus. Dieser ist jedoch in Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und amyotropher Lateralsklerose nachweislich beeinträchtigt und läuft nicht vollständig ab.<sup>24-26</sup> Durch die beeinträchtigte Autophagie reichern sich beispielsweise gealterte Mitochondrien und deren Abbauprodukte im Cytosol an. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass selbst nanomolare Konzentrationen von A $\beta$ 42 bereits zu einer Dysfunktion von Mitochondrien beitragen können was zu einem gestörten Energiehaushalt der Zelle führen kann.<sup>9,27</sup> Des Weiteren induziert eine mitochondriale Anomalie in vielen Fällen eine Beeinträchtigung der Ca<sup>2+</sup>-Homöostase und die Bildung von reaktiven sauerstoffhaltigen Spezies (ROS).<sup>28</sup> ROS führen nicht nur zu einer oxidativen Schädigung von DNA, RNA und Proteinen, sondern bewirken außerdem die Aktivierung von stressaktivierten Kinasen, wie der c-Jun-N-terminalen Kinase (JNK) und der Proteinkinase p38, die letztendlich die Apoptose auslösen können.<sup>29,30</sup> Eine Dysfunktion im Ca<sup>2+</sup>-Haushalt in Kombination mit einer vermehrten Bildung von ROS kann ebenfalls durch eine Exzitotoxizität hervorgerufen werden, die auf einer gesteigerten Ausschüttung von Glutamat beruht und auch nach Traumata des Zentralnervensystems beobachtet wird.



**Abb. 2.1: Schematische Darstellung neurodegenerativer Mechanismen.** Die Ablagerung von extrazellulären amyloiden Plaques und intrazellulären neurofibrilären Bündeln gehören zu den deutlichsten Merkmalen der Alzheimerschen Krankheit. Durch Aggregation des Tau-Proteins kommt es zu einer Depolymerisation von Mikrotubuli und einem eingeschränkten axonalen Transport. Autophagozytose und Endozytose laufen nur noch unvollständig ab. Die Anreicherung von Glutamat im extrazellulären Raum führt zu Exzitoxizität, die durch einen verstärkten Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen induziert wird und unter anderem die Bildung von reaktiven sauerstoffhaltigen Spezies (ROS) bewirkt, die zu zahlreichen Schädigungen von RNA, DNA, Proteinen und Lipiden führen.

Die vorstehend beschriebenen pathophysiologischen Prozesse sollen nur einen kleinen Einblick in die bisher bekannten Mechanismen neurodegenerativer Krankheiten vermitteln und die Vernetzung untereinander verdeutlichen. Die Komplexität der pathologischen Mechanismen geht weit über die hier aufgeführten Beispiele hinaus und erschwert die gezielte Suche nach therapeutisch relevanten Ausgangspunkten.

Ein großer Anteil der aktuellen Wirkstoffforschung auf dem Gebiet der neurodegenerativen Erkrankungen fokussiert sich auf die Entwicklung von Therapeutika für die Behandlung von Morbus Alzheimer und verwandten Tauopathien.<sup>31</sup> Basierend auf der Amyloid-Hypothese sind überwiegend Wirkstoffe entwickelt worden, die auf eine Inhibition der APP-Prozessierung abzielen oder die A $\beta$ -Ablagerung auf verschiedenen Ebenen verhindern oder beseitigen sollen.<sup>31</sup> Der Ansatz mit Hilfe eines  $\gamma$ -Secretase-Inhibitors (Semagacestat) die aberrante proteolytische Prozessierung von APP zu

verhindern, wurde als ein richtungsweisender Therapieansatz beschrieben, der die vermutliche Ursache der Alzheimerschen Krankheit beheben könnte. Allerdings zeigten aktuelle Studien in Phase III nur einen ernüchternden Erfolg mit ernst zunehmenden Nebeneffekten.<sup>32</sup> Trotz dieses Ergebnis wird die  $\gamma$ -Secretase weiterhin als ein potentielles Target für die Alzheimer-Therapie betrachtet und mehrere modifizierte Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung.<sup>31</sup> Ein besonders vielversprechender Ansatz, der direkt auf der Stufe der A $\beta$ -Aggregation und -akkumulation ansetzt, verwendet monoklonale anti-A $\beta$ -Antikörper (Bapineuzumab, Solanezumab), die einer Aggregation von A $\beta$ 42 entgegen wirken sollen und darüber hinaus bereits vorhandene amyloide Plaques auflösen könnten.<sup>9,33</sup> Trotz der positiven Daten aus präklinischen und frühen klinischen Phasen erbrachte der monoklonale Antikörper Bapineuzumab in Studien der Phase III keinen signifikanten therapeutischen Nutzen und konnte somit bisher nicht überzeugen.<sup>34</sup> Die Anwendung von monoklonalen Antikörpern zur Behandlung von Morbus Alzheimer bleibt jedoch ein richtungsweisender Therapieansatz.

Die pharmakologische Intervention auf der Ebene der Hyperphosphorylierung und Aggregation des Tau-Proteins bietet einen weiteren Ausgangspunkt zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte, von denen eine Vielzahl von Patienten mit neurodegenerativen Krankheiten profitieren könnten.<sup>14,35</sup> Mittlerweile sind mehrere Substanzgruppen identifiziert worden, die eine Aggregation von Tau-Proteinen verhindern und sogar eine Disassemblierung von paarigen helicalen Filamenten induzieren können.<sup>16</sup> Unter diesen Verbindungen finden sich auch eine große Anzahl an natürlichen Polyphenolen und Anthrachinonen. Der bisher interessanteste Vertreter der beschriebenen Aggregationsinhibitoren ist Tetramethylthioninchlorid (Methylenblau), das außerdem noch antioxidative Wirkungen besitzt und mitochondriale Funktionen verstärken kann.<sup>31,36</sup> Ein Derivat dieser Verbindung (TRX0237) ist aktuell in klinischen Studien und könnte die Hoffnung auf eine effektive Therapie von Tauopathien eröffnen. Ein weiterer Ansatz, die Tau-Aggregation zu minimieren oder zu verhindern, basiert auf der Inhibition von Proteinkinasen wie beispielsweise GSK3 $\beta$  und CDK5, die nachweislich an der Hyperphosphorylierung von Tau beteiligt sind.<sup>37</sup> Mittlerweile sind bereits GSK3 $\beta$ -Inhibitoren in ersten klinischen Studien getestet worden, allerdings ist bisher kein deutlicher therapeutischer Erfolg beschrieben worden. Eine generelle Problematik mit

der Inhibition von GSK3 $\beta$  geht von ihrer vielfältigen Funktion in grundlegenden physiologischen Prozessen aus. Des Weiteren existiert kein eindeutiger Konsens, welche Kinasen speziell für die Hyperphosphorylierung von Tau verantwortlich sind und wie hierdurch die Proteinaggregation explizit beeinflusst wird.<sup>33</sup>

Ein allgemeinerer Therapieansatz, der nicht nur für Morbus Alzheimer und verwandte Tauopathien wertvoll sein könnte, fokussiert sich auf die pharmakologische Modulation der JNK-Signaltransduktionskaskade. Die c-Jun-N-terminalen Kinasen (JNK1-3) sind auf der einen Seite für die normale Hirnentwicklung und deren Regeneration verantwortlich, stellen aber auf der anderen Seite potente Effektoren der Neuorinflammation und Apoptose dar und sind bereits vermehrt mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht worden.<sup>38,39</sup> Die Literatur liefert bereits eine hohe Anzahl an Publikationen, die den Einsatz von JNK-Inhibitoren als einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten in Aussicht stellen. Besonders hervorzuheben ist in dieser Hinsicht die Entwicklung von zellpermeablen Peptiden, die die Protein-Protein-Wechselwirkungen von JNK mit ihren Substraten inhibieren können, ohne dabei eine Inhibition aller JNK-Isoformen zu bewirken.<sup>30,40</sup> Diese Peptide weisen im Vergleich zu niedermolekularen Inhibitoren eine bessere Selektivität auf und befinden sich deshalb bereits in klinischen Phasen. Eine weitere therapeutische Strategie, von der ebenfalls Patienten mit Rückenmarksverletzungen und Schlaganfall profitieren könnten, ist die Applikation von Neurotrophinen wie beispielsweise BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) und NGF (*nerve growth factor*).<sup>31,41</sup> Diese endogenen Wachstumsfaktoren beeinflussen Wachstum, Differenzierung und Fortbestand von Neuronen und besitzen darüber hinaus neuroprotektive Eigenschaften.<sup>42</sup> In präklinischen Phasen konnten bereits deutliche therapeutische Wirkungen in Tiermodellen von Morbus Parkinson, Morbus Huntington und amyotropher Lateralsklerose nachgewiesen werden, die von neuroprotektiven Wirkungen bis hin zur Steigerung von neuronalen Funktionen reichten.<sup>41</sup> Die Applikation von BDNF zeigte jedoch in ALS-Patienten in einer Studie der Phase III keine therapeutischen Effekte.<sup>43</sup> Zur Erklärung dieses überraschenden Befundes wurde hauptsächlich die schlechte Verteilung von BDNF im Hirngewebe herangezogen, wodurch der neurotrophe Faktor die degenerierenden Neuronen nur in ineffektiven Konzentrationen erreichen kann. Weitere Nachteile von Neurotrophinen hinsichtlich

einer therapeutischen Anwendung ergeben sich aus ihrer geringen Serumstabilität sowie einer schlechten Durchdringung des zentralen Nervensystems.<sup>44</sup> Trotz dieser Problematiken kommt den Neurotrophinen aufgrund der positiven Gesamtaussichten auch weiterhin ein therapeutisches Potential zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und Rückenmarksverletzungen zu. Die größte Herausforderung für zukünftige Therapien mit Neurotrophinen besteht daher in einer sicheren, effektiven und kontinuierlichen Wirkstoffapplikation.<sup>41</sup> Die vorstehend beschriebenen Hindernisse in der Therapie mit Neurotrophinen sowie die hohen Herstellungskosten könnten prinzipiell durch den Einsatz von neurotrophen Naturstoffen und von ihnen abgeleiteten Verbindungen überwunden werden.<sup>44,45</sup> Es ist mittlerweile eine große Anzahl an neuroaktiven Substanzen aus biologischen Quellen isoliert worden, die vielversprechende neurotrophe Eigenschaften aufweisen.<sup>46</sup> Darüber hinaus existieren bereits effiziente Totalsynthesen, die einen Zugang zu diesen Verbindungen oder auch modifizierten Derivaten gewährleisten, so dass die Verfügbarkeit der Substanzen und auch eine entsprechende Modifikation hinsichtlich ihrer Wirkeigenschaften prinzipiell möglich sind.<sup>45,46</sup> Neurotrophe Naturstoffe stellen somit einen hervorragenden Ausgangspunkt für die zukünftige Wirkstoffentwicklung dar und könnten als eine Alternative zu den Neurotrophinen fungieren.

Obwohl in den letzten Jahren große Fortschritte hinsichtlich der Identifizierung von pathologischen Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen erlangt worden sind und eine Reihe an pharmakologischen Ansatzpunkten für die Wirkstoffforschung existieren, stehen bisher keine effektiven und kurativen Therapien zur Verfügung.<sup>8,31</sup> In vielen Fällen werden in der Praxis hauptsächlich symptomatische Behandlungen angewandt, die nur einen kurzfristigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf zeigen. Der bisher ernüchternde Erfolg der hauptsächlich Target-basierten Therapieansätze ist vermutlich auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Zum einen besteht aus wissenschaftlicher Sicht noch kein klares Bild, wie die einzelnen pathologischen Mechanismen auf molekularer Ebene funktionieren und den Verlauf der jeweiligen Krankheit beeinflussen.<sup>8</sup> Beispielsweise wird der weitreichende Einfluß verschiedener pathologischer Proteinaggregate immer noch kontrovers diskutiert und die Amyloid-Hypothese bietet noch kein vollständiges Verständnis des Krankheitsverlaufs.<sup>9</sup> Zum anderen erschwert das fehlende Verständnis

über das Zusammenwirken der einzelnen neurodegenerativen Mechanismen die gezielte Suche nach therapeutisch relevanten Zielproteinen und limitiert die Vorhersage einer möglichen pharmakologischen Intervention.<sup>31</sup> Die Suche nach neuen Wirkstoffen könnte daher durch die Anwendung von phänotypischen Screening-Formaten profitieren, die kein vollständiges Verständnis der fehlregulierten Prozesse voraussetzen, sondern vielmehr auf die Auffindung von Substanzen abzielen, die einen positiven Einfluss auf einen krankheitsbedingten Phänotyp ausüben.<sup>8</sup> Hierbei sind besonders zellbasierte Screening-Formate hervorzuheben, die unter Umständen bereits krankheitsrelevante Mutationen tragen und zur Identifizierung von neurotrophen Substanzen dienen können.<sup>47</sup> Die Auffindung von aktiven Verbindungen bedarf zwar im Vergleich zu rein Target-basierten Screenings einer nachfolgenden Zielproteinidentifikation, ermöglicht aber somit die Identifizierung von neuen therapeutisch relevanten Zielproteinen und womöglich einen detaillierteren Einblick in die pathologischen Prozesse. Außerdem bewirken die erhaltenen „Hit-Substanzen“ bereits einen positiven Effekt auf das zugrundeliegende komplexe Netzwerk des betrachteten Phänotyps und vermitteln daher einen direkteren Einblick in das therapeutische Potential der identifizierten Substanz. Aus diesen Gründen könnten phänotypische Screenings von Substanzbibliotheken einen wesentlichen Fortschritt hinsichtlich der Identifizierung von neuen Wirkstoffkandidaten und therapeutisch relevanten Proteinen zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten ermöglichen.<sup>8</sup>

## 2.2 Naturstoffe als Basis für die Entwicklung von Substanzkolektionen

### 2.2.1 Einleitung

Eine fundamentale Säule der Chemischen Biologie ist die Modulation von Proteinfunktionen mit Hilfe von niedermolekularen Verbindungen um biologische Fragestellungen *in vitro* als auch *in vivo* zu untersuchen. Im Vergleich zu rein genetischen Methoden ist die Intervention mit biologisch aktiven Verbindungen zeitlich steuerbar und in vielen Fällen reversibel, wobei chronische Manipulationen vermieden werden können.<sup>2</sup> Des Weiteren lassen sich Dosis-Wirkungs-Beziehungen gezielt analysieren und Phänotypen untersuchen, die mit genetischen Veränderungen unter Umständen letal wären.<sup>2</sup> Die Kenntnis und der Zugang zu selektiven, niedermolekularen Modulatoren für alle Proteine, die das humane Genom kodiert, ist ein fundamentales Ziel der Chemischen Biologie und eine Inspiration für die Entwicklung neuer Wirkstoffe.<sup>48</sup> Die Herausforderung liegt hierbei in der Navigation im biologisch relevantem chemischen Raum, der synthetisch gesehen zwar zugänglich ist, jedoch sinnvoll genutzt werden muss, um eine möglichst selektive und affine Protein-Ligand-Interaktion hervorzurufen.<sup>6</sup>

Mit der Entwicklung der kombinatorischen Chemie Ende des zwanzigsten Jahrhunderts stand der pharmazeutischen Industrie und der akademischen Forschung ein Werkzeug zur Verfügung, das die Darstellung einer enormen Anzahl von niedermolekularen Verbindungen ermöglichte.<sup>49</sup> Hierbei kamen maßgeblich einfache chemische Reaktionen zum Einsatz, die mit guten Ausbeuten einhergehen und einfach durchzuführen waren, so dass unter Umständen eine Automatisierung der Synthese erfolgen konnte. Die verwendeten Edukte mussten hierbei gut zugänglich sein und bereits eine große Diversität aufweisen. Die Untersuchung der kombinatorischen Substanzkolektionen auf potentielle „Hits“ im Hochdurchsatzverfahren resultierte in einer wesentlichen Enttäuschung. Die erwartete Erfolgsrate, neue Wirkstoffkandidaten zu finden, wurde bei Weitem nicht erfüllt. Einige Substanzkolektionen zeigten sogar gar keine Aktivitäten.<sup>5</sup> Der Grund für den ausgebliebenen Erfolg wurde auf die fehlende Strukturkomplexität der

Verbindungen zurückgeführt, die man bei Naturstoffen wiederfindet. Diese enthalten in den meisten Fällen mehrere Stereozentren, polycyclische, annelierte Ringe und dreidimensionale heterocyclische Ringstrukturen.<sup>2,50</sup> Als direkte Weiterentwicklung der kombinatorischen Chemie entstand die „diversitätsorientierte Synthese“, die die strukturelle Komplexität durch Variation von stereochemischen Parametern sowie die Veränderung von Grundgerüsten und funktionellen Gruppen einführte.<sup>51</sup> Diese Art der Etablierung von Substanzbibliotheken bietet immer noch den Zugang zu einer hohen Anzahl von Verbindungen, jedoch mit einer größeren strukturellen Diversität und besseren Wirkstoffeigenschaften bezüglich der synthetisierten Verbindungen. Aufgrund dieser Merkmale wurde der diversitätsorientierten Synthese das Potential zugeschrieben, effizient eine Kollektion von Verbindungen zu generieren, die prinzipiell jeden aberranten Signalweg modulieren kann und somit zu neuen Zielproteinen und Wirkstoffkandidaten für die pharmazeutische Forschung führen könnte.<sup>52</sup> Als ein eindrucksvolles Beispiel sei hier die Generierung einer Substanzbibliothek von 2,18 Millionen Verbindungen zu nennen, die sechs Verbindungen lieferte, die in Reporter-gen-basierten Untersuchungen als Aktivatoren des TGF $\beta$ -Signalwegs identifiziert werden konnten.<sup>53</sup> Ein weiterer Ausgangspunkt für die Entwicklung von diversitätsorientierten Substanzkollektionen kann die Verwendung von stereokomplementären Reaktionen sein, um eine breite Vielfalt an stereochemischer Information einzubauen. Da die Veränderung von stereochemischen Eigenschaften häufig eine drastische Änderung der räumlichen Anordnung zur Folge haben kann und somit die Interaktion mit biosynthetischen Molekülen beeinflusst, ist diese Vorgehensweise ebenfalls ein wichtiger Startpunkt.<sup>54</sup> Besonders effektiv ist die Verwendung von Synthesestrategien, die eine Gerüsttransformation ermöglichen. Hierbei entstehen aus einem Vorläufermolekül durch Anwendung selektiver Reaktionen mehrere Strukturgerüste, die im weiteren Verlauf entsprechend modifiziert werden können und eine besonders hohe Gerüstdiversität beisteuern.<sup>53</sup>

Die Erkenntnis, dass strukturelle Diversität und Komplexität zwei ausschlaggebende Faktoren für die erfolgreiche Synthese von Substanzkollektionen sind, hat einen wesentlichen Beitrag zur Auffindung neuer biologisch aktiver Substanzen beigesteuert. Allerdings sind hierbei immer noch hohe Anzahlen an synthetisierten Verbindungen nötig, um eine entsprechende Anzahl an neuen Wirkstoffkandidaten zu finden. Schätzungen

gehen davon aus, dass der Wirkstoff-ähnliche Raum eine Zahl von  $10^{60}$  Molekülen überschreitet und rein zeitlich durch Synthesen nicht erschlossen werden kann.<sup>3</sup> Aufgrund dieser Erkenntnis und der Tatsache, dass die diversitätsorientierte Synthese auf einem rein chemischen Ausgangspunkt basiert und keine biologischen Informationen über die Bindung an potentielle Zielproteine berücksichtigt, ist eine geringe Trefferquote im Vergleich zu der Größe der Substanzkollektion nicht überraschend. Die Kombination von biologisch aktiven Naturstoffstrukturen, als Inspiration für die Synthesepaltung von Substanzkollektionen, in Verbindung mit dem Wissen über biologisch zugänglichen und komplementärem Raum, bildet daher eine interessante Basis.

### 2.2.2 Beziehungen zwischen Naturstoffen und Proteinen

Naturstoffe sind seit mehr als 5000 Jahren ein wichtiger Bestandteil zur Behandlung von Krankheiten und haben die Entwicklung der Medizin maßgeblich beeinflusst.<sup>1</sup> Ein wesentlicher Beitrag für die heutige Medizin und pharmazeutische Forschung wurde beispielsweise durch die Isolierung von Colchicin **1**, Atropin **2**, Morphin **3** und Codein **4** im 19. Jahrhundert geleistet (Abb. 2.2).<sup>1</sup> Diese Substanzen werden auch heute noch in natürlicher Form in Arzneistoffformulierungen verwendet. Des Weiteren gehören Substanzen wie Taxol **5** und Vinblastin **6**, die aus Pflanzenextrakten isoliert wurden, zu den wichtigsten Zytostatika, die in der heutigen Krebstherapie eingesetzt werden.<sup>55</sup> Zudem sind ca. 49% der entwickelten Wirkstoffe auf dem Gebiet der Krebstherapie Naturstoffe oder leiten sich von ihnen ab.<sup>56</sup> Allerdings besitzen Naturstoffe in vielen Fällen sehr komplexe Strukturen und weisen teilweise nachteilige Eigenschaften bezüglich ihrer Wirkstoffartigkeit auf. Darüber hinaus sind einige nur unzureichend aus biologischen Quellen zugänglich oder benötigen zeit- und kostenaufwendige Synthesen. Daher ist die Suche nach weniger komplexen naturstoffinspirierten Strukturen mit analoger oder neuer Aktivität und guten Wirkstoffeigenschaften von großer Bedeutung.<sup>2</sup>

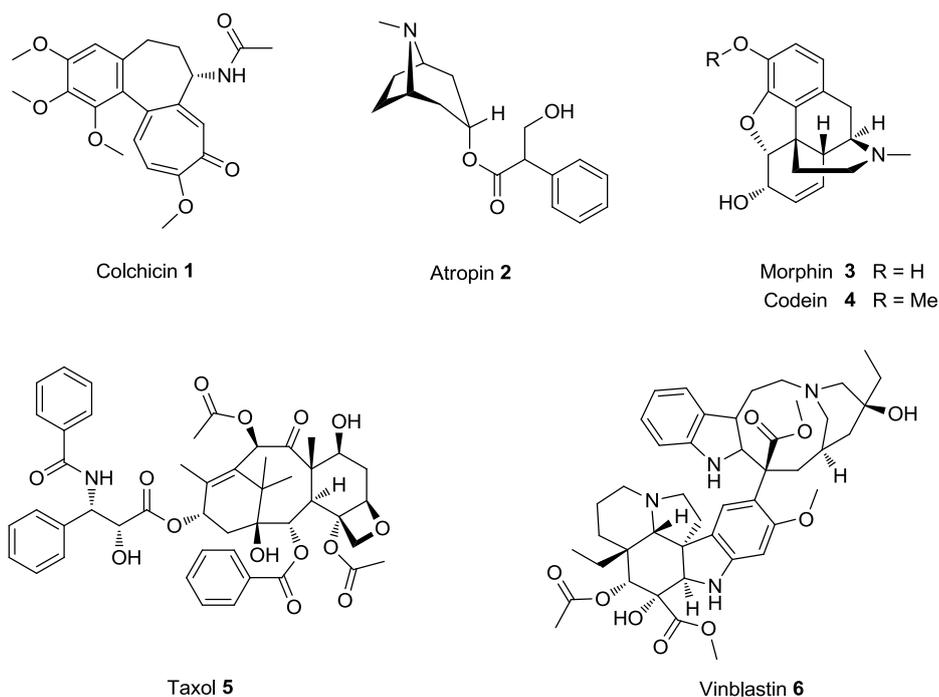


Abb. 2.2: Therapeutisch verwendete Naturstoffe in der Medizin.

Naturstoffe werden biosynthetisch gesehen durch sequenzielle Prozesse von Enzymen unter Verwendung von geeigneten Metaboliten gebildet. Dabei interagieren die biosynthetischen Intermediate sowie die vollständigen Naturstoffe mit verschiedenen Proteinen. Zusätzlich üben sie häufig durch die selektive Modulation von Proteinfunktionen eine biologische Aktivität auf den produzierenden Organismus oder andere Spezies aus. Ihre molekularen Gerüste sind zudem stark konserviert und einige Naturstoffe mit gleichem Grundgerüst aber variierendem Substitutionsmuster weisen verschiedene biologische Aktivitäten auf.<sup>2</sup> Als anschauliches Beispiel sei hier die Klasse der Steroide genannt. Ihre biologischen Wirkungen auf den menschlichen Körper reichen von der Regulation des Mineralhaushalts bis hin zur Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale.<sup>57</sup> All diese Verbindungen besitzen als Grundstruktur das Steran-Gerüst, und die biologische Aktivität wird somit durch das spezifische Substitutionsmuster bestimmt. Basierend auf diesen Beobachtungen kann man erwarten, dass Naturstoffe mit diversen Zielproteinen interagieren und Proteineigenschaften modulieren können. Aufgrund dieser Erkenntnisse werden Naturstoffgerüste als evolutionär ausgewählt und privilegiert bezeichnet und definieren einen Teil des biologisch relevanten chemischen Strukturraums, der während der Evolution exploriert wurde.<sup>5,6</sup>

Aufgrund der hochkonservierten Gerüststrukturen von Naturstoffen ist es möglich, strukturelle Beziehungen in einem „Gerüststrukturbaum“ miteinander zu Verbinden ohne den biologisch relevanten chemischen Raum zu verlassen (Abb. 2.3). Hierbei verwendet das Prinzip der „Strukturellen Klassifikation der Naturstoffe“ (SCONP, *structural classification of natural products*) eine hierarchische Strukturklassifizierung in Kombination mit synthetischem und medizinalchemischen Wissen.<sup>2,4,6</sup> Als Ausgangsdatensatz wurde das *Dictionary of Natural Products* (DNP) gewählt, das ca. 191 000 Naturstoffe beinhaltet. Zur Reduktion der enormen und komplexen Diversität, wurden Ringe der zu untersuchenden Moleküle sowie verbrückende Ketten und ringständige Doppelbindungen als Gerüststrukturen definiert. Diese Gerüste werden dann hierarchisch angeordnet und jeweils eine Verknüpfung für jede Gerüststruktur erstellt, die durch iterativen Abbau einer verwandten Gerüststruktur um jeweils einen Ring pro Schritt entsteht (Abb. 2.3). Man erhält somit ein kleines „Eltern-Gerüst“, das als Substruktur aus einem größeren „Kind-Gerüst“ hervorgegangen ist. Ersteres sollte hierbei die maximale Anzahl an Heteroatomen aufweisen. Des Weiteren sind keine Bindungsbrüche in Ringen der „Kind-Gerüste“ erlaubt. Der iterative Ringabbau wird dabei wiederholt, bis nur noch ein Ring vorhanden ist. Zuletzt werden alle Verknüpfungen zusammengetragen, wodurch ein sogenannter „Naturstoffgerüstbaum“ entsteht, der in Carbocyclen, O-Heterocyclen und N-Heterocyclen unterteilt ist. Der besondere Fokus auf Ringstrukturen ergibt sich zum einen aus der Tatsache, dass ca. 90% der im DNP beschriebenen Verbindungen Ringe enthält. Zum anderen umfasst die Mehrheit aller Verbindungen, die für die Chemische Biologie und Medizinalchemie eingesetzt werden, ebenfalls cyclische Grundstrukturen.<sup>2,4</sup>

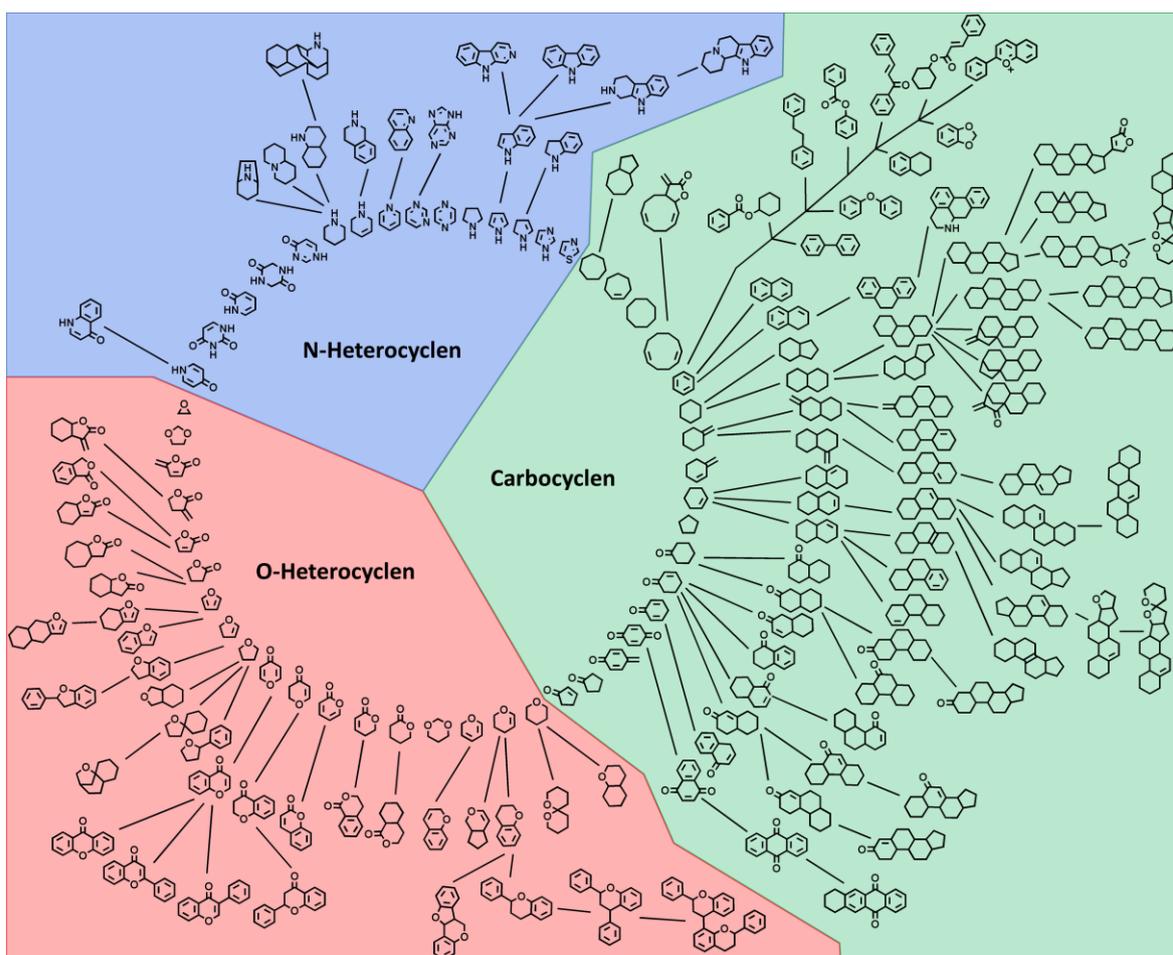


Abb. 2.3: Naturstoffgerüstbaum basierend auf dem Konzept von SCOP.<sup>2,4</sup>

Der Naturstoffgerüstbaum liefert ein Fundament für die Inspiration und Synthesepaltung von Verbindungsbibliotheken und ermöglicht die Navigation im biologisch relevanten Raum. Strukturell komplexe Naturstoffe können auf kleinere Subgerüststrukturen zurückgeführt werden, die synthetisch leicht zugänglich sind und unter Umständen eine bessere Wirkstoffartigkeit aufweisen. Bei der Verfolgung von Gerüststrukturen aus den äußeren Bereichen des Gerüstbaums zu den inneren Bereichen mit kleineren Substrukturen sollte dabei die Art der biologischen Aktivität prinzipiell erhalten bleiben und nur die Potenz variieren.<sup>6,58,59</sup> Da nicht nur Naturstoffe als privilegierte Strukturen anzusehen sind, sondern auch eine gewisse Anzahl an synthetischen Wirkstoffen, wurde eine Erweiterung des Naturstoffgerüstbaumes basierend auf einem modifizierten Regelsatz vorgenommen.<sup>59</sup> Interessanterweise ergaben sich hierbei Lücken im Strukturbaum, die weder durch Naturstoffstrukturen noch durch synthetische Verbindungen eingenommen werden. Diese Beobachtung führte zur Generierung von

virtuellen Gerüststrukturen, die nur *in silico* existieren. Diese Strukturen sind von besonderem Interesse, da sie als direkter Ausgangspunkt für Substanzkollektionen mit biologisch angereicherter Aktivität dienen können, was bereits eindrucksvoll gezeigt werden konnte.<sup>60</sup> Das Prinzip der „Strukturellen Klassifikation von Naturstoffen“ mit Hilfe von Gerüststrukturbäumen führt somit nicht nur zu den oben genannten Ergebnissen, sondern ermöglicht auch die Generierung von neuen wirkstoffartigen Strukturen.<sup>2,6</sup>

Damit eine Interaktion zwischen Naturstoff und Protein stattfinden kann muss eine komplementäre Beziehung ihrer dreidimensionalen Strukturen vorliegen, um spezifische Wechselwirkungen zu ermöglichen. Die räumliche Struktur von Proteinen basiert auf der Anordnung von Sekundärstrukturelementen, wie zum Beispiel  $\alpha$ -Helices und  $\beta$ -Faltblattstrukturen, die durch Kehren und Schleifen miteinander verbunden sind.<sup>5</sup> Durch die spezifische Konfiguration dieser Strukturelemente entstehen die charakteristischen Faltungstypen von Proteindomänen, die wiederum die Gesamtstruktur des Proteins definieren. Subfaltungen innerhalb der Domänen legen hierbei die räumliche Ausdehnung sowie die charakteristischen Eigenschaften der Ligandbindungsstellen fest. Die dreidimensionale Anordnung der verschiedenen Seitenketten des Peptidrückgrats bestimmt hierbei die Bindungsmodalitäten von Liganden oder die katalytischen Eigenschaften der Domäne.<sup>2,5</sup> In Analogie zu den Naturstoffgerüsten ist die dreidimensionale Struktur von Proteinen und Proteindomänen während der Evolution stärker konserviert worden als die korrespondierende Aminosäuresequenz. Besonders Ligandbindungsdomänen mit ihren charakteristischen Subfaltungen sind hochkonserviert und zusätzlich genetisch mobil.<sup>61</sup> Daher können Domänen mit stark variierenden Sequenzen vergleichbare Faltungen ausbilden. Diese Argumentation wird dadurch gestützt, dass die Anzahl an verschiedenen Faltungstypen begrenzt ist und schätzungsweise im Bereich zwischen 1000 und 8000 anzusiedeln ist.<sup>2,62</sup>

Die Evolution hat somit hochkonservierte Naturstoffgerüststrukturen und Proteinfaltungen hervorgebracht, die strukturell aufeinander abgestimmt worden sind. Die selektive Wechselwirkung zwischen Naturstoff und Protein wird daher durch die Diversität der Gerüstsubstituenten und Aminosäureseitenketten der Bindungstasche definiert. Damit eine effektive Bindung zwischen Naturstoff und Protein stattfinden kann,

müssen die Aminosäureseitenketten der Ligandbindungstasche und das Substitutionsmuster des Naturstoffs in einer komplementären Beziehung zueinander stehen und in ihren Eigenschaften und räumlicher Ausdehnung miteinander korrelieren. Daraus folgt, dass Naturstoffe und andere privilegierte Substanzen mit ähnlichen Gerüststrukturen auch von Proteinen mit ähnlichem Subfaltungstyp der Bindungsdomäne gebunden werden können. In Analogie zu den Naturstoffgerüststrukturen lassen sich auch Proteine, aufgrund der ständig wachsenden Anzahl an Proteinkristallstrukturen, nach strukturellen Übereinstimmungen des Subfaltungstyps ihrer Ligandbindungstaschen klassifizieren und in Gruppen einteilen. Dieser Ansatz bildet mit den beschriebenen evolutionären Beziehungen zwischen Naturstoffen und Proteinen die Grundlage des „Proteinstrukturähnlichkeitsclustering“ (PSSC, *engl. protein structure similarity clustering*).<sup>63,64</sup> Das PSSC eröffnet aufgrund der resultierenden Proteingruppen die Möglichkeit, neue Verbindungsklassen und potentielle Modulatoren für ausgewählte Proteine zu identifizieren. Des Weiteren sollten sich auch bisher unbekannte Zielproteine für bestimmte Substanzklassen finden lassen. Dieses Konzept komplementiert somit die strukturelle Klassifikation von Naturstoffen und konnte zum Beispiel zur Identifizierung von potenten Inhibitoren der Acylproteinthioesterase 1 (APT1) in einem Lipase-Proteincluster erfolgreich angewendet werden.<sup>5,65</sup>

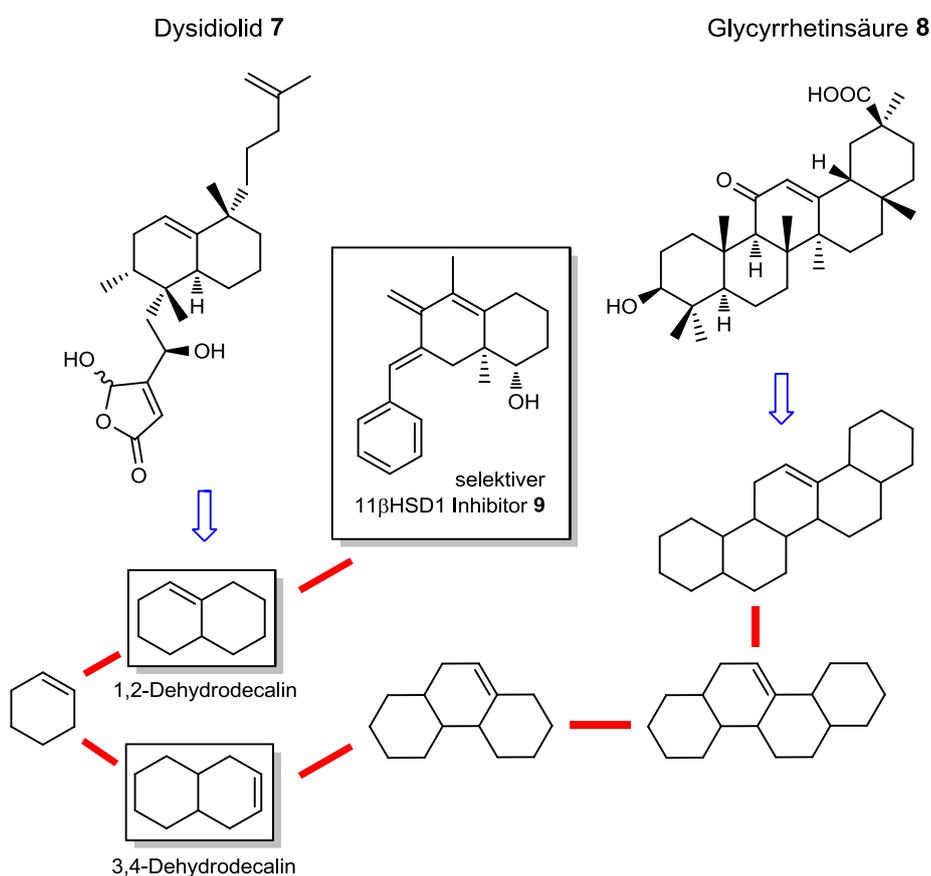
### 2.2.3 Biologie-orientierte Synthese

Die gezielte Navigation im biologisch relevanten chemischen Raum stellt für den Entwurf und die Syntheseplanung von Substanzkollektionen mit angereicherter biologischer Aktivität ein wichtiges Fundament dar. Die strukturbasierten Klassifikationen von Naturstoffen (SCONP) und Proteinen (PSSC) beinhalten den evolutionären Synergismus zwischen struktureller Konservierung und Diversität und bilden das Kernstück der „Biologie-orientierten Synthese“ (BIOS). Dabei ist dieses Konzept nicht nur auf Naturstoffstrukturen beschränkt, sondern umfasst ebenfalls nicht natürlich vorkommende privilegierte Strukturen, wobei die biologische Relevanz als wichtigstes Leitkriterium erhalten bleibt.<sup>2,6</sup> Die Anwendung von SCONP und PSSC, in Kombination oder auch einzeln, leitet den Weg im biologisch chemischen Raum und dient als

Inspiration für die Auswahl von Gerüststrukturen und die Synthese von Substanzkollektionen. Komplexe Naturstoffe können als prävalidierte Verbindungen hiermit in ihrer strukturellen Komplexität, unter Erhaltung ihrer biologischen Aktivität, auf einfachere Gerüststrukturen zurückgeführt werden, die synthetisch gut zugänglich sind und die Generierung einer Substanzkollektion ermöglichen. Berechnungen zu Folge enthalten die Hälfte aller Naturstoffe mit Molekulargewichten unter 1000 g/mol, die im DNP katalogisiert sind, zwei bis vier Ringe und weisen Van-der-Waals-Volumina zwischen 100 und 500 Å<sup>3</sup> auf.<sup>4</sup> Interessanterweise lieferte eine statistische Analyse basierend auf rund 18 000 Strukturen bezüglich der Kavitäten von Proteinbindungstaschen einen Volumenbereich zwischen 300 und 800 Å<sup>3</sup>.<sup>66</sup> Somit sind Gerüststrukturen, die zwei bis vier Ringe enthalten, statistisch gesehen und von ihrem Volumen her besonders gute Ausgangspunkte. Des Weiteren müssen nach dem BIOS-Konzept die Gerüststrukturen für naturstoffinspirierte Substanzbibliotheken nicht direkt identisch mit dem Naturstoff sein, sondern nur nahe verwandt. Für die Synthese einer Substanzkollektion ist es dabei entscheidender eine große Diversität an Substituenten und unter Umständen auch Stereozentren einzuführen. Durch dieses Vorgehen wird eine gezielte Diversität um eine biologisch relevante Gerüststruktur erzielt. Die so generierten Substanzkollektionen mit relativ kleiner Substanzzahl sind häufig mit biologischer Aktivität angereichert und die Verbindungen besitzen in vielen Fällen wirkstoffartige Eigenschaften.<sup>2,58,67</sup>

Als erfolgreiches Beispiel, das sowohl SCNP als auch PSSC für die Entwicklung von neuen Proteinmodulatoren verwendet, sei die Identifizierung von selektiven Inhibitoren der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 beschrieben (Abb. 2.4). Dieses Enzym wird als potentielles Zielprotein für die Therapie von Diabetes Typ2, dem Metabolischen Syndrom und Artherosklerose angesehen, da es die Konvertierung von inaktivem Cortison in Cortisol katalysiert.<sup>68,69</sup> Als natürlicher Ligand der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1/2 (11βHSD1 und 11βHSD2) diente Glycyrrhetinsäure **8** als Inspiration und Ausgangspunkt für die Anwendung des SCNP-Konzeptes. Nach den oben beschriebenen Regeln lässt sich die pentacyclische Verbindung auf eine Gerüststruktur mit zwei bis drei annelierten Ringen zurückführen und liefert 3,4-Dehydrodecalin als potentiellen Ausgangspunkt für die Synthese einer Substanzkollektion. Mit Hilfe des PSSC wurde des Weiteren eine Proteingruppe identifiziert, die neben 11βHSD1/2 auch die Enzyme Acetylcholinesterase

(AChE) und die Phosphatase Cdc25 enthält.<sup>65</sup> Für letzteres Enzym ist Dysidiolid **7** als natürlicher Inhibitor bekannt, der nach den Regeln von SCOMP auf 1,2-Dehydrodecalin als alternatives Gerüst im Vergleich zu 3,4-Dehydrodecalin zurückgeführt werden kann. Inspiriert von diesen beiden Gerüststrukturen wurde eine Substanzbibliothek mit 162 Verbindungen synthetisiert, die verschiedene Substitutionsmuster in Analogie zu den beiden Naturstoffen enthält. Biochemische Untersuchungen bezüglich der Inhibition von 11 $\beta$ HSD1 und 11 $\beta$ HSD2 ergaben 30 Verbindungen mit IC<sub>50</sub>-Werten im Bereich zwischen 0,3 und 9,1  $\mu$ M, was einer Trefferquote von 18% entspricht. Zudem wurden drei Verbindungen, darunter der Inhibitor **9**, mit nanomolarer Aktivität identifiziert, die zusätzlich die Isoform 11 $\beta$ HSD1 spezifisch inhibierten.<sup>4</sup>



**Abb. 2.4:** Identifizierung eines selektiven 11 $\beta$ HSD1-Inhibitors **9** mit Hilfe von SCOMP und PSSC.

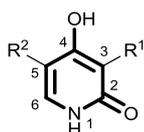
Dieses Beispiel illustriert nicht nur die Möglichkeit, dass komplexe Naturstoffe mit Hilfe von SCOMP unter Erhalt von biologischer Aktivität auf einfachere Gerüststrukturen reduziert werden können, sondern bestätigt auch das Potential der „Biologie-orientierten

Synthese“ zur Auffindung von neuen und synthetisch gut zugänglichen Proteinmodulatoren in relativ kleinen Substanzkollektionen. Die Verwendung von SCONP und/oder PSSC in Verbindung mit prävalidierten Naturstoffen ermöglicht somit die effektive Planung und die Generierung von mit biologischer Aktivität angereicherten Substanzkollektionen. Diese Verfahrensweise zur Etablierung von kleinen Verbindungsbibliotheken in Kombination mit einem verminderten Screeningaufwand kann somit zur effektiven Identifizierung von Ausgangsstrukturen für die Entwicklung von neuen Wirkstoffkandidaten genutzt werden.

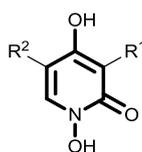
## 2.3 Pyridonalkaloide und Iridoide als Ausgangspunkte für die Synthese von Substanzkollektionen

### 2.3.1 Pyridonalkaloide

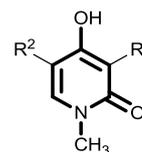
Pyridonalkaloide, basierend auf der Gerüststruktur von 4-Hydroxy-2-pyridon **10**, gehören zu einer Klasse von Naturstoffen, die in den letzten vierzig Jahren immer mehr an Interesse gewonnen hat. Diese Alkaloide sind strukturell divers und zeigen zahlreiche biologische Aktivitäten, die von antifungalen, antibakteriellen, zytotoxischen bis hin zu neurotogenen Eigenschaften reichen.<sup>70</sup> Die reichhaltigsten Quellen dieser Verbindungen sind entomogene oder entomopathogene Pilze, die beispielsweise zu den Gattungen *Paecilomyces militaris*, *Paecilomyces farinosus* und *Beauveria bassiana* gehören.<sup>70</sup> Ihr strukturelles Merkmal ist die zentrale 4-Hydroxy-2-pyridon-Einheit, die in drei verschiedenen Modifikationen, hinsichtlich der Substitution des Stickstoffatoms, vorgefunden wird (Abb. 2.5). Zum einem sind viele Verbindungen dieser Klasse isoliert worden, die keine weitere Substitution am Stickstoff aufweisen und die klassische 2-Pyridon-Struktur **10** enthalten. Zum anderen wurden analoge Pyridone gefunden, die in oxidierter Form als Hydroxamsäuren **11** vorliegen und in einigen Fällen zusammen mit den entsprechenden Deoxyderivaten in der Natur vorkommen. Die Methylierung des Stickstoffatoms stellt die dritte Modifikation **12** dar, die jedoch nur in geringerem Ausmaß in isolierten Verbindungen anzutreffen ist. Das überwiegende Substitutionsmuster dieser Alkaloidklasse bezieht sich auf die Ringpositionen C3 und C5, wobei die Position C6 nur in wenigen Beispielen substituiert ist.<sup>70</sup>



4-Hydroxy-2-pyridon **10**



Hydroxamsäurestruktur **11**

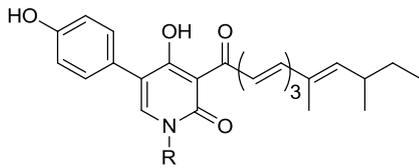


N-Methyl-4-hydroxy-2-pyridon **12**

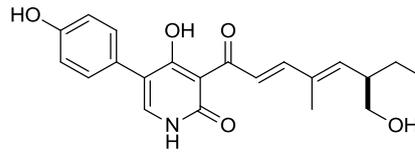
Abb. 2.5: Häufig isolierte Gerüststrukturen von 4-Hydroxy-2-pyridonalkaloiden.

Eine sinnvolle strukturelle Einteilung dieser Substanzklasse kann basierend auf den funktionellen Gruppen erfolgen, die an Ringposition C3 gebunden sind (Abb. 2.6). Gruppe 1 umfasst hierbei sämtliche 4-Hydroxy-3-acyl-modifizierten 2-Pyridone, zu denen zum Beispiel Farinoson A **13** und B **14**, Pyridovericin **15**, *N*-Deoxymilitarinon A **16** und die Militarinone A **17** und D **18** gehören.<sup>71-75</sup> Diese Verbindungen sind durch eine ungesättigte Acyl-Einheit an C3 charakterisiert und tragen entweder 4-Hydroxyphenyl- oder Cyclohexanol-Gruppen an Position C5. In diese Gruppe lassen sich ebenfalls Fischerin **19** und Apiosporamid **20** eingliedern.<sup>76,77</sup> Diese Pyridone enthalten statt der ungesättigten Alkyl-Kette einen Dehydrodecalinbicyclus und eine charakteristische Cyclohexanol-Einheit mit Epoxidring an Position C5. Gruppe 2 beinhaltet die 4-Oxy-3-alkoxy-2-pyridone, wie beispielsweise TMC-69 **21** und Funiculosin **22**.<sup>78,79</sup> Besonderes Merkmal dieser Verbindungen ist ein gesättigter oder auch ungesättigter Pyran-Ring an C3, der in vielen Fällen mit einer ungesättigten Alkyl-Kette derivatisiert ist. Ein weiterer Vertreter mit etwas abweichender Struktur stellt Flavipucin **23** mit seiner Spiroepoxidstruktur dar, der eine weitreichende antibiotische Wirkung besitzt.<sup>70,80</sup> Die dritte Gruppe umfasst alle 4-Oxy-3-alkyl-2-pyridone und beinhaltet zum Beispiel Akanthomycin **24**, Pyridoxanthin **25** und Leporin B **26** (Abb. 2.7).<sup>81-83</sup> Charakteristisches Merkmal dieser Verbindungen ist ein Cycloalkyl-Substituent an Position C3, der in den meisten Fällen auf einem substituierten Cyclohexyl-Ring basiert. Ausnahmen sind beispielsweise Akanthomycin **24**, das einen substituierten Cycloheptan-Ring enthält und Leporin B **26**, in dem die Cycloalkyl-Einheit mit dem Pyridon-Ring anneliert ist. Die Mehrzahl der Verbindungen dieser Naturstoffgruppe trägt keine weitere Funktionalisierung an C5. Gruppe 4 fasst eine Klasse von Pyridonalkaloiden zusammen, die ebenfalls an C5 nicht funktionalisiert sind, dafür jedoch eine strukturell diverse Seitenkette mit einer modifizierten Zuckereinheit aufweisen. Interessante Vertreter dieser Gruppe sind Kirromycin **27** und Aurodox **28**, die den bakteriellen Elongationsfaktor EF-Tu inhibieren können.<sup>84</sup>

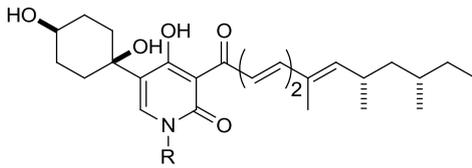
Gruppe 1



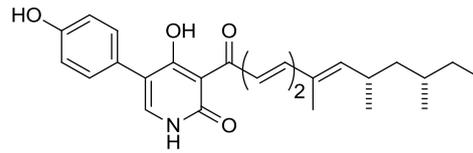
R = H; Farinoson A 13  
R = OH; Farinoson B 14



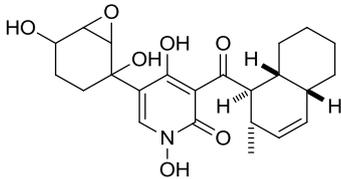
Pyridovericin 15



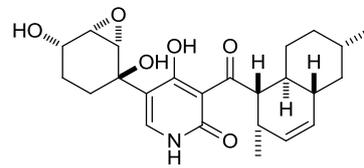
R = H; N-Deoxymilitarinon A 16  
R = OH; Militarinon A 17



Militarinon D 18

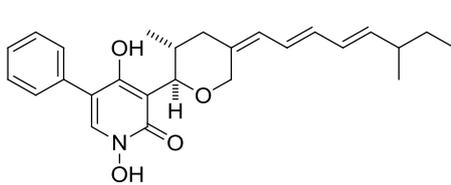


Fischerin 19

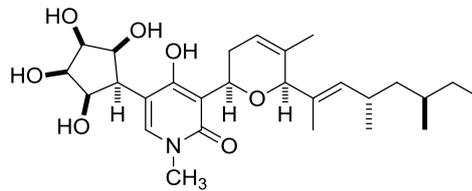


(+)-Apiosporamid 20

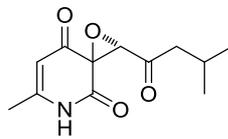
Gruppe 2



TMC-69 21



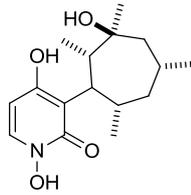
Funiculosin 22



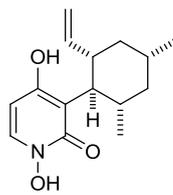
Flavipucin 23

Abb. 2.6: Strukturelle Klassifikation von 4-Hydroxy-2-pyridonalkaloiden. Gruppe 1 und 2.<sup>70</sup>

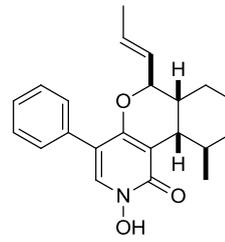
Gruppe 3



Akanthomycin **24**

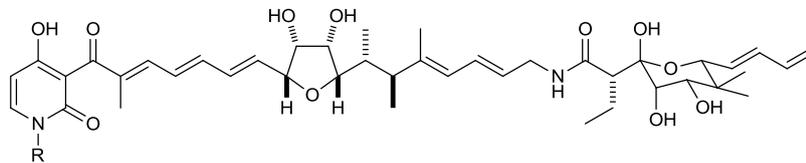


Pyridoxanthin **25**



Leporin B **26**

Gruppe 4



R = H; Kirromycin **27**  
R = Me; Aurodox **28**

**Abb. 2.7: Strukturelle Klassifikation von 4-Hydroxy-2-pyridonalkaloiden. Gruppen 3 und 4.**<sup>70</sup>

Die in diesem Kapitel aufgeführten Pyridonalkaloide umfassen nur eine kleine Auswahl an isolierten Verbindungen und sollen einen Einblick in die strukturelle Diversität und die biologischen Aktivitäten dieser Naturstoffklasse vermitteln. Weitere Beispiele und deren Eigenschaften finden sich in der Literatur und werden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter erläutert.<sup>70,85</sup> Für die vorliegende Arbeit sind die Verbindungen der Gruppe 1 von besonderer Bedeutung, da mehrere von ihnen neurotrophe Eigenschaften aufweisen. Militarion A **17** induziert beispielsweise in PC-12 Zellen ein starkes Neuritenwachstum bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$ , während *N*-Deoxymilitarion A **16** bei 3  $\mu\text{M}$  und Farinoson A **13** bei 50  $\mu\text{M}$  einen signifikanten Effekt aufweisen.<sup>71,73,86</sup> Interessanterweise besitzt Farinoson B **14** als analoges Oxopyridon zu **13** keine neurotrophen Eigenschaften und Militarion D **18**, das sich lediglich in der Verzweigung der Seitenkette von **13** unterscheidet, ist ebenfalls inaktiv.<sup>71,74</sup> Die Diskrepanz zwischen diesen beiden Beobachtungen ist in der Literatur bisher nicht geklärt worden. Militarion A ist auf Grund seiner effektiven neurotrophen Aktivität bereits biologisch intensiver untersucht worden. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Alkaloid in PC-12 Zellen eine lang

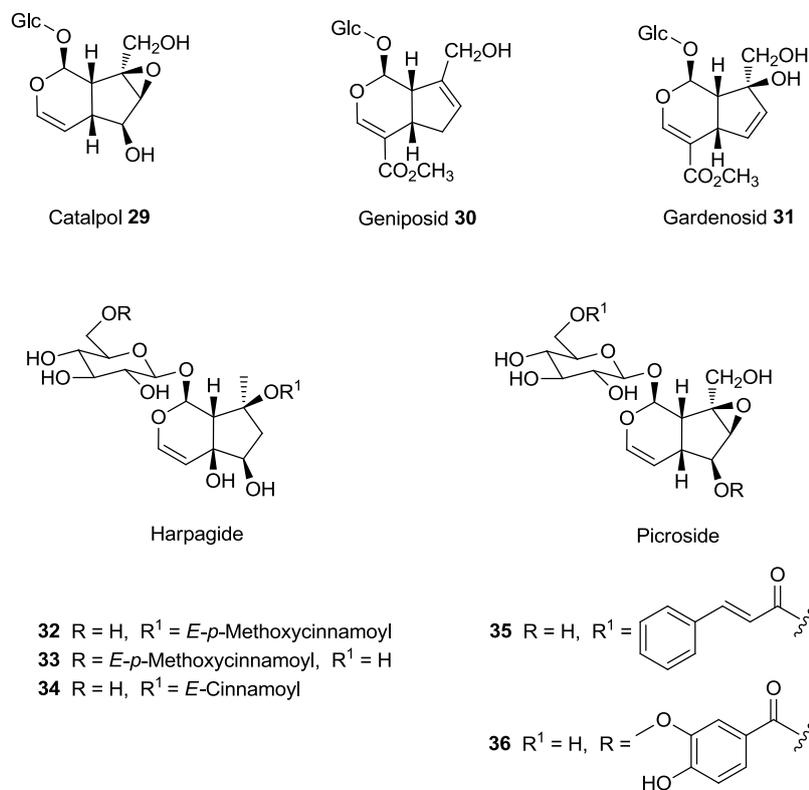
anhaltende Phosphorylierung und Aktivierung der extrazellulär signalregulierten Kinasen 1 und 2 (ERK 1/2) hervorruft. Des Weiteren aktiviert **17** die Phosphoinositol-3-Kinasekaskade mit nachfolgender Aktivierung von Proteinkinase B (PKB). Beide Signalwege stehen mit dem Nervenwachstumsfaktor (NGF) und seinem Rezeptor (TrkA) in direkter Verbindung, der für neuronales Wachstum und das Überleben von Neuronen verantwortlich ist.<sup>86</sup> Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass **17** die NGF-induzierte Aktivierung von JNK verstärkt. Aufgrund der amphiphilen Struktur wurde vermutet, dass sich **17** in der Zellmembran anreichert, was auch experimentell nachgewiesen wurde und daher direkt mit dem TrkA-Rezeptor wechselwirken könnte. Allerdings induziert **17** eine Aktivierung der Signalwege, die sich vom zeitlichen Ablauf her nicht mit der Aktivierung durch NGF vergleichen lässt, weshalb TrkA nicht als direktes Zielprotein anzusehen ist.<sup>86</sup> Der genaue Mechanismus, wie **17** die Aktivierung der genannten Signalwege induziert und Neuritenwachstum hervorruft, ist bisher nicht weiter untersucht worden.

Aufgrund der ausgeprägten neurotrophen Eigenschaften von **13**, **16** und **17** lassen sich diese Verbindungen als vorvalidierte Strukturen ansehen, die für das Design und die Synthese einer naturstoffinspirierten Substanzkollektion mit neurotropher Aktivität dienen können.

### 2.3.2 Iridoide

Iridoide stellen eine große Gruppe von Monoterpenoiden dar, die auf einem hoch oxygeniertem Cyclopenta[c]pyran-Gerüst basieren.<sup>87</sup> Das gesteigerte Interesse an dieser Naturstoffklasse lässt sich durch ihre reichhaltige biologische Aktivität erklären, die von neuroprotektiver, antiinflammatorischer, cardiovasculärer, antioxidativer, antiviraler bis hin zu hepatoprotektiver und antitumoraler Wirkung reicht.<sup>88</sup> Iridoide kommen als Sekundärmetabolite sowohl in terrestrischer als auch in mariner Flora und Fauna vor und wurden in vielen Fällen aus Pflanzen isoliert.<sup>89</sup> Aufgrund der hohen Anzahl an Verbindungen dieses Typs wurde bereits früh eine strukturelle Klassifikation vorgeschlagen, die die Iridoide basierend auf dem Cyclopenta[c]pyran-Gerüst und entsprechenden *seco*-Strukturen, Substitutionsmustern und enthaltenden Heterocyclen

in neun Gruppen einteilt.<sup>90</sup> Eine zweite Klassifikation fokussiert sich hingegen auf die Kohlenstoffanzahl des Grundgerüsts, das Substitutionsmuster sowie den Oxidationsstatus des Gerüsts und die Gruppierung von *seco*-Strukturen.<sup>87</sup> Die Einteilung erfolgt hierbei in zehn Klassen und umfasst keine stickstoffhaltigen Iridoide. Aufgrund der hohen Anzahl an Verbindungen, die zu dieser Stoffklasse gehören und des Vorhandenseins zweier unterschiedlicher Klassifikationssysteme, soll im Folgenden nur eine kleine Auswahl an isolierten Verbindungen mit ihren strukturellen und biologischen Eigenschaften vorgestellt werden (Abb 2.8).



**Abb. 2.8: Neurotrophe Iridoide.**<sup>88</sup>

Mit dem Ziel der Isolierung von neuroprotektiven und neuritogenen Naturstoffen konnten bisher mehrere Iridoide, darunter Catalpol **29** und Geniposid **30**, identifiziert und biologisch untersucht werden (Abb.2.8).<sup>91,92</sup> Catalpol kann aus der chinesischen Arzneipflanze *Rhemannia glutinosa* isoliert werden, die schon seit langer Zeit zur Behandlung von altersbedingten Krankheiten in China angewendet wird.<sup>88</sup> Dieses Iridoid zeigt unter anderem neuroprotektive Wirkung in dopaminergen Neuronen durch die Inhibierung der Produktion von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Stickstoffmonoxid und

ROS.<sup>93</sup> Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass **29** seine protektiven Wirkungen in Hippocampusneuronen durch Modulation von Bcl-2 und Bax-Genen bewirkt und somit antiapoptotische Wirkung besitzt.<sup>94</sup> Darüber hinaus induziert die Applikation von Catalpol in Ratten eine erhöhte Expression von präsynaptischen Proteinen und des Nervenwachstumsfaktors BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), wodurch eine neuroprotektive Wirkung aufgrund der Modulation neuronaler Plastizität induziert wird.<sup>95</sup> Die Monoterpene Geniposid **30**, Gardenosid **31** und Catalpol induzieren in PC12h Zellen ein starkes Neuritenwachstum (Abb. 2.8). Selbst die korrespondierenden Aglycone, die durch enzymatische Hydrolyse dargestellt wurden, zeigten diesen Effekt.<sup>96</sup> Daraus lässt sich folgern, dass die Glucose-Einheit kein zwingend notwendiger Bestandteil des Pharmakophors ist und *in vivo* vermutlich schnell durch Glucosidasen abgespalten wird. Die deglycolisierten Strukturen sind deshalb in den Fokus der Wirkstoffentwicklung gerückt, wobei ihre praktische Anwendung durch die Instabilität des Dihydropyran-Rings gegenüber Nucleophilen in Lösung stark limitiert ist.<sup>97</sup> Ausgehend von Genipin **37**, dem neuroprotektiven Aglycon von Geniposid, sind modifizierte Strukturen synthetisiert worden, die auf Lacton- und Lactam-Gerüsten basieren (Abb 2.9).<sup>98</sup> Interessanterweise besitzen die Verbindungen **38** und **39** keine verbesserten Stabilitäten, was vermutlich auf die Lacton-Struktur in Konjugation mit einer weiteren Ester-Gruppe zurückzuführen ist, wodurch eine Art „Aktivester“ generiert wird. Hingegen ist die Lactam-Struktur **40** äußerst stabil und zeigt keine Zersetzung in Dulbeccos-Kulturmedium. All diesen Verbindungen ist jedoch gemeinsam, dass sie eine höhere neuroprotektive Aktivität aufweisen als Genipin selbst.<sup>98</sup>

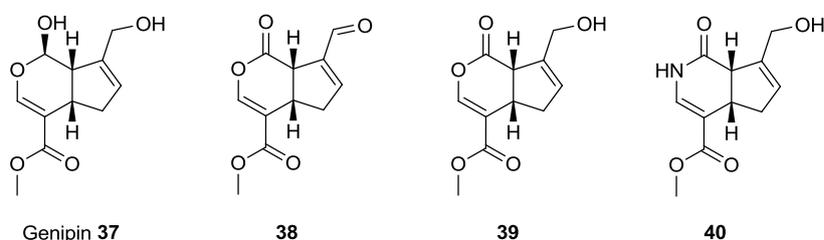


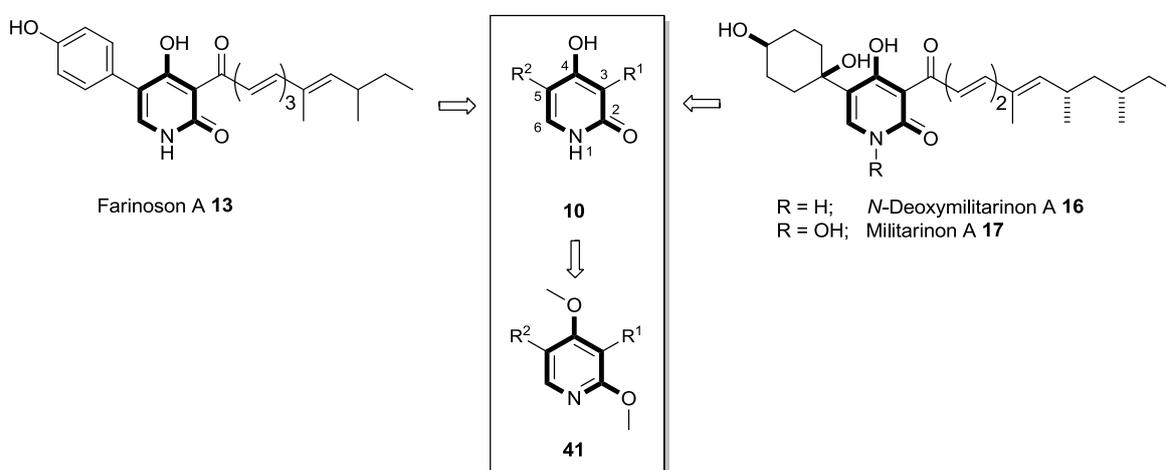
Abb. 2.9: Genipin und abgeleitete Lacton- und Lactam-Derivate.<sup>98</sup>

Dieser Befund verifiziert die Schlussfolgerung, dass das Aglycon die essentiellen Strukturelemente des Pharmakophors bereitstellt, wobei gewisse strukturelle Änderungen, wie die Einführung eines Lacton- oder Lactamrings, die biologische Aktivität nicht beeinträchtigen. Neben der Glucosidierung des Cyclopenta[c]pyran-Gerüsts werden auch häufig Ester-Gruppen in den isolierten Verbindungen gefunden, die sich von aromatischen Carbonsäuren ableiten lassen. Beispiele hierfür sind 8-*O-E-p*-Methoxycinnamoylharpagid **32**, 6'-*O-E-p*-Methoxycinnamoylharpagid **33**, *E*-Harpagosid **34** und Picrosid I **35** und II **36** (Abb. 2.8).<sup>99</sup> Die Harpagide **32**, **33** und **34** zeigen signifikante protektive Eigenschaften bezüglich einer glutamatinduzierten Neurotoxizität in einer Kultur von primären corticalen Neuronen. Interessanterweise scheint die Position der Veresterung bei diesen Iridoiden keinen nennenswerten Effekt zu spielen, da **32** als auch **33** vergleichbare neuroprotektive Wirkungen besitzen.<sup>99</sup> Eine ähnliche Situation ergibt sich für die Picroside I und II, die beide NGF-induziertes Neuritenwachstum potenzieren, obwohl sie ebenfalls ein unterschiedliches Veresterungsmuster aufweisen (Abb 2.8).<sup>100</sup> Es wird vermutet, dass die biologische Wirkung dieser Substanzen auf die verstärkte Aktivierung von Proteinkinase C (PKC) und mitogenaktivierter Kinasen (MAPK) zurückzuführen ist.<sup>100</sup>

In Ergänzung zu den Pyridonalkaloiden stellen die genannten Iridoide aufgrund ihrer vielfältigen neuroprotektiven und neuritogenen Eigenschaften einen ebenfalls interessanten Ausgangspunkt für die Synthese einer naturstoffinspirierten Substanzbibliothek dar. Die oben beschriebenen biologischen Aktivitäten, die bereits mit der Modulation von diversen biochemischen Mechanismen in Verbindung gebracht wurden, lassen für eine Iridoid-inspirierte Substanzkollektion ein interessantes Aktivitätsprofil erwarten.

### 3 Zielsetzung der Arbeit

Pyridonalkaloide und Iridoide stellen zwei Naturstoffklassen mit einer hohen strukturellen Diversität und einem breiten Spektrum an biologischen Aktivitäten dar.<sup>70,88</sup> In beiden Substanzklassen finden sich Vertreter, die neurotogene und/oder neuroprotektive Eigenschaften besitzen. Aufgrund dieser Eigenschaften gelten diese Substanzen als vorvalidierte Strukturen und dienen als Inspiration für das Design und die Synthese von Substanzkollektionen mit gleicher oder neuer biologischer Aktivität. Die Pyridonalkaloide **13**, **16** und **17** mit ihrer ausgeprägten wachstumsfördernden Wirkung auf Neuronen sollten als erste Ausgangspunkte für den Entwurf und die Synthese einer naturstoffinspirierten Substanzbibliothek dienen (Abb.3.1). Den drei Alkaloiden gemeinsam ist eine zentrale 4-Hydroxy-2-pyridon-Einheit, die an den Positionen C3 und C5 funktionalisiert ist.

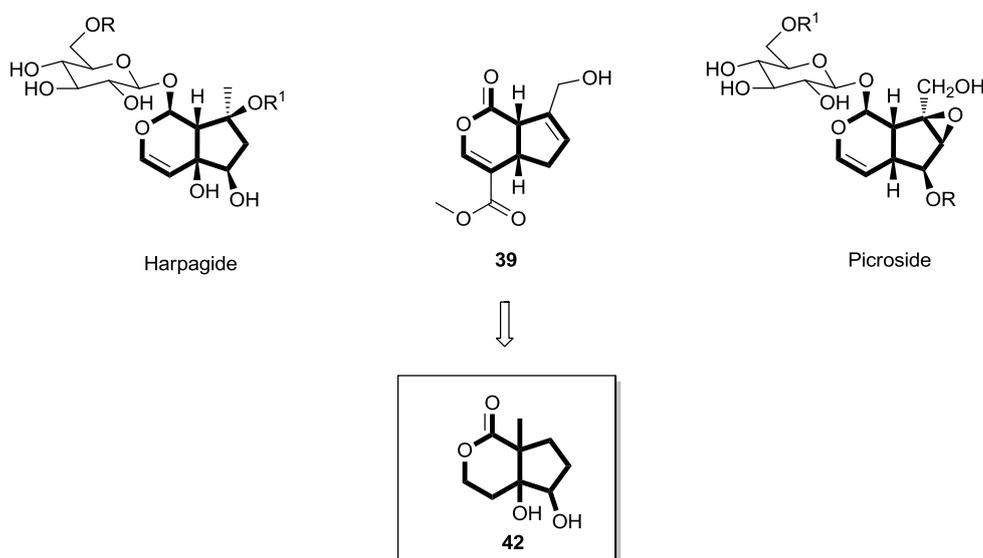


**Abb. 3.1:** Design der angestrebten Substanzbibliothek basierend auf den Strukturen der Naturstoffe **13**, **16** und **17**.

Basierend auf dem Konzept der „Biologie-orientierten Synthese“ (BIOS) sollte die 4-Hydroxy-2-pyridon-Einheit **10** als Gerüststruktur in der Bibliothek konserviert und die Diversität durch die Einführung verschiedener Substituenten an den genannten Positionen erzielt werden.<sup>2,67</sup> Da die lange Polylen-Einheit der Naturstoffe zu einer starken Akkumulation in der Zellmembran führt, sollten auch kürzere Kohlenstoffketten und

cyclische Substituenten eingeführt werden, um die Wirkstoffartigkeit der Verbindungen zu verbessern.<sup>86</sup> Darüber hinaus sollten analoge Strukturen mit Dimethoxypyridin **41** als zentraler Einheit synthetisiert werden, um den biologischen Einfluss des 4-Hydroxypyridon-Kerns zu untersuchen und die Aufstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu ermöglichen.

Die in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Iridoide besitzen neben ihren neuroitogenen Eigenschaften in vielen Fällen auch neuroprotektive Wirkungen und stellen somit einen Ausgangspunkt für die Generierung einer weiteren Substanzkollektion dar, die sich strukturell deutlich von den Pyridonalkaloiden unterscheidet. Die Iridoide basieren auf einem Cyclopenta[*c*]pyran-Gerüst, das in allen genannten Verbindungen die zentrale Struktureinheit bildet und durch unterschiedliche Hydroxylierungs-Muster und Veresterungen modifiziert ist (Abb. 3.2).<sup>88,89</sup> Die Kohlenhydrat-Einheiten der natürlich vorkommenden Iridoide wurden für das Design der Substanzkollektion nicht mitberücksichtigt, da sie unter zellulären Bedingungen durch Glucosidasen abgespalten werden und gezeigt werden konnte, dass die analogen Aglycone keine Aktivitätsverluste aufweisen.<sup>88</sup>

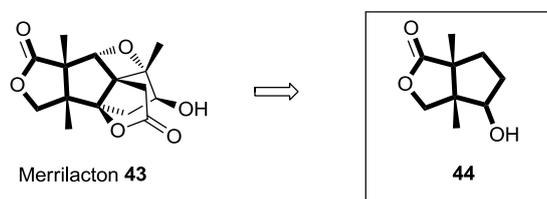


**Abb. 3.2:** Design der angestrebten Iridoid-inspirierten Substanzkollektion basierend auf der Gerüststruktur **42**.

Diese Vorgehensweise ist mit den Prinzipien der „Strukturellen Klassifikation der Naturstoffe“ (SCONP) und der „Biologie-orientierten Synthese“ (BIOS) vereinbar.<sup>2,4</sup>

Aufgrund der geringen Stabilität der Hemiacetal-Struktur der Aglycone gegenüber Nucleophilen im sauren Milieu sollte hier das analoge Hexahydrocyclo-penta[c]pyran-1(3*H*)-on-Gerüst **42** als Ausgangspunkt für die Darstellung einer Substanzkollektion dienen.<sup>97,101</sup> Es konnte bereits im Fall von Genipin nachgewiesen werden, dass die Einführung der Lacton-Struktur (**39**) keinen nachteiligen Effekt hinsichtlich der biologischen Aktivität hervorruft.<sup>98</sup>

Neben dem 6/5-bicyclischen System der Iridoide findet man in neurotrophen terpenoiden Naturstoffen, wie beispielsweise Merrilacton **43**, häufig ein analoges 5/5-bicyclisches Ringsystem (Abb. 3.3), das ebenfalls als geeigneter Ausgangspunkt einer Substanzkollektion mit neurotropher Aktivität dienen kann.<sup>102-104</sup> Aus diesem Grund sollten in dieser Arbeit zwei effiziente Synthesestrategien zur Generierung einer Substanzkollektion etabliert werden, die die Darstellung von Substanzen basierend auf dem Hexahydrocyclopenta[c]pyran-1(3*H*)-on-Gerüst **42** sowie auf dem Hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]furan-1-on-Gerüst **44** ermöglichen.



**Abb. 3.3:** Abgeleitete Gerüststruktur **44** für die Generierung einer Substanzkollektion ausgehend von Merrilacton **43**.

Beide Substanzkollektionen sollten nachfolgend in zellulären Tests auf ihre neurotrophen Eigenschaften hin untersucht werden. Aktive und inaktive Verbindungen könnten dann zur Aufstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dienen und die Ermittlung des zugrundeliegenden Pharmakophors ermöglichen. Darüber hinaus könnten die aktiven Verbindungen als Ausgangspunkt für die Entwicklung von potenten Proteinmodulatoren fungieren und die Identifizierung von therapeutisch relevanten Zielproteinen ermöglichen.

Substanzbibliotheken, die nach dem BIOS-Konzept generiert wurden, sind mit biologischer Aktivität angereichert.<sup>2,58</sup> Aus diesem Grund sollten beide Substanzkollektionen auch hinsichtlich des steigenden Interesses an Inhibitoren der Wnt- und Hedgehog-Signalkaskaden in entsprechenden zellulären Screenings auf ihre inhibitorischen Eigenschaften getestet werden. Auch hier könnten die aktiven und inaktiven Verbindungen zur Aufstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dienen und die Entwicklung von potenten Proteinmodulatoren inspirieren. Die aktiven Verbindungen könnten darüber hinaus zur weiteren Untersuchung der Signalwege eingesetzt werden und somit zur Identifizierung von neuen Wirkstofftargets beitragen.

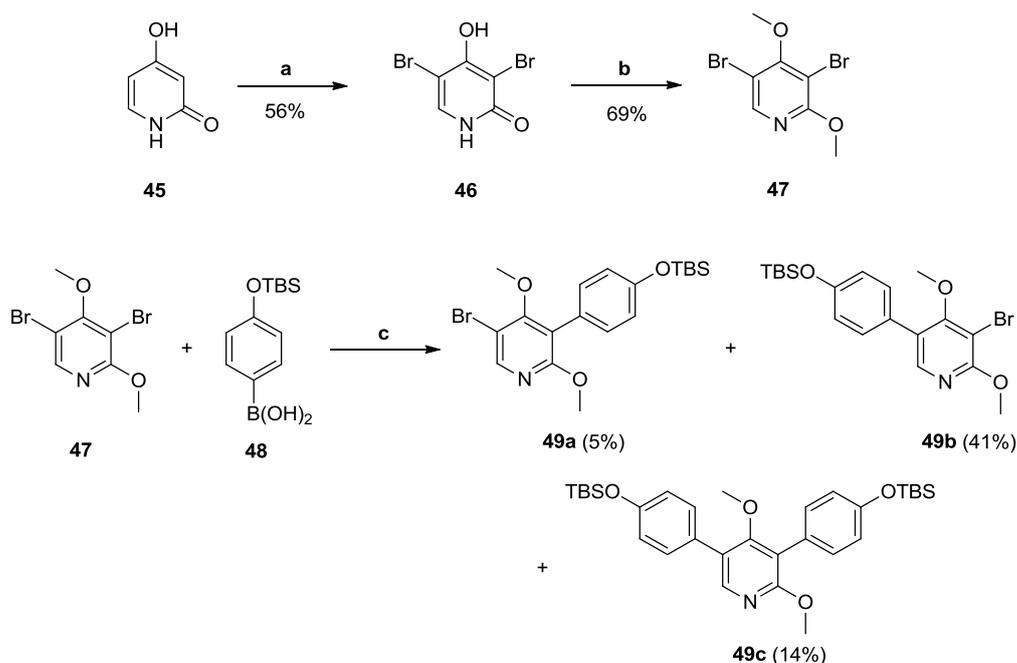
# 4 Ergebnisse und Diskussion

## 4.1 Synthese und biologische Untersuchung einer Militarinon-inspirierten Substanzkollektion

### 4.1.1 Synthese einer Militarinon-inspirierten Substanzkollektion

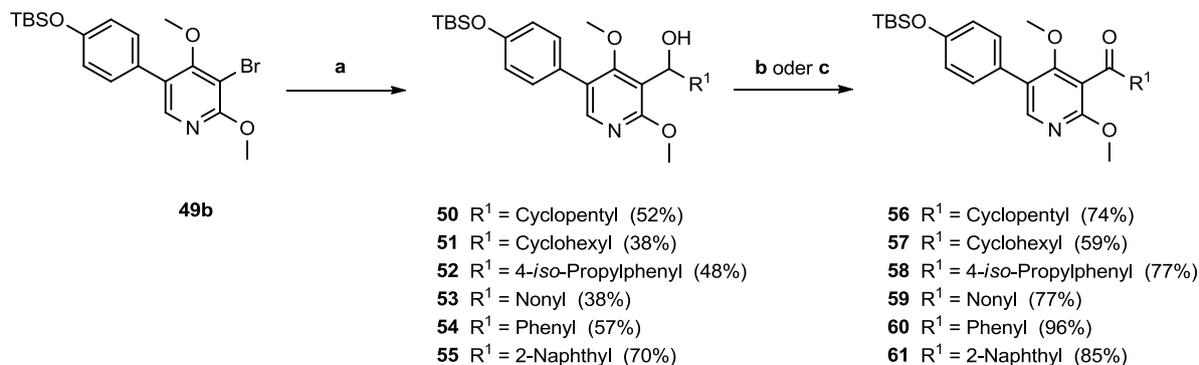
Für die Synthese der Militarinon-inspirierten Substanzbibliothek wurde zunächst eine Synthesesequenz verwendet, die auf der Totalsynthese von Pyridovericin **15** basiert.<sup>105</sup> Diese Synthesestrategie besitzt den Vorteil, dass die Darstellung der Pyridon-Derivate über eine sequenzielle Modifikation von 2,4-Dimethoxypyridin-Strukturen verläuft. Die geplanten analogen Pyridin-Verbindungen, die zur Aufklärung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dienen sollen, sind somit unter Verwendung von nur einer Synthesestrategie zugänglich und erfordern keine zusätzliche Synthese.

Der Ausgangspunkt der Synthese war 4-Hydroxy-2-pyridon **45** selbst, das durch doppelte Bromierung mit Brom in das Pyridon **46** überführt und anschließend mit Methyljodid und Silbercarbonat zu dem Dibromodimethoxypyridin **47** umgesetzt wurde (Abb. 4.1). Diese Verbindung konnte in einer Gesamtausbeute von 39% erhalten werden und stellte das Edukt für die nachfolgenden Reaktionen dar. Zunächst sollte untersucht werden, inwieweit eine Derivatisierung an den Positionen C3 und C5 möglich ist. Hierzu wurde Pyridin **47** in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung mit (4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-phenyl)boronsäure **48** und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) umgesetzt, wobei sich analog zur Literatur ein Gemisch der beiden möglichen Regioisomere **49a/b** und zusätzlich das zweifach substituierte Produkt **49c** bildete.<sup>105</sup>



**Abb. 4.1: Synthese von Dimethoxypyridin 47 und Funktionalisierung von Position C5.** a) Br<sub>2</sub>, HBr, RT; b) CH<sub>3</sub>I, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DCM, RT; c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß.

Die geringe Regioselektivität lässt sich hierbei auf die unzureichende sterische Differenzierung der beiden Bromatome zurückführen. Das Hauptprodukt **49b** konnte mit Hilfe von Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert und in einer Ausbeute von 41% erhalten werden. Zur weiteren Derivatisierung von **49b** wurde in Analogie zu der literaturbekannten Synthese ein Halogen/Metallaustausch mit *tert*-Butyllithium durchgeführt und die lithiierte Spezies mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt (Abb. 4.2).<sup>105</sup>

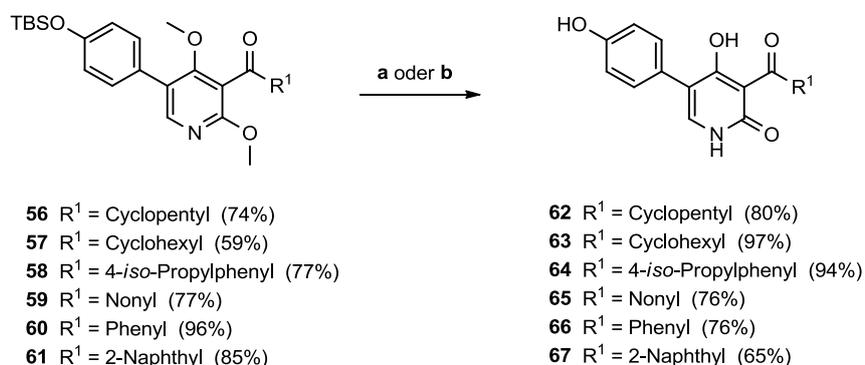


**Abb. 4.2: C3-Funktionalisierung von 49b mit anschließender Oxidation.** a) *t*-BuLi, Aldehyd, THF, -78 °C bis RT; b) DMP, DCM, RT; c) MnO<sub>2</sub>, DCM, RT.

Die sekundären Alkohole **50** - **55** wurden hierbei in Ausbeuten zwischen 38 und 70% isoliert. Die Oxidation zu den entsprechenden Ketonverbindungen **56** - **61** konnte anschließend unter Verwendung von Dess-Martin-Periodinan oder Mangan(IV)-oxid in moderaten bis hin zu guten Ausbeuten erfolgen.

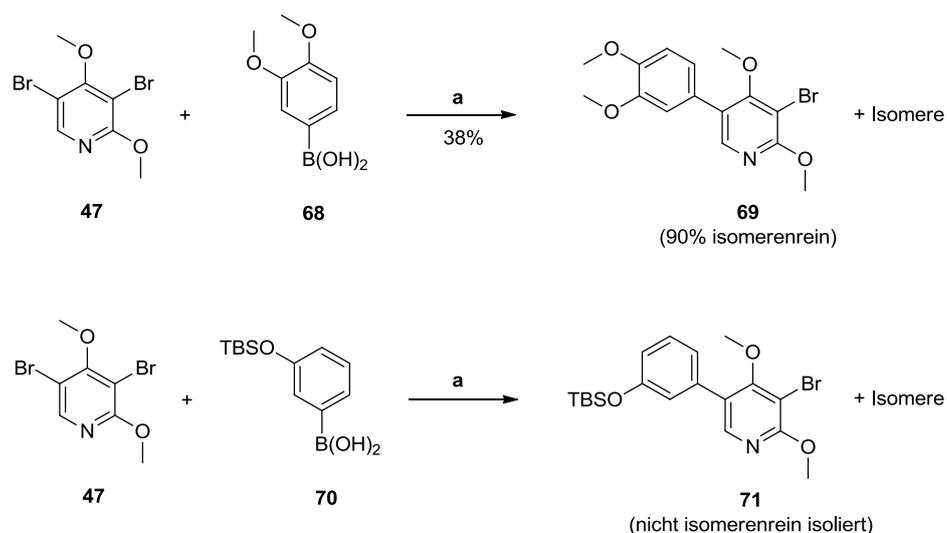
Die Spaltung der Methylether-Funktionen zur Rückgewinnung des 4-Hydroxy-2-pyridonkerns lässt sich laut Literatur durch den Einsatz von Trimethylsilylchlorid und Natriumiodid in Acetonitril erzielen.<sup>105</sup> Die Anwendung dieser Reagenzienkombination zur Demethylierung von **61** führte nach drei Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur zu keiner vollständigen Umsetzung. Selbst mehrmalige Wiederholungen konnten kein zufriedenstellendes Ergebnis erreichen. Aus diesem Grund wurde zunächst die Entschützung von **61** mit Aluminiumchlorid in Ethanthiol als Lösungsmittel untersucht. Die Kombination aus „harter“ Lewis-Säure und „weichem“ Nucleophil wurde bereits als effektive Variante zur Spaltung von Methylether-Gruppen beschrieben.<sup>106</sup> In diesem Fall konnte allerdings auch mit dieser Kombination keine nennenswerte Umsetzung erzielt werden. Des Weiteren wurde die Reaktion von **61** mit Aluminiumiodid und katalytischen Mengen Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI) in Benzol untersucht.<sup>107</sup> Aluminiumiodid sollte als „härtere“ Lewis-Säure im Vergleich zu Aluminiumchlorid eine effektivere Demethylierung ermöglichen. Es konnte in der Tat eine bessere Umsetzung beobachtet werden, jedoch verlief auch diese Reaktion ebenfalls unvollständig. Basierend auf den bisherigen Reaktionen wurde gefolgert, dass die Kombination aus einem polar aprotischen Lösungsmittel zusammen mit einer Mischung aus Aluminiumchlorid und Natriumiodid die Demethylierung bewerkstelligen könnte. Hierzu wurde **56** in Acetonitril gelöst und mit 25 Äq. Aluminiumchlorid und 20 Äq. Natriumiodid versetzt. Die Reaktion verlief innerhalb von 1,5 Stunden bei 45 °C unter vollständiger Umsetzung des Edukts. Unter diesen Bedingungen wurde ebenfalls die TBS-Schutzgruppe vollständig abgespalten und das entsprechende Pyridon **62** konnte mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Parallel hierzu wurde die Reaktion von **57** mit einer Kombination aus Bortrichlorid und TBAI in Dichlormethan untersucht. Hier konnte sogar bei Raumtemperatur eine vollständige Entschützung erzielt werden, jedoch lag die Reaktionsdauer bei drei Tagen. Aufgrund der guten Ausbeute, der kurzen Reaktionszeit und des geringeren präparativen Aufwands wurde für die weiteren Reaktionen die Kombination aus Aluminiumchlorid und

Natriumiodid gewählt. Die Pyridone **64** – **67** konnten unter Verwendung dieser Prozedur in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Abb. 4.3).



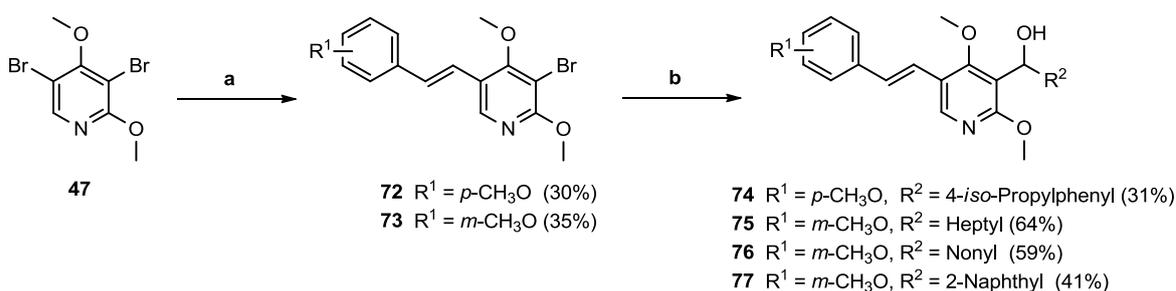
**Abb. 4.3: Darstellung von 4-Hydroxypyridon-Strukturen.** a) AlCl<sub>3</sub>, NaI, ACN, 45 °C; b) BCl<sub>3</sub>, TBAI, DCM, RT.

Die in der Literatur beschriebene Synthesesequenz ist somit in modifizierter Form für die Derivatisierung an Position C3 geeignet. Des Weiteren sollten außer der 4-Hydroxyphenyl-Einheit an Position C5 verschiedene Substituenten eingeführt werden, um die Diversität der Substanzbibliothek zu erhöhen. Diese Substituenten sind jedoch wegen des nachfolgenden Halogen/Metallaustausches auf chemische Strukturen beschränkt, die nicht mit *tert*-Butyllithium reagieren können.



**Abb. 4.4: C5-Funktionalisierung von Pyridin 47 unter Verwendung der Suzuki-Miyaura-Kupplung.** a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß.

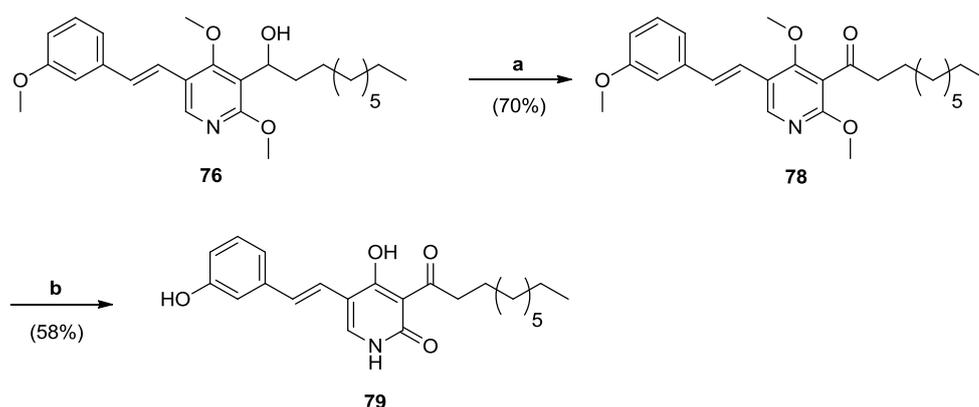
Aus diesem Grund wurden für die folgenden Suzuki-Miyaura-Kupplungen zunächst 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure **68** und 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylboronsäure **70** ausgewählt. Die Kupplungsreaktionen lieferten wie auch in dem obigen Beispiel die entsprechenden Regioisomere, nur ließen sich in diesen beiden Fällen die Isomere schlecht voneinander trennen (Abb. 4.4). Selbst die Kupplung mit 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylboronsäure **70**, die sich nur in der Position der *tert*-Butyldimethylsilyloxy-Gruppe von Boronsäure **48** unterscheidet, führte zu einem Isomerengemisch, das nach mehrfachen Reinigungsversuchen das gewünschte Produkt **71** nicht isomerenrein lieferte. Das Hauptprodukt der Kupplung mit 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure konnte ebenfalls nur mit 90%iger Reinheit isoliert werden, die übrigen 10% entfielen auf das analoge zweite Regioisomer. Die Verwendung von anderen Boronsäuren, wie beispielsweise 3,5-Dimethoxyphenylboronsäure oder 4-Pyridinylboronsäure, führte zu ähnlichen Problemen bei der Isolierung der Regioisomere. Parallel hierzu wurden Versuche zur Derivatisierung von **47** mit Hilfe der Heck-Reaktion durchgeführt.<sup>108</sup> Hierbei wurde ebenfalls auf Edukte zurückgegriffen, die mit einem nachfolgenden Halogen/Metallaustausch nicht interferieren und nach Methylether-Spaltung im letzten Syntheseschritt eine Hydroxyl-Gruppe freisetzen können. Unter Verwendung von 3-Methoxystyren und 4-Methoxystyren konnten die Kupplungsprodukte **72** und **73** in Ausbeuten von 30% und 35% erhalten werden (Abb. 4.5).



**Abb. 4.5: C5-Derivatisierung von Pyridin 47 mit Hilfe der Heck-Reaktion. a)** Methoxyvinylstyren, Pd(OAc)<sub>2</sub>, TBAB, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 65 °C; **b)** *t*-BuLi, Aldehyd, THF, -78 °C bis RT.

Die Ausbeuten der Heck-Reaktion konnten weder durch Erhöhung der Katalysatormenge noch durch erhöhte Temperaturen verbessert werden. Grund hierfür ist vermutlich, dass Heck-Reaktionen im Allgemeinen mit elektronenarmen Alkenen die besten Umsetzungen

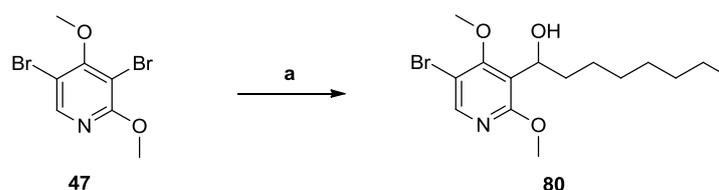
liefern. Die hier eingesetzten Styrene sind elektronenreich, was sich auch in den Ausbeuten von **72** und **73** niederschlägt. Der nachfolgende Halogen/Metallaustausch unter Verwendung von *tert*-Butyllithium mit anschließender Addition verschiedener Aldehyde lieferte die sekundären Alkohole **74** - **77**. Die geringen Ausbeuten sind in diesen Beispielen auf wiederholte Reinigungsschritte zur Isolierung der Produkte zurückzuführen. Für die Untersuchung der folgenden Reaktionsschritte wurde Verbindung **76** ausgewählt. Die Oxidation des sekundären Alkohols konnte mit DMP in moderater Ausbeute durchgeführt werden, wobei die nachfolgende Spaltung der Methylether-Funktionen mit Aluminiumchlorid und Natriumiodid nicht vollständig verlief. Durch Verwendung von Bortribromid in Kombination mit TBAI konnte dieses Problem gelöst werden, allerdings ist der Einsatz dieser Reagenzien mit einer Reaktionszeit von fünf Tagen bei Raumtemperatur keine Option für ein breites Spektrum an Substituenten. Aufgrund der vorstehend geschilderten Komplikationen kann die vorgestellte Synthesestrategie nur bedingt und unter signifikanten Einschränkungen für die Synthese einer Militarion-inspirierten Substanzkollektion verwendet werden. Besonders die unvollständige Trennung der gebildeten Regioisomere nach der Suzuki-Miyaura-Kupplung und die Einschränkung auf gewisse Boronsäuren für diese Reaktion, limitieren die Anwendung dieser Strategie zur effektiven Darstellung einer Substanzkollektion.



**Abb. 4.6:** Synthese von Styren-modifizierten Pyridon-Derivaten. a) DMP, DCM, RT; b) BBr<sub>3</sub>, TBAI, DCM, RT.

Als Alternative wurde daher eine Synthesestrategie entwickelt, die auf einer regioselektiven Derivatisierung des dibromierten Dimethoxypyridins **47** an Position C3 basiert. Obwohl eine sterische Differenzierung der beiden Bromatome durch die

benachbarten Methoxy-Gruppen offensichtlich nicht gegeben ist, konnte jedoch der metalldirigierende Effekt dieser Substituenten für eine selektive Lithiierung ausgenutzt werden. Die in Abb. 4.7 dargestellten Reaktionen zeigen, dass eine regioselektive Lithiierung an Position C3 unter Verwendung von verschiedenen Lithium-Organyle möglich ist. Es wurde jeweils gezielt das monosubstituierte Produkt **80** gebildet. Interessanterweise führte der Einsatz von *n*-Butyllithium unter den angegebenen Bedingungen zu keiner Umsetzung.



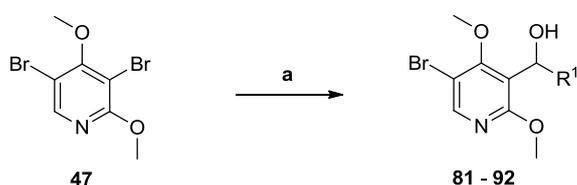
Eintrag	Konditionen	Ausbeute
1	<i>n</i> -BuLi 1.1 Äq., -78 °C bis RT	-
2	<i>tert</i> -BuLi 2.0 Äq., -78 °C bis RT	31%
3	<i>sec</i> -BuLi, 0.9 Äq., -78 °C bis RT	53%

**Abb. 4.7: Regioselektive Funktionalisierung von Pyridin 47.** a) RLi, Octanal, THF, -78 °C bis RT.

Die Verwendung von *sec*-Butyllithium bietet hier den Vorteil, dass dieses Reagenz bezüglich der Äquivalentzahl besser dosiert werden kann als *tert*-Butyllithium und zusätzlich eine höhere Ausbeute liefert, weshalb für die weiteren Lithiierungs-Reaktionen *sec*-Butyllithium verwendet wurde. Tabelle 4.1 gibt eine Übersicht der durchgeführten Reaktionen und erhaltenen Ausbeuten. Für die Derivatisierung wurden gezielt unterschiedlich lange aliphatische Aldehyde ausgewählt, um den Effekt der Kohlenstoffkettenlänge in den biologischen Experimenten zu studieren. Wie bereits in Kapitel 2.3.1 erläutert worden ist, hat die Kettenlänge nicht nur einen Einfluss auf die physikochemischen Eigenschaften, sondern auch einen deutlichen Effekt auf die biologischen Aktivitäten. Zusätzlich wurden Cycloalkyl-basierte und aromatische Aldehyde eingesetzt, um die Wirkstoffeigenschaften der Substanzkollektion zu verbessern. Die besten Ausbeuten wurden mit den rein aromatischen Aldehyden erzielt, die aufgrund ihrer starren Struktur vermutlich eine gute Interaktion mit der lithiierten Pyridin-Spezies

ermöglichen. Die C3-funktionalisierten Pyridin-Verbindungen **80** – **92** enthalten nur noch ein Bromatom, das für die weitere Derivatisierung an C5 zur Verfügung steht. Diese monobromierten Pyridine besitzen als Edukte für die nachfolgende Suzuki-Miyaura-Kupplung die Vorteile, dass im Vergleich zu **47** keine Regioisomere mehr gebildet werden können und sich höhere Überschüsse der Boronsäure zur Erhöhung der Ausbeuten einsetzen lassen.

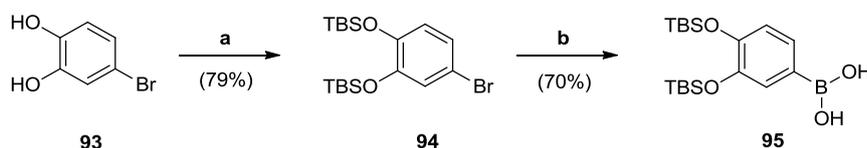
**Tab. 4.1:** Zusammenfassung der synthetisierten Verbindungen mit Hilfe der regioselektiven C3-Funktionalisierung. a) *s*-BuLi, Aldehyd, THF, -78 °C – RT.



Verbindung	R <sup>1</sup>	Ausbeute
<b>81</b>		77%
<b>82</b>		67%
<b>83</b>		68%
<b>84</b>		76%
<b>85</b>		89%
<b>86</b>		63%
<b>87</b>		67%
<b>88</b>		73%
<b>89</b>		80%
<b>90</b>		78%
<b>91</b>		48%
<b>92</b>		65%

Darüber hinaus kann das Repertoire an einsetzbaren Boronsäuren vergrößert werden, da keine nachfolgende Lithierungs-Reaktion den Einsatz gewisser Boronsäuren von vorneherein ausschließt, wie es in der zuerst verwendeten Synthesestrategie (Abb. 4.1/4.2) der Fall gewesen ist.

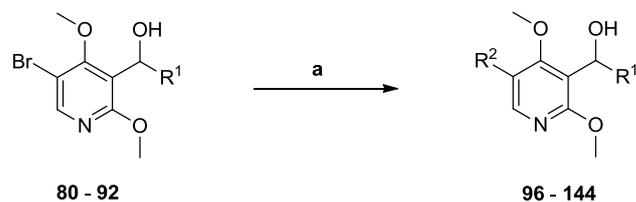
In den natürlich vorkommenden Militarinonen ist häufig die 4-Hydroxyphenyl-Gruppe als charakteristisches Merkmal zu finden, weshalb für die nachfolgenden Kreuzkupplungen unter anderem Boronsäuren ausgewählt wurden, die hierzu isostere Strukturelemente enthalten. Der Ersatz der Hydroxyl-Funktion gegen Fluor könnte beispielsweise Aufschluss über die biologische Funktion eines Wasserstoffbrückendonors in *para*-Stellung liefern. In dieser Hinsicht wurden ebenfalls Boronsäuren ausgewählt, die nach der Kupplungsreaktion und nachfolgender Entschützung eine Hydroxyl-Funktion abweichend der *para*-Position bereitstellen können. Darüber hinaus wurden verschiedene elektronenreiche und elektronendefiziente Arylboronsäuren und heterocyclische Boronsäuren eingesetzt. Zur Einführung einer Catechol-Einheit wurde die TBS-geschützte Boronsäure **95** synthetisiert.<sup>109</sup> Sie konnte ausgehend von 4-Bromocatechol **93** in zwei Reaktionsschritten mit einer Gesamtausbeute von 55% erhalten werden (Abb. 4.8).



**Abb: 4.8: Synthese der zweifach TBS-geschützten Catecholboronsäure 95.** a) TBSCl, Imidazol, THF, 0 °C bis RT; b) *n*-BuLi, B(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>, THF, -78 °C bis RT, dann verd. HCl.

Die Suzuki-Miyaura-Kupplungen wurden in Analogie zur ersten Synthesestrategie (Abb. 4.1) unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in einem heterogenen Lösungsmittelgemisch aus Toluol, Ethanol und Wasser durchgeführt. Die synthetisierten Verbindungen inklusive der Ausbeuten sind in den Tabellen 4.2 – 4.4 zusammengefasst. Wie zu erwarten, konnten die Suzuki-Miyaura-Kupplungen unter Verwendung von elektronenreichen Boronsäuren in hervorragenden Ausbeuten durchgeführt werden. Selbst Methoxyppyridinboronsäuren zeigten unter den gewählten Bedingungen eine gute Umsetzung.

Tab. 4.2: Zusammenfassung der durchgeführten Suzuki-Miyaura-Kupplungen und der dargestellten Verbindungen. a)  $R^2B(OH)_2$  oder  $R^2B(OR)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß.



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
96			81%
97			85%
98			64%
99			35%
100			70%
101			94%
102			98%
103			64%
104			50%
105			98%
106			86%
107			63%
108			76%
109			98%

Tab. 4.3: Zusammenfassung der durchgeführten Suzuki-Miyaura-Kupplungen und der dargestellten Verbindungen. a)  $R^2B(OH)_2$  oder  $R^2B(OR)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß.

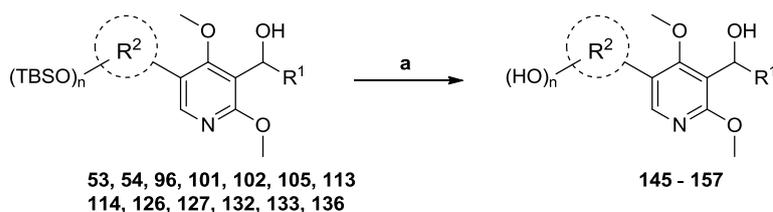
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
110			48%
111			71%
112			33%
113			84%
114			93%
115			83%
116			54%
117			28%
118			84%
119			79%
120			48%
121			61%
122			68%
123			47%
124			95%
125			61%
126			87%

Tab. 4.4: Zusammenfassung der durchgeführten Suzuki-Miyaura-Kupplungen und der dargestellten Verbindungen. a)  $R^2B(OH)_2$  oder  $R^2B(OR)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß.

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
127			90%
128			96%
129			70%
130			85%
131			94%
132			94%
133			91%
134			97%
135			85%
136			98%
137			90%
138			43%
139			88%
140			91%
141			42%
142			45%
143			59%
144			60%

Die in den Tabellen 4.2 – 4.4 gezeigten TBS-geschützten Pyridine konnten nachfolgend mit Hilfe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und Methanol bei 0 °C in die freien Hydroxyphenyl-Verbindungen überführt werden. Die Substanzen **145 - 157** wurden hierbei in guten bis quantitativen Ausbeuten erhalten (Tab. 4.5).

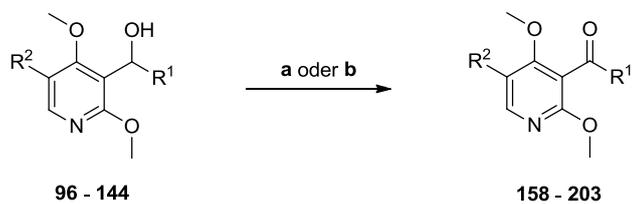
**Tab. 4.5: Abspaltung der TBS-Schutzgruppen.** a) TBAF, MeOH, THF, 0 °C. n = 1, 2.



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
<b>145</b>			86%
<b>146</b>			99%
<b>147</b>			88%
<b>148</b>			89%
<b>149</b>			76%
<b>150</b>			80%
<b>151</b>			85%
<b>152</b>			80%
<b>153</b>			95%
<b>154</b>			85%
<b>155</b>			86%
<b>156</b>			98%
<b>157</b>			84%

Die anschließende Oxidation der Verbindungen **96 - 144** erfolgte unter Verwendung von Dess-Martin-Periodinan oder Mangan(IV)-oxid. Besonders die sekundären Alkohole mit aromatischen Substituenten ließen sich in nahezu quantitativen Ausbeuten unter Verwendung von Mangandioxid oxidieren. Die Alkyl- oder Cycloalkyl-substituierten Alkohole konnten hingegen effektiver mit DMP umgesetzt werden, wobei die Ausbeuten im Bereich zwischen 66% und 98% lagen. Interessanterweise führte die Oxidation von **128, 130** und **131** mit DMP zwar zu guten Ausbeuten, allerdings bildete sich in allen Fällen in geringem Maß (< 10%) ein Isomer, das durch herkömmliche Trennverfahren nicht separiert werden konnte. Eine eindeutige Identifizierung des gebildeten Isomers konnte mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Untersuchungen nicht erzielt werden. Vermutlich könnte es sich um das entsprechende Z-Isomer der jeweiligen Verbindung handeln, da keine abweichende Molekülmasse detektiert wurde. Die Verwendung von Mangan(IV)-oxid führte bei den analogen Verbindungen **126, 127** und **129** zu weitaus geringerer Isomerisierung. Die synthetisierten Ketopyridin-Verbindungen sind in den Tabelle 4.6 - 4.8 zusammengefasst.

Tab. 4.6: Oxidation der sekundären Pyridinalkohole aus den Tab. 4.2-4.4. a) DMP, DCM, RT; b) MnO<sub>2</sub>, DCM, RT.



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
158			82% <sup>a</sup>
159			83% <sup>a</sup>
160			74% <sup>a</sup>
161			98% <sup>b</sup>
162			83% <sup>a</sup>
163			80% <sup>a</sup>
164			67% <sup>a</sup>
165			82% <sup>a</sup>
166			83% <sup>a</sup>
167			83%
168			69% <sup>a</sup>
169			87% <sup>a</sup>
170			76% <sup>a</sup>
171		Br	83% <sup>a</sup>

Tab. 4.7: Oxidation der sekundären Pyridinalkohole aus den Tab. 4.2-4.4. a) DMP, DCM, RT; b) MnO<sub>2</sub>, DCM, RT.

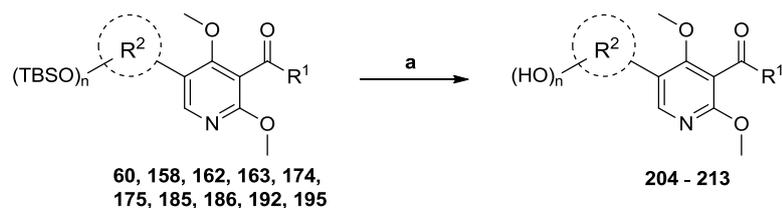
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
172			81% <sup>a</sup>
173			94% <sup>a</sup>
174			73% <sup>a</sup>
175			88% <sup>a</sup>
176			89% <sup>a</sup>
177			92% <sup>a</sup>
178			94% <sup>a</sup>
179			87% <sup>a</sup>
180			91% <sup>b</sup>
181			85% <sup>a</sup>
182			91% <sup>b</sup>
183			98% <sup>b</sup>
184			95% <sup>b</sup>
185			81% <sup>b</sup>
186			85% <sup>b</sup>
187			78% <sup>a</sup>

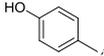
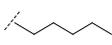
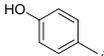
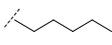
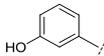
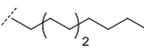
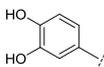
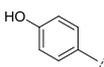
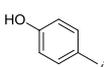
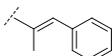
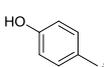
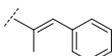
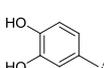
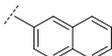
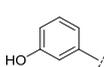
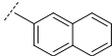
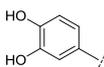
**Tab. 4.8: Oxidation der sekundären Pyridinalkohole aus den Tab. 4.2-4.4. a) DMP, DCM, RT; b) MnO<sub>2</sub>, DCM, RT.**

Ausbeute	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Verbindung
188			90% <sup>b</sup>
189			79% <sup>a</sup>
190			98% <sup>a</sup>
191			82% <sup>b</sup>
192			79% <sup>a</sup>
193			75% <sup>a</sup>
194			87% <sup>a</sup>
195			84% <sup>a</sup>
196			66% <sup>a</sup>
197			96%
198			84% <sup>a</sup>
199			94% <sup>b</sup>
200			93% <sup>b</sup>
201			85% <sup>b</sup>
202			74% <sup>b</sup>
203			91% <sup>b</sup>

Die überwiegende Anzahl der TBS-geschützten Verbindungen wurde auch in diesem Fall zur Abspaltung der Schutzgruppe mit TBAF in Tetrahydrofuran/Methanol umgesetzt. Die Substanzen **204 – 213** konnten ebenfalls in guten bis nahezu quantitativen Ausbeuten dargestellt werden (Tab. 4.9).

**Tab. 4.9: Abspaltung der TBS-Schutzgruppen. a) TBAF, MeOH, THF, 0 °C. n = 1, 2.**

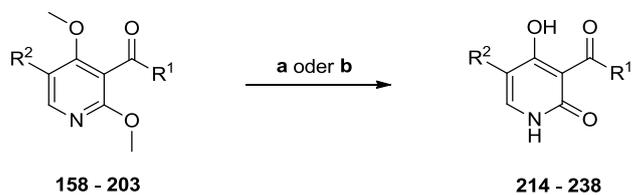


Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
<b>204</b>			81%
<b>205</b>			93%
<b>206</b>			98%
<b>207</b>			72%
<b>208</b>			91%
<b>209</b>			94%
<b>210</b>			98%
<b>211</b>			89%
<b>212</b>			86%
<b>213</b>			83%

Die Generierung von 4-Hydroxypyridon-Verbindungen aus den entsprechenden Ketopyridinen erfolgte in der Mehrzahl der Fälle mit der in Abb. 4.3 entwickelten Reaktion unter Verwendung von Aluminiumchlorid und Natriumiodid. Die überwiegende

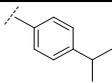
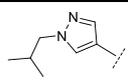
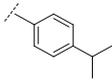
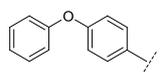
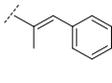
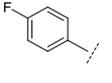
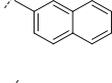
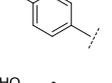
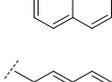
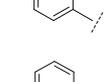
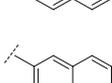
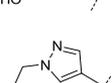
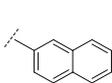
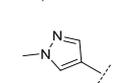
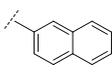
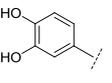
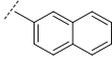
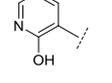
Anzahl der Pyridone konnte hierbei in moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt werden (Tab. 4.10/4.11). Wie in Tabelle 4.10/4.11 gezeigt ist, wurden auch die Verbindungen **62** und **67** mit der zweiten Synthesestrategie dargestellt. Die geringen Ausbeuten von **220** und **232** lassen sich in diesen Fällen auf mehrmalige Reinigungsschritte zurückführen. Interessanterweise konnte auch das Ketopyridin **195** unter diesen Bedingungen vollständig umgesetzt werden. Die Isolierung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel lieferte jedoch nur Spuren des Pyridons **237**. Die Umsetzung von **188** verlief ebenfalls vollständig, allerdings bestand das isolierte Produkt aus einer Mischung von Isomeren, dessen Strukturen nicht einwandfrei aufgeklärt werden konnten. Die Ketopyridine **168** und **170** konnten unter Verwendung von Aluminiumchlorid und Natriumiodid nicht vollständig umgesetzt werden. Aus diesem Grund wurde die Kombination aus Bortribromid und TBAI eingesetzt, die in beiden Fällen zur kompletten Spaltung der Methylether-Gruppen führte und die Pyridone **221** und **224** in moderaten Ausbeuten lieferte. Die Demethylierung der Verbindungen **180**, **184** und **201** wurde mit der Kombination aus Aluminiumchlorid und Natriumiodid bei Raumtemperatur durchgeführt, wobei nach drei Stunden Reaktionszeit eine vollständige Umsetzung der Edukte beobachtet werden konnte. Die Aufarbeitung und auch die Isolierung der Produkte konnten allerdings aufgrund ihrer geringen Löslichkeiten nur bedingt erfolgen, was sich in den Ausbeuten von **228**, **229** und **235** sichtlich widerspiegelt. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass die Reaktionsbedingungen unter Umständen zu einer Spaltung des Pyrazol-Ringes geführt haben. Eine ähnliche Situation ergab sich für die Entschützung von **199**, wobei in diesem Fall unter den gewählten Reaktionsbedingungen keine vollständige Demethylierung erreicht werden konnte. Daher wurde zur Demethylierung von **198** Bortribromid in Kombination mit TBAI eingesetzt, was allerdings keine vollständige Umsetzung erbrachte und zu nicht identifizierten Nebenprodukten führte. Die Methylether-Spaltung ist somit als der limitierende Faktor beider Synthesestrategien anzusehen. Für die effektive Entschützung der heterocyclisch substituierten Ketopyridine besteht daher noch Optimierungsbedarf. Die Verwendung von Lithiumiodid in polar aprotischen Lösungsmitteln unter Verzicht von starken Lewis-Säuren könnte hierbei vielleicht Abhilfe schaffen.

**Tab. 4.10: Synthese von derivatisierten Pyridon-Verbindungen. a)** AlCl<sub>3</sub>, NaI, ACN, RT oder 45 °C; **b)** BBr<sub>3</sub>, TBAI, DCM, 0 °C bis RT.



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
<b>214</b>			89% <sup>a</sup>
<b>215</b>			84% <sup>a</sup>
<b>216</b>			99% <sup>a</sup>
<b>217</b>			80% <sup>a</sup>
<b>218</b>			66% <sup>a</sup>
<b>219</b>			35% <sup>a</sup>
<b>220</b>			40% <sup>a</sup>
<b>221</b>			58% <sup>b</sup>
<b>222</b>		Br	42% <sup>a</sup>
<b>223</b>			54% <sup>a</sup>
<b>224</b>			43% <sup>b</sup>
<b>225</b>			80% <sup>a</sup>
<b>226</b>			75% <sup>a</sup>
<b>227</b>			96% <sup>a</sup>
<b>228</b>			19% <sup>a</sup>

Tab. 4.11: Synthese von derivatisierten Pyridon-Verbindungen. Fortführung von Tab. 4.10.

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
229			38% <sup>a</sup>
230			57% <sup>a</sup>
231			-
232			30% <sup>a</sup>
233			65% <sup>a</sup>
234			71% <sup>a</sup>
235			29% <sup>a</sup>
236			(Spuren) <sup>a</sup>
237			(Spuren) <sup>a</sup>
238			-

Basierend auf der modifizierten Totalsynthese von Pyridovericin und der hier neu entwickelten Synthesesequenz konnte eine Militarionon-inspirierte Substanzkollektion von 126 Verbindungen synthetisiert werden. Diese fokussierte Kollektion von Verbindungen basiert sowohl auf Pyridon- als auch auf analogen Pyridin-Strukturen, die mit einer Reihe an verschiedenen Alkylketten und cyclischen Substituenten derivatisiert sind. Besonders die neu entwickelte Synthesestrategie bietet hierbei den Zugang zu strukturell verwandten Pyridin-Strukturen der Militarionone, die im Verlauf der Synthesesequenz sukzessiv zu den entsprechenden Pyridonen entwickelt wurden. Durch die gezielte Einführung und Kombination von ausgewählten Substituenten an den Positionen C3 und C5 sollte es möglich sein, basierend auf den folgenden biologischen Untersuchungen, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufzustellen und die biologisch relevanten Struktureinheiten zu identifizieren. Der Vergleich der analogen Pyridin- und Pyridon-

Strukturen bietet hierbei die Möglichkeit die Funktion und Notwendigkeit der Pyridon-Gerüststruktur zu untersuchen.

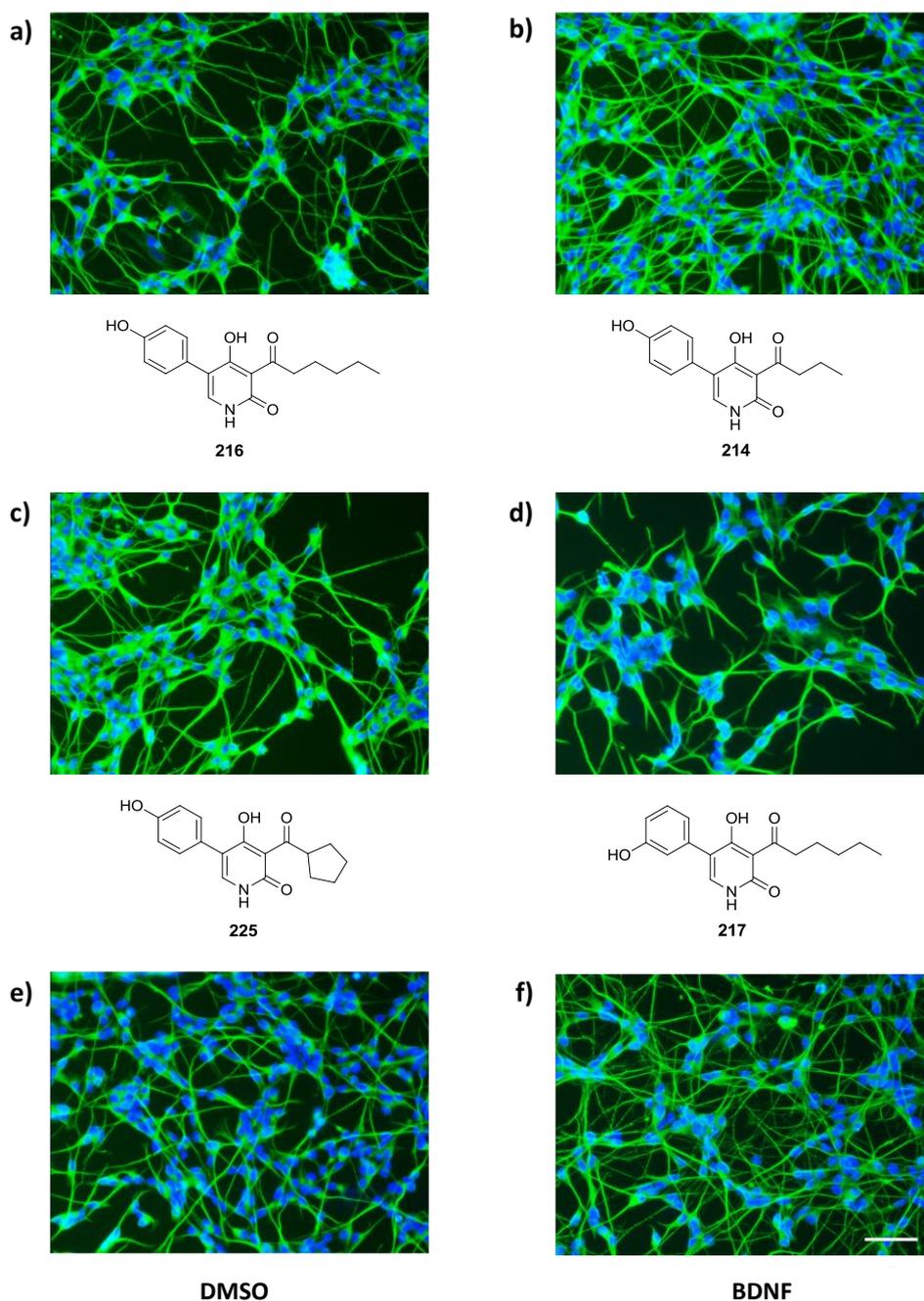
## 4.1.2 Untersuchung der neurotrophen Eigenschaften der Substanzkollektion

*(Die zellulären und biochemischen Experimente wurden von Dipl.-Biol. Tim Förster durchgeführt. Die Kinaseprofilierungen wurden von den Firmen Life Technologies/Invitrogen und Reaction Biology durchgeführt. Die Kristallstruktur von MAP4K4 wurde von M. Sc Stefan Kleine im Arbeitskreis von Prof. Dr. D. Rauh gelöst.)*

Die Untersuchung der neurotrophen Eigenschaften der Substanzkollektion erfolgte in einem zellbasierten Format unter Verwendung der Neuroblastoma-Zelllinie SH-SY5Y.<sup>110</sup> In dem verwendeten Protokoll wurde die Differenzierung der Zellen durch Retinsäure induziert, bevor die Applikation der synthetischen Verbindungen über einen Zeitraum von vier und sieben Tagen erfolgte. Dimethylsulfoxid (1%) wurde in diesem Fall als Negativkontrolle gewählt, da es einen nachweislich retraktierenden Effekt auf sich ausbildende Neuriten besitzt, der durch die Verwendung von Substanzlösungen auf der Basis von DMSO mit berücksichtigt werden muss.<sup>111</sup> Als Positivkontrolle diente der neurotrophe Faktor BDNF (200 ng/mL). Die Quantifizierung des neuronalen Wachstums basiert in dem verwendeten Protokoll auf der immunozytochemischen Fluoreszenzmarkierung der ausgebildeten Mikrotubuli, die als morphologisches Kriterium der neu gebildeten Neuriten fungieren. Die Untersuchung der Zellen wurde unter Verwendung eines automatisierten Mikroskops durchgeführt und die erhaltenen Aufnahmen mit Hilfe der MetaMorph®-Software analysiert. Die Ergebnisse werden im Folgenden als relatives Neuritenwachstum angegeben, wobei die Daten auf DMSO (1,0) normalisiert sind.

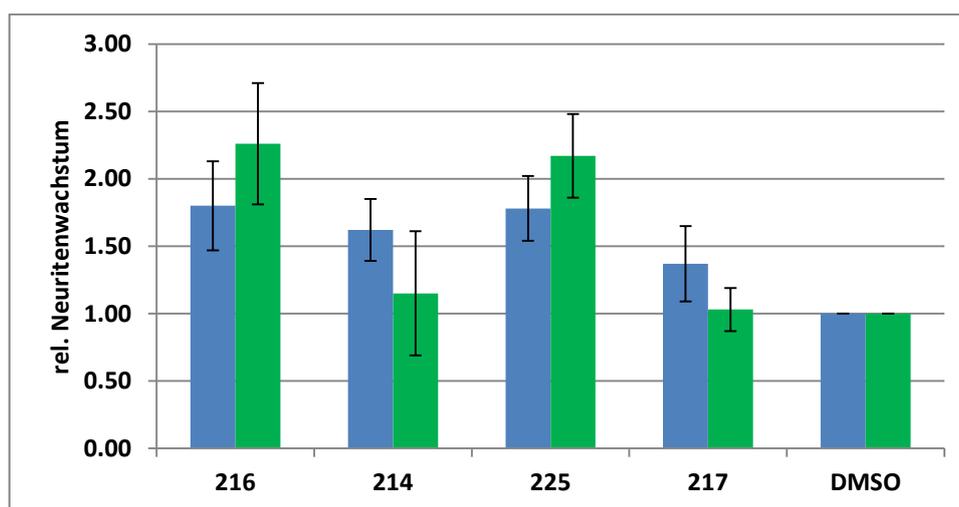
Alle synthetisierten Substanzen wurden basierend auf diesem Protokoll bei Konzentrationen von 1  $\mu\text{M}$  und 10  $\mu\text{M}$  auf ihre biologische Aktivität untersucht. Als Ergebnis konnten drei Verbindungen identifiziert werden, die eine signifikante neuritogene Aktivität besitzen (Abb. 4.9 und 4.10). Darunter zeigte Verbindung **216** bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  den stärksten Effekt auf das relative Neuritenwachstum. Anhand der mikroskopischen Aufnahmen lassen sich im Vergleich zu mit DMSO behandelten Zellen für **216** deutlich ausgeprägtere und längere Neuriten erkennen. Es

konnte in diesem Fall bereits nach vier Tagen eine prozentuale Neuritenwachstumssteigerung von 80% verzeichnet werden, wobei nach sieben Tagen ein Wert von 126% erreicht wurde (Abb. 4.10).



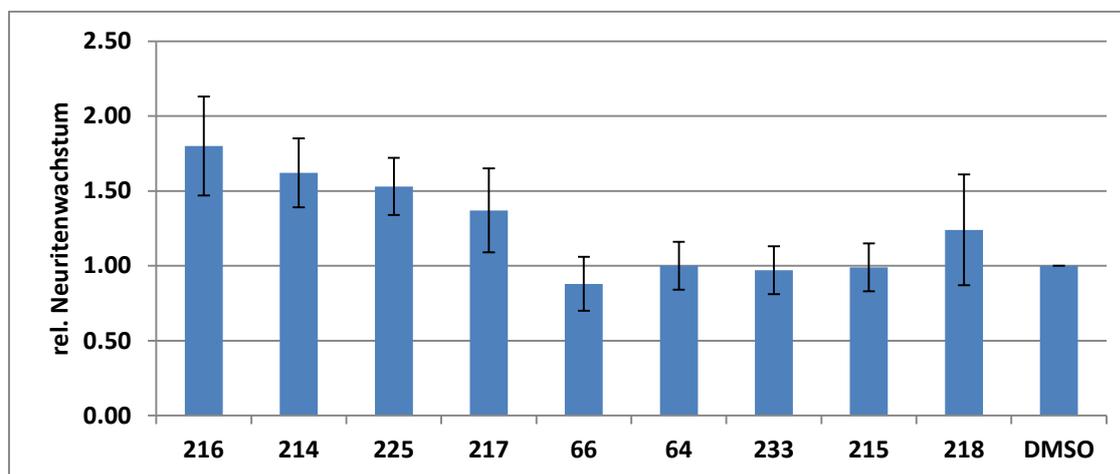
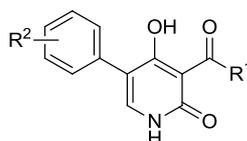
**Abb. 4.9:** Einfluss von verschiedenen Substanzen auf das Neuritenwachstum in SH-SY5Y-Zellen. **a)** Verbindung **216** (10  $\mu$ M); **b)** Verbindung **214** (10  $\mu$ M); **c)** Verbindung **225** (30  $\mu$ M); **d)** Verbindung **217** (10  $\mu$ M); **e)** DMSO (1%); **f)** BDNF (200 ng/mL). Die mikroskopischen Aufnahmen wurden nach einer Inkubationszeit von vier Tagen mit den Substanzen aufgenommen. Immunohistochemische Färbungen erfolgten unter Verwendung von DAPI (blau, Zellkern) und einem anti- $\alpha$ -Tubulin-Antikörper (grün, Mikrotubuli) in Kombination mit einem sekundären Antikörper, der an Alexa488 gekoppelt wurde. Skalierung: 50  $\mu$ m (weißer Balken).

Verbindung **214** erzielte bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  eine Erhöhung des relativen Neuritenwachstums von 62%, wobei nach einer Inkubationszeit von sieben Tagen ein weitaus geringeres Wachstum detektiert wurde. Dieser Effekt lässt sich vermutlich auf eine erhöhte Zellzahl und ein dichteres neuronales Netzwerk zurückführen, das ein weiteres Wachstum der Neuriten blockierte und auch die Auswertung mit Hilfe der MetaMorph<sup>®</sup>-Software erschwerte. Aber auch in diesem Fall sind im Vergleich zur DMSO-Kontrolle nach vier Tagen deutlich differenzierte Zellen mit gut ausgeprägten Neuriten zu erkennen, die phenotypisch den BDNF-behandelten Zellen gleichen (Abb. 4.9). Verbindung **225** zeigte bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  hingegen nur einen mäßigen Einfluss, weshalb für weitere Untersuchungen eine Konzentration von 30  $\mu\text{M}$  verwendet wurde. Unter diesen Bedingungen induzierte **225** eine Neuritenwachstumssteigerung von 78%, die sich nach einer Inkubationszeit von sieben Tagen auf 117% erhöhte. Im Vergleich zu den anderen beiden Verbindungen wurde anhand der mikroskopischen Aufnahmen zusätzlich eine Verzweigung von Neuriten beobachtet, die als Startpunkte neuer Neuritenausläufer zu definieren sind. Interessanterweise induzierte das Pyridon **217**, das sich von der aktiven Verbindung **216** nur durch die Position der phenolischen Hydroxyl-Gruppe unterscheidet, keine deutliche Steigerung des Neuritenwachstums (Abb. 4.9 und 4.10).



**Abb. 4.10:** Einfluss verschiedener Substanzen auf das relative Neuritenwachstum von SH-SY5Y-Zellen. Die dargestellten Werte wurden bei Substanzkonzentrationen von 10  $\mu\text{M}$  mit Ausnahme von **225** (30  $\mu\text{M}$ ) ermittelt. Die angegebenen Werte sind auf DMSO (1,0) normalisiert. Die Farbkodierung gibt die Inkubationszeiten nach vier (blau) und sieben Tagen (grün) wieder (n = 3).

Die identifizierten neuritogenen Substanzen basieren alle auf der zentralen 4-Hydroxy-2-pyridon-Struktur, die ebenfalls in den natürlich vorkommenden Militarinonen zu finden ist (Kap. 2.3.1). Ein weiteres charakteristisches Merkmal der aktiven Verbindungen ist die *p*-Hydroxyphenyl-Einheit an Ringposition C5, wie sie auch in Farinoson A **13** vorkommt. Interessanterweise induzierten die Verbindungen **64**, **66** und **233** mit gleicher Gerüststruktur und variierendem Substituenten an Position C3 keine neurotrophen Effekte in den verwendeten SH-SY5Y Zellen (Abb. 4.11). Die Verbindungen **65** und **219** mit langen aliphatischen Kohlenstoffketten an Position C3 zeigten sogar zytotoxische Eigenschaften bei einer Konzentration von 10  $\mu$ M und waren bei einer Substanzkonzentration von 1  $\mu$ M inaktiv. Offensichtlich besitzt die Größe und Form des Acyl-Substituenten einen entscheidenden Einfluss auf die biologische Aktivität. Der Vergleich der drei aktiven Substanzen mit den Verbindungen **64**, **66** und **233** lässt vermuten, dass größere Substituenten als die *n*-Pentyl- oder Cyclopentyl-Einheit hinsichtlich der biologischen Aktivität nicht mehr toleriert werden.



Verb.	216	214	225	217	66	64	233	215	218
R <sup>1</sup>	Pentyl	Propyl	cyclo-Pentyl	Pentyl	Phenyl	4- <sup>i</sup> Pr-phenyl	2-Naphthyl	Propyl	Pentyl
R <sup>2</sup>	<i>p</i> -OH	<i>p</i> -OH	<i>p</i> -OH	<i>m</i> -OH	<i>p</i> -OH	<i>p</i> -OH	<i>p</i> -OH	<i>p</i> -F	<i>p</i> -F

**Abb. 4.11:** Einfluss verschiedener Verbindungen auf das relative Neuritenwachstum von SH-SY5Y-Zellen. Die gezeigten Daten wurden bei einer Substanzkonzentration von 10  $\mu$ M und einer Inkubationszeit von vier Tagen ermittelt. Die Daten sind auf DMSO (1,0) normalisiert (n = 3).

In Hinblick auf das Substitutionsmuster an Position C5 lassen sich ebenfalls eindeutige Aussagen treffen. Die fluorsubstituierten Pyridon-Verbindungen **215** und **218**, die als isostere Analoga der Substanzen **214** und **216** aufzufassen sind, zeigten keinen deutlichen Einfluss auf das Neuritenwachstum der Zellen. Darüber hinaus induzierte Verbindung **217**, wie oben beschrieben, nur einen marginalen neuritogenen Effekt. Aus diesen Beobachtungen lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die *p*-Hydroxyphenyl-Gruppe an Position C5 als ein wesentlicher Bestandteil des Pharmakophors anzusehen ist. Weitere Einblicke bezüglich der strukturellen Anforderungen ergeben sich aus dem Vergleich der aktiven Substanzen und deren analogen Pyridin-Verbindungen (Abb. 4.12).



Verbindung	R <sup>1</sup>	rel. NW
<b>205</b>		zytotoxisch
<b>204</b>		0,9 ± 0,2
<b>208</b>		zytotoxisch

Verbindung	R <sup>1</sup>	rel. NW
<b>216</b>		1,8 ± 0,3
<b>214</b>		1,6 ± 0,2
<b>225</b>		1,5 ± 0,2

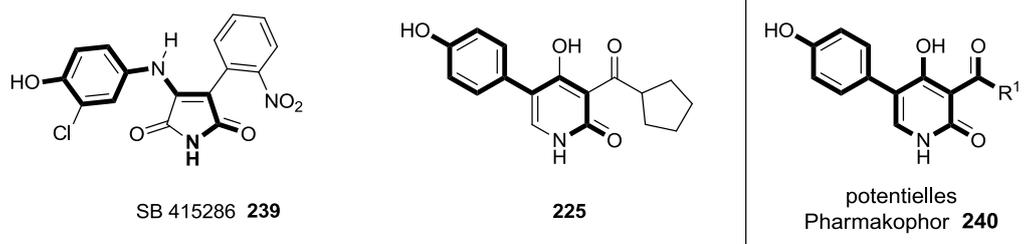
**Abb. 4.12: Vergleich der neuritogenen Pyridone mit den analogen Pyridin-Verbindungen.** Das angegebene relative Neuritenwachstum (rel. NW) wurde bei einer Substanzkonzentration von 10 µM nach einer Inkubationszeit von vier Tagen ermittelt. Die Daten sind auf DMSO (1,0) normalisiert (n = 3).

Die Pyridine **204**, **205** und **208** unterscheiden sich strukturell von den aktiven Pyridonen nur durch die zentrale heterocyclische Einheit. Keines der aufgeführten Pyridine zeigte in den zellulären Untersuchungen einen merklichen Einfluss auf das Neuritenwachstum. Die Verbindungen **205** und **208** waren bei einer Substanzkonzentration von 10 µM sogar zytotoxisch. Bei einer Konzentration von 1 µM konnten hingegen weder zytotoxische noch neuritogene Effekte auf die SH-SY5Y Zellen beobachtet werden. Dieser Vergleich definiert die 4-Hydroxy-2-pyridon-Einheit als ein essentielles Strukturmotiv der aktiven Verbindungen. Als Ergebnis der bisherigen Schlussfolgerungen ergibt sich, dass die 3-Acyl-4-hydroxy-2-pyridon-Struktur in Kombination mit der *p*-Hydroxyphenyl-Einheit an Position C5 als potentielles Pharmakophor **240** anzusehen ist, wobei die 3-Acyl-Einheiten

strukturell variabel, jedoch in Form und Größe beschränkt sind (Abb. 4.13). Interessanterweise ist genau dieses Strukturmotiv Bestandteil der natürlichen Pyridon-Alkaloide Farinoson A **13**, Pyridovericin **15** und Militarion D **18**, die sich von den hier beschriebenen aktiven Substanzen nur durch ihre ausgeprägte Polyketidkette an Position C3 unterscheiden.

Die identifizierten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen beschreiben bereits ein sehr definiertes Strukturmotiv für die aktiven Verbindungen, was auf eine spezifische biologische Interaktion und einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus hindeutet. Da die strukturellen Eigenschaften der identifizierten aktiven Verbindungen mit den natürlich vorkommenden Pyridonalkaloiden stark korrelieren, wurde die nachfolgende Untersuchung eines möglichen Wirkungsmechanismus durch bereits beschriebene Zielproteine der natürlichen Pyridone und durch literaturbekannte Proteine, die in Bezug zu neuronalem Wachstum stehen, inspiriert. Wie bereits in Kap. 2.3.1 beschrieben, besitzt Militarion A **17** einen ausgeprägten Effekt auf die MAPK-Kaskade und beeinflusst die NGF-vermittelte Aktivierung von JNK1.<sup>86</sup> Dies deutet auf einen direkten Zusammenhang zwischen induziertem neuronalem Wachstum und der Regulierung von Signaltransduktionskaskaden hin, die in Verbindung mit Zellproliferation und Differenzierung stehen. Die sequenzielle Aktivierung oder Inhibition von Proteinkinasen ist ein fundamentaler Prozess zellulärer Signalvermittlung, der in seinem Ausmaß, insbesondere im Hinblick auf neuronale Prozesse, bis heute noch nicht vollständig untersucht ist.<sup>112</sup> Ein richtungsweisender Ansatz zur Identifizierung von Kinasen, die in Zusammenhang mit neuronalem Wachstum oder neurodegenerativen Prozessen stehen, wurde jedoch bereits in der Literatur beschrieben.<sup>112</sup> Die Autoren konnten mit Hilfe eines RNAi-basierten Screening-Verfahrens in SH-SY5Y Zellen den Funktionsverlust von 750 Kinasen in Hinsicht auf ihre neuromodulierenden Eigenschaften untersuchen. Alle Kinasen, deren zugehörige siRNA einen signifikanten Effekt auf das Neuritenwachstum der Zellen bewirkte, wurden nach wachstumsfördernden oder wachstumsmindernden Eigenschaften klassifiziert und in Cluster eingeteilt. Der erste Cluster enthält Kinasen, die einen positiven Einfluss auf das neuronale Wachstum ausüben und beinhaltet zu 50% Protein-Tyrosinkinasen, die die Bedeutung von extrazellulären Liganden und Wachstumsfaktoren für das neuronale Wachstum verdeutlichen.<sup>112</sup> Der zweite Cluster

enthält hingegen alle Kinasen, die als negative Wachstumsmodulatoren zu klassifizieren sind und gezielte Inhibition zu deutlichem Neuritenwachstum führen sollte.<sup>112</sup> Zusätzlich identifizierten die Autoren einen dritten Kinase-Cluster, dessen korrespondierende siRNAs die Lysophosphatidsäure-induzierte Retraktion von Neuriten inhibierten. Interessanterweise wurden 20 Kinasen gefunden, die in den beiden letzten Clustern vertreten sind, was auf eine Korrelation ihrer Mechanismen hindeutet.<sup>112</sup> Die letzten beiden Gruppen von Kinasen definieren somit einen hervorragenden Ausgangspunkt für die Anwendung und Entwicklung selektiver Kinaseinhibitoren als neuromodulierende Substanzen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass bekannte Kinaseinhibitoren beträchtliches Neuriten- und Axonwachstum induzieren können oder neuroprotektive Wirkungen besitzen.<sup>113-116</sup> Des Weiteren sind besonders GSK3 $\beta$ -Inhibitoren zu erwähnen, da sie schon seit längerer Zeit als positive Modulatoren neuronalen Wachstums bekannt sind und als mögliche Therapeutika für neurodegenerative Erkrankungen diskutiert werden.<sup>117,118</sup> In Abb. 4.13 ist ein bekannter GSK3 $\beta$ -Inhibitor gezeigt, der sowohl neuritogene als auch neuroprotektive Wirkungen besitzt und strukturelle Beziehungen zu Verbindung **225** aufzeigt.<sup>119-121</sup> Interessanterweise konnten für das Pyridonalkaloid Pyridovericin **15** bereits inhibitorische Wirkungen auf Protein-Tyrosinkinasen identifiziert werden, was die Hypothese einer potentiellen Interaktion mit Kinasen unterstützt.<sup>72,122</sup>



**Abb. 4.13: Struktureller Vergleich des GSK3-Inhibitors SB 415286 mit Verbindung 225 und potentielles Pharmakophor der identifizierten neuritogenen Verbindungen.**

Aufgrund dieser Informationen wurden die Verbindungen **216** und **225** auf ihre inhibitorischen Eigenschaften gegenüber einer Auswahl an Kinasen untersucht, die auf den oben beschriebenen Kinase-Clustern und 27 weiteren neuronal relevanten Kinasen beruht.<sup>112,113,117</sup> In den Tabellen 4.12 bis 4.14 sind die Inhibitionsprofile von **216** und **225**

bezüglich der 67 ausgewählten Kinasen dargestellt, wobei die Datenpunkte durch Einpunktbestimmungen bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu\text{M}$  ermittelt wurden.

**Tab. 4.12: Einfluss der Verbindungen 216 und 225 auf die Aktivität verschiedener Kinasen.** Die Inhibition der Kinasen wurde bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu\text{M}$  ermittelt (n = 2). a) Z-LYTE-Test; b) Adapta-Test; c) Lantha-Bindungstest.

Kinase	Verbindung 216 Kinase-Inhibition [%]	Verbindung 225 Kinase-Inhibition [%]
AKT 1 <sup>a</sup>	5 $\pm$ 6	11 $\pm$ 8
AKT 2 <sup>a</sup>	10 $\pm$ 2	36 $\pm$ 8
Aurora C <sup>a</sup>	14 $\pm$ 1	4 $\pm$ 1
BRK <sup>a</sup>	8 $\pm$ 1	-3 $\pm$ 4
CDK1/Cyclin B <sup>a</sup>	7 $\pm$ 2	0 $\pm$ 2
CDK5/p25 <sup>a</sup>	53 $\pm$ 2	33 $\pm$ 4
CDK5/p35 <sup>a</sup>	-	37 $\pm$ 2
CK1 $\alpha$ 1 <sup>a</sup>	7 $\pm$ 1	1 $\pm$ 2
CK1 $\delta$ <sup>a</sup>	5 $\pm$ 1	5 $\pm$ 1
CK1 $\epsilon$ <sup>a</sup>	11 $\pm$ 0.3	14 $\pm$ 3
CK1 $\gamma$ 1 <sup>a</sup>	25 $\pm$ 5	28 $\pm$ 2
CK1 $\gamma$ 2 <sup>a</sup>	14 $\pm$ 4	11 $\pm$ 5
CK1 $\gamma$ 3 <sup>a</sup>	18 $\pm$ 0.1	3 $\pm$ 1
CK2 $\alpha$ 1 <sup>a</sup>	8 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1
CK2 $\alpha$ 2 <sup>a</sup>	4 $\pm$ 2	-15 $\pm$ 1
DYRK 1A <sup>a</sup>	7 $\pm$ 2	0 $\pm$ 1
ErbB1 <sup>a</sup>	3 $\pm$ 1	1 $\pm$ 7
ERK2 <sup>a</sup>	10 $\pm$ 1	13 $\pm$ 3
FAK2 <sup>a</sup>	8 $\pm$ 1	2 $\pm$ 2
FGFR1 <sup>a</sup>	34 $\pm$ 2	13 $\pm$ 1
FGFR4 <sup>a</sup>	15 $\pm$ 4	-16 $\pm$ 4
GRK2 <sup>a</sup>	8 $\pm$ 4	-10 $\pm$ 1
GRK5 <sup>a</sup>	9 $\pm$ 2	-7 $\pm$ 2
GSK3 $\alpha$ <sup>a</sup>	13 $\pm$ 4	31 $\pm$ 4
GSK3 $\beta$ <sup>a</sup>	19 $\pm$ 0.5	6 $\pm$ 0.1
HCK <sup>a</sup>	21 $\pm$ 1	4 $\pm$ 11

**Tab. 4.13: Einfluss der Verbindungen 216 und 225 auf die Aktivität verschiedener Kinasen.** Die Inhibition der Kinasen wurde bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu$ M ermittelt (n = 2). a) Z-LYTE-Test; b) Adapta-Test; c) Lantha-Bindungstest.

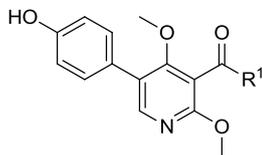
Kinase	Verbindung 216 Kinase-Inhibition [%]	Verbindung 225 Kinase-Inhibition [%]
HIPK1 <sup>a</sup>	-1 $\pm$ 7	-6 $\pm$ 8
IKK $\alpha$ <sup>b</sup>	19 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1
LTK <sup>a</sup>	53 $\pm$ 6	43 $\pm$ 5
MAP4K4 <sup>a</sup>	<b>109 <math>\pm</math> 4</b>	<b>89 <math>\pm</math> 3</b>
MEK1 <sup>a</sup>	17 $\pm$ 4	16 $\pm$ 1
MNK2 <sup>b</sup>	15 $\pm$ 2	20 $\pm$ 1
MSK2 <sup>a</sup>	22 $\pm$ 3	10 $\pm$ 3
NEK4 <sup>a</sup>	5 $\pm$ 6	-4 $\pm$ 3
NEK6 <sup>a</sup>	13 $\pm$ 12	11 $\pm$ 1
NEK7 <sup>a</sup>	13 $\pm$ 1	1 $\pm$ 5
PAK6 <sup>a</sup>	-13 $\pm$ 9	29 $\pm$ 5
PDGFR $\beta$ <sup>a</sup>	19 $\pm$ 1	9 $\pm$ 5
PDK1 <sup>a</sup>	-2 $\pm$ 2	27 $\pm$ 5
PDK1 (direkt) <sup>a</sup>	-6 $\pm$ 2	13 $\pm$ 11
PHKG1 <sup>a</sup>	7 $\pm$ 8	-1 $\pm$ 3
PIK3CA <sup>b</sup>	4 $\pm$ 21	7 $\pm$ 12
PIK3CD <sup>b</sup>	1 $\pm$ 17	11 $\pm$ 6
PIK3CG <sup>b</sup>	-5 $\pm$ 14	-3 $\pm$ 13
PIK3C3 <sup>b</sup>	-9 $\pm$ 5	-19 $\pm$ 8
PI3K-C2 $\alpha$ <sup>b</sup>	-9 $\pm$ 2	-4 $\pm$ 4
PI4K $\beta$ <sup>b</sup>	44 $\pm$ 1	47 $\pm$ 1
PKC $\alpha$ <sup>a</sup>	-	8 $\pm$ 1
PKC $\beta$ <sup>a</sup>	2 $\pm$ 1	17 $\pm$ 5
PKC $\gamma$ <sup>a</sup>	37 $\pm$ 5	41 $\pm$ 9
PKC $\delta$ <sup>a</sup>	-8 $\pm$ 0.3	-7 $\pm$ 10
PKC $\zeta$ <sup>a</sup>	1 $\pm$ 2	5 $\pm$ 12

**Tab. 4.14: Einfluss der Verbindungen 216 und 225 auf die Aktivität verschiedener Kinasen.** Die Inhibition der Kinasen wurde bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu$ M ermittelt (n = 2). a) Z-LYTE-Test; b) Adapta-Test; c) Lantha-Bindungstest.

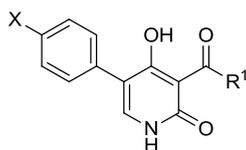
Kinase	Verbindung 216 Kinase-Inhibition [%]	Verbindung 225 Kinase-Inhibition [%]
PRK1 <sup>a</sup>	-19 $\pm$ 7	-10 $\pm$ 9
ROCK1 <sup>a</sup>	1 $\pm$ 6	24 $\pm$ 9
ROCK2 <sup>a</sup>	7 $\pm$ 6	5 $\pm$ 2
RON <sup>a</sup>	6 $\pm$ 0,4	36 $\pm$ 5
RSE <sup>a</sup>	15 $\pm$ 5	2 $\pm$ 4
RSK2 <sup>a</sup>	54 $\pm$ 2	72 $\pm$ 0.2
SGK1 <sup>a</sup>	32 $\pm$ 1	34 $\pm$ 3
SLK <sup>c</sup>	3 $\pm$ 1	18 $\pm$ 1
SRM <sup>a</sup>	24 $\pm$ 6	26 $\pm$ 2
TBK1 <sup>a</sup>	12 $\pm$ 1	9 $\pm$ 0.1
TEC <sup>c</sup>	7 $\pm$ 5	-18 $\pm$ 11
TRKA <sup>a</sup>	16 $\pm$ 4	-10 $\pm$ 8
TRKC <sup>a</sup>	40 $\pm$ 5	-7 $\pm$ 3
TSSK1 <sup>a</sup>	9 $\pm$ 3	3 $\pm$ 3
VEGFR1 <sup>a</sup>	16 $\pm$ 9	-18 $\pm$ 6
WNK2 <sup>c</sup>	24 $\pm$ 3	60 $\pm$ 2

Die Analyse der Inhibitionsprofile zeigte bei beiden Verbindungen, bis auf wenige Ausnahmen, ein prinzipiell analoges Muster. Signifikante Abweichungen bezüglich der Inhibition ergaben sich nur für die Kinasen AKT2, GSK3 $\alpha$  und WNK2, die von Verbindung **225** stärker inhibiert wurden. Eine moderate Inhibition der Enzymaktivität durch beide Verbindungen konnte für die Kinasen LTK, PI4K $\beta$ , PKC $\gamma$  und CDK5 beobachtet werden. Da die Messergebnisse bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu$ M ermittelt wurden, ist zu erwarten, dass die korrespondierenden IC<sub>50</sub>-Werte allerdings in einem zweistelligen mikromolaren Bereich liegen, was nur auf eine schwache Inhibition der genannten Kinasen schließen lässt. Besonders auffällig ist jedoch die deutliche Inhibition von MAP4K4, die bei keiner weiteren Kinase in diesem Ausmaß für beide Substanzen zu beobachten war. Die Kinaseaktivität wurde von Verbindung **216** bei einer Konzentration

von 20  $\mu\text{M}$  sogar vollständig inhibiert. Dieses Resultat steht in direktem Zusammenhang mit der Identifizierung der oben beschriebenen Kinase-Cluster, da MAP4K4 dem Cluster 2 angehört und die gezielte Inhibition laut Literatur neuronales Wachstum induzieren sollte.<sup>112</sup>



Verbindung	R <sup>1</sup>	Inhibition [%]
205		-7 ± 8
204		18 ± 8
208		3 ± 10



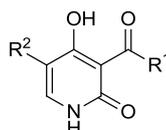
Verbindung	R <sup>1</sup>	X	Inhibition [%]
216		OH	109 ± 4
214		OH	102 ± 6
225		OH	89 ± 3
64		OH	17 ± 5
233		OH	7 ± 10
215		F	28 ± 2
218		F	20 ± 2

**Abb. 4.14: Vergleich von Pyridin- und Pyridon-basierten Verbindungen der Substanzkollektion hinsichtlich Struktur und Inhibition von MAP4K4.** Die angegebenen Inhibitionswerte wurden bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu\text{M}$  ermittelt (n = 2).

Sofern MAP4K4 tatsächlich ein valides Zielprotein der neuroaktiven Verbindungen ist, sollte auch die neuritogene Verbindung **214** diese Kinase inhibieren, während für die

inaktiven Substanzen aus dem zellbasierten Screening kein Einfluss auf die Kinaseaktivität zu erwarten ist. In Abb. 4.14 sind die neuritogenen Pyridone sowie die analogen Pyridin-Verbindungen und vier der inaktiven Pyridone, die kein neuronales Wachstum in SH-SY5Y-Zellen induzierten, aufgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass auch Pyridon **214** bei einer Konzentration von 20  $\mu\text{M}$  die MAP4K4 vollständig inhibiert, wodurch alle drei neuritogenen Verbindungen durch die Inhibition dieser Kinase charakterisiert sind. Die korrespondierenden Pyridine **204**, **205** und **208** mit gleichem Substitutionsmuster an Position C3 und C5 zeigten bei derselben Konzentration keine Inhibition der Kinase. Das gleiche Resultat ergab sich für die Pyridone **64**, **233**, **215** und **218**, die ebenfalls keinen deutlichen Einfluss auf die Kinaseaktivität bewirkten. Basierend auf diesen Ergebnissen ergibt sich die Schlussfolgerung, dass eine direkte Verbindung zwischen den neuritogenen Eigenschaften der drei Pyridone und der Inhibition von MAP4K4 bestehen muss. Zur weiteren Evaluierung der aktiven Verbindungen und besseren Charakterisierung ihrer inhibitorischen Eigenschaften, wurden die entsprechenden  $\text{IC}_{50}$ -Werte bestimmt (Tab. 4.15).

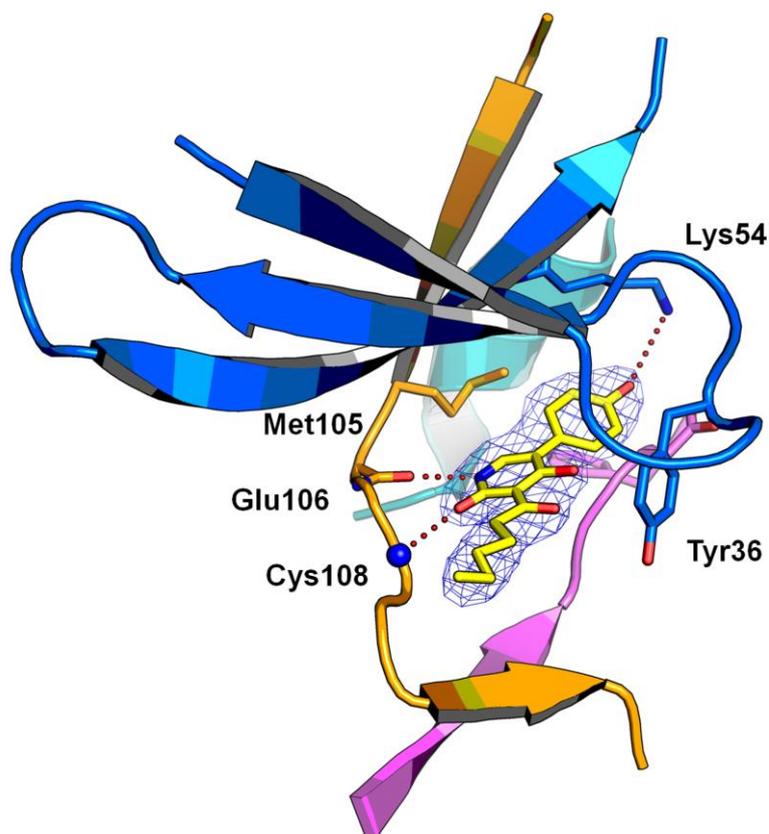
**Tab. 4.15: Korrelation zwischen dem relativen Neuritenwachstum und der Inhibition von MAP4K4.** Die angegebenen Werte des relativen Neuritenwachstums (rel. NW) wurden bei einer Substanzkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  und einer Inkubationszeit von vier Tagen ermittelt ( $n = 3$ ). Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte wurden mit Hilfe des Z-LYTE-Tests mit  $n = 3$  bzw.  $n = 2$  für Verbindung **217** bestimmt.



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rel. NW	IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]
<b>216</b>			1,8 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,1
<b>214</b>			1,6 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,4
<b>225</b>			1,5 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,5
<b>217</b>			1,4 $\pm$ 0,3	7,4 $\pm$ 1,8

Aus diesen Daten geht deutlich hervor, dass Verbindung **216** mit einer *n*-Pentyl-Einheit für  $R^1$  der potenteste MAP4K4-Inhibitor dieser Substanzgruppe ist. Die Verkürzung der linearen Alkylkette ( $R^1 = n$ -Propyl) oder die Einführung einer Cyclopentyl-Einheit führten zu höheren  $IC_{50}$ -Werten. Ein deutlicher Unterschied ergibt sich für die Verbindung **217**, die durch eine *m*-Hydroxyphenyl-Gruppe charakterisiert ist und mit  $7,4 \pm 1,8 \mu\text{M}$  den höchsten  $IC_{50}$ -Wert aufweist. Sofern MAP4K4 ein potentielles Zielprotein der aktiven Pyridone darstellt und die Inhibition in direktem Zusammenhang mit neuronalem Wachstum steht, sollte sich der Trend der  $IC_{50}$ -Werte im einfachsten Fall in dem induzierten Neuritenwachstum widerspiegeln. Genau diese Schlussfolgerung lässt sich aus Tabelle 4.15 entnehmen. Das Pyridon **216** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $2,0 \pm 0,1 \mu\text{M}$  induzierte bei einer Konzentration von  $10 \mu\text{M}$  das stärkste Neuritenwachstum (80%), während **214** ( $IC_{50} = 3,2 \pm 0,4 \mu\text{M}$ ) und **225** ( $IC_{50} = 3,6 \pm 0,5 \mu\text{M}$ ) bei gleicher Konzentration nur eine Neuritenwachstumssteigerung von 62% beziehungsweise 53% erzielten. Verbindung **217** zeigte unter den verwendeten Bedingungen nur einen wenig ausgeprägten Neuritenwachstumseffekt und korreliert daher mit dem höheren  $IC_{50}$ -Wert von  $7,4 \pm 1,8 \mu\text{M}$ . Die identifizierten strukturellen Voraussetzungen für eine potente Inhibition von MAP4K4 spiegeln somit genau die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wider, die basierend auf den zellulären Untersuchungen hergeleitet wurden. Diese Beobachtung verifiziert in Kombination mit den ermittelten Daten MAP4K4 als mögliches Zielprotein der aktiven Verbindungen. Des Weiteren wird durch diese Korrelation die Hypothese bestätigt, dass das Pharmakophor der identifizierten Substanzen auf die 3-Acyl-4-hydroxy-2-pyridon-Struktur in Kombination mit einem *p*-Hydroxyphenyl-Substituenten an Position C5 zurückzuführen ist (Abb. 4.13).

In Hinblick auf die Untersuchung des Inhibitor-Typs wurde der  $IC_{50}$ -Wert von Verbindung **216** bei einer ATP-Konzentration von  $100 \mu\text{M}$  anstatt  $12,7 \mu\text{M}$  ermittelt. Im Vergleich zu dem oben genannten Wert ( $IC_{50} = 2,0 \mu\text{M}$ ), konnte hierbei eine deutliche Erhöhung ( $IC_{50} = 8,8 \mu\text{M}$ ) festgestellt werden, was auf einen kompetitiven Inhibitor hindeutet. Zur weiteren Untersuchung des Bindungsmodus wurde Verbindung **216** mit MAP4K4 co-kristallisiert und die Kristallstruktur gelöst (Abb. 4.15).

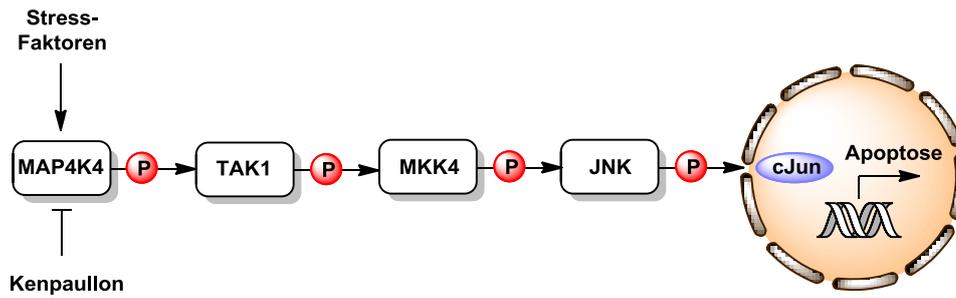


**Abb. 4.15:** Kristallstruktur von Wildtyp MAP4K4 in Komplex mit Verbindung **216** (2.1 Å). Die Elektronendichte ( $2F_0 - F_c$ ) ist bei  $1 \sigma$  konturiert. Wasserstoffbrücken werden durch rote gepunktete Linien wiedergegeben. Die Kinase befindet sich in der aktiven „DFG-in“-Konformation. Farbkodierung: Scharnierregion (orange), Helix C (türkis), DFG-Motif (pink), Glycin-reiche Schleife (blau), Verbindung **216** (gelbe Struktur).

Aus Abb. 4.15 ist deutlich zu erkennen, dass Verbindung **216** in dem aktiven Zentrum der Kinase bindet und zwei Wasserstoffbrücken zu Glu106 und Cys108 der Scharnierregion ausbildet. Zusätzlich wird der Inhibitor durch eine weitere Bindungsinteraktion mit Lys54 fixiert und von Tyr36 der Glycin-reichen Schleife flankiert. Lysin54 liegt hier vermutlich in protonierter Form vor und fungiert als Protonendonator wobei die phenolische Hydroxyl-Gruppe die Akzeptorfunktion darstellt. Der *n*-Pentyl-Rest von **216** wird von der *Front Pocket* nahe der Scharnierregion aufgenommen. Basierend auf diesen strukturellen Gegebenheiten ist **216** als klassischer Typ 1 Kinaseinhibitor zu klassifizieren. Anhand von Abb. 4.15 wird außerdem ersichtlich, warum die aktiven Verbindungen **214** und **225** mit einem *n*-Propyl- beziehungsweise einem Cyclopentyl-Rest an Position C3 ebenfalls MAP4K4 inhibieren. Die Cyclopentyl-Einheit ist offensichtlich von ihrem Volumen her noch klein genug, so dass sie von der *Front Pocket* der Kinase aufgenommen werden kann. 4-Isopropylphenyl- oder Naphthyl-Reste, wie sie in den inaktiven Pyridonen **64** und

**233** vorkommen, sind von ihrer räumlichen Ausdehnung vermutlich schon zu groß und führen zu abstoßenden Interaktionen mit der angrenzenden Scharnierregion. Die oben beschriebene Wasserstoffbrücke zu Lys54 könnte unter Umständen auch erklären, warum die fluorsubstituierten Pyridone **215** und **218** MAP4K4 nicht inhibieren. Es könnte sich bei dieser Bindungsinteraktion um eine essentielle Wechselwirkung handeln, die von **215** und **218** nicht ausgebildet werden kann und somit zu einem deutlichen Affinitätsverlust führt. Eine eindeutige Bestätigung dieser Annahme könnte durch eine weitere Co-Kristallstruktur mit einem der Fluor-basierten Derivate erhalten werden. Die vorstehend hergeleiteten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen stehen somit in Einklang mit den strukturellen Anforderungen und Bindungsinteraktionen, die Abb. 4.15 entnommen werden können. Zusammengefasst verifizieren die diskutierten Daten und die hergeleiteten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen einen direkten Zusammenhang zwischen dem beobachteten Neuritenwachstum und der Inhibition von MAP4K4 und bestätigen diese Kinase als ein valides Zielprotein der Verbindungen **214**, **216** und **225**. Wie die gezielte Modulation dieser Kinase neuronales Wachstum induziert und welche biochemischen Zusammenhänge darüber hinaus existieren, ist zurzeit noch nicht vollständig bekannt. Inwiefern die Inhibition von MAP4K4 somit alleine zu dem neuritogenen Potential dieser Verbindungen beiträgt und ob weitere Zielproteine mit unterschiedlichen Mechanismen zu dieser Eigenschaft beitragen, kann aus den vorliegenden Daten nicht gefolgert werden.

Die weitere biologische Evaluierung der identifizierten Substanzen ist allerdings von großer Bedeutung, da sich das gesteigerte Interesse an selektiven MAP4K4-Inhibitoren bereits in der Literatur widerspiegelt.<sup>47,123</sup> Besonders hervorzuheben ist hierbei die Identifizierung von Kenpaullon in einem Hochdurchsatz-Screening in murinen Motoneuronen zur Auffindung von neuroprotektiven Substanzen.<sup>47</sup> Es konnte gezeigt werden, dass Kenpaullon sogar in humanen Motoneuronen einen signifikanten neuroprotektiven Effekt besitzt und als Ausgangspunkt für potentielle Therapeutika dienen könnte.<sup>47</sup> Die Autoren führten die Wirkungsweise auf die duale Inhibition von GSK3 $\beta$  und MAP4K4 zurück, wobei die protektive Wirkung hauptsächlich durch die Inhibition des bekannten Apoptose-Signalwegs basierend auf den Kinasen TAK1, MKK4 und JNK erklärt wurde (Abb. 4.16).<sup>47,124</sup>



**Abb. 4.16: Apoptose-Kaskade unter Beteiligung von MAP4K4 und JNK.** Stressfaktoren führen zu einer Aktivierung von MAP4K4, die die JNK-basierte Apoptose-Kaskade unter Beteiligung der Kinasen TAK1 und MKK4 induzieren kann. Kenpaullon inhibiert diesen Prozess durch Inhibition von MAP4K4.<sup>47</sup>

Der direkte Zusammenhang der Inhibition von MAP4K4 mit nachfolgender Inaktivierung der JNK-Kaskade besitzt für die zukünftige Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten potentielle Bedeutung. Krankheiten wie beispielsweise Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose sind direkt mit einer aberranten JNK-Aktivität verbunden, die zwangsläufig zur Aktivierung von Apoptose und neuraler Atrophie führt.<sup>30,39,40</sup> Basierend auf dieser Beobachtung hat die Entwicklung von JNK-Inhibitoren bereits die ersten Substanzen hervorgebracht, von denen sich mittlerweile einige in präklinischen oder klinischen Studien befinden.<sup>12,30</sup> Die Modulation der JNK-Kinasen mit niedermolekularen Verbindungen ist jedoch nicht trivial, da die bekannten Isoformen JNK1 und JNK2 ubiquitär exprimiert werden und für die normale neuronale Entwicklung und Regeneration sowie das Lernvermögen essentiell sind.<sup>30</sup> Aus diesen Gründen wird primär die selektive Inhibition der neuronalen Form JNK3 als effektive Strategie verfolgt, da diese Isoform bereits vermehrt mit neuropathologischen Vorgängen in Verbindung gebracht worden ist.<sup>40</sup> Aufgrund der hohen Homologie mit den beiden anderen Isoformen stellt die selektive JNK3-Inhibition eine große Herausforderung dar.<sup>40</sup> Eine Umgehung dieser Problematik könnte unter anderem durch die Inhibition von Kinasen erfolgen, die sich in der Kaskade vor JNK befinden und nur die apoptotische Signaltransduktion beeinflussen würden.<sup>12</sup> Die selektive Inhibition dieses Signalweges mit Hilfe von MAP4K4-Inhibitoren könnte daher eine neue und effektive Strategie bereitstellen.<sup>125</sup> In dieser Hinsicht wurde Verbindung **216** auf ihre inhibitorischen Eigenschaften bezüglich der JNK-Isoformen und weiterer Kinasen, die mit der Aktivierung von JNK in Verbindung stehen, untersucht (Tab. 4.16).

**Tab. 4.16: Einfluss von Verbindung 216 auf die Aktivität verschiedener Kinasen der JNK-Apoptose-Kaskade.** Die Inhibition der Kinasen wurde bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu$ M ermittelt (n = 2). a) Lantha-Bindungstest; b) Z-LYTE-Test; c) radioaktiver Test

Kinase	Kinase-Inhibition [%]
ASK1 <sup>a</sup>	-12 $\pm$ 4
JNK1 <sup>b</sup>	-1 $\pm$ 16
JNK2 <sup>b</sup>	0 $\pm$ 2
JNK3 <sup>b</sup>	23 $\pm$ 6
MEKK2 <sup>a</sup>	-4 $\pm$ 0.4
MEKK3 <sup>a</sup>	-4 $\pm$ 7
MKK4 <sup>c</sup>	5 $\pm$ 1
MLK1 <sup>b</sup>	-1 $\pm$ 9
TAK1 <sup>a</sup>	4 $\pm$ 1

Die Daten in Tabelle 4.16 verifizieren, dass keine der bekannten JNK-Isoformen bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu$ M signifikant inhibiert wird. Darüber hinaus wird keine Kinase, die die Isoformen von JNK aktivieren könnte, in ihrer Aktivität beeinträchtigt. Diese Eigenschaften in Verbindung mit einer selektiven Inhibition von MAP4K4 bezogen auf die 75 getesteten Kinasen weisen Verbindung **216** als vielversprechenden Ausgangspunkt für die Entwicklung neuromodulierender Wirkstoffkandidaten aus. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei Verbindung **216** um einen kompetitiven Kinaseinhibitor handelt, steht eine erweiterte Kinaseprofilierung zur Evaluierung des Selektivitätsprofils noch aus. Es muss sich in weiteren Inhibitionsstudien zeigen, ob noch andere Kinasen in einem ähnlichen Ausmaß wie die MAP4K4 inhibiert werden und welcher Einfluß sich hieraus auf die biologische Aktivität ergibt. Bisher sind außer Kenpaullon keine weiteren MAP4K4-Inhibitoren in der Literatur beschrieben, die auf ihre neuroprotektiven oder neuritogenen Wirkungen untersucht worden sind, weshalb das Interesse an neuen Gerüststrukturen für die medizinische Chemie von großer Bedeutung ist.<sup>123</sup>

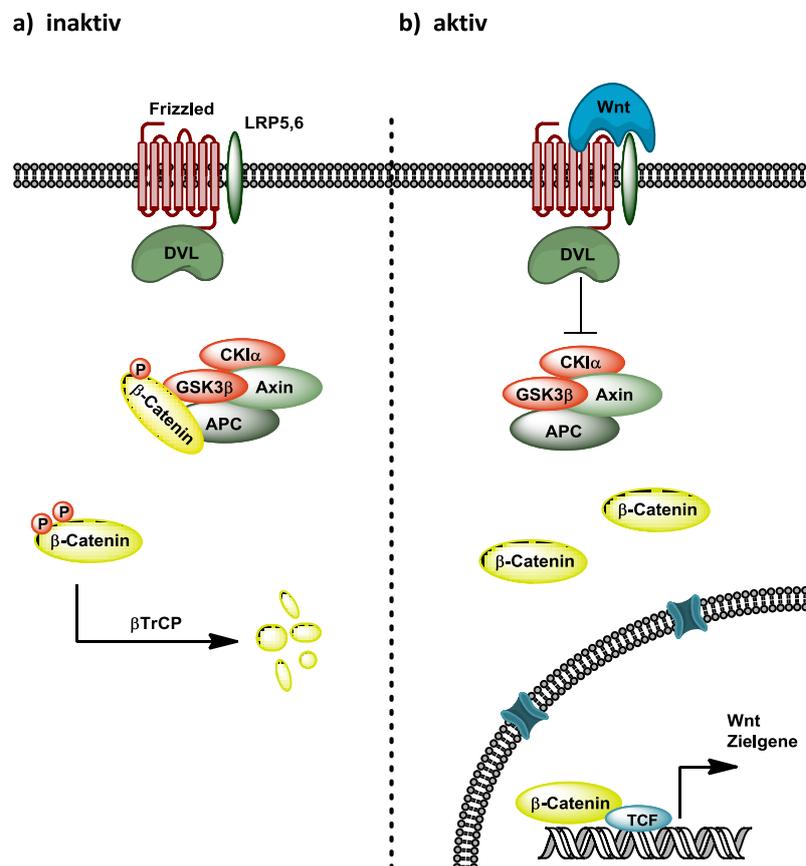
### 4.1.3 Untersuchung der inhibitorischen Eigenschaften der Substanzkollektion auf die Wnt- und Hedgehog-Signalkaskaden

*(Die biologischen Experimente wurden von Dr. S. Roy und M.Sc. B. Rathmer durchgeführt. Die zellulären Screenings erfolgten im Compound Management und Screening Center (COMAS) Dortmund. Die massenspektrometrischen Proteomprofilierungs-Experimente wurden von Dr. P. Janning und Dipl.-Ing. A. Brockmeyer durchgeführt. Die Daten zur Inhibition der Deoxycytidinkinase wurden von der Firma NovoCIB ermittelt. Die Experimente in PMNL-Zellen bezüglich der Inhibition von 5-LO erfolgten im Arbeitskreis von Prof. Dr. Steinhilber/Dr. T. Maier)*

Substanzkollektionen, die nach dem Prinzip von BIOS entworfen und synthetisiert wurden, sind mit biologischer Aktivität angereichert.<sup>2,58</sup> Es konnte bereits gezeigt werden, dass diese Kollektionen häufig Verbindungen enthalten, die mit unterschiedlichen Zielproteinen interagieren oder verschiedene biologische Signalkaskaden beeinflussen und somit eine wichtige Quelle potentieller Proteinmodulatoren darstellen.<sup>4-6,65,126,127</sup> Die ausgiebige biologische Untersuchung von Naturstoff-basierten und Naturstoff-inspirierten Substanzbibliotheken, besonders unter Verwendung von Hochdurchsatz-Screeningverfahren, ermöglicht die Identifizierung von neuen Gerüststrukturen, die als Ausgangspunkt oder Inspiration für die Entwicklung neuer Wirkstoffe dienen können.<sup>56,128-130</sup>

In den letzten Jahren hat die Suche nach niedermolekularen Verbindungen zur Modulation der Wnt- und Hedgehog-Signalwege besondere Aufmerksamkeit gefunden.<sup>131-134</sup> Beide Signaltransduktionskaskaden steuern nicht nur essentielle biologische Entwicklungsprozesse in höheren Organismen, sondern stehen auch in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung verschiedener Krebsarten und neurodegenerativer Erkrankungen.<sup>135-139</sup> Besonders der Wnt-Signalweg, der in ca. 90% aller kolorektalen Karzinome eine Hyperaktivierung aufweist und mit vielen anderen Tumortypen in Verbindung steht, stellt ein potentielles Ziel zur therapeutischen Intervention dar.<sup>133,135,137</sup> Die gezielte Untersuchung der Wnt-Kaskade hat zu einer Einteilung in einen  $\beta$ -Catenin-abhängigen und einen weitaus komplexeren  $\beta$ -Catenin-

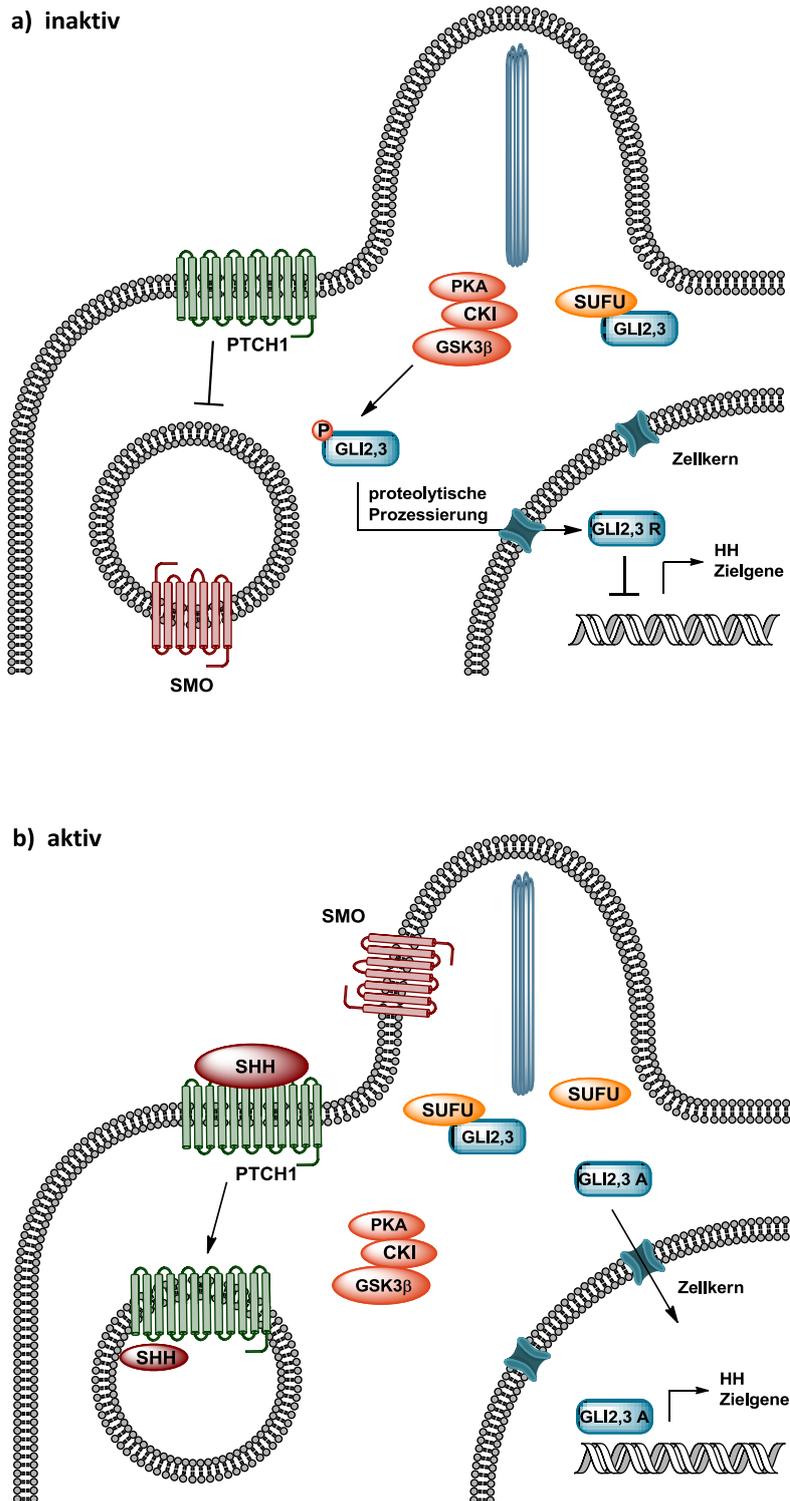
unabhängigen Signalweg geführt.<sup>137</sup> Ersterer wird auch als kanonischer Signalweg bezeichnet und ist bisher am besten untersucht und verstanden (Abb. 4.17). In Abwesenheit der morphogenen Wnt-Proteine, von denen bisher 19 humane Vertreter identifiziert wurden, wird cytosolisches  $\beta$ -Catenin durch den Zerstörungskomplex mehrfach phosphoryliert und für den nachfolgenden proteasomalen Abbau markiert.<sup>140</sup> Der Zerstörungskomplex besteht unter anderem aus den beiden Gerüstproteinen Axin und APC sowie den beiden Kinasen GSK3 $\beta$  und CKI $\alpha$ , die für die Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin verantwortlich sind. Durch den kontinuierlichen Abbau kann  $\beta$ -Catenin seine Funktion als transkriptionaler Co-Aktivator im Zellkern nicht ausüben, wodurch die Expression der Wnt-Zielgene blockiert ist.



**Abb. 4.17: Kanonische Wnt-Signalkaskade im inaktiven und aktiven Modus. a)** Im inaktiven Modus wird  $\beta$ -Catenin durch den Zerstörungskomplex, bestehend aus CKI $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , APC und Axin, phosphoryliert und für den proteasomalen Abbau markiert. **b)** Die Bindung von Wnt-Proteinen an den Frizzled-Rezeptor und den LRP5,6-Co-Rezeptor führt zur Inaktivierung des Zerstörungskomplexes, wodurch  $\beta$ -Catenin stabilisiert wird und seine Funktion als transkriptionaler Co-Aktivator im Zellkern ausüben kann.

Die Bindung von Wnt-Proteinen an die Transmembranrezeptoren der Frizzled-Familie in Kombination mit den Co-Rezeptoren LRP5,6 führt zur Rekrutierung des Zerstörungskomplexes zur Zellmembran unter nachfolgender Inaktivierung durch den heterodimeren Rezeptorkomplex. Dieser Prozess wird durch die Interaktion mit dem Gerüstprotein Dishevelled (DVL) vermittelt, dem mittlerweile noch weitere Funktionen bezüglich der Regulation dieser Kaskade zukommen.<sup>137</sup> Als Folge hiervon reichert sich unphosphoryliertes  $\beta$ -Catenin im Zytosol an und gelangt ebenfalls in den Zellkern, wo es zusammen mit den Transkriptionsfaktoren TCF/LEF die Transkription von Zielgenen reguliert.<sup>136,137</sup> Der kanonische Wnt-Signalweg ist bereits auf molekularer Ebene gut untersucht und genetische Mutationen von beteiligten Proteinen, wie zum Beispiel APC und  $\beta$ -Catenin, konnten in direktem Zusammenhang mit der Entstehung von bestimmten Karzinomen gebracht werden.<sup>136</sup>

Die Hedgehog-vermittelte Signaltransduktion ist im Vergleich zum kanonischen Signalweg der Wnt-Morphogene weniger detailliert verstanden. Man kennt bisher drei verschiedene Signalproteine, *Sonic Hedgehog* (SHH), *Indian Hedgehog* (IHH) und *Desert Hedgehog* (DHH), die in Vertebraten mit dem Zwölftransmembran-Rezeptor PTCH1 in Kombination mit weiteren Co-Rezeptoren interagieren und die Aktivierung dieses Signalweges initiieren (Abb. 4.18).<sup>141</sup> In Abwesenheit dieser Liganden übt PTCH1 eine repressive Wirkung auf den siebenfach die Plasmamembran durchspannenden Rezeptor SMO aus und verhindert seine Lokalisation an die Zellmembran.<sup>142,143</sup>



**Abb. 4.18: Inaktive und aktive Form der Hedgehog-Signalkaskade. a)** Im inaktiven Modus übt PTCH1 eine repressive Wirkung auf den Rezeptor SMO aus. Dies führt zur Phosphorylierung von GLI2,3 durch die Kinasen CKI, GSK3 $\beta$  und PKA und nachfolgender limitierter Proteolyse von GLI2,3. Die prozessierte Form von GLI2,3 (GLI2,3 R) wirkt als transkriptionaler Repressor. **b)** Durch Bindung von HH-Proteinen (hier SHH) wird die repressive Wirkung von PTCH1 aufgehoben, wodurch SMO die Phosphorylierung und proteolytische Prozessierung von GLI2,3 unterbinden kann. In den primären Cilien erfolgt die Dissoziation des zyttoplasmatischen Inhibitors SUFU, wodurch GLI2,3 in seiner aktivierten Form (GLI2,3 A) die Transkription von Hedgehog-Zielgenen induzieren kann.

Die Transkriptionsfaktoren GLI2 und GLI3, die für die vertebrae Hedgehog-Signaltransduktion charakteristisch sind, werden unter diesen Bedingungen von den Kinasen PKA, CKI und GSK3 $\beta$  phosphoryliert und durch proteolytische Prozessierung in ihre Repressor-Formen (GLI2,3 R) überführt.<sup>144</sup> Diese translozieren in den Zellkern und verhindern die Expression von Hedgehog-Zielgenen. Das Protein SUFU wirkt als zusätzlicher negativer Regulator dieses Signalwegs, da es GLI2,3 bindet und die weitere Prozessierung im Zytoplasma inhibiert. Die Aktivierung der Signalkaskade durch die Bindung von Hedgehog-Proteinen an PTCH1 führt zu Rekrutierung von SMO an die Zellmembran von primären Cilien, die als hauptsächlicher Ort der Signalweiterleitung zu betrachten sind. Der Komplex aus GLI2,3 und SUFU reichert sich ebenfalls in dieser Region an und wird im Verlauf der Signaltransduktion durch bisher unbekannte Mechanismen gespalten und vor proteasomaler Umsetzung geschützt.<sup>141</sup> Die freigesetzten GLI-Proteine akkumulieren in ihrer nicht prozessierten, aktiven Form im Zellkern und induzieren die Expression ihrer Zielgene. Die molekularen Details dieser Aktivierungskaskade sind bisher nur wenig verstanden und Gegenstand aktueller Untersuchungen.<sup>131,141,145</sup> Trotz gewisser Unklarheiten bezüglich des molekularen Verlaufs der Kaskade kommt ihr ein ständig wachsendes Interesse zu, da zum Beispiel die Entstehung von Basalzellkarzinomen und Medullablastoma in direktem Zusammenhang mit einer aberranten Regulation des SHH-Signalweges steht.<sup>131,145</sup> Darüber hinaus verstärken sich die Hinweise, dass dieser Signalweg auch bei anderen Krebsformen eine wesentliche Rolle in der Tumorgenese spielt und somit ein potentiell Ziel zur therapeutischen Intervention darstellt.<sup>138,146-149</sup>

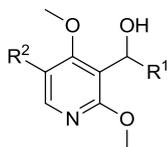
Die gezielte Suche und Identifizierung von niedermolekularen Substanzen, die diese beiden Signalkaskaden modulieren können, ist daher von großer Relevanz und hat bereits interessante Verbindungen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Zielproteinen hervorgebracht.<sup>150-153</sup> Der Einsatz von Hochdurchsatz-Screenings ist hierbei ein unverzichtbares Mittel zur biologischen Untersuchung großer Substanzbibliotheken, das bereits zur Entwicklung der bisher publizierten Verbindungen auf diesem Gebiet maßgeblich beigetragen hat. Aus diesem Grund wurde auch die in dieser Arbeit synthetisierte Substanzkollektion zunächst in einem zellbasierten Screening auf ihre inhibitorischen Eigenschaften bezüglich des kanonischen Wnt-Signalweges hin untersucht. Das eingesetzte Screening-Verfahren basiert auf der Reporter-gen-

Technologie unter Verwendung von transfizierten HEK293-Zellen, wobei die Inhibition der Signalvermittlung durch die Abnahme eines Luciferase-Signals detektiert wird.<sup>154</sup> In unabhängigen Tests wurde der Einfluss jeder Substanz auf die Zellviabilität untersucht, da zytotoxische Substanzen ebenfalls zu einem verminderten Luciferase-Signal führen können. Es wurden nur solche Verbindungen als Treffer gewertet, die keine zytotoxischen Effekte aufwiesen und die Zellviabilität nicht beeinträchtigten. Als Ergebnis konnten 28 Verbindungen mit IC<sub>50</sub>-Werten von 2,2 – 28,8 µM identifiziert werden. Mit Ausnahme der Pyridon-Verbindung **224** (Tab. 4.10) basieren alle anderen potentiellen Inhibitoren auf einem zentralen Dimethoxypyridin-Gerüst und unterscheiden sich somit von den bereits untersuchten neuritogen Verbindungen.

Aufgrund der Identifizierung von mehreren potenten Substanzen, die bereits einen ersten Zusammenhang zwischen Struktur und Aktivität erkennen ließen und nicht in Verbindung mit neuronalem Wachstum standen, wurde eine weitere Untersuchung dieser Verbindungen angestrebt. Das Interesse an diesen Substanzen begründete sich des Weiteren auf ihrer molekularen Struktur, die bisher in keiner Weise mit der Modulation dieses Signalwegs oder bereits bekannten Wnt-Inhibitoren in Verbindung gebracht worden ist. Zur detaillierteren Analyse von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde eine Auswahl von 30 Substanzen zusammengestellt, die auf den identifizierten Wnt-Inhibitoren aus dem Hochdurchsatz-Screening basierte und weitere Verbindungen der Substanzkollektion enthielt. Die IC<sub>50</sub>-Werte dieser ausgewählten Substanzen wurden nachfolgend in einem literaturbekannten, zellbasierten Test unter Verwendung von dreifach transient transfizierten HEK293T-Zellen bestimmt.<sup>155</sup> Die ausgewählten Substanzen mit den ermittelten IC<sub>50</sub>-Werten sind in den Tabellen 4.17 bis 4.19 nach fallender Aktivität aufgelistet. Interessanterweise konnten hierbei potente Wnt-Inhibitoren identifiziert werden, die in dem Hochdurchsatz-Screening als inaktiv klassifiziert worden waren. Beispielsweise wurden für die Verbindungen **120**, **137** und **139** IC<sub>50</sub>-Werte im niedrig mikromolaren Bereich bestimmt. Die Substanzen **142**, **155** und **157** hingegen wiesen auch in diesem Screening niedrig mikromolare IC<sub>50</sub>-Werte auf. Basierend auf diesem Datensatz ließen sich bereits gezieltere Aussagen bezüglich der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen treffen. Allgemein betrachtet besitzen die potentesten Verbindungen mit niedrig mikromolaren IC<sub>50</sub>-Werten elektronenreiche aromatische

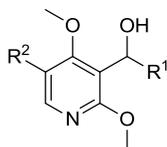
Substituenten für  $R^2$ . Die beiden aktivsten Verbindungen sind durch mono- und dihydroxylierte Phenyl-Einheiten gekennzeichnet. Interessanterweise scheinen die Hydroxyl-Gruppen als Wasserstoffbrückendonoren für eine hohe Aktivität nicht zwingend erforderlich zu sein, da die analogen Strukturen **120**, **137** und **139**, mit *ortho*-Methoxypyridin- oder *ortho*-Methoxyphenyl-Gruppen, ebenfalls niedrige  $IC_{50}$ -Werte aufweisen. Ein wichtiges Merkmal dieser Substituenten scheint des Weiteren die *ortho*-Methoxy-Gruppe zu sein, die durch ihren sterischen Raumbedarf einen größeren Diederwinkel zwischen dem aromatischen Substituenten ( $R^2$ ) und der zentralen Dimethoxypyridin-Einheit induziert. Die Abwesenheit der *ortho*-ständigen Methoxy-Gruppe führte zu einem signifikanten Aktivitätsverlust, wie anhand von Verbindung **138** gezeigt werden konnte und verdeutlicht den positiven Einfluss dieses Substituenten. Die Einführung von elektronenarmen Aromaten, beispielsweise mit Chlorophenyl- oder Fluorophenyl-Substituenten für  $R^2$ , resultierte in deutlich weniger potenten Verbindungen, wobei der gleiche Effekt durch die Einführung der *iso*-Butylpyrazol-Einheit hervorgerufen wird. Ein drastischer Aktivitätsverlust ergab sich durch den Austausch der aromatischen Substituenten gegen Brom. Verbindung **90** ist bereits als wenig aktiv einzuschätzen. Für die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bezüglich des Substituenten  $R^1$  lässt sich ebenfalls ein deutlicher Trend entwickeln. Der Vergleich der Verbindungen **111**, **117**, **143** und **144** mit den Verbindungen **120** und **139** demonstriert die Bedeutung der Phenyl- oder Naphthyl-Einheit für die biologische Aktivität (Tab. 4.17/4.18). Während sich **120** und **139** in ihren  $IC_{50}$ -Werten kaum voneinander unterscheiden, führt der Austausch dieser Strukturelemente gegen gesättigte Alkyl- oder Cycloalkyl-Strukturen zu einem prägnanten Aktivitätsverlust. Interessanterweise lässt sich dieser Effekt noch deutlicher bei der Einführung von Chinolin-Einheiten beobachten. Offensichtlich werden heterocyclische Aromaten an dieser Stelle nicht toleriert. Die Anwesenheit einer hydrophoben aromatischen Struktur scheint somit für die Aktivität der Verbindungen essentiell zu sein, zumal alle potenten Inhibitoren dieses Merkmal aufweisen. Der Einfluss der sekundären Alkohol-Funktion beziehungsweise der Carbonyl-Gruppe, die die Substituenten  $R^1$  mit der zentralen Dimethoxypyridin-Einheit verbinden, scheint für die biologische Aktivität nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Bei dem Vergleich der korrespondierenden Verbindungen aus Tab. 4.17/4.18 und 4.19 ergeben sich in den meisten Fällen nur geringe Unterschiede. Prinzipiell gesehen scheinen die Verbindungen

**Tab. 4.17: Strukturen und IC<sub>50</sub>-Werte der Pyridin-basierten Wnt-Inhibitoren.** Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden in dreifach transient transfizierten HEK293T-Zellen nach einer Inkubationszeit von 22 Stunden basierend auf einem literaturbekanntem Screening ermittelt (n = 3).<sup>155</sup>



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> [μM]
157			2,0 ± 0,6
155			2,5 ± 0,1
120			2,6 ± 0,2
137			3,0 ± 0,8
139			3,7 ± 1,8
123			5,3 ± 1,2
140			5,9 ± 2,3
152			7,2 ± 1,7
156			7,3 ± 3,8
130			7,4 ± 0,6
119			8,2 ± 5,1
129			8,7 ± 2,5
117			8,7 ± 0,2

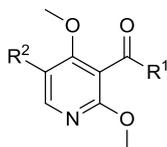
**Tab. 4.18: Strukturen und IC<sub>50</sub>-Werte der Pyridin-basierten Wnt-Inhibitoren.** Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden in dreifach transient transfizierten HEK293T-Zellen nach einer Inkubationszeit von 22 Stunden basierend auf einem literaturbekanntem Screening ermittelt (n = 3).<sup>155</sup>



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> [μM]
111			9,8 ± 3,7
142			9,8 ± 3,2
138			11,6 ± 4,2
135			12,3 ± 5,3
144			13,3 ± 4,4
134			19,3 ± 3,5
90		Br	20,4 ± 1,7
143			21,6 ± 2,3
118			29,7 ± 19,6

mit einer sekundären Alkoholfunktion allerdings etwas aktiver zu sein. Zusammenfassend ergibt sich basierend auf der Analyse der 30 untersuchten Verbindungen, dass die zentrale Dimethoxypyridin-Einheit in Kombination mit einem elektronenreichen aromatischen Substituenten für R<sup>2</sup> und einem hydrophoben aromatischen Substituenten für R<sup>1</sup> als wesentliche Teile des Pharmakophors anzusehen sind. Eine exaktere Eingrenzung des Pharmakophors ließ sich anhand dieser Daten nicht erstellen.

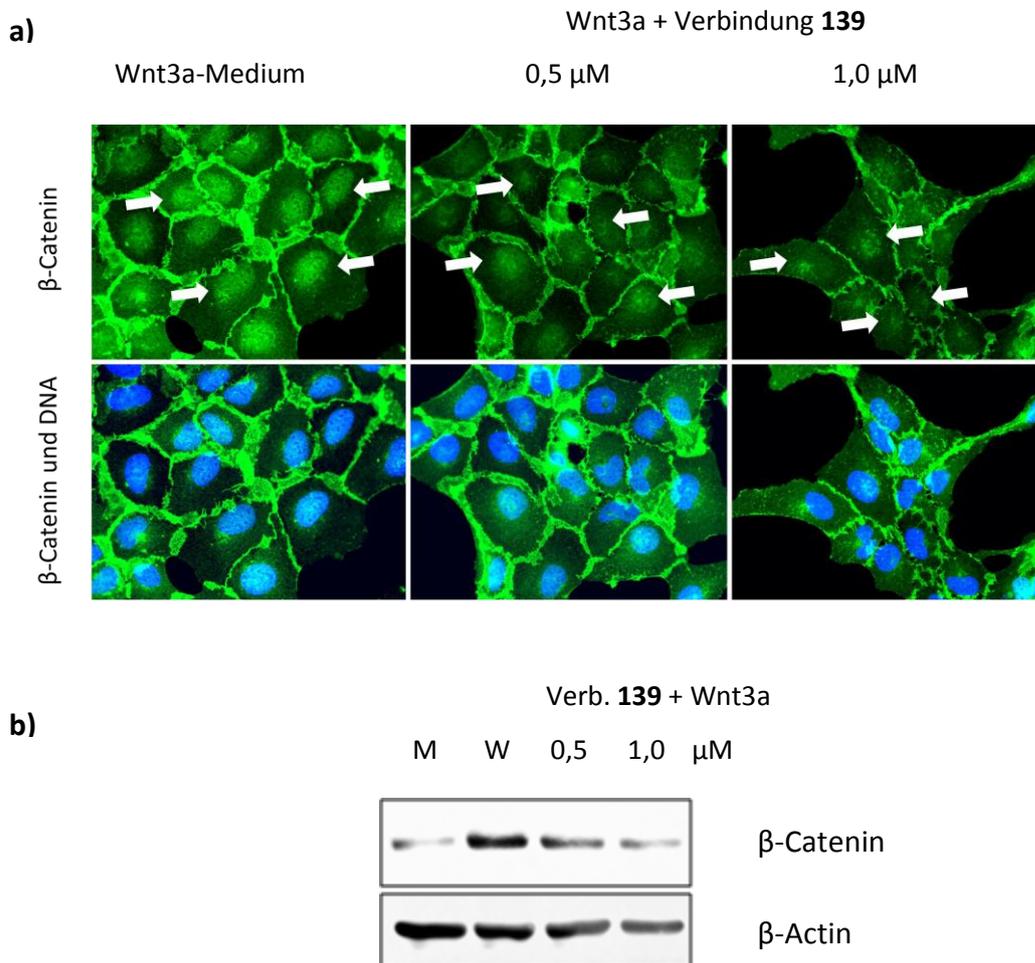
**Tab. 4.19: Strukturen und IC<sub>50</sub>-Werte der Pyridin-basierten Wnt-Inhibitoren.** Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden in dreifach transient transfizierten HEK293T-Zellen nach einer Inkubationszeit von 22 Stunden basierend auf einem literaturbekanntem Screening ermittelt (n = 3).<sup>155</sup>



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>209</b>			2,5 ± 0,9
<b>196</b>			4,2 ± 0,3
<b>198</b>			5,4 ± 0,1
<b>189</b>			7,5 ± 3,3
<b>213</b>			8,5 ± 2,6
<b>203</b>			11,6 ± 0,4
<b>202</b>			15,8 ± 3,1
<b>197</b>			16,2 ± 8,5

Die weiteren biologischen Untersuchungen inklusive der nachfolgenden Zielprotein-Identifikation erfolgten unter Verwendung von Verbindung **139**. Diese Substanz wurde im Verlauf der vorliegenden Arbeit als eine der ersten und auch aktivsten Verbindungen identifiziert und daher für die weiteren Experimente verwendet. Zur Bestätigung ihrer inhibitorischen Funktion auf den kanonischen Wnt-Signalweg wurde die β-Catenin-Lokalisation in der Osteosarkom-Zelllinie U2OS unter Verwendung von immunozytochemischen Methoden in Anwesenheit von **139** untersucht. Die U2OS-Zellen wurden verwendet, da sie aufgrund ihrer Zellgröße für mikroskopische Experimente gut geeignet sind und der kanonische Signalweg in diesen Zellen mit Hilfe von Wnt3a-

haltigem Medium aktiviert werden kann. Aus den Mikroskopie-Aufnahmen ist deutlich zu erkennen, dass die Zugabe von Wnt3a zu einer Lokalisation von  $\beta$ -Catenin in den Zellkern führt (Abb. 4.19).



**Abb. 4.19: Einfluss von Verbindung 139 auf die Lokalisation und den Abbau von  $\beta$ -Catenin in U2OS-Zellen.**  
**a)** Effekt von Verbindung **139** auf die Lokalisation von  $\beta$ -Catenin nach vorheriger Stimulation mit Wnt3a-Medium. Die Zellen wurden nach einer Behandlung für 4 Stunden mit Wnt3a-Medium und **139** mit einem anti- $\beta$ -Catenin-Antikörper (grün) und DAPI zur Visualisierung der DNA (blau) gefärbt. **b)** Immunoblot-Analyse des Gesamt- $\beta$ -Catenin-Gehalts in U2OS-Zellen nach vorheriger Stimulation mit Wnt3a-Medium und Exposition zu Verbindung **139** und Wnt3a-Medium für 4 Stunden. Die Visualisierung von  $\beta$ -Catenin und  $\beta$ -Actin erfolgte durch einen anti- $\beta$ -Catenin- bzw. anti- $\beta$ -Actin-Antikörper in Kombination mit sekundären HRP-gekoppelten Antikörpern. M = normales Medium ohne Wnt3a. W = Wnt3a-enthaltendes Medium.

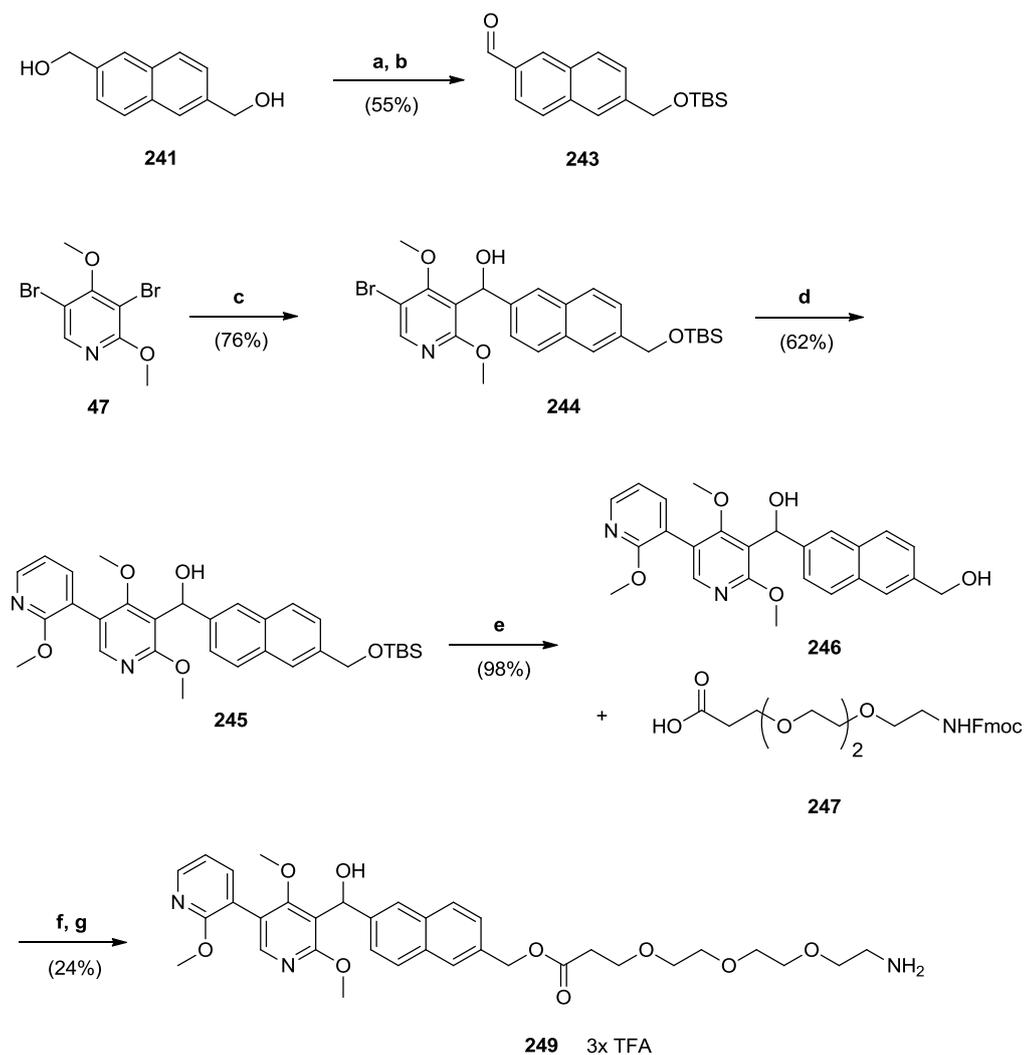
Des Weiteren ist den Aufnahmen zu entnehmen, dass Verbindung **139** bereits bei einer Konzentration von 0,5  $\mu$ M die Lokalisation von  $\beta$ -Catenin in den Zellkern beeinträchtigt und bei 1,0  $\mu$ M diesen Prozess nahezu vollständig inhibiert. Dieser Effekt scheint direkt mit einer Abnahme der Gesamtmenge an  $\beta$ -Catenin nach Behandlung mit **139** in

Verbindung zu stehen. Anhand von *Immunoblot*-Experimenten konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung gleicher Konzentrationen von **139** eine signifikante Erniedrigung des Gesamt- $\beta$ -Catenin-Levels in den Zellen induziert werden konnte (Abb. 4.19b). Offensichtlich wird nicht nur die Lokalisation sondern auch die Stabilität von  $\beta$ -Catenin durch die Substanz beeinflusst. Diese Resultate in Kombination mit dem ermittelten  $IC_{50}$ -Wert dieser Verbindung weisen **139** als einen niedrig mikromolaren Inhibitor des kanonischen Wnt-Signalweges aus.

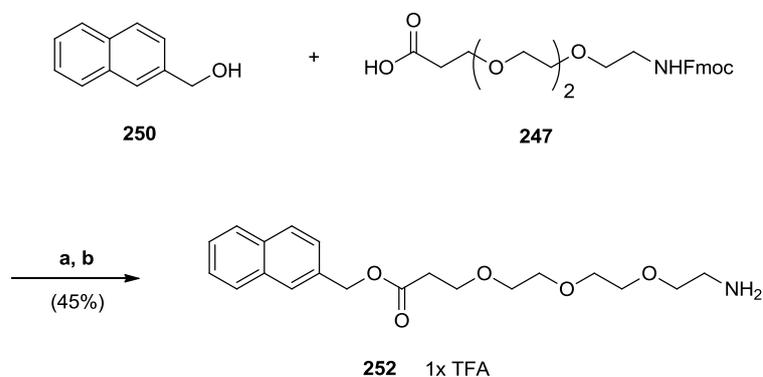
Im Verlauf dieser Arbeit wurde die vollständige Substanzbibliothek ebenfalls in einem zellbasiertem Screening auf ihre modulatorische Eigenschaft bezüglich des Hedgehog-Signalweges untersucht.<sup>127,156</sup> Interessanterweise konnten auch in diesem Screening 29 Verbindungen ermittelt werden, die diesen Signalweg mit  $IC_{50}$ -Werten von 2,8 – 25,1  $\mu$ M inhibieren. Darunter wurde ebenfalls Verbindung **139** als Inhibitor mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $8,9 \pm 1,3 \mu$ M identifiziert. Diese Substanz inhibiert somit den Wnt- als auch den Hedgehog-Signalweg im niedrig mikromolaren Bereich. In Hinblick auf die oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen diesen Signalkaskaden und der Entstehung von Tumoren besitzt Verbindung **139** somit ein interessantes biologisches Aktivitätsprofil. Die Untersuchung der Wirkungsweise dieser Substanz könnte daher zur Auffindung neuer regulatorischer Proteine und weiterer Einblicke in die gegenseitige Regulation der Wnt- und Hedgehog-Signalwege führen.

Die Identifizierung von potentiellen Zielproteinen von Verbindung **139** wurde im Folgenden mit Hilfe von Affinitäts-basierten *Pulldown*-Experimenten durchgeführt. Diese Form der Target-Identifikation beruht auf der Verwendung von aktiven und inaktiven molekularen Affinitätssonden mit anschließendem proteolytischen Verdau von gebundenen Proteinen in Kombination mit massenspektrometrischer Analyse.<sup>157</sup> Das Design der aktiven und inaktiven Affinitätssonde bestimmt hierbei maßgeblich die Qualität und das Resultat der angestrebten Zielproteinidentifikation. Basierend auf den oben hergeleiteten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde deshalb eine Position ermittelt, die die Funktionalisierung von **139** mit einer geeigneten Ankergruppe (Linker) ermöglichte, ohne die biologische Wirkung zu stark einzuschränken. Der *ortho*-Methoxy-pyridin-Substituent ( $R^2$ ) in Kombination mit der zentralen Dimethoxy-pyridin-

Einheit von **139** scheint maßgeblich für die potente Wirkung dieser Verbindung verantwortlich zu sein, weshalb die Modifikation dieser Struktureinheiten vermieden wurde. Zudem ist die Anwesenheit eines aromatischen Substituenten für R<sup>1</sup> essentiell, wobei sowohl Phenyl- als auch Naphthyl-Einheiten toleriert werden. An dieser Position scheint somit eine gewisse Variabilität möglich zu sein, sofern kein vollständiger Austausch gegen Alkyl- oder Cycloalkyl-Strukturen stattfindet. Aus diesen Gründen und synthetischer Zugänglichkeit wurde die Naphthyl-Einheit als mögliche Position zur Funktionalisierung ausgewählt. Die Synthese der aktiven Affinitätssonde erfolgte ausgehend von Dimethoxypyridin **47** durch regioselektive Lithiierung mit *sec*-Butyllithium und anschließender Addition von Aldehyd **243** (Abb. 4.20). Der TBS-geschützte Aldehyd konnte in einer zweistufigen Synthese durch die Umsetzung von **241** mit *tert*-Butylchlorodimethylsilan und nachfolgender Oxidation unter Verwendung von DMP in einer Gesamtausbeute von 55% erhalten werden.<sup>158</sup> Die Suzuki-Miyaura-Kupplung von **244** mit der entsprechenden Boronsäure lieferte Verbindung **245** in moderater Ausbeute, die durch weitere Reaktion mit TBAF in den funktionalisierten Inhibitor **246** überführt werden konnte. Die Wahl eines geeigneten molekularen Abstandhalters (Linker), der die Immobilisierung des Inhibitors an eine Sepharose-Matrix ermöglicht, fiel auf die Triethylenglycol-Einheit. Die strukturellen Eigenschaften dieses Linkers haben sich bereits in vielen *Pulldown*-Experimenten bewährt, da sie im Vergleich zu rein hydrophoben Alkyl-Einheiten die unspezifischen Bindungen von Proteinen minimieren und somit die nachfolgende Proteomanalyse erleichtern.<sup>159,160</sup> Die Einführung des Abstandhalters **247** erfolgte durch Veresterung der primären Hydroxylgruppe von **246** mit Hilfe von DIC und DMAP. Die regioselektive Verknüpfung mit dem Abstandhalter konnte anhand von HMBC-Spektren verifiziert werden, die eine direkte Korrelation zwischen den Protonen der Methylen-Gruppe und dem neu entstandenem Carbonyl-Kohlenstoffatom der Ester-Gruppe zeigten. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde unter Verwendung von Diethylamin in Acetonitril erzielt und lieferte nach Isolierung mittels HPLC die aktive Affinitätssonde **249** in moderater Ausbeute.



**Abb. 4.20: Synthese der aktiven Affinitätssonde 249.** a) TBSCl, Imidazol, THF, 0 °C bis RT; b) DMP, DCM, RT; c) *s*-BuLi, **243**, THF, -78 °C bis RT, d) 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß; e) TBAF, Methanol, THF, 0 °C; f) DIC, DMAP, DCM, 0 °C bis RT; g) DEA, ACN, RT.



**Abb. 4.21: Synthese der Kontrollsonde 252.** a) DIC, DMAP, DCM, 0 °C bis RT; b) DEA, ACN, RT.

Als Kontrollsonde wurde Verbindung **252** in Analogie zu der obigen Synthese dargestellt und in einer Gesamtausbeute von 45% erhalten (Abb. 4.21). Die Wahl einer simplen Naphthyl-Einheit mit Abstandhalter beruht auf der relativ unscharfen Abgrenzung des vermeintlichen Pharmakophors der aktiven Verbindungen.

Die synthetisierten Affinitätssonden und Verbindung **246** wurden bezüglich ihrer inhibitorischen Aktivität auf den Wnt-Signalweg nach dem bereits beschriebenen Testprotokoll in HEK293T-Zellen untersucht.<sup>155</sup> Die aktive Sonde **249** ( $IC_{50} = 4,4 \pm 0,3 \mu\text{M}$ ) und auch der funktionalisierte Inhibitor **246** ( $IC_{50} = 3,8 \pm 1,1 \mu\text{M}$ ) zeigten beide  $IC_{50}$ -Werte im niedrig mikromolaren Bereich, wodurch bestätigt werden konnte, dass die ausgewählte Position zur Einführung eines Abstandhalters zu keinem signifikanten Aktivitätsverlust führte. Für die Kontrollsonde **252** wurde hingegen ein  $IC_{50}$ -Wert von  $17,5 \pm 6,3 \mu\text{M}$  bestimmt. Sie ist daher als weitaus weniger aktiv einzustufen

Die nachfolgenden *Pull-down*-Experimente wurden unter Verwendung von U2OS-Zellysaten durchgeführt, da in diesen Zellen die Aktivität von Verbindung **139** bei Konzentrationen von 0,5 – 1,0  $\mu\text{M}$  durch die vorangegangenen Experimente bestätigt werden konnte. Die durchgeführten *Pull-down*-Experimente erfolgten sowohl ohne Isotopenmarkierung als auch unter Verwendung des SILAC-Protokolls, um eine möglichst eindeutige Quantifizierung der Proteine, die mit der aktiven Sonde beziehungsweise der Kontrollsonde isoliert wurden, zu ermöglichen.<sup>161</sup> In beiden Fällen wurden zunächst die Affinitätssonden **249** und **252** getrennt an die mit NHS voraktivierte Sepharosematrix gebunden. Anschließend erfolgte die Inkubation mit den entsprechenden Zellysaten. Nach mehreren Waschvorgängen der Sepharose-Matrix wurden die gebundenen Proteine durch Hitzebehandlung in SDS-haltigem Puffer von der Matrix eluiert und das Eluat durch die Verwendung von *Stage-Tips* entsalzt. Die nachfolgende massenspektrometrische Identifizierung und relative Quantifizierung der Proteine erfolgte nach tryptischem Verdau der erhaltenen Eluate.

Die Proteine, die nach statistischer Analyse in beiden Ansätzen vermehrt von der aktiven, aber nicht von der Kontrollsonde gebunden wurden, galten als erster Satz potentieller Targets. Durch den Vergleich der markierungsfreien und der SILAC-basierten Experimente

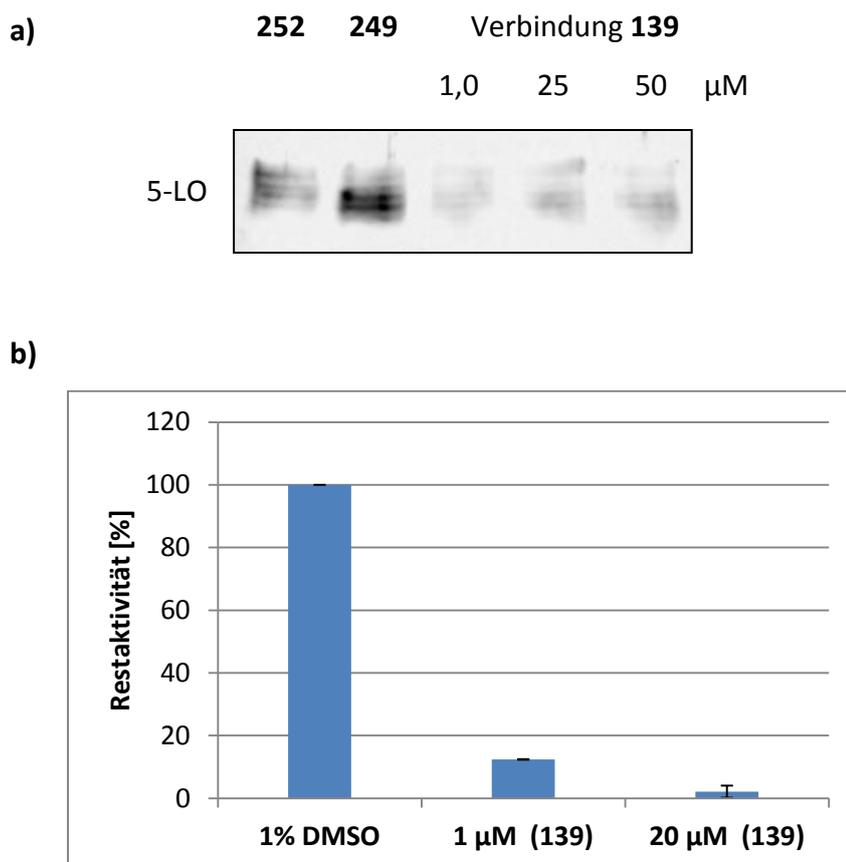
konnte die Anzahl an möglichen Zielproteinen weiter reduziert werden, indem nur solche ausgewählt wurden, die in beiden Ansätzen als signifikant detektiert werden konnten. Die nachfolgende Target-Validierung konzentrierte sich zunächst auf vier Proteine, die bereits in der Literatur hinsichtlich der Regulation des Wnt- und Hedgehog-Signalweges oder in Bezug zur Tumorgenese beschrieben wurden. Protein-Phosphatase 1 (PP1), als eines der identifizierten Proteine, steht in direktem Zusammenhang mit der Modulation des Zersetzungskomplexes des kanonischen Wnt-Signalweges. Die Inhibition dieser Phosphatase führt nachweislich zu einer erhöhten Phosphorylierung von Axin, wodurch eine stärkere Bindung von GSK3 $\beta$  an dieses Gerüstprotein induziert wird, was eine erhöhte Aktivität des Zersetzungskomplexes zur Folge hat.<sup>162</sup> Dieser Zusammenhang könnte unter anderem die Wirkung von **139** als potentieller Phosphatase-Inhibitor erklären. Aus diesem Grund wurde die Enzymaktivität von PP1 in Gegenwart verschiedener Konzentrationen von **139** in einem colorimetrischen *in vitro* Test untersucht. In einem Konzentrationsbereich von 0,2 – 50  $\mu$ M der Verbindung **139** konnte keine Inhibition von PP1 unter den gewählten Testbedingungen detektiert werden (Anhang, Kap. 8.1.1). Dieses Enzym wurde daher als direktes Zielprotein von **139** nicht weiterverfolgt, obwohl dieser Befund PP1 als vermeintliches Target nicht vollständig ausschließt.

Als zweites potentielles Zielprotein wurde die Palmitoyl-Proteinthioesterase 1 (PPT1) untersucht. Dieses lysosomale Enzym spaltet selektiv Thioesterbindungen von lipidierten Proteinen unter Freisetzung der entsprechenden Fettsäuren.<sup>163</sup> Posttranslationale Lipid-Modifikationen sind essentielle Voraussetzungen für die Eigenschaften und die Aktivität von Wnt- und Hedgehog-Proteinen.<sup>164-166</sup> Die Inhibition dieser Modifikation führt bei beiden Morphogen-Klassen bekanntermaßen zu einem deutlichen Verlust ihrer Aktivität.<sup>166,167</sup> Der Einfluss von **139** auf die Aktivität von PPT1 wurde deshalb in einem Zellsat-basierten Fluoreszenztest ermittelt.<sup>168</sup> Verbindung **139** zeigte auch hier in einem Konzentrationsbereich von 0,8 – 100  $\mu$ M keinen Einfluss auf die Aktivität von PPT1, weshalb dieses Enzym als potentielles Zielprotein von **139** nicht weiter untersucht wurde (Anhang, Kap. 8.1.2).

Die Identifizierung der Deoxycytidinkinase (DCK) in beiden *Pulldown*-Experimenten konnte in keinen direkten Zusammenhang mit der Inhibition des Wnt- und Hedgehog-Signalweges gebracht werden. Die biologische Funktion dieser Kinase liegt hauptsächlich in der Phosphorylierung von Desoxyribonucleosiden, weshalb ihr eine wichtige Rolle in dem *Salvage-Pathway* der Nucleotidbiosynthese zukommt.<sup>169</sup> Des Weiteren ist bekannt, dass DCK für die Entwicklung von T- und B-Zellen essentiell ist und durch Inaktivierung von Cdk1 den G2/M-Kontrollpunkt nach DNA-Schädigung aktiviert.<sup>170,171</sup> Zum Ausschluss einer potentiellen Modulation der Kinaseaktivität wurde die Inhibition der DCK durch die aktive Affinitätssonde **249** und Verbindung **139** bei einer Konzentration von 5  $\mu$ M von der Firma *NovoCIB* (Lyon, Frankreich) untersucht. Auch in diesem Fall konnte keine direkte Beeinträchtigung der Enzymaktivität festgestellt werden, da bei der verwendeten Konzentration die Restaktivität der DCK noch 90% (**139**) beziehungsweise 88% (**249**) betrug (Anhang, Kap. 8.1.3). Obwohl dieses Resultat die Deoxycytidinkinase nicht zweifelsfrei als mögliches Target ausschließt, erfolgten aufgrund der biochemischen Bedeutung dieser Kinase und der bisher nicht bekannten Verbindung zum Wnt-Signalweg keine weiteren Experimente zur Validierung dieses Proteins.

Als letztes potentielles Zielprotein wurde die Arachidonat-5-Lipoxygenase (5-LO) untersucht, die ebenfalls mit einer hohen statistischen Signifikanz in den *Pulldown*-Experimenten identifiziert werden konnte. Dieses Protein ist ein wichtiges Enzym der Arachidonsäure-Kaskade und katalysiert die beiden initialen Prozesse zur Bildung von Leukotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>).<sup>172</sup> 5-LO und ihre Enzymprodukte stehen in direktem Zusammenhang mit Asthma und werden mittlerweile als wichtige Mediatoren der Artherosklerose angesehen.<sup>173</sup> Darüber hinaus kommt den Leukotrienen und 5-LO in den letzten Jahren ein besonderes Interesse in Hinsicht auf die Entstehung von Pankreas-, Prostata- und Kolonkarzinomen zu.<sup>174-178</sup> Es konnte bereits gezeigt werden, dass Leukotrien D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) die Transkription von  $\beta$ -Catenin-abhängigen Zielgenen und die Proliferation von Krebszellen induzieren kann und daher eine unmittelbare Verbindung zum Wnt-Signalweg existiert.<sup>179,180</sup> Aufgrund dieser Kenntnisse besteht ein begründeter Verdacht, dass die Inhibition dieses Enzyms als potentieller Wirkmechanismus in Betracht zu ziehen ist. Zur Verifizierung der selektiven Bindung von 5-LO an die aktive Affinitätssonde wurden zunächst Kompetitions-Experimente mit dem unmodifizierten Inhibitor **139** und der

immobilisierten Sonde **249** durchgeführt. Mit Hilfe von *Immunoblot*-Analysen wurde die affinitätschromatographische Bindung des Proteins an die Sonde **249** in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an **139** verfolgt. Wie in Abb. 4.22 zu erkennen ist, wird die Bindung von 5-LO an die aktive Affinitätssonde durch Verbindung **139** bereits bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  kompetiert. Weiterhin ist Abb. 4.22 zu entnehmen, dass 5-LO nur mit geringer Affinität an die Kontrollsonde **252** bindet und daher mit den Ergebnissen der *Pulldown*-Experimente in Einklang steht. Dieses Experiment untermauert die Bindung von 5-LO an die aktive Sonde und bestätigt dieses Protein als potentiell Zielprotein. Des Weiteren wurde der Einfluss von Verbindung **139** auf die Bildung von Leukotrienen in PMNL-Zellen untersucht, die nachweislich ein hohes Expressionslevel an 5-LO aufweisen. Hierzu wurden die PMNL-Zellen 10 Minuten lang mit Verbindung **139** inkubiert und nachfolgend mit Arachidonsäure und dem Ionophor A23187 behandelt, um die Bildung von Leukotrienen zu induzieren. Anschließend wurden die gebildeten Leukotriene extrahiert und mit Hilfe einer analytischen HPLC im Vergleich zu einem internen Standard analysiert und quantifiziert.<sup>181</sup> Die Inhibition der Leukotrienbildung wird nachfolgend in Prozent im Vergleich zu DMSO als Kontrolle angegeben. Aus Abb. 4.22 geht eindeutig hervor, dass Verbindung **139** die Bildung von Leukotrienen deutlich reduziert und bei einer Konzentration von 20  $\mu\text{M}$  die Enzymaktivität nahezu vollständig inhibiert ist. Dieses Ergebnis in Kombination mit den oben beschriebenen Kompetitions-Experimenten deutet darauf hin, dass 5-LO als valides Zielprotein von Verbindung **139** anzusehen ist. Die Bestimmung des  $\text{IC}_{50}$ -Wertes für **139** unter Verwendung der isolierten Lipoxygenase steht noch aus und konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr ermittelt werden.



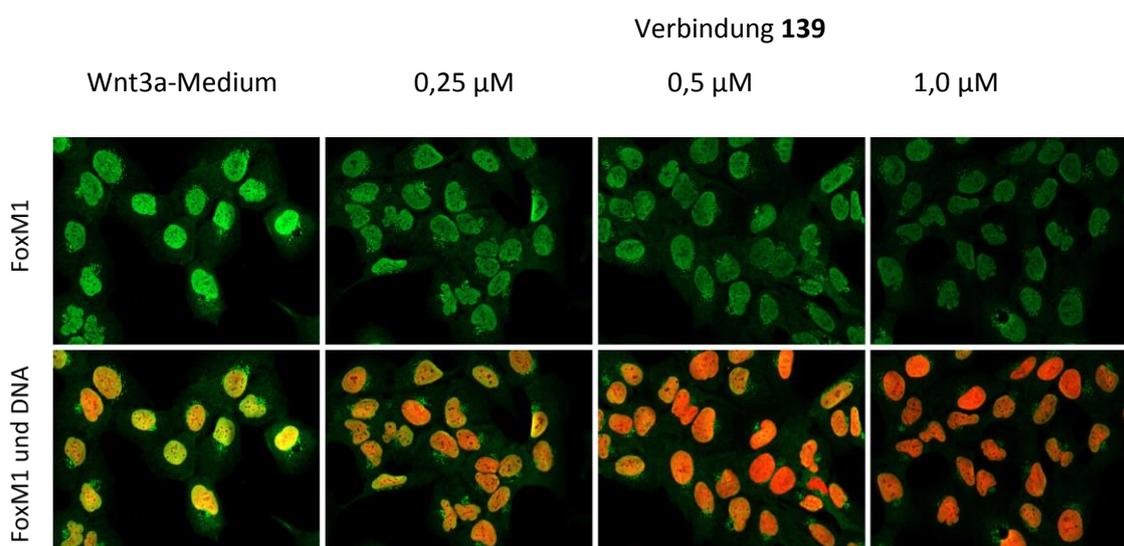
**Abb. 4.22: Untersuchung von 5-LO als Zielprotein von Verbindung 139.** a) Immunoblot-Analyse der mittels Affinitätschromatographie isolierten 5-LO in An- und Abwesenheit von **139** und unter Verwendung der Sonden **249** und **252**. Die Visualisierung erfolgte durch einen 5-LO spezifischen Antikörper in Kombination mit einem sekundärem HRP-gekoppelten Antikörper; b) Zelluläre 5-LO-Aktivität bei verschiedenen Konzentrationen an **139**. Dargestellt ist die Restaktivität der 5-LO basierend auf der HPLC-vermittelten Analyse der 5-LO-Produktbildung (n = 2).<sup>181</sup>

Die Identifizierung von 5-LO als direktes Zielprotein von **139** wirft somit die Frage auf, inwiefern die Inhibition dieses Enzyms mit der Inhibition des Wnt- und Hedgehog-Signalweges korreliert. Wie oben bereits beschrieben wurde, ist die Aktivierung der kanonischen Wnt-Signalkaskade durch  $\text{LTD}_4$ , inklusive der  $\beta$ -Catenin-abhängigen Expression von Zielgenen, mittlerweile bestätigt.<sup>179,180</sup> Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass 5-LO die Expression von  $\beta$ -Catenin in leukämischen Stammzellen reguliert und der bekannte 5-LO-Inhibitor Zileuton das Überleben von CML Mäusen durch die selektive Unterdrückung von leukämischen Stammzellen signifikant erhöhen kann.<sup>182,183</sup> Diese Zusammenhänge stehen in Einklang mit den hier aufgeführten Experimenten und unterstützen die Hypothese, dass die Modulation von 5-LO und/oder ihrer

Enzymprodukte einen Einfluss auf die Wnt-Signaltransduktion ausüben können. Interessanterweise wurde bereits auch eine Verbindung zwischen den Leukotrienen und dem Hedgehog-Signalweg identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass Leukotriene in einem Transkriptions-unabhängigen Signalweg nach vorheriger Stimulation durch SHH für eine zytoskeletale Reorganisation und Migration der Zellen verantwortlich sind und diese Prozesse durch Inhibition der 5-LO beeinflusst werden können.<sup>184</sup> Diese Beobachtung verknüpft zwar die Bildung von Leukotrienen mit der Aktivierung der Hedgehog-Signalkaskade, aber sie erklärt nicht die Inhibition dieses Signalweges durch Verbindung **139** in dem durchgeführten Hochdurchsatz-Screening. Das verwendete Screening-Protokoll basiert auf der Expression alkalischer Phosphatase und nachfolgender Bildung und Detektion eines lumineszenten Enzym-Produktes in C3H10T1/2 Zellen, wodurch dieser Prozess als Transkriptions-abhängig klassifiziert werden muss.<sup>127,185</sup> Aus diesem Grund kann die ermittelte Hedgehog-Inhibition durch **139**, basierend auf der bisher bekannten Literatur, nicht ausschließlich aufgrund einer Modulation der Lipoxygenase-Aktivität erklärt werden. An dieser Stelle kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die Inhibition der 5-LO keinen Einfluss auf das Ergebnis des Hedgehog-Screenings besitzt. Dieser Punkt wird durch die Tatsache erhärtet, dass der bekannte 5-LO-Inhibitor CJ-13610 in dem Hedgehog-Screening ( $IC_{50} = 9,3 \pm 0,3 \mu M$ ) als auch in dem Wnt-Screening ( $IC_{50} = 11,2 \pm 1,7 \mu M$ ) ebenfalls als Inhibitor identifiziert wurde und diese Werte in der gleichen Größenordnung liegen wie die von **139**.<sup>186</sup> Dieses Resultat bestätigt somit die Wirkungsweise und die Aktivität von Verbindung **139** in den verwendeten Screening-Formaten. Die genauen Hintergründe und der Wirkungsmechanismus der Leukotriene auf den Hedgehog-Signalweg, inklusive der Verbindung zur Arachidonsäure-Kaskade, sind jedoch bisher nicht im Detail geklärt.<sup>184</sup> Es kann somit nur spekuliert werden, inwiefern die Inhibition der 5-LO eine Beeinträchtigung der Transkriptions-abhängigen Kaskade hervorrufen kann.

Des Weiteren könnte die duale Inhibition der Wnt- und Hedgehog-Signalwege durch Substanz **139** auf einer molekularen Verknüpfung der Signalwege untereinander (*Cross talk*) oder einem weiteren gemeinsamen Zielprotein beruhen, das unter Umständen direkt oder indirekt durch die 5-LO-Inhibitor beeinflusst wird. Erste Hinweise einer direkten Verknüpfung beider Signalwege sind bereits beschrieben, wodurch Wnt-Signale

die Expression von Gli3 beeinflussen können und IHH antagonistische Wirkung auf den Wnt-Signalweg ausübt.<sup>187,188</sup> Diese Erkenntnisse stehen jedoch in keinem Zusammenhang mit der beobachteten dualen Inhibition durch Verbindung **139**. Eine ausgiebige Literaturrecherche führte zu dem Transkriptionsfaktor FoxM1 als potentielle Verbindung beider Signalwege. Dieses Protein ist ein Zielgen des Hedgehog-Signalweges und reguliert die Proliferation und Differenzierung von Zellen sowie die Progression des Zellzyklus.<sup>189</sup> FoxM1 ist bereits in vielen Fällen mit der Aktivierung der Hedgehog-Signalkaskade und Entstehung von verschiedenen Krebsarten in Verbindung gebracht worden.<sup>146,190-192</sup> Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass dieser Transkriptionsfaktor für die Translokation von  $\beta$ -Catenin in den Zellkern verantwortlich ist und im Komplex mit weiteren Transkriptionsfaktoren die Expression von Wnt-Zielgenen vermittelt.<sup>193-195</sup> Sofern die Modulation von FoxM1 eine Verbindung zwischen dem Wnt- und Hedgehog-Signalweg darstellt und einen möglichen Erklärungsansatz für die duale Inhibition beider Signalkaskaden liefert, sollte **139** einen Einfluss auf diesen Transkriptionsfaktor zeigen und beispielsweise eine verminderte Kernlokalisierung von FoxM1 induzieren. Zur Untersuchung dieser Hypothese wurde die Lokalisation von FoxM1 in Wnt3a-aktivierten U2OS-Zellen unter Verwendung einer immunohistochemischen Markierung verfolgt (Abb. 4.23).



**Abb. 4.23: Modulation der FoxM1-Stabilität in U2OS-Zellen durch Verbindung 139 bei verschiedenen Konzentrationen.** Die immunocytochemischen Markierungen von FoxM1 und DNA erfolgten nach einer Inkubationszeit von 4 Stunden mit **139** durch einen anti-FoxM1-Antikörper in Kombination mit einem FITC-gekoppelten sekundären Antikörper (grün) beziehungsweise DAPI (rot).

Aus den mikroskopischen Aufnahmen ist deutlich zu erkennen, dass Verbindung **139** bereits in submikromolaren Konzentrationen die Kernlokalisierung von FoxM1 unterbinden kann. Dieser Effekt scheint mit einem induzierten Abbau von FoxM1 durch Verbindung **139** zusammen zu hängen, wie es bereits oben für  $\beta$ -Catenin gezeigt werden konnte (Abb. 4.19). Dieses initiale Ergebnis steht somit in Einklang mit der oben beschriebenen Literatur und erweitert den potentiellen Wirkungsmechanismus von **139**. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse kann jedoch keine eindeutige Aussage getroffen werden, inwiefern **139** die duale Inhibition der Wnt- und Hedgehog-Kaskaden durch die Modulation von FoxM1 beeinflusst und in welcher Korrelation diese Beobachtung mit der Inhibition der 5-LO steht. Des Weiteren bleibt unklar, inwieweit **139** den Abbau von  $\beta$ -Catenin und FoxM1 aktiv induziert und somit eine Lokalisation dieser Proteine in den Zellkern verhindert. Die genaue Klärung dieser Fragen bedarf zusätzlicher Experimente, in denen zum Beispiel die Zellzyklus-abhängige Regulation von  $\beta$ -Catenin und FoxM1 in Gegenwart von **139** untersucht wird. Des Weiteren muss geklärt werden, inwiefern Verbindung **139** den Abbau der beiden Proteine induziert und somit eine Inhibition beider Signalwege bewirken kann. In dieser Hinsicht ist die Funktion von **139** als Proteasom-Inhibitor zu untersuchen, da mittlerweile gezeigt werden konnte, dass bekannte Proteasom-Inhibitoren, wie beispielsweise Bortezomib und MG132, die transkriptionale Aktivität und Expression von FoxM1 inhibieren können.<sup>196</sup> Darüber hinaus empfehlen sich *Knock-down*-Experimente von 5-LO durch RNAi-basierte Techniken mit nachfolgender Analyse der Expressionslevel von  $\beta$ -Catenin und FoxM1. Diese Experimente könnten Aufschluss über eine potentielle Verbindung zwischen der bestätigten Inhibition von 5-LO und der Beeinflussung der beiden Proteine liefern. Diese Beziehung ist bisher nicht in der Literatur beschrieben und könnte zum wesentlichen Verständnis des Wirkmechanismus von **139** beitragen.

Als gesichertes Ergebnis kann zu diesem Zeitpunkt die Identifizierung der 5-LO als wesentliches Zielprotein von Verbindung **139** genannt werden. Die Inhibition dieses Enzyms durch eine niedermolekulare Substanz mit gleichzeitiger Inhibition der Wnt- und Hedgehog-Kaskade ist bisher nicht in der Literatur beschrieben und verleiht **139** somit ein interessantes Wirkungsprofil. Seit mehreren Jahren wird die 5-Lipoxygenase als mögliches Zielprotein zur Behandlung verschiedener Krebsarten diskutiert.<sup>197,198</sup> Mehrere

kommerziell erhältliche 5-LO-Inhibitoren sind mittlerweile auf ihre antiproliferativen Effekte untersucht worden, allerdings konnten diese Substanzen aufgrund von unspezifischen Nebeneffekten nicht überzeugen.<sup>198</sup> Verbindung **139** vereint die Inhibition der 5-LO mit der Blockade der Tumor-relevanten Wnt- und Hedgehog-Signalwege und könnte daher als ein neuer Ausgangspunkt für die Entwicklung potentieller Anti-Tumorwirkstoffe dienen. Dieser Punkt wird durch die Beobachtung erhärtet, dass **139** in einem bisher unverstandenen Prozess die Stabilität von FoxM1 zu beeinflussen scheint. Die pharmakologische Modulation dieses Transkriptionsfaktors mit Hilfe niedermolekularer Verbindungen gilt als ein richtungsweisender Ansatz für zukünftige Krebstherapien.<sup>189,199,200</sup> Bisher wurden nur die oben erwähnten Proteasom-Inhibitoren sowie Thiostrepton und Siomycin A als potente FoxM1 Modulatoren beschrieben, wobei Thiostrepton und Siomycin A aufgrund ihrer chemischen Struktur nur geringen Wirkstoffcharakter aufweisen. Aus diesem Grund kommt Verbindung **139** als niedermolekulare Verbindung ein zusätzliches Interesse als potentieller Modulator von FoxM1 zu, wobei weitere Experimente zur Untersuchung der Wirkungsweise noch folgen müssen.

## 4.2 Synthese und biologische Untersuchung einer Iridoid-inspirierten Substanzkollektion

### 4.2.1 Synthese einer Iridoid-inspirierten Substanzkollektion

(Die nachfolgend aufgeführten Kristallstrukturen wurden von Dr. Jonathan O. Bauer im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Strohmann gelöst)

Die literaturbekannten Totalsynthesen von ausgesuchten Iridoiden umfassen in vielen Fällen Reaktionssequenzen, die mehr als sieben Reaktionsschritte enthalten oder nur bedingt für die Generierung einer kleinen Substanzkollektion geeignet sind.<sup>201-204</sup> Aus diesem Grund sollte zunächst eine effiziente Syntheseroute für das Hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-1(3*H*)-on-Gerüst **253** entwickelt werden, die die Einführung verschiedener Substituenten und eine nachfolgende Veresterung von Hydroxyl-Funktionen ermöglichte (Abb. 4.24). Aus retrosynthetischen Betrachtungen geht hervor, dass der Aufbau des *cis*-annelierten Bicyclus und die Generierung der *cis*-Dihydroxy-Einheit strategische Strukturelemente darstellen. Der annelierte Cyclopentan-Ring lässt sich retrosynthetisch durch eine Pinacol-Transformation auf die entsprechende Diketon-Verbindung **254** zurückführen, die sich wiederum durch eine Michael-Addition an ein  $\beta$ -Keto-lacton **255** herleiten lässt. Die Lacton-Struktur **255** sollte durch die Reaktion eines  $\beta$ -Ketoesters mit Ketonen oder Aldehyden zugänglich sein.

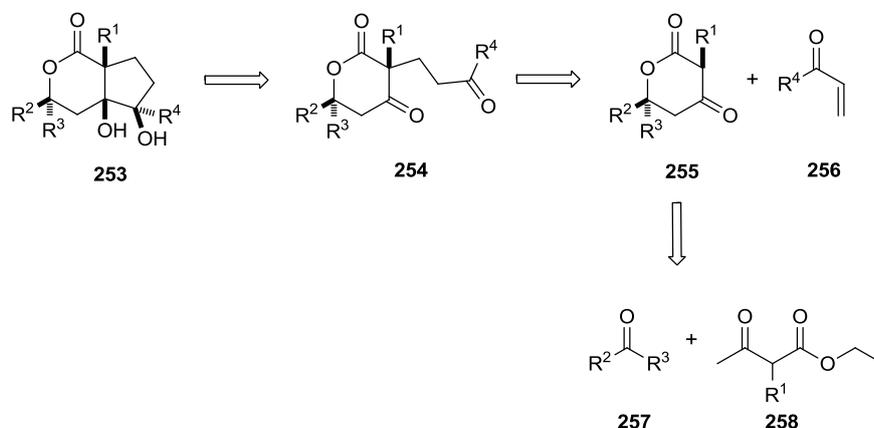
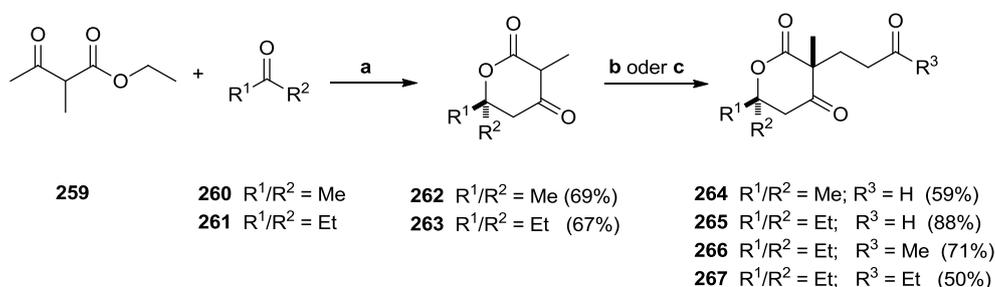


Abb. 4.24: Retrosynthetische Analyse des Hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-1(3*H*)-on-Gerüsts.

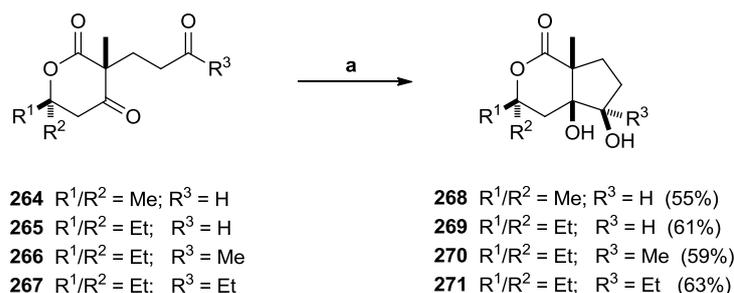
Die Darstellung der  $\delta$ -Valerolacton-Struktur **255** konnte basierend auf einer literaturbekannten Synthese in modifizierter Form erfolgen.<sup>205</sup> Unter Verwendung von Lithiumdiisopropylamid als Base, wurde zunächst aus dem  $\beta$ -Ketoester **259** das Dianion generiert, das unter terminaler Addition eines Ketons und nachfolgender wässriger Aufarbeitung die  $\beta$ -Ketolactone **262** und **263** in guter Ausbeute lieferte (Abb. 4.25). Laut Literatur lassen sich für diese Reaktion ebenfalls unsymmetrische Ketone oder auch Aldehyde einsetzen. Aufgrund der Tatsache, dass sich im weiteren Verlauf der Synthese diastereomere Gemische bilden könnten, wurden zunächst nur symmetrische Ketone eingesetzt. Die Michael-Addition mit den Ketolactonen **262** und **263** wurde unter Verwendung von Acrolein, Methylvinylketon und Ethylvinylketon untersucht (Abb. 4.25).



**Abb. 4.25: Eduktsynthese für die Pinakol-Reaktion. a)** LDA, THF, 0 °C bis RT; **b)** Acrolein, ACN, RT; **c)** Methylvinylketon oder Ethylvinylketon, Et<sub>3</sub>N, ACN, RT.

In Analogie zu literaturbekannten Synthesen konnte die Reaktion mit den Vinylketonen unter Zusatz von katalytischen Mengen Triethylamin in moderaten bis guten Ausbeuten erfolgen.<sup>206</sup> Die Acrolein-Addition wurde hingegen ohne Zusatz katalytischer Mengen Base oder Säure durchgeführt (Abb. 4.25).<sup>207,208</sup> Die Verwendung von Triethylamin zeigte hier keine effizientere Umsetzung, sondern erhöhte nur die Anzahl an Nebenprodukten. Die Verwendung von  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Ketolactonen ermöglicht die Einführung von verschiedenen Substituenten an der  $\alpha$ -Position und ist außerdem strategisch wertvoll. Zum einen verhindert der  $\alpha$ -Substituent eine doppelte Michael-Addition, was die Verwendung eines Überschusses der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen in der Reaktion gestattet und somit die Ausbeuten erhöht. Zum anderen fixiert er bereits ein Stereozentrum des Bicyclus und verhindert in den Verbindungen **264 - 267** die Enolisierung der  $\beta$ -Keto-Funktion, die sich für die nachfolgende Pinakol-Reaktion nachteilig auswirken könnte. Die intramolekulare Pinakol-Reaktion stellt für die hier

entwickelte Synthesesequenz die zentrale Transformation dar. Die Herausforderungen an diese Cyclisierung bestehen in der selektiven Bildung des *cis*-annelierten Bicyclus und in der diastereoselektiven Einführung der Pinakol-Einheit. Aufgrund dieser Anforderungen wurde Samariumdiiodid als Reagenz gewählt, da es bereits in vielen Beispielen von cyclisierenden Pinakol-Reaktionen gute Ausbeuten und hohe Diastereoselektivitäten lieferte.<sup>209-212</sup> Das Samariumdiiodid wurde für die folgenden Reaktionen *in situ* aus Samarium-Pulver und Diiodmethan in Tetrahydrofuran hergestellt. Die Umsetzung der Edukte erfolgte in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur ohne den Zusatz von Protonenquellen oder HMPA.<sup>213</sup> Die isolierten Produkte konnten in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden und zeigten in allen Fällen nur einen Signalsatz im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum, was auf eine diastereoselektive Umsetzung der Edukte hinweist (Abb. 4.26).



**Abb. 4.26: Samarium(II)-iodid-basierte Pinakol-Cyclisierung. a)** Sm, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, THF, RT.

Die erfolgte Cyclisierung unter Ausbildung der Pinakol-Einheit wurde mit Hilfe von 1D- und 2D-NMR-Experimenten untersucht und soll anhand von Verbindung **268** kurz erläutert werden. Aus spektroskopischer Sicht erwartet man für die erfolgreiche Umsetzung von **264** zu **268** im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, neben den Protonensignalen für die Hydroxyl-Gruppen, ein neues Multiplett, das drei charakteristische <sup>3</sup>J-Kopplungen im HMBC-Spektrum zu den Atomen an C3 (43.70 ppm), C5 (49.42 ppm) und C9 (36.65 ppm) aufweist (Abb. 4.28). Das aufgenommene <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in deuteriertem Chloroform zeigt deutlich die Bildung eines verbreiterten Signals (2.62 ppm) für die austauschbaren Protonen der Hydroxyl-Gruppen und darüber hinaus ein Multiplett, das mit der erwarteten Verschiebung (3.82 ppm) für das Proton an C7 übereinstimmt (Abb. 4.27/4.28, blaue Markierung).

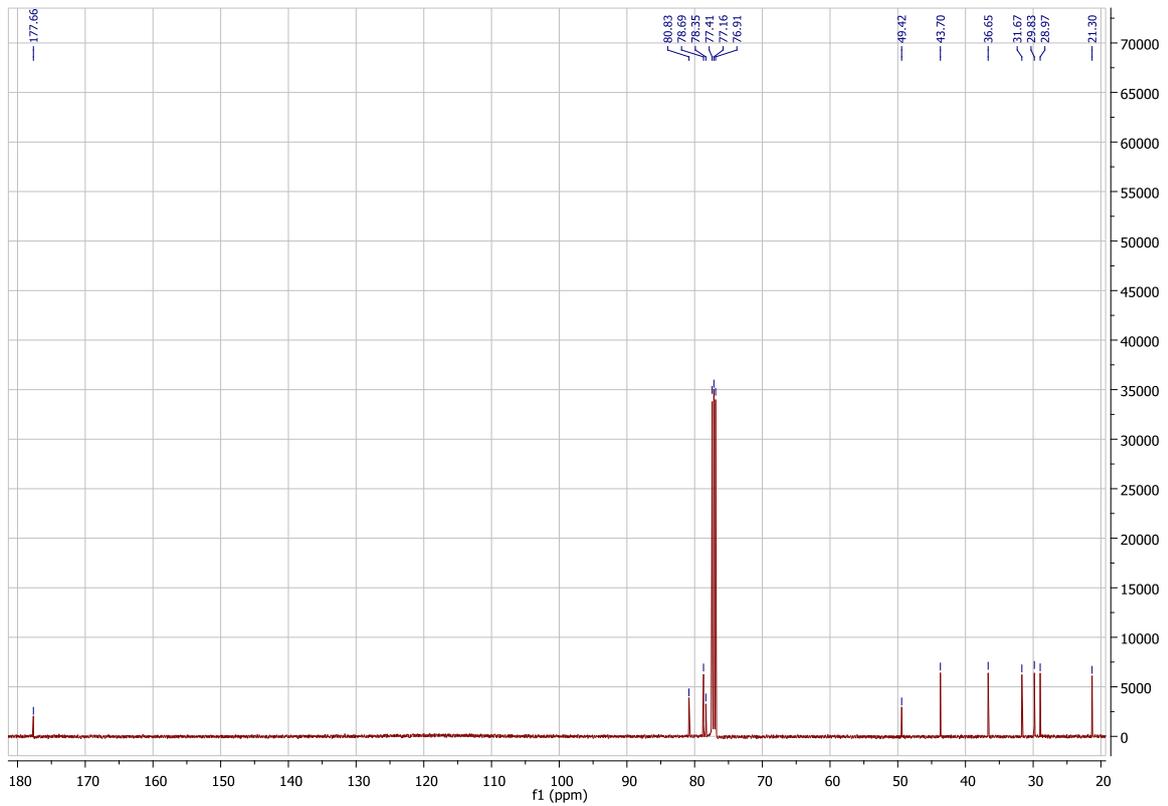
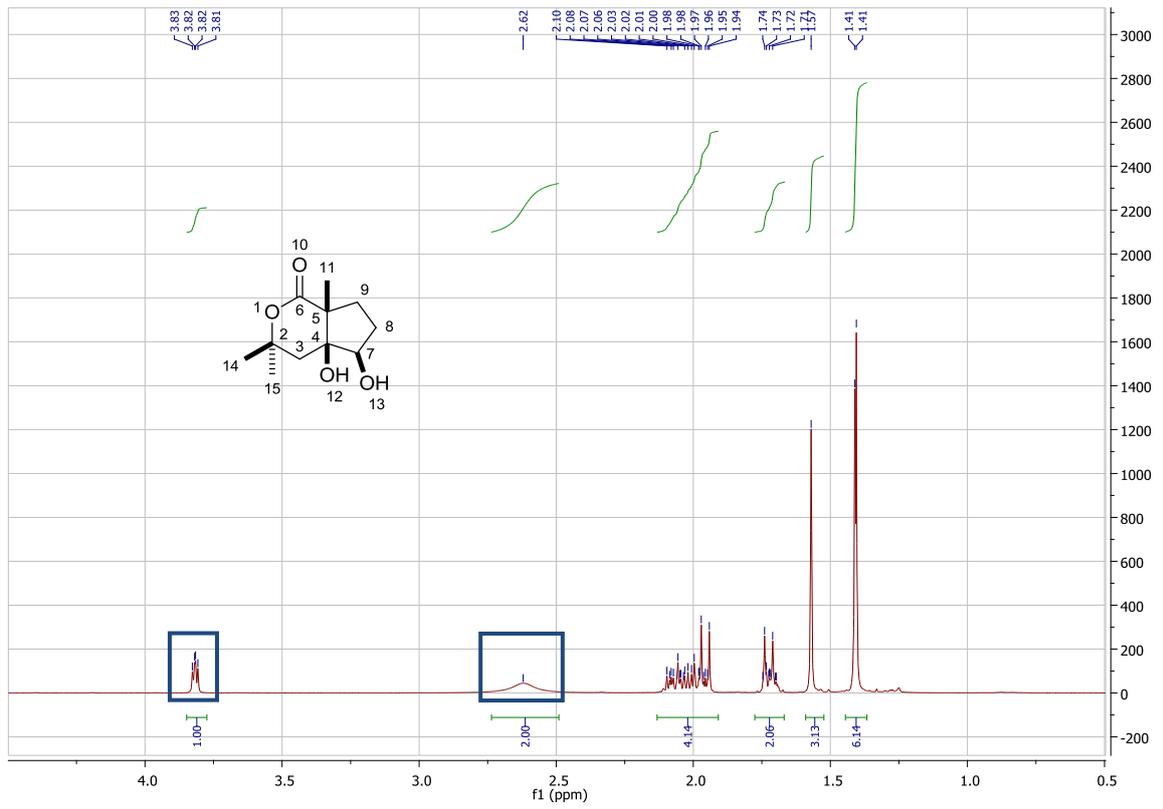


Abb. 4.27: <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 268. Aufgenommen in CDCl<sub>3</sub>.

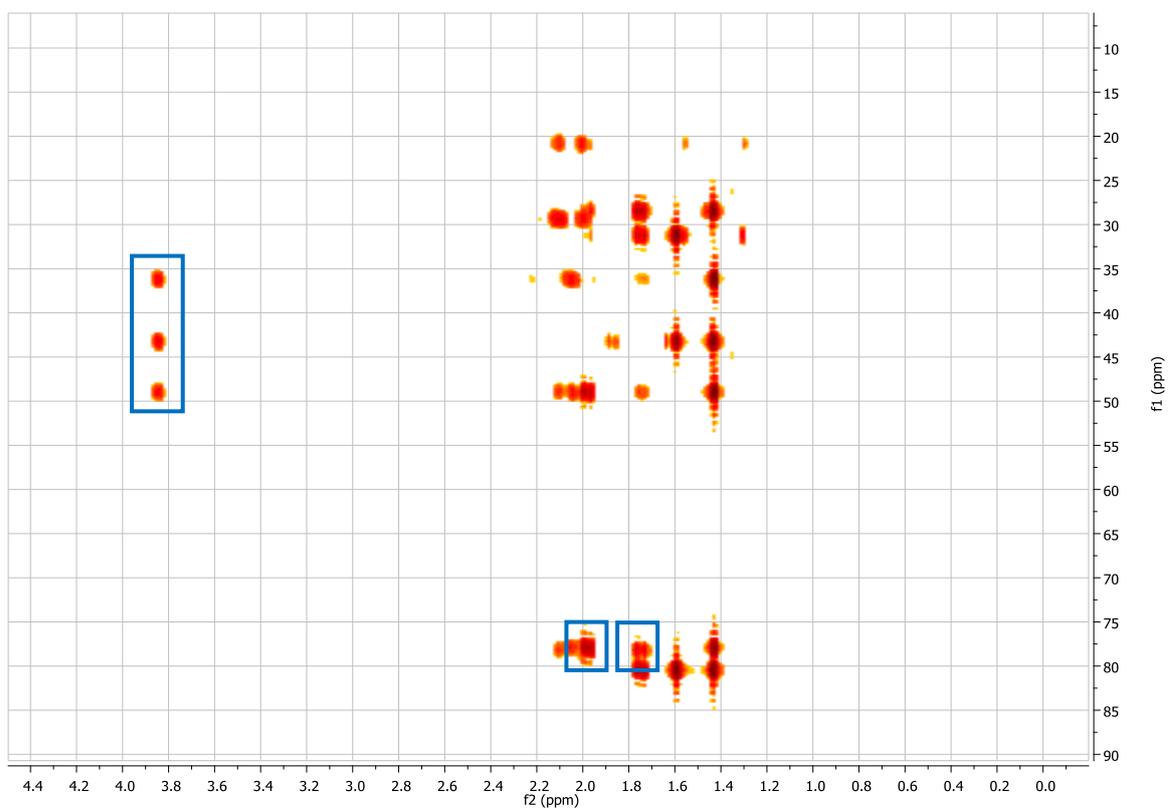
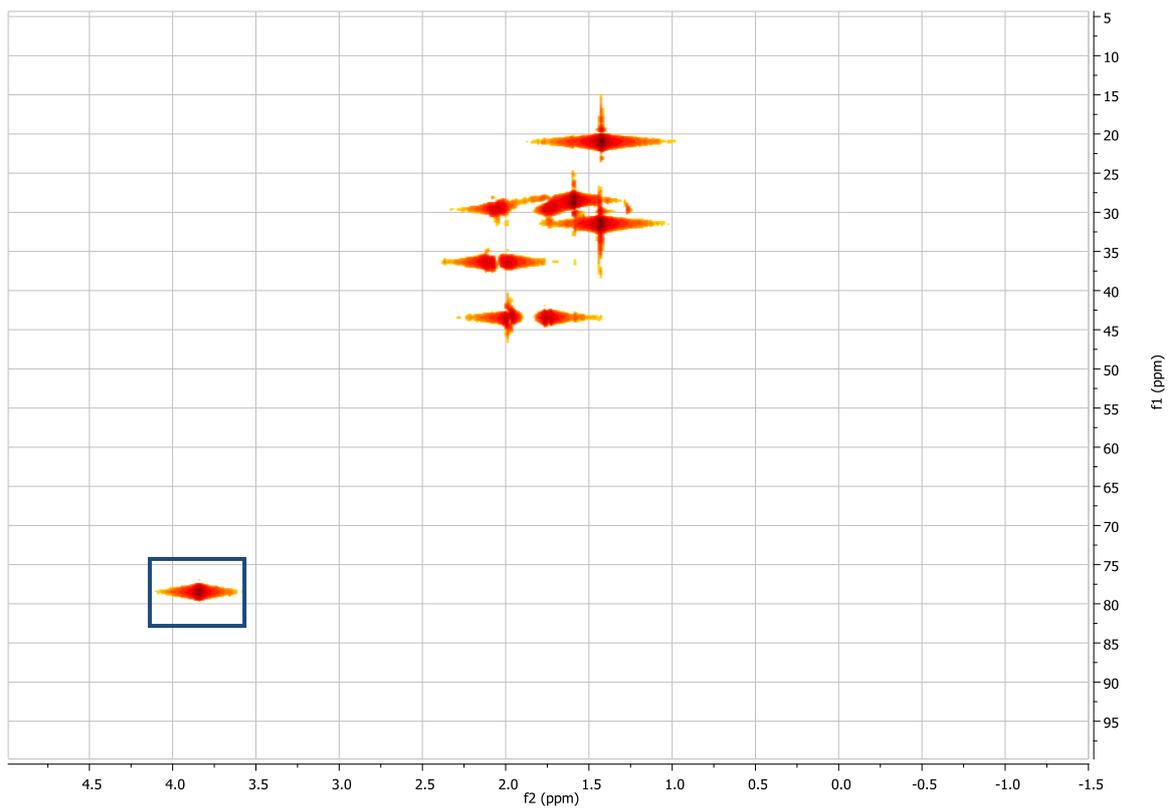
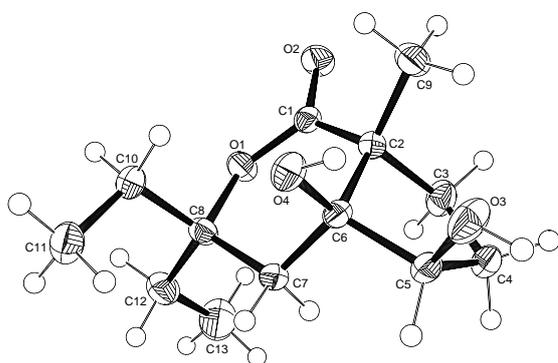


Abb. 4.28: HSQC- und HMBC-Spektrum von Verbindung 268. Aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$ .

Aus dem gezeigten HMBC-Spektrum lassen sich drei  $^3J(\text{C,H})$ -Kopplungen entnehmen, die die Korrelation zwischen dem Protonensignal bei 3.83 ppm mit den relevanten Kohlenstoffatomen C3, C5 und C9 eindeutig bestätigen (Abb. 4.28, blaue Markierung). Zusätzlich wird die erfolgte Cyclisierung durch die Kopplung der H-Atome an C3 mit dem Kohlenstoffatom C7 verifiziert. Die spektroskopischen Daten belegen somit einwandfrei die diastereoselektive Umsetzung der Edukte und die Generierung der bicyclischen Struktur unter Ausbildung der Pinakol-Einheit. Des Weiteren wurde zum Beweis der *cis*-annelierten Konfiguration des Bicyclus Verbindung **269** kristallisiert und die Röntgenkristallstruktur gelöst. Anhand der gezeigten Struktur ist nicht nur die *cis*-Verknüpfung beider Ringe deutlich zu erkennen, sondern auch die *cis*-Konfiguration der neugebildeten Dihydroxy-Einheit (Abb. 4.29). Die beobachtete Stereoselektivität lässt sich basierend auf dem anzunehmenden Übergangszustand der Samarium-vermittelten Reaktion erklären und steht im Einklang mit den aufgeführten spektroskopischen und strukturellen Daten (Abb 4.29). Samariumdiodid bewirkt im Übergangszustand **272** als oxophiles Reagenz eine Präkoordination der reagierenden Carbonyl-Funktionen, wobei die Ausbildung des Fünfrings aufgrund thermodynamischer Aspekte eine *cis*-Konfiguration favorisiert und somit das koordinierte Samarium(III) auf die sich ausbildende konvexe Seite dirigiert. Aus dieser Übergangsgeometrie folgt dann die Ausbildung der konvexen Struktur und die *cis*-selektive Bildung der Pinakol-Einheit.

a)



b)

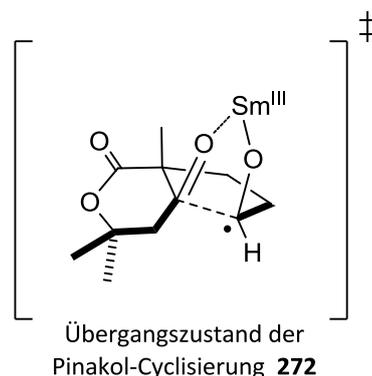


Abb.4.29: a) Kristallstruktur von Verbindung **269**; b) Übergangszustand der Pinakol-Cyclisierung **272**.

Für die weitere Synthese der Substanzkollektion sowie die Diversifizierung der Gerüststrukturen wurde in Analogie zu den bekannten Iridoiden und aufgrund der

vorhandenen Alkoholfunktionen eine Veresterung angestrebt. Da die Verbindungen **270** und **271** zwei tertiäre Hydroxyl-Gruppen enthalten und eine Veresterung vermutlich nur mit geringen Regioselektivitäten und niedrigen Ausbeuten verbunden sein könnte, wurden nur **268** und **269** für die nachfolgenden Reaktionen ausgewählt. Hier sollte sich der Unterschied in der Reaktivität der sekundären und tertiären Alkohol-Funktion deutlich bemerkbar machen und durch die konvexe Struktur des Bicyclus weiter begünstigt werden. Die Veresterungen wurden mit Hilfe von verschiedenen Säurechloriden unter Zusatz von Pyridin als Base durchgeführt. Tabellen 4.20 und 4.21 geben eine Übersicht der dargestellten Verbindungen und erhaltenen Ausbeuten. Die regioselektive Umsetzung der sekundären Hydroxyl-Gruppe konnte durch die Aufnahme von 1D und 2D NMR-Spektren nachgewiesen werden. In Abb. 4.31 und 4.32 sind beispielhaft die Spektren für Verbindung **291** gezeigt. Man erkennt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum eine deutliche Tieffeldverschiebung für das H-Atom (5.10 ppm) an C7, was durch die erfolgte Veresterung zu erwarten war. Der direkte Beweis wird hingegen durch eine  $^3J(\text{C,H})$ -Kopplung im HMBC-Spektrum geliefert, die eine direkte Korrelation zwischen dem H-Atom an C7 und dem neu entstandenem Carbonyl-Kohlenstoffatom C18 (165.33 ppm) der Ester-Funktion aufzeigt. Des Weiteren wurde Verbindung **276** kristallisiert und ebenfalls die Kristallstruktur hierfür gelöst (Abb. 4.30). Man erkennt zweifelsfrei die Veresterung der sekundären Hydroxyl-Funktion und die noch vorhandene tertiäre Alkohol-Gruppe, die unter den gewählten Bedingungen nicht reagierte. Mit Hilfe der beschriebenen Synthesesequenz konnten somit 24 Verbindungen basierend auf dem Hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-1(3*H*)on-Gerüst synthetisiert werden.

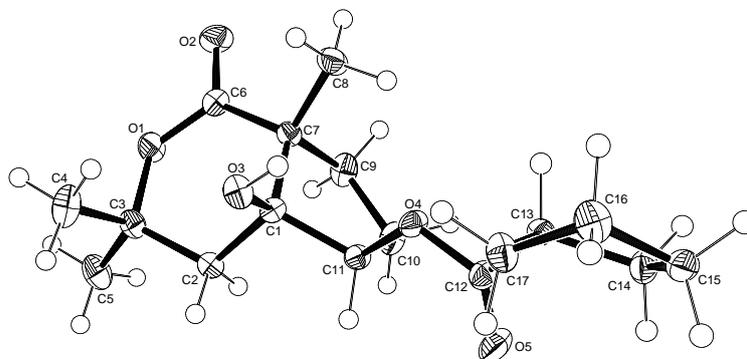
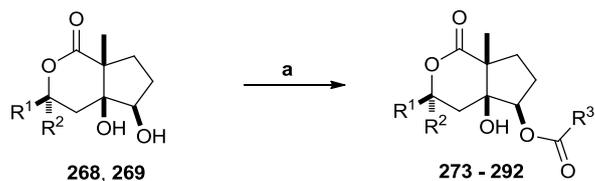


Abb. 4.30: Kristallstruktur von Verbindung **276**.

Tab. 4.20: Regioselektive Veresterung der Verbindungen 268 und 269. a)  $R^3COCl$ , Pyridin, DCM, RT.



Verbindung	$R^1 / R^2$	$R^3$	Ausbeute
273	Me		63%
274	Me		75%
275	Me		59%
276	Me		82%
277	Me		66%
278	Me		76%
279	Me		75%
280	Me		71%
281	Me		41%
282	Me		47%
283	Me		52%
284	Me		50%
285	Me		40%

Tab. 4.21: Regioselektive Veresterung der Verbindungen 268 und 269. Fortsetzung von Tab. 4.20.

Verbindung	R <sup>1</sup> / R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute
286	Et		55%
287	Et		74%
288	Et		76%
289	Et		78%
290	Et		75%
291	Et		83%
292	Et		73%

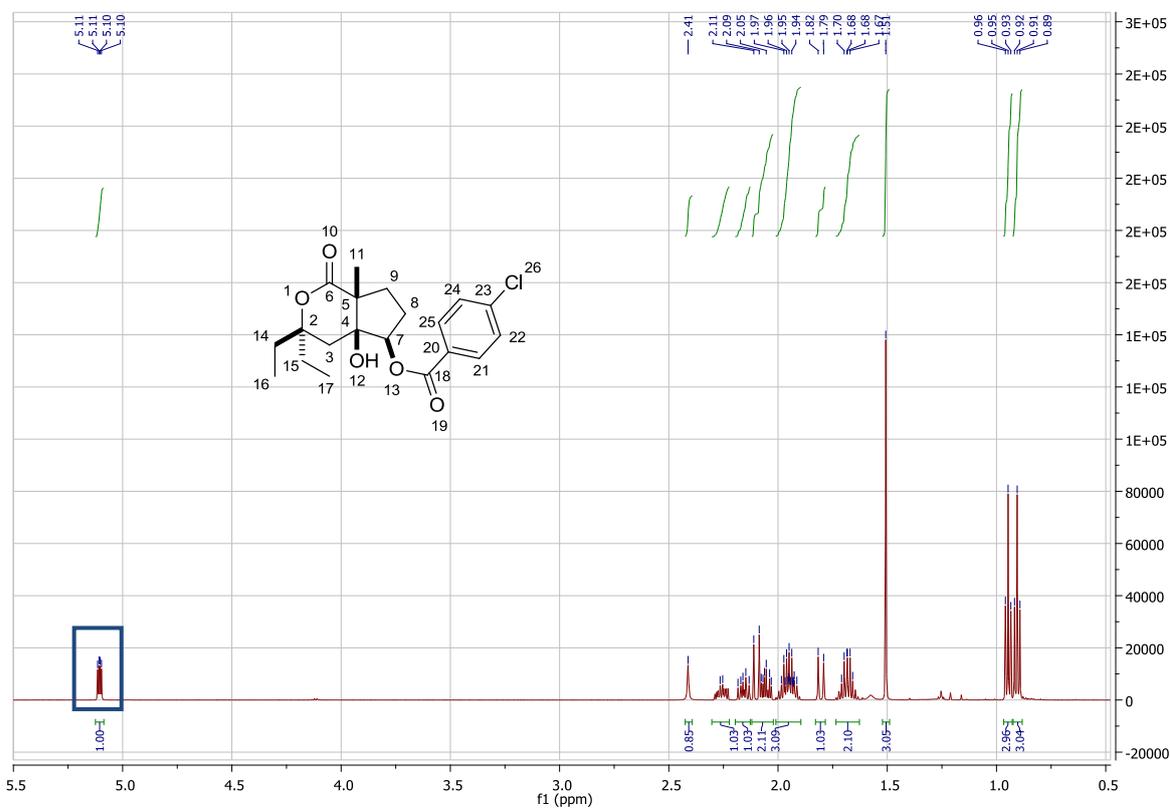


Abb. 4.31: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung 291. Aufgenommen in CDCl<sub>3</sub>.

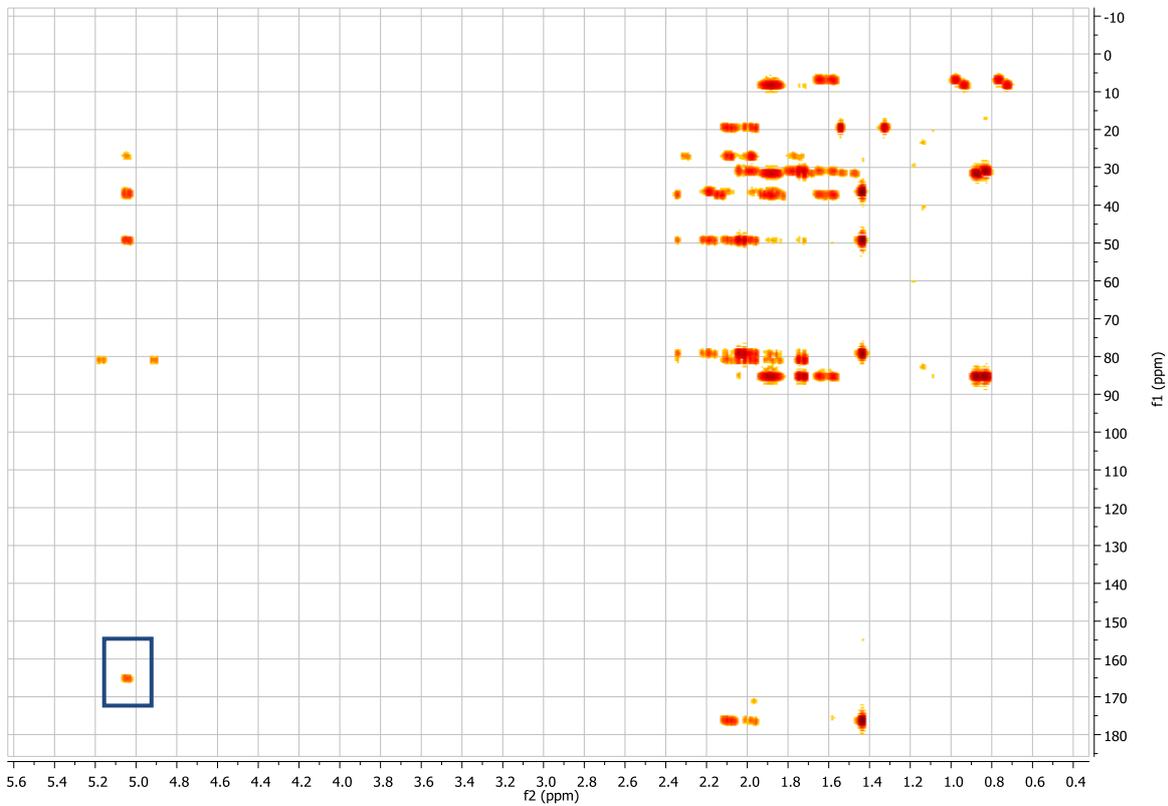
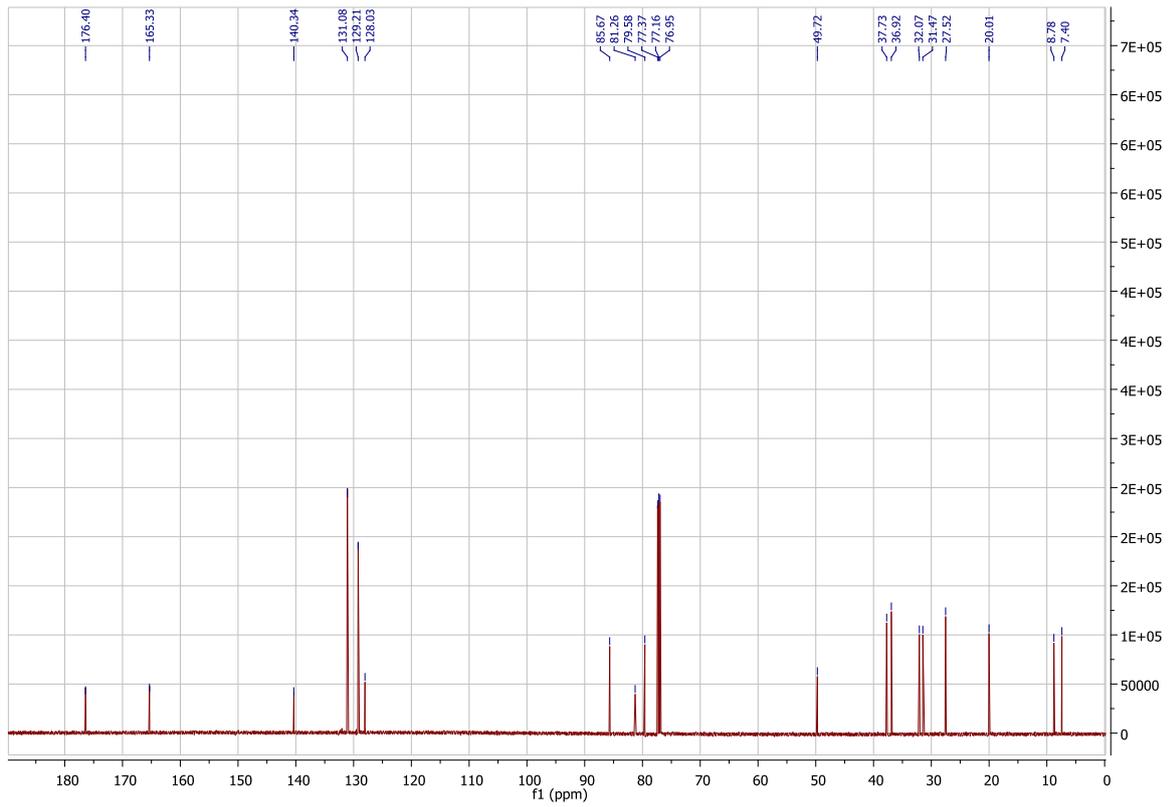
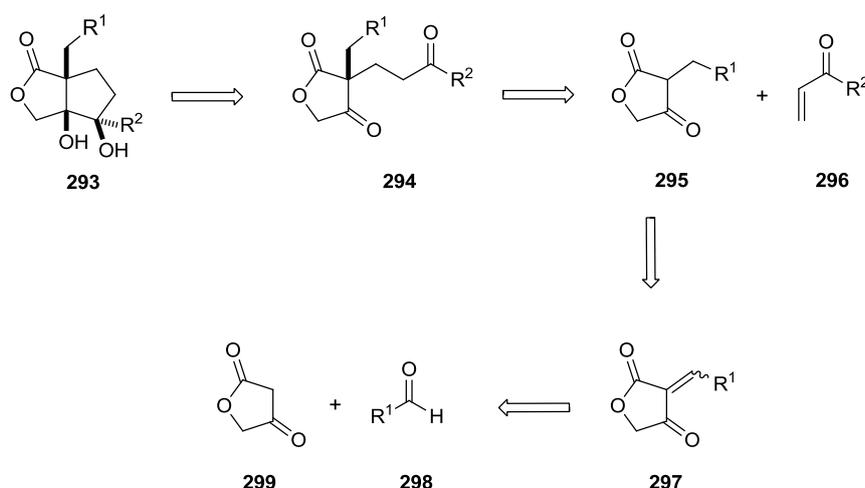


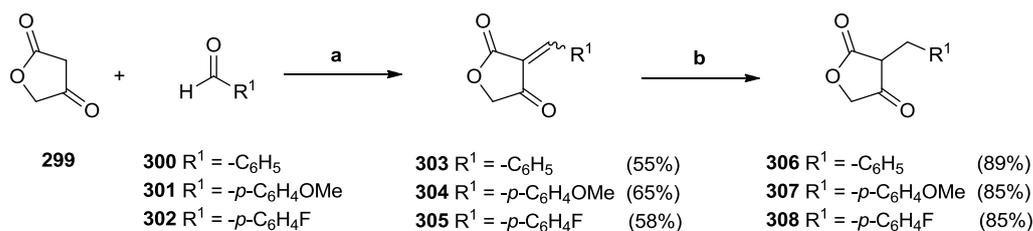
Abb. 4.32:  $^{13}\text{C}$ -NMR- und HMBC Spektrum von Verbindung 291. Aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$ .

Die Synthese der analogen 5/5-bicyclischen Verbindungen erfolgte in Anlehnung an die vorstehend beschriebene Synthesestrategie. Retrosynthetisch betrachtet ergibt sich für das Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-on-Gerüst **293** eine ähnliche Analyse, wie sie bereits in Abb. 4.24 beschrieben worden ist. Die cyclisierende Pinakol-Reaktion wird aufgrund der erhaltenen Ergebnisse als Schlüsseltransformation beibehalten und die entsprechende Edukt-Synthese unter Verwendung von Michael-Systemen bleibt ebenfalls bestehen (Abb. 4.33). Die einzige neue Modifikation basiert auf der guten Verfügbarkeit von Tetronsäure als Ausgangsmaterial und deren Reaktivität in Knoevenagel-Reaktionen. So sollten die Edukte **295** für die Michael-Addition durch Umsetzung von Tetronsäure **299** mit verschiedenen Aldehyden und nachfolgender Reduktion von **297** gut zugänglich sein.<sup>214,215</sup> Diese Vorgehensweise ermöglicht auch die Einführung verschiedener Substituenten ( $R^1$ ), wobei die strategische Funktion dieses Substituenten, wie oben beschrieben, bestehen bleibt.



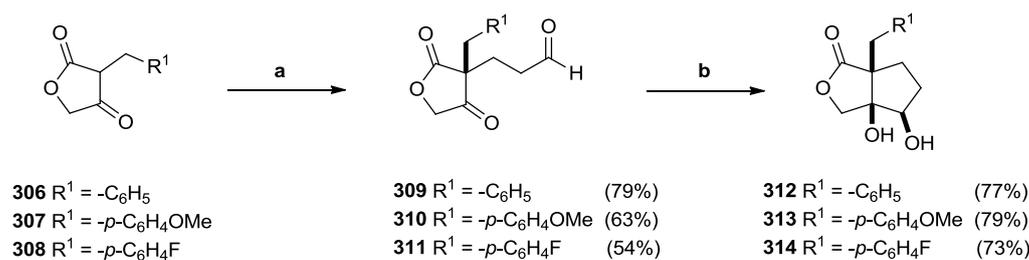
**Abb. 4.33: Retrosynthetische Analyse des Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-on-Gerüsts **293**.**

Die Darstellung der substituierten Tetronsäurederivate **295** erfolgte nach einer literaturbekannten Synthese unter Verwendung von aromatischen Aldehyden und Zusatz von Salzsäure (Abb. 4.34).<sup>214,215</sup> Die Reaktionsprodukte der Knoevenagel-Reaktion **303** – **305** wurden in moderaten Ausbeuten als Gemisch der entsprechenden *E/Z*-Isomere erhalten und ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Die anschließende Reduktion konnte durch katalytische Hydrierung mit Hilfe von Palladium auf Aktivkohle in guten Ausbeuten durchgeführt werden.



**Abb. 4.34: Synthese substituierter Tetronsäure-Derivate.** a) HCl, RT; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT.

Zur Darstellung der Dicarbonyl-Verbindungen **309** – **311** wurde in diesem Fall ausschließlich Acrolein verwendet, um die Einführung einer sekundären Hydroxyl-Gruppe nach erfolgter Cyclisierung zu erzielen. Die Umsetzung wurde wie oben beschrieben ohne Zusatz von Säuren oder Basen durchgeführt, wobei die Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden konnten (Abb. 4.35).



**Abb. 4.35: Synthese der Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-on-Gerüststruktur.** a) Acrolein, ACN, RT; b) Sm, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, THF, RT.

Die Samariumdiodid-vermittelte Pinakol-Cyclisierung der Edukte **309** - **311** konnte wie beschrieben bei Raumtemperatur durchgeführt werden, wobei die isolierten Produkte **312** - **314** in Ausbeuten von 73 – 79% erhalten wurden.<sup>213</sup> In Analogie zu den oben beschriebenen Reaktionen wiesen auch diese Verbindungen nur einen Signalsatz in den NMR-Spektren auf, was auf eine diastereoselektive Umsetzung der Edukte hinweist. Die erfolgte Cyclisierung konnte auch in diesem Fall durch die Analyse von 1D und 2D-NMR-Spektren verifiziert werden und ist in Abb. 4.36 und 4.37 am Beispiel von Verbindung **312** gezeigt. Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum lassen sich deutlich zwei verschiedene austauschbare Protonensignale erkennen, die den neugebildeten Hydroxyl-Gruppen zuzuordnen sind (blaue Markierung).

# Ergebnisse und Diskussion

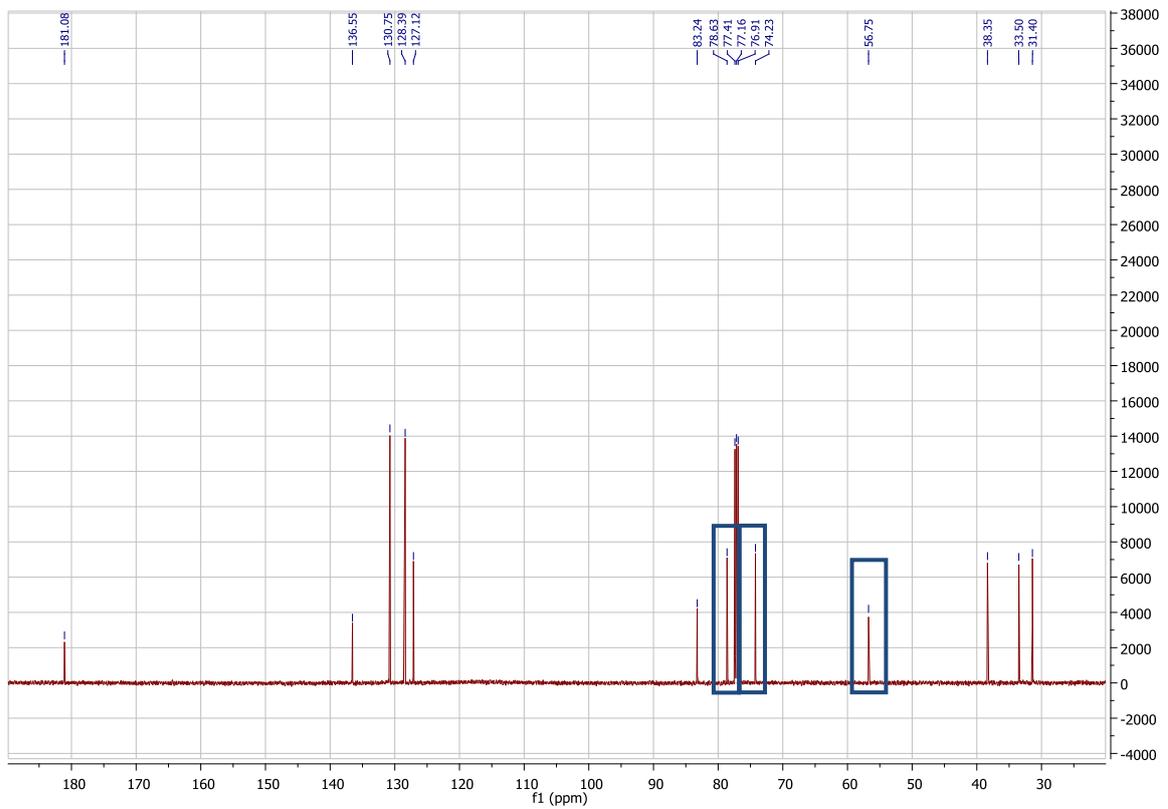
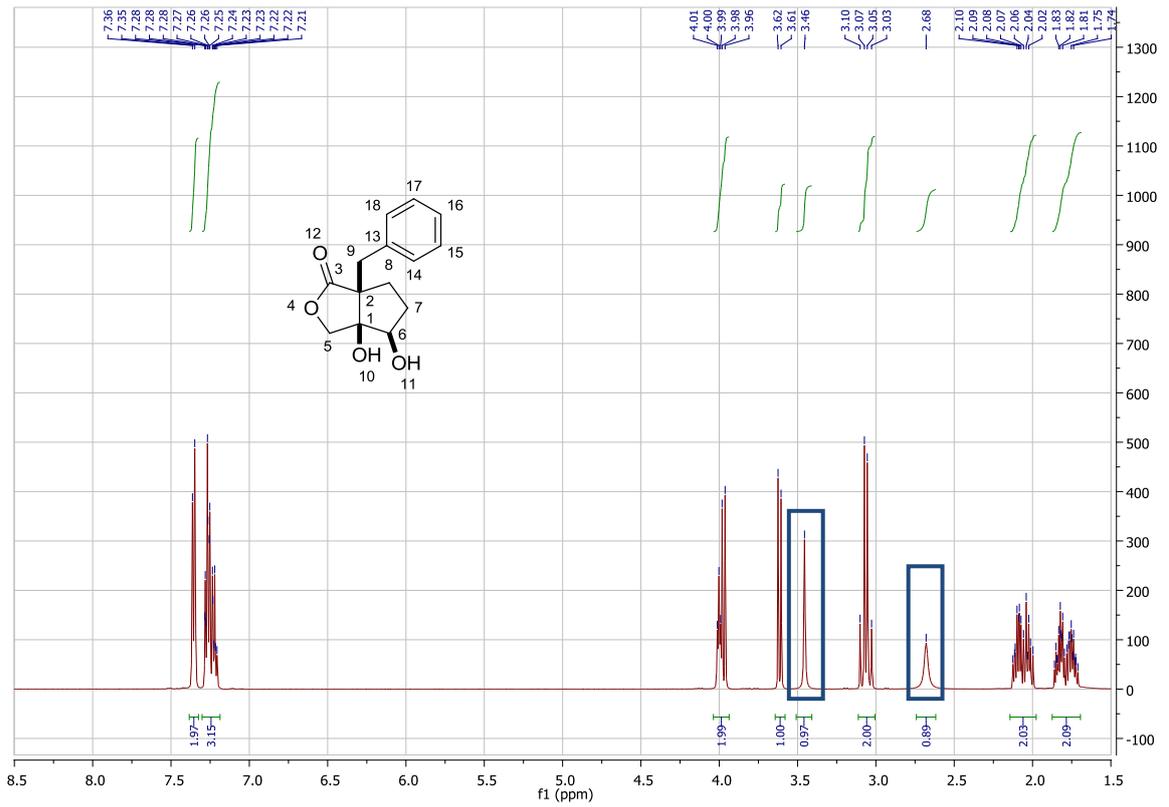


Abb. 4.36: <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von Verbindung 312. Aufgenommen in CDCl<sub>3</sub>.

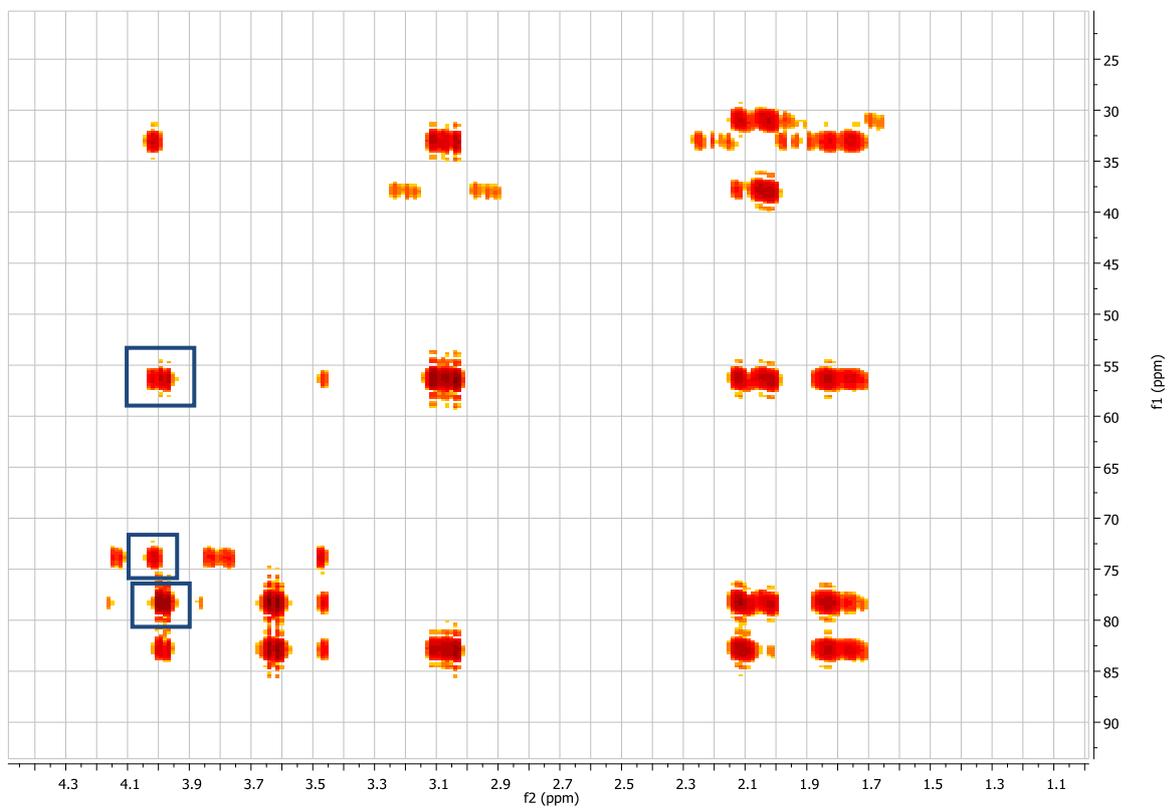
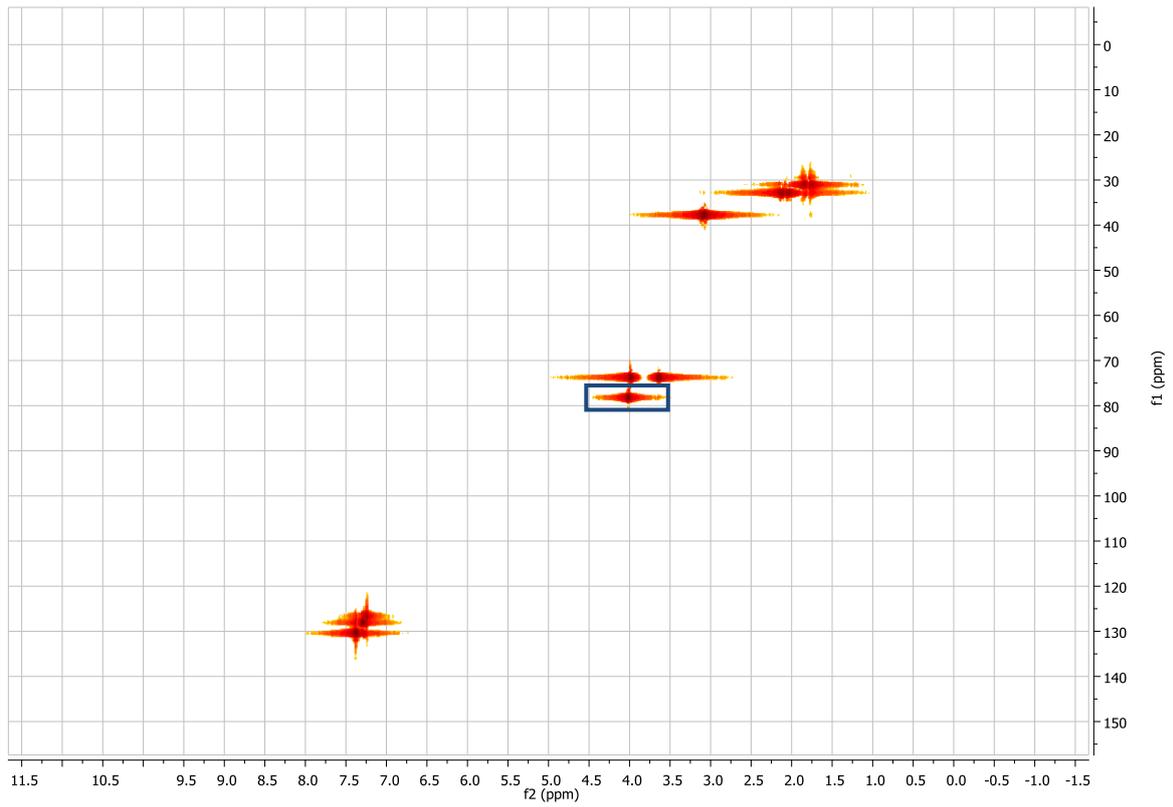


Abb. 4.37: HSQC- und HMBC-Spektren von Verbindung 312. Aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$ .

Die relevanten  $^3J(\text{C,H})$ -Kopplungen ergeben sich aus der Korrelation zwischen dem neugebildeten Ringkohlenstoffatom C6 (78.63 ppm) und den Protonen (3.61 und 3.97 ppm) an C5 sowie den Kopplungen des H-Atoms (4.01 ppm) an C6 mit den Kohlenstoffatomen C2 (56.75 ppm) und C5 (74.23 ppm). Diese Kopplungen lassen sich dem gezeigten HMBC-Spektrum (blaue Markierungen) entnehmen und bestätigen somit den erfolgreichen Ringschluss.

Wie bereits für die 6/5-bicyclischen Verbindungen beschrieben, sollte auch in diesem Fall die Derivatisierung der sekundären Hydroxyl-Funktion durch Veresterung erfolgen. Tabelle 4.22 gibt eine Übersicht der synthetisierten Verbindungen, die durch die Reaktion von **312** – **314** mit verschiedenen Säurechloriden dargestellt wurden. Die isolierten Ester wurden in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten. Die regioselektive Veresterung konnte auch bei diesen Verbindungen durch die Analyse von 2D-NMR-Spektren bestätigt werden. Zusätzlich wurde Verbindung **320** kristallisiert und die Kristallstruktur gelöst, um die relative Konfiguration des Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-on-Gerüsts und die regioselektive Veresterung zu verifizieren (Abb. 4.38). Anhand der Kristallstruktur ist deutlich die konvexe Struktur des Bicyclus zu erkennen, wodurch die *cis*-selektive Ringschlussreaktion bestätigt wird. Des Weiteren lässt sich aus Abb. 4.38 die erfolgte regioselektive Veresterung unter Erhalt der tertiären Hydroxyl-Funktion entnehmen.

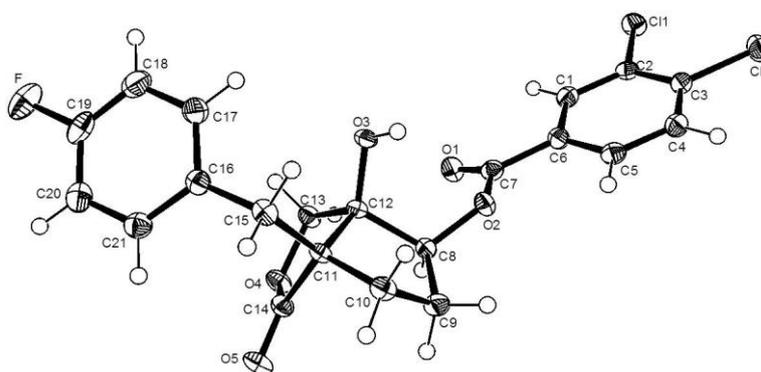
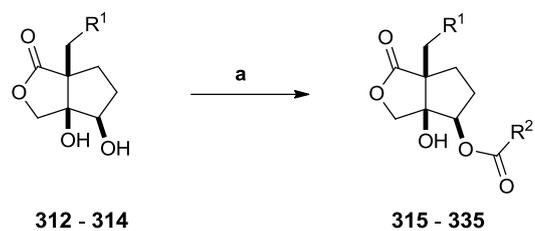
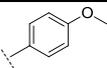
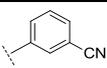
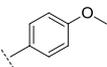
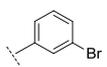
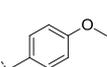
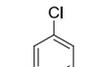
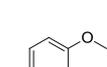
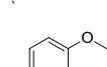
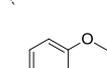
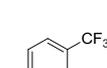
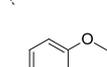
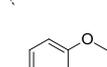


Abb. 4.38: Kristallstruktur von Verbindung **320**.

Tab. 4.22: Regioselektive Veresterung der Verbindungen 312 – 314. a)  $R^2COCl$ , Pyridin, DCM, RT.

Verbindung	$R^1$	$R^2$	Ausbeute
315			79%
316			48%
317			76%
318			85%
319			68%
320			61%
321			72%
322			74%
323			70%
324			86%
325			66%
326			69%
327			71%

Tab. 4.23: Regioselektive Veresterung der Verbindungen 312 – 314. Fortsetzung von Tabelle 4.22.

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
328			68%
329			84%
330			85%
331			83%
332			83%
333			80%
334			72%
335			48%

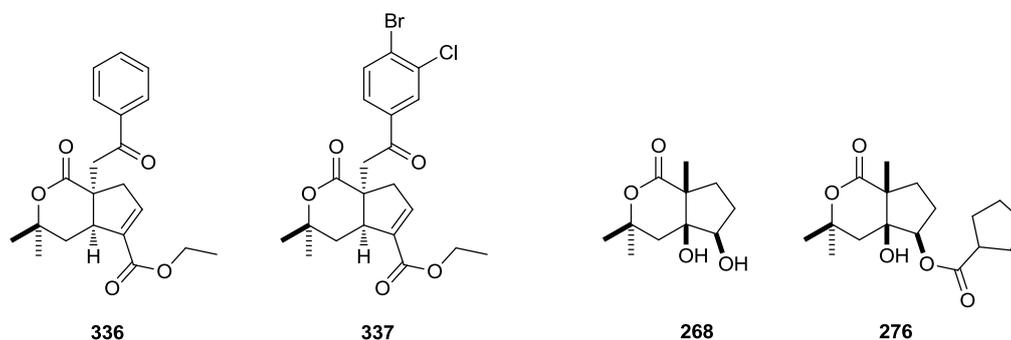
Die hier entwickelten Synthesestrategien, basierend auf der Samariumdiodid-vermittelten Pinakol-Cyclisierung, ermöglichten die diastereoselektive Synthese von dihydroxylierten Hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-1(3*H*)-on- und Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-on-Gerüsten aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen in drei beziehungsweise vier Reaktionsschritten. Die regioselektive Veresterung der Gerüststrukturen, in Analogie zu den bekannten Iridoiden, konnte des Weiteren als effiziente Methode zur Derivatisierung der Grundgerüste eingesetzt werden. Insgesamt wurden 48 Verbindungen basierend auf den oben genannten Gerüststrukturen synthetisiert.

## 4.2.2 Biologische Untersuchung der Iridoid-inspirierten Substanzkollektion

Die gesamte Iridoid-inspirierte Substanzkollektion wurde unter Verwendung der SH-SY5Y-Zelllinie auf ihre neuritogenen Eigenschaften untersucht. Interessanterweise konnte bei Konzentrationen von 1  $\mu\text{M}$  und 10  $\mu\text{M}$  keine Verbindung identifiziert werden, die einen signifikanten Effekt auf das Neuritenwachstum induzierte. Es wurde lediglich eine Substanz (**320**) ermittelt, die bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  zytotoxisch auf die Zellen wirkte. Eine Erklärung für das vollständige Fehlen von neurotrophen Eigenschaften der untersuchten Verbindungen könnte unter Umständen auf einer zu starken Abweichung von der natürlich vorkommenden Iridoid-Gerüststruktur oder der Abwesenheit essentieller Strukturelemente beruhen. Obwohl im Fall von Genipin berichtet worden ist, dass die Einführung von Lacton- oder Lactam-Strukturen anstatt der natürlichen Hemiacetal-Struktur zu keinem Aktivitätsverlust führt, könnte diese Variation in Kombination mit weiteren strukturellen Abweichungen zu einem Verlust der Aktivität beigetragen haben. Ein weiteres charakteristisches Merkmal vieler neurotropher Iridoide ist die Doppelbindung in dem sechsgliedrigen Ring, der die Hemiacetal-Struktur ausbildet (Kap. 2.3.2). Diese Doppelbindung ist in den hier synthetisierten Verbindungen aufgrund der verwendeten Synthesestrategie nicht vorhanden. Ob es sich dabei um ein essentielles Strukturmerkmal handelt, das für die biologische Aktivität der Iridoide verantwortlich ist, wurde bisher nicht untersucht. Allerdings konnte bereits gezeigt werden, dass synthetische Iridoid-Derivate mit zweifach methylierter und gesättigter Lacton-Struktur potente neuritogene Wirkungen auf Motoneuronen und primäre Hippocampus-Zellen ausüben können.<sup>216</sup> Diese Derivate stehen hinsichtlich der Gerüststruktur in einem direkten strukturellen Zusammenhang mit den in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen (Abb. 4.39).

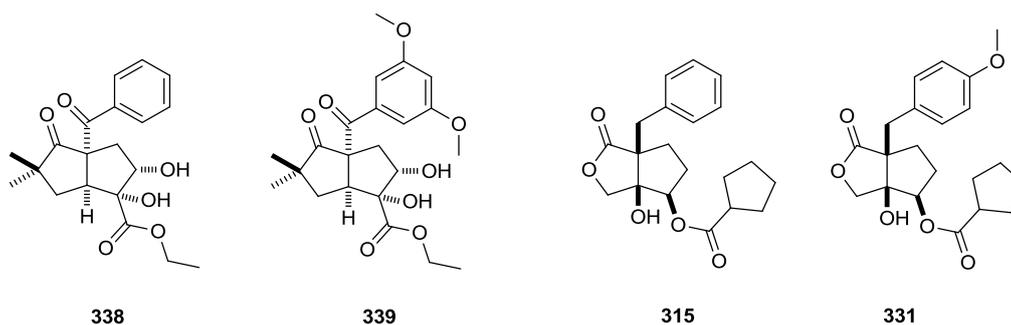
Ein markanter Unterschied der literaturbekannten Substanzen **336** und **337** im Vergleich zu den hier synthetisierten Verbindungen **268** und **276** besteht in den aromatischen Substituenten in direkter Nähe zur Lacton-Struktur und einer nur kleinen Ethylester-Gruppe am fünfgliedrigen Ring. Möglicherweise definiert der aromatische Substituent

eine wichtige Struktureinheit, die in den synthetisierten Verbindungen **268** und **276** nicht enthalten ist.



**Abb. 4.39: Struktureller Vergleich der literaturbekannten Iridoide 336 und 337 mit den hier synthetisierten Verbindungen 268 und 276.**<sup>216</sup>

Andererseits könnte auch die hier verwendete Veresterung der sekundären Hydroxyl-Gruppe einen nachteiligen Effekt auf die Aktivität ausüben, obwohl diese Derivatisierung in Analogie zu den natürlich vorkommenden Iridoiden erfolgte (Kap. 2.3.2). Interessanterweise wurden in derselben Publikation auch neuritogene 5/5-bicyclische Strukturen (**338** und **339**) beschrieben, die den inaktiven Verbindungen **315** und **331** aus dieser Arbeit strukturell recht ähnlich sind (Abb. 4.40).



**Abb. 4.40: Struktureller Vergleich der literaturbekannten Iridoide 338 und 339 mit den hier synthetisierten Verbindungen 315 und 331.**<sup>216</sup>

Charakteristisch für erstere sind wiederum ein aromatischer Substituent an dem verbrückenden Kohlenstoffatom des bicyclischen Grundgerüsts und die Ethylester-Funktion in Kombination mit einer Pinakol-Struktur. Die beiden zuletzt aufgezählten

Strukturmerkmale sind in den Verbindungen **315** und **331** nicht enthalten und könnten somit wichtige Strukturelemente darstellen, die für die biologische Aktivität essentiell sind. Allerdings muss an dieser Stelle jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Resultate aus der genannten Literatur nicht direkt mit den in dieser Arbeit erhaltenen Daten verglichen und bewertet werden können. Die hier verwendeten SH-SY5Y-Zellen sind nicht mit den in der Literatur eingesetzten primären neuronalen Zellen oder den Motoneuronen zu vergleichen. Dies ist ein signifikanter Unterschied in der Evaluierung der Substanzen und kann letztendlich zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führen. Es lässt sich somit nicht abschätzen, inwiefern die hier synthetisierten Substanzen beispielsweise neuritogene Wirkungen in primären Neuronen ausüben. Aus diesem Grund könnte eine weitere Evaluierung der Substanzkollektion in primären Neuronen zur Identifizierung von aktiven Verbindungen beitragen. Des Weiteren ist aufgrund der oben beschriebenen Vergleiche mit den literaturbekannten Iridoid-Derivaten eine Vergrößerung der Substanzkollektion unter Berücksichtigung bisher nicht funktionalisierter Positionen der Grundgerüststruktur zu erwägen.

Mehrere natürliche Iridoide, wie zum Beispiel Catalpol und Geniposid, besitzen neuroprotektive Wirkungen. Die Untersuchung von neuroprotektiven Eigenschaften, hinsichtlich Glutamat- oder ROS-induzierter Neurotoxizität, könnte sich als interessanter Ansatz für die weitere Evaluierung der Verbindungen herausstellen.

Die gesamte Iridoid-inspirierte Substanzkollektion wurde ebenfalls in den oben beschriebenen Wnt- und Hedgehog-Screenings auf ihre inhibitorischen Eigenschaften untersucht. Keine der synthetisierten Verbindungen zeigte hierbei eine vielversprechende Aktivität.

# 5 Zusammenfassung

Neurodegenerative Erkrankungen und Krebs sind trotz der Entwicklung neuer Therapieansätze immer noch schwere oder unheilbare Krankheiten und stellen somit eine große Herausforderung für die Medizin und verwandte Wissenschaften dar. Die Suche nach neuen Leitstrukturen zur Entwicklung potenter Wirkstoffe in Kombination mit der Identifizierung von therapeutisch zugänglichen Zielproteinen ist daher von großer Bedeutung.

Naturstoffe bilden aufgrund ihrer privilegierten Strukturen und zahlreichen biologischen Aktivitäten einen hervorragenden Ausgangspunkt zur Auffindung neuer Wirkstoffkandidaten. Das Konzept der „Biologie-orientierten Synthese“ (BIOS) verwendet dieses Wissen als Basis für das Design und die Syntheseplanung von Naturstoff-inspirierten Substanzkollektionen mit biologisch angereicherter Aktivität.

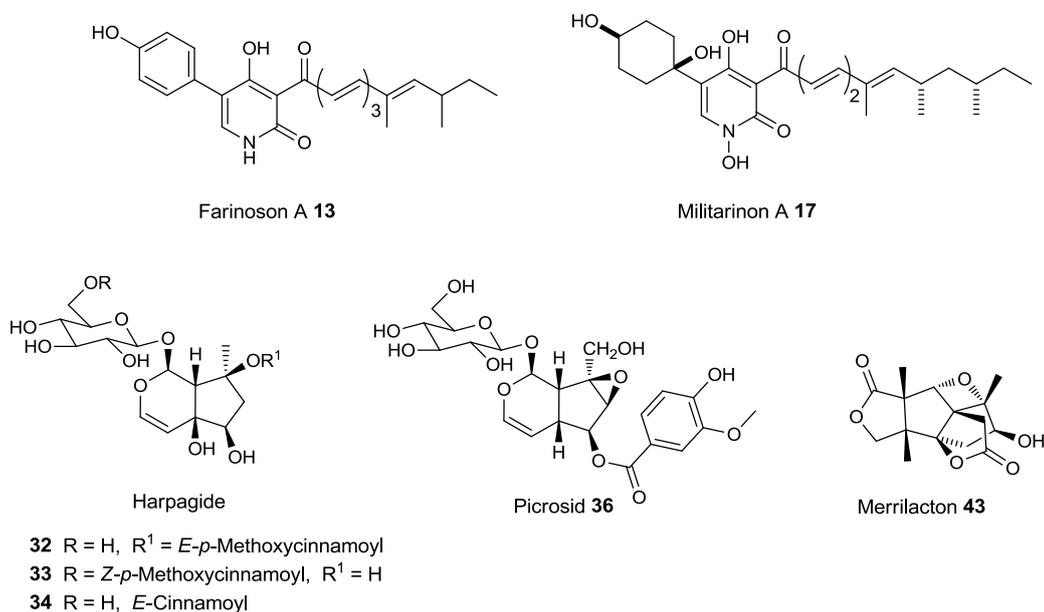
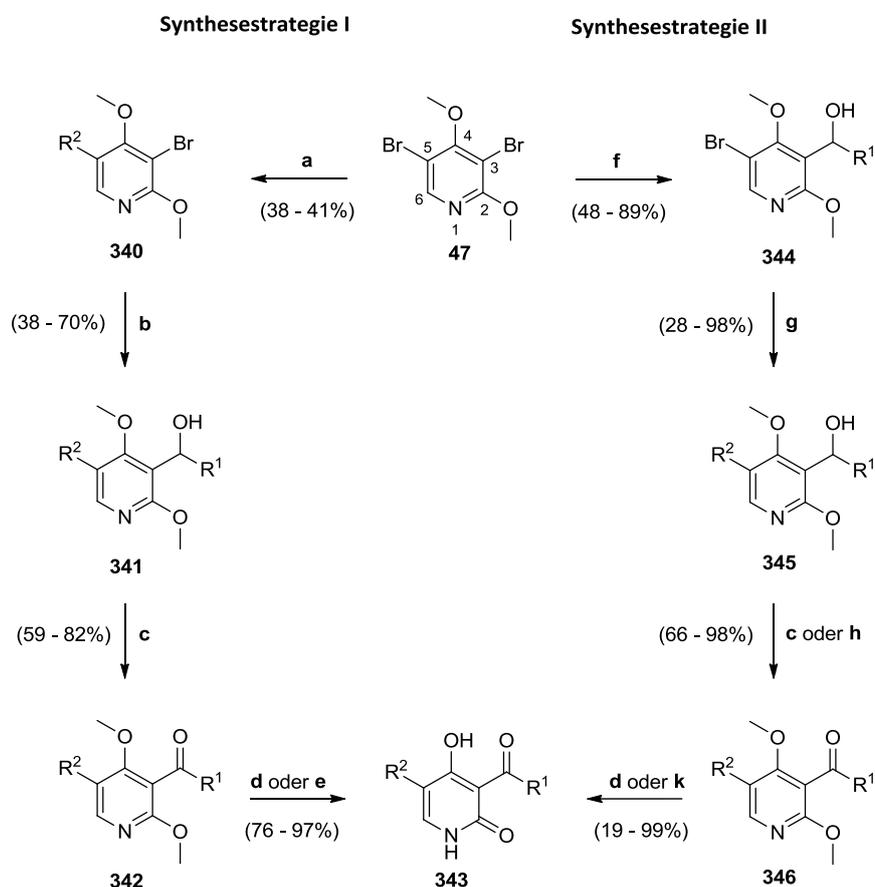


Abb. 5.1: Neurotrophe Naturstoffe aus den Klassen der Pyridonalkaloide und Terpene.

In dieser Arbeit wurden die Pyridonalkaloide Farinoson A **13** und Militarion A **17** und verschiedene Iridoide sowie Merrilacton **43** als Inspiration für das Design und die

Synthese von zwei verschiedenen Substanzbibliotheken verwendet (Abb. 5.1). Diese Naturstoffe besitzen nachweislich neurotogene und/oder neuroprotektive Wirkungen und können deshalb als prävalidierte Ausgangspunkte für die Synthese von Substanzen mit ähnlicher oder neuer biologischer Aktivität dienen.

Die Synthese einer Militarinon-inspirierten Substanzkollektion erfolgte zunächst nach einer modifizierten Totalsynthese von Pyridovericin (Abb. 5.2, linke Hälfte). Diese Synthesestrategie besitzt den Vorteil, dass die Darstellung der Pyridon-Derivate **343** über eine sequenzielle Modifikation von 2,4-Dimethoxyypyridin-Strukturen verläuft.

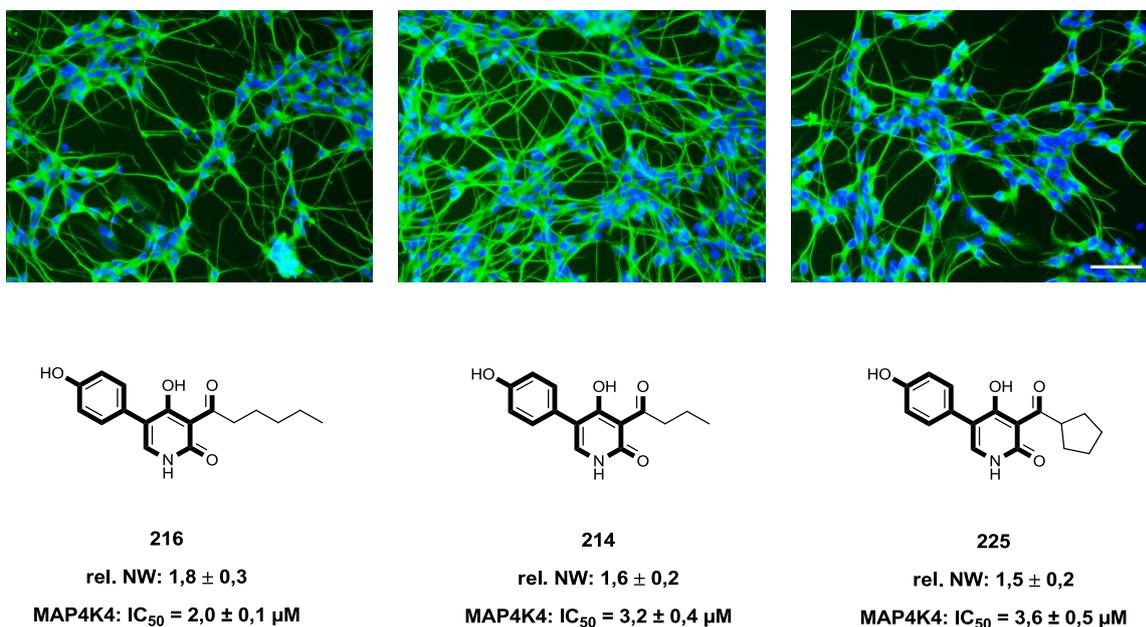


**Abb. 5.2: Synthesestrategie I und II zur Synthese einer Militarinon-inspirierten Substanzkollektion. a)**  $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß; **b)**  $t\text{-BuLi}$ , Aldehyd, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT; **c)** DMP, DCM, RT; **d)**  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{NaI}$ , ACN,  $45\text{ }^\circ\text{C}$ ; **e)**  $\text{BCl}_3$ , TBAI, DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT; **f)**  $s\text{-BuLi}$ , Aldehyd, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT; **g)**  $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$  oder  $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , Toluol, Ethanol, Wasser, Rückfluß; **h)**  $\text{MnO}_2$ , DCM, RT; **k)**  $\text{BBr}_3$ , TBAI, DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT.  $\text{R}^1$  = Alkyl, Cycloalkyl, Aromat, Heteroaromat.  $\text{R}^2$  = Aromat, Heteroaromat.

Hierdurch können analoge Pyridin-Verbindungen, die zur Aufklärung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dienen sollten, unter Verwendung von nur einer Synthesestrategie ohne zusätzlichen Syntheseaufwand dargestellt werden. Ausgehend von 3,5-Dibromodimethoxypyridin **47** erfolgte eine Derivatisierung des Pyridin-Kerns an Position C5 unter Verwendung einer Suzuki-Miyaura-Kupplung. Die weitere Funktionalisierung an C3 gelang durch einen Br/Li-Austausch unter Verwendung von *tert*-Butyllithium mit nachfolgender Addition verschiedener Aldehyde. Die Oxidation der sekundären Alkohole **341** erfolgte anschließend mit Hilfe von DMP. Die Darstellung der Pyridon-Verbindungen **343** konnte letztendlich durch die Reaktion von Aluminiumchlorid in Kombination mit Natriumiodid, oder durch die Anwendung von Bortrichlorid und TBAI erreicht werden. Mit Hilfe dieser Synthesesequenz wurden sechs Pyridon-Verbindungen synthetisiert.

Diese modifizierte Syntheseroute besitzt jedoch den entscheidenden Nachteil, dass in vielen Fällen in der Suzuki-Miyaura-Kupplung (Reaktion a) untrennbare Gemische der Regio-Isomeren gebildet wurden. Des Weiteren ist die Derivatisierung an Position C5 auf Struktureinheiten beschränkt, die nicht mit einer nachfolgenden Lithierungs-Reaktion interferieren. Aus diesen Gründen wurde eine zweite Synthesestrategie entwickelt, die auf einer regioselektiven Lithierung an Position C3 mit nachfolgender Addition von verschiedenen Aldehyden basiert (Reaktion f). Die sekundären Alkohole **344** konnten hierbei in guten Ausbeuten erhalten werden und ermöglichten den Einsatz verschiedenster Boronsäuren und Boronsäureestern in der folgenden Suzuki-Miyaura-Kupplung (Abb. 5.2). Außerdem konnten die Ausbeuten bezüglich der Kupplungsreaktion durch den Einsatz erhöhter Äquivalent-Zahlen der verwendeten Boronsäuren deutlich erhöht werden. Die Oxidation der sekundären Alkohole **345** ließ sich mit DMP oder Mangan(IV)-oxid in guten bis nahezu quantitativen Ausbeuten bewerkstelligen. Die Darstellung der Pyridon-Verbindungen **343** erfolgte mit einer Kombination aus Aluminiumchlorid und Natriumiodid oder unter Verwendung von Bortribromid und TBAI. Diese Synthesesequenz ermöglichte die effiziente Synthese von 117 Substanzen. Insgesamt konnten unter Berücksichtigung beider Syntheserouten 101 Pyridin- und 25 Pyridon-basierte Verbindungen dargestellt werden.

Die gesamte Substanzbibliothek von 126 Verbindungen wurde in SH-SY5Y-Zellen auf ihre neuritogenen Eigenschaften untersucht. Dabei wurden drei Verbindungen identifiziert, die bei einer Konzentration von 10 oder 30  $\mu\text{M}$  das relative Neuritenwachstum um mehr als 50 - 80% erhöhten (Abb. 5.3). Die mikroskopischen Aufnahmen der SH-SY5Y-Zellen nach Inkubation mit den Verbindungen **214**, **216** und **225** zeigen deutlich verlängerte und gut ausgeprägte Neuriten. Die aktivste Verbindung **216** induzierte bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  nach sieben Tagen Inkubationszeit sogar eine Neuritenwachstumssteigerung von 126%. Eine detaillierte Analyse der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen lieferte die 3-Acyl-4-hydroxy-2-pyridon-Struktur in Kombination mit einem *p*-Hydroxyphenyl-Substituenten an Position C5 als vermeintliches Pharmakophor der aktiven Substanzen, wobei die 3-Acyl-Einheiten strukturell variabel, jedoch in Form und Größe beschränkt sind (Abb. 5.3). Die Identifizierung von potentiellen Zielproteinen wurde nachfolgend von bereits in der Literatur beschriebenen Kinase-Clustern inspiriert, deren Inhibition nachweislich zu neuritogenem Wachstum oder Neuroprotektion führt.

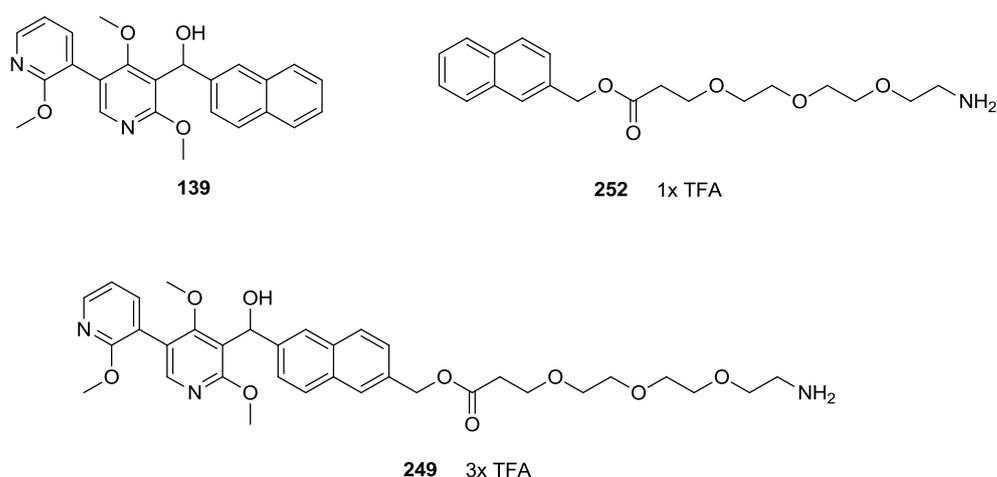


**Abb. 5.3: Identifizierte neuritogene Verbindungen der Militarionon-inspirierten Substanzkollektion.** Die mikroskopischen Bilder wurden nach einer Inkubationszeit von vier Tagen und einer Substanzkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  (Ausnahme **225**, 30  $\mu\text{M}$ ) aufgenommen. Das relative Neuritenwachstum (rel. NW) wurde jeweils nach einer Inkubationszeit von vier Tagen und einer Substanzkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  ermittelt. Die immunozytochemischen Färbungen von DNA und Tubulin erfolgten unter Verwendung von DAPI (blau) beziehungsweise einem anti- $\alpha$ -Tubulin-Antikörper in Kombination mit einem Alexa488-gekoppelten sekundären Antikörper (grün). Skalierung: 50  $\mu\text{m}$  (weißer Balken). Für die Inhibition von MAP4K4 sind ebenfalls die entsprechenden  $\text{IC}_{50}$ -Werte gezeigt ( $n = 3$ ).

Basierend auf diesen Clustern konnte eine Auswahl an Kinasen zusammengestellt werden, die nachfolgend auf ihre Inhibition durch die Verbindungen **216** und **225** untersucht wurden. Von den insgesamt 67 getesteten Kinasen wurde die MAP4K4 von beiden Verbindungen bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu\text{M}$  nahezu vollständig inhibiert. Das gleiche Ergebnis wurde für Verbindung **214** erhalten. Die weitere Untersuchung der drei Substanzen bezüglich der Inhibition von MAP4K4 lieferte  $\text{IC}_{50}$ -Werte in einem Bereich zwischen 2,0 und 3,6  $\mu\text{M}$  (Abb. 5.3). Durch den Vergleich der ermittelten  $\text{IC}_{50}$ -Werte mit dem induzierten Neuritenwachstum konnte gezeigt werden, dass die Stärke der Kinase-Inhibition direkt mit der neuritogenen Aktivität der Substanzen korreliert. So erzielte Verbindung **216** mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $2,0 \pm 0,1 \mu\text{M}$  das stärkste Neuritenwachstum, während **217** ( $\text{IC}_{50} = 7,4 \pm 1,8 \mu\text{M}$ ) nur einen geringen Einfluss auf die Zellen ausübte. Diese Korrelation konnte des Weiteren durch die identifizierten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bestätigt werden, da die strukturellen Voraussetzungen für eine potente Inhibition von MAP4K4 mit den strukturellen Eigenschaften der neuritogenen Substanzen übereinstimmen. Diese Resultate in Kombination mit der gelösten Kristallstruktur von MAP4K4 in Komplex mit **216** verifizieren diese Kinase als valides Zielprotein der aktiven Verbindungen und stehen in Einklang mit RNAi-basierten Untersuchungen aus der Literatur. Zusätzlich konnte Verbindung **216** anhand der Co-Kristallstruktur als Typ-I Kinaseinhibitor klassifiziert werden. MAP4K4 kommt seit kurzer Zeit als potentiell Zielprotein zur Behandlung von Amyotropher Lateralsklerose und auch anderer neurodegenerativer Erkrankungen ein verstärktes Interesse zu. Darüber hinaus wird diese Kinase als ein mögliches Target in der Krebstherapie angesehen, weshalb die hier identifizierten Verbindungen als potentieller Ausgangspunkt für die Entwicklung potenter und selektiver Wirkstoffe dienen könnten.

Die gesamte Substanzkollektion wurde im Verlauf der vorliegenden Arbeit in zwei verschiedenen zellbasierten Screenings auf ihre inhibitorischen Eigenschaften bezüglich der Wnt- und Hedgehog-Signalwege untersucht. Als Resultat wurden in dem Wnt-Screening 28 Verbindungen identifiziert, die  $\text{IC}_{50}$ -Werte im Bereich von 2,2 – 28,8  $\mu\text{M}$  aufwiesen. Das Hedgehog-Screening lieferte des Weiteren 29 Substanzen, die mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten von 2,8 – 25,1  $\mu\text{M}$ , diesen Signalweg inhibierten. Das charakteristische Merkmal dieser Substanzen ist in allen Fällen eine zentrale Dimethoxypyridin-Struktur, die sie von

den oben genannten neurotrogenen Pyridonen unterscheidet. Ein Vergleich der aktiven Verbindungen lieferte mehrere Substanzen, die sowohl den Wnt- als auch den Hedgehog-Signalweg im niedrig mikromolaren Bereich inhibieren. Von diesen Substanzen wurde der Inhibitor **139** als eine der potentesten Verbindungen für weitere biologische Experimente ausgewählt. In zellulären Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass **139** bereits in submikromolaren Konzentrationen die Stabilität von  $\beta$ -Catenin und FoxM1 negativ beeinflusst, wodurch die Lokalisation beider Proteine im Zellkern verringert wird. Aufgrund dieser Eigenschaften und der dualen Inhibition der Wnt- und Hedgehog-Signalkaskaden wurden im Folgenden *Pulldown*-Experimente zur Identifizierung von potentiellen Zielproteinen durchgeführt. Hierzu erfolgte ausgehend von Verbindung **139** die Synthese einer aktiven Affinitätssonde **249** und einer Kontrollsonde **252**, die in markierungsfreien und in SILAC-basierten Proteomprofilierungs-Experimenten eingesetzt wurden (Abb. 5.4).



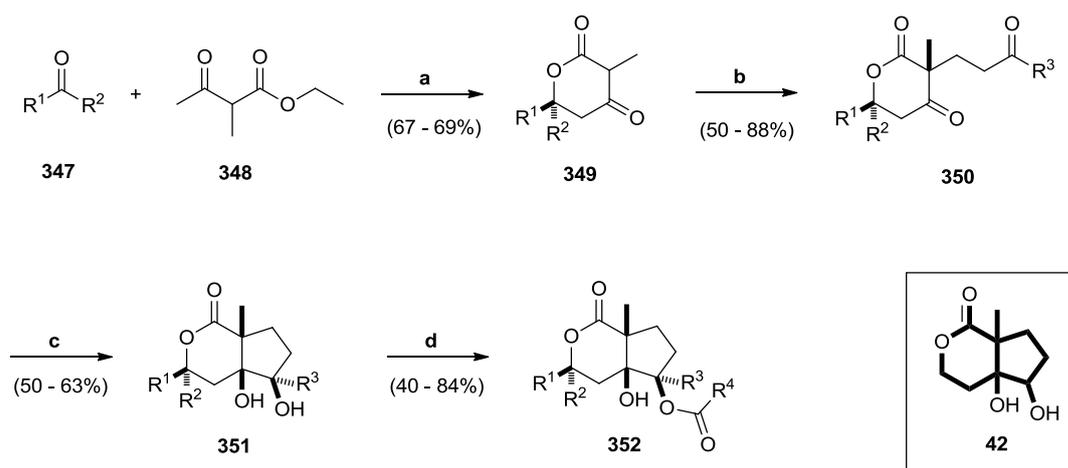
**Abb. 5.4: Strukturen des Wnt- und Hedgehog-Inhibitors 139 und der synthetisierten aktiven Sonde(249) und Kontrollsonde (252).**

Der Vergleich der ermittelten Proteine aus beiden Ansätzen lieferte einen bereits eingeschränkten Satz an möglichen Targets, dem vier Proteine, darunter das Enzym 5-Lipoxygenase (5-LO), zur weiteren Validierung entnommen wurden. Mit Hilfe von Kompetitions-Experimenten unter Verwendung der aktiven Affinitätssonde **249** und der löslichen Verbindung **139** konnte gezeigt werden, dass die 5-Lipoxygenase selektiv an die Sonde bindet und eine unspezifische Wechselwirkung ausgeschlossen werden konnte.

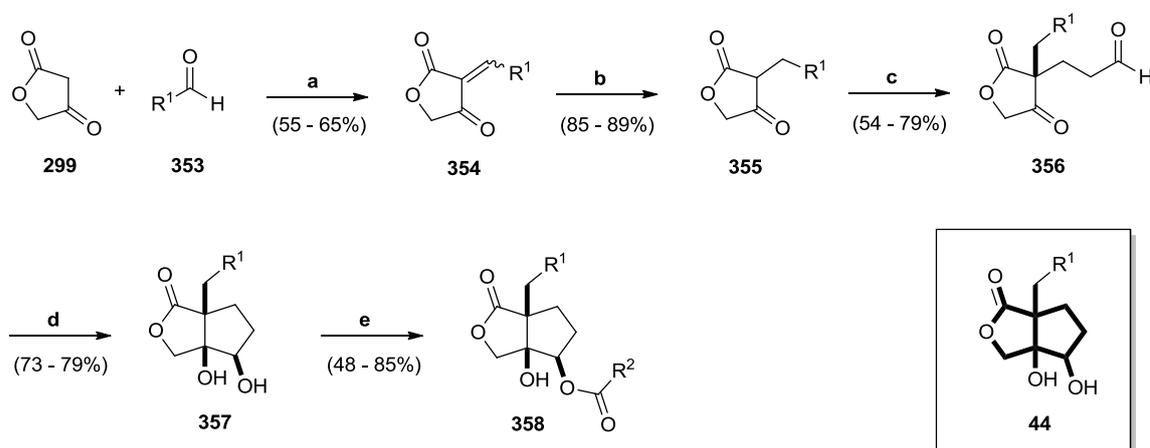
Zusätzlich wurde in einem zellbasierten Test die Inhibition der 5-LO durch Verbindung **139** ermittelt. Bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu\text{M}$  konnte eine nahezu vollständige Inhibition der Leukotrien-Bildung beobachtet werden, wodurch auch die biochemische Modulation des potentiellen Targets bestätigt werden konnte. Diese Experimente verifizieren die 5LO eindeutig als Zielprotein von Verbindung **139**. Mittlerweile konnte bereits gezeigt werden, dass Leukotrien  $\text{D}_4$  die kanonische Wnt-Kaskade aktiviert und 5-LO das Expressionsniveau von  $\beta$ -Catenin in leukämischen Stammzellen regulieren kann. Somit besteht eine erste Verbindung zwischen der 5-LO und/oder ihren Enzymprodukten bezüglich der Regulation des Wnt-Signalweges. Inwiefern Verbindung **139** eine Wirkung auf die Wnt- und Hedgehog-Kaskade ausübt und inwieweit der Abbau von  $\beta$ -Catenin und FoxM1 mit der Modulation von 5-LO zusammenhängt, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr untersucht werden. Zusammenfassend ergibt sich für Verbindung **139** jedoch ein interessantes biologisches Wirkungsprofil. Die Inhibition der Wnt- und Hedgehog-Kaskade gilt als vielversprechender Ansatz in der Therapie von Tumorerkrankungen. Ein analoges Interesse kommt der 5-Lipoxygenase zu, die in bestimmten Karzinomen überdurchschnittlich exprimiert wird und vermutlich mit der Regulation des Wnt-Signalweges in Verbindung steht. Verbindung **139** vereint genau diese Eigenschaften und gilt daher als eine interessante Ausgangsstruktur zur Entwicklung neuer Wirkstoffe. Dieser Punkt wird durch die Beobachtung erhärtet, dass **139** die Stabilität von FoxM1 zu beeinflussen scheint. Dieser Transkriptionsfaktor ist mit der Entstehung einer Vielzahl maligner Tumoren verbunden und wird als richtungsweisendes Target zukünftiger Krebstherapien diskutiert. Die Suche nach niedermolekularen Verbindungen, die die Aktivität oder die Expression dieses Proteins beeinflussen können ist daher von großer Bedeutung, weshalb Verbindung **139** auch in dieser Hinsicht ein besonderes Interesse zukommt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine zweite Substanzkollektion synthetisiert, die durch die Strukturen neurotropher Iridoide und des Sesquiterpens Merrilacton inspiriert wurde. Basierend auf dem Konzept der „Biologie-orientierten Synthese“ konnten zwei Synthesestrategien entwickelt werden, die die Darstellung und Derivatisierung der bicyclischen Gerüststrukturen der Substanzkollektion, Hexahydrocyclopenta[c]pyran-1(3H)-on **42** und Hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-on **44**, ermöglichten (Abb. 5.5/5.6).

Als wesentliches Merkmal beider Strategien ist die  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Pinakol-Cyclisierung zu nennen, die eine diastereoselektive Ringschlussreaktion unter Ausbildung der *cis*-annelierten Gerüststruktur und der charakteristischen *cis*-Diol-Einheit ermöglichte. Die Edukte für die Cyclisierungen ließen sich jeweils in zwei bis drei Syntheseschritten darstellen. Im Fall der 6/5-bicyclischen-Gerüststrukturen erfolgte die Edukt-Synthese durch die Darstellung der  $\beta$ -Keto-Lactone **349**, die nachfolgend mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen in einer Michael-Addition umgesetzt wurden. Beide Reaktionsschritte ließen sich in moderaten bis guten Ausbeuten durchführen. Die Synthese der Ausgangsverbindungen für die 5/5-bicyclischen Gerüststrukturen basierte auf einer Knoevenagel-Reaktion unter Verwendung von Tetronsäure **299** und verschiedenen aromatischen Aldehyden. Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Produkte **354** konnten in guten Ausbeuten unter Palladium-vermittelter Hydrierung in die derivatisierten Tetronsäure-Strukturen **355** überführt werden. Diese wurden anschließend mit Acrolein in einer Michael-Addition mit Ausbeuten von 54 - 79% umgesetzt. Die  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierung der Edukte **350** und **356** gelang in beiden Syntheserouten diastereoselektiv und in moderaten bis guten Ausbeuten. Die Derivatisierung der Grundgerüststrukturen erfolgte in Analogie zu den natürlichen Iridoiden durch eine regioselektive Veresterung der Pinakol-Strukturen unter Verwendung verschiedener Säurechloride.

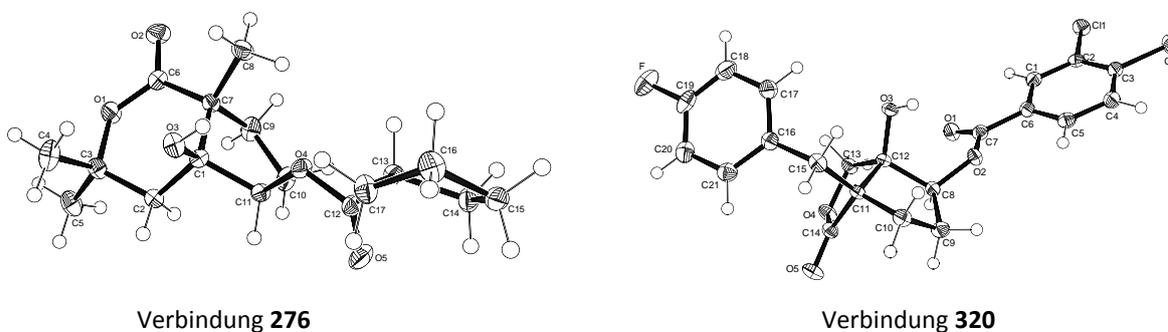


**Abb. 5.5: Synthesestrategie I zur Darstellung einer Iridoid-inspirierten Substanzkollection.** a) LDA, THF, 0 °C bis RT; b)  $\alpha,\beta$ -ungesät. Carbonyl, ACN, RT; c) Sm,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , THF, RT; d)  $\text{R}^4\text{COCl}$ , Pyridin, DCM, RT.  $\text{R}^1/\text{R}^2 = \text{Me, Et}$ .  $\text{R}^3 = \text{H, Me, Et}$ .  $\text{R}^4 = \text{Alkyl, Cycloalkyl, Aromat, Heteroaromat}$ .



**Abb. 5.6: Synthesestrategie II zur Darstellung einer Iridoid-inspirierten Substanzkollection.** a) HCl, RT; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT; c) Acrolein, ACN, RT; d) Sm, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, THF, RT; e) R<sup>2</sup>COCl, Pyridin, DCM, RT. R<sup>1</sup> = Aromat. R<sup>2</sup> = Alkyl, Cycloalkyl, Aromat.

Die regioselektive Derivatisierung und die vorherige Bildung der *cis*-annelierten Gerüststruktur, konnten mit Hilfe von ein- und zweidimensionalen NMR-Spektren sowie den Röntgen-Kristallstrukturen von **276** und **320** zweifelsfrei verifiziert werden. Insgesamt wurden mit diesen beiden Synthesesequenzen 48 Verbindungen dargestellt, die auf den Gerüststrukturen **42** und **44** basieren.



**Abb. 5.7: Kristallstrukturen der Verbindungen 276 und 320.**

In Analogie zur Militarion-inspirierten Substanzkollection wurden auch diese Verbindungen in SH-SY5Y-Zellen auf ihre neuroitogenen Eigenschaften untersucht. Interessanterweise konnten bei Substanzkonzentrationen von 1 µM und 10 µM keine Verbindungen identifiziert werden, die einen signifikanten Einfluss auf das Neuritenwachstum ausübten. Es wurde lediglich eine Verbindung identifiziert, die bei 10 µM zytotoxisch auf die Neuroblastoma-Zellen wirkte. Die gesamte Substanzkollection

wurde ebenfalls in den oben erwähnten zellulären Screenings bezüglich der Inhibition von Wnt- und Hedgehog-Signalwegen getestet. In beiden Fällen konnten auch hier keine Verbindungen ermittelt werden, die die morphogenen Signalkaskaden sichtlich beeinflussten.

Besonders anhand der Militarion-inspirierten Substanzbibliothek konnte das Konzept und das Potential der Biologie-orientierten Synthese veranschaulicht werden. Diese Kollektion beinhaltet neben den drei beschriebenen neuritogenen Verbindungen noch 28 potentielle Inhibitoren des Wnt-Signalweges und des Weiteren 29 Substanzen, die die Hedgehog-Signalkaskade in niedrig mikromolaren Konzentrationen inhibieren können. Man kann in diesem Fall mit Recht von einer Substanzkollektion mit deutlich angereicherter biologischer Aktivität sprechen. Darüber hinaus lieferte die Synthese dieser Kollektion zwei neue Ausgangsstrukturen, die zur weiteren Entwicklung von MAP4K4- und 5-LO-Inhibitoren verwendet werden können. Die therapeutische Relevanz solcher Enzyminhibitoren spiegelt sich bereits in der Literatur wider und konnte durch die hier beschriebenen biologischen Resultate untermauert werden.

# 6 Experimenteller Teil

## 6.1 Allgemeine Methoden und Messgeräte

Die verwendeten Ausgangsstoffe, Lösungsmittel und Reagenzien wurden von den Firmen *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Fisher Scientific*, *Merck*, *Sigma Aldrich* oder *TCI Europe* erworben. Die verwendeten Lösungsmittel für Schutzgas-basierte Reaktionen wurden bereits in *anhydrous*-Qualität bezogen und direkt verwendet. Alle weiteren Lösungsmittel wurden in *analytical-grade*-Qualität erworben und ohne weitere Behandlung eingesetzt.

**Dünnschichtchromatogramme** wurden mit Hilfe von DC-Folien der Firma *Merck* (Kieselgel 60, F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0.2 mm) angefertigt. Die Visualisierung erfolgte entweder mit UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) oder durch Verwendung einer Kaliumpermanganat-basierten Färbelösung (1.6 g KMnO<sub>4</sub>, 10 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.5 mL 5%ige NaOH, 200 mL Wasser).

**Säulenchromatographische Reinigungen** (Flash-Chromatographie) wurden an Kieselgel der Firma *Acros Organics* (40 – 65  $\mu$ m, 230 – 400 mesh) mit einem Überdruck von 0.2 – 0.5 bar durchgeführt.

**Schmelzpunkte** wurden an einem Schmelzpunktmessgerät der Firma *Büchi* (*Büchi 530*) ermittelt und sind unkorrigiert.

**NMR-Spektren** wurden an Geräten der Firma *Bruker* (Avance DRX-400 und Avance DRX-500) und der Firma *Agilent Technologies* (Mercury VX 400, Inova-500 und Inova-600) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm (relativ zu Tetramethylsilan, TMS) angegeben und beziehen sich auf das Restsignal des nicht deuterierten Lösungsmittels.<sup>217</sup> Die Angabe der Kopplungskonstanten *J* erfolgt in Hertz [Hz]. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt angegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breites Signal.

Verwendete deuterierte Lösungsmittel:

Deuteriochloroform	(CDCl <sub>3</sub> : δ = 7.26 ppm ( <sup>1</sup> H), δ = 77.16 ppm ( <sup>13</sup> C))
Hexadeuteroacetone	(Aceton-D <sub>6</sub> : δ = 2.05 ppm ( <sup>1</sup> H), δ = 29.84 ppm ( <sup>13</sup> C))
Hexadeuterodimethylsulfoxid	(DMSO-D <sub>6</sub> : δ = 2.50 ppm ( <sup>1</sup> H), δ = 39.52 ppm ( <sup>13</sup> C))
Tetradeuteromethanol	(CD <sub>3</sub> OD: δ = 3.31 ppm ( <sup>1</sup> H), δ = 49.00 ppm ( <sup>13</sup> C))

**Gaschromatographie-Massenspektren (GC/MS)** wurden an einem Gerät der Firma *Agilent* (Agilent 7890A GC System, Säule: Agilent DB-5MS) aufgenommen. Die Massendetektion erfolgte durch einen gekoppelten Massendetektor der Firma *Agilent* (Agilent 5975 inert XL MSD). Als Ionisierungsmethode wurde Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) verwendet.

**Analytische Flüssigchromatographie-Massenspektren (analyt. HPLC-MS)** wurden an einem Gerät der Firma *Agilent* (Agilent Series 1100) unter Verwendung einer *Nucleodur* CC 125/4 C4-Säule oder einer CC 125/4 C18-Säule von *Macherey & Nagel* aufgenommen. Die Massendetektion erfolgte mit einem Gerät der Firma *Thermo Fisher* (LCQ Advantage MAX). Als Ionisierungsmethode wurde *Electro-spray-ionization* (ESI) verwendet.

**Präparative Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (präp. HPLC-MS)** erfolgte an einem Gerät der Firma *Agilent* (Agilent Series 1100/LC/MSD VL) unter Verwendung einer *Nucleodur* CC 125/10 C4-Säule oder einer CC 125/10 C18-Säule von *Macherey & Nagel*. Als Ionisierungsmethode wurde *Electro-spray-ionization* (ESI) verwendet.

Verwendete Methoden:

Methode	Säule	Eluenten	Gradient	Flussrate
<b>1</b>	MN CC 125/10 C4 Säule	A: Acetonitril B: Wasser	Von 10% A nach 100% A über 25 min	6.0 mL/min
<b>2</b>	MN CC125/10 C18 Säule	A: Acetonitril B: Wasser	Von 25% A nach 100% A über 45 min	6.0 mL/min
<b>3</b>	MN CC125/10 C18 Säule	A: Acetonitril + 0.1% TFA B: Wasser + 0.1% TFA	Von 10% A nach 100% A über 45 min	6.0 mL/min

**Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS)** wurden mit Hilfe eines LTQ Orbitrap Spektrometers der Firma *Thermo Fisher* aufgenommen, das mit einem *Accela* HPLC-System gekoppelt war. Die Injektion erfolgte mittels *Flow Injection* mit einer Flussrate von 250  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Als Lösungsmittel wurde ein Gemisch (1:1) aus Wasser + 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$  und Acetonitril + 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$  verwendet.

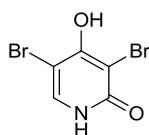
Alle feuchtigkeits- und oxidationsempfindlichen Reaktionen wurden unter Standard-Schlenk-Bedingungen mit Argon als Inert-Gas durchgeführt.

## 6.2 Synthese einer Militarion-inspirierten Substanzkollektion

### 6.2.1 Synthese von 3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin

Die Synthese der Verbindungen **46** und **47** erfolgte analog zur bekannten Literatur.<sup>105</sup>

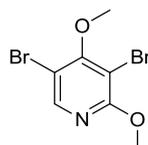
#### 3,5-Dibromo-4-hydroxypyridin-2(1H)-on **46**



Eine Lösung aus 4-Hydroxy-2-pyridon (4.00 g, 36.0 mmol) in 48%iger Bromwasserstoffsäure (40 mL) wird auf 0 °C gekühlt und mit Brom (4.1 mL, 79.3 mmol) versetzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gebracht und 1.5 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser (140 mL) und weiteren 30 Minuten Rühren wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit kleinen Portionen Wasser gewaschen. Der farblose Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet und anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt (5.37 g, 19.9 mmol, 56%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta = 7.67$  (s, 1H), 11.56 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta = 92.32, 97.27, 134.99, 159.21, 160.27$ .

### 3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin 47

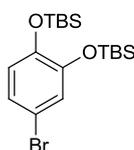


Eine heterogene Mischung aus 3,5-Dibromo-4-hydroxypyridin-2(1H)-on (5.82 g, 21.7 mmol) und Silbercarbonat (11.9 g, 43.4 mmol) in trock. Dichlormethan (450 mL) wird bei Raumtemperatur mit Methyljodid (13.3 mL, 217 mmol) versetzt. Die Mischung wird 5 Tage unter Lichtausschluss gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (4.46 g, 15.0 mmol, 69%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.28 (2% Ethylacetat/Petrolether)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.95$  (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 8.14 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55.19, 60.90, 102.49, 107.92, 147.29, 161.53, 162.55$ .

## 6.2.2 Synthese von (3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-phenyl)boronsäure

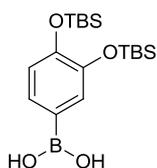
### ((4-Bromo-1,2-phenylen)bis(oxy))bis(*tert*-butyldimethylsilan) 94



Eine Mischung aus 4-Bromocatechol (400 mg, 2.12 mmol) und Imidazol (317 mg, 4.66 mmol) in trock. Dichlormethan (16 mL) wird tropfenweise mit einer Lösung aus *tert*-Butylchlorodimethylsilan (703 mg, 4.66 mmol) in trock. Dichlormethan (2 mL) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt und anschließend mit Wasser (10 mL) und Dichlormethan (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Petrolether) gereinigt. Das Produkt (745 mg, 1.78 mmol, 84%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.36 (Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.19 (s, 6H), 0.20 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 6.69 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.01, -3.97, 18.59, 18.61, 26.03, 26.06, 112.88, 122.32, 124.37, 124.43, 146.55, 148.03; ESI-MS: *m/z* 417.13 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>BrSi<sub>2</sub> *m/z* 417.12752 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 417.12721 [M+H]<sup>+</sup>.

### (3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)boronsäure **95**



Eine Lösung aus Verbindung **94** (460 mg, 1.10 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (3.5 mL) wird bei -78 °C tropfenweise mit einer *n*-BuLi-Lösung (2.5M in Hexan, 530 µL, 1.32 mmol) versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt bevor Triisopropylborat (510 µL, 2.20 mmol) hinzugegeben wird. Die Reaktionslösung wird 1 Stunde bei derselben Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Nach einer weiteren Stunde Rühren, werden nacheinander Salzsäure (1M, 10 mL) und Ethylacetat (15 mL) hinzugegeben und kurze Zeit gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und

die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (295 mg, 771  $\mu$ mol, 70%) wird als durchscheinendes Harz erhalten.

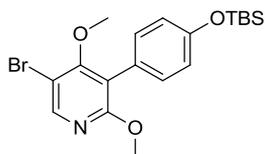
R<sub>f</sub>: 0.48 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.27 (s, 6H), 0.28 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 6.96 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.70 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -3.85, -3.80, 18.63, 18.70, 26.09, 26.18, 120.99, 123.66, 128.04, 129.76, 146.76, 151.32. Die Masse konnte nicht detektiert werden.

### 6.2.3 Synthese 3,5-funktionalisierter Pyridine:

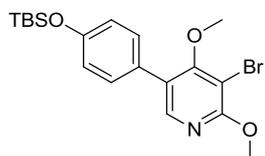
#### Synthesestrategie I

##### Suzuki-Miyaura-Kupplung von 3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin mit 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylboronsäure

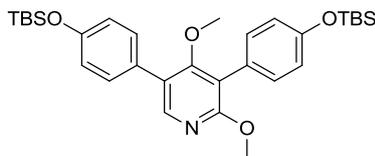
Eine Lösung aus 3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (1.19 g, 4.00 mmol), 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenylboronsäure (1.00 g, 3.97 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (231 mg, 200  $\mu$ mol) in einer Mischung aus Toluol/Ethanol (4:1, 12 mL) wird mit Natriumcarbonat-Lösung (2M, 9.5 mL) versetzt. Das heterogene Gemisch wird entgast und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat (70 mL) wird die organische Phase separiert und mit Wasser (15 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Die gebildeten Produkte werden mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2-4% Ethylacetat/Petrolether) isoliert.

**5-Bromo-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin 49a**

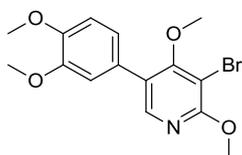
Das Produkt (81 mg, 0.20 mmol, 5%) wird als farbloser Feststoff isoliert. Schmp.: 72-73 °C;  $R_f$ : 0.41 (4% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.24 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.44 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.89 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.19, 18.37, 25.82, 54.35, 60.57, 108.24, 118.61, 119.84, 124.57, 131.65, 147.20, 155.54, 162.36, 162.39; ESI-MS:  $m/z$  424.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NBrSi}$   $m/z$  424.09381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  424.09426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-Bromo-5-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin 49b**

Das Produkt (694 mg, 1.63 mmol, 41%) wird als farbloser Feststoff isoliert. Schmp.: 101-102 °C;  $R_f$ : 0.37 (4% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.24 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 3.52 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.21, 18.38, 25.82, 54.84, 60.41, 101.46, 120.35, 126.11, 127.56, 130.18, 146.29, 155.68, 160.95, 163.30; ESI-MS:  $m/z$  424.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NBrSi}$   $m/z$  424.09381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  424.09388  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3,5-Bis(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxyppyridin 49c**

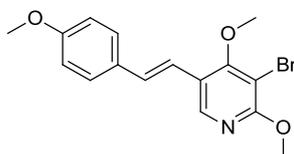
Das Produkt (307 mg, 0.55 mmol, 14%) wird als farbloses Öl isoliert.  $R_f$ : 0.28 (4% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.26 (s, 6H), 0.27 (s, 6H), 1.03 (s, 18H), 3.21 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.92 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 4H), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.22, -4.19, 18.35, 25.83, 54.02, 60.26, 116.91, 119.67, 120.13, 125.23, 125.50, 128.67, 130.29, 131.73, 146.33, 155.10, 155.22, 162.10, 163.49; ESI-MS:  $m/z$  552.33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{NSi}_2$   $m/z$  552.29599  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  552.29524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-Bromo-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxyppyridin 69**

Eine Lösung aus 3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (821 mg, 2.77 mmol), 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure (453 mg, 2.50 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (160 mg, 138  $\mu\text{mol}$ ) in einer Mischung aus Toluol/Ethanol (4:1, 9 mL) wird mit Natriumcarbonat-Lösung (2M, 7 mL) versetzt. Das heterogene Gemisch wird entgast und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat (40 mL) wird die organische Phase separiert und mit Wasser (15 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (20-30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (355 mg, 1.00 mmol, 36%) wird als farbloser Feststoff mit einer Regioisomeren-Reinheit von 90% erhalten.

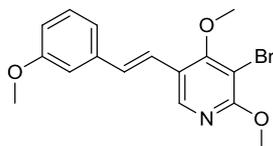
Schmp.: 109-111 °C; R<sub>f</sub>: 0.28 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.56 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 8.03 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.95, 56.07, 56.15, 60.52, 101.52, 111.43, 112.32, 121.34, 126.09, 127.27, 146.26, 149.01, 149.12, 161.00, 163.27; ESI-MS: *m/z* 354.06 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>NBr *m/z* 354.03355 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 354.03401 [M+H]<sup>+</sup>.

### (E)-3-Bromo-2,4-dimethoxy-5-(4-methoxystyryl)pyridin 72



3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.00 mmol), Kaliumcarbonat (210 mg, 2.40 mmol), Tetra-*n*-butylammoniumbromid (390 mg, 1.20 mmol) und Palladium(II)-acetat (27 mg, 0.12 mmol) werden in trockenem Dimethylformamid (3 mL) suspendiert und mit 4-Methoxystyren (123 µL, 0.91 mmol) versetzt. Die heterogene Mischung wird entgast und über Nacht bei 65 °C gerührt. Die Mischung wird anschließend mit Ethylacetat verdünnt (50 mL) und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser (10 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5-10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (105 mg, 300 µmol, 30%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 102-104 °C; R<sub>f</sub>: 0.30 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, <sup>3</sup>J = 16.5 Hz, 1H), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 16.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.89, 55.51, 60.95, 101.50, 114.35, 118.07, 123.62, 127.96, 130.12, 143.77, 159.74, 160.92, 163.23; ESI-MS: *m/z* 350.05 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NBr *m/z* 350.03863 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 350.03929 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-3-Bromo-2,4-dimethoxy-5-(3-methoxystyryl)pyridin 73**

3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.01 mmol), Kaliumcarbonat (210 mg, 2.40 mmol), Tetra-*n*-butylammoniumbromid (390 mg, 1.20 mmol) und Palladium(II)-acetat (27 mg, 0.12 mmol) werden in trockenem Dimethylformamid (3 mL) suspendiert und mit 3-Methoxystyren (167  $\mu$ L, 1.20 mmol) versetzt. Die heterogene Mischung wird entgast und über Nacht bei 65 °C gerührt. Die Mischung wird anschließend mit Ethylacetat verdünnt (50 mL) und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser (10 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5-10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (122 mg, 349  $\mu$ mol, 35%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.32 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.82-6.87 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 4H), 7.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.91, 55.42, 61.01, 101.50, 112.13, 113.59, 119.37, 120.60, 123.17, 129.84, 130.42, 138.72, 144.09, 160.07, 161.19, 163.40; ESI-MS: *m/z* 350.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NBr *m/z* 350.03863 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 350.03934 [M+H]<sup>+</sup>.

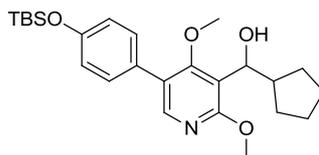
**Allgemeine Arbeitsvorschrift I (AAV I): Br/Li-Austausch mit nachfolgender Addition von Aldehyden**

Eine Lösung des 3-Bromopyridins (1.0 Äq.) in trock. Tetrahydrofuran (0.05M) wird bei -78 °C tropfenweise mit *t*-BuLi-Lösung (1.7M in Pentan, 3.0 Äq.) versetzt und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Aldehyds (4.5 Äq.) in trock. Tetrahydrofuran (0.7M) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht

langsam auf Raumtemperatur gebracht und mit einer Mischung (1:1) aus Wasser und ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die heterogene Mischung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Repräsentatives Beispiel:

**(±)-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclopentyl)methanol 50**

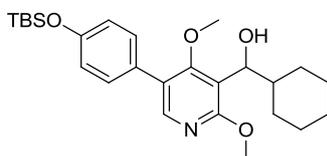


Eine Lösung aus Pyridin **49b** (70 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Tetrahydrofuran (3 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  tropfenweise mit *t*-BuLi-Lösung (1.7M in Pentan, 295  $\mu\text{L}$ , 500  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus Cyclopentancarbaldehyd (80  $\mu\text{L}$ , 740  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Tetrahydrofuran (1 mL) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht langsam auf Raumtemperatur gebracht und mit einer Mischung aus Wasser (4 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) versetzt. Nach Zugabe von Ethylacetat (30 mL) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (38 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 52%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.19 (15% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.14-1.41 (m, 3H), 1.44-1.78 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.36-2.49 (m, 1H), 3.39 (s,

3H), 4.01 (s, 3H), 4.76 (d,  $^3J = 9.7$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.96 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.22, 18.39, 25.49, 25.83, 29.31, 30.51, 46.52, 53.86, 60.77, 71.69, 118.27, 120.44, 124.86, 128.64, 130.04, 146.79, 155.43, 161.80, 163.49$ ; ESI-MS:  $m/z$  444.06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  444.25646  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  444.25634  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

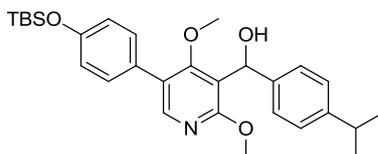
**(±)-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclohexyl)-methanol 51**



Pyridin **49b** (87 mg, 205  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV I mit Cyclohexylcarbaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (36 mg, 79  $\mu\text{mol}$ , 38%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.11 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.23$  (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.02-1.35 (m, 6H), 1.59-1.86 (m, 4H), 2.21 (d,  $^3J = 12.9$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.66-4.74 (m, 1H), 6.90 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.96 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.21, 18.40, 25.84, 26.21, 26.34, 26.64, 29.80, 30.12, 44.06, 53.82, 60.69, 72.43, 117.50, 120.46, 124.79, 128.66, 130.04, 146.87, 155.43, 161.83, 163.72$ ; ESI-MS:  $m/z$  458.29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  458.27211  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  458.27189  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanol 52**

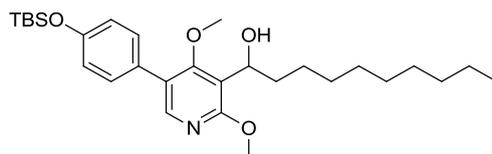


Pyridin **49b** (72 mg, 169  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV I mit Cuminaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (40 mg, 81  $\mu\text{mol}$ , 48%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.14 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.22 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.11 (d,  $^3J$  = 10.4 Hz, 1H), 6.23 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.23, 18.38, 24.14, 25.82, 33.86, 54.05, 60.57, 68.47, 118.24, 120.48, 125.01, 125.72, 126.34, 128.31, 130.02, 141.52, 149.49, 147.72, 155.51, 161.68, 163.66; ESI-MS:  $m/z$  494.33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  494.27211  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  494.27176  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-ol**

**53**



Pyridin **49b** (44 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV I mit Decanal umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 38%) wird als farbloses Öl erhalten.

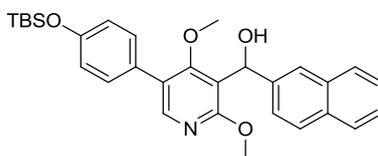
R<sub>f</sub>: 0.11 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 6H), 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.20-1.38 (m, 13H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.03 (s, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.22, 14.26, 18.39, 22.83, 25.82, 26.39, 29.49, 29.66, 29.74, 29.77, 32.05, 37.85, 53.88, 60.81, 67.77, 118.67, 120.44, 124.97, 128.51, 130.04, 146.71, 155.46, 161.72, 163.26; ESI-MS: *m/z* 502.39 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 502.33471 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 502.33425 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(phenyl)-methanol 54**



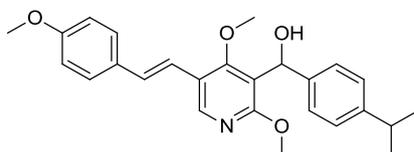
Pyridin **49b** (72 mg, 170 μmol) wird analog AAV I mit Benzaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (44 mg, 97 μmol, 57%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.10 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (bs, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 6H), 8.04 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.23, 18.38, 25.81, 54.08, 60.54, 68.42, 118.24, 120.50, 125.05, 125.63, 127.05, 128.23, 128.29, 130.02, 144.25, 147.61, 155.53, 161.63, 163.73; ESI-MS: *m/z* 452.04 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 452.22516 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 452.22492 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol 55**

Pyridin **49b** (50 mg, 118  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV I mit 2-Naphthaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (41 mg, 83  $\mu\text{mol}$ , 70%) wird als farbloses Öl erhalten.

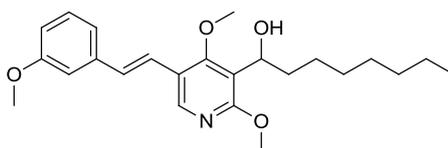
R<sub>f</sub>: 0.13 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.21 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 6.42 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.51 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 4H), 8.07 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.22, 18.40, 25.83, 54.09, 60.64, 68.61, 118.06, 120.52, 123.88, 124.51, 125.08, 125.81, 126.14, 127.73, 128.02, 128.17, 128.27, 130.05, 132.76, 133.40, 141.74, 147.83, 155.58, 161.77, 163.86; ESI-MS: *m/z* 502.21 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 502.24081 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 502.24055 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(E)-(2,4-Dimethoxy-5-(4-methoxystyryl)pyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanol 74**

Pyridin **72** (45 mg, 129  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV I mit Cuminaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15-20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 31%) wird als farbloses Öl erhalten.

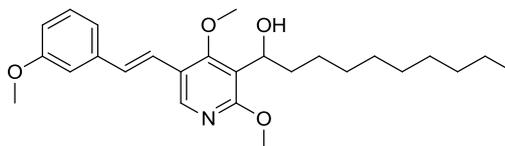
R<sub>f</sub>: 0.19 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 6H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (d, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, 1H), 6.17 (d, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, <sup>3</sup>J = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (d, <sup>3</sup>J = 16.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.14, 33.87, 54.05, 55.51, 61.84, 68.36, 114.36, 118.31, 118.76, 122.53, 125.79, 126.38, 127.89, 129.61, 130.26, 141.24, 144.97, 147.83, 159.66, 161.88, 163.50; ESI-MS: *m/z* 420.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 420.21693 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 420.21638 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(E)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(3-methoxystyryl)pyridin-3-yl)octan-1-ol 75**



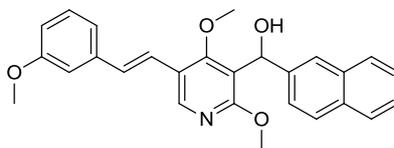
Pyridin **73** (60 mg, 171 μmol) wird analog AAV I mit Octanal umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (44 mg, 110 μmol, 64%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.24 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 9H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.95-5.01 (m, 1H), 6.84 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.99-7.14 (m, 4H), 7.29 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.25, 22.80, 26.36, 29.39, 29.59, 31.99, 37.58, 54.21, 55.45, 62.17, 67.62, 112.04, 113.59, 119.05, 119.36, 121.27, 122.15, 129.88, 130.00, 138.86, 144.26, 160.10, 162.11, 163.46; ESI-MS: *m/z* 400.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 400.24824 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 400.24747 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(E)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(3-methoxystyryl)pyridin-3-yl)decan-1-ol 76**

Pyridin **73** (50 mg, 143  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV I mit Decanal umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (36 mg, 84  $\mu\text{mol}$ , 59%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.09 (15% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 13H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.84 (ddd,  $^{3,4}J$  = 8.2, 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.29 (t,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.24, 22.82, 26.36, 29.46, 29.63, 29.72, 29.73, 32.03, 37.60, 53.95, 55.43, 62.12, 67.61, 112.02, 113.53, 118.93, 119.33, 121.41, 122.05, 129.81, 129.85, 138.93, 144.52, 160.10, 162.24, 163.28; ESI-MS:  $m/z$  428.30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  428.27954  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  428.27918  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-(E)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(3-methoxystyryl)pyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol 77**

Pyridin **73** (60 mg, 171  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV I mit 2-Naphthaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (30 mg, 71  $\mu\text{mol}$ , 41%) wird als farbloses Öl erhalten.

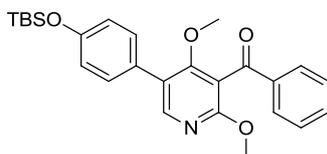
R<sub>f</sub>: 0.30 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.66 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.37 (bs, 1H), 6.85 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.02-7.17 (m, 4H), 7.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.76-7.85 (m, 4H), 8.34 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.19, 55.45, 62.06, 68.41, 112.08, 113.60, 118.20, 119.36, 121.18, 122.22, 123.93, 124.47, 125.89, 126.19, 127.73, 128.09, 128.19, 129.89, 130.10, 132.77, 133.34, 138.84, 141.30, 145.57, 160.10, 162.20, 163.86; ESI-MS: *m/z* 428.16 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 428.18563 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 428.18510 [M+H]<sup>+</sup>.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift II (AAV II): Oxidation der sekundären Pyridinalkohole unter Verwendung von DMP

Eine Lösung des sekundären Alkohols (1.0 Äq.) in trock. Dichlormethan (0.02M – 0.03M) wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit DMP-Lösung (15% in Dichlormethan, 2.0 – 2.7 Äq.) versetzt und 1-2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird dem heterogenen Gemisch festes Natriumthiosulfat (75 mg/100 µL verwendeter DMP-Lösung) zugesetzt und die Mischung kurze Zeit gerührt bis sich beide Phasen auflären. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Produkt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel isoliert.

Repräsentatives Beispiel:

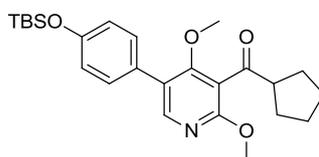
### (5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(phenyl)-methanon 60



Alkohol **54** (45 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) wird in trock. Dichlormethan (5.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit DMP-Lösung (15% in Dichlormethan, 560  $\mu\text{L}$ , 270  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren werden nacheinander Ethylacetat (30 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und festes Natriumthiosulfat (400 mg) hinzugegeben. Die heterogene Mischung wird kurze Zeit gerührt bis beide Phasen klar erscheinen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (43 mg, 96  $\mu\text{mol}$ , 96%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 112-113  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.35 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.39 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.15 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.22, 18.38, 25.82, 54.17, 61.02, 114.85, 120.38, 124.35, 127.79, 128.79, 129.60, 130.21, 133.83, 137.50, 148.94, 155.59, 161.34, 163.46, 193.98; ESI-MS:  $m/z$  450.04  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  450.20951  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  450.20924  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

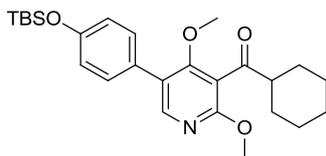
**(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclopentyl)methanon **56****



Alkohol **50** (30 mg, 68  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (22 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 74%) als farbloser Feststoff erhalten.

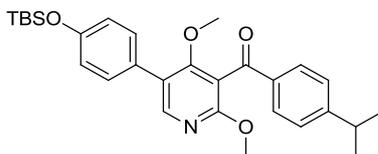
Schmp.: 82-83 °C;  $R_f$ : 0.40 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.22, 18.39, 25.82, 26.06, 28.88, 53.10, 54.08, 61.55, 118.48, 120.42, 124.63, 127.89, 130.09, 148.68, 155.58, 160.58, 162.82, 206.32; ESI-MS:  $m/z$  442.08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  442.24081  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  442.24049  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclohexyl)-methanon 57**



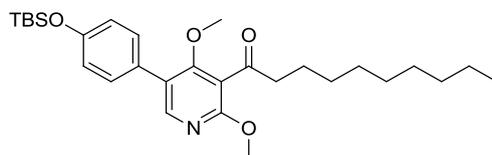
Alkohol **51** (27 mg, 59  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (16 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 59%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.42 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.19-1.35 (m, 3H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.21, 18.39, 25.83, 25.91, 26.13, 28.20, 51.80, 54.09, 61.49, 117.96, 120.44, 124.59, 127.88, 130.09, 148.69, 155.60, 160.68, 162.95, 206.90; ESI-MS:  $m/z$  456.26  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  456.25646  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  456.25638  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)(4-isopropyl-phenyl)methanon 58**

Alkohol **52** (25 mg, 51  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (19 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 77%) als farbloses Wachs erhalten.

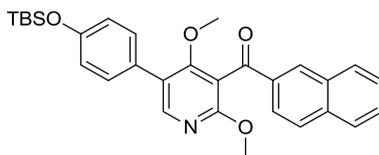
$R_f$ : 0.40 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.28 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.22, 18.37, 23.78, 25.81, 34.50, 54.14, 61.03, 115.10, 120.37, 124.32, 126.94, 127.87, 129.89, 130.21, 135.38, 148.76, 155.47, 155.54, 161.34, 163.30, 193.61; ESI-MS:  $m/z$  492.40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  492.25646  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  492.25596  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)decan-1-on 59**

Alkohol **53** (23 mg, 46  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Abweichend werden in diesem Fall 3.0 Äq. DMP-Lösung eingesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (18 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 77%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.43 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 6H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.21-1.43 (m, 12H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.22, 14.26, 18.39, 22.83, 23.70, 25.82, 29.27, 29.45, 29.59, 29.63, 32.04, 44.88, 54.08, 61.45, 118.20, 120.42, 124.62, 127.82, 130.10, 148.70, 155.60, 160.55, 162.77, 203.91; ESI-MS: *m/z* 500.38 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 500.31906 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 500.31852 [M+H]<sup>+</sup>.

**(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 61**



Alkohol **55** (20 mg, 40 μmol) wird in 2 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit Mangan(IV)-oxid (52 mg, 600 μmol) versetzt. Die Suspension wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan (30 mL) verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeengt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 34 μmol, 85%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 109-111 °C; R<sub>f</sub>: 0.45 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.24 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 3H), 8.07 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.21, 18.38, 25.82, 54.16, 61.03, 114.90, 120.39, 124.38, 124.49, 126.91, 127.86, 128.00, 128.73, 128.92, 129.95, 130.24, 132.24, 132.75, 135.00, 136.18, 149.06, 155.60, 161.50, 163.50, 194.01; ESI-MS: *m/z* 500.23 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 500.22516 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 500.22500 [M+H]<sup>+</sup>.

## 6.2.4 Synthese 3,5-funktionalisierter Pyridine:

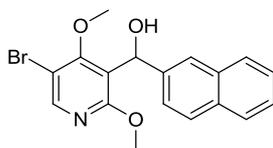
### Synthesestrategie II

**Allgemeine Arbeitsvorschrift III (AAV III): Regioselektiver Br/Li-Austausch mit nachfolgender Addition von Aldehyden**

3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (1.0 Äq.) wird in trock. Tetrahydrofuran (0.1M) gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit *s*-BuLi-Lösung (1.4M in Cyclohexan, 0.9 Äq.) versetzt. Nach 45 Minuten Rühren bei derselben Temperatur wird eine Lösung des Aldehyds (2.5 Äq.) in trock. Tetrahydrofuran (1.2M) hinzuge tropft und die Reaktionsmischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe einer Mischung (1:1) aus Wasser und ges. Ammoniumchlorid-Lösung wird die heterogene Mischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Repräsentatives Beispiel:

#### (±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol 90

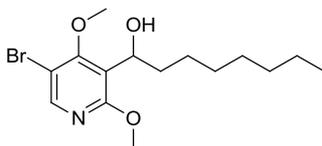


3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird in trock. Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit *s*-BuLi-Lösung (1.4M in Cyclohexan, 660 µL, 918 µmol) versetzt. Nach 45 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur wird eine Lösung aus 2-Naphthaldehyd (394 mg, 2.52 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (2 mL) hinzuge tropft und die Reaktionsmischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe einer Mischung aus Wasser (4 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) wird die heterogene Mischung mit Ethylacetat (30 mL) versetzt, kurze Zeit

gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird anschließend zweimal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (296 mg, 791  $\mu\text{mol}$ , 78%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.29 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.76-7.84 (m, 4H), 8.24 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.38, 61.73, 68.55, 107.96, 120.65, 123.85, 124.20, 125.95, 126.24, 127.70, 128.13, 132.77, 133.27, 140.76, 148.81, 162.14, 162.70; ESI-MS: *m/z* 374.00 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NBr *m/z* 374.03863 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 374.03987 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (±)-1-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)octan-1-ol 80

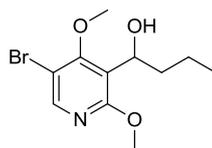


3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit *n*-Octanal umgesetzt. Das Produkt (185 mg, 534  $\mu\text{mol}$ , 53%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.17 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H), 1.19-1.37 (m, 9H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 3.11 (bs, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 8.13 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.22, 22.79, 26.29, 29.35, 29.53, 31.97, 37.39, 54.17, 61.84, 67.92, 108.14, 121.42,

147.82, 162.08, 162.22; ESI-MS:  $m/z$  346.21  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{15}H_{25}O_3NBr$   $m/z$  346.10123  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  346.10183  $[M+H]^+$ .

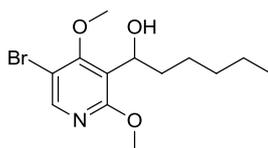
**(±)-1-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-ol 81**



3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit *n*-Butanal umgesetzt. Das Produkt (225 mg, 775  $\mu$ mol, 77%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-20% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.13 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.92 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, 1H), 1.41-1.55 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 1H), 3.11 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.90-4.98 (m, 1H), 8.11 (s, 1H);  $^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 13.98, 19.45, 39.44, 54.12, 61.79, 67.54, 108.09, 121.31, 147.77, 162.02, 162.17; ESI-MS:  $m/z$  290.13  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{11}H_{17}O_3NBr$   $m/z$  290.03863  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  290.03937  $[M+H]^+$ .

**(±)-1-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-ol 82**

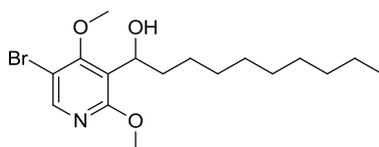


3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit *n*-Hexanal umgesetzt. Das Produkt (214 mg, 670  $\mu$ mol, 67%) wird mit Hilfe von Flash-

Chromatographie an Kieselgel (10-20% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

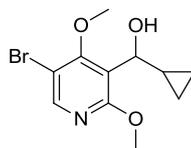
R<sub>f</sub>: 0.13 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.33 (m, 5H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 3.06 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.89-4.95 (m, 1H), 8.11 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.24, 22.67, 25.92, 31.72, 37.25, 54.12, 61.78, 67.81, 108.09, 121.35, 147.74, 162.02, 162.15; ESI-MS: *m/z* 318.15 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NBr *m/z* 318.06993 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 318.07037 [M+H]<sup>+</sup>.

### (±)-1-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-ol **83**



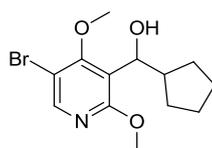
3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit *n*-Decanal umgesetzt. Das Produkt (258 mg, 689 μmol, 68%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.16 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 13H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.90-4.96 (m, 1H), 8.13 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.24, 22.81, 26.28, 29.44, 29.56, 29.68, 29.69, 32.02, 37.35, 54.17, 61.83, 67.89, 108.13, 121.40, 147.78, 162.05, 162.18; ESI-MS: *m/z* 374.24 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>NBr *m/z* 374.13253 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 374.13370 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclopropyl)methanol 84**

3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit Cyclopropylcarbaldehyd umgesetzt. Das Produkt (220 mg, 764  $\mu\text{mol}$ , 76%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.13 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.24-0.29 (m, 1H), 0.32-0.37 (m, 1H), 0.44-0.50 (m, 1H), 0.54-0.60 (m, 1H), 1.35-1.43 (m, 1H), 3.36 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (bd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.83, 4.37, 17.01, 54.08, 61.86, 71.84, 107.95, 120.77, 161.83, 162.06; ESI-MS: *m/z* 288.07 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>NBr *m/z* 288.02298 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 288.02350 [M+H]<sup>+</sup>.

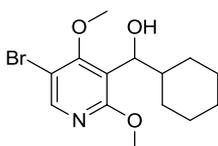
**(±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclopentyl)methanol 85**

3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (200 mg, 674  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV III mit Cyclopentancarbaldehyd umgesetzt. Das Produkt (189 mg, 598  $\mu\text{mol}$ , 89%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-15% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.13 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.03-1.13 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.51-1.70 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.34-2.44 (m,

1H), 3.10 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.62 (bd,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.39, 29.17, 30.50, 45.92, 54.09, 61.73, 71.91, 108.00, 120.95, 147.81, 162.17, 162.27$ ; ESI-MS:  $m/z$  316.09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NBr}$   $m/z$  316.05428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  316.05574  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

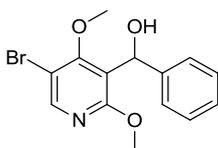
**(±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclohexyl)methanol 86**



3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit Cyclohexancarbaldehyd umgesetzt. Das Produkt (190 mg, 575  $\mu\text{mol}$ , 63%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-20% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.15 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.83\text{-}1.29$  (m, 6H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 1H), 3.03 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.58 (d,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.01, 26.10, 26.47, 29.62, 30.07, 43.55, 54.12, 61.67, 72.59, 107.97, 120.31, 147.85, 162.15, 162.56$ ; ESI-MS:  $m/z$  330.17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NBr}$   $m/z$  330.06993  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  330.07043  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

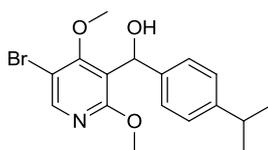
**(±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(phenyl)methanol 87**



3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit Benzaldehyd umgesetzt. Das Produkt (218 mg, 672  $\mu\text{mol}$ , 67%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloser Feststoff erhalten.

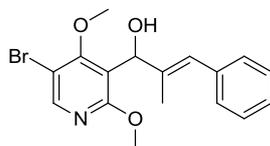
Schmp.: 87-89 °C;  $R_f$ : 0.18 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.74 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 8.20 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 54.32, 61.64, 68.42, 107.90, 120.84, 125.53, 127.29, 128.35, 143.35, 148.68, 162.07, 162.59; ESI-MS:  $m/z$  324.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NBr}$   $m/z$  324.02298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  324.02352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### (±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanol 88



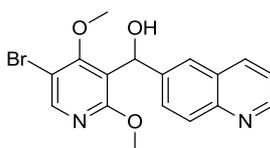
3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (300 mg, 1.01 mmol) wird analog AAV III mit Cuminaldehyd umgesetzt. Das Produkt (268 mg, 733  $\mu\text{mol}$ , 73%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.27 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.23 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.15 (s, 1H), 7.17 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.05, 33.79, 54.25, 61.59, 68.40, 107.91, 120.87, 125.60, 126.36, 140.61, 147.93, 148.48, 162.06, 162.49; ESI-MS:  $m/z$  366.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NBr}$   $m/z$  366.06993  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  366.07070  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-(E)-1-(5-Bromo-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol 89**

3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (200 mg, 676  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV III mit  $\alpha$ -Methylzimtaldehyd umgesetzt. Das Produkt (195 mg, 536  $\mu\text{mol}$ , 80%) wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-20% Ethylacetat/Petrolether) isoliert und als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.28 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.85 (s, 3H), 3.76 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.45, 54.31, 61.84, 71.24, 107.99, 119.51, 124.22, 126.52, 128.23, 129.05, 137.77, 138.77, 148.55, 162.27, 162.81; ESI-MS: *m/z* 364.01 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NBr *m/z* 364.05428 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 364.05459 [M+H]<sup>+</sup>.

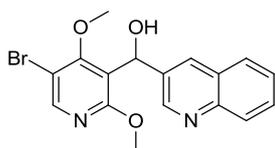
**(±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)(chinolin-6-yl)methanol 91**

3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (200 mg, 676  $\mu\text{mol}$ ) wird in trock. Tetrahydrofuran (7 mL) gelöst und bei -78 °C tropfenweise mit *s*-BuLi-Lösung (1.4M in Cyclohexan, 440  $\mu\text{L}$ , 612  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 45 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur wird eine Lösung aus 6-Chinolincarbaldehyd (264 mg, 1.68 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (2 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gebracht und 1 Stunde gerührt. Nach Zugabe einer Mischung aus Wasser (4 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) wird die

heterogene Mischung mit Ethylacetat (30 mL) versetzt, kurze Zeit gerührt, und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird anschließend zweimal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30-50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (121 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 48%) wird als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.34 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 7.34 (dd,  $^3J$  = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $^{3,4}J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.01 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (t,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.81 (dd,  $^{3,4}J$  = 4.2, 1.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 54.31, 61.68, 67.93, 107.86, 120.34, 121.34, 123.64, 127.79, 127.98, 129.21, 136.35, 141.80, 147.42, 148.96, 150.16, 161.99, 162.75; ESI-MS:  $m/z$  375.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$   $m/z$  375.03388  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  375.03443  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(chinolin-3-yl)methanol **92**



3,5-Dibromo-2,4-dimethoxypyridin (200 mg, 676  $\mu\text{mol}$ ) wird in trock. Tetrahydrofuran (7 mL) gelöst und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  tropfenweise mit *s*-BuLi-Lösung (1.4M in Cyclohexan, 440  $\mu\text{L}$ , 612  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 45 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur wird eine Lösung aus 3-Chinolincarbaldehyd (264 mg, 1.68 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (2 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung eine weitere Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gebracht und 1 Stunde gerührt. Nach Zugabe einer Mischung aus Wasser (4 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) wird die heterogene Mischung mit Ethylacetat (30 mL) versetzt, kurze Zeit gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird anschließend zweimal mit

Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30-50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (164 mg, 438  $\mu\text{mol}$ , 65%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.18 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.38 (bs, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.41, 61.89, 66.71, 107.85, 119.44, 127.01, 127.71, 127.94, 129.01, 129.52, 132.31, 136.07, 147.17, 149.04, 149.32, 161.92, 162.77; ESI-MS: *m/z* 375.18 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Br *m/z* 375.03388 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 375.03556 [M+H]<sup>+</sup>.

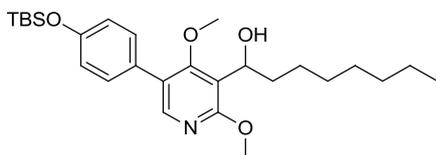
#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift IV (AAV IV): Suzuki-Miyaura-Kupplung mit C3-funktionalisierten 5-Bromopyridinen**

Eine Lösung des entsprechenden 5-Bromopyridins (1.0 Äq.), der jeweiligen Boronsäure (1.8 – 2.0 Äq.) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (6 mol%) in einer Mischung aus Toluol/Ethanol (4:1, 0.05M bzgl. dem 5-Bromopyridin) wird mit Natriumcarbonat-Lösung (2M, 70 Vol% der organischen Phase) versetzt. Die entgaste Mischung wird über Nacht (14-20 Stunden) unter Rückfluß erhitzt und mit Ethylacetat verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Heterocyclische Boronsäuren/Boronsäureester werden mit 2.0 Äq. eingesetzt, alle anderen Boronsäuren mit 1.8 Äq. 1-Isobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol und 1-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol dienen als Edukte zur Einführung von Pyrazol-Einheiten.

Repräsentatives Beispiel:

**(±)-1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)octan-1-ol**  
**105**

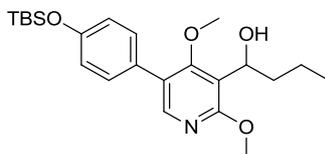


Eine Lösung aus Pyridin **80** (61 mg, 176  $\mu\text{mol}$ ), (4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure (80 mg, 317  $\mu\text{mol}$ ) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (12 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 6 mol%) in einer Mischung aus Toluol/Ethanol (4:1, 3.5 mL) wird mit Natriumcarbonat-Lösung (2M, 2.5 mL) versetzt. Die heterogene Mischung wird entgast und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat (50 mL) wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit Wasser (10 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeengt und das Rohprodukt an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (82 mg, 173  $\mu\text{mol}$ , 98%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.15 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 0.88 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.22-1.36 (m, 9H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.97-5.10 (m, 1H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.23, 14.24, 18.38, 22.80, 25.82, 26.38, 29.41, 29.61, 32.00, 37.83, 53.84, 60.79, 67.76, 118.64, 120.44, 124.95, 128.52, 130.03, 146.75, 155.45, 161.73, 163.23; ESI-MS:  $m/z$  474.33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  474.30341  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  474.30242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

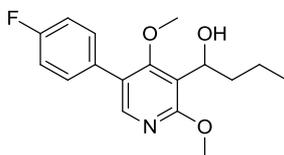
**(±)-1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-ol**

96



Pyridin **81** (73 mg, 252  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15-20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (85 mg, 204  $\mu\text{mol}$ , 81%) wird als farbloses Öl erhalten.

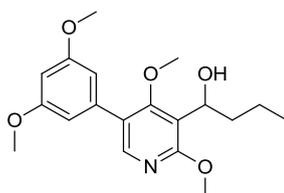
R<sub>f</sub>: 0.24 (15% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 0.96 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.99-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.24, 14.10, 18.37, 19.55, 25.81, 40.01, 53.82, 60.77, 67.48, 118.60, 120.42, 124.94, 128.50, 130.02, 146.75, 155.43, 161.74, 163.21; ESI-MS: *m/z* 418.29 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 418.24081 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 418.24055 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-ol** 97

Pyridin **81** (73 mg, 252  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (65 mg, 213  $\mu\text{mol}$ , 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

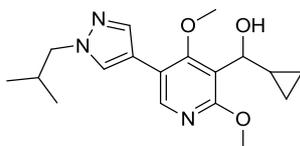
R<sub>f</sub>: 0.22 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.96 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.00-5.06 (m, 1H), 7.12 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.09, 19.56, 39.91, 53.91, 61.01, 67.41, 115.82 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.4 Hz), 118.87, 124.32, 130.56 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.55 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 146.80, 162.15, 162.52 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.0 Hz), 163.15; ESI-MS: *m/z* 306.12 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 306.15000 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 306.15029 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-ol 98**



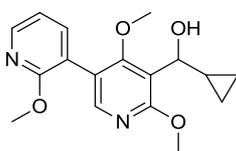
Pyridin **81** (72 mg, 248 μmol) wird analog AAV IV mit 3,5-Dimethoxyphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (55 mg, 158 μmol, 64%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.27 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 5.00-5.11 (m, 1H), 6.45 (t, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.08, 19.54, 39.93, 53.86, 55.52, 61.00, 67.41, 99.71, 107.08, 118.53, 124.96, 137.69, 146.89, 161.03, 162.06, 163.17; ESI-MS: *m/z* 348.15 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N *m/z* 348.18055 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 348.18081 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-Cyclopropyl(5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)methanol 99**

Pyridin **84** (61 mg, 212  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 1-Isobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 2 gereinigt. Das Produkt (24 mg, 74  $\mu\text{mol}$ , 35%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 92-93 °C;  $R_f$ : 0.33 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.33-0.38 (m, 1H), 0.39-0.44 (m, 1H), 0.51-0.56 (m, 1H), 0.60-0.66 (m, 1H), 0.93 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 6H), 1.42-1.49 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.95 (d,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.27 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.00, 4.40, 17.38, 20.03, 29.82, 53.86, 60.00, 60.96, 71.77, 115.11, 117.46, 118.88, 128.30, 137.81, 145.18, 161.58, 162.32; ESI-MS:  $m/z$  332.17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_3$   $m/z$  332.19687  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  332.19678  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

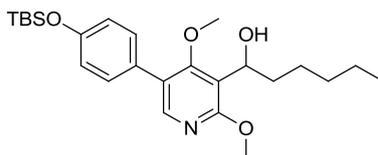
**(±)-Cyclopropyl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 100**

Pyridin **84** (61 mg, 212  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (47 mg, 149  $\mu\text{mol}$ , 70%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.30 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.30-0.45 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 1H), 0.57-0.67 (m, 1H), 1.37-1.49 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.54 (d, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.33 (t, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, <sup>3</sup>J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.19 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.80, 4.29, 17.44, 53.76, 53.93, 61.08, 71.63, 116.92, 117.72, 118.86, 119.72, 139.80, 146.73, 147.99, 161.46, 162.27, 163.43; ESI-MS: *m/z* 317.14 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 317.14958 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 317.14928 [M+H]<sup>+</sup>.

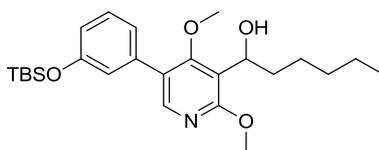
**(±)-1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-ol**

**101**



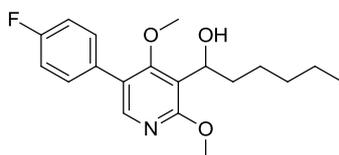
Pyridin **82** (68 mg, 214 μmol) wird analog AAV IV mit 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (89 mg, 200 μmol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.12 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 6H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.28-1.36 (m, 5H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.00-5.07 (m, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.24, 14.19, 18.36, 22.77, 25.81, 26.05, 31.83, 37.78, 53.85, 60.78, 67.75, 118.64, 120.43, 124.94, 128.49, 130.02, 146.71, 155.44, 161.70, 163.24; ESI-MS: *m/z* 446.33 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 446.27211 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 446.27078 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-ol**  
**102**

Pyridin **82** (50 mg, 157  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit (3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (61 mg, 138  $\mu\text{mol}$ , 98%) wird als farbloses Öl erhalten.

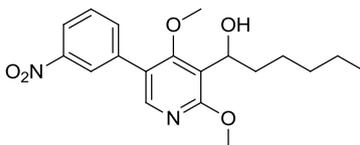
R<sub>f</sub>: 0.13 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 0.90 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03-5.10 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.99 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.24, 14.19, 18.39, 22.79, 25.83, 26.06, 31.83, 37.75, 53.92, 60.97, 67.73, 118.66, 119.53, 120.70, 122.01, 124.98, 129.79, 136.95, 146.89, 156.02, 161.98, 163.27; ESI-MS: *m/z* 446.33 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS: (ESI) berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 446.27211 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 446.27059 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-ol** **103**

Pyridin **82** (53 mg, 167  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (35 mg, 106  $\mu\text{mol}$ , 64%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

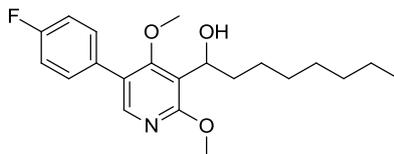
Schmp.: 57-58 °C; R<sub>f</sub>: 0.25 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.27-1.39 (m, 5H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.85-1.98 (m, 1H), 3.06 (bs, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.00-5.06 (m, 1H), 7.12 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.18, 22.77, 26.05, 31.82, 37.70, 53.95, 61.02, 67.70, 115.82 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.4 Hz), 118.92, 124.33, 130.56 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.54 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 146.77, 162.12, 162.53 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.2 Hz), 163.18; ESI-MS: *m/z* 334.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 334.18130 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 334.18149 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(3-nitrophenyl)pyridin-3-yl)hexan-1-ol 104**



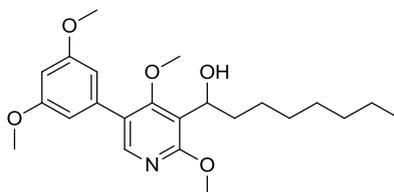
Pyridin **82** (53 mg, 167 μmol) wird analog AAV IV mit 3-Nitrophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (30 mg, 84 μmol, 50%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.21 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 5H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.00-5.07 (m, 1H), 7.62 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.19, 22.77, 26.08, 31.80, 37.56, 54.16, 61.53, 67.61, 119.46, 122.57, 123.20, 123.66, 129.81, 134.89, 137.35, 146.86, 148.76, 162.93, 163.13; ESI-MS: *m/z* 361.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 361.17580 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 361.17596 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)octan-1-ol 106**

Pyridin **80** (61 mg, 176  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (55 mg, 152  $\mu\text{mol}$ , 86%) wird als farbloses Öl erhalten.

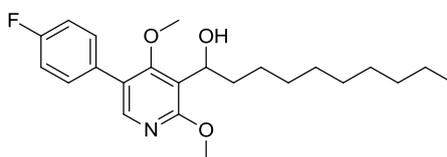
R<sub>f</sub>: 0.19 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.18-1.39 (m, 9H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.97-5.07 (m, 1H), 7.12 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.23, 22.79, 26.38, 29.40, 29.58, 31.98, 37.73, 53.91, 61.01, 67.69, 115.81 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.4 Hz), 118.90, 124.32, 130.56 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.56 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 146.80, 162.14, 162.52 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.1 Hz), 163.15; ESI-MS: *m/z* 362.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 362.21260 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 362.21281 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)octan-1-ol 107**

Pyridin **80** (38 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 3,5-Dimethoxyphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (28 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 63%) wird als farbloses Öl erhalten.

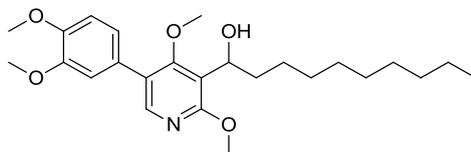
R<sub>f</sub>: 0.16 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H), 1.21-1.40 (m, 9H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 5.00-5.08 (m, 1H), 6.47 (t, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (d, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.24, 22.81, 26.40, 29.42, 29.60, 32.00, 37.79, 53.92, 55.57, 61.04, 67.73, 99.76, 107.11, 118.62, 125.00, 137.72, 146.88, 161.07, 162.07, 163.22; ESI-MS: *m/z* 404.28 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N *m/z* 404.24315 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 404.24230 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-ol 108**



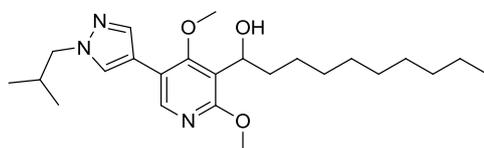
Pyridin **83** (50 mg, 134 μmol) wird analog AAV IV mit 4-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (39 mg, 101 μmol, 76%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.15 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.19-1.38 (m, 13H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.99-5.07 (m, 1H), 7.12 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.24, 22.81, 26.38, 29.47, 29.63, 29.72, 29.75, 32.04, 37.73, 53.98, 61.03, 67.70, 115.82 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.4 Hz), 118.94, 124.33, 130.57 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.54 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 146.75, 162.12, 162.54 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.1 Hz), 163.20; ESI-MS: *m/z* 390.31 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 390.24390 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 390.24387 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-ol 109**

Pyridin **83** (43 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (49 mg, 113  $\mu\text{mol}$ , 98%) wird als farbloses Öl erhalten.

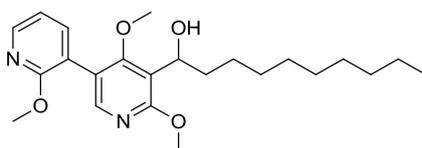
R<sub>f</sub>: 0.25 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 13H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.00-5.08 (m, 1H), 6.93 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.98 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.23, 22.80, 26.40, 29.46, 29.63, 29.72, 29.76, 32.02, 37.78, 53.91, 56.04, 56.13, 60.86, 67.73, 111.49, 112.19, 118.73, 121.21, 124.94, 128.24, 146.73, 148.77, 149.16, 161.78, 163.17; ESI-MS: *m/z* 432.03 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>N *m/z* 432.27445 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 432.27427 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-ol 110**

Pyridin **83** (30 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 1-Isobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 1 gereinigt. Das Produkt (16 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 48%) wird als farbloses Öl erhalten.

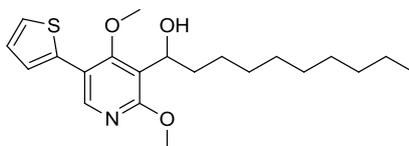
R<sub>f</sub>: 0.12 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 1.20-1.36 (m, 13H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.95 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.99 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.26, 20.06, 22.83, 26.44, 29.48, 29.64, 29.73, 29.75, 29.85, 32.05, 37.63, 53.99, 60.04, 60.88, 67.71, 115.03, 117.54, 119.54, 128.33, 137.81, 144.85, 161.56, 162.58; ESI-MS: *m/z* 418.27 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 418.30642 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 418.30496 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(2',4,6-Trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)decan-1-ol 111**



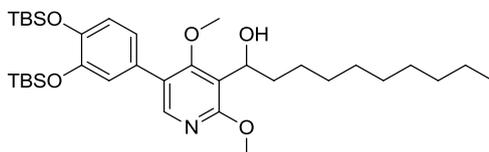
Pyridin **83** (30 mg, 80 μmol) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (23 mg, 57 μmol, 71%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.25 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 13H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 3.36 (d, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.98-5.06 (m, 1H), 6.96 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.20 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.25, 22.82, 26.37, 29.48, 29.66, 29.74, 29.79, 32.05, 37.69, 53.78, 53.91, 61.04, 67.70, 116.92, 118.34, 118.87, 119.89, 139.83, 146.75, 147.81, 161.53, 162.34, 163.62; ESI-MS: *m/z* 403.27 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 403.25913 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 403.25559 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)decan-1-ol 112**

Pyridin **83** (30 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2-Thiophenboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 33%) wird als farbloses Öl erhalten.

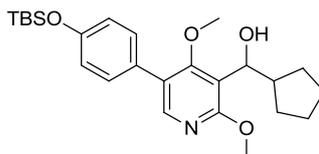
R<sub>f</sub>: 0.21 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, 13H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 3.27 (bs, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.98-5.05 (m, 1H), 7.10 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, <sup>3,4</sup>J = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.27, 22.83, 26.43, 29.48, 29.63, 29.73, 29.76, 32.05, 37.57, 54.03, 61.39, 67.71, 119.30, 119.34, 125.97, 126.19, 127.46, 136.15, 146.09, 162.24, 162.56; ESI-MS: *m/z* 378.19 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>NS *m/z* 378.20974 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 378.21013 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-1-(5-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-ol 113**

Pyridin **83** (30 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit Boronsäure **95** umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (42 mg, 67  $\mu\text{mol}$ , 84%) wird als farbloses Öl erhalten.

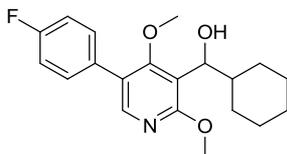
R<sub>f</sub>: 0.17 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.22 (s, 6H), 0.23 (s, 6H), 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.20-1.38 (m, 13H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.43 (bs, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.99-5.09 (m, 1H), 6.87 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.96 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -3.92, -3.89, 14.26, 18.64, 22.83, 26.09, 26.38, 29.50, 29.67, 29.75, 29.79, 32.05, 37.84, 53.85, 60.73, 67.76, 118.63, 121.34, 121.77, 122.02, 124.99, 128.76, 146.71, 147.11, 161.70, 163.27; ESI-MS: *m/z* 632.47 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub>NSi<sub>2</sub> *m/z* 632.41610 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 632.41608 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclopentyl)methanol 114**



Pyridin **85** (60 mg, 190 μmol) wird analog AAV IV mit (4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (78 mg, 176 μmol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.19 (15% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.14-1.41 (m, 3H), 1.44-1.78 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.36-2.49 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.76 (d, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.24, 18.37, 25.47, 25.81, 29.29, 30.49, 46.49, 53.81, 60.74, 71.66, 118.24, 120.42, 124.84, 128.63, 130.02, 146.79, 155.41, 161.79, 163.45; ESI-MS: *m/z* 444.06 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 444.25646 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 444.25634 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-Cyclohexyl(5-(4-fluorophenyl)-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)methanol 115**

Pyridin **86** (60 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (52 mg, 151  $\mu\text{mol}$ , 83%) wird als farbloses Öl erhalten.

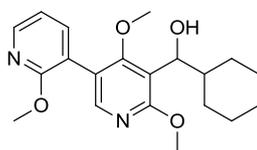
R<sub>f</sub>: 0.27 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.96-1.33 (m, 6H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 1H), 3.27 (bs, 1H), 3.38 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.70 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.14, 26.28, 26.58, 29.77, 30.10, 43.94, 53.91, 60.89, 72.35, 115.81 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.4 Hz), 117.76, 124.14, 130.55 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.67 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 146.88, 162.18, 162.50 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.1 Hz), 163.66; ESI-MS: *m/z* 346.22 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 346.18130 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 346.18151 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-Cyclohexyl(5-(4-fluorophenyl)-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)methanol 116**

Pyridin **86** (60 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 3-Nitrophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (36 mg, 97  $\mu\text{mol}$ , 54%) wird als farbloses Öl erhalten.

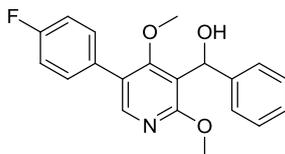
R<sub>f</sub>: 0.16 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83-1.34 (m, 6H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 3.17 (bs, 1H), 3.41 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.70 (d, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.38 (t, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.11, 26.23, 26.54, 29.79, 30.14, 43.80, 54.14, 61.39, 72.31, 118.30, 122.55, 123.03, 123.62, 129.81, 134.91, 137.47, 146.97, 148.76, 162.95, 163.66; ESI-MS: *m/z* 373.23 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 373.17580 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 373.17614 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-Cyclohexyl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 117**



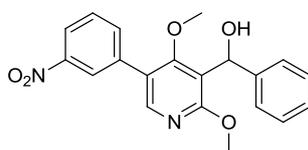
Pyridin **86** (60 mg, 182 μmol) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 51 μmol, 28%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.38 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.94-1.35 (m, 6H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 2H), 2.21 (d, <sup>3</sup>J = 12.9 Hz, 1H), 3.28 (bs, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.70 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.20 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.17, 26.34, 26.63, 29.70, 30.08, 43.96, 53.77, 53.91, 60.88, 72.33, 116.92, 117.16, 119.03, 119.68, 139.75, 146.74, 147.87, 161.54, 162.37, 164.20; ESI-MS: *m/z* 359.21 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 359.19653 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 359.19672 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(phenyl)methanol 118**

Pyridin **87** (52 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (46 mg, 135  $\mu\text{mol}$ , 84%) wird als farbloses Öl erhalten.

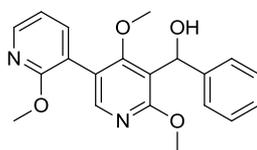
R<sub>f</sub>: 0.20 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.18 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.13 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.47 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.12, 60.77, 68.35, 115.87 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.5 Hz), 118.46, 124.35, 125.60, 127.12, 128.31, 130.54 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.30 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 144.06, 147.69, 162.04, 162.56 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.4 Hz), 163.78; ESI-MS: *m/z* 340.17 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 340.13435 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 340.13461 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(2,4-Dimethoxy-5-(3-nitrophenyl)pyridin-3-yl)(phenyl)methanol 119**

Pyridin **87** (52 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 3-Nitrophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (46 mg, 127  $\mu\text{mol}$ , 79%) wird als farbloses Öl erhalten.

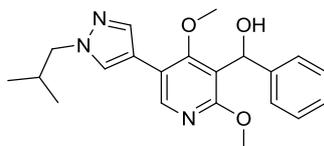
R<sub>f</sub>: 0.17 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.21 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.62 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.39-8.42 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.32, 61.28, 68.24, 118.95, 122.64, 123.20, 123.59, 125.57, 127.26, 128.38, 129.86, 134.84, 137.08, 143.70, 147.76, 148.75, 162.82, 163.65; ESI-MS: *m/z* 367.18 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 367.12885 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 367.12905 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-Phenyl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 120**



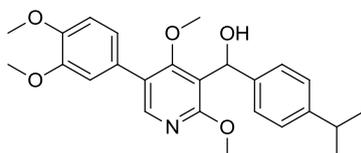
Pyridin **87** (60 mg, 185 μmol) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (32 mg, 90 μmol, 48%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.19 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.22 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.07 (d, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 6.25 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, <sup>3</sup>J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.23 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.60 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.80, 54.10, 60.83, 68.37, 116.94, 117.71, 118.61, 119.86, 125.66, 127.07, 128.27, 139.79, 144.05, 146.84, 148.69, 161.45, 162.21, 164.08; ESI-MS: *m/z* 353.16 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 353.14958 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 353.14947 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(phenyl)methanol 121**

Pyridin **87** (63 mg, 194  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 1-Isobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 2 gereinigt. Das Produkt (43 mg, 118  $\mu\text{mol}$ , 61%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

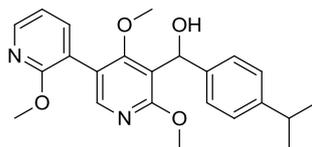
Schmp.: 109-110 °C;  $R_f$ : 0.33 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.92 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 6H), 2.18-2.28 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.92-3.97 (m, 5H), 4.06 (d,  $^3J$  = 11.7 Hz, 1H), 6.23 (d,  $^3J$  = 11.5 Hz, 2H), 7.22 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.01, 29.79, 53.98, 59.98, 60.60, 68.27, 114.84, 117.57, 118.81, 125.69, 127.10, 128.27, 128.29, 137.80, 143.95, 145.96, 161.50, 162.98; ESI-MS:  $m/z$  368.17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_3$   $m/z$  368.19687  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  368.19701  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanol 122**

Pyridin **88** (39 mg, 106  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (31 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 68%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.22 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 6H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.93 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.18 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.12, 33.84, 54.06, 56.03, 56.15, 60.60, 68.42, 111.50, 112.15, 118.26, 121.21, 124.99, 125.72, 126.34, 128.04, 141.43, 147.53, 147.76, 148.81, 149.18, 161.76, 163.59; ESI-MS: *m/z* 424.23 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>N *m/z* 424.21185 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 424.21134 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(4-Isopropylphenyl)(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 123**



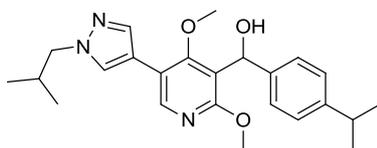
Pyridin **88** (65 mg, 177 μmol) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (33 mg, 84 μmol, 47%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.15 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 6H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (d, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, 1H), 6.22 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.14, 33.86, 53.79, 54.06, 60.85, 68.41, 116.94, 117.75, 118.68, 119.86, 125.77, 126.34, 139.80, 141.32, 146.81, 147.73, 148.56, 161.47, 162.25, 164.02; ESI-MS: *m/z* 395.17 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 395.19653 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 395.19516 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(2,4-Dimethoxy-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanol 124**

Pyridin **88** (60 mg, 163  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Phenoxyphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (71 mg, 156  $\mu\text{mol}$ , 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

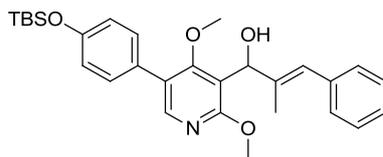
R<sub>f</sub>: 0.19 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.23 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 6H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.07 (bs, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 4H), 7.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.46 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.14, 33.88, 54.14, 60.79, 68.48, 118.47, 118.92, 119.40, 123.79, 124.73, 125.74, 126.39, 130.00, 130.17, 130.29, 141.44, 147.51, 147.81, 156.95, 157.29, 161.92, 163.75; ESI-MS: *m/z* 456.21 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 456.21693 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 456.21625 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanol 125**

Pyridin **88** (62 mg, 169  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 1-Isobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 2 gereinigt. Das Produkt (42 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 61%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.14 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 1.23 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 6H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.93-3.98 (m, 5H), 4.07 (bs, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.17 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.01, 24.10, 29.80, 33.83, 53.98, 59.99, 60.60, 68.34, 114.90, 117.57, 118.83, 125.80, 126.35, 128.31, 137.81, 141.21, 145.80, 147.80, 161.54, 162.92; ESI-MS: *m/z* 410.22 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 410.24382 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 410.24324 [M+H]<sup>+</sup>.

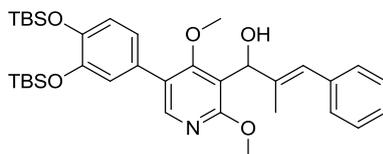
**(±)-(E)-1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol 126**



Pyridin **89** (50 mg, 137 μmol) wird analog AAV IV mit 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (59 mg, 120 μmol, 87%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.14 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.64 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.35 (t, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.24, 15.42, 18.38, 25.81, 54.01, 60.76, 71.35, 116.76, 120.50, 123.86, 125.01, 126.38, 128.20, 128.27, 129.09, 130.02, 138.11, 139.60, 147.52, 155.52, 161.85, 164.00; ESI-MS: *m/z* 492.26 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 492.25646 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 492.25614 [M+H]<sup>+</sup>.

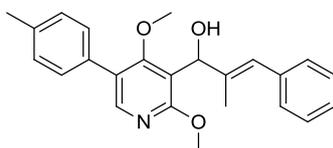
**(±)-(E)-1-(5-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol 127**



Pyridin **89** (40 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit (3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure **95** umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (61 mg, 99  $\mu\text{mol}$ , 90%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.15 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 0.24 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.87 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.97-4.04 (m, 4H), 5.65 (d, <sup>3</sup>J = 11.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 6.99 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -3.92, -3.89, 15.39, 18.63, 18.64, 26.08, 54.01, 60.72, 71.38, 116.74, 121.40, 121.72, 122.01, 123.87, 125.05, 126.39, 128.21, 128.50, 129.10, 138.13, 139.62, 146.79, 147.17, 147.49, 161.81, 163.99; ESI-MS: *m/z* 622.27 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>NSi<sub>2</sub> *m/z* 622.33785 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 622.33658 [M+H]<sup>+</sup>.

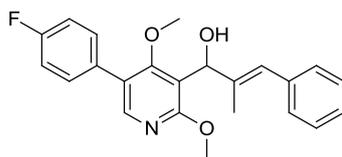
**(±)-(E)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(*p*-tolyl)pyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol 128**



Pyridin **89** (60 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Methylphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (60 mg, 158  $\mu\text{mol}$ , 96%) wird als farbloses Öl erhalten.

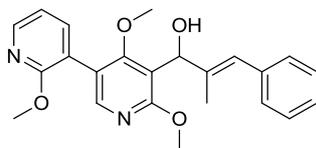
R<sub>f</sub>: 0.23 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 4H), 7.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.42, 21.33, 54.00, 60.90, 71.33, 116.73, 123.86, 125.16, 126.38, 128.19, 128.75, 129.09, 129.57, 132.45, 137.54, 138.10, 139.57, 147.68, 161.97, 164.03; ESI-MS: *m/z* 376.19 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N *m/z* 376.19072 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 376.19116 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(E)-1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol 129**



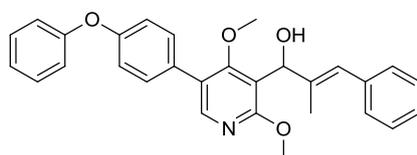
Pyridin **89** (48 mg, 132 μmol) wird analog AAV IV mit 4-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (35 mg, 93 μmol, 70%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.18 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.88 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.93 (d, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.65 (bd, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.14 (t, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 8.04 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.43, 54.08, 61.01, 71.31, 115.89 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.5 Hz), 117.05, 124.03, 124.39, 126.45, 128.23, 129.10, 130.58 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.38 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 138.07, 139.46, 147.60, 161.61, 162.59 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.3 Hz), 163.94; ESI-MS: *m/z* 380.13 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 380.16565 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 380.16646 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(E)-2-Methyl-3-phenyl-1-(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)prop-2-en-1-ol 130**

Pyridin **89** (30 mg, 82  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (28 mg, 70  $\mu\text{mol}$ , 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

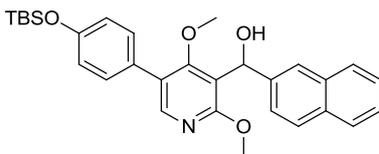
R<sub>f</sub>: 0.21 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.88 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.89-3.96 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 5.64 (d, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.98 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 7.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.39, 53.80, 54.07, 61.03, 71.32, 116.37, 116.95, 118.70, 119.97, 123.97, 126.41, 128.22, 129.12, 138.17, 139.46, 139.79, 146.87, 148.57, 161.54, 162.47, 164.40; ESI-MS: *m/z* 393.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 393.18088 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 393.17957 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(E)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol 131**

Pyridin **89** (30 mg, 82  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Phenoxyphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (35 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

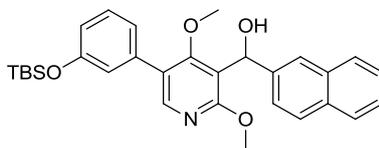
R<sub>f</sub>: 0.17 (15% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.88 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.95 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.65 (d, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.08 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 4H), 7.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.46, 54.12, 61.00, 71.36, 116.95, 118.94, 119.40, 123.80, 123.97, 124.72, 126.45, 128.24, 129.12, 130.00, 130.11, 130.29, 138.08, 139.53, 147.57, 156.92, 157.29, 162.09, 164.04; ESI-MS: *m/z* 454.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 454.20128 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 454.20048 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol 132**



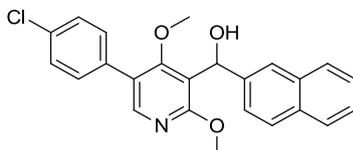
Pyridin **90** (32 mg, 86 μmol) wird analog AAV IV mit (4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (40 mg, 81 μmol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.13 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.23 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.21 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 6.42 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.51 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 4H), 8.07 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.22, 18.40, 25.83, 54.09, 60.64, 68.61, 118.06, 120.52, 123.88, 124.51, 125.08, 125.81, 126.14, 127.73, 128.02, 128.17, 128.27, 130.05, 132.76, 133.40, 141.74, 147.83, 155.58, 161.77, 163.86; ESI-MS: *m/z* 502.21 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 502.24081 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 502.24055 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol 133**

Pyridin **90** (80 mg, 214  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit (3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (98 mg, 195  $\mu\text{mol}$ , 91%) wird als farbloses Öl erhalten.

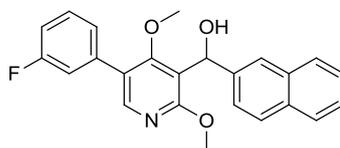
R<sub>f</sub>: 0.21 (15% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.26 (bs, 1H), 6.45 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.30 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.53 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.78-7.88 (m, 4H), 8.10 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.25, 18.37, 25.82, 54.13, 60.79, 68.51, 118.04, 119.61, 120.65, 122.00, 123.83, 124.45, 125.05, 125.80, 126.13, 127.70, 128.01, 128.13, 129.84, 132.72, 133.34, 136.67, 141.60, 147.96, 156.05, 162.00, 163.84; ESI-MS: *m/z* 502.33 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 502.24081 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 502.23993 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(5-(4-Chlorophenyl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol 134**

Pyridin **90** (85 mg, 227  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 4-Chlorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (90 mg, 221  $\mu\text{mol}$ , 97%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.25 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.19 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.23 (bs, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 6H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 4H), 8.08 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.20, 60.97, 68.43, 118.33, 123.82, 124.17, 124.35, 125.85, 126.17, 127.69, 128.05, 128.11, 129.09, 130.11, 132.71, 133.31, 133.74, 133.88, 141.34, 147.80, 162.24, 163.77; ESI-MS: *m/z* 406.26 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NCl *m/z* 406.12045 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 406.12008 [M+H]<sup>+</sup>.

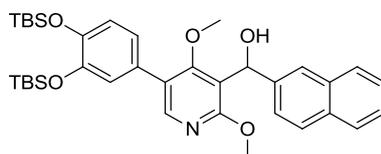
**(±)-(5-(3-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol 135**



Pyridin **90** (85 mg, 227 μmol) wird analog AAV IV mit 3-Fluorophenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15-20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (75 mg, 193 μmol, 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.24 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.21 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (bs, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.52 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 4H), 8.10 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.24, 61.04, 68.47, 114.72 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.0 Hz), 115.83 (<sup>2</sup>J(C,F) = 22.0 Hz), 118.33, 123.84, 124.18 (<sup>4</sup>J(C,F) = 2.1 Hz), 124.37, 124.56 (<sup>4</sup>J(C,F) = 2.9 Hz), 125.87, 126.19, 127.71, 128.08, 128.14, 130.39 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.4 Hz), 132.75, 133.33, 137.48 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.1 Hz), 141.38, 147.91, 162.35, 163.06 (<sup>1</sup>J(C,F) = 246.4 Hz), 163.80; ESI-MS: *m/z* 390.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 390.15000 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 390.15173 [M+H]<sup>+</sup>.

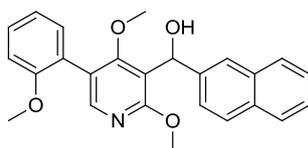
**(±)-(5-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)-(naphthalen-2-yl)methanol 136**



Pyridin **90** (60 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit (3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)boronsäure **95** umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10-15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (99 mg, 157  $\mu\text{mol}$ , 98%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.29 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 0.24 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 3.19 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.25 (d, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 6.43 (d, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1H), 6.89 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, <sup>3,4</sup>J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.52 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.85 (m, 4H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -3.92, -3.90, 18.62, 26.07, 54.09, 60.58, 68.57, 118.03, 121.39, 121.72, 122.03, 123.85, 124.48, 125.09, 125.80, 126.14, 127.71, 128.00, 128.15, 128.44, 132.73, 133.36, 141.70, 146.82, 147.17, 147.77, 161.68, 163.82; ESI-MS: *m/z* 632.66 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>NSi<sub>2</sub> *m/z* 632.32220 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 632.32227 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(2,4-Dimethoxy-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-3-yl)-(naphthalen-2-yl)methanol 137**

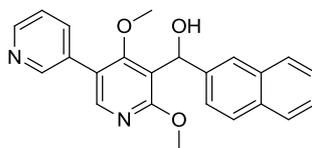


Pyridin **90** (50 mg, 134  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2-Methoxyphenylboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15-

20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (48 mg, 120  $\mu$ mol, 90%) wird als farbloses Wachs erhalten.

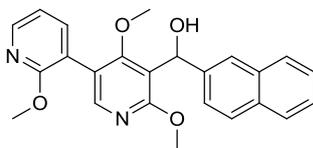
R<sub>f</sub>: 0.22 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.22 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.28 (d, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 6.44 (d, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1H), 6.99 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (td, <sup>3,4</sup>J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.55 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.03 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.02, 55.75, 60.53, 68.57, 111.17, 116.98, 120.82, 121.27, 123.87, 124.59, 124.65, 125.71, 126.05, 127.69, 127.90, 128.14, 129.60, 131.49, 132.70, 133.36, 141.76, 148.93, 157.19, 161.89, 164.25; ESI-MS: *m/z* 402.17 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 402.16998 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 402.16943 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (±)-(4,6-Dimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)(naphthalen-2-yl)methanol **138**



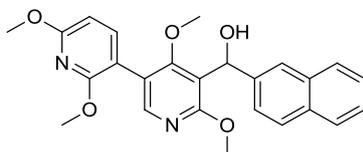
Pyridin **90** (50 mg, 134  $\mu$ mol) wird analog AAV IV mit 3-Pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe der HPLC-Methode 2 gereinigt. Das Produkt (22 mg, 58  $\mu$ mol, 43%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.17 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.16 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 6.43 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 7.9, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.50 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.79-7.83 (m, 4H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.62 (dd, <sup>3,4</sup>J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (dd, <sup>4</sup>J = 2.2, 0.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.31, 61.30, 68.41, 118.68, 122.10, 123.67, 123.89, 124.36, 125.93, 126.24, 127.74, 128.14, 128.15, 131.23, 132.77, 133.33, 136.24, 141.24, 147.88, 149.09, 149.49, 162.76, 163.99; ESI-MS: *m/z* 373.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 373.15468 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 373.15468 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-Naphthalen-2-yl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 139**

Pyridin **90** (50 mg, 134  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (47 mg, 118  $\mu\text{mol}$ , 88%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.20 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.23 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.17 (d, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 6.41 (d, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.52 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.21 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 53.81, 54.14, 60.90, 68.50, 116.94, 117.53, 118.61, 119.91, 123.89, 124.50, 125.80, 126.13, 127.71, 127.99, 128.14, 132.73, 133.35, 139.76, 141.50, 146.87, 148.82, 161.47, 162.29, 164.20; ESI-MS: *m/z* 403.44 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 403.16523 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 403.16396 [M+H]<sup>+</sup>.

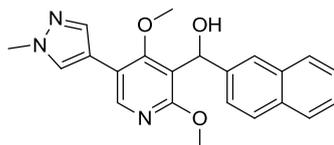
**(±)-Naphthalen-2-yl(2',4,6,6'-tetramethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 140**

Pyridin **90** (60 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2,6-Dimethoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20-30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (63 mg, 145  $\mu\text{mol}$ , 91%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.40 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.24 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.24 (d, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1H), 6.38-6.44 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 4H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.68, 53.70, 54.06, 60.63, 68.53, 101.22, 109.04, 117.48, 119.95, 123.87, 124.53, 125.75, 126.08, 127.68, 127.94, 128.13, 132.70, 133.34, 141.63, 142.46, 149.10, 159.91, 161.87, 163.00, 164.26; ESI-MS: *m/z* 433.17 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 433.17580 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 433.17543 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(2,4-Dimethoxy-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanol**

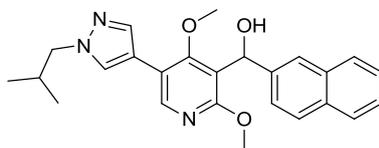
**141**



Pyridin **90** (61 mg, 163 μmol) wird analog AAV IV mit 1-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 2 gereinigt. Das Produkt (26 mg, 68 μmol, 42%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.11 (70% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.43 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (bs, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.50 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 5H), 8.20 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.22, 54.06, 60.86, 68.46, 115.54, 117.55, 118.66, 123.99, 124.53, 125.87, 126.16, 127.72, 128.06, 128.17, 128.62, 132.77, 133.35, 138.10, 141.38, 146.13, 161.68, 163.18; ESI-MS: *m/z* 376.14 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 376.16557 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 376.16599 [M+H]<sup>+</sup>.

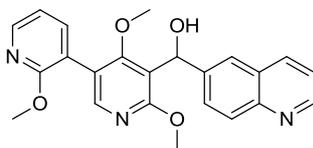
**(±)-(5-(1-Isobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)-methanol 142**



Pyridin **90** (50 mg, 134  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 1-Isobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 1 gereinigt. Das Produkt (25 mg, 60  $\mu\text{mol}$ , 45%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.19 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.93 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 2.18-2.29 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.93-3.97 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.50 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 5H), 8.21 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.03, 29.82, 54.11, 60.02, 60.72, 68.45, 114.84, 117.67, 118.67, 123.96, 124.52, 125.87, 126.17, 127.72, 128.06, 128.17, 128.35, 132.76, 133.33, 137.83, 141.38, 146.08, 161.58, 163.15; ESI-MS: *m/z* 418.19 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 418.21252 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 418.21209 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-Chinolin-6-yl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 143**

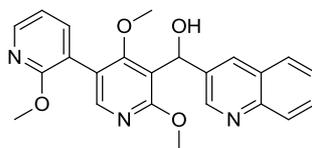


Pyridin **91** (63 mg, 168  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe der HPLC-Methode 3 gereinigt. Das erhaltene Trifluoacetat-Salz von **143** wird in Ethylacetat (10 mL) gelöst und mit Natriumcarbonat-Lösung (2M, 5 mL) versetzt. Die heterogene Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das

Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Produkt (40 mg, 99  $\mu\text{mol}$ , 59%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.24 (2% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.23 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.40 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.74 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H), 8.87 (d, <sup>4</sup>J = 3.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 53.81, 54.15, 60.88, 68.10, 116.96, 117.06, 118.52, 119.85, 121.34, 123.70, 128.14, 128.29, 129.06, 136.67, 139.72, 142.71, 146.96, 147.27, 149.11, 149.94, 161.43, 162.18, 164.15; ESI-MS: *m/z* 404.23 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 404.16048 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 404.15876 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (±)-Chinolin-3-yl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol **144**



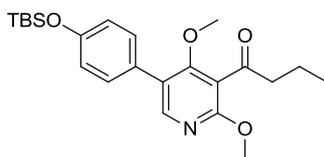
Pyridin **92** (86 mg, 230  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IV mit 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe der HPLC-Methode 3 gereinigt. Das erhaltene Trifluoacetat-Salz von **144** wird in Ethylacetat (10 mL) gelöst und mit Natriumcarbonat-Lösung (2M, 5 mL) versetzt. Die heterogene Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Produkt (56 mg, 139  $\mu\text{mol}$ , 60%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.19 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.28 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (bs, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.95 (dd, <sup>3</sup>J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.52 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.80 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.09 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.94 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 53.83, 54.18, 60.91, 66.75, 116.10, 116.94, 118.51, 119.68, 126.92, 127.84, 127.95, 129.04, 129.38, 132.23, 136.79, 139.67, 146.99, 147.14, 149.37, 161.42, 162.04, 164.01; ESI-MS:  $m/z$  404.19 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>  $m/z$  404.16048 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden  $m/z$  404.15974 [M+H]<sup>+</sup>.

Die nachfolgenden Verbindungen wurden in Analogie zur AAV II aus Kapitel 6.2.3 dargestellt.

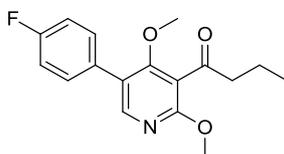
#### 1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-on 158



Alkohol **96** (67 mg, 160  $\mu$ mol) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (54 mg, 131  $\mu$ mol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.39 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 0.96-1.03 (m, 12H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.80 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.22, 13.83, 17.20, 18.38, 25.82, 46.77, 54.05, 61.44, 118.18, 120.41, 124.61, 127.82, 130.10, 148.74, 155.59, 160.56, 162.76, 203.75; ESI-MS:  $m/z$  416.27 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>NSi  $m/z$  416.22516 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden  $m/z$  416.22493 [M+H]<sup>+</sup>.

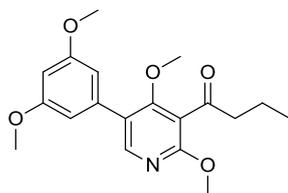
#### 1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-on 159



Alkohol **97** (53 mg, 174  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (44 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 83%) als farbloser Feststoff erhalten.

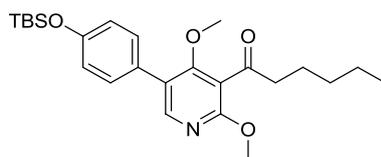
Schmp.: 62-63  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.29 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.99 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.81 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.12 (t,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (dd,  $^3J$  = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.80, 17.17, 46.76, 54.13, 61.65, 115.79 ( $^2J(\text{C,F})$  = 21.5 Hz), 118.16, 123.96, 130.66 ( $^3J(\text{C,F})$  = 8.1 Hz), 130.88 ( $^4J(\text{C,F})$  = 3.4 Hz), 148.72, 160.98, 162.59 ( $^1J(\text{C,F})$  = 247.3 Hz), 162.68, 203.53; ESI-MS:  $m/z$  304.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NF}$   $m/z$  304.13435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  304.13470  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 1-(5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-on **160**



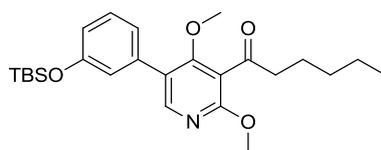
Alkohol **98** (48 mg, 138  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (36 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 74%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.20 (15% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.99 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.80 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.47 (t,  $^4J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d,  $^4J$  = 2.3 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.81, 17.16, 46.75, 54.11, 55.58, 61.60, 99.91, 107.18, 118.04, 124.62, 137.03, 148.88, 160.92, 161.04, 162.74, 201.60; ESI-MS:  $m/z$  346.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  346.16490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  346.16505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-on 162**

Alkohol **101** (40 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (33 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 83%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.20 (5% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.24 (s, 6H), 0.91 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.22, 14.10, 18.37, 22.62, 23.35, 25.81, 31.43, 44.82, 54.07, 61.44, 118.19, 120.41, 124.61, 127.81, 130.09, 148.70, 155.59, 160.54, 162.76, 203.87; ESI-MS: *m/z* 444.33 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 444.25646 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 444.25601 [M+H]<sup>+</sup>.

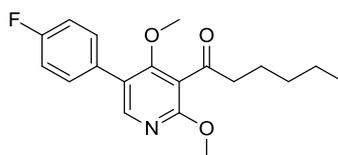
**1-(5-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-on 163**

Alkohol **102** (32 mg, 71  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (25 mg, 57  $\mu\text{mol}$ , 80%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.48 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.24 (s, 6H), 0.94 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.34-1.42 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 2H), 2.85 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.27-

7.34 (m, 1H), 8.09 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.24, 14.10, 18.39, 22.63, 23.35, 25.83, 31.41, 44.81, 54.11, 61.58, 118.14, 119.66, 120.81, 122.07, 124.62, 129.77, 136.30, 148.86, 155.99, 160.84, 162.77, 203.76$ ; ESI-MS:  $m/z$  444.33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  444.25646  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  444.25641  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

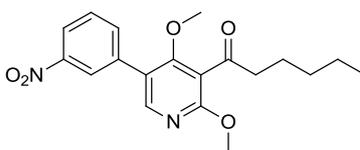
### 1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-on 164



Alkohol **103** (18 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (12 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 67%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.33 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.91$  (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H), 1.31-1.40 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.82 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.13 (t,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.44 (dd,  $^3J = 8.9, 5.4$  Hz, 2H), 8.05 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.10, 22.63, 23.35, 29.85, 31.42, 44.84, 54.16, 61.67, 115.82$  ( $^2J(\text{C},\text{F}) = 21.5$  Hz), 118.19, 123.98, 130.68 ( $^3J(\text{C},\text{F}) = 8.1$  Hz), 130.90 ( $^4J(\text{C},\text{F}) = 3.4$  Hz), 148.71, 162.61 ( $^1J(\text{C},\text{F}) = 247.4$  Hz), 162.67, 203.68; ESI-MS:  $m/z$  332.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NF}$   $m/z$  332.16565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  332.16593  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

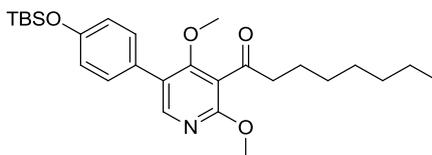
### 1-(2,4-Dimethoxy-5-(3-nitrophenyl)pyridin-3-yl)hexan-1-on 165



Alkohol **104** (26 mg, 71  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (21 mg, 58  $\mu\text{mol}$ , 82%) als farbloses Öl erhalten.

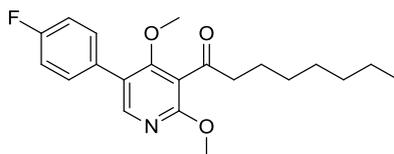
R<sub>f</sub>: 0.44 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H), 1.32-1.41 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 2.85 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.82 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.23 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.10, 22.63, 23.35, 31.41, 44.93, 54.36, 62.06, 118.03, 122.67, 122.77, 123.92, 129.75, 135.00, 136.71, 148.66, 161.82, 162.57, 203.43; ESI-MS: *m/z* 359.13 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 359.16015 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 359.16056 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 1-(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)octan-1-on **166**



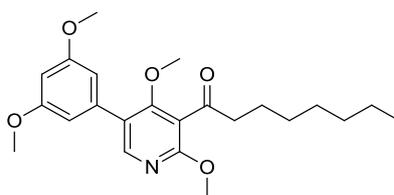
Alkohol **105** (51 mg, 108  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (42 mg, 90  $\mu\text{mol}$ , 83%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.46 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.23-1.40 (m, 8H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.23, 14.23, 18.37, 22.78, 23.68, 25.81, 29.21, 29.24, 31.87, 44.86, 54.05, 61.44, 118.19, 120.41, 124.60, 127.81, 130.09, 148.70, 155.58, 160.54, 162.75, 203.88; ESI-MS: *m/z* 472.29 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 472.28776 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 472.28747 [M+H]<sup>+</sup>.

**1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)octan-1-on 167**

Alkohol **106** (44 mg, 122  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (37 mg, 102  $\mu\text{mol}$ , 83%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.40 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 8H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.82 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.13 (t,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (dd,  $^3J$  = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.24, 22.79, 23.69, 29.22, 29.25, 31.88, 44.89, 54.14, 61.68, 115.82 ( $^2J(\text{C},\text{F})$  = 21.5 Hz), 118.20, 123.98, 130.68 ( $^3J(\text{C},\text{F})$  = 8.0 Hz), 130.92 ( $^4J(\text{C},\text{F})$  = 3.4 Hz), 148.74, 161.00, 162.62 ( $^1J(\text{C},\text{F})$  = 247.3 Hz), 162.68, 203.71; ESI-MS:  $m/z$  360.19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NF}$   $m/z$  360.19695  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  360.19708  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

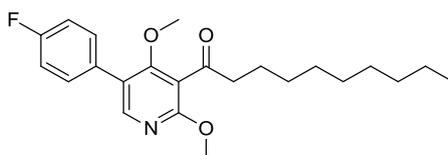
**1-(5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)octan-1-on 168**

Alkohol **107** (24 mg, 59  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (16 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 69%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.17 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 8H), 1.65-1.76 (m, 2H), 2.81 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 6.48 (t,  $^4J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d,  $^4J$  = 2.3 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101

MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.23, 22.78, 23.67, 29.22, 29.25, 31.88, 44.86, 54.23, 55.60, 61.63, 99.95, 107.20, 118.09, 124.66, 136.99, 148.75, 160.88, 161.05, 162.81, 203.70; ESI-MS:  $m/z$  402.28 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>N  $m/z$  402.22750 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden  $m/z$  402.22666 [M+H]<sup>+</sup>.

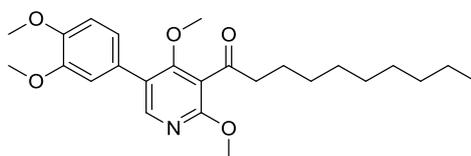
### 1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-on 169



Alkohol **108** (34 mg, 87  $\mu$ mol) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (30 mg, 76  $\mu$ mol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.38 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.21-1.41 (m, 12H), 1.65-1.76 (m, 2H), 2.82 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.12 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.24, 22.82, 23.68, 29.25, 29.44, 29.58, 29.62, 32.03, 44.88, 54.15, 61.66, 115.81 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.5 Hz), 118.19, 123.97, 130.67 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 130.90 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 148.70, 160.98, 162.61 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.4 Hz), 162.68, 203.69; ESI-MS:  $m/z$  388.27 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>NF  $m/z$  388.22825 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden  $m/z$  388.22917 [M+H]<sup>+</sup>.

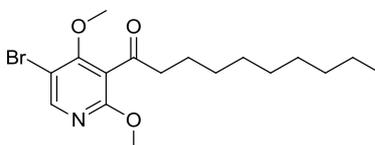
### 1-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-on 170



Alkohol **109** (28 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. In diesem Fall werden 3.0 Äq. DMP-Lösung verwendet. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (21 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 76%) als farbloser Feststoff erhalten.

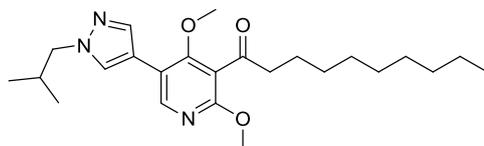
Schmp.: 53-54 °C;  $R_f$ : 0.23 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.42 (m, 12H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.82 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.94 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 8.04 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.26, 22.83, 23.69, 29.28, 29.46, 29.61, 29.64, 32.04, 44.87, 54.14, 56.08, 56.18, 61.50, 111.49, 112.28, 118.22, 121.32, 124.61, 127.59, 148.73, 148.93, 149.16, 160.64, 162.71, 203.80; ESI-MS:  $m/z$  430.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  430.25880  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  430.25836  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 1-(5-Bromo-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-on **171**



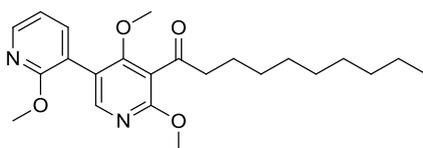
Alkohol **83** (100 mg, 267  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (83 mg, 222  $\mu\text{mol}$ , 83%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.31 (5% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 12H), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.77 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 8.21 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.26, 22.83, 23.61, 29.20, 29.43, 29.54, 29.60, 32.03, 44.69, 54.41, 62.60, 107.34, 119.63, 149.76, 161.02, 161.57, 202.56; ESI-MS:  $m/z$  372.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NBr}$   $m/z$  372.11688  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  372.11799  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**1-(5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-on 172**

Alkohol **110** (11 mg, 26  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (9 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 81%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.27 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 1.20-1.39 (m, 12H), 1.66-1.73 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.82 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.93-3.96 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.26, 20.07, 22.83, 23.72, 29.26, 29.45, 29.58, 29.62, 29.84, 32.03, 44.89, 54.10, 60.04, 61.65, 114.50, 117.09, 118.40, 128.36, 137.66, 146.63, 160.27, 161.89, 203.99; ESI-MS: *m/z* 416.67 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 416.29077 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 416.29006 [M+H]<sup>+</sup>.

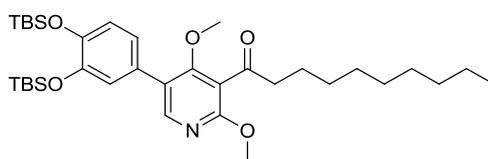
**1-(2',4,6-Trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)decan-1-on 173**

Alkohol **111** (18 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (17 mg, 42  $\mu\text{mol}$ , 94%) als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.20 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.39 (m, 12H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.96 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (dd, <sup>3,4</sup>J = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.25, 22.82, 23.71, 29.26,

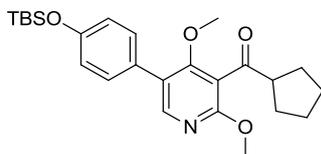
29.45, 29.60, 29.63, 32.04, 44.92, 53.78, 54.14, 61.42, 116.90, 117.23, 118.37, 119.64, 139.84, 146.84, 149.59, 161.30, 161.57, 163.12, 203.88; ESI-MS:  $m/z$  401.55  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{23}H_{33}O_4N_2$   $m/z$  401.24348  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  401.24219  $[M+H]^+$ .

**1-(5-(3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-ol**  
**174**



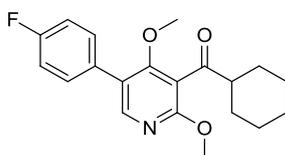
Alkohol **113** (55 mg, 87  $\mu$ mol) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (40 mg, 63  $\mu$ mol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.40 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.21 (s, 6H), 0.23 (s, 6H), 0.88 (t,  $^3J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.21-1.41 (m, 12H), 1.66-1.74 (m, 2H), 2.81 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.87 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $^3,4J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H);  $^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = -3.91, -3.89, 14.24, 18.63, 18.65, 22.83, 23.71, 26.09, 29.27, 29.46, 29.60, 29.64, 32.05, 44.88, 54.20, 61.39, 118.23, 121.30, 121.87, 122.13, 124.68, 128.01, 146.93, 147.11, 148.54, 160.49, 162.88, 203.80; ESI-MS:  $m/z$  630.27  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{35}H_{60}O_5NSi_2$   $m/z$  630.40045  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  630.40061  $[M+H]^+$ .

**(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(cyclopentyl)methanon 175**

Alkohol **114** (45 mg, 101  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (39 mg, 89  $\mu\text{mol}$ , 88%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 82-83 °C;  $R_f$ : 0.40 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.22, 18.39, 25.82, 26.06, 28.88, 53.10, 54.08, 61.55, 118.48, 120.42, 124.63, 127.89, 130.09, 148.68, 155.58, 160.58, 162.82, 206.32; ESI-MS:  $m/z$  442.08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  442.24081  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  442.24049  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

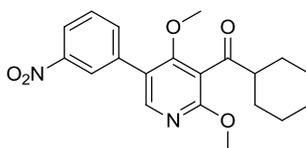
**Cyclohexyl(5-(4-fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)methanon 176**

Alkohol **115** (41 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (36 mg, 106  $\mu\text{mol}$ , 89%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 69-70 °C;  $R_f$ : 0.30 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.19 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H),

2.73-2.82 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.12 (t,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $^3J = 8.9$ , 5.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.88$ , 26.09, 28.19, 51.78, 54.15, 61.73, 115.82 ( $^2J(\text{C,F}) = 21.4$  Hz), 118.04, 123.95, 130.64 ( $^3J(\text{C,F}) = 8.0$  Hz), 130.94 ( $^4J(\text{C,F}) = 3.4$  Hz), 148.69, 161.07, 162.60 ( $^1J(\text{C,F}) = 247.4$  Hz), 162.88, 206.64; ESI-MS:  $m/z$  344.23  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NF}$   $m/z$  344.16565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  344.16584  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

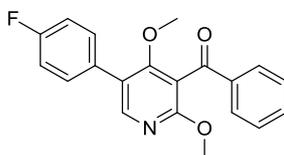
### Cyclohexyl(2,4-dimethoxy-5-(3-nitrophenyl)pyridin-3-yl)methanon 177



Alkohol **116** (30 mg, 81  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (28 mg, 74  $\mu\text{mol}$ , 92%) als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.24 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.18$ -1.38 (m, 3H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.86$ , 26.06, 28.23, 51.85, 54.37, 62.25, 118.08, 122.67, 122.80, 123.83, 129.78, 134.94, 136.72, 148.66, 148.69, 161.87, 162.84, 206.35; ESI-MS:  $m/z$  371.26  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_2$   $m/z$  371.16015  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  371.16067  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

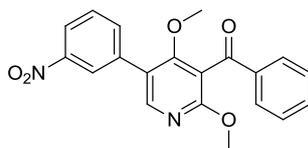
### (5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(phenyl)methanon 178



Alkohol **118** (36 mg, 106  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (34 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 94%) als farbloses Wachs erhalten.

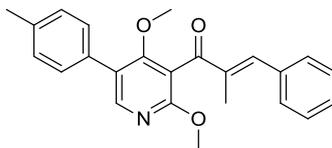
R<sub>f</sub>: 0.57 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.42 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.13 (t, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.51 (m, 4H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.14 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.23, 61.14, 114.63, 115.75 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.5 Hz), 123.65, 128.83, 129.59, 130.81 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 130.90 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.5 Hz), 133.93, 137.43, 148.90, 161.77, 162.58 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.3 Hz), 163.31, 193.83; ESI-MS: *m/z* 338.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 338.11870 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 338.11892 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (2,4-Dimethoxy-5-(3-nitrophenyl)pyridin-3-yl)(phenyl)methanon **179**



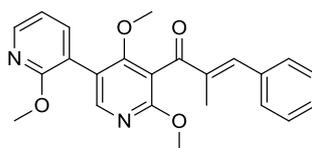
Alkohol **119** (43 mg, 117  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (37 mg, 103  $\mu\text{mol}$ , 87%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 109-110 °C; R<sub>f</sub>: 0.33 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.50 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.39, 61.28, 113.91, 122.31, 122.58, 124.10, 128.93, 129.60, 129.62, 134.10, 135.22, 136.74, 137.36, 148.57, 148.76, 162.61, 163.01, 193.62; ESI-MS: *m/z* 365.18 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 365.11320 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 365.11332 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(p-tolyl)pyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-on 187**

Alkohol **128** (13 mg, 35  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (10 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 78%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.24 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 6H), 8.12 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.84, 21.36, 54.23, 60.99, 115.22, 124.48, 128.61, 128.95, 129.11, 129.50, 130.16, 132.14, 135.82, 137.62, 138.49, 143.92, 148.73, 161.40, 163.16, 196.44; ESI-MS:  $m/z$  374.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $m/z$  374.17507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  374.17539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-2-Methyl-3-phenyl-1-(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)prop-2-en-1-on 189**

Alkohol **130** (23 mg, 59  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (18 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 79%) als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.27 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.25 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.96 (dd,  $^3J$  = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.58 (dd,  $^{3,4}J$  = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.20 (dd,  $^{3,4}J$  = 5.0, 1.9 Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.83, 53.79, 54.25, 60.79, 114.13, 116.89, 118.60, 119.43,

128.63, 129.14, 130.15, 135.88, 138.47, 139.77, 144.02, 146.76, 149.32, 161.67, 162.06, 163.45, 196.39; ESI-MS:  $m/z$  391.20  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{23}H_{23}O_4N_2$   $m/z$  391.16523  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  391.16599  $[M+H]^+$ .

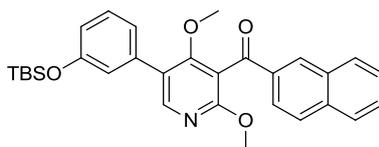
**(E)-1-(2,4-Dimethoxy-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-on 190**



Alkohol **131** (20 mg, 44  $\mu$ mol) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (20 mg, 43  $\mu$ mol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.19 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.26 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 4H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 10H), 8.14 (s, 1H);  $^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 12.85, 54.24, 60.99, 115.20, 118.78, 119.72, 124.11, 124.27, 128.63, 129.15, 129.78, 129.99, 130.16, 130.45, 135.78, 138.50, 143.98, 148.63, 156.92, 157.30, 161.51, 163.05, 197.19; ESI-MS:  $m/z$  452.20  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{29}H_{26}O_4N$   $m/z$  452.18563  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  452.18527  $[M+H]^+$ .

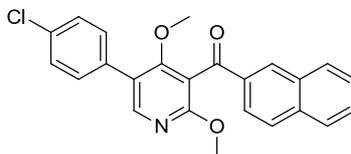
**(5-(3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 192**



Alkohol **133** (75 mg, 149  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (59 mg, 118  $\mu\text{mol}$ , 79%) als farbloses Wachs erhalten.

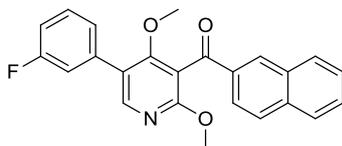
$R_f$ : 0.46 (15% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 3.44 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.84-6.90 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.31 (t,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.90 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.08 (dd,  $^{3,4}J$  = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.23, 18.38, 25.83, 54.20, 61.13, 114.81, 119.64, 120.96, 122.19, 124.39, 124.47, 126.91, 127.98, 128.73, 128.93, 129.74, 129.93, 132.25, 132.73, 134.94, 136.17, 136.33, 149.21, 155.96, 161.77, 163.53, 193.87; ESI-MS:  $m/z$  500.33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  500.22516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  500.22459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### (5-(4-Chlorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon **193**



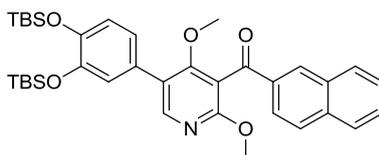
Alkohol **134** (77 mg, 190  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (58 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 75%) als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.37 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 3H), 8.07 (dd,  $^{3,4}J$  = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.33 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 54.27, 61.22, 114.65, 123.49, 124.41, 126.97, 128.00, 128.80, 128.98, 129.01, 129.93, 130.45, 132.24, 132.71, 133.46, 133.92, 134.91, 136.19, 148.93, 162.07, 163.34, 193.74; ESI-MS:  $m/z$  404.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NCl}$   $m/z$  404.10480  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  404.10410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(5-(3-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 194**

Alkohol **135** (63 mg, 162  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (15% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (55 mg, 141  $\mu\text{mol}$ , 87%) als farbloses Wachs erhalten.

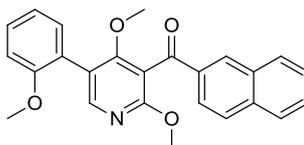
$R_f$ : 0.26 (15% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 3H), 8.07 (dd,  $^3J = 8.6$ ,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.32-8.34 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 54.28, 61.24, 114.71 ( $^2J(\text{C,F}) = 21.1$  Hz), 116.17 ( $^2J(\text{C,F}) = 22.1$  Hz), 123.45 ( $^4J(\text{C,F}) = 2.1$  Hz), 124.40, 124.84 ( $^4J(\text{C,F}) = 2.9$  Hz), 126.97, 128.00, 128.80, 129.01, 129.93, 130.23 ( $^3J(\text{C,F}) = 8.4$  Hz), 132.25, 132.71, 134.90, 136.19, 137.16 ( $^3J(\text{C,F}) = 8.2$  Hz), 149.03, 162.15, 162.95 ( $^1J(\text{C,F}) = 246.1$  Hz), 163.36, 193.72; ESI-MS:  $m/z$  388.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NF}$   $m/z$  388.13435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  388.13498  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(5-(3,4-Bis((tert)-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 195**

Alkohol **136** (72 mg, 114  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (60 mg, 95  $\mu\text{mol}$ , 84%) als farbloses Öl erhalten.

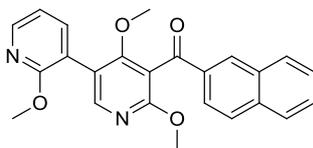
R<sub>f</sub>: 0.20 (5% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.22 (s, 6H), 0.24 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 3.42 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -3.90, 18.63, 26.09, 54.17, 60.59, 114.89, 121.27, 122.02, 122.24, 124.41, 124.55, 126.91, 128.00, 128.12, 128.70, 128.91, 129.94, 132.25, 132.77, 135.04, 136.19, 146.91, 147.07, 149.04, 161.48, 163.57, 193.95; ESI-MS: *m/z* 630.72 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>NSi<sub>2</sub> *m/z* 630.30655 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 630.30677 [M+H]<sup>+</sup>.

### (2,4-Dimethoxy-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 196



Alkohol **137** (22 mg, 55 μmol) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (14 mg, 36 μmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.29 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.40 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.99 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 8.09 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.27, 55.81, 60.75, 111.12, 113.85, 120.85, 120.87, 124.43, 124.59, 126.88, 128.01, 128.66, 128.86, 129.71, 129.95, 131.57, 132.31, 132.83, 135.12, 136.19, 149.89, 157.41, 161.80, 164.21, 194.07; ESI-MS: *m/z* 400.19 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 400.15433 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 400.15323 [M+H]<sup>+</sup>.

**Naphthalen-2-yl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanon 198**

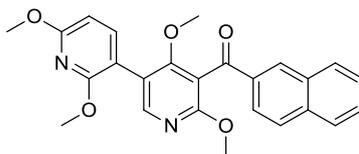
Alkohol **139** (26 mg, 63  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV II umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (21 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 84%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.32 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.98 (dd,  $^3J$  = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.90 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.08 (dd,  $^{3,4}J$  = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (dd,  $^{3,4}J$  = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 53.82, 54.24, 60.93, 113.61, 116.91, 118.52, 119.48, 124.49, 126.94, 128.01, 128.74, 128.97, 129.94, 132.35, 132.77, 135.00, 136.19, 139.79, 146.79, 149.68, 161.65, 162.26, 163.87, 193.95; ESI-MS:  $m/z$  401.52  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2$   $m/z$  401.14958  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  401.14825  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Allgemeine Arbeitsvorschrift V (AAV V): Oxidation der sekundären Alkohole mit Mangan(IV)-oxid**

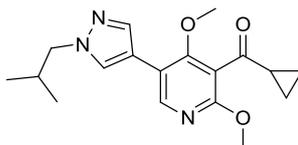
Eine Lösung des Alkohols (1.0 Äq.) in trock. Dichlormethan (0.03M) wird mit Mangan(IV)-oxid (15 Äq.) versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird anschließend mit Dichlormethan verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Repräsentatives Beispiel:

**Naphthalen-2-yl(2',4,6'-tetramethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanon 199**

Eine Lösung aus Verbindung **140** (33 mg, 76  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Dichlormethan (2.5 mL) wird bei Raumtemperatur mit Mangan(IV)-oxid (98 mg, 1.13 mmol) versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird anschließend mit Dichlormethan (40 mL) verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (31 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.26 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.45 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.40 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.61 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 8.08 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.34 (d, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 53.70, 53.74, 54.17, 60.82, 101.10, 108.92, 113.93, 119.46, 124.51, 126.88, 127.98, 128.68, 128.89, 129.93, 132.31, 132.76, 135.02, 136.15, 142.53, 150.11, 160.10, 161.80, 163.05, 163.98, 194.04; ESI-MS: *m/z* 431.19 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> *m/z* 431.16015 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 431.15983 [M+H]<sup>+</sup>.

**Cyclopropyl(5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)methanon 161**

Alkohol **99** (18 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt (verlängerte Reaktionsdauer: 4 Tage). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (33%

Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (17 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 98%) als farbloses Öl erhalten.

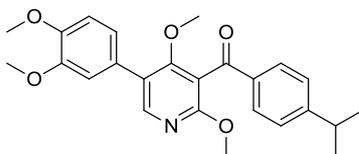
R<sub>f</sub>: 0.21 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.94 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 1.04-1.10 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.95 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.56, 20.07, 23.96, 29.84, 54.29, 60.04, 61.43, 114.58, 116.92, 117.29, 128.48, 137.63, 146.40, 160.98, 162.14, 203.46; ESI-MS: *m/z* 330.16 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 330.18122 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 330.18134 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxyphenyl)(phenyl)methanon 180



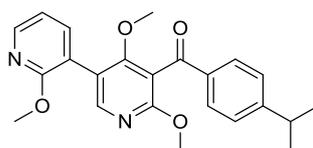
Alkohol **121** (33 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (30 mg, 82  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 87-88 °C; R<sub>f</sub>: 0.21 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.93 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 2.20-2.27 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.89 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.05, 29.81, 54.12, 60.00, 60.96, 114.49, 114.56, 116.59, 128.49, 128.82, 129.61, 133.91, 137.45, 137.64, 146.63, 161.00, 162.37, 194.05; ESI-MS: *m/z* 366.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 366.18122 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 366.18146 [M+H]<sup>+</sup>.

**(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanon 181**

Alkohol **122** (25 mg, 59  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (21 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 85%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 145-147 °C;  $R_f$ : 0.25 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.94 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.76, 34.50, 54.33, 56.06, 56.17, 61.10, 111.45, 112.40, 115.18, 121.43, 124.39, 126.97, 127.56, 129.90, 135.30, 148.57, 148.90, 149.10, 155.56, 161.34, 163.37, 193.42; ESI-MS:  $m/z$  422.26  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  422.19620  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  422.19566  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

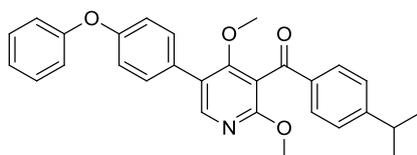
**(4-Isopropylphenyl)(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanon 182**

Alkohol **123** (17 mg, 43  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (15 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.18 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.96 (dd,  $^3J$  = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.32 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (dd,  $^{3,4}J$  = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s,

1H), 8.19 (dd,  $^3J = 5.0, 1.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.88, 34.51, 53.77, 54.20, 60.95, 113.82, 116.67, 118.53, 119.44, 126.96, 129.94, 135.40, 139.81, 146.72, 149.43, 155.54, 161.64, 162.13, 163.65, 193.60$ ; ESI-MS:  $m/z$  393.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2$   $m/z$  393.18088  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  393.18004  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

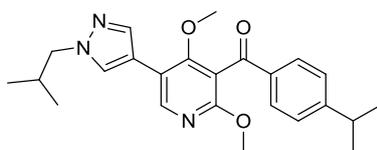
**(2,4-Dimethoxy-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanon 183**



Alkohol **124** (36 mg, 79  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (35 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 98%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.20 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.28$  (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 6H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.04-7.09 (m, 4H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.33 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.47 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H), 8.16 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.76, 34.50, 54.18, 61.13, 114.91, 118.73, 119.42, 123.77, 123.96, 126.97, 129.72, 129.90, 129.97, 130.50, 135.35, 148.71, 155.55, 156.90, 157.27, 161.59, 163.25, 193.54$ ; ESI-MS:  $m/z$  454.27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  454.20128  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  454.20060  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

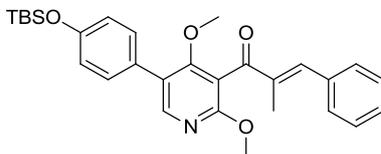
**(5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(4-isopropylphenyl)methanon 184**



Alkohol **125** (27 mg, 66  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (26 mg, 63  $\mu\text{mol}$ , 95%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.17 (30% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 6H), 1.23 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (d,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 3H), 8.31 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.06, 23.74, 29.82, 34.49, 54.13, 60.01, 60.98, 114.65, 114.78, 116.55, 126.99, 128.48, 129.91, 135.37, 137.66, 146.44, 155.58, 161.02, 162.23, 193.68; ESI-MS:  $m/z$  408.21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_3$   $m/z$  408.22817  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  408.22776  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

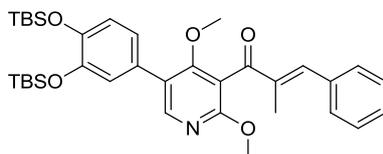
**(E)-1-(5-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-on 185**



Alkohol **126** (18 mg, 37  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (15 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 81%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.20 (5% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.24 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.31-7.45 (m, 7H), 8.12 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.21, 12.83, 18.38, 25.83, 54.19, 60.89, 115.36, 120.40, 124.31, 127.92, 128.61, 129.09, 130.15, 135.83, 138.49, 143.85, 148.63, 155.56, 161.25, 163.12, 196.45; ESI-MS:  $m/z$  490.59  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NSi}$   $m/z$  490.24081  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  490.24042  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

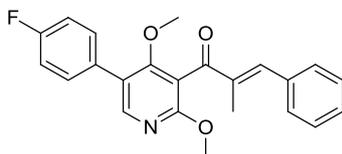
**(E)-1-(5-(3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-on 186**



Alkohol **127** (42 mg, 68  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (36 mg, 58  $\mu\text{mol}$ , 85%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.34 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.22 (s, 6H), 0.24 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.88 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd,  $^3,4J$  = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 8.10 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -3.91, -3.89, 12.82, 18.62, 18.64, 26.09, 54.19, 60.81, 115.30, 121.27, 121.92, 122.15, 124.30, 128.16, 128.61, 129.08, 130.12, 135.84, 138.48, 143.85, 146.85, 147.05, 148.62, 161.22, 163.13, 196.44; ESI-MS:  $m/z$  620.90  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{NSi}_2$   $m/z$  620.32220  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  620.32269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

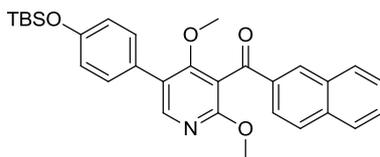
**(E)-1-(5-(4-Fluorophenyl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-on 188**



Alkohol **129** (26 mg, 69  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (23 mg, 62  $\mu\text{mol}$ , 90%) als farbloser Feststoff erhalten.

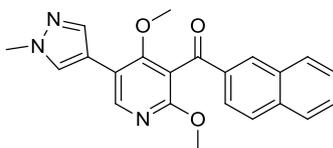
Schmp.: 120-121 °C; R<sub>f</sub>: 0.32 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.26 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.13 (t, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.48 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.83, 54.24, 61.00, 115.16, 115.76 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.4 Hz), 123.61, 128.63, 129.17, 130.14, 130.76 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.0 Hz), 131.02 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.4 Hz), 135.74, 138.48, 144.02, 148.63, 161.69, 162.57 (<sup>1</sup>J(C,F) = 247.2 Hz), 162.95, 196.27; ESI-MS: *m/z* 378.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 378.15000 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 378.15052 [M+H]<sup>+</sup>.

**(5-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 191**



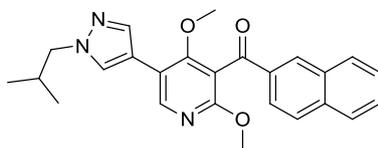
Alkohol **132** (25 mg, 50 μmol) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (20 mg, 41 μmol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 109-111 °C; R<sub>f</sub>: 0.47 (10% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.24 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (s, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 3H), 8.07 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.21, 18.38, 25.82, 54.16, 61.03, 114.90, 120.39, 124.38, 124.49, 126.91, 127.86, 128.00, 128.73, 128.92, 129.95, 130.24, 132.24, 132.75, 135.00, 136.18, 149.06, 155.60, 161.50, 163.50, 194.01; ESI-MS: *m/z* 500.23 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>NSi *m/z* 500.22516 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 500.22500 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2,4-Dimethoxy-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon****200**

Alkohol **141** (19 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (17 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 93%) als farbloser Feststoff erhalten.

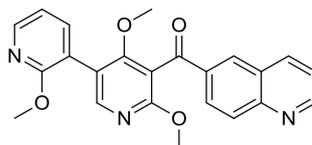
Schmp.: 151-153  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.38 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.66 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.54 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 3H), 8.06 (dd,  $^3,4J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.22, 54.31, 61.00, 114.28, 115.27, 116.49, 124.43, 126.99, 128.00, 128.82, 128.95, 129.03, 129.98, 132.32, 132.75, 135.02, 136.21, 137.92, 146.46, 161.23, 162.50, 193.97; ESI-MS:  $m/z$  374.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_3$   $m/z$  374.14992  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  374.15005  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(5-(1-Isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon****201**

Alkohol **142** (25 mg, 59  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (33% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt und das Produkt (21 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 85%) als farbloses Wachs erhalten.

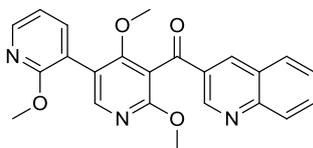
R<sub>f</sub>: 0.37 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.94 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 2.19-2.30 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 3H), 8.06 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.07, 29.82, 54.21, 60.03, 60.97, 114.49, 144.61, 116.64, 124.41, 126.96, 127.99, 128.55, 128.79, 129.01, 129.96, 132.32, 132.72, 134.98, 136.18, 137.65, 146.60, 161.14, 162.44, 194.03; ESI-MS: *m/z* 416.69 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 416.19687 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 416.19642 [M+H]<sup>+</sup>.

### Chinolin-6-yl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanon 202



Alkohol **143** (16 mg, 39 μmol) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (12 mg, 29 μmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.35 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.45 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.97-6.70 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 53.83, 54.27, 61.07, 113.33, 116.95, 118.36, 119.50, 122.11, 127.83, 128.69, 130.04, 131.70, 135.55, 138.35, 139.78, 146.92, 150.13, 152.59, 161.61, 162.18, 164.05, 193.26; ESI-MS: *m/z* 402.19 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 402.14483 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 402.14393 [M+H]<sup>+</sup>.

**Chinolin-3-yl(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanon 203**

Alkohol **144** (17 mg, 43  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV V umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (16 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.38 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.45 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.99 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.22 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.40 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 53.87, 54.33, 61.16, 112.83, 116.96, 118.29, 119.50, 127.22, 127.86, 129.42, 129.75, 129.93, 132.63, 139.29, 139.75, 147.01, 149.79, 150.62, 161.61, 162.09, 164.26, 192.44; ESI-MS: *m/z* 402.18 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 402.14483 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 402.14389 [M+H]<sup>+</sup>.

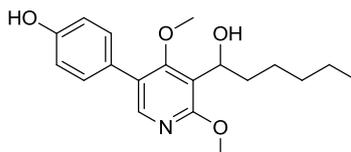
**Allgemeine Arbeitsvorschrift VI (AAV VI): Abspaltung der TBS-Schutzgruppe**

Eine Lösung des TBS-geschützten Phenols (1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (0.01M-0.02M, enthaltend 1 Vol% Methanol) wird bei 0 °C mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran, 2.0-3.0 Äq.) tropfenweise versetzt. Nach 45 - 60 Minuten Rühren bei 0 °C wird die Reaktionslösung mit einer Mischung (1:1) aus ges. Natriumchlorid-Lösung und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt und mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Produkt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel isoliert.

Für einfach geschützte Phenol-Strukturen werden 2.0 Äq. TBAF eingesetzt. Für zweifach geschützte Dihydroxybenzol-Verbindungen werden 3.0 Äq. TBAF verwendet.

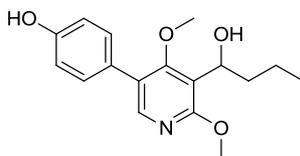
Repräsentatives Beispiel:

**(±)-4-(5-(1-Hydroxyhexyl)-4,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)phenol 146**



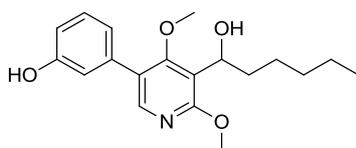
Eine Lösung aus Verbindung **101** (13 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (2 mL, enthaltend 1 Vol% Methanol) wird bei 0 °C tropfenweise mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran, 60  $\mu\text{L}$ , 60  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Die Lösung wird 45 Minuten bei 0 °C gerührt und mit einer Mischung aus ges. Natriumchlorid-Lösung (1 mL) und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) verdünnt. Nach Zugabe von Ethylacetat (20 mL) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (8 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.16 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 5H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.46-3.56 (bs, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.00-5.11 (m, 1H), 5.96 (bs, 1H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.20, 22.78, 26.04, 31.83, 37.73, 54.10, 60.89, 67.86, 115.84, 118.68, 124.98, 127.61, 130.22, 146.60, 155.78, 161.64, 163.41; ESI-MS:  $m/z$  332.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  332.18563  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  332.18570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-4-(5-(1-Hydroxybutyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)phenol 145**

Verbindung **96** (15 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (9 mg, 31  $\mu\text{mol}$ , 86%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.28 (5% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.96 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.28-1.43 (m, 1H), 1.47-1.62 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (bs, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.78 (bs, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.12, 19.57, 39.97, 53.98, 60.87, 67.59, 115.82, 118.60, 124.94, 127.75, 130.24, 146.74, 155.69, 161.73, 163.30; ESI-MS: *m/z* 304.14 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 304.15433 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 304.15459 [M+H]<sup>+</sup>.

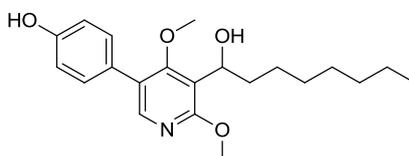
**3-(5-(1-Hydroxyhexyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)phenol 147**

Verbindung **102** (12 mg, 27  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Abweichend werden 3.0 Äq. TBAF eingesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (8 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 88%) als farbloser Feststoff isoliert.

Schmp.: 108-109 °C; R<sub>f</sub>: 0.13 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.27-1.39 (m, 5H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.87-

1.98 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.03-5.10 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.98 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.20, 22.77, 26.03, 31.82, 37.66, 54.31, 61.11, 67.82, 115.00, 115.77, 118.70, 121.15, 124.99, 130.12, 136.92, 146.67, 156.49, 161.94, 163.52; ESI-MS:  $m/z$  332.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  332.18563  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  332.18589  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

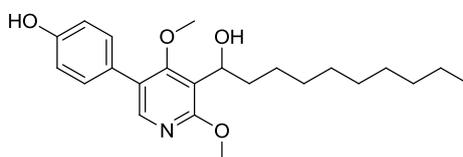
**(±)-4-(5-(1-Hydroxyoctyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)phenol 148**



Verbindung **105** (11 mg, 23  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (7 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 89%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f$ : 0.19 (4% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.21-1.38 (m, 9H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.26, 22.82, 26.38, 29.42, 29.61, 32.01, 37.80, 53.92, 60.87, 67.84, 115.80, 118.65, 124.90, 127.89, 130.26, 146.77, 155.56, 161.76, 163.25; ESI-MS:  $m/z$  360.16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  360.21693  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  360.21683  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

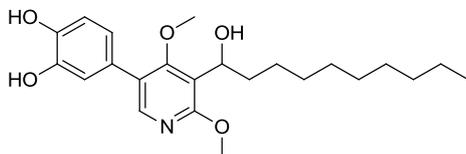
**(±)-4-(5-(1-Hydroxydecyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)phenol 149**



Verbindung **53** (7 mg, 14  $\mu$ mol) wird analog AAV VI umgesetzt. Abweichend werden 3.0 Äq. TBAF eingesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (4 mg, 11  $\mu$ mol, 76%) als farbloses Öl isoliert.

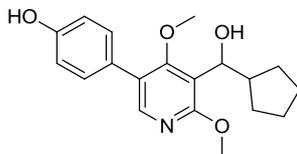
R<sub>f</sub>: 0.16 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.17-1.38 (m, 13H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.00-5.08 (m, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.27, 22.84, 26.39, 29.49, 29.66, 29.75, 29.77, 32.06, 37.82, 53.92, 60.88, 67.82, 115.79, 118.71, 124.87, 128.01, 130.28, 146.74, 155.45, 161.77, 163.26; ESI-MS: *m/z* 388.28 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 388.24824 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 388.24884 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (±)-4-(5-(1-Hydroxydecyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)benzen-1,2-diol **150**



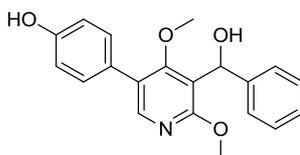
Verbindung **113** (40 mg, 63  $\mu$ mol) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (20 mg, 51  $\mu$ mol, 80%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.13 (4% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 1.19-1.37 (m, 13H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.82-6.94 (m, 3H), 7.93 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.25, 22.82, 26.33, 29.47, 29.60, 29.73, 32.04, 37.56, 54.51, 60.90, 67.98, 115.52, 115.62, 118.52, 121.47, 125.17, 127.45, 144.25, 144.52, 146.51, 161.52, 163.69; ESI-MS: *m/z* 404.75 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N *m/z* 404.24315 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 404.24193 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-4-(5-(Cyclopentyl(hydroxy)methyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)phenol 151**

Verbindung **114** (15 mg, 34  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (10 mg, 29  $\mu\text{mol}$ , 85%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.17 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.16-1.28 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.46-1.75 (m, 5H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.45 (bs, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.87 (bs, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.48, 29.32, 30.54, 46.46, 54.12, 60.85, 71.78, 115.84, 118.32, 124.89, 127.76, 130.24, 146.62, 155.74, 161.72, 163.67; ESI-MS: *m/z* 330.18 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 330.16998 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 330.17023 [M+H]<sup>+</sup>.

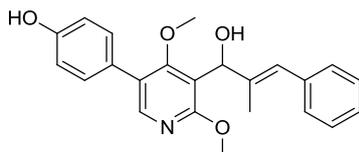
**(±)-4-(5-(Hydroxy(phenyl)methyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)phenol 152**

Verbindung **54** (21 mg, 47  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (13 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 80%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.32 (5% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.19 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.14 (bs, 1H), 6.26 (d, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 6H), 8.03 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.19, 60.64, 68.47,

115.85, 118.31, 124.93, 125.64, 127.12, 127.73, 128.33, 130.25, 144.14, 147.56, 155.50, 161.66, 163.78; ESI-MS:  $m/z$  338.14  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{20}H_{20}O_4N$   $m/z$  338.13868  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  338.13905  $[M+H]^+$ .

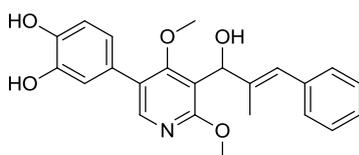
**(±)-(E)-4-(5-(1-Hydroxy-2-methyl-3-phenylallyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)phenol 153**



Verbindung **126** (20 mg, 41  $\mu$ mol) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (15 mg, 39  $\mu$ mol, 95%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.17 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.88 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.66 (d,  $^3J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.70 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 4H), 8.02 (s, 1H);  $^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.44, 54.12, 60.84, 71.43, 115.88, 116.77, 124.02, 124.99, 126.46, 127.57, 128.24, 129.11, 130.24, 138.05, 139.45, 147.52, 155.71, 161.87, 164.04; ESI-MS:  $m/z$  378.13  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{23}H_{24}O_4N$   $m/z$  378.16998  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  378.17053  $[M+H]^+$ .

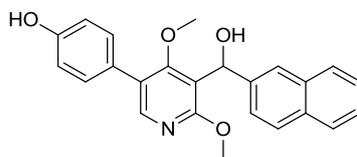
**(±)-(E)-4-(5-(1-Hydroxy-2-methyl-3-phenylallyl)-4,6-dimethoxypyridin-3-yl)benzen-1,2-diol 154**



Verbindung **127** (14 mg, 22  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (8 mg, 19  $\mu\text{mol}$ , 85%) als farbloses Öl isoliert.

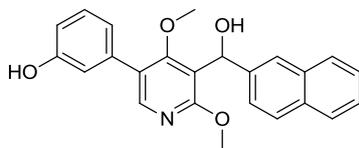
R<sub>f</sub>: 0.19 (4% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.87 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.45, 54.51, 60.94, 71.42, 115.68, 115.79, 116.86, 121.62, 124.20, 125.14, 126.54, 127.62, 128.27, 129.10, 137.94, 139.13, 144.10, 144.25, 147.33, 161.80, 164.30; ESI-MS: *m/z* 394.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N *m/z* 394.16490 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 394.16352 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (±)-4-(5-(Hydroxy(naphthalen-2-yl)methyl)-4,6-dimethoxyppyridin-3-yl)phenol **155**



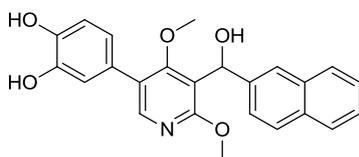
Verbindung **132** (14 mg, 28  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (9 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 86%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.13 (2% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.19 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.25 (d, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 5.40 (bs, 1H), 6.42 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.51 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 4H), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.20, 60.72, 68.65, 115.88, 118.09, 123.90, 124.47, 125.01, 125.87, 126.19, 127.66, 127.74, 128.08, 128.18, 130.27, 132.79, 133.39, 141.55, 147.77, 155.62, 161.77, 163.90; ESI-MS: *m/z* 388.10 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 388.15433 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 388.15449 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3-(5-(Hydroxy(naphthalen-2-yl)methyl)-4,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)phenol 156**

Verbindung **133** (19 mg, 38  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (14 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 98%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.18 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.14 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.21 (bs, 1H), 6.07 (bs, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.22 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 4H), 8.02 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.42, 60.95, 68.58, 115.04, 115.77, 118.10, 121.21, 123.86, 124.38, 125.04, 125.90, 126.22, 127.74, 128.11, 128.16, 130.18, 132.76, 133.35, 136.75, 141.32, 147.84, 156.40, 162.05, 164.00; ESI-MS: *m/z* 388.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 388.15433 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 388.15499 [M+H]<sup>+</sup>.

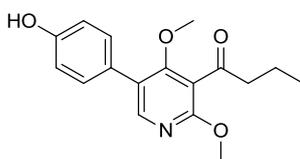
**(±)-4-(5-(Hydroxy(naphthalen-2-yl)methyl)-4,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)benzen-1,2-diol 157**

Verbindung **136** (20 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (11 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 84%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.20 (4% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.18 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.36 (bs, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.99 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m,

3H), 7.77-7.82 (m, 4H), 8.05 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 54.68, 60.79, 68.61, 115.68, 115.72, 118.20, 121.58, 123.84, 124.28, 125.21, 125.97, 126.28, 127.44, 127.75, 128.16, 132.77, 133.33, 141.09, 144.15, 144.34, 147.49, 161.64, 164.22; ESI-MS:  $m/z$  404.52  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  404.14925  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  404.14817  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

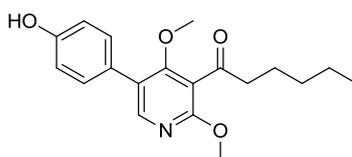
### 1-(5-(4-Hydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)butan-1-on 204



Verbindung **158** (13 mg, 31  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (8 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 81%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f$ : 0.23 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.00 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.81 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.83, 17.21, 46.81, 54.22, 61.51, 115.80, 118.17, 124.56, 127.17, 130.33, 148.60, 155.69, 160.57, 162.87, 203.93; ESI-MS:  $m/z$  302.12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  302.13868  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  302.13875  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

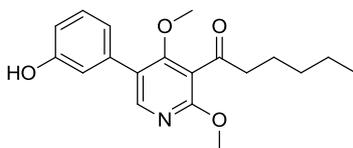
### 1-(5-(4-Hydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-on 205



Verbindung **162** (21 mg, 48  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (15 mg, 45  $\mu\text{mol}$ , 93%) als farbloses Öl isoliert.

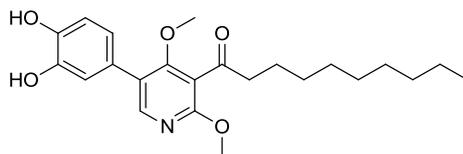
R<sub>f</sub>: 0.16 (2% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.41 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.82 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.55 (bs, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (t, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.09, 22.62, 23.38, 31.44, 44.87, 54.21, 61.51, 115.82, 118.20, 124.59, 127.19, 130.34, 148.61, 155.74, 160.59, 162.88, 204.06; ESI-MS: *m/z* 330.15 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 330.16998 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 330.17004 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 1-(5-(3-Hydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)hexan-1-on **206**



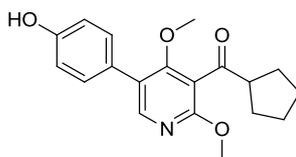
Verbindung **163** (22 mg, 48  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (16 mg, 47  $\mu\text{mol}$ , 98%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.18 (2% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H), 1.31-1.40 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.82 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.01 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 7.6, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.10, 22.61, 23.35, 31.41, 44.86, 54.37, 61.66, 115.08, 115.88, 118.12, 121.34, 124.61, 130.09, 136.38, 148.74, 156.35, 160.95, 162.95, 204.01; ESI-MS: *m/z* 330.16 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 330.16998 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 330.17009 [M+H]<sup>+</sup>.

**1-(5-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)decan-1-on 207**

Verbindung **174** (24 mg, 38  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (11 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 72%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f$ : 0.25 (4% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $^3J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.41 (m, 12H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.82 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.88 (dd,  $^{3,4}J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 8.04 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.25, 22.82, 23.69, 29.25, 29.45, 29.58, 29.63, 32.03, 44.92, 54.58, 61.48, 115.59, 115.83, 118.14, 121.75, 124.75, 127.16, 144.08, 144.32, 148.44, 160.58, 163.12, 204.27; ESI-MS:  $m/z$  402.74  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  402.22750  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  402.22639  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

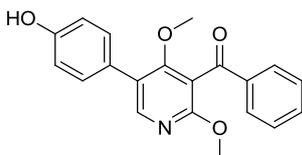
**Cyclopentyl(5-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)methanon 208**

Verbindung **175** (16 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (11 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farbloses Öl isoliert.

$R_f$ : 0.32 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56-1.66 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.56 (bs, 1H), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.06, 28.93, 53.15, 54.28, 61.63, 115.81, 118.50, 124.61, 127.17, 130.31, 148.48, 155.73, 160.55, 162.97, 206.51$ ; ESI-MS:  $m/z$  328.17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  328.15433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  328.15457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

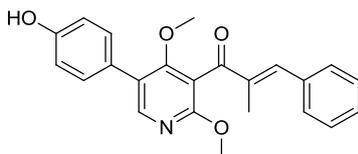
### (5-(4-Hydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(phenyl)methanon 209



Verbindung **60** (20 mg, 44  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (14 mg, 42  $\mu\text{mol}$ , 94%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.30 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.41$  (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.10 (bs, 1H), 6.91 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H), 7.60 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2H), 8.14 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 54.29, 61.07, 114.79, 115.75, 124.25, 127.32, 128.83, 129.63, 130.48, 133.91, 137.47, 148.78, 155.54, 161.38, 163.50, 194.01$ ; ESI-MS:  $m/z$  336.18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  336.12303  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  336.12315  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

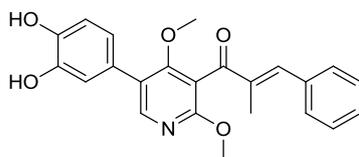
### (E)-1-(5-(4-Hydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-on 210



Verbindung **185** (14 mg, 29  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (11 mg, 28  $\mu\text{mol}$ , 98%) als farbloses Öl isoliert.

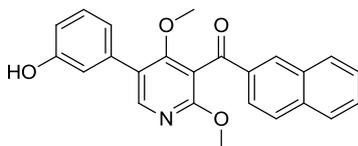
R<sub>f</sub>: 0.12 (2% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.26 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.43 (bs, 1H), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.32-7.45 (m, 7H), 8.10 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.84, 54.34, 60.93, 115.29, 115.77, 124.25, 127.29, 128.63, 129.17, 130.17, 130.41, 135.77, 138.47, 144.09, 148.44, 155.64, 161.26, 163.19, 196.51; ESI-MS: *m/z* 376.20 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 376.15433 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 376.15465 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-1-(5-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2,4-dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-methyl-3-phenyl-prop-2-en-1-on 211**



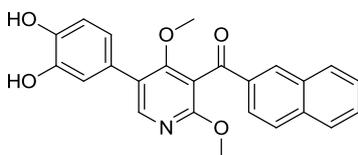
Verbindung **186** (32 mg, 52  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (18 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 89%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.20 (4% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.26 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.91-6.93 (m, 2H), 6.99 (d, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 8.11 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.83, 54.76, 60.96, 115.32, 115.55, 115.90, 121.78, 124.53, 127.12, 128.67, 129.32, 130.20, 135.60, 138.37, 144.12, 144.38, 144.54, 148.20, 161.18, 163.50, 196.62; ESI-MS: *m/z* 392.56 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N *m/z* 392.14925 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 392.14753 [M+H]<sup>+</sup>.

**(5-(3-Hydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 212**

Verbindung **192** (20 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (13 mg, 34  $\mu\text{mol}$ , 86%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.28 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.44 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.78 (bs, 1H), 6.87 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 8.1, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.90 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 54.37, 61.24, 114.79, 115.00, 116.07, 121.55, 124.32, 124.45, 126.98, 128.01, 128.80, 129.02, 129.97, 130.05, 132.31, 132.73, 134.90, 136.23, 136.51, 149.13, 156.19, 161.91, 163.60, 193.99; ESI-MS: *m/z* 386.13 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 386.13868 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 386.13935 [M+H]<sup>+</sup>.

**(5-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2,4-dimethoxypyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanon 213**

Verbindung **195** (27 mg, 43  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (14 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 83%) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub>: 0.19 (4% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.45 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.06 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H),

7.90 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 8.05 (dd,  $^{3,4}J = 8.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55.26, 61.19, 114.89, 115.72, 116.17, 121.94, 124.37, 124.74, 126.91, 127.10, 128.05, 128.93, 129.19, 130.01, 132.43, 132.73, 134.74, 136.32, 144.11, 144.41, 147.65, 161.16, 164.30, 193.61$ ; ESI-MS:  $m/z$  402.55  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  402.13360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  402.13252  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

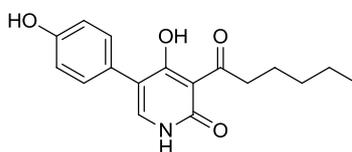
## 6.2.5 Darstellung von derivatisierten 4-Hydroxy-2-pyridon- verbindungen

### Allgemeine Arbeitsvorschrift VII (AAV VII): Methylether-Spaltung zur Generierung der Pyridon-Verbindungen

Eine Lösung des Dimethoxypyridins (1.0 Äq.) in trock. Acetonitril (0.01 - 0.02M) wird bei Raumtemperatur mit trock. Aluminiumchlorid (25 Äq.) und trock. Natriumiodid (20 Äq.) versetzt. Die Mischung wird bei der jeweils angegebenen Temperatur 1–2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Salzsäure (1M) und Ethylacetat wird die Mischung kurze Zeit gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 5%iger Natriumthiosulfat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend werden die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel isoliert.

Repräsentatives Beispiel:

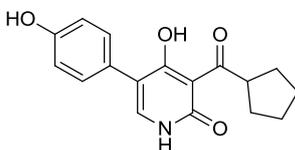
### 3-Hexanoyl-4-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on 216



Eine Lösung aus Dimethoxypyridin **162** (26 mg, 58  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Acetonitril (3 mL) wird bei Raumtemperatur mit trock. Aluminiumchlorid (195 mg, 1.46 mmol) und trock. Natriumiodid (176 mg, 1.17) versetzt. Die Mischung wird bei 40 °C 1.5 Stunden gerührt und mit Salzsäure (1M, 4 mL) und Ethylacetat (15 mL) versetzt. Nach kurzer Zeit Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 58  $\mu\text{mol}$ , 99%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 195-196 °C (Zersetzung);  $R_f$ : 0.15 (5% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.32-1.43 (m, 4H), 1.63-1.73 (m, 2H), 3.20 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.87 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.46 (bs, 1H), 10.65 (bs, 1H), 16.82 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 14.27, 23.24, 24.81, 32.37, 43.07, 107.30, 114.21, 115.94, 125.21, 131.16, 140.87, 157.84, 162.52, 177.38, 209.46; ESI-MS:  $m/z$  302.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  302.13868  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  302.13888  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

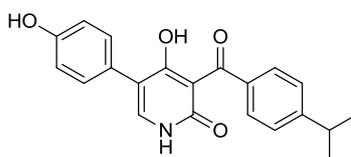
### 3-(Cyclopentancarboxyl)-4-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on **62/225**



Dimethoxypyridin **175** (20 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 40 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (11 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 80%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 224-226 °C; R<sub>f</sub>: 0.20 (5% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.59-1.76 (m, 4H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 1H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 27.14, 30.58, 50.65, 107.19, 115.95, 116.11, 125.28, 131.37, 140.45, 158.26, 163.99, 177.28, 212.46; ESI-MS: *m/z* 299.92 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 300.12303 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 300.12315 [M+H]<sup>+</sup>.

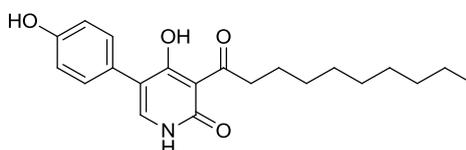
#### 4-Hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)-3-(4-isopropylbenzoyl)pyridin-2(1H)-on **64**



Dimethoxypyridin **58** (18 mg, 37 μmol) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 40 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (12 mg, 34 μmol, 94%) wird als gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 267-269 °C; R<sub>f</sub>: 0.25 (5% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 1.23 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 6H), 2.92-3.00 (m, 1H), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 9.47 (bs, 1H), 11.56 (bs, 1H), 13.46 (bs, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 23.57, 33.50, 107.99, 112.59, 115.03, 123.72, 125.73, 128.70, 130.18, 136.67, 139.23, 152.75, 156.71, 160.99, 170.26, 198.11; ESI-MS: *m/z* 350.07 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 350.13868 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 350.13874 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 3-Decanoyl-4-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on **65**



Dimethoxypyridin **59** (18 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 76%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

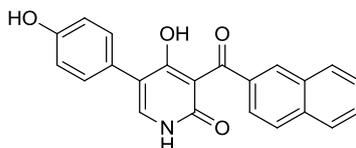
Schmp.: 159-162 °C;  $R_f$ : 0.18 (5% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 (t,  $^3J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.44 (m, 12H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.21 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.89 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 16.66 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 14.10, 23.71, 25.44, 30.41, 30.51, 30.61, 33.04, 43.98, 107.71, 115.91, 116.14, 125.23, 131.37, 140.53, 158.30, 164.16, 177.01, 209.98; ESI-MS:  $m/z$  358.21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  358.20128  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  358.20130  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3-Benzoyl-4-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on **66**



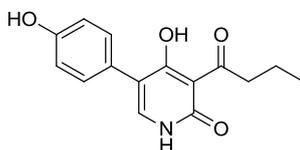
Dimethoxypyridin **60** (23 mg, 51  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (12 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 76%) wird als gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 255-256 °C (Zersetzung);  $R_f$ : 0.15 (5% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 6.79 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.65 (dd,  $^3,4J$  = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 9.51 (s, 1H), 11.61 (bs, 1H), 13.69 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 107.70, 112.55, 115.09, 123.66, 127.82, 128.21, 130.25, 131.76, 139.19, 139.85, 156.78, 161.03, 170.95, 198.94; ESI-MS:  $m/z$  307.92  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  308.09173  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  308.09190  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-(2-Naphthoyl)-4-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on 67/233**

Dimethoxypyridin **191** (20 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 40 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (9 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 65%) wird als gelber Feststoff erhalten.

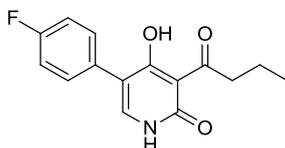
Schmp.: 273-275 °C;  $R_f$ : 0.16 (5% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 6.81 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.73 (dd,  $^3,4J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.62 (bs, 1H), 13.79 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 107.77, 112.59, 115.04, 123.64, 124.81, 126.42, 126.99, 127.50, 127.81, 128.77, 129.11, 130.15, 132.00, 134.41, 136.82, 139.87, 156.73, 161.04, 171.22, 198.87; ESI-MS:  $m/z$  358.04  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  358.10738  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  358.10760  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-Butyryl-4-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on 214**

Dimethoxypyridin **158** (39 mg, 94  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (8% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (23 mg, 84  $\mu\text{mol}$ , 89%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 222-223 °C; R<sub>f</sub>: 0.27 (8% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.00 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 3.15 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H) 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 14.24, 18.72, 46.00, 107.67, 115.85, 116.10, 125.17, 131.35, 140.51, 158.28, 164.13, 176.95, 209.71; ESI-MS: *m/z* 274.06 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 274.10738 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 274.10736 [M+H]<sup>+</sup>.

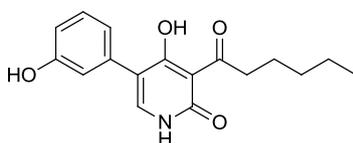
### 3-Butyryl-5-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxypyridin-2(1H)-on 215



Dimethoxypyridin **159** (28 mg, 92 μmol) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (21 mg, 77 μmol, 84%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 225-226 °C; R<sub>f</sub>: 0.29 (5% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 0.93 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H), 1.57-1.65 (m, 2H), 3.11 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.69 (d, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H), 11.81 (bs, 1H), 16.67 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 13.76, 17.17, 43.85, 106.02, 111.06, 115.00 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.3 Hz), 129.21 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.1 Hz), 131.00 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.1 Hz), 141.65, 161.45 (<sup>1</sup>J(C,F) = 244.1 Hz), 161.46, 175.09, 208.01; ESI-MS: *m/z* 276.06 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 276.10305 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 276.10304 [M+H]<sup>+</sup>.

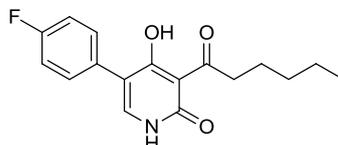
### 3-Hexanoyl-4-hydroxy-5-(3-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on 217



Dimethoxypyridin **163** (26 mg, 59  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (8% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (14 mg, 47  $\mu\text{mol}$ , 80%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 180-181 °C;  $R_f$ : 0.36 (8% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.32-1.43 (m, 4H), 1.61-1.74 (m, 2H), 3.20 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.68 (bs, 1H), 16.86 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, Aceton- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 14.27, 23.23, 24.79, 32.36, 43.05, 107.28, 114.12, 115.25, 117.04, 121.05, 130.09, 135.48, 141.52, 158.12, 162.44, 177.29, 209.54; ESI-MS:  $m/z$  302.14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  302.13868  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  302.13885  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5-(4-Fluorophenyl)-3-hexanoyl-4-hydroxypyridin-2(1H)-on **218**

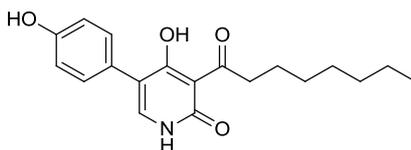


Dimethoxypyridin **164** (10 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (6 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 66%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 197-199 °C;  $R_f$ : 0.20 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.27-1.35 (m, 4H), 1.56-1.63 (m, 2H), 3.13 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (dd,  $^3J$  = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.69 (bs, 1H), 11.81 (bs, 1H), 16.70 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ):  $\delta$  = 13.82, 21.98, 23.47, 30.96, 41.77, 105.98, 111.05, 114.98 ( $^2J(\text{C},\text{F})$  = 21.3 Hz), 129.20 ( $^4J(\text{C},\text{F})$  = 3.2 Hz), 130.99 ( $^3J(\text{C},\text{F})$  = 8.2 Hz), 141.63, 162.42, 161.43 ( $^1J(\text{C},\text{F})$  = 244.2 Hz), 175.10, 208.18; ESI-MS:  $m/z$  304.13

$[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{17}H_{19}O_3NF$   $m/z$  304.13435  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  304.13444  $[M+H]^+$ .

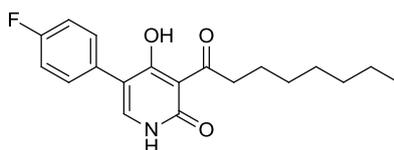
#### 4-Hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)-3-octanoylpyridin-2(1H)-on 219



Dimethoxypyridin **166** (25 mg, 53  $\mu$ mol) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (6 mg, 19  $\mu$ mol, 35%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 169-170 °C;  $R_f$ : 0.23 (5% Methanol/Dichlormethan);  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.26-1.44 (m, 8H), 1.64-1.71 (m, 2H), 3.18 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.81 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H);  $^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 14.39, 23.69, 25.45, 30.30, 30.49, 32.94, 43.99, 107.70, 115.90, 116.15, 125.23, 131.37, 140.52, 158.30, 164.16, 177.01, 209.97; ESI-MS:  $m/z$  330.00  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{19}H_{24}O_4N$   $m/z$  330.16998  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  330.17061  $[M+H]^+$ .

#### 5-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-3-octanoylpyridin-2(1H)-on 220

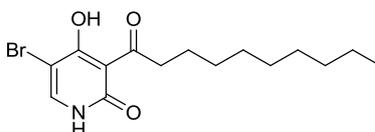


Dimethoxypyridin **167** (20 mg, 56  $\mu$ mol) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3%

Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (7 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 40%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

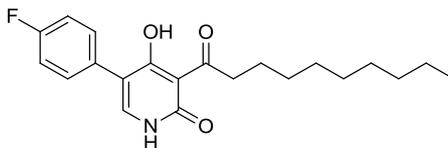
Schmp.: 177-179 °C;  $R_f$ : 0.34 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 0.86 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 8H), 1.55-1.62 (m, 2H), 3.13 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (t,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (dd,  $^3J$  = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.69 (bs, 1H), 11.79 (bs, 1H), 16.68 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 13.95, 22.07, 23.83, 28.58, 28.74, 31.17, 41.85, 106.02, 111.06, 114.99 ( $^2J(\text{C,F})$  = 21.3 Hz), 129.20 ( $^4J(\text{C,F})$  = 3.1 Hz), 131.00 ( $^3J(\text{C,F})$  = 8.1 Hz), 141.59, 161.41, 161.43 ( $^1J(\text{C,F})$  = 244.0 Hz), 175.11, 208.04; ESI-MS:  $m/z$  332.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NF}$   $m/z$  332.16565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  332.16587  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5-Bromo-3-decanoyl-4-hydroxypyridin-2(1H)-on **222**



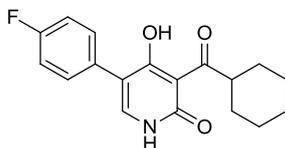
Dimethoxypyridin **171** (39 mg, 105  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (15 mg, 44  $\mu\text{mol}$ , 42%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 145-146 °C;  $R_f$ : 0.35 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 0.85 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.19-1.33 (m, 12H), 1.52-1.59 (m, 2H), 3.08 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 11.92 (bs, 1H), 16.90 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 13.93, 22.08, 23.67, 28.65, 28.68, 28.86, 28.87, 31.26, 41.40, 90.84, 106.81, 143.52, 161.00, 173.64, 207.76; ESI-MS:  $m/z$  344.74  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NBr}$   $m/z$  344.08558  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  344.08572  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-Decanoyl-5-(4-fluorophenyl)-4-hydroxypyridin-2(1H)-on 223**

Dimethoxypyridin **169** (26 mg, 67  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (13 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 54%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

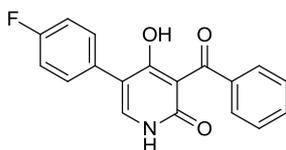
Schmp.: 155-157 °C;  $R_f$ : 0.37 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 0.85 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 12H), 1.55-1.61 (m, 2H), 3.12 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (t,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (dd,  $^3J$  = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.69 (d,  $^3J$  = 5.5 Hz, 1H), 11.81 (bs, 1H), 16.68 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 13.98, 22.12, 23.81, 28.70, 28.78, 28.92, 28.95, 31.30, 41.87, 106.00, 111.07, 115.03 ( $^2J(\text{C,F})$  = 21.3 Hz), 129.22 ( $^4J(\text{C,F})$  = 3.1 Hz), 131.02 ( $^3J(\text{C,F})$  = 8.1 Hz), 141.69, 161.45, 161.46 ( $^1J(\text{C,F})$  = 244.1 Hz), 175.11, 208.21; ESI-MS:  $m/z$  360.35  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NF}$   $m/z$  360.19695  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  360.19696  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-(Cyclohexanocarbonyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-hydroxypyridin-2(1H)-on 226**

Dimethoxypyridin **176** (30 mg, 87  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (21 mg, 66  $\mu\text{mol}$ , 75%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 251-252 °C (Zersetzung); R<sub>f</sub>: 0.31 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 1.14-1.35 (m, 5H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.73-1.87 (m, 4H), 3.89-3.97 (m, 1H), 7.22 (t, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.68 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H), 11.77 (bs, 1H), 16.87 (bs, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 25.54, 25.63, 28.46, 46.99, 105.17, 111.21, 115.01 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.3 Hz), 129.26 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.2 Hz), 131.06 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.2 Hz), 141.72, 161.19, 161.46 (<sup>1</sup>J(C,F) = 244.1 Hz), 175.82, 211.15; ESI-MS: *m/z* 316.12 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 316.13435 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 316.13449 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-Benzoyl-5-(4-fluorophenyl)-4-hydroxypyridin-2(1H)-on 227



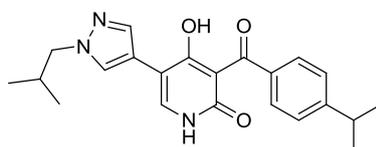
Dimethoxypyridin **178** (18 mg, 53 μmol) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (16 mg, 51 μmol, 96%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 264-265 °C; R<sub>f</sub>: 0.21 (3% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 7.24 (t, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 7.45 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 3H), 11.72 (bs, 1H), 13.71 (bs, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 107.83, 111.44, 115.09 (<sup>2</sup>J(C,F) = 21.3 Hz), 127.79, 128.19, 129.58 (<sup>4</sup>J(C,F) = 3.1 Hz), 131.09 (<sup>3</sup>J(C,F) = 8.1 Hz), 131.79, 139.02, 140.49, 161.05, 161.46 (<sup>1</sup>J(C,F) = 244.0 Hz), 170.41, 198.67; ESI-MS: *m/z* 310.07 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NF *m/z* 310.08740 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 310.08734 [M+H]<sup>+</sup>.

**3-Benzoyl-4-hydroxy-5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2(1H)-on 228**

Dimethoxypyridin **180** (23 mg, 63  $\mu\text{mol}$ ) wird zunächst analog AAV VII umgesetzt (Raumtemperatur). Die Reaktionsmischung wird in diesem Fall nach Beendigung der Reaktion mit einer Mischung aus Wasser (2 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) verdünnt und nachfolgend viermal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog AAV VII. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (4 mg, 12  $\mu\text{mol}$ , 19%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.17 (5% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.92 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 2.17-2.27 (m, 1H), 3.99 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.02 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.14, 59.99, 107.42, 113.81, 128.24, 128.98, 129.10, 131.96, 137.26, 139.65, 141.12, 161.50, 175.75, 202.21; ESI-MS: *m/z* 338.05 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 338.14992 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 338.14969 [M+H]<sup>+</sup>.

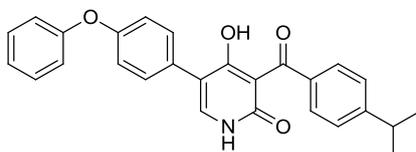
**4-Hydroxy-5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-isopropylbenzoyl)pyridin-2(1H)-on 229**

Dimethoxypyridin **184** (18 mg, 44  $\mu\text{mol}$ ) wird zunächst analog AAV VII umgesetzt (Raumtemperatur). Abweichend werden hier 30 Äq. Aluminiumchlorid und 25 Äq Natriumiodid eingesetzt. Die Reaktionsmischung wird in diesem Fall nach Beendigung der Reaktion mit einer Mischung aus Wasser (2 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) verdünnt und nachfolgend viermal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die weitere

Aufarbeitung erfolgt analog AAV VII. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (6 mg, 17  $\mu\text{mol}$ , 38%) wird als schwach gelber Feststoff erhalten.

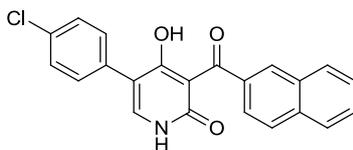
Schmp.: 235-236 °C;  $R_f$ : 0.19 (4% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 0.85 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 6H), 1.23 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.92 (d,  $^3J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 11.65 (bs, 1H), 13.94 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 19.65, 23.57, 29.15, 33.50, 58.49, 104.80, 107.86, 112.75, 125.68, 128.32, 128.70, 136.54, 136.71, 137.72, 152.69, 160.70, 170.14, 198.40; ESI-MS:  $m/z$  380.14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_3$   $m/z$  380.19687  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  380.19750  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 4-Hydroxy-3-(4-isopropylbenzoyl)-5-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2(1H)-on **230**



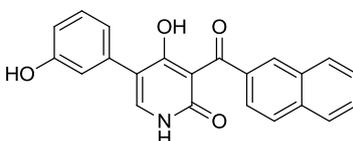
Dimethoxypyridin **183** (25 mg, 55  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 40 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (2% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (13 mg, 31  $\mu\text{mol}$ , 57%) wird als schwach gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 250-252 °C;  $R_f$ : 0.16 (2% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.20 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.82-2.91 (m, 1H), 7.04-7.22 (m, 4H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.22 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.65 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 11.59 (bs, 1H), 15.06 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.79, 34.34, 106.60, 115.13, 118.64, 119.49, 123.88, 126.03, 127.09, 128.90, 130.02, 130.56, 137.01, 139.59, 153.77, 156.86, 157.61, 162.96, 175.06, 200.56; ESI-MS:  $m/z$  426.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  426.16998  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  426.16980  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-(2-Naphthoyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypyridin-2(1H)-on 232**

Dimethoxypyridin **193** (35 mg, 87  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 30%) wird als schwach gelber Feststoff erhalten.

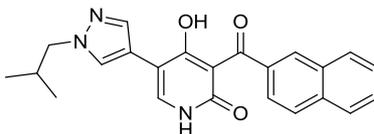
Schmp.: 288-290 °C;  $R_f$ : 0.18 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 7.48 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.76 (dd,  $^{3,4}J$  = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 13.52 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 108.17, 111.36, 124.77, 126.52, 127.15, 127.55, 127.97, 128.19, 129.07, 129.20, 130.82, 131.91, 132.03, 132.23, 134.53, 136.57, 140.59, 161.17, 170.17, 198.44; ESI-MS:  $m/z$  376.03  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NCl}$   $m/z$  376.07350  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  376.07381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-(2-Naphthoyl)-4-hydroxy-5-(3-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on 234**

Dimethoxypyridin **192** (39 mg, 78  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VII umgesetzt (Temp.: 45 °C). Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (20 mg, 56  $\mu\text{mol}$ , 71%) wird als gelber Feststoff erhalten.

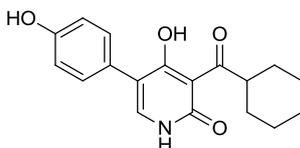
Schmp.: 270-272 °C (Zersetzung); R<sub>f</sub>: 0.25 (5% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 6.75 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.21 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H), 8.07 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.72 (bs, 1H), 13.64 (bs, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 108.10, 112.64, 114.28, 116.09, 119.71, 124.84, 126.55, 127.17, 127.59, 127.99, 129.06, 129.24, 129.28, 132.07, 134.47, 134.54, 136.70, 140.31, 157.15, 161.16, 170.51, 198.65; ESI-MS: *m/z* 358.07 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 358.10738 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 358.10755 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-(2-Naphthoyl)-4-hydroxy-5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2(1H)-on 235



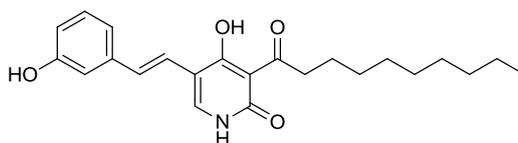
Dimethoxypyridin **201** (17 mg, 41 μmol) wird zunächst analog AAV VII umgesetzt (Raumtemperatur). Die Reaktionsmischung wird in diesem Fall nach Beendigung der Reaktion mit einer Mischung aus Wasser (2 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) verdünnt und nachfolgend viermal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog AAV VII. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (4% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (5 mg, 12 μmol, 29%) wird als gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 247-249 °C; R<sub>f</sub>: 0.19 (4% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 0.86 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 6H), 2.08-2.16 (m, 1H), 3.93 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.72 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.97 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 11.72 (bs, 1H), 14.18 (bs, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 19.66, 29.16, 58.50, 104.88, 107.80, 112.75, 124.89, 126.45, 126.97, 127.53, 127.84, 128.34, 128.77, 129.12, 132.01, 134.41, 136.53, 136.88, 138.19, 160.80, 170.78, 199.04; ESI-MS: *m/z* 388.13 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 388.16557 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 388.16623 [M+H]<sup>+</sup>.

**3-(Cyclohexanocarbonyl)-4-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl)pyridin-2(1H)-on 63**

Eine Lösung aus Dimethoxypyridin **57** (6 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (20 mg, 52.8  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Dichlormethan (1 mL) wird bei -78 °C mit Bortrichlorid-Lösung (1M in Dichlormethan, 0.6 mL, 0.6 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 3 Tage gerührt. Nach Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) und Wasser (2 mL) wird die Mischung fünfmal mit Ethylacetat (5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (4 mg, 12  $\mu\text{mol}$ , 96%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 238-241 °C;  $R_f$ : 0.10 (3% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.21-1.48$  (m, 5H), 1.68-1.97 (m, 5H), 3.92-4.02 (m, 1H), 6.81 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.46 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 27.11, 27.26, 30.12, 49.51, 106.92, 115.99, 116.12, 125.28, 131.39, 140.47, 158.29, 163.29, 177.63, 213.07$ ; ESI-MS:  $m/z$  314.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$   $m/z$  314.13868  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  314.13873  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

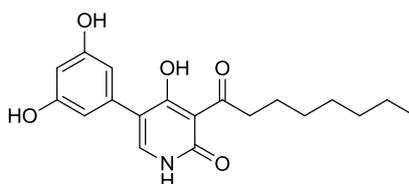
**(E)-3-Decanoyl-4-hydroxy-5-(3-hydroxystyryl)pyridin-2(1H)-on 79**

Eine Lösung aus Dimethoxypyridin **78** (8 mg, 19  $\mu\text{mol}$ ) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (10 mg, 27  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Dichlormethan (1.0 mL) wird bei 0 °C mit Bortribromid-Lösung

(1M in Dichlormethan, 1.12 mL, 1.12 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 5 Tage gerührt. Nach Zugabe von Salzsäure (1M, 3 mL) und Ethylacetat (10 mL) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat (5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (4 mg, 11  $\mu$ mol, 58%) wird als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.50 (10% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H), 1.23-1.46 (m, 12H), 1.62-1.73 (m, 2H), 3.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.04 (d, <sup>3</sup>J = 16.6 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 10.67 (bs, 1H), 17.01 (bs, 1H); ESI-MS: *m/z* 384.26 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N *m/z* 384.21693 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 384.21731 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5-(3,5-Dihydroxyphenyl)-4-hydroxy-3-octanoylpyridin-2(1H)-on **221**

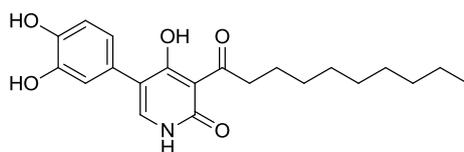


Eine Lösung aus Dimethoxypyridin **168** (14 mg, 35  $\mu$ mol) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (10 mg, 27  $\mu$ mol) in trock. Dichlormethan (1.5 mL) wird bei 0 °C mit Bortribromid-Lösung (1M in Dichlormethan, 2.1 mL, 2.1 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 5 Tage gerührt. Nach Zugabe von Salzsäure (1M, 3 mL) und Ethylacetat (15 mL) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5-10%

Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (7 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 58%) wird als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

Schmp.: 166-169 °C;  $R_f$ : 0.43 (10% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 0.86 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 8H), 1.62-1.72 (m, 2H), 3.12 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.18 (d,  $^4J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.28 (d,  $^4J$  = 2.2 Hz, 2H), 7.55 (d,  $^3J$  = 6.4 Hz, 1H), 9.24 (s, 2H), 11.64 (d,  $^3J$  = 6.3 Hz, 1H), 16.59 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 13.93, 22.05, 23.82, 28.56, 28.73, 31.15, 41.86, 101.57, 105.98, 107.11, 112.42, 134.37, 141.08, 158.06, 161.35, 175.24, 208.17; ESI-MS:  $m/z$  346.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  346.16490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  346.16490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3-Decanoyl-5-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-hydroxypyridin-2(1H)-on 224



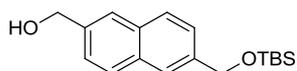
Eine Lösung aus Dimethoxypyridin **170** (40 mg, 93  $\mu\text{mol}$ ) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (25 mg, 68  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Dichlormethan (3 mL) wird bei 0 °C mit Bortribromid-Lösung (1M in Dichlormethan, 5.6 mL, 5.6 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 5 Tage gerührt. Nach Zugabe von Salzsäure (1M, 4 mL) und Ethylacetat (15 mL) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5-10% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (15 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 43%) wird als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

$R_f$ : 0.38 (10% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 0.85 (t,  $^3J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.37 (m, 12H), 1.52-1.63 (m, 2H), 3.12 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 2H), 6.68 (dd,  $^3,4J$  =

8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 11.60 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 16.58 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}_6$ ):  $\delta = 13.93, 22.07, 23.83, 28.66, 28.76, 28.87, 28.91, 31.26, 41.85, 106.01, 112.42, 115.35, 116.53, 119.91, 123.81, 140.61, 144.79, 144.82, 161.35, 175.33, 208.14$ ; ESI-MS:  $m/z$  374.24  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}$   $m/z$  374.19620  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  374.19626  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 6.3 Synthese molekularer Sonden für Proteom-Profilierungsexperimente

#### (6-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)naphthalen-2-yl)methanol 242

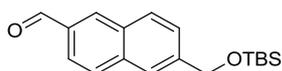


Eine Mischung aus Naphthalen-2,6-diyldimethanol (1.50 g, 8.0 mmol) und Imidazol (212 mg, 3.1 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (65 mL) wird bei 0 °C unter kräftigem Rühren portionsweise mit *tert*-Butylchlorodimethylsilan (475 mg, 3.2 mmol) versetzt. Die Mischung wird langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von ges. Natriumchlorid-Lösung (30 mL) wird die heterogene Mischung viermal mit einer Mischung (4:1) aus Petrolether/Diethylether (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (594 mg, 2.0 mmol, 62%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 68-69 °C;  $R_f$ : 0.35 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.14$  (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 4.85 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.76-7.85 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.03, 18.64, 26.14, 65.29, 65.70, 124.38, 125.15, 125.44, 125.48, 128.01, 128.45, 132.78, 133.06, 138.10, 139.22$ ; ESI-MS:  $m/z$  285.17  $[(\text{M}-$

$\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{OSi}$   $m/z$  285.16692  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  285.16732  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$ .

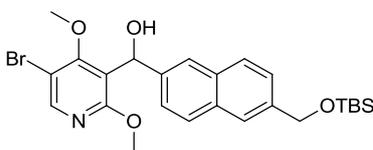
### 6-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-naphthaldehyd 243



Eine Lösung aus (6-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)naphthalen-2-yl)methanol (300 mg, 990  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Dichlormethan (12 mL) wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit DMP-Lösung (15% in Dichlormethan, 3.8 mL, 1.8 mmol) versetzt und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) und Ethylacetat (40 mL) wird die heterogene Mischung mit Natriumthiosulfat (1.5 g, 9.5 mmol) versetzt und gerührt bis beide Phasen klar erscheinen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (5% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (265 mg, 881  $\mu\text{mol}$ , 89%) wird als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.39 (10% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.15 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 4.93 (s, 2H), 7.54 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 10.15 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.07, 18.62, 26.11, 65.02, 123.17, 124.46, 125.81, 129.15, 129.61, 132.02, 134.01, 134.43, 136.72, 142.96, 192.38; GC-MS:  $m/z$  300.3  $[\text{M}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$   $m/z$  301.16183  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  301.16226  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

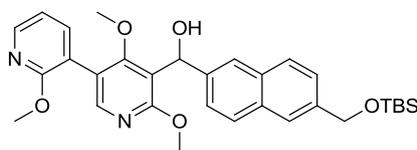
**(±)-(5-Bromo-2,4-dimethoxyppyridin-3-yl)(6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-methyl)naphthalen-2-yl)methanol **244****



Eine Lösung aus 3,5-Dibromo-2,4-dimethoxyppyridin (150 mg, 505  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Tetrahydrofuran (5 mL) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  tropfenweise mit *s*-BuLi-Lösung (1.4M in Cyclohexan, 330  $\mu\text{L}$ , 459  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 45 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur wird eine Lösung aus Aldehyd **243** (225 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Tetrahydrofuran (1 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe einer Mischung aus Wasser (4 mL) und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) wird die heterogene Mischung mit Ethylacetat (30 mL) versetzt, kurze Zeit gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird anschließend noch zweimal mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (10% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (199 mg, 384  $\mu\text{mol}$ , 76%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.34 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.14 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.78 (dd,  $^{3,4}J$  = 8.5, 3.1 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.06, 18.60, 26.11, 54.37, 61.71, 65.24, 68.57, 107.97, 120.75, 123.70, 124.25, 124.31, 125.08, 128.09, 128.13, 132.54, 132.72, 139.14, 140.43, 148.79, 162.15, 162.71; ESI-MS:  $m/z$  518.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{NBrSi}$   $m/z$  518.13567  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  518.13637  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

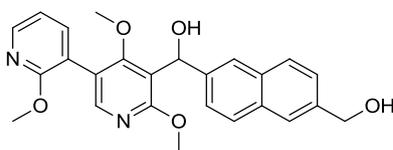
**(±)-6-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)naphthalen-2-yl)(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methanol 245**



Eine Lösung aus Pyridin **244** (98 mg, 189  $\mu\text{mol}$ ), 2-Methoxy-3-pyridinboronsäure (60 mg, 390  $\mu\text{mol}$ ) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (14 mg, 12  $\mu\text{mol}$ , 6 mol%) in einer Mischung aus Toluol/Ethanol (4:1, 3.8 mL) wird mit Natriumcarbonat-Lösung (2M, 2.6 mL) versetzt. Die heterogene Mischung wird entgast und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat (50 mL) wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit Wasser (10 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und über Celite filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (64 mg, 117  $\mu\text{mol}$ , 62%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.25 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.13 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.17 (bs, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J = 6.7, 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.5, 3.9 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.21 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -5.05, 18.62, 26.12, 53.87, 54.22, 60.91, 65.29, 68.51, 116.96, 117.64, 118.62, 119.93, 123.74, 124.28, 124.59, 124.99, 127.96, 128.14, 132.62, 132.68, 138.97, 139.80, 141.12, 146.85, 148.73, 161.46, 162.28, 164.26; ESI-MS: *m/z* 547.25 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Si *m/z* 547.26228 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 547.26193 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-(6-(Hydroxymethyl)naphthalen-2-yl)(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-  
methanol 246**

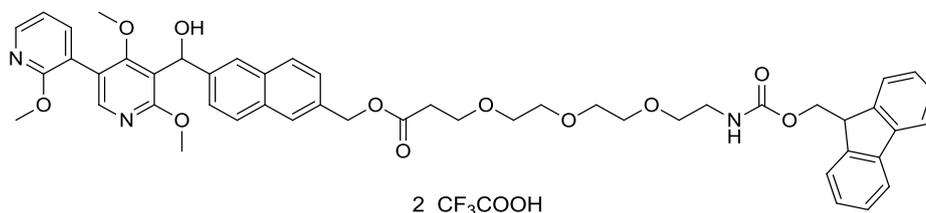


Eine Lösung aus Verbindung **245** (28 mg, 51  $\mu\text{mol}$ ) in Tetrahydrofuran (3.5 mL, enthaltend 1 Vol% Methanol) wird bei 0 °C tropfenweise mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran, 100  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Die Lösung wird zunächst 45 Minuten bei 0 °C und dann bei Raumtemperatur gerührt bis eine vollständige Umsetzung des Eduktes stattgefunden hat (DC-Kontrolle). Anschließend wird die Reaktionslösung mit einer Mischung aus ges. Natriumchlorid-Lösung (1.5 mL) und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.5 mL) verdünnt. Nach Zugabe von Ethylacetat (10 mL) wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Ethylacetat (8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (8 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (3% Methanol/Dichlormethan) gereinigt. Das Produkt (22 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 98%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.26 (4% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.21 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.17 (bs, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.96 (dd,  $^3J$  = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.46 (dd,  $^3,4J$  = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $^3,4J$  = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $^3,4J$  = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (dd,  $^3J$  = 5.0, 1.9 Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 53.86, 54.20, 60.90, 65.56, 68.47, 116.97, 117.53, 118.59, 119.91, 123.73, 124.82, 125.31, 125.52, 128.00, 128.58, 132.66, 132.86, 138.41, 139.79, 141.60, 146.87, 148.81, 161.45, 162.26, 164.23; ESI-MS:  $m/z$  433.19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_2$   $m/z$  433.17580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  433.17492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-(6-(Hydroxy(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methyl)naphthalen-2-yl)methyl-1-(9H-fluoren-9-yl)-3-oxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-aza-hexadecan-16-olat**

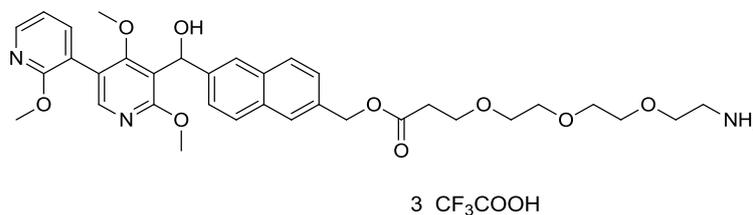
**Bis(trifluoressigsäure)-Salz 248**



Eine Lösung aus Pyridin **246** (51 mg, 117  $\mu$ mol) in trock. Dichlormethan (4.3 mL) wird mit DMAP (3 mg, 24  $\mu$ mol) und FmocNH-(PEG)<sub>3</sub>-COOH **247** (52 mg, 117  $\mu$ mol) versetzt. Bei einer Temperatur von 0 °C wird Diisopropylcarbodiimid (18  $\mu$ L, 117  $\mu$ mol) hinzugegeben und die Mischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe von Dichlormethan (30 mL) wird die organische Phase mit Wasser (8 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (8 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (8 mL) gewaschen und abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von HPLC-Methode 3 gereinigt. Das Produkt (51 mg, 47  $\mu$ mol, 40%) wird nach Lyophilisieren als farbloses Öl in Form des Bis(trifluoressigsäure)-Salzes erhalten.

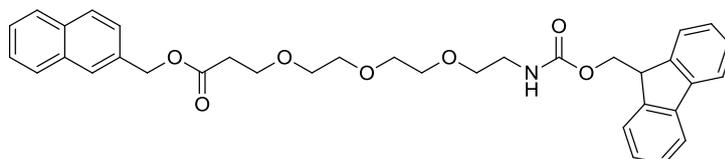
R<sub>f</sub>: 0.20 (3% Methanol/Dichlormethan) als freie Base; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.61-2.70 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 10H), 3.73-3.82 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.41 (d, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.59 (bs 1H), 6.45 (s, 1H), 7.10 (dd, <sup>3</sup>J = 6.7, 5.8 Hz, 1H), 7.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.58 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 7.71-7.85 (m, 7H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (d, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 35.06, 41.03, 47.29, 55.28, 56.00, 61.36, 66.65, 67.03, 68.21, 68.23, 70.09, 70.30, 70.42, 70.53, 117.47, 118.62, 118.88, 119.68, 120.09, 123.69, 124.46, 125.13, 126.43, 127.22, 127.83, 128.40, 128.58, 132.58, 132.98, 133.55, 140.73, 141.35, 141.44, 143.94, 145.69, 146.55, 157.19, 160.87, 161.76, 165.96, 171.78; ESI-MS: *m/z* 857.86 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>52</sub>O<sub>11</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 858.35964 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 858.36027 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-6-(6-(Hydroxy(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methyl)naphthalen-2-yl)methyl-3-(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)propanoat Tris(trifluoressigsäure)-Salz 249**



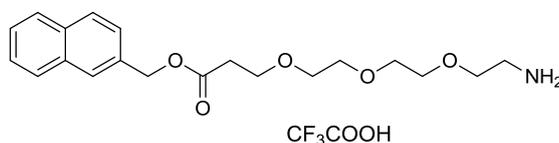
Eine Lösung aus 6-(Hydroxy(2',4,6-trimethoxy-[3,3'-bipyridin]-5-yl)methyl)naphthalen-2-yl)methyl-1-(9*H*-fluoren-9-yl)-3-oxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadecan-16-oat **248** (51 mg, 47  $\mu$ mol) in trock. Acetonitril (3.6 mL) wird bei Raumtemperatur mit Diethylamin (700  $\mu$ L) versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und anschließend unter vermindertem Druck bei unter 25 °C vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 3 gereinigt. Das Produkt (28 mg, 28  $\mu$ mol, 60%) wird nach Lyophilisieren als farbloses Öl in Form des Tris(trifluoressigsäure)-Salzes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.66 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 8H), 3.65-3.77 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.52 (bs, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.97 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, <sup>3,4</sup>*J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, <sup>3,4</sup>*J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, <sup>3,4</sup>*J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.75-7.84 (m, 4H), 8.01 (bs, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (dd, <sup>3,4</sup>*J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 35.00, 39.92, 53.91, 54.24, 60.92, 66.47, 66.95, 67.01, 68.38, 68.41, 70.08, 70.14, 70.30, 117.00, 117.43, 118.60, 119.90, 123.69, 124.99, 126.17, 127.27, 128.11, 128.67, 132.44, 133.03, 133.07, 139.84, 142.13, 146.87, 148.83, 161.44, 162.23, 164.24, 172.64; ESI-MS: *m/z* 636.17 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub>N<sub>3</sub> *m/z* 636.29156 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 636.29184 [M+H]<sup>+</sup>.

**Naphthalen-2-ylmethyl-1-(9H-fluoren-9-yl)-3-oxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadecan-16-oat 251**

Eine Lösung aus Naphthalen-2-ylmethanol (25 mg, 158  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Dichlormethan (3.3 mL) wird mit DMAP (2.0 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) und FmocNH-(PEG)<sub>3</sub>-COOH **247** (70 mg, 158  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Bei einer Temperatur von 0 °C wird Diisopropylcarbodiimid (24  $\mu\text{L}$ , 158  $\mu\text{mol}$ ) hinzugegeben und die Mischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe von Dichlormethan (20 mL) wird die organische Phase mit Wasser (6 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (6 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (6 mL) gewaschen und abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (68 mg, 117  $\mu\text{mol}$ , 74%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.20 (2% Methanol/Dichlormethan); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.66 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.49-3.64 (m, 10H), 3.77 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H), 4.21 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1H), 4.41 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.42 (bs, 1H), 7.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.60 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 7.79-7.85 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 35.23, 41.05, 47.40, 66.54, 66.64, 66.70, 70.12, 70.41, 70.55, 70.64, 120.04, 125.17, 125.95, 126.37, 126.40, 127.12, 127.41, 127.74, 127.79, 128.06, 128.44, 133.20, 133.27, 133.41, 141.41, 144.12, 156.62, 171.53; ESI-MS: *m/z* 584.07 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>N *m/z* 584.26428 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 584.26533 [M+H]<sup>+</sup>.

**Naphthalen-2-ylmethyl-3-(2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)propanoat****Trifluoressigsäure-Salz 252**

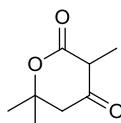
Eine Lösung aus Naphthalen-2-ylmethyl-1-(9H-fluoren-9-yl)-3-oxo-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadecan-16-oat **251** (39 mg, 67  $\mu$ mol) in trock. Acetonitril (5 mL) wird bei Raumtemperatur mit Diethylamin (1.0 mL) versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und anschließend unter vermindertem Druck bei unter 25 °C vollständig eingengt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 3 gereinigt. Das Produkt (19 mg, 41  $\mu$ mol, 61%) wird nach Lyophilisieren als farbloses Öl in Form des Trifluoressigsäure-Salzes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.28 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.49-3.64 (m, 8H), 3.67-3.80 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 7.44 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.79-7.88 (m, 4H), 8.06 (bs, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 35.03, 39.91, 66.48, 66.93, 67.03, 70.11, 70.14, 70.27, 125.93, 126.51, 126.52, 127.51, 127.84, 128.11, 128.56, 133.15, 133.24, 133.27, 172.67; ESI-MS:  $m/z$  362.11 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N  $m/z$  362.19620 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden  $m/z$  362.19671 [M+H]<sup>+</sup>.

## 6.4 Synthese einer Iridoid-inspirierten Substanzkollektion

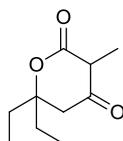
### 6.4.1 Synthese von 6/5-bicyclischen Gerüststrukturen

#### 3,6,6-Trimethyldihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dion 262



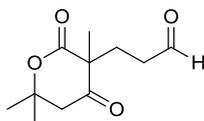
Eine Lösung aus Diisopropylamin (1.8 mL, 14.7 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (25 mL) wird auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan, 9.2 mL, 14.7 mmol) versetzt. Die Lösung wird 45 Minuten gerührt und anschließend tropfenweise über 20 Minuten mit Ethyl-2-methylacetoacetat (750 µL, 5.3 mmol) versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird Aceton (200 µL, 2.6 mmol) tropfenweise hinzugegeben und der Ansatz für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (70 mL) wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und 3 Stunden gerührt. Das heterogene Gemisch wird anschließend dreimal mit Diethylether (30 mL) extrahiert und die organischen Phasen verworfen. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 1) und dreimal mit Dichlormethan (80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (80 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck Vollständig entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (285 mg, 1.8 mmol, 69%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 136-137 °C;  $R_f$ : 0.17 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 1.31 (s, 6H), 1.62 (s, 3H), 10.40 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 8.49, 27.22, 38.70, 75.83, 96.51, 163.67, 167.32; ESI-MS:  $m/z$  157.09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$   $m/z$  157.08592  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  157.08595  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**6,6-Diethyl-3-methyldihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dion 263**

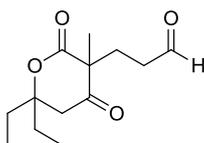
Eine Lösung aus Diisopropylamin (3.5 mL, 29.4 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (50 mL) wird auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan, 18.4 mL, 29.4 mmol) versetzt. Die Lösung wird 45 Minuten gerührt und anschließend tropfenweise über 20 Minuten mit Ethyl-2-methylacetoacetat (1.5 mL, 10.5 mmol) versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird 3-Pentanon (555 µL, 5.4 mmol) tropfenweise hinzugegeben und der Ansatz für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser (140 mL) wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und 3 Stunden gerührt. Das heterogene Gemisch wird anschließend dreimal mit Diethylether (40 mL) extrahiert und die organischen Phasen verworfen. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 1) und dreimal mit Dichlormethan (150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (650 mg, 3.53 mmol, 67%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 89-90 °C;  $R_f$ : 0.28 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.82 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 6H), 1.53-1.71 (m, 7H), 2.47 (s, 2H), 10.41 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.73, 8.54, 29.09, 34.47, 80.16, 96.61, 163.54, 167.29; GC-MS:  $m/z$  184.1  $[\text{M}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $m/z$  185.11722  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  185.11737  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3-(3,6,6-Trimethyl-2,4-dioxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)propanal 264**

Eine Lösung aus Verbindung **262** (290 mg, 1.9 mmol) in trock. Acetonitril (6.0 mL) wird bei Raumtemperatur mit Acrolein (1.49 mL, 22.8 mmol) versetzt und 3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (233 mg, 1.1 mmol, 59%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.33 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.39-2.55 (m, 2H), 2.76 (d, <sup>2</sup>J = 14.7 Hz, 1H), 2.80 (d, <sup>2</sup>J = 14.7 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.30, 29.13, 29.20, 29.25, 39.35, 49.11, 54.73, 78.43, 174.12, 200.14, 205.91; ESI-MS: *m/z* 213.11 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 213.11214 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 213.11222 [M+H]<sup>+</sup>.

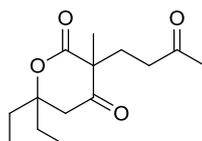
**(±)-(6,6-Diethyl-3-methyl-2,4-dioxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)propanal 265**

Eine Lösung aus Verbindung **263** (290 mg, 1.6 mmol) in trock. Acetonitril (5.2 mL) wird bei Raumtemperatur mit Acrolein (1.26 mL, 19.0 mmol) versetzt und 3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (33% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (334 mg, 1.4 mmol, 88%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.54 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90-0.99 (m, 6H), 1.43 (s, 3H); 1.57-1.74 (m, 4H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.39-2.56 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 9.69 (s,

1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.79, 7.85, 23.15, 29.30, 31.53, 31.68, 39.33, 44.49, 55.16, 83.36, 174.37, 200.20, 206.36; ESI-MS:  $m/z$  241.14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4$   $m/z$  241.14344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  241.14328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

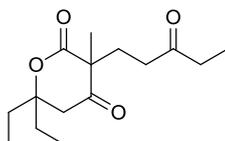
**(±)-6,6-Diethyl-3-methyl-3-(3-oxobutyl)dihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dion 266**



Eine Lösung aus Verbindung **263** (80 mg, 434  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Tetrahydrofuran (2.0 mL) wird bei Raumtemperatur mit Triethylamin (6  $\mu\text{L}$ , 43  $\mu\text{mol}$ ) und Methylvinylketon (144  $\mu\text{L}$ , 1.7 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (78 mg, 307  $\mu\text{mol}$ , 71%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.30 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.51-1.73 (m, 4H), 2.06-2.18 (m, 5H), 2.36-2.54 (m, 2H), 2.68 (d,  $^2J$  = 14.8 Hz, 1H), 2.82 (d,  $^2J$  = 14.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.74, 7.89, 21.97, 30.01, 31.27, 31.30, 31.79, 38.39, 44.47, 54.99, 83.20, 174.57, 206.61, 206.82; ESI-MS:  $m/z$  255.16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4$   $m/z$  255.15909  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  255.15932  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-6,6-Diethyl-3-methyl-3-(3-oxopentyl)dihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dion 267**



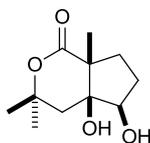
Eine Lösung aus Verbindung **263** (90 mg, 488  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Tetrahydrofuran (2.0 mL) wird bei Raumtemperatur mit Triethylamin (7  $\mu\text{L}$ , 50  $\mu\text{mol}$ ) und Methylvinylketon (139  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (65 mg, 242  $\mu\text{mol}$ , 50%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.45 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.51-1.74 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.34-2.51 (m, 4H), 2.67 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 2.84 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.73, 7.86, 7.89, 21.79, 31.32, 31.49, 31.87, 36.00, 37.09, 44.53, 55.14, 83.16, 174.60, 206.61, 209.52; ESI-MS: *m/z* 269.18 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 269.17474 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 269.17502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift VIII (AAV VIII): SmI<sub>2</sub>-vermittelte Pinakol-Cyclisierung

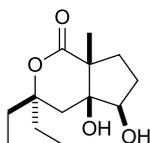
Eine Suspension aus Samarium-Pulver (4.0 Äq.) in trock. Tetrahydrofuran (0.6M) wird bei Raumtemperatur mit Diiodmethan (2.2 Äq.) versetzt und 1.5 Stunden kräftig gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Dicarboxyl-Eduktes (1.0 Äq.) in trock. Tetrahydrofuran (0.2M) wird die Reaktionsmischung weitere 45 Minuten gerührt und anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Diethylether versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Produkt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel isoliert.

Repräsentatives Beispiel:

**(±)-4a,5-Dihydroxy-3,3,7a-trimethylhexahydrocyclopenta[c]pyran-1(3H)-on 268**

Eine Suspension aus Samarium-Pulver (608 mg, 4.0 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (6.3 mL) wird bei Raumtemperatur mit Diiodmethan (180  $\mu$ L, 2.2 mmol) versetzt und 1.5 Stunden kräftig gerührt. Nach Zugabe einer Lösung aus Verbindung **264** (215 mg, 1.01 mmol) in trock. Tetrahydrofuran (4.7 mL) wird die Reaktionsmischung weitere 45 Minuten gerührt und anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (8 mL) und Diethylether (25 mL) versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (120 mg, 560  $\mu$ mol, 55%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

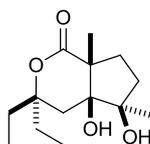
Schmp.: 108-109 °C;  $R_f$ : 0.15 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.40 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.92-2.12 (m, 4H), 2.62 (bs, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.30, 28.97, 29.83, 31.67, 36.65, 43.70, 49.42, 78.35, 78.69, 80.83, 177.66; ESI-MS:  $m/z$  214.91  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4$   $m/z$  215.12779  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  215.12795  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3,3-Diethyl-4a,5-dihydroxy-7a-methylhexahydrocyclopenta[c]pyran-1(3H)-on 269**

Verbindung **265** (100 mg, 416  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VIII umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (62 mg, 255  $\mu\text{mol}$ , 61%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

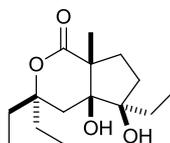
Schmp.: 87-88 °C;  $R_f$ : 0.27 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.83-0.94 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.55-1.77 (m, 4H), 1.85-2.05 (m, 4H), 1.97-2.07 (m, 2H), 3.24 (bs, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.41, 8.71, 21.01, 29.80, 31.15, 31.92, 36.61, 38.51, 49.78, 78.24, 78.69, 85.77, 178.04; ESI-MS:  $m/z$  242.93  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$   $m/z$  243.15909  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  243.15919  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3,3-Diethyl-4a,5-dihydroxy-5,7a-dimethylhexahydrocyclopenta[c]pyran-1(3H)-on**  
**270**



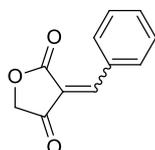
Verbindung **266** (38 mg, 149  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VIII umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (23 mg, 88  $\mu\text{mol}$ , 59%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 110-113 °C;  $R_f$ : 0.21 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88-0.93 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.41 (d,  $^2J = 14.6$  Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.59-1.67 (m, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 3H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.30 (bs, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31, 8.82, 22.29, 25.03, 30.10, 32.07, 34.98, 37.47, 37.69, 50.20, 79.78, 82.69, 84.99, 179.07; ESI-MS:  $m/z$  257.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4$   $m/z$  257.17474  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  257.17484  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3,3,5-Triethyl-4a,5-dihydroxy-7a-methylhexahydrocyclopenta[c]pyran-1(3H)-on 271**

Verbindung **267** (40 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VIII umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (26 mg, 95  $\mu\text{mol}$ , 63%) wird als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.37 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (q,  $^3J$  = 7.4 Hz, 6H), 0.98 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (d,  $^2J$  = 14.6 Hz, 1H), 1.47-1.56 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 3H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 4H), 2.28-2.36 (m, 1H), 3.21 (bs, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.30, 7.94, 8.87, 25.12, 27.50, 30.20, 32.18, 32.73, 36.96, 37.56, 50.81, 80.44, 84.85, 84.96, 178.89; ESI-MS:  $m/z$  271.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_4$   $m/z$  271.19039  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  271.19050  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

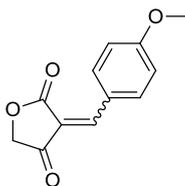
**6.4.2 Synthese von 5/5-bicyclischen Gerüststrukturen****(*E/Z*)-3-Benzylidenfuran-2,4(3*H*,5*H*)-dion 303**

Tetronsäure (200 mg, 2.0 mmol) wird bei Raumtemperatur in Benzaldehyd (600  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) suspendiert und unter kräftigem Rühren mit konz. Salzsäure (37%, 220  $\mu\text{L}$ ) versetzt. Die Mischung wird bis zum Erstarren gerührt und anschließend in Diethylether (3-5 mL) resuspendiert. Die Suspension wird filtriert und der Rückstand nacheinander jeweils dreimal mit Wasser (8 mL) und Diethylether (8 mL) gewaschen. Der Rückstand wird unter vermindertem Druck mehrere Stunden getrocknet. Das Produkt (205 mg,

1.1 mmol, 55%) wird als hell gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.

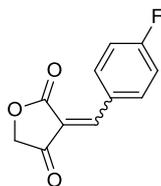
Schmp.: 151-153 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 4.70 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 1.5H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (s, 0.5H), 8.48-8.59 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 71.92, 72.91, 118.63, 118.71, 128.95, 131.77, 132.61, 133.90, 134.26, 134.72, 134.75, 150.51, 152.53, 167.01, 169.49, 195.17, 196.42; GC-MS:  $m/z$  188.0  $[\text{M}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3$   $m/z$  189.05462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  189.05457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### **(E/Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)furan-2,4(3H,5H)-dion 304**



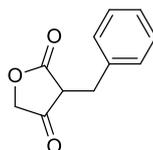
Tetronsäure (200 mg, 2.0 mmol) wird bei Raumtemperatur in Anisaldehyd (730  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol) suspendiert und unter kräftigem Rühren mit konz. Salzsäure (37%, 220  $\mu\text{L}$ ) versetzt. Die Mischung wird bis zum Erstarren gerührt und anschließend in Diethylether (3-5 mL) resuspendiert. Die Suspension wird filtriert und der Rückstand nacheinander jeweils dreimal mit Wasser (8 mL) und Diethylether (8 mL) gewaschen. Der Rückstand wird unter vermindertem Druck mehrere Stunden getrocknet. Das Produkt (284 mg, 1.3 mmol, 65%) wird als gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.

Schmp.: 171-173 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 3.90-3.93 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.92 (s, 0.5H), 8.59-8.66 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 55.88, 55.92, 71.60, 72.72, 114.72, 114.77, 114.81, 114.89, 124.84, 126.05, 137.44, 138.30, 150.79, 152.89, 164.76, 165.15, 167.89, 170.28, 195.13, 196.46; GC-MS:  $m/z$  218.0  $[\text{M}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4$   $m/z$  219.06519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  219.06515  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E/Z)-3-(4-Fluorobenzyliden)furan-2,4(3H,5H)-dion 305**

Tetronsäure (200 mg, 2.0 mmol) wird bei Raumtemperatur in 4-Fluorobenzaldehyd (640  $\mu$ L, 6.0 mmol) suspendiert und unter kräftigem Rühren mit konz. Salzsäure (37%, 220  $\mu$ L) versetzt. Die Mischung wird bis zum Erstarren gerührt und anschließend in Diethylether (3-5 mL) resuspendiert. Die Suspension wird filtriert und der Rückstand nacheinander jeweils dreimal mit Wasser (8 mL) und Diethylether (8 mL) gewaschen. Der Rückstand wird unter vermindertem Druck mehrere Stunden getrocknet. Das Produkt (237 mg, 1.2 mmol, 58%) wird als hell gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.

Schmp.: 156-158 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 4.70 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (s, 0.5H), 8.61-8.68 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 71.86, 72.93, 116.14, 116.32, 118.13, 128.61, 129.50, 137.10, 137.17, 137.90, 137.97, 149.19, 151.20, 164.28, 164.56, 166.31, 166.59, 167.14, 169.41, 195.26, 196.30; GC-MS:  $m/z$  206.0  $[\text{M}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{F}$   $m/z$  207.04520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  207.04522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

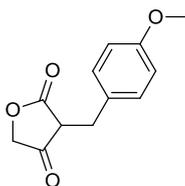
**3-Benzylfuran-2,4(3H,5H)-dion 306**

Eine Lösung aus Verbindung **303** (302 mg, 1.6 mmol) in Methanol (7 mL) wird mit Palladium/Aktivkohle (5% Pd/C, 59 mg) versetzt. Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (Raumdruck) bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Nach

Zugabe von Methanol (30 mL) wird die Mischung über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vollständig eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Filtersäule) an Kieselgel (8% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (272 mg, 1.4 mmol, 89%) als farbloser Feststoff erhalten.

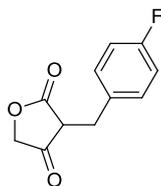
Schmp.: 168-170 °C;  $R_f$ : 0.17 (10% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 3.42 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.16 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.26 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 12.06 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 26.54, 66.53, 98.35, 125.84, 127.99, 128.16, 139.48, 173.91, 174.66; ESI-MS:  $m/z$  191.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$   $m/z$  191.07027  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  191.07021  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3-(4-Methoxybenzyl)furan-2,4(3H,5H)-dion 307



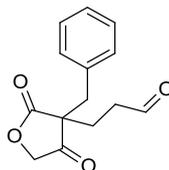
Eine Lösung aus Verbindung **304** (359 mg, 1.6 mmol) in Methanol (7 mL) wird mit Palladium/Aktivkohle (5% Pd/C, 59 mg) versetzt. Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (Raumdruck) bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Methanol (30 mL) wird die Mischung über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vollständig eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Filtersäule) an Kieselgel (8% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (300 mg, 1.4 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 175-177 °C;  $R_f$ : 0.14 (10% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 3.34 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.82 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 12.01 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 25.68, 54.97, 66.50, 98.81, 113.63, 128.98, 131.44, 157.52, 173.64, 174.72; ESI-MS:  $m/z$  220.90  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4$   $m/z$  221.08084  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  221.08102  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-(4-Fluorobenzyl)furan-2,4(3H,5H)-dion 308**

Eine Lösung aus Verbindung **305** (249 mg, 1.2 mmol) in Methanol (5 mL) wird mit Palladium/Aktivkohle (5% Pd/C, 42 mg) versetzt. Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (Raumdruck) bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Methanol (30 mL) wird die Mischung über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Filtersäule) an Kieselgel (8% Methanol/Dichlormethan) gereinigt und das Produkt (213 mg, 1.0 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 177-178 °C;  $R_f$ : 0.11 (10% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 3.40 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.08 (t,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (dd,  $^3J$  = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 12.12 (bs, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 25.76, 66.59, 98.28, 114.87 (d,  $^2J$  = 21.1 Hz), 129.76 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz), 135.62 (d,  $^4J$  = 3.0 Hz), 160.66 (d,  $^1J$  = 241.3 Hz), 174.03, 174.67; ESI-MS:  $m/z$  209.06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{F}$   $m/z$  209.06085  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  209.06097  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

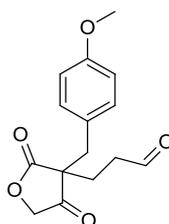
**3-(3-Benzyl-2,4-dioxotetrahydrofuran-3-yl)propanal 309**

Eine Lösung aus Verbindung **306** (90 mg, 473  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Acetonitril (4.5 mL) wird bei Raumtemperatur mit Acrolein (380  $\mu\text{L}$ , 5.7 mmol) versetzt und 3 Tage gerührt. Der Reaktionsansatz wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und der Rückstand

mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (33% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (92 mg, 374  $\mu\text{mol}$ , 79%) wird als farbloses Öl erhalten.

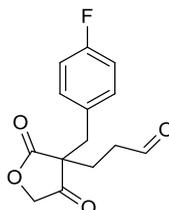
R<sub>f</sub>: 0.23 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.09-2.25 (m, 2H), 2.51-2.66 (m, 2H), 3.02 (d, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, 1H), 3.10 (d, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, 1H), 3.51 (d, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, 1H), 4.32 (d, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 9.68 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.68, 38.51, 42.78, 54.31, 73.33, 128.04, 129.01, 129.62, 133.61, 175.98, 200.01, 209.99; ESI-MS: *m/z* 247.09 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 247.09649 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 247.09596 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-(3-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dioxotetrahydrofuran-3-yl)propanal 310



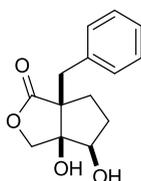
Eine Lösung aus Verbindung **307** (291 mg, 1.32 mmol) in trock. Acetonitril (15 mL) wird bei Raumtemperatur mit Acrolein (1.05 mL, 15.8 mmol) versetzt und 3 Tage gerührt. Der Reaktionsansatz wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (231 mg, 837  $\mu\text{mol}$ , 63%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.39 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.08-2.25 (m, 2H), 2.50-2.67 (m, 2H), 2.99 (d, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, 1H), 3.06 (d, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, 1H), 3.56 (d, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.33 (d, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 9.70 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.59, 38.67, 42.30, 54.56, 55.34, 73.42, 114.42, 125.50, 130.82, 159.38, 176.21, 200.03, 210.35; ESI-MS: *m/z* 277.11 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 277.10705 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 277.10688 [M+H]<sup>+</sup>.

**3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2,4-dioxotetrahydrofuran-3-yl)propanal 311**

Eine Lösung aus Verbindung **308** (198 mg, 951  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Acetonitril (9 mL) wird bei Raumtemperatur mit Acrolein (760  $\mu\text{L}$ , 11.4 mmol) versetzt und 3 Tage gerührt. Der Reaktionsansatz wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (135 mg, 511  $\mu\text{mol}$ , 54%) wird als farbloses Öl erhalten.

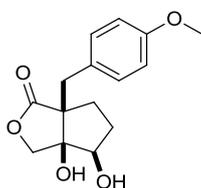
$R_f$ : 0.39 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.06-2.23 (m, 2H), 2.50-2.67 (m, 2H), 3.00 (d,  $^2J$  = 13.1 Hz, 1H), 3.06 (d,  $^2J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.60 (d,  $^2J$  = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d,  $^2J$  = 17.1 Hz, 1H), 6.94 (t,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (dd,  $^3J$  = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 9.68 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.74, 38.45, 41.66, 54.24, 73.34, 115.97 (d,  $^2J$  = 21.5 Hz), 129.48 (d,  $^4J$  = 3.4 Hz), 131.40 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz), 162.46 (d,  $^1J$  = 247.3 Hz), 175.87, 199.95, 209.88; ESI-MS:  $m/z$  265.09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{F}$   $m/z$  265.08706  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  265.08701  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-6a-Benzyl-3a,4-dihydroxyhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-on 312**

Verbindung **309** (80 mg, 325  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VIII umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (63 mg, 252  $\mu\text{mol}$ , 77%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 107-108 °C; R<sub>f</sub>: 0.19 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.69-1.87 (m, 2H), 1.98-2.14 (m, 2H), 2.68 (bs, 1H), 3.04 (d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 1H), 3.09 (d, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, 1H), 3.46 (bs, 1H), 3.61 (d, <sup>2</sup>J = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (d, <sup>2</sup>J = 9.6 Hz, 1H), 4.00 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.40, 33.50, 38.35, 56.75, 74.23, 78.63, 83.24, 127.12, 128.39, 130.75, 136.55, 181.08; ESI-MS: *m/z* 248.93 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 249.11214 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 249.11217 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3a,4-Dihydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-on 313**



Verbindung **310** (210 mg, 760 μmol) wird analog AAV VIII umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (168 mg, 604 μmol, 79%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.18 (50% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.66-1.87 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 2H), 2.96 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 3.60 (d, <sup>2</sup>J = 9.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.92-4.01 (m, 2H), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.33, 33.30, 37.50, 55.30, 56.87, 74.23, 78.50, 83.06, 113.70, 128.44, 131.78, 158.58, 181.42; ESI-MS: *m/z* 279.13 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 279.12270 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 279.12265 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a,4-dihydroxyhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-on 314**

Verbindung **311** (110 mg, 416  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV VIII umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (50% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (81 mg, 303  $\mu\text{mol}$ , 73%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 112-113 °C;  $R_f$ : 0.20 (50% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.69-1.89 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.98 (d,  $^2J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.08 (d,  $^2J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.62 (d,  $^2J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.99 (d,  $^2J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.04 (t,  $^3J$  = 5.1 Hz, 1H), 6.95 (t,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (dd,  $^3J$  = 8.8, 5.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.51, 33.48, 37.46, 56.88, 74.24, 78.73, 83.08, 115.10 (d,  $^2J$  = 21.1 Hz), 132.18 (d,  $^4J$  = 3.2 Hz), 132.43 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz), 162.03 (d,  $^1J$  = 245.5 Hz), 180.81; ESI-MS:  $m/z$  267.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{F}$   $m/z$  267.10271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  267.10267  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 6.4.3 Veresterung der 5/5- und 6/5-bicyclischen Gerüststrukturen

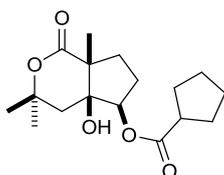
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift IX (AAV IX): Veresterung der Gerüststrukturen unter Verwendung von Säurechloriden

Eine Lösung des entsprechenden Diols (1.0 Äq.) in trock. Dichlormethan (0.05M) wird bei Raumtemperatur mit Pyridin (4.0 Äq.) und dem jeweiligen Säurechlorid (2.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

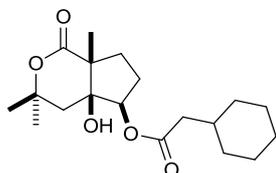
Repräsentatives Beispiel:

**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-cyclopentancarboxylat 276**



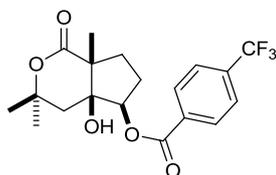
Eine Lösung aus Diol **268** (12 mg, 56  $\mu\text{mol}$ ) in trock. Dichlormethan (1.1 mL) wird bei Raumtemperatur mit Pyridin (18  $\mu\text{L}$ , 224  $\mu\text{mol}$ ) und Cyclopentancarboxylchlorid (14  $\mu\text{L}$ , 112  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt und mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser (6 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (6 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (6 mL) gewaschen und abschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (14 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 82%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 100-101  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.33 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.57-1.85 (m, 8H), 1.87-2.18 (m, 6H), 2.43 (bs, 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.11, 25.89, 25.96, 27.52, 29.19, 30.11, 30.20, 31.81, 36.88, 42.96, 44.02, 49.38, 79.20, 80.07, 80.77, 176.20, 176.49; ESI-MS:  $m/z$  310.93  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_5$   $m/z$  311.18530  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  311.18539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-2-cyclohexylacetat 273**

Diol **268** (9 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 2-Cyclohexylacetylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (9 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 63%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

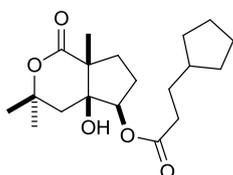
Schmp.: 116-117  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.46 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93-1.03 (m, 2H), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.63-1.84 (m, 7H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.02 (d,  $^2J$  = 15.0 Hz, 1H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.25 (d,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (bs, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.20, 26.10, 26.19, 27.56, 29.23, 31.80, 33.15, 35.19, 36.84, 42.36, 42.97, 49.38, 79.08, 80.21, 80.75, 172.60, 176.50; ESI-MS:  $m/z$  339.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_5$   $m/z$  339.21660  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  339.21662  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-4-(trifluoromethyl)benzoat 274**

Diol **268** (9 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 4-(Trifluoromethyl)benzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (12 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 75%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.30 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.93 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 1.95-2.30 (m, 5H), 2.33 (bs, 1H), 5.12-5.16 (m, 1H), 7.75 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 8.14 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.21, 27.44, 29.15, 31.86, 36.90, 43.15, 49.40, 79.58, 80.80, 81.51, 125.89 (d, <sup>1</sup>J = 3.6 Hz), 130.16, 132.85, 165.14, 176.16; ESI-MS: *m/z* 386.87 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub> *m/z* 387.14138 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 387.14208 [M+H]<sup>+</sup>.

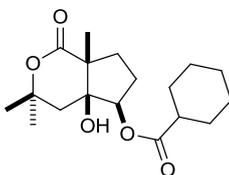
**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-3-cyclopentylpropanoat 275**



Diol **268** (9 mg, 42 μmol) wird analog AAV IX mit 3-Cyclopentylpropanoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (8 mg, 25 μmol, 59%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.33 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05-1.15 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.48-1.69 (m, 9H), 1.72-1.85 (m, 5H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.03 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.38 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (bs, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.16, 25.25, 27.51, 29.21, 31.29, 31.80, 32.54, 33.90, 36.78, 39.75, 43.04, 49.40, 79.09, 80.19, 80.76, 173.42, 176.48; ESI-MS: *m/z* 338.93 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 339.21660 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 339.21684 [M+H]<sup>+</sup>.

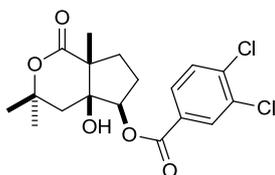
**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-cyclohexancarboxylat 277**



Diol **268** (12 mg, 56  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Cyclohexancarboxylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (12 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 66%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 114-115  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.31 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21-1.37 (m, 3H), 1.40-1.53 (m, 8H), 1.55 (s, 3H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 3H), 2.03 (d,  $^2J$  = 14.8 Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.15, 25.47, 25.49, 25.79, 27.54, 29.16, 29.20, 29.28, 31.82, 36.89, 43.00, 43.39, 49.40, 79.23, 79.94, 80.76, 175.50, 176.47; ESI-MS:  $m/z$  324.93  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5$   $m/z$  325.20095  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  325.20102  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

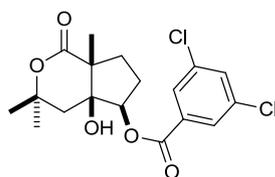
**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-3,4-dichlorbenzoat 278**



Diol **268** (11 mg, 51  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3,4-Dichlorobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (15 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 76%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 153-154 °C; R<sub>f</sub>: 0.24 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.91 (d, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz, 1H), 1.94-2.32 (m, 6H), 5.07-5.12 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.83 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.21, 27.38, 29.23, 31.85, 36.81, 43.18, 49.39, 79.52, 80.79, 81.54, 128.71, 129.41, 130.98, 131.65, 133.49, 138.54, 164.58, 176.15; ESI-MS: *m/z* 386.80 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> *m/z* 387.07606 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 387.07771 [M+H]<sup>+</sup>.

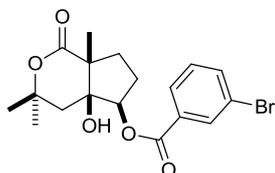
**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-3,5-dichlorobenzoat 279**



Diol **268** (14 mg, 65 μmol) wird analog AAV IX mit 3,5-Dichlorobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (19 mg, 49 μmol, 75%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.36 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.91 (d, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.30 (bs, 1H), 5.10 (dd, <sup>3</sup>J = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (t, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.20, 27.33, 29.22, 31.82, 36.71, 43.19, 49.38, 79.47, 80.77, 81.75, 128.12, 132.42, 133.53, 135.76, 164.17, 176.13; ESI-MS: *m/z* 386.69 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> *m/z* 387.07606 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 387.07753 [M+H]<sup>+</sup>.

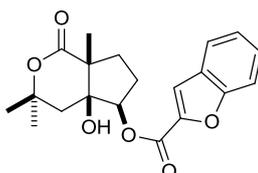
**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-3-bromobenzoat 280**



Diol **268** (14 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Bromobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 71%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.19 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.45 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.90 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.11 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.38 (bs, 1H), 5.10 (dd, <sup>3</sup>J = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 7.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (ddd, <sup>3,4</sup>J = 7.8, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (t, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.23, 27.41, 29.22, 31.84, 36.82, 43.13, 49.40, 79.47, 80.81, 81.31, 122.90, 128.26, 130.36, 131.51, 132.74, 136.69, 165.00, 176.26; ESI-MS: *m/z* 396.75 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Br *m/z* 397.06451 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 397.06415 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl benzfuran-2-carboxylat 281**

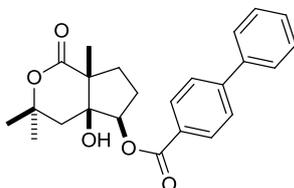


Diol **268** (14 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Benzfuran-2-carbonylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30%

Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 41%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 190-191  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.24 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.91 (d,  $^2J$  = 14.8 Hz, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 3H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.59 (bs, 1H), 5.13 (dd,  $^3J$  = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.32, 27.40, 29.22, 31.83, 36.87, 42.89, 49.33, 79.43, 80.81, 81.29, 112.56, 114.97, 123.10, 124.21, 126.90, 128.30, 144.87, 156.04, 158.91, 176.37; ESI-MS:  $m/z$  358.87  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_6$   $m/z$  359.14891  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  359.14926  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**( $\pm$ )-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[*c*]pyran-5-yl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat **282****

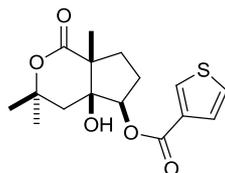


Diol **268** (14 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit [1,1'-Biphenyl]-4-carbonylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (12 mg, 31  $\mu\text{mol}$ , 47%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 164-165  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.29 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.92 (d,  $^2J$  = 14.8 Hz, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.13 (d,  $^2J$  = 14.8 Hz, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.52 (bs, 1H), 5.13 (dd,  $^3J$  = 6.9, 3.6 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.70 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.30, 27.54, 29.22, 31.86, 36.99, 43.08, 49.44, 79.51, 80.88, 80.90, 127.42, 127.48, 128.21, 128.54,

129.16, 130.27, 139.84, 146.58, 166.07, 176.44; ESI-MS:  $m/z$  395.18  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{24}H_{27}O_5$   $m/z$  395.18530  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  395.18478  $[M+H]^+$ .

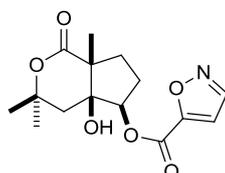
**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-thiophen-3-carboxylat 283**



Diol **268** (14 mg, 65  $\mu$ mol) wird analog AAV IX mit Thiophen-3-carbonylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20-30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (11 mg, 34  $\mu$ mol, 52%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.29 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1H$ -NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.45 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.11 (d,  $^2J$  = 14.8 Hz, 1H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.48 (bs, 1H), 5.06 (dd,  $^3,4J$  = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $^3,4J$  = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $^3,4J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (dd,  $^4J$  = 3.0, 1.2 Hz, 1H);  $^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 20.25, 27.47, 29.21, 31.84, 36.92, 43.02, 49.38, 79.40, 80.60, 80.86, 126.82, 127.81, 132.90, 133.54, 162.14, 176.42; ESI-MS:  $m/z$  325.11  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{16}H_{21}O_5S$   $m/z$  325.11042  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  325.11075  $[M+H]^+$ .

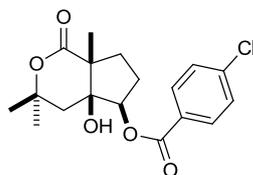
**(±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-isoxazol-5-carboxylat 284**



Diol **268** (14 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Isoxazol-5-carbonylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von HPLC-Methode 2 gereinigt. Das Produkt (10 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 50%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

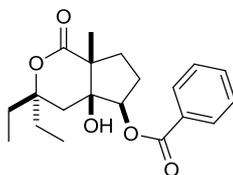
Schmp.: 158-159 °C;  $R_f$ : 0.19 (2% Methanol/Dichlormethan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.89 (d,  $^2J = 14.8$  Hz, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.04-2.30 (m, 5H), 5.07-5.11 (m, 1H), 7.03 (d,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.24, 27.22, 29.23, 31.81, 36.78, 42.74, 49.20, 79.44, 80.72, 82.23, 109.77, 150.94, 155.94, 159.46, 176.11; ESI-MS:  $m/z$  310.13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}$   $m/z$  310.12851  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  310.12811  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### (±)-4a-Hydroxy-3,3,7a-trimethyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-4-chlorobenzoat **285**



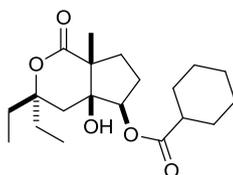
Diol **268** (14 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 4-Chlorobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (9 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 40%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 173-174 °C;  $R_f$ : 0.35 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.45 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.91 (d,  $^2J = 14.8$  Hz, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.12 (d,  $^2J = 14.8$  Hz, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 5.10 (dd,  $^3J = 6.9$ , 3.7 Hz, 1H), 7.46 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.23, 27.46, 29.22, 31.86, 36.92, 43.11, 49.40, 79.52, 80.84, 81.15, 128.00, 129.21, 131.10, 140.35, 165.44, 176.29; ESI-MS:  $m/z$  352.80  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Cl}$   $m/z$  353.11503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  353.11514  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3,3-Diethyl-4a-hydroxy-7a-methyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-benzoat**  
**286**

Diol **269** (12 mg, 50  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Benzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 55%) wird als farbloses Wachs erhalten.

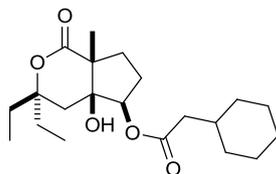
R<sub>f</sub>: 0.18 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87-0.98 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.81 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 2.02-2.31 (m, 4H), 2.51 (bs, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40, 8.78, 20.06, 27.58, 31.47, 32.07, 36.98, 37.70, 49.76, 79.55, 80.99, 85.69, 128.84, 129.59, 129.71, 133.77, 166.05, 176.56; ESI-MS: *m/z* 346.80 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 347.18530 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 347.18584 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3,3-Diethyl-4a-hydroxy-7a-methyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-**  
**cyclohexancarboxylat 287**

Diol **269** (12 mg, 50  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Cyclohexancarboxylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (13 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 74%) wird als farbloses Wachs erhalten.

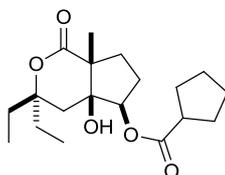
R<sub>f</sub>: 0.27 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86-0.94 (m, 6H), 1.18-1.33 (m, 3H), 1.39-1.49 (m, 5H), 1.59-1.79 (m, 7H), 1.87-1.98 (m, 5H), 2.00 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.43 (bs, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39, 8.74, 19.93, 25.48, 25.78, 27.59, 29.15, 29.25, 31.46, 32.01, 36.88, 37.58, 43.38, 49.70, 79.27, 80.05, 85.61, 175.41, 176.63; ESI-MS: *m/z* 352.87 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 353.23225 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 353.23237 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3,3-Diethyl-4a-hydroxy-7a-methyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-2-cyclohexylacetat 288**



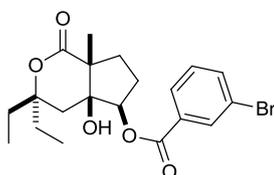
Diol **269** (12 mg, 50 μmol) wird analog AAV IX mit 2-Cyclohexylacetylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (14 mg, 38 μmol, 76%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.27 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86-0.94 (m, 6H), 0.95-1.03 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 1H), 1.23-1.32 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.60-1.82 (m, 10H), 1.87-2.03 (m, 4H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.25 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (bs, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40, 8.73, 19.99, 26.10, 26.19, 27.60, 31.45, 32.02, 33.14, 35.18, 36.80, 37.68, 42.36, 49.71, 79.11, 80.30, 85.57, 172.52, 176.63; ESI-MS: *m/z* 366.87 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 367.24790 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 367.24841[M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3,3-Diethyl-4a-hydroxy-7a-methyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-cyclopentancarboxylat 289**

Diol **269** (12 mg, 50  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Cyclopentancarboxylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (13 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 78%) wird als farbloses Wachs erhalten.

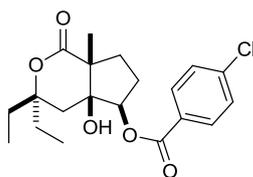
R<sub>f</sub>: 0.25 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.85-0.94 (m, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.57-1.83 (m, 10H), 1.88-1.98 (m, 5H), 2.00 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.45 (bs, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39, 8.75, 19.92, 25.90, 25.96, 27.57, 30.12, 30.18, 31.45, 32.01, 36.87, 37.60, 44.04, 49.71, 79.25, 80.17, 85.59, 176.11, 176.62; ESI-MS: *m/z* 338.87 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 339.21660 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 339.21706 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3,3-Diethyl-4a-hydroxy-7a-methyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-3-bromobenzoat 290**

Diol **269** (16 mg, 66  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Bromobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (21 mg, 49  $\mu\text{mol}$ , 75%) wird als farbloses Wachs erhalten.

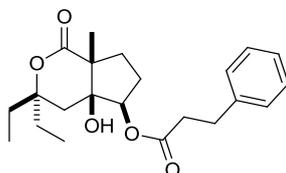
R<sub>f</sub>: 0.34 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H), 0.94 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.80 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 1.89-2.00 (m, 3H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.10 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.40 (bs, 1H), 5.11 (dd, <sup>3</sup>J = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 7.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.14 (t, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.40, 8.77, 20.01, 27.48, 31.46, 32.06, 36.83, 37.77, 49.72, 79.54, 81.44, 85.65, 122.91, 128.23, 130.37, 131.54, 132.73, 136.69, 164.90, 176.38; ESI-MS: *m/z* 425.09 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Br *m/z* 425.09581 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 425.09617 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3,3-Diethyl-4a-hydroxy-7a-methyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-5-yl-4-chlorobenzoat 291**



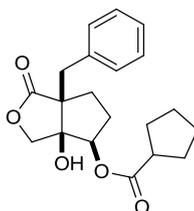
Diol **269** (13 mg, 52 μmol) wird analog AAV IX mit 4-Chlorobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 43 μmol, 83%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 145-147 °C; R<sub>f</sub>: 0.19 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.80 (d, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 5.11 (dd, <sup>3</sup>J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40, 8.78, 20.01, 27.52, 31.47, 32.07, 36.92, 37.73, 49.72, 79.58, 81.26, 85.67, 128.03, 129.21, 131.08, 140.34, 165.33, 176.40; ESI-MS: *m/z* 380.75 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>ClNa *m/z* 403.12827 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 403.12893 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(±)-3,3-Diethyl-4a-hydroxy-7a-methyl-1-oxooctahydrocyclo-penta[c]pyran-5-yl-3-phenylpropanoat 292**

Diol **269** (16 mg, 66  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Phenylpropanoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 48  $\mu\text{mol}$ , 73%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.17 (20% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.85-0.94 (m, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.57-1.70 (m, 4H), 1.83-1.98 (m, 4H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.23 (bs, 1H), 2.72 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 4.76-4.81 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37, 8.70, 19.93, 27.42, 31.10, 31.41, 32.00, 35.97, 36.61, 37.65, 49.64, 78.96, 80.51, 85.53, 126.73, 128.30, 128.82, 139.98, 172.23, 176.57; ESI-MS: *m/z* 375.21 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 375.21660 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 375.21696 [M+H]<sup>+</sup>.

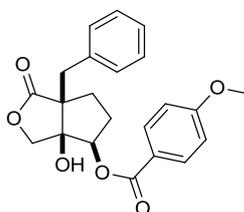
**(±)-6a-Benzyl-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-cyclopentancarboxylat 315**

Diol **312** (15 mg, 60  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Cyclopentancarboxylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20%

Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (16 mg, 48  $\mu$ mol, 79%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.42 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.55-1.64 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 4H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.09 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 3.11 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H), 3.71 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 4.07 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 4.96 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.88, 25.93, 28.79, 30.17, 30.22, 33.33, 38.01, 43.82, 56.70, 74.34, 79.88, 83.86, 127.11, 128.37, 130.96, 136.39, 175.78, 180.14; ESI-MS: *m/z* 345.00 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub> *m/z* 345.16965 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 345.17004 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-6a-Benzyl-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-4-methoxybenzoat 316**

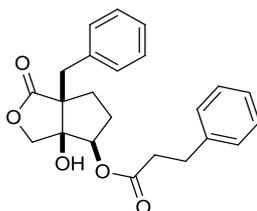


Diol **312** (14 mg, 56  $\mu$ mol) wird analog AAV IX mit 4-Methoxybenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 27  $\mu$ mol, 48%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 136-137 °C; R<sub>f</sub>: 0.31 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.84-2.06 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.78 (bs, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.84 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.19 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.75 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.90, 33.33, 37.91, 55.69, 56.75, 74.75, 80.38, 84.23, 114.04, 121.41, 127.07, 128.47, 131.17,

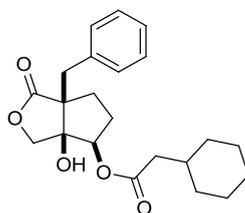
131.96, 136.48, 164.12, 165.51, 180.42; ESI-MS:  $m/z$  405.13  $[M+Na]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{22}H_{22}O_6Na$   $m/z$  405.13086  $[M+Na]^+$ , gefunden  $m/z$  405.13096  $[M+Na]^+$ .

**(±)-6a-Benzyl-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-3-phenylpropanoat 317**



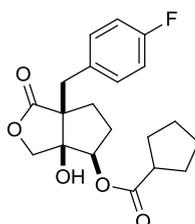
Diol **312** (15 mg, 60  $\mu$ mol) wird analog AAV IX mit 3-Phenylpropanoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 46  $\mu$ mol, 76%) wird als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.37 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.75-1.86 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.36 (bs, 1H), 2.65 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 3.59 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 3.96 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.93 (t,  $^3J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.16-7.36 (m, 10H);  $^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 28.62, 31.04, 33.07, 35.72, 37.95, 56.53, 74.06, 79.92, 83.58, 126.79, 127.13, 128.31, 128.33, 128.86, 130.93, 136.27, 139.93, 171.96, 180.06; ESI-MS:  $m/z$  381.00  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{23}H_{25}O_5$   $m/z$  381.16965  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  381.16988  $[M+H]^+$ .

**(±)-6a-Benzyl-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-2-cyclohexylacetat 318**

Diol **312** (16 mg, 64  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 2-Cyclohexylacetylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (20 mg, 55  $\mu\text{mol}$ , 85%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 80-81 °C;  $R_f$ : 0.37 (30% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89-1.03 (m, 2H), 1.09-1.34 (m, 3H), 1.62-1.77 (m, 6H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 4H), 2.68 (bs, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.71 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.06 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.96 (t,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.06, 26.17, 28.77, 33.06, 33.09, 33.22, 35.10, 37.99, 42.05, 56.58, 74.25, 79.79, 83.79, 127.13, 128.37, 130.95, 136.36, 172.08, 180.15; ESI-MS:  $m/z$  373.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5$   $m/z$  373.20095  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  373.20103  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

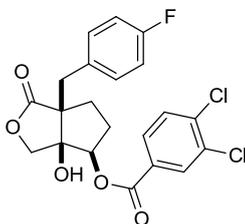
**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-2-cyclopentancarboxylat 319**

Diol **314** (16 mg, 60  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Cyclopentancarboxylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20%

Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (15 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 68%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.33 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.55-1.82 (m, 6H), 1.83-1.95 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 2H), 3.02 (d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 1H), 3.09 (d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 1H), 3.69 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 4.08 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 4.96 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 6.95 (t, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1, 5.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.88, 25.94, 28.88, 30.19, 30.25, 33.38, 37.19, 43.83, 56.82, 74.37, 79.98, 83.68, 115.11 (d, <sup>2</sup>J = 21.1 Hz), 132.00 (d, <sup>4</sup>J = 3.4 Hz), 132.57 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 162.07 (d, <sup>1</sup>J = 245.5 Hz), 175.84, 179.95; ESI-MS: *m/z* 363.16 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>F *m/z* 363.16023 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 363.16041 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclo-penta[c]furan-4-yl-3,4-dichlorobenzoat 320**

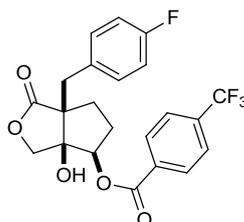


Diol **314** (16 mg, 60  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3,4-Dichlorobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (16 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 61%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.35 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.90-2.08 (m, 2H), 2.11-2.27 (m, 2H), 2.68 (bs, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.80 (d, <sup>2</sup>J = 9.9 Hz, 1H), 4.20 (d, <sup>2</sup>J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 6.94 (t, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.63 (dd, <sup>3,4</sup>J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.79, 33.21, 37.06, 56.82, 74.77, 81.31, 84.17, 115.26 (d, <sup>2</sup>J = 21.1 Hz), 128.79, 128.89, 130.94, 131.67, 131.91 (d, <sup>4</sup>J = 3.4 Hz), 132.70 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 133.51, 138.80, 162.06 (d, <sup>1</sup>J

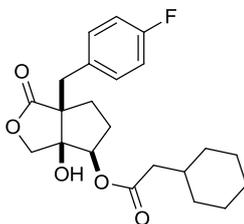
= 245.9 Hz), 164.42, 179.99; ESI-MS:  $m/z$  439.05  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{21}H_{18}O_5Cl_2F$   $m/z$  439.05098  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  439.05047  $[M+H]^+$ .

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-4-(trifluoromethyl)benzoat 321**



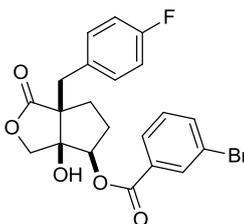
Diol **314** (16 mg, 60  $\mu$ mol) wird analog AAV IX mit 4-(Trifluoromethyl)benzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (19 mg, 43  $\mu$ mol, 72%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 136-137 °C;  $R_f$ : 0.35 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.90-1.99 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.70 (bs, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.84 (d,  $^2J$  = 9.9 Hz, 1H), 4.21 (d,  $^2J$  = 9.9 Hz, 1H), 5.26 (t,  $^3J$  = 4.9 Hz, 1H), 6.95 (t,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (dd,  $^3J$  = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.72 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H);  $^{13}C$ -NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 28.77, 33.22, 37.03, 56.78, 74.82, 81.27, 84.23, 115.28 (d,  $^2J$  = 21.1 Hz), 123.55 (q,  $^1J$  = 272.9 Hz), 125.82 (q,  $^3J$  = 3.7 Hz), 130.22, 131.97 (d,  $^4J$  = 3.4 Hz), 132.30, 132.77 (q,  $^4J$  = 7.9 Hz), 135.42 (q,  $^2J$  = 32.8 Hz), 162.05 (d,  $^1J$  = 245.8 Hz), 164.89, 180.06; ESI-MS:  $m/z$  439.12  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $C_{22}H_{19}O_5F_4$   $m/z$  439.11631  $[M+H]^+$ , gefunden  $m/z$  439.11555  $[M+H]^+$ .

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-2-cyclohexylacetat 322**

Diol **314** (13 mg, 48  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 2-Cyclohexylacetylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (14 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 74%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

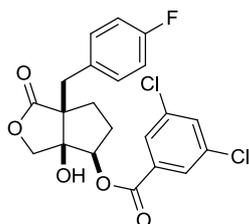
Schmp.: 72-73 °C;  $R_f$ : 0.16 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91-1.01 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 1H), 1.21-1.31 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 6H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.19 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (bs, 1H), 3.02 (d,  $^2J$  = 13.9 Hz, 1H), 3.08 (d,  $^2J$  = 13.9 Hz, 1H), 3.68 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.06 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.96 (t,  $^3J$  = 5.3 Hz, 1H), 6.96 (t,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (dd,  $^3J$  = 8.6, 5.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.07, 26.16, 28.87, 33.10, 33.12, 33.29, 35.15, 37.20, 42.11, 56.73, 74.29, 79.94, 83.62, 115.13 (d,  $^2J$  = 21.1 Hz), 131.99 (d,  $^4J$  = 3.3 Hz), 132.58 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz), 162.06 (d,  $^1J$  = 245.6 Hz), 172.13, 179.93; ESI-MS:  $m/z$  391.19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{F}$   $m/z$  391.19153  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  391.19167  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-3-bromobenzoat 323**

Diol **314** (13 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Bromobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (15 mg, 34  $\mu\text{mol}$ , 70%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.30 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.92-1.99 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.73 (bs, 1H), 3.11 (d, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, 1H), 3.13 (d, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, 1H), 3.80 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 4.20 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 5.24 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 6.94 (t, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.74 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 8.07 (t, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.82, 33.24, 37.08, 56.82, 74.73, 81.10, 84.14, 115.24 (d, <sup>2</sup>J = 21.1 Hz), 122.90, 128.36, 130.35, 131.01, 131.93 (d, <sup>4</sup>J = 3.4 Hz), 132.69 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz), 132.76, 136.92, 162.05 (d, <sup>1</sup>J = 245.8 Hz), 164.85, 180.03; ESI-MS: *m/z* 449.04 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>BrF *m/z* 449.03944 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 449.03895 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-3,5-dichlorobenzoat 324**

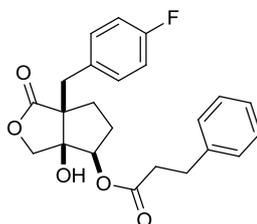


Diol **314** (13 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3,5-Dichlorobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 42  $\mu\text{mol}$ , 86%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 150-152 °C; R<sub>f</sub>: 0.39 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.93-2.07 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.67 (bs, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.76 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 4.20 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 5.23 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1H), 6.93 (t, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H),

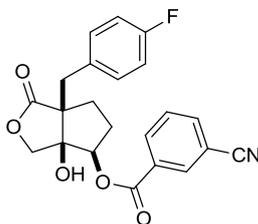
7.32 (dd,  $^3J = 8.7, 5.4$  Hz, 2H), 7.60 (t,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $^4J = 1.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.80, 33.21, 37.10, 56.87, 74.70, 81.48, 84.11, 115.26$  (d,  $^2J = 21.1$  Hz), 128.17, 131.79 (d,  $^4J = 3.3$  Hz), 131.93, 132.60 (d,  $^3J = 7.9$  Hz), 133.77, 135.80, 162.06 (d,  $^1J = 246.0$  Hz), 164.09, 179.91; ESI-MS:  $m/z$  439.05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Cl}_2\text{F}$   $m/z$  439.05098  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  439.05020  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclo-penta[c]furan-4-yl-3-phenylpropanoat 325**



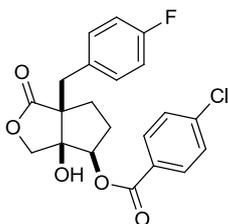
Diol **314** (13 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Phenylpropanoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (13 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 66%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f$ : 0.27 (30% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.75\text{-}1.85$  (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.34 (bs, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 4H), 3.54 (d,  $^2J = 9.7$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $^2J = 9.7$  Hz, 1H), 4.93 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 28.70, 31.08, 33.13, 35.77, 37.18, 56.65, 74.04, 80.02, 83.37, 115.08$  (d,  $^2J = 21.1$  Hz), 126.84, 128.31, 128.91, 131.89 (d,  $^4J = 3.3$  Hz), 132.54 (d,  $^3J = 7.9$  Hz), 139.90, 162.05 (d,  $^1J = 245.5$  Hz), 171.97, 179.83; ESI-MS:  $m/z$  399.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{F}$   $m/z$  399.16023  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  399.16015  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-3-cyanobenzoat 326**

Diol **314** (13 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Cyanobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (13 mg, 34  $\mu\text{mol}$ , 69%) wird als farbloses Wachs erhalten.

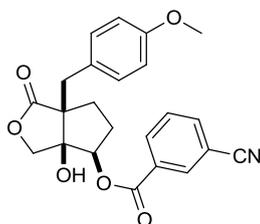
R<sub>f</sub>: 0.22 (30% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.95-2.02 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.72 (bs, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.81 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 4.22 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 5.26 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 6.93 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9, 5.5 Hz, 2H), 7.61 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, <sup>3,4</sup>J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, <sup>4</sup>J = 1.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.75, 33.17, 37.05, 56.83, 74.77, 81.47, 84.19, 113.43, 115.24 (d, <sup>2</sup>J = 21.1 Hz), 117.70, 129.85, 130.50, 131.89 (d, <sup>4</sup>J = 3.3 Hz), 132.72 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 133.45, 133.80, 136.82, 162.03 (d, <sup>1</sup>J = 245.9 Hz), 164.33, 179.96; ESI-MS: *m/z* 396.12 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>NF *m/z* 396.12418 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 396.12451 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-6a-(4-Fluorobenzyl)-3a-hydroxy-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-4-chlorobenzoat 327**

Diol **314** (12 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 4-Chlorobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (13 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 71%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 150-152 °C;  $R_f$ : 0.27 (30% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.89-1.98 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.71 (bs, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.84 (d,  $^2J$  = 9.9 Hz, 1H), 4.20 (d,  $^2J$  = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (t,  $^3J$  = 4.9 Hz, 1H), 6.95 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (dd,  $^3J$  = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.43 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.81, 33.24, 37.04, 56.79, 74.82, 80.99, 84.20, 115.25 (d,  $^2J$  = 21.1 Hz), 127.48, 129.18, 131.16, 132.03 (d,  $^4J$  = 3.4 Hz), 132.79 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz), 140.61, 162.06 (d,  $^1J$  = 245.7 Hz), 165.18, 180.09; GC-MS:  $m/z$  404.1  $[\text{M}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{ClF}$   $m/z$  405.08996  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  405.08964  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-3-cyanobenzoat 328**

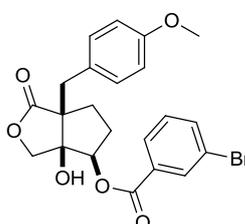


Diol **313** (15 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Cyanobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (30% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (15 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 68%) wird als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.20 (33% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.91-2.08 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.62 (bs, 1H), 3.09 (d,  $^2J$  = 14.1 Hz, 1H), 3.13 (d,  $^2J$  = 14.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (d,  $^2J$  = 9.8 Hz, 1H), 4.21 (d,  $^2J$  = 9.8 Hz, 1H), 5.25 (t,  $^3J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.79 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (t,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.94-7.98

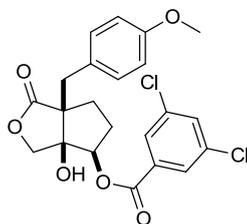
(m, 1H), 8.22 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.75, 33.13, 37.13, 55.35, 56.81, 74.77, 81.43, 84.35, 113.45, 113.97, 117.73, 128.14, 129.79, 130.65, 132.09, 133.48, 133.81, 136.70, 158.81, 164.23, 180.26; ESI-MS:  $m/z$  408.14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}$   $m/z$  408.14416  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  408.14389  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-3-bromobenzoat 329**



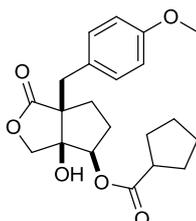
Diol **313** (12 mg, 43  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3-Bromobenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 84%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.10 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.92-2.07 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.67 (bs, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.19 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 5.23 (t,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (t,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.73 (ddd,  $^{3,4}J$  = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (t,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.80, 33.14, 37.17, 55.31, 56.81, 74.61, 81.01, 84.21, 113.88, 122.85, 128.15, 128.38, 130.29, 131.13, 132.07, 132.79, 136.80, 158.74, 164.70, 180.33; ESI-MS:  $m/z$  460.87  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Br}$   $m/z$  461.05943  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  461.05941  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-3,5-dichlorobenzoat 330**

Diol **313** (13 mg, 47  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 3,5-Dichlorbenzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 85%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

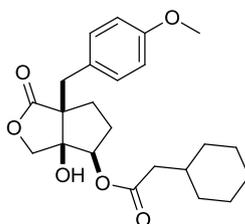
Schmp.: 137-138 °C;  $R_f$ : 0.18 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.94-2.06 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.63 (bs, 1H), 3.07 (d,  $^2J$  = 14.0 Hz, 1H), 3.10 (d,  $^2J$  = 14.1 Hz, 1H), 3.72 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.19 (d,  $^2J$  = 9.7 Hz, 1H), 5.22 (t,  $^3J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (t,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d,  $^4J$  = 2.0 Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.81, 33.18, 37.26, 55.29, 56.91, 74.54, 81.38, 84.11, 113.87, 127.95, 128.20, 131.89, 132.09, 133.64, 135.73, 158.78, 164.00, 180.16; ESI-MS:  $m/z$  450.73  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{Cl}_2$   $m/z$  451.07097  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  451.07077  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-cyclopentancarboxylat 331**

Diol **313** (15 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Cyclopentancarboxylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 45  $\mu\text{mol}$ , 83%) wird als farbloses Wachs erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.38 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.54-1.80 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 2H), 3.02 (d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 1H), 3.06 (d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 1H), 3.70 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 4.95 (t, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.87, 25.92, 28.81, 30.16, 30.22, 33.21, 37.21, 43.82, 55.31, 56.81, 74.27, 79.86, 83.77, 113.71, 128.25, 131.97, 158.70, 175.76, 180.26; ESI-MS: *m/z* 375.00 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub> *m/z* 375.18022 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 375.18039 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-2-cyclohexylacetat 332**

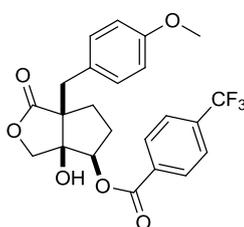


Diol **313** (15 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 2-Cyclohexylacetylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (18 mg, 45  $\mu\text{mol}$ , 83%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.36 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.88-1.03 (m, 2H), 1.07-1.35 (m, 3H), 1.61-1.79 (m, 6H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 3H), 2.67 (bs, 1H), 3.01 (d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 1H), 3.06 (d, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, 1H), 3.69 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 4.95 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H),

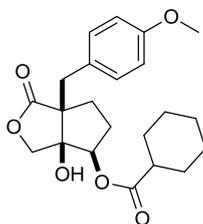
7.27 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.07, 26.17, 28.80, 33.08, 33.10, 33.13, 35.12, 37.22, 42.09, 55.31, 56.71, 74.19, 79.80, 83.71, 113.73, 128.23, 131.97, 158.70, 172.08, 180.25$ ; ESI-MS:  $m/z$  403.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_6$   $m/z$  403.21152  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  403.21132  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-4-(trifluoromethyl)benzoat 333**



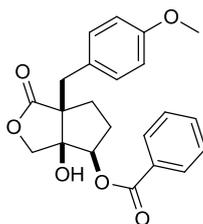
Diol **313** (15 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit 4-(Trifluoromethyl)benzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (19 mg, 43  $\mu\text{mol}$ , 80%) wird als farbloses Wachs erhalten.

$R_f$ : 0.16 (20% Ethylacetat/Petrolether);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.85\text{-}1.96$  (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 2H), 3.09 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 3.15 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.93 (d,  $^2J = 10.0$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $^2J = 10.0$  Hz, 1H), 5.24 (t,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.64, 32.99, 36.95, 55.21, 56.62, 74.93, 81.16, 84.53, 113.97, 123.60$  (q,  $^1J = 273.0$  Hz), 125.72 (q,  $^3J = 3.8$  Hz), 128.27, 130.24, 132.30, 135.26 (q,  $^2J = 32.7$  Hz), 158.76, 164.65, 180.57; ESI-MS:  $m/z$  450.99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{F}_3$   $m/z$  451.13630  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden  $m/z$  451.13485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-cyclohexancarboxylat 334**

Diol **313** (15 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Cyclohexancarboxylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (15 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 72%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.41 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.15-1.46 (m, 5H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 6H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.65 (bs, 1H), 3.02 (d, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, 1H), 3.05 (d, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, 1H), 3.72 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.06 (d, <sup>2</sup>J = 9.7 Hz, 1H), 4.95 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.40, 25.43, 25.71, 28.80, 29.13, 33.18, 37.14, 43.23, 55.29, 56.80, 74.35, 79.75, 83.85, 113.71, 128.24, 132.02, 158.70, 175.02, 180.32; ESI-MS: *m/z* 389.00 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub> *m/z* 389.19587 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 389.19634 [M+H]<sup>+</sup>.

**(±)-3a-Hydroxy-6a-(4-methoxybenzyl)-1-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-4-yl-benzoat 335**

Diol **313** (15 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) wird analog AAV IX mit Benzoylchlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie an Kieselgel (20% Ethylacetat/Petrolether) gereinigt. Das Produkt (10 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 48%) wird als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.31 (33% Ethylacetat/Petrolether); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.86-2.07 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.74 (bs, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 4.19 (d, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, 1H), 5.23 (t, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.82, 33.16, 37.09, 55.30, 56.78, 74.72, 80.65, 84.27, 113.87, 128.30, 128.73, 129.16, 129.83, 132.21, 133.87, 158.72, 165.76, 180.52; ESI-MS: *m/z* 383.00 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub> *m/z* 383.14891 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden *m/z* 383.14920 [M+H]<sup>+</sup>.

## 6.5 Allgemeine Hinweise zu den biologischen Experimenten

Die Untersuchung der neuritogenen Eigenschaften beider Substanzkollektionen (Kap. 4.1.2) in SH-SY5Y-Zellen wurde von Dipl.-Biol. Tim Förster basierend auf einem eigenständig entwickelten Protokoll durchgeführt.

Die Kinaseprofilierungen der Substanzen (Kap. 4.1.2) wurden von der Firma *Life Technologies/Invitrogen* und *Reaction Biology* durchgeführt. Die Bestimmung der prozentualen Inhibition der angegebenen Kinasen erfolgte anhand einer Zweipunktbestimmung bei einer Substanzkonzentration von 20  $\mu\text{M}$ . Die angegebenen IC<sub>50</sub>-Werte bezüglich der MAP4K4 Kinase wurden ebenfalls von *Life Technologies/Invitrogen* bestimmt.

Die Kristallstruktur von MAP4K4 in Komplex mit Verbindung **216** wurde von B.Sc Stefan Kleine, M.Sc Christian Becker und Dr. Andre Richters im Arbeitskreis von Prof. Dr. Daniel Rauh an der Technischen Universität Dortmund gelöst.

Die Hochdurchsatz-Screenings hinsichtlich der Wnt- und Hedgehog-Kaskaden (Kap. 4.1.3) wurden vom *Compound Management and Screening Center (COMAS)* Dortmund nach bereits literaturbekannten Protokollen durchgeführt.<sup>127</sup>

Die biologischen Untersuchungen in Kap. 4.1.3 wurden von Dr. Sayantani Roy durchgeführt. Die *Pulldown*-Experimente erfolgten in Zusammenarbeit mit Dr. Petra Janning.

Die IC<sub>50</sub>-Werte in den Tabellen 4.17 – 4.19 (Kap. 4.1.3) bezüglich der Inhibition des Wnt-Signalweges wurden von M.Sc. Bernd Rathmer im Arbeitskreis von Dr. Dennis Schade basierend auf einem literaturbekannten Protokoll bestimmt.<sup>155</sup>

Die Untersuchung der DCK-Inhibition (Kap. 4.1.3) erfolgte von der Firma NovoCIB in Lyon, Frankreich.

Die Untersuchungen zur Inhibition der 5-Lipoxygenase in PMNL-Zellen wurden von M.Sc. Jessica Roos im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dieter Steinhilber/Dr. T. Maier an der Goethe-Universität Frankfurt durchgeführt.<sup>181</sup>

# 7 Literaturverzeichnis

1. Drews, J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* **287**, 1960-1964 (2000).
2. Wetzal, S., Bon, R.S., Kumar, K. & Waldmann, H. Biology-oriented synthesis. *Angew Chem Int Ed Engl* **50**, 10800-10826 (2011).
3. Dobson, C.M. Chemical space and biology. *Nature* **432**, 824-828 (2004).
4. Koch, M.A. *et al.* Charting biologically relevant chemical space: a structural classification of natural products (SCONP). *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 17272-17277 (2005).
5. Breinbauer, R., Vetter, I.R. & Waldmann, H. From protein domains to drug candidates-natural products as guiding principles in the design and synthesis of compound libraries. *Angew Chem Int Ed Engl* **41**, 2879-2890 (2002).
6. Bon, R.S. & Waldmann, H. Bioactivity-guided navigation of chemical space. *Acc Chem Res* **43**, 1103-1114 (2010).
7. Clavaguera, F., Grueninger, F. & Tolnay, M. Intercellular transfer of tau aggregates and spreading of tau pathology: Implications for therapeutic strategies. *Neuropharmacology* **76 Pt A**, 9-15 (2014).
8. Zhang, M., Luo, G., Zhou, Y., Wang, S. & Zhong, Z. Phenotypic screens targeting neurodegenerative diseases. *J Biomol Screen* **19**, 1-16 (2014).
9. Jakob-Roetne, R. & Jacobsen, H. Alzheimer's Disease: From Pathology to Therapeutic Approaches. *Angew Chem Int Ed Engl* **48**, 3030-3059 (2009).
10. Ferraiuolo, L., Kirby, J., Grierson, A.J., Sendtner, M. & Shaw, P.J. Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* **7**, 616-630 (2011).
11. Nygaard, H.B. Current and emerging therapies for Alzheimer's disease. *Clin Ther* **35**, 1480-1489 (2013).
12. Borsello, T. & Forloni, G. JNK signalling: a possible target to prevent neurodegeneration. *Curr Pharm Des* **13**, 1875-1886 (2007).
13. Aguzzi, A. & O'Connor, T. Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. *Nat Rev Drug Discov* **9**, 237-248 (2010).
14. Mazanetz, M.P. & Fischer, P.M. Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* **6**, 464-479 (2007).

15. Hardy, J.A. & Higgins, G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **256**, 184-185 (1992).
16. Bulic, B. *et al.* Development of tau aggregation inhibitors for Alzheimer's disease. *Angew Chem Int Ed Engl* **48**, 1740-1752 (2009).
17. Ballatore, C., Lee, V.M. & Trojanowski, J.Q. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci* **8**, 663-672 (2007).
18. Annaert, W. & De Strooper, B. A cell biological perspective on Alzheimer's disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* **18**, 25-51 (2002).
19. Walsh, D.M. & Selkoe, D.J. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron* **44**, 181-193 (2004).
20. Walsh, D.M. *et al.* Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* **416**, 535-539 (2002).
21. Kamenetz, F. *et al.* APP processing and synaptic function. *Neuron* **37**, 925-937 (2003).
22. Hartley, D.M. *et al.* Protofibrillar intermediates of amyloid beta-protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicity in cortical neurons. *J Neurosci* **19**, 8876-8884 (1999).
23. Soto, C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* **4**, 49-60 (2003).
24. Nixon, R.A. *et al.* Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* **64**, 113-122 (2005).
25. Yu, W.H. *et al.* Macroautophagy -a novel Beta-amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. *J Cell Biol* **171**, 87-98 (2005).
26. Nixon, R.A. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med* **19**, 983-997 (2013).
27. Keil, U. *et al.* Amyloid beta-induced changes in nitric oxide production and mitochondrial activity lead to apoptosis. *J Biol Chem* **279**, 50310-50320 (2004).
28. Mattson, M.P. & Goodman, Y. Different amyloidogenic peptides share a similar mechanism of neurotoxicity involving reactive oxygen species and calcium. *Brain Res* **676**, 219-224 (1995).
29. Zhang, G.Y. & Zhang, Q.G. Agents targeting c-Jun N-terminal kinase pathway as potential neuroprotectants. *Expert Opin Investig Drugs* **14**, 1373-1383 (2005).

30. Mehan, S., Meena, H., Sharma, D. & Sankhla, R. JNK: a stress-activated protein kinase therapeutic strategies and involvement in Alzheimer's and various neurodegenerative abnormalities. *J Mol Neurosci* **43**, 376-390 (2011).
31. Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P. & Kivipelto, M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* **9**, 702-716 (2010).
32. Doody, R.S. *et al.* A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **369**, 341-350 (2013).
33. Citron, M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. *Nat Rev Drug Discov* **9**, 387-398 (2010).
34. Salloway, S. *et al.* Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **370**, 322-333 (2014).
35. Brunden, K.R., Trojanowski, J.Q. & Lee, V.M. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat Rev Drug Discov* **8**, 783-793 (2009).
36. Atamna, H. *et al.* Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways. *FASEB J* **22**, 703-712 (2008).
37. Chico, L.K., Van Eldik, L.J. & Watterson, D.M. Targeting protein kinases in central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov* **8**, 892-909 (2009).
38. Manning, A.M. & Davis, R.J. Targeting JNK for therapeutic benefit: from junk to gold? *Nat Rev Drug Discov* **2**, 554-565 (2003).
39. Cui, J., Zhang, M., Zhang, Y.Q. & Xu, Z.H. JNK pathway: diseases and therapeutic potential. *Acta Pharmacol Sin* **28**, 601-608 (2007).
40. Antoniou, X., Falconi, M., Di Marino, D. & Borsello, T. JNK3 as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis* **24**, 633-642 (2011).
41. Nagahara, A.H. & Tuszynski, M.H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* **10**, 209-219 (2011).
42. Chao, M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* **4**, 299-309 (2003).
43. Beck, M. *et al.* Autonomic dysfunction in ALS: a preliminary study on the effects of intrathecal BDNF. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* **6**, 100-103 (2005).
44. Longo, F.M. *et al.* Small molecule neurotrophin receptor ligands: novel strategies for targeting Alzheimer's disease mechanisms. *Curr Alzheimer Res* **4**, 503-506 (2007).

45. Wilson, R.M. & Danishefsky, S.J. Applications of total synthesis to problems in neurodegeneration: Fascinating chemistry along the way. *Acc Chem Res* **39**, 539-549 (2006).
46. Xu, J., Lacoske, M.H. & Theodorakis, E.A. Neurotrophic natural products: chemistry and biology. *Angew Chem Int Ed Engl* **53**, 956-987 (2014).
47. Yang, Y.M. *et al.* A small molecule screen in stem-cell-derived motor neurons identifies a kinase inhibitor as a candidate therapeutic for ALS. *Cell Stem Cell* **12**, 713-726 (2013).
48. Schreiber, S.L. Small molecules: the missing link in the central dogma. *Nat Chem Biol* **1**, 64-66 (2005).
49. Service, R.F. Combinatorial chemistry hits the drug market. *Science* **272**, 1266-1268 (1996).
50. Newman, D.J. Natural products as leads to potential drugs: An old process or the new hope for drug discovery? *J Med Chem* **51**, 2589-2599 (2008).
51. Galloway, W.R., Isidro-Llobet, A. & Spring, D.R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nat Commun* **1**, 80 (2010).
52. Schreiber, S.L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science* **287**, 1964-1969 (2000).
53. Tan, D.S., Foley, M.A., Stockwell, B.R., Shair, M.D. & Schreiber, S.L. Synthesis and preliminary evaluation of a library of polycyclic small molecules for use in chemical genetic assays. *J Am Chem Soc* **121**, 9073-9087 (1999).
54. Umarye, J.D. *et al.* Biology-oriented synthesis of stereochemically diverse natural-product-derived compound collections by iterative allylations on a solid support. *Chemistry* **13**, 3305-3319 (2007).
55. Cragg, G.M. & Newman, D.J. International collaboration in drug discovery and development from natural sources. *Pure Appl. Chem.* **77**, 1923-1942 (2005).
56. Newman, D.J. & Cragg, G.M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* **75**, 311-335 (2012).
57. Habermehl, G., Hammann, P.E. & Krebs, H.C. *Naturstoffchemie eine Einführung ; 48 Tabellen*, Edn. 2., völlig neu bearb. Aufl. (Springer, Berlin [u.a.]; 2002).
58. Kaiser, M., Wetzels, S., Kumar, K. & Waldmann, H. Biology-inspired synthesis of compound libraries. *Cell Mol Life Sci* **65**, 1186-1201 (2008).

59. Schuffenhauer, A. *et al.* The scaffold tree--visualization of the scaffold universe by hierarchical scaffold classification. *J Chem Inf Model* **47**, 47-58 (2007).
60. Wetzel, S. *et al.* Interactive exploration of chemical space with Scaffold Hunter. *Nat Chem Biol* **5**, 581-583 (2009).
61. Ponting, C.P., Schultz, J., Copley, R.R., Andrade, M.A. & Bork, P. Evolution of domain families. *Adv Protein Chem* **54**, 185-244 (2000).
62. Sadreyev, R.I. & Grishin, N.V. Exploring dynamics of protein structure determination and homology-based prediction to estimate the number of superfamilies and folds. *BMC Struct Biol* **6**, 6 (2006).
63. Arve, L., Voigt, T. & Waldmann, H. Charting biological and chemical space: PSSC and SCONP as guiding principles for the development of compound collections based on natural product scaffolds. *Qsar & Combinatorial Science* **25**, 449-456 (2006).
64. Dekker, F.J., Koch, M.A. & Waldmann, H. Protein structure similarity clustering (PSSC) and natural product structure as inspiration sources for drug development and chemical genomics. *Curr Opin Chem Biol* **9**, 232-239 (2005).
65. Koch, M.A. *et al.* Compound library development guided by protein structure similarity clustering and natural product structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 16721-16726 (2004).
66. Schmitt, S., Kuhn, D. & Klebe, G. A new method to detect related function among proteins independent of sequence and fold homology. *J Mol Biol* **323**, 387-406 (2002).
67. Wilk, W., Zimmermann, T.J., Kaiser, M. & Waldmann, H. Principles, implementation, and application of biology-oriented synthesis (BIOS). *Biol Chem* **391**, 491-497 (2010).
68. Kotelevtsev, Y. *et al.* 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 14924-14929 (1997).
69. Morton, N.M. *et al.* Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes* **53**, 931-938 (2004).
70. Jessen, H.J. & Gademann, K. 4-Hydroxy-2-pyridone alkaloids: structures and synthetic approaches. *Nat Prod Rep* **27**, 1168-1185 (2010).
71. Cheng, Y. *et al.* Farinosones A-C, neurotrophic alkaloidal metabolites from the entomogenous deuteromycete *Paecilomyces farinosus*. *J Nat Prod* **67**, 1854-1858 (2004).

72. Takahashi, S. *et al.* The structures of pyridovericin and pyridomacrolidin, new metabolites from the entomopathogenic fungus, *Beauveria bassiana*. *J Antibiot (Tokyo)* **51**, 1051-1054 (1998).
73. Cheng, Y. *et al.* (+)-N-Deoxymilitarinone A, a neurotogenic pyridone alkaloid from the insect pathogenic fungus *Paecilomyces farinosus*. *J Nat Prod* **69**, 436-438 (2006).
74. Schmidt, K., Riese, U., Li, Z. & Hamburger, M. Novel tetramic acids and pyridone alkaloids, militarinones B, C, and D, from the insect pathogenic fungus *Paecilomyces militaris*. *J Nat Prod* **66**, 378-383 (2003).
75. Schmidt, K. *et al.* Militarinone A, a neurotrophic pyridone alkaloid from *Paecilomyces militaris*. *Org Lett* **4**, 197-199 (2002).
76. Fujimoto, H., Ikeda, M., Yamamoto, K. & Yamazaki, M. Structure of fischerin, a new toxic metabolite from an ascomycete, *Neosartorya fischeri* var. *fischeri*. *J Nat Prod* **56**, 1268-1275 (1993).
77. Alfatafta, A.A., Gloer, J.B., Scott, J.A. & Malloch, D. Apiosporamide, a new antifungal agent from the coprophilous fungus *Apiospora montagnei*. *J Nat Prod* **57**, 1696-1702 (1994).
78. Hirano, N. *et al.* TMC-69, a new antitumor antibiotic with Cdc25A inhibitory activity, produced by *Chrysosporium* sp. TC1068. Taxonomy, fermentation and biological activities. *J Antibiot (Tokyo)* **54**, 421-427 (2001).
79. Ando, K., Suzuki, S., Saeki, T., Tamura, G. & Arima, K. Funiculosin, a new antibiotic. I. Isolation, biological and chemical properties (studies on antiviral and antitumor antibiotics. 8). *J Antibiot (Tokyo)* **22**, 189-194 (1969).
80. Casinovi, C.G. *et al.* A new antibiotic produced by a strain of *Aspergillus flavipes*. *Tetrahedron Lett*, 3175-3178 (1968).
81. Wagenaar, M.M., Gibson, D.M. & Clardy, J. Akanthomycin, a new antibiotic pyridone from the entomopathogenic fungus *Akanthomyces gracilis*. *Org Lett* **4**, 671-673 (2002).
82. Teshima, Y. *et al.* Isolation and structural elucidation of pyridoxatin, a free radical scavenger of microbial origin. *J Antibiot (Tokyo)* **44**, 685-687 (1991).
83. Zhang, C. *et al.* Leporin B: a novel hexokinase II gene inducing agent from an unidentified fungus. *Bioorg Med Chem Lett* **13**, 1433-1435 (2003).
84. Hall, C.C., Watkins, J.D. & Georgopapadakou, N.H. Effects of elfamycins on elongation factor Tu from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 322-325 (1989).

85. Weber, T. *et al.* Molecular analysis of the kirromycin biosynthetic gene cluster revealed beta-alanine as precursor of the pyridone moiety. *Chem Biol* **15**, 175-188 (2008).
86. Riese, U., Ziegler, E. & Hamburger, M. Militarionone A induces differentiation in PC12 cells via MAP and Akt kinase signal transduction pathways. *FEBS Lett* **577**, 455-459 (2004).
87. El-Naggar, L.J. & Beal, J.L. Iridoids. A review. *J Nat Prod* **43**, 649-707 (1980).
88. Tundis, R., Loizzo, M.R., Menichini, F., Statti, G.A. & Menichini, F. Biological and pharmacological activities of iridoids: recent developments. *Mini Rev Med Chem* **8**, 399-420 (2008).
89. Dinda, B., Debnath, S. & Harigaya, Y. Naturally occurring iridoids. A review, part 1. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **55**, 159-222 (2007).
90. Hegnauer, R. *Chemotaxonomie der Pflanzen : eine Übersicht über die Verbreitung und die systematische Bedeutung der Pflanzenstoffe 7 Nachträge zu Band 1 und Band 2.* (Birkhäuser, Basel [u.a.]; 1986).
91. Duff, R.B. *et al.* Catalpol and Methylcatalpol: Naturally Occurring Glycosides in Plantago and Buddleia Species. *Biochem J* **96**, 1-5 (1965).
92. Lee, P. *et al.* Geniposide from Gardenia jasminoides attenuates neuronal cell death in oxygen and glucose deprivation-exposed rat hippocampal slice culture. *Biol Pharm Bull* **29**, 174-176 (2006).
93. Tian, Y.Y. *et al.* Catalpol protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in mesencephalic neuron-glia cultures. *Life Sci* **80**, 193-199 (2006).
94. Li, D.Q. *et al.* Catalpol modulates the expressions of Bcl-2 and Bax and attenuates apoptosis in gerbils after ischemic injury. *Brain Res* **1115**, 179-185 (2006).
95. Liu, J. *et al.* Catalpol increases hippocampal neuroplasticity and up-regulates PKC and BDNF in the aged rats. *Brain Res* **1123**, 68-79 (2006).
96. Yamazaki, M., Chiba, K. & Mohri, T. Neuritogenic effect of natural iridoid compounds on PC12h cells and its possible relation to signaling protein kinases. *Biol Pharm Bull* **19**, 791-795 (1996).
97. Kawata, Y., Hattori, M., Akao, T., Kobashi, K. & Namba, T. Formation of nitrogen-containing metabolites from geniposide and gardenoside by human intestinal bacteria. *Planta Med* **57**, 536-542 (1991).
98. Luo, J. *et al.* Synthesis of Stable Genipin Derivatives and Studies of Their Neuroprotective Activity in PC12 Cells. *Chem Med Chem* **7**, 1661-1668 (2012).

99. Kim, S.R. *et al.* Four new neuroprotective iridoid glycosides from *Scrophularia buergeriana* roots. *J Nat Prod* **65**, 1696-1699 (2002).
100. Li, P., Matsunaga, K., Yamakuni, T. & Ohizumi, Y. Potentiation of nerve growth factor-action by picosides I and II, natural iridoids, in PC12D cells. *Eur J Pharmacol* **406**, 203-208 (2000).
101. Suzuki, H., Yamazaki, M., Chiba, K., Uemori, Y. & Sawanishi, H. Neuritogenic activities of 1-alkyloxygenipins. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **58**, 168-171 (2010).
102. He, W., Huang, J., Sun, X. & Frontier, A.J. Total synthesis of (+/-)-merrilactone A. *J Am Chem Soc* **130**, 300-308 (2008).
103. Reina, M., Nold, M., Santana, O., Orihuela, J.C. & Gonzalez-Coloma, A. C-5-substituted antifeedant silphinene sesquiterpenes from *Senecio palmensis*. *J Nat Prod* **65**, 448-453 (2002).
104. Hornick, A. *et al.* Extracts and constituents of *Leontopodium alpinum* enhance cholinergic transmission: brain ACh increasing and memory improving properties. *Biochem Pharmacol* **76**, 236-248 (2008).
105. Irlapati, N.R. *et al.* Total synthesis of pyridovericin. *Tetrahedron* **60**, 9307-9317 (2004).
106. Node, M., Nishide, K., Fuji, K. & Fujita, E. Hard Acid and Soft Nucleophile System .2. Demethylation of Methyl Ethers of Alcohol and Phenol with an Aluminum Halide-Thiol System. *J Org Chem* **45**, 4275-4277 (1980).
107. Zimmermann, T.J. *et al.* Discovery of a potent and selective inhibitor for human carbonyl reductase 1 from propionate scanning applied to the macrolide zearalenone. *Bioorg Med Chem* **17**, 530-536 (2009).
108. Qu, W., Kung, M.P., Hou, C., Benedum, T.E. & Kung, H.F. Novel styrylpyridines as probes for SPECT imaging of amyloid plaques. *J Med Chem* **50**, 2157-2165 (2007).
109. Bursavich, M.G., West, C.W. & Rich, D.H. From peptides to non-peptide peptidomimetics: design and synthesis of new piperidine inhibitors of aspartic peptidases. *Org Lett* **3**, 2317-2320 (2001).
110. Biedler, J.L., Roffler-Tarlov, S., Schachner, M. & Freedman, L.S. Multiple neurotransmitter synthesis by human neuroblastoma cell lines and clones. *Cancer Res* **38**, 3751-3757 (1978).
111. Radio, N.M., Breier, J.M., Shafer, T.J. & Mundy, W.R. Assessment of chemical effects on neurite outgrowth in PC12 cells using high content screening. *Toxicol Sci* **105**, 106-118 (2008).

112. Loh, S.H., Francescut, L., Lingor, P., Bahr, M. & Nicotera, P. Identification of new kinase clusters required for neurite outgrowth and retraction by a loss-of-function RNA interference screen. *Cell Death Differ* **15**, 283-298 (2008).
113. Al-Ali, H., Schurer, S.C., Lemmon, V.P. & Bixby, J.L. Chemical interrogation of the neuronal kinome using a primary cell-based screening assay. *ACS Chem Biol* **8**, 1027-1036 (2013).
114. Christie, K.J., Turbic, A. & Turnley, A.M. Adult hippocampal neurogenesis, Rho kinase inhibition and enhancement of neuronal survival. *Neuroscience* **247**, 75-83 (2013).
115. Park, K.K. *et al.* Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway. *Science* **322**, 963-966 (2008).
116. Fischer, M. *et al.* P90 Ribosomal s6 kinase 2 negatively regulates axon growth in motoneurons. *Mol Cell Neurosci* **42**, 134-141 (2009).
117. Hur, E.M. & Zhou, F.Q. GSK3 signalling in neural development. *Nat Rev Neurosci* **11**, 539-551 (2010).
118. Cohen, P. & Goedert, M. GSK3 inhibitors: development and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* **3**, 479-487 (2004).
119. Orme, M.H., Giannini, A.L., Vivanco, M.D. & Kypta, R.M. Glycogen synthase kinase-3 and Axin function in a beta-catenin-independent pathway that regulates neurite outgrowth in neuroblastoma cells. *Mol Cell Neurosci* **24**, 673-686 (2003).
120. Facci, L., Stevens, D.A. & Skaper, S.D. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors protect central neurons against excitotoxicity. *Neuroreport* **14**, 1467-1470 (2003).
121. Pizarro, J.G. *et al.* Neuroprotective effects of SB-415286 on hydrogen peroxide-induced cell death in B65 rat neuroblastoma cells and neurons. *Int J Dev Neurosci* **26**, 269-276 (2008).
122. Takahashi, S. *et al.* Pyridovericin and pyridomacrolidin: novel metabolites from entomopathogenic fungi, *Beauveria bassiana*. *J Antibiot (Tokyo)* **51**, 596-598 (1998).
123. Crawford, T.D. *et al.* Discovery of Selective 4-Amino-pyridopyrimidine Inhibitors of MAP4K4 Using Fragment-Based Lead Identification and Optimization. *J Med Chem* **57**, 3484-3493 (2014).
124. Yao, Z. *et al.* A novel human STE20-related protein kinase, HGK, that specifically activates the c-Jun N-terminal kinase signaling pathway. *J Biol Chem* **274**, 2118-2125 (1999).

125. Kim, Y.J. & Lee, G. Candidate ALS therapeutics motor toward "in vitro clinical trials". *Cell Stem Cell* **12**, 633-634 (2013).
126. Manger, M. *et al.* Discovery of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase A (MptpA) inhibitors based on natural products and a fragment-based approach. *Chem Bio Chem* **6**, 1749-1753 (2005).
127. Takayama, H. *et al.* Discovery of inhibitors of the Wnt and Hedgehog signaling pathways through the catalytic enantioselective synthesis of an iridoid-inspired compound collection. *Angew Chem Int Ed Engl* **52**, 12404-12408 (2013).
128. Swinney, D.C. & Anthony, J. How were new medicines discovered? *Nat Rev Drug Discov* **10**, 507-519 (2011).
129. Osada, H. Introduction of new tools for chemical biology research on microbial metabolites. *Biosci Biotechnol Biochem* **74**, 1135-1140 (2010).
130. Koehn, F.E. & Carter, G.T. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* **4**, 206-220 (2005).
131. Rubin, L.L. & de Sauvage, F.J. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* **5**, 1026-1033 (2006).
132. Barker, N. & Clevers, H. Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* **5**, 997-1014 (2006).
133. Kiesslich, T. *et al.* Current status of therapeutic targeting of developmental signalling pathways in oncology. *Curr Pharm Biotechnol* **13**, 2184-2220 (2012).
134. Dodge, M.E. & Lum, L. Drugging the cancer stem cell compartment: lessons learned from the hedgehog and Wnt signal transduction pathways. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **51**, 289-310 (2011).
135. Verkaar, F. & Zaman, G.J. New avenues to target Wnt/beta-catenin signaling. *Drug Discov Today* **16**, 35-41 (2011).
136. Clevers, H. & Nusse, R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell* **149**, 1192-1205 (2012).
137. Niehrs, C. The complex world of WNT receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* **13**, 767-779 (2012).
138. Pasca di Magliano, M. & Hebrok, M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nat Rev Cancer* **3**, 903-911 (2003).
139. Jiang, J. & Hui, C.C. Hedgehog signaling in development and cancer. *Dev Cell* **15**, 801-812 (2008).

140. Seidensticker, M.J. & Behrens, J. Biochemical interactions in the wnt pathway. *Biochim Biophys Acta* **1495**, 168-182 (2000).
141. Briscoe, J. & Therond, P.P. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* **14**, 416-429 (2013).
142. Denef, N., Neubuser, D., Perez, L. & Cohen, S.M. Hedgehog induces opposite changes in turnover and subcellular localization of patched and smoothed. *Cell* **102**, 521-531 (2000).
143. Taipale, J., Cooper, M.K., Maiti, T. & Beachy, P.A. Patched acts catalytically to suppress the activity of Smoothed. *Nature* **418**, 892-897 (2002).
144. Ruiz i Altaba, A., Sanchez, P. & Dahmane, N. Gli and hedgehog in cancer: tumours, embryos and stem cells. *Nat Rev Cancer* **2**, 361-372 (2002).
145. Amakye, D., Jagani, Z. & Dorsch, M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Med* **19**, 1410-1422 (2013).
146. Pignot, G. *et al.* Hedgehog pathway activation in human transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* **106**, 1177-1186 (2012).
147. Li, S.H., Fu, J., Watkins, D.N., Srivastava, R.K. & Shankar, S. Sulforaphane regulates self-renewal of pancreatic cancer stem cells through the modulation of Sonic hedgehog-Gli pathway. *Mol Cell Biochem* **373**, 217-227 (2013).
148. Nakamura, M., Ogo, A., Yamura, M., Yamaguchi, Y. & Nakashima, H. Metformin suppresses sonic hedgehog expression in pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* **34**, 1765-1769 (2014).
149. Merchant, J.L. & Saqui-Salces, M. Inhibition of Hedgehog signaling in the gastrointestinal tract: targeting the cancer microenvironment. *Cancer Treat Rev* **40**, 12-21 (2014).
150. Huang, S.M. *et al.* Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling. *Nature* **461**, 614-620 (2009).
151. Wang, S. *et al.* Small-molecule modulation of Wnt signaling via modulating the Axin-LRP5/6 interaction. *Nat Chem Biol* **9**, 579-585 (2013).
152. Thorne, C.A. *et al.* Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1alpha. *Nat Chem Biol* **6**, 829-836 (2010).
153. Petrova, E., Rios-Esteves, J., Ouerfelli, O., Glickman, J.F. & Resh, M.D. Inhibitors of Hedgehog acyltransferase block Sonic Hedgehog signaling. *Nat Chem Biol* **9**, 247-249 (2013).

154. Park, S. *et al.* Hexachlorophene inhibits Wnt/beta-catenin pathway by promoting Siah-mediated beta-catenin degradation. *Mol Pharmacol* **70**, 960-966 (2006).
155. Lanier, M. *et al.* Wnt inhibition correlates with human embryonic stem cell cardiomyogenesis: a structure-activity relationship study based on inhibitors for the Wnt response. *J Med Chem* **55**, 697-708 (2012).
156. Beloti, M.M., Bellesini, L.S. & Rosa, A.L. Purmorphamine enhances osteogenic activity of human osteoblasts derived from bone marrow mesenchymal cells. *Cell Biol Int* **29**, 537-541 (2005).
157. Ziegler, S., Pries, V., Hedberg, C. & Waldmann, H. Target Identification for Small Bioactive Molecules: Finding the Needle in the Haystack. *Angew Chem Int Ed Engl* **52**, 2744-2792 (2013).
158. Potter, R.G. & Hughes, T.S. Synthesis of heterosubstituted hexaarylbenzenes via asymmetric carbonylative couplings of benzyl halides. *Org Lett* **9**, 1187-1190 (2007).
159. Basu, S. *et al.* Biology-oriented synthesis of a natural-product inspired oxepane collection yields a small-molecule activator of the Wnt-pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 6805-6810 (2011).
160. Knoth, T. *et al.* The Ras pathway modulator melophlin A targets dynamins. *Angew Chem Int Ed Engl* **48**, 7240-7245 (2009).
161. Ong, S.E. *et al.* Stable isotope labeling by amino acids in cell culture, SILAC, as a simple and accurate approach to expression proteomics. *Mol Cell Proteomics* **1**, 376-386 (2002).
162. Luo, W. *et al.* Protein phosphatase 1 regulates assembly and function of the beta-catenin degradation complex. *EMBO J* **26**, 1511-1521 (2007).
163. Bellizzi, J.J., 3rd *et al.* The crystal structure of palmitoyl protein thioesterase 1 and the molecular basis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 4573-4578 (2000).
164. Willert, K. *et al.* Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature* **423**, 448-452 (2003).
165. Taylor, F.R. *et al.* Enhanced potency of human Sonic hedgehog by hydrophobic modification. *Biochemistry* **40**, 4359-4371 (2001).
166. Pepinsky, R.B. *et al.* Identification of a palmitic acid-modified form of human Sonic hedgehog. *J Biol Chem* **273**, 14037-14045 (1998).
167. Franch-Marro, X., Wendler, F., Griffith, J., Maurice, M.M. & Vincent, J.P. In vivo role of lipid adducts on Wntless. *J Cell Sci* **121**, 1587-1592 (2008).

168. van Diggelen, O.P. *et al.* A rapid fluorogenic palmitoyl-protein thioesterase assay: pre- and postnatal diagnosis of INCL. *Mol Genet Metab* **66**, 240-244 (1999).
169. Hazra, S., Szewczak, A., Ort, S., Konrad, M. & Lavie, A. Post-translational phosphorylation of serine 74 of human deoxycytidine kinase favors the enzyme adopting the open conformation making it competent for nucleoside binding and release. *Biochemistry* **50**, 2870-2880 (2011).
170. Yang, C. *et al.* Deoxycytidine kinase regulates the G2/M checkpoint through interaction with cyclin-dependent kinase 1 in response to DNA damage. *Nucleic Acids Res* **40**, 9621-9632 (2012).
171. Toy, G. *et al.* Requirement for deoxycytidine kinase in T and B lymphocyte development. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 5551-5556 (2010).
172. Ford-Hutchinson, A.W., Gresser, M. & Young, R.N. 5-Lipoxygenase. *Annu Rev Biochem* **63**, 383-417 (1994).
173. Radmark, O., Werz, O., Steinhilber, D. & Samuelsson, B. 5-Lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity. *Trends Biochem Sci* **32**, 332-341 (2007).
174. Qiao, L. *et al.* Selected eicosanoids increase the proliferation rate of human colon carcinoma cell lines and mouse colonocytes in vivo. *Biochim Biophys Acta* **1258**, 215-223 (1995).
175. Bortuzzo, C. *et al.* The effect of leukotrienes B and selected HETEs on the proliferation of colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta* **1300**, 240-246 (1996).
176. Avis, I. *et al.* Five-lipoxygenase inhibitors can mediate apoptosis in human breast cancer cell lines through complex eicosanoid interactions. *FASEB J* **15**, 2007-2009 (2001).
177. Ding, X.Z., Tong, W.G. & Adrian, T.E. Multiple signal pathways are involved in the mitogenic effect of 5(S)-HETE in human pancreatic cancer. *Oncology* **65**, 285-294 (2003).
178. Tong, W.G., Ding, X.Z., Talamonti, M.S., Bell, R.H. & Adrian, T.E. LTB4 stimulates growth of human pancreatic cancer cells via MAPK and PI-3 kinase pathways. *Biochem Biophys Res Commun* **335**, 949-956 (2005).
179. Salim, T., Sand-Dejmek, J. & Sjolander, A. The inflammatory mediator leukotriene D(4) induces subcellular beta-catenin translocation and migration of colon cancer cells. *Exp Cell Res* **321**, 255-266 (2014).

180. Mezhybovska, M., Wikstrom, K., Ohd, J.F. & Sjolander, A. The inflammatory mediator leukotriene D4 induces beta-catenin signaling and its association with antiapoptotic Bcl-2 in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* **281**, 6776-6784 (2006).
181. Hieke, M. *et al.* SAR-study on a new class of imidazo[1,2-a]pyridine-based inhibitors of 5-lipoxygenase. *Bioorg Med Chem Lett* **22**, 1969-1975 (2012).
182. Chen, Y., Hu, Y., Zhang, H., Peng, C. & Li, S. Loss of the Alox5 gene impairs leukemia stem cells and prevents chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* **41**, 783-792 (2009).
183. Chen, Y. *et al.* A tumor suppressor function of the Msr1 gene in leukemia stem cells of chronic myeloid leukemia. *Blood* **118**, 390-400 (2011).
184. Bijlsma, M.F., Borensztajn, K.S., Roelink, H., Peppelenbosch, M.P. & Spek, C.A. Sonic hedgehog induces transcription-independent cytoskeletal rearrangement and migration regulated by arachidonate metabolites. *Cell Signal* **19**, 2596-2604 (2007).
185. Wu, X., Walker, J., Zhang, J., Ding, S. & Schultz, P.G. Purmorphamine induces osteogenesis by activation of the hedgehog signaling pathway. *Chem Biol* **11**, 1229-1238 (2004).
186. Horrillo, R. *et al.* Comparative protection against liver inflammation and fibrosis by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor and a nonredox-type 5-lipoxygenase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* **323**, 778-786 (2007).
187. Alvarez-Medina, R., Cayuso, J., Okubo, T., Takada, S. & Marti, E. Wnt canonical pathway restricts graded Shh/Gli patterning activity through the regulation of Gli3 expression. *Development* **135**, 237-247 (2008).
188. Watt, F.M. Unexpected Hedgehog-Wnt interactions in epithelial differentiation. *Trends Mol Med* **10**, 577-580 (2004).
189. Koo, C.Y., Muir, K.W. & Lam, E.W. FOXM1: From cancer initiation to progression and treatment. *Biochim Biophys Acta* **1819**, 28-37 (2012).
190. Lin, M. *et al.* Nuclear accumulation of glioma-associated oncogene 2 protein and enhanced expression of forkhead-box transcription factor M1 protein in human hepatocellular carcinoma. *Histol Histopathol* **25**, 1269-1275 (2010).
191. Laurendeau, I. *et al.* Gene expression profiling of the hedgehog signaling pathway in human meningiomas. *Mol Med* **16**, 262-270 (2010).
192. Gialmanidis, I.P. *et al.* Overexpression of hedgehog pathway molecules and FOXM1 in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* **66**, 64-74 (2009).

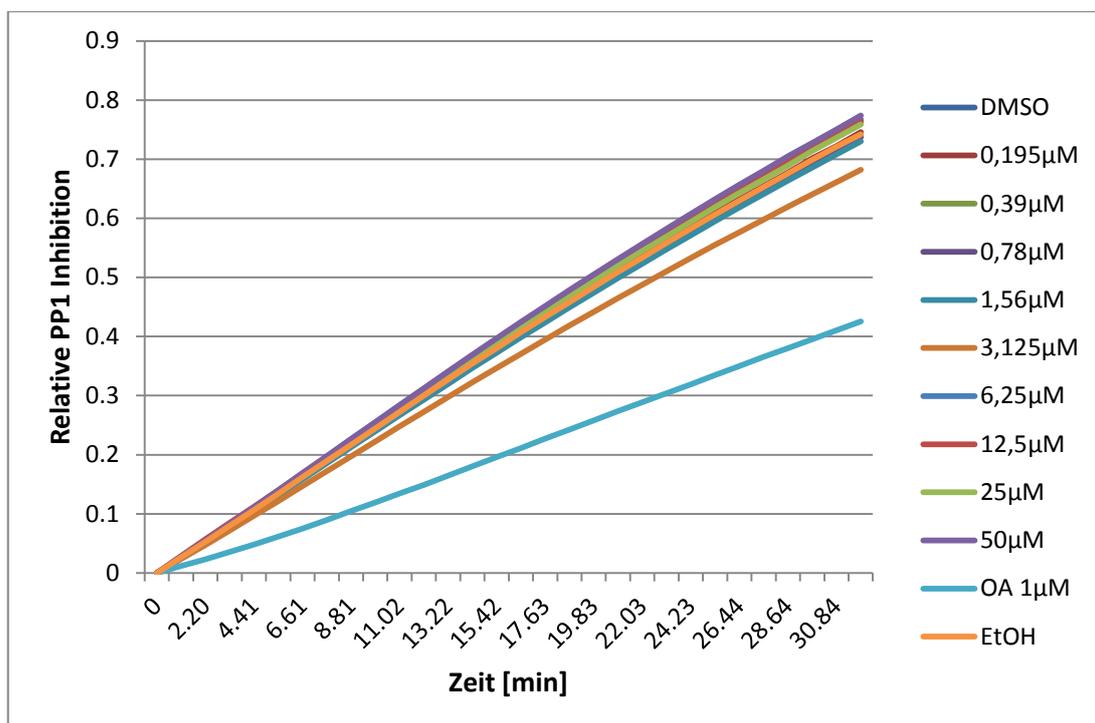
193. Zhang, N. *et al.* FoxM1 promotes beta-catenin nuclear localization and controls Wnt target-gene expression and glioma tumorigenesis. *Cancer Cell* **20**, 427-442 (2011).
194. Kaur, N. *et al.* Wnt3a mediated activation of Wnt/beta-catenin signaling promotes tumor progression in glioblastoma. *Mol Cell Neurosci* **54**, 44-57 (2013).
195. Bowman, A. & Nusse, R. Location, location, location: FoxM1 mediates beta-catenin nuclear translocation and promotes glioma tumorigenesis. *Cancer Cell* **20**, 415-416 (2011).
196. Bhat, U.G., Halasi, M. & Gartel, A.L. FoxM1 Is a General Target for Proteasome Inhibitors. *Plos One* **4** (2009).
197. Steinhilber, D. *et al.* 5-lipoxygenase: underappreciated role of a pro-inflammatory enzyme in tumorigenesis. *Front Pharmacol* **1**, 143 (2010).
198. Fischer, A.S. *et al.* 5-Lipoxygenase inhibitors induce potent anti-proliferative and cytotoxic effects in human tumour cells independently of suppression of 5-lipoxygenase activity. *Br J Pharmacol* **161**, 936-949 (2010).
199. Wang, Z. *et al.* Forkhead box M1 transcription factor: a novel target for cancer therapy. *Cancer Treat Rev* **36**, 151-156 (2010).
200. Adami, G.R. & Ye, H. Future roles for FoxM1 inhibitors in cancer treatments. *Future Oncol* **3**, 1-3 (2007).
201. Fischman, C.J., Adler, S. & Hofferberth, J.E. Divergent diastereoselective synthesis of iridomyrmecin, isoiridomyrmecin, teucrimulactone, and dolicholactone from citronellol. *J Org Chem* **78**, 7318-7323 (2013).
202. Lee, S., Paek, S.M., Yun, H., Kim, N.J. & Suh, Y.G. Enantioselective total synthesis of a natural iridoid. *Org Lett* **13**, 3344-3347 (2011).
203. Jones, R.A. & Krische, M.J. Asymmetric total synthesis of the iridoid beta-glucoside (+)-geniposide via phosphine organocatalysis. *Org Lett* **11**, 1849-1851 (2009).
204. Marco-Contelles, J. & Ruiz-Caro, J. Iridoids from Carbohydrates via Pauson-Khand Reaction: Synthesis of Advanced Highly Oxygenated Cyclopentane-Annulated Pyranosides from D-Glucal Derivatives. *J Org Chem* **64**, 8302-8310 (1999).
205. Amaral Pde, A. *et al.* Antinociceptive effects of some synthetic delta-valerolactones. *J Pharm Pharm Sci* **8**, 69-75 (2005).
206. White, J.D., Takabe, K. & Prisbylla, M.P. Stereoselective synthesis of trisporic acids A and B, their methyl esters, and trisporols A and B, hormones and prohormones of mucoraceous fungi. *J Org Chem* **50**, 5233-5244 (1985).

207. Huddleston, R.R. & Krische, M.J. Enolate generation under hydrogenation conditions: catalytic aldol cycloreduction of keto-enones. *Org Lett* **5**, 1143-1146 (2003).
208. Deschamp, J. & Riant, O. Efficient construction of polycyclic derivatives via a highly selective CuI-catalyzed domino reductive-aldol cyclization. *Org Lett* **11**, 1217-1220 (2009).
209. Molander, G.A. & Kenny, C. Lanthanides in organic synthesis. 9. Samarium diiodide promoted intramolecular pinacolic coupling reactions. *J Org Chem* **53**, 2132-2134 (1988).
210. Nicolaou, K.C., Ellery, S.P. & Chen, J.S. Samarium diiodide mediated reactions in total synthesis. *Angew Chem Int Ed Engl* **48**, 7140-7165 (2009).
211. Edmonds, D.J., Johnston, D. & Procter, D.J. Samarium(II)-iodide-mediated cyclizations in natural product synthesis. *Chem Rev* **104**, 3371-3404 (2004).
212. Molander, G.A., Le Huerou, Y. & Brown, G.A. Sequenced reactions with samarium(II) iodide. Sequential intramolecular Barbier cyclization/Grob fragmentation for the synthesis of medium-sized carbocycles. *J Org Chem* **66**, 4511-4516 (2001).
213. Kawato, Y., Takahashi, N., Kumagai, N. & Shibasaki, M. Catalytic asymmetric conjugate addition of alpha-cyanoketones for the construction of a quaternary stereogenic center. *Org Lett* **12**, 1484-1487 (2010).
214. Pashkovskii, F.S., Shchukina, E.M., Gribovskii, M.G. & Lakhvich, F.A. Heterocyclic analogs of prostaglandines: IV. Synthesis of 3,7-interphenylene 3,10(11)-dioxo-13-azaprostanooids and 9-oxa-7-azaprostanooids based on tetronic acid and aromatic aldehydes. *Russ J Org Chem* **44**, 657-670 (2008).
215. Pashkovskii, F.S., Shchukina, E.M. & Lakhvich, F.A. Chemoselective reduction of 3-arylmethylenetetrahydrofuran-2,4-diones with triethylsilane and sodium cyanotrihydridoborate in acid media. *Russ J Org Chem* **45**, 858-862 (2009).
216. Dakas, P.Y. *et al.* Discovery of neuritogenic compound classes inspired by natural products. *Angew Chem Int Ed Engl* **52**, 9576-9581 (2013).
217. Gottlieb, H.E., Kotlyar, V. & Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J Org Chem* **62**, 7512-7515 (1997).

# 8 Anhang

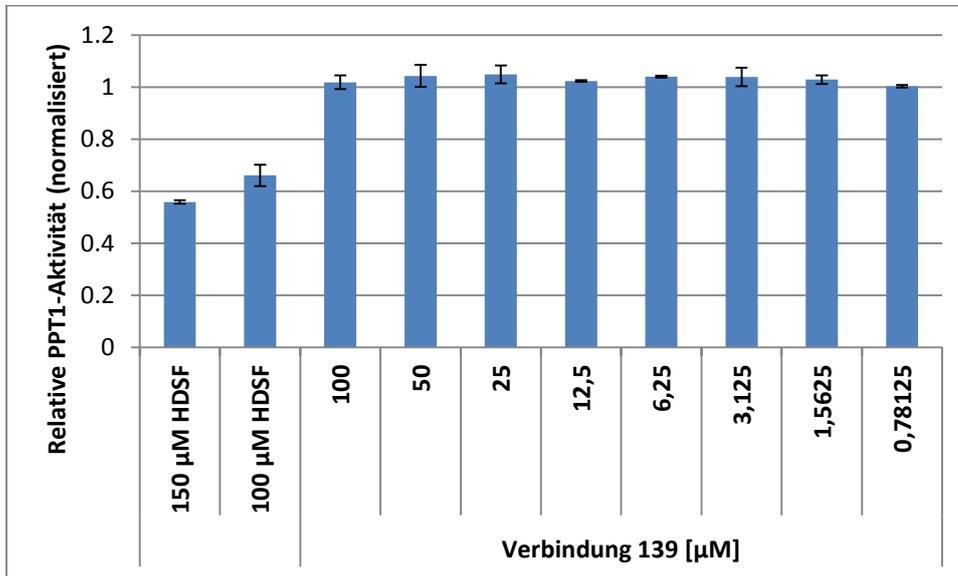
## 8.1 Biologische Daten zu Kap. 4.1.3

### 8.1.1 Untersuchung der Inhibition von Proteinphosphatase 1 (PP1)



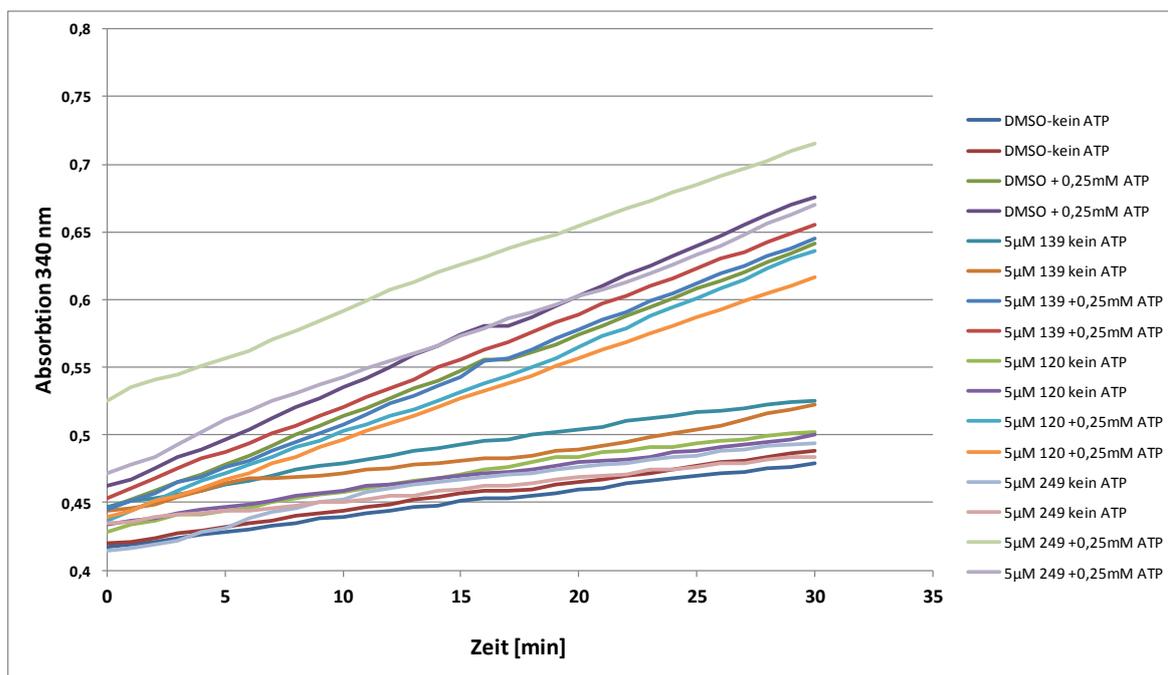
**Abb. 8.1: Untersuchung der PP1-Inhibition durch Verbindung 139 *in vitro* bei verschiedenen Konzentrationen.** Der Test basiert auf einer PP1-vermittelten Spaltung von *p*-Nitrophenylphosphat mit anschließender Detektion von *p*-Nitrophenol bei einer Wellenlänge von 405 nm. Als Positivkontrolle wurde Okadainsäure (OA) verwendet, als Negativkontrolle diente Ethanol (EtOH).

### 8.1.2 Untersuchung der Inhibition von Palmitoyl-Proteinhoesterase 1 (PPT1)



**Abb. 8.2:** Untersuchung der PPT1-Inhibition durch Verbindung 139 bei verschiedenen Konzentrationen. Der Test wurde in U2OS-Zellysat durchgeführt und basiert auf der Spaltung von 4-Methylumbelliferyl-6-thiopalmitat- $\beta$ -D-glucopyranosid und nachfolgender Fluoreszenzdetektion von 4-Methylumbelliferon.<sup>168</sup> Als Positivkontrolle wurde Hexadecylsulfonylfluorid (HDSF) verwendet.

### 8.1.3 Untersuchung der Inhibition von Deoxycytidinkinase (DCK)

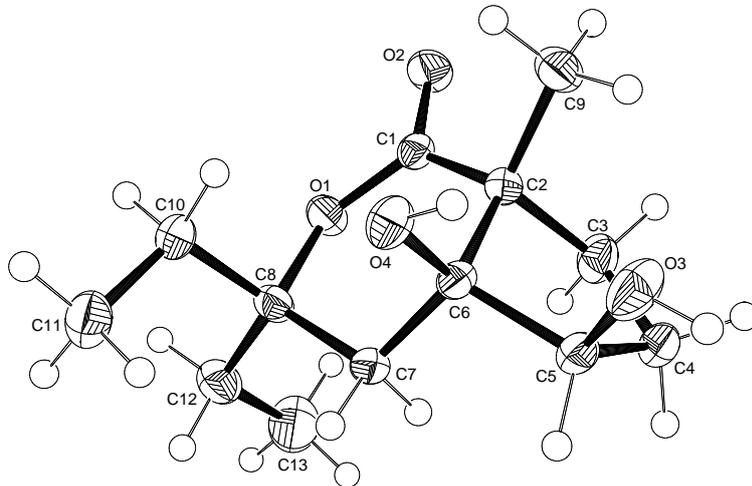


	DMSO, 1%		Verb. 139, 5 µM		Verb. 120, 5 µM		Verb. 249, 5 µM	
Rate nach Hintergrund Subtraktion, mAU/min	4,382	5,138	4,136	4,438	4,067	3,852	3,665	4,698
Rate mAU/min, Durchschnitt	<b>4,760</b>		<b>4,287</b>		<b>3,959</b>		<b>4,181</b>	
Rate, SA	0,535		0,213		0,152		0,730	
<b>Inhibition (Restaktivität)</b>	<b>100%</b>		<b>90%</b>		<b>83%</b>		<b>88%</b>	

**Abb. 8.3: Untersuchung der DCK-Inhibition durch die Verbindungen 139, 120 und 249 bei einer Substanzkonzentration von 5 µM.** Die Daten wurden von der Firma *NovoCIB* (Lyon, Frankreich) basierend auf einem firmeninternen Protokoll bestimmt. Für die Messungen wurde rekombinante humane DCK verwendet und Inosin diente als Substrat.

## 8.2 Kristallographische Daten

### 8.2.1 Kristallographische Daten der Verbindung 269



Empirische Formel	$C_{13} H_{22} O_4$	
Molekulargewicht	242.31	
Temperatur	173(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$ (14)	
Gitterkonstanten	$a = 8.8789(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 11.4732(7)$ Å	$\beta = 90.436(5)^\circ$ .
	$c = 12.3178(7)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1254.77(13)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Berechnete Dichte	1.283 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.093 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	528	
Kristallgröße	0.40 x 0.20 x 0.20 mm <sup>3</sup>	
$\theta$ -Grenzen für Datensammlung	2.43 to 26.00°.	
Indexbereich	$-10 \leq h \leq 10, -14 \leq k \leq 14, -15 \leq l \leq 15$	
Gemessene Reflexe	12499	
Unabhängige Reflexe	2459 [R(int) = 0.0367]	
Vollständigkeit für $\theta = 26.00^\circ$	100.0 %	
Max. und min. Transmission	0.9815 and 0.9636	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	

Daten / Einschränkungen / Parameter	2459 / 0 / 165
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.007
R [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0930
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0594, wR2 = 0.0968
Restelektronendichte	0.251 and -0.172 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung 269; U(Äq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U<sub>ij</sub>-Tensors

	x	y	z	U(Äq.)
C(1)	638(2)	2014(1)	5377(1)	21(1)
C(2)	-545(2)	2348(1)	4549(1)	20(1)
C(3)	-1127(2)	1210(1)	4011(1)	30(1)
C(4)	-1720(2)	1558(1)	2884(1)	27(1)
C(5)	-1106(2)	2774(1)	2643(1)	24(1)
C(6)	43(2)	3037(1)	3555(1)	20(1)
C(7)	1585(2)	2580(1)	3241(1)	22(1)
C(8)	2732(2)	2549(1)	4163(1)	23(1)
C(9)	-1808(2)	2995(2)	5134(1)	31(1)
C(10)	3182(2)	3750(1)	4598(1)	28(1)
C(11)	3989(2)	4513(2)	3782(1)	33(1)
C(12)	4128(2)	1845(2)	3890(1)	32(1)
C(13)	3901(2)	570(2)	3678(2)	48(1)
O(1)	2087(1)	1944(1)	5110(1)	26(1)
O(2)	320(1)	1720(1)	6292(1)	31(1)
O(3)	-2220(1)	3659(1)	2689(1)	36(1)
O(4)	153(1)	4252(1)	3749(1)	27(1)

Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung 269

C(1)-O(2)	1.2114(17)
C(1)-O(1)	1.3331(16)
C(1)-C(2)	1.508(2)
C(2)-C(9)	1.530(2)

---

C(2)-C(3)	1.551(2)
C(2)-C(6)	1.551(2)
C(3)-C(4)	1.533(2)
C(4)-C(5)	1.528(2)
C(5)-O(3)	1.4196(18)
C(5)-C(6)	1.542(2)
C(6)-O(4)	1.4176(18)
C(6)-C(7)	1.5192(19)
C(7)-C(8)	1.521(2)
C(8)-O(1)	1.4766(17)
C(8)-C(12)	1.519(2)
C(8)-C(10)	1.530(2)
C(10)-C(11)	1.517(2)
C(12)-C(13)	1.499(2)
O(2)-C(1)-O(1)	116.43(13)
O(2)-C(1)-C(2)	122.29(13)
O(1)-C(1)-C(2)	121.09(12)
C(1)-C(2)-C(9)	108.29(12)
C(1)-C(2)-C(3)	107.67(12)
C(9)-C(2)-C(3)	111.52(12)
C(1)-C(2)-C(6)	115.29(12)
C(9)-C(2)-C(6)	112.09(13)
C(3)-C(2)-C(6)	101.80(11)
C(4)-C(3)-C(2)	106.20(12)
C(5)-C(4)-C(3)	107.06(12)
O(3)-C(5)-C(4)	113.35(12)
O(3)-C(5)-C(6)	106.69(12)
C(4)-C(5)-C(6)	105.78(12)
O(4)-C(6)-C(7)	108.76(11)
O(4)-C(6)-C(5)	111.10(12)
C(7)-C(6)-C(5)	109.82(11)
O(4)-C(6)-C(2)	113.06(11)
C(7)-C(6)-C(2)	109.50(12)
C(5)-C(6)-C(2)	104.52(12)
C(6)-C(7)-C(8)	114.68(12)
O(1)-C(8)-C(12)	104.33(12)
O(1)-C(8)-C(7)	109.83(11)
C(12)-C(8)-C(7)	112.93(13)

O(1)-C(8)-C(10)	104.40(12)
C(12)-C(8)-C(10)	110.18(12)
C(7)-C(8)-C(10)	114.35(13)
C(11)-C(10)-C(8)	114.30(13)
C(13)-C(12)-C(8)	116.67(14)
C(1)-O(1)-C(8)	123.23(11)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA} \times 10^3$ ) für Verbindung 269; der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	23(1)	19(1)	20(1)	-2(1)	1(1)	-3(1)
C(2)	19(1)	23(1)	18(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(3)	30(1)	26(1)	32(1)	0(1)	-3(1)	-9(1)
C(4)	25(1)	30(1)	26(1)	-7(1)	-3(1)	-2(1)
C(5)	22(1)	29(1)	19(1)	-4(1)	-3(1)	1(1)
C(6)	22(1)	20(1)	18(1)	-3(1)	-1(1)	-2(1)
C(7)	23(1)	25(1)	18(1)	-2(1)	3(1)	-4(1)
C(8)	21(1)	31(1)	18(1)	3(1)	3(1)	-2(1)
C(9)	23(1)	44(1)	26(1)	0(1)	3(1)	4(1)
C(10)	22(1)	37(1)	24(1)	-4(1)	-4(1)	-4(1)
C(11)	31(1)	34(1)	34(1)	1(1)	-5(1)	-6(1)
C(12)	24(1)	40(1)	33(1)	-1(1)	4(1)	2(1)
C(13)	38(1)	43(1)	63(1)	-15(1)	1(1)	5(1)
O(1)	20(1)	38(1)	20(1)	5(1)	0(1)	1(1)
O(2)	29(1)	44(1)	18(1)	6(1)	1(1)	-1(1)
O(3)	36(1)	35(1)	36(1)	-9(1)	-17(1)	10(1)
O(4)	30(1)	20(1)	31(1)	-2(1)	-4(1)	-3(1)

---

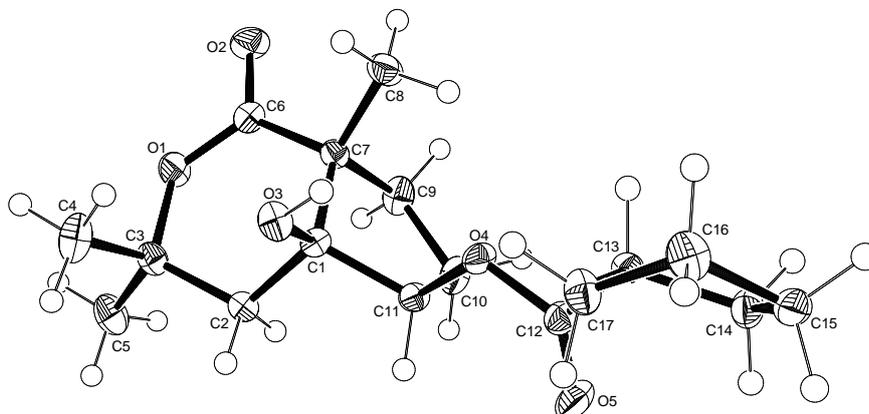
Wasserstoffkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
Verbindung 269

---

	x	y	z	U( $\text{\AA}^2$ )
H(3A)	-300	636	3946	35
H(3B)	-1942	862	4448	35
H(4A)	-1371	995	2331	32
H(4B)	-2835	1566	2877	32
H(5)	-600	2783	1920	28
H(7A)	1986	3074	2651	26
H(7B)	1466	1781	2949	26
H(9A)	-2218	2497	5706	47
H(9B)	-2608	3191	4613	47
H(9C)	-1406	3713	5457	47
H(10A)	2264	4160	4841	33
H(10B)	3845	3643	5240	33
H(11A)	4961	4162	3602	50
H(11B)	4153	5289	4095	50
H(11C)	3372	4582	3122	50
H(12A)	4594	2195	3239	38
H(12B)	4857	1928	4497	38
H(13A)	3366	218	4289	72
H(13B)	4882	191	3596	72
H(13C)	3307	468	3011	72
H(30)	-2840(20)	3519(19)	2227(18)	63(8)
H(40)	-730(30)	4510(20)	3581(19)	85(9)

---

## 8.2.2 Kristallographische Daten der Verbindung 276



Empirische Formel	$C_{17} H_{26} O_5$	
Molekulargewicht	310.38	
Temperatur	173(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$ (14)	
Gitterkonstanten	$a = 10.8737(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 11.5374(7)$ Å	$\beta = 91.379(7)^\circ$ .
	$c = 12.6318(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1584.25(19)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Berechnete Dichte	1.301 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.094 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	672	
Kristallgröße	0.40 x 0.40 x 0.30 mm <sup>3</sup>	
$\theta$ -Grenzen für Datensammlung	2.39 to 27.00°.	
Indexbereich	$-11 \leq h \leq 13, -14 \leq k \leq 14, -16 \leq l \leq 16$	
Gemessene Reflexe	11788	
Unabhängige Reflexe	3431 [R(int) = 0.0352]	
Vollständigkeit für $\theta = 27.00^\circ$	99.1 %	
Max. und min. Transmission	0.9722 and 0.9632	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter	3431 / 0 / 203	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.004	
R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0379, wR2 = 0.0715	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0600, wR2 = 0.0739	

Restelektronendichte

0.231 and -0.220 e.Å<sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung 276;  $U(\text{Å}^2)$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors

	x	y	z	$U(\text{Å}^2)$
C(1)	9603(1)	4435(1)	2978(1)	16(1)
C(2)	10148(1)	3568(1)	3767(1)	17(1)
C(3)	9255(1)	2686(1)	4196(1)	20(1)
C(4)	8380(1)	3174(1)	4995(1)	33(1)
C(5)	9955(1)	1658(1)	4657(1)	30(1)
C(6)	8220(1)	2710(1)	2419(1)	19(1)
C(7)	8927(1)	3770(1)	2071(1)	17(1)
C(8)	8062(1)	4551(1)	1420(1)	26(1)
C(9)	10006(1)	3344(1)	1394(1)	25(1)
C(10)	11052(1)	4229(1)	1543(1)	25(1)
C(11)	10683(1)	5031(1)	2439(1)	17(1)
C(12)	11109(1)	6944(1)	1836(1)	20(1)
C(13)	10518(1)	8051(1)	1466(1)	17(1)
C(14)	11357(1)	8856(1)	847(1)	22(1)
C(15)	10961(1)	10099(1)	1141(1)	22(1)
C(16)	9880(1)	9960(1)	1876(1)	26(1)
C(17)	10117(1)	8790(1)	2402(1)	25(1)
O(1)	8483(1)	2188(1)	3338(1)	24(1)
O(2)	7445(1)	2262(1)	1851(1)	29(1)
O(3)	8856(1)	5195(1)	3556(1)	21(1)
O(4)	10250(1)	6137(1)	2032(1)	21(1)
O(5)	12192(1)	6783(1)	1985(1)	33(1)

Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung 276

---

C(1)-O(3)	1.4112(15)
C(1)-C(2)	1.5221(16)
C(1)-C(11)	1.5351(18)
C(1)-C(7)	1.5496(16)
C(2)-C(3)	1.5163(18)
C(3)-O(1)	1.4712(14)
C(3)-C(4)	1.512(2)
C(3)-C(5)	1.5175(17)
C(6)-O(2)	1.2094(14)
C(6)-O(1)	1.3331(15)
C(6)-C(7)	1.5152(17)
C(7)-C(8)	1.5277(16)
C(7)-C(9)	1.5487(19)
C(9)-C(10)	1.5362(18)
C(10)-C(11)	1.5218(19)
C(11)-O(4)	1.4502(14)
C(12)-O(5)	1.2027(15)
C(12)-O(4)	1.3462(15)
C(12)-C(13)	1.4985(17)
C(13)-C(14)	1.5301(18)
C(13)-C(17)	1.5304(18)
C(14)-C(15)	1.5445(18)
C(15)-C(16)	1.525(2)
C(16)-C(17)	1.5239(18)
O(3)-C(1)-C(2)	106.81(10)
O(3)-C(1)-C(11)	114.06(10)
C(2)-C(1)-C(11)	107.13(10)
O(3)-C(1)-C(7)	114.94(10)
C(2)-C(1)-C(7)	109.24(9)
C(11)-C(1)-C(7)	104.40(10)
C(3)-C(2)-C(1)	115.63(11)
O(1)-C(3)-C(4)	106.27(11)
O(1)-C(3)-C(2)	110.92(10)
C(4)-C(3)-C(2)	114.04(11)
O(1)-C(3)-C(5)	104.43(10)
C(4)-C(3)-C(5)	110.72(12)

C(2)-C(3)-C(5)	109.98(11)
O(2)-C(6)-O(1)	117.09(12)
O(2)-C(6)-C(7)	121.60(11)
O(1)-C(6)-C(7)	121.17(11)
C(6)-C(7)-C(8)	108.79(10)
C(6)-C(7)-C(9)	107.54(10)
C(8)-C(7)-C(9)	110.80(11)
C(6)-C(7)-C(1)	114.81(10)
C(8)-C(7)-C(1)	112.37(10)
C(9)-C(7)-C(1)	102.27(10)
C(10)-C(9)-C(7)	106.86(10)
C(11)-C(10)-C(9)	106.76(12)
O(4)-C(11)-C(10)	111.13(10)
O(4)-C(11)-C(1)	107.80(10)
C(10)-C(11)-C(1)	105.96(10)
O(5)-C(12)-O(4)	123.06(12)
O(5)-C(12)-C(13)	126.24(12)
O(4)-C(12)-C(13)	110.64(11)
C(12)-C(13)-C(14)	114.87(11)
C(12)-C(13)-C(17)	111.20(10)
C(14)-C(13)-C(17)	103.91(10)
C(13)-C(14)-C(15)	105.56(11)
C(16)-C(15)-C(14)	105.81(10)
C(17)-C(16)-C(15)	103.50(11)
C(16)-C(17)-C(13)	101.84(10)
C(6)-O(1)-C(3)	124.91(10)
C(12)-O(4)-C(11)	116.94(10)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA} \times 10^3$ ) für Verbindung 276; der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	16(1)	12(1)	19(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
C(2)	19(1)	16(1)	17(1)	-1(1)	0(1)	2(1)
C(3)	27(1)	17(1)	17(1)	-1(1)	0(1)	0(1)

Anhang

C(4)	39(1)	28(1)	32(1)	1(1)	15(1)	-2(1)
C(5)	42(1)	23(1)	26(1)	6(1)	-1(1)	4(1)
C(6)	19(1)	15(1)	23(1)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(7)	20(1)	15(1)	16(1)	-1(1)	-1(1)	-1(1)
C(8)	28(1)	23(1)	25(1)	4(1)	-9(1)	-6(1)
C(9)	32(1)	22(1)	23(1)	-5(1)	7(1)	-3(1)
C(10)	26(1)	23(1)	27(1)	1(1)	8(1)	-1(1)
C(11)	16(1)	13(1)	23(1)	4(1)	-2(1)	1(1)
C(12)	21(1)	18(1)	20(1)	0(1)	1(1)	-3(1)
C(13)	16(1)	16(1)	18(1)	2(1)	-2(1)	-1(1)
C(14)	20(1)	20(1)	24(1)	6(1)	3(1)	1(1)
C(15)	22(1)	17(1)	25(1)	2(1)	-3(1)	-3(1)
C(16)	33(1)	19(1)	26(1)	0(1)	3(1)	4(1)
C(17)	28(1)	25(1)	22(1)	4(1)	5(1)	4(1)
O(1)	32(1)	16(1)	25(1)	4(1)	-3(1)	-7(1)
O(2)	29(1)	22(1)	36(1)	-1(1)	-8(1)	-10(1)
O(3)	26(1)	14(1)	21(1)	-1(1)	3(1)	7(1)
O(4)	18(1)	14(1)	31(1)	5(1)	-3(1)	-2(1)
O(5)	16(1)	27(1)	56(1)	17(1)	-1(1)	-2(1)

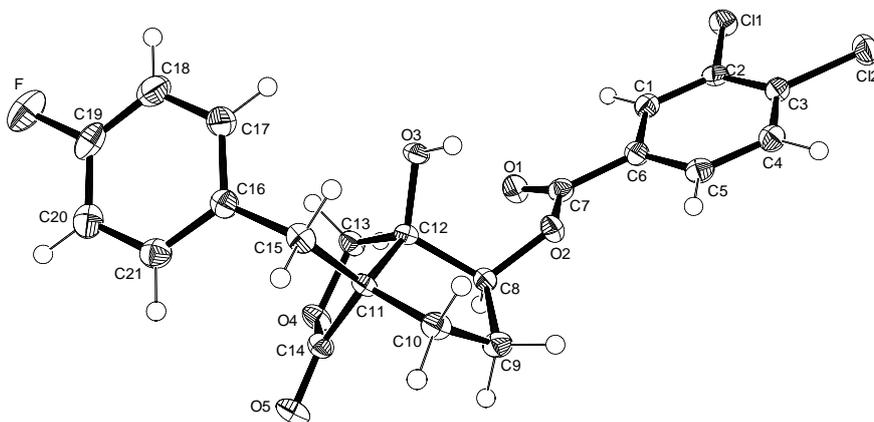
Wasserstoffkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für

Verbindung 276

	x	y	z	U( $\text{\AA}^2$ )
H(2A)	10822	3146	3421	21
H(2B)	10516	4003	4371	21
H(4A)	7910	3814	4673	49
H(4B)	8849	3460	5613	49
H(4C)	7812	2565	5216	49
H(5A)	9371	1073	4897	45
H(5B)	10472	1915	5258	45
H(5C)	10475	1322	4113	45
H(8A)	7690	4104	835	38
H(8B)	8527	5202	1135	38

H(8C)	7413	4846	1873	38
H(9A)	10282	2567	1631	31
H(9B)	9747	3297	638	31
H(10A)	11834	3830	1728	30
H(10B)	11163	4677	884	30
H(11)	11387	5144	2953	21
H(13)	9778	7860	1014	20
H(14A)	11251	8724	76	26
H(14B)	12230	8723	1052	26
H(15A)	11646	10516	1504	26
H(15B)	10710	10538	498	26
H(16A)	9867	10590	2407	31
H(16B)	9088	9958	1471	31
H(17A)	9362	8478	2720	30
H(17B)	10776	8844	2955	30
H(3)	8644	5757	3171	31

### 8.2.3 Kristallographische Daten der Verbindung 320



Empirische Formel	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F O <sub>5</sub>
Molekulargewicht	439.25
Temperatur	173(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Triklin

Raumgruppe	P-1	
Gitterkonstanten	a = 6.6638(3) Å	$\alpha = 83.956(4)^\circ$ .
	b = 6.7128(4) Å	$\beta = 87.265(4)^\circ$ .
	c = 23.7243(11) Å	$\gamma = 61.768(5)^\circ$ .
Volumen	929.81(8) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Berechnete Dichte	1.569 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.392 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	452	
Kristallgröße	0.30 x 0.20 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
$\theta$ -Grenzen für Datensammlung	2.59 to 26.00°.	
Indexbereich	-8<=h<=8, -8<=k<=8, -29<=l<=29	
Gemessene Reflexe	9916	
Unabhängige Reflexe	3660 [R(int) = 0.0253]	
Vollständigkeit für $\theta = 26.00^\circ$	99.8 %	
Max. und min. Transmission	0.9619 and 0.8915	
Verfeinerungskorrektur	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter	3660 / 0 / 263	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.004	
R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0407, wR2 = 0.1189	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0458, wR2 = 0.1233	
Restelektronendichte	0.659 and -0.390 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung 320; U(Åq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U<sub>ij</sub>-Tensors

	x	y	z	U(Åq)
C(1)	13508(4)	10596(4)	6045(1)	21(1)
C(2)	15462(4)	10240(4)	5743(1)	19(1)
C(3)	17223(4)	8056(4)	5715(1)	21(1)
C(4)	17041(4)	6222(4)	5981(1)	23(1)
C(5)	15110(4)	6562(4)	6286(1)	22(1)
C(6)	13326(4)	8749(4)	6319(1)	20(1)
C(7)	11141(4)	9180(4)	6613(1)	20(1)

## Anhang

---

C(8)	9259(3)	7389(3)	7150(1)	18(1)
C(9)	9697(4)	4946(4)	7311(1)	23(1)
C(10)	9703(4)	4634(3)	7955(1)	21(1)
C(11)	8031(3)	6994(3)	8125(1)	17(1)
C(12)	8435(3)	8685(3)	7699(1)	16(1)
C(13)	6065(3)	10703(4)	7618(1)	20(1)
C(14)	5579(3)	7641(4)	7983(1)	19(1)
C(15)	8257(4)	7186(4)	8756(1)	21(1)
C(16)	6560(4)	9336(4)	9005(1)	21(1)
C(17)	7148(4)	11011(4)	9089(1)	29(1)
C(18)	5665(5)	12937(4)	9343(1)	34(1)
C(19)	3577(4)	13174(4)	9509(1)	30(1)
C(20)	2893(4)	11589(4)	9433(1)	28(1)
C(21)	4407(4)	9659(4)	9179(1)	25(1)
Cl(1)	15642(1)	12550(1)	5401(1)	26(1)
Cl(2)	19689(1)	7596(1)	5346(1)	30(1)
F	2128(3)	15054(3)	9769(1)	43(1)
O(1)	9392(3)	10944(3)	6560(1)	25(1)
O(2)	11346(2)	7319(2)	6930(1)	20(1)
O(3)	9893(2)	9450(3)	7880(1)	21(1)
O(4)	4533(2)	9719(3)	7699(1)	22(1)
O(5)	4597(3)	6538(3)	8093(1)	26(1)

---

### Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung 320

---

C(1)-C(2)	1.385(3)
C(1)-C(6)	1.393(3)
C(2)-C(3)	1.384(3)
C(2)-Cl(1)	1.725(2)
C(3)-C(4)	1.378(3)
C(3)-Cl(2)	1.733(2)
C(4)-C(5)	1.378(3)
C(5)-C(6)	1.392(3)
C(6)-C(7)	1.496(3)
C(7)-O(1)	1.206(3)
C(7)-O(2)	1.339(3)
C(8)-O(2)	1.444(2)

---

C(8)-C(9)	1.531(3)
C(8)-C(12)	1.573(3)
C(9)-C(10)	1.521(3)
C(10)-C(11)	1.529(3)
C(11)-C(14)	1.524(3)
C(11)-C(15)	1.536(3)
C(11)-C(12)	1.550(3)
C(12)-O(3)	1.397(2)
C(12)-C(13)	1.522(3)
C(13)-O(4)	1.452(3)
C(14)-O(5)	1.203(3)
C(14)-O(4)	1.346(3)
C(15)-C(16)	1.511(3)
C(16)-C(17)	1.389(3)
C(16)-C(21)	1.394(3)
C(17)-C(18)	1.382(4)
C(18)-C(19)	1.366(4)
C(19)-F	1.363(3)
C(19)-C(20)	1.371(4)
C(20)-C(21)	1.389(3)
C(2)-C(1)-C(6)	119.70(19)
C(3)-C(2)-C(1)	119.94(19)
C(3)-C(2)-Cl(1)	121.13(17)
C(1)-C(2)-Cl(1)	118.93(16)
C(4)-C(3)-C(2)	120.6(2)
C(4)-C(3)-Cl(2)	119.16(17)
C(2)-C(3)-Cl(2)	120.29(17)
C(3)-C(4)-C(5)	119.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)	120.3(2)
C(5)-C(6)-C(1)	119.6(2)
C(5)-C(6)-C(7)	121.94(19)
C(1)-C(6)-C(7)	118.33(19)
O(1)-C(7)-O(2)	124.0(2)
O(1)-C(7)-C(6)	124.7(2)
O(2)-C(7)-C(6)	111.24(18)
O(2)-C(8)-C(9)	108.32(16)
O(2)-C(8)-C(12)	112.10(16)
C(9)-C(8)-C(12)	107.55(17)

---

C(10)-C(9)-C(8)	106.05(17)
C(9)-C(10)-C(11)	103.90(17)
C(14)-C(11)-C(10)	111.89(17)
C(14)-C(11)-C(15)	110.45(17)
C(10)-C(11)-C(15)	111.58(17)
C(14)-C(11)-C(12)	100.74(16)
C(10)-C(11)-C(12)	105.50(17)
C(15)-C(11)-C(12)	116.19(17)
O(3)-C(12)-C(13)	108.46(16)
O(3)-C(12)-C(11)	116.15(16)
C(13)-C(12)-C(11)	103.21(16)
O(3)-C(12)-C(8)	114.12(16)
C(13)-C(12)-C(8)	111.23(17)
C(11)-C(12)-C(8)	103.13(16)
O(4)-C(13)-C(12)	104.55(16)
O(5)-C(14)-O(4)	121.12(19)
O(5)-C(14)-C(11)	127.90(19)
O(4)-C(14)-C(11)	110.98(17)
C(16)-C(15)-C(11)	118.09(17)
C(17)-C(16)-C(21)	118.1(2)
C(17)-C(16)-C(15)	120.5(2)
C(21)-C(16)-C(15)	121.4(2)
C(18)-C(17)-C(16)	121.4(2)
C(19)-C(18)-C(17)	118.4(2)
F-C(19)-C(18)	118.4(2)
F-C(19)-C(20)	118.7(2)
C(18)-C(19)-C(20)	122.9(2)
C(19)-C(20)-C(21)	118.1(2)
C(20)-C(21)-C(16)	121.2(2)
C(7)-O(2)-C(8)	116.29(16)
C(14)-O(4)-C(13)	110.78(15)

---

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA} \times 10^3$ ) für Verbindung 320; der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	21(1)	20(1)	21(1)	-3(1)	-2(1)	-8(1)
C(2)	24(1)	20(1)	16(1)	1(1)	-2(1)	-13(1)
C(3)	20(1)	24(1)	20(1)	-5(1)	1(1)	-11(1)
C(4)	22(1)	19(1)	24(1)	-3(1)	1(1)	-9(1)
C(5)	25(1)	20(1)	22(1)	-1(1)	-1(1)	-12(1)
C(6)	21(1)	23(1)	17(1)	-2(1)	0(1)	-11(1)
C(7)	23(1)	21(1)	18(1)	-2(1)	0(1)	-12(1)
C(8)	17(1)	19(1)	20(1)	-2(1)	2(1)	-9(1)
C(9)	25(1)	19(1)	27(1)	-3(1)	1(1)	-12(1)
C(10)	19(1)	16(1)	26(1)	1(1)	-2(1)	-7(1)
C(11)	13(1)	18(1)	20(1)	0(1)	-1(1)	-9(1)
C(12)	15(1)	17(1)	18(1)	-1(1)	-1(1)	-10(1)
C(13)	17(1)	17(1)	26(1)	0(1)	1(1)	-8(1)
C(14)	16(1)	22(1)	20(1)	-1(1)	-1(1)	-10(1)
C(15)	19(1)	24(1)	19(1)	2(1)	-2(1)	-10(1)
C(16)	24(1)	24(1)	15(1)	2(1)	-2(1)	-12(1)
C(17)	36(1)	39(1)	21(1)	-4(1)	5(1)	-25(1)
C(18)	54(2)	34(1)	24(1)	-6(1)	4(1)	-29(1)
C(19)	39(1)	24(1)	18(1)	-4(1)	-3(1)	-7(1)
C(20)	22(1)	34(1)	23(1)	-3(1)	-2(1)	-9(1)
C(21)	26(1)	26(1)	24(1)	-1(1)	-3(1)	-13(1)
Cl(1)	29(1)	22(1)	30(1)	3(1)	2(1)	-15(1)
Cl(2)	24(1)	30(1)	38(1)	-7(1)	10(1)	-14(1)
F	49(1)	33(1)	36(1)	-15(1)	-3(1)	-6(1)
O(1)	23(1)	21(1)	29(1)	1(1)	3(1)	-9(1)
O(2)	17(1)	20(1)	21(1)	1(1)	3(1)	-9(1)
O(3)	16(1)	21(1)	29(1)	-7(1)	2(1)	-11(1)
O(4)	14(1)	22(1)	30(1)	4(1)	-3(1)	-8(1)
O(5)	22(1)	30(1)	34(1)	2(1)	-2(1)	-18(1)

---

Wasserstoffkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für  
Verbindung 320

---

	x	y	z	U(eq)
H(1)	12298	12093	6065	25
H(4)	18244	4726	5954	27
H(5)	14995	5300	6474	26
H(8)	8044	8137	6853	22
H(9A)	8483	4705	7156	28
H(9B)	11182	3854	7159	28
H(10A)	11244	4127	8107	25
H(10B)	9187	3508	8094	25
H(13A)	5766	11797	7900	24
H(13B)	5892	11493	7233	24
H(15A)	8165	5893	8976	25
H(15B)	9800	6993	8817	25
H(17)	8601	10829	8970	35
H(18)	6087	14068	9402	40
H(20)	1427	11804	9550	34
H(21)	3967	8539	9122	30
H(3)	11235	8384	7893	31

---

Die Kristallstrukturen von den Verbindungen 269, 276 und 320 wurden von Dr. Jonathan O. Bauer im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Strohmann an der Technischen Universität Dortmund gelöst.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Dortmund, den 6. Oktober, 2014.

Peter Schröder

**Peter Schröder**  
***Curriculum Vitae***

**Persönliche Daten**

---

<b>Name</b>	Peter Schröder
<b>Geburtsdatum</b>	27.06.1982
<b>Geburtsort</b>	Herford
<b>Nationalität</b>	deutsch

**Ausbildung**

---

**02.2010 – 10.2014**

**Promotion**

„Synthese und biologische Evaluierung von  
neurotrophen Substanzkollektionen“  
*Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie*  
Betreuer: Prof. Dr. H. Waldmann

**09.2009 – 11.2009**

**Wissenschaftlicher Angestellter**

Universität Bielefeld  
Arbeitsgruppe Prof. Dr. N. Sewald

**02.2009 – 08.2009**

**Diplomarbeit**

„Funktionalisierung von Kinaseinhibitoren für die  
aktivitätsbasierte Proteomik“  
Universität Bielefeld  
Betreuer: Prof. Dr. N. Sewald

**10.2003 – 08.2009**

**Studium der Chemie**

Universität Bielefeld

**07.2002 – 04.2003**

**Zivildienst**

Mathilden-Hospital Herford

**08.1999 – 07.2002**

**Abitur**

Friedrichs-Gymnasium Herford

**07.1993 – 08.1999**

**Realschulabschluss**

Geschwister-Scholl-Realschule Herford